

# 二氟沙星在大菱鲂(*Scophthalmus maximus*) 体内的药代动力学特征\*

梁俊平<sup>1,2</sup> 段亚飞<sup>3</sup> 李健<sup>1</sup> 常志强<sup>1①</sup>

(1. 农业部海洋渔业可持续发展重点实验室 中国水产科学研究院黄海水产研究所 青岛 266071;

2. 河南师范大学水产学院 新乡 453007; 3. 农业部南海渔业资源开发利用重点实验室

中国水产科学研究院南海水产研究所 广州 510300)

**摘要** 为给大菱鲂临床安全用药提供依据,对二氟沙星在健康大菱鲂体内的药代动力学特征进行了研究。在水温为14–17℃条件下,以20 mg/kg体重剂量静脉注射和口服二氟沙星,分别于给药后的15、30 min和1、2、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96 h采血及各组织,利用高效液相色谱测定各组织和血浆中的二氟沙星含量,采用DAS 2.0自动药动学软件分析药代动力学参数。结果显示,静注给药后,血浆中二氟沙星的药-时曲线符合零级吸收二室开放模型,消除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )和药时曲线下面积( $AUC_{0-t}$ )分别为30.02 h和440.37 h· $\mu\text{g/ml}$ ;口服给药后,血浆中二氟沙星的药-时曲线符合一级吸收二室开放模型,4 h时血药浓度达到最大值( $C_{\max}$ )6.32  $\mu\text{g/ml}$ ,  $t_{1/2\beta}$ 和 $AUC_{0-t}$ 分别为94.72 h和246.66 h· $\mu\text{g/ml}$ ,生物利用度( $F$ )为56.01%,肾脏和肌肉内的药物浓度较高,而肝脏内相对较低。拟合的最佳口服给药方案为:按鱼体重每次给药11.94 mg/kg,每日1次。

**关键词** 二氟沙星;大菱鲂;药代动力学

中图分类号 S948; S965 文献标识码 A 文章编号 2095-9869(2015)03-0131-06

大菱鲂(*Scophthalmus maximus*)隶属鲆科、鲆属,商品名又称多宝鱼,原产于欧洲各主要海区,是欧洲水产品市场广受欢迎的一种名贵鱼类。1992年引进我国后,经过多年的研究与推广,已成为新一轮的养殖经济支柱产业(雷霖霖等,2012)。然而,随着养殖规模的快速增长以及养殖环境的恶化,疾病流行也随之暴发,其中由弧菌等引起的疾病,其流行快、流行面积广、死亡率高,已成为制约我国大菱鲂养殖业健康发展的一大瓶颈(张正等,2004;吕俊超等,2009)。药物防治具有操作简单、成本低、见效快等优点,所以仍是病害防治最主要的手段之一。但由于实际生产当中缺乏科学的用药指导,以至出现过量用药情况而导致药物残留(雷霖霖等,2012),特别是一

些有致畸、致癌的抗菌药物违禁使用,给食品安全带来了巨大隐患(翟毓秀等,2007;常志强等,2012)。

二氟沙星(Difloxacin)属于第三代喹诺酮类抗菌药物(Samuelsen,2006;Abo-El-Sooud *et al*,2009),由于其具有抗菌谱广、抗菌力强、耐药性小等优点,特别是对弧菌属的致病菌有较强的抑制作用,目前已用于水产动物病害防治(盖春蕾等,2008;苏振霞等,2012)。但关于二氟沙星药代动力学的研究仅见在中华绒螯蟹(*Eriocheir sinensi*) (李海迪等,2009)、牙鲆(*Paralichthys olivaceus*) (Sun *et al*,2014)、鲫鱼(*Carassius auratus*) (Ding *et al*,2006)和异育银鲫(*Carassius auratus gibelio*) (章海鑫等,2012)中有报道,关于其在大菱鲂体内的药代动力学研究还未见报

\* 中国水产科学研究院基本科研业务费专项(2014A09XK02)和河南省重点科技攻关项目(142102310037)共同资助。梁俊平, E-mail: liangjunpinglover@163.com

① 通讯作者:常志强,副研究员, E-mail: changzq@ysfri.ac.cn

收稿日期:2014-10-16,收修改稿日期:2014-12-15

道。本研究将以二氟沙星为实验药物,研究其在大菱鲆体内的药物代谢过程,并根据药代动力学参数拟合给药方案,以期为临床用药提供一定的依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验用鱼

健康大菱鲆,体重150–158 g,无用药史,实验前暂养14 d,投喂大菱鲆专用配合饲料。

### 1.2 养殖条件

3 m×3 m×1.5 m 水泥养殖池,水泥池上方设置遮阳网避光,流水、充气,水温为14–17℃,pH为8.1–8.2,盐度为29–30。

### 1.3 实验药品

二氟沙星标准品,纯度大于99.8%,购于Sigma公司;盐酸二氟沙星原粉,纯度大于98.6%,购于郑州福源动物药业有限公司。实验用注射液由无菌生理盐水配制而成。

### 1.4 实验仪器

高效液相色谱仪(Agilent1200),色谱柱(Agilent TC-C<sub>18</sub>),高速分散均质机(FJ-200),水浴加热氮吹仪(HSC-24B),高速离心机(Eppendorf),电子天平(Mettler Toledo,精确到0.001 g)。

### 1.5 给药与取样

**1.5.1 静脉注射** 注射剂量为20 mg/kg 体重。为防止鱼剧烈挣扎,用纱布将鱼体包裹,尾部酒精棉消毒,通过回抽尾静脉血确定注射部位。药物注射后从尾静脉无菌采血(与注射部位不同),采血时间点为15、30 min 和1、2、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96 h。预先将5 ml 离心管内壁涂抹1%肝素钠,所采血液放入离心管,4000 r/min 离心10 min,然后将上层血浆转移到新的离心管中,-20℃保存备用。每个时间点取5尾鱼,即5个重复。

**1.5.2 口服给药** 口服剂量为20 mg/kg 体重。为防止鱼剧烈挣扎,用纱布将鱼体包裹,用弃去针头的1 ml 无菌注射器吸取一定量的二氟沙星水溶液,然后从咽部将药液推入大菱鲆胃部,口服后从尾静脉无菌采血,采血时间点为15、30 min 和1、2、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96 h。预先将5 ml 离心管内壁涂抹1%肝素钠,所采血液放入离心管,4000 r/min 离心10 min,然后将上层血浆转移到新的离心管中,置-20℃冰箱保存。每个时间点取5尾鱼,即5个重复。

静脉采血后,取全部肝脏、肾脏和2 g 左右肌肉,放入封口袋,置-20℃冰箱保存。

## 1.6 药物提取与测定

**1.6.1 血浆中药物提取** 冷冻血浆室温下解冻,向10 ml 离心管中转移1 ml 血浆,然后再加入4 ml 乙腈,漩涡振荡10 s,5000 r/min 离心10 min,吸取上清液至15 ml 玻璃离心管中,40℃氮气吹干,残余物质用1 ml 流动相溶液溶解,并漩涡振荡数秒,溶液经0.22 μm 有机滤膜过滤后置于1.5 ml 离心管中备用。

**1.6.2 组织中药物提取** 冷冻样品解冻后,准确称取1 g 或0.5 g 组织于10 ml 离心管中,先加入2 ml 乙腈16000 r/min 匀浆20 s,然后用2 ml 乙腈清洗刀头,合并两次液体,漩涡振荡10 s,5000 r/min 离心10 min,吸取上清液至15 ml 玻璃离心管中,40℃氮气吹干,残余物质用1 ml 流动相溶液溶解,再加入2 ml 正己烷除去脂肪等杂质,漩涡振荡数秒,静置分层,下层液用0.22 μm 有机滤膜过滤后置于1.5 ml 离心管,以备用于药物浓度测定。

**1.6.3 标准曲线确定** 准确称取二氟沙星标准品0.01 g,配成100 μg/ml 的二氟沙星母液,再用流动相依次配成0.01、0.02、0.05、0.10、0.20、0.50、1.00、2.00、5.00 μg/ml 的标准溶液,高效液相色谱仪检测,分别以药物浓度和峰面积为横、纵坐标,绘制标准曲线,回归直线方程。

**1.6.4 回收率和精密度** 取血浆和不同组织空白样品,每个样品3个重复,分别加入0.01、0.10、1.00、5.00 μg/ml 的标准溶液,然后按“样品前处理”方法处理后测定峰面积,根据标准曲线计算样品中的药物实测浓度,然后与理论浓度相比,计算各浓度下各组织药物回收率。

$$\text{回收率} = \frac{\text{样品实测药物浓度}}{\text{样品理论药物浓度}} \times 100\%$$

将上述处理后的样品在1 d 内不同时间重复测定5次,连续测定5 d,计算各浓度下峰面积的日内变异系数和日间变异系数,以此评价本研究方法的精密度(王雪莲等,2014)。

**1.6.5 色谱条件** 流动相为乙腈:磷酸=25:75(v:v),磷酸浓度为0.01 mol/L,pH为3.42,激发波长为278 nm,发射波长为460 nm,流速为1.0 ml/min,进样量为10 μl,柱温为30℃。

## 1.7 数据分析

利用DAS 2.0 软件计算血浆中药代动力学参数,并以权重1、1/C、1/C<sup>2</sup> 3种情况拟合一室、二室和三室模型,根据AIC 和R<sup>2</sup> 值选择最佳房室模型。

### 1.8 口服给药方案

按稳态时的平均血药浓度( $C_{ss}$ )的需要, 设计口服给药剂量( $D$ )及给药时间间隔( $\tau$ )。依据单次给药药代动力学参数, 通过以下公式(杨先乐, 2005)计算口服给药方案:

$$D = C_{ss} \cdot K_{10} \cdot V_d \cdot \tau / F$$

式中,  $F$  为生物利用度,  $V_d$  为表观分布容积,  $K_{10}$  为药物在中央室消除速率。

## 2 结果

### 2.1 标准曲线与检测限

在 0.01–5.00  $\mu\text{g/ml}$  浓度范围内, 二氟沙星标准液浓度与峰面积间线性关系良好, 回归方程为  $y = 940.3x + 1.661$  ( $R^2 = 1.000$ ), 如图 1 所示。最低检测限为 0.01  $\mu\text{g/ml}$ 。

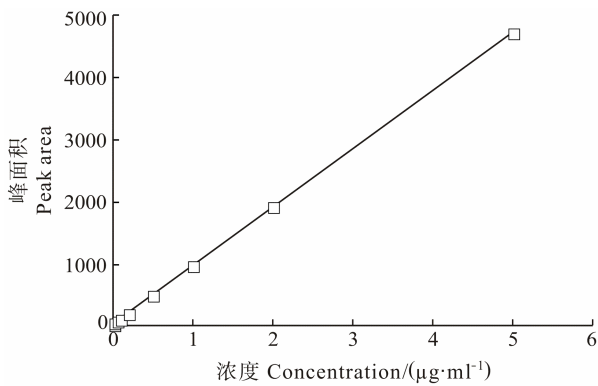


图 1 二氟沙星标准曲线

Fig.1 Standard curve of difloxacin

### 2.2 测定方法验证

如表 1 所示, 二氟沙星在血浆和各组织中的回收率均高于 70%, 变异系数均小于 6%。本实验回收率高, 变异系数小, 符合生物测定方法要求。

表 1 二氟沙星在各组织中的回收率和变异系数

Tab.1 The recovery and precision of difloxacin in tissues of *S. maximus*

组织 Tissues	回收率 Recovery(%)	日内变异系数 Intra-day precision(%)	日间变异系数 Inter-day precision(%)
血浆 Plasma	100.07±4.93	1.0±0.63	2.96±3.41
肌肉 Muscle	92.45±14.30	2.9±1.29	2.77±0.62
肝脏 Liver	72.23±0.45	1.84±1.49	5.10±1.63
肾脏 Kidney	92.73±10.04	1.58±2.07	3.36±2.20

### 2.3 二氟沙星在大菱鲆体内的药代动力学

采用 DAS 2.0 软件对大菱鲆血浆中二氟沙星进行

药物动力学模型分析。结果显示, 大菱鲆静脉注射二氟沙星后的动力学模型为零级吸收二室开放模型, 方程为:  $C_{静注} = 30.453e^{-0.814t} + 10.125e^{-0.023t}$ ; 大菱鲆口服二氟沙星后的动力学模型为一级吸收二室开放模型, 方程为  $C_{口服} = 9.398e^{-0.056t} + 1.817e^{-0.007t} - 11.215e^{-0.234t}$ 。药代动力学房室参数见表 2, 药物浓度变化趋势见图 2。

表 2 大菱鲆体内二氟沙星的药代动力学主要参数

Tab.2 Pharmacokinetic parameters of difloxacin by intravenous and oral administration of 20 mg/kg b.w to *S. maximus*

动力学参数 Parameters	单位 Unit	给药途径 Routes of administration	
		静脉注射 IV	口服 PO
分布相半衰期 $t_{1/2\alpha}$	h	0.85	12.31
消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$	h	30.02	94.72
药物自中央室的消除速率 $K_{10}$	1/h	0.07	0.03
药物自中央室到周边室的一级转运速率 $K_{12}$	1/h	0.54	0.02
药物自周边室到中央室的一级转运速率 $K_{21}$	1/h	0.22	0.02
血药浓度-时间曲线下面积 $AUC_{0-t}$	$\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$	440.37	246.66
达峰时间 $t_{\max}$	h		4
峰浓度 $C_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$		6.32
表观分布容积 $V_d$	L/kg	0.49	2.25
生物利用度 $F$	%	100	56.01

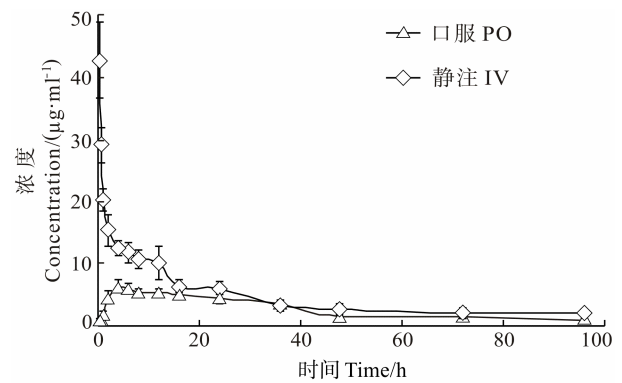


图 2 二氟沙星在大菱鲆血浆中药物浓度变化

Fig.2 The concentration of difloxacin in plasma of *S. maximus* after intravenous and oral administration of 20 mg/kg

### 2.4 口服二氟沙星在大菱鲆体内的组织分布

大菱鲆口服二氟沙星后各组织中药物浓度变化如图 3 所示, 肝脏中的药物浓度在 0.5 h 内稍高于肾脏, 没有出现明显的双峰现象。肾脏、肝脏和肌肉中

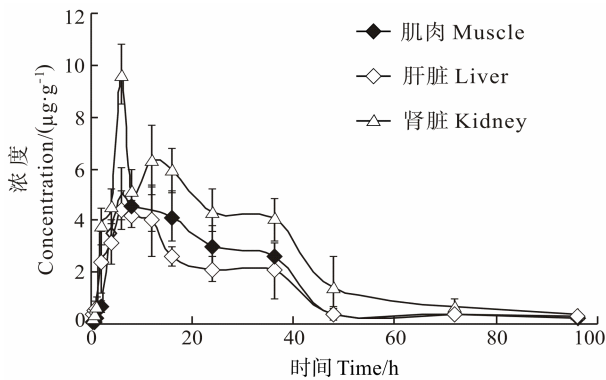


图3 大菱鲆口服二氟沙星后各组织中药物浓度变化  
Fig.3 The concentration of difloxacin in tissues of *S. maximus* after oral administration at a dose of 20 mg/kg

的药物浓度均在6 h达到峰值,分别为9.64、4.42、5.02  $\mu\text{g/g}$ ,之后均呈现下降趋势,但肾脏中的药物浓度始终最高。

### 2.5 口服二氟沙星的给药方案

二氟沙星对常见弧菌的最小抑制浓度为0.025–0.4  $\mu\text{g/ml}$ (盖春蕾等, 2008; 苏振霞等, 2012)。设定期望达到的稳态血药浓度为10MIC,通过 $D=C_{ss}\cdot K_{10}\cdot V_d\cdot \tau/F$ 计算理论给药方案,以鱼体重计算,每次口服二氟沙星的剂量应为11.94 mg/kg,每日1次。

## 3 讨论

### 3.1 大菱鲆体内二氟沙星的动力学特征

**3.1.1 静脉注射给药的药代动力学特征** 大菱鲆静脉注射二氟沙星后,二氟沙星在健康大菱鲆体内的表观分布容积( $V_d$ )为0.49 L/kg,曾振灵等(2003)报道二氟沙星在猪体内的 $V_d$ 为4.91 L/kg,丁焕中等(2004)报道二氟沙星在鸡体内的 $V_d$ 为3.10 L/kg, Sun等(2014)研究发现,二氟沙星在牙鲆体内的 $V_d$ 为1.20–1.75 L/kg。而恩诺沙星、达氟沙星和氟甲喹在大菱鲆体内的 $V_d$ 分别为3.05、0.38和3.75 L/kg (Hansen *et al*, 1999; 梁俊平等, 2010、2011)。同时,本研究结果显示,二氟沙星在大菱鲆体内的分布相半衰期( $t_{1/2\alpha}$ )为0.85 h,大于其在鸡(0.69 h)和牙鲆体内的 $t_{1/2\alpha}$ (0.36–0.59 h)(丁焕中等, 2004; Sun *et al*, 2014),但小于其在猪体内的 $t_{1/2\alpha}$ (1.58 h)(曾振灵等, 2003)。由此可见,虽然分布半衰期在不同物种间差异较大,但仍显示二氟沙星无论在大菱鲆还是牙鲆体内都不如在猪和鸡等畜禽动物体内分布广;另与喹诺酮类的恩诺沙星和氟甲喹相比,二氟沙星在大菱鲆体内分布也相对较差,而与达氟沙星相近。

静注二氟沙星在大菱鲆体内的消除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )

为60.56 h,大于在牙鲆(4.79 h)、猪(17.14 h)、鸡(6.11 h)和羔羊(2.63 h)体内的消除半衰期(Sun *et al*, 2014; 曾振灵等, 2003; 丁焕中等, 2004; Goudah *et al*, 2008),同时也大于喹诺酮类的达氟沙星(36.34 h)和噁唑酸(25.44 h)在大菱鲆体内的 $t_{1/2\beta}$ (梁俊平等, 2011; 孙爱荣等, 2012a),但小于磺胺二甲嘧啶(173.41 h)在大菱鲆体内的 $t_{1/2\beta}$ (孙爱荣等, 2012b)。

### 3.1.2 口服给药的药代动力学特征

Ding等(2006)报道20 $^{\circ}\text{C}$ 条件下鲫鱼口服二氟沙星后血液中的达峰时间为2.21 h。李海迪等(2009)研究发现,在水温25 $^{\circ}\text{C}$ 时,中华绒螯蟹口服二氟沙星后血液中的达峰时间为0.5 h。章海鑫等(2012)报道,在水温25 $^{\circ}\text{C}$ 时,异育银鲫口服二氟沙星后血液中的达峰时间为0.25 h。Sun等(2014)研究发现,在14 $^{\circ}\text{C}$ 和22 $^{\circ}\text{C}$ 两种水温条件下,二氟沙星在牙鲆血液中的达峰时间分别为9 h和6 h。本研究结果显示,在16 $^{\circ}\text{C}$ 条件下二氟沙星在大菱鲆血浆中的达峰时间为4 h。水产动物是终生生活在水中的变温动物,血液循环易受水温影响,大菱鲆属于冷水性鱼类,因此表现出在低水温条件下二氟沙星的吸收相对缓慢。但也可看出,与同属的牙鲆相比较,口服二氟沙星在大菱鲆体内的吸收速率稍快于牙鲆。

药-时曲线下面积(AUC)和生物利用度( $F$ )二者是评价非血管给药后药物吸收程度的重要指标(王广基, 2006)。本研究中,大菱鲆以20 mg/kg体重口服二氟沙星后,血浆中的AUC和 $F$ 分别为246.66 h·mg/L和56.01%,与14 $^{\circ}\text{C}$ 条件下二氟沙星在牙鲆体内的AUC(201.37 h·mg/L)和 $F$ (53.43%)相近(Sun *et al*, 2014),与报道的鸡内服二氟沙星的生物利用度也相近(54.25%)(丁焕中等, 2004),而低于猪内服二氟沙星的生物利用度(105.7%)(曾振灵等, 2003),说明二氟沙星在动物体内的吸收程度存在一定的种属差异。

$t_{1/2\beta}$ 是反映药物在体内消除速率的重要参数,本研究表明,二氟沙星在大菱鲆体内消除半衰期为94.72 h,小于鲫鱼(48.93 h)、猪(16.67 h)、鸡(8.2 h)体内的消除半衰期(Ding *et al*, 2006; 曾振灵等, 2003; 丁焕中等, 2004),而恩诺沙星、达氟沙星、氟甲喹、磺胺二甲嘧啶和磺胺甲噁唑在大菱鲆体内的 $t_{1/2\beta}$ 分别为99.14、129.23、42、173.41和273.05 h (Hansen *et al*, 1999; 梁俊平等, 2010、2011; 孙爱荣等, 2012b),表明不同物种之间,对同一种药物二氟沙星代谢速率差异较大,但由于不同药物与蛋白结合率不同,因而不同药物在同一物种大菱鲆体内的差异也较大(章海鑫等, 2013)。

### 3.1.3 口服二氟沙星组织分布特征

口服二氟沙星后,大菱鲆肝脏、肾脏和肌肉中的药物浓度达峰时间相同,均为6 h,但峰浓度差异较大,在3种组织中的

药物浓度依次为肾脏>肌肉>肝脏。药物在血浆中的达峰时间为4 h, 明显早于肝脏, 且血浆中的药物峰浓度(6.32  $\mu\text{g/ml}$ )也高于肝脏中的药物峰浓度(4.42  $\mu\text{g/ml}$ )。与恩诺沙星相比, 大菱鲆口服恩诺沙星后, 血药浓度和肝脏中浓度同时达到最大, 但肝脏中浓度要远远高于血浆中浓度(梁俊平等, 2010), 说明大菱鲆口服二氟沙星后经过肝脏的“首过效应”相对较弱, 而这种“首过效应”可能与P-糖蛋白对不同药物转运效率有关(胡鲲等, 2013)。大菱鲆口服二氟沙星后肾脏中的药物浓度始终高于其他组织, 说明二氟沙星主要蓄积于肾脏。

### 3.2 口服给药方案

喹诺酮类药物对常见细菌病的治疗效果与药代动力学(PK)、药效动力学(PD)参数相关, 主要有  $AUC/MIC$  和  $C_{\max}/MIC$ , 一般认为  $AUC/MIC \geq 100$  或  $C_{\max}/MIC > 8$  即可起到良好的治疗效果, 当  $C_{\max}/MIC = 10$  时可发挥最大治疗效果(AliAbadi *et al.*, 2000)。二氟沙星对常见弧菌的最小抑制浓度为 0.025–0.4  $\mu\text{g/ml}$  (盖春蕾等, 2008; 苏振霞等, 2012)。本研究大菱鲆口服二氟沙星后, 血浆中的峰浓度为 6.32  $\mu\text{g/ml}$ , 已高于  $10MIC$ 。按鱼体重计算, 以 11.94 mg/kg 剂量每天给药 1 次, 即可达到  $10MIC$  稳态血药浓度, 对常见病菌病均能起到较好的治疗作用, 特别对水产养殖中已禁用或限制使用的环丙沙星、恩诺沙星和磺胺二甲嘧啶等药物而言(杨先乐, 2005), 二氟沙星目前尚允许使用, 也具有较好的抗菌效果, 可作为大菱鲆疾病防治药物。

## 参 考 文 献

丁焕中, 曾振灵, 杨桂香, 等. 二氟沙星在鸡体内的药物代谢动力学及生物利用度研究. 中国兽医科技, 2004, 34(6): 20–24

王广基. 药物代谢动力学. 北京: 化学工业出版社, 2006, 96–97

王雪莲, 戴昱, 杜玖月, 等. HPLC 法和生物测定法测定鲑鱼降钙素肠溶胶囊含量的比较. 中国药房, 2014, 25(33): 3134–3136

吕俊超, 李轩, 韩茵, 等. 养殖大菱鲆中牙鲆弧菌的分离鉴定及组织病理学. 水产学报, 2009, 33(2): 311–317

李海迪, 杨先乐, 胡鲲, 等. 双氟沙星及其代谢产物在中华绒螯蟹体内药物代谢及残留消除规律. 动物学杂志, 2009, 44(2): 12–20

孙爱荣, 李健, 常志强, 等. 噻啶酸在大菱鲆体内的药代动力学研究. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2012a, 42(3): 75–79

孙爱荣, 李健, 常志强, 等. 环丙沙星和磺胺二甲嘧啶在大菱鲆体内的药代动力学比较. 中国兽药杂志, 2012b, 46(4):

14–19

张正, 王印庚, 杨官品, 等. 大菱鲆(*Scophthalmus maximus*)细菌性疾病的研究现状. 海洋湖沼通报, 2004, 3: 83–89

杨先乐. 新编渔药手册. 北京: 中国农业出版社, 2005, 120–580

苏振霞, 肖辉, 陈列欢, 等. 6 种水产常用抗生素对鳗弧菌的抗菌后效应研究. 中国预防兽医学报, 2012, 34(10): 793–796

胡鲲, 程钢, 吕利群, 等. 基于 P-糖蛋白基因表达评价尼罗罗非鱼体内恩诺沙星代谢“首过效应”. 中国水产科学, 2013, 20(2): 411–418

盖春蕾, 李健, 刘淇, 等. 二氟沙星对 3 种海洋弧菌的抗菌后效应研究. 海洋水产研究, 2008, 29(2): 97–101

常志强, 李健, 刘萍. 磺胺二甲嘧啶的危害特征. 中国渔业质量与标准, 2012, 2(4): 15–20

梁俊平, 李健, 张喆, 等. 肌注和口服恩诺沙星在大菱鲆体内的药代动力学比较. 水生生物学报, 2010, 34(6): 1122–1129

梁俊平, 李健, 常志强, 等. 达氟沙星在健康大菱鲆体内的药代动力学研究. 渔业科学进展, 2011, 32(3): 44–50

章海鑫, 胡鲲, 阮记明, 等. 异育银鲫体内盐酸双氟沙星血浆蛋白结合率的变化与其药代动力学研究. 水生生物学报, 2013, 37(1): 62–69

章海鑫, 曹海鹏, 阮记明, 等. 双氟沙星在人工感染嗜水气单胞菌的异育银鲫体内的药代动力学. 动物学杂志, 2012, 47(6): 72–77

曾振灵, 丁焕中, 黄显会, 等. 二氟沙星在猪体内的药物动力学及生物利用度研究. 中国农业科学, 2003, 36(7): 846–850

雷霖霖, 刘新富, 关长涛. 中国大菱鲆养殖 20 年成就和展望——庆祝大菱鲆引进中国 20 周年. 渔业科学进展, 2012, 33(4): 123–130

翟毓秀, 郭莹莹, 耿霞, 等. 孔雀石绿的代谢机理及生物毒性研究进展. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2007, 37(1): 27–32

Abo-El-Sooud K, Goudah A. Pharmacokinetics and intramuscular bioavailability of difloxacin in dromedary camels (*Camelus dromedarius*). Vet J, 2009, 179(2): 282–286

AliAbadi FS, Lees P. Antibiotic treatment for animals: effect on bacterial population and dosage regimen optimisation. Int J Antimicrob Ag, 2000, 14(4): 307–313

Ding FK, Cao JY, Ma LB, *et al.* Pharmacokinetics and tissue residues of difloxacin in crucian carp (*Carassius auratus*) after oral administration. Aquaculture, 2006, 256(1–4): 121–128

Goudah A, Mounieir SM. Comparative pharmacokinetics of difloxacin in goat kids and lambs. Small Ruminant Res, 2008, 78(1–3): 186–192

Hansen MK, Horsberg TE. Single-dose pharmacokinetics of flumequine in halibut (*Hippoglossus hippoglossus*) and turbot (*Scophthalmus maximus*). J Vet Pharmacol Ther, 1999,

22(2): 122–126  
Samuelsen OB. Pharmacokinetics of quinolones in fish: a review.  
Aquaculture, 2006, 255(1–4): 55–75

Sun M, Li J, Gai CL, *et al.* Pharmacokinetics of difloxacin in  
olive flounder *Paralichthys olivaceus* at two water  
temperatures. J Vet Pharmacol Ther, 2014, 37(2): 186–191

(编辑 刘丛力)

## Pharmacokinetics of Difloxacin in Turbot (*Scophthalmus maximus*) Following Intravenous and Oral Administration

LIANG Junping<sup>1,2</sup>, DUAN Yafei<sup>3</sup>, LI Jian<sup>1</sup>, CHANG Zhiqiang<sup>1①</sup>

(1. Key Laboratory of Sustainable Development of Marine Fisheries, Ministry of Agriculture, Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071; 2. College of Fisheries, Henan Normal University, Xinxiang 453007; 3. Key Laboratory of South China Sea Fishery Resources Exploitation and Utilization, Ministry of Agriculture, South China Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Guangzhou 510300)

**Abstract** To investigate the pharmacokinetics of difloxacin in *Scophthalmus maximus* after intravenous and oral administration at 14–17°C water temperature, several tissues and plasmas were collected at various time points to calculate the dosage regimen of difloxacin. Five fish were randomly selected from the tank and sampled at 15, 30 min and 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72 and 96 h after intravenous and oral administration, respectively. The concentration of difloxacin was determined by the High Performance Liquid Chromatography. The data were analyzed with the pharmacokinetic program DAS 2.0. The results showed that the plasma concentration of difloxacin at each time point was best described as a two-compartment open model. The elimination half-life ( $t_{1/2\beta}$ ) was 30.02 h for intravenous administration, and the area under concentration-time curve ( $AUC_{0-t}$ ) was 440.37 h·μg/ml. The peak concentration ( $C_{max}$ ) by oral administration was 6.32 μg/ml at 4 h, and  $t_{1/2\beta}$  was 94.72 h, and  $AUC_{0-t}$  was 246.66 h·μg/ml. The concentration in muscle and kidney was higher than that in liver by oral administration. According to the difloxacin pharmacokinetics and the minimal inhibitory concentration of most fish bacterial pathogens, the recommended dosage of difloxacin was 11.94 mg/kg once per day by oral administration.

**Key words** Difloxacin; *Scophthalmus maximus*; Pharmacokinetics

① Corresponding author: Chang zhiqiang, E-mail: changzq@ysfri.ac.cn