

双氟沙星及其代谢产物在中华绒螯蟹体内 药物代谢及残留消除规律

李海迪 杨先乐* 胡 鲲 王翔凌

(上海海洋大学水产与生命学院 农业部渔业动植物病原库 上海 201306)

摘要: 采用高效液相色谱法,在口灌给药途径下,研究双氟沙星及其代谢产物沙拉沙星在中华绒螯蟹 (*Eriocheir sinensis*) 体内的药代动力学。中华绒螯蟹以 20 mg/kg 剂量给药双氟沙星后,其血淋巴、肌肉、肝胰腺、精巢和卵巢中药物-时间曲线关系符合开放性二室模型。双氟沙星在中华绒螯蟹体内吸收迅速,在不同组织中分布较广,达峰时间短。血淋巴、肌肉、肝胰腺、精巢和卵巢中的 V_d 分别为 3.170 L/kg、2.122 L/kg、1.045 L/kg、1.051 L/kg 和 0.203 L/kg;双氟沙星在中华绒螯蟹体内消除缓慢,在血淋巴、肌肉、肝胰腺、精巢和卵巢中的消除半衰期 $t_{1/2}$ 分别为 96.316 h、88.228 h、137.524 h、67.021 h 和 124.679 h;总体清除率 CL_s 分别为 0.783 L/h kg、0.040 L/h kg、0.013 L/h kg、0.011 L/h kg 和 0.008 L/h kg。代谢产物沙拉沙星在中华绒螯蟹血淋巴、肌肉、肝胰腺、精巢和卵巢中药物水平的变化趋势与双氟沙星相似,都呈现多峰现象。但肌肉、肝胰腺、精巢和卵巢 4 种组织中代谢产物沙拉沙星出现药峰的时候恰好是这 4 种组织中双氟沙星下降缓慢时期。鉴于双氟沙星及其代谢产物沙拉沙星在中华绒螯蟹体内消除缓慢,而可食组织中脂肪含量较高,因此若规定可食组织中双氟沙星的最大残留限量以脂肪中最大残留限量 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 为标准,沙拉沙星的最大残留限量为 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$,则建议双氟沙星在中华绒螯蟹中的休药期大于 24 d,才能保障食用者的安全。

关键词: 中华绒螯蟹;双氟沙星;沙拉沙星;药代动力学

中图分类号: S941 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263(2009)02-12-09

Pharmacokinetics and the Elimination Regularity of Difloxacin and its Metabolite Sarafloxacin in *Eriocheir sinensis*

LI Hai-Di YANG Xian-Le* HU Kun WANG Xiang-Ling

(Aquatic Pathogen Collection Center of Ministry of Agriculture, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China)

Abstract: The pharmacokinetics of difloxacin (DIF) and its metabolite sarafloxacin (SAR) in hemolymph, muscle, hepatopancreas, spermary and ovary of Chinese Mitter-handed Crab (*Eriocheir sinensis*) were studied by RP-HPLC, after administration by single oral garage of 20 mg/kg. The concentrations versus time in hemolymph, muscle, hepatopancreas, spermary and ovary of *E. sinensis* were well described by a two-department open model. The results of present studies showed that DIF was rapidly absorbed and extensively distributed in *E. sinensis*. The apparent volume of distribution (V_d) of DIF of hemolymph, muscle, hepatopancreas, spermary and ovary was 3.170 L/kg,

基金项目 国家十一五科技支撑计划项目 (No. 2006BAD03B04);

*通讯作者, E-mail: xlyang@shfu.edu.cn;

第一作者简介 李海迪,女,硕士研究生;研究方向:药物代谢及残留检测;E-mail: heidi.610@yahoo.cn.

收稿日期: 2008-09-08, **修回日期:** 2008-11-10

2.122 L/kg, 1.045 L/kg, 1.051 L/kg and 0.203 L/kg respectively. DIF eliminated slowly. The elimination half-time ($t_{1/2}$) was 96.316 h, 88.228 h, 137.524 h, 67.021 h and 124.679 h, respectively, and the total body clearance (CL_s) was 0.783 L/h·kg, 0.04 L/h·kg, 0.013 L/h·kg, 0.011 L/h·kg and 0.008 L/h·kg. The metabolite SAR concentration-time profiles of the hemolymph, muscle, hepatopancreas, spermary and ovary presented similar trend. The multippeak phenomenon were observed, but the peak time of the metabolite SAR in hemolymph, muscle, hepatopancreas, spermary and ovary was the time that the eliminating rate of DIF was very low. Considering that the eliminating rate of DIF and metabolite SAR were very low. Withdrawal time was more 24 d when the maximum residue of DIF is 100 μ g/kg and of SAR is 30 μ g/kg after single oral administration of DIF in *E. sinensis*.

Key words: *Eriocheir sinensis*; Difloxacin; Sarafloxacin; Pharmacokinetics

双氟沙星(difloxacin, DIF), 第三代氟喹诺酮类抗菌药物, 自 1984 年由美国 Abbott 公司首次合成以来^[1], 因其对多种革兰阳性菌、革兰阴性菌、球菌及支原体等均有较强的活性, 以及具有在体内分布广泛、与其他抗菌药物无交叉耐药性等特点^[2], 已被广泛应用于细菌性疾病的防治中。然而由于抗菌药物的滥用会引起药物残留在食品动物体中, 从而导致食用此类动物后, 引起人类病原菌对抗菌药物产生耐药性, 而其产生的毒副作用还会对人体产生直接的危害^[3-5]。目前关于双氟沙星残留消除规律的相关报道涉及到人类^[3]、畜禽^[4-8]及淡水鱼类^[9]。本研究探讨口灌给药后, 在水温(25 ± 0.5) 条件下, 双氟沙星在中华绒螯蟹(*Eriocheir sinensis*) 体内的药代动力学特征, 并给出了临床休药期的建议, 为药物的合理使用和食品安全提供参考。

1 材料与amp;方法

1.1 实验动物 中华绒螯蟹购于江苏省南通国营农场, 雌雄蟹各 150 只, 体重(95.5 ± 10.3) g。实验期间水温(25.0 ± 0.5) , 24 h 连续充气。每日早晚投喂适量蟹类颗粒饲料各一次, 并及时清除残饵和粪便。

1.2 实验试剂 双氟沙星标准品(含量 99.9%)、沙拉沙星(sarafloxacin, SAR)标准品(含量 99.6%), 购于 Sigma 公司; 双氟沙星原料药(纯度为 99.3%, 批号: 20061129), 由浙江新昌县永兴化工有限公司提供。

乙腈、四丁基溴化氨均为 HPLC 级; 二氯甲烷、正己烷、柠檬酸、柠檬酸三钠、氯化钠、磷酸

氢二钠、磷酸二氢钠均为分析纯, 以上药品均由国药集团化学有限公司提供。

1.3 实验仪器 Agilent-1100 型高效液相色谱仪, 包括四元泵、自动进样器、柱温箱、DAD 检测器。

1.4 色谱条件 色谱柱为: ZORBAX SB-C₁₈ 分析柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μ m); 流动相为乙腈 0.030 mol/L 四丁基溴化氨(磷酸调节至 pH 3.1) = 5:95 (v/v); 检测波长 276 nm; 流速 1.5 ml/min; 柱温 40 ; 自动进样量 10 μ l。在上述条件下, 双氟沙星的保留时间为 9.365 min, 沙拉沙星的保留时间约为 10.617 min。

1.5 给药及样品采集

1.5.1 口灌给药 用注射器将 10 mg/ml 浓度的双氟沙星原料药水溶液灌入中华绒螯蟹胃内, 口灌给药剂量为 20 mg/kg。给药后将蟹在空气中放置 15 ~ 20 min, 不出现回吐的进行正式实验。

1.5.2 样品采集 分别于给药后的 0.083 h、0.5 h、1 h、3 h、6 h、9 h、12 h、24 h、48 h、72 h、96 h、144 h、192 h、240 h、360 h、480 h、528 h、576 h、600 h 取雌雄各 8 只, 分别取 0.5 ml 血淋巴放置于装有等体积的 ACD 抗凝剂的 1.5 ml 离心管中, 并取相应时间点的肌肉、肝胰腺、性腺等可食组织样品。放入 - 70 冰箱中冷冻保藏至分析。

1.6 样品处理

1.6.1 血淋巴样品处理 取血淋巴样品放于室温自然解冻, 取 1 ml 血淋巴加入酸化乙腈(乙腈:盐酸水 = 250:1:1) 5 ml, 漩涡混合 2

min, 4 条件下 8 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 45 恒温氮气条件下吹干, 加 1 ml 流动相溶解, 经 0.45 μm 微孔滤膜过滤后, 4 冰箱保存至 HPLC 分析。

1.6.2 可食组织样品处理 样品室温自然解冻。将所取蟹组织样研磨达到均质后精确称取匀浆样品 1.00 g, 置于离心管中, 同时加入 1 mol/L NaCl 和 0.2 mol/L PBS 缓冲溶液 (pH 7.4) 各 1 ml, 以及 5 ml 二氯甲烷进行药物萃取, 漩涡混合振荡 10 min 后, 4 条件下 8 000 r/min 离心 10 min, 取有机相; 在剩余残渣中再加入 5 ml 二氯甲烷, 重复以上操作步骤进行第二次萃取, 合并两次有机相, 于 45 恒温氮气条件下吹干, 加 1 ml 流动相溶解后, 加 5 ml 正己烷去脂。

混匀、离心后将下层液体经 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 4 冰箱保存至 HPLC 分析。

1.7 数据处理 实验采用 Excel 对血药浓度时间的半对数关系进行分析, 从而初步确定药物的处置过程模型。使用 DAS 2.1 统计软件对药动学模型进行拟合并计算相关系数。

2 结果与分析

2.1 双氟沙星、沙拉沙星的色谱行为 色谱图显示中华绒螯蟹各组织中双氟沙星和沙拉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, 样品中双氟沙星和沙拉沙星的保留时间分别为 9.365 min 和 10.617 min (图 1)。

2.2 回收率和精密度 按 1.6 制样方法操作

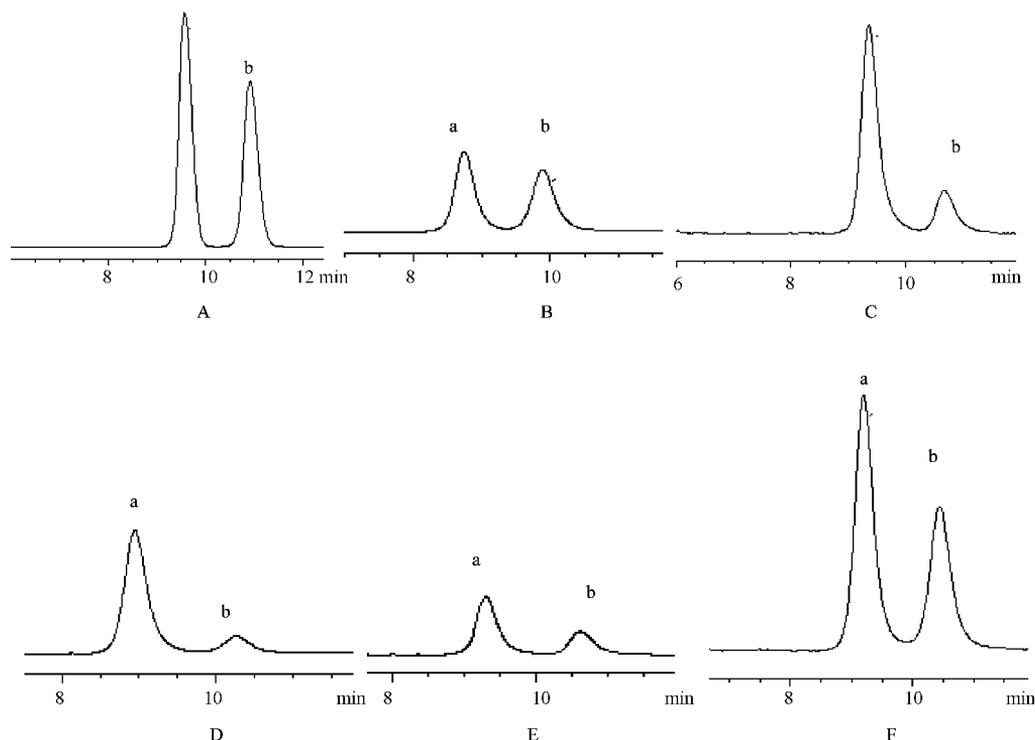


图 1 中华绒螯蟹各组织中双氟沙星、沙拉沙星的色谱行为

Fig. 1 HPLC chromatogram of DIF and SAR in the tissues of *E. sinensis*

A. 标准溶液 (5 $\mu\text{g/ml}$) 色谱行为; B. 给药后 3 h 血淋巴组织中色谱行为; C. 给药后 6 h 肌肉组织中色谱行为; D. 给药后 0.5 h 肝胰腺组织中色谱行为; E. 给药后 3 h 精巢组织中色谱行为; F. 给药后 9 h 卵巢中色谱行为。“a”所指示的色谱峰为双氟沙星, “b”所指示的色谱峰为沙拉沙星。

A. HPLC chromatogram from the standard sample of DIF and SAR; B. Chromatogram from the hemolymph of *E. sinensis* at 3 h; C. Chromatogram from the muscle of *E. sinensis* at 6 h; D. Chromatogram from the hepatopancreas of *E. sinensis* at 0.5 h; E. Chromatogram from the spermary of *E. sinensis* at 3 h; F. Chromatogram from the ovary of *E. sinensis* at 9 h. Peak “a” means DIF, peak “b” means SAR.

后,测得各样品中平均回收率在 $(94.25 \pm 3.77)\% \sim (75.53 \pm 2.30)\%$ 之间;测得的日内精密系数不大于 4.7% , 日间精密系数不大于 5.8% 。所得数据表明此方法重现性较好,精密密度较高。

2.3 口灌给药后双氟沙星在中华绒螯蟹体内代谢吸收、分布及和消除 中华绒螯蟹口灌双氟沙星后,血淋巴、肌肉、肝胰腺、精巢和卵巢中双氟沙星药时曲线分别如图 2 和图 3 所示。在给药后第 $0.083 \sim 0.500$ h 间,血淋巴中双氟沙星浓度迅速升高,并在第 0.5 h 时血药质量浓度达到最高峰 ($C_{\max} = 26.255 \mu\text{g/ml}$), 随后血药质量浓度以较快的速度下降,到第 6 h 时出现一个小的再吸收峰 ($C = 5.98 \mu\text{g/ml}$), 此后血药浓度以缓慢的速度下降,到第 480 h (20 d) 时,血药质量浓度仅为 $0.032 \mu\text{g/ml}$ (图 2)。

肌肉中双氟沙星药物浓度在给药后呈直线上升趋势,与血药达峰时间一样,在给药后第 0.5 h 肌肉中药物浓度达到峰值 ($C_{\max} = 17.004 \mu\text{g/ml}$), 随后肌肉中药物浓度迅速下降,并在给药后第 6 h 时出现一个小的再吸收峰 ($C = 8.04 \mu\text{g/ml}$), 此后肌肉中药物浓度以缓慢的速度下降,到第 480 h (20 d) 时,肌肉中药物质量浓度为 $0.023 \mu\text{g/ml}$, 到第 528 h (22 d) 时,肌肉中已

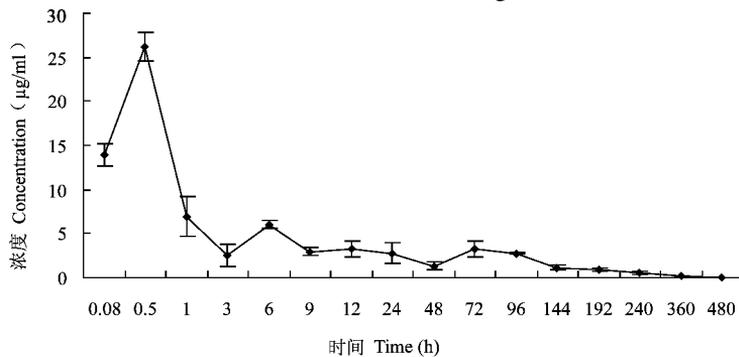


图 2 口灌给药后双氟沙星在中华绒螯蟹血淋巴中药物时曲线 (25)

Fig. 2 The hemolymph concentration of DIF in *E. sinensis* following a single oral gavage of 20 mg/kg

2.4 口灌给药后双氟沙星在中华绒螯蟹不同组织中药物动力学参数 双氟沙星在中华绒螯蟹体内药物时间数据经 DAS 药动学软件进行拟合后,其药动学参数参见表 1。由表中可以

检测不到双氟沙星(图 3)。

给药后肝胰腺组织中,药物浓度迅速升高,在第 1 h 达到峰值 ($C_{\max} = 26.187 \mu\text{g/ml}$), 随后药物浓度逐渐下降,并在第 3 h 到第 6 h 趋于平缓,第 12 h 时出现小幅回升 ($C_{\max} = 21.234 \mu\text{g/ml}$), 此后组织中药物浓度以较快的速度继续下降。由图 2 中可以看出在第 96 h (4 d) 之前药物浓度在肝胰腺中一直维持在较高水平,第 96 h (4 d) 之后肝胰腺药物浓度缓慢降低,到第 576 h (24 d) 时,肝胰腺中药物质量浓度为 $0.021 \mu\text{g/ml}$, 到第 600 h (25 d) 时,肝胰腺中已检测不到双氟沙星(图 3)。

相比较于其他组织,双氟沙星在中华绒螯蟹精巢中吸收速度较缓慢,达峰时间为第 24 h ($C_{\max} = 24.96 \mu\text{g/ml}$), 随后精巢中药物浓度逐渐下降,在第 600 h (25 d) 时,药物浓度为 $0.032 \mu\text{g/ml}$ 。由图 3 中可以看出,在卵巢中药物浓度要比其他组织中的高很多。给药后,卵巢中双氟沙星浓度迅速升高,在第 9 h 达峰 ($C_{\max} = 76.354 \mu\text{g/ml}$), 并在第 96 h (4 d) 时有一个较大的再吸收峰 ($C_{\max} = 51.99 \mu\text{g/ml}$), 此后,药物浓度迅速下降,到第 240 h (10 d) 后,药物浓度下降极其缓慢,到第 600 h (25 d) 时,药物浓度为 $0.052 \mu\text{g/ml}$ 左右(图 3)。

看出,双氟沙星在中华绒螯蟹精巢中消除相对较快,在肝胰腺和卵巢组织中消除最慢,药物残留也就最为显著。

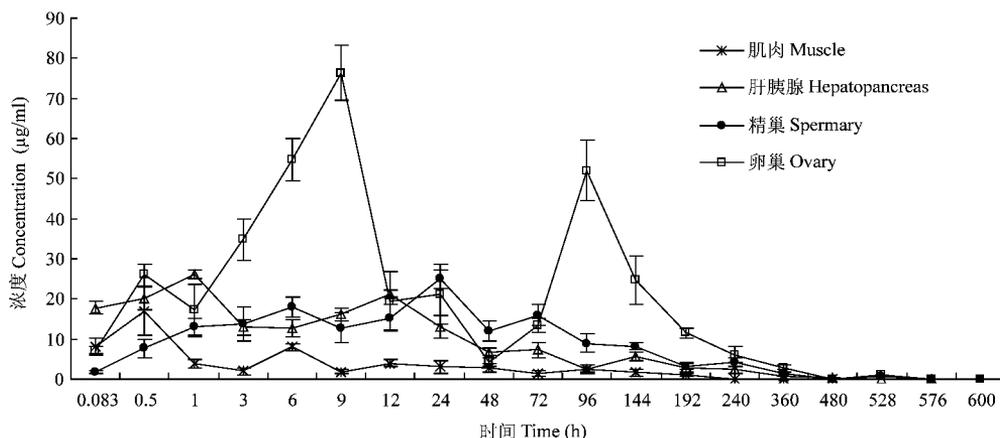


图 3 口灌给药后双氟沙星在中华绒螯蟹肌肉、肝胰腺、精巢和卵巢中药时曲线 (25)

Fig. 3 The muscle, hepatopancreas, spermary, and ovary concentration of DIF in *E. sinensis* following a single oral gavage of 20 mg/kg

表 1 双氟沙星在中华绒螯蟹各组织中的药代动力学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of DIF in tissues of *E. sinensis*

参数 Parameter	组织 Tissue				
	血淋巴 Hemolymph	肌肉 Muscle	肝胰腺 Hepatopancreas	精巢 Spermary	卵巢 Ovary
C_{max} (µg/ml)	26.255	17.004	26.187	24.960	76.354
T_{max} (h)	0.5	0.5	1.0	24.0	9.0
$t_{1/2}$ (h)	0.263	0.123	21.329	67.016	3.853
$t_{1/2}$ (h)	96.316	88.228	137.524	67.021	124.679
$t_{1/2\ ka}$ (h)	0.029	0.031	0.026	0.730	3.095
V_d (L/kg)	3.170	2.122	1.045	1.051	0.203
CL_s (L/h kg)	0.783	0.040	0.013	0.011	0.008
AUC_{0-600} (µg/ml h)	500.907	505.866	1 550.485	1 858.779	2 597.570
T_{lag} (h)	0.074	0.080	0.000	0.000	0.000

2.5 代谢产物沙拉沙星在中华绒螯蟹不同组织中吸收分布及消除 双氟沙星口灌给药后,其代谢产物沙拉沙星在中华绒螯蟹血淋巴、肌肉、肝胰腺和性腺中药物时间关系如图 4 和图 5 所示。沙拉沙星在中华绒螯蟹血淋巴中的浓度迅速上升,在给药后第 6 h 达到第一个药峰,随后药物浓度迅速下降,在第 12~48 h 时药物代谢缓慢,随后血药浓度迅速增加,并在第 96 h 达到第二个药峰,且第二个药峰浓度略大于第一个药峰浓度,达到第二个峰值后血药浓度迅速下降。

双氟沙星代谢产物沙拉沙星在几种可食组织中的代谢情况基本一致。在给药后药物浓度首先表现为缓慢的上升,在第 72 h (3 d) 后,组织中代谢产物沙拉沙星药物浓度迅速升高,并在第 96 h (4 d) 时,肌肉、精巢和卵巢中药物浓度都达到第一个峰值;肝胰腺中药物达峰时间比其他组织延迟 48 h,在第 144 h (6 d) 时达到峰值。4 种组织药物浓度达到峰值后迅速下降,且都呈现出多峰现象。血淋巴、肌肉、肝胰腺、精巢和卵巢中沙拉沙星水平分别为 0.860 µg/ml、1.570 µg/ml、8.589 µg/ml、19.284 µg/ml 和

12.213 $\mu\text{g/ml}$ 。与其他组织比较,性腺中代谢产物沙拉沙星水平最高,但下降速度也很快。给药后第 360 h(15 d),其水平已经接近肝胰腺和肌肉的水平。在第 360 h(15 d)之后,中华绒螯蟹可食组织中代谢产物沙拉沙星含量下降较为

缓慢。至第 576 h(24 d)时,肌肉中已检测不到沙拉沙星,而在第 576 ~ 600 h(24 ~ 25 d)时,肝胰腺、精巢和卵巢中沙拉沙星的含量在 0.017 ~ 0.027 $\mu\text{g/ml}$ 之间(图 5)。

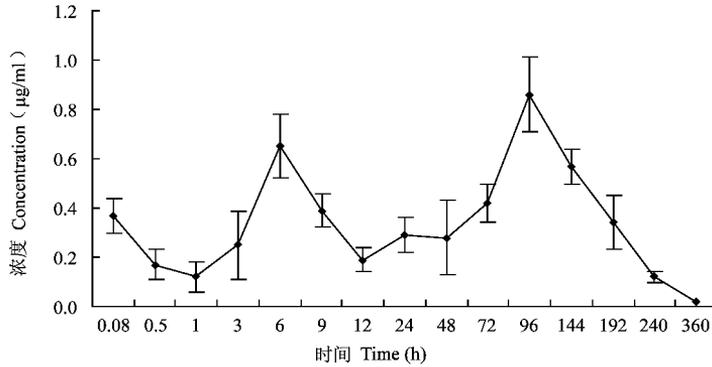


图 4 双氟沙星口灌给药后代谢产物沙拉沙星在中华绒螯蟹血淋巴中浓度时曲线(25)

Fig. 4 The hemolymph concentration of SAR in *E. sinensis* following a single oral gavage of 20 mg/kg

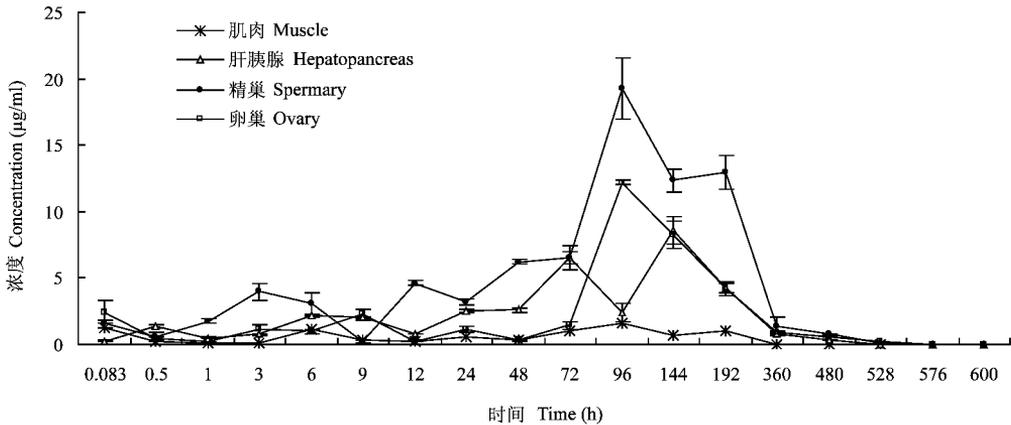


图 5 双氟沙星口灌给药后代谢产物沙拉沙星在中华绒螯蟹肌肉、肝胰腺、精巢和卵巢中浓度时曲线(25)

Fig. 5 The muscle, hepatopancreas, spermary, and ovary concentration of SAR in

E. sinensis following a single oral gavage of 20 mg/kg

3 讨论

3.1 双氟沙星在中华绒螯蟹体内的代谢 双氟沙星在中华绒螯蟹体内药物时间数据经药动力学软件处理后,均可较好的用开放性二室模型进行拟合。目前关于双氟沙星药代动力学研究,已在人类、畜禽及水产等多种动物中报道^[3-9]。其药时曲线有的为二室模型,如静脉、肌注、内服三种给药方式下双氟沙星在猪(*Sus*

domestica)^[4]体内的药代动力学;给鸡(*Gallus gallus*)^[6]静脉注射双氟沙星后的药代动力学;20 时口灌方式下双氟沙星在鲤(*Carassius auratus*)^[9]体内的药代动力学。有的为一室模型,如肌注及内服方式下双氟沙星在鸡^[6]体内的代谢情况;10 时口灌双氟沙星在鲤^[9]体内的药代动力学。由此可见,在不同物种、不同温度、不同给药方式下,其房室模型也不同。而对于一些药物,有时存在性别的差异,一般来说雌

性动物比雄性动物对药物的感受性大^[10]。在本实验中,卵巢药物浓度出现两次峰值(9 h 和 96 h),且比其他组织的浓度高很多。这一点足以证明此论点也适用于本实验。但由于水产类研究往往将多个实验对象看作一个整体,故在本实验其他组织未分性别分析。

C_{max} 、 T_{max} 和 $t_{1/2ka}$ 是反映药物在体内吸收速率的重要指标。双氟沙星在 20 条件下以 20 mg/kg 剂量口灌鲤^[9],其 $t_{1/2ka}$ 为 0.54 h,最高血药质量浓度 C_{max} 为 10.28 $\mu\text{g/ml}$,达峰时间 T_{max} 为 2.21 h。以 10 mg/kg 剂量给鸡^[6]内服双氟沙星,其 $t_{1/2ka}$ 为 1.46 h,最高血药质量浓度 C_{max} 为 1.0 $\mu\text{g/ml}$,达峰时间 T_{max} 为 4.34 h。以 5 mg/kg 剂量给猪^[4]口服双氟沙星后,其 $t_{1/2ka}$ 为 0.54 h,最高血药质量浓度 C_{max} 为 2.29 $\mu\text{g/ml}$,达峰时间 T_{max} 为 1.41 h。本研究以 20 mg/kg 剂量口灌中华绒螯蟹,其血淋巴中 $t_{1/2ka}$ 为 0.029 h, C_{max} 为 26.255 $\mu\text{g/ml}$, T_{max} 为 0.5 h。中华绒螯蟹的 C_{max} 均明显高于前三者,且达峰时间(T_{max})都明显快于鲤、猪和羊(*Capra hircus*)。说明比起其他物种双氟沙星在中华绒螯蟹体内更易吸收,且达峰时间短,这可能与其特殊的水生环境和开放式循环系统有关。

AUC 和 V_d 是衡量药物在体内吸收和分布的主要药动学参数。双氟沙星以 20 mg/kg 剂量口灌给鲤^[9],在 20 下,其血药 AUC 为 355.19 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$, V_d 为 4.02 L/kg;在 10 下,其血药 AUC 为 1361.79 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$, V_d 为 2.02 L/kg。双氟沙星以 5 mg/kg 剂量给羊^[7]给药后,静脉注射条件下,血药 AUC 为 24.23 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$, V_d 为 1.68 L/kg;肌肉注射条件下,血药 AUC 为 23.62 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$;皮下注射条件下,血药 AUC 为 19.40 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 。鸡^[6]以 10 mg/kg 单剂量静脉注射双氟沙星后,其血药 AUC 为 29.16 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$, V_d 为 3.10 L/kg;肌肉注射后,血药 AUC 为 22.62 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$;内服后,血药 AUC 为 15.82 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 。猪^[4]以 5 mg/kg 单剂量静脉注射后,血药 AUC 为 27.24 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$, V_d 为 4.91 L/kg;肌肉注射后,血药 AUC 为 24.98 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$;内服后,血药 AUC 为

26.59 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 。本研究中,以 20 mg/kg 剂量单次口灌双氟沙星给中华绒螯蟹后,其血淋巴、肌肉、肝胰腺、精巢和卵巢的 AUC 分别为 500.907 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 、505.866 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 、1550.485 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 、1858.779 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 、2597.57 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 。同等条件下,明显高于鲤的血浆曲线下面积(AUC)。且双氟沙星在中华绒螯蟹血淋巴的 V_d 为 3.17 L/kg。充分体现了双氟沙星在中华绒螯蟹体内的分布容积大的特征。

$t_{1/2}$ 、 CL_s 是反映药物在体内消除的主要参数。猪^[4]以 5 mg/kg 的剂量静脉注射、肌肉注射、内服双氟沙星的 $t_{1/2}$ 分别为 17.14 h、25.79 h、16.67 h,其中静脉注射的 CL_s 为 0.2 L/h·kg。鸡^[6]以 10 mg/kg 剂量静脉注射双氟沙星后,消除半衰期 $t_{1/2}$ 为 6.11 h,血浆清除率 CL_s 为 0.37 L/h·kg。羊^[7]以 5 mg/kg 的剂量静脉注射、肌肉注射和皮下注射双氟沙星的消除半衰期 $t_{1/2}$ 分别为 11.43 h、13.89 h、12.02 h,其中静脉注射 CL_s 为 0.21 L/h·kg。鲤^[9]以 20 mg/kg 的剂量口灌双氟沙星,在 10 和 20 下,血浆清除率 CL_s 分别为 0.01 L/h·kg 和 0.056 L/h·kg,其中 20 的 $t_{1/2}$ 为 48.93 h。在本研究中,双氟沙星在中华绒螯蟹血淋巴、肌肉、肝胰腺、精巢和卵巢中的消除率都比较缓慢,消除半衰期 $t_{1/2}$ 分别为 96.316 h、88.228 h、137.524 h、67.021 h 和 124.679 h,远远大于双氟沙星在畜禽体内的消除半衰期,并且比鲤大一倍左右;双氟沙星在血淋巴、肌肉、肝胰腺、精巢和卵巢中的总体清除率 CL_s 分别为 0.783 L/h·kg、0.04 L/h·kg、0.013 L/h·kg、0.011 L/h·kg 和 0.008 L/h·kg,除了血淋巴,其他组织的清除率均小于畜禽体内双氟沙星总体清除率。这些数据说明了与畜禽相比,双氟沙星在中华绒螯蟹体内的消除十分缓慢,并且双氟沙星在不同物种中表现出明显的种间差异。而对于此种差异,杨先乐^[11]认为,甲壳类主要通过触角腺及肝胰腺对药物进行排泄和降解,而鱼类等可以通过肾、呼吸器官等进行扩散消除,哺乳动物还可以通过肾等器官的主动运转对药物加以消除,因而不同动物种属间代

谢器官的差异,造成其对药物代谢消除机能的差别。

3.2 双氟沙星的主要代谢产物沙拉沙星的代谢 沙拉沙星是双氟沙星的活性代谢产物。在一些物种中,双氟沙星通过脱甲基作用代谢成为具有活性作用的沙拉沙星,并发挥着一定的抗菌作用^[3]。但双氟沙星的代谢程度亦存在明显的种属差异性。如给狗(*Canis familiaris*)^[12]口服双氟沙星后,血中的沙拉沙星含量非常小,血浆中 C_{max} 约为 $0.033 \mu\text{g/ml}$,达不到检测限量。而在本研究中,血淋巴、肌肉、肝胰腺、精巢和卵巢5种组织中均检测到沙拉沙星,最高药物浓度 C_{max} 分别为 $0.860 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.570 \mu\text{g/ml}$ 、 $8.589 \mu\text{g/ml}$ 、 $19.284 \mu\text{g/ml}$ 和 $12.213 \mu\text{g/ml}$,与相应组织中的双氟沙星相比,约为双氟沙星的3.28%、9.23%、32.79%、77.26%和15.99%。由此可见,除了血淋巴和肌肉组织外,其他组织中双氟沙星的代谢产物沙拉沙星的浓度均较高。值得注意的是,与其他氟喹诺酮类药物在动物体内残留情况不同^[13-15],此4种组织中代谢产物沙拉沙星出现药峰的时间恰好是这4种组织中双氟沙星药物浓度缓慢下降时期,因此,当双氟沙星抗菌效果降低时,其代谢产物沙拉沙星也可以继续发挥强有力的抗菌作用。与双氟沙星相似,代谢产物沙拉沙星在中华绒螯蟹体内都呈现多峰现象。此现象及其机制的研究在兔(*Oryctolagus cuniculus*)、鼠等其他动物已有报道^[16,17]。这可能与肠肝循环、胃肠道吸收的非齐性(unhomogeneous)有关。在脱甲基酶作用下,双氟沙星在中华绒螯蟹体内逐渐转化为沙拉沙星后,此作用机理再次发挥作用,使得沙拉沙星在中华绒螯蟹体内也出现双峰或多峰现象,但对于产生的机理有待进一步探讨。

3.3 休药期 为了保障动物食品的安全性,通常根据国家规定的最大残留限量(MRL)标准和动物对药物的残留消除规律来确定休药期。欧盟规定双氟沙星在所有作为食品的物种中,在肝中的最大残留限量为 $800 \mu\text{g/kg}$,在肌肉中最大残留限量为 $300 \mu\text{g/kg}$,在肾中的最大残留限量为 $600 \mu\text{g/kg}$,在脂肪中的最大残留限量为

$100 \mu\text{g/kg}$;而沙拉沙星在动物性食品中的最大残留限量为 $30 \mu\text{g/kg}$ 。根据本研究,可知双氟沙星在各组织中低于最大残留限量的时间为:肌肉240 h(10 d),肝576 h(24 d),性腺为576 h(24 d)。因中华绒螯蟹的肝胰腺及性腺组织中含有较多的脂肪组织,而肝胰腺和性腺又是人们主要的取食部分,因此为了保证食用者的安全,作者建议以脂肪的最大残留限量($100 \mu\text{g/kg}$)为标准。同时双氟沙星的代谢产物沙拉沙星在中华绒螯蟹体内也会形成药物残留。因此在此给药剂量和环境条件下,建议双氟沙星在中华绒螯蟹中的休药期大于24 d。

参 考 文 献

- [1] 刘开永,李英伦.双氟沙星的应用研究概况.兽药与饲料添加剂,2004,9(3):12~14.
- [2] 农业部《新编渔药手册》编撰委员会.新编渔药手册.北京:中国农业出版社,2005,211~212.
- [3] Granneman G R, Snyder K M, Shu V S. Difloxacin metabolism and pharmacokinetics in humans after single oral doses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapeutics*, 1986, 30(3):689~693.
- [4] 曾振灵,丁焕中,黄显会等.二氟沙星在猪体内的药物动力学及生物利用度研究.中国农业科学,2003,36(7):846~850.
- [5] Garcia M A, Solans C, Aramayona J J, et al. Simultaneous determination of difloxacin and its primary metabolite sarafloxacin in rabbit plasma. *Chromatographia*, 2000, 51:487~490.
- [6] 丁焕中,曾振灵,杨贵香等.二氟沙星在鸡体内的药物代谢动力学及生物利用度研究.中国兽医科技,2004,34(6):20~24.
- [7] Marin P, Fernandez-Varon E, Escudero E, et al. Pharmacokinetics after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration of difloxacin in sheep. *Research in Veterinary Science*, 2007, 83:234~238.
- [8] Chu D T W, Grannerman G. Difloxacin metabolism and pharmacokinetics in some animals after single oral doses. *J Vet Pharmacol Thera*, 2001, 24(suppl 2):151~154.
- [9] Ding F K, Cao J Y, Ma L B, et al. Pharmacokinetics and

Commission Regulation of EEC, No. 2377/90. Modified in the Reg. 2908/00 Brussels, 2000.

Commission Regulation (EC) No 508/1999. Official Journal of the European Communities, 1999, 03-09.

- tissue residues of difloxacin in crucian carp (*Carassius auratus*) after oral administration. *Aquaculture*, 2006, **256**: 121 ~ 128.
- [10] 郭海艳, 张其中. 诺氟沙星在水产动物体内的药物动力学及残留研究. *水产养殖*, 2007, **28**(1): 1 ~ 3.
- [11] 杨先乐, 李正, 杨勇等. 盐酸环丙沙星药液口灌在中华绒螯蟹体内的代谢动力学研究. *水产学报*, 2004, **8**(增刊): 25 ~ 29.
- [12] Heinen E. Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin and difloxacin as well as their main metabolites in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 1999, **21**(suppl): 12 ~ 18
- [13] 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.
- [14] Tang J, Yang XL, Zheng Z, et al. Pharmacokinetics and the active metabolite of enrofloxacin in Chinese mitten-handed crab (*Eriocheir sinensis*). *Aquaculture*, 2006, **260**: 69 ~ 76.
- [15] 房文红, 于慧娟, 蔡友琼等. 恩诺沙星及其代谢产物环丙沙星在欧洲鳗鲡体内的代谢动力学. *中国水产科学*, 2007, **14**(4): 622 ~ 629.
- [16] 周怀梧, 沈假庆, 吕明等. 吡罗昔康在家兔体内的肠肝循环药物动力学分析. *中国药理学报*, 1992, **13**(2): 180 ~ 182.
- [17] 陈淑娟, 杨毅梅, 刘奕明等. 蝙蝠葛碱大鼠体内药物代谢动力学研究. *中国药理学通报*, 2001, **17**(2): 225 ~ 229.

江苏省鸟类新纪录——小黑领噪鹛、黑领噪鹛、棕噪鹛

2007年4月6日,笔者在江苏省南京市东郊紫金山(118°48'00" ~ 118°53'04" E, 32°01'57" ~ 32°16'15" N)进行鸟类调查时,于水榭景点一侧行道树(悬铃木)上发现2只小黑领噪鹛(*Garrulax monileger*)并拍摄照片。该鸟距观测点约20 m,停息15 min左右,后飞入附近阔叶树林中。小黑领噪鹛体形中等,上体棕褐色,下体白,黑色项纹及眼后的粗黑线明显。

2007年4月13日又在该地记录到小群黑领噪鹛(*G. pectoralis*)于地面灌丛、枯落叶中觅食,并发现5只小黑领噪鹛混群其中。栖息地生境为阔叶林,主要树种为枫香及麻栎,下层灌木丛为野蔷薇、山莓等,地表有枯落叶层及稀疏草丛。黑领噪鹛与小黑领噪鹛的区别在于前者耳羽具黑白色相杂条纹,且眼先浅色;后者耳羽分界明显无杂纹,且眼先黑色。2007年10~11月在紫金山南麓中山植物园内松柏园及附近灌木丛中,多次发现10只左右的黑领噪鹛群,其间混有2~3只小黑领噪鹛。

2007年4月27日在紫金山灵谷寺上方登山道旁的树丛中记录到1只棕噪鹛(*G. berthemyi*)和3只黑领噪鹛。此后于2007年11月5日在中山植物园内记录到棕噪鹛12只。此鸟眼周蓝色裸露皮肤明显,头、胸、背、两翼及尾橄榄栗褐色,顶冠略具黑色的鳞状斑纹,腹部及初级飞羽羽缘灰色,臀白。

小黑领噪鹛、黑领噪鹛和棕噪鹛均属雀形目(Passeriformes)画眉科(Timaliidae)噪鹛属。根据《中国鸟类分类与分布名录》(郑光美,2006)及其他相关资料,小黑领噪鹛、黑领噪鹛和棕噪鹛在我国东部的分布限于江苏省以南,3种噪鹛在南京地区的发现均为江苏省首次记录,使它们在地理分布上均向北有所扩展。

根据2007和2008年的观察记录,初步判断小黑领噪鹛、黑领噪鹛和棕噪鹛在紫金山均为留鸟。

许 鹏 鲁长虎

(南京林业大学 南京 210037;
安徽省林业调查规划院 合肥 230001)