

# 氟苯尼考在三疣梭子蟹(*Portunus trituberculatus*) 疾病模型内的代谢动力学\*

赵青松 金 珊 陈寅儿 秦方锦 王锡波 王国良

(宁波大学海洋学院 宁波 315211)

**提要** 为了解健康和疾病条件下药物在三疣梭子蟹(*Portunus trituberculatus*)体内的代谢差异,在构建三疣梭子蟹溶藻弧菌疾病模型的基础上,按 25mg/kg 剂量分别给健康和患病三疣梭子蟹单次口服灌氟苯尼考后,采用高效液相色谱法测定了其肝胰腺、肌肉和血浆中的药物浓度,药时数据应用 3P97 药代动力学软件拟合。结果显示:氟苯尼考在健康和患病条件下三疣梭子蟹相同组织中的药时曲线形态相似,三种组织的药时数据均符合带时滞的一级吸收二室开放模型;肝胰腺吸收药物最快,肌肉次之,血浆最慢;与健康组相比,患病蟹肝胰腺、肌肉、血浆三种组织对氟苯尼考的吸收和消除速度明显减慢,达峰时间推迟,半衰期延长,清除率减低,最高药物浓度下降,表观分布容积和药时曲线下总面积变大。说明疾病使氟苯尼考在三疣梭子蟹体内的吸收、分布、代谢和消除均发生了显著变化,建议患病三疣梭子蟹口服氟苯尼考的休药期至少 10d。

**关键词** 氟苯尼考;三疣梭子蟹(*Portunus trituberculatus*);疾病模型;溶藻弧菌;药代动力学

**中图分类号** S948 doi: 10.11693/hyhz20130109001

氟苯尼考(flornidicol)属于酰胺醇类抗生素,为广谱抑菌剂,对大多数革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌及支原体等有抑制作用,是我国当前畜禽和水产养殖业中应用较为广泛的抗菌药物之一(Samuelsen *et al*, 1998; Stefan *et al*, 2004; 徐力文等, 2005; 杨倩等, 2010; 黄绪玲等, 2011; 杨红初等, 2012)。近年来,国内外已有氟苯尼考在虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)、大黄鱼(*Pseudosciaena crocea*)、鳕鱼(*Gadus morhua*)、大西洋鲑(*Salmo salar*)、西伯利亚鲟(*Acipenser baeri*)、欧洲鳗鲡(*Anguilla anguilla*)、鲇鱼(*Silurus asotus*)、异育银鲫(*Crucian carp*)、中国明对虾(*Fenneropenaeus chinensis*)、克氏原螯虾(*Procambarus clarkii*)、南美白对虾(*Penaeus vannamei* Boone)、中华鳖(*Pelodiscus sinensis*)等多种水产动物体内的代谢动力学及组织分布的报道(李静云等, 2004; Park *et al*, 2006; 杨倩等, 2010; 黄绪

玲等, 2011; 王瑞雪等, 2012),但至今未见其在蟹类体内代谢过程的有关资料。

三疣梭子蟹(*Portunus trituberculatus*)是中国海水养殖的主导品种之一,也是浙江省水产养殖的主要品种。但由于高密度养殖,使得疾病频发,特别是由弧菌属细菌引起的疾病,发病率一直居高不下(林克文, 2002; 王国良等, 2006)。目前水产弧菌性疾病的防治仍是以药物为主,而渔业用药大都参考畜禽或健康水产动物的药动学数据,这与生产实际情况存在较大差异。因此,为探明疾病对氟苯尼考在三疣梭子蟹体内代谢规律的影响,本研究在构建三疣梭子蟹溶藻弧菌疾病模型的基础上(张樱等, 2010),比较研究了健康和疾病条件下氟苯尼考在三疣梭子蟹体内的代谢动力学及组织分布,以期三疣梭子蟹合理用药和休药期的制定提供科学依据。

\* 浙江省自然科学基金, Y307391 号; 浙江省海水养殖重点科技创新团队, 2010R50025-10 号; 宁波市科技创新团队, 2011B81003 号; 宁波市科技攻关项目, 2011C50008 号; 宁波大学学科项目, XKL11093 号。赵青松, 高级实验师, E-mail: zhaoqingsong@nbu.edu.cn

收稿日期: 2013-01-09, 收修改稿日期: 2013-04-25

## 1 材料与amp;方法

### 1.1 实验动物

三疣梭子蟹(*P. trituberculatus*)购于宁波市梭子蟹暂养场, 体质量(90±25)g, 共 220 只, 购回后于实验室暂养, 养殖用水采用海水晶配置, 盐度 25±1, 水温(21±2)°C, pH 8.0±0.5。确定待检测蟹各组织没有药物残留后, 挑选活泼健康个体进行实验。实验时间为 15d, 实验期间连续充气, 每日换水 50%, 不投饵。

### 1.2 药品及试剂

抗凝剂(柠檬酸钠 8g/L, 葡萄糖 20g/L, EDTA 3.36g/L, 吐温 80 100μL/L); 氟苯尼考原料药(含量 10%, 河南大明实业有限公司); 氟苯尼考标准品(含量 99.2%, 中国兽医药品监察所)。

### 1.3 主要仪器

Agilent Technologies1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司), 包括 G1311A 四元泵、G1314B 紫外检测器、G1311A 柱温箱、Chemstation 色谱工作站、G1329A 自动进样装置等; R206D 旋转蒸发器。

### 1.4 溶藻弧菌疾病模型的构建

溶藻弧菌(*Vibrio alginolyticus*)由宁波大学海洋学院水产病害研究室提供。三疣梭子蟹溶藻弧菌疾病模型采用张樱等(2010)方法构建。

### 1.5 给药及采样(余开等, 2011)

以 25mg/kg 剂量的氟苯尼考水溶剂分别对健康和患病三疣梭子蟹口灌给药, 无回吐个体用于实验。在给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、168、240h 采集血淋巴、肝胰腺和肌肉样品。血淋巴与抗凝剂 1:1 混均后, 4°C 离心 10min(3000r/min), 收集上层血浆; 肝胰腺和肌肉分装于样品袋中, 所有样品保存在-20°C 冰箱。每个时间点各取 5 只蟹, 实验前取健康蟹组织做对照。

### 1.6 样品前处理

自然解冻样品后, 准确取 0.5mL 血浆、0.5g 经高速均质的肌肉和肝胰腺组织匀浆, 加入 4mL 的乙酸乙酯, 在漩涡振荡器上旋涡混匀 5min, 4°C 离心 10min(6000r/min), 取上层提取液至 20mL 离心管中。同法重复提取一次, 合并两次提取液, 旋转蒸发器中 45°C 水浴蒸干后, 加入 1mL 流动相, 涡旋振荡 2min 溶解残存物, 用 0.45μm 有机针头过滤器过滤, -20°C 保存于样品瓶中, 高效液相色谱仪(HPLC)待测。其中, 组织样品提取液中加入适量正己烷用于溶解脂肪。

### 1.7 色谱条件

色谱柱: Diaionasil TM-C18柱(150mm×16mm i.d.,

填料粒度5μm); 流动相: 乙腈: 蒸馏水= 27:73(v/v), 使用前用0.45μm微孔滤膜真空抽滤并超声脱气; 流速: 1.0mL/min; 紫外检测波长: 223nm; 柱温: 30°C; pH 7.0; 进样量: 20μL。

### 1.8 标准曲线及检测限

采用外标法测定。用流动相把氟苯尼考标准品配制成 100μg/mL 储备液, 于-20°C 避光保存。实验时将储备液稀释成 10、5、2、1、0.5、0.05μg/mL 的标准工作液进行 HPLC 测定。以峰面积为纵坐标, 药物质量浓度为横坐标制作标准曲线, 求出回归方程和相关系数后, 按信噪比 S/N=2 计算最低检测限 (LOD)。

### 1.9 回收率和精密度

采用加样回收法。在适量的空白肌肉、血浆和肝胰腺中分别加入氟苯尼考储备液并稀释成0.5、1、5μg/mL(μg/g)系列理论浓度, 按1.6方法进行提取和测定, 每个浓度重复3次。相对回收率(%)=样品实测浓度/样品理论浓度×100%。将以上3个组织空白样品的3个浓度于1d内的3个不同时间点重复进行测试, 并连续测定3d, 计算各组织中氟苯尼考的日内平均变异系数和日间平均变异系数。

### 1.10 数据处理

标准曲线回归方程采用Microsoft Excel 2003软件分析; 药时数据用3P97药动学软件处理。

## 2 结果

### 2.1 标准曲线及检测限

氟苯尼考的标准溶液在0.05—10μg/mL质量浓度(X)之间与平均峰面积(Y)具有良好的相关性, 线性回归方程为 $Y = 32.51X + 0.79$ , 相关系数 $R^2 = 1$ 。按信噪比 S/N=2计算, 本方法最低的检测限是0.025μg/mL。

### 2.2 回收率与变异系数

氟苯尼考在三疣梭子蟹肝胰腺、肌肉、血浆三种组织中的回收率分别为(84.8±1.6)%、(88.0±8.9)%、(94.2±2.0)%, 均大于80%; 而在肝胰腺、肌肉、血浆三种组织中的日内变异系数分别为2.63、2.18、2.54, 日间变异系数分别为3.67、3.23、4.61, 均小于5%, 说明用本实验方法检测氟苯尼考, 回收率高而稳定。

### 2.3 氟苯尼考在健康和患病三疣梭子蟹三种组织中的浓度-时间变化

氟苯尼考在健康和患病蟹肝胰腺、肌肉和血浆三种组织中的药时曲线见图 1—3。结果表明, 氟苯尼考在健康和患病蟹相同组织中的代谢规律相似, 给药

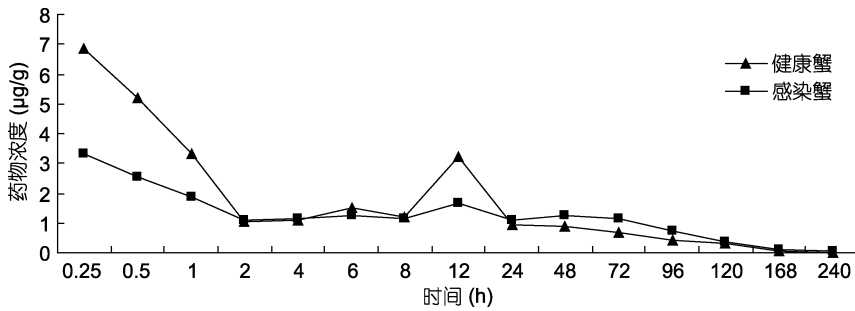


图 1 氟苯尼考在三疣梭子蟹肝胰腺中的药时曲线

Fig.1 Change of florfenicol concentration with time in hepatopancreas of *P. trituberculatus*

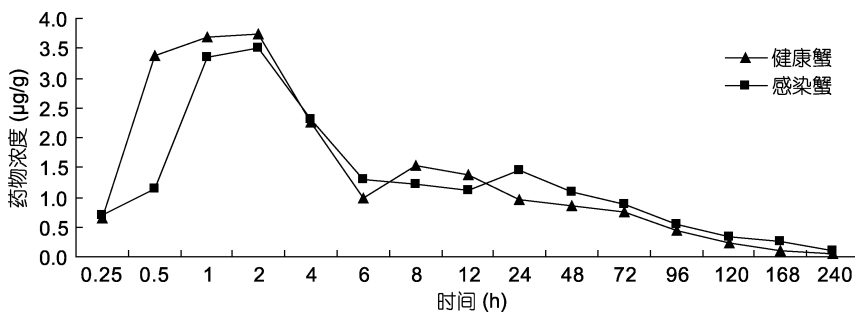


图 2 氟苯尼考在三疣梭子蟹肌肉中的药时曲线

Fig.2 Change of florfenicol concentration with time in muscle of *P. trituberculatus*

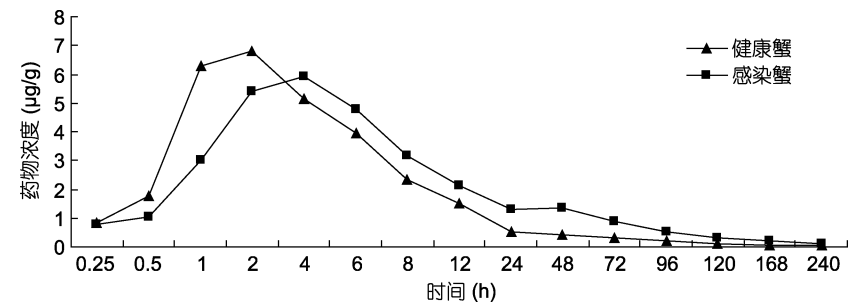


图 3 氟苯尼考在三疣梭子蟹血浆中的药时曲线

Fig.3 Change of florfenicol concentration with time in plasma of *P. trituberculatus*

0.25h 时, 两组蟹三种组织中均可检测到药物的存在, 且在肝胰腺中已达峰值, 分别为 6.85µg/g 和 3.32µg/g; 随后肝胰腺中的药物浓度均显著下降, 实验 2h 时分别已降至峰值的 15.16%和 33.21%; 此后肝胰腺中的

药物浓度保持在一定水平, 至实验 12h 时分别出现第二个药峰, 健康组为 3.23µg/g, 患病组为 1.64µg/g。而肌肉和血浆中的药物吸收和消除情况与肝胰腺明显不同, 实验开始后药物浓度逐渐上升, 健康组肌肉和血浆均于实验 2h 时达峰, 而患病组肌肉和血浆分别于实验 2h 和 4h 达峰, 其后逐渐下降。实验 24h 后, 各组织药物消除速率均趋缓, 健康组和患病组分别在实验 168h 和 240h 时药物浓度基本维持在 0.1µg/mL 以下, 98.6% 以上的药物被代谢、转移或排出机体。

### 2.4 氟苯尼考在健康和患病三疣梭子蟹三种组织中的药动学特征

健康和患病蟹三种组织中的药时数据经 3P97 药动学软件分析后显示, 氟苯尼考在三种组织中的代谢规律均可用带时滞的一级吸收二室开放模型来描述。药动学方程和参数分别见表 1 和表 2。与健康组相比, 患病蟹肝胰腺药物消除半衰期( $T_{1/2\beta}$ )、总体清除率 (CLs)、表观分布容积( $V_d$ ), 肌肉药物吸收半衰期( $T_{1/2K_a}$ )、达峰时间 ( $T_{peak}$ )、药峰浓度( $C_{max}$ )、CLs、 $V_d$ , 血浆药物吸收速率常数  $K_a$ 、 $T_{1/2K_a}$ 、

$T_{1/2\beta}$ 、 $T_{peak}$ 、 $V_d$  等药动学参数均发生了显著的变化( $P<0.05$ ); 而肝胰腺  $K_a$ 、 $T_{1/2K_a}$ 、 $T_{peak}$ 、 $C_{max}$ 、药时曲线下总面积 AUC, 肌肉  $K_a$ 、 $T_{1/2\beta}$ 、AUC, 血浆 AUC、CLs 等药动学参数均发生了极显著的变化( $P<0.01$ )。

表 1 氟苯尼考在健康和患病三疣梭子蟹组织内的药动学方程

Tab.1 Equations of florfenicol concentration with time in healthy and diseased *P. trituberculatus*

组织	健康		患病	
	方程式	$R^2$	方程式	$R^2$
肝胰腺	$C=9.22e^{-3.07t}+1.48e^{-0.02t}-10.70e^{-15.89t}$	0.97	$C=19.28e^{-3.29t}+1.42e^{-0.01t}-20.71e^{-4.36t}$	0.88
肌肉	$C=6.75e^{-0.67t}+1.44e^{-0.01t}-8.19e^{-2.42t}$	0.97	$C=19.01e^{-0.68t}+1.44e^{-0.01t}-20.45e^{-0.87t}$	0.97
血浆	$C=15.23e^{-0.25t}+0.69e^{-0.02t}-15.92e^{-0.70t}$	0.99	$C=18.07e^{-0.25t}+1.71e^{-0.01t}-19.78e^{-0.39t}$	0.99

表 2 氟苯尼考在健康和患病三疣梭子蟹体内的药动学参数  
Tab.2 Pharmacokinetic parameters of florfenicol in healthy and diseased *P. trituberculatus*

参数	健康			患病		
	肝胰腺	肌肉	血浆	肝胰腺	肌肉	血浆
A( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	9.222 <sup>a</sup>	6.753 <sup>b</sup>	15.230	19.283 <sup>d</sup>	19.012 <sup>e</sup>	18.071
B( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	1.484	1.445	0.696	1.427	1.440	1.711
$\alpha$ (/h)	3.068	0.670	0.253	3.286	0.676	0.249
$\beta$ (/h)	0.017	0.014	0.015	0.014	0.011	0.012
K <sub>a</sub> (/h)	15.886 <sup>a</sup>	2.419 <sup>b</sup>	0.697 <sup>c</sup>	4.363 <sup>d</sup>	0.874 <sup>e</sup>	0.393 <sup>f</sup>
K <sub>10</sub> (/h)	0.102	0.057	0.123	0.061	0.042	0.052
K <sub>12</sub> (/h)	2.460	0.464	0.114	2.472	0.469	0.150
K <sub>21</sub> (/h)	0.524	0.163	0.030	0.767	0.176	0.060
T <sub>1/2Ka</sub> (h)	0.044 <sup>a</sup>	0.287 <sup>b</sup>	0.995 <sup>c</sup>	0.159 <sup>d</sup>	0.793 <sup>e</sup>	1.762 <sup>f</sup>
T <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> (h)	0.226	1.034	2.741	0.211	1.025	2.783
T <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (h)	39.903 <sup>a</sup>	50.236 <sup>b</sup>	46.609 <sup>c</sup>	48.437 <sup>d</sup>	63.349 <sup>e</sup>	55.667 <sup>f</sup>
T <sub>peak</sub> (h)	0.143 <sup>a</sup>	0.816 <sup>b</sup>	2.385 <sup>c</sup>	0.331 <sup>d</sup>	1.662 <sup>e</sup>	3.700 <sup>f</sup>
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	6.324 <sup>a</sup>	4.199 <sup>b</sup>	5.980 <sup>c</sup>	3.032 <sup>d</sup>	2.809 <sup>e</sup>	4.209 <sup>f</sup>
AUC( $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ )	87.765 <sup>a</sup>	111.396 <sup>b</sup>	84.153 <sup>c</sup>	100.843 <sup>d</sup>	136.329 <sup>e</sup>	159.649 <sup>f</sup>
CLs(L/(kg·h))	0.285 <sup>a</sup>	0.224 <sup>b</sup>	0.297 <sup>c</sup>	0.248 <sup>d</sup>	0.183 <sup>e</sup>	0.157 <sup>f</sup>
V <sub>d</sub> (L/kg)	2.802	3.957 <sup>b</sup>	2.408 <sup>c</sup>	4.043 <sup>d</sup>	4.366 <sup>e</sup>	3.017 <sup>f</sup>

A: 分布相零时截距; B: 消除相零时截距;  $\alpha$ : 分布速率常数;  $\beta$ : 消除速率常数; K<sub>a</sub>: 药物吸收速率常数; K<sub>10</sub>: 药物在中央室的消除速率常数; K<sub>12</sub>: 药物从中央室转运到周边室的一级运转速率常数; K<sub>21</sub>: 药物从周边室转运到中央室的一级运转速率常数; T<sub>1/2Ka</sub>: 药物在中央室的吸收半衰期; T<sub>1/2 $\alpha$</sub> : 分布半衰期; T<sub>1/2 $\beta$</sub> : 消除半衰期; T<sub>peak</sub>: 给药后出现最高药物质量浓度的时间; C<sub>max</sub>: 给药后的最高药物质量浓度; AUC: 药时曲线下总面积; CLs: 总体清除率; V<sub>d</sub>: 表观分布容积。上标字母不同的同一行同一组织数值差异显著(P<0.05)

### 3 讨论

氟苯尼考在健康和患病三疣梭子蟹肝胰腺、肌肉、血浆三种组织中的药时曲线和药动学数据显示,健康和患病三疣梭子蟹三种组织对氟苯尼考的渗透性良好,吸收迅速;给药后 0.25h 三种组织中都已检测到氟苯尼考,但以肝胰腺药物浓度达峰最快并有二峰现象,肌肉次之,血浆最晚。这一现象与畜禽(蒋红霞, 2001; 胡顶飞等, 2002; 刘帅帅等, 2012)及鱼类(Park *et al*, 2006; 王伟利等, 2010; 林茂等, 2011; 王瑞雪等, 2012; 葛建, 2012)等的药物代谢特征不同,但与余开等(2011)、唐俊等(2006)等研究的药物在三疣梭子蟹和中华绒螯蟹体内的代谢及郑重莺等(2007)研究氟苯尼考在南美白对虾体内的代谢特征类同。由于蟹类的消化系统构造与鱼类等略有不同,其胃内有肝孔与肝胰腺相通,肝胰腺可以很快对药物进行吸收、代谢转化并向血淋巴、肌肉等组织转移,而由于肠道也可吸收部分药物,且蟹为开管式循环系统,因此造成了血淋巴药物浓度达峰稍晚,肝胰腺药物

浓度出现二峰的现象(余开等, 2011; 唐俊等, 2006)。

据报道,疾病会造成动物机体细胞、组织、器官的形态改变和生理功能障碍,从而影响药物在动物体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程(Baggot, 1980)。Uno(1996)研究表明土霉素在患弧菌病香鱼体内的生物利用度会显著下降;刘彦等(2006)和余开等(2011)分别在牙鲆和梭子蟹对药物的代谢研究中发现,细菌感染会导致药物在机体主要组织中的代谢规律明显改变,药物的吸收、分布和消除减慢;此外,其他学者在研究山羊(刘涤洁等, 2003)、鸡(张秀英, 2001; 黄显会等, 2003)、猪(曾振灵等, 1996)等动物对药物的代谢时也证实,患病情况下动物对药物的吸收速度明显减慢,吸收量下降,消除延缓。本实验结果显示,氟苯尼考在健康蟹和患病蟹相同组织中的药时曲线形态相似,代谢过程均可用带时滞的一级吸收二室开放模型来描述,这与刘彦等(2006)和黄显会等(2003)的研究结论基本一致。与健康蟹相比,患病蟹三种组织对氟苯尼考的吸收速度和吸收率明显下降,半衰期显著延长,清除率显著下降,药时曲线下总面

积和表观分布容积变大,说明弧菌感染已对三疣梭子蟹主要组织器官造成了损害,特别是肝胰腺发生了功能性障碍,肝代谢转化酶活性下降,药物不可逆消除减慢。此外,本实验中感染蟹  $V_d$  的增大,也说明病理状态能降低药物与血浆蛋白的结合率,使其在组织中分布更加广泛,有利于疾病的治疗(苏成业, 2003)。若以国家动物性食品中氟苯尼考最高残留限量 0.1mg/kg 为标准,从图 1—3 可看出,健康蟹和感染蟹给药后分别需 168h 和 240h,三种组织中的氟苯尼考含量才会下降到 0.1mg/kg 以下,因此,建议三疣梭子蟹口服氟苯尼考的休药期应在 10d 以上。

### 参 考 文 献

- 王伟利, 罗理, 姜兰等, 2010. 适温条件下氟苯尼考在罗非鱼体内的药物动力学. 大连海洋大学学报, 25(4): 285—288
- 王国良, 金珊, 陈寅儿等, 2006. 三疣梭子蟹肌肉乳化病的病原及致病性研究. 海洋科学进展, 24(4): 526—231
- 王瑞雪, 王荻, 李绍戊等, 2012. 氟苯尼考及氟苯尼考胺在西伯利亚鲟体内的药理学及组织分布. 上海海洋大学学报, 21(40): 568—574
- 刘帅帅, 杨刚, 赵永达等, 2012. 氟苯尼考颗粒与氟苯尼考粉在猪体内的药物动力学比较. 华南农业大学学报, 33(2): 235—238
- 刘彦, 李健, 王群等, 2006. 达氟沙星在健康和鳃弧菌感染牙鲆体内的药物代谢动力学比较. 水产学报, 30(4): 509—514
- 刘涂洁, 冯淇辉, 陈杖榴等, 2003. 诺沙星在健康及实验性感染乳房炎奶山羊间的比较药理学. 中国农业科学, 36(9): 1100—1104
- 苏成业, 韩国柱, 2003. 临床药物代谢动力学. 北京: 科学出版社, 95—97
- 李静云, 王群, 李健等, 2004. 氟苯尼考在中国对虾组织内的代谢动力学及残留消除规律. 水产学报, 28(Supp1.): 63—68
- 杨红初, 石新林, 王钦君, 2012. 氟苯尼考的研究进展及在动物疾病防治上的应用. 养殖技术顾问, (2): 233—235
- 杨倩, 吴志新, 陈孝煊等, 2010. 氟苯尼考的药效学及其在水产动物中的代谢动力学研究进展. 水生态学杂志, 3(5): 116—121
- 余开, 陈寅儿, 赵青松等, 2011. 恩诺沙星在人工感染溶藻弧菌的三疣梭子蟹体内的代谢动力学. 台湾海峡, 30(2): 257—262
- 张秀英, 2001. 单诺沙星在健康和支原体-大肠杆菌感染鸡的药理学与药效学研究. 哈尔滨: 东北农业大学博士论文
- 张樱, 赵青松, 秦方锦等, 2010. 三疣梭子蟹溶藻弧菌疾病模型的构建. 宁波大学学报(理工版), 23(4): 35—40
- 林克文, 2002. 三疣梭子蟹养殖及病害防治. 科学养鱼, (3): 24—25
- 林茂, 王雪虹, 姚志贤, 2011. 氟苯尼考在两种鳗鲡体内的残留及消除规律的研究. 集美大学学报(自然科学版), 16(2): 92—96
- 郑重莺, 丁雪艳, 张海琪等, 2007. 氟苯尼考在南美白对虾体内药物代谢及残留消除规律. 宁波大学学报(理工版), 20(1): 23—26
- 胡顶飞, 沈建忠, 吴先爱等, 2002. 氟苯尼考静注及肌注在鸡体内药代动力学研究. 畜牧兽医学报, 33(4): 384—388
- 徐力文, 廖昌容, 刘广锋, 2005. 氟苯尼考用于水产养殖的安全性. 中国水产科学, 12(4): 512—518
- 唐俊, 郑宗林, 杨先乐等, 2006. 磺胺甲基异噁唑在中华绒螯蟹体内的代谢和消除规律. 上海水产大学学报, 15(4): 448—455
- 黄显会, 陈杖榴, 张淑婷等, 2003. 禽多杀性巴氏杆菌感染对麻保沙星在鸡体内药理学特征的影响研究. 畜牧兽医学报, 34(1): 98—102
- 黄绪玲, 祖杰杰, 刘艳辉等, 2011. 氟苯尼考防治鱼类细菌性鱼病研究综述. 吉林水利, (5): 42—43
- 葛建, 刘洋, 李明揆等, 2012. 不同水温下儿茶素 EGCG 在黄颡鱼(*Pelteobagrus vachelli*)体内代谢动力学和肝消除研究. 海洋与湖沼, 43(5): 938—942
- 蒋红霞, 冯淇辉, 曾振灵等, 2001. 氟甲砜霉素在猪体内的药物动力学. 中国兽医学报, 21(1): 86—89
- 曾振灵, 冯淇辉, 1996. 恩诺沙星对大肠杆菌感染猪的药理学及药效学研究. 中国农业科学, 30(6): 10—15
- Baggot J D, 1980. Distribution of antimicrobial agents in normal and diseased animals. Journal of the American Veterinary Medical Association (USA), 176(10): 1085—1090
- Park B K, Lim J H, Kim M S *et al*, 2006. Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol amine, in the Korean catfish (*Silurus asotus*). Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 29(1): 37—40
- Samuelsen O B, Hjeltnes B, Glette J, 1998. Efficacy of orally administered florfenicol in the treatment of furunculosis in Atlantic salmon. Journal Aquat Anim Health, 10(1): 56—61
- Stefan S, Corinna K, Axel C *et al*, 2004. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. FEMS Microbiology Reviews, 28(5): 519—542
- Uno K, 1996. Pharmacokinetic study of oxytetracycline in healthy and vibriosis-infected ayu (*Plecoglossus altivelis*). Aquaculture, 143(1): 33—42

## PHARMACOKINETICS OF FLORFENICOL IN DISEASE MODEL OF *PORTUNUS TRITUBERCULATUS*

ZHAO Qing-Song, JIN Shan, CHEN Yin-Er, QIN Fang-Jin, WANG Xi-Bo, WANG Guo-Liang  
(School of Marine sciences of Ningbo University, Ningbo 315211, China)

**Abstract** To understand the metabolic differences of florfenicol in healthy and diseased *Portunus trituberculatus*, the pharmacokinetics of florfenicol were investigated based on *Vibrio alginolyticus* disease model. *P. trituberculatus* was orally administered in a single dose of 25mg/kg in water temperature (21±2)°C. Tissues of haemolymph, muscle, and hepatopancreas were sampled and measured using high performance liquid chromatography (HPLC). Results show that florfenicol in healthy *P. trituberculatus* have a similar concentration-time curve with that of diseased animals. The profiles of the three tissues could be described by a two-compartment open model with a time lag. Florfenicol can be distributed unevenly in all tissues, absorbed most quickly in hepatopancreas and most slowly in plasma. Compared with the healthy *P. trituberculatus*, the rate of absorption and elimination in diseased *P. trituberculatus* slowed, the peak time delayed and half-live extended, clean-up ratio and maximum drug concentration decreased, apparent volume of distribution and the area under the curve increased. These pharmacokinetic parameters showed that florfenicol in diseased *P. trituberculatus* changed greatly in absorption, distribution, elimination, and metabolism. According to the maximum residue limit (MRL) of 0.1mg/kg in tissues, the withdrawal period should not be less than 10 days under experiment condition.

**Key words** florfenicol; *Portunus trituberculatus*; disease model; *Vibrio alginolyticus*; pharmacokinetics