

乙酰甲喹在试验性肝功能损害家兔体内的药动学研究

陆晨薇¹,李引乾¹,关永娟¹,张煜波¹,白东英^{1,2},苗小楼³,熊永洁¹

(1 西北农林科技大学 动物医学院,陕西 杨凌 712100;2 河南科技大学 动物科技学院,河南 洛阳 471003;

3 中国农业科学院 畜牧与兽药研究所,甘肃 兰州 730050)

【摘要】【目的】比较乙酰甲喹在健康和肝功能损害家兔体内的药动学特征,为临床合理用药提供资料和理论依据。【方法】将12只家兔随机均分为2组,一组为健康对照组,另一组于试验前以0.4 mL/kg剂量皮下分点注射四氯化碳,以复制肝功能损害病理模型。24 h后,对2组家兔以20 mg/kg的剂量耳缘静脉快速注射乙酰甲喹20 mg/kg,6 h内不同时间心脏采血8次,用高压液相色谱法测定乙酰甲喹血药浓度,用残数法逐只家兔拟合药-时曲线,以方差分析优选房室模型计算药动学参数。【结果】乙酰甲喹在家兔体内的药动学配置符合无吸收因素一室开放模型,其药-时曲线最佳方程为: $C_{\text{健康}} = 25.5642 e^{-0.3716t}$, $C_{\text{肝损}} = 24.3089 e^{-0.144t}$ 。与健康组家兔相比,肝功能损害组家兔药动学参数有显著变化:半衰期 $t_{1/2}$ 延长166.49%,消除速率常数 k_{el} 减小61.25%,体清除率 CL_B 减小54.95%,药-时曲线下面积增大155.87%。【结论】家兔肝功能损害后,乙酰甲喹在其体内的消除过程显著减慢,因此在肝脏损害时应相应减小乙酰甲喹的给药剂量或增大给药间隔时间。

【关键词】 乙酰甲喹;家兔;肝功能损害;药物动力学

【中图分类号】 S859.5⁺3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-9387(2008)12-0029-06

Pharmacokinetics of maquinox in rabbits with experimental hepatic injury

LU Chen-wei¹, LI Yin-qian¹, GUAN Yong-juan¹, ZHANG Yu-bo¹, BAI Dong-ying^{1,2},
MIAO Xiao-lou³, XIONG Yong-jie¹

(1 College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100, China;

2 Collge of Animal Science and Veterinary Medicine, Henan University of Science and technology, Luoyang, Henan 471003, China;

3 Lanzhou Institute of Animal and Veterinary Pharmaceutics Sciences, Chinese Academy of
Agricultural Science, Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract: 【Objective】 The study compared the pharmacokinetics of Maquinox in control (healthy rabbits) and treated (rabbits with hepatic injury) groups to provide materials and references for clinical therapy. 【Method】 12 rabbits were randomly and averagely divided into 2 groups. One was the control group, and the other one was treated with a hypodermic injection of CCl_4 (0.4 mL/kg) 24 h before the experiment for the replication of hepatic injury model. 24 h later, rabbits were treated with a rapid single-dose intravenous injection of Maquinox (20 mg/kg). The blood samples were collected from heart 8 times within 6 hours after injection. The concentrations of Maquinox in serum were detected by HPLC. 【Result】 The results showed that the disposition of Maquinox in rabbits matched with non-absorption one-com-

* [收稿日期] 2007-12-24

[基金项目] 国家“十一五”科技支撑计划项目(2006BAD04A05)

[作者简介] 陆晨薇(1981—),女,湖北宜昌人,在读硕士,主要从事兽医医药理学研究。

[通讯作者] 李引乾(1962—),男,陕西岐山人,副教授,博士,主要从事兽医医药理学与毒理学研究。

partment open model. And the optimal concentration-time equations of the 2 groups were: $C_{\text{control group}} = 25.564 2 e^{-0.371 6 t}$, $C_{\text{hepatic injury}} = 24.308 9 e^{-0.144 t}$. Compared with control group, $t_{1/2 \text{ hepatic injury}}$ prolonged by 166.49%; $k_{el \text{ hepatic injury}}$ decreased by 61.25%; $CL_B \text{ hepatic injury}$ decreased by 54.95%; AUC hepatic injury increased by 155.87%. 【Conclusion】 It can be concluded that Maquindox distributed *in vivo* abroad, and eliminated rapidly. The pharmacokinetics parameters of Maquindox in rabbit pathological model changed apparently, so it is necessary to lengthen the dosing interval or lessen the dosage of Maquindox on the pathological occasions.

Key words: Maquindox; rabbit; hepatic injury; pharmacokinetics

乙酰甲喹(Maquindox, MAQ), 又名痢菌净, 其化学名为 3-甲基-2-乙酰基喹噁啉-N-1, 4-二氧化合物, 与卡巴氧、喹乙醇、西吡氧、喹烯酮^[1-4]等同属喹噁啉-N-1, 4-二氧化合物取代衍生物, 是获农业部新药证书的一类兽用抗菌促生长原料药之一^[5]。乙酰甲喹是一种广谱、高效、低毒的抗菌药物, 对大肠杆菌、巴氏杆菌、猪霍乱沙门氏菌、鼠伤寒沙门氏菌、变形杆菌的作用较强, 对某些革兰氏阳性菌如金葡菌、链球菌等亦有抑制作用, 对猪痢疾密螺旋体的作用尤为突出^[6]。有关喹噁啉类药物中的喹乙醇、喹烯酮等在猪、鸡和鲤鱼体内的药动学研究已有报道^[7-10], 而关于乙酰甲喹的药动学研究鲜见报道。本试验在复制出家兔肝功能损害病理模型的基础上, 比较研究了乙酰甲喹在健康和肝功能损害家兔体内的药动学特征, 以期为临床合理用药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验动物 成年健康新西兰家兔 12 只, 雌雄各半, 质量 2.3~3.4 kg, 由西北农林科技大学实验动物中心提供。试验前进行临床检查, 观察 1 周。试验期间常规饲养。

1.1.2 药品和试剂 乙酰甲喹标准品, 批号: 20060320, 购于中国兽药监察所; 乙酰甲喹, 批号: 20051228, 中国农业科学院中兽医研究所药厂惠赠; 甲醇, 色谱纯, 批号: 20060402, 西安化学试剂厂生产; 四氯化碳, 批号: 20040508, 天津津东天子精细化学试剂厂; 门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 试剂盒, 批号: 20070517, 北京北化康泰临床试剂有限公司生产; 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 试剂盒, 批号: 20070517, 北京北化康泰临床试剂有限公司生产。

1.1.3 仪器 高效液相色谱仪, 125 Solvent Module 泵, C18 柱, 166 紫外检测器, Golden System 操作系统, 美国 BACKMAN 公司; SPECORD 50 紫

外分光光度计, 德国耶拿(jena)分析仪器股份公司; 80-2 离心机, 上海手术器械厂; BS-210S 型电子分析天平, 德国赛多利斯(sartorius)股份公司; QL-901 型漩涡振荡器, 其林贝尔仪器制造公司。

1.2 动物分组与肝损伤病理模型的复制

将 12 只家兔随机地均分成 2 组, A 组为健康对照组, B 组用于复制肝功能损害模型。

B 组家兔于试验前 24 h 以 0.4 mL/kg 剂量皮下分点注射四氯化碳, 注射后观察临床症状。24 h 后, 对 A、B 2 家兔组心脏采血, 分离血清, 赖氏法测定血清门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 活性, 以观察肝功能变化^[11]。试验结束后, 对 B 组家兔全部进行剖检, 取肝、肾、脾等以 100 mL/L 福尔马林固定, 石蜡切片, HE 染色, 光镜观察病理组织学变化。

1.3 给药方法与血样处理

于给药前对 A、B 2 组家兔逐只心脏采血 0.5 mL, 作为空白对照。试验家兔以 20 mg/kg 的剂量耳缘静脉快速注射乙酰甲喹注射液, 分别于给药后 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 h 对每只家兔各采血 0.5 mL。常规方法分离血清, 置 -20 ℃ 冰箱保存备用。

1.4 乙酰甲喹血药浓度测定方法的建立

1.4.1 色谱条件 采用高效液相色谱法 (HPLC) 测定血药浓度, 色谱条件: 流动相为甲醇溶液 ($V(\text{甲醇}): V(\text{蒸馏水}) = 65: 35$), 流速为 1.0 mL/min, C18 柱, 柱温为室温, 紫外检测波长 261 nm, 每次进样 10 μL 。

1.4.2 标准曲线绘制 精确称取适量乙酰甲喹, 配成质量浓度为 5, 10, 20, 40, 80, 160 $\mu\text{g/mL}$ 乙酰甲喹标准液, 分别吸取 1 mL 标准液, 加入 0.5 mL 空白血清和 3.5 mL 重蒸水, 漩涡混匀, 制成质量浓度分别为 1, 2, 4, 8, 16 和 32 $\mu\text{g/mL}$ 的样品。

取上述样品 0.5 mL 于试管中, 加入 0.5 mL 甲醇, 漩涡混合 60 s, 12 000 r/min 离心 5 min, 取 10

μL 上清液进行色谱分析。以色谱峰面积 Y 对乙酰甲嗪质量浓度 X 进行线性回归,制作标准曲线,确定线性范围。

1.4.3 回收率与精密度测定 用空白血清和乙酰甲嗪标准液分别制成相当于血清质量浓度为 1,10,30 μg/mL 的样品,添量法^[12]测定样品中的药物浓度,每个浓度平行测定 3 次,将结果带入标准曲线,计算回收率。

将同样 3 个浓度的样品,在 1 d 内重复测定 3 次,计算日内精密度和变异系数(RSD),并于一周内隔天重复测定 3 次,计算日间精密度和 RSD。

1.5 乙酰甲嗪血药浓度的测定

用 1.4.2 中建立的血清样品测定方法测定乙酰甲嗪血药浓度。

1.6 药动学分析

采用残数法^[13]对家兔逐只拟合药-时曲线,以方差分析优选房室模型^[14],计算药动学参数。

2 结果与分析

2.1 家兔肝功能损害病理模型的复制

2.1.1 临床症状与病理变化 家兔注射四氯化碳后极度不安,尖叫,肌肉抽搐,精神沉郁,呼吸急促,死亡 2 只,遂再补充 2 只。剖检全部家兔可见肝脏

边缘有出血性梗死,局部组织黄染,有的出现水肿,部分区域呈土黄色,周边组织呈暗红色,切面外翻并有水样物质流出。除个别家兔肾脏有水肿现象外,其他脏器未观察到异常变化。在光镜下可见肝脏以中央静脉为中心的大量细胞脂肪变性、坏死和出血。

2.1.2 肝功能测定结果 家兔肝功能测定结果见表 1。 t 检验表明,血清 AST、ALT 活性在 A、B 2 组间差异极显著,说明 B 组家兔肝功能受到严重损害(表 1)。

表 1 家兔肝功能的测定结果($n=6$) 赖氏单位
Table 1 Determination of hepatic functions in rabbits

项目 Item	A 组 Control Group	B 组 Treated Group
门冬氨酸氨基 转移酶 AST	73.59±29.64 A	519.04±89.27 D
丙氨酸氨基 转移酶 ALT	61.43±28.58 C	387.88±67.31 B

注:同行数据后标不同大写字母者表示差异极显著($P<0.01$)。
Note: Different capitals in the same line indicate significant difference ($P<0.01$).

2.2 乙酰甲嗪血药浓度测定方法的建立

2.2.1 乙酰甲嗪色谱图 乙酰甲嗪标准液、空白家兔血清样品和乙酰甲嗪血清样品的 HPLC 色谱图如图 1 所示。

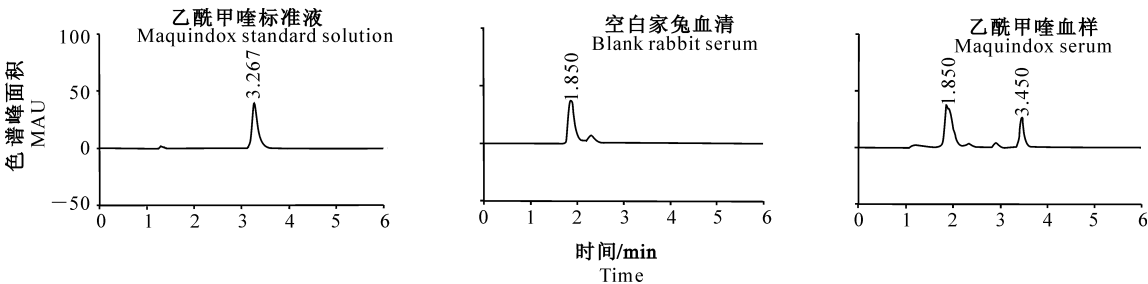


图 1 乙酰甲嗪标准液(4 μg/mL)、空白家兔血清和乙酰甲嗪血清样品(12.8 μg/mL)的 HPLC 色谱图
Fig. 1 HPLC Chromatigram of Maquinox standard solution, blank rabbit serum and Maquinox serum

由图 1 可以看出,乙酰甲嗪标准液在 3.267 min 处有色谱峰;空白家兔血清在 1.850 min 处有色谱峰,而在 3.267 min 处无色谱峰;乙酰甲嗪血清样品分别在 1.850 min 和 3.450 min 处有色谱峰,可知血清内源物质对乙酰甲嗪的测定无干扰,因此可以用该方法测定乙酰甲嗪的含量。

2.2.2 标准曲线的绘制 以色谱峰面积值 Y 对乙酰甲嗪标准液质量浓度 X 进行线性回归,得标准曲线方程为:

$Y=0.051X-0.0063;(r=0.9998,n=6)$ 。

由此可见,乙酰甲嗪质量浓度在 1~32 μg/mL

时,色谱峰面积与乙酰甲嗪质量浓度之间的线性关系良好。

2.2.3 回收率和精密度的测定 血清乙酰甲嗪回收率试验和精密度试验结果分别见表 2 和表 3。

表 2 血清中乙酰甲嗪回收率的测定结果
Table 2 Recovery of Maquinox in serum

添加质量浓度/ (μg · mL ⁻¹) Added	测定质量浓度/ (μg · mL ⁻¹) Measured	回收率/% Recovery
1	0.9603±0.0415	96.03±0.0451
10	9.6113±0.1095	96.12±0.0109
30	29.3026±0.5391	97.67±0.0180
平均值 Average	—	96.61±0.0247

表 3 血清中乙酰甲喹测定方法的精密度试验结果				
Table 3 Precision of Maquindox in serum				
添加质量浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) Added	测定质量浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) Measured	日内 RSD/% Intra-assay precision	测定质量浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) Measured	日间 RSD/% Inter-assay precision
1	0.968 4±0.036 8	3.800 1	0.960 3±0.041 5	4.701 4
10	9.611 3±0.109 5	1.139 6	9.420 7±0.274 5	2.913 8
30	30.934 4±0.422 1	1.364 5	29.302 6±0.539 1	1.839 9
平均值 Average	—	2.101 4	—	3.151 7

由表 2 和表 3 可见,乙酰甲喹的平均回收率为 96.61%,日间和日内平均 RSD 分别为 3.151 7%和 2.101 4%,均小于 5%。表明该方法可靠,无需进行浓度校正。

2.3 乙酰甲喹血药浓度的测定结果
对健康家兔和肝功能损害家兔快速静注乙酰甲喹后,不同时间测得的乙酰甲喹血药浓度分别见表 4 和表 5。

表 4 健康组家兔静脉注射乙酰甲喹注射液后的血药浓度								
Table 4 Serum concentration of MAQ in control group								
采血时间/h Post dosing hour	1 号家兔 No. 1 rabbit		2 号家兔 No. 2 rabbit		3 号家兔 No. 3 rabbit		4 号家兔 No. 4 rabbit	
	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume
0.083	27.63	23.38	21.11	18.80	25.56	28.66	26.44	24.97
0.25	24.60	21.90	19.64	17.87	24.52	27.01	21.25	23.31
0.5	20.78	19.87	16.01	16.72	22.45	24.71	20.13	21.04
1	17.86	16.35	13.53	14.53	22.14	20.69	18.05	17.13
2	8.71	11.07	11.64	10.40	18.37	14.50	12.72	11.35
3	5.25	7.50	6.96	8.73	10.94	10.16	6.57	7.53
4	4.34	5.08	5.28	6.25	7.94	7.12	5.31	4.99
6	3.26	2.33	4.30	3.56	2.87	3.50	2.16	2.19
采血时间/h Post dosing hour	5 号家兔 No. 5 rabbit		6 号家兔 No. 6 rabbit		平均值 Means			
	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume
0.083	27.67	30.52	26.78	22.34	25.87±2.50	24.78±4.28		
0.25	27.48	28.48	21.64	20.98	23.19±2.86	23.26±3.93		
0.5	25.57	25.68	20.14	19.09	20.85±3.14	21.16±3.43		
1	23.53	20.88	12.64	15.80	17.96±4.39	17.56±2.64		
2	16.36	13.80	11.26	10.83	13.18±3.56	11.99±1.71		
3	8.07	9.12	7.09	7.42	7.48±1.93	8.41±1.12		
4	5.74	6.03	4.06	5.09	5.45±1.38	5.76±0.86		
6	2.69	2.64	2.89	2.39	3.03±0.72	2.77±0.61		

表 5 肝功能损害组家兔静脉注射乙酰甲喹注射液后的血药浓度								
Table 5 Serum concentration of MAQ in rabbits with experimental hepatic injury								
采血时间/h Post dosing hour	1 号家兔 No. 1 rabbit		2 号家兔 No. 2 rabbit		3 号家兔 No. 3 rabbit		4 号家兔 No. 4 rabbit	
	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume
0.083	33.12	30.66	31.17	28.14	20.66	19.13	22.18	21.13
0.25	27.47	29.90	28.21	27.56	18.41	18.84	19.90	20.49
0.5	26.75	28.78	25.73	26.72	17.71	18.40	18.12	19.56
1	25.76	26.68	22.80	25.10	16.59	17.57	16.82	17.83
2	22.76	22.93	22.08	22.16	15.80	16.01	15.78	14.81
3	21.74	19.71	19.38	19.56	15.08	14.59	12.84	12.31
4	20.15	16.94	17.19	17.27	14.19	13.30	11.40	10.22
6	10.79	12.51	13.80	13.46	10.58	11.04	6.40	7.06

续表 5 Continued the table 5

采血时间/h Post dosing hour	5 号家兔 No. 5 rabbit		6 号家兔 No. 6 rabbit		平均值 Means	
	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume	实测值 Deter-mined volume	理论值 Calcu-lated volume
0.083	18.79	17.31	30.40	27.74	26.05±6.19	24.02±5.52
0.25	16.69	16.84	26.88	27.09	22.93±5.15	23.45±5.39
0.5	15.57	16.15	25.14	26.14	21.50±4.89	22.63±5.22
1	14.67	14.86	23.14	24.33	19.96±4.49	21.06±4.89
2	11.69	12.58	20.22	21.10	18.06±4.33	18.27±4.34
3	10.72	10.65	18.62	18.29	16.40±4.22	15.85±3.89
4	9.54	9.01	16.52	15.86	14.83±3.92	13.77±3.53
6	6.38	6.45	11.78	11.92	9.96±2.99	10.41±2.94

2.4 乙酰甲嗪在健康和肝功能损害家兔体内药动学方程的建立

根据表 4 和表 5 的结果,逐只家兔拟合的药-时曲线,经 F 检验表明均符合无吸收因素一室开放模型,其最佳方程为: $C_{\text{健康}}=25.564\ 2\ e^{-0.371\ 6\ t}$, $C_{\text{肝损}}=24.308\ 9\ e^{-0.144\ t}$ 。据此方程估算的血药浓度理论值与实测值相近,经 χ^2 检验,二者无统计学差异($P>0.05$)。

2.5 药动学参数的计算

根据药动力学模型公式,计算家兔的各种动力学参数(初始血药浓度(C_0)、半衰期($t_{1/2}$)、药-时曲线下面积(AUC)、消除速率常数(k_d)、表观分布容积(V_d)和体清除率(CL_B))。健康组和肝功能损害组家兔药动力学参数的比较见表 6。

表 6 乙酰甲嗪在家兔健康组和肝功能损害组体内的药动力学参数

Table 6 Pharmacokinetic parameters of MAQ in rabbits			
药动力学参数 Parameter	健康对照组 Control group	肝功能损害组 Group of hepatic injury	
初始血药浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) C_0	25.564 2±4.476 6 a	24.308 9±5.578 4 a	
半衰期/ (h) $t_{1/2}$	1.89 73±0.295 3 A	5.056 1±1.330 6 B	
药-时曲线下面积/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$) AUC	68.922 1±8.962 7 C	176.347 9±52.139 7 D	
消除速率常数/ (h^{-1}) k_d	0.371 6±0.049 3 A	0.144 0±0.032 5 C	
表观分布容积/ ($\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$) V_d	0.812 7±0.028 2 B	0.953 8±0.045 2 D	
体清除率/ ($\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) CL_B	0.302 8±0.047 5 E	0.136 4±0.026 9 F	

注:同行数据标不同大写字母者表示差异极显著($P<0.01$),标相同小写字母者表示差异不显著($P>0.05$)。

Note: Different Capitals in the same line indicate significant difference ($P<0.01$), and the same letters mean there are no significant differences ($P>0.05$).

从表 6 可以看出,除初始血药浓度外,肝功能损害组家兔和对照组家兔的其他药动学参数均有显著性差异,提示家兔肝功能受损后,乙酰甲嗪在家兔体内的药动力学过程发生了显著变化。

3 讨论

3.1 病理模型的复制

四氯化碳是一种肝脏毒物,常用于复制肝功能损害的动物模型^[15]。本试验中,对家兔以 0.4 mL/kg 剂量皮下注射四氯化碳后,根据临床症状、肝功能测定结果、病理学剖检变化以及组织学变化可知,成功地复制了家兔肝功能损害病理模型。

3.2 乙酰甲嗪浓度的测定方法

本试验采用高效液相色谱法,以甲醇-水(体积比 65:35)为流动相,C18 柱为固定相,检测波长为 261 nm,回收率和精密度试验表明,平均回收率为 96.61%,日内、日间 RSD 均小于 5%,乙酰甲嗪质量浓度为 1~32 $\mu\text{g/mL}$ 时,色谱峰面积与其标准液质量浓度线性关系良好($r=0.9\ 998,n=6$)。由此可见,该方法简单、快速、准确、灵敏度高,可用于血清样品中乙酰甲嗪含量的测定,为研究其在家兔体内的药动力学研究提供了可靠保证。

3.3 肝功能损害对乙酰甲嗪药动力学参数的影响

本研究结果表明,乙酰甲嗪在健康家兔和肝功能损害模型家兔体内的药动力学配置均符合无吸收因素一室开放模型,健康组家兔的药-时曲线最佳方程为: $C_{\text{健康}}=25.564\ 2e^{-0.371\ 6\ t}$;肝功能损害模型家兔的药-时曲线最佳方程为: $C_{\text{肝损}}=24.308\ 9e^{-0.144\ t}$ 。本研究中,在给药剂量和给药途径相同的情况下,当肝功能受到损害后,乙酰甲嗪的药动力学过程发生了显著变化,其中半衰期 $t_{1/2}$ 增加近 3 h,说明肝功能损害后乙酰甲嗪在家兔体内的消除显著变慢,其他参数也都程度不同地发生了改变,可能因为肝脏是药物代谢的主要器官,肝脏功能受损后,其药酶的活性

受到影响,以致对乙酰甲喹的代谢减缓所致。

[参考文献]

[1] 曹光辛,刘 强. 卡巴多在肉仔鸡日粮中的应用 [J]. 中国家禽,2002,22(1):26.
Cao G X, Liu Q. The application of Carbadox in broiler diet [J]. China Poultry,2002,2(1):26. (in Chinese)

[2] Wollenberger L, Halling-Sorensen B, Kusk K O. Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna* [J]. Chemosphere,2000,40:723-730.

[3] Ivana S, Miloslav K. Determination of cyadox and its metabolites in plasma by adsorptive voltammetry [J]. Talanta,1988,35(10):816-818.

[4] 刘 虹,胡建民. 饲料添加新药喹烯酮应用的研究进展 [J]. 江西饲料,2007(1):10-12.
Liu H, Hu J M. The research progress on the application of Quinocetone as a new feed additive [J]. Jiangxi Feed,2007(1):10-12. (in Chinese)

[5] 崔效亮,薛克友,王玉莲,等. 我国兽药研发的现状及发展趋势 [J]. 中国兽药杂志,2005,39(7):16-19.
Cui X L, Xue K Y, Wang Y L, et al. Status quo and trend of studies and development on veterinary drugs [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug,2005,39(7):16-19. (in Chinese)

[6] 陈杖榴. 兽医药理学 [M]. 2 版. 北京:中国农业出版社,2002.
Chen Z L. Veterinary pharmacology [M]. 2nd Edition, Beijing: China Agriculture Press,2002. (in Chinese)

[7] 艾晓辉,陈正望,张春光,等. 喹乙醇在鲤体内的药物代谢动力学及组织浓度 [J]. 水生生物学报,2003,27(3):273-277.
Ai X H, Chen Z W, Zhang C G, et al. Studies on pharmacokinetics and tissue concentration of Olaquinox in common carps [J]. Acta Hydrobiologica Sinica,2003,27(3):273-277. (in Chinese)

[8] 朱柱振,陈杖榴,冯淇辉. 喹乙醇在鸡体内的药物动力学及组织浓度研究 [J]. 畜牧兽医学报,1993,24(3):258-264.
Zhu Z Z, Chen Z L, Feng Q H. Studies on pharmacokinetics and tissue concentration of Olaquinox in chicken [J]. Acta Veterinaria Et Zootechnica Sinica,1993,24(3):258-264. (in Chinese)

[9] 李剑勇,李金善,徐忠赞,等. 喹烯酮在猪、鸡体内的药代动力学研究 [J]. 畜牧兽医学报,2002,34(1):94-97.
Li J Y, Li J S, Xu Z Z, et al. Studies on the pharmacokinetics of Quinocetone in pigs and chickens [J]. Acta Veterinaria Et Zootechnica Sinica,2002,34(1):94-97. (in Chinese)

[10] 田嘉铭,梁晚枫. 猪血液中¹⁴C 标记喹烯酮的测定及药代动力学研究 [J]. 黑龙江畜牧兽医,2005(11):72-73.
Tian J M, Liang W F. Studies on Pharmacokinetics of Quinocetone Labelled by ¹⁴C in pig plasma [J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine,2005(11):72-73. (in Chinese)

[11] 张彦明,贾靖国,刘安典. 动物性食品卫生检验技术 [M]. 西安:西北大学出版社,1994.
Zhang Y M, Jia J G, Liu A D. Animal food hygiene testing technology [M]. Xi'an: Northwest University Press,1994. (in Chinese)

[12] 张元沛. 药理学实验 [M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,1996.
Zhang Y P. Pharmacological experimentation [M]. 2nd Edition. Beijing: Sanitary and Anti-Epidemic Station, 1996. (in Chinese)

[13] 袁 进,石 磊,赵树进. 基于 Excel 求解静脉注射给药隔室模型参数及药动学参数 [J]. 中国药师,2007,10(2):161-163.
Yuan J, Shi L, Zhao S J. Calculation of pharmacokinetic parameters and compartment model's parameters by intravenous injection based on excel function [J]. China Pharmacist, 2007,10(2):161-163. (in Chinese)

[14] 曾衍霖. 药物代谢动力学中的第二个计算问题——原始数据的权重与线性数学模型中房室数的确定 [J]. 药学报,1980,15(9):574.
Zeng Y L. The second calculational issue——weight of the original data and the validation of the compartment number in linear mathematics models [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 1980,15(9):574. (in Chinese)

[15] 徐叔云,卞如濂,陈 修. 药理试验方法学 [M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2003.
Xu S Y, Bian R L, Chen X. Methodology of pharmacological experiment [M]. 3rd Edition. Beijing: Sanitary and Anti-Epidemic Station,2003. (in Chinese)