

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.9.05

# 猪内服和静脉给予多西环素的药代动力学研究

魏丽娟<sup>1,2</sup>, 刘欣<sup>1,2</sup>, 贾兴<sup>1,2\*</sup>, 耿志霞<sup>1,2</sup>, 宋婷婷<sup>1,2</sup>, 瞿红颖<sup>1,2</sup>, 魏占勇<sup>1,2</sup>, 曹兴元<sup>3</sup>

(1.河北远征药业有限公司, 石家庄 050041; 2.河北省兽药工程技术研究中心, 石家庄 050041; 3.中国农业大学, 北京 100083)

[收稿日期] 2017-04-13 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 09-0024-06 [中图分类号] S859.796

**[摘要]** 以 10 mg/kg 体重的剂量研究猪内服盐酸多西环素饮水剂的药动学特征, 采用超高效液相色谱-串联质谱法, 测定猪内服与静脉给予多西环素的血浆浓度, Winnolin 软件进行分析。猪单次内服多西环素饮水剂型水溶液后,  $MRT_{last}$  为  $(12.82 \pm 3.34)$  h,  $T_{1/2}$  为  $(11.65 \pm 4.80)$  h,  $T_{max}$  为  $(4.13 \pm 1.89)$  h,  $C_{max}$  为  $(0.87 \pm 0.48)$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $AUC_{last}$  为  $(11.07 \pm 4.19)$   $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。静脉注射 10 mg/kg 体重多西环素水溶液后,  $AUC_{last}$  为  $(33.34 \pm 8.03)$   $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $T_{1/2}$  为  $(5.68 \pm 1.32)$  h,  $MRT_{last}$  为  $(7.98 \pm 0.56)$  h。结果表明多西环素饮水剂水溶液的绝对生物利用度为 33.2%。猪内服多西环素饮水剂后, 具有体内吸收速度较快, 达峰时间短, 消除较慢, 血中平均滞留时间较长等特点。

**[关键词]** 多西环素饮水剂; 超高效液相色谱-串联质谱; 药代动力学; 猪

## Pharmacokinetics of Doxycycline in Swine after Oral and Intravenous Administration

WEI Li-juan<sup>1,2</sup>, LIU Xin<sup>1,2</sup>, JIA Xing<sup>1,2\*</sup>, GENG Zhi-xia<sup>1,2</sup>, SONG Ting-ting<sup>1,2</sup>, QU Hong-ying<sup>1,2</sup>,WEI Zhan-yong<sup>1,2</sup>, CAO Xing-yuan<sup>3</sup>

(1. Hebei Yuanzheng Pharmaceutical Co., Ltd, Shijiazhuang 050041, China; 2. Hebei Engineering Research Center of Veterinary,

Shijiazhuang 050041, China; 3. China Agricultural University, Beijing 100083, China)

Corresponding author: JIA Xing, E-mail: jiaxing19881207@163.com

**作者简介:** 魏丽娟, 高级工程师, 从事兽药基础研究与开发工作。E-mail: yuanchengcheng@sina.com

- gene knock-in mouse model reveals that protein interactions and not enzymatic activity mediate MIF-dependent growth regulation [J]. Molecular and cellular biology, 2009, 29(7): 1922-1932.
- [16] Jenkins M C, O'Brien C N, Murphy C, et al. Antibodies to the ventral disc protein  $\delta$ -giardin prevent in vitro binding of Giardia lamblia trophozoites [J]. Journal of Parasitology, 2009, 95(4): 895-899.
- [17] Jenkins M C, Tuo W, Feng X, et al. Neospora caninum: cloning and expression of a gene coding for cytokine-inducing profilin [J]. Experimental parasitology, 2010, 125(4): 357-362.
- [18] Bernacchi S, Mercenne G, Tournaire C, et al. Importance of the proline-rich multimerization domain on the oligomerization and nucleic acid binding properties of HIV-1 Vif [J]. Nucleic acids research, 2010, 39(6): 2404-2415.
- [19] Sommerville J A, Schmidt M F H, Yun J, et al. The development of fairness expectations and prosocial behavior in the second year of life [J]. Infancy, 2013, 18(1): 40-66.
- [20] Alam A, Goyal M, Iqbal M S, et al. Cysteine-3 and cysteine-4 are essential for the thioredoxin-like oxidoreductase and antioxidant activities of Plasmodium falciparum macrophage migration inhibitory factor [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2011, 50(11): 1659-1668.
- [21] Arnoys E J, Wang J L. Dual localization: proteins in extracellular and intracellular compartments [J]. Acta histochemica, 2007, 109(2): 89-110.

(编辑:陈希)

**Abstract:** The study was designed to investigate the pharmacokinetic characteristics of doxycycline drinking water in swine at a dose of 10 mg/kg bodyweight. The plasma concentration of drug in swine after oral and intravenous administration determined by UPLC-MS/MS and the pharmacokinetics were calculated by Winnolin software.  $MRT_{last} = (12.82 \pm 3.34) \text{ h}$ ,  $T_{1/2} = (11.65 \pm 4.80) \text{ h}$ ,  $T_{max} = (4.13 \pm 1.89) \text{ h}$ ,  $C_{max} = (0.87 \pm 0.48) \mu\text{g/mL}$ ,  $AUC_{last} = (11.07 \pm 4.19) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ . Intravenous injection at a dose of 10 mg/kg body weight of doxycycline aqueous solution,  $AUC_{last} = (33.34 \pm 8.03) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $T_{1/2} = (5.68 \pm 1.32) \text{ h}$ ,  $MRT_{last} = (7.98 \pm 0.56) \text{ h}$ . The absolute bioavailability of the doxycycline solution was 33.2%. These results indicated that the doxycycline drinking water after oral in swine was absorbed faster, and had a shorter peak time, slower elimination and longer average blood retention time.

**Key words:** doxycycline drinking water; UPLC-MS/MS; pharmacokinetics; swine

多西环素是一种半合成的四环素类抗生素。其作用机制为抑制核糖体的蛋白质合成,主要是与细菌核蛋白体的 30S 小亚基的结合。多西环素是一种广谱抗生素,它对大多数革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、需氧菌和厌氧菌均有效,尤其是对引起猪呼吸系统感染的多杀性巴氏杆菌和猪肺炎支原体有效<sup>[1-3]</sup>。目前国内外已有盐酸多西环素在猪体内的药代动力学研究<sup>[4-5]</sup>,而国内多为对盐酸多西环素注射液的研究<sup>[6-7]</sup>。本研究对多西环素饮水剂进行猪的内服给药药代动力学研究,同时为获取该制剂的内服给药后的生物利用度,进行了静脉注射多西环素的药代动力学试验,研究结果将对多西环素制剂在临床上的合理应用提供科学依据。

## 1 材料与方法

**1.1 试验药品** 多西环素对照品(130485),含量 85.2%,中国兽医药品监察所提供;多西环素饮水剂(规格:100 g : 50 g,批号 120518),河北远征药业有限公司提供;乙腈、甲酸,色谱纯级;乙二胺四乙酸二钠(EDTA-2Na),分析纯级。

**1.2 仪器设备** 液相色谱-串联质谱仪(配电喷雾离子源,美国 Waters 公司);分析天平(CPA225D,感量 0.00001 g,赛多利斯科学仪器有限公司);天平(JJ500,感量 0.01 g,常熟市双杰测试仪器厂);组织匀浆机(AM-2,日本 Nissei 公司);高速冷冻离心机(5804R,德国 Eppendorf 公司);涡旋混合器(HQ-60-II,北方同正生物技术发展有限公司);固相萃取装置(美国 Waters 公司);氮吹仪(N-Evap112,美国 Organomation Associates 公司);Oasis HLB 固

相萃取柱(3cc/60 mg,美国 Waters 公司)。

**1.3 主要试剂** 多西环素标准贮备液(1 mg/mL):准确称取含 10 mg 多西环素的对照品,于 10 mL 容量瓶中,用乙腈溶解并定容,配制成浓度为 1 mg/mL 的多西环素标准贮备液。-20 ℃ 以下保存,有效期 6 个月。

多西环素标准工作液(10、100  $\mu\text{g/mL}$ ):取 1 mg/mL 多西环素标准贮备液适量,于 10 mL 容量瓶中,用乙腈稀释并定容,分别配制成浓度为 10  $\mu\text{g/mL}$  及 100  $\mu\text{g/mL}$  的标准工作液。-20 ℃ 以下保存,有效期 6 个月。

**1.4 试验动物** 健康三元杂交猪 16 头(雌雄各半,75 d,海淀区苏家坨周春生养猪场),体重 30~35 kg,自由饮水,饲喂不含任何药物的饲料,每天定时饲喂三次。给药前饲喂适应 2 周。

**1.5 给药和血样采集** 试验选择 16 头猪,随机分成两组,每组 8 只,给药前禁食 12 h,并称量体重。8 头猪以 10 mg/kg 体重剂量经口单次给予多西环素饮水剂水溶液,另外 8 头猪以 10 mg/kg 体重剂量经耳缘静脉注射给予多西环素水溶液,给药时间控制在 30 s 左右。内服给药后分别在 0.16、0.33、0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48 h 于前腔静脉采血 5 mL,置于肝素化抗凝采血管中,3800 r/min 离心 10 min,吸取上层血浆放在聚丙烯管中,密封,避光,-80 ℃ 短时保存待用。耳缘静脉给药后 0.08、0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8、10、12、24、30 h 于前腔静脉采血 5 mL,处理同上。

1.6 检测方法

1.6.1 样品提取 称取试料 500 μL,于 10 mL 离心管中,加入 5 mL 0.2 M EDTA-2Na,10000 r/min 2 ℃离心 10 min。取上清液备用。

1.6.2 净化 Oasis HLB 固相萃取柱依次用甲醇 1 mL 和水 1 mL 活化,取备用液过柱,再用水 1 mL 淋洗,用乙腈-水溶液(90-10, V/V)2 mL 洗脱。洗脱液 35 ℃水浴氮气吹至小于 300 μL,加入含 0.1% 甲酸的水溶液定容至 500 μL,涡动 1 min 复溶,14000 r/min 离心 10 min,过滤膜后供液相色谱-串联质谱测定。

1.6.3 液相色谱条件 色谱柱:BEH C18(50 mm×2.1 mm,粒径 1.7 μm);流动相:A 相为 0.1%甲酸水溶液,B 相为 0.1%甲酸乙腈溶液;进样量 10 μL;流速 0.3 mL/min;柱温 30 ℃;梯度洗脱程序见表 1。

表 1 梯度洗脱程序

| Tab1 Gradient elution program |                            |     |     |
|-------------------------------|----------------------------|-----|-----|
| 时间/min                        | 流速/(mL·min <sup>-1</sup> ) | A/% | B/% |
| 0                             | 0.3                        | 90  | 10  |
| 1.0                           | 0.3                        | 5   | 95  |
| 1.5                           | 0.3                        | 5   | 90  |
| 1.6                           | 0.3                        | 90  | 10  |
| 3.0                           | 0.3                        | 90  | 10  |

1.6.4 质谱条件 离子源:电喷雾离子源;扫描方式:正离子扫描;检测方式:多反应监测。电离电压:3.0 kV;源温:100 ℃;雾化温度:350 ℃;锥孔气流速:30 L/h;雾化气流速:600 L/h;测试药物定性、定量离子对及对应的锥孔电压、碰撞能量见表 2。

表 2 多西环素的定性、定量离子及锥孔电压、碰撞能量

| Tab 2 Qualitative,quantitative ion and cone voltage,collision energy of doxycycline |             |            |        |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|--------|--------|
| 药物                                                                                  | 定性离子对(m/z)  | 定量离子对(m/z) | 锥孔电压/V | 碰撞能/eV |
| 多西环素                                                                                | 445.1>412.2 | 529>428.2  | 26     | 24     |
|                                                                                     | 445.1>428.2 |            |        | 19     |

1.7 数据分析 采用 Winnolin6.3 药代学软件中的非房室模型进行分析,计算药代动力学参数。

2 结果与分析

2.1 分析方法的确证

2.1.1 方法特异性 分析不同来源的空白血浆样品,目标化合物的保留时间附近没有杂质干扰,空白样品的特征离子质量色谱图见图 1。

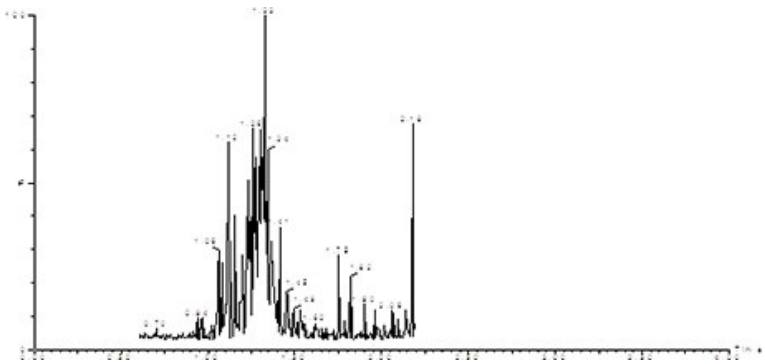


图 1 空白血浆样品特征离子质量色谱图

Fig 1 The characteristic ion mass chromatogram of blank plasma sample

2.1.2 线性范围 盐酸多西环素血浆标准曲线在 0~5000 μg/L 浓度范围内,线性关系良好,得到的回归方程为  $Y = 1792.23X + 1096.79$ , 相关系数  $r = 0.9998 (\geq 0.99)$ 。

2.1.3 准确度和精密度 本方法在 10、100、500 μg/kg 添加浓度水平上的回收率范围为 82.4% ~ 108.3%,批内变异系数  $\leq 10.9\%$ ,批间变异系数  $\leq 5.6\%$ 。具体结果见表 3。

2.1.4 灵敏度 以 3 倍信噪比为方法的检测限,测

得血浆中多西环素的检测限为 2 μg/L。以 10 倍信噪比为方法的定量限,测得血浆中多西环素的定量限为 10 μg/L。

2.2 血药浓度及药代动力学参数 猪单次内服给予 10 mg/kg 多西环素饮水剂水溶液和经耳缘静脉注射 10 mg/kg 多西环素水溶液后,血药浓度-时间数据分别见表 4~表 5。内服给药和静注多西环素后的药-时曲线见图 2~图 3。药代动力学参数如表 6 所示。

表 3 血浆中多西环素添加回收试验结果

Tab 3 The results of doxycycline recovery in plasma

| 添加浓度<br>/(μg·kg <sup>-1</sup> ) |       | 回收率/% |       |       |       | 批内平均<br>回收率/% | 批内变异<br>系数(n=5,%) | 批间平均<br>回收率/% | 批间变异系数<br>(n=15,%) |
|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------|-------------------|---------------|--------------------|
| 10                              | 103.5 | 82.4  | 102.9 | 106.6 | 105.8 | 100.2         | 10.1              |               |                    |
|                                 | 102.5 | 102.5 | 103.4 | 102.1 | 103.2 | 102.8         | 0.6               | 101.9         | 5.6                |
|                                 | 101.3 | 99.1  | 104.3 | 105.3 | 104.1 | 102.8         | 2.5               |               |                    |
| 100                             | 85.7  | 105.6 | 103.3 | 101.3 | 98.2  | 98.8          | 7.9               |               |                    |
|                                 | 98.0  | 99.1  | 99.4  | 101.1 | 102.1 | 99.9          | 1.6               | 98.8          | 4.5                |
|                                 | 96.5  | 99.2  | 97.5  | 97.2  | 97.5  | 97.6          | 1.0               |               |                    |
| 500                             | 104.8 | 108.3 | 108.1 | 104.4 | 102.5 | 105.6         | 2.4               |               |                    |
|                                 | 98.2  | 102.5 | 103.0 | 103.9 | 105.1 | 102.6         | 2.5               | 104.3         | 2.4                |
|                                 | 102.3 | 106.5 | 104.0 | 104.9 | 106.0 | 104.7         | 1.6               |               |                    |

表 4 猪内服给予多西环素水溶液后随时间变化的血药浓度(ng/mL)(n=8)

Tab 4 The time-varying plasma concentration of doxycycline in swine after oral administration(ng/mL)(n=8)

| 编号  | 0.16 h | 0.33 h | 0.5 h | 1 h   | 2 h    | 3 h    | 4 h    | 6 h    | 8 h    | 10 h  | 12 h  | 24 h  | 36 h | 48 h |
|-----|--------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|------|------|
| 1#  | 10.7   | 25.4   | 51.3  | 181.3 | 483.7  | 603.4  | 541.3  | 483.9  | 338.4  | 265.1 | 276.1 | 90.1  | 35.9 | 22.2 |
| 2#  | 7.6    | 16.7   | 31.3  | 63.5  | 669.0  | 761.6  | 981.5  | 1098.4 | 1168.6 | 873.4 | 975.0 | 145.1 | 47.6 | 32.1 |
| 3#  | 170.8  | 66.5   | 66.4  | 76.4  | 408.8  | 862.2  | 658.3  | 444.3  | 403.3  | 292.4 | 266.0 | 101.3 | 50.8 | 42.8 |
| 4#  | 21.4   | 49.7   | 65.9  | 532.0 | 1345.6 | 1675.0 | 1007.5 | 873.7  | 576.5  | 494.0 | 375.5 | 77.4  | 42.8 | 31.7 |
| 5#  | 30.5   | 102.9  | 132.1 | 152.0 | 808.0  | 1025.3 | 1017.4 | 843.2  | 882.0  | 579.8 | 456.3 | 123.8 | 28.9 | 17.5 |
| 6#  | 12.4   | 54.8   | 36.2  | 53.1  | 258.5  | 283.5  | 256.7  | 281.2  | 226.9  | 242.9 | 214.0 | 242.3 | 61.6 | 49.3 |
| 7#  | 32.8   | 111.5  | 139.4 | 162.2 | 862.1  | 1020.7 | 1071.8 | 804.0  | 866.9  | 574.8 | 446.0 | 131.1 | 26.0 | 15.0 |
| 8#  | 10.8   | 48.8   | 27.4  | 39.2  | 197.7  | 211.8  | 205.3  | 245.4  | 146.6  | 177.3 | 165.0 | 177.3 | 47.1 | 34.9 |
| 平均值 | 37.1   | 59.5   | 68.8  | 157.5 | 629.2  | 805.4  | 717.5  | 634.3  | 576.2  | 437.5 | 396.7 | 136.1 | 42.6 | 30.7 |
| 标准差 | 54.8   | 33.5   | 43.9  | 160.9 | 376.9  | 466.2  | 354.3  | 311.6  | 362.9  | 235.6 | 256.2 | 53.5  | 11.8 | 12.0 |

表 5 猪静脉注射多西环素水溶液后随时间变化的血药浓度 (ng/mL) (n=8)

Tab 5 The time-varying plasma concentration of doxycycline aqueous solution in swine after intavenous administration (ng/mL) (n=8)

| 编号  | 0.08 h  | 0.25 h  | 0.5 h   | 0.75 h  | 1 h     | 2 h     | 4 h     | 6 h     | 8 h     | 10 h    | 12 h    | 24 h   | 30 h   |
|-----|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|
| 1#  | 5931.1  | 4118.5  | 3650    | 3640.1  | 3297.7  | 3914.9  | 3286.1  | 2701.9  | 2230.9  | 1979.5  | 1011.1  | 692.3  | 343.7  |
| 2#  | 4785.5  | 3939    | 3754.2  | 3678.7  | 3214    | 3086    | 2043.3  | 2537.8  | 2037.1  | 1667.2  | 1061.9  | 285.9  | 141.7  |
| 3#  | 5497.3  | 4410.8  | 4019    | 3494    | 3689.2  | 2731.9  | 2261.7  | 1834.1  | 1674.5  | 2185.4  | 1553.2  | 353.3  | 165.5  |
| 4#  | 4178.7  | 2707    | 2164.6  | 1898.7  | 2278.2  | 1847.7  | 1576.4  | 1377.4  | 1175.7  | 971.4   | 784.2   | 128.1  | 60.8   |
| 5#  | 3007.9  | 2326.8  | 2003.2  | 1960    | 1872.8  | 1615.6  | 1437.5  | 1195.2  | 1335.4  | 1032.1  | 1069.4  | 135.9  | 64.4   |
| 6#  | 4397.7  | 2871.4  | 2601.3  | 2145.6  | 1992.4  | 2606.5  | 2180    | 1627.5  | 1544.9  | 908.8   | 660.7   | 218.9  | 90.9   |
| 7#  | 5241.2  | 3948.8  | 3454.5  | 2991.2  | 3341.7  | 2637    | 2371.1  | 1853.6  | 1599.2  | 1392.6  | 1160.8  | 192.2  | 91.7   |
| 8#  | 4076.5  | 3380.2  | 2718.5  | 2769.5  | 2147.3  | 2369.1  | 1968.1  | 1612.5  | 1829.6  | 1479.8  | 1442.3  | 189.8  | 101.3  |
| 平均值 | 4639.49 | 3462.81 | 3045.66 | 2822.23 | 2729.16 | 2601.09 | 2140.53 | 1842.50 | 1678.41 | 1452.10 | 1092.95 | 274.55 | 132.50 |
| 标准差 | 928.69  | 756.87  | 769.90  | 750.17  | 724.40  | 714.37  | 564.85  | 528.70  | 348.72  | 473.45  | 299.73  | 184.61 | 92.53  |

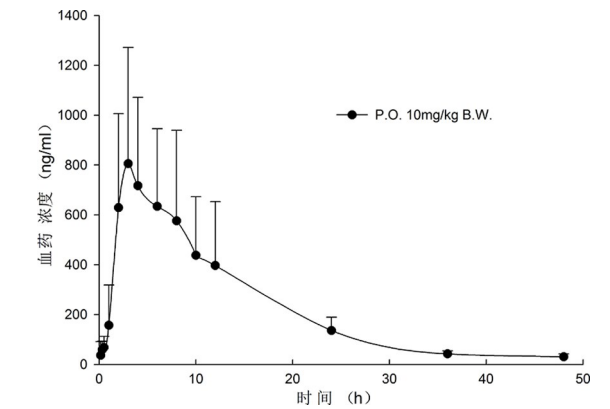


图 2 猪内服多西环素饮水剂后药-时曲线

Fig 2 The drug plasma concentration-time curve of doxycycline drinking water after oral administration

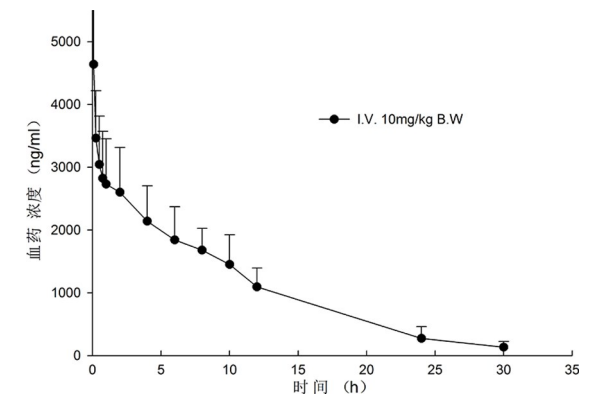


图 3 猪静注多西环素水溶液后药-时曲线

Fig 3 The drug plasma concentration-time curve of doxycycline aqueous solution in swine after intravenous administration

表 6 药代动力学参数

Tab 6 Pharmacokinetic parameters

| 药动学参数                                      | 内服多西环素<br>饮水剂 | 静注多西环素<br>水溶液 |
|--------------------------------------------|---------------|---------------|
| $AUC_{last}/(\mu g \cdot h \cdot mL^{-1})$ | 11.0±4.19     | 33.3±8.03     |
| $T_{1/2}/h$                                | 11.65±4.80    | 5.68±1.32     |
| $MRT_{last}/h$                             | 12.82±3.34    | 7.98±0.56     |
| $T_{max}/h$                                | 4.13±1.89     | —             |
| $C_{max}/(\mu g \cdot mL^{-1})$            | 0.87±0.48     | —             |

3 讨论与小结

3.1 生物利用度 将内服给药后药-时曲线下

积( $AUC_{last}$ )与静脉注射后药-时曲线下面积( $AUC_{last}$ )的平均值进行比较,经公式 $F = (Dose_{i.v.}/Dose_{p.o.}) \times (AUC_{last\ p.o.}/AUC_{last\ i.v.})$ 计算多西环素饮水剂水溶液的绝对生物利用度为 33.20%,说明多西环素饮水剂单次内服给药吸收一般。李伟等<sup>[8]</sup>通过肌注以 20 mg/kg 体重给予猪多西环素注射液,获得的绝对生物利用度为 52.2%~63.5%,说明猪给予多西环素后绝对生物利用度均较低。

3.2 药动学特征 本研究给猪单次内服 10 mg/kg 体重多西环素饮水剂型水溶液后得到的药代动力

学参数说明多西环素在猪体内吸收速度较快,达峰时间短,消除较慢,血中平均滞留时间较长。国外 K.Baert<sup>[9]</sup>等研究报道了 75% 的多西环素制剂在猪体内药代动力学及生物利用度,健康猪单剂量内服多西环素 (10.5 mg/kg),其药物动力学特征符合一级吸收二室开放模型,  $T_{1/2\alpha}$  为 0.77 h,  $V_d$  为  $0.97 \pm 0.77$  L/kg。  $T_{1/2\beta}$  为 2.9 h,  $T_{max}$  为  $2.30 \pm 1.22$  h,  $C_{max}$  为  $1.52 \pm 0.62$   $\mu\text{g/mL}$ , MRT 为  $7.36 \pm 2.68$  h。翟克影等<sup>[10]</sup>研究,对猪单次口服 5 mg/kg 体重剂量的盐酸多西环素后,  $T_{1/2\beta}$  为  $6.02 \pm 0.83$  h;  $T_{max}$  为  $5.42 \pm 0.25$  h;  $C_{max}$  为  $1.09 \pm 0.26$   $\mu\text{g/mL}$ 。考虑到本试验结果相关参数的较大变异性和假定多西环素内服给药在上述剂量中具有线性相关性,相关参数与报道的参数类似。

本研究给猪静注 10 mg/kg 体重多西环素水溶液后,结果表明,猪静脉注射多西环素后,药物消除中等。李伟等<sup>[8]</sup>对猪以 20 mg/kg 体重的剂量静脉给予盐酸多西环素注射液,得到的 AUC 为  $141.76 \pm 20.38$   $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $T_{1/2\beta}$  为  $9.44 \pm 2.6$  h,与本试验结果相比,假定多西环素静脉给药存在线性药动学特征,药时曲线下面积与报道的结果相比略低,消除半衰期也短于报道的数据,这可能是由于采用制剂、动物体重和个体差异以及数据处理方法不同导致的。

盐酸多西环素饮水剂相对于注射剂而言,给药更方便,既节省了用药成本,又减少了频繁注射造成的应激反应,在兽药市场具有广阔的前景。本试验对盐酸多西环素饮水剂的药动学特征进行研究,以期为其在兽医临床应用上提供合理依据。

## 参考文献:

- [1] 刘辉旺,刘义明. 多西环素研究进展[J]. 兽医导刊, 2008, (1): 27-29.  
Liu H W, Liu Y M. Advances in Doxycycline [J], Veterinary Orientation, 2008, (1): 27-29.
- [2] 李伟,杨阳. 多西环素的药理学进展及临床应用概述[J]. 广东畜牧兽医科学, 2009, 34(6): 3-5.

- Li W, Yang Y. Pharmacological Progress and Clinical Application of Doxycycline [J]. Guangdong Journal of Animal and Veterinary Science, 2009, 34(6): 3-5.
- [3] 单奇,杨帆. 多西环素在兽医临床上的应用[J]. 兽医导刊, 2009, 148(12): 38-39.  
Shan Q, Yang F. Clinical Application of Doxycycline in Veterinary [J]. Veterinary Orientation, 2009, 148(12): 38-39.
- [4] Prats C, El Korchiq G, Giralt M, et al. PK and PK/PD of Doxycycline in Drinking Water after Therapeutic Use in Pigs [J]. J Vet Pharmacol. Therap, 2005, (28): 525-530.
- [5] Bousquet E, Nouws J, Terlouw P, et al. Pharmacokinetics of Doxycycline in Pigs following Oral Administration in Feed [J]. Vet Res, 1998; 29(5): 475-485.
- [6] 黄耀凌,徐倩,胡海燕,等. 盐酸多西环素注射液在猪体内药代动力学-药效学研究[J]. 中国兽药杂志, 2014, 20(6): 52-57.  
Hang Y L, Xu Q, Hu H Y, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Doxycycline Hydrochloride Injection in Swine after Intramuscular Injection [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2014, 20(6): 52-57.
- [7] 王金花,操继跃,李欣,等. 盐酸多西环素在猪体内的药物动力学及其残留[J]. 中国兽医学报, 2008, 28(11): 1313-1316.  
Wang J H, Cao J Y, Li X, et al. Pharmacokinetics and Residues of Doxycycline Hydrochloride in Pigs [J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2008, 28(11): 1313-1316.
- [8] 李伟,段新华,杨阳,等. 多西环素注射液在猪体内的药动学及生物利用度研究[J]. 华南农业大学学报, 2010, 31(4): 121-123.  
Li W, Duan X H, Yang Y, et al. Pharmacokinetics and Bioavailability of Doxycycline Injection in Pigs [J]. Journal of South China Agricultural University, 2010, 31(4): 121-123.
- [9] Baert K, Croubels S, Gasthuys F, et al. Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of A Doxycycline Formulation (DOXYCYCLINE 75%) in Nonfasted Young Pigs [J]. J Vet Pharmacol Therap, 2000, (23): 45-48.
- [10] 翟克影. 盐酸多西环素可溶性粉在猪体内的药物动力学及残留研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2012.  
Qu K Y. Pharmacokinetics and Residues of Doxycycline Hydrochloride Soluble Powder in Pigs [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2012.