

文章编号: 1000-0615(2003)06-0582-08

环丙沙星在鲤体内吸收、代谢和生物利用度

杨雨辉¹, 佟恒敏², 卢彤岩¹, 赵吉伟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 150076;

2. 东北农业大学动物医学院, 黑龙江 哈尔滨 150030)

摘要:为评价环丙沙星在水生动物疾病防治上的应用,按 $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量分别给鲤静注乳酸环丙沙星水溶液、口服乳酸环丙沙星水溶液、口服乳酸环丙沙星饲料糊。用高效液相色谱测定血浆中药物浓度,用 MCPKP 药代动力学程序处理药时数据,口服乳酸环丙沙星水溶液和口服乳酸环丙沙星饲料糊的生物利用度分别为 10.25% 和 6.22%。静注给药的药时数据符合无吸收三室开放模型,主要药物代谢动力学的参数如下: $t_{1/2\alpha} = 0.16\text{h}$ 、 $t_{1/2\pi} = 0.86\text{h}$ 、 $t_{1/2\beta} = 16.47\text{h}$ 、 $V_1 = 0.10\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、 $V_b = 3.03\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、 $Cl_b = 0.12\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,环丙沙星在鲤体内分布广泛,排泄较慢;口服乳酸环丙沙星水溶液、口服乳酸环丙沙星饲料糊的药时数据均符合具有一个滞后时间的一级吸收二室开放模型;口服乳酸环丙沙星水溶液的主要药物代谢动力学的参数为: $t_{1/2\alpha} = 0.31\text{h}$ 、 $t_{1/2\beta} = 6.47\text{h}$ 、 $C_{\max} = 2.14\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $T_{\max} = 0.44\text{h}$;口服乳酸环丙沙星饲料糊的主要药物代谢动力学的参数为: $t_{1/2\alpha} = 0.53\text{h}$ 、 $t_{1/2\beta} = 14.47\text{h}$ 、 $C_{\max} = 0.70\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $T_{\max} = 1.10\text{h}$,说明鲤口服乳酸环丙沙星水溶液后吸收该药的速度比口服乳酸环丙沙星饲料糊快。从该药的生物利用度结果看,由于环丙沙星在鲤体内的吸收利用程度较低,所以应用该药治疗鲤的细菌感染是不可取的。

关键词:环丙沙星;鲤;生物利用度;药物代谢动力学**中图分类号:** S941 **文献标识码:** AAbsorbing, elimination and bioavailability of
ciprofloxacin lactate in *Cyprinus carpio*YANG Yu-hui¹, TONG Heng-min², LU Tong-yan¹, ZHAO Ji-wei¹

(1. Heilongjiang River Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Harbin 150076, China;

2. College of Veterinary Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: The pharmacokinetics of ciprofloxacin lactate following intravenous (IV), oral administration of ciprofloxacin lactate solution and oral administration of ciprofloxacin lactate mixed diet at $10.0\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ body weight have investigated in healthy carps. The plasma drug concentrations were determined by HPLC. The data were analyzed by MCPKP software. The bioavailability of oral administration of ciprofloxacin lactate solution and oral administration of ciprofloxacin lactate mixed diet is 10.25% and 6.22% respectively. The data were described by the three compartment open model after IV. Following IV administration, ciprofloxacin lactate was well-distributed and slowly eliminated. The main pharmacokinetic parameters were as follows: $t_{1/2\alpha} = 0.16\text{h}$ 、 $t_{1/2\pi} = 0.86\text{h}$ 、 $t_{1/2\beta} = 16.47\text{h}$ 、 $V_1 = 0.10\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、 $V_b = 3.03\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、 $Cl_b = 0.12\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. The data were

收稿日期: 2003-01-20**资助项目:** 中国水产科学研究院基金项目(2001-2-6)**作者简介:** 杨雨辉(1971-), 黑龙江绥化人, 助理研究员, 在职博士生, 主要从事水生动物疾病研究。Tel: 0451-4607274, E-mail:

yanguniverse@sina.com

described by the two compartments open model with a lagtime after oral administration of ciprofloxacin lactate solution and oral administration of ciprofloxacin lactate mixed diet. The absorbing rate of ciprofloxacin lactate is higher after oral administration of ciprofloxacin lactate solution than oral administration of ciprofloxacin lactate mixed diet. The main pharmacokinetic parameters were after oral administration of ciprofloxacin lactate solution as follows: $t_{1/2\alpha} = 0.31\text{h}$ 、 $t_{1/2\beta} = 6.47\text{h}$ 、 $C_{\max} = 2.14\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $T_{\max} = 0.44\text{h}$. The main pharmacokinetic parameters were after oral administration of ciprofloxacin lactate mixed diet as follows: $t_{1/2\alpha} = 0.53\text{h}$ 、 $t_{1/2\beta} = 14.47\text{h}$ 、 $C_{\max} = 0.70\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $T_{\max} = 1.10\text{h}$. As result of the low bioavailability, it is unsuitable to use ciprofloxacin to cure the bacterial infection of carp.

Key words: ciprofloxacin; *Cyprinus carpio*; bioavailability; pharmacokinetics

环丙沙星(ciprofloxacin)又名环丙氟哌酸,属于化学合成的氟喹诺酮类(fluoroquinolones)抗菌药物,具有抗菌活性强、抗菌谱广、口服给药生物利用度高、动物体内分布广且不易产生耐药性等优点,现已被广泛应用于人医和兽医的临床实践。借鉴该药对人和畜禽疾病的防治经验,环丙沙星也被应用于水生动物的疾病防治^[1],但其药代动力的特征是否适合水生动物,而且,其在水生动物疾病防治中的应用是否会干扰人类疾病的治疗还都值得探讨。研究证明,不同动物口服环丙沙星的生物利用度存在很大差异^[2-5],蒋志伟^[6]等报道了鲫以 $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量口服盐酸环丙沙星后,药物在动物体内的代谢动力学特征,结果表明 AUC 仅为 $2.16\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,而人体口服 500mg 环丙沙星片剂后(相当于口服 $8\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 左右的剂量)AUC 为 $9.534\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ^[7]。虽然,实验条件和对象存在差异,但这些结果却可能暗示着水生动物口服该药的生物利用度远远低于人类应用该药的生物利用度,所以,即使不考虑该药在水生动物疾病防治中被禁用的原因,环丙沙星应用于水生动物疾病防治的科学性也值得进一步研究。本研究对鲤口服乳酸环丙沙星水溶液和口服添加乳酸环丙沙星饲料糊的吸收、代谢和生物利用度进行了研究,旨在模拟水生动物给药方式,评价该药在水生动物疾病防治上应用的科学性。

1 材料与方法

1.1 试剂及药品

乳酸环丙沙星原粉,含量 98.5%,批号 010914,浙江新昌县康乐兽药有限公司生产。乳酸环丙沙星标准品,含量 99.6%,批号 H081101,中国兽药监察所提供。乙腈和甲醇为色谱纯试剂,其他试剂均为分析纯试剂。

1.2 实验鱼及饲养管理

实验用鲤(*Cyprinus carpio* L.)鱼种由黑龙江水产研究所良种试验场提供,选择体质健壮,体重(150 ± 20)g,在室内暂养 1 周,每天按鱼体重的 2% 投喂饲料,水温保持在 $18 \sim 22^\circ\text{C}$,临床观察无异常的用作实验,实验前 24h 停止投喂饲料,试验期间不投喂饲料。

1.3 药物的配制

1.3.1 乳酸环丙沙星水溶液的配制

将乳酸环丙沙星用双重纯化水溶解成 $7.5\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的水溶液,流通蒸汽灭菌后,供静注和口服乳酸环丙沙星水溶液使用。

1.3.2 乳酸环丙沙星饲料糊的配制

0.75g 乳酸环丙沙星原粉用饲料糊定容至 100mL (饲料糊调制,25g 鱼用饲料加入 100mL 纯化水用流通蒸汽灭菌 20min 后备用),供口服乳酸环丙沙星饲料糊使用。

1.3.3 乳酸环丙沙星提取液的配制

0.1 mol·L⁻¹的磷酸溶液(pH 12),取 85%磷酸 6mL 用三重纯化水稀释至 1 000mL,用 5% NaOH 调 pH 至 12。

1.4 给药及试样的采集

1.4.1 静注给药

按照 Martinsen 等^[8]的方法略做改进,注射剂量为 10mg·kg⁻¹,注射部位通过注射前回抽尾静脉血的方法进行确定。如果在注射过程中,针头改变了位置,则废弃此鱼。分别于静注乳酸环丙沙星后 0.017、0.5、1、2、3、4、6、8、12、18、24、48、72 和 120h 从尾部静脉采血 2mL,置于含有 1%肝素钠的离心管中,混匀,10 000r·min⁻¹离心 5min,分离血浆,于 -20℃冰箱中保存待测。每个时间点采 5 尾鱼。

1.4.2 口服给药

用塑料软管强制灌入鲤的食道,剂量为 10mg·kg⁻¹。口服乳酸环丙沙星水溶液于给药后 0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、12、18、24、48、72 和 120h 取样,口服乳酸环丙沙星饲料糊于给药后 0.5、1、2、3、4、6、8、12、18、24、48、72 和 120h 取样,每个时间点采 5 尾鱼。血浆分离方法同静注给药。

1.5 仪器及色谱条件

474 荧光检测器和具有柱温箱的高效液相色谱仪(Waters,美国)。色谱柱,Waters 的 C₁₈反相柱 3.9mm×150mm;柱温,25℃;流动相,甲醇:水=160:840(V/V)(1000mL 流动相中加入四丁基溴化铵 2.7g,并用 85%磷酸调 pH 至 3.0);流速,1.0mL·min⁻¹;荧光检测器检测波长,激发波长和发射波长分别为 278nm、465nm。

1.6 血浆样品预处理

准确吸取 0.5mL 血浆置于具塞的 5mL 离心管中,加入 2mL 乙腈,旋涡混旋 2min,4 000r·min⁻¹离心 2min,吸取全部上清液置于另一 10mL 试管中。沉淀加入 0.1mol·L⁻¹的磷酸溶液(pH12)0.5mL,旋涡混旋 2min,然后再加入 2mL 乙腈,旋涡混旋 2min,12 000 r·min⁻¹离心 5min,吸取全部上清液与第一次吸出的上清液混合,在 70℃水浴中氮气吹干,用 0.5mL 流动相溶解,经 0.45μm 的一次性针式滤器过滤,取 10μL 在 HPLC 上测定。

1.7 标准曲线的绘制

本实验采用外标法进行试样的定量。准确称取 0.0100g 干燥衡重的乳酸环丙沙星标准品,用棕色容量瓶定容至 100mL,置于 4℃冰箱中保存备用。将乳酸环丙沙星母液,按 0.01、0.05、0.10、0.25、0.50、1.00、2.5、4.00μg·mL⁻¹的质量浓度,加入到 8 个棕色的 10mL 容量瓶中,然后用流动相稀释至 10mL,取 10μL 在 HPLC 上测定,以峰面积为横坐标,药物浓度为纵坐标做标准曲线,用加权最小二乘法求出回归方程和相关系数。

1.8 回收率及方法精密度的测定

1.8.1 回收率的测定

取浓度为 0.50、5.00、25.00μg·mL⁻¹乳酸环丙沙星标准液 50μL 加入空白血浆 0.45mL,按“1.6 血浆样品预处理”方法处理后,进行测定,每个药物浓度做 4 次重复,获得各样品的峰面积,再按标准曲线回归方程,计算乳酸环丙沙星的浓度,并与原来的加入量比较计算,回收率(%)=预处理后样品的量/原来加入量×100。

1.8.2 批内、批间变异系数的测定

按照回收率测定的药物添加办法,取乳酸环丙沙星终浓度为 1μg·mL⁻¹的血浆样品,按“1.6 血浆样

品预处理”方法处理后,进行 HPLC 的测定,共做 4 个批次,每批次 5 个重复,求出每批内和批次间的峰面积的平均值和标准差,即可求得变异系数。

1.8.3 日内、日间变异系数的测定

将乳酸环丙沙星终浓度为 $1\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的血浆样品处理好后,每日上午、下午分别进行测定,连续测定 8d,求出日内和日间测定相同样品的测定值的平均值和标准差,即可求得变异系数。

1.9 数据处理

药时数据用 MCPKP 药物代谢动力学参数程序计算,测定药物的生物利用度,一般以同剂量的药物静脉注射进行比较,并以药物静脉注射后全身可利用率为 100% 作标准,公式为:生物利用度(F) = $(\text{AUC})_{\text{oral}}/(\text{AUC})_{\text{iv}} \times 100\%$ 。

2 结果

2.1 乳酸环丙沙星的色谱行为

在上述条件下,乳酸环丙沙星保留 5.5min 左右,与血浆中的杂峰分离良好(图 1~图 3)。

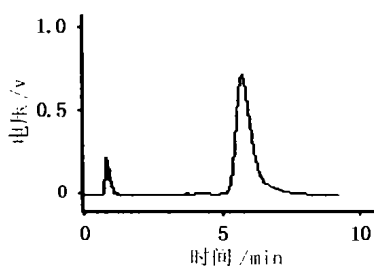


图 1 乳酸环丙沙星标准品的色谱图
Fig.1 Chromatograms of ciprofloxacin

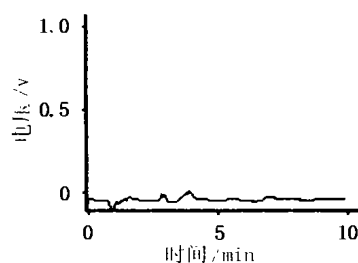


图 2 空白鲤血浆的色谱图
Fig.2 Chromatograms of extracts from carp plasma

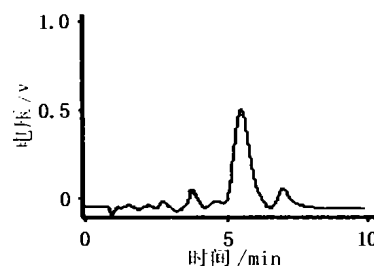


图 3 给药后鲤血浆的色谱图
Fig.3 Chromatograms of extracts from carp plasma with ciprofloxacin

2.2 线性范围和最低检测限

乳酸环丙沙星在 $0.01 \sim 4\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好($R = 0.9953$)。如果被测血样的药物浓度大于线性范围的上限,则用流动相稀释被测样品再进行测定。以引起 3 倍基线噪音的药量为最低检测限,本方法的最低检测限为 $0.01\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.3 回收率与方法精密度

本法各浓度的回收率均在 80% 以上。批内、批间、日内、日间变异系数均在 10% 以内,可满足乳酸环丙沙星药物代谢动力学的研究要求。

2.4 不同方式口服乳酸环丙沙星的生物利用度

口服乳酸环丙沙星水溶液的生物利用度为 10.25%,口服乳酸环丙沙星饲料糊的生物利用度为 6.22%。

2.5 不同给药途径下的药物代谢动力学

鲤单剂量静注、口服乳酸环丙沙星水溶液、口服乳酸环丙沙星饲料糊后,不同时间血药浓度的实测值和理论值见图 4~图 6。计算机处理血药浓度-时间数据表明,静注给药的药物动力学最佳数学模型为无吸收的三室开放模型($R = 0.9998$),即血药浓度与时间的关系可用下列方程表达式: $C = Pe^{-\alpha t} +$

$A^{-\alpha t} + B^{-\beta t}$ 。口服乳酸环丙沙星水溶液、口服乳酸环丙沙星饲料糊的药物代谢动力学最佳模型为具有一个滞后时间的一级吸收二室开放模型,相关系数(R)分别为0.9874、0.9927。可用下列方程式 $C = Ae^{-\alpha(t-t_0)} + Be^{-\beta(t-t_0)} - (A+B)e^{-ka(t-t_0)}$ 表示。静注、口服乳酸环丙沙星水溶液及口服乳酸环丙沙星饲料糊的药物代谢动力学参数见表1。

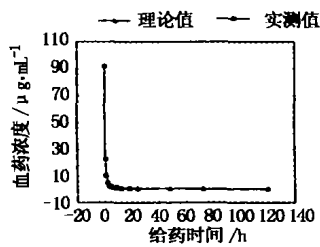


图4 静注给药后环丙沙星的药时曲线

Fig.4 The curve of drug-time of ciprofloxacin after injection of vein

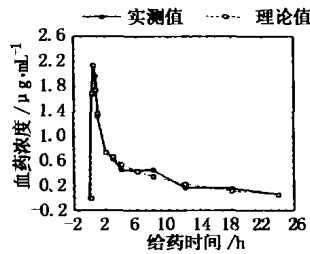


图5 口服环丙沙星水溶液后的药时曲线

Fig.5 The curve of drug-time of ciprofloxacin after oral ciprofloxacin lactate solution

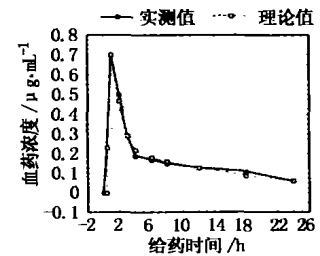


图6 口服环丙沙星的饲料糊后的药时曲线

Fig.6 The curve of drug-time of Ciprofloxacin after oral ciprofloxacin lactate mixed diet

纵坐标:血液浓度 plasma drug concentration; 横坐标:给药后时间 time after injection

实测值:experimental value; 理论值:theoretical value

3 讨论

3.1 静注给药的药动学特征

健康鲤静注乳酸环丙沙星($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)后,最佳的药物代谢动力学模型为无吸收三室开放模型,乳酸环丙沙星在鲤体内静注后具有两个分布相,其中浅室分布迅速,分布半衰期($t_{1/2\alpha}$)为0.16h;深室分布较慢,分布半衰期($t_{1/2\beta}$)为0.86h;中央室表观分布容积为 $0.10 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$,表观分布容积为 $3.03 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$;表明乳酸环丙沙星在鲤体内分布广泛,组织中的药物浓度高。环丙沙星在其他动物体内代谢亦可见相似的特征,但存在着一定的种属差异,如鼠、兔、犬^[9-11]的表观分布容积分别为 4.60 、 4.13 、 $2.96 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$,猪、马、牛^[3,4]的表观分布容积分别为 3.83 、 3.45 、 $2.5 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$,山羊^[12]、绵羊^[13]、鸡^[5]的表观分布容积分别为 3.31 、 1.89 、 $1.13 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。药物在动物组织中的分布程度主要由3个因素决定,药物与血清蛋白结合的程度、毛细血管的通透性以及组织与药物的结合能力,这些因素在不同动物存在着差异,所以同一药物在不同动物体内的表观分布容积不同。环丙沙星静注给药后在鲤体内的消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为16.47h,该时间短于该药在中华绒螯蟹体内的消除半衰期(40.34 h)^[14],但比现在报道的其他动物的消除半衰期均长,如鼠(3.30 h)^[9]、兔(1.63 h)^[10]、犬(2.56 h)^[11]、猪(3.15 h)^[3]、马(2.63 h)^[4]、牛(2.44 h)^[3]、山羊(1.46 h)^[12]、绵羊(1.20 h)^[13]、鸡(9.01 h)^[5]。对该药在不同动物体内消除半衰期的差异,杨先乐等^[14]认为是由于不同动物对药物进行排泄的机制不同,如中华绒螯蟹是较低等的动物主要是通过蟹角腺和肝胰腺对药物进行排泄或降解,而鱼类是通过肾脏和呼吸器官(如鳃、鳃上腺、肺等)等进行扩散消除,哺乳动物还可通过肾脏的主动运转予以消除,因而药物在不同动物体内消除半衰期不同,笔者对此持有相同的观点。环丙沙星在鲤体内具有较长消除半衰期这一结果表明该药在鲤体内清除较慢,可能导致该药在组织内的药物残留时间较长。Nouws等^[15]报道环丙沙星在鲤体内的主要药动学参数: V_d 为 $3.08 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $t_{1/2\beta}$ 为14h,这与本实验的结果基本相似,但也存在着一定的差异,其原因可能与动物的品种及采所用的药动学模型有关,本研究分析血药浓度时间数据的数学模型为三室模型,而Nouws等使用的是二室模型。

表 1 不同给药途径下乳酸环丙沙星在鲤体内的药物代谢动力学参数

Tab.1 The pharmacokinetics parameter of ciprofloxacin lactate in carp by different administration

参数 parameters	静注 veinal injection	口服乳酸环丙沙星水溶液 oral ciprofloxacin lactate solution	口服乳酸环丙沙星饲料糊 oral ciprofloxacin lactate mixed diet
1. 给药剂量 D ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	10	10	10
2. 初始浓度 C_0 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	98.15	3.80	1.45
3. 分布相的零时截距 A ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	14.68 ± 5.21	5.14	3.58
4. 消除相的零时截距 B ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	1.73 ± 0.31	0.80	0.21
5. 深室分布相的零时截距 P ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	81.74 ± 5.64		
6. 滞后时间 (h)		0.12	0.41
7. 药物吸收速率常数 K_a (h^{-1})		5.33	2.00
8. 药物消除速率常数 K_{el} (h^{-1})	1.15	0.44	0.28
9. 分布速度常数 α (h^{-1})	0.74 ± 0.18	2.21	1.31
10. 消除速度常数 β (h^{-1})	0.04 ± 0.01	0.11	0.05
11. 深室分布速度常数 π (h^{-1})	3.94 ± 0.51		
12. 药物由中央室到周边室的一级运转速率常数 K_{12} (h^{-1})	1.13	1.34	0.85
13. 药物自周边室到中央室的一级运转速率常数 K_{21} (h^{-1})	1.25	0.54	0.23
14. 药物由中央室到深室的一级运转速率常数 K_{13} (h^{-1})	1.11		
15. 药物自深室到中央室的一级运转速率常数 K_{31} (h^{-1})	0.08		
16. 吸收相半衰期 $t_{1/2K_a}$ (h)		0.13	0.35
17. 浅室分布相半衰期 $t_{1/2\alpha}$ (h)	0.16	0.31	0.53
18. 深室分布相半衰期 $t_{1/2\pi}$ (h)	0.86		
19. 消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$ (h)	16.47	6.47	14.47
20. 达峰时 t_{max} (h)		0.44	1.10
21. 峰浓度 C_{max} ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		2.14	0.70
22. 中央室表观分布容积 V_1 ($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$)	0.10		
23. 表观分布容积 V_b ($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$)	3.03		
24. 清除率 Cl_b ($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	0.12		
25. 血药浓度-时间 曲线下面积 AUC ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	85.08	8.72	5.29

Notes: 1. dose; 2. initial; 3. zero-time plasma drug concentration intercept of distribution phrase; 4. zero-time plasma drug concentration intercept of elimination phrase; 5. zero-time plasma drug concentration intercept of deep compartment distribution phrase; 6. lagtime; 7. absorption velocity constant; 8. elimination velocity constant; 9. slopes of distribution phrase; 10. slopes of elimination phrase; 11. slopes of deep compartment distribution phrase; 12. drug transportation velocity constant from the central compartment to the peripheral compartment; 13. drug transportation velocity constant from the central compartment to the peripheral central compartment; 14. drug transportation velocity constant from the central compartment to the peripheral deep compartment; 15. drug transportation velocity constant from the peripheral deep compartment to the central compartment; 16. absorption half-time; 17. distribution half-time; 18. distribution half-time of deep compartment; 19. elimination half-time; 20. time of reaching maximum drug concentration after a single i. m. injection of a drug; 21. maximum drug concentration after a drug; 22. apparent volume of the central compartment; 23. apparent volume of a drug distribution in body; 24. body clearance of the drug; 25. area under the plasma drug concentration-time curve

3.2 口服给药的药动学特征

鲤两种口服给药方式的血药浓度时间数据的数学模型均符合具有一个滞后时间的一级吸收二室开放模型,且给药 24h 后血浆中的药物浓度均低于本研究中检测方法的最低检测下限。健康鲤按照 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 口服乳酸环丙沙星水溶液后,表现为迅速吸收,吸收半衰期为 0.13h,消除半衰期为 6.47h,药物的达峰时为 0.44h,达峰浓度为 $2.14 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。据张祚新等^[16]报道,鲤口服诺氟沙星后,吸收半衰期为 0.15h,消除半衰期为 77.12h,药物的达峰时为 0.73h,达峰浓度为 $5.79 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。由以上结果可见,鲤对以上两种喹诺酮类药物的吸收速度均较快,但鲤对此两种药物的吸收程度上存在着差异,这种差异应该是由药物的理化性质不同造成的。据报道,喹诺酮类药物在冷水性鱼类体内的吸收速度

较慢,如 Martinsen 等^[17]报道了大西洋鲑用四种喹诺酮类药物(恶喹酸、氟甲喹、沙拉沙星、恩诺沙星)口服给药后的药物代谢情况,发现所有药物在大西洋鲑体内的达峰时均大于 6h,这与鲤对该类药物吸收的特征不同。笔者认为,产生这种差异的主要原因是物种差异。大西洋鲑是冷水性鱼类,生活在水温较低的水域中,而鲤为非冷水性鱼类,它们之间的生理状况差异很大,因此,对同一类药物的吸收速度存在着差异。在健康鲤按照相同剂量口服乳酸环丙沙星水溶液和口服乳酸环丙沙星饲料糊,药物代谢动力学参数也存在着明显的差异,首先二者的滞后时间不同,前者为 0.12h,后者为 0.41h,后者为前者的 3 倍多,这表明药物的不同剂型对药物的吸收有明显的影 响。其次,药物在鲤体内吸收后,达峰时的改变,前者为 0.44h,后者为 1.10h,达峰时延长了 1 倍多。且峰浓度降低,前者为 $2.14\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,后者为 $0.70\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。在本研究中,峰浓度降低了 3 倍多,这些结果说明药物和饲料调和在一起后,药物的吸收明显受到饲料的影响,这可能是由于食物的存在增加了肠道内容物的黏度,妨碍药物向肠道壁的扩散,从而使药物吸收变慢,吸收量减少。

3.3 口服给药的生物利用度

在本研究中,口服药物水溶液的生物利用度为 10.25%,口服药物饲料糊的生物利用度为 6.22%。而该药在人体内的生物利用度为 70%左右^[18],从而证实了环丙沙星在鲤体内的生物利用度较低,同时,结果也表明,在鲤体内食物对该药的吸收会产生影响,但也有研究表明,在人体内食物对该药的吸收没有影响^[19]。出现该现象作者认为主要是由于物种之间的差异造成的,因为在其他动物口服环丙沙星的生物利用度也存在着明显的差异,如猪^[2](51.58%)、牛(53%)^[3]、马^[4](6.8%)、鸡^[5](70.09%)等。由于该药在不同动物体内生物利用度的差异,使得该药治疗不同动物细菌感染的应用价值不同,对于水生动物而言,口服给药生物利用度低不仅表明该药的应用效果差或者使用效率低,更重要的是大部分药物不被吸收,直接经粪便被排入水体,造成药物对环境的直接破坏,已有研究表明环丙沙星对环境的危害程度较大^[20],因此将该药以混饲的方式投喂治疗鲤细菌感染,无论从生物利用度结果来评价,还是从该药与人药同源的方面考虑,该药在水生动物疾病防治上的应用都是不可取的。我国关于渔用药物的基础性研究较少,渔用药物的应用大多是参考了人医和兽医的研究成果后被直接移植过来,由于缺乏相应的理论基础,可能会造成药物使用不当。所以任何一种药物在改变其用途之前均应进行系统的研究,以保证药物的正确、安全使用。

参考文献:

- [1] Yang J. Fisheries medicine manual[M]. Beijing: Science and Technology Press of China, 1998.179-180.[杨 坚.渔药手册[M].北京:中国科学技术出版社,1998.179-180.]
- [2] Fang B H, Feng Q H, Cheng Z L, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of ciprofloxacin in pigs [J]. Chinese J Vet Sci, 1999,19(6): 588-590.[方炳虎,冯洪辉,陈杖榴,等.环丙沙星在猪体内的生物利用度及药动学[J].中国兽医学报,1999,19(6):588-590.]
- [3] Nouws J F M, Mevius D J, Baars A M, et al. Pharmacokinetics renal clearance and metabolism of ciprofloxacin following intravenous and oral administration to calves and pigs [J]. Vet Quart,1988,10(3):156-163.
- [4] Dowling P M, Wilsom R C, Tyler J W. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ponies [J]. J Vet Pharmacol Therap,1995,18:7-12.
- [5] Atta A H, Sharif L. Pharmacokinetics of ciprofloxacin following intravenous and oral administration in broiler chickens[J]. J Vet Pharmacol Therap,1977,20:326-329.
- [6] Jiang Z W, Wang B A, Zhu G Q, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of ciprofloxacin in *Carassius auratus*[J]. Jiangsu Agricultural Research, 1999,20(2):14-16.[蒋志伟,王宝安,朱国强,等.盐酸环丙沙星在鲫鱼体内的药代动力学及组织分布的研究[J].江苏农业研究,1999,20(2):14-16.]
- [7] Xu K J, Wu Q H, Sun K X, et al. The bioavailability and pharmacokinetics of ciprofloxacin tablets in young healthy volunteers[J]. The Dispensary of China, 1994,5(6)22-23.[徐凯建,吴琳华,孙考祥,等.环丙沙星片剂的人体生物利用度及药代动力学研究[J].中国药房,1994,5(6)22-23.]
- [8] Martinsen B, Horsberg T E, Varma K J, et al. 1993. Single dose pharmacokinetic study of florfenicol in Atlantic salmon (*Salmo salar*), in seawater at 11°C [J]. Aquac,112:1-11.
- [9] Siefert H M, Maruhn D, Maul W. Pharmacokinetics of ciprofloxacin. 1st communication, absorption, concentration in plasma. Metabolism and

- excretion after single administration of 14-ciprofloxacin in albino rats and rhesus monkeys [J]. *Arzneim Forsch*, 1986, 36: 1 496 - 502.
- [10] Abadia A R, Aramayona J J, Fraile L, *et al*. Pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin during ontogeny in the rabbit[M]. Proc 6th EAVPT Congress. Oxford: Blackwell Sci Pub, 1994. :231 - 232.
- [11] Abadia A R, Aramayona J J, Munoz M J, *et al*. Disposition of ciprofloxacin following intravenous administration in dogs [J]. *Vet Pharmacol Therap*, 1994, 17:384 - 388.
- [12] Pu S J, Feng Q H. Pharmacokinetics of ciprofloxacin and its concentration in milk and under tissue in dairy goats[J]. *Chinese J Vet Sci*, 1999, 19(4):408 - 411. [卜仕金,冯淇辉.环丙沙星在健康奶山羊的药动学及其乳汁和组织浓度[J].中国兽医学报,1999,19(4):408 - 411.]
- [13] Munoz M J, Abadia A R, Lioveria P, *et al*. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in sheep after single intravenous or intramuscular administration [J]. *Vet Quart*, 1996, 18(2):45 - 48.
- [14] Yang X L, Liu Z Z, Masahito Y. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in Chinese mitten-handed crab, *Eriocheir sinensis*[J]. *Acta Hydrobiol Sin*, 2003, 27(1):18 - 22. [杨先乐,刘至治,横山雅仁.盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹体内药物代谢动力学研究 [J].水生生物学报,2003, 27(1):18 - 22.]
- [15] Nouws J F M, Grondel J I, Schutte A R, *et al*. Pharmacodynamics of ciprofloxacin in carp, African catfish and rainbow trout[J]. *Vet Quart*, 1988, 10(3):2111 - 2116.
- [16] Zhang Z X, Zhang Y J, Yang Y S, *et al*. Pharmacokinetics of norfloxacin in carps[J]. *Chinese J Vet Sci*, 2000, 20(1):66 - 69. [张祚新,张雅斌,杨永胜,等.诺氟沙星在鲤体内的药代动力学[J].中国兽医学报,2000,20(1):66 - 69.]
- [17] Martinsen B, Horsberg T E. Comparative single-dose pharmacokinetics of four quinolones, oxolinic acid, flumequine, sarafloxacin, and enrofloxacin, in Atlantic salmon (*Salmo salar*) held in seawater at 10°C [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1995, 39(5): 1059 - 1064.
- [18] Vance-Bryan K, Guay D R, Rotschafer J C. Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1990, 19(6):434 - 461.
- [19] Shah A, Liu M C, Vaughan D, *et al*. Oral bioequivalence of three ciprofloxacin formulation following single-dose administration: 500mg tablet compared with 500mg/10mL or 500/5mL suspension and the effect of food on the absorption of ciprofloxacin oral suspension[J]. *Journal of Animicrobial Chemotherapy*, 1999, 43(Suppl):49 - 54.
- [20] Halling-Sorensen B, Holten Lutzhoft H-C, Andersen H R. Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin[J]. *Journal of Animicrobial Chemotherapy*, 2000, 46(Suppl): 53 - 58.