

网络出版时间:2015-01-19 09:19

DOI:10.13207/j.cnki.jnwfufu.2015.03.026

网络出版地址:http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1390.S.20150119.0919.026.html

复方磺胺甲噁唑在鲫鱼体内的药代动力学研究

韩冰^{1,2}, 杨洪波^{1,2}, 王荻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 上海海洋大学 水产与生命学院, 上海 浦东 201306)

[摘要] 【目的】研究复方磺胺甲噁唑在鲫鱼体内的药物代谢动力学(以下简称药动学)特征,为制定其合理的用药方案提供理论依据。【方法】对体质量为(68.18±14.68) g/尾的鲫鱼以 500 mg/kg 的剂量单次口灌复方磺胺甲噁唑粉(100 g 含磺胺甲噁唑(SMZ) 8.33 g、甲氧苄啶(TMP) 1.67 g)混悬液,并分别于给药后 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72 h 采集鲫鱼血浆、肌肉、肝和肾 4 种组织,采用高效液相色谱-紫外检测法(HPLC-UV)对样品进行检测,通过 3p97 软件分析药动学参数。【结果】甲氧苄啶在鲫鱼血浆、肌肉和肾中的药动学特征符合一级吸收二室开放模型,在肝中的药动学特征符合一级吸收一室开放模型;磺胺甲噁唑在鲫鱼血浆、肌肉、肝和肾中的药动学特征符合一级吸收二室开放模型。【结论】药物的 2 种主要成分在健康鲫鱼体内吸收较完全,分布广泛,甲氧苄啶较磺胺甲噁唑吸收快、消除慢。

[关键词] 高效液相色谱-紫外检测法;复方磺胺甲噁唑;鲫鱼;药物代谢动力学

[中图分类号] S948

[文献标志码] A

[文章编号] 1671-9387(2015)03-0013-07

Pharmacokinetics of compound sulfamethoxazole in crucian carp

HAN Bing^{1,2}, YANG Hong-bo^{1,2}, WANG Di¹, LU Tong-yan¹

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

2 College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Pudong, Shanghai 201306, China)

Abstract: 【Objective】This paper studied the pharmacokinetics of compound sulfamethoxazole in crucian carp (*Carassius auratus*) to provide theoretical basis for designing reasonable medication scheme. 【Method】After oral administration of compound sulfamethoxazole (100 g containing 8.33 g SMZ and 1.67 g TMP) suspension liquid with a dosage of 500 mg/kg to crucian carps with weight of (68.18±14.68) g, plasma, muscle, liver and kidney samples were collected at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, and 72 h, respectively. The samples were measured by high-performance liquid chromatography-ultraviolet method (HPLC-UV) and the pharmacokinetic parameters were obtained by 3p97 software. 【Result】The pharmacokinetics of trimethoprim (TMP) in plasma, muscle, and kidney were in line with the two-compartment open model with first-order absorption and the pharmacokinetics in liver was best described by one-department open model with first-order absorption. The pharmacokinetics of sulfamethoxazole (SMZ) in plasma, muscle, liver and kidney were best described by the two-compartment open model with first-order absorption. 【Conclusion】The two main components of compound sulfamethoxazole were well absorbed and widely distributed. TMP was absorbed more rapidly and eliminated more slowly than SMZ.

Key words: HPLC-UV; compound sulfamethoxazole; crucian carp; pharmacokinetic

【收稿日期】 2013-10-22

【基金项目】 公益性行业(农业)科研专项(201203085);现代农业产业技术体系建设专项(CARS-46)

【作者简介】 韩冰(1989—),男,山东德州人,在读硕士,主要从事渔药药理及残留检测技术研究。E-mail: h_bing1022@163.com

【通信作者】 卢彤岩(1967—),女,黑龙江哈尔滨人,研究员,博士,主要从事水产动物病害研究。E-mail: lutongyan@hotmail.com

复方磺胺甲噁唑(Compound sulfamethoxazole)又名复方新诺明,是磺胺类药物磺胺甲噁唑(Sulfamethoxazole, SMZ)和磺胺增效剂甲氧苄啶(Trimethoprim, TMP)按 5:1 的质量比混合后组成的复方制剂。由于其具有抗菌谱广、抑菌能力强、种类繁多、性质稳定、使用简便等优点^[1],并对疖疮病、细菌性烂鳃病、竖鳞病、打印病、细菌性败血症等具有良好的治疗效果,因此在水产养殖中得到了广泛的应用。

药物的药代动力学(以下简称药动学)研究是临床设计合理给药方案、发挥药物最佳疗效和减少毒副作用的理论基础。目前,国内外仅有少数学者对 TMP 及 SMZ 在水产动物体内的药动学相关参数进行了报道^[2-10],而且作为一种复方药物,同时研究复方 SMZ 2 种主要成分在水产动物体内的药动学仅出现在草鱼^[7]、鲈鱼^[8]和罗氏沼虾^[10]中。鲫作为我国主要淡水养殖品种之一,目前尚未见复方 SMZ 在其体内的药动学研究报道,因而无法指导该药在鲫鱼养殖过程中的科学合理应用。为此,本试验对复方 SMZ 在鲫鱼体内的药动学特征进行了研究,旨在为制定其在鲫养殖病害防治中的科学给药方案提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验动物 鲫鱼由黑龙江水产研究所呼兰试验基地提供,体质量(68.18 ± 14.68) g/尾。试验鱼在自动循环水族缸中适应性饲养 7 d,期间投喂全价基础饲料,之后进行正式试验。正式试验期间不投喂,持续给氧,保持水温在(20 ± 0.5) °C。

1.1.2 药品与试剂 TMP 标准品(TMP 含量 99.5%,批号:10121)、SMZ 标准品(SMZ 含量 99.5%,批号:10405),德国 Dr. Ehrenstorfer 公司;复方 SMZ 粉(100 g 含 SMZ 8.33 g、TMP 1.67 g,批号:20120506),北京鑫洋水产高新技术有限公司;二氯甲烷(A.R),天津永大化学试剂有限公司;乙腈(HPLC)、冰乙酸(HPLC)、正己烷(HPLC),德国 Merk 公司。

1.1.3 仪器 戴安 U-3000 高效液相色谱仪, Thermo 公司;3K15 离心机, Sigma 公司;FJ200-S 调速混匀器,上海标准模型厂;T-214 电子天平,赛多利斯仪器系统有限公司;MD200-2 氮吹仪,杭州奥盛仪器有限公司。

1.2 方法

1.2.1 给药方法及样品采集 以 500 mg/kg 的剂量,按 8 mL/kg 体质量对鲫鱼单次口灌质量浓度为 62.5 g/L 的复方 SMZ 粉混悬液,分别于给药后 0.25,0.5,0.75,1,1.5,2,4,6,8,12,24,36,48 和 72 h 采集 6 尾试验鱼的血(0.3%肝素钠抗凝后离心吸取血浆)、肝、肾、肌肉组织样品,编号后保存于-20 °C 冰箱中备用。

1.2.2 标准曲线的绘制 准确称取 TMP 和 SMZ 各 0.004 g,溶于 20 mL 流动相(V(乙腈):V(1%乙酸溶液):V(0.4%乙酸铵溶液)=20:40:40)中,配制成 200 μ g/mL 的标准储备液,于 4 °C 冰箱中避光保存。使用时用流动相稀释成所需质量浓度的标准溶液。

准确移取 TMP 和 SMZ 标准储备液,依次稀释成 100,50,10,5,1,0.5,0.1,0.05 μ g/mL 的标准工作液,过 0.22 μ m 有机相滤膜后,进行 HPLC-UV 分析。以 HPLC-UV 峰面积为纵坐标(y)、以药物质量浓度为横坐标(x)绘制标准曲线,求回归方程和相关系数。HPLC-UV 条件:色谱柱为 Waters Spherisorb ODS2-C₁₈柱(4.6 mm×250 mm,5 μ m),柱温 30 °C,流动相 V(乙腈):V(1%乙酸溶液):V(0.4%乙酸铵溶液)=20:40:40,流速 1.0 mL/min,进样量 20 μ L,紫外检测波长 270 nm。

1.2.3 回收率和精密度测定 取鲫鱼空白组织(血浆取 0.2 mL,肌肉、肝、肾各取 1 g),分别添加 1,2,10 μ g/mL 的 TMP 和 5,10,50 μ g/mL 的 SMZ 标准液,各组添加标准液的总体积为 1 mL,每种组织的每个标准液添加质量浓度设置 3 个平行组,静置 10 min,按样品前处理方法处理后,进行 HPLC-UV 分析。按照下式计算回收率:

回收率=实测药物质量浓度/实际药物质量浓度×100%。

将各样品在同一天内分别测定 3 次,每次测定间隔 4 h;在 1 周内分别测定 3 次,每次间隔 1 d,计算不同质量浓度梯度下样品的相对标准偏差,计算日内和日间精密度。

1.2.4 样品的 HPLC-UV 分析 (1)肝、肾、肌肉组织样品的处理。准确称取 1 g 组织于 50 mL 离心管中,加入 4 mL 二氯甲烷,15 000 r/min 匀浆 30 s,再用 3 mL 二氯甲烷清洗刀头 30 s,合并提取液于上述 50 mL 离心管中,振荡 2 min,8 000 r/min 离心 5 min,吸取全部上清液于 15 mL 离心管中。剩余残渣加入 4 mL 二氯甲烷重复提取,振荡 2 min,8 000

r/min 离心 5 min,合并上清液于上述 15 mL 离心管中,重复此步骤 1 次。将含有 3 次提取液的 15 mL 离心管于 40 ℃下氮气吹干,残渣用 1 mL 流动相溶解,加入 1 mL 正己烷除脂,振荡 2 min,5 000 r/min 离心 3 min,下层液过 0.22 μm 有机相滤膜后,进行 HPLC-UV 分析,计算 SMZ 和 TMP 在鲫鱼肝、肾、肌肉组织中的含量,制作药时曲线,进行药动力学分析。

(2)血浆样品的处理。在-20 ℃冰箱中取出血浆,于室温下自然解冻后摇匀,精确吸取 200 μL 于 2 mL 离心管中,然后加入 1 mL 甲醇,振荡 2 min,10 000 r/min 离心 5 min,吸取上清于 10 mL 离心管中。剩余残渣再加入 1 mL 甲醇重复提取,振荡 2 min,10 000 r/min 离心 5 min,合并上清液于上述 10 mL 离心管中,重复此步骤 1 次。将含有 3 次提取液的 10 mL 离心管于 40 ℃下氮气吹干,残渣用 1 mL 流动相溶解,加入 1 mL 正己烷除脂,振荡 2 min,8 000 r/min 离心 3 min,下层液过 0.22 μm 有机相滤膜后,进行 HPLC-UV 分析,计算 SMZ 和

TMP 在鲫鱼血浆中的含量,制作药时曲线,进行药动力学分析。

1.3 数据处理

组织与血浆的药时数据通过 3p97 药物代谢动力学软件进行数据处理与模型拟合,计算药动力学参数,确认复方 SMZ 在鲫鱼体内各组织中的药动力学模型。

2 结果与分析

2.1 TMP 和 SMZ 标准曲线的建立

应用本试验建立的检测方法,以 3 倍信噪比(S/N=3)作为检测限,TMP 和 SMZ 的最低检测限均为 0.01 μg/mL。以标准溶液质量浓度为横坐标(*x*)、以峰面积为纵坐标(*y*)绘制标准曲线,如图 1、图 2 所示。由图 1、图 2 可知,TMP 和 SMZ 在 0.05~100 μg/mL 质量浓度范围内线性关系良好,相关系数 *r* 均为 0.999 9,线性回归方程分别为: $y=0.4218x-0.0069$ 和 $y=1.0512x-0.0811$ 。

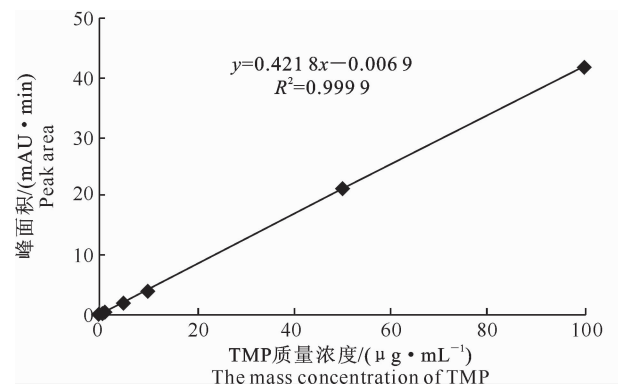


图 1 TMP 标准曲线

Fig.1 Standard curve of TMP

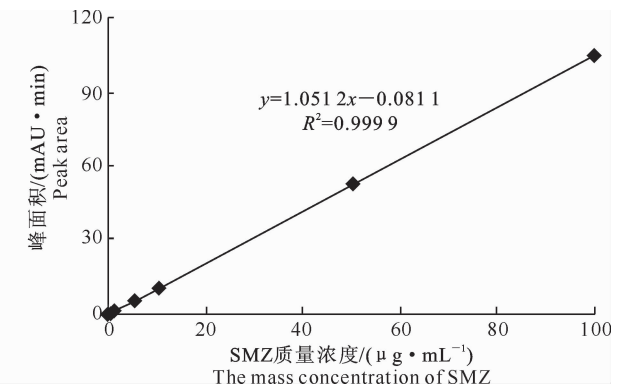


图 2 SMZ 标准曲线

Fig.2 Standard curve of SMZ

2.2 TMP 和 SMZ 的回收率与精密度

如表 1 所示,本试验条件下,TMP 和 SMZ 在血浆、肌肉、肝、肾中 3 个质量浓度添加水平的回收率分别为 71.32%~80.78%、84.39%~93.49%。

TMP、SMZ 的 HPLC-UV 检测方法的日内精密度分别为(0.28±0.063)%和(0.10±0.040)%,日间精密度分别为(0.31±0.049)%和(0.11±0.037)%。

表 1 TMP 和 SMZ 在鲫鱼 4 种组织中的平均回收率

Table 1 Recovery of TMP and SMZ in four tissues of crucian carp

药物	质量浓度/(μg·mL ⁻¹)	血浆中回收率/% Recovery in plasma	肌肉中回收率/% Recovery in muscle	肝中回收率/% Recovery in liver	肾中回收率/% Recovery in kidney
TMP	1	78.90	73.04	75.33	74.74
	2	80.78	72.61	75.94	73.30
	10	76.21	76.32	73.05	71.32
SMZ	5	93.49	90.53	88.22	90.85
	10	92.77	89.91	87.70	91.04
	50	89.91	86.37	84.39	87.41

2.3 复方 SMZ 在鲫鱼体内的药时曲线与主要药动学参数

图 3、图 4 分别为 TMP 和 SMZ 在鲫鱼体内的药时曲线。由图 3 可以看出,血浆和肾脏中 TMP 含量在给药后最初的 4 h 内均大于肌肉和肝脏中;而在给药后 6 h,肝脏中 TMP 含量迅速升高并达到峰值 3.688 $\mu\text{g/g}$,远高于其他组织,在给药后 8 h 又

迅速降低至 0.103 $\mu\text{g/g}$,此后则一直维持在较低水平;血浆、肌肉和肾脏中 TMP 含量分别在给药后 4, 6, 4 h 达到峰值,峰值分别为 1.215 $\mu\text{g/mL}$ 和 1.021, 1.554 $\mu\text{g/g}$,而后 TMP 在 3 种组织中的含量逐渐降低;在给药后 72 h,血浆、肌肉、肝脏和肾脏中 TMP 含量分别为 0.281 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.085, 0.048, 0.103 $\mu\text{g/g}$ 。

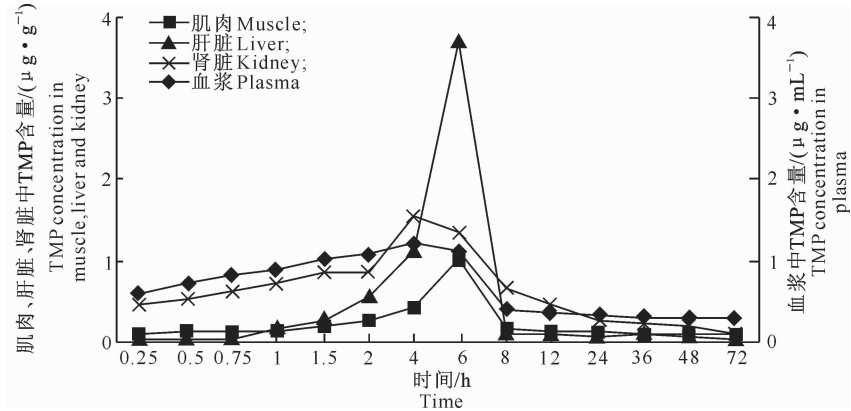


图 3 TMP 在鲫鱼 4 种组织中的含量

Fig. 3 Concentrations of TMP in four tissues of crucian carp

由图 4 可以看出,在给药后 0.25 h, 4 种组织中 SMZ 的含量较为接近,此后便逐渐升高;4 种组织中 SMZ 的含量在 72 h 内均出现 2 个峰值,第 1 峰在血浆、肌肉、肝脏和肾脏中的出现时间分别为给药后 4, 4, 1.5 和 6 h,峰值分别为 3.888 $\mu\text{g/mL}$ 和

2.336, 2.546, 2.391 $\mu\text{g/g}$;第 2 峰的出现时间则均在给药后 24 h,峰值分别为 1.927 $\mu\text{g/mL}$ 和 2.124, 2.237, 2.585 $\mu\text{g/g}$;在给药后 72 h, SMZ 在血浆、肌肉、肝脏和肾脏中的含量分别降至 0.098 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.047, 0.029, 0.088 $\mu\text{g/g}$ 。

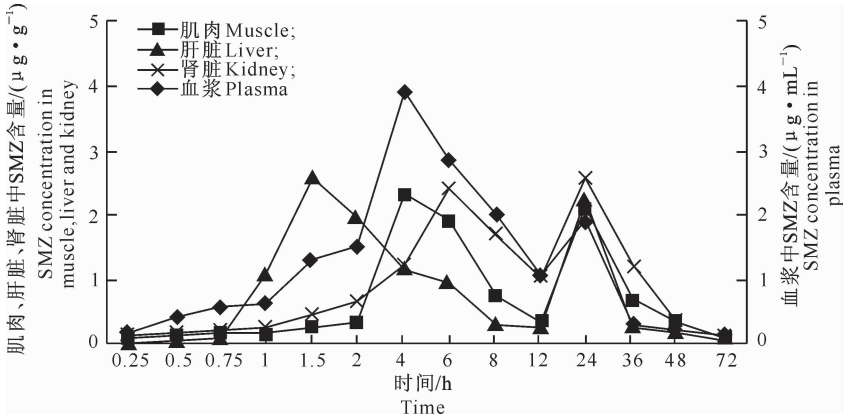


图 4 SMZ 在鲫鱼 4 种组织中的含量

Fig. 4 Concentrations of SMZ in four tissues of crucian carp

TMP 和 SMZ 在 4 种组织中的药动学参数如表 2 所示。TMP 在鲫鱼血浆、肌肉和肾中的药动学特征均符合一级吸收二室开放模型,其代谢方程分别为: $C=2.880e^{-0.307t}+0.554e^{-0.025t}-3.434e^{-0.647t}$, $C=1.612e^{-0.161t}+0.069e^{-0.005t}-1.681e^{-0.342t}$, $C=4.791e^{-0.194t}+0.199e^{-0.004t}-4.990e^{-0.350t}$;在肝中的药动学特征符合一级吸收一室开放模型,其代谢

方程为: $C=0.107(e^{-0.012t}-e^{-0.876t})$ 。SMZ 在鲫鱼血浆、肌肉、肝和肾中的药动学特征均符合一级吸收二室开放模型,其方程分别为: $C=5.446e^{-0.138t}+0.622e^{-0.026t}-6.068e^{-0.286t}$, $C=2.297e^{-0.142t}+1.104e^{-0.041t}-3.401e^{-0.154t}$, $C=0.696e^{-0.051t}+0.480e^{-0.046t}-1.176e^{-0.109t}$, $C=1.982e^{-0.119t}+5.760e^{-0.056t}-7.742e^{-0.114t}$ 。

表 2 TMP 和 SMZ 在鲫鱼体内的主要药代动力学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of TMP and SMZ in crucian carp

参数 Parameters	TMP				SMZ			
	血浆 Plasma	肌肉 Muscle	肝脏 Liver	肾脏 Kidney	血浆 Plasma	肌肉 Muscle	肝脏 Liver	肾脏 Kidney
$A/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	2.880	1.612	0.107	4.791	5.446	2.297	0.696	1.982
α/h^{-1}	0.307	0.161	—	0.194	0.138	0.142	0.051	0.119
$B/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	0.554	0.069	—	0.199	0.622	1.104	0.480	5.760
β/h^{-1}	0.025	0.005	—	0.004	0.026	0.041	0.046	0.056
ka/h^{-1}	0.647	0.342	0.876	0.350	0.286	0.154	0.109	0.114
TL/h	0.017	0.215	0.123	0.017	0.126	0.017	0.050	0.017
$T_{1/2\alpha}/\text{h}$	2.257	4.307	—	3.570	5.012	4.875	13.550	5.821
$T_{1/2\beta}/\text{h}$	27.328	138.330	—	177.827	26.909	16.802	15.158	12.269
$T_{1/2ka}/\text{h}$	1.071	2.022	0.792	1.982	2.420	4.500	6.386	6.089
K_{21}/h^{-1}	0.099	0.016	—	0.020	0.045	0.124	0.048	0.121
K_{10}/h^{-1}	0.079	0.049	—	0.038	0.080	0.047	0.049	0.056
K_{12}/h^{-1}	0.155	0.100	—	0.140	0.040	0.012	0.000 2	0.001
$AUC/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$	25.875	18.834	8.780	61.351	42.375	20.833	13.258	50.590
$CL_{(s)}/(\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$	0.245	0.443	—	0.136	0.983	1.999	3.142	0.823
T_{max}/h	2.603	4.346	4.964	4.043	5.414	10.763	13.391	12.223
C_{max}	1.176	0.490	0.100	1.167	1.831	0.557	0.336	1.424
$(V/F_{(c)})/(\text{L} \cdot \text{kg}^{-1})$	3.105	9.045	78.984	3.587	12.308	42.287	64.536	14.821

注: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; ka . 药物吸收速率常数; TL . 延滞时间; $T_{1/2\alpha}$. 分布相半衰期; $T_{1/2\beta}$. 消除相半衰期; $T_{1/2ka}$. 吸收相半衰期; K_{21} . 药物自周边室到中央室的一级转运速率; K_{10} . 药物自中央室的消除速率; K_{12} . 药物自中央室到周边室的一级转运速率; AUC . 药时曲线下总面积; $CL_{(s)}$. 体积内总消除率; T_{max} . 达峰时间; C_{max} . 峰浓度(血浆中 C_{max} 单位为 mg/L ,肌肉、肝脏和肾脏中 C_{max} 单位为 mg/kg); $V/F_{(c)}$. 表观分布容积。

Note:A. Zero-time intercept of a distribution phase; α . Distribution rate constant; B . Zero-time intercept of a elimination phase; β . Elimination rate constant; ka . Drug absorption rate constant; TL . Lag time; $T_{1/2\alpha}$. Distribution half-life; $T_{1/2\beta}$. Elimination half-life; $T_{1/2ka}$. Absorption half-life; K_{21} . Rate constant of drug from peripheral compartment to central compartment transporter; K_{10} . Rate constant of drug elimination from the central compartment; K_{12} . Rate constant of drug from central compartment to the peripheral compartment transporter; AUC . Area under concentration-time curve; $CL_{(s)}$. Total volume rate of elimination; T_{max} . Time to peak; C_{max} . Peak concentration(unit of C_{max} in plasma was mg/L while in muscle,liver,and kidney was mg/kg); $V/F_{(c)}$. Apparent volume of distribution.

3 讨 论

本试验中,SMZ 在鲫鱼 4 种组织中的药动学均符合一级吸收二室开放模型,而 TMP 在肝脏中的药动学符合一级吸收一室开放模型,在血浆、肌肉和肾脏中的药动学符合一级吸收二室开放模型,据此结果推测 TMP 在同种鱼不同组织中的药动学行为有着极大的不同,这可能与 TMP 的亲脂性等理化性质有关。

研究表明,表观分布容积 $V/F_{(c)}$ 值大于 1.0 L/kg 时,则表明药物在体内分布广泛。本试验中,TMP 和 SMZ 在血浆、肌肉、肝脏、肾脏中的 $V/F_{(c)}$ 值分别为 $3.105, 9.045, 78.984, 3.587 \text{ L/kg}$ 和 $12.308, 42.287, 64.536, 14.821 \text{ L/kg}$,表明 TMP 和 SMZ 在鲫鱼体内均广泛分布。对比 TMP 与 SMZ 的 $T_{1/2\alpha}$ 和 $T_{1/2\beta}$ 可以发现,TMP 吸收比 SMZ 快,但是消除极其缓慢。以 500 mg/kg (实际有效成分,SMZ 为 41.65 mg/kg ,TMP 为 6.35 mg/kg)单剂量口服复方 SMZ 混悬液 0.25 h 后,TMP 和 SMZ

在血浆中的质量浓度分别为 0.60 和 $0.13 \mu\text{g/mL}$,在肌肉、肝、肾中的含量分别为 $0.09, 0.01, 0.49 \mu\text{g/g}$ 和 $0.07, 0.01, 0.12 \mu\text{g/g}$ 。最初给药时,TMP 和 SMZ 的质量比为 $1:5$,但是在给药 0.25 h 后,除了肝脏中 TMP 和 SMZ 含量接近外,其他组织内 TMP 含量均高于 SMZ,王群等^[8]的研究也出现了类似的结果,这可能是因为 TMP 的吸收比 SMZ 迅速、高效造成的。随后,TMP 和 SMZ 开始在鲫鱼体内各组织中吸收、分布,血浆、肌肉、肝、肾 4 种组织中分别于给药后 $2.603, 4.346, 4.964, 4.043 \text{ h}$ 和 $5.414, 10.763, 13.391, 12.223 \text{ h}$ 达到峰值,峰值分别为 $1.176 \mu\text{g/mL}$ 和 $0.490, 0.100, 1.167 \mu\text{g/g}$ 及 $1.831 \mu\text{g/mL}$ 和 $0.557, 0.336, 1.424 \mu\text{g/g}$ 。2 种药物在血浆中的达峰时间均明显早于其他 3 种组织,综合血液在循环系统中的输送作用可以看出,TMP 和 SMZ 在鲫鱼肌肉、肝、肾中有一个蓄积的过程。SMZ 在鲫鱼体内的达峰时间早于草鱼^[7] 和罗非鱼^[9],晚于大菱鲆^[6] 和鲈鱼^[8],说明给药剂量、鱼种类和饲养条件对药物的代谢动力学特征有很大的影

响,这种现象得到了大量的药代动力学试验的验证^[11-17]。

由本研究药时曲线可以看出,TMP 在鲫鱼肝脏中的达峰值明显高于其他组织,由于肝脏中脂肪含量较高,推测这与 TMP 的亲脂性有关;SMZ 在肝脏中的达峰值略高于肌肉,低于血浆和肾脏,这与袁科平等^[9]和冯淇辉^[18]报道的磺胺类药物的乙酰化(即磺胺类药物与乙酰辅酶 A 结合生成无活性的代谢产物乙酰化磺胺)使其在肝脏中含量较低的结论一致。而王群等^[8]的研究还认为,乙酰化率较高的组织除肝脏外,还包括肾,其研究结果显示肾中 SMZ 含量同样低于血液、肌肉等组织。本研究 SMZ 在鲫鱼肾中没有出现这种现象,这可能与试验鱼种不同有关。从药时曲线还可发现,SMZ 含量变化在 4 种组织中均呈明显的双峰曲线,出现双峰乃至多峰现象的机制被认为可能是肠-肝循环(经胆汁或部分经胆汁排入肠道的药物,在肠道中又重新被吸收,经门静脉又返回肝脏的现象)和胃肠道的多部位吸收(胃肠道不同部位有多个吸收位点,由于不同位点的腔道内膜对药物的通透性不同,故口服后不同部位对药物的吸收时间和吸收速率并不一致,被吸收的药物在血液中叠加)^[19],而肠-肝循环又被认为是产生双峰或者多峰现象最有可能的一种机制,如果存在肠-肝循环,则第 2 峰的峰值要低于第 1 峰^[20-21]。本试验中,SMZ 在血浆、肌肉、肝 3 种组织内的第 2 峰峰值均低于第 1 峰,符合肠-肝循环的特征;SMZ 在肾脏中第 2 峰峰值略高于第 1 峰,考虑到肾是药物排泄的主要器官,其第 2 峰峰值较高的原因可能与药物于某一时间点的集中转运、排泄以及肾小管的重吸收有关。因此推测本试验中 SMZ 在血浆、肌肉、肝脏和肾脏中出现双峰现象的机制主要为肠-肝循环。

另外,艾晓辉等^[7]研究了 SMZ 在草鱼体内单方给药和复方给药情况下的药动学特征,发现 TMP 不影响 SMZ 在鱼体内的分布与消除。而复方给药条件下是否对 2 种成分在鲫鱼体内的分布及消除有影响,尚有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 张培旗. 复方新诺明对中国明对虾的毒性及残留研究 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2005.
Zhang P Q. Studies on toxicity and tissue elimination of sulfamethoxazole and trimethoprim on *Fennerpenaeus chinensis* [D]. Qingdao: Ocean University of China, 2005. (in Chinese)
- [2] Samuelsen O B, Lunestad B T, Jelmert A. Pharmacokinetic and efficacy studies on bath-administering potentiated sulphonamides in *Atlantic halibut*, *Hippoglossus hippoglossus* L [J]. Journal of Fish Diseases, 1997, 20(4): 287-296.
- [3] Ueno R. Pharmacokinetics and bioavailability of sulfamonomethoxine in cultured eel [J]. Fish Pathology, 1998, 33(4): 297-301.
- [4] Kleinow K M, Beilfuss W L, Jarboe H H, et al. Pharmacokinetics, bioavailability, distribution, and metabolism of sulfadimethoxine in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 1992, 49(5): 1070-1077.
- [5] Kazuaki U, Takaiko A, Ryuji U. Pharmacokinetics and metabolism of sulfamonomethoxine in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and yellowtail (*Seriola quinqueradiata*) following bolus intravascular administration [J]. Aquaculture, 1997, 153: 1-8.
- [6] 曲志娜, 赵思俊, 王玉东, 等. 磺胺甲噁唑在大菱鲆体内药代动力学及残留消除规律的研究 [J]. 中国兽药杂志, 2009, 43(2): 28-31.
Qu Z N, Zhao S J, Wang Y D, et al. Pharmacokinetics and elimination of sulfamethoxazole in turbot [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2009, 43(2): 28-31. (in Chinese)
- [7] 艾晓辉, 刘长征, 刘义平. 复方新诺明在草鱼体内的药代动力学及消除规律 [J]. 水产学报, 2004, 28(B12): 53-57.
Ai X H, Liu C Z, Liu Y P. Pharmacokinetics of SMZ-TMP in *Ctenopharyngodon idellus* and its elimination *in vivo* [J]. Journal of Fisheries of China, 2004, 28(B12): 53-57. (in Chinese)
- [8] 王 群, 孙修涛, 刘德月, 等. 复方新诺明在鲈鱼体内的药物代谢动力学研究 [J]. 海洋科学, 2001, 25(2): 35-38.
Wang Q, Sun X T, Liu D Y, et al. Pharmacokinetics study of sulfamthazine in perch [J]. Marine Sciences, 2001, 25(2): 35-38. (in Chinese)
- [9] 袁科平, 艾晓辉. 磺胺甲噁唑在罗非鱼体内的药代动力学及组织浓度研究 [J]. 水利渔业, 2008, 28(3): 25-27.
Yang K P, Ai X H. A study on pharmacokinetics and tissue concentrations of sulfamethoxazole in tilapia [J]. Reservoir Fisheries, 2008, 28(3): 25-27. (in Chinese)
- [10] 郑宗林, 刘鸿艳, 黄 辉, 等. 复方新诺明在罗氏沼虾中的药代动力学和组织分布 [J]. 广东海洋大学学报, 2008, 28(4): 54-59.
Zheng Z L, Liu H Y, Huang H, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution of sulfamethoxazole and trimethoprim in *Macrobrachium rosenbergii* [J]. Journal of Guangdong Ocean University, 2008, 28(4): 54-59. (in Chinese)
- [11] 卢彤岩, 杨雨辉, 徐连伟, 等. 达氟沙星在史氏鲟体内药物代谢动力学比较研究 [J]. 水生生物学报, 2006, 30(3): 349-355.
Lu T Y, Yang Y H, Xu L W, et al. The pharmacokinetic of danofloxacin in healthy and diseased acipenser schrenckii infected by *Aeromonas hydrophila* [J]. Acta Hydrobiologica Sinica, 2006, 30(3): 349-355. (in Chinese)

[12]

司力娜,陈琛,李绍戊,等.恩诺沙星在金鳊和哲罗鲑鱼体内的药代动力学比较[J].江苏农业科学,2011(6):157.
Si L N,Chen C,Li S W,et al. Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin in golden trout and taimen [J]. Jiangsu Agricultural Sciences,2011(6):157. (in Chinese)

[13]

汪文选,卢彤岩,王获,等.两种水温条件下恩诺沙星在鲫鱼体内的药动学比较[J].黑龙江畜牧兽医,2010(3):63.
Wang W X,Lu T Y,Wang D,et al. Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin in grass carp at different temperatures [J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2010(3):63. (in Chinese)

[14]

艾晓辉,刘长征,周运涛.不同水温和给药方式下磺胺甲噁唑在草鱼体内的药动学研究[J].水生生物学报,2005,29(2):210-214.
Ai X H,Liu C Z,Zhou Y T. A study on pharmacokinetic of sulphamethoxazole in grass carp at different temperatures and administration regimes [J]. Acta Hydrobiologica Sinica,2005, 29(2):210-214. (in Chinese)

[15]

Abedini S,Namdari R,Law F C P. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in rainbow trout and chinook salmon [J]. Aquaculture,1998,162(1):23-32.

[16]

Gaunt P S,Langston C,Wrszinski C,et al. Single intravenous and oral dose pharmacokinetics of florfenicol in the channel catfish (*Ictalurus punctatus*) [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics,2012,35(5):503-507.

[17]

Liang J,Li J,Zhao F,et al. Pharmacokinetics and tissue behavior of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in turbot *Scophthalmus maximus* at two water temperatures [J]. Chinese Journal of Oceanology and Limnology,2012,30:644-653.

[18]

冯洪辉.兽医药物代谢动力学[M].北京:科学出版社,1987.
Feng Q H. Veterinary pharmacokinetic [M]. Beijing: Science Press,1987. (in Chinese)

[19]

魏凤环,王永刚,罗佳波.药动学多峰现象研究概况[J].中国药学杂志,2005,40(23):1772-1774.
Wei F H,Wang Y G,Luo J B. The phenomenon research of pharmacokinetic multimodal [J]. Chinese Pharmaceutical Journal,2005,40(23):1772-1774. (in Chinese)

[20]

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.
Liu X H,Wang Q,Li J. Studies on pharmacokinetics and the elimination regularity of chloranphenicol residues in *Paralichthys olivaceus* (T&S) *in vitro* [J]. Journal of Jimei University: Natural Science,2003,8(4):305-310. (in Chinese)

[21]

王慧.噁唑酸在养殖牙鲆(*Paralichthys olivaceus*)体内的残留消除规律研究[D].青岛:中国海洋大学,2006.
Wang H. Studies on the residue and elimination of oxolinic acid in cultured flounder(*Paralichthys oliuaceus*) [D]. Qingdao: Ocean University of China,2006. (in Chinese)

(上接第 12 页)

[12]

肖莉,张韵慧.星点设计-效应面法优选南五味子的提取工艺[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(10):22-25.
Xiao L,Zhang Y H. Optimal extraction of effective constituents from *Schisandra sphenanthera* by central composite design/response surface methodology [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2010, 16(10): 22-25. (in Chinese)

[13]

Chen L,Ding L,Yu A,et al. Continuous determination of total flavonoids in *Platycladus orientalis* (L.) Franco by dynamic microwave-assisted extraction coupled with on-line derivatization and ultraviolet-visible detection [J]. Analytica Chimica Acta,2007,596(1):164-170.

[14]

蔡健,华景清,王薇,等.黄酮提取工艺研究进展[J].淮阴工学院学报,2003,12(5):82-85.
Cai J,Hua J Q,Wang W,et al. Progress in research of the extracting technology of bioflavonoids [J]. Journal of Huaiyin Institute of Technology,2003,12(5):82-85. (in Chinese)

[15]

莫开菊,程超,黄鹏,等.生姜黄酮提取纯化及结构的初步鉴定[J].食品科学,2005(9):211-215.
Mo K J,Cheng C,Huang P,et al. Study on extraction technology, purification and structural appraisal of flavonoid from ginger [J]. Food Science,2005(9):211-215. (in Chinese)

[16]

Zheng H,Hwang I,Kim S,et al. Optimization of carbohydrate-hydrolyzing enzyme aided polyphenol extraction from unripe apples [J]. Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry,2010,53(3):342-350.