

诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂在眼斑拟石首鱼体内的药代动力学和残留消除规律研究

汤菊芬^{1,2}, 黄瑜^{1,2}, 蔡佳^{1,2}, 廖建萌³, 秦青英^{1,2}, 简纪常^{1,2*}

(1. 广东海洋大学水产学院, 广东湛江 524088; 2. 广东省水产经济动物病原生物学及流行病学重点实验室, 广东湛江 524088;

3. 广东省湛江市质量计量监督检测所, 广东湛江 524022)

[收稿日期] 2016-06-20 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2016) 09-0034-07 [中图分类号] S859.796

[摘要] 研究诺氟沙星盐酸小檗碱在眼斑拟石首鱼体内的药代动力学和残留消除规律。在水温 $28 \pm 2^\circ\text{C}$ 、盐度 28 条件下, 将诺氟沙星 (Norfloxacin, NFLX) 盐酸小檗碱 (Berberine hydrochloride, BBH) 预混剂按 450 mg/kg 的剂量口灌眼斑拟石首鱼后, 其血浆、肌肉、肝脏和肾脏中的药物浓度采用 HPLC-MS/MS 测定, 药时数据用 DAS3.0 软件分析。结果显示: 单剂量口灌给药后, 眼斑拟石首鱼血浆中 NFLX 和 BBH 的药时数据均符合一级吸收二室模型; 血药达峰时间 (t_p) 分别为 1.20、1.79 h, 血药浓度峰值 ($C_{\max}$) 分别为 358.40、144.89 $\mu\text{g/L}$, 药时曲线下面积 ($AUC_{0-\infty}$) 分别为 8252.80、6454.52 $\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$, 消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 分别为 43.26、27.30 h; NFLX 和 BBH 在鱼体各组织中的分布较广, 灌服给药后, 肌肉、肝脏和肾脏中 NFLX 和 BBH 的 $C_{\max}$ 分别为 418.05、230.76 $\mu\text{g/kg}$; 1745.94、901.09 $\mu\text{g/kg}$; 1143.45、997.09 $\mu\text{g/kg}$, t_p 分别为 1.5 和 1.5 h、1.5 和 2.0 h、1.5 和 2.0 h, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 7682.00、5596.30 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$; 31236.90、19096.85 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$; 22593.93、37509.17 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$; NFLX 和 BBH 在眼斑拟石首鱼体内消除速度较慢, 灌服给药后肌肉、肝脏和肾脏的 $t_{1/2\beta}$ 分别为 33.41、61.81 h; 20.44、15.04 h; 30.28、23.43 h。按 450 mg/kg 剂量连续 5 d 口灌给药后, 眼斑拟石首鱼血浆、肌肉、肝脏、肾脏中的 NFLX 和 BBH 残留消除半衰期 ($t_{1/2}$) 分别为 30.24、33.33 h; 40.76、61.60 h; 38.68、36.96 h; 43.77、59.40 h。以 10 $\mu\text{g/kg}$ 为最高残留限量, 肌肉作为食用靶组织, 在本试验条件下, 建议休药期不得少于 12 d。

[关键词] 诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂; 眼斑拟石首鱼; 药代动力学; 残留消除

Pharmacokinetics and the Residues Elimination Regularity of Norfloxacin and Berberine Hydrochloride Premix in *Sciaenops ocellatus*

TANG Ju-fen^{1,2}, HUANG Yu^{1,2}, CAI Jia^{1,2}, LIAO Jian-meng³, QIN Qing-ying^{1,2}, JIAN Ji-chang^{1,2*}

(1. Guangdong Ocean University, Fisheries College, Zhanjiang, Guangdong 524088, China;

2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Pathogenic Biology and Epidemiology for Aquatic Economic Animals, Zhanjiang, Guangdong 524088,

China; 3. Guangdong Zhanjiang Institute of Supervision and Test on Quality and Measure, Zhanjiang, Guangdong 524022, China)

基金项目: 农业部公益性行业专项 (20120385); 广东省科技计划 (农村科技领域) 项目 (2015A020209181)

作者简介: 汤菊芬, 高级工程师, 从事水产动物病害防治研究。

通讯作者: 简纪常。E-mail: jianjc@gmail.com

Abstract: To investigate the pharmacokinetics and elimination regularity of residues in plasma and tissue of *Sciaenops ocellatus* with a single dose of 450 mg/kg body weight after oral administration at the water temperature of 28 ± 2 °C and salinity of 28 by HPLC – MS/MS method, Pharmacokinetics parameters were calculated by DAS3.0 software. Results showed that norfloxacin (NFLX) and berberine hydrochloride (BBH) premix concentration – time date in plasma of *S. ocellatus* were described as a two – compartment model with first – order absorption. The peak time (t_p), the maximum concentration (C_{max}), the area under the concentration – time curve ($AUC_{0-\infty}$) and the elimination half – life ($t_{1/2\beta}$) of NFLX and BBH in plasma were 1.20 and 1.79 h, 358.40 and 144.89 $\mu\text{g/L}$, 8252.80 and 6454.52 $\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$, 43.26 and 27.30 h, respectively. The present results indicated that NFLX and BBH in *S. ocellatus* after oral administration had the ability to distribute widely to diverse tissues and eliminated slowly. The C_{max} of NFLX and BBH in muscle, liver and kidney were 418.05 and 230.76 $\mu\text{g/kg}$, 1745.94 and 901.09 $\mu\text{g/kg}$, 1143.45 and 997.09 $\mu\text{g/kg}$, t_p were 1.5 and 1.5 h, 1.5 and 2.0 h, 1.5 and 2.0 h, $AUC_{0-\infty}$ were 7682.00 and 5596.30 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, 31236.90 and 19096.85 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, 22593.93 and 37509.17 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, $t_{1/2\beta}$ were 33.41 and 61.81 h, 20.44 and 15.04 h, 30.28 and 23.43 h, respectively. *S. ocellatus* after oral administration continuous with 450 mg/kg dose for 5 days, The $t_{1/2}$ of NFLX and BBH in plasma, muscle, liver and kidney were 30.24 and 33.33 h, 40.76 and 61.60 h, 38.68 and 36.96 h, 43.77 and 59.40 h, respectively. If the maximum residue limits (MRL) for 0.01 mg/kg and the muscles as edible target tissue, the withdraw period should be no less than 12 days under this experimental condition.

Key words: norfloxacin and berberine hydrochloride premix; *Sciaenops ocellatus*; pharmacokinetics; elimination of residues

诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂 (NFLX and BBH premix) 为农业部《兽药质量标准》2003 版^[1]中收录的抗菌药物,用于治疗由弧菌、嗜水气单菌、爱德华氏菌、柱状黄杆菌等引起养殖鱼类的出血病、烂鳃病、肠炎、腹水病、败血症等疾病。《新编渔药手册》中规定其休药期为 500 度日^[2]。目前,诺氟沙星在大黄鱼^[3]、鲤鱼^[4]、草鱼^[5]、罗非鱼^[6]、鳊鱼^[7]等水产动物体内的药代动力学均有研究报道,盐酸小檗碱仅在草鱼^[8]、罗非鱼^[9]有研究报道。而诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂在动物体内的药代动力学和残留消除方面的研究还未见报道。本研究以南方重要的海水鱼养殖品种眼斑拟石首鱼为研究对象,研究诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂在其体内的药代动力学和残留消除规律,以期为诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂在石首鱼科鱼类疾病防治中的规范应用提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料 实验鱼:购自湛江市南三岛张老板鱼

排,预先检测确认鱼体内无诺氟沙星、盐酸小檗碱残留。暂养 1 周后,挑选健康、规格整齐(体质量为 256.35 ± 9.18 g)的鱼作为实验用鱼。

诺氟沙星标准品纯度为 99.5%,由中国兽医药品监察所提供,批号 20102;盐酸小檗碱标准品纯度为 98%,批号 275920,购自 J&K 百灵威科技有限公司;诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂(每 100 g 预混剂中含诺氟沙星 9 g,盐酸小檗碱 2 g),购自苏州科牧动物药品有限公司;肝素钠,购自江苏万邦生化医药股份有限公司;HPLC 级甲醇,购自天津四友精细化学品有限公司;甲酸、乙酸、无水硫酸钠等均为分析纯;超纯水由实验室制备。

1.2 仪器设备 TSQ QUANTUMN ACESSES 液相色谱 – 质谱联用仪:美国 Thermo Fisher 公司;电子天平(XS – 205):METTLER – TOLEDO 公司;IKA – T25 均质机(德国),购于上海珂淮仪器有限公司;Sartorius arium – 611VF 超纯水机:购自上海摩速科学器材有限公司;HR2860 匀浆机:荷兰皇家飞利浦

电子公司;XW-80A 漩涡仪:上海比朗仪器有限公司;HU3120B 超声波清洗器:海比朗仪器有限公司;TDL-5-A 离心机:上海安亭科学仪器厂;美国 N-EVAP111 氮吹仪:美国 Organomation 公司。

1.3 方法

1.3.1 诺氟沙星、盐酸小檗碱标准溶液配置 分别准确称取诺氟沙星和盐酸小檗碱标准品各 10 mg (精确至 0.0001 g),分别置于 2 个 10 mL 棕色容量瓶中,用甲醇溶解并定容到 10 mL,配成质量浓度 1.0 mg/mL,再用甲醇稀释 100 倍成质量浓度 10 μg/mL 的标准储备液,-4 ℃ 冰箱储存备用。

诺氟沙星、盐酸小檗碱标准工作液:分别准确

量取 10 μg/mL 的诺氟沙星和盐酸小檗碱标准储备液,用甲醇:水(V/V=1:1)分别稀释成浓度为 0、1、2、5、10、20、50、100 ng/mL 等 8 个浓度的标准工作液。

1.3.2 色谱条件和质谱条件 色谱条柱和质谱条件参考文献^[10](表 1、表 2)。

表 1 梯度洗脱程序

时间/min	A/(V/V, %)	B/(V/V, %)
0.00	20	80
3.50	90	10
5.00	90	10
5.10	20	80
8.00	20	80

表 2 诺氟沙星、盐酸小檗碱的保留时间和质谱条件

药物名称	保留时间/min	母离子(m/z)	子离子(m/z)	碰撞能/eV	锥孔电压/V
诺氟沙星(NFLX)	3.54	320	276	17	142
			302	21	142
			292	29	100
盐酸小檗碱(BBH)	4.35	336	320	29	100
			178	19	95

1.3.3 给药及样品采集 药物代谢组:将眼斑拟石首鱼(试验前停喂 24 h)随机分成 15 个组(分别与采样时间点对应),每组 10 尾鱼置于 0.3 m³ 的玻璃钢桶中,设 1 个空白对照组。诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂按 450 mg/(kg. bw)剂量用医用输液管口灌实验鱼,于给药后 0.15、0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120 h 取样,每组随机抽取 5 尾鱼,尾静脉采血后快速取肝脏、肾脏、背部肌肉样品适量。每尾鱼血液分别置于抗凝离心管中,5000 r/min 离心 8 min,取上清液于离心管中于 -20 ℃ 冰箱保存。肝脏、肾脏、肌肉分别用锡纸包好放 -20 ℃ 冰箱保存备用。

残留消除组:眼斑拟石首鱼随机分成 8 个组(设 1 个空白对照组),每组 10 尾鱼,连续 5 d 在上午 9 点钟,按 450 mg/(kg. bw)剂量口灌诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂,分别在最后一次给药后 0.5、1、2、3、5、7、10 d 采样,采样方法同药代组。

1.3.4 样品处理 参照文献^[4]进行。

1.3.5 数据处理 用 Excel2010 处理药时数据和

药物残留消除数据的回归处理,模型的拟合和参数推算用 DAS3.0 软件处理。

2 结果与分析

2.1 诺氟沙星和盐酸小檗碱在眼斑拟石首鱼体内的药-时曲线 眼斑拟石首鱼按 450 mg/(kg. bw)口灌诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂后,NFLX 和 BBH 药-时曲线见图 1。从图 1 可以看出:血浆和组织中的药-时曲线均呈现双峰现象,血浆、肌肉、肝脏、肾脏中的 NFLX 两次出峰时间(t_p)分别为 1、6 h;1.5、8 h;1.5、8 h;1.5、8 h,两次 C_{max} 分别为 670.58、603.98 μg/L;418.05、391.36 μg/kg;1745.94、1665.33 μg/kg;1143.45、1096.25 μg/kg,两峰相距 5~6.5 h,药物主要分布在肝脏和肾脏中,血浆和肌肉中分布较少;BBH 在血浆、肌肉、肝脏均分别为 1.5 和 8 h、在肾脏中两次出峰时间(t_p)分别为 2 h 和 12 h,两次 C_{max} 分别为 267.21、251.05 μg/L;230.76、220.52 μg/kg;1315.048、1211.25 μg/kg;997.09、936.39 μg/kg,两峰相距时间为 6.5~10 h,药物主要分布于肝脏和肾脏中,血浆和肌肉中分布较少。

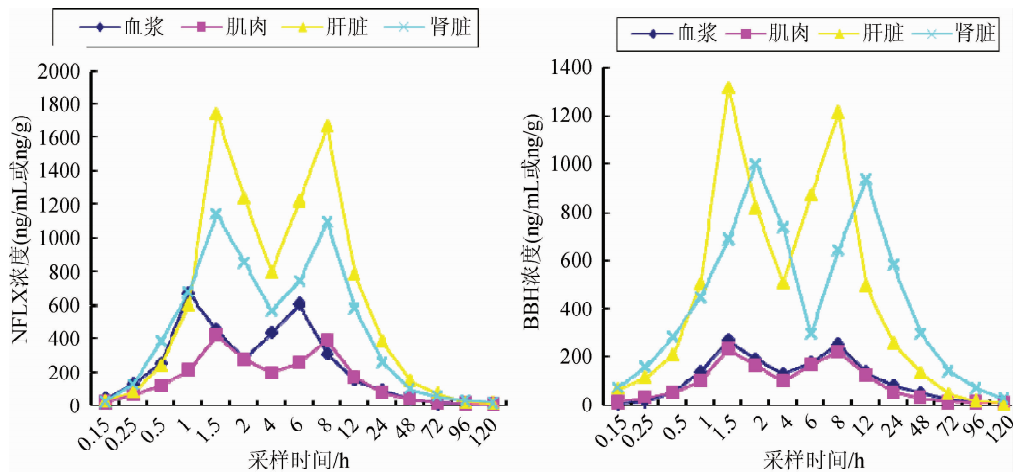


图1 口灌给药后眼斑拟石首鱼血浆和组织中NFLX和BBH的c-t曲线

2.2 诺氟沙星和盐酸小檗碱在眼斑拟石首鱼血浆中的药代动力学参数 经DAS3.0软件分析,诺氟沙星和盐酸小檗碱在血浆中的药-时数据均符合一级吸收二室模型,其药代动力学参数见表3,理论

方程分别为: $C_{NFLX} = 398.53e^{-0.08t} + 52.59e^{-0.02t} - 451.12e^{-2.34t}$, $C_{BBH} = 67.02e^{-0.05t} + 134.74e^{-0.02t} - 201.76e^{-0.84t}$ 。

表3 口灌给药后眼斑拟石首鱼血浆中NFLX和BBH的药代动力学参数

参数	单位	NFLX	BBH
分布相的零时截距A	μg/L	398.53	67.02
分布速率常数α	1/h	0.08	0.05
消除相的零时截距B	mg/L	52.59	134.74
消除速率常数β	1/h	0.02	0.02
药物吸收速率常数Ka	1/h	2.34	0.84
分布相半衰期t _{1/2α}	h	8.44	13.21
消除相半衰期t _{1/2β}	h	43.26	27.30
吸收半衰期t _{1/2ka}	h	0.3	0.83
表观分布容积V _d	L	1795.14	2422.50
总清除率CL	L/h	72.25	76.69
药物自中央室的消除速率k ₁₀	1/h	0.0655	0.031
药物自中央室到周边室的一级运转速率k ₁₂	1/h	0.019	0.004
药物自周边室到中央室的一级运转速率k ₂₁	1/h	0.024	0.043
药时曲线下面积AUC ₀₋₇₂	μg/(L·h)	7828.48	6236.37
药时曲线下面积AUC _{0-∞}	μg/(L·h)	8252.80	6454.52
达峰时间T _{peak}	h	1.196	1.794
峰浓度C _{max}	μg/L	385.40	144.89

2.3 诺氟沙星和盐酸小檗碱在眼斑拟石首鱼组织中的药代动力学参数 用统计矩原理推算出NFLX和BBH在眼斑拟石首鱼体内组织中的药动学参数(表4)。NFLX的C_{max}:肝脏>肾脏>肌肉,AUC_{0-∞}:肝脏>肾脏>肌肉,MRT_{0-∞}:肌肉>肾脏>肝脏,t_{1/2}:肌肉>肾脏>肝脏;BBH的C_{max}:肾脏>肝脏>

肌肉,AUC_{0-∞}:肾脏>肝脏>肌肉,MRT_{0-∞}:肌肉>肾脏>肝脏,t_{1/2}:肌肉>肾脏>肝脏。结果说明诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂口灌给药后NFLX和BBH主要分布在肝脏和肾脏中,肌肉中分布较少;平均驻留时间在肌肉中最长,肾脏次之,肝脏最短;消除半衰期也是在肌肉中最长,肾脏次之,肝脏最短。

表 4 口灌给药后眼斑拟石首鱼组织中 NFLX 和 BBH 的药代动力学参数

参数	NFLX			BBH		
	肌肉	肝脏	肾脏	肌肉	肝脏	肾脏
消除半衰期 $t_{1/2}$ (h)	33.41	20.44	30.28	61.81	15.04	23.43
药时曲线下面积 $AUC_{0-72} \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$	7320.32	30848.3	21830.74	4880.55	18992.1	36335.09
药时曲线下面积 $AUC_{0-\infty} \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$	7682	31236.9	22593.93	5596.3	19096.85	37509.17
平均驻留时间 MRT_{0-72} (h)	25.06	21.45	23.11	27.82	25.52	31.69
平均驻留时间 $MRT_{0-\infty}$ (h)	31.8	23.04	27.83	51.02	26.15	35.51
达峰时间 t_{max} (h)	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2
峰浓度 C_{max} ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	418.05	1745.94	1143.45	230.76	901.09	997.09

2.4 诺氟沙星和盐酸小檗碱在眼斑拟石首鱼体内的消除 眼斑拟石首鱼按 450 mg/kg.bw 剂量连续 5 d 口灌诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂后,药物的消除曲线见图 2。药-时数据用 Excel 2010 回归处理后得到药物浓度与时间的消除曲线方程及相关参数(表 5)。从图 2 和表 5 可看出,停药后,NFLX 残留量在肾脏中最高,血浆中次之,肌肉中最低, $t_{1/2}$ (h):肾脏>肌肉>肝脏>血浆,说明 NFLX 残留在

肾脏中消除最慢,肌肉次之,在血浆中消除最快。BBH 残留量在肾脏中最高,肝脏中次之,肌肉中最低, $t_{1/2}$ (h):肌肉>肾脏>肝脏>血浆,说明 BBH 残留在肌肉中消除最慢,肾脏中次之,血浆中消除最快。在停药后第 10 天,各组织中仍能检测到 NFLX 和 BBH 残留量,但肌肉和血浆中的 NFLX 和 BBH 残留量已低于 0.01 mg/kg。

表 5 口灌给药后眼斑拟石首鱼血浆和组织中 NFLX 和 BBH 的消除曲线方程及参数

药物名称	组织	方程	相关指数 R^2	消除半衰期 $t_{1/2}/\text{h}$
NFLX	血浆	$C = 9466.66e^{-0.55t}$	0.97	30.24
	肌肉	$C = 378.54e^{-0.41t}$	0.96	40.76
	肝脏	$C = 419.65e^{-0.43t}$	0.96	38.68
	肾脏	$C = 770.30e^{-0.38t}$	0.98	43.77
BBH	血浆	$C = 328.63e^{-0.50t}$	0.95	33.33
	肌肉	$C = 80.01e^{-0.27t}$	0.96	61.6
	肝脏	$C = 1200.80e^{-0.45t}$	1	36.96
	肾脏	$C = 1398.60e^{-0.28t}$	0.98	59.4

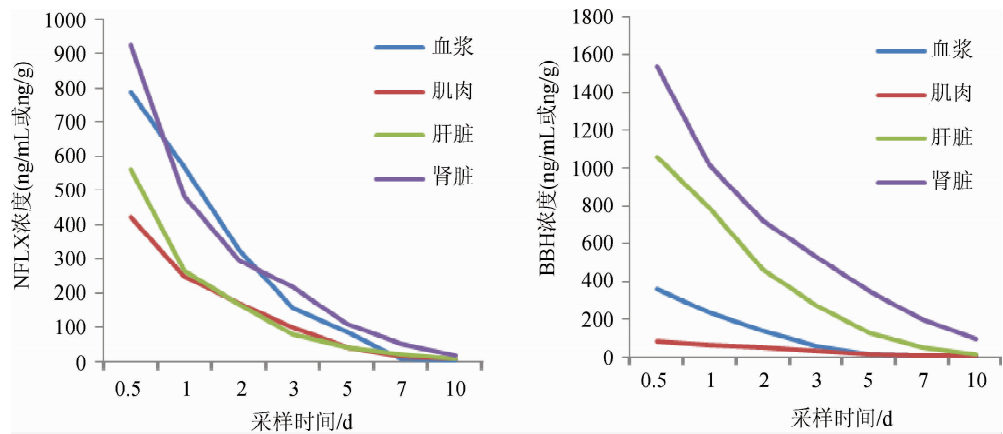


图 2 眼斑拟石首鱼按 450 mg/(kg.bw) 剂量连续 5 d 口灌给药后血浆和组织中 NFLX 和 BBH 的消除曲线

3 讨论与小结

3.1 NFLX 和 BBH 在眼斑拟石首鱼血浆和组织中的药时曲线特征 许多药物口服后的药-时曲线

均呈双峰现象^[11-12]。口服药物进入动物机体内,先经肝脏摄取后,以代谢物或原药形式进入胆汁和肠道,一部分被肠道细菌水解重吸收,借静脉血液

返回肝脏,形成肝肠循环,出现双峰现象。由于胃肠道上下两个部位管壁对药物的通透性不同、吸收时间和吸收速率并不一致,也可能引起双峰现象。孙铭等^[13]报道 NFLX 按 10 mg/L 药浴和 30 mg/kg 药饵连续 5 d 给药后,中国对虾血淋巴和肝脏、肌肉、鳃组织中的药-时数据均出现双峰现象。秦青英^[8]按 30 mg/(kg·bw) 剂量口灌给药后,罗非鱼血浆、肌肉、肝脏和肾脏等组织中的药-时数据也都出现双峰现象。本试验在水温 28 ± 2 °C、盐度 28 条件下,眼斑拟石首鱼以 450 mg/(kg·bw) 单剂量口灌诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂后, NFLX 和 BBH 在血浆和组织中的药时曲线均出现明显的双峰现象,与上述研究结果相符,该现象很可能与肝肠循环和非齐性吸收有关^[13-14]。

3.2 NFLX 和 BBH 在眼斑拟石首鱼体内的药代动力学特征 诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂按 450 mg/(kg·bw) 剂量口灌给药后, NFLX 和 BBH 在眼斑拟石首鱼血浆中的药时曲线均符合一级吸收二室模型。与 NFLX 在鲤鱼^[4]、草鱼^[5]、罗非鱼^[6]、鳊鲴^[7]等水产动物体内的药代动力学房室模型一致,与 BBH 在罗非鱼^[8]、狗^[15]、兔^[16]、鼠^[17]等动物体内的房室模型一致,而与在健康人^[18]和草鱼^[9]体内的房室模型不一致,可能与研究对象不同有关。

NFLX 和 BBH 在血浆、肌肉、肝脏、肾脏中的药物浓度均在 1.5 h 和 2 h 左右出现峰值,其 C_{max} 分别为 385.40、144.89 $\mu\text{g/L}$; 418.05、230.76 $\mu\text{g/kg}$; 1745.94、901.09 $\mu\text{g/kg}$; 1143.45、997.09 $\mu\text{g/kg}$, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 8252.80、6454.52 $\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$; 7682.00、5596.30 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$; 31236.90、19096.85 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$; 22593.93、37509.17 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。NFLX 和 BBH 药物在肝脏和肾脏中分布较多,血浆、肌肉中分布较少。诺氟沙星在大黄鱼^[19]和大菱鲆^[20]血浆中达峰时间均为 2 h 左右,峰浓度分别为 0.89 $\mu\text{g/mL}$ 和 8.36 $\mu\text{g/mL}$ 。罗非鱼^[8]口灌盐酸小檗碱后血浆中的达峰时间为 1 h,峰浓度为 3.50 $\mu\text{g/mL}$ 。本试验中诺氟沙星在眼斑拟石首鱼血浆中的达峰时间比大黄鱼和大菱鲆早,峰浓度比大黄鱼和大菱鲆低;盐酸小檗碱在眼斑拟石首鱼血浆中的达峰时间比在罗非鱼血浆中晚,但峰浓度比罗非鱼高很多。说明诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂口灌给药后, NFLX 在眼斑拟石首鱼体内吸收比大黄鱼和大菱鱼快,但药物吸收效果比大黄鱼和大菱鱼要差一些, BBH 在眼斑拟石首鱼体内吸收比罗非鱼

慢,但吸收效果比罗非鱼好。

NFLX 的 $t_{1/2\beta}$ 分别为:血浆(43.26 h) > 肌肉(33.41 h) > 肾脏(30.28 h) > 肝脏(20.44 h), $MRT_{0-\infty}$ 分别为:肌肉(31.80 h) > 肾脏(27.837 h) > 血浆(27.06 h) > 肝脏(23.04 h); BBH 的 $t_{1/2\beta}$ 分别为:肌肉(61.81 h) > 血浆(27.30 h) > 肾脏(23.43 h) > 肝脏(15.04 h), $MRT_{0-\infty}$ 分别为:肌肉(51.02 h) > 肾脏(35.51 h) > 血浆(32.41 h) > 肝脏(26.15 h)。说明 NFLX 在眼斑拟石首鱼肌肉中平均驻留时间最长,在血浆中消除最慢; BBH 则肌肉中平均驻留时间最长、消除最慢。与 NFLX 在大菱鲆和罗非鱼血浆和组织中的 $t_{1/2\beta}$ 和 $MRT_{0-\infty}$ 比较,诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂口灌给药后, NFLX 在眼斑拟石首鱼血浆和组织中的残留消除比在大菱鲆(血浆 23.22 h、肌肉 12.39 h、肝脏 8.81 h、肾脏 23.55 h)中慢一些, BBH 消除却比在罗非鱼(血浆 63.84 h、肌肉 392.02 h、肝脏 90.64 h、肾脏 38.11 h)中要快很多,这可能与研究对象、环境条件、药物纯度等不同有关。

3.3 眼斑拟石首鱼连续口灌诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂后的残留消除及休药期 曲晓荣等^[20]报道 NFLX 按 30 mg/(kg·bw) 剂量连续 5 d 混饲灌胃给药后,大菱鲆肾脏中残留量最高,消除最慢,停药 30 d 残留量仍为 0.051 $\mu\text{g/g}$,肌肉中残留消除最快,在停药后第 8 天,药物残留浓度为 0.017 $\mu\text{g/g}$,第 10 天低于检测限。刘秀红等^[21]研究牙鲆按 30 mg/(kg·bw) 剂量连续 5 d 混饲灌胃给药后,肾脏中的 NFLX 残留量最为明显,停药 28 d 后药物残留量仍接近 0.05 $\mu\text{g/g}$,肌肉中药物消除最快,停药后 4 d 残留浓度为 0.015 $\mu\text{g/g}$,8 d 后低于检测限。罗非鱼^[8]按 30 mg/(kg·bw) 剂量连续 5 d 口灌盐酸小檗碱,在停药后第 10 天,罗非鱼肝脏中的残留量高(0.091 $\mu\text{g/g}$),肾脏中次之(0.059 $\mu\text{g/g}$),肌肉中为 0.008 $\mu\text{g/g}$ 、血浆最低(0.001 $\mu\text{g/mL}$)。本试验诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂按 450 mg/(kg·bw) 剂量连续 5 d 口灌给药后, NFLX 和 BBH 在眼斑拟石首鱼体内残留消除较慢,在停药后第 10 天,各组织中均能检测到 NFLX 和 BBH 残留量, NFLX 和 BBH 在肾脏、肝脏、肌肉、血浆中的残留量分别为 0.019 和 0.091 $\mu\text{g/g}$ 、0.008 和 0.013 $\mu\text{g/g}$ 、0.009 和 0.007 $\mu\text{g/g}$ 、0.005 和 0.003 $\mu\text{g/mL}$, NFLX 在肾脏的残留量已接近于大菱鲆(30 d)和牙鲆(28 d)残留量,在肌肉中的残留量略高于大菱鲆(8 d)和

牙鲆(4 d)的残留水平;BBH 残留量在肾脏中高于罗非鱼的残留水平,在肝脏、肌肉和血浆中的残留量均低于或接近在罗非鱼相应组织中的残留水平。说明 NFLX 和 BBH 在眼斑拟石首鱼肾脏中的药物残留消除要比大菱鲆和牙鲆快,比罗非鱼稍慢,但在肌肉中的残留消除却比大菱鲆、牙鲆和罗非鱼稍慢,这可能与实验动物、给药剂量、实验条件等不同有关。

休药期是根据药物允许残留量及药物在食用组织中消除速度来确定^[22]。目前,我国和欧盟等国家水产品中诺氟沙星和盐酸小檗碱均暂无明确的残留限量要求。根据日本“肯定列表制度”^[23]规定,本研究将诺氟沙星和盐酸小檗碱的最高残留限量暂定为 0.01 mg/kg,在停药后第 10 天,眼斑拟石首鱼肌肉中诺氟沙星和盐酸小檗碱的药物浓度为 9.44 $\mu\text{g/kg}$ 和 6.91 $\mu\text{g/kg}$,已经低于设定的最大残留限量(0.01 mg/kg)。若以肌肉作为食用靶组织,休药期就为 10 d,考虑本实验未检测皮肤中的药物含量,为充分保证消费者的安全,应将休药期适当延长。因此,在本试验条件下,建议诺氟沙星盐酸小檗碱预混剂在眼斑拟石首鱼体内的休药期不得少于 12 d。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国农业部. 兽药质量标准[S].
- [2] 杨先乐,陆承平,战文斌,等. 新编渔药手册[M]. 北京:中国农业出版社,2005:455-456.
- [3] 刘玉林,王翔凌,杨先乐,等. 诺氟沙星在大黄鱼体内的药代动力学及残留研究[J]. 水产学报,2007,31(5):655-660.
- [4] 张雅斌,张祚新,郑伟,等. 不同给药方式下鲤鱼对诺氟沙星的药代动力学研究[J]. 水产学报,2000,24(6):559-563.
- [5] 郭海燕,陈元坤,朱林,等. 诺氟沙星在草鱼体内的组织分布和药物动力学规律[J]. 水产科学,2000,22(1):28-31.
- [6] 廖碧权. 诺氟沙星在奥尼罗非鱼体内的药代动力学及残留研究[J]. 福建农业学报,2011,26(6):930-934.
- [7] 范红照,林茂,鄢庆彬,等. 诺氟沙星在日本鳎体内的代谢药代动力学及残留消除规律[J]. 中国渔业质量与标准,2016,6(1):22-28.
- [8] 秦青英. 盐酸小檗碱在罗非鱼体内的药代动力学及残留研究[D]. 湛江:广东海洋大学,2014.
- [9] 游浩,李英伦,陈学宏. 新三黄液在草鱼体内的药动学研究[J]. 淡水渔业,2007,37(5):26-31.
- [10] 汤菊芬,蔡佳,廖建萌,等. HPLC-MS/MS 法测定水产品中的诺氟沙星、盐酸小檗碱和盐酸氯苯胍残留量[J]. 中国兽药杂志,2014,48(8):55-60.
- [11] 陈曦,马越鸣,钟杰. 药物浓度-时间曲线双峰现象研究进展[J]. 中国新药与临床杂志,2012,31(8):432-437.
- [12] 王艳,阳国平,郭成贤,等. 口服给药后药-时曲线双峰现象研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2014,19(3):341-345.
- [13] 孙铭,李健,张喆,等. 诺氟沙星 2 种不同给药方式在中国对虾体内的残留及消除规律[J]. 中国海洋学学报,2011,41(5):43-48.
- [14] Kroboth P D, Smith R B, Rault R, et al. Effects of end-stage renal disease and aluminum hydroxide on temazepam kinetics[J]. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1985, 37:453-459.
- [15] 盛美萍,孙洪,王宏. 盐酸小檗碱在 Beagle 狗静脉注射和口服药动学研究[J]. 中国药理学通报,1993,9(1):64-67.
- [16] 李宝馨,孙明智. 黄边素单用及合用谷维素在家兔及健康志愿者体内的药代动力学[J]. 中国药理学杂志,2000,35(1):33-35.
- [17] Wang X, Wang R, Xing D, et al. Kinetic difference of berberine between hippocampus and plasma in rat after intravenous administration of *Coptidis rhizoma* extract[J]. Life sciences, 2005, 77(24):3058-3067.
- [18] 华雯妍,张全英,丁黎,等. LC-MS 法研究健康人体盐酸小檗碱片的药代动力学[J]. 药学与临床研究,2009,(6):465-468.
- [19] 刘玉林,王翔凌,杨先乐,等. 诺氟沙星在大黄鱼体内的药代动力学及残留研究[J]. 水产学报,2007,31(5):655-660.
- [20] 曲晓荣,王印庚,李胜忠,等. 诺氟沙星在大菱鲆体内药代动力学及残留消除规律[J]. 海洋水产学报,2007,28(5):24-29.
- [21] 刘秀红,李健,王群. 诺氟沙星在牙鲆体内的残留及消除规律研究[J]. 海洋水产研究,2003,24(4):13-18.
- [22] 邱银根,朱式欧,郝玉萍,等. 烟酸诺沙星在猪、鸡体内的组织残留研究[J]. 中国兽药杂志,1994,28(3):10-12.
- [23] 吴晓峰,沈毅诚,孙蓓玲. 日本“肯定列表制度”我国出口水产品面临的严峻挑战[J]. 中国动物检疫,2006,23(6):49-50.

(编辑:侯向辉)