

文章编号 :1000 - 0615(2006)04 - 0509 - 06

达氟沙星在健康和鳃弧菌感染牙鲆体内的药物代谢动力学比较

刘彦^{1,2}, 李健², 王群², 刘淇²

(1. 上海水产大学生命科学与技术学院, 上海 200090;

2. 中国水产科学研究院黄海水产研究所, 农业部海洋渔业资源可持续利用重点开放实验室, 山东 青岛 266071)

摘要 :牙鲆随机分为 3 组, 单剂量静注(健康)和口灌(健康对照和鳃弧菌感染)达氟沙星, 进行健康和鳃弧菌感染牙鲆比较药动学和生物利用度的研究。药物浓度用高效液相色谱法测定, 数据采用 MCP-KP 自动化药动学分析程序进行分析。结果表明, 健康牙鲆静脉注射达氟沙星($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)后, 血药经时过程符合无吸收一室开放模型。口灌给药($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)健康和感染牙鲆的血药浓度与时间关系均符合一级吸收一室开放模型, 肝脏和肾脏中药物浓度与时间关系均符合一级吸收二室开放模型。与健康牙鲆药动学参数相比较, 达氟沙星在鳃弧菌感染牙鲆中的药时曲线下面积由 $256.07 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 降为 $209.18 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$, 最大血药浓度由 $5.699 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 降低为 $2.932 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 消除半衰期由 27.758 h 延长为 46.195 h , 生物利用度由 71.21% 降低为 58.17% 。

关键词 :达氟沙星; 牙鲆; 鳃弧菌; 药物代谢动力学

中图分类号 :S 948; R 969.1 文献标识码 :A

Comparative pharmacokinetics of danofloxacin in healthy and *Vibrio anguillarum* infected flounder *Paralichthys olivaceus*

LIU Yan^{1,2}, LI Jian², WANG Qun², LIU Qi²

(1. College of Aqua-life Science and Technology, Shanghai Fisheries University, Shanghai 200090, China;

2. Key Laboratory of Sustainable Utilization of Marine Fishery Resources of the Ministry of Agriculture, Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071, China)

Abstract : The founder *Paralichthys olivaceus* were divided into three groups randomly and the pharmacokinetics and bioavailability of danofloxacin were examined in healthy and *Vibrio anguillarum* infected founder *Paralichthys olivaceus*. Concentrations of danofloxacin were determined by the High Performance Liquid Chromatography and data were analyzed with the pharmacokinetic computer program MCP-KP. The results showed that blood concentration of danofloxacin in healthy *P. olivaceus* after intravascular administration ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ body weight) was described by a one-compartment open model with no absorption. The blood concentration-time curves after oral administration ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ body weight) in healthy and infected *P. olivaceus* all could be described by a one-compartment open model with the first order absorption; whereas the liver and kidney were both fit to the two-compartmental open model with the first order absorption. Compared with the healthy *P. olivaceus* the pharmacokinetic parameters of danofloxacin in infected founder had great changes, such as the area under concentration-time curve decreased from $256.07 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ to $209.18 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$, the maximum drug concentration decreased from $5.699 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ to $2.932 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, the elimination half-life increased from 27.758 h to 46.195 h , and the bioavailability was 71.21% for healthy fish and 58.17% for infected fish.

收稿日期 2005-10-08

资助项目 科技部社会公益研究专项(2004DIB4J1659); 山东省科技发展计划项目(2003-4-15); 青岛市科技计划项目(03-2-HH-6)

作者简介 刘彦(1980-), 女, 山东单县人, 硕士研究生, 主要从事水产药理学研究。E-mail: dou-liu@163.com

通讯作者 李健, Tel: 0532-85830183; E-mail: Lijian@ysfri.ac.cn

Key words: danofloxacin ; *Paralichthys olivaceus* ; *Vibrio anguillarum* ; pharmacokinetics

达氟沙星又名单诺沙星(danofloxacin),由于水溶性好、抗菌谱广、抗菌活性强和在动物体内分布广且不易产生耐药性等优点,现已广泛应用于畜牧兽医临床防治细菌性疾病^[1-2]。达氟沙星在水产疾病防治方面亦展示出良好的应用前景^[3-5],但迄今为止国内外关于其在海水养殖鱼类体内的药代动力学研究均未见公开报道。此外,渔药基础药代动力学研究的较为广泛,而临床药代学相对较少,目前仅见Und^[6]报道的土霉素在健康和患病香鱼体内药代动力学的研究。在此情况下,渔业生产给药方案的制定主要是以健康水生动物体的实验数据并参考患病动物病情拟出的,且设定体内的药量和药效变化在患病和健康动物体内是相同的,而没有考虑疾病对药物量效关系的影响。但事实上各种疾病均会导致动物机体生理状况的变化^[7],从而影响药物吸收、分布和代谢。本文构建牙鲆的鳃弧菌感染亚急性疾病模型,研究达氟沙星在健康和感染牙鲆体内的药代动力学特征,旨在阐明鳃弧菌感染对达氟沙星在牙鲆体内药物动力学的影响,为达氟沙星在水产临床制定科学合理的给药方案提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 试验用鱼及分组

实验在黄海水产研究所小麦岛实验基地进行。实验用健康牙鲆(*Paralichthys olivaceus*)体重约100 g,试验前检测无药物残留,水温21~23℃,充气,微流水,每日用配合饲料投喂两次。牙鲆分为3组,第1组静脉注射给药,第2组口灌给药,第3组鳃弧菌感染后口灌给药用作疾病模型药动学的研究。

1.2 疾病模型构建

人工感染试验 鳃弧菌接种于2216E培养基28℃培养18~24 h,然后用无菌生理盐水洗下培养物得菌悬液,10倍系列稀释,细菌量按McF浊度管结合活菌计数方法确定。挑取健康牙鲆分组,每尾腹腔注射0.2 mL菌悬液,对照组注射等量无菌生理盐水。

疾病模型指标的观测 试验鱼接种细菌后,每天定时观察并记录鱼的发病症状及死亡情况,取有典型感染症状的牙鲆解剖观察病理变化,

肝肾脏作细菌的分离培养。并取健康及发病牙鲆尾静脉取血于4℃下放置2 h,离心分离收集血清,在Olympu(AU640)全自动生化分析仪上检测谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、尿素氮等生化指标的变化。

1.3 试验药品及试剂

达氟沙星标准品(纯度≥98.5%),Sigma公司生产;甲磺酸达氟沙星2.5%注射液,山东明发兽药厂生产。乙腈和甲醇为色谱纯试剂,其余试剂均为分析纯。

1.4 仪器及色谱条件

仪器: Agilent 1100型高效液相色谱仪;色谱柱:ODS柱(250 mm×4.6 mm);流动相:16%乙腈-甲醇(13:1, v/v)和84%水(含0.4%三乙胺,用85%磷酸调pH为3.0);流速:1.0 mL·min⁻¹;荧光检测器:激发波长280 nm,发射波长440 nm;进样量:20 μL;柱温:室温。采用外标法测定。

1.5 给药与采样

静脉给药 静脉注射给药参照杨雨辉等^[8]的方法。注射剂量为5 mg·kg⁻¹,分别于静注后5、15、30、45 min和1、1.5、2、4、8、12、16、24、48、72 h从尾静脉采血,同一时间点取6尾鱼,样品置-20℃冷冻保存。

口灌给药 用1 mL注射器(弃去针头)吸取达氟沙星水溶液强灌入牙鲆的前胃,剂量为10 mg·kg⁻¹,分别于给药后15、30 min和1、1.5、2、4、8、12、16、24、48、72 h取血液、肌肉、肝脏和肾脏,同一时间点取6尾鱼,样品置-20℃冷冻保存。

鳃弧菌感染后口灌给药 通过预实验确定鳃弧菌对牙鲆的半数致死量(LD₅₀),每尾以10⁷ CFU·mL⁻¹菌悬液腹腔注射0.2 mL,待感染症状明显时尾静脉取血,分离血清用于血液生化指标的测定。口服给药及取样方法同上,样品-20℃冷冻保存。

1.6 药动学参数

样品预处理 样品解冻,准确称取1 g组织(肌肉、肝脏和肾脏)或吸取1 mL血液,加入2 mL提取液(乙腈)16 000 r·min⁻¹匀浆10 s。再用2 mL提取液清洗刀头,合并2次的提取液振荡1 min,5 000 r·min⁻¹离心20 min,取上清液用1/4体积的正己烷去脂肪,弃正己烷用2倍流动相稀释,

用 0.22 μm 滤膜过滤后进行 HPLC 测定。

标准曲线与最低检测限 准确称取 0.01 g 达氟沙星标准品溶于流动相中定容到 100 mL 配成 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的母液, 再依次用流动相稀释成 4.00、2.00、1.00、0.50、0.20、0.10、0.05、0.02、0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的标准溶液用 HPLC 法进行检测, 以峰面积为纵坐标, 浓度为横坐标做标准曲线, 分别求出回归方程和相关系数。最低检测限参照刘秀红等^[9]的方法进行, 用空白组织制成低质量浓度药物含量的样品经预处理后测定, 将引起两倍基线噪音的药物浓度作为最低检测限。

回收率和精密度的确定 取浓度为 0.10、0.50、1.00、4.00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 达氟沙星标准液 1 mL 加入 1 mL 空白血液或 1 g 组织(肌肉、肝脏和肾脏), 然后按“样品预处理”方法处理后进行测定, 每个药物浓度做 5 次重复获得各样品的峰面积, 再按标准曲线回归方程计算达氟沙星的浓度, 并与原加入量相比较, 回收率(%) = 预处理后样品的量/原加入的量 $\times 100$

将以上 4 个浓度样品于 1 d 内分别重复进样 5 次, 分 5 d 测定, 计算各个药物浓度水平响应值峰面积的变异系数(C.V.%)和总平均变异系数(\sum C.V.%), 以此衡量该定量方法的精密度。

数据处理 药时数据用 MCP-KP 药物代谢动力学参数程序计算, 测定药物的生物利用度, 并以药物静脉注射后全身可利用率为 100% 作为标准, 公式为

$$\text{生物利用度 } R(\%) = (D_{\text{iv}} \times \text{AUC}_{\text{oral}}) / (D_{\text{oral}} \times \text{AUC}_{\text{iv}}) \times 100$$

2 结果

2.1 线性范围与最低检测限

达氟沙星标准溶液在 0.01 ~ 4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度范围内有良好的相关性, 线性回归方程 $C = 3.58 \times 10^3 A + 37.221$, 相关系数 $R^2 = 0.9999$ 。最低检测限为 0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.2 回收率与精密度

在本实验条件下, 各组织中 4 个质量浓度水平的达氟沙星回收率为 74.36% ~ 102.3%, 日内精密度的 2.22% \pm 1.21%, 日间精密度的 2.98% \pm 1.23%。回收率和精密度是决定测定方法准确性和可靠性的重要依据, 回收率不应低于 70%、日内和日间精密度的平均变异系数应控制在

10% 以内^[10], 本方法中回收率稳定, 变异系数小, 均符合方法学的要求。

2.3 药物动力学特征

计算机处理数据表明, 健康牙鲆静脉注射达氟沙星的血药浓度与时间的药物动力学最佳数学模型为无吸收一室开放模型, 表达方程式为 $C = C_0 e^{-Kt}$, 其药动学方程为 $C_{\text{健静}} = 35.958 e^{-0.2t}$ 。牙鲆口服给药的血药和肌肉及鳃弧菌感染牙鲆血液中的药物与时间的最佳数学模型均为一级吸收一室开放模型, 表达方程式为

$$C = C_0 \times Ka / (Ka - Ke) \times (e^{-Ke t} - e^{-Kat}),$$

其药动学方程分别为

$$C_{\text{健血}} = 6.608 (e^{-0.025t} - e^{-0.77t})$$

$$C_{\text{健肌}} = 3.612 (e^{-0.049t} - e^{-0.297t})$$

$$C_{\text{感血}} = 3.190 (e^{-0.015t} - e^{-0.925t})$$

健康牙鲆口服给药的肝脏和肾脏及感染牙鲆肌肉、肝脏和肾脏的药物浓度与时间最佳数学模型均为一级吸收二室开放模型^[11], 表达方程式为

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} - (A + B)e^{-Kat},$$

其药动学方程分别为

$$C_{\text{健肝}} = 1.819 e^{-0.139t} + 1.533 e^{-0.027t} - 3.352 e^{-1.097t}$$

$$C_{\text{健肾}} = 2.681 e^{-0.022t} - 1.029 e^{-9.517t} - 1.652 e^{-0.206t}$$

$$C_{\text{感肌}} = 0.765 e^{-0.02t} - 0.272 e^{-5.099t} - 0.493 e^{-0.164t}$$

$$C_{\text{感肝}} = 15.066 e^{-0.554t} + 0.374 e^{-0.008t} - 15.440 e^{-0.608t}$$

$$C_{\text{感肾}} = 0.503 e^{-0.006t} + 29.518 e^{-0.401t} - 30.021 e^{-0.419t}$$

健康牙鲆静注、口服和鳃弧菌感染牙鲆口服达氟沙星的药物动力学参数见表 1。

健康牙鲆静注、口服和鳃弧菌感染牙鲆口服达氟沙星, 其血液、肌肉、肝脏和肾脏的药-时曲线分别见图 1 ~ 3。

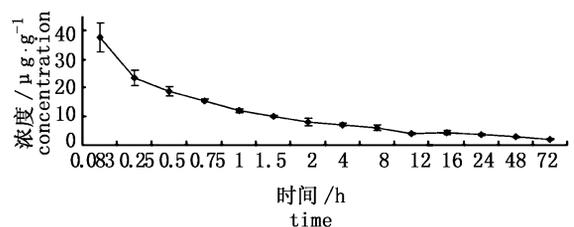


图 1 达氟沙星静脉注射牙鲆的血液药时曲线
(曲线中符号为平均数 \pm 标准差, $n = 6$)

Fig.1 Danofloxacin concentration in blood of healthy *P. olivaceus* after intravascular administration

at a dose of 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$

(Symbols indicate the mean and standard deviation for six fish)

表 1 健康牙鲆静注、口服和鳃弧菌感染牙鲆口服达氟沙星的药代动力学参数
Tab.1 Pharmacokinetic parameters for danofloxacin
after intravascular and oral administration to healthy and infected *P. olivaceus*

参数 parameter	静注血液 intravascular blood	健康 healthy				感染 infected			
		血液 blood	肌肉 muscle	肝脏 liver	肾脏 kidney	血液 blood	肌肉 muscle	肝脏 liver	肾脏 kidney
1. 给药剂量 $D(\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1})$	5	10	10	10	10	10	10	10	10
2. 初始浓度 $C_0(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	35.958	6.393	3.016	3.084	48.789	3.138	8.859	1.7	1.845
3. 分布相的零时截距 $A(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$				1.819	-1.029		-0.272	15.066	-30.021
4. 消除相的零时截距 $B(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$				1.533	2.681		0.765	0.374	0.503
5. 分布速度常数 $\alpha(\text{h}^{-1})$				0.139	9.517		5.099	0.554	0.419
6. 消除速度常数 $\beta(\text{h}^{-1})$				0.027	0.022		0.02	0.008	0.006
7. 药物吸收速率常数 $K_a(\text{h}^{-1})$		0.77	0.297	1.097	0.206	0.925	0.164	0.608	0.401
8. 药物由中央室到周边室的一级运转速率常数 $K_{12}(\text{h}^{-1})$				0.038	8.62		4.463	0.398	0.286
9. 药物自周边室到中央室的一级运转速率常数 $K_{21}(\text{h}^{-1})$				0.081	0.488		0.405	0.127	0.117
10. 药物消除速率常数 $K_e(\text{h}^{-1})$	0.2	0.025	0.049	0.047	0.431	0.015	0.25	0.037	0.022
11. 吸收半衰期 $t_{1/2K_a}(\text{h})$		0.900	2.33	0.632	3.357	0.749	4.228	1.141	1.729
12. 分布相半衰期 $t_{1/2\alpha}(\text{h})$				4.993	0.073		0.136	1.251	1.655
13. 消除相半衰期 $t_{1/2\beta}(\text{h})$	3.465	27.758	14.143	25.272	31.343	46.195	34.893	81.578	114.478
14. 血药浓度-时间曲线下面积 $AUC(\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1})$	179.79	256.07	61.928	65.946	113.13	209.18	35.458	45.815	85.072
15. 达峰时 $t_{\text{max}}(\text{h})$		4.601	7.274	2.956	9.672	4.528	11.604	2.481	3.331
16. 峰浓度 $C_{\text{max}}(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$		5.699	2.117	2.49	1.94	2.932	0.534	0.759	0.821
17. 表观分布容积 $V(\text{L}\cdot\text{kg}^{-1})$	0.139	1.562	3.295	0.260	0.444	3.187	0.137	0.190	0.335
18. 清除率 $CL(\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1})$	0.028	0.039	0.161	0.012	0.191	0.048	0.034	0.009	0.007

Notes : 1. dose ; 2. initial ; 3. zero-time blood drug concentration intercept of distribution phase ; 4. zero-time blood drug concentration intercept of elimination phase ; 5. slopes of distribution phase ; 6. slopes of elimination phase ; 7. absorption velocity constant ; 8. drug transportation velocity constant from the central compartment to the peripheral compartment ; 9. drug transportation velocity constant from the peripheral compartment to the central compartment ; 10. elimination velocity constant ; 11. absorption half-time ; 12. distribution half - time ; 13. elimination half-time ; 14. area under the blood drug concentration - time curve ; 15. time of reaching maximum drug concentration after a drug ; 16. maximum drug concentration after a drug ; 17. apparent volume of a drug distribution in body ; 18. body clearance of the drug

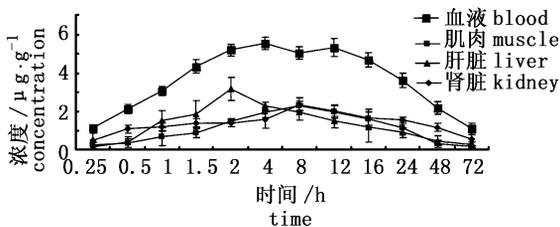


图 2 健康牙鲆口服达氟沙星后在各组织中的药时曲线

Fig.2 Danofloxacin concentration in tissue of healthy *P. olivaceus* after oral administration at a dose of $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$

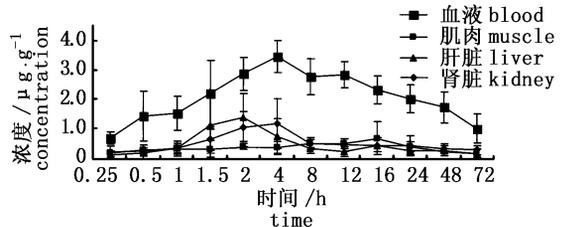


图 3 鳃弧菌感染牙鲆口服达氟沙星后在各组织中的药时曲线

Fig.3 Danofloxacin concentration in tissue of vibriosis-infected *P. olivaceus* after oral administration at a dose of $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$

注 : 曲线中符号为平均数 ± 标准差, n = 6

Notes : Symbols indicate the mean and standard deviation for six fish

3 讨论

3.1 亚急性感染疾病模型的构建

鳃弧菌是危害牙鲆等海水养殖鱼类常见的致病菌之一。经反复多次试验后,我们按每千克鱼体重接种 2×10^7 CFU 活菌,接种后部分牙鲆体色变黑、摄食不活跃,鱼鳍等部位出现出血点,腹部鼓突,肛门红肿、轻轻挤压有脓状液体流出。解剖可见肝肾脏充血肿大,肠壁充血,有的肠内充满略带黄色的液体。第 5 天牙鲆开始死亡,至第 7 天死亡率达 50% 以上。死亡牙鲆的肝肾脏在 2216E 培养基上分离细菌,其形态与鳃弧菌标准株相同,TCBS 培养基上生长变黄,经生理生化试验鉴定为鳃弧菌。感染鱼血清中谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、尿素氮等生化指标产生显著变化,表明鱼体肝肾等实质性器官发生病变。感染结果临床症状明显,解剖病变典型,并从肝肾脏分离到鳃弧菌,血液生化指标反映肝肾功能发生病变,以上指标表明疾病模型构建成功(感染模型内容另文发表)。该疾病模型在相同条件下可重复性强,便于观测感染前后鱼体肝肾功能的变化和阐明这些变化对药物在体内吸收、分布和代谢的影响,比较实用于探讨药物在鱼体内的代谢动力学规律。

3.2 达氟沙星在健康牙鲆体内的药代动力学特征

静注给药的药代动力学特征 健康牙鲆静脉注射达氟沙星的表现分布容积为 $0.139 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$,而据报道达氟沙星在鸡体内的表现分布容积为 16.06、10.2、7.52 $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[12-14],羊体内的表现分布容积为 3.37、3.80 $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[15,16]、猪为 3~4 $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[12],由此可见达氟沙星在牙鲆体内不如在鸡、羊和猪等哺乳动物体内分布广泛。达氟沙星在牙鲆和雏鸡体内的 AUC 分别为 179.79、3.29 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$,说明达氟沙星在动物种属间的药时曲线下面积差异较大。静注达氟沙星在牙鲆体内的消除半衰期为 3.465 h,此结果与达氟沙星在绵羊体内的消除半衰期(3.39 h)接近^[16],但比在山羊(4.67 h)^[15]、鸡(6.849~5.8 h)^[12,14,17]体内的消除半衰期均短,说明静注达氟沙星在牙鲆体内消除相对较快。

口灌给药的药代动力学特征 口灌达氟沙星在健康牙鲆血液、肌肉、肝脏和肾脏的达峰时间分别是 4.601、7.274、2.956、9.672 h,刘芳萍报道

达氟沙星在雏鸡血液中达峰时间仅为 1.21 h^[13],张秀英和佟恒敏^[2]报道达氟沙星在雏鸡各组织中达峰时间约为 1 h,另外达氟沙星在牙鲆的吸收半衰期为 0.900 h,消除半衰期为 27.758 h,而在雏鸡体内吸收半衰期和消除半衰期分别为 0.2428 和 8.7936 h,上述数据对比说明达氟沙星在牙鲆体内吸收和消除都相对较慢。AUC 是一个衡量药物在鱼体内各组织器官的吸收与分布量的重要指标,而生物利用度是确定药物剂量与作用强度之间关系的重要因素,本研究中血液、肌肉、肝脏和肾脏的 AUC 分别为 256.07、61.928、65.946 和 113.13 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$,牙鲆口灌达氟沙星的生物利用度为 71.21%,此结果与文献报道的犊牛和猪内服达氟沙星的生物利用度大致相同^[18],但略低于雏鸡和成年反刍牛的生物利用度^[19],达氟沙星在牙鲆体内的 AUC 值和生物利用度都较大,说明口灌达氟沙星在牙鲆体内分布广泛、吸收和利用率较高。

3.3 鳃弧菌感染对达氟沙星在牙鲆体内药代动力学的影响

肝脏和肾脏是药物在动物机体代谢和排泄的重要器官^[20],比较达氟沙星在健康和鳃弧菌感染牙鲆体内的药代动力学参数,可以看出鳃弧菌感染导致牙鲆肝肾脏的 t_{\max} 值由 2.956、9.672 h 降至 2.481、3.331 h;AUC 值由 65.946、113.13 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 45.815、85.072 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$;V 值由 0.260、0.444 $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$ 降至 0.190、0.335 $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$,而 β 值分别由 0.027、0.022 $\cdot \text{h}^{-1}$ 降至 0.008、0.006 $\cdot \text{h}^{-1}$,Cl 值由 0.012、0.191 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 分别降至 0.009、0.007 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,Kel 值分别由 0.047、0.431 $\cdot \text{h}^{-1}$ 降至 0.037、0.022 $\cdot \text{h}^{-1}$,使得 $t_{1/2\beta}$ 值由 25.272、31.343 h 增至 81.578、114.478 h,上述肝肾脏的参数变化说明细菌感染导致达氟沙星在牙鲆肝肾脏内的达峰时间推迟,吸收、分布和消除均减慢。感染鱼的肝脏对药物的转化速率降低和肾脏的有效血流量减少、肾小球过滤率降低,使药物在动物机体内的半衰期延长、表现分布容积变小,药物从体内不可逆地消除变慢或推迟^[20]。药时曲线下总面积(AUC)、最高血药浓度(C_{\max})比健康组明显降低,原因在于鳃弧菌感染使得机体对药物的吸收能力下降,Unof^[6]认为弧菌对肠的损害可能会导致肠对药物的吸收能力下降。此外,口灌达氟沙星在健康牙鲆体内的生物利用度为

71.21% ,而在鳃弧菌感染牙鲆体内仅为 58.17% ,说明药物在感染鱼体内转化、利用效率降低。总之,达氟沙星在患病牙鲆中消除半衰期显著延长、总体消除率小、生物利用度低。感染鱼体药动学参数改变的原因,可能是疾病影响改变机体正常的生理、生化机能和器官功能状态,从而使药物的吸收、分布和代谢等发生了相应变化。

本文比较了达氟沙星在健康和感染牙鲆体内药代动力学特征的差异,真实而准确地反映药物在机体各组织的动态变化规律。充分考虑疾病因素对药物量效关系的影响,制定临床给药方案作到给药“靶器官”化,保证施药的科学性和合理性。对于我国临床水产药理学研究发展和渔药合理科学的应用,都具有重要的理论和实践意义。

参考文献:

- [1] Ciles C J , Magonigle R A , Crimshaw W T R , *et al.* Clinical pharmacokinetics of parenterally administered danofloxacin in cattle [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* , 1991 , 14 : 400 - 410 .
- [2] 张秀英 , 佟恒敏 . 单诺沙星在雏鸡体内的组织动力学及残留 [J]. *中国兽医学报* , 2003 , 23 (1) : 72 - 74 .
- [3] 卢彤岩 , 程宝晶 , 佟恒敏 . 达氟沙星对感染嗜水气单胞菌史氏鲟的药效学研究 [J]. *集美大学学报(自然科学版)* , 2004 , 9 (3) : 216 - 220 .
- [4] Johnston L , Mackay L , Croft M . Determination of quinolones and fluoroquinolones in fish tissue and seafood by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometric detection [J]. *J Chromatogra A* , 2002 , 983 (1) : 97 - 109 .
- [5] 卢彤岩 , 杨雨辉 , 徐连伟 , 等 . 达氟沙星对史氏鲟的急性毒性及组织残留检测 [J]. *中国水产科学* , 2004 , 11 (6) : 542 - 548 .
- [6] Uno K . Pharmacokinetic study of oxytetracycline in healthy and vibriosis-infected ayu (*Plecoglossus altivelis*) [J]. *Aquaculture* , 1996 , 143 : 33 - 42 .
- [7] Baggot J D . Distribution of antimicrobial agents in normal and diseased animals [J]. *J Am Vet Med Assoc* , 1980 , 176 (10) : 1085 - 1090 .
- [8] 杨雨辉 , 佟恒敏 , 卢彤岩 , 等 . 环丙沙星在鲤体内吸收、代谢和生物利用度 [J]. *水产学报* , 2003 , 27 (6) : 582 - 589 .
- [9] 刘秀红 , 王群 , 李健 . 氯霉素在牙鲆体内的药代动力学及残留消除规律研究 [J]. *集美大学学报(自然科学版)* , 2003 , 8 (4) : 305 - 310 .
- [10] 刘昌孝 , 孙瑞元 . 药物评价实验设计与统计学基础 [M]. 北京 : 军事医学科学出版社 , 1999 .
- [11] 刘昌孝 , 钟大放 , 姜建石 , 等 . 实用药物动力学 [M]. 北京 : 中国医药科技出版社 , 2003 .
- [12] 张秀英 . 单诺沙星在健康和支原体 - 大肠杆菌感染鸡的药动学与药效学研究 [D]. 东北农业大学博士学位论文 , 2001 .
- [13] 刘芳萍 . 单诺沙星在雏鸡体内的药物动力学及体外抗菌后效应的研究 [D]. 东北农业大学硕士学位论文 , 2001 .
- [14] Kietzmann M , Knoll U , Glumdet G . Pharmacokinetics of enrofloxacin and danofloxacin in broiler chickens [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* , 1997 , 20 (1) : 202 - 210 .
- [15] Aliabadi F S , Lees P . Pharmacokinetics and pharmacodynamics of danofloxacin in serum and tissue fluids of goats following intravenous and intramuscular administration [J]. *Am J Vet Res* , 2001 , 62 (12) : 1979 - 1989 .
- [16] Aliabadi F S , Landoni M F , Peter L . Pharmacokinetics (PK) pharmacodynamic (PD) , and PK-PD integration of danofloxacin in sheep biological fluids [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2003 , 47 (2) : 626 - 635 .
- [17] Lynch M J , Rice J R , Ericson J F , *et al.* Residue depletion studies on danofloxacin in the chicken [J]. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* , 1994 , 42 : 289 - 294 .
- [18] Mann D D , Frame F . Pharmacokinetic study of danofloxacin in cattle and swine [J]. *Am J Vet Res* , 1992 , 53 (6) : 1022 - 1025 .
- [19] 张秀英 , 李继昌 , 佟恒敏 , 等 . 单诺沙星在支原体 - 大肠杆菌感染鸡体内的药动学与生物利用度研究 [J]. *黑龙江畜牧兽医* 2001 (6) : 1 - 2 .
- [20] 李家泰 . 临床药理学 [M]. 北京 : 人民卫生出版社 , 2001 .