

烟酸诺氟沙星在松浦镜鲤体内的药动学特征

韩冰^{①②} 王荻^① 卢彤岩^{①*}

① 中国水产科学研究院黑龙江水产研究所 哈尔滨 150070; ② 上海海洋大学水产与生命学院 上海 201306

摘要: 结合单纯聚集法和二步法, 应用高效液相色谱 (HPLC) 技术研究了分别以 10、30、60 mg/kg 剂量对松浦镜鲤 (*Cyprinus carpio specularis*) 口服烟酸诺氟沙星后, 药物在实验鱼血浆中的药动学特征。3 种给药剂量下, 诺氟沙星在松浦镜鲤血浆中的血药浓度和时间关系均可用一级吸收二室开放模型进行描述, 吸收半衰期 ($t_{1/2ka}$) 分别为 0.165、0.061、0.043 h, 消除半衰期 ($t_{1/2p}$) 分别为 18.282、29.969、42.051 h, 达峰时间 (T_{max}) 分别为 0.333、0.327、0.302 h, 达峰浓度 (C_{max}) 分别为 4.780、6.247、12.689 mg/L, 药时曲线下面积 (AUC) 分别为 32.698、53.015、174.998 mg·h/L, 表观分布容积 (V_d) 分别为 1.044、4.347、4.561 L/kg。说明随着给药剂量的增加, 诺氟沙星的吸收和消除速率均加快, 给药剂量对药动学特征有显著影响。

关键词: 烟酸诺氟沙星; 松浦镜鲤; 药动学

中图分类号: R969 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263 (2015) 01-103-09

Pharmacokinetics of Norfloxacin Nicotinate in Songpu Mirror Carp (*Cyprinus carpio specularis*)

HAN Bing^{①②} WANG Di^① LU Tong-Yan^{①*}

① *Heilongjiang River Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Harbin 150070;*

② *College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China*

Abstract: Pharmacokinetics of norfloxacin nicotinate in Songpu mirror carp (*Cyprinus carpio specularis*) was studied in this experiment. Integrated mere aggregation method and two-step method were employed, and fifty-four Songpu mirror carps were divided into three groups randomly and orally administered with norfloxacin nicotinate in a single dose of 10, 30, or 60 mg/kg. Then fish in each dose group were divided into three groups, and blood was collected 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72 h after administration, and fish were kept alive during the whole process. The concentration of norfloxacin was determined by high performance liquid chromatography (HPLC), and the pharmacokinetics of norfloxacin

基金项目 公益性行业 (农业) 科研专项经费 (No. 201203085), 现代农业产业技术体系建设专项资金项目 (No. CARS-46);

*通讯作者, E-mail: lutongyan@hotmail.com;

第一作者介绍 韩冰, 男, 硕士研究生; 研究方向: 渔药药理学与残留检测研究; E-mail: h_bing1022@163.com.

收稿日期: 2014-04-17, 修回日期: 2014-08-25 DOI: 10.13859/j.cjz.201501013

nicotinate in plasma was analyzed by 3p97. The results showed that R^2 approached 1 in the norfloxacin concentration range of 0.1 to 100 mg/L (Fig.2), and the average recovery was ranged from 97.26% to 99.06% in different concentrations (Table 1). After a single oral administration of three doses respectively, the concentrations versus time of norfloxacin in plasma (Fig. 3) were all well described by a two-department open model with first-order absorption. The absorption half-lives ($t_{1/2ka}$) were 0.165, 0.061, and 0.043 h, respectively; the elimination half-lives ($t_{1/2\beta}$) were 18.282, 29.969, and 42.051 h, respectively; the peak times (T_{max}) were 0.333, 0.327, and 0.302 h, respectively; the maximum contents (C_{max}) were 4.780, 6.247, and 12.689 mg/L, respectively; the areas under concentration-time curve (AUC) were 32.698, 53.015, and 174.998 mg·h/L, respectively; the apparent volumes of distribution (V_d) were 1.044, 4.347, and 4.561 L/kg, respectively (Table 2). The results show that with the increase of dose, the absorption and elimination rate of norfloxacin was accelerated, and the pharmacokinetics was significantly influenced by dosage.

Key words: Norfloxacin nicotinate; Songpu mirror carp (*Cyprinus carpio specularis*); Pharmacokinetics

烟酸诺氟沙星 (norfloxacin nicotinate), 又名烟酸氟哌酸, 分子式为 $C_{22}H_{23}FN_4O_5$, 是诺氟沙星 (norfloxacin, NFX) 和烟酸 (nicotinic acid, NA) 的结合物 (Soback et al. 1994)。作为第三代喹诺酮类抗菌药物, 诺氟沙星具有抗菌谱广、抗菌能力强, 无交叉耐药性 (Vancutsem et al. 1990, 刘丽贞等 2008) 等优点, 但由于 25℃ 的溶解度仅为 0.027%, 水溶性差, 导致其生物利用度较低, 一直制约着诺氟沙星的推广使用。烟酸诺氟沙星为诺氟沙星的烟酸盐, 水溶性好, 25℃ 的溶解度为 27%, 生物利用度高, 因此在水产养殖中得到了广泛的应用, 并且我国于 2013 年 9 月在《中华人民共和国农业部公告 第 1997 号》文件中将水产用烟酸诺氟沙星编入《兽用处方药品种目录 (第一批)》。

Soback 等 (1994) 指出烟酸诺氟沙星进入生物体内后立即分离成诺氟沙星和烟酸, 药物在体内的行为如诺氟沙星。虽然诺氟沙星在水生动物体内的药动学研究已有较多报道, 但到目前为止, 以烟酸诺氟沙星给药后, 诺氟沙星在水生动物体内的药动学研究甚少。由于药物性质不同, 药物进入机体后有效成分被机体吸收的速率和量也会存在显著差异, 从而导致其在生物体内的药动学特征发生变化 (湛嘉等 2003)。研究烟酸诺氟沙星进入水生动物体内后的药动学特征, 对了解其与生物体的相互作用

具有重要意义。在实际养殖过程中, 出于用药目的和养殖条件的不同, 给药剂量也会出现不同的选择。鞠爱霞等 (2009) 指出不同给药剂量对药物在生物体内药动学特征有较大影响。

本实验分别以高 (60 mg/kg)、中 (30 mg/kg)、低 (10 mg/kg) 剂量给药, 并将单纯聚集法和二步法进行整合, 对烟酸诺氟沙星在水产养殖新品种松浦镜鲤 (*Cyprinus carpio specularis*) 体内的药动学进行研究, 以期在验证新研究方法的同时, 对不同给药剂量下烟酸诺氟沙星的药动学特征进行比较分析, 为指导其在松浦镜鲤病害防控中的科学用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

实验鱼松浦镜鲤由黑龙江水产研究所呼兰水产试验站提供, 体重 (820.41 ± 75.51) g ($n = 54$)。实验在自动循环水鱼缸中进行, 实验期间持续给氧, 保持水温在 (20 ± 0.5) °C, 实验鱼暂养 7 d, 期间投喂全价基础饲料, 保证实验鱼适应实验条件。在正式实验开始前 24 h 停饲, 实验期间不投喂。

诺氟沙星标准品: 含量 99.5%, 德国 Dr. Ehrenstorfer 生产, 批号 10214; 烟酸诺氟沙星原粉: 含量 98%, 佛山市南海北沙制药有限公司

司生产, 生产批号 251302012; 四丁基溴化铵、盐酸、磷酸均为分析纯, 乙腈为色谱纯。酸化乙腈配制, 每 1 000 ml 乙腈中加入 8 ml 50% 盐酸。色谱采用戴安 U-3000 高效液相色谱仪(美国 ThermoFisher 公司), 色谱柱为 Symmetry[®] C18 柱 (5 μm , 4.6 mm \times 150 mm)。

1.2 给药与采样

实验共设 10、30 和 60 mg/kg 3 个给药剂量, 每个给药剂量 18 尾鱼, 随机分为 I、II、III 组, 每组 6 尾鱼。单次口灌烟酸诺氟沙星后, 采用活体多次体侧取血法(杨兴棋 1979), 各剂量组取样方案为, I 组分别于给药后 0.25、1、4、12、48 h, II 组于 0.5、1.5、6、24、72 h, III 组于 0.75、2、8、36 h 在实验鱼尾部采集血液 0.5 ml (注射器事先用 3% 肝素钠润洗), 每次采样前后均用 75% 酒精棉球于进针部位进行消毒, 并在采样后按压针孔部位以止血。血液样品 4 000 r/min 离心 10 min 后, 取上层血浆置于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存。

1.3 样品前处理

从 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中取出血浆样品, 在室温下自然解冻后摇匀, 精确吸取 200 μl 于 2 ml 离心管中, 加入 1 ml 酸化乙腈, 2 000 r/min 漩涡震荡 10 min 后, 4 500 r/min 离心 5 min, 取上清液加入新的 2 ml 离心管中。于残渣中再次加入 1 ml 酸化乙腈, 2 000 r/min 漩涡震荡 10 min 后, 4 500 r/min 离心 5 min, 合并两次上清液, 并于 45 $^{\circ}\text{C}$ 下氮吹干。残渣用 1 ml 流动相溶解, 加入 1 ml 正己烷除脂, 2 000 r/min 漩涡震荡 10 min 后, 4 500 r/min 离心 2 min, 下层液过 0.45 μm 聚醚砜 (polyethersulfone, PES) 水系滤头后待测。

1.4 色谱条件

流动相为体积比 5 : 95 的乙腈与四丁基溴化铵溶液。四丁基溴化铵溶液用 3.22 g 四丁基溴化铵溶于 1 000 ml 水中配制而成, 用磷酸调 pH 至 3.0。流速 1.0 ml/min, 柱温 40 $^{\circ}\text{C}$, 反相 C18 色谱柱 (5 μm , 4.6 mm \times 150 mm) 分离, 紫外检测波长为 278 nm。

1.5 标准曲线绘制

准确称取诺氟沙星标准品 0.002 g 溶于 10 ml 容量瓶中, 加流动相溶解并定容至刻度, 配制成 200 mg/L 的标准储备液, 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中避光保存。使用时用流动相稀释成所需浓度的标准溶液。

准确移取诺氟沙星标准储备液, 用流动相依次稀释成 100、50、20、10、5、1、0.5、0.1、0.05、0.01 mg/L 的标准应用液, 在仪器基线达到平直后, 分别进样 20 μl 。以进样标准品浓度为横坐标 (x), 以峰面积为纵坐标 (y), 得出线性回归方程。

1.6 回收率和精密度测定

取 9 个加有 200 μl 空白血浆样品的 2 ml 离心管, 随机分为 3 组, 分别添加 2、20、200 mg/L 诺氟沙星标准液 50 μl , 每组 3 个平行。静置一段时间后, 按照样品前处理的方法进行处理后, 各组对应加标浓度分别为 0.1、1、10 mg/L。经检测后计算各组平均回收率。

将各加标组在同一天内分别测定 3 次, 在一周内不同天测定 3 次, 计算不同浓度梯度下样品的相对标准偏差、日内和日间精密度。

1.7 数据处理

标准曲线、药-时曲线采用 Microsoft Excel 软件绘制; 药动学模型拟合及参数计算使用 3p97 软件处理。

2 结果

2.1 标准曲线及其检测限

图 1 和 2 分别为诺氟沙星标准品色谱图和标准曲线图。诺氟沙星峰形对称, 无拖尾现象, 出峰时间在 7.4 min 左右 (图 1)。诺氟沙星在 0.01 ~ 100 mg/L 范围内线性关系良好 (图 2), 经计算, 其线性回归方程为 $y = 2.0037x + 0.2034$, R^2 趋近于 1。应用本实验建立的方法, 以引起 3 倍基线噪音的药物浓度为检测限 (胡琳琳等 2011), 松浦镜鲤血浆中诺氟沙星的检测限为 0.0033 mg/L。

2.2 回收率与精密度 本实验中 0.1、1 和

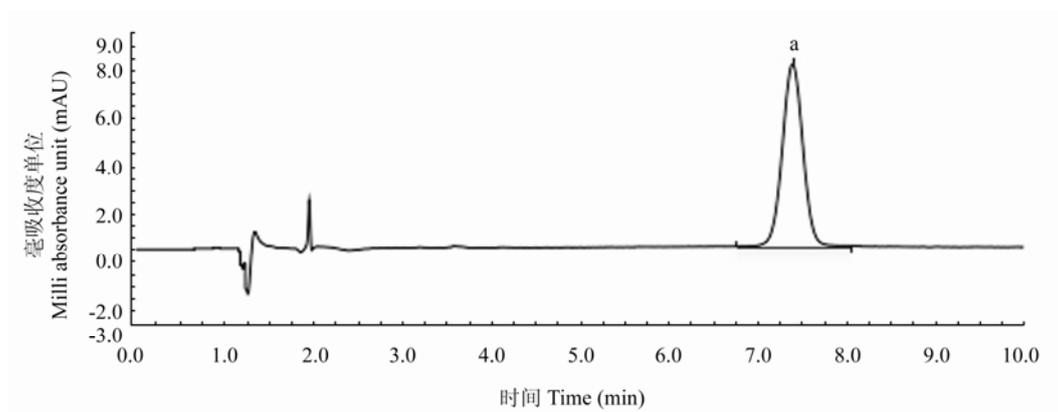


图1 诺氟沙星 (NFX) 标准色谱图

Fig. 1 High performance liquid chromatography chromatogram of norfloxacin (NFX) standard

mAU = AU/1000, AU 是吸收度单位; “a” 所指示的为诺氟沙星色谱峰, 出峰时间为 7.397 min。

mAU = AU/1000, AU means absorbance unit; Peak “a” means norfloxacin, the peak time is 7.397 min.

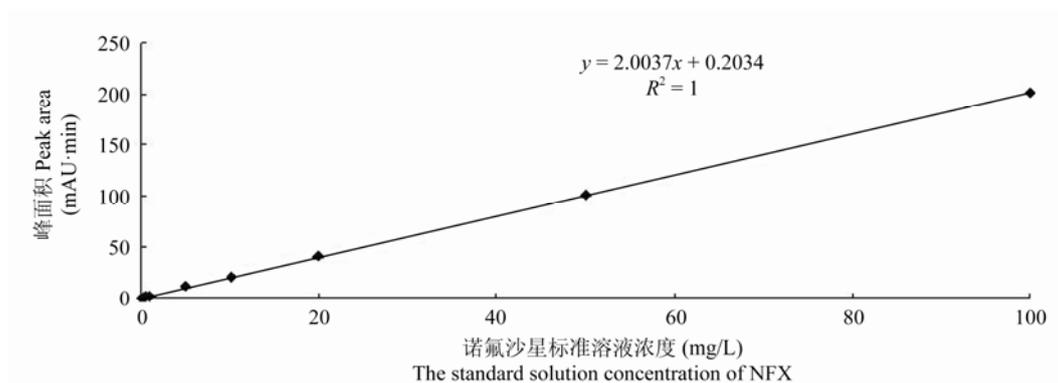


图2 诺氟沙星 (NFX) 标准曲线

Fig. 2 Standard curve of norfloxacin (NFX)

10 mg/L 3 个加标浓度的回收率见表 1, 日内精密密度不大于 $3.17\% \pm 0.41\%$, 日间精密密度不大于 $4.92\% \pm 0.48\%$, 符合检测要求。

2.3 药时曲线与主要药动学参数

对松浦镜鲤单次口灌给药后, 10、30、60 mg/kg 剂量组在第一个采样时间点 (即 0.25 h) 血浆中诺氟沙星的浓度分别为 3.71、4.52、7.62 mg/kg (图 3)。其中, 10 mg/kg 剂量组诺氟沙星浓度在 0.5 h 达到峰值, 实测最高浓度为 5.08 mg/L; 30 和 60 mg/kg 剂量组诺氟沙星在 0.75 h 达到峰值, 实测最高浓度分别为 7.99 mg/L 和 15.69 mg/L。随后血药浓度开始下降, 且速度极快, 在给药后第 2 h, 三个剂量组

血浆中诺氟沙星浓度下降速率开始放缓, 当浓度降到 1 mg/L 以下后, 消除速率更加缓慢。最终, 在给药后 72 h, 3 个剂量组中诺氟沙星在血浆中的浓度分别下降到 0.09、0.20 和 0.44 mg/L (图 3)。

经 3p97 软件对数据进行处理, 相关药动学参数见表 2。10、30、60 mg/kg 3 种给药剂量下, 血浆中诺氟沙星的药物浓度-时间关系分别符合权重为 $1/C$ 、 $1/C^2$ 、 $1/C^2$ 的一级吸收二室开放模型, 药动学方程分别为: $C = 20.675e^{-2.483t} + 1.121e^{-0.038t} - 21.796e^{-4.207t}$ 、 $C = 6.277e^{-0.342t} + 0.816e^{-0.023t} - 7.093e^{-11.302t}$ 、 $C = 11.851e^{-0.130t} + 1.401e^{-0.016t} - 13.252e^{-16.254t}$ 。式中, C 表示诺氟

表 1 松浦镜鲤血浆中诺氟沙星回收率的测定

Table 1 Norfloxacin recovery in plasma of *Cyprinus carpio specularis*

添加浓度 (mg/L) Added concentration	回收率 (%) Recovery	平均回收率 (%) Average recovery
0.1	99.38	99.06 ± 0.70
	99.55	
	98.26	
1.0	98.57	98.23 ± 0.54
	97.61	
	98.50	
10.0	96.18	97.26 ± 1.07
	97.29	
	98.32	

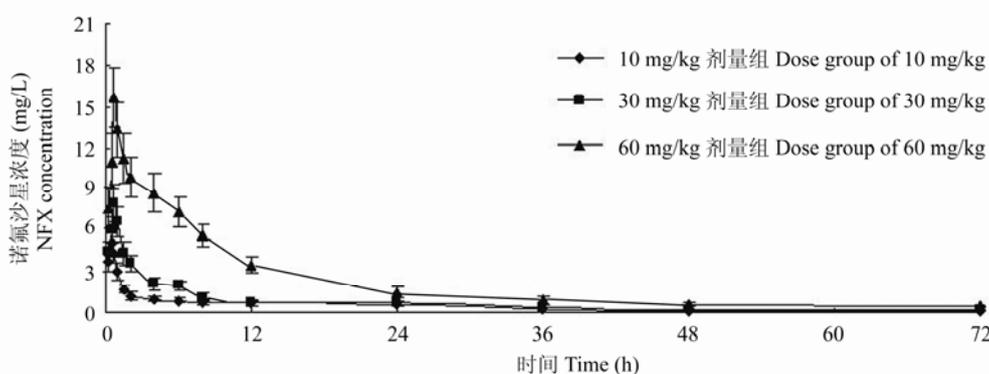


图 3 诺氟沙星 (NFX) 血药浓度-时间关系曲线

Fig. 3 Norfloxacin (NFX) concentrations in plasma of *Cyprinus carpio specularis*

沙星浓度 (mg/L), t 表示停药时间 (h)。

3 讨论

3.1 采样与数据处理方法

在药动学研究中, 水生动物多是采用单纯聚集法, 即将同一时间点上的多个个体的药物浓度数据聚集起来取平均值后, 进行分析得到药动学参数; 畜禽动物则通常采用二步法, 即连续采集研究群体中每个个体的时间-血药浓度数据, 然后获得每个个体的药动学参数, 再计算平均值和标准差(王广基 2005)。目前, 由于单纯聚集法忽视个体差异的局限性, 一些学者开始在水生动物的药动学研究中直接引入二步法(Stamper et al. 2003, Lewbart et al. 2005, 林茂等 2013), 但对于体型不是足够大的鱼, 直接采用二步法会严重影响其正常生理状态。

因此, 本研究对单纯聚集法和二步法进行整合, 即设置 3 个实验组, 每个实验组中实验鱼采集 4 ~ 5 个时间点的样品, 共组成 14 个时间点的样品。每个采样点对多个个体的数据取平均值, 再对集成 14 个时间点的数据分析得到药动学参数。此种方法既避免了单纯聚集法忽视个体间药动学特征差异的缺陷, 又降低了二步法因过量采血对实验鱼造成生理损伤而对药动学参数产生的影响。

运用本实验方法, 首先应确定实验鱼是否可以进行活体多次体侧取血。可通过实验鱼的总血量进行大致评估并估算采血次数。血量在不同种类中变化很大, 低等的软骨鱼类, 血量大约是体重的 6%, 而高等的硬骨鱼类如鲤等大约是体重的 3% (林浩然 1999)。由此可见, 运用本方法实验鱼的个体不宜太小, 并且

表 2 口灌给药后诺氟沙星在松浦镜鲤血浆中主要药动学参数
Table 2 Pharmacokinetic parameters of norfloxacin after oral administration in plasma of *Cyprinus carpio specularis*

参数 Parameters	单位 Unit	给药剂量 Group at dose (mg/kg)		
		10	30	60
A	mg/L	20.675	6.277	11.851
α	1/h	2.483	0.342	0.130
B	mg/L	1.121	0.816	1.401
β	1/h	0.038	0.023	0.016
k_a	1/h	4.207	11.302	16.254
T_L	h	0.127	0.161	0.203
$t_{1/2\alpha}$	h	0.279	2.029	5.312
$t_{1/2\beta}$	h	18.282	29.969	42.051
$t_{1/2k_a}$	h	0.165	0.061	0.043
K_{21}	1/h	0.321	0.061	0.029
K_{10}	1/h	0.293	0.130	0.075
K_{12}	1/h	1.907	0.174	0.043
A_{UC}	mg·h/L	32.698	53.015	174.998
$C_{L(s)}$	L/(kg·h)	0.306	0.566	0.343
T_{max}	h	0.333	0.327	0.302
C_{max}	mg/L	4.780	6.247	12.689
V_d	L/kg	1.044	4.347	4.561

A. 分布相的零时截距; α . 分布速率常数; B. 消除相的零时截距; β . 消除速率常数; k_a . 药物吸收速率常数; T_L . 延滞时间; $t_{1/2\alpha}$. 分布相半衰期; $t_{1/2\beta}$. 消除相半衰期; $t_{1/2k_a}$. 吸收相半衰期; K_{21} . 药物自周边室到中央室的一级转运速率; K_{10} . 药物自中央室的消除速率; K_{12} . 药物自中央室到周边室的一级转运速率; A_{UC} . 药时曲线下总面积; $C_{L(s)}$. 体积内总消除率; T_{max} . 达峰时间; C_{max} . 峰浓度; V_d . 表观分布容积。

A. Zero-time intercept of a distribution phase; α . Distribution rate constant; B. Zero-time intercept of an elimination phase; β . Elimination rate constant; k_a . Drug absorption rate constant; T_L . Lag time; $t_{1/2\alpha}$. Distribution half-life; $t_{1/2\beta}$. Elimination half-life; $t_{1/2k_a}$. Absorption half-life; K_{21} . A rate constant of drug from peripheral compartment to central compartment transporter; K_{10} . A rate constant of drug elimination from the central compartment; K_{12} . A rate constant of drug from central compartment to the peripheral compartment transporter; A_{UC} . Area under concentration-time curve; $C_{L(s)}$. Total volume rate of elimination; T_{max} . Peak time; C_{max} . Peak concerting maximum; V_d . Apparent volume of distribution.

采血量不宜过多, 以免影响其正常的生理生化指标及代谢功能。本实验选取的实验鱼平均体重在 820 g 左右, 其血量约为 24.6 ml, 每尾鱼最多采血 5 次, 每次 0.5 ml, 共 2.5 ml, 约占总血量的 10% 左右, 对实验鱼的血液生理不会造成较大的影响 (Wood et al. 1982)。除此之外, 还需要采血者具备丰富的采血经验, 从而避免造成实验鱼失血过多或创口感染而影响实验鱼正常生理状态。

3.2 不同给药剂量下诺氟沙星在松浦镜鲤血浆中的药动学比较

由于烟酸诺氟沙星在体内立即分离成诺氟

沙星和烟酸, 因此在口灌烟酸诺氟沙星后, 均以诺氟沙星作为目标成分进行检测和药动学分析。

本实验中, 分别以 10、30、60 mg/kg 给药剂量对松浦镜鲤单次口灌烟酸诺氟沙星后, 诺氟沙星在实验鱼血浆中均符合一级吸收二室开放模型。拟合的药动学模型没有因为给药剂量的不同而出现差异。

分布相半衰期 $t_{1/2k_a}$ 、达峰时间 T_{max} 、达峰浓度 C_{max} 、药时曲线下面积 AUC 是反应药物吸收的重要参数。其中, $t_{1/2k_a}$ 、 T_{max} 、 C_{max} 反映了药物的吸收速率, AUC 反应了药物的吸收程

度。本实验中, 对松浦镜鲤单次口灌诺氟沙星后, 随着给药剂量的增加, 分布相半衰期 $t_{1/2ka}$ 逐渐降低, 说明诺氟沙星的吸收速率在逐渐升高。3 个给药剂量组达峰浓度 C_{max} 同样随着给药剂量的增加而升高, 但峰值未按照给药剂量的倍数关系而出现相应的倍数增长。血药浓度达峰时间 T_{max} 随着剂量的增加只有极其略微的降低, 基本处于恒定状态。影响药物达峰时间的主要生理因素为机体对药物的吸收、转运和分布速率。一方面, 随着给药剂量的增加, 药物在肠道内吸收的速率和持续时间出现不同; 另一方面, 由于不同剂量下各时间点血药浓度不同, 造成了药物被机体转运、分布的速率不同, 通过两方面的综合影响, 从而造成了血药浓度达峰时间 T_{max} 随剂量增加而保持恒定的现象。本实验给药剂量增大后, 药时曲线下面积 AUC 也在增加, 说明剂量越高, 吸收越多, 陈玲珍等 (2010) 的研究得到同样结论。

药物自中央室到周边室的一级转运速率 K_{12} 、药物自周边室到中央室的一级转运速率 K_{21} 和表观分布容积 V_d 是反应药物在体内分布的重要参数。本实验 3 种给药剂量下 K_{12}/K_{21} 值均大于 1, 钱云云等 (2007) 认为出现此种分布行为与药物和各组织器官的亲水性有关, 说明诺氟沙星从中央室向周边室转运后, 其将在周边室中滞留较长时间, 反映诺氟沙星与组织有较高亲水性。同时, K_{12}/K_{21} 值随着给药剂量的增加而显著降低, 表明随着诺氟沙星与组织的亲水性接近于饱和, 越来越多的药物在组织中转入和转出的速率趋近于相等。表观分布容积 V_d 主要取决于药物本身的理化性质, 作为药物固有的参数 (杨先乐 2011), 一般情况下 V_d 值较为稳定, 可以根据 V_d 值指导临床用药剂量。本实验 3 种给药剂量下松浦镜鲤血药表观分布容积 V_d 均大于 1 L/kg, 说明诺氟沙星在松浦镜鲤体内分布广泛。同时, 还可发现以中剂量和高剂量给药时, 表观分布容积 V_d 值差异不明显, 而低剂量的表观分布容积 V_d 值却显著降低。出现这种现象, 推测是由于中、高剂量给药时, 药物在体内的分布机制已经趋于稳定,

而在低剂量给药下, 药物的分布并没有进入一个稳定的状态, 因而造成了表观分布容积 V_d 值与中、高剂量组的明显差异。不同剂量给药后相同药物在同一实验条件下表观分布容积 V_d 值出现差异同样出现在杨维维等 (2007) 和杨园等 (2010) 的研究中。

消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$ 可以用来衡量药物的消除速度。本实验 3 种给药剂量下诺氟沙星在松浦镜鲤血浆中的消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$ 随着给药剂量的增加而降低。以 3 种剂量口灌给药后, 60 mg/kg 剂量组诺氟沙星在松浦镜鲤血浆中消除过程包含一段时间的零级动力学消除, 时间段在给药后 2~8 h 之间, 当血药浓度大约降低至 5.6 mg/L 时开始进入一级动力学消除过程。在 10 和 30 mg/kg 剂量组中诺氟沙星的消除则一直保持一级动力学消除过程。零级动力学消除的出现表示体内药量过大, 已经超过了机体最大消除能力, 当血药降低至与机体的消除能力相适应的浓度时, 转为按一级动力学消除。因此, 推测诺氟沙星在松浦镜鲤血浆中的机体消除承载度大概为 5.6 mg/L。

由此可见, 同种实验条件下, 给药剂量会对药动学特征产生一定的影响, 这样的结果在多篇报道 (Panagi et al. 2001, Lennernäs et al. 2005, Poeppl et al. 2014) 中得到证实。

3.3 诺氟沙星在各种水生动物中的药动学特征

本实验 3 种给药剂量下诺氟沙星血药浓度与时间关系均符合二室开放模型。这与同为口灌给药后, 诺氟沙星在奥尼罗非鱼 (*Oreochromis aureus* × *O. niloticus*, 朱泽尧等 2008, 廖碧钗 2012)、草鱼 (*Ctenopharyngodon idellus*, 郭海燕等 2009)、大黄鱼 (*Pseudosciaena polyactis*, 刘玉林等 2007)、鲤 (*Cyprinus carpio*, 张雅斌等 2000, 张祚新等 2000)、鲈 (*Lateolabrus japonicus*, 王群等 2004) 等水生动物血浆中药时关系符合二室开放模型的研究结果一致, 而与诺氟沙星在中华鳖 (*Trionyx sinensis*, 陈文银等 1997) 血浆药时数据符合一室模型的情况有所不同。其他给

药方式下, 诺氟沙星在斑节对虾 (*Penaeus monodon Fabricius*, 房文红等 2003)、南美白对虾 (*P. vannamei*, 房文红等 2006)、淡水青虾 (*P. orientalis*, 何平等 2008)、鲫 (*Carassius auratus*, 郭海燕等 2008)、金鳊 (*Oncorhynchus mykiss*, 陈琛等 2011) 等水生动物中也均符合二室模型。由此可见, 诺氟沙星在大多数水生动物体内的房室模型可用二室模型来表述。

10 mg/kg 剂量水平下口灌给药后, 血浆中诺氟沙星的分布相半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 、达峰时间 T_{max} 、达峰浓度 C_{max} 、药时曲线下面积 AUC 和消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$ 在鲤中分别为 0.149 h、0.730 h、5.800 mg/L、150.603 mg·h/L、77.124 h (张雅斌等 2000, 张祚新等 2000), 在大黄鱼中分别为 0.703 h、2.091 h、0.886 mg/L、97.804 mg·h/L、154.327 h (刘玉林等 2007), 在草鱼中分别为 0.182 h、0.403 h、1.114 mg/L、9.255 mg·h/L、44.751 h (郭海燕等 2009)。以 10 mg/kg 剂量口灌盐酸诺氟沙星后, 诺氟沙星在奥尼罗非鱼血浆中上述参数分别为 0.269 h、0.759 h、0.123 mg/L、1.833 mg·h/L、16.425 h (朱泽尧等 2008)。本实验以 10 mg/kg 剂量口灌烟酸诺氟沙星后, 诺氟沙星在松浦镜鲤血浆中相关药动学参数与以上研究对比, 同时结合烟酸诺氟沙星和诺氟沙星分子量的差异 (烟酸诺氟沙星分子量为 442.44, 诺氟沙星分子量为 319.33), 以及体重对鱼新陈代谢的影响 (刘鹏等 2009), 发现在 10 mg/kg 给药剂量下, 烟酸诺氟沙星给药后诺氟沙星在松浦镜鲤血浆中相对于诺氟沙星给药后其在鲤、大黄鱼、奥尼罗非鱼和草鱼中的吸收和消除速度均有所提升。

参 考 文 献

- Lennernäs B, Hedner T, Holmberg M, et al. 2005. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(2): 249–253.
- Lewbart G A, Papich M G, Whitt-Smith D. 2005. Pharmacokinetics of florfenicol in the red pacu (*Piaractus brachipomus*) after single dose intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(3): 317–320.
- Panagi Z, Beletsi A, Evangelatos G, et al. 2001. Effect of dose on the biodistribution and pharmacokinetics of PLGA and PLGA-mPEG nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 221(1/2): 143–152.
- Poepl W, Lingscheid T, Bernitzky D, et al. 2014. Assessing pharmacokinetics of different doses of fosfomycin in laboratory rats enables adequate exposure for pharmacodynamic models. *Pharmacology*, 93(1/2): 65–68.
- Soback S, Gips M, Bialer M, et al. 1994. Effect of lactation on single-dose pharmacokinetics of norfloxacin nicotinate in ewes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38(10): 2336–2339.
- Stamper M A, Papich M G, Lewbart G A, et al. 2003. Pharmacokinetics of florfenicol in loggerhead sea turtles (*Caretta caretta*) after single intravenous and intramuscular injections. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 34(1): 3–8.
- Vancutsem P M, Babish J G, Schwark W S. 1990. The fluoroquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *The Cornell Veterinarian*, 80(2): 173–186.
- Wood C M, McDonald D G, McMahon B R. 1982. The influence of experimental anaemia on blood acid-base regulation in vivo and in vitro in the starry flounder (*Platichthys stellatus*) and the rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *The Journal of Experimental Biology*, 96(1): 221–237.
- 陈琛, 卢彤岩, 王荻, 等. 2011. 诺氟沙星在金鳊体内的药物代谢动力学研究. *水产学杂志*, 24(4): 25–28.
- 陈玲珍, 杨洪生, 吴光红, 等. 2010. 给药剂量对氟苯尼考在中华绒螯蟹体内的药物代谢动力学影响. *动物学杂志*, 45(4): 102–109.
- 陈文银, 印春华. 1997. 诺氟沙星在中华整体内的药代动力学研究. *水产学报*, 21(4): 434–437.
- 房文红, 邵锦华, 施兆鸿, 等. 2003. 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*, 27(1): 13–17.
- 房文红, 郑国兴. 2006. 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. *水生生物学报*, 30(5): 541–546.
- 郭海燕, 陈元坤, 朱林, 等. 2009. 诺氟沙星在草鱼体内的组织分布和药物动力学规律. *水产科学*, 28(1): 28–31.
- 郭海燕, 马跃岗, 陈元坤, 等. 2008. 诺氟沙星在鲫鱼体内的药动学及残留研究. *淡水渔业*, 38(2): 46–50.
- 何平, 尹文林, 沈锦玉. 2008. 诺氟沙星在淡水青虾体内药物代谢动力学研究. *浙江海洋学院学报: 自然科学版*, 27(2): 135–139.
- 胡琳琳, 于慧娟, 房文红, 等. 2011. 反相高效液相色谱法测定海水鱼组织中的氟甲喹残留. *分析科学学报*, 27(3): 375–378.
- 鞠爱霞, 金轶奇, 冯宇飞, 等. 2009. 不同剂量苦参碱给药后的药

- 动学及其在唾液中的分布. 中国临床药学杂志, (5): 265-268.
- 廖碧钗. 2012. 诺氟沙星在奥尼罗非鱼体内的药代动力学及残留研究. 福建农业学报, 26(6): 930-934.
- 林浩然. 1999. 鱼类生理学. 广州: 广东高等教育出版社, 100.
- 林茂, 陈政强, 纪荣兴, 等. 2013. 不同温度下氟苯尼考在鳊鲈体内药代动力学的比较. 上海海洋大学学报, 22(2): 225-231.
- 刘丽贞, 周婉苹, 薛冰. 2008. 高效液相色谱-荧光检测法同时测定鱼肉组织中的诺氟沙星、环丙沙星和恩诺沙星残留. 中国卫生检验杂志, 18(7): 1296-1297.
- 刘鹏, 宋协法, 葛长宇. 2009. 温度、体重和昼夜节律对大菱鲆幼鱼代谢的影响. 河北渔业, (5): 1-4.
- 刘玉林, 王翔凌, 杨先乐, 等. 2007. 诺氟沙星在大黄鱼体内的药代动力学及残留研究. 水产学报, 31(5): 655-660.
- 钱云云, 唐俊, 郑宗林, 等. 2007. 恩诺沙星在罗氏沼虾体内的药物代谢动力学. 动物学杂志, 42(5): 62-69.
- 王广基. 2005. 药物代谢动力学. 北京: 化学工业出版社, 97-136.
- 王群, 刘淇, 唐雪莲, 等. 2004. 诺氟沙星在养殖鲈体内的代谢动力学和残留研究. 水产学报, 28(B12): 13-18.
- 杨维维, 唐海沁, 徐维平, 等. 2007. 阿司匹林不同剂量和给药方法的药动学和药效学研究. 中国临床保健杂志, 10(6): 607-610.
- 杨先乐. 2011. 鱼类药理学. 北京: 中国农业出版社, 34.
- 杨兴棋. 1979. 鱼类的采血技术. 淡水渔业, (增刊 1): 43-44.
- 杨园, 杜鹏, 陈勇, 等. 2010. 不同剂量天麻提取物中天麻素在大鼠体内的药动学研究. 中医药学报, 38(5): 94-97.
- 湛嘉, 李佐卿, 康继韬, 等. 2003. 影响水产动物药代动力学的因素. 中国兽药杂志, 37(12): 38-41.
- 张雅斌, 张祚新. 2000. 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, 24(6): 559-563.
- 张祚新, 张雅斌. 2000. 诺氟沙星在鲤鱼体内的药代动力学. 中国兽医学报, 20(1): 66-69.
- 朱泽尧, 张其中, 于相满, 等. 2008. 盐酸诺氟沙星在奥尼罗非鱼体内的药动学研究. 淡水渔业, 38(1): 30-34.