

诺氟沙星在中华鳖体内的药代动力学研究

陈文银

(上海水产大学渔业学院, 200090)

印春华

(复旦大学生命科学学院, 上海 200433)

摘要 用反相高效液相色谱法测定了中华鳖(*Trionyx sinensis*)口服诺氟沙星后体内的血液浓度, 结果显示, 其口服给药的血药浓度时间曲线符合单室模型一级吸收。其主要药代动力学参数为: 吸收半衰期为 2.30 h, 时滞为 0.14 h, 达峰时间为 4.58h, 峰浓度为 3.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 消除半衰期为 4.24h, 统计矩分析其平均滞留时间(MRT)为 10.66 h。研究表明, 口服诺氟沙星在甲鱼体内能维持较长的有效时间。

关键词 中华鳖, 诺氟沙星, 药代动力学

诺氟沙星是一种常用的喹诺酮类抗菌药物[王金生 1985], 以其抗菌作用强, 价格便宜, 疗效好为特点, 已被广泛应用于中华鳖养殖中病菌的防治。为了进一步了解中华鳖口服诺氟沙星后的体内行为, 笔者进行了本课题的研究, 以供实际给药时参考。

1 材料与方法

1.1 材料

健康中华鳖: 体重(100 ± 20) g, 由上海市南汇县祝桥中华鳖养殖场提供。

诺氟沙星原料: 江苏泰兴制药厂提供, 批号为 960921。

诺氟沙星标准品: 江苏泰兴制药厂提供, 纯度为 99.68%。

试剂: 甲醇, HPLC 级; 其它试剂为 AR 级。

磷酸盐缓冲液: 称取 6.7 g 磷酸二氢钾, 加入 2.8 mL 磷酸, 用水稀释至 1 000 mL。

诺氟沙星标准溶液($250 \mu\text{g}/\text{mL}$): 精密称取诺氟沙星标准品 25.0 mg 置 100 mL 量瓶中, 用 0.01 mol/L 的氢氧化钠溶液溶解并稀释至刻度, 置冰箱中保存。

1.2 色谱条件

SHIMADZU LC-10A 型高效液相色谱仪。色谱柱: SHIM-PACK ODS C_{18} 分析柱及 C_{18} 预柱。流动相: 甲醇、磷酸盐缓冲液与 0.5 mol/L 四丁基溴化铵之比为 25:75:4。流速: 0.8 mL/min。检测波长: 280 nm。检测灵敏度: 0.01 AUFS。进样量: 20 μL [许丹科等 1990, 何跃生等 1990, Ingrid 1987]。

1.3 给药及血样处理

取诺氟沙星原料,用1%CMC-Na溶液配制成5 mg/mL的混悬液,用于给药。

取健康中华鳖60只,禁食12h,随机分成10组,每组6只,分别口服灌胃,每100g体重给予诺氟沙星5mg,于给药后0.167、0.5、1.0、1.5、2、4、6、8、12和24h颈静脉取血2mL,离心分离血浆,每一时间点各取一组动物。

准确吸取0.5mL血浆于具塞离心管中,加二氯甲烷提取三次,每次3mL,以3000 r/min离心5min,合并有机层,然后加入0.085%磷酸液1mL回提,漩涡振摇1min,3000 r/min离心5min,取上层酸液20 μ L进样。

1.4 药代动力学参数计算及分析

将给药后各时间点的血药浓度数据输入微机,按张文贵等[1988]的3P87实用药代动力学程序,进行模型嵌合和参数计算。

2 结果与讨论

2.1 体内血药浓度测定结果

口服给予诺氟沙星的中华鳖,在给药后不同时间测得的平均血药浓度和由3P87程序进行线性拟合得到的估算值见表1。

表1 中华鳖口服诺氟沙星混悬液后的血药浓度
Table 1 Time courses of average plasma level in *Trionyx sinensis*
following orally administration of norfloxacin

时间(h)	0.167	0.5	1	1.5	2	4	6	8	12	24
实测值	0.22	0.76	1.32	1.85	2.01	4.09	2.96	2.52	1.63	0.44
估算值	0.052	0.67	1.43	2.02	2.46	3.24	3.24	2.71	1.71	0.29

2.2 模型辨别与体内药代动力学分析

用3P87药代动力学程序进行数据处理,分别进行开放型单室、二室模型嵌合得知:诺氟沙星混悬液口服灌胃给药,在中华鳖体内过程用单室模型一级吸收来描述更合适,单室模型血药浓度模拟值与实验测定值较为接近,故口服给药途径的体内过程很好地符合开放型单室模型。

用单室模型一级吸收来计算体内药代动力学参数,通过血药浓度均值—时间实测值,由3P87程序处理获得药代动力学参数(表2)和统计矩分析的参数(表3)。

以上药代动力学参数解析结果表明:中华鳖口服诺氟沙星的吸收半衰期为2.30h,时滞为0.14h,达峰时间为4.58h,峰浓度为3.27 μ g/mL,消除半衰期为4.24h,统计矩分析其平均滞留时间为10.66h,在给药24h后,仍能测到体内的血药浓度。研究表明,中华鳖口服给予诺氟沙星后,在体内的滞留时间较长,这可能与口服的表观分布容积较大有关。

表 2 诺氟沙星口服给药估算的药代动力学参数

Table 2 Estimated pharmacokinetic parameters of norfloxacin

参数	因子 ($\mu\text{g/mL}$)	消除 速率常数 ($1/\text{h}$)	吸收 速率常数 ($1/\text{h}$)	时滞 (h)	吸收 半衰期 (h)	消除 半衰期 (h)	达峰 时间 (h)	峰 浓度 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	消除率 ($\text{mg/kg/h}\cdot$ ($\mu\text{g/mL}$))	分布容积 ($\text{mg/kg}/$ ($\mu\text{g/mL}$))
参数值	14.8	0.16	0.30	0.14	2.30	4.24	4.58	3.27	41.37	1.21	7.39
标准误	2.48	0.01	0.03	0.14							

AUC: 血药浓度—时间曲线下面积

表 3 诺氟沙星口服给药统计矩分析的药代动力学参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters of statistical moment algorithm for norfloxacin ($\text{Area}_{0-\infty}$)

血药浓度—时间曲线下面积 ($(\mu\text{g/mL})\cdot\text{h}$)	平均滞留时间 (h)	平均滞留时间的方差 ($\text{h}\cdot\text{h}$)
46.25	10.66	81.74

2.3 诺氟沙星在中华鳖养殖疾病防治中的应用

诺氟沙星在抗菌机理上与其它抗菌药的作用点不同,其作用点在细菌的 DNA 促旋酶,使细菌 DNA 曲旋状开裂。DNA 促旋酶对 DNA 的复制、转录和重组等各个阶段均起重要作用,是细菌生存的必要条件。诺氟沙星能抑制 DNA 促旋酶的上述功能,且抗菌谱广,尤其对革兰氏阴性菌,如绿脓杆菌、大肠杆菌、变性杆菌、假单胞菌和产气单胞菌等有高度的抗菌活性,其最低抑菌浓度 MIC 为 $1.56 \mu\text{g/L}$,远较其它常用的抗革兰氏阴性菌药物为低。本试验结果表明,口服诺氟沙星吸收迅速,达峰时间为 4.58 h。另外,诺氟沙星在体内组织分布良好,可渗入各种渗出液中,也可渗入疮液中,在体内不被代谢,80%~90%以原形由尿中排泄,连续给药无蓄积作用。

在中华鳖养殖生产过程中,诺氟沙星主要用于防治中华鳖细菌性败血症、红脖子病、红底板病、腐皮病和疔疮病。表 3 试验结果表明,诺氟沙星在中华鳖体内的滞留时间很长,每 100 g 中华鳖口服 5 mg 诺氟沙星,24 h 后血药浓度仍可达到 $0.44 \mu\text{g/mL}$,口服每天给药一次,即可治疗细菌感染,而目前生产上中华鳖疾病防治,诺氟沙星每天的给药量每 100 g 中华鳖加 2~4 mg,上午 8:00、下午 5:00 分两次投喂。温室中中华鳖的摄食,经过长时间的驯化形成早、晚两个摄食高峰,就个体而言,每昼夜只有一次较强的摄食。因此,这种给药方式是合理的。

参 考 文 献

- 王金生. 1985. 氟哌酸——一种新型喹诺酮类抗菌素. 国外药学——抗生素分册, 6(6):446.
 许丹科, 袁倚盛, 屠锡德. 1990. 反相离子对色谱法测定人血中氟哌酸. 药物分析杂志, 10(5):265.
 何跃生, 路红莉, 何绍雄. 1990. 氟哌酸注射液和胶囊剂在家兔体内的药代动力学研究. 中国医药工业杂志, 21(11):494.
 张文贵, 杨友春, 汤仲明等. 1988. 3P87 实用药代动力学计算程序. 中国药理学通讯, 5(1):19.
 Ingrid N E. 1987. Assay of ciprofloxacin and norfloxacin in serum and urine by high performance liquid chromatography. J Chromatog, 416:207.

PHARMACOKINETIC STUDIES ON NORFLOXACIN IN *TRIONYX SINENSIS*

CHEN Wen-Ying

(Fisheries College, Shanghai Fisheries University, 200090)

YIN Chun-Hua

(College of Life Science, Fudan University, Shanghai 200433)

ABSTRACT The pharmacokinetics of norfloxacin in turtles, *Trionyx sinensis* was reported. The plasma levels of norfloxacin were determined by HPLC. The plasma level-time profile conformed to the one-compartment open model with first order absorption and lag time. The main pharmacokinetic parameters of norfloxacin were: $t_{1/2}(ka)$ 2.30h, lag time 0.14h, T_{peak} 4.58h, C_{max} 3.27 μ g/ml, $t_{1/2}(ke)$ 4.24h, MRT 10.66h. The results showed that norfloxacin was retained in turtles bodies for longer periods of time following oral administration.

KEYWORDS *Trionyx sinensis*, Norfloxacin, Pharmacokinetics

欢迎订阅《上海水产大学学报》

本刊为便利国内外各界读者订阅,自 1996 年起,在加强印刷、出版计划性的同时,拓宽发行渠道。兹敬告有关事项如下:

一、国内 参加高等学校非邮发学报联合征订。由北京市首都医科大学期刊社(北京市右安门外西头条 10 号,邮编 100054)承办。欲预订本刊的订户可向该社联系。今后,编辑部仍将尽可能满足读者对本刊存留的刊期不连续、部分过刊的零星补配需要。

二、国外 本刊已委托中国出版对外贸易总公司(China International Press Trading Corporation)国外总发行。其通讯处为北京 782 信箱(P.O.Box 782, Beijing)。请订户按该公司规定的预订日期与要求办妥订阅手续。

三、本刊系高校综合版学报。为适应处于新时期中社会与学校发展的需要,刊载文章的栏目与范围已相应扩大,欢迎读者们来电或来函垂询。本刊接受外单位作者来稿。

四、本刊为季刊,公开发行。国内统一刊号:CN31-1613/S;国际标准刊号:ISSN 1004-7271。联系地址:上海市军工路 334 号第 38 号信箱;邮编:200090;电话:021-65432965 或 65431090 转 892。本刊国内每年定价 24.00 元。

编辑部

1997.10