

肌注和药饵给药下诺氟沙星在南美白对虾血淋巴中药代动力学

房文红 郑国兴

(农业部海洋与河口渔业重点开放实验室 中国水产科学研究院东海水产研究所, 上海 200090)

摘要:本文分析了盐度 1% 和 15% 下诺氟沙星肌肉注射给药 (剂量 10mg/kg) 和盐度 15% 下药饵口服给药 (剂量 15mg/kg 和 30mg/kg) 后南美白对虾血淋巴中药代动力学。在盐度 1% 和 15% 下, 南美白对虾肌注给药后血药浓度的变化趋势基本相似, 血药浓度与时间关系曲线适合用二室模型来描述, 其药动学方程分别为 $C_0 = 35.422 \times e^{-0.778t} + 4.363 \times e^{-0.165t}$ 和 $C_0 = 35.144 \times e^{-13.335t} + 7.888 \times e^{-0.608t}$, 但两盐度下部分药动学参数差别较大。药饵口服给药时, 给药剂量与血药浓度未呈明显的正相关, 且血药浓度—时间关系曲线均表现出双峰现象。以 30mg/kg 剂量药饵口服给药后, 药峰出现的时间分别为给药后 4h 和 12h, 峰浓度分别为 2.86μg/mL 和 2.04μg/mL; 以 15mg/kg 剂量给药时也得到相似的双峰现象, 但第二峰浓度出现的时间为 8h。

关键词:南美白对虾; 诺氟沙星; 药代动力学; 血淋巴

中图分类号:S948 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-3207(2006)05-0541-06

药代动力学研究在水产动物疾病防治中, 具有十分重要的理论意义和实用价值, 可为制定用药方案、确定给药剂量、用药周期与休药期提供科学依据。国外自 20 世纪 50 年代 Snieszko 等^[1]报道了磺胺类药物在虹鳟体内药物浓度变化以来, 涉及的水生动物和药物很多^[2-7], 而国内在这方面的研究刚刚起步, 尤其在甲壳动物, 以及盐度、给药途径等因素对其药动学影响的报道较少, 与现有的养殖规模远不相适应。杨先乐等报道了盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹雌蟹、雄蟹血淋巴与肌肉中的药代动力学^[8], 作者曾研究了诺氟沙星在斑节对虾血淋巴中的代谢规律^[9]。本文比较研究了盐度、给药途径和给药剂量等对诺氟沙星在南美白对虾 (*Penaeus vannamei*) 血淋巴中药代动力学的影响, 以期为对虾养殖的规范用药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 试剂 诺氟沙星 (NFX) 原料药 (含量 98%) 由上海三维制药厂提供, 诺氟沙星标准品 (含量 99.5%, 批号 H040798), 由中国兽药监察所提供的 2% 诺氟沙星注射液配制: 称取 2.00g 诺氟沙星原料药, 用少量的 2% 醋酸溶解, 然后转移到

100mL 棕色容量瓶, 再用 0.9% 生理盐水定容至刻度。

1.2 材料 试验用南美白对虾 (*P. vannamei*) 取自上海市金山区漕泾对虾养殖场, 经 7d 暂养后用于试验。在盐度 1% 和 15% 下进行南美白对虾肌肉注射给药试验和在盐度 15% 下进行药饵口服给药试验, 水温为 25.0 ± 1.5。试验期间投喂适量螺蛳肉, 并及时排出残饵和污物。试验期间对虾成活率为 100%。

1.3 肌肉注射 南美白对虾体重为 18—23g, 给药剂量为 10mg/kg, 根据对虾体重计算给药量在 10μL 左右, 一次性肌肉注射, 给药部位从对虾腹部第二腹节腹面稍斜插入, 轻轻推进。

1.4 药饵口服 南美白对虾体重为 13—17g, 给药剂量分为两组, 分别为 15mg/kg 和 30mg/kg, 饵料中药物含量为 1%, 根据对虾体重计算每尾对虾给饵量, 一次性投喂药饵。药饵投喂后 10min 内摄食完全、没有残饵碎屑的对虾用于试验。10min 后开始计时采样。

药饵由鱼粉、柔鱼粉和 -淀粉等组成, 诺氟沙星添加量为 1%, 所有成分混合后, 加入 12% 青蛤匀浆和 5% 水, 于电动搅肉机挤压成型。90 下烘干 2h

收稿日期: 2005-05-10; 修订日期: 2006-03-22

基金项目: 农业部重点科研项目 (渔 95-B-00-01-05) 资助

作者简介: 房文红 (1968—), 男, 江苏省兴化人, 博士生, 副研究员, 主要从事水产动物疾病与药理学研究

左右,密封保存待用。

1.5 对虾血淋巴样品采集 先用纱布擦干取样虾的头胸甲,然后将 1mL 注射器缓慢插入围心窦,抽取血淋巴 0.5mL 左右,再转移到离心管中,在震荡器上震荡 1min,于 5000r/min 转速下离心 5min,取出上层液于 -70℃ 下贮存,直至药物浓度分析。注射器和离心管使用前用 1% 肝素钠溶液均匀地涂布在壁上,吹干备用。

肌肉注射试验采样时间点为给药后 1min、2min、4min、6min、30min、2h、12h、24h、48h、96h,每个时间点采样 4 尾。药饵口服 30mg/kg 试验组的采样时间点为给药后 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、18、24、48、72、96、144、192、240h;药饵口服 15mg/kg 试验组的采样时间点为给药后 0.5、4、6、8、12 和 24h,每个时间点采样 5 尾。

1.6 血淋巴样品处理 从 -70℃ 中取出血淋巴样品,于室温下自然融解后,加入等体积乙腈,旋涡快速混匀器上混合 2min,于 5000r/min 转速离心 10min,吸取上清液经 0.45μm 微孔滤膜过滤后,反相高效液相色谱法分析。

1.7 血药浓度分析 对虾血淋巴中诺氟沙星浓度分析采用反相高效液相色谱法^[9]。高效液相色谱仪采用 Agilent1100 系列,包括四元泵、自动进样器、柱温箱、荧光检测器及 HP 化学工作站。色谱柱为 ZORBAX SB-C18,4.6 ×150mm。流动相为乙腈 磷酸盐缓冲液(含 10mmol/L 磷酸氢二钠和 5mmol/L 溴化四丁基铵,磷酸调节 pH2.0) = 14.5:85.5(V/V)。流速:0.5mL/min。柱温:25℃。进样量:10μL。检测波长:荧光检测器,Ex,280nm,Em,418nm。上述条件下,诺氟沙星的保留时间为 3.58 ±0.02min;血淋巴中添加诺氟沙星的回收率在 94.96%—98.16%;日内精密度和日间精密度相对标准偏差分别为 2.34% 和 2.77%。本方法的检测限为 0.01μg/mL。

1.8 数据处理 肌肉注射试验的药-时曲线关系根据血药浓度-时间的半对数关系来确定药物的处置过程,采用房室模型分析药-时关系数据。模型方程的最初估计同样来自于血药浓度-时间半对数关系图形,然后采用非线性最小二乘方回归分析法对所测得的对虾血药数据进行拟合,使数据的加权平方和最小。肌肉注射给药的血药浓度-时间(C-T)数据采用以下二指数方程分析:

$$C_t = Ae^{-t} + Be^{-t}$$

式中,C_t 为血药浓度,t 为时间,A 和 B 为系数,和

为混合速率常数。再由此方程推算出相应的药动学参数^[10]。

药饵口服给药试验南美白对虾血药浓度-时间关系曲线下面积(AUC)采用下式梯形法计算,

$$AUC_n = \sum (t_{i+1} - t_i) (C_i + C_{i+1}), i = 0 \quad (n - 1)$$

式中 C_i、C_{i+1} 分别表示采样时间点 t_i、t_{i+1} 的血药浓度,总体清除率 CL_s = dose / AUC_n。

药代动力学模型拟合及相关系数计算采用 SAS 统计分析软件(SAS^R Proprietary Software Release 6.12) 中非线性回归分析部分 Marquardt 方法分析。

2 结果

2.1 肌注给药南美白对虾血淋巴中诺氟沙星浓度

诺氟沙星以 10mg/kg 剂量、一次性肌肉注射南美白对虾给药后,在不同时间点采集对虾血淋巴样品,测得其血淋巴中诺氟沙星浓度见表 1。肌注给药后,在 1% 和 15% 盐度下南美白对虾血淋巴中诺氟沙星浓度首先均表现为迅速上升,给药后 1min 血药浓度为次高值(分别为 28.00 ±3.56 μg/mL 和 28.77 ±3.46 μg/mL),2min 时(T_{max} = 2min) 血淋巴诺氟沙星浓度为最高值,C_{max} 分别为 29.33 ±5.53 μg/mL 和 30.27 ±4.07 μg/mL;随后血药浓度开始下降,下降速度较快,此时诺氟沙星处于分布相;30min 以后血药浓度下降速度变缓,12h 血药浓度比较低;48h 以后几乎测不出诺氟沙星。从给药后血药浓度-时间变化曲线来看,在 1% 和 15% 盐度下,南美白对虾血药浓度的变化趋势基本一致。

表 1 肌注给药后南美白对虾血淋巴中诺氟沙星浓度(μg/mL)

Tab. 1 Norfloxacin concentrations in hemolymph from *P. vannamei* following intramuscle injection

时间 Time	盐度 1%	盐度 15%
1min	28.00 ±3.56	28.77 ±3.46
2min	29.33 ±5.53	30.27 ±4.07
4min	24.46 ±2.70	22.02 ±2.15
6min	16.39 ±2.73	16.68 ±3.35
30min	4.65 ±1.05	5.87 ±2.21
2h	2.79 ±1.42	2.33 ±0.21
12h	0.80 ±0.40	0.53 ±0.15
24h	0.16 ±0.12	0.19 ±0.14
48h	0.04 ±0.02	0.05 ±0.04

表2 南美白对虾肌肉注射诺氟沙星给药后的药代动力学参数

Tab. 2 Pharmacokinetic parameters of norfloxacin in *P. vannamei* following intramuscular administration at salinities of 1 and 15

药动学参数 Pharmacokinetic parameters		盐度 1% 盐度 15%	
Dose	给药剂量 (mg/kg)	10.0	10.0
A	分布相的零时截距 (μg/mL)	35.422	35.144
B	消除相的零时截距 (μg/mL)	4.363	7.888
	分布相一级速率常数 (h ⁻¹)	9.778	13.335
	消除相一级速率常数 (h ⁻¹)	0.165	0.608
t _{1/2}	分布半衰期 (h)	0.071	0.052
t _{1/2}	消除半衰期 (h)	4.208	1.140
V _{ss}	稳态分布容积 (mL/kg)	1777.6	883.8
V _c	中央室分布容积 (mL/kg)	251.4	232.4
V _p	周边室分布容积 (mL/kg)	1526.2	651.4
AUC	血淋巴药-时曲线下面积 (μg·h/mL)	30.06	15.61
CL _s	总体清除率 (mL/kg·h)	332.7	640.6
V _d	表观分布容积 (mL/kg)	2016	1054

分别采用一室、二室、三室模型方程对南美白对虾血药浓度-时间关系进行数据拟合,结果为二室模型方程加权平方和最小,与根据血药浓度-时间半对数关系图形的最初估计结果(二室模型)相一致。南美白对虾在盐度 1% 和 15% 下,一次性肌肉注射给

药后,诺氟沙星在对虾体内的处置过程用开放性二室模型来描述最为合适,其血淋巴药-时关系方程:盐度 1% 时为 $C_0 = 35.422 \times e^{-9.778t} + 4.363 \times e^{-0.165t}$ 、拟合曲线相关指数为 $R^2 = 0.9949$ ($P < 0.01$);盐度 15% 时为 $C_0 = 35.144 \times e^{-13.335t} + 7.888 \times e^{-0.608t}$ 、拟合曲线相关指数为 $R^2 = 0.9997$ ($P < 0.01$)。以此药动学模型方程计算南美白对虾药动学参数见表 2。盐度 1% 下,南美白对虾 $t_{1/2}$ 和 $t_{1/2}$ 分别为 0.071h 和 4.208h, AUC 为 $30.06 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, CL_s 为 $332.7 \text{mL/kg} \cdot \text{h}$, V_d 为 2016mL/kg 。盐度 15% 下,南美白对虾 $t_{1/2}$ 和 $t_{1/2}$ 分别为 0.052h 和 1.140h, AUC 为 $15.61 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, CL_s 为 $640.6 \text{mL/kg} \cdot \text{h}$, V_d 为 1054mL/kg 。

2.2 药饵口服后对虾血淋巴诺氟沙星浓度

南美白对虾以 30mg/kg 单剂量药饵口服给药后血淋巴药物浓度-时间曲线见图 1。给药后 0.25—4h, 血淋巴诺氟沙星浓度几乎成直线上升, 4h 时血药浓度达到最高, C_{\max} 为 $2.86 \mu\text{g/mL}$ 。随后血药浓度以较快的速度下降, 8h 后血药浓度又开始回升, 12h 时出现第二个药峰, 血药浓度为 $2.04 \mu\text{g/mL}$; 其后血药浓度再次下降, 18h 后血药浓度下降缓慢, 处于消除阶段。用梯形法计算药饵口服给药方式下诺氟沙星血药浓度-时间曲线下面积 (AUC_{oral}) 为 $43.50 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 总体清除率为 $689.7 \text{mL/kg} \cdot \text{h}$ 。

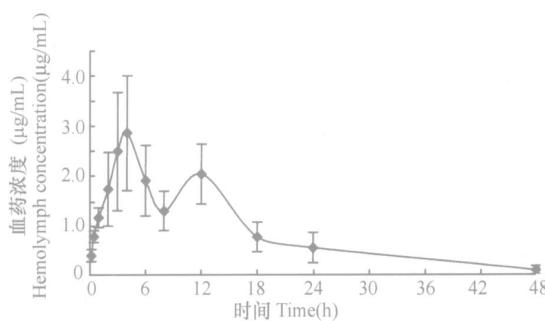


图1 南美白对虾口服 30mg/kg 剂量诺氟沙星药饵后血药浓度-时间关系曲线

Fig. 1 Hemolymph concentrations of norfloxacin in *P. vannamei* following oral administration at dose of 30 mg/kg

图 2 为 15mg/kg 剂量药饵口服给药南美白对虾血淋巴中诺氟沙星浓度与 30mg/kg 剂量下在 6 个时间采样点血药浓度的比较。与 30mg/kg 剂量组相同的是, 15mg/kg 剂量组药饵口服给药后血药浓度同样出现两个吸收峰, 第一峰出现在给药后 4h, 血药浓度为 $1.44 \pm 0.27 \mu\text{g/mL}$; 不同的是 15mg/kg 剂量组药饵口服给药后第二个峰出现的时间是在 8h, 而

30mg/kg 剂量组出现的时间是在 12h。两个剂量下的血药浓度与给药剂量未呈明显的正相关, 尽管给药后 4h、6h, 15mg/kg 剂量下的血药浓度约为 30mg/kg 剂量的一半, 但其他各采样点的血药浓度差别较大, 有时甚至低剂量的血药浓度大于高剂量组, 如 15mg/kg 和 30mg/kg 剂量下在给药后 30min 的血药浓度分别为 $1.07 \pm 0.53 \mu\text{g/mL}$ 和 $0.88 \pm 0.46 \mu\text{g/mL}$ 。

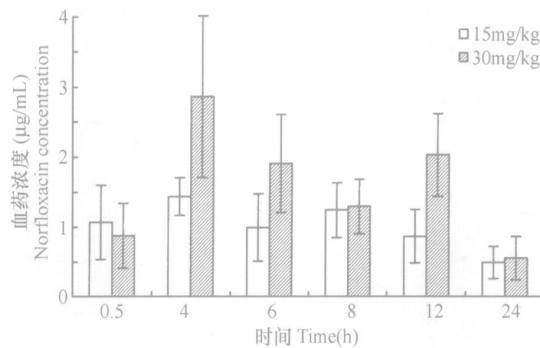


图2 两种给药剂量药饵口服给药对虾血药浓度比较

Fig. 2 Norfloxacin concentration in hemolymph following oral administration at dose of 15mg/ kg and 30mg/ kg

3 讨论

3.1 盐度对水产动物药动学的影响

南美白对虾在盐度 1 % 和 15 % 下,肌肉注射给药后 48h 的血药浓度变化趋势基本相似,在给药后 2min 血药浓度达到最高峰,且峰浓度相近,其后即开始下降进入分布相,分布半衰期分别为 0.071h 和 0.052h,两者较为接近;但 2 种盐度下部分药动学参数差别较大,主要表现在 $t_{1/2}$ 、AUC、 CL_s 和 V_d ;在盐度 1 % 时分别为 4.208h、30.06 μ g · h/ mL、332.7mL/ kg · h、2016mL/ kg,在盐度 15 % 时分别为 1.140h、15.61 μ g · h/ mL、640.6mL/ kg · h、1054mL/ kg。盐度 1 % 时的消除半衰期明显长于盐度 15 %,而盐度 15 % 时的总体清除率为盐度 1 % 时的两倍多。由此可见,盐度对南美白对虾药动学的影响主要表现在药物消除阶段的差异。

但国外学者在鲑鳟鱼类上的研究,却结论不一。Ishida^[2]在对海水虹鳟和淡水虹鳟口服喹噁啉酸的研究中得出,在给药后 24h 内两组鱼的各组织内药物浓度差别不大,但 24h 后喹噁啉酸在海水虹鳟组织中的消除速率明显大于淡水虹鳟。与南美白对虾得出的结果相近。但 Abedini 等^[3]研究海水大鳞大麻哈鱼和淡水虹鳟土霉素的比较药动学时,大鳞大麻哈鱼试验海水盐度高达 24 %,而虹鳟为淡水,试验采用相同给药方式(动脉给药或口服给药),其结果则表明盐度和种的差异对土霉素吸收与消除并不起重要影响。

3.2 诺氟沙星在不同水生动物间药动学的差异

本试验中盐度 15 % 时南美白对虾和在相近盐度下(14.5 %)斑节对虾肌注诺氟沙星的血药浓度-时间曲线都符合二室模型方程,且分布较快, $t_{1/2}$ 分别为 0.052h 和 0.064h;但两者的 $t_{1/2}$ 、AUC、 CL_s 和 V_d 差别较大,其中南美白对虾的 $t_{1/2}$ 为 1.140h,而斑

节对虾仅为 0.612h,两种对虾间的药动学差异也表现在药物消除阶段的差异。而在肌肉注射给药的鲤试验中,诺氟沙星的药-时曲线关系模式虽属于开放性二室模型^[11],但与对虾相比,它们的分布和消除半衰期均差别很大,如鲤 $t_{1/2}$ (0.1279h) 显著大于对虾的 $t_{1/2}$ 。

在口服给药试验中,南美白对虾药饵给药后血药浓度-时间曲线出现“双峰”现象,难以用房室模型描述;而鲤单纯口服和混饲口服给药的药-时曲线关系可以用房室模型描述,分别为二室和一室模型;中华鳖口服诺氟沙星的药-时曲线则适合用一室模型描述^[12]。由此可见,同一药物在不同动物间的药动学差异比较显著,这种药动学种属间的差异提示,将某一药物在一个动物的试验结果应用于其他动物应予谨慎。

同一药物在不同水产动物体内所表现出的药动学差异明显。有研究者认为不同种类之间的药动学及参数差异可能是由于解剖学上的体积差异以及药物与血浆蛋白、组织结合的差异所致^[5,13]。就甲壳动物与鱼类而言,其主要不同点是甲壳和血淋巴体积,甲壳被认为是甲壳动物药物处置场所^[5,6];甲壳动物的血淋巴体积与其他动物相比差别很大,甲壳动物血淋巴体积约占全体重的 22 %^[5],而鱼类血液体积约为 5 % 左右^[7]。从血浆蛋白或组织与药物的结合程度而言,主要取决于动物种类和所用药物;分布容积与组织结合成正相关、与血浆蛋白结合成反相关,即血浆蛋白结合率低导致血管外分布增大。血浆蛋白与药物结合与分布容积的反相关性已在哺乳动物得到证实^[13]。

3.3 甲壳动物肌注给药血药浓度达到峰值快

南美白对虾肌注给药后 1min 血药浓度达到次高值,略低于 2min 的血药浓度最高值;这与同是甲壳动物的中华绒螯蟹肌注盐酸环丙沙星的研究结果

相近^[8],中华绒螯蟹肌注给药后,在短时间(1min)内血药浓度即达峰值。而鲤肌注诺氟沙星在给药后5min血药浓度才达到峰值。甲壳动物血药浓度到达峰值之快类似于血窦内^[4]或静脉注射给药。甲壳动物肌注给药血药达峰时间快可以由开放式循环系统来解释,血管末端开放,没有微血管相连,血液或血淋巴由身体各部分的组织间隙逐渐汇集到混合体腔。就对虾而言,在腹部的背面动脉和腹面动脉之间有一组血窦,这些血窦直接通心脏^[14]。肌注给药后,药物沿肌纤维散开后通过毛细管状的静脉汇入血窦,流回心脏。其次,在鱼类等脊椎动物实验中血液在血腔内流动较慢,而在显微镜下观察对虾尾肢上血窦内血液循环时,可以看到血液流动很快^[14]。这又可以进一步解释对虾肌注后血药达峰快的原因。

3.4 药饵口服给药后血药浓度出现“双峰”现象

本研究在两个剂量(15mg/kg和30mg/kg)药饵口服给药试验中,南美白对虾的血药浓度-时间关系曲线均出现两个药物浓度峰,称为“双峰”现象。关于药物吸收出现双峰或多峰现象及其机制的研究在兔、鼠等其他动物已有报道^[15,16],这可能与肠肝循环、胃肠道吸收的非齐性(Unhomogeneous)有关。药物药-时曲线第二峰的出现,相当于一次“自体给药”过程,势必影响药物作用强度及消除过程,使血药浓度-时间曲线和药动学模型变得更为复杂,但对于产生机理的探讨有待继续研究。本研究中“双峰”现象增大了药-时曲线下面积(AUC),同时也使消除半衰期延长,因此制定临床给药方案时应予以注意。

参考文献:

- [1] Snieszko S F, Friddle S O, Griffin P J. Successful treatment of ulcer disease in Brook Trout (*Salvelinus fontinalis*) with Terramycin [J]. *Science*, 1951, **113**:717—718
- [2] Ishida N. Tissue levels of oxolinic acid after oral or intravascular administration to freshwater and seawater rainbow trout [J]. *Aquaculture*, 1992, **102**:9—15
- [3] Abedini S, Namdari R, Law F C P. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in rainbow trout and chinook salmon [J]. *Aquaculture*, 1998, **162**(1):23—32
- [4] Park E D, Lightner D V, Milner N, et al. Exploratory bioavailability and pharmacokinetic studies of sulphadimethoxine and ormetoprim in the penaeid shrimp, *Penaeus vannamei* [J]. *Aquaculture*, 1995, **130**(2,3):113—128
- [5] Barron M G, Cedutis C and James M O. Pharmacokinetics of sulphadimethoxine in the lobster, *Homarus americanus*, following intraperitoneal administration [J]. *Xenobiotica*, 1988, **18**(3):269—277
- [6] James M O, Barron M G. Disposition of sulfadimethoxine in the lobster (*Homarus americanus*) [J]. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1988, **30**(1 suppl.):36—41
- [7] Plakas S M, Dickey R W, Barron M G, et al. Tissue distribution and renal excretion of ormetoprim after intravascular and oral administration in the channel catfish (*Ictalurus punctatus*) [J]. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, 1990, **47**(4):766—782
- [8] Yang X L, Liu Z Z, Yokoyama M. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in Chinese mitten-handed crab, *Eriocheir sinensis* [J]. *Acta hydrobiologia sinica*, 2003, **27**(1):18—22[杨先乐,刘至治,横山雅仁.盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹体内药物代谢动力学研究.水生生物学报,2003,27(1):18—22]
- [9] Fang W H, Shao J H, Shi Z H, et al. Analytical method of norfloxacin in the giant tiger shrimp (*Penaeus monodon*) hemolymph and brief study on pharmacokinetics [J]. *Acta Hydrobiologia sinica*, 2003, **27**(1):13—17[房文红,邵锦华,施兆鸿等.斑节对虾血淋巴中诺氟沙星含量测定及药代动力学.水生生物学报,2003,27(1):13—17]
- [10] Kuemmerle H -P, Murakawa T, Nightingale C H, et al. (translated by Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital). *Pharmacokinetics of antimicrobial agents: principles methods application* [M]. Beijing: Chinese Medicine Science and Technology Press, 1997, 9—44 [Kuemmerle H -P, Murakawa T, Nightingale C H 等.抗微生物药物的药物动力学:原理·方法·应用.北京:中国医药科技出版社,1997, 9—44]
- [11] Zhang Y B, Zhang Z X, Zheng W, et al. Study on pharmacokinetics of norfloxacin in carp following different forms administration [J]. *Journal of Fisheries of China*, 2000, **24**(6):559—563[张雅斌,张祚新,郑伟等.不同给药方式下鲤对诺氟沙星的药代动力学研究.水产学报,2000,24(6):559—563]
- [12] Chen W Y, Yin C H. Pharmacokinetic studies on norfloxacin in *Trichomyx sinensis* [J]. *Journal of Fisheries of China*, 1997, **21**(4):434—437[陈文银,印春华.诺氟沙星在中华鳖体内的药代动力学研究.水产学报,1997,21(4):434—437]
- [13] Oie S, Tozer T N. Effect of altered plasma protein binding on the apparent volume of distribution [J]. *J. Pharm. Sci.* 1979, **68**:1203—1208
- [14] Dall W, Hill B J, Rothlisberg P C, et al. (translated by Chen N S et al.). *Shrimp biology* [M]. Qingdao: Qingdao Ocean University Press, 1992, 31—35 [Dall W, Hill B J, Rothlisberg P C, 等(陈楠生等译).对虾生物学.青岛:青岛海洋大学出版社,1992, 31—35]
- [15] Zhou H W, Shen J Q, Lu J Q, et al. Pharmacokinetic analysis of enterohepatic circulation of piroxicam in rabbits [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1992, **13**(2):180—182[周怀梧,沈佳庆,吕明等.吡罗昔康在家兔体内的肠肝循环药物动力学分析[J].中国药理学报,1992,13(2):180—182]
- [16] Chen S J, Yang Y M, Liu Y M, et al. The pharmacokinetics of dauricine in rats [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2001, **17**(2):225—229[陈淑娟,杨毅梅,刘奕明等.蝙蝠葛碱大鼠体内药物代谢动力学研究.中国药理学通报,2001,17(2):225—229]

PHARMACOKINETICS OF NORFLOXACIN IN HEMOLYMPH FROM WHITELEG SHRIMP, *PENAEUS VANNAMEI* FOLLOWING INTRAMUSCLE INJECTION AND ORAL ADMINISTRATION

FANG Wei-Hong and ZHENG Guo-Xing

(Key Laboratory of Marine and Estuarine Fishery, Ministry of Agriculture,
East China Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fisheries Sciences, Shanghai 200090)

Abstract : The pharmacokinetics of norfloxacin were analyzed in whiteleg shrimp (*Penaeus vannamei*) following intramuscle injection and oral administration. The curvilinear trend of the hemolymph concentration versus time data were almost similar following intramuscle injection at salinities of 1 and 15. The hemolymph concentration versus time at the salinities of 1 ppt and 15 ppt were well described by a two-department model, and the pharmacokinetic models were $C_0 = 35.422 \times e^{-9.778t} + 4.363 \times e^{-0.165t}$ at salinity of 1 and $C_0 = 35.144 \times e^{-13.335t} + 7.888 \times e^{-0.608t}$ at salinity of 15. There were significant differences in some pharmacokinetic parameters of norfloxacin in *P. vannamei* between at salinities of 1 and 15. The distribution half-life ($t_{1/2}$) ,disposition half-life ($t_{1/2}$) ,area under curve (AUC) , total body clearance (CLs) and apparent volume of distribution (Vd) following intramuscle injection at salinity of 1 were 0.071h, 4.208h, 30.06 μ g · h/ mL, 332.7 mL/ kg · h and 2016 mL/ kg , respectively. The corresponding values at salinity of 15 were 0.052h, 1.140h, 15.61 μ g · h/ mL, 640.6 mL/ kg · h and 1054mL/ kg , respectively. Following oral administration at dose of 30 mg/ kg ,the hemolymph concentration-time profile of norfloxacin in whiteleg shrimp exhibited two peaks of hemolymph norfloxacin concentration , which occurred at 4h and 12h ,and the hemolymph norfloxacin peak concentrations were 2.86 μ g/ mL and 2.04 μ g/ mL , respectively. The area under curve and total body clearance following oral administration were 43.50 μ g · h/ mL and 689.7 mL/ kg · h. The hemolymph concentration-time profile of norfloxacin following oral administration at dose of 15mg/ kg also exhibited two peaks , which was similar to that at dose of 30mg/ kg. But the second Cmax at dose of 15mg/ kg occurred at 8h. There were no marked proportion between the dosage of norfloxacin and the hemolymph norfloxacin concentration.

Key words : *Penaeus vannamei*; Norfloxacin; Pharmacokinetics; Hemolymph