

文章编号: 1674-5566(2012)04-0568-07

氟苯尼考及氟苯尼考胺在西伯利亚鲟体内的药动学及组织分布

王瑞雪^{1,2}, 王 荻¹, 李绍戊¹, 卢彤岩¹

(1. 中国水产科学研究院黑龙江水产研究所, 黑龙江 哈尔滨 150070; 2. 东北农业大学 动物医学学院, 黑龙江 哈尔滨 150030)

摘要: 采用液质联用法(HPLC-MS/MS)建立了氟苯尼考和氟苯尼考胺同时检测的方法,研究了氟苯尼考口服给药西伯利亚鲟后,氟苯尼考及其代谢物氟苯尼考胺在西伯利亚鲟体内的药动学和组织分布。水温 22 ℃下,氟苯尼考以 15 mg/kg 剂量单次口服给药西伯利亚鲟,检测血浆、肝脏、肾脏和肌肉等组织中氟苯尼考及其代谢产物氟苯尼考胺的浓度,结果显示:氟苯尼考及其代谢产物氟苯尼考胺在西伯利亚鲟体内的药时数据均符合一级吸收二室开放模型,氟苯尼考在血浆中的达峰浓度(C_{max})为 3.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$,达峰时间(T_{peak})为 2.943 h,表观分布容积(V/F)为 3.267 L/kg,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为 31.21 h,药时曲线下总面积(AUC)为 76.51 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$, $C_{max(FFA)}/C_{max(FF)}$ 和 AUC_{FFA}/AUC_{FF} 仅为 5.44% 和 20.73%;氟苯尼考在各组织中分布广泛,分布规律相近,肝脏、肾脏中药物浓度较高。结果表明:氟苯尼考在西伯利亚鲟体内具有吸收迅速、达峰浓度高、消除相对缓慢及组织中分布广泛的特征且氟苯尼考主要以原形药物形式代谢消除。

研究亮点: 针对氟苯尼考目前广泛用于水产养殖中细菌性疾病防治的现状,本文首次采用液质联用法进行了氟苯尼考及其代谢产物氟苯尼考胺在西伯利亚鲟体内分布及代谢规律的研究。建立了比较简单的样品处理方法,并从药物本身和代谢产物整体来研究药动学及组织分布特征,为制定该药安全使用方法提供了理论基础。

关键词: 西伯利亚鲟; 氟苯尼考; 氟苯尼考胺; 药动学; 组织分布
中图分类号: S 948
文献标志码: A

西伯利亚鲟(*Acipenser baeri*)隶属鲟形目(Acipenseriformes)、鲟科(Acipenseridae)、鲟属(*Acipenser*),为软骨硬鳞鱼,主要分布在俄罗斯西部的鄂毕河至东部的科雷马河之间的西伯利亚各河流之中^[1],在我国新疆的额尔齐斯河、布伦托海、博斯腾湖等与欧洲相通的河流中有少量分布^[2]。具有易驯养、苗种成活率高、生长快等优点,近年来已成为我国重要的养殖鱼类^[3]。

氟苯尼考(flornicol, FF)又称氟甲砜霉素,是 20 世纪 80 年代研制出的一种新型动物专用氯霉素类广谱抗菌药。其特点是抗菌谱广、吸收良好、体内分布广泛、安全高效且无潜在的致再生障碍性贫血^[4]。许多对氯霉素和甲砜霉素呈耐药的菌株仍对氟苯尼考敏感^[5]。近年来广泛应

用于畜牧业和水产养殖业,主要用于防治牛、猪等家畜以及鱼类的细菌性疾病。氟苯尼考胺(flornicol amine, FFA)是氟苯尼考的主要活性代谢产物。目前在水产品中,欧盟和中国以氟苯尼考和氟苯尼考胺作为检出物^[6]。关于氟苯尼考在畜禽及水产动物体内的药代动力学研究国内外报道较多,但是同时研究氟苯尼考及代谢物氟苯尼考胺的报道很少。仅有少数学者研究了氟苯尼考及代谢物氟苯尼考胺在猪^[7]、大西洋鲑^[8]、斑点叉尾鲟^[9]、鲫^[10]、克氏原螯虾^[11]体内的代谢情况。而对于氟苯尼考及代谢物氟苯尼考胺在西伯利亚鲟体内的药代动力学尤其是在各组织中的分布规律还未见报道。通过本实验以期氟苯尼考在西伯利亚鲟中的合理使用提

收稿日期: 2011-09-18 修回日期: 2012-01-26

基金项目: 农业公益性行业专项(200803013); 公益性行业(农业)科研专项(201003055)

作者简介: 王瑞雪(1986—),女,硕士研究生,研究方向为兽医药理与毒理学。E-mail: wangruixue.2004@163.com

通讯作者: 卢彤岩, E-mail: lutongyan@hotmail.com

供理论依据。

1 材料与方法

1.1 试验材料

健康西伯利亚鲟平均体重 60 g,由中国水产科学研究院北京房山鲟鱼繁殖基地提供。试验前西伯利亚鲟暂养于室外水池中,溶解氧充足。试验时,将西伯利亚鲟转移到室内水族箱中饲养,水族箱配备蓄水池、循环过滤泵及充氧泵,试验期间水温控制为 22 ℃。驯养 3 d 后开始实验,给药前停食 1 d。

1.2 药品与试剂

主要药品和试剂有:氟苯尼考标准品(德国 Dr. Eherestorfer 公司,纯度 99%),氟苯尼考胺标准品(上海安普科学仪器有限公司,纯度 98%),氟苯尼考原粉(宁夏太平洋生物制药有限公司,98%),乙腈(SK 公司,色谱纯),甲醇(国药化学试剂有限公司,色谱纯),乙酸乙酯(天津市百世化工有限公司,分析纯),二甲基亚砷(天津市大茂化学试剂厂,分析纯),正己烷(SK 公司,分析纯),氨水(天津市东丽区天大化学试剂厂),实验用水均为 I 级高纯水(18.2 MΩ/cm)。

1.3 试验仪器

试验仪器有 ACQuity™ 超高效液相色谱仪, Micromass Quattro API 三重四级杆质谱, MassLynx™ V 4. 1 操作软件(Waters 公司), T214 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司), 3K-15 超高速冷冻离心机(Sigma 公司), FJ 200-S 数显高速分散均质机(上海标本模型厂制造), MS1 Mini-shaker 涡轮振荡器(IKA 公司), Arium 611 DI 超纯水仪(德国 Sartorius 公司)。

1.4 试验方法

1.4.1 给药及样品采集

准确称取氟苯尼考原粉用适量二甲基亚砷(DMSO)溶解,配制成浓度为 6 mg/mL 的水溶液。按 15 mg/kg 剂量口灌给药,无回吐者保留试验。分别在口灌 0.25、0.50、0.75、1.00、1.50、2.00、4.00、6.00、8.00、12.00、24.00、36.00、48.00、72.00 h 采集血液、肌肉、肝脏、肾脏。血液用 0.3% 肝素钠润洗后自然晾干的注射器采集,以 3 000 r/min 离心 10 min 后取上层血浆,同其他组织样品一起保存于 -20 ℃ 冰箱中待测。每个时间点采集 6 尾鱼。

1.4.2 样品处理

血浆解冻后,准确抽取 0.3 mL 置于 15 mL 离心管中,加入 5 mL 碱化乙酸乙酯[V(乙酸乙酯):V(氨水) = 97:3],旋涡振荡 1 min,4 000 r/min 离心 5 min,取上清液于 15 mL 离心管中,45 ℃ 氮气吹干后,加入 1 mL 水定容,旋涡 1 min,加入 5 mL 正己烷旋涡振荡 30 s,分层后弃去上层正己烷,水层经 0.22 μm 水性微孔滤膜过滤后,待测。

样品自然解冻后,准确称取组织样品 1 g(其中肾脏取 0.2 g)置于 50 mL 离心管中,加入 5 mL 碱化乙酸乙酯,高速匀浆机匀浆 30 s,4 000 r/min 离心 5 min,上清液转移至 15 mL 离心管中。另用 5 mL 碱化乙酸乙酯洗涤均质器刀头,4 000 r/min 离心 5 min,上清液合并到 15 mL 离心管中,45 ℃ 氮气吹干后,加入 1 mL 水定容,旋涡 1 min,加入 5 mL 正己烷旋涡 30 s,分层后弃去上层正己烷,水层经 0.22 μm 水性微孔滤膜过滤后,待测。

1.4.3 色谱条件

色谱柱:ACQUIT UPLC BEH-C18(2.1 mm × 50 mm,1.7 μm);柱温:40 ℃;样品室温度:室温;进样体积:10 μL;流速:0.25 mL/min;流动相为水和乙腈,流动相梯度见表 1。

表 1 色谱分离梯度洗脱程序

Tab. 1 The program of HPLC gradient elution

时间/min	流速/(mL/min)	流动相组成		梯度变化曲线
		水/%	乙腈/%	
0	0.25	85	15	初始
1	0.25	85	15	1
4	0.25	20	80	6
5	0.25	85	15	6
5.5	0.25	85	15	1

1.4.4 质谱条件

质谱扫描方式为多反应监测(MRM),液质采集参数见表 2。

1.4.5 标准曲线及检测限

将分别配制的 100 μg/mL FF 和 FFA 标准储备液,稀释成含 FF 和 FFA 10 ~ 1 000 ng/mL 系列标准溶液,进行测定。以峰面积为纵坐标,浓度为横坐标绘制标准工作曲线,求出回归方程和相关系数。按信噪比 S/N = 3 计算最低检测限。

1.4.6 回收率和精密度

在空白血浆、肌肉、肝脏、肾脏样品中,分别

添加适量的标准液,配制成含氟苯尼考和氟苯尼考胺浓度分别为 10、50、100 ng/mL 的样品,按样品处理方法进行提取和测定,每个浓度重复 5

次,一周内重复测定 3 次。计算日内和日间精密度。

表 2 液质采集参数

Tab.2 The parameters of liquid chromatography and mass spectroscopy

标准品	定性离子 /(m/z)	定量离子 /(m/z)	离子源	毛细管 电压 /kV	锥孔电压 /V	碰撞能 /eV	锥孔气 流速 /(L/h)	去溶剂气 流速 /(L/h)	碰撞室 压力 /Pa	离子源 温度 /°C	去溶剂 温度 /°C
氟苯尼考	356 > 336 356 > 185	356 > 336	ESI ⁻	3.3	32	20 10	50	600	3.8×10^5	110	360
氟苯尼考胺	248 > 230 248 > 130	248 > 230	ESI ⁺	3.0	20	25 25	50	600	3.8×10^5	110	380

1.5 数据处理

采用 3P97 药代动力学软件对药时数据进行处理,得到药动学参数及药代动力学的拟合模型。

2 结果

2.1 标准曲线及最低检测限

以 Masslynx 4.1 软件中的定量程序软件绘制氟苯尼考和氟苯尼考胺的标准曲线,外标法定量,回归方程及相关系数分别为: $Y_{FF} =$

$42.1119x + 1047.71, r = 0.999; Y_{FFA} = 8.81682x + 2.20804, r = 0.999$ 。式中: x 为药物浓度 (ng/mL); Y 为质谱响应值 (峰面积); r 为相关系数。由此可见,氟苯尼考和氟苯尼考胺溶液在 10 ~ 1 000 ng/mL 质量浓度范围内,线性回归相关性良好。以 3 倍信噪比 (3S/N) 计算氟苯尼考和氟苯尼考胺的最低检测限,氟苯尼考和氟苯尼考胺在各组织中最低检测分别为 0.1 ng/mL 和 0.5 ng/mL。

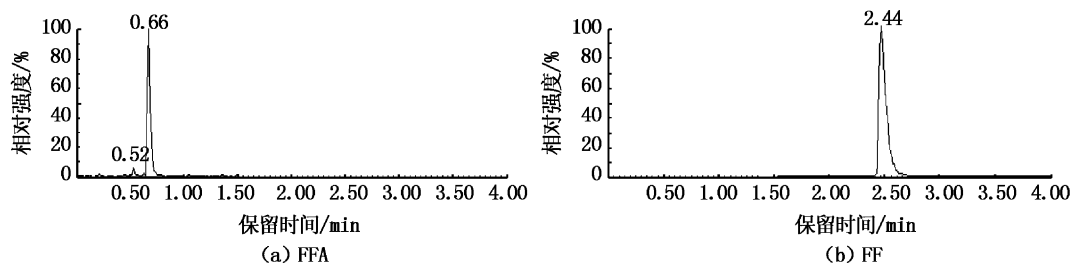


图 1 20 ng/mL 氟苯尼考和氟苯尼考胺的混合标准品总离子流图 (TIC)

Fig.1 The total ion currency (TIC) profile of the mixture standard of 20 ng/mL FF and FFA

2.2 回收率与精密度

按照 1.4.6 所描述的方法,在血浆及各组织中添加标准品,所测得结果见表 3。血浆、肌肉、肝脏、肾脏中氟苯尼考的平均回收率在 85% ~ 110% 之间,氟苯尼考胺的平均回收率在 80% ~ 98% 之间。日内平均变异系数和日间平均变异系数均在 15% 以内,满足氟苯尼考和氟苯尼考胺药物代谢动力学的研究要求。

2.3 氟苯尼考及氟苯尼考胺在西伯利亚鲟体内的药物动力学

在水温为 22 °C 条件下,对西伯利亚鲟以

表 3 血浆及组织样品中添加 FF 及 FFA 的方法学实验数据 (n = 5)

Tab.3 The result of method validation adding FF and FFA in plasma and tissue sample (n = 5)

分析物	样品名称	平均回收率/%	平均变异系数/%	
			日内	日间
FF	血浆	110.41 ± 3.41	2.83	9.80
	肌肉	90.77 ± 4.45	4.62	7.42
	肝脏	85.41 ± 0.30	4.52	7.90
	肾脏	86.15 ± 0.96	3.75	5.47
FFA	血浆	98.04 ± 4.84	3.37	6.03
	肌肉	87.12 ± 5.61	3.84	5.63
	肝脏	80.59 ± 1.34	4.68	14.09
	肾脏	88.10 ± 4.39	4.29	8.96

15 mg/kg 体重的剂量单次口灌氟苯尼考溶液以后,氟苯尼考及氟苯尼考胺在西伯利亚鲟血浆中的药时曲线见图 2,药动学参数见表 4。

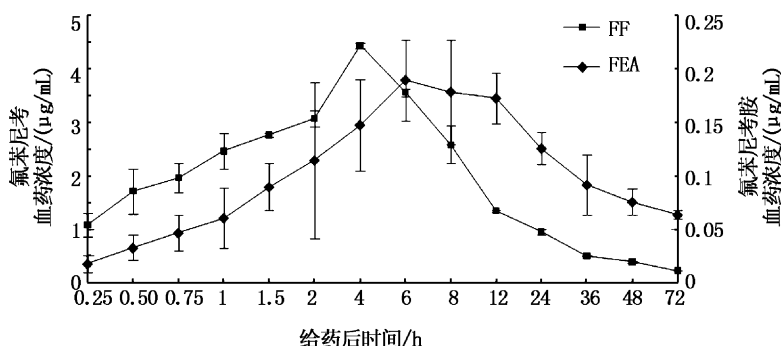


图 2 单次口灌氟苯尼考后西伯利亚鲟血浆中氟苯尼考及其代谢产物氟苯尼考胺的药时曲线
Fig. 2 The concentration time course curve of FF and FFA in blood plasma of *Acipenser baeri* after single oral administration

表 4 单次口灌氟苯尼考后西伯利亚鲟血浆中氟苯尼考及其代谢产物氟苯尼考胺药动学参数

Tab. 4 The pharmacokinetics parameters of FF and FFA in blood plasma of *Acipenser baeri* after single oral administration

参数	单位	数值	
		氟苯尼考	氟苯尼考胺
A	µg/mL	4.154	0.236
a	1/h	0.131	0.084
B	µg/mL	1.142	0.108
β	1/h	0.022	0.008
V/F(C)	L/kg	3.267	55.722
t _{1/2a}	h	5.285	8.241
t _{1/2β}	h	31.210	91.882
t _{1/2 Ka}	h	0.860	2.495
K ₂₁	1/h	0.049	0.037
K ₁₀	1/h	0.060	0.017
K ₁₂	1/h	0.045	0.037
AUC	µg · h/mL	76.510	15.858
CL(S)	L/(kg · h)	0.196	0.946
T _{peak}	h	2.943	7.769
C _{max}	µg/mL	3.400	0.185

注:A 为分布相的零时截距;a 为分布相的一级速率常数;B 为消除相的零时截距;β 为消除相的一级速率常数;V/F(C) 为表观分布容积;t_{1/2a} 为分布半衰期;t_{1/2β} 为消除半衰期;t_{1/2 Ka} 为药物在中央的吸收半衰期;K₂₁ 为药物从外周室转运到中央室的一级速率常数;K₁₀ 为药物从中央室向体外消除的速率常数;K₁₂ 为药物从中央室转运到外周室的一级速率常数;AUC 为药时曲线下总面积;CL(S) 为总体清除率;T_{peak} 为给药后出现最高血药浓度的时间;C_{max} 为给药后的最高血药浓度。

图 2 显示,氟苯尼考及其代谢产物氟苯尼考胺在西伯利亚鲟体内的药时曲线均呈先升高后降低的趋势。在给药后 0~4 h,表现为氟苯尼考的吸收过程,在 4 h 时血浆中氟苯尼考浓度达到

峰值 4.448 µg/mL。之后氟苯尼考进入消除阶段,72 h 时氟苯尼考浓度仅为峰值浓度的 5.2%。而西伯利亚鲟血浆代谢产物氟苯尼考胺浓度较氟苯尼考低许多,在给药后 0~6 h 血浆中氟苯尼考胺呈升高趋势,在 6 h 时达到峰值 0.190 µg/mL,之后则开始缓慢下降,至 72 h 时降至峰值药浓度的 33.7%。

单次口灌氟苯尼考以后,氟苯尼考及其代谢产物氟苯尼考胺在西伯利亚鲟体内药时数据结果符合一级吸收二室开放模型,血药浓度和时间方程为: $C_{FF} = 4.154e^{-0.131t} + 1.142e^{-0.022t} - 5.296e^{-0.806t}$ 和 $C_{FFA} = 0.236e^{-0.084t} + 0.108e^{-0.008t} - 0.344e^{-0.278t}$ 。

2.4 氟苯尼考及氟苯尼考胺在西伯利亚鲟体内的组织分布特征

给药后氟苯尼考及其代谢物氟苯尼考胺在肌肉、肝脏、肾脏中的药物浓度变化,分别见图 3 和图 4。从图 3 中可以看出,氟苯尼考在 3 种组织中的药物浓度均呈先升高后降低的趋势,其中肝脏有双峰现象出现。在肌肉、肝脏、肾脏中的最大浓度分别为 4.550 µg/g、5.135 µg/g 和 4.848 µg/g,达到最高药物浓度的时间分别为 6 h、1.5 h 和 1 h。

由图 4 可以看出,氟苯尼考胺在各组织中的分布情况与氟苯尼考相似,均呈先升高后降低的趋势。肌肉、肝脏、肾脏中的最大浓度分别为 0.158 µg/g、0.276 µg/g 和 0.300 µg/g,达峰时间分别为 8 h、2 h 和 2 h。同时间点比较肾脏中的

药物浓度基本大于肝脏和肌肉中的浓度。

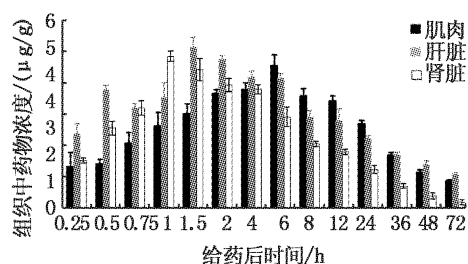


图3 给药后氟苯尼考在西伯利亚鲟组织中浓度的变化 (n=6)

Fig.3 Plot of FF concentration in main tissues versus time after oral administration to *Acipenser baeri*

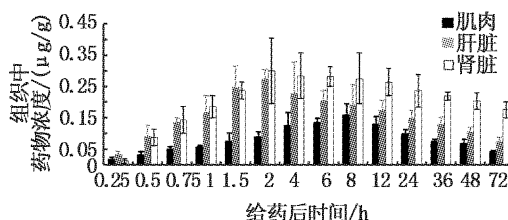


图4 给药后氟苯尼考胺在西伯利亚鲟组织中浓度的变化 (n=6)

Fig.4 Plot of FFA concentration in main tissues versus time after oral administration to *Acipenser baeri*

3 讨论

3.1 氟苯尼考及氟苯尼考胺在西伯利亚鲟体内的药物动力学分析

血药峰浓度和达峰时间是评价药物在体内吸收速率的重要参数。由表4可以看出在22℃条件下,以15 mg/kg体重的剂量单次口灌氟苯尼考后,氟苯尼考在西伯利亚鲟体内的最大血药浓度为3.4 μg/mL,达峰时间为2.943 h。20℃条件下以10 mg/kg体重的剂量单次口灌给药后氟苯尼考在鲟体内的最大血药浓度为2.76 μg/mL,达峰时间为3.59 h^[10]。在22℃和28℃条件下分别以10 mg/kg体重口灌罗非鱼,其最大血药浓度分别为4.46和3.90 μg/mL,达峰时间均为12 h^[12]。可见不同水温、给药方式、种类及给药剂量均对氟苯尼考的吸收程度有一定的影响。本实验表明,氟苯尼考在西伯利亚鲟体内具有吸收快、达峰浓度高的特点,与氟苯尼考在鲫^[10]、牙鲆^[13]体内的吸收特点相同。

表观分布容积(V/F)是反映药物在体内分布的范围大小和特性的药动学参数。本实验中氟苯尼考在西伯利亚鲟血液中的表观分布容积为3.267 L/kg,表明氟苯尼考在西伯利亚鲟各组织中分布广泛。这与氟苯尼考在鲫和锦鲤血液中表观分布容积2.87 L/kg^[10]、2.9 L/kg相近^[14],与大西洋鲑的1.12 L/kg^[8]差别较大,这可能是由于种属不同引起的差异。研究表明,氟苯尼考在动物体内的表观容积大多都大于1.0 L/kg^[9-11,13-14],说明氟苯尼考在动物体内分布广泛,组织中药物浓度高。这可能是由氟苯尼考的高脂溶性和低血浆蛋白结合率决定的^[13]。

消除半衰期($t_{1/2\beta}$)是表示药物在体内消除缓慢的药动学参数。本实验氟苯尼考在西伯利亚鲟血浆中的消除半衰期为31.21 h,这远远大于氟苯尼考在鲫^[10]、罗非鱼^[12]、大西洋鲑^[8]体内的消除半衰期14 h、10.03 h和10.3 h。说明氟苯尼考在西伯利亚鲟体内消除相对较慢,这可能主要是因为种属差异而导致的^[15]。另外,实验水温也可能影响氟苯尼考的消除速度,有研究表明氟苯尼考在罗非鱼血浆和肌肉中的 $t_{1/2\beta}$ 低温组(22℃)均长于高温组(28℃)^[12]。

氟苯尼考胺是氟苯尼考主要的活性代谢产物。本次实验中,氟苯尼考胺的最高血药浓度为0.185 μg/mL,其 $C_{\max(\text{FFA})}/C_{\max(\text{FF})}$ 和 $AUC_{\text{FFA}}/AUC_{\text{FF}}$ 仅为5.44%和20.73%。20℃条件下以10 mg/kg体重的剂量单次口灌鲟后,氟苯尼考胺的最高血药浓度为1.006 μg/mL,其 $C_{\max(\text{FFA})}/C_{\max(\text{FF})}$ 和 $AUC_{\text{FFA}}/AUC_{\text{FF}}$ 可达36.45%和75.05%^[10]。而在18℃和28℃条件下给斑点叉尾鲟单剂量10 mg/kg体重强饲氟苯尼考,用HPLC检测在血浆中未检测到氟苯尼考胺^[9];8℃条件下大西洋鲑单剂量10 mg/kg体重静脉注射及口服氟苯尼考,用HPLC检测在血浆中也未检测到氟苯尼考胺^[16];这一现象说明,氟苯尼考胺在血浆中含量的多少可能与检测方法、实验水温、实验鱼种类等有关。

氟苯尼考属于浓度依赖型药物^[7],浓度依赖型抗菌药物的血药峰浓度和药时曲线下面积是体内效能的主要决定因素,与抑菌效果和细菌耐药性的产生密切相关。当 C_{\max} 大于致病菌MIC的8~10倍、 $AUC_{0-24}/MIC > 125$ 时不但起效快,且抑菌活性最强,临床有效率可大于90%,应大

剂量每日 1 次给药^[17]。从图 2 和表 4 可估算出氟苯尼考的 AUC₀₋₂₄ 约在 70 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、C_{max} 为 3.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 所以可认为氟苯尼考对 MIC 小于 0.425 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的致病菌, 以 15 mg/kg 剂量每隔 24 h 口服 1 次氟苯尼考, 能达到最好的治疗效果。

3.2 氟苯尼考及氟苯尼考胺在西伯利亚鲟体内的组织分布特征

本实验结果显示, 氟苯尼考及氟苯尼考胺在西伯利亚鲟肌肉、肝脏、肾脏中的分布规律相似, 从达峰时间可以看出氟苯尼考和氟苯尼考胺均先在肝肾中富集, 且随着时间的发展, 肝肾中代谢物氟苯尼考胺的含量明显大于肌肉中的含量, 这可能与药物主要在肝肾代谢、排泄有关。氟苯尼考在肝脏中 0.5 h 和 1.5 h 分别出现峰值, 可能是由于“肝胆循环”致使氟苯尼考在肝脏中出现了重吸收现象^[18]。

氟苯尼考在各组织中最高含量由高到低依次为肝脏、肾脏、肌肉, 氟苯尼考胺的含量由高到低依次为肾脏、肝脏、肌肉。此结果与氟苯尼考和氟苯尼考胺在鸡组织中的分布规律相同^[19]; 另有研究报道氟苯尼考和氟苯尼考胺在斑点叉尾鲟 (*Ictalurus punctatus*) 各组织中的含量由高到低大致均为肾脏、肝脏、肌肉、皮肤^[9]。氟苯尼考和氟苯尼考胺在鲫鱼组织中的含量由高到低分别为肾脏、肝脏、肌肉, 肾脏、肌肉、肝脏^[10]。导致这种差异的原因可能是与不同物种或不同实验条件下组织器官的血流量和药物与组织细胞的亲和力有关。另外各组织中氟苯尼考胺的 C_{max} 均比氟苯尼考的 C_{max} 小的多, 说明氟苯尼考在西伯利亚鲟体内主要还是以原形药物代谢消除。这与氟苯尼考在鲫鱼体内的分布与代谢规律相似^[10]。

综上所述, 氟苯尼考在西伯利亚鲟体内具有吸收迅速、峰浓度高、消除相对较缓慢及组织中广泛分布的特征。

参考文献:

- [1] 谢忠明, 孙大江, 王京树, 等. 鲟鱼养殖技术[M]. 北京: 中国农业出版社, 2002: 96 - 105.
- [2] 四川省长江水产资源调查组. 长江鲟鱼类生物学及人工繁殖研究[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 1988: 4 - 5.
- [3] 黄凯勤. 国内外鲟类养殖研究论文汇编[M]. 武汉: 《渔业致富指南》杂志社, 2000: 80 - 82.
- [4] RRAHAM, PALMER D, PRATT B C, et al. In vitro activity of florphenicol[J]. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1998, 7 (5): 691 - 694.
- [5] SAMS R A. Chemistry and metabolism of a novel-broad-spectrum antibiotic [J]. Tieraeritliche Umschau, 1995, 50: 703 - 707.
- [6] 徐力文, 廖昌容, 刘广锋. 氟苯尼考用于水产养殖的安全性[J]. 中国水产科学, 2005, 12 (4): 512 - 518.
- [7] 董静. 猪肌注氟苯尼考的药动学-药效学研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2008.
- [8] HORSBERG T E, HOFF K A, NORDMO R. Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite florfenicol amine in Atlantic salmon[J]. Aquatic Animal Health, 1996, 8 (4): 292 - 301.
- [9] 刘永涛. 氟甲砜霉素体外药效及在斑点叉尾鲟体内药动学与残留研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2007.
- [10] 张收元. 氟苯尼考在鲟体内的药物动力学及残留研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2007.
- [11] 岳刚毅, 吴志新, 杨倩, 等. 氟苯尼考及氟苯尼考胺在克氏原螯虾体内药物代谢动力学[J]. 水生生物学报, 2011, 35 (2): 307 - 312.
- [12] 冯敬宾, 贾晓平. 2 种水温条件下罗非鱼体内氟苯尼考的药动学比较[J]. 南方水产, 2008, 4(4): 49 - 54.
- [13] 田丽粉. 氟苯尼考在牙鲆体内的药物动力学及残留消除规律研究[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2009.
- [14] YANONG R P E, CURTIS E W. Pharmacokinetic studies of florfenicol in koi carp and threespot gourami *Trichogaster trichopterus* after oral and intramuscular treatment [J]. Aquatic Animal Health, 2005, 17: 129 - 137.
- [15] 湛嘉, 李佐卿, 康继韬, 等. 影响水产动物药代动力学的因素[J]. 中国兽药杂志, 2003, 37(12): 38 - 41.
- [16] SAMUELSEN O B, BERGH Ø, ERVIK A. Pharmacokinetics of florfenicol in cod *Gadus morhua* and in vitro antibacterial activity against *Vibrio anguillarum* [J]. Diseases of Aquatic Organisms, 2003, 56(2): 127 - 133.
- [17] 石焕阶. 根据浓度依赖型与时间依赖型抗菌药物的特点制定给药方案[J]. 医药导报, 2009, 28(9): 1222 - 1223.
- [18] 秦方锦, 金珊, 邢晨光, 等. 氟苯尼考在大黄鱼体内的药动学及组织分布研究[J]. 水生态学杂志, 2010, 3(1): 102 - 106.
- [19] 孙泽祥, 杨挺, 鲍伟华, 等. 鸡组织中氟苯尼考和氟苯尼考胺代谢动力学研究[J]. 畜牧兽医科技信息, 2009 (8): 21 - 23.

Pharmacokinetics and tissue distribution of florfenicol and florfenicol amine in *Acipenser baeri*

WANG Rui-xue^{1,2}, WANG Di¹, LI Shao-wu¹, LU Tong-yan¹

(1. Heilongjiang River Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Harbin 150070, Heilongjiang, China;

2. Department of Animal Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, Heilongjiang, China)

Abstract: Using high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric (HPLC-MS/MS), we established a new method for detecting florfenicol and florfenicol amine which enabled us to study florfenicol, related metabolites (florfenicol amine) pharmacokinetics and tissue distribution of *Acipenser baeri* after oral administration of florfenicol in vivo. In this study, oral administration of florfenicol was performed on the *Acipenser baeri* at a dosage of 15 mg/kg body weight at 22 °C, and the blood plasma, liver, kidney and muscle were then sampled to measure the concentration of florfenicol and its metabolite (florfenicol amine) using HPLC-MS/MS method. The results indicated that the concentration time course of florfenicol and florfenicol amine can be described by a two-compartment open model with first order absorption in vivo. The maximal concentration (C_{max}) of florfenicol in blood plasma was 3.4 $\mu\text{g/mL}$. Time-point of maximal concentration (T_{peak}) was 2.943 h. Volume of distribution (V/F) was 3.267 L/kg. Half-life of elimination ($t_{1/2\beta}$) was 31.21 h. Area under the time-concentration curve (AUC) was 76.51 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $C_{max(FFA)}/C_{max(FF)}$ and AUC_{FFA}/AUC_{FF} were 5.44%, 20.73%; Florfenicol and florfenicol amine were found to be extensively distributed and had a similar regularity in several tissues, with a higher concentration in liver and kidney. The results indicate that florfenicol have following features in *Acipenser baeri*: rapidly absorbed, high peak concentration, slow elimination and wide range of tissue distribution, and mainly metabolized or eliminated in the form of initial drugs.

Key words: *Acipenser baeri*; florfenicol; florfenicol amine; pharmacokinetics; tissue distribution