

口灌氟苯尼考在黄鳝体内的药物代谢动力学及其残留

谢玲玲 吴志新 袁娟 刘佳佳 彭小云 朱旭 陈孝煊

华中农业大学水产学院, 武汉 430070

摘要 采用高效液相色谱法, 研究 25 °C 下黄鳝单次口灌氟苯尼考 (20 mg/kg) 后其体内的药物代谢和连续 3 d 口灌 (20 mg/(kg·d)) 氟苯尼考后的药物残留消除规律。试验结果表明, 氟苯尼考在黄鳝体内吸收迅速、组织分布广泛。血浆、肝脏、肾脏和肌肉中氟苯尼考的达峰质量浓度 (C_{max}) 和达峰时间 (T_{max}) 分别为 6.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、7.57、9.34、5.87 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 和 3.67、4.45、2.01、9.28 h。各个组织消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 的大小顺序为肾脏 (29.26 h) > 肝脏 (19.32 h) > 肌肉 (17.22 h) > 血浆 (10.84 h)。氟苯尼考胺在黄鳝体内代谢缓慢, 肾脏中的消除半衰期和代谢率 (MR) 最高, 分别为 45.93 h 和 49.21%。连续 3 次口灌后, 标示残留物在黄鳝肾脏组织的残留量最高, 其次为肝脏和肌肉。给药 10 d 后所有组织均检测不到残留。若按照日本规定 0.1 mg/kg 的最大残留限量 (MRL) 计算, 得到的休药期为 12 d, 与实测浓度判断法得出的休药期基本一致。

关键词 药物代谢动力学; 黄鳝; 氟苯尼考; 氟苯尼考胺; 残留

中图分类号 S 948 **文献标识码** A **文章编号** 1000-2421(2013)01-0097-06

黄鳝 (*Monopterus albus*), 隶属合腮目 (Synbranchiformes) 合腮科 (Synbranchidae) 黄鳝属。由于其体内富含 DHA、EPA 和其他药用成分, 是深受国内外消费者喜爱的美味佳肴和滋补保健食品, 在国内外市场上十分畅销。近年来由于养殖密度相对增大, 养殖过程中操作不当以及水环境变化等诸多因素, 常使黄鳝遭受细菌病原体侵袭而感染疾病。

氟苯尼考是新一代氯霉素类动物专用广谱抗生素, 具有抗菌谱广、吸收好、体内分布广、安全高效等特点, 对敏感菌所致的水产动物细菌性疾病治疗效果显著^[1-4]。对氟苯尼考的相关研究已经在多种水产动物中有所报道^[5-8], 笔者通过对口灌氟苯尼考在黄鳝体内的药物代谢动力学及残留规律进行分析, 旨在为氟苯尼考在黄鳝养殖中的应用提供理论依据和用药参考。

1 材料与方法

1.1 仪器与设备

Agilent1200 高效液相色谱仪 (自动进样器, 紫外可见检测器), 美国 Agilent 公司产品; Sigma

3K3D 自动高速冷冻离心机, 美国 Sigma 公司产品; DiAx900 高速组织匀浆机, 德国 Heidolph 公司产品; Sartorius BS-2245 型精密电子天平, 北京赛多利斯仪器系统有限公司产品; MTN-2800W 氮吹浓缩装置, 天津奥赛恩斯仪器有限公司产品; WH-2 微型漩涡混合仪, 上海沪西仪器分析厂; PB-20 标准型 pH 计, 北京赛多利斯仪器系统有限公司产品; Elga 超纯水仪, 英国 VWS 公司产品; Oasis MCX 固相萃取柱 (60 mg, 3 mL), 美国 Waters 公司产品。

1.2 试验动物

试验所用黄鳝购自武汉市壕沟养殖场, 平均体质量为 (71±5) g, 于试验池中暂养 14 d 后用于正式试验。试验时黄鳝养殖于 50 cm×45 cm×35 cm 的玻璃水族箱中。每箱放黄鳝 6 尾, 不投饵。试验用水为经过曝气的自来水, 水深 5~6 cm, 水温控制在 (25±1.4) °C, pH 值为 7.2±0.4。

1.3 药品与试剂

氟苯尼考标准品 (纯度 99%), 美国 Sigma 公司产品; 氟苯尼考胺标准品 (纯度 98%), 加拿大 Toronto Research Chemicals Inc. 公司产品; 氟苯尼考

收稿日期: 2012-06-06

基金项目: 国家科技支撑计划项目 (2007BAD37B02)、湖北省“十一五”科技攻关项目 (2006AA203A02、2007AA203A01) 和华中农业大学研究生教育创新工程基金

谢玲玲, 硕士研究生, 研究方向: 渔药药理学。E-mail: lingling317306@yahoo.com.cn

通讯作者: 陈孝煊, 教授, 研究方向: 水生动物病理与病害防治。E-mail: chenxx@mail.hzau.edu.cn

原粉(纯度 99%), 武汉九州神农药业有限公司产品; 色谱纯乙腈和甲醇, 美国 Tedia 公司; 丙酮、二氯甲烷、磷酸二氢钠($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、浓氨水、正己烷、十二烷基硫酸钠(SDS)、三乙胺等试剂均为分析纯, 购于国药化学试剂有限公司。

1.4 试验方法

1) 给药与取样。用少量的 N,N-二甲基甲酰胺预溶氟苯尼考原粉, 再用聚乙二醇 300 定容配制成 80 mg/mL 口灌药液, 并加入少量食用色素使溶液呈红色(以便观察回吐情况)。正式给药前 1 d 禁食并采集空白血浆及组织样品作为对照。将黄鳝按采样时间分组。给药时准确称取试验鱼体质量, 将连接注射器的透明塑料软管从口腔插入鱼胃, 用 50 μL 微量注射器将配制好的氟苯尼考原料药经透明软管缓慢推入鱼胃, 给药后将鱼放入一独立水族箱中观察, 15 min 内无回吐者用于试验。单次口灌的剂量为 20 mg/kg。残留研究是按 20 mg/kg 的剂量连续口灌给药 3 d, 时间为每天 09:00。单次口灌组的采样时间点为灌药后 0.25、0.5、1、2、3、5、7、9、11、13、15、18、24、36、48、60、72 和 128 h。多次口灌组的采样时间点为最后 1 次灌药后 1、4、8、12、24、48、72、120、168、240 和 360 h。每个时间点采样 6 尾。用 1 mL 注射器自尾静脉采血, 置于肝素抗凝管中, 4 000 r/min 离心 10 min, 取血浆, 保存在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中备用。采血后, 取肌肉、肝脏、肾脏样品, 保存在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中备用。

2) 样品处理。将样品从低温冰箱取出, 室温解冻。取 1.0 mL 的血浆或 1.0 g 的组织匀浆放入 10 mL 的具塞离心管中, 依次加入 1 mL 的 1 mol/L pH 7.0 的磷酸盐缓冲液和 4 mL 的丙酮, 涡旋振荡 2 min, 10 000 r/min 离心 6 min 后将上清液转入 15 mL 的离心管中。用 4 mL 丙酮重提 2 次, 合并 3 次上清液。向上清液加入 300 μL 25% 的浓氨水和 3 mL 二氯甲烷后涡旋振荡 2 min, 5 000 r/min 离心 6 min, 将上层液体转入 10 mL 的离心管, 用 3 mL 的二氯甲烷再提取 1 次, 合并 2 次提取液, 置于氮吹仪上 $45\text{ }^\circ\text{C}$ 吹干。吹干后残渣加入 1 mL 10% 的乙腈溶解, 再分别用 3 mL 的正己烷脱脂 2 次。血浆、肝脏和肾脏样品直接经 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 肌肉样品移除正己烷层后加入 2 mL 5% 的乙酸(V/V, 使液体呈酸性), 最后按照 Zhang 等^[9]报道的方法用 Oasis MCX 固相萃取柱净化。45 $^\circ\text{C}$ 吹干后组织残渣用 1 mL 10% 的乙腈溶解, 涡旋振荡 1 min

后直接经 0.22 μm 微孔滤膜过滤。50 μL 进样检测。

3) 色谱条件。色谱柱: Agilent EcLipse XDB-C18(250 mm \times 4.6 mm, 5 μm), 流动相: A 液(乙腈): B 液(0.04 mol/L 磷酸二氢钠, 0.004 mol/L SDS 和 0.10% 的三乙胺)为 30:70(V/V), 用磷酸调 pH 为 3.8; 流速: 1.0 mL/min; 柱温: 40 $^\circ\text{C}$; 紫外检测波长 225 nm。

4) 标准溶液的配制。准确称取 0.01 g 的氟苯尼考及氟苯尼考胺标准品, 分别用少量的乙腈溶解后用超纯水定容至 100 mL, 配制成 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 2 种标准储备液, 然后再用超纯水分别稀释成质量浓度为 0.5、1.0、2.5、10、50 和 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列标准稀释液。用标准稀释液配制成 0.05~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 共 9 个质量浓度梯度的标准溶液。

5) 标准曲线的制备。在黄鳝 1 mL 空白血浆或 1 g 空白组织匀浆(肝脏、肾脏和肌肉)中加入已知浓度的标准溶液, 制成氟苯尼考和氟苯尼考胺质量浓度为 0.05、0.1、0.25、0.5、1.0、2.5、5、10、25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的血浆样品和质量分数为 0.05、0.1、0.25、0.5、1.0、2.5、5、10、25 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 的组织样品。按照前述方法处理样品后, 进行 HPLC 分析, 求出标准曲线回归方程和相关系数。

6) 回收率、精密度和检测限测定。取空白血浆、肌肉、肝脏和肾脏样品, 加入适量标准稀释液, 配制成氟苯尼考及氟苯尼考胺质量浓度分别为 0.1、1.0、5.0 mg/L 的血浆样品和质量分数分别为 0.1、1.0、5.0 mg/kg 的组织样品, 按照前述方法处理样品, 每个质量浓度 5 次重复, 连续 5 d 测定, 计算回收率和精密度。以引起 3 倍基线噪音($S/N=3$)的药物浓度为检出限。

1.5 数据处理

药代动力学参数采用 3p97 药代动力学软件进行计算, 根据 WSS 和 AIC 值来判断最适合的药代动力学模型。氟苯尼考的代谢率(MR)采用公式 $\text{MR} = \text{AUC}_{\text{FFA}} / \text{AUC}_{\text{FF}}$ 计算。多次口灌浓度-时间数据采用 Origin 8.5 软件以一级消除动力学方程 $C_i = C_0 e^{-kt}$ 进行拟合分析, 获得消除曲线的纵截距 C_0 及消除速率常数 k , 消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 通过公式 $t_{1/2\beta} = 0.693/k$ 计算, 休药期(WDT)通过公式 $\text{WDT} = \ln(C_0/\text{MRL})/k$ 计算, 此处氟苯尼考的 MRL(最大残留限量)分别以 0.1 mg/kg (WDT_1) 和 1.0 mg/kg (WDT_2) 计算。

2 结果与分析

2.1 标准曲线和检测限

分别以氟苯尼考和氟苯尼考胺峰面积为横坐标(X), 氟苯尼考和氟苯尼考胺的质量分数为纵坐标(Y , mg/kg)绘制标准曲线(略), 得到氟苯尼考和氟苯尼考胺的回归方程和相关系数(表 1)。

表 1 氟苯尼考和氟苯尼考胺在黄鳝血浆和组织中的药物定量

Table 1 Calibration curves for florfenicol and florfenicol amine in plasma and tissues of rice field eel (*Monopterus albus*)

样品 Sample	分析物 Analyte	回归方程 Regression equation	相关系数 Correlation coefficient
血浆 Plasma	FF ¹⁾	$Y=103.670X+11.732$	$R^2=0.999\ 1$
肝脏 Liver	FFA ²⁾	$Y=93.624X+9.544$	$R^2=0.999\ 3$
肾脏 Kidney	FF	$Y=100.800X+8.217$	$R^2=0.999\ 3$
肌肉 Muscle	FFA	$Y=92.147X+9.723$	$R^2=0.999\ 2$
	FF	$Y=102.060X+7.395$	$R^2=0.999\ 1$
	FFA	$Y=92.619X+9.715$	$R^2=0.999\ 4$
	FF	$Y=100.210X+3.708$	$R^2=0.999\ 7$
	FFA	$Y=89.385X+12.018$	$R^2=0.999\ 4$

1)FF:氟苯尼考 Florfenicol; 2)FFA:氟苯尼考胺 Florfenicol amine.

由表 1 可见在线性范围 $0.05\sim 25\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ($n=6$)内, 所得标准曲线相关系数 $R^2>0.999$, 氟苯尼考和氟苯尼考胺的色谱峰面积与质量分数线性相关性良好, 可以满足定量分析的需要。检出限的范围为 $0.01\sim 0.03\ \text{mg}/\text{kg}$, 均低于欧盟 ($1.0\ \text{mg}/\text{kg}$) 和日本 ($0.1\ \text{mg}/\text{kg}$) 规定的最高残留限量, 符合残留分析的要求。

2.2 回收率和精密度

氟苯尼考和氟苯尼考胺的回收率分别为 $86.11\%\sim 92.08\%$ 和 $85.80\%\sim 91.23\%$, 均能达到检测要求。日内和日间精密度分别为 $1.21\%\sim 3.95\%$ 、 $2.05\%\sim 4.99\%$, 均小于 10% , 符合精密度的测定要求。

2.3 单次口灌给药后的药代动力学特征

在 $25\ ^\circ\text{C}$ 水温条件下, 对黄鳝以 $20\ \text{mg}/\text{kg}$ 的剂量单次口灌氟苯尼考后, 有关药物动力学参数详见表 2。氟苯尼考药时数据在血浆、肌肉和肝脏组织符合一级吸收一室开放模型, 在肾脏组织中符合一级吸收二室开放模型。代谢物氟苯尼考胺药时数据均符合一级吸收二室开放模型。

表 2 单次口灌氟苯尼考后药物在黄鳝体内的药代动力学参数¹⁾

Table 2 Pharmacokinetic parameters of florfenicol and florfenicol amine in rice field eel (*Monopterus albus*) after a single $20\ \text{mg}/\text{kg}$ oral administration at $25\ ^\circ\text{C}$

药代动力学参数 Pharmacokinetic parameters	氟苯尼考 FF				氟苯尼考胺 FFA			
	血浆 Plasma	肝脏 Liver	肾脏 Kidney	肌肉 Muscle	血浆 Plasma	肝脏 Liver	肾脏 Kidney	肌肉 Muscle
$t_{1/2\alpha}/\text{h}$	0.94	0.98	1.21	3.06	4.60	0.18	2.84	1.55
$t_{1/2\beta}/\text{h}$	10.84	19.32	29.26	17.22	16.39	29.58	45.93	20.99
T_{max}/h	3.67	4.45	2.01	9.28	7.21	11.27	4.20	15.50
$C_{\text{max}}/(\text{mg}/\text{L})$	6.07	7.57	9.34	5.87	1.89	1.58	2.57	1.85
$\text{AUC}/((\text{mg}\cdot\text{h})/\text{L})$	119.60	247.51	309.04	211.67	51.59	91.79	152.08	89.80
$\text{CL}/((\text{L}\cdot\text{kg})/\text{h})$	0.33	0.08	0.06	0.09	0.39	0.22	0.13	0.22
$\text{Vd}/(\text{L}/\text{kg})$	5.23	2.25	1.34	2.35	6.29	1.07	5.57	5.96
MR/%	—	—	—	—	43.14	37.09	49.21	42.42

1) $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 分别为分布半衰期和消除半衰期; T_{max} 为给药后出现最大药物质量浓度的时间; C_{max} 为给药后的最大药物质量浓度; AUC 为药时曲线下总面积; CL 为总体清除率; Vd 为表观分布容积; MR 氟苯尼考胺的代谢率。 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$: The absorption half-life and the elimination half-life; T_{max} : The time to reach peak or maximum drug concentration; C_{max} : The peak drug concentration; AUC: The area under the concentration-time curve; CL: The total body clearance; Vd: The apparent volume of distribution; MR: Metabolic ratio.

2.4 连续 3 次口灌给药后氟苯尼考的残留消除规律

将氟苯尼考和氟苯尼考胺浓度之和作为动物性食品中氟苯尼考残留的标示残留物^[10]。 $25\ ^\circ\text{C}$ 条件下连续 3 d 以 $20\ \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的剂量口灌氟苯尼考后, 标示残留物在黄鳝各组织内的质量分数见图 1; 肝脏和肌肉样品中的药物在最后一次给药后第 10

天已检测不到, 肾脏样品在最后一次给药后第 15 天检测不到标示残留物。氟苯尼考和氟苯尼考胺的消除动力学参数计算结果(表 3)表明, 氟苯尼考和氟苯尼考胺在黄鳝体内消除较慢, 半衰期较长, 其在黄鳝肌肉、肝脏和肾脏中标示残留物的半衰期分别为 35.02 、 31.63 和 $38.82\ \text{h}$ 。

表 3 3 次口服氟苯尼考后黄鳝组织中药物的消除动力学参数和休药期

Table 3 The parameters of elimination equation and withdrawal time of residues in rice field eel (*Monopterus albus*) after multiple oral administrations

样品 Sample	分析物 Analyte	参数 Parameters					
		k/h	$C_0/(mg/kg)$	R^2	$t_{1/2\beta}/h$	WDT ₁ /d	WDT ₂ /d
肝脏 Liver	FF	0.026	13.94	0.99	27.10	7.91	4.22
	FFA	0.017	3.01	0.96	41.42	8.34	2.70
	FF+FFA	0.022	16.07	0.99	31.63	9.62	5.26
肾脏 Kidney	FF	0.021	13.78	0.98	33.69	9.77	5.20
	FFA	0.013	3.06	0.96	53.23	10.96	3.58
	FF+FFA	0.018	16.13	0.99	38.82	11.77	6.44
肌肉 Muscle	FF	0.023	15.10	0.99	29.54	9.09	4.92
	FFA	0.015	3.44	0.99	47.69	9.83	3.43
	FF+FFA	0.020	16.48	1.00	35.02	10.63	5.84

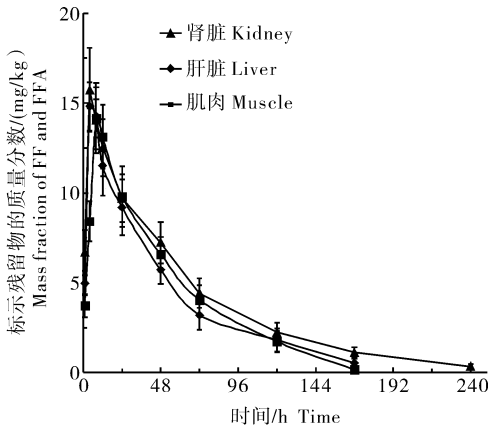


图 1 连续 3 次口服后黄鳝组织中标示残留物的质量分数

Fig. 1 The sum mass fraction of florfenicol and florfenicol amine in rice field eel (*Monopterus albus*) after multiple oral administrations

3 讨论

3.1 氟苯尼考在黄鳝体内的代谢动力学特征

在 25 °C 条件下以 20 mg/kg 的剂量对黄鳝单次口服后 5 h 内血浆、肝脏和肾脏组织中氟苯尼考浓度达到峰值,最大血药质量浓度(C_{max})为 6.07 mg/L,说明氟苯尼考在黄鳝体内吸收迅速。由于还未见到氟苯尼考在合鳃目鱼体内的代谢报道,因此将本试验数据与同种药物在其他鱼体内的吸收作比较。在相同剂量和给药方式下,Lim 等^[11]报道了(18.5 ± 1.7) °C 条件下氟苯尼考在牙鲈(*Paralichthys olivaceus*)体内最大的血药质量浓度为(12.81 ± 3.21) mg/L,达峰时间为 4.00 h;而 Park 等^[12]报道(23.5 ± 1.7) °C 条件下氟苯尼考在韩国鲈(*Silurus asotus*)体内的最大血药质量浓度为 9.59 mg/L,口服后达峰时间为 8 h。与前人的试验

结果相比,氟苯尼考在黄鳝体内的最大血药浓度均较小,但在给药 24 h 后,氟苯尼考在黄鳝体内的血药质量浓度仍能达到 1.65 mg/L,大于氟苯尼考对大多数水产致病菌的 MIC(0.5~2.0 mg/L)^[13],满足药效学要求。黄鳝对氟苯尼考的吸收快于韩国鲈而慢于牙鲈,这可能与不同物种属间的差异程度、鱼体的生理状态以及养殖环境的温度、碱度等条件因素有关。

消除半衰期($t_{1/2\beta}$)和总体清除率(CL)是反应药物在体内消除的主要参数。氟苯尼考在黄鳝体内消除较快。口服给药后,氟苯尼考在黄鳝血浆的 $t_{1/2\beta}$ 和 CL 分别为 10.84 h 和 0.33 (L · kg)/h,与 Feng 等^[14]报道的罗非鱼(*Oreochromis niloticus* × *O. caureus*)的 10.03 h, Martinsen 等^[15]报道大西洋鲑(*Salmo salar*)中的 10.3 h 以及张收元等^[16]报道的异育银鲫(*Allogynogenetic crucian carp*)的 9.7 h 和 0.18 (L · kg)/h 比较接近。而 Samuelsen 等^[17]报道 8 °C 条件下鳕(*Gadus morhua*)中 $t_{1/2\beta}$ 和 CL 分别为 43 h 和 0.015 1 (L · kg)/h; Lim 等^[11]报道 18 °C 条件下静脉注射氟苯尼考(5 mg/kg)后牙鲈(*Paralichthys olivaceus*)中为 38.06 h 和 0.012 1 (L · kg)/h。上述研究结果表明,氟苯尼考在不同种属动物之间代谢差异显著,相互间不具参考价值。

氟苯尼考在各个组织的代谢规律不同。单次口服后,肾脏和肝脏的达峰时间(T_{max})分别为 2.01 h 和 4.45 h,表明药物在肝脏和肾脏内迅速蓄积,与余培建等^[18]报道的氟苯尼考在欧洲鳗鲡(*Anguilla anguilla*)体内的组织分布规律相似。 $t_{1/2\beta}$ 在各个组织的大小顺序为肾脏(29.26 h) > 肝脏(19.32 h) > 肌肉(17.22 h),不同于 Sun 等^[19]在白鲫(*Carassius au-*

ratus cuvieri)中报道的 $t_{1/2\beta}$ 值肾脏 \approx 肌肉 $>$ 肝脏的结果。Horsberg 等^[20]报道在大西洋鲑中氟苯尼考主要通过肾脏和胆汁排泄,本试验中肾脏的 $t_{1/2\beta}$ 最大,说明肾脏排泄是黄鳝体内氟苯尼考的重要消除途径。

氟苯尼考胺是氟苯尼考的主要代谢物,对于休药期的制定具有重要意义,所以笔者也对其代谢动力学进行了研究。在整个试验中,血液中氟苯尼考胺的质量浓度始终小于氟苯尼考的质量浓度,该结果与 Park 等^[12]报道的一致。氟苯尼考胺在黄鳝体内消除较慢,血液中的 $t_{1/2\beta}$ 为 16.39 h,小于韩国鲈的 (21.72 ± 5.77) h^[12]。肾脏中氟苯尼考胺的 C_{\max} 和 $t_{1/2\beta}$ 最大,这可能是由于氟苯尼考胺可以和黑色素结合而在富含黑色素的组织中大量积累所致^[21]。

3.2 残留特征及休药期探讨

经过连续 3 次口灌后,氟苯尼考和氟苯尼考胺在黄鳝组织中的分布规律相似。残留浓度最高的组织为肾脏,其次为肌肉和肝脏。从表 3 可以看出,标示残留物在肝脏的消除最快,消除半衰期为 31.63 h,而在肾脏的消除最慢,消除半衰期为 38.82 h。鉴于肾脏为药物富集量最高而消除速率最慢的组织,可将肾脏作为黄鳝中氟苯尼考残留分析的靶组织。在本研究中,肾脏中标示残留物的含量在最后一次给药后 240 h(第 10 天)时检测值为 0.34 mg/kg,至 360 h(第 15 天)就无法检出(低于检测限)。

休药期(WDT)指从停止给药到作为食品上市出售的时间间隔,即停止给药到保证所有食用组织中总残留浓度降至安全浓度以下所需时间^[22]。WDT 一般是参考药物的 MRL 及药物在食用组织中消除速度来确定^[23],而对于 WDT 的规定不同国家和地区并不一样。中国^[24]和欧盟^[10]规定鱼带皮肌肉的 MRL 为 1 mg/kg。美国规定斑点叉尾鲷和鲑的带皮肌肉中氟苯尼考胺的 MRL 为 1 mg/kg^[25]。日本对甲壳类的 MRL 规定为 0.1 mg/kg,在鳎目鱼类中的 MRL 为 0.2 mg/kg^[26]。本试验选择 0.1 mg/kg 和 1 mg/kg 为标准计算可知,25 °C 饲养条件下黄鳝肌肉、肝脏和肾脏的 WDT_1 和 WDT_2 分别为 10.63、9.62、11.77 d 和 5.84、5.26、6.44 d。尽管黄鳝主要以肌肉为食用部分(而氟苯尼考在黄鳝肾脏中残留浓度最高,根据 MRL 计算的休药期也最长),但为了确保食品安全

系数更高一些,故而建议在 25 °C 养殖条件下黄鳝连续 3 d 口服 20 mg/kg 氟苯尼考后,休药期为 12 d。

参 考 文 献

- [1] GAUNT P S,GAO D N,SUN F S, et al. Efficacy of florfenicol for control of mortality caused by *Flavobacterium columnare* infection in channel catfish [J]. *J Aquat Anim Health*, 2010, 22 (2): 115-122.
- [2] 潘红艳,官智勇. 氟苯尼考的研究进展及临床应用[J]. *湖北农业科学*, 2011, 50(2): 229-232.
- [3] 曹海鹏,闫明,杨先乐. 氟苯尼考的体外抑菌作用及其对鲫抗嗜水气单胞菌感染的效果 [J]. *渔业现代化*, 2007, 34(4): 47-49.
- [4] FUKUI H,FUJIHARA Y,KANA T. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of florfenicol, a new fluorinated analog of thiamphenicol, against fish pathogens [J]. *Fish Pathol*, 1987, 22: 201-207.
- [5] 潘红艳,杨虎,郭娇娇,等. 氟苯尼考对鲟鱼的急性毒性 [J]. *湖北农业科学*, 2011, 50(4): 812-814.
- [6] WRZESINSKI C,CROUCH L,GAUNT P, et al. Florfenicol residue depletion in channel catfish, *Ictalurus punctatus* (Rafinesque) [J]. *Aquaculture*, 2006, 253: 309-316.
- [7] FENG J B,JIA X P,LI L D. Tissue distribution and elimination of florfenicol in tilapia (*Oreochromis niloticus* \times *O. caureus*) after a single oral administration in freshwater and seawater at 28 °C [J]. *Aquaculture*, 2008, 276: 29-35.
- [8] 岳刚毅,吴志新,杨倩,等. 氟苯尼考及氟苯尼考胺在克氏原螯虾体内药物代谢动力学 [J]. *水生生物学报*, 2011, 35(2): 307-312.
- [9] ZHANG S X,LIU Z W,GUO X, et al. Simultaneous determination and confirmation of chloramphenicol, thiamphenicol, florfenicol and florfenicol amine in chicken muscle by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2008, 875(2): 399-404.
- [10] EMEA-EU. Committee for veterinary medicinal products: florfenicol (extension to all food producing species), summary report (6)[EB/OL]. (2002-01-01)[2012-02-28]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits-Report/2009/11/WC500014282.pdf.
- [11] LIM J H,KIM M S,HWANG Y H, et al. Plasma and tissue depletion of florfenicol in olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) after oral administration [J]. *Aquaculture*, 2010, 307: 71-74.
- [12] PARK B K,LIM J H,KIM M S, et al. Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol amine, in the Korean catfish (*Silurus asotus*) [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2006, 29(1): 37-40.
- [13] INGLIS V,RICHARDS R H,VARMA K J, et al. Florfenicol in Atlantic salmon, *Salmo salar* L. Parr: tolerance and assessment of efficacy against furunculosis [J]. *J Fish Dis*, 1991, 14

- (3): 343-351.
- [14] FENG J B, JIA X P. Single dose pharmacokinetic study of florfenicol in tilapia (*Oreochromis niloticus* × *O. aureus*) held in freshwater at 22 °C [J]. *Aquaculture*, 2009, 289: 129-133.
- [15] MARTINSEN B, HORSBERG T E, VARMA K J, et al. Single dose pharmacokinetic study of florfenicol in Atlantic salmon (*Salmo salar*) in seawater at 11 °C [J]. *Aquaculture*, 1993, 112: 1-11.
- [16] 张收元. 氟苯尼考在鲫体内的药物动力学及残留研究[D]. 武汉: 华中农业大学水产学院, 2007.
- [17] SAMUELSEN O B, BERGH O, ERVIK A. Pharmacokinetics of florfenicol in cod *Gadus morhua* and *in vitro* antibacterial activity against *Vibrio anguillarum* [J]. *Dis Aquat Organ*, 2003, 56(2): 127-133.
- [18] 余培建, 翁祖桐, 樊海平, 等. 氟苯尼考在欧洲鳗鲡体内的药物代谢动力学的研究 [J]. *福建水产*, 2005, 12(4): 52-57.
- [19] SUN Y X, ZHAO H Y, SHAN Q, et al. Tissue distribution and elimination of florfenicol in crucian carp (*Carassius auratus cuvieri*) after a single dose intramuscular or oral administration [J]. *Aquaculture*, 2010, 309: 82-85.
- [20] HORSBERG T E, MARTINSEN B, VARMA K J. The disposition of ¹⁴C-florfenicol in Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. *Aquaculture*, 1994, 122: 97-106.
- [21] HORSBERG T E, HOFF K A, NORDMO R. Pharmacokinetic florfenicol and its metabolite florfenicol amine in Atlantic salmon [J]. *J Aquat Anim Health*, 1996, 8: 292-301.
- [22] 朱泽尧, 张其中, 于相满. 盐酸诺氟沙星在奥尼罗非鱼体内的药动学研究 [J]. *淡水渔业*, 2008, 38(1): 30-34.
- [23] 简纪常, 吴灶, 陈刚. 恩诺沙星在眼斑拟石首鱼体内的药物代谢动力学 [J]. *中国兽医学报*, 2005, 25(2): 195-197.
- [24] 中华人民共和国农业部公告第 235 号. 动物性食品中兽药最高残留限量[S]. 2002.
- [25] FAD. Tolerances for residues of new animal drug in food, Sec. 556. 283 Florfenicol [EB/OL]. (2011-04-01)[2012-02-28]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=556.23>.
- [26] 林茂, 王雪虹, 姚志贤. 氟苯尼考在两种鳗鲡体内残留及消除规律的研究 [J]. *集美大学学报: 自然科学版*, 2011, 16(2): 92-95.

Pharmacokinetics and elimination regularity of florfenicol and florfenicol amine, in rice field eel (*Monopterus albus*)

XIE Ling-ling WU Zhi-xin YUAN Juan LIU Jia-jia
PENG Xiao-yun ZHU Xu CHEN Xiao-xuan

College of Fisheries, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China

Abstract The aim of this study was to evaluate the pharmacokinetics of florfenicol (FF) and its metabolite, florfenicol amine (FFA), after oral (p. o.) administration and investigate their depletion after multiple oral administrations for 3 consecutive days in rice field eel (*Monopterus albus*) at 25 °C. After p. o. administration of 20 mg/kg, the peak concentration of FF (C_{max}) and time to reach FF peak concentration (T_{max}) in plasma, liver, kidney and muscle were 6.07 mg/L, 7.57 mg/kg, 9.34 mg/kg, 5.87 μg/mg and 3.67 h, 4.45 h, 2.01 h, 9.28 h, respectively. The order of $t_{1/2\beta}$ was kidney (29.26 h) > liver (19.32 h) > muscle (17.22 h) > plasma (10.84 h). FFA was also found in all tissues with a lower concentration than FF after p. o. administrations throughout the study. The longest $t_{1/2\beta}$ of 45.93 h and the largest metabolic rate (MR) of 49.21% were observed in kidney. After multiple oral doses (20 mg/(kg · d) for 3 d), the highest residues was observed in kidney, next in liver and then in muscle. The residues was undetectable in all tissues after 10 d which was similar to the former 12 d withdrawal time to ensure that the residues of florfenicol are less than the maximal residue limit of tolerance established by Japan.

Key words pharmacokinetics; rice field eel; florfenicol; florfenicol amine; residue