

中药药物动力学研究思路与方法及其在兽医研究领域中的应用

范博文 邓 磊 刘 俊 夏冬梅 陈培源 朱海燕 陈义杰 吴正荣

湖北博大高科生物技术有限公司,湖北黄石 435000;

广东省佛山市顺德区博大生物科技有限公司,广东顺德 528000

摘要 通过对中药药物动力学的研究成果进行总结,分析中药药物动力学研究的特点,对其研究思路与方法进行阐述,并对其在兽医领域上的发展趋势及应用作出展望。

关键词 中药;药物动力学;研究思路与方法;兽医研究;应用

中药药物动力学研究是在西药药物动力学基础上发展起来的一个新领域,将药物动力学的基本原理应用于中药,具有其一般性和特殊性。

中药药物动力学主要是研究中药有效活性成分、组分、单方、复方在机体内的吸收、分布、代谢、排泄等过程的动态变化规律及其在机体内时量-时效关系,并用数学方程式和药动学参数定量地预测这些过程的性质,阐明中药药效的物质基础和作用机理,从而促进中药新药的研发、新制剂的改进和质量控制,并设计和优化中药给药方案,指导临床合理用药。

随着中药现代化研究的不断发展,中药逐渐被很多国家所接受,其研制开发越来越受到国际社会的重视。在药学、临床药理学、药理作用机理研究和新药开发方面,中药的药物动力学显得尤为必要和重要。临床药学研究日益得到重视,现代分析检测手段和设备的大量引入,中药药物动力学的研究也正逐步开展。

1 中药药物动力学的研究概况

由于中药复方化学成分的复杂性、中药药效的多效性和中医临床应用的辩证施治和复方配伍等中医药特色,对中药复方药物动力学研究有别于化学药物的药物动力学研究,具有其特殊性和复杂性。目前,中药药物动力学研究方法尚难以完整地分析中药作用的物质基础,难以全面阐述中药作用的科学内涵^[1],对中药新药研发的促进作用还有限。随着高灵敏度的现代分析仪器和测定方法的应用所带来分析技术的进步和中药药物动力学的研究方法多样化及其创新,中药药物动力学的研究仍然取得了较大的进展。我国中药药物动力学研究始于 1963 年陈琼华教授对大黄的研究^[2],但直到 20 世纪 80 年代之后才得到快速发展,是一门年轻的边缘学科。20 世纪 80 年代,我国药理研究工作者对中药有效成分和单味中药进行了大量的药动学研究,到 20 世纪 90 年代,中药的药动学研究重点转向了中药

收稿日期:2015-05-16

范博文,男,1985 年生,硕士,技术工程师,研究方向:新型中兽药开发与产业化。

[40] KALYANI G A,ASHOK PURNIMA,TARANALLI A D,et al. Anti-inflammatory and *in vitro* antioxidant activity of *Desmodium triquetrum* (L.)[J].Indian Journal of Pharmacology,2011,43 (6):740-744.

[41] MAGIELSE JOANNA,ARCORACI TERESITA,BREYNAERT

ANNE-LIES,et al. Antihepatotoxic activity of a quantified *Desmodium adscendens* decoction and D-pinitol against chemically-induced liver damage in rats[J].Journal of Ethnopharmacology,2013,146(1):250-256.

复方,研究了一大批中药复方和中成药的药物动力学特征,提出了很多新方法和新理论,为近些年中药药物动力学研究提供了一定的理论依据,推动中药药动学向更深更高水平发展。

中药复方以中医药理论为指导,是根据具体病症运用辩证施治和方剂配伍原则而组成。中药复方药动学研究的指导思想是要遵循中医药整体观,中药复方有效成分复杂多样,其药效不是单味药的药效简单地相加或毒性相减,这种作用是多靶点的霰弹作用,各种化学成分相互协同或相互拮抗进行整体调节,发挥中药的药效。同时,中药复方是一个庞杂的化学成分系统,多层次、多途径、多靶点的作用来发挥药效。中药复方药动学的进一步发展有赖于现代科学的研究方法、科学技术和精密的分析仪器。将中医药整体观和现代科学辩证地统一,应用于中药复方在机体内药物动力学过程的研究,以达到全面阐述其作用机理和赋予其现代科学内涵的目的。

2 中药药物动力学的研究思路

药物在机体内的吸收、分布、代谢、排泄等过程,是一种动态的过程,这种动态变化的过程影响了药物在其作用靶组织的浓度。药物必须在其作用靶组织达到一定的浓度,才能产生相应的药理效应。中药的药物动力学研究区别于化学药物的药动学研究,主要在于中药复方化学成分复杂多样,相互间易产生较大的干扰,有效药物成分难以确定,进入机体后经吸收、分布、代谢等一系列复杂微妙的过程,可能生物转化成其他形式的药物,而以原有形式存在。

根据中药在机体内吸收、代谢等特点以及对其研究的不同目的,有学者将中医药理论和化药药物动力学理论相结合,提出了证治药物动力学、血清药理学、中药胃肠道药动学、中药指纹图谱药物动力学、药物动力学与药效动力学(PK-PD)结合等多种适用于中药研究的理论和学说,对中药相关领域研究思路的开拓,具有重要的指导和启发意义。

2.1 证治药动学

“证治药动学”假说是由黄熙等^[9]于 20 世纪 90 年代提出来的,其具有辩证药动学和复方药动学两部分。辩证论治是中医理论的精髓,辩证药动学基于中医证型,研究“证”与药动学的关系、变化规律等,具有浓厚的中医特色,其描述和区分疾病的发

生与发展的病理学过程,而在人群和不同疾病中,辩证药动学具有广泛的统一性。同一药物在不同的证型中人体内或动物模型的药物动力学参数存在差异性,经用辩证论治之后,这种差异是可以缩小或消除的。在复方药动学理论中,药物根据君臣佐使原则组合形成复方,复方药动学参数受到组方原则和剂量的改变的影响,且与临床疗效和毒副作用有着密切的关系,对某些中医基础理论的诠释和验证,具有重要的意义。由于复方药动学在研究方法上无法区分血药浓度法和非血药浓度法,黄熙^[9]于 1997 年将其修正为“复方效应成分动力学”,可明确地描述为复方在体内的活性或毒性成分动力学。任平等^[9]研究了四君子汤对脾虚大鼠胃动素及川芎嗪的药物动力学特征的影响,初步探讨了“证”、“辩证施治”与药动学之间的关系,杨祖贻等^[9]分别测定了健康和血虚模型小鼠口服芍药复方后血液中芍药苷的浓度,研究了血虚证与白芍有效成分芍药苷的药代动力学的关系,这些都为“证治药动学”假说提供了科学的理论支撑依据。

2.2 血清药理学

中药血清药理学是用含有药物的血清来代替中药及中药复方粗提物进行研究的体外药理实验方法,由日本学者田代真一等于 20 世纪 80 年代末在探讨汉方药研究体系过程中提出来的。该方法是在动物经口给药后,在一定时间采集血样,分离血清,用含有药物的血清测定生物活性。国内学者在近年对此方法进行了深入的探讨,并将其应用于中药复方药动学研究之中。马俊等^[9]用该方法对头风饮的药物动力学进行了研究,以抑制血小板 5-HT 为指标,结果显示头风饮属一级动力学清除的一房室模型。宋钰等^[9]以含黄芩苷药物的血清对大鼠 PC12 细胞氧化损伤的保护作用作为药效指标,研究黄芩苷在动物机体内药物动力学和药效学过程的相关性,并建立黄芩苷 PK-PD 结合模型,结果显示效应的时效关系与血清黄芩苷的量效关系是呈正相关的,这为临床合理给药提供理论依据。

利用血清药动学方法研究中药复方药物动力学具有多个优点:对同批试验分离的含药血清观察多项药理学指标,可求出多个药理效应的药物动力学参数;指标观察易于控制;同步测定含药血清中某一成分的血药浓度,分析其与哪项药理指标有关联,有助于阐明复方作用机制^[9]。该方法为中药复方

动力学的研究开辟了一条新思路,其作为一种新的方法学,还需进一步的探索和研究。

2.3 中药胃肠道药动学

中药胃肠药动学是指胃肠道环境等多种因素对中药复方有效成分的溶出、分解、代谢和吸收的影响,研究各有效成分之间协同或拮抗的作用规律,阐明其在胃肠道内的药动学变化和药效的相互关系,其涉及到药物、机体及其相互作用规律的研究,将中药药理学、中药化学与中药制剂学有机地联系在一起,借助以上学科的现代先进的科学技术和手段,探索中药学和方剂学的理论和经验,研究中医药防治疾病的机制。中药胃肠药动学是杨奎等^[10]于 1998 年首次提出的对复方有效成分在胃肠道内溶出、吸收、代谢的动态过程进行药动学研究的一种思路。中药胃肠药动学作为一种系统的研究思路,与中药血清药理学研究是同属药物在体内过程研究的范围,相互补充,缺一不可。刘太明等^[11]以大鼠在体胃、肠吸收为模型,采用高效液相色谱法测定胃肠灌注液的黄芩苷和黄芩素的含量,分别得到其在大鼠胃内、小肠和结肠内的吸收率,发现黄芩苷具有广泛的吸收窗,适合制成缓控释制剂,但黄芩素较黄芩苷更适合制成口服吸收制剂。

2.4 中药指纹图谱药物动力学

中药指纹图谱的药动学研究是近些年学者提出来的,先在体外用色谱法建立血浆药物指纹图谱作为质控标准,探讨药物在机体内血液相应指纹图谱的变化规律,得到药动学参数。因此,指纹图谱的主要峰面积与药效相关。杨其锋等^[12]研究了银杏制剂在家兔体内的药动学,将银杏提取物加入兔的空白血浆,用 RP-HPLC 法测定其图谱,作为标准指纹图谱,以此来比较银杏提取物在兔体内的血药浓度图谱,研究分析银杏提取物在家兔体内的药动学。

2.5 药物动力学与药效动力学(PK-PD)

药物动力学与药效动力学结合研究是指在整体条件下,定量、统一地研究体内的中药复方成分药动学过程和药理效应的动态规律。目前,中药复方药效物质基础研究的关键问题是中药复方进入体内的物质与中药复方效应可能存在的内在联系尚未得到科学地阐述,也是作为进一步研究中药复方药动学的前提。药物动力学与药效动力学的结合模型研究为复方药动学研究提供了一种全新的研究思路,也是能解决上述关键问题的重要措施。甘洪全^[13]利用药动

学—药效学相结合的研究思路,采用 HPLC 法测定健康男性志愿者口服冠心 II 号汤剂后的血清中阿魏酸浓度,通过观察健康者无创伤性冠脉血流动力学,结果显示药时曲线符合一室开放模型。

2.6 群体药物动力学

群体药物动力学是从宏观角度和统计学方法出发,将药物动力学模型与群体的统计模型有机地结合起来,总结由特殊个体构成群体的药动学,建立特殊的个体特征和群体药物动力学之间的相互关系的一门学科。该方法可用临床零散的数据,精确、快速、便捷地求得药物动力学参数,对临床应用药和新药研究具有指导意义。陈文前等^[14]利用群体药动学方法研究分析中药复方冠心 II 中组分变化对其指标成分在体内的吸收和分布产生的影响,发现该方法具有一定的优越性。

2.7 微渗析在体取样技术

微渗析技术是指在动物组织内植入一个“人工毛细血管”,利用生理灌注溶液对其进行灌注后,组织细胞间液的相应药物分子通过管壁进入渗析液,分析渗析液中的物质,得到组织液中的物质组成。该技术方法作为一种具有发展前景的在体取样技术,最早由美国和瑞士的研究人员提出,在 20 世纪 80 年代初才逐步发展成熟。到 20 世纪 90 年代后期,应用于药物动力学和药物代谢研究。有国外研究学者应用血液微渗析技术研究了秋水仙素通过血脑屏障的分布,反映出该技术在中药药物动力学和药物代谢研究领域的应用前景^[15]。微渗析用于皮肤、血液等组织器官,可实现在同一动物机体内同时连续、不间断地检测多种靶组织和血液的药物浓度,直接用高效液相色谱法等多种技术方法分析测定渗析液,为生物样品药物动力学在线测定奠定基础。

3 中药药物动力学的研究方法

中药药物动力学的研究方法主要有生物效应法和体内血药浓度测定法,早期以生物效应法应用较多,今年逐渐以体内血药浓度测定法为主,同时,药动学-药效学(PK-PD)结合模型的方法也日益增多。体内血药浓度测定法主要适用于研究有效成分明确的中药复方药物,是中药药动学研究的经典方法,也是计算药动学参数最常用、最准确的一种方法;生物效应法可用于有效成分不明确、缺乏化学检测方法的中药药物。

3.1 体内血药浓度测定法

体内血药浓度测定法与化学药物的药物动力学研究原理具有相似性,是以一种或多种药理作用明确、结构已知的有效成分为指标,利用其在血液、尿液或其他体液、组织中的浓度与其药理效应呈线性平行关系,通过动态定时测定其浓度随时间变化的过程,使用药物动力学软件进行数据处理,建立药动学模型,或利用统计矩和生理药动学模型,计算出各种药动学参数。蒋学华和李素华等^[19]研究了灯盏乙素在家犬体内的药物动力学,用 PHLC 法测定灯盏乙素在家犬血浆中的浓度,结果显示灯盏乙素在家犬体内的药时曲线符合三室模型,且静注给药后,家犬血浆中的灯盏乙素浓度下降迅速,这表明灯盏乙素在家犬体内消除半衰期短。肖凤霞等^[17]采用高效液相色谱法,以药动学软件拟合药时曲线,测定大鼠血清中乌头生物碱的血药浓度,得到其药动学参数,从而确定四逆汤注射剂在大鼠体内的时-量效关系,了解四逆汤制剂在大鼠体内的动力学过程,结果显示,乌头生物碱在大鼠体内呈一级动力学消除。苏涛等^[18]对马兜铃酸 I 经口给药后在大鼠体内的药动学特点进行了研究,发现马兜铃酸在大鼠体内的分布具有器官特异性。刘史佳等^[19]以 5 mg/kg 的单剂量对大鼠静注给药后,利用 LC-MS 法测定大鼠血浆中柴胡皂苷 a 的药物浓度,经 DAS 软件拟合并计算药动学参数,结果表明其药时曲线呈二室模型,且方法简便、灵敏、快速,有较强的专属性,可用于柴胡皂苷 a 在体内大量样品的定量分析和药动学研究。

3.2 生物效应法

中药成分十分复杂,且单味中药或中药复方的有效成分及其作用机制尚不明确。采用体液药物分析方法求得的中药药动学参数代表中药整体药动学具有很大的局限性。因此,根据生物效应的变化取决于机体内药物含量的原理,出现了通过测定生物效应的随时间变化过程反映机体内药物含量的变化过程来研究药动学的生物效应法。

生物效应法是以中药药效为指标来研究其药物动力学,计算求得药动学参数,适用于组方复杂、有效成分不明确或缺乏微量定量化学检测方法的中药及其制剂。生物效应法主要包括药理效应法、药物累积法和微生物法,体现了整体观,为中药药动学的进一步研究奠定了基础。

1) 药理效应法。药理效应法是我国医药研究者最常用的一种中药药动学研究方法,由 Smolen 于 20 世纪 70 年代提出来的,常以某一项药理效应为指标,以量效关系曲线作为用药后各时间段药物作用强度与药物浓度的换算曲线,进而推断表观药动学参数。肇丽梅等^[20]建立小鼠热板致痛模型,以镇痛效应为指标,测定黄芩苷及清热合剂的药动学参数,发现其经口服给药后体存药量的表观动力学过程符合一室开放模型。赵智强等^[21-23]分别以抗惊厥、镇静和催眠作用为指标,对天麻钩藤饮、镇肝熄风汤和建瓩汤三种平肝熄风方剂在小鼠体内的药动学特征进行研究,结果显示三方均具有抗惊厥、镇静剂催眠作用,且呈现相应的量效关系。卢贺起等^[24]以血小板聚集抑制率为药效指标用四物汤对家兔进行药动学研究,结果显示家兔口服四物汤后的体内过程符合一室模型,药物吸收半衰期和消除半衰期分别为 0.37 h 和 0.47 h,且效应维持时间为 1.9 h。

2) 药物累积法。药物累积法也称为记性死亡率法或 LD₅₀ 补量法,是将药物动力学中的血药浓度多点测定的原理与动物急性死亡率测定药物蓄积性方法相结合,用多组动物按不同时间间隔给药,求出不同时间机体内药物存留百分率的动态变化,以此求得药动学各参数。肖凤霞等^[25]利用药物累积法对四逆汤注射剂在大鼠体内的药动学过程进行了研究,观察不同间隔时间累积给药的毒性效应,结果显示在不同间隔时间累积给药后,动物的死亡率不同,反映出不同大小的毒性效应,解释了药物制剂的毒性效应在大鼠体内呈一级动力学过程。王尧先等^[26]利用药物累积法估测了胃福冲剂、健脑抗衰胶囊、补肾抗栓片和生脉饮 4 种复方制剂的药动学参数,发现其均属一级动力学消除过程,胃福冲剂和补肾抗栓片属一室模型分布,健脑抗衰胶囊和生脉饮属于二室模型分布。刘延福等^[27]利用这种方法进行研究,发现附子理中丸在小鼠体内属于一级动力学消除过程,呈现二室开放模型分布。周莉玲等^[28]利用药物累积法与血药浓度法对青藤碱制剂(痛风宁片)进行比较研究,结果显示两种方法在测定数据上具有较好的线性关系,且药动学参数 AUC 基本保持一致。

3) 微生物法。微生物法又称为琼脂扩散法,适用于具有抗菌活性的中药复方,选择适宜试验的菌株,根据抗菌药物在含有试验菌株的琼脂平板中扩

散,产生抑菌环,在一定范围内,其抑菌环直径大小与浓度呈线性关系,测定体液等生物样品的浓度,拟合模型求得相关药动学参数。潘嘉等^[29]以抑菌效应法为指标,测定川芎挥发油的药动学参数,结果显示其药动学参数符合一室开放模型。王西发等^[30]利用微生物测定法检测家兔血清中鹿蹄草素的浓度,发现鹿蹄草素在家兔体内的药物动力学过程符合二室模型,并求得药动学各参数。

4 中药药物动力学在兽医研究领域中的应用

目前,兽医中药有效成分的药物动力学研究已经取得了较大的发展,较为深入地研究了鹤草酚、青蒿素、青蒿酯钠、青蒿琥酯、丹参酮、大西苷等兽医中药有效成分的药物动力学,同时,对苦参素及类似物氧化苦参素、槐果碱、槐胺碱等兽医中药有效成分化学结构类似物的脂水分配系数与其药动学关系也进行了研究^[31]。兽医中药复方的药动学研究,特别是兽医中草药复方的群体动力学研究,有待进一步的发展。兽医中药复方是中兽医辩证论治理精髓的具体表现,也是中兽医治病的主要临床方式。利用现代科技阐述兽医中药复方的组方原理、物质基础以及作用机制是兽医中药复方研究的重点内容,也是中兽医迈向现代化的需要。兽医中药复方药物动力学的研究对阐明其组方原理和作用机理,提高中药复方制剂的质量,促进临床合理用药均具有重要的指导意义,也为研制兽医中药新药奠定科学理论基础。

中药复方药动学的研究在许多问题上需进一步的探索,尤其是在研究方法上需进行改进。针对不同中药复方的特点和研究目的,选择适当的试验方法,是进行兽医中药复方药动学研究的关键所在。而对于研究复杂的兽医中药复方药动学,可考虑联合应用 2 种或 2 种以上的研究方法,以避免研究结果的片面性。

中药药动学研究的新理论和新学说不断进步和完善,为兽医中药复方药物动力学提供新的研究方法和思路。在检测方法上采用分析化学、生物化学以及中药化学等基础研究成果,利用高灵敏度的先进检测仪器,检测兽医中药微量有效成分,为兽医中药复方药动学-药效学的研究创造条件,为制定兽医中药复方量化标准提供科学的依据。

中兽医方剂历史悠久,数量庞大。遵循中兽医药理论,进行中兽医方剂特别是经典古方药物动力学研究,阐明其物质基础、作用机制和作用特点,分析其组分和配伍变化规律,有助于提高其临床应用的水平和疗效,促进中兽医学术的发展,加速中兽医和中西兽医结合的现代化进程。中兽医配方的不断改进,也有利于创制新方,研制新药,制定兽医中药复方的质量标准,促进中兽医药理学学科的进步和发展。

参 考 文 献

- [1] 刘昌孝. 中药药代动力学研究的难点和热点 [J]. 药学报, 2005, 40(5): 395-401.
- [2] 陈琼华, 高士美, 杜学芳. 中药大黄的综合研究 IV. 大黄蒽醌衍生物在体内的吸收、排泄和分布 [J]. 药学报, 1963(10): 525-528.
- [3] 黄熙, 臧益民, 夏天, 等. 试论“证治药动学”新假说 [J]. 中国药理与临床, 1994, 10(6): 43.
- [4] 黄熙, 陈可冀, 任平. “复方效应成分动力学”新假说的科学证据、要素、意义及前景 [J]. 中国中药杂志, 1997, 22(4): 250-252.
- [5] 任平, 黄熙, 蒋永培, 等. 四君子汤对脾虚大鼠胃动素及川芎嗪的药物动力学特征的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(1): 45.
- [6] 杨祖贻, 刘荣敏, 裴瑾, 等. 芍药复方对血虚小鼠芍药苷血药浓度的影响 [J]. 中国药理与临床, 2004, 20(6): 27.
- [7] 马骏, 唐灿, 李增强, 等. 中药血清药理学的方法学研究——在中药复方药动学研究中的应用 [J]. 中药药理与临床, 1999, 15(3): 44.
- [8] 宋钰, 路通, 谢林. 黄芩苷及其含药血清在大鼠体内的药动学-药效学相关性研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(12): 1350-1354.
- [9] 周岷江, 王天益, 李英伦. 兽医中药复方药动学研究方法及展望 [J]. 四川畜牧兽医, 2002, 29(5): 92-94.
- [10] 杨奎, 蒲旭峰. 论“中药胃肠药动学研究”的意义及对策 [J]. 中国实验方剂学, 1998, 4(1): 37.
- [11] 刘天明, 蒋学华. 黄芩苷和黄芩素大鼠在体胃、肠的吸收动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(12): 999-1001.
- [12] 杨其峰, 吴国忠, 薛文隽, 等. RP-HPLC 测定家兔血浆中银杏叶提取物浓度方法研究 [J]. 医药导报, 2002, 21(11): 687.
- [13] 甘洪全, 梅其炳, 黄熙. 冠心 II 号的药动学-药效学研究 [D]. 西安: 中国人民解放军第四军医大学图书馆, 2004, 87.
- [14] CHEN W Q, HU Y H, ZHANG Y Q, et al. Population pharmacokinetics of Guanxin II prescription [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2007(10): 1138-1143.
- [15] 潘海燕. 中药药代动力学研究综述 [J]. 实用医技杂志, 2008, 11(33): 4894-4897.
- [16] 蒋学华, 李素华, 兰轲, 等. 灯盏花素在家犬体内的药代动力学

- [J].药学报,2003,38(5):371-373.
- [17] 肖凤霞,周莉玲.血药浓度法测定四逆汤制剂中乌头生物碱的药动学参数[J].广州中医药大学学报,2002,18(3):243-246.
- [18] 苏涛,屈磊,张春丽,等.马兜铃酸 I 在大鼠体内的大写特征研究[J].中国中药杂志,2004,29(7):676-680.
- [19] 刘史佳,居文政,刘子修,等.高效液相色谱—电喷雾离子化—质谱联用法测定大鼠血浆中柴胡皂苷 a 浓度及其药代动力学[J].中国药理学通报,2009,25(10):1380-1383.
- [20] 肇丽梅,何晓静,邱枫.药理效应法测定黄芩苷及清热合剂的药动学参数[J].广东药学院学报,2006,24(1):28.
- [21] 赵智强,陆跃鸣,俞静华,等.天麻钩藤饮等三方抗小鼠惊厥的药效动力学研究[J].中药药理与临床,1998,14(6):4.
- [22] 赵智强,陆跃鸣,俞静华,等.天麻钩藤饮等三方对小鼠自发活动效应的药效动力学研究[J].中药药理与临床,1999,15(1):6.
- [23] 赵智强,陆跃鸣,俞静华,等.天麻钩藤饮等三方对戊巴比妥小鼠睡眠时间的药效动力学研究[J].中药药理与临床,1998,15(2):6.
- [24] 卢贺起,张智,魏雅川,等.以药效法测定四物汤药动学参数的研究[J].中药药理与临床,1995,11(1):11.
- [25] 肖凤霞,周莉玲,李锐.药物累积法测定四逆汤制剂的药动学参数[J].时针国医国药,2006,17(2):82.
- [26] 王尧先,郝梅先.用动物急性死亡法估计 4 种中成药的药动学参数[J].中成药,1991,13(5):24.
- [27] 刘延福,周毅生,叶纛,等.附子理中丸方药的药动学研究[J].中成药,1992,14(8):6.
- [28] 周莉玲,李锐,周华,等.青藤碱制剂药动学实验中药物累积法与血药浓度法相关性研究[J].中成药,1996,18(19):1.
- [29] 潘嘉,王家葵,邹文候,等.抑菌效应法测定川芎挥发油药动学参数[J].中药药理与临床,2002,18(4):18.
- [30] 王西发,秦骏,杨彩民.微生物法测定家兔体内鹿蹄草素药动学参数[J].西北药学杂志,1997,12(2):776.
- [31] 李剑勇,赵荣材.我国兽医药物代谢动力学研究进展[J].中国兽药杂志,1999,33(4):4-47.

如何处理猪的疫苗过敏现象

猪注射疫苗后出现过敏反应的直接原因是疫苗中存在异种动物异原蛋白。疫苗中的毒株是在特定细胞内繁殖后采集而得,由于条件限制未能将毒株和细胞培养物碎片、残片彻底分离,使得细胞培养物碎片、残片中的蛋白质、细胞体有可能成为异源性蛋白质,随疫苗注射进入猪体后,发生抗原抗体的标志性反应,导致猪发生过敏反应。

1 过敏原因

疫苗佐剂是诱导猪发生过敏反应的又一因素。能够用作免疫佐剂的矿物油、铝胶、蜂胶,在疫苗中起的作用就是产生无菌性脓肿,以利于疫苗的缓慢吸收。作为肌体异物,矿物油和白油有可能导致组织水肿、损伤和组织肿胀,这种迟发型变态反应是导致猪群过敏的又一因素。

猪群因个体差异和饲养条件的不同,而使后备猪过敏反应程度不同。体质量在 70 kg 以上的猪注射疫苗后很少发生过敏反应;混养、放养的猪因运动量大,相应抗逆性强、抵抗力强,对疫苗的反应就小。相反,单栏限饲的后备猪极少运动或根本不运动,抗逆性就差,对疫苗的反应强而快。

母猪怀孕期间接种活疫苗,疫苗中的菌(毒)种或其他成分通过胎盘进入胎儿体内成为过敏源,仔猪出生后免疫再次遇到该种成分就会引发免疫变态反应。

2 治疗方法

- 1)对发生过敏反应的猪立即注射盐酸肾上腺素注射液,每头 1~2 mL。
- 2)用 1%硫酸阿托品肌肉注射,大猪每头 3 mL,小猪每头 1 mL。
- 3)对体温达 40.5 ℃左右的猪可用青霉素加复方氨基比林注射液治疗;对食欲不振的猪还可配合使用维生素 B₁、维生素 B₁₂、维生素 C 等免疫增强剂。
- 4)减少人畜嘈杂声,创造安静的环境,预防和减少各种应激因素,有利于猪体质的恢复。

来源:猪价格网