

## 伊维菌素在鲫体内的药代动力学

彭章晓<sup>1,2</sup>, 江敏<sup>1\*</sup>, 吴昊<sup>1</sup>, 何琳<sup>1</sup>, 杨李<sup>1</sup>

(1. 上海海洋大学水产与生命学院, 上海 201306;

2. 上海交通大学药学院, 上海 200240)

**摘要:** 以 0.4 mg/kg 的给药剂量进行口灌和肌肉注射给药, 研究伊维菌素 (IVM) 在鲫体内的药代动力学。两种给药方式下, 鲫组织中的 IVM 药—时曲线大都呈现多峰现象。肌肉注射给药后, 药动学统计矩参数为  $C_{\max} = 0.445 \text{ mg/L}$ 、 $T_{\max} = 48 \text{ h}$ 、 $t_{1/2z} = 524.2 \text{ h}$ 、 $\text{MRT}_{(0-\infty)} = 788 \text{ h}$ 、 $\text{AUC}_{(0-\infty)} = 289.2 (\text{mg/L}) \cdot \text{h}$ ; 口灌给药后, 药动学统计矩参数为  $C_{\max} = 0.264 \text{ mg/L}$ 、 $T_{\max} = 8 \text{ h}$ 、 $t_{1/2z} = 153.9 \text{ h}$ 、 $\text{MRT}_{(0-\infty)} = 269.78 \text{ h}$ 、 $\text{AUC}_{(0-\infty)} = 83.77 (\text{mg/L}) \cdot \text{h}$ 。两种给药方式相比, 口灌组鲫对药物的吸收和清除均较快, 而肌肉注射组鲫各组织中的药物浓度高, AUC 值也较大。两种给药方式下, IVM 在鲫各组织中  $\text{AUC}_{(0-600)}$  值呈现相同的排列顺序, 由大到小分别为性腺、血液、肾脏、肝胰脏、肌肉。IVM 在鲫性腺和肾脏中均具有一定的蓄积作用, 其主要表现为药物浓度高, MRT 值大, 且清除率低于血药的清除率, 其中卵巢的积蓄作用最为明显。25 °C 的水温条件下, 肌肉注射给药后, 鲫休药期应不低于 25 d; 口灌给药后, 鲫的休药期应不低于 15 d。休药期与水温条件和给药剂量有关, 因此在养殖生产过程中的休药期要根据实际情况适当调整。

**关键词:** 鲫; 伊维菌素; 药代动力学

**中图分类号:** S 948; R 994.39

**文献标志码:** A

伊维菌素 (IVM) 自 1981 年上市以来, 由于其具有广谱、高效和生物安全性高等优点, 被广泛应用于家畜体内外的寄生虫病防治<sup>[1-2]</sup>, 研究者就不同畜种、剂型和给药途径等对 IVM 在家畜体内的药代动力学开展了较为充分的研究。继苏格兰环保局于 1996 年批准 IVM 在鲑养殖中使用之后, IVM 在水产养殖中的应用越来越广泛, 但目前关于其在水产养殖鱼体内的药代动力学研究报道甚少<sup>[3]</sup>。IVM 的给药途径主要有口服 (oral)、浇泼 (topical)、肌肉注射 (IM)、皮下注射 (SC)、静脉注射 (IV) 等, 不同的给药途径对药代动力学影响较大。在水产养殖中浇泼给药方便易行, 但 IVM 具有一定的水生态风险, 浇泼给药的水生态风险较大, 故不宜采用。实际养殖中, IVM 常用的给药方式为口服给药, 亲鱼有时也会采用肌肉注射或腹腔注射给药。本实验以鲫 (*Carassius auratus*) 为研究对象, 采用口服和肌肉注射两种

给药方式, 研究 IVM 在鲫体内的药代动力学, 以期 IVM 在水产养殖中的应用提供理论基础。

### 1 材料与方 法

#### 1.1 实验生物

鲫购买自果园集贸市场, 健康无伤病, 平均体质量 (250 ± 20) g。实验前在循环水养殖箱 (250 cm × 150 cm × 70 cm) 中暂养 30 d, 水温控制在 (25 ± 1) °C, 增氧机充氧, 投喂浙江恒兴饲料有限公司生产的全价鱼饲料。

#### 1.2 仪器与试剂

试验用及的仪器包括: SHIMADZU 高效液相色谱仪 (HPLC) 配置紫外检测器 (SPD-20A) (岛津); SupRa22K 型高速冷冻离心机 (上海民仪电子有限公司); QGC-24T 型氮气吹干仪 (泉岛公司); FSH-2 型匀浆机 (梅香仪器有限公司); SK-2200L 型超声波仪 (上海科导超声仪器有限公

收稿日期: 2011-06-17 修回日期: 2011-11-28

资助项目: 上海市教委理科重点项目 (07ZZ132); 上海市教委重点学科建设项目 (J50701); 上海海洋大学博士启动基金项目 (B-8201-06-0312)

通讯作者: 江敏, E-mail: mjia ng@shou.edu.cn

司);H-101 型漩涡混合器(上海精科实业有限公司);纯水机(Milli-Q);FA2004 电子天平(怡华新电子有限公司);Thermo Forma-700 型超低温冰箱(赛默飞世尔科技公司)。

所用试剂包括:IVM 标准品(Sigma 公司);甲醇(色谱纯,MERCK 公司);乙酸乙酯(色谱纯,urchem 公司);肝素钠、正己烷、无水乙醇、无水硫酸钠均为分析纯(国药公司);水为 Milli-Q 超纯水。

### 1.3 给药及采样

试验用鲫分成 A、B、C 3 组,其中 A 组为 75 尾雌性鲫,B 组为 45 尾雄性鲫,C 组为 75 尾雌性鲫。A 和 B 组给药方式为单次肌肉注射给药,C 组为单次口灌给药。给药前 6 h 禁食,给药后 6 h 投饵。IVM 标准品用无水乙醇配置成 0.5 g/L 的药液,进行肌肉注射给药和口灌给药,口灌给药时注射器前端套用塑料软管,插入食道灌药,无回吐者保留实验。每尾鱼给药 0.2 mL,给药剂量为 0.4 mg/kg,给药后于 0.5、1、1.5、2、4、8、16、24、48、96、192、288、384、480 和 600 h 取样。A 和 C 组每个时间点取 5 尾鱼,B 组每个时间点取 3 尾鱼。分别采取鱼的血液、肌肉、肝胰脏、肾脏和性腺,血液置于含少量 1% 肝素钠(已风干)离心管中,5 000 r/min 离心 5 min,分离血浆,连同其它组织样品于 -80 °C 保存。

### 1.4 IVM 的含量测定和数据处理

鲫组织中 IVM 的含量测定采用 RP-HPLC 检测法<sup>[4]</sup>,数据统计用 Excel 和 STATISTICA 6.0 软件进行计算,药一时数据采用 DAS 2.0 药代动力学软件处理计算。

## 2 结果

肌肉注射和口灌给药后 IVM 在鲫组织中的药一时曲线见图 1,药代动力学统计矩参数见表 1。图 1-a 为 IVM 在鲫血液中的药一时曲线,两种不同给药方式下,鲫血液中的药时曲线都呈现多峰现象。肌肉注射给药组的 3 个药物浓度峰分别出现在第 1、48、和 192 小时,其中  $T_{max} = 48$  h,  $C_{max} = 0.445$  mg/L;口灌给药组的 3 个药物浓度峰分别出现在第 1.5、8 和 96 小时,其中  $T_{max} = 8$  h,  $C_{max} = 0.264$  mg/L。

图 1-c 和 d 为 IVM 在鲫肌肉、肝脏和肾脏组织中的药一时曲线,肌肉注射给药后,肌肉中药物浓度在给药后前 4 h 内缓慢上升,随后加速上升,

并在第 24 小时时肌肉中药物浓度达到最高峰 ( $C_{max} = 0.066$  mg/kg),随后 24 ~ 288 h 时间内,肌肉中药物浓度缓慢下降,288 h 后药物浓度加速下降,至 600 h 时肌肉中药物未检出。口灌给药后的 2 h 内肌肉中药物均未检出,随后药物浓度加速上升,至第 8 小时时达到第一个峰值 ( $C_{max} = 0.050$  mg/kg),至第 96 小时时,药物浓度达到最大值  $C_{max} = 0.053$  mg/kg,然后逐渐下降,到 600 h 时未检出。尽管口灌给药后,肌肉中药物峰值浓度出现在第 96 小时,但此时的  $C_{max} = 0.053$  mg/kg 与 8 h 的药物浓度峰值 ( $C_{max} = 0.050$  mg/kg) 相差无几。口灌给药后,鲫肌肉组织中药物浓度达峰快,但峰值浓度较小,与血液中的药时曲线特点一致。肝胰脏和肾脏既是许多药物的储存库,也是代谢转化和排泄的重要器官。肝胰脏和肾脏的细胞中含有特殊的结合蛋白,能与与血浆蛋白结合的药物夺取过来,同时肝胰脏和肾脏中的血液供应非常丰富,因此药物在生物体内分布的开始阶段,两种脏器中的药物浓度可达到很高。口灌给药时,药物浓度在肝胰脏、肾脏中达峰时间  $T_{max} = 16$  h,峰值浓度  $C_{max}$  分别为 0.298、0.260 mg/kg。肌肉注射给药时,药物浓度在肝胰脏、肾脏中达峰时间  $T_{max}$  分别为 8、48 h,峰值浓度  $C_{max}$  分别为 0.283、0.276 mg/kg。肌肉注射给药后 2 ~ 8 h 这个时间段内,肾脏中的药物浓度上升非常迅速,第 8 小时时出现了一个很大的药物峰,药物浓度为 0.231 mg/kg。除第 48 小时出现最高峰值浓度  $C_{max} = 0.276$  mg/kg 外,肾脏中的药物浓度在 8 ~ 192 h 内,一直较平稳地维持在高水平上。故也可认为肌肉注射给药后,肝胰脏和肾脏中药物浓度在第 8 h 达到阶段性高峰。两种不同给药方式下,肝胰脏和肾脏中的药时曲线也呈现多峰现象。

图 1-b 为 IVM 在鲫性腺中的药一时曲线,两种不同给药方式下,性腺中药物浓度的达峰时间相同  $T_{max} = 192$  h。肌肉注射给药时,精巢、卵巢中药物浓度的峰值  $C_{max}$  分别为 0.522、0.472 mg/kg;口灌给药时卵巢中药物浓度的峰值  $C_{max}$  为 0.338 mg/kg,故口灌给药后 IVM 在性腺中的浓度较肌肉注射给药低。肌肉注射给药后 2 h,卵巢中药物浓度依然是未检测出,而精巢中药物浓度已达 0.069 mg/kg,药物在精巢中分布速率比卵巢中的快,药物浓度也略高。与肌肉注射给药相比,口灌给药后卵巢中药物的浓度较低。

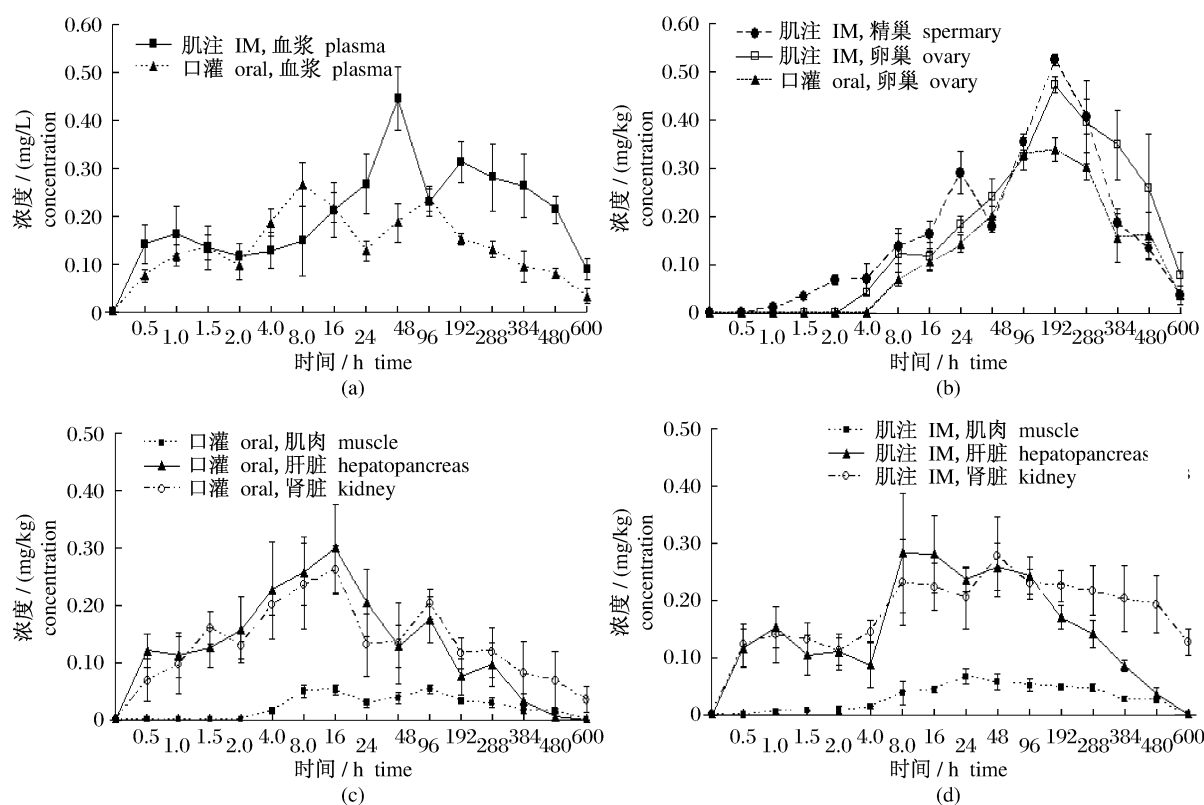


图1 两种给药方式下伊维菌素在鲫各组织中的药-时曲线

Fig. 1 IVM concentration-time curves in different tissues of *C. auratus* following a single oral or intramuscular administration

表1 肌肉注射和口灌给药后IVM在鲫各组织中的药代动力学统计矩参数

Tab. 1 Non-compartmental model pharmacokinetic parameters of IVM in *C. auratus* tissues following a single intramuscular or oral administration

	血液 blood	肌肉 muscle	肝胰脏 hepato pancreas	肾脏 kidney	卵巢 ovary	精巢 spermary
肌肉注射给药 IM						
$AUC_{(0-t)}$ / [ (mg/L) · h ]	150.65	20.54	74.99	123.64	185.56	162.8
$AUC_{(0-\infty)}$ / [ (mg/L) · h ]	289.24	34.93	91.98	445.53	280.56	167.64
$MRT_{(0-t)}$ / h	265.14	209.03	177.79	276.9	276.35	239.16
$MRT_{(0-\infty)}$ / h	787.99	541.86	285.13	1 807.61	546.06	253.38
$t_{1/2z}$ / h	524.2	372.2	193.3	1 244.3	276.3	90.9
$T_{max}$ / h	48	24	8	48	192	192
$V_z/F$ / (L/kg)	1.046	6.15	1.213	1.612	0.674	0.313
$CL_z/F$ / [ L / (h · kg) ]	0.001	0.011	0.004	0.001	0.001	0.002
$C_{max}$ / (mg/L)	0.445	0.066	0.283	0.276	0.472	0.522
口灌给药 oral						
$AUC_{(0-t)}$ / [ (mg/L) · h ]	76.36	14.34	45.28	59.13	130.49	—
$AUC_{(0-\infty)}$ / [ (mg/L) · h ]	83.77	18.828 3	45.87	83.47	135.9	—
$MRT_{(0-t)}$ / h	225.01	189.27	153.35	196.75	249.95	—
$MRT_{(0-\infty)}$ / h	277.86	330.42	158.98	383.11	269.78	—
$t_{1/2z}$ / h	153.9	208.8	76.1	246.5	102.7	—
$T_{max}$ / h	8	96	16	16	192	—
$V_z/F$ / (L/kg)	1.06	6.402	0.958	1.705	0.436	—
$CL_z/F$ / [ L / (h · kg) ]	0.005	0.021	0.009	0.005	0.003	—
$C_{max}$ / (mg/L)	0.264	0.053	0.298	0.26	0.338	—

表 2 IVM 在不同动物体内的药代动力学参数  
Tab. 2 Pharmacokinetic parameters of IVM in various animals

参考文献 reference	动物 animal	给药途径 route	$C_{\max}$ / ( $\mu\text{g/L}$ )	$T_{\max}$ /h	$t_{1/2}$ /h	AUC/ ( $\mu\text{g/h/L}$ )	剂量/( $\mu\text{g/kg}$ ) dose
Lifschitz 等 <sup>[9]</sup>	牛 cattle	IM	22.6	54	124	2 976 <sup>e</sup>	200
		SC	19.9	96	141	3 384 <sup>e</sup>	200
Lo 等 <sup>[12]</sup>	牛 cattle	Formulation A <sup>b</sup>	84	24	—	5 904 <sup>(0-4 d)</sup>	200
		Formulation B <sup>c</sup>	25	48	—	4 464 <sup>(0-4 d)</sup>	200
		Formulation C <sup>d</sup>	13	48	—	3 576 <sup>(0-4 d)</sup>	200
		Barber 等 <sup>[15]</sup>	羊 sheep	SC	25.8	29.8	—
Mestorino 等 <sup>[10]</sup>	羊 sheep	溶剂 solution	11.3	31.9	—	1 072.8 <sup>e</sup>	200
		片剂 tablets	8.5	43.9	—	1 248 <sup>e</sup>	200
		Gonzalez 等 <sup>[11]</sup>	山羊 goat	O	21.8	72	—
Craven 等 <sup>[16]</sup>	肥猪 fat pig	IV	—	—	31.8	1 808 <sup>e</sup>	300
Craven 等 <sup>[16]</sup>	瘦猪 thin pig	IV	—	—	28.3	1 926 <sup>e</sup>	300
Katharios 等 <sup>[14]</sup>	海鲷 sea bream	IP	308.4	2	15.4	10 700 <sup>e</sup>	100

注:a. 油剂;b. 水剂;c. 水-甘油剂(50:50, v/v);d. 乙二醇-甘油剂(60:40, v/v);e.  $AUC_{(0-\infty)}$ 。

Notes:a. Oily vehicle; b. Aqueous vehicle; c. Aqueous-glycerol-formal vehicle (50:50, v/v); d. Propyleneglycol: glycerol-formal vehicle (60:40, v/v); e.  $AUC_{(0-\infty)}$ .

### 3 讨论

#### 3.1 IVM 在鲫体内的吸收和分布

$C_{\max}$ 、 $T_{\max}$  是反映药物在体内吸收速率的重要指标。药物在生物体内的吸收、分布与各组织的血流量,亲和力以及其它因素有关。药物分布的初始阶段,血液供应愈丰富的器官分布的药物越多,其起始浓度可达很高。但随着时间的延长,药物在组织和器官的分布愈来愈受到化学物质与组织器官亲和力的影响,从而形成药物的再分布过程<sup>[5]</sup>。肝、肾中血液供应非常丰富,同时其细胞中常含特殊的结合蛋白,能将和血浆蛋白结合的药物夺取过来,因此药物在生物体内分布的开始阶段,两种脏器中的药物达峰时间快、浓度高。本实验结果也支持该理论,肌肉注射给药后药物在肝胰脏、肾脏中的  $T_{\max}$  分别为 8、48 h,  $C_{\max}$  分别为 0.276、0.283 mg/kg。尽管药物在肾脏中的  $T_{\max}$  为 48 h,但药物在肾脏中的快速分布时间为给药后 2~8 h,第 8 小时时肾脏中药物浓度达到 0.231 mg/kg,已很接近  $C_{\max}$  (0.276 mg/kg)。口灌给药后药物在肝胰脏、肾脏中的  $T_{\max}$  均为 16 h,  $C_{\max}$  分别为 0.260、0.298 mg/kg。因此,IVM 在鲫体内分布的初始阶段,肝胰脏和肾脏中药物分布很快、峰值浓度高。肌肉注射给药后,肝胰脏和肾脏中药物快速分布时间为 2~8 h;口灌给药后,

肝胰脏和肾脏中药物快速分布时间为 2~16 h。

肌肉注射给药后第 48 和 192 小时以及口灌给药后第 8 和 96 小时,鲫血药浓度出现两个明显的峰值,且此时其它脏器中药物浓度水平也非常高(性腺除外),这种多峰现象与 Hoy 等<sup>[6]</sup> 研究发现的 IVM 在鱼体内有明显的肠肝循环现象一致。随着时间的延长,药物在鱼体内形成再分布过程:血液、肌肉、肝胰脏和肾脏中药物浓度开始下降,而性腺中的药物浓度快速上升。至第 192 小时,性腺中的药物浓度达到峰值,肌肉注射组和口灌组鲫卵巢中药物峰值浓度分别约为肝胰脏药物峰值浓度的 1.7、1.2 倍,精巢中药物峰值浓度更高。成熟卵巢、精巢重量分别约为鲫体质量的 20%、2%,因此给药后期,性腺成为 IVM 最大的储存库。

Abeer 等<sup>[7]</sup> 研究发现,给成年雄鼠腹腔注射 0.3 mg/kg IVM 后,不会对其性器官和精子产生影响,但同剂量的 IVM 与 P-糖蛋白抑制剂(verapamil)联合使用时,则会导致雄鼠睾丸重量降低,精液减少,精子畸形和死亡率增加。P-糖蛋白抑制剂(verapamil)的使用只是增加了雄鼠性腺中 IVM 的表观浓度,因此说明高浓度的 IVM 可能会影响生物的生殖系统,但目前还没有关于 IVM 对鱼性腺毒性的研究报道。本实验研究表明 IVM 在鲫性腺中具有明显的蓄积作用,且药物

浓度很高,这种高浓度的 IVM 是否会对鲫性腺产生影响还有待进一步的研究。

AUC 和  $V_d$  是衡量药物在体内吸收和分布的主要药动学参数,其中 AUC 值反映了鲫各组织中 IVM 的相对量。不同给药方式下鲫各组织 AUC<sub>0-600</sub> 值排列顺序完全相同,由大到小排列分别为性腺、血液、肾脏、肝胰脏、肌肉,这说明 IVM 在鲫各组织中的分布应该只和组织的血流量以及组织对药物的亲和力有关,而与给药方式无关。 $V_d$  表示药物的表观分布容积,若体内药量相同,血药浓度高,则  $V_d$  小,说明药物大部分在血液中,若血药浓度低,则  $V_d$  大,表示药物主要分布在组织中。因此药物  $V_d$  的大小取决于其脂溶性、组织分配系数及药物与生物物质(如血浆蛋白质)的结合率等因素,与给药方式无关。从本实验的结果也可以看出两种给药方式下 IVM 在鲫体内的  $V_d$  很接近,口灌组和肌肉注射组的值分别为 1.06 和 1.05 L/kg。

比较两种给药方式的药代参数发现:肌肉注射组鲫各组织的  $C_{max}$  和 AUC 均大于口灌组鲫,而口灌组鲫血药的达峰时间要短于肌肉注射组。IVM 脂溶性强,容易积聚在注射点,故药物通过小肠吸收进入血液的速度较通过肌肉内扩散进入血液的速度快。肠上皮细胞中含有 P-糖蛋白,IVM 是这种膜转运蛋白的底物之一,它可能会将 IVM 作为异源物质转运出来,从而降低该药物的吸收<sup>[8]</sup>。因此,与口灌给药相比,肌肉注射给药后鲫血药浓度达峰较慢,但血药浓度高,各组织中药物浓度也会较高,最终导致各组织的 AUC 值也较大。

### 3.2 IVM 在鲫体内的清除

$t_{1/2}$  和 CL 是反映药物在体内消除的主要参数,口灌组鲫血药的清除率和半衰期分别为 0.005 L/h·kg、153.9 h;肌肉注射组鲫血药的清除率分别为 0.001 L/h·kg、524.2 h,口灌组鲫血药的清除速度明显高于肌肉注射组。口灌组鲫各脏器中 IVM 的清除率( $CL_z/F$ )和半衰期( $t_{1/2z}$ )分别约为肌肉注射组的 2~5 倍和 1/5~1/2,所以口灌给药后,IVM 在鲫体内清除速度较快。比较不同脏器中药物的清除率和半衰期发现:肝胰脏、肌肉中药物的清除速度较快,而血液和肾脏中药物清除则较慢。MRT 表示药物的平均滞留时间,与组织对药物的吸收和消除速率均有关系,无论是口灌给药还是肌肉注射给药,鲫性腺和肾脏中 IVM 的 MRT<sub>0-600</sub> 值都高于其它组织,而且 IVM

浓度在这两种组织中都很高,清除率也低于血药的清除率,因此 IVM 在鲫性腺和肾脏中均具有一定的蓄积作用,尤其以卵巢的蓄积作用最为明显。

### 3.3 IVM 在鲫体内的药代参数与在其它动物体内药代参数的比较

IVM 的药动力学因物种、剂型和给药途径不同而有明显的差异。表 2 是 IVM 在不同动物体内的药代动力学参数。 $C_{max}$ 、 $T_{max}$  和 AUC 是衡量药物在体内吸收分布的主要药动学参数。鲫肌肉注射和口灌给药后血药  $T_{max}$  分别为 48、8 h,牛肌肉注射给药后血药  $T_{max}$  为 54 h<sup>[9]</sup>;绵羊口服片剂和溶液剂 IVM 后,血药  $T_{max}$  分别为 43.9 和 31.9 h<sup>[10]</sup>;山羊口服 IVM 后血药  $T_{max}$  为 72 h<sup>[11]</sup>。因此,肌肉注射 IVM 后,鲫和牛体内药物的  $T_{max}$  较为接近;而口服 IVM 后,鲫体内药物的  $T_{max}$  明显小于羊体内药物的  $T_{max}$ 。不同的给药途径和剂型对  $T_{max}$  的影响很大。Lo 等<sup>[12]</sup> 研究认为动物吸收 IVM 水性药剂比吸收 IVM 油性药剂更快,吸收度更高。海鲷腹腔注射 IVM 后血药  $T_{max}$  仅为 2 h,远小于其它动物,一方面可能与水性药剂有关,另一方面,药物直接注入腹腔后可以被各种脏器广泛快速吸收,血药达峰时间短。因此非静脉注射给药方式下,动物吸收 IVM 的速度由快到慢排列为 IP>OR>IM>SC。肌肉注射给药后,鲫血药的  $C_{max}$ 、AUC<sub>(0-∞)</sub> 分别为 445 μg/L、289 200 (μg/L)·h;口灌给药后,鲫血药的  $C_{max}$ 、AUC<sub>(0-∞)</sub> 分别为 264 μg/L、83 770 (μg/L)·h。这两组药代参数远远大于 IVM 在家畜体内  $C_{max}$  和 AUC<sub>(0-∞)</sub>。家畜的给药剂量一般在 200~300 μg/kg,本实验中鲫的给药剂量为 0.4 mg/kg。 $C_{max}$  和 AUC<sub>(0-∞)</sub> 与给药剂量存在一定的线性关系<sup>[13]</sup>,若按给药剂量为 200 μg/kg 换算,口灌给药组  $C_{max}$  和 AUC<sub>(0-∞)</sub> 值约为 132 μg/L 和 41 885 (μg/L)·h 仍远大于畜体内  $C_{max}$  和 AUC<sub>(0-∞)</sub>。IVM 在鱼体中的药代研究文献报道的甚少,Katharios 等<sup>[14]</sup> 以 100 μg/kg 的剂量腹腔注射给药后,海鲷的  $C_{max}$  和 AUC<sub>(0-∞)</sub> 值分别为 308.4 μg/L 和 10 700 (μg/L)·h。因此 IVM 在鲫体内的  $C_{max}$  值较海鲷小而 AUC<sub>(0-∞)</sub> 值则较大。

$t_{1/2}$  反映药物被清除的快慢,口灌组、肌肉注射组鲫血药  $t_{1/2}$  分别为 153.9、524.2 h,远大于其他动物血药的  $t_{1/2}$ ,这很可能与鲫体内 IVM 显著的肝肠循环现象有关。血药半衰期长可以显著提高寄生

虫病的防治效果,但同时也给水产品食用安全带来隐患。因此 IVM 在鲫体内的药代特征总体表现为吸收较快,利用率高,在各组织中分布广,消除慢。

### 3.4 休药期

为保障水产品的食用安全性,通常根据国家规定的最大残留限量(maximum residue limits, MRL)标准和动物对药物的残留消除规律来确定休药期。农业部颁布的 NY 5029-2001 和 NY 5044-2001 无公害食品质量标准规定:猪肉脂肪中 IVM 的含量不得超过 0.02 mg/kg,牛肉脂肪中 IVM 的含量不得超过 0.04 mg/kg<sup>[17-18]</sup>。IVM 在鱼肉中的 MRL 尚无规定,暂以其在家畜中的最小 MRL(0.02 mg/kg)为标准。25℃水温条件下,肌肉注射给药后鲫肌肉中 IVM 含量低于 MRL 的时间为 25 d;口灌给药后鲫肌肉中 IVM 含量低于 MRL 的时间为 15 d。由于休药期和水温条件和给药剂量有较大关系,因此在实际水产养殖过程中休药期要根据具体情况适当调整。

### 参考文献:

- [1] 陈小军,孙志良,杨惠麟.伊维菌素制剂在动物医学中的研究进展[J].湖南畜牧兽医,2005(1):1-3.
- [2] 符华林,吴蕾.伊维菌素脂质体的制备及质量控制研究[J].动物医学进展,2004,25(6):102-104.
- [3] 张翼翮.苏格兰海虱防治的历史和现状[J].世界农药,2002,24(6):41-45.
- [4] 彭章晓,江敏,吴昊.鲫组织中伊维菌素含量的检测方法[J].水产学报,2010,34(6):964-971.
- [5] 孟紫强.环境毒理学基础[M].北京:高等教育出版社,2003:16-17.
- [6] Hoy T, Horsberg T E, Nafstad I. The disposition of ivermectin in Atlantic salmon[J]. Toxicol, 1990, 67: 307-312.
- [7] Abeer F E, Ibrahim M E. Effect of ivermectin on male fertility and its interaction with P-glycoprotein inhibitor (verapamil) in rats [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2008, 26: 206-211.
- [8] Molento M B, Lifschitz A, Sallovitz J, et al. Influence of verapamil on the pharmacokinetics of the antiparasitic drugs ivermectin and moxidectin in sheep [J]. Parasitology Research, 2004, 92: 121-127.
- [9] Lifschitz A, Virkel G, Pis A, et al. Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle [J]. Veterinary Parasitology, 1999, 86: 203-215.
- [10] Mestorino N, Turic E, Pesoa J, et al. Pharmacokinetics in plasma of ivermectin after its oral (solution and tablets) administration to sheep [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2003, 26: 307-309.
- [11] Gonzalez A, Sahagun A M, Diez M J, et al. Pharmacokinetics of a novel formulation of ivermectin after administration to goats [J]. American Journal of Veterinary Research 2006, 67: 323-328.
- [12] Lo P K A, Fink D W, Williams J B, et al. Pharmacokinetic studies of ivermectin; effects of formulation [J]. Veterinary Research Communications, 1985, 9: 251-258.
- [13] Canga A G, Prieto A M S, Liebana M J D, et al. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species [J]. The Veterinary Journal, 2009, 179: 25-37.
- [14] Katharios P, Georgudaki J I, Antimisiaris S, et al. Pharmacokinetics of ivermectin in sea bream, *Sparus aurata* using a direct competitive ELISA [J]. Fish Physiology and Biochemistry, 2002, 26: 189-195.
- [15] Barber S, Bowles V, Lespine A, et al. The comparative serum disposition kinetics of subcutaneous administration of doramectin, ivermectin and moxidectin in the Australian merino sheep [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2003, 26: 343-348.
- [16] Craven J, Bjørn H, Hennesy D, et al. Pharmacokinetics of moxidectin and ivermectin following intravenous injection in pigs with different body compositions [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2001, 24: 99-100.
- [17] 中华人民共和国农业部. NY 5029-2001 无公害食品 猪肉[S]. 北京:中国农业出版社,2001.
- [18] 中华人民共和国农业部. NY 5044-2001 无公害食品 牛肉[S]. 北京:中国农业出版社,2001.

## The pharmacokinetics of ivermectin in *Carassius auratus*

PENG Zhang-xiao<sup>1,2</sup>, JIANG Min<sup>1</sup>, WU Hao<sup>1</sup>, HE Lin<sup>1</sup>, YANG Li<sup>1</sup>

(1. College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China;

2. School of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China)

**Abstract:** Pharmacokinetics of ivermectin in *Carassius auratus* was studied following a single oral or intramuscular administration at dose of 0.4 mg/kg. After following these two different administration routes, IVM concentration-time curves in most tissues of *C. auratus* exhibited multi-peak phenomenon. After intramuscular administration, non-compartmental pharmacokinetic parameters were as follows:  $C_{\max} = 0.445$  mg/L,  $T_{\max} = 48$  h,  $t_{1/2z} = 524.2$  h,  $MRT_{(0-\infty)} = 788$  h and  $AUC_{(0-\infty)} = 289.2$  (mg/L) · h. After oral administration, non-compartmental pharmacokinetic parameters were as follows:  $C_{\max} = 0.264$  mg/L,  $T_{\max} = 8$  h,  $t_{1/2z} = 153.9$  h,  $MRT_{(0-\infty)} = 269.78$  h, and  $AUC_{(0-\infty)} = 83.77$  (mg/L) · h. Comparing parameters of these two administration routes, we found that the rate of absorption and elimination following the oral administration was relatively higher than that following the intramuscular administration, while the bioavailability of the latter was higher. The  $AUC_{0-600}$  values in different tissues of *C. auratus* have same sequence: gonad > blood > kidney > hepatopancreas > muscle. IVM shows some kind of accumulative effect in both gonad and kidney, as high IVM concentration and slow elimination rate and long MRT in these two tissues, especially in ovary. When water temperature is 25 °C, we suggest IVM withdrawal period in *C. auratus* no less than 25 or 15 days following a single intramuscular or oral administration respectively at dose of 0.4 mg/kg. As drug withdrawal period had significant relationship with both water temperature and administration dose, so drug withdrawal period should be adjusted properly according to the practical aquaculture conditions.

**Key words:** *Carassius auratus*; ivermectin; pharmacokinetic

**Corresponding author:** JIANG Min. E-mail: mjiang@shou.edu.cn