

不同水温下氟甲砜霉素在斑点叉尾鮰体内的药代动力学研究

刘永涛 艾晓辉 杨红

(中国水产科学研究院长江水产研究所,农业部淡水鱼类种质监督检验测试中心,荆州 434000)

摘要:研究不同水温(18 和 28)条件下,单剂量(10mg/kg b · w)强饲氟甲砜霉素,在斑点叉尾鮰(*Ictalurus punctatus*)体内药代动力学特征。采用高效液相色谱紫外检测法可以同时检测血浆中氟甲砜霉素及其代谢物氟甲砜霉素的浓度。用 3p97药代动力学软件处理药时数据。结果表明:在不同水温条件下氟甲砜霉素在斑点叉尾鮰体内的药时数据均符合一室开放式模型。药时规律符合理论方程 $C_{\text{血浆}} = 7.921 (e^{-0.036t} - e^{-0.18t})$ 和 $C_{\text{血浆}} = 9.061 (e^{-0.081t} - e^{-0.301t})$ 。18 和 28 的条件下,主要药代动力学参数:吸收半衰期 $T_{1/2ka}$ 分别为 3.845h 和 2.301h,消除半衰期 $T_{1/2ke}$ 分别为 19.118h 和 8.519h,达峰时间 T_{peak} 分别为 11.136h 和 5.953h,最大血药浓度 C_{max} 分别为 4.074μg/mL 和 4.226μg/mL,曲线下面积 AUC 分别为 174.547(μg·mL)/h 和 81.279(μg·mL)/h,平均驻留时间 MRT 分别为 27.581h 和 12.290h,相对表观分布容积 $V/F(c)$ 分别为 1.580L/kg 和 1.512L/kg。采用氟甲砜霉素防治斑点叉尾鮰细菌性疾病,建议在 18 左右口服 10mg/kg 体重剂量的氟甲砜霉素,2d 给药 1 次;在 28 左右口服 10mg/kg 体重剂量的氟甲砜霉素,1d 给药 1 次。试验过程中在斑点叉尾鮰血浆样品中未检测到氟甲砜霉素的主要代谢物氟甲砜霉素胺。

关键词:氟甲砜霉素;氟甲砜霉素胺;斑点叉尾鮰;药代动力学;水温

中图分类号:S948 文献标识码:A 文章编号:1000-3207(2009)01-0001-06

氟甲砜霉素(Florfenicol, FF)是氯霉素类广谱抗生素,其抗菌活性和抗菌谱优于氯霉素和甲砜霉素。氟甲砜霉素对杀鲑气单胞菌(*Aeromonas salmonicida*)、嗜水气单胞菌(*A. hydropila*)、迟缓爱德华氏(*Edwardsiella tarda*)、鳗弧菌(*Vibrio anguillanum*)、杀鱼巴斯德菌(*Pasteurella piscida*)等水产致病菌有较好的抗菌效果。同时氟甲砜霉素人工诱导导致的黄鲈鱼(*Seriola quiqueradiata*)假结核病、迟缓爱德华氏菌诱导的鳗鲡(*Anguilla japonica*)迟缓爱德华氏菌病、鳗弧菌诱导的金鱼(*Carassius auratus*)弧菌病、杀鲑气单胞菌诱导的大西洋鲑(*Salmo salar*)疥疮病都有较好的效果^[1]。因此,氟甲砜霉素被广泛应用于水产养殖业上。

目前,氟甲砜霉素在斑点叉尾鮰体内的药代动力学研究尚未见报道,本文拟研究不同水温条件下氟甲砜霉素在斑点叉尾鮰体内的药代动力学特征,为制定不同水温条件下氟甲砜霉素的给药方案提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 试验鱼 斑点叉尾鮰,体重(128.40 ±10.51)g,由中国水产科学研究院长江水产研究所窑湾试验场提供,运输至实验室后,用 2% 的食盐水消毒 10min,然后放置于已清洗并用高锰酸钾消毒水族箱(122cm ×80cm ×80cm)中暂养 1 周,试验用水为经活性炭脱氯的自来水,水交换速率 20—25L/h。采用连续充氧,保持水中溶氧大于 8.0mg/L,暂养期间按鱼体重的 3% 投喂斑点叉尾鮰鱼配合饲料。每日 9:00—10:00 和 16:00—17:00 各投喂一次,每天换水 1 次,暂养结束后,选择无病无伤个体,规格均匀的鮰鱼进行试验。试验期间用加热棒控制水温,低温组水温为(18 ±1),高温组为(28 ±1)。

1.2 药品与试剂及配制方法 氟甲砜霉素标准品(纯度 99.0%,德国 Dr. Ehrenstorfer 公司)、氟甲砜霉素胺标准品(FFA,纯度 95%,sigma-aldrich 公司)、氟甲砜霉素原料药(批号 20050816,纯度 99%,

收稿日期:2007-04-23;修订日期:2008-02-16

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划“食品安全关键技术 重大项目 水产品安全生产的综合示范(湖北示范区) 编号 2006BKA02A22 资助作者简介:刘永涛(1979—),男,山东潍坊人;硕士;研究方向为渔药药理及残留检测技术研究。E-mail: movecloud@tom.com

通讯作者:艾晓辉,副研究员;Tel: 13707218911; E-mail: aixh@yfi.ac.cn

武汉九州神农有限公司提供)、乙腈、二氯甲烷、磷酸氢二钠($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)、磷酸二氢钠($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、正己烷(色谱纯或分析纯,上海国药集团)、十二烷基硫酸钠(SDS)、丙酮(分析纯,武汉市江北化学试剂有限责任公司)、三乙胺(分析纯,上海建北有机化工有限公司)、肝素钠(生物级,上海生化试剂有限公司)。

1.2.1 磷酸缓冲液的配制 磷酸缓冲液(pH 7.0)配制:分别配制 0.2mol/L 的磷酸氢二钠和磷酸二氢钠的溶液,然后按 61:39 的体积比混合即成。

1.2.2 定容溶液的配制 A 液: 0.01mol/L 的磷酸氢二钠溶液,用磷酸将溶液 pH 调至 2.8; B 液: 乙腈。定容溶液为 A 液 B 液 (3:2, V/V)。

1.2.3 肝素钠离心管的制备 将肝素钠溶解在 0.85% 生理盐水中配成 1% 的肝素钠溶液,然后向每只塑料离心管加入 0.2mL, 振荡 10s, 恒温干燥箱中 50℃ 烘干。

1.3 仪器与设备 高效液相色谱仪(Waters 515 泵, 717 自动进样器, 2475 多通道荧光检测器及 Empower 色谱工作站)、自动高速冷冻离心机(日本 HITACHI 20PR-520 型)、Mettler-TOLDO AE-240 型精密电子天平(梅特勒 托利多公司)、FS-1 高速匀浆机(华普达教学仪器有限公司)、调速混匀器(上海康华生化仪器制造厂)、HGC-12 氮吹仪(HENGATO T&D 公司)、恒温烘箱(上海浦东荣丰科学仪器有限公司)。

1.4 药饵制备、给药方式及取样 以商用鲤鱼饲料制备含 4g/kg 氟甲砜霉素的颗粒饲料,并按 10mg/kg 鱼体重进行强饲。先将投胃管装好加药饲料然后慢慢将投胃管插入鲤鱼的胃内,将一根实心管子从投胃管内径将其中的药饵慢慢推到鲤鱼的胃内。给药后保定 1min, 然后将鲤鱼单独放入一个水盆中观察 5min, 将反胃回吐药饵的鱼弃去, 无回吐的鲤鱼放入水族箱中。试验前停喂 24h 再进行给药操作。给药前同批鱼采 1 次空白血浆, 以给药后于 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、48、72、96、120、168h 自尾静脉采血样, 每个时间点采样 5 尾, 以肝素化注射器从尾静脉采血, 制备血浆, -20℃ 冰箱内保存备用。

1.5 色谱条件 色谱柱: Waters symmetry C18 反相色谱柱 (250mm × 4.6mm, 5μm), 流动相: 乙

腈、磷酸二氢钠溶液 (0.01mol/L, 含 0.005mol/L SDS 和 0.10% 三乙胺) (2:3, V/V) 用磷酸调至 pH 4.5; 流速: 0.6mL/min; 柱温: 室温; 检测波长为 225 nm。

1.6 样品处理 将冷冻保存的血浆室温下自然解冻, 摆匀后吸取 1.0mL 于 10mL 具塞离心管中, 加入 pH 7.0 磷酸盐缓冲液 1mL 置调速混匀器上涡旋振荡混匀 1min, 加入 3mL 丙酮涡旋振荡混匀 1min, 以 10000r/min 离心 5min, 将溶液转移到另一支 10mL 离心管中, 再向溶液中加入 2mL 二氯甲烷, 涡旋振荡混匀 1min, 5000r/min 离心 5min, 弃去上层水相, 置 45℃ 氮吹仪上吹干, 用 1mL 定容溶液溶解残渣, 涡旋振荡混匀 1min, 加入 3mL 正己烷涡旋振荡混匀 1min, 10000r/min 离心 10min, 弃去正己烷, 重复去脂一遍, 水相经 0.22μm 滤头过滤, HPLC 测定。

1.7 标准曲线制备及方法确证 分别准确称取(精确至 0.0001g)氟甲砜霉素及氟甲砜霉素胺标准品, 用乙腈配制成 100μg/mL 标准储备液, -20℃ 冰箱中冷藏保存。测定时以储备液为基础, 分别从两种储备液中取一定体积的标准溶液混合后稀释成含氟甲砜霉素和氟甲砜霉素胺浓度均为 10、25、50、100、250、500、1000、2500、5000、10000ng/mL 的混合标准溶液, 进样量为 20μL; 分别以氟甲砜霉素和氟甲砜霉素胺的峰面积 (A_i) 为纵坐标, 质量浓度 (C) 为横坐标绘制标准曲线, 求出回归方程和相关系数。在 1mL 空白血浆中加入已知浓度的系列标准溶液, 以类似的方法绘制 FF 和 FFA 的峰面积 (A_i) 对质量浓度 (C) 的标准曲线, 并求出回归方程和相关系数。在斑点叉尾鲤空白血浆分别添加 5 个浓度水平的 FF 和 FFA 混合标准溶液: 使样品浓度为 0.10、0.20、0.50、1.00、2.00mg/kg 每个浓度做 3 个平行, 每个平行设一个空白对照, 按样品前处理过程处理后测定回收率。方法精密度测定: 在空白血浆中分别添加 2 个浓度水平的 FF 和 FFA 混合标准溶液, 使浓度为 0.1、1mg/kg, 每个浓度的样品, 在 1 日内每个浓度做 5 个重复, 在 1 周内每个浓度重复做 3 次, 计算日内及日间精密度。

1.8 数据处理 标准曲线, 药物经时曲线图采用 Microsoft Excel 2003 软件绘制; 药物动力学模型拟合及参数计算采用中国药理学会数学专业委员会编写的 3p97 药代动力学程序软件处理。

2 结 果

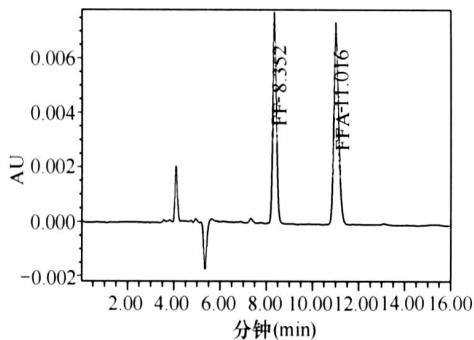


图 1 1 μg/mL FF, FFA 混合标准溶液色谱图

Fig. 1 Chromatography of 1 μg/mL standard solution

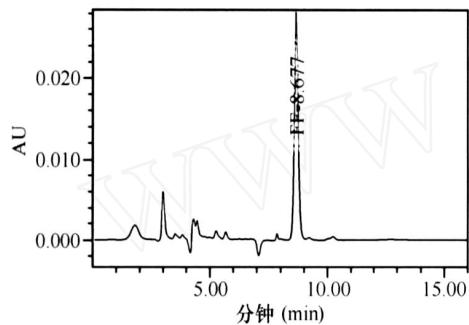


图 3 18°C 24h 时斑点叉尾鮰血浆样品色谱图

Fig. 3 Chromatogram of channel catfish plasma sample at 24h at 18°C

2.2 方法线性范围、回收率、检测限

氟甲砜霉素和氟甲砜霉素胺的标准溶液在10—10000ng/mL浓度范围内呈线性相关,回归方程及相关系数分别为 $y = 0.0118x + 32.205$, $r = 0.9997$; $y = 0.0093x + 34.601$, $r = 0.9997$; 血浆工作曲线及相关系数分别为 $y = 0.0135x + 35.138$, $r = 0.9999$, $y = 0.0103x + 72.368$, $r = 0.9997$; 以0.10、0.20和1.0μg/mL 3个添加浓度测定血浆样品中氟甲砜霉素和氟甲砜霉素胺的回收率分别为(78.81 ± 0.047932)%、(84.25 ± 0.043183)%、(91.14 ± 0.013939)% 和 (78.29 ± 0.019238)%、(80.59 ± 0.033924)%、(82.48 ± 0.010125)%; 日内变异系数为3.31%、4.30%和4.08%、9.04%; 日间变异系数3.14%、8.02%和8.68%、9.22%; 按3倍信噪比(3S/N)计算血浆中氟甲砜霉素最低检测限为25μg/kg, 20μg/kg。

2.3 不同水温下 FF 在斑点叉尾鮰体内的药代动力学特征

不同水温(18 和 28)条件下, 单剂量

2.1 色谱特征(图 1—图 4)

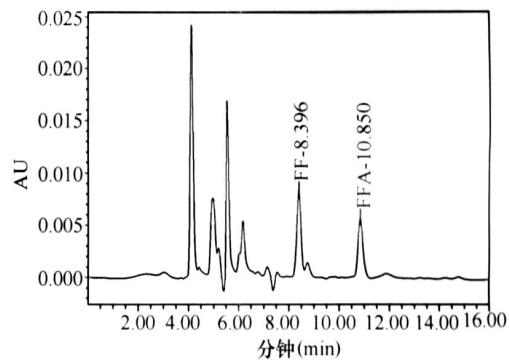


图 2 1 μg/mL 斑点叉尾鮰血浆加标样品色谱图

Fig. 2 Chromatography of 1 μg/mL FF, FFA mixed spiked channel catfish plasma sample

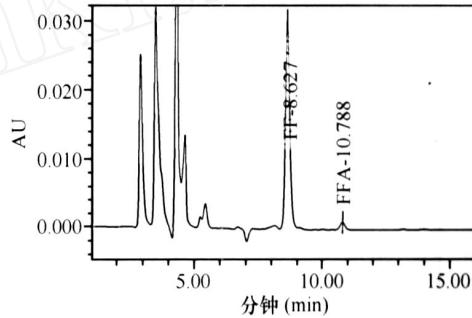


图 4 18°C 24 h 时斑点叉尾鮰肌肉样品色谱图

Fig. 4 Chromatogram of channel catfish muscle sample at 24h at 18°C

(10mg/kg b·w)强饲氟甲砜霉素在斑点叉尾鮰体内药代动力学特征。经药动学分析软件3p97进行动力学模型拟合和参数计算。结果表明, 在不同水温条件下氟甲砜霉素在斑点叉尾鮰体内的药时数据均符合一室开放式模型, 药时规律分别符合理论方程 $C_{\text{血浆}} = 7.921(e^{-0.036t} - e^{-0.180t})$ 和 $C_{\text{血浆}} = 9.061(e^{-0.081t} - e^{-0.301t})$ 。

2.3.1 不同水温下 FF 在斑点叉尾鮰血浆中药代动力学规律的比较

在18和28水温条件下, 单剂量(10mg/kg b·w)强饲氟甲砜霉素在斑点叉尾鮰体内的药代动力学结果表明, 水温升高, 氟甲砜霉素在斑点叉尾鮰血浆中的吸收、分布和消除速率明显加快; 28条件下, 给药0.5h后, FF的血药浓度为(0.23 ± 0.028)μg/mL, 3h时血药浓度迅速升至(3.42 ± 0.763)μg/mL, 5.95h时血药浓度达到峰浓度为4.23μg/mL, 24h时迅速下降到(1.53 ± 0.515)μg/mL, 96h仅为(0.05 ± 0.003)μg/mL, 120h已经检测不到; 18条件下, 给药0.5h和3h FF的血药浓度仅为(0.17 ±

$0.013\text{ }\mu\text{g/mL}$ 和 $(1.59 \pm 1.090)\text{ }\mu\text{g/mL}$, 11.14 h 时血药浓度达到峰值 $4.07\text{ }\mu\text{g/mL}$, 24 h 和 96 h 血药浓度分别为 $(3.64 \pm 0.263)\text{ }\mu\text{g/mL}$ 和 $(0.31 \pm 0.086)\text{ }\mu\text{g/mL}$, 144 h 仍能检测到且为 $(0.23 \pm 0.0437)\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。血药浓度(表 1), 药时曲线(图 5)。

表 1 在 18 和 28 水温条件下氟甲砜霉素在斑点叉尾鱼血浆中的浓度

Tab. 1 FF concentration in plasma after oral administration of 10 mg/kg b.w at 18 and 28 ($n=5$)

时间 Time (h)	18		28	
	血浆药物浓度 Plasma concentration ($\mu\text{g/mL}$)		血浆药物浓度 Plasma concentration ($\mu\text{g/mL}$)	
0.5	0.17 ± 0.013		0.23 ± 0.028	
1	0.19 ± 0.032		0.52 ± 0.154	
2	0.60 ± 0.300		0.90 ± 0.591	
3	1.59 ± 1.090		3.42 ± 0.763	
4	2.86 ± 0.639		4.15 ± 1.572	
5	3.49 ± 0.619		4.42 ± 0.983	
6	4.33 ± 1.155		4.12 ± 1.330	
8	4.04 ± 0.307		3.53 ± 1.278	
10	3.91 ± 0.412		3.46 ± 1.487	
12	3.81 ± 1.437		3.32 ± 0.734	
24	3.64 ± 0.263		1.53 ± 0.515	
48	1.37 ± 0.391		0.15 ± 0.091	
72	0.39 ± 0.128		0.07 ± 0.015	
96	0.31 ± 0.086		0.05 ± 0.003	
120	0.26 ± 0.073	ND		
144	0.23 ± 0.0437	ND		
168	ND		ND	

注: ND 未检出 Notes: ND = no detection

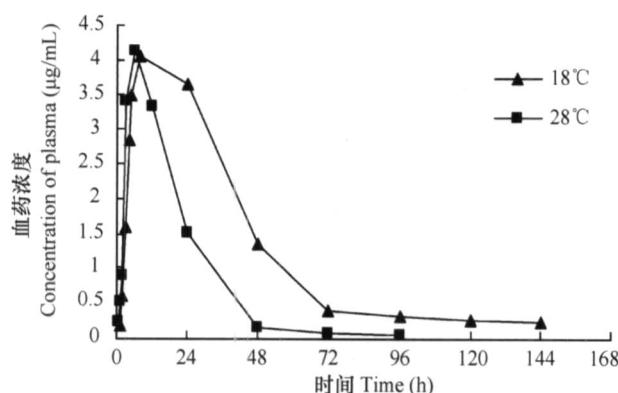


图 5 18 和 28 水温条件下氟甲砜霉素在斑点叉尾鱼体内的药时曲线

Fig. 5 Concentration-time curve of flofenicol in channel catfish plasma at 18 (▲) and 28 (■)

2.3.2 不同水温下 FF 的药代动力学参数

在 18 和 28 水温条件下, 水温较高时吸收速率(K_a)和消除速率(K_e)均较快, 吸收半衰期($T_{1/2Ka}$), 消除半衰期($T_{1/2Ke}$)及达峰时间(T_p)较短。而平均驻留时间(MRT)和血药浓度时间下面积(AUC)仅为 18 的 $1/2$ 。药代动力学参数(表 2)。

表 2 在 18 和 28 条件下单剂量 10 mg/kg b.w 强饲氟甲砜霉素在斑点叉尾鱼体内的药代动力学参数

Tab. 2 Pharmacokinetic parameters for FF following single oral administration of 10 mg/kg b.w at 18 and 28

参数 Parameters	单位 Unit	18	28
A	$\mu\text{g/mL}$	7.921	9.061
k_e	1/h	0.036	0.081
k_a	1/h	0.180	0.301
$T_{1/2Ka}$	h	3.845	2.301
$T_{1/2Ke}$	h	19.118	8.519
T_{peak}	h	11.136	5.953
C_{max}	$\mu\text{g/mL}$	4.074	4.226
AUC	$(\mu\text{g/mL})/h$	174.547	81.279
$CL/F(s)$	$L/(h \cdot kg)$	0.057	0.123
$V/F(c)$	L/kg	1.580	1.512
MRT	h	27.581	12.290

3 讨论

3.1 氟甲砜霉素在斑点叉尾鱼体内的药动学特征

在 18 和 28 水温条件下, 氟甲砜霉素在斑点叉尾鱼体内药时数据都符合一室开放式模型。与 Martinsen, et al.^[2] 报道的在水温 11 的海水里以 10 mg/kg 体重单剂量口灌氟甲砜霉素在大西洋鲑体内, 朱丽敏等^[3] 报道的口服氟甲砜霉素在中华鳖体内和 Samuelsen, et al.^[4] 报道以 10 mg/kg 体重单剂量管饲口服氟甲砜霉素在大西洋鳕体内的药代动力学房室模型一致。28 和 18 水温条件下, 相对表观分布容积 $V/F(c)$ 分别为 1.512 L/kg 和 1.580 L/kg 表明氟甲砜霉素在斑点叉尾鱼体内分布广泛, Martinsen, et al.^[2] 和 Horsberg, et al.^[5] 分别报道氟甲砜霉素在大西洋鲑体内的表观分布容积 V_d 为 1.122 L/kg 和 1.32 L/kg 。28 水温条件下吸收半衰期 $T_{1/2}$ 小于 18 水温条件下的吸收半衰期说明水温升高氟甲砜霉素从血液中分布到组织中的速率加快。消除半衰期 $T_{1/2}$ 表明 28 水温条件下氟甲砜霉素在斑点叉尾鱼血浆中消除的速率也比 18 水温条件下要快。达峰时间 T_p 受温度的影响较大, 28 和 18 水温条件下分别为 5.953 h 和 11.136 h , 而最高血药浓度 C_{max} 受温度的影响不大 28 和

18 水温分别为 $4.226\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $4.074\mu\text{g}/\text{mL}$; 在水温 18 时血药曲线下面积 AUC 和平均驻留时间 MRT 分别为 $174.547\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 和 27.581h , 而 28 时血药曲线下面积 AUC 和平均驻留时间 MRT 分别为 $81.279\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 和 12.290h , 可以看出水温对血药曲线下面积和平均驻留时间影响较大。18 与 28 水温条件下相比, 氟甲砜霉素吸收慢在体内的消除也慢。本试验在斑点叉尾鮰血浆中未检测到氟甲砜霉素的主要代谢产物氟甲砜霉素胺而在肌肉等组织中可检测到氟甲砜霉素胺(色谱图见图 3 和图 4)。Samuelson, et al.^[4] 报道在大西洋鳕 8 单剂量 $10\text{mg}/\text{kg}$ 体重静脉注射及单剂量管饲口服氟甲砜霉素, 用 HPLC 检测在血浆也未检测到氟甲砜霉素胺。氟甲砜霉素的代谢物氟甲砜霉素胺的产生可能与鱼的组织和鱼的种类有关。

3.2 给药剂量和给药间隔

制定给药方案时主要考虑到药物在鱼体内的最大血药浓度(C_{max})和最小抑菌浓度(MIC), 当最大血药浓度(C_{max})与最小抑菌浓度(MIC)的比值大于 4 时可以预测该药是有治疗作用的^[6]。Ho S P, et al.^[7] 报道氟甲砜霉素对嗜水气单胞菌(*A. hydrophila*)最小抑菌浓度为 $0.4\text{mg}/\text{mL}$; McGinnis, et al.^[8] 报道氟甲砜霉素对鮰鱼爱德华氏菌(*E. ictaluri*)最小抑菌浓度为 $0.25\text{mg}/\text{mL}$; 氟甲砜霉素对鳗弧菌(*Vibrio anguillanum*)最小抑菌浓度为 $0.2\sim0.8\text{mg}/\text{mL}$ ^[9, 10], 对杀鱼巴斯德菌(*Pasteurella piscicida*)菌的最小抑菌浓度为 $0.004\sim0.6\text{mg}/\text{L}$ ^[4, 9]。本试验在 18 和 28 的水温下以 $10\text{mg}/\text{kg}$ 体重的剂量给斑点叉尾鮰强饲氟甲砜霉素。经药代动力学软件 3p97 模拟, 斑点叉尾鮰血浆中氟甲砜霉素的最高血药浓度分别为 $4.074\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $4.226\mu\text{g}/\text{mL}$ 与上述氟甲砜霉素对水产常见致病菌的(MIC)的比值大于 4, 说明该给药剂量是可行的。18 水温下 24h 和 48h 时血浆中的氟甲砜霉素浓度分别为 $(3.64 \pm 0.263)\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $(1.37 \pm 0.391)\mu\text{g}/\text{mL}$ 而 28 下 24h 和 48h 时血浆中的氟甲砜霉素浓度分别为 $(1.53 \pm 0.515)\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $(0.15 \pm 0.091)\mu\text{g}/\text{mL}$ 。一般来说, 在一定温度范围内, 药物的代谢强度与水温成正比, 水温越高, 代谢速度加快。因此给药时水温是一个应予以考虑的重要因素, 尤其是水温较低时停药期应予适当延长^[11]。综合考虑以上因素, 采用氟甲砜霉素防治斑点叉尾鮰细菌性疾病时, 建议口灌剂量为 $10\text{mg}/\text{kg}$ 体重, 水温较低时给药的间隔为 2d, 水温较高时给药间隔 1d。

4 小结

水温对氟甲砜霉素在斑点叉尾鮰血浆中的药代动力学有一定影响, 随着水温升高, 氟甲砜霉素在斑点叉尾鮰血浆中吸收、分布和消除明显加快。目前, 国外对于氟甲砜霉素在动物体内的研究已不局限于氟甲砜霉素本身而是对氟甲砜霉素及其代谢物进行研究, 欧盟和中国将氟甲砜霉素和氟甲砜霉素胺作为水产品中的检出物^[1]。国内尚未见有关于动物体中氟甲砜霉素及其代谢物研究的相关报道。本试验在设计时本想采用建立的氟甲砜霉素及其代谢物氟甲砜霉素胺同时检测的高效液相色谱法(另文报道), 对氟甲砜霉素及其代谢物氟甲砜霉素胺在血浆中的代谢规律进行研究, 但在实际血浆样品的检测中并未检测到氟甲砜霉素的代谢物氟甲砜霉素胺(与 Samuelson, et al.^[4] 的报道相似), 但作者在检测斑点叉尾鮰肌肉、肝脏、肾脏、皮肤时均可检测到氟甲砜霉素及其代谢物氟甲砜霉素胺。对于氟甲砜霉素的代谢物在血浆中的代谢机理还需进一步研究。

参考文献:

- Xu L W, Liao C R, Liu G F. Security about florfenicol used in aquaculture [J]. *Journal of Fishery Sciences of China*, 2005, **12**(4): 512—518 [徐力文, 廖昌容, 刘广锋. 氟苯尼考用于水产养殖的安全性. 中国水产科学, 2005, **12**(4): 512—518]
- Martinsen B, Horsberg T E, Varma K J, et al. Single-dose pharmacokinetic study of florfenicol in Atlantic salmon (*Salmo salar*) in sea water at 11 [J]. *Aquaculture*, 1993, **112**: 1
- Zhu L M, Yang X L, Lin Q C, et al. The residues and pharmacokinetics of florfenicol in *Trionyx sinensis* following intramuscular injection and oral administration [J]. *Journal of Fisheries of China*, 2006, **30**(4): 515—519 [朱丽敏, 杨先乐, 林启存, 等. 肌肉和口服氟苯尼考在中华鳖体内残留分析及药代动力学. 水产学报, 2006, **30**(4): 515—519]
- Samuelson O B, Bergh O, Ervik A. Pharmacokinetics of florfenicol in cod *Gadus morhua* and *in vitro* antibacterial activity against *Vibrio anguillarum* [J]. *Dis Aquat Organ*, 2003, **56**: 127—133
- Horsberg T E, Hoff K A and Nordmo R. Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite florfenicol amine in Atlantic salmon [J]. *Journal of Aquatic Animal Health*, 1996, **8**: 292—301
- BSAC. A guide to sensitivity testing Report of the working party on antibiotic sensitivity testing of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1991, **23**: 1—47
- Ho S P, Hsu T Y, Chen M H, et al. Antibacterial effect of chloramphenicol, thiampenicol and florfenicol against aquatic animal-bacteria [J]. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 2000, **62**: 479—485

- [8] McGinnis A, Gaunt P, Santucci T, et al *In vitro* evaluation of the susceptibility of *Edwardsiella ictaluri*, etiological agent of enteric septicemia in channel catfish, *Ictalurus punctatus* (Rafinesque), to florfenicol [J]. *J Vet Diagn Invest*, 2003, **15**: 576—579
- [9] Fukui H, Fujihara Y, Kano T. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of florfenicol, a new fluorinated analog of thiamphenicol against fish pathogens [J]. *Fish Pathology*, 1987, **22**: 201—207
- [10] Zhao J, Kim E-H, Kobayashi T, et al Drug resistance of *Vibrio anguillarum* isolated from ayu between 1989 and 1991 [J]. *Nippon Suisan Gakkishi*, 1992, **58**: 1523—1527
- [11] Ai X H, Liu C Z and Zhou Y T A study on pharmacokinetic of sulphamethoxazole in grass carp at different temperatures and administration regimes [J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2005, **29**(2): 210—214 [艾晓辉, 刘长征, 周运涛. 不同水温和给药方式下磺胺甲噁唑在草鱼体内的药学研究. 水生生物学报, 2005, **29**(2): 210—214]

PHARMACOKINETICS OF FLORFENICOL IN CHANNEL CATFISH (*ICTALURUS PUNCTATUS*) AT DIFFERENT WATER TEMPERATURES

LIU Yong-Tao, AI Xiao-Hui and YANG Hong

(Yangtze River Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Science, Freshwater Fish Germplasm Quality Supervision and Testing Center, Ministry of Agriculture, Jingzhou 434000)

Abstract: The pharmacokinetics of florfenicol (FF) was investigated with a single dose of 10mg/kg body weight after oral gavage administration in channel catfish (*Ictalurus punctatus*) at the water temperature of 18°C and 28°C. Florfenicol and its metabolite Florfenicol Amine (FFA) concentrations in fish plasma were simultaneously determined using high-performance liquid chromatography (HPLC) with UV detection. Pharmacokinetic parameters were calculated by using the 3p97 Practical Pharmacokinetic Program software. The results showed that the kinetics of the drug was found to be temperature dependent. Plasma concentration-time data of florfenicol were best fitted using a one-compartmental open model at both 18°C and 28°C water temperature. The kinetic equation were $C_{\text{plasma}} = 7.921(e^{-0.036t} - e^{-0.180t})$ and $C_{\text{plasma}} = 9.061(e^{-0.081t} - e^{-0.301t})$ at 18°C and 28°C respectively. The major pharmacokinetic parameters at water temperature of 18°C and 28°C were as follows: the absorption half-time ($T_{1/2k}$) 3.845h and 2.301h, respectively; the elimination half-time ($T_{1/2ke}$) 19.118h and 8.519h, respectively; The time point of the maximum plasma concentration (T_p) 11.136h and 5.953h respectively, Peak plasma concentration (C_{max}) were 4.074μg/mL and 4.226μg/mL, respectively; Area under curve (AUC) 174.547μg·mL⁻¹·h and 81.279μg·mL⁻¹·h, respectively; Mean residence time (MRT) were 27.581h and 12.290h, respectively. Relatively apparent distributed volume V/F (c) were approached that were 1.512L/kg and 1.580L/kg respectively. Florfenicol administration for preventing and controlling bacterial disease of channel catfish which is recommended to be once two days at 18°C or once a day at 28°C with a dose of 10mg/kg body weight by oral administration. The main metabolite FFA of FF was not detected in channel catfish plasma sample.

Key words: Florfenicol; Florfenicol Amine; Channel catfish (*Ictalurus punctatus*); Pharmacokinetic; Water temperature