

盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹体内 药物代谢动力学研究

杨先乐¹ 刘至治¹ 横山雅仁²

(1. 上海水产大学农业部水产增殖生态、生理重点开放实验室, 上海 200090

2. 日本国际农林水产研究中心, 筑波 305 8686)

摘要: 应用反向高效液相色谱法对盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹雄、雌蟹血淋巴与肌肉内的代谢规律进行了研究。肌肉注射给药后血淋巴中盐酸环丙沙星的浓度立即达到峰值, 药物开始向肌肉等组织中运转, 血药浓度在 1h 内迅速下降, 而肌肉中的浓度达到峰值; 此后无论是血淋巴还是肌肉中的盐酸环丙沙星浓度均缓慢下降, 到第 120h 雌、雄蟹中盐酸环丙沙星的浓度均在 $1\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}(\text{g}^{-1})$ 以下, 到 216h 均不能检出。研究表明: 中华绒螯蟹血淋巴中盐酸环丙沙星的药物浓度可用一级吸收二室开放模型描述, 雄、雌蟹的消除半衰期($T_{1/2\beta}$) 分别为 $40.34 \pm 1.48\text{h}$ 和 $22.07 \pm 0.31\text{h}$; 中华绒螯蟹的性别对盐酸环丙沙星在其体内的代谢有较大的影响。

关键词: 中华绒螯蟹; 盐酸环丙沙星; 血淋巴; 肌肉; 药物代谢动力学

中图分类号: S948 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-3207(2003)01-0018-005

盐酸环丙沙星(Ciprofloxacinum)是新一代的氟喹诺酮类合成抗菌药, 由于它具有抗菌活性高、抗菌谱广、口服吸收完全、体内分布广泛且不易产生耐药性等优点, 已广泛应用于水生动物细菌性疾病的防治^[1~3], 对由弧菌、气单胞菌引起的中华绒螯蟹(*Eriocheir sinensis* Milne Edwards)细菌性疾病也是首选药物之一^[4]。由于对该药在中华绒螯蟹体内的代谢规律缺乏研究, 在该药的使用上还存在着较大的盲目性, 这不仅影响了药物的使用效果, 而且也对药物在中华绒螯蟹体内的残留缺乏了解, 影响着中华绒螯蟹的品质。因此在建立盐酸环丙沙星对中华绒螯蟹血淋巴内反向高效液相色谱测定法的基础上^[5], 对盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹血淋巴与肌肉内的代谢状况进行了探讨, 为制定合理的给药方法提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 由上海前卫特种水产养殖公司一场提供, 体重 $61.5 \pm 4.11\text{g}$ 。试验前, 在试验水族箱($1.0 \times 0.5 \times 0.4\text{m}$)中驯养一周。试验水温 $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。所有试验蟹经抽查血淋巴和肌肉均未检测到盐酸环丙沙星。

1.2 实验药品 甲醇, HPLC 级, 上海吴径化工厂生产; 盐酸环丙沙星标准品(纯度为 99.54%), 盐酸环丙沙星原粉(纯度为 98%), 均由上海三维制药公司提供; 抗凝剂 ACD 参照蔡武城等的方法配制^[6]。

1.3 高效液相色谱仪及色谱条件 高效液相色谱仪采用岛津(SHIMADZU)LC-6A 型系列, 色谱条件参照杨先乐等方法进行^[5]。检测灵敏度按 0.01AUFS 计算。

1.4 给药、样品的采集与处理 选择中华绒螯蟹第四步足与体关节膜处肌肉注射给药, 给药剂量第一次雄蟹为 $8.17 \pm 0.56\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 雌蟹为 $6.25 \pm 0.85\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; 第二次雄蟹为 $5.99 \pm 0.27\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 雌蟹为 $6.05 \pm 0.32\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。每个时间点平行设立 2 组, 每组 5 只蟹。血淋巴从蟹背部心区采取, 用 ACD 作抗凝剂分离血浆^[5], 此后取体壁肌肉; 合并 5 只蟹的血淋巴和肌肉样品, 于 -60°C 保存备用。检测前, 用 0.5mL 的血淋巴与 1mL 甲醇漩涡混合 2min, 再加入 0.5mL 甲醇, 同法混合 2min, 3 000r/min 离心 10min, 取上清液 1.5mL 于样品瓶中, 自动进样器 2 μL 进样^[5]。肌肉样品按 1:1 的比例, 加入双蒸水在研钵中反复研磨 10min, 匀浆后取 1.0g 于离心管,

收稿日期: 2001-09-08; 修订日期: 2001-11-30

基金项目: 农业部重点科研项目(渔 95 B 00 01)

作者简介: 杨先乐(1948—), 男, 湖南省桃源县人; 教授; 主要从事水产动物病害研究

Tel: 021-65710870, Email: xlyang@shfu.edu.cn

加入 1mL 甲醇, 漩涡混合 2min, 再加入 1mL 甲醇, 同法混合 2min, 4 000r/min 离心 10min, 上清液 10 000r/min 离心 10min, 再经 0.45 μ m 微孔滤膜过滤器过滤后上液相。

1.5 血淋巴内盐酸环丙沙星的代谢规律 根据杨先乐等^[5]所建立的方法, 测定肌肉注射给药后雄蟹从 0.017h 到 48h 内的 12 个时间点、雌蟹从 0.17h 到 48h 内的 9 个时间点血淋巴内盐酸环丙沙星的浓度(以下简称血药浓度), 以探讨其变化规律, 并将所得的各时间点血药浓度数据根据药动学程序软件 p56 (第二医科大学瑞金医院临床药理研究室提供)的静脉注射给药模型, 进行模型嵌合和参数计算。在此基础上为了获得盐酸环丙沙星在血淋巴中的消除规律, 再次分别对雌、雄蟹在给药后 24、48、74、96、120、144、168、192(仅雌蟹)、216h 后检测其血药浓度。

1.6 肌肉中盐酸环丙沙星的代谢规律 建立检测方法(另文详细报道)并以此分别测定雌、雄蟹给药 0.5、1、3(仅雄蟹)、6(仅雌蟹)、12、24、48、72、96、120、144、168h 后肌肉中盐酸环丙沙星的浓度, 以确定其在肌肉中的代谢与消除规律。肌肉样品的提取回收率和提取精密度试验均采用加入法。取离心管 5 支, 各加入肌肉匀浆样品 1.0g, 然后分别加入浓度为 116.855 μ g \cdot mL⁻¹的标准盐酸环丙沙星溶液 25、50、60、75、85 μ L, 漩涡混合 2min, 其余同肌肉样品处理。回收率(%) = 样品实测浓度/样品理论浓度 \times 100%。在另 5 支离心管中各加入肌肉匀浆样品 1.0g 和标准盐酸环丙沙星溶液 50 μ L, 其余同回收率样品处理, 并根据各次所测的峰面积计算变异系数(RSD)。日间精密度测定方法为: 将浓度为 0.01169、0.1169、1.1686、2.3371、5.8428 μ g \cdot mL⁻¹的标准盐酸环丙沙星溶液各 1mL 加入样品瓶, HPLC 测定, 连续测 3 次, 每隔 1d 测一次, 计算平均峰面积及 RSD。

2 结果

2.1 盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹血淋巴内的代谢

第一次二组平行测定的结果表明, 肌肉注射给药后, 血药物浓度立即达到峰值, 此后迅速下降: 雄蟹由 0.017h(即 1min)的 37.13 \pm 0.18 μ g \cdot mL⁻¹降至 0.17h(10min)的 20.27 \pm 0.59 μ g \cdot mL⁻¹, 1h 为 15.16 \pm 0.78 μ g \cdot mL⁻¹, 到 2h 时只达 11.66 \pm 0.09 μ g \cdot mL⁻¹, 仅为 0.17h 的 57.5%, 此后下降速度减缓, 到 48h 为 5.96 \pm 0.18 μ g \cdot mL⁻¹, 是 0.17h 时的 29.4%(图 1); 雌蟹的血药浓度下降的速度比雄蟹稍快, 0.17h

(10min)为 16.47 \pm 0.29 μ g \cdot mL⁻¹, 2h 降为 8.18 \pm 0.02 μ g \cdot mL⁻¹, 仅是前者的 48.8%, 此后与雄蟹一样下降速度减缓, 但比雄蟹稍快, 48h 仅为 1.98 \pm 0.46 μ g \cdot mL⁻¹, 为 0.17h 的 12.0%(图 2)。第二次二组的平行测定的结果进一步说明, 从 24h 到 120h, 盐酸环

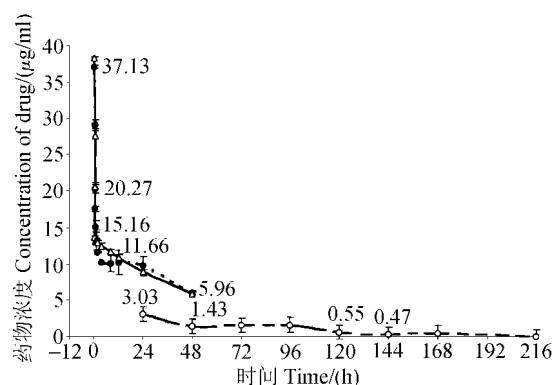


图 1 盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹雄蟹血淋巴内的浓度变化

Fig 1 The concentration of Ciprofloxacin in the hemolymph of male *E. sinensis*

—●—实测值一 The values of the first experiment;
—○—实测值二 The values of the second experiment;
—△—理论值 The theoretic values

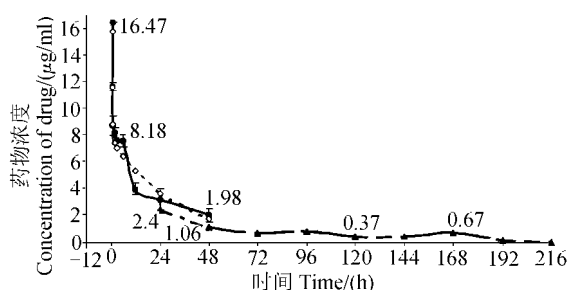


图 2 盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹雌蟹血淋巴内的浓度变化

Fig 2 The concentration of Ciprofloxacin in the hemolymph of female *E. sinensis*

—●—实测值一 The values of the first experiment;
—▲—实测值二 The values of the second experiment;
—◇—理论值 The theoretic values

丙沙星血药浓度缓慢、波浪式下降, 但雌蟹仍较雄蟹稍快; 由图 1、2 可以看出雄蟹的血药浓度由 24h 的 3.03 \pm 0.37 μ g \cdot mL⁻¹降至 48h 的 1.43 \pm 0.04 μ g \cdot mL⁻¹, 120h 的 0.55 \pm 0.41 μ g \cdot mL⁻¹, 分别只下降了 52.9% 与 81.9%, 而雌蟹则由 24h 的 2.40 \pm 0.20 μ g \cdot mL⁻¹降至 48h 的 1.06 \pm 0.17 μ g \cdot mL⁻¹, 120h 的 0.37 \pm 0.19 μ g \cdot mL⁻¹, 却分别下降了 55.0% 与 84.0%。第 144h 雄、雌蟹血药浓度分别仅有 0.26 \pm 0.04 μ g \cdot mL⁻¹, 0.67 \pm 0.61 μ g \cdot mL⁻¹, 第 168h 血药浓度稍有回升, 分别为 0.47 \pm 0.04 μ g \cdot mL⁻¹与 0.67 \pm

0.61 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,但紧接着进一步下降,到 216h 已不能检出($<0.01\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。

对第一次测定的数据通过药动学软件分别进行开放型单室、二室及三室模型嵌合,结果表明,肌肉注射给药后中华绒螯蟹的药动学过程较符合一级吸收二室开放模型($C=Ae^{-\alpha t}+Be^{-\beta t}$),它们的血药浓

度-时间过程分别符合下列方程:
 $C=11.74e^{-2.17t}+7.67e^{-0.031t}$ (雌)和 $C=28.75e^{-8.33t}+13.39e^{-0.017t}$ (雄)
经检验理论值与实测值相关系数分别为 $r=0.9992$ 和 $r=0.9967$,曲线拟合良好。其药动学参数如表 1 所示。

表 1 盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹体内的药动学参数
Tab. 1 Pharmacokinetic parameters of Ciprofloxacinum in *E. sinensis*

药动学参数		Parameter	雄蟹 Male	雌蟹 Female
Dose	给药剂量	($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	8.17 \pm 0.56	6.25 \pm 0.85
A	分布相的零时截距	($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	28.75 \pm 0.15	11.74 \pm 0.84
B	消除相的零时截距	($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	13.39 \pm 0.36	7.67 \pm 0.29
$T_{1/2}^{\alpha}$	药物的分布相半衰期	(h)	0.084 \pm 0.008	0.39 \pm 0.23
$T_{1/2}^{\beta}$	药物的消除相半衰期	(h)	40.34 \pm 1.48	22.07 \pm 0.31
K_{10}	药物自中央室的消除速率常数	(h^{-1})	0.054 \pm 0.003	0.080 \pm 0.003
K_{12}	药物自中央室到周边室的一级转运速率常数	(h^{-1})	5.65 \pm 0.47	1.27 \pm 0.81
K_{21}	药物自周边室中央室到中央室的一级转运速率常数	(h^{-1})	2.64 \pm 0.30	0.85 \pm 0.50
Vd	表观分布容积	(L/kg)	0.015 \pm 0.005	0.080 \pm 0.002
AUC	血药浓度-时间曲线下面积	($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)	783.24 \pm 49.40	250.58 \pm 2.46

2.2 盐酸环丙沙星在肌肉组织中的代谢

建立了盐酸环丙沙星在肌肉组织中的检测方法,结果表明,在试验所设计的色谱条件下,HPLC 基线走动平稳,盐酸环丙沙星的平均保留时间为 8.26 \pm 0.10min,虽有杂峰出现,但无干扰峰,与药峰分离良好;标准盐酸环丙沙星浓度在 0.01—5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的范围内,标准曲线 $Y=1.64618\times10^{-5}X$ (Y -盐酸环丙沙星浓度, X -峰面积)的相关系数为 $r=0.9998$,相关性良好;检测灵敏度为 0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,平均回收率为 80.37% \pm 16.36%,提取精密度的 1.84%,平均日间精密度的 4.98% \pm 5.18%。

用此方法对肌肉组织中盐酸环丙沙星的代谢规律进行了探讨,结果揭示肌肉中药峰出现在给药后 1h 前,雌蟹的药峰时间要比雄蟹稍快,雄蟹 1h 后的药物浓度达 6.21 \pm 0.14 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,是 0.5h 的 113%,而雌蟹为 4.1 \pm 0.62 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,仅为 0.5h 的 84%。此后开始下降,到 48h 时雄蟹仅为 1.27 \pm 0.11 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,雌蟹为 1.24 \pm 1.03 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,分别比 1h 降低了 79.0%和 69.0%;此后下降速度进一步加快,72、96、120、144h 雌、雄蟹分别为 0.97 \pm 0.87、0.17 \pm

0.11、0.05 \pm 0.07、0.11 \pm 0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 0.49 \pm 0.09、0.31 \pm 0.07、0.18 \pm 0.02、0.10 \pm 0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,到 168h 时,雌、雄蟹肌肉中盐酸环丙沙星含量小于 0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,不能检出(图 3,4)。

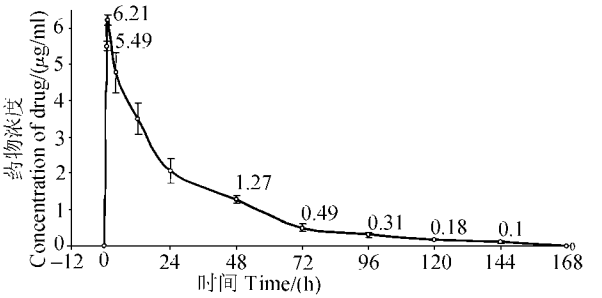


图 3 盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹雄蟹肌肉组织中的浓度变化
Fig 3 The concentration of Ciprofloxacinum in the muscle of male *Eriocheir sinensis*

3 讨论

3.1 盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹体内代谢的特点
注射给药后,中华绒螯蟹血药浓度在短时间(1min)内就达到峰值,这是因为中华绒螯蟹属甲壳动物,循环系统为开放式,注射给药后药物直接进入

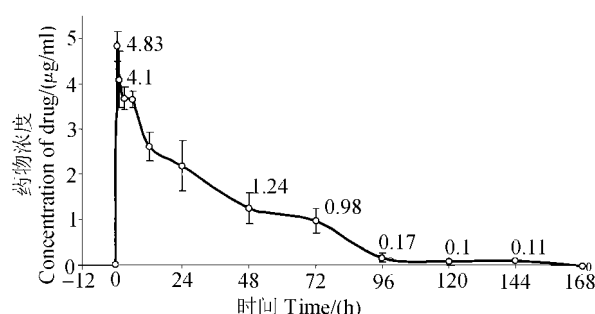


图4 盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹雌蟹肌肉组织中的浓度变化

Fig. 4 The concentration of Ciprofloxacin in the muscle of female *Eriocheir sinensis*

血液循环, 较类似于哺乳动物静脉给药。此后血药浓度迅速下降, 尤其是在 1h 内, 这说明血淋巴内的药物迅速向体内的其他组织分布或消除, 1h 后下降速度明显减缓。出现这种现象, 也许是因为药物对中华绒螯蟹来说, 是一种外来的刺激物, 进入血淋巴循环后, 由于机体的保护性机能, 通过触角腺、鳃等排泄器官将其排出体外或通过肝胰腺等器官将其降解, 以减轻对机体的刺激, 所以在第 1h 内血药浓度下降较快; 随着时间的推移, 一方面机体对其产生了一定适应性, 另一方面药物处于分布与消除过程, 消除与降解速度减慢, 因而血药浓度的下降速度就减缓。

消除相半衰期($T_{1/2\beta}$), 反应了药物在机体内的消除速度, 是药动力学的一个重要参数。从本试验来看, 无论是雌蟹还是雄蟹, 盐酸环丙沙星在其体内半衰期均较长, 与其他水生动物相比, 如盐酸环丙沙星在鲤、非洲鲶、虹鳟体内的 $T_{1/2\beta}$ 分别为 14.5 ± 0.5 h、 14.2 ± 1.3 h、 11.2 ± 1.6 h^[7], 诺氟沙星在鲤和中华鳖体内的 $T_{1/2\beta}$ 分别为 3.4032 ± 0.5873 h^[8] 和 4.24h, 啉酸和恩诺沙星在虹鳟体内的 $T_{1/2\beta}$ 分别为 13h 和 2.52h, 均比中华绒螯蟹稍短。对于这一现象, 作者认为中华绒螯蟹是较低等的水生动物, 它们主要通过触角腺和肝胰腺对药物进行排泄或降解, 其对药物的降解与排除的能力均较其他水生动物差, 而鱼类等则可通过肾脏和呼吸器官(如鳃、鳃上腺、肺等)等进行扩散消除, 哺乳动物还可通过肾脏的主动运转予以消除(如猪、牛等对环丙沙星的 $T_{1/2\beta}$ 仅为 2.5h), 因而中华绒螯蟹的 $T_{1/2\beta}$ 就比其他鱼类和哺乳动物要长。Jame 和 Barron 通过心包膜注射给药研究磺胺间二甲氧嘧啶(SDM)在美洲螯虾体内的分布规律时也有同样的发现, 其 $T_{1/2\beta}$ 达 77h, 比哺乳类要长得多。

盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹血淋巴中的代谢与性别有较大的关系, 其运转速度雌蟹要比雄蟹稍快。

这主要表现在以下二方面: ①消除相半衰期($T_{1/2\beta}$)。雌、雄蟹差别明显, 雄蟹差不多是雌蟹的二倍。这一现象与 Li 等对 2-萘酚在美洲螯虾体内代谢的研究有些相似, 他们发现 $T_{1/2\beta}$ 雌虾远小于雄虾, 分别为 7.70 ± 4.19 h 和 41.63 ± 21.35 h, 二者差异非常显著 ($P < 0.05$)^[11]; ②药时曲线下面积(AUC)。虽然给药剂量雌、雄蟹稍有差别, 但二者的药时曲线下面积却差别显著, 雄蟹是雌蟹的 3.1 倍。Li 等对 9-羟基-吡喃酮在美洲螯虾体内的药动力学研究也获得了相似的结果。药时曲线下面积是反应药物进入循环药量的多少, 试验的结果说明, 肌肉注射给药后, 盐酸环丙沙星进入循环系统的量雄蟹要比雌蟹多, 这就导致了雄蟹的 $T_{1/2\beta}$ 长于雌蟹。

3.2 盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹血淋巴与肌肉组织中的消除

表观分布容积(Vd)大的药物与组织蛋白结合多, 主要分布于细胞内液与组织间液; Vd 小的药物与血浆蛋白结合小, 较集中于血浆。从雌、雄蟹的表观分布容积(Vd)非常小可以看出, 盐酸环丙沙星进入中华绒螯蟹体内后, 主要与血浆蛋白相结合, 因此它较多地集中于血淋巴。试验证明, 注射给药 1h 内血淋巴中的药物向肌肉等组织中转移, 但总的看来, 肌肉的药物浓度要比血淋巴低, 而且下降速度也较快, 这说明肌肉组织不是药物在中华绒螯蟹体内的主要富集组织(器官)。120h 以后, 无论是血淋巴还是肌肉组织, 无论是雌蟹还是雄蟹, 盐酸环丙沙星的浓度均在 $1\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (g^{-1}) 以下, 216h 后均不能检出。由此, 如果仅从血淋巴与肌肉中的残留考虑, 当水温在 $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下中华绒螯蟹对盐酸环丙沙星的休药期可定为 9d。当然, 药物还有可能在蟹的其它可食部分(如性腺、肝胰腺等)残留, 休药期还应根据这些组织药物中的消除状况最后确定, 对此将进行深入研究。

3.3 盐酸环丙沙星的最适给药方法

最适给药方法就是确定药物的给药剂量和给药的间隔时间, 一般由最低抑菌浓度(MIC)和血药浓度来决定。以往研究表明, 盐酸环丙沙星对导致水生动物致病的革兰氏阴性菌的 MIC 都较低, 如对河流弧菌 II (*Vibrio fluvialis* II) 为 $0.32\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对气单胞菌(*Aeromonas* spp.) 小于 $0.01/0.02\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对假单胞菌(*Pseudomonas* spp.) 为 $0.32\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 等。根据试验, 在注射给药剂量分别为 $6.05 \pm 0.32\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $5.99 \pm 0.27\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 雌、雄蟹经 5d 后血药浓度分别为 $0.37 \pm 0.19\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 0.55

$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 均在 $0.3\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以上(图 1, 2), 还远高于盐酸环丙沙星对水生动物大部分致病菌的最低抑菌浓度。由此认为, 若口服给药的生物利用度是肌肉注射给药 30% (实践经验), 那么给药剂量则以 $20\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 为宜, 给药的间隔期不应超过 2d, 这一给药方法与防病实践中盐环丙沙星的常用的方法基本相仿^[1]。当然盐酸环丙沙星对中华绒螯蟹的口服给药与肌肉注射给药的药动学规律可能有一定的区别, 对此将进行更深入的比较与研究。

参考文献:

- [1] Yang J. Fisheries medicine manual [M]. Beijing: Science and Technology Press of China. 1998, 179—180. [杨坚主编, 渔药手册. 北京: 中国科学技术出版社. 1998, 179—180]
- [2] Li T W, Ding M J, Song X M, et al. Preliminary studies on the mechanism of *Vibrio fluvialis* II resistance to antibiotics. *Oceanologia ET Limnologia Sinica*, 1996, 27(6): 637—645 [李太武, 丁明进, 宋协民, 等. 皱纹盘鲍脓胞病原菌——河流弧菌 II 的抗药机制的初步研究. 海洋与湖沼, 1996, 27(6): 637—645]
- [3] Lin T R, Yu N F. The synthetical treatment for *Trionyx sinensis* with coexistence symptom of acute gastroenteritis and branchial inflammation[J]. *Aquaculture of interior Land*. 1997, 7: 25. [林天然, 余乃凤. 甲鱼急性肠胃炎鳃腺炎并发的综合治疗. 内陆水产, 1997, 7: 25]
- [4] Meng Q X, Yu K K. The diagnosis, prevention and cure for the disease of fish, shrimp, crab and shellfish[M]. Beijing: Agriculture Press of China. 1996, 255—281. [孟庆显, 余开康. 鱼虾蟹贝疾病诊治和防治. 北京: 中国农业出版社. 1996, 255—281]
- [5] Yang X L, Liu Z Z, Sun W Q, et al. The method of RP-HPLC of ciprofloxacin in hemolymph of *Eriocheir sinensis*[J]. *Journal of Fisheries of China*. 2000, 25(4): 348—355. [杨先乐, 刘至治, 孙文钦, 等. 中华绒螯蟹血淋巴内盐酸环丙沙星的反相高效液相色谱法的建立. 水产学报, 2001, 25(4): 348—355]
- [6] Cai W C, Li B Y, Li Y M. The experimental technique tutorial of Biochemical[M]. Shanghai: Fudan University Press. 1983: 47. [蔡武城, 李碧羽, 李玉民. 生化实验技术教程[M]. 上海: 复旦大学出版社. 1983: 47]
- [7] Nouns J F M, Grondel J L, Schutte A R, et al., Pharmacokinetics of ciprofloxacin in carp, African catfish and rainbow trout[J]. *Vet Quart*, 1988, 10: 2—216
- [8] Zhang Z X, Zhang Y B, Yang R S. The pharmacokinetic of Norfloxacin studies on common carp[J]. *Journal of veterinary of China*. 2000, 20(1): 66—69. [张作新, 张雅斌, 杨永胜. 诺氟沙星在鲤鱼体内的药代动力学. 中国兽医学报, 2000, 20(1): 66—69]

PHARMACOKINETICS OF CIPROFLOXACINUM IN CHINESE MITTEN-HANDED CRAB, *ERIOCHEIR SINENSIS*

YANG Xian-le¹, LIU Zhi-zhi¹ and Masahito YOKOYAMA²

(1. Key Lab of Ecology and Physiology in Aquaculture of the Ministry of Agriculture, Shanghai Fisheries University, Shanghai 200090;

2. Fisheries Division, Japan International Research Center for Agricultural Science, Tsukuba Ibaraki, 305-8686 Japan)

Abstract: To study the metabolic law of Ciprofloxacinum in Chinese mitten-handed Crab, *Eriocheir sinensis*, its concentrations both in hemolymph and muscle were measured by using RP-HPLC after intramuscular injection at a dose of $8.17 \pm 0.56\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and $6.25 \pm 0.85\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ to male and female crab at the first experiment, or at a dose of $5.99 \pm 0.27\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and $6.05 \pm 0.32\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ at the second experiment respectively. The concentration of Ciprofloxacinum in the hemolymph was the highest immediately after injection. Within an hour, the blood drug concentration dropped sharply. On the other hand, the concentration in the muscle reached maximum an hour after injection and decreased gradually thereafter. It was lower than $1\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) at 120h and undetectable at 216h. This finding indicated that the injected Ciprofloxacinum moved into muscles via hemolymph in the crab. The concentrations of Ciprofloxacinum in hemolymph were best described by a two-compartment open model with first-order absorption. To male and female crab, the pharmacokinetic parameter, $T_{1/2B}$, was 40134 ± 1148h and 22107 ± 0131h respectively. Also, Pharmacokinetic difference between male and female crab was observed.

Key words: *Eriocheir sinensis*; Ciprofloxacinum; Muscle; Pharmacokinetics