

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

陈玲珍^① 杨洪生^{②③} 吴光红^{②③*} 陈海仟^④ 徐幸莲^①

(① 南京农业大学教育部肉类加工和质量控制重点实验室 南京 210095; ② 江苏省水产质量检测中心 南京 210017;
③ 农业部渔业产品质量监督检验测试中心(南京) 南京 210017; ④ 南京师范大学食品科学与营养系 南京 210097)

摘要:在 17℃ 水温下, 单次肌肉注射给药, 高效液相色谱法-荧光法测定中华绒螯蟹 (*Eriocheir sinensis*) 血淋巴、肌肉和肝中药物残留浓度, 利用 3P97 药代动力学软件分析数据, 研究不同剂量氟苯尼考在中华绒螯蟹血淋巴、肌肉和肝组织中的代谢规律及组织分布。结果表明, 在 3 种 (5.0、10.0、20.0 mg/kg) 给药剂量下, 血淋巴和肌肉组织中氟苯尼考含量瞬时达到峰值, 而肝中氟苯尼考含量则随给药时间, 先上升后下降, 各组织含量从大到小依次为: 肌肉、血淋巴、肝。应用药代动力学计算软件 3P97 分析结果表明, 血淋巴、肌肉、肝组织中氟苯尼考的代谢规律均符合二室开放模型, 以 3 个浓度给药后, 血淋巴中氟苯尼考的吸收半衰期 ($T_{1/2\alpha}$) 及消除半衰期 ($T_{1/2\beta}$) 分别为 0.04、0.21、0.87 h 和 0.60、1.48、3.29 h, 整体清除率 (CLs) 分别是 2.17、1.99 和 2.12 ml/(kg·h), 肌肉中氟苯尼考的 $T_{1/2\alpha}$ 及 $T_{1/2\beta}$ 分别是 1.38、0.93、0.47 h 和 10.39、31.78、23.91 h, CLs 分别是 0.07、0.03、0.03 ml/(kg·h), 肝中氟苯尼考的 $T_{1/2\alpha}$ 及 $T_{1/2\beta}$ 分别是 0.69、0.07、0.12 h 和 0.73、4.90、4.49 h, CLs 分别是 1.79、2.55、3.89 ml/(kg·h)。

关键词:中华绒螯蟹; 氟苯尼考; 高效液相色谱 (HPLC); 药代动力学

中图分类号: S948 文献标识码: A 文章编号: 0250-3263(2010)04-102-08

Pharmacokinetics of Florfenicol in the Chinese Mitten-handed Crab (*Eriocheir sinensis*): Dose Effect

CHEN Ling-Zhen^① YANG Hong-Sheng^{②③} WU Guang-Hong^{②③*}
CHEN Hai-Qian^④ XU Xing-Lian^①

(① Key Laboratory of Meat Processing and Quality Control, Ministry of Education, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095;

② Aquatic Products Analysis & Testing Center of Jiangsu Province, Nanjing 210017;

③ Fishery Products Quality Supervision and Testing Center (Nanjing), Ministry of Agriculture, Nanjing 210017;

④ Department of Food Science and Nutrition, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China)

Abstract: The pharmacokinetics of florfenicol (FF) after intramuscular injection was investigated in the Chinese Mitten-handed Crab (*Eriocheir sinensis*) at 17°C. Hemolymph, muscle and liver samples were obtained and analyzed by a high-performance liquid chromatography with fluorescence detection method, and the corresponding pharmacokinetic parameters were calculated with the 3P97 software. The florfenicol level in hemolymph and muscle reached maximum momentarily, while that in liver reached a maximum then declined at

基金项目 江苏省科技基础设施计划项目 (No. BM2008158), 江苏省省科研条件与设备专项项目 (No. BM2007705);

* 通讯作者, E-mail: ghwu2007@163.com;

第一作者介绍 陈玲珍, 女, 硕士研究生; 研究方向: 水产动物药物代谢动力学; E-mail: chenlingzhen2005@yahoo.com.cn.

收稿日期: 2009-11-29, 修回日期: 2010-03-22

three administration doses (5.0, 10.0, 20.0 mg/kg). The kinetic profile of florfenicol in hemolymph, muscle and liver was conformed to a two-compartment model. The important parameters were listed. When three doses were injected, the absorption half-lives ($T_{1/2\alpha}$) and the elimination half-lives ($T_{1/2\beta}$) in hemolymph were 0.04, 0.21, 0.87 and 0.60, 1.48, 3.29 h, respectively, and the total body clearance (CLs) were 2.17, 1.99 and 2.12 ml/(kg·h), respectively; the $T_{1/2\alpha}$ and $T_{1/2\beta}$ in muscle were 1.38, 0.93, 0.47 h and 10.39, 31.78, 23.91 h, respectively, and the CLs were 0.07, 0.03 and 0.03 ml/(kg·h), respectively; the $T_{1/2\alpha}$ and $T_{1/2\beta}$ in liver were 0.69, 0.07, 0.12 h and 0.73, 4.90, 4.49 h, respectively, and the CLs were 1.79, 2.55, and 3.89 ml/(kg·h), respectively.

Key words: *Eriocheir sinensis*; Florfenicol; HPLC; Pharmacokinetics

氟苯尼考 (Florfenicol) 是一种氯霉素类广谱抗菌药物, 是甲砒霉素的氟化衍生物。由于其结构中不含氯霉素中抑制骨髓造血机能有关的 $-NO_2$ 基团, 所以无潜在致再生障碍性贫血的危险, 大大降低了对动物和人体的毒性, 在安全性及有效性方面比氯霉素和甲砒霉素具有明显的优势。目前, 广泛应用于防治一些细菌性疾病, 是许多国家允许使用的药物之一。

国外对氟苯尼考的药代动力学研究开始较早, 对猪 (*Sus*)、绵羊 (*Ovis aries*)、家兔 (*Procyon apensis*)、肉鸡 (*Gallus gallus domestica*)、麝香鸭 (*Biziura lobata*) 等禽畜类^[1-5] 的研究报道较多, 而对水产动物研究相对较少, 仅见大西洋鲑 (*Salmo salar*)^[6]、斑点叉尾鲷 (*Ictalurus punctatus*)^[7] 等水产动物中药代动力学的研究报道。国内对氟苯尼考在水产动物体内的药代动力学研究也较薄弱, 较多文献报道了给药方式对药物代谢规律的影响, 其中包括氟苯尼考在中国对虾 (*Penaeus chinensis*)^[8]、中华鳖 (*Pelodiscus sinensis*)^[9] 等体内的药代动力学的报道; 而关于给药剂量对药物代谢规律的影响, 王群等^[10] 报道了氟苯尼考在中国对虾体内消除规律的研究, 结果表明, 给药剂量对水生动物药物代谢动力学的影响较大, 然而给药剂量对氟苯尼考在中华绒螯蟹 (*Eriocheir sinensis*) 中的药代动力学研究国内外均未见报道。

中华绒螯蟹是我国发展迅速、经济效益显著的优势水产品, 吴光红等^[11] 对恩诺沙星在中华绒螯蟹体内的药代动力学和休药期进行了研究。鉴此, 本实验研究了给药剂量对氟苯尼考在中华绒螯蟹体内药代动力学的影响, 旨在为

合理用药提供科学依据, 从而为水产品质量安全提供技术保障。

1 材料与方法

1.1 实验动物与养殖条件 中华绒螯蟹共 300 只, 体质量 (100 ± 10) g, 由溧阳水产养殖公司提供。在圆形水桶中水温 (17 ± 1) °C、充气条件下暂养 2 周, 充气泵持续进行充氧, 剔除死亡和不健康个体。检测表明, 实验动物中华绒螯蟹样品各组织中无氟苯尼考残留。

1.2 仪器与设备 超高速冷冻离心机 (Beckman 21R); pH 计 (METTER TOLEDO MP225); 旋转蒸发仪 (Buchi R215); 电子天平 (上海精天电子仪器厂, 精度 0.01 g); 旋涡混合器 (太仓市科教器材厂); Waters 2695 型高效液相色谱仪, 配 Waters 2475 荧光检测器等。

1.3 试剂与溶液配制 氟苯尼考标准品由中国兽医药品监察所提供, 纯度为 99.5%; 氟苯尼考原粉由河南新农村兽药有限公司提供, 纯度 >98%; 乙腈 (色谱纯); 正己烷、乙酸铵、乙酸乙酯、 K_2HPO_4 、 KH_2PO_4 均为分析纯; Millipore 超纯水。乙酸铵缓冲液: 称取 0.77 g 乙酸铵, 定容 1 000 ml, 用乙酸溶液调节 pH 至 3.5。

1.4 色谱条件 色谱柱: Agilent TC-C18 反相色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈/乙酸铵缓冲液 = 45/55 (v/v); 检测条件: 荧光检测器 (激发波长 225 nm, 发射波长 280 nm); 柱温: 30°C; 进样量: 20 μl; 流速: 0.6 ml/min。

1.5 实验设计与方法

1.5.1 给药方法 氟苯尼考原粉用乙醇配成

3 个给药剂量的注射液 (5.0、10.0、20.0 mg/kg) 按照 3 个给药剂量,通过中华绒螯蟹第四步足与体壁关节膜处肌肉注射给药^[11]。

1.5.2 取样方法 于给药后 1、2、4、8、15、30 min 及 1、2、4、8、16、24、48 h,随机抽取 5 只蟹样,于中华绒螯蟹背部心区钻一小孔,用注射器抽取血淋巴,每只蟹 1.5 ml,移入装有 7.5 ml 抗凝剂^[12]的塑料离心管中。每一时间点在完成血淋巴后,立即解剖该组蟹,制肝和肌肉组织样品,将样品在高速分散均质机 4 000 r/min 均质 5 min,置于 -20℃ 冰箱保存待用^[11]。

1.5.3 组织样前处理方法

(1) 肌肉样品处理方法:将冷冻保存的样品在室温下自然解冻,称取 1 g 样品(精确到 0.01),加 2 g 酸性氧化铝、20 ml 乙酸乙酯,在高速离心机上以 10 000 r/min 的转速离心提取 10 min,取上清液,再以 20 ml 乙酸乙酯重复提取,合并提取液,45℃ 旋转蒸发至干,以 10 ml 磷酸盐缓冲液溶解残渣,将磷酸盐缓冲液^[13]置于 50 ml 离心管中,10 ml 正己烷振摇脱脂,离心分层,弃去正己烷层,再用 10 ml 正己烷脱脂一次,过 C₁₈ SPE 固相萃取柱净化。C₁₈ SPE 柱依次用 3 ml 乙腈、3 ml 去离子水活化平衡,将提取液以约 2 ml/min 的速度过 C₁₈ SPE 柱,待样液全部流出后,以 3 ml 水淋洗,弃去淋出液,挤干,以 6 ml 乙腈洗脱,挤干,40℃ 旋转蒸发至干,以流动相定容 1.00 ml,过 0.45 μm 滤膜,待测。

(2) 肝样品处理方法:将冷冻保存的样品在室温下自然解冻,称取 2 g 样品(精确到 0.01),其余过程同肌肉样品处理方法。

(3) 血淋巴样品处理方法:将冷冻保存的样品在室温下自然解冻后摇匀,吸取 2 ml 样品,加 2 g 酸性氧化铝、10 ml 乙酸乙酯,在高速离心机上以 10 000 r/min 的转速离心提取 10 min,取上清液,再以 10 ml 乙酸乙酯重复提取,合并提取液,45℃ 旋转蒸发至干。旋转蒸发后,以流动相定容 1.00 ml,过 0.45 μm 滤膜,待测。

1.5.4 标准工作曲线的绘制 准确称取 0.05 g(精确至 0.000 1 g)的氟苯尼考标准品,用乙

腈溶解并定容至 100 ml,配制成 500 mg/L 标准储备液,5℃ 冰箱中冷藏保存。使用时用乙腈依次稀释成浓度为 0.02、0.05、0.1、0.5、1.0 mg/L 的标准工作液,各取 20 μl 进样分析,按峰面积与相应质量浓度进行线性回归,绘制校准曲线。

1.5.5 回收率、精密度和检测限的测定 在中华绒螯蟹空白肝组织中(5.00 g)分别添加不同浓度的标准工作液,使其对应的组织添加量分别为 40、200、1 000 μg/kg,每个添加量做 4 个平行,按样品前处理过程处理后,再进行高效液相色谱分析,根据峰面积计算添加回收率和精密度。

1.6 数据处理 采用 Origin 数据处理软件对药物浓度-时间数据进行拟合,采用 3P97 (Practical Pharmacokinetic Program) 药代动力学软件分析药时数据,得出药代动力学参数。

2 结果

2.1 氟苯尼考的色谱图 在实验选定的色谱条件下,氟苯尼考色谱峰尖锐且对称,目标峰能较好地与杂质峰分离(图 1),利于实验分析。

2.2 回收率、精密度和检测限 以氟苯尼考峰面积为横坐标(x),氟苯尼考的标准溶液的浓度为纵坐标(y , mg/L)绘制标准曲线,线性回归方程 $y = 139.437x - 759.06$,相关系数 $r = 0.999$ 。可见在 0.02 ~ 1.00 mg/L 浓度范围内,氟苯尼考的色谱峰面积与浓度呈线性相关,且线性关系良好,可以满足定量分析的需要。

进样之后,测得信噪比 R/N (N 为实测噪声, R 为检测器响应值)为 10.7。根据液相色谱最低检出限测定方法,按 $MDL = 3C \times N/R$ 公式计算,式中,MDL 为最低检出限(μg/kg), C 为最低加标样品浓度(μg/kg)。得出本方法中氟苯尼考的最低检出限为 5.6 μg/kg。

氟苯尼考的平均回收率分别为 92.6%、90.6% 和 93.3% (相对标准偏差 RSD 为 5.27%、6.67% 和 3.51%),表明方法的准确度和精密度均符合残留分析的要求。

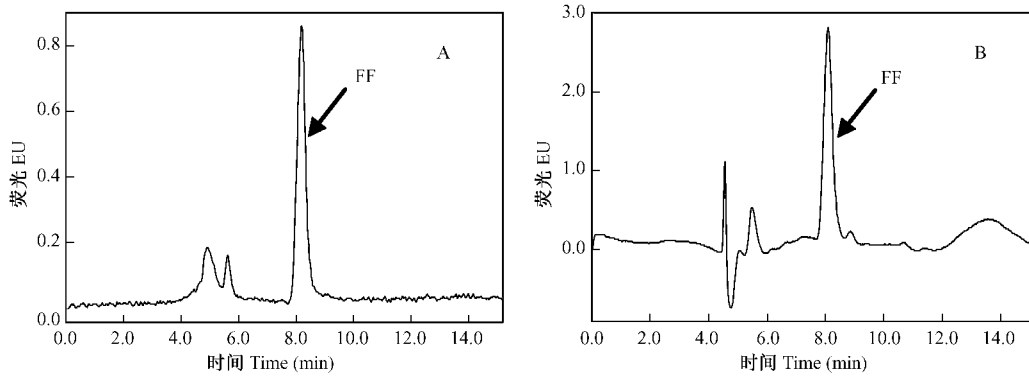


图 1 氟苯尼考 (FF) 液相色谱图

Fig. 1 Liquid chromatogram of florfenicol

A: 标准样品色谱图; B: 给药 4 h 后肝样品色谱图。

A: Chromatogram of standard sample (1 000 $\mu\text{g/L}$); B: Chromatogram of liver sample at 4 h post-injection.

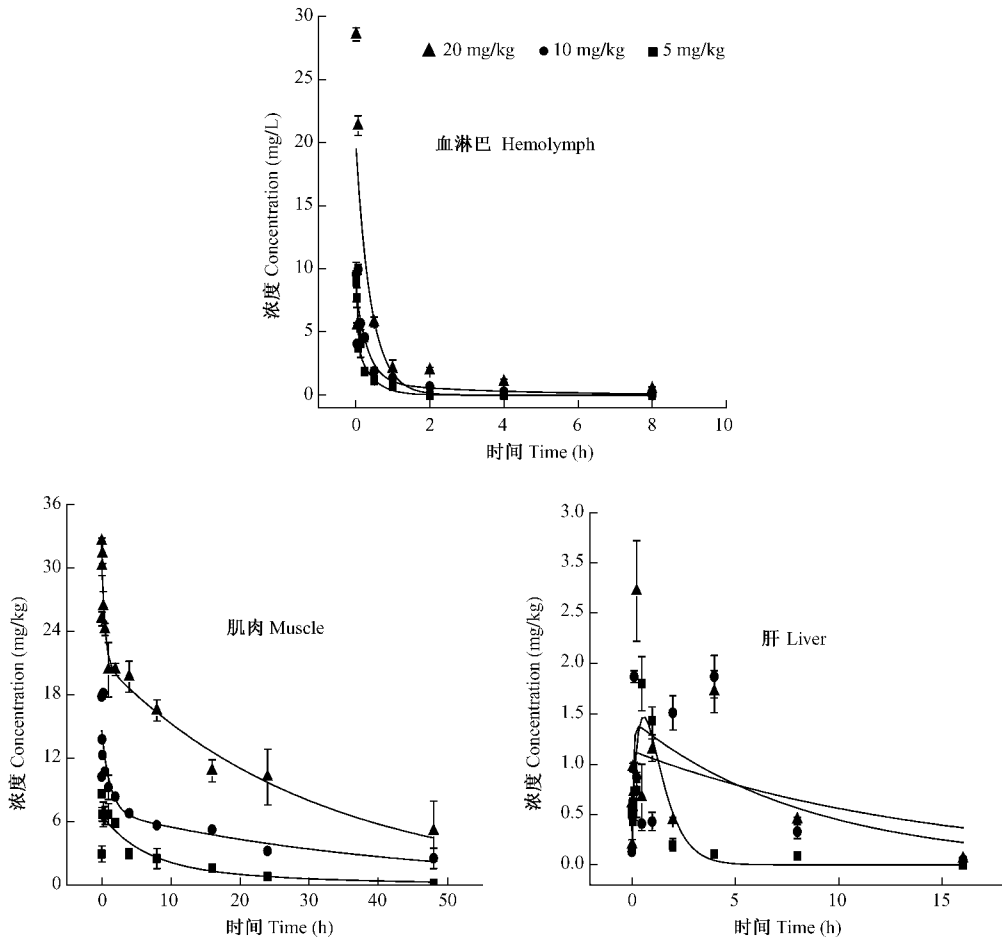


图 2 不同给药剂量下中华绒螯蟹体内各组织中的氟苯尼考的药时曲线 ($n = 5$)

Fig. 2 Florfenicol concentration-time curves in various organs or tissues of *Eriocheir sinensis* at different administration doses

表 1 不同剂量下中华绒螯蟹血淋巴中的
氟苯尼考的药动学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of florfenicol
in hemolymph of *Eriocheir sinensis* at
different administration doses

参数 Parameter	给药剂量 Administration doses (mg/kg)		
	5.00	10.00	20.00
A (mg/ml)	6.91	4.65	0.07
α (/h)	15.63	3.30	0.79
B (mg/ml)	2.18	1.69	2.40
β (/h)	1.16	0.47	0.21
Vc (ml/kg)	0.56	1.58	9.98
$T_{1/2\alpha}$ (h)	0.04	0.21	0.87
$T_{1/2\beta}$ (h)	0.60	1.48	3.29
K_{21} (/h)	4.70	1.22	0.79
K_{10} (/h)	3.87	1.26	0.21
K_{12} (/h)	8.23	1.28	0.005
$AUC_{0-\infty}$ [mg/(ml·h)]	2.30	5.03	9.45
CLs [ml/(kg·h)]	2.17	1.99	2.12

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; Vc: 表观分布容积; $T_{1/2\alpha}$: 吸收半衰期; $T_{1/2\beta}$: 消除半衰期; K_{12} : 由中央室到周边室的一级转运速率常数; K_{10} : 药物从中心室向体外消除的一级速率常数; K_{21} : 由周边室到中央室的一级转运速率常数; $AUC_{0-\infty}$: 药时曲线下总面积; CLs: 整体清除率。下表同。

α, β : the hybrid rate constants for distribution and elimination phases; A, B: the zero time drug concentration intercepts of the biphasic disposition curve; Vc: the apparent volume of the central compartment. $T_{1/2\alpha}, T_{1/2\beta}$: the absorption half-life and the elimination half-life; K_{12}, K_{21} : the first-order rate constants for drug distribution between the central and peripheral compartment; K_{10} : the first-order rate constant for disappearance of drug from the central compartment; $AUC_{0-\infty}$: the area under the concentration-time curve from zero to infinity; CLs: the total body clearance. The same is applied to the following table.

表 2 不同给药剂量下中华绒螯蟹肌肉中的
氟苯尼考的药动学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of florfenicol
in muscle of *Eriocheir sinensis* at
different administration doses

参数 Parameter	给药剂量 Administration doses (mg/kg)		
	5.00	10.00	20.00
A (mg/ml)	3.51	7.33	9.63
α (/h)	0.50	0.74	1.49
B (mg/ml)	3.94	6.58	19.98
β (/h)	0.06	0.02	0.03
Vc (ml/kg)	0.67	0.72	0.68
$T_{1/2\alpha}$ (h)	1.38	0.93	0.47
$T_{1/2\beta}$ (h)	10.99	31.78	23.91
K_{21} (/h)	0.29	0.36	1.02
K_{10} (/h)	0.11	0.04	0.04
K_{12} (/h)	0.16	0.36	0.46
$AUC_{0-\infty}$ [mg/(ml·h)]	69.36	311.64	695.39
CLs [ml/(kg·h)]	0.07	0.03	0.03

表 3 不同给药剂量下中华绒螯蟹肝中的
氟苯尼考的药动学参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters of florfenicol
in liver of *Eriocheir sinensis*
at different administration doses

参数 Parameter	给药剂量 Administration doses (mg/kg)		
	5.00	10.00	20.00
A (mg/ml)	2.00	3.36	16.30
α (/h)	0.99	9.64	5.56
B (mg/ml)	2.51	0.55	0.79
β (/h)	0.95	0.14	0.15
Vc (ml/kg)	1.85	7.04	12.67
$T_{1/2\alpha}$ (h)	0.69	0.07	0.12
$T_{1/2\beta}$ (h)	0.73	4.90	4.49
K_{21} (/h)	0.98	3.77	2.80
K_{10} (/h)	0.97	0.36	0.31
K_{12} (/h)	0.0005	5.65	2.61
$AUC_{0-\infty}$ [mg/(ml·h)]	2.79	3.93	5.14
CLs [ml/(kg·h)]	1.79	2.55	3.89

2.3 不同给药剂量氟苯尼考在中华绒螯蟹体内的代谢 中华绒螯蟹肌注不同剂量的氟苯尼考后,在不同时间点取样的血淋巴、肌肉、肝样品,经色谱仪检测得出药物浓度时间曲线,药物浓度时间曲线经过 Origin 软件进行拟合得出的曲线如图 2。由图可见,血淋巴和肌肉在 1 min 迅速达到峰值,随后再迅速下降,而肝先是达到一个峰值,随后再下降,总体来说,高剂量组的组织浓度高于低剂量组。

用 3P97 软件处理药时数据,血淋巴、肌肉、肝组织中氟苯尼考药物代谢均可很好地拟合为一级吸收二室模型,药物代谢动力学参数分别见表 1~3。由表中数据可以得出,给药剂量为 5、10、20 mg/kg 时,中华绒螯蟹血淋巴中氟苯尼考的吸收半衰期 ($T_{1/2\alpha}$) 和消除半衰期 ($T_{1/2\beta}$) 分别是 0.04、0.21、0.87 h 和 0.60、1.48、3.29 h,整体清除率 (CLs) 分别是 2.17、1.99、2.12 ml/(kg·h);肌肉中氟苯尼考的 $T_{1/2\alpha}$ 和 $T_{1/2\beta}$ 分别是 1.38、0.93、0.47 h 和 10.39、31.78、23.91 h,CLs 分别是 0.07、0.03、0.03 ml/(kg·h);肝中氟苯尼考的 $T_{1/2\alpha}$ 和 $T_{1/2\beta}$ 分别是 0.69、0.07、0.12 h 和 0.73、4.90、4.49 h;CLs 分别是 1.79、2.55、3.89 ml/(kg·h)。在 3 种给药剂量情况下,血药浓度时间曲线下面积 (AUC),

血淋巴中分别为 2.30、5.03、9.45 mg/(ml·h);肌肉中分别为 69.36、311.64、695.39 mg/(ml·h);肝中分别为 2.79、3.93、5.14 mg/(ml·h)。

3 讨 论

3.1 氟苯尼考在中华绒螯蟹体内的代谢特征
本研究结果表明,以不同剂量给药后,氟苯尼考的含量在肌肉中最高,其次是血淋巴,肝最低,这可能与本实验采用的给药方式(肌肉注射)有关,可见给药方式有可能会影响氟苯尼考在中华绒螯蟹体内的分布,这与李静云等^[8]的研究结果一致。

在 5、10、20 mg/kg 的给药剂量下,中华绒螯蟹中各个组织中氟苯尼考浓度的变化趋势大致相似,血淋巴和肌肉组织在给药后,药物瞬间被吸收,药物浓度达到峰值后迅速下降,而在肝组织中,先有一个缓慢吸收的过程,达到峰值后再下降,这与吴光红等^[11]报道的不同水温下恩诺沙星在中华绒螯蟹体内的药代动力学的研究结果一致,这可能与肌肉注射给药方式及肝对药物的生物转化功能有关,并且各个组织在相同时间点不同给药剂量,氟苯尼考药物浓度与给药浓度的高低一致。

在大多数相关研究中,一室^[14]、二室^[15-17]和三室^[18]模型均有出现,但二室模型应用最为广泛。本实验在中华绒螯蟹肌注 5、10、20 mg/kg 氟苯尼考药物后,药时数据均符合一级吸收二室模型,其中有些数据也符合一室和三室模型,综合拟合程度优劣等各种因素,本实验选择了二室模型,二室模型能很好地将本实验的数据进行拟合,形成良好的曲线图。吴光红等^[11]报道的不同水温下恩诺沙星在中华绒螯蟹体内的药代动力学应用的是二室模型,正好与本实验应用的模型相符,而与刘永涛等^[19]报道的不同水温下氟甲砜霉素在斑点叉尾鲷体内的药代动力学研究和朱丽敏等^[9]报道的肌注及口服氟苯尼考在中华螯体内残留分析及药代动力学的一室开放模型不一致,这可能因为水生动物种属差异而导致的代谢机制不同。

由表 1~3 药代动力学参数可见,血淋巴中

$T_{1/2\alpha}$ 和 $T_{1/2\beta}$ 与给药剂量成正相关($r > 0.99$),说明高剂量时氟苯尼考吸收和消除得更慢,代谢更缓慢,肌肉中 $T_{1/2\alpha}$ 与给药剂量成负相关($r > 0.98$),说明给药剂量越高,氟苯尼考吸收更快,而肝中 $T_{1/2\alpha}$ 和 $T_{1/2\beta}$ 与给药剂量之间的线性相关性不强($r < 0.75$),这可能与中华绒螯蟹各组织代谢功能不一样有关;给药剂量对血淋巴和肌肉中氟苯尼考的整体清除率都无多大影响,而肝中的氟苯尼考的整体清除率与给药剂量的高低成正相关($r > 0.999$),说明高剂量时,肝对药物的生物转化功能更强。各组织中 AUC 值与给药剂量成正相关($r > 0.98$),说明剂量越高,吸收更多,而肌肉中 AUC 值明显高于血淋巴和肝,可能是因为本实验采用肌肉注射,使得药物在肌肉中含量较多,而在血淋巴和肝中含量较少。

给药剂量为 20 mg/kg 时,血淋巴中氟苯尼考的消除半衰期(3.29 h)与以前的一些研究相近,例如:Varma 等^[20]和 Adama 等^[21]报道的氟苯尼考在肉牛(*Bos tarurus*)中的消除半衰期为 2.86~4.11 h,Liu 等^[22]报道的氟苯尼考在猪中的消除半衰期为 2.91 h,Afifi 等^[23]和 Shen 等^[24]报道的氟苯尼考在肉用仔鸡的半衰期 2.80~3.01 h。然而,比 Byung 等^[25]报道的氟苯尼考在狗(*Canis familiaris*)中的消除半衰期(1.1 h)更长。

3.2 氟苯尼考给药方案 确定给药方案时主要考虑血药浓度和药物最小抑菌浓度(MIC)。对于抗菌药物氟苯尼考,Shojiaee 等^[26]认为,在整个用药期间感染部位药物浓度维持在 MIC 以上即可达到治疗的效果。抗菌活性研究结果表明,氟苯尼考对常见致病菌鳃弧菌(*Vibrio anguillarum*)、杀鲑气单胞菌(*Aeromonas salmonicida*)、巴斯德氏菌(*Pasteurella piscida*)和迟钝爱德华氏菌(*Edwardsiella tarda*)等的 MIC 值为 0.5~0.8 $\mu\text{g/ml}$ ^[27-32]。按本实验获得的数据计算,当给药剂量为 5 mg/kg 和 10 mg/kg 时,中华绒螯蟹血淋巴中氟苯尼考的浓度在 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以上的时间分别大约为 1 h 和 1.5 h,当给药剂量为 20 mg/kg 时,中华绒螯蟹

血淋巴中氟苯尼考的浓度在 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以上的时间大约为 4 h。由于采用 5 mg/kg 和 10 mg/kg 低剂量给药时, 给药间隔时间太短, 一天之内给药次数太多, 工作较繁琐, 所以建议以 20 mg/kg 剂量每隔 4 h 进行多次给药的方式, 使中华绒螯蟹体内药物浓度维持在 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以上, 即可有效地杀灭以上所述的常见致病菌。

参 考 文 献

- [1] Voorspoels J, D'Haese E, De Craene B A, et al. Pharmacokinetics of florfenicol after treatment of pigs with single oral or intramuscular doses or with medicated feed for three days. *Vet Record*, 1999, 145: 397 - 399.
- [2] Ali B H, Al-Qarawi A A, Hashaad M. Comparative plasma pharmacokinetics and tolerance of florfenicol following intramuscular and intravenous administration to camels, sheep and goats. *Vet Res Commun*, 2003, 27: 475 - 483.
- [3] El-Banna H A. Pharmacokinetics of florfenicol in normal and Pasteurella-infected Muscovy ducks. *British Poultry Science*, 1998, 39: 492 - 496.
- [4] Afifi N A, El-Sooud K A. Tissue concentration and pharmacokinetics of florfenicol in broiler chickens. *British Poultry Science*, 1997, 38(4): 425 - 428.
- [5] Koc F, Ozturk M, Kadioglu Y, et al. Pharmacokinetics of florfenicol after intravenous and intramuscular administration in New Zealand White rabbits. *Research in Veterinary Science*, 2009, 87: 102 - 105.
- [6] Bernt M, Tor E H, Kanval J V, et al. Single dose pharmacokinetic study of florfenicol in Atlantic salmon (*Salmo salar*) in seawater at 11°C. *Aquaculture*, 1993, 112: 1 - 11.
- [7] Wrzesinski C, Crouch L, Gaunt P, et al. Florfenicol residue depletion in channel catfish, *Ictalurus punctatus* (Rafinesque). *Aquaculture*, 2006, 253(1/4): 309 - 316.
- [8] 李静云, 王群, 李健, 等. 氟苯尼考在中国对虾组织内的代谢动力学及残留消除规律. *水产学报*, 2004, 28: 63 - 68.
- [9] 朱丽敏, 杨先乐, 林启存, 等. 肌注和口服氟苯尼考在中华绒螯蟹体内残留分析及药代动力学. *水产学报*, 2006, 30(4): 515 - 519.
- [10] 王群, 何玉英, 李健. 氟苯尼考在中国对虾体内消除规律的研究. *中国海洋大学学报*, 2007, 37(2): 251 - 254.
- [11] 吴光红, 张静波, 孟勇, 等. 不同水温下恩诺沙星在中华绒螯蟹体内的药代动力学. *南京农业大学学报*, 2008, 31(2): 105 - 110.
- [12] 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, 47.
- [13] 杨方, 余孔捷, 黄建生. 高效液相色谱法检测鳊鱼中氟苯尼考残留量. *分析实验室*, 2005, 24(2): 44 - 46.
- [14] Fangke D, Cao J, Ma L, et al. Pharmacokinetics and tissue residues of difloxacin in crucian carp (*Carassius auratus*) after oral administration. *Aquaculture*, 2006, 256(1/4): 121 - 128.
- [15] Wu G, Meng Y, Zhu X, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in Chinese mitten-handed crab (*Eriocheir sinensis*). *Analytical Biochemistry*, 2006, 358(1): 25 - 30.
- [16] Rigos G, Alexis M, Andriopoulou A, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in sea bass, *Dicentrarchus labrax*, at two water temperatures. *Aquaculture*, 2002, 210(1): 59 - 67.
- [17] 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药代动力学. *水产学报*, 2004, 28(增刊): 35 - 41.
- [18] Haug T, Hals P A. Pharmacokinetics of oxytetracycline in Arctic charr (*Salvelinus alpinus* L.) in fresh water at low temperature. *Aquaculture*, 2000, 186(3/4): 175 - 191.
- [19] 刘永涛, 艾晓辉, 杨红. 不同水温下氟甲砜霉素在斑点叉尾鲴体内的药代动力学研究. *水产学报*, 2009, 33(1): 1 - 6.
- [20] Varma K J, Adams P E, Powers T E, et al. Pharmacokinetics of florfenicol in veal calves. *J Vet Pharmacol Ther*, 1986, 9: 412 - 425.
- [21] Adams P E, Varma K J, Powers T E, et al. Tissue concentrations and pharmacokinetics of florfenicol in male veal calves given repeated doses. *Am J Vet Res*, 1987, 48: 1725 - 1732.
- [22] Liu J, Fung K F, Chen Z, et al. Pharmacokinetics of florfenicol in healthy pigs and in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47: 820 - 823.
- [23] Afifi N A, Aboel-Sooud K A. Tissue concentrations and pharmacokinetics of florfenicol in broiler chickens. *British Poultry Science*, 1997, 38(4): 425 - 428.
- [24] Shen J, Hu D, Wu X, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of florfenicol in broiler chickens. *J Vet Pharmacol Ther*, 2003, 26: 337 - 341.
- [25] Park B K, Lim J H, Kim M S, et al. Pharmacokinetics of

- florfenicol and its metabolite, florfenicol amine, in dogs. *Research in Veterinary Science*, 2008, 84(1): 85-89.
- [26] Shojaee-Allabadi F, Lees P. Antibiotic treatment for animals: effect on bacterial population and dosage regiment optimization. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 14(4): 307-313.
- [27] Fukui H, Fujihara Y, Kano T. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of florfenicol, a new fluorinated analog of thiamphenicol, against fish pathogens. *Fish Pathology*, 1987, 22: 201-207.
- [28] Samuelsen O B, Bergh O, Ervik A. Pharmacokinetic of florfenicol in cod *Gadus morhua* and *in vitro* antibacterial activity against *Vibrio anguillarum*. *Dis Aquat Organ*, 2004, 56(2): 127-133.
- [29] Inglis V, Richards R H. The *in vitro* susceptibility of *Aeromonas salmonicida* and other fish pathogenic bacteria to 29 antimicrobial agents. *Journal Fish Diseases*, 1991, 14(6): 641-650.
- [30] Kim E H, Yoshida T, Aoki T. Detection of R plasmid encoded with resistance to florfenicol in *Pasteurella piscicida*. *Fish Pathol*, 1993, 28(4): 165-170.
- [31] 加拿大兽药残留 MRL 信息 [EB/OL]. www.hc-sc.gc.ca/english/index.html.
- [32] 中华人民共和国农业部公告第 235 号:《动物性食品中兽药最高残留限量》. 2002-12-24.

中国大鲵保护与繁育国际研讨会在西安胜利召开

中国大鲵保护与繁育国际研讨会 (International Conservation Workshop for the Chinese Giant Salamander) 于 2010 年 5 月 31 日 ~ 6 月 3 日在中国西安陕西师范大学胜利召开。本次研讨会由陕西师范大学与英国伦敦动物学会联合主办, 陕西师范大学生命科学学院承办, 中国动物学会两栖爬行动物学分会、陕西省动物学会、陕西省水产学会、陕西省水生野生动物救护中心及汉中市大鲵保护与发展协会协办。来自英国、美国、日本、澳大利亚、加拿大、国际动物保护组织以及我国 (包括香港、台湾) 的野生动物保护专家、学者、政府及保护区管理者、养殖企业代表等 70 余人出席了这次研讨会。陕西师范大学副校长萧正洪教授、农业部水生野生动植物保护办公室樊祥国处长、中国动物学会两栖爬行动物学分会主任委员计翔教授、陕西省渔业局局长刘兴连研究员、香港嘉道理农场暨植物园中国项目部主管陈辈乐博士、英国伦敦动物学会专家 Helen Meredith 博士分别在开幕式上致辞。

为了有效保护中国大鲵, 我国各地自 20 世纪 90 年代开展中国大鲵的人工繁育研究工作并取得了突破性进展, 形成了中国大鲵的全人工、原生态、仿生态等 3 种人工繁育技术。通过这些繁育技术使得我国人工繁育的中国大鲵种群数量不断增加, 这也为我国政府开展中国大鲵的人工增殖放流活动奠定了充足的苗种支持。为了使中国大鲵野生种群数量得到尽快恢复, 在农业部统一组织下, 我国各级渔业行政主管部门积极开展中国大鲵的增殖放流活动, 据不完全统计, 自 2002 年以来共放流中国大鲵 3 万多尾。这项活动的实施, 不仅使中国大鲵的野生种群数量得到了有效恢复, 产生了良好的生态效益, 而且对提高社会公众的保护意识起到了促进作用, 也引起了国内外动物保护组织的极大关注, 为我国各级政府濒危野生动物保护方面树立了良好的国际形象, 产生了明显的社会效益。

在为期 4 天的研讨会上, 代表们就国际濒危野生动物保护的成功案例与有关学术研究成果进行了深入交流, 多方位探讨了中国大鲵保护与繁育的优先事项以及具有可操作性的保护方案和建议。本次会议共有 31 位国内外专家作大会报告, 大会还就中国大鲵的监测数据和致危因素、加强保护区网络建设、养殖中国大鲵的重要性、保护中国大鲵基因的完整性、疾病对两栖动物的威胁、提升公众对中国大鲵的保护意识等 5 个方面进行了充分讨论并达成共识。

2010 年是国际生物多样性年, 在今年探讨中国大鲵的保护与繁育问题, 正好反映了国际生物多样性年活动的主题。此次研讨会的成功举办, 对于促进我国科研人员、动物保护与管理者了解和借鉴国际上濒危野生动物保护方面的先进理念、技术、科研最新动态将产生积极作用, 有利于向全球推介中国科学工作者在中国大鲵人工繁育方面的成功经验。这次研讨会是我国首次以中国大鲵保护与繁育为主题的国际研讨会, 将对该物种的有效保护产生深远的影响。

张 蕾 梁 刚

(陕西师范大学生命科学学院 西安 710062)