

恩诺沙星在罗氏沼虾体内的药物代谢动力学

钱云云 唐俊 郑宗林 杨先乐*

(农业部渔业动植物病原库 上海水产大学 上海 200090)

摘要:应用反相高效液相色谱法(RP-HPLC)研究了恩诺沙星在罗氏沼虾(*Macrobrachium rosenbergii*)体内的药物代谢动力学。实验结果表明,恩诺沙星在血淋巴、肝胰腺、肌肉中的平均回收率分别为 $86.54\% \pm 2.39\%$ 、 $85.43\% \pm 2.75\%$ 、 $95.01\% \pm 1.99\%$,其代谢产物环丙沙星在血淋巴、肝胰腺、肌肉中的平均回收率分别为 $94.34\% \pm 8.30\%$ 、 $75.17\% \pm 5.42\%$ 、 $80.42\% \pm 1.67\%$,恩诺沙星及其代谢产物环丙沙星在三种组织中的平均日内精密度分别为 $3.39\% \pm 0.53\%$ 和 $3.92\% \pm 1.24\%$,而日间精密度分别为 $5.11\% \pm 1.73\%$ 和 $5.28\% \pm 2.10\%$ 。恩诺沙星、环丙沙星的最低检测限分别为 $0.02 \mu\text{g/ml}$ 和 $0.01 \mu\text{g/ml}$ 。罗氏沼虾以 10 mg/kg 虾体重剂量单次肌肉注射给药后,血液中药物浓度即刻达到峰值,并迅速向组织中分布。实验数据经MCPKP药动学软件分析,恩诺沙星在血淋巴中的主要药物代谢动力学参数为: $t_{1/2\alpha}$ 为 0.581 h , $t_{1/2\beta}$ 为 69.315 h , V_d/F 为 7.230 L/kg , C_L/F 为 $0.035 \text{ L/h}\cdot\text{kg}$, K_{12} 为 $0.01/\text{h}$, K_{21} 为 $0.005/\text{h}$, AUC 为 $291.898 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$, T_{\max} 为 0.083 h , C_{\max} 为 $6.293 \mu\text{g/ml}$;恩诺沙星在肝胰腺、肌肉组织中主要药动学参数: $t_{1/2\alpha}$ 为 1.941 h , 0.000 h ; $t_{1/2\beta}$ 为 70.732 h , 59.456 h ; AUC 为 $308.07 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$, $217.039 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ 。三种组织中均能检测到恩诺沙星的活性代谢产物环丙沙星,但含量均处于较低水平,药物浓度-时间数据经MCPKP药动学软件处理后,不能用开放性一室模型或二室模型拟合。

关键词:恩诺沙星;罗氏沼虾;药物代谢动力学

中图分类号:R917 文献标识码:A 文章编号:0250-3263(2007)05-62-08

Pharmacokinetics of Enrofloxacin in *Macrobrachium rosenbergii*

QIAN Yun-Yun TANG Jun ZHENG Zong-Lin YANG Xian-Le*

(Aquatic Pathogen Collection Center of Ministry of Agriculture, Shanghai Fisheries University, Shanghai 200090, China)

Abstract: The pharmacokinetics of enrofloxacin (ENR) and ciprofloxacin (CIP) in hemolymph, hepatopancreas and muscle of the *Macrobrachium rosenbergii* were investigated using the reverse-phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC). The average recovery rates of ENR in three tissues were $86.54\% \pm 2.39\%$, $85.43\% \pm 2.75\%$ and $95.01\% \pm 1.99\%$, respectively, and the average recovery rate of CIP in three tissues were $94.34\% \pm 8.30\%$, $75.17\% \pm 5.42\%$ and $80.42\% \pm 1.67\%$ respectively in the three tissues; The intra-day precision rates of ENR and CIP were $3.39\% \pm 0.53\%$ and $3.92\% \pm 1.24\%$, respectively, and the inter-day precision rates were $5.11\% \pm 1.73\%$ and $5.28\% \pm 2.10\%$, respectively. The lowest detected limit of enrofloxacin in tissues was $0.02 \mu\text{g/ml}$ and that of ciprofloxacin was $0.01 \mu\text{g/ml}$. The data were analyzed with the pharmacokinetic computer program MCPKP. The main pharmacokinetic parameters of ENR in hemolymph were $t_{1/2\alpha}$ 0.581 h , $t_{1/2\beta}$ 69.315 h , V_d/F 7.230

基金项目 “十五”国家科技攻关计划项目(No. 2004BA526B),上海市重点学科建设资助项目(No. Y1101),上海市教育委员会 E-研究院建设资助项目(E03009);

* 通讯作者, E-mail: xlyang@shfu.edu.cn;

第一作者介绍 钱云云,女,硕士研究生,主要从事药物代谢及残留检测研究, E-mail: qyunyun78@hotmail.com

收稿日期 2007-04-12, 修回日期 2007-07-23

L/kg, C_{12} /F 0.035 L/h·kg, K_{12} 0.01/h, K_{21} 0.005/h, AUC 291.898 $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$, T_{max} 0.083 h and C_{max} 6.293 $\mu\text{g}/\text{ml}$; the main pharmacokinetic parameters of ENR in hepatopancreas and muscle were $t_{1/2\alpha}$ 1.941 h, $t_{1/2\beta}$ 70.732 h, AUC 308.07 $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$, $t_{1/2\alpha}$ 0.000 h, $t_{1/2\beta}$ 59.456 h and AUC 217.039 $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$. Ciprofloxacin, the main active metabolite of enrofloxacin, exists in relatively low levels in all the main tissues of the shrimp, but its kinetics in the hemolymph could not be described by a one- or two-compartment open model.

Key words :Enrofloxacin; *Macrobrachium rosenbergii*; Pharmacokinetics

恩诺沙星(enrofloxacin, ENR)为第三代喹诺酮类药物,属广谱抗菌药,抗菌力强,可用于治疗多种细菌感染性疾病,目前在水产动物病害防治中应用极为广泛。但恩诺沙星代谢缓慢,容易残留于肝、肌肉等动物组织中,长期摄入该药容易引起关节和软骨损伤,大量药物还可能造成消化系统、泌尿系统甚至神经系统的损害^[1]。目前恩诺沙星及其代谢产物环丙沙星的残留已引起广泛关注。我国关于恩诺沙星在水产动物体内的药物代谢动力学研究较少,仅见恩诺沙星在鲤(*Cyprinus carpio*)、中国对虾(*Fenneropenaeus chinensis*)、凡纳滨对虾(*Litopenaeus vannamei*)、中华绒螯蟹(*Eriocheir sinensis*)^[2~5]等体内的药物代谢动力学报道。鉴此,本实验应用高效液相色谱法(RP-HPLC)研究了恩诺沙星在罗氏沼虾(*Macrobrachium rosenbergii*)体内的代谢动力学规律,以期为恩诺沙星在罗氏沼虾体内的残留检测以及安全用药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 罗氏沼虾,平均体重约 20 g,购于上海市农贸市场,实验前暂养 2 周,水温(25.0±1.0)℃,连续充氧。

1.2 药品和试剂 恩诺沙星标准品(纯度高于 98.0%,批号 93106-60-6)、环丙沙星(ciprofloxacin, CIP)标准品(纯度为 99.03%,批号 00025),购于 Sigma 公司;恩诺沙星原药(纯度为 97.5%,批号 040518-2),浙江医药股份有限公司新昌制药厂惠赠;二氯甲烷、正己烷、乙腈、四丁基溴化铵等均为 HPLC 级;磷酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠、柠檬酸三钠等均为国产分析纯。

1.3 实验仪器与设备 Agilent-1100 型高效液

相色谱仪;WH-2 型微型旋涡混合仪;FJ-20 型高速分散均质机;氮气吹干仪;JY2002 型微量天平;TGL-16G 台式离心机。

1.4 给药及样品采集 恩诺沙星按照 10 mg/kg 虾体重剂量进行肌肉注射给药。分别于注射后抽取 0.3 ml 血淋巴,置于预先装有等体积 ACD 抗凝剂^[6]的 1.5 ml eppendorf 管中,同时取肝胰腺、肌肉组织。所有样品均于 -70℃ 保存备用。

1.5 样品处理

1.5.1 血淋巴处理 样品室温自然解冻,摇匀后吸取 0.5 ml 于 10 ml 具塞离心管中,加入提取液(1 mol/L 盐酸:乙腈=4:500, v/v) 7 ml,旋涡混合仪剧烈混合 2 min,于 4℃、8 000 r/min 条件下离心 10 min,取上清液,40℃ 旋转蒸发至干,用 1 ml 流动相溶解,0.45 μm 滤膜过滤,滤液用于 RP-HPLC 分析。

1.5.2 肝胰腺、肌肉组织样处理 样品室温自然解冻,高速分散均质机捣碎 2 min,准确称取 1.00 g 的均质样品于 10 ml 离心管中,同时加入 1 ml 氯化钠溶液(1 mol/L)和 1 ml PBS 缓冲液(0.2 mol/L, pH 7.4),旋涡混合仪上混合 5 min,加入 10 ml 二氯甲烷后剧烈振荡 5 min,于 4℃、8 000 r/min 条件下离心 10 min,上清液用以上方法重复一次。收集二氯甲烷层,35℃ 旋转蒸发至干,用 1 ml 流动相及 5 ml 正己烷溶解去脂,0.45 μm 滤膜过滤,滤液用于 RP-HPLC 分析。

1.6 测定条件 流动相:乙腈/四丁基溴化铵溶液(0.010 mol/L)磷酸调节至 pH 3.1)=5/95 (v/v);色谱条件为:ZORBAX SB-C18 分析柱(5 μm , 150 mm×4.6 mm I.D.)检测波长 278 nm,流速 1.0 ml/min,柱温 40℃;自动进样量 10 μl 。

1.7 标准曲线及最低检测限

1.7.1 标准母液配制 准确称取恩诺沙星和

环丙沙星标准品各 0.010 0 g ,溶于蒸馏水中(滴加浓盐酸以助溶),配制成 100 μg/ml 的恩诺沙星、环丙沙星标准品母液 4℃ 保存备用。

1.7.2 标准曲线制备 将 100 μg/ml 的恩诺沙星、环丙沙星标准品母液倍数稀释成 10、5、1、0.5、0.1、0.05 μg/ml 标准溶液。取 1.00 ml 血淋巴或 1.00 g 肝胰腺、肌肉 8 份,除一份作空白对照外,其他 7 份分别加入以上相应体积的标准溶液,使之浓度为 0.05 ~ 10 μg/ml,然后按 1.5 节的方法处理样品,用于 HPLC 分析。以药物的峰面积为纵坐标,药物质量浓度为横坐标作标准曲线,进行回归分析,求出回归方程和相关系数。以引起 2 倍基线噪音(S/N = 2)的药物浓度为最低检测限(LOD)。

1.8 回收率及方法精密测定

1.8.1 回收率测定 采用加标回收法,即取 3 份 1 ml 血淋巴或 1.00 g 肝胰腺、肌肉组织,分别加入 100 μg/ml 和 10 μg/ml 标准溶液 100 μl 及 1 μg/ml 标准溶液 50 μl,使各组织样中恩诺沙星及环丙沙星等药物的理论含量分别为 10、1、0.5 μg,分别按 1.5 节的方法处理。根据恩诺沙星和环丙沙星的标准曲线求出各组织中实测药物含量。回收率(%) = 样品实测浓度/样品理论浓度 × 100%。

1.8.2 精密测定 采用加入法,即分别于一日内实验的前、中、末,分别取 100 μg/ml 的恩诺沙星、环丙沙星标准母液 100 μl,加至 1 ml 血淋巴和 1.00 g 肝胰腺、肌肉组织样品中,同 1.5 节样品处理,HPLC 测定各组织中药物浓度。每样重复 3 次,记录恩诺沙星、环丙沙星的峰面积,计算日内精密测定;一周重复 3 次,每样重复 3 次,计算日间精密测定。

1.9 数据处理 药物动力学模型拟合及相关参数(分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 、消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 、表观分布容积 V_d/F 、总体清除率 C_L/F 、中央室向周边室转运速率常数 K_{12} 、周边室向中央室转运速率常数 K_{21} 、曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 、最大药物浓度时间 T_{max} 、最大药物浓度 C_{max})计算采用 MCPKP 药动力学软件。

2 结果

2.1 恩诺沙星、环丙沙星的色谱行为 色谱图显示罗氏沼虾各组织中恩诺沙星和环丙沙星药物及杂质均能较好地分离,基线平稳,特异性强,重现性好,同时样品中两种药物的保留时间均不超过 8 min,分析效率高,环丙沙星保留时间少于恩诺沙星(图 1)。

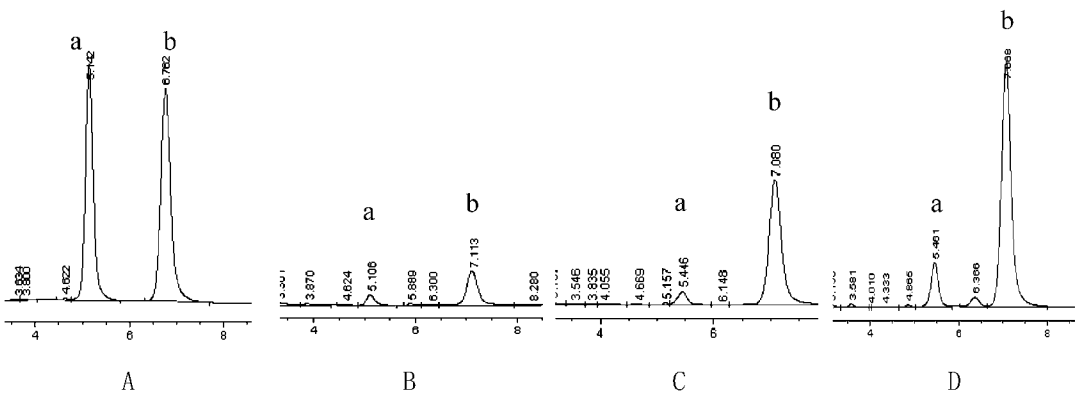


图 1 罗氏沼虾各组织中恩诺沙星、环丙沙星的色谱行为

Fig.1 HPLC chromatogram of ENR and CIP in the tissues of *M. rosenbergii*

A. 标准溶液(5 μg/ml)色谱行为; B. 给药后 6 h 血淋巴组织中色谱行为; C. 给药后 3 h 肝胰腺组织中色谱行为; D. 加标准样品(0.5 μg/ml)后肌肉组织中色谱行为。“a”所指示的色谱峰为环丙沙星峰,“b”所指示的色谱峰为恩诺沙星峰。

A. HPLC chromatogram from the standard sample of ENR and CIP; B. Chromatogram from the hemolymph of *M. rosenbergii* at 6 h;

C. Chromatogram from hepatopancreas of *M. rosenbergii* at 3 h; D. Chromatogram from muscle of *M. rosenbergii* at 6 h.

Peak “a” means CIP, Peak “b” means ENR.

2.2 恩诺沙星、环丙沙星标准曲线及最低检测限 本实验建立了恩诺沙星、环丙沙星浓度范围为 0.05 ~ 10 $\mu\text{g/ml}$ 的两药物标准曲线。其拟

合结果显示各曲线相关性较好。同时建立了恩诺沙星及环丙沙星在主要组织中的最低检测限 (LOD) (表 1)。

表 1 恩诺沙星及环丙沙星在罗氏沼虾各组织中的标准曲线和相关系数

Table 1 The standard curve and correlation coefficient of ENR and CIP in main tissues of *M. rosenbergii*

组织 Tissue	药物 Compound	标准曲线 Regression equation	相关系数 Coefficient (r)	最低检测限 LOD
血淋巴 Hemolymph	ENR	$y = 34.634x + 0.5485$	0.9985	0.01
	CIP	$y = 28.416x + 1.0666$	0.9992	0.01
肝胰腺 Hepatopancreas	ENR	$y = 66.684x - 1.4972$	0.9991	0.01
	CIP	$y = 46.947x + 1.2228$	0.9984	0.01
肌肉 Muscle	ENR	$y = 76.352x + 3.7758$	0.9986	0.02
	CIP	$y = 35.777x - 5.3135$	0.9951	0.01

2.3 回收率 按 1.8 节方法操作后,根据实测含量与理论含量计算出回收率(表 2),各浓度下恩诺沙星在血淋巴、肝胰腺、肌肉中的平均回收率分别为 86.54% \pm 2.39%、85.43% \pm

2.75%、95.01% \pm 1.99%。环丙沙星在三种组织中的平均回收率分别为 94.34% \pm 8.30%、75.17% \pm 5.42%、80.42% \pm 1.67%。所得数据表明此方法重现性较好。

表 2 罗氏沼虾各组织中恩诺沙星、环丙沙星回收率的测定

Table 2 Recovery of ENR and CIP in main tissues of *M. rosenbergii*

组织 Tissue	恩诺沙星(ENR)		环丙沙星(CIP)	
	回收率(%)	平均回收率(%)	回收率(%)	平均回收率(%)
	Recovery	Average recovery	Recovery	Average recovery
血淋巴 Hemolymph	81.77		79.71	
	88.46	86.54 \pm 2.39	101.71	94.34 \pm 8.30
	88.09		103.26	
	87.84		92.69	
83.33	72.97			
肝胰腺 Hepatopancreas	90.94	85.43 \pm 2.75	66.53	75.17 \pm 5.42
	82.26		82.80	
	85.20		78.40	
	94.71		82.95	
肌肉 Muscle	98.69	95.01 \pm 1.99	77.70	80.42 \pm 1.67
	94.45		81.22	
	92.20		79.80	

2.4 精密度 按 1.8 节方法操作后,各组织中恩诺沙星日内精密度不大于 4.00% \pm 0.329%,环丙沙星日内精密度不大于 7.11% \pm 0.532%;恩诺沙星日间精密度不大于 5.25% \pm 0.430%,环丙沙星日间精密度不大于 6.85% \pm 0.501% (表 3)。所得数据表明此方法精密度较高。

2.5 罗氏沼虾单次肌肉注射给药后恩诺沙星、环丙沙星的药物代谢动力学 恩诺沙星以 10

mg/kg b. w. (虾体重)剂量,单次肌注给药罗氏沼虾后,不同时间点采集虾组织样品,处理后经 RP-HPLC 测得其组织中恩诺沙星及其代谢产物环丙沙星的浓度,绘制了罗氏沼虾血药浓度-时间曲线图(图 2)。血淋巴中恩诺沙星在第一次取样时(5 min)即为最高浓度(6.293 $\mu\text{g/ml}$)随后迅速下降,第 9 h 出现再吸收峰(1.43 $\mu\text{g/ml}$)此后血药浓度继续下降,但曲线下降比较缓慢,至

第 48 h 又出现一个较小吸收峰, 随后曲线下降速率缓慢。给药恩诺沙星 0.5 h 后血淋巴中即可检测到微量的环丙沙星。环丙沙星在血淋巴

中达最大浓度时间为 6 h, 最大浓度为 0.212 $\mu\text{g/ml}$ 随后快速下降, 在 24 h 又出现一个较大吸收峰, 随后环丙沙星的浓度缓慢下降。

表 3 恩诺沙星、环丙沙星的日内精密度和日间精密度的测定

Table 3 The intra-day precision and inter-day precision of ENR and CIP in *M. rosenbergii*

		精密度 Precision (%)		
		血淋巴 Hemolymph	肝胰腺 Hepatopancreas	肌肉 Muscle
恩诺沙星(ENR)	日内 Inter-day	4.00 \pm 0.329	2.99 \pm 0.248	3.19 \pm 0.299
	日间 Intra-day	5.25 \pm 0.430	2.81 \pm 0.234	3.69 \pm 0.345
环丙沙星(CIP)	日内 Inter-day	4.05 \pm 0.322	7.11 \pm 0.532	4.18 \pm 0.346
	日间 Intra-day	4.86 \pm 0.387	6.85 \pm 0.501	4.14 \pm 0.339

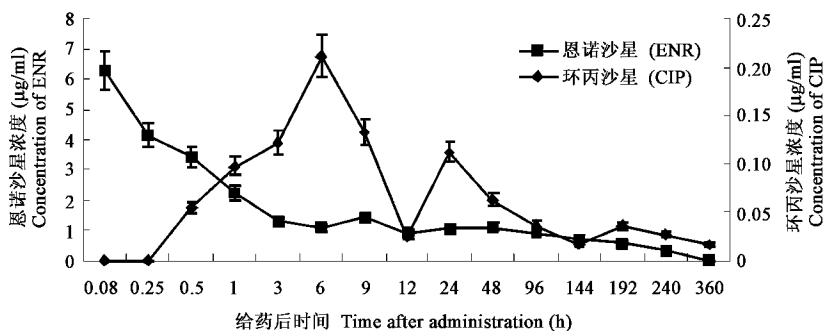


图 2 罗氏沼虾血淋巴中恩诺沙星/环丙沙星浓度-时间曲线图

Fig.2 The concentration of ENR and CIP in hemolymph

恩诺沙星及其代谢产物环丙沙星在罗氏沼虾肝胰腺、肌肉组织中的药物浓度见图 3 和图 4。给药后 0.083 h 肝胰腺和肌肉中即可检测到恩诺沙星, 0.5 h 后肝胰腺中恩诺沙星浓度一直高于肌肉。而在肝胰腺和肌肉中亦可检测到微量的环丙沙星, 同样, 肝胰腺中环丙沙星浓度高

于肌肉。

药物浓度-时间数据经 MCPKP 药动学软件处理, 恩诺沙星在组织中的代谢可以较好地用二室开放模型拟合, 而其主要活性代谢产物环丙沙星不能用一室或二室模型拟合。恩诺沙星在罗氏沼虾体内各组织中主要药物动力学参数见表 4。

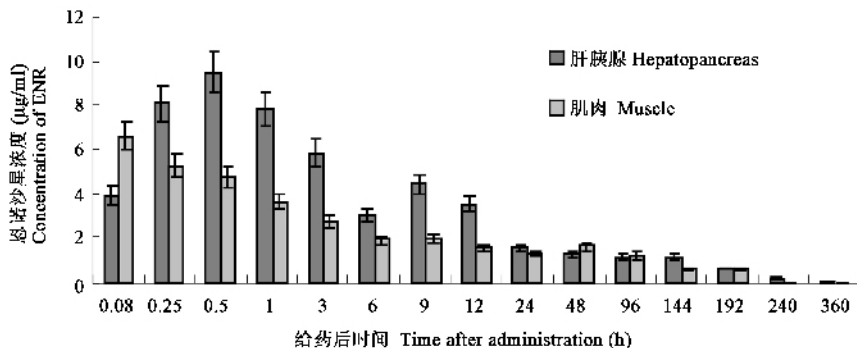


图 3 罗氏沼虾肝胰腺/肌肉中恩诺沙星浓度变化图

Fig.3 The concentration of ENR in hepatopancreas and muscle

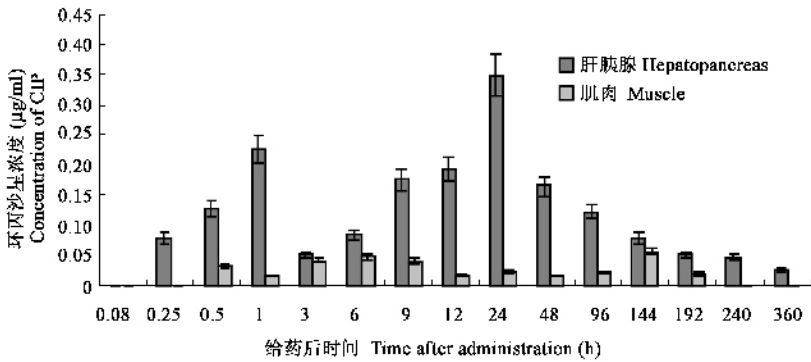


图 4 罗氏沼虾肝胰腺/肌肉中环丙沙星浓度变化图

Fig. 4 The concentration of CIP in hepatopancreas and muscle

表 4 恩诺沙星在罗氏沼虾各组织中的主要药动学参数

Table 4 Pharmacokinetic parameters of ENR in tissues of *M. rosenbergii*

参数 Parameter	单位 Unit	组织 Tissue		
		血淋巴	肝胰腺	肌肉
		Hemolymph	Hepatopancreas	Muscle
分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$	h	0.581	1.941	0.000
消除半衰期 $t_{1/2\beta}$	h	69.315	70.732	59.456
表观分布容积 V_d/F	L/kg	7.230	2.456	4.790
总体清除率 C_L/F	L/h·kg	0.035	0.032	0.033
中央室向周边室转运速率常数 K_{12}	1/h	0.01	0.212	0.01
周边室向中央室转运速率常数 K_{21}	1/h	0.005	0.123	0.003
曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$	$\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$	291.898	308.070	217.039
最大药物浓度时间 T_{\max}	h	0.083	0.5	0.083
最大药物浓度 C_{\max}	$\mu\text{g/ml}$	6.293	9.465	6.635

3 讨论

3.1 恩诺沙星在罗氏沼虾体内的吸收 恩诺沙星在罗氏沼虾体内药物-时间数据经 MCPKP 药动学软件处理后, 均可较好地用开放性二室模型拟合, 这与恩诺沙星在大西洋鲑 (*Salmo salar*)^[7] 和中国对虾^[3] 中的房室模型类似。罗氏沼虾肌肉注射给药后 0.083 h 血药浓度就已达最高峰, 与血管内给药几乎一致。房文红等^[8] 对斑节对虾 (*Penaeus monodon*) 肌注给药诺氟沙星后 0.016 7 h, 虾血淋巴中血药浓度即达峰浓度。杨先乐等^[9] 研究环丙沙星在中华绒螯蟹血淋巴中的药物动力学时, 肌注后血药浓度即达峰值, 这可能是由于虾蟹都是开放式血液循环系统, 肌注给药基本等同于血管内给药。

在本实验中对罗氏沼虾进行血窦内给药存

在一定的困难, 因而血窦内给药后的血药浓度-时间曲线下面积不能获得。然而, 本实验采用肌肉注射给药后, 恩诺沙星在虾体内代谢动力学行为与硬骨鱼类血管内给药后的处置行为具有相似性。因而, 如果将本实验中肌肉给药后的药物吸收利用度作为 100%, 那么根据生物利用度计算公式 $F\% = 100 (AUC_{\text{口服}} \times Dose_{\text{肌注}}) / (AUC_{\text{肌注}} \times Dose_{\text{口服}})$, 其中, $AUC_{\text{口服}}$ 、 $AUC_{\text{肌注}}$ 分别表示口服、肌注给药后血药浓度-时间曲线下面积; $Dose_{\text{口服}}$ 、 $Dose_{\text{肌注}}$ 分别表示口服、肌注给药剂量, 有利于对罗氏沼虾口服给药后的生物利用度的近似计算。类似的计算方法, Lewbart 等^[10] 在短盖巨脂鲤 (*Colossoma brachypomum*) 体内也曾采用过。

肌肉对药物的吸收较快, 最大药物浓度 C_{\max} 为 6.635 $\mu\text{g/ml}$, 而肝胰腺吸收稍慢, 但峰值

较高, C_{\max} 为 $9.465 \mu\text{g/ml}$ 。曲线下面积 AUC 值代表药物的吸收量, 比较 AUC , 肝胰腺为 $308.070 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$, 肌肉为 $217.039 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$, 可见恩诺沙星在肝胰腺中吸收较多。罗氏沼虾给药后肝胰腺中第 9 h 出现较大吸收峰, 即“再吸收”现象, 类似的现象在 Lewbart 等^[10]研究短盖巨脂鲤和 Bowser 等^[11]研究虹鳟 (*Oncorhynchus mykiss*) 体内的恩诺沙星代谢动力学中也出现过, 且在短盖巨脂鲤体内出现了 3 个明显的再吸收峰 (8 h、24 h 和 36 h)。Lewbart 等^[10]认为“再吸收峰”现象可能是由恩诺沙星的肝-肠循环所致。

3.2 恩诺沙星在罗氏沼虾体内的分布和消除

本实验中恩诺沙星由中央室向周边室转运速率常数 (K_{12}) 与由周边室向中央室转运速率常数 (K_{21}) 不相等。其比较结果为 $K_{12}/K_{21} = 0.01/0.005 = 2 > 1$, 即药物从中央室向周边室转运后, 药物将在周边室中滞留较长时间。恩诺沙星的这种体内特殊分布行为可能与各组织器官的亲水性有关。恩诺沙星在血淋巴中表现分布容积 V_d/F 为 7.230 L/kg , 显著高于其他喹诺酮类药物, 如沙拉沙星给药大西洋鲑^[7]、氟喹酸给药虹鳟^[14]和狼鲈 (*Stereolepsis gigas*)^[15]后的表现分布容积 ($0.5 \sim 3.5 \text{ L/kg}$)。这表明恩诺沙星在罗氏沼虾中的组织渗透能力较强, 同时也提示恩诺沙星在组织中的药物浓度可能高于血淋巴。罗氏沼虾肌肉注射恩诺沙星后, 肝胰腺中药物浓度变化存在一个先吸收后消除的过程, 这是药物正由浓度高的血液区向肝胰腺分布转运的阶段, 并且在消除阶段肝胰腺中恩诺沙星残留量最高, 即药物在肝胰腺易出现“沉积”现象。这与恩诺沙星在菱羊鲷^[12] (*Sparus aurata*)、狼鲈^[13]、大西洋鲑^[7]等海水鱼体内的分布相似。

比较清除情况, 血淋巴、肝胰腺、肌肉的体清除率差别不大 ($0.032 \sim 0.035 \text{ L/h}\cdot\text{kg}$), 但均小于恩诺沙星在虹鳟体内采用血管内给药的体清除率 ($0.058 \text{ L/h}\cdot\text{kg}$)^[11]。血淋巴中消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 为 69.315 h , 远大于恩诺沙星腹腔注射眼

斑拟石首鱼 (*Sciaenops ocellatus*) (9.292 h)^[16]和肌肉注射中国对虾 (7.03 h)^[3]的情况, 出现差异的原因可能与不同的实验动物以及给药方式有关。恩诺沙星在肝胰腺中消除半衰期为 59.722 h , 而在肌肉中则是 45.477 h , 说明恩诺沙星在肝胰腺中残留比较严重。这与方星星等^[3]的研究结果相似。

3.3 恩诺沙星在罗氏沼虾体内的代谢产物

本实验在罗氏沼虾体内各组织中均检测到微量的环丙沙星, 类似的结果也有报道, 如 Lewbart 等^[10]在短盖巨脂鲤血浆中和 Intorre 等^[17]在狼鲈肝和血浆中均检测到恩诺沙星的代谢产物 (环丙沙星)。但 Rocca 等^[12]研究恩诺沙星在菱羊鲷体内的药理学规律时, 在其各组织中均没有检测到环丙沙星。由此可见, 即使是同种药物, 在不同水产动物体内的药理学特征仍差异显著。对于恩诺沙星在生物体内转化为环丙沙星的机理, Vaccaro 等^[13]通过体外的狼鲈肝微粒体实验研究, 证实了恩诺沙星能通过细胞色素 P450 酶体系中的脱乙酰酶的作用脱乙酰基为环丙沙星。因此, 对于恩诺沙星在不同动物体内生物转化为环丙沙星的能力差异, 我们认为可能与不同动物体内的细胞色素 P450 酶系中的脱乙酰酶的活性有关^[5]。

参 考 文 献

- [1] 应翔宇, 杨永胜. 兽用新型抗菌药物——恩诺沙星. 中国兽药杂志, 1995, 29(3): 53~56.
- [2] 张雅斌, 刘艳辉, 张祚新等. 恩诺沙星在鲤体内的药效学及药动力学研究. 大连水产学院学报, 2004, 19(4): 239~242.
- [3] 方星星, 王群, 李健. 恩诺沙星及其代谢产物环丙沙星在中国对虾体内的代谢动力学. 水产学报, 2004, 28(增刊): 35~41.
- [4] 巩华, 富晶, 李华. 凡纳滨对虾血淋巴内恩诺沙星检测方法的建立. 水产学报, 2004, 28(增刊): 42~46.
- [5] Tang J, Yang X, Zheng Z, et al. Pharmacokinetics and the active metabolite of enrofloxacin in Chinese mitten-handed crab (*Eriocheir sinensis*). *Aquaculture* 2006, 260: 69~76.
- [6] 蔡武城, 李碧羽, 李玉民. 生化实验技术教程. 上海: 复旦大学出版社, 1983: A7.
- [7] Stoffregen D A, Wooster G A, Bustos P S, et al. Multiple route

- and dose pharmacokinetics of enrofloxacin in juvenile Atlantic Salmon. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1997 **20** :111 ~ 123.
- [8] 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.
- [9] 杨先乐 刘至治 孙文钦等.中华绒螯蟹血淋巴内环丙沙星反相高效液相色谱测定法的建立.水产学报,2001, **25** (4) 348 ~ 354.
- [10] Lewbart G , Vaden S , Deen J , *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin in the red pacu (*Colossoma brachypomum*) after intramuscular , oral and bath administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* ,1997 ,**20** :124 ~ 128.
- [11] Bowser P R , Wooster G A , Stleger J , *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin in fingerling rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* ,1992 ,**15** :62 ~ 71.
- [12] Rocca G , Della A D , Salvo J , *et al.* The disposition of enrofloxacin in seabream (*Sparus auratal*) after single intravenous injection or from medicated feed administration. *Aquaculture* 2004 **232** :53 ~ 62.
- [13] Vaccaro E , Giorgi M , Longo V , *et al.* Inhibition of cytochrome P450 enzymes by enrofloxacin in the sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Aquatic Toxicology* 2003 **62** :27 ~ 33.
- [14] Sohlberg S , Czerwinska K , Rasmussen K. Plasma concentrations of flumequine after intra-arterial and oral administration to rainbow trout exposed to low water. *Aquaculture* ,1990 **84** :355 ~ 361.
- [15] Rigos G , Tyrpenou A , Nengas J , *et al.* A pharmacokinetic study of flumequine in sea bass , *Dicentrarchus labrax* (L.) , after a single intravascular injection. *Journal of Fish Diseases* ,2002 , **25** :101 ~ 105.
- [16] 简纪常 吴灶和 陈刚.恩诺沙星在眼斑拟石首鱼体内的药物代谢动力学.中国兽医学报,2005 **25** (2):195 ~ 197.
- [17] Intorre L , Cecchini S , Deen J , *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin in the seabass (*Dicentrarchus labrax*). *Aquaculture* 2000 **182** :49 ~ 59.