

磺胺类药物在中国对虾3种组织中的代谢情况

李金宝^{1,2}, 李健^{2*}

(1. 大连海洋大学水产与生命学院, 辽宁 大连 116023;

2. 农业部海洋渔业资源可持续利用重点实验室, 中国水产科学研究院黄海水产研究所, 山东 青岛 266071)

摘要:采用高效液相色谱法测定中国对虾肝胰腺、肌肉及鳃中磺胺类药物的含量,磺胺类药物包括磺胺二甲嘧啶(SM₂)、磺胺嘧啶(SD)及磺胺对甲氧嘧啶(SMD)。3种磺胺类药物单次口服剂量均为100 mg/kg,养殖期间水温为(24.6±2.4)℃,比较3种磺胺类药物在中国对虾鳃、肝胰腺及肌肉中的 $T_{1/2\beta}$ 、CL、 $AUC_{(0-72)}$ 和 T_{max} 等各主要参数。SM₂在鳃、肝胰腺及肌肉中的 $T_{1/2\beta}$ 分别为23.067、34.162和16.559 h;SD在鳃、肝胰腺及肌肉中的 $T_{1/2\beta}$ 分别为29.157、34.272和27.929 h;SMD在鳃、肝胰腺及肌肉中的 $T_{1/2\beta}$ 分别为47.657、55.271和32.237 h。在同一组织中,SM₂的消除速度最快,SD次之,SMD的消除速度最慢。口服同一磺胺类药物,在肌肉中消除速度最快,鳃次之,肝胰腺中的消除速度最慢。SM₂在鳃、肝胰腺及肌肉中的CL分别为0.673、0.171和0.464 L/(h·kg);SD在鳃、肝胰腺及肌肉中的CL分别为0.496、0.214和0.463 L/(h·kg);SMD在鳃、肝胰腺及肌肉中的CL分别为0.29、0.082和0.362 L/(h·kg)。所以,同一组织中SMD的清除率最低,同一种磺胺类药物在鳃中清除最快。SM₂在鳃、肝胰腺及肌肉中的 $AUC_{(0-72)}$ 分别为138.476、493.02和206.572 mg/(L·h);SD在鳃、肝胰腺及肌肉中的 $AUC_{(0-72)}$ 分别为147.919、379.039和186.495 mg/(L·h);SMD在鳃、肝胰腺及肌肉中的 $AUC_{(0-72)}$ 分别为218.024、629.311和229.819 mg/(L·h)。口服同一种磺胺类药物在肝胰腺中的药物吸收量是最大的,比较同一组织中的3种磺胺类药物的吸收量,SMD较高一些。综上所述,口服3种磺胺类药物,72 h内中国对虾肝胰腺中的药物残留最为严重。本研究为在中国对虾养殖过程中更加科学和合理地使用磺胺类药物提供了参考。[中国渔业质量与标准,2014,4(4):56-62]

关键词:磺胺二甲嘧啶;磺胺嘧啶;磺胺对甲氧嘧啶;中国对虾;代谢

中图分类号:S917.4

文献标志码:A

文章编号:2095-1833(2014)04-0056-07

磺胺类药物(sulfonamides)是人工合成的、具有对氨基苯磺酰胺结构的一类抗菌药物,具有抗菌谱广、疗效强、吸收迅速完全和价廉易得等特点,因此在水产养殖中应用较为广泛。在中国,由于磺胺类药物的不合理使用或滥用,导致其残留现象极其严重。近年来,人们对磺胺类药物的毒副作用^[1]也更加关注,对磺胺类药物的合理使用越来越重视,因此,其代谢规律及残留问题需要更进一步的研究。关于磺胺甲基异恶唑^[2]与磺胺间甲氧嘧啶^[3]在中国对虾体内的药代动力学的研究已有报道,本实验室对磺胺二甲嘧啶、磺胺嘧啶及磺胺对甲氧嘧啶在中国对虾肝胰腺、肌肉及鳃中的代谢情况进行了研究,通过比较3种磺胺类药物在不同组织的代谢特点,得到磺胺类药物在中国对虾体内的代谢规律,旨在指导人们在中国对虾养殖过程中更加科学和合理地使用磺胺类药物。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康的中国对虾(*Fenneropenaeus chinensis*)取自潍坊海丰水产养殖责任有限公司,平均体重为(6.0±0.5)g,养殖期间水温(24.6±2.4)℃,养殖海水的盐度为29,养殖海水pH为(7.9±0.1)。实验前检测表明,中国对虾体内及养殖环境内无磺胺类药物残留。连续充气,每日换水量为养殖水体总体积的2/3,投喂不含磺胺类药物的配合饲料。实验时投药饵料剂量为100 mg/kg,分别于0.083、0.5、1、2、4、6、8、12、16、24、32、48、60和72 h取中国对虾的肝胰腺、肌肉和鳃,每个时间点取10尾虾的各组织,实验前取空白样品作对照,将样品贴好标签放入封口袋,于

收稿日期:2014-03-21;接收日期:2014-05-19

资助项目:国家虾产业技术体系(CARS-47);山东省自主创新专项(2013CXC80202);国家高技术研究发展计划(863计划)课题(2012AA10A409)

作者简介:李金宝(1987-),男,硕士,研究方向为水产药理学,429066587@qq.com

通信作者:李健,研究员,研究方向为渔用药物和对虾养殖,lijian@ysfri.ac.cn

-20 ℃冰箱保存。

1.2 药品与试剂

磺胺二甲嘧啶(纯度 $\geq 99\%$),磺胺对甲氧嘧啶(纯度 $\geq 98.5\%$)和磺胺嘧啶(纯度 $\geq 99.3\%$)均为Sigma (St. Louis, MO, USA)公司生产。乙腈、磷酸、乙酸、无水硫酸镁和正己烷等均为分析纯。

1.3 实验仪器

Agilent1100型高效液相色谱仪;色谱柱 Agilent TC-C₁₈ (4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m);柱温为30 ℃;流速为1 mL/min;进样量为20 μ L;紫外检测器波长为270 nm;流动相为乙腈:0.017 mol/L磷酸缓冲液(30:70, V:V)。

1.4 样品的处理

将实验所用组织样品于室温下自然解冻,然后用天平准确称取0.4 g组织(肝脏、鳃和肌肉)于10 mL离心管中,加入1 mL乙腈(含1%乙酸)后,用组织匀浆机10 000 r/min匀浆30 s,再用1 mL乙腈(含1%乙酸)清洗刀头,合并两次提取液,加入0.2 g无水硫酸镁,涡旋振荡器5 000 r/min振荡2 min,超声波清洗机40 kHz 30℃超声波提取20 min,5 000 r/min离心5 min后取上清液,管内剩余残渣加入1 mL乙腈(含1%乙酸),涡旋振荡器5 000 r/min振荡2 min,超声波清洗机40 kHz 30℃超声波提取20 min,5 000 r/min离心5 min后取上清液,并将两次提取液合并后恒温水浴氮气吹干,0.4 mL流动相溶解残渣,加入1 mL正己烷去脂肪,振荡静置,5 000 r/min离心1 min后,弃去上层液体,下层液体用0.22 μ m的微孔滤膜过滤,过滤后的液体进行高效液相色谱检测^[4-7]。

1.5 标准曲线的制备

首先准确称取SM₂、SD及SMD标准品各

0.01 g,然后用适量NaOH助溶,使用流动相定容至100 mL,配制母液的质量浓度为100 mg/L,再用流动相将母液稀释成50.00、10.00、5.00、2.00、1.00、0.50、0.20、0.10、0.05、0.02和0.01 mg/L的标准溶液,分别加入3种空白组织中,按上述1.4方法处理样品,然后进行HPLC测定。标准曲线的制作以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,然后进行回归分析,并求出回归方程和相关系数。

1.6 回收率与精密度

取0.1、1和10 mg/L 3个质量浓度水平的SM₂、SD及SMD标准液各1 mL,分别加入到1 g肝胰腺、肌肉及鳃中,每个质量浓度设置3个平行,按组织样品处理方法处理,然后进行HPLC检测。按照公式进行计算:回收率(%)=(实测药物浓度/理论药物浓度) $\times 100\%$ 。

将上述样品于1 d内分别重复检测5次和连续5 d每天测定1次,计算3个浓度水平相应峰值面积的变异系数(CV%),以此衡量本实验方法的精密度。

2 结果与分析

2.1 回收率及精密度

3种磺胺类药物在组织中的回收率详见表1。SM₂在肝胰腺中的回收率为96.58%~105.47%,在肌肉中为87.49%~94.89%,在鳃中为84.26%~97.68%;SD在肝胰腺中的回收率为96.78%~108.98%,在肌肉中为91.48%~104.36%,在鳃中为91.46%~97.63%;SMD在肝胰腺中的回收率为95.58%~116.13%,在肌肉中为87.76%~100.69%,在鳃中为85.58%~92.65%。本实验方法的最低检测限为0.001 mg/L,符合药物分析要求。

表1 3种磺胺类药物在组织中的回收率

Tab.1 The recovery of SM₂, SD and SMD in tissues

药物名称 Drugs	质量浓度/(mg·L ⁻¹) Concentration	组织中的回收率/% The recovery in tissues		
		肝胰腺 Hepatopancreas	肌肉 Muscle	鳃 Gill
SM ₂	10	96.58 ± 8.17	87.49 ± 6.51	84.26 ± 4.48
	1	97.29 ± 3.56	94.89 ± 2.43	85.98 ± 3.32
	0.1	105.47 ± 4.24	94.89 ± 2.43	97.68 ± 5.54
SD	10	96.78 ± 3.33	91.48 ± 5.35	91.46 ± 6.41
	1	97.88 ± 4.32	101.27 ± 4.21	88.69 ± 4.91
	0.1	108.98 ± 5.42	104.36 ± 2.97	97.63 ± 2.76
SMD	10	95.58 ± 1.18	87.76 ± 4.62	85.58 ± 4.34
	1	99.76 ± 2.21	89.65 ± 5.51	92.65 ± 5.12
	0.1	116.13 ± 1.98	100.69 ± 5.51	89.96 ± 2.22

3种磺胺类药物在组织中的精密度详见表2。其中,SM₂在鳃中的日内精密度最大,值为(4.39 ± 1.17)% ,SD在鳃中的日内精密度最小,值为

(1.79 ± 0.58)% ;SMD在鳃中的精密度最大,值为(5.74 ± 2.21)% ,SD在肌肉中的日间精密度最小,值为(2.27 ± 4.21)% 。

表2 3种磺胺类药物在组织中的精密度

Tab.2 The precision of SM₂, SD and SMD in tissues %

精密度 Precision	药物名称 Drugs	组织名称 Tissues		
		肝胰腺 Hepatopancreas	肌肉 Muscle	鳃 Gill
日内精密度	SM ₂	3.99 ± 1.21	2.57 ± 1.43	4.39 ± 1.17
	SD	2.14 ± 0.86	4.28 ± 0.54	1.79 ± 0.58
	SMD	1.97 ± 0.87	2.65 ± 0.76	3.58 ± 1.13
日间精密度	SM ₂	4.47 ± 1.23	4.01 ± 1.11	5.74 ± 2.21
	SD	3.05 ± 0.88	2.27 ± 4.21	3.77 ± 0.88
	SMD	3.84 ± 2.34	5.47 ± 1.67	5.33 ± 2.49

2.2 3种磺胺类药物在中国对虾肝胰腺、肌肉及鳃中的药-时曲线

从图1可知,SD在中国对虾肝胰腺和肌肉的药物浓度变化的总体趋势均为先快速升高到达峰值,然后逐渐降低;而鳃中的药物浓度变化的总体趋势为先快速升高,然后继续缓慢上升到最高值,再逐渐降低。在肝胰腺中1 h达到药物浓度峰值15.47 mg/L,72 h时降低到2.11 mg/L;在肌肉中2 h到达药物浓度峰值7.1 mg/L,72 h时降低到0.92 mg/L;在鳃中8 h达到药物浓度峰值4.13 mg/L,72 h降低到0.98 mg/L。

从图2可知,SM₂在中国对虾肝胰腺、肌肉及鳃中药物浓度变化的总体趋势均为先快速升高到达峰值,然后逐渐降低。在肝胰腺中4 h达到药物浓度峰值14.13 mg/L,72 h时降低到2.07 mg/L;在肌肉中4 h到达药物浓度峰值7.96 mg/L,72 h时降低到0.19 mg/L;在鳃中6 h达到药物浓度峰值5.51 mg/L,72 h降低到0.3 mg/L。

从图3可知,SMD在中国对虾肝胰腺及肌肉中药物浓度变化总体趋势均为先快速升高到达峰值,然后逐渐降低;而鳃中药物浓度变化的总体趋势为先较快速升高,然后再逐渐降低。在肝胰腺中2 h达到药物浓度峰值24.46 mg/L,72 h时降低到3.23 mg/L;在肌肉中1 h到达药物浓度峰值8.45 mg/L,72 h时降低到1.11 mg/L;在鳃中4 h达到药物浓度峰值4.72 mg/L,72 h降低到1.54 mg/L。

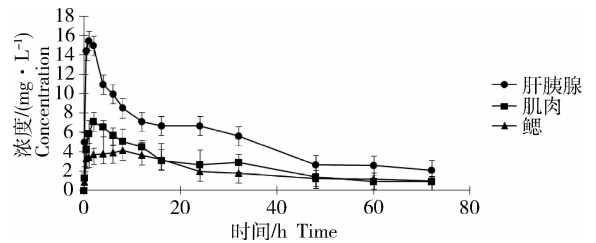


图1 SD在中国对虾肝胰腺、肌肉及鳃中的药-时曲线
Fig.1 The concentration - timecurve of SD in hepatopancreas, muscle and gill of *F. chinensis*

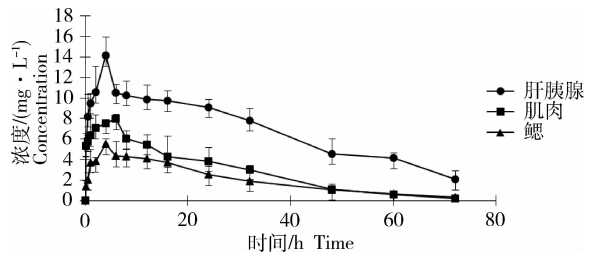


图2 SM₂在中国对虾肝胰腺、肌肉及鳃中的药-时曲线
Fig.2 The concentration - timecurve of SM₂ in hepatopancreas, muscle and gill of *F. chinensis*

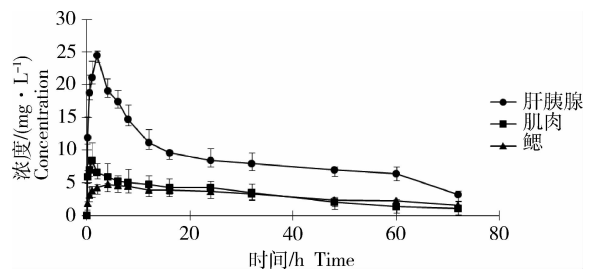


图3 SMD在中国对虾肝胰腺、肌肉及鳃中的药-时曲线
Fig.3 The concentration-timecurve of SMD in hepatopancreas, muscle and gill of *F. chinensis*

2.3 磺胺类药物在中国对虾各组织的参数

药物消除相半衰期($T_{1/2\beta}$)是衡量药物在某种动物体内消除速率的一个重要的固定常数,它只受药物本身性质的影响,而与药物的给与浓度无关^[8]。从表3可知,SM₂中 $T_{1/2\beta}$ 大小为:肝胰腺>鳃>肌肉;在SD和SMD中也可得到同样的结论,所以3种磺胺类药物中任何一种药物的消除相半衰期: $T_{1/2\beta}$ 肝胰腺> $T_{1/2\beta}$ 鳃> $T_{1/2\beta}$ 肌肉。比较3种磺胺类药物在鳃中的 $T_{1/2\beta}$:SMD>SD>SM₂;在肝胰腺中为:SMD>SD>SM₂;在肌肉中为:SMD>SD>SM₂,所以在肝胰腺、肌肉及鳃任何一种组织中的 $T_{1/2\beta}$:SMD>SD>SM₂。综上所述,中国对虾口服同一磺胺类药物,在肌肉组织中消除速度最快,在鳃组织中消除速度较肌肉组织中慢一些,在肝胰腺中的消除速度最慢;中国对虾口服3种磺胺类药物,在同一组织中,SM₂的消除速度最快,SD的消除速度稍慢一些,SMD的消除速度最慢。

清除率(CL)是指在单位时间内机体能将多少容积体液中的药物清除,是反映药物自体内消除的重要参数之一^[9]。另外磺胺类药物的清除率存在明显的个体差异,在讨论实验结果时也应该着重考虑^[10-11]。从表4可知,中国对虾口服SM₂后,鳃组织中的清除

率最大,肌肉组织的清除率次之,肝胰腺中的清除率最小,在口服SD和SMD后也出现相同的现象。所以中国对虾口服3种磺胺类药物后的清除率:鳃>肌肉>肝胰腺。另外,同一组织中SMD的清除率最低,同一条件下,SMD从体内清除得最慢。

AUC₍₀₋₇₂₎代表药物在0—72 h的吸收量,即0—72 h的药时曲线下面积。该参数是评价药物吸收程度的重要指标,反映药物在体内的暴露特性^[12]。从表5可知,中国对虾口服SM₂、SD和SMD 72 h内的药时曲线下面积:肝胰腺>肌肉>鳃,所以口服3种磺胺药后在肝胰腺中的药物吸收量是最大的,这与肝胰腺作为中国对虾体内最主要的药物代谢器官有关。肌肉组织的药物吸收量较肝胰腺的药物吸收量要低一些,但是较鳃组织的药物吸收量要高一些。比较同一组织的药物吸收量可知,SMD较其他两种药物要高一些。

T_{max}为给药后达到药峰浓度所需的时间。该参数反映药物进入体内的速度,吸收速度快则达峰时间短^[13]。从表6可知,同一种磺胺药鳃组织的T_{max}最大,说明鳃组织给药后达到药物峰值所需时间最长,吸收速度最慢。

表3 3种磺胺类药物在中国对虾鳃、肝胰腺及肌肉中的消除相半衰期

Tab. 3 The elimination half-life of the three sulfa drugs in gill, hepatopancreas and muscle of *F. chinensis* h

参数 Parameter	药物 名称 Drugs	组织名称 Tissues		
		鳃 Gill	肝胰腺 Hepatopancreas	肌肉 Muscle
$T_{1/2\beta}$	SM ₂	23.067	34.162	16.559
	SD	29.157	34.272	27.929
	SMD	47.657	55.271	32.237

表4 3种磺胺类药物在中国对虾鳃、肝胰腺及肌肉中的清除率

Tab. 4 The body clearance of the three sulfa drugs in gill, hepatopancreas and muscle of *F. chinensis*

参数 Parameter	药物 名称 Drugs	组织名称 Tissues		
		鳃 Gill	肝胰腺 Hepatopancreas	肌肉 Muscle
CL	SM ₂	0.673	0.171	0.464
	SD	0.496	0.214	0.463
	SMD	0.29	0.082	0.362

表5 3种磺胺类药物在中国对虾鳃、肝胰腺及肌肉中的药时曲线下面积

Tab. 5 The area under concentration time curve of the three sulfa drugs in gill, hepatopancreas and muscle of *F. chinensis* mg · L⁻¹ · h⁻¹

参数 Parameter	药物 名称 Drugs	组织名称 Tissues		
		鳃 Gill	肝胰腺 Hepatopancreas	肌肉 Muscle
AUC ₍₀₋₇₂₎	SM ₂	138.476	493.02	206.572
	SD	147.919	379.039	186.495
	SMD	218.024	629.311	229.819

表6 3种磺胺类药物在中国对虾鳃、肝胰腺及肌肉中单剂量给药后出现最高质量浓度的时间

Tab. 6 The peak time of the three sulfa drugs in gill, hepatopancreas and muscle of *F. chinensis* h

参数 Parameter	药物 名称 Drugs	组织名称 Tissues		
		鳃 Gill	肝胰腺 Hepatopancreas	肌肉 Muscle
T _{max}	SM ₂	6	4	4
	SD	8	1	2
	SMD	4	2	1

C_{\max} 为给药后出现的药物浓度最高值。该参数是反映药物在体内吸收速率和吸收程度的重要指标^[14]。从表7可知,同一种磺胺类药物的肝胰腺的 C_{\max} 值最大,肌肉组织的 C_{\max} 次之,鳃组织的 C_{\max} 值最小。这也再次表明肝胰腺为中国对虾最主要的药物代谢器官。综上所述,中国对虾口服3种磺胺类药物后的 C_{\max} 值为:肝胰腺>鳃>肌肉;消除相半衰期: $T_{1/2\beta}$ 肝胰腺> $T_{1/2\beta}$ 鳃> $T_{1/2\beta}$ 肌肉;在肝胰腺、肌肉及鳃任何一种组织中的 $T_{1/2\beta}$:SMD>SD>SM₂;药物的清除率:鳃>肌肉>肝胰腺,且SMD从体内清除的最慢。所以,口服磺胺类药物72h内中国对虾肝胰腺中的药物残留最为严重。

表7 3种磺胺类药物在中国对虾鳃、肝胰腺及肌肉中单剂量给药后的最高质量浓度

Tab. 7 The peak concentration of the three sulfa drugs in gill, hepatopancreas and muscle of *F. chinensis*

参数 Parameter	药物 Drugs	组织名称 Tissues		
		鳃 Gill	肝胰腺 Hepatopancreas	肌肉 Muscle
	SM ₂	5.51	14.13	7.96
C_{\max}	SD	4.13	15.47	7.1
	SMD	4.72	24.46	8.45

2.4 磺胺类药物休药期的确定

根据NY5070—2002《无公害食品 水产品中渔药残留限量》^[15],并结合本实验的结果,利用式(1)计算可得磺胺类药物的休药期,结果如表8所示。

$$t = \frac{\ln\left(\frac{C_0}{\text{MRL}}\right)}{k} \quad \text{式(1)}$$

其中, t 为休药期,d; C_0 为初始浓度,mg/L;MRL为最大残留限量,mg/kg; k 为消除速率常数,1/h。

表8 3种磺胺类药物的休药期

Tab. 8 The withdrawal time of SM₂, SD and SMD

参数 Parameter	药物 Drugs	组织名称 Tissues		
		鳃 Gill	肝胰腺 Hepatopancreas	肌肉 Muscle
	SM ₂	16	31	13
休药期	SD	18	30	22
	SMD	36	34	29

根据中华人民共和国国家磺胺类药物使用标准^[16-18]的推荐剂量,建议在(24.6±2.4)℃水温条件下,口服磺胺二甲嘧啶的休药期为31d,磺胺嘧啶为30d,磺胺对甲氧嘧啶为34d。由于动物年龄、健康状况、水温和水质等条件均可影响药物的消除速率,因此在现实生产中要根据药物使用情况和实际养殖条件灵活地把握休药期。

3 讨论

本研究表明,在中国对虾体内SMD的消除相半衰期最长,SD次之,SM₂的消除相半衰期最短。这与3种磺胺类药物在人体中根据消除相半衰期的大小所划分的药效长短的情况相吻合。SM₂在黑鲢肝脏中的消除相半衰期为4.78h,明显低于肌肉中的消除相半衰期22.22h^[19];SM₂在大菱鲆肝脏中的消除相半衰期为5.715h,同样低于肌肉中的消除相半衰期27.413h^[20]。这都是由于SM₂在其肝胰腺内的乙酰化所导致的。而本研究中SM₂在中国对虾体内肝脏中的消除相半衰期为34.162h,高于肌肉中的消除相半衰期16.559h,所以推断SM₂在中国对虾肝胰腺内不发生乙酰化反应或乙酰化反应程度极低,即SM₂在中国对虾肝胰腺内的乙酰化反应程度明显低于黑鲢和大菱鲆。李静云等^[3]关于磺胺间甲氧嘧啶在中国对虾体内的药代动力学研究也表明,血淋巴、肌肉和肝胰腺中未检测到乙酰化产物,由于磺胺类药物是具有相似功能结构的一类药物,所以推断部分磺胺类药物在中国对虾肝胰腺中是不发生乙酰化反应的。

由图1~3可知,肝胰腺中的药物浓度始终高于肌肉和鳃中的药物浓度,可能与给药方式有关。本实验采用口服给药,药物经肠胃吸收经过血液循环进入肝胰腺等循环系统,所以与采用肌注给药方式^[3]的结果有明显的区别。口服给药方式的特殊性及其不同组织在药物吸收过程中作用的不同,是造成3种磺胺类药物在中国对虾体内各组织浓度差异的重要原因。例如肝胰腺为中国对虾药物代谢的主要器官,由表4可知,中国对虾肝胰腺的药物清除率较其他组织低,而由表5可知其药物吸收量较其他组织较高,所以图1~3中肝胰腺的药物浓度曲线始终高于其他组织,同时也是造成表7中肝胰腺的 C_{\max} 值大于肌肉和鳃的重要原因。至于单剂量口服给药后出现最高质量浓度时间的不同受多方面因素影响,口服给药后药物在胃肠内的吸收不是一性完成的,而是逐渐消化

的,所以药物是逐渐进入血液等循环系统的。但是药物在中国对虾体内的消化循环系统的线路是固定和明确的,即经过血液循环后进入肝胰腺和肌肉的时间要早于鳃,所以表6中同一磺胺类药物肝胰腺和肌肉的 T_{max} 值要小于鳃。

本研究通过对磺胺类药物在中国对虾肝胰腺、肌肉及鳃组织中药物代谢情况的研究,得到了磺胺类药物在中国对虾3种组织中的药物代谢规律及代谢特征,为中国对虾养殖过程中更加科学合理地使用磺胺类药物提供重要的理论依据。

参考文献:

[1] 刘万钢. 磺胺类药物在母猪疾病治疗上的毒副作用[J]. 养殖技术顾问, 2013(2): 166.

[2] 范克俭, 王群, 李健, 等. 磺胺甲基异噁唑在中国明对虾体内的药代动力学研究[J]. 齐鲁渔业, 2005, 22(8): 1-4.

[3] 李静云, 李健, 王群, 等. 磺胺间甲氧嘧啶在中国对虾体内的药代动力学研究[J]. 海洋水产研究, 2006, 27(4): 6-11.

[4] Hela W, Brandtner M, Widek R, et al. Determination of sulfonamides in animal tissues using cation exchange reversed phase sorbent for sample cleanup and HPLC - DAD for detection [J]. Food Chem, 2003, 83(4): 601-608.

[5] 徐维海, 林黎明, 朱校斌, 等. 水产品中14种磺胺类药物残留的HPLC法同时测定[J]. 分析测试学报, 2004, 23(5): 122-124.

[6] 王曼霞, 林黎明, 邱芳, 等. 高效液相色谱法测定动物组织中磺胺类残留量[J]. 分析化学, 2004, 32(11): 1563.

[7] 林海丹, 冯德雄. 动物源性食品中磺胺类药物残留的固相萃取-高效液相色谱法测定[J]. 分析测试学报, 2003, 22(1): 94-96.

[8] 丁兴宇, 邢孔庚, 李琼才, 等. 三个参数对临床用药的指导意义[J]. 数理医药学杂志, 2000, 13(3): 248-249.

[9] Gombar V K, Hall S D. Quantitative structure - activity relationship models of clinical pharmacokinetics: clear-

ance and volume of distribution [J]. J Chem Inf Model, 2013, 53(4): 948-957.

[10] Nawaz M, Khan F. Pharmacokinetics and urinary excretion of sulphadimidine in sheep and goats [J]. J Vet Pharmacol Ther, 1979, 2(2): 129-132.

[11] Beville R, Sharma R, Meachum S, et al. Disposition of sulfonamides in food - producing animals: concentrations of sulfamethazine and its metabolites in plasma, urine, and tissues of lambs following intravenous administration [J]. Am J Vet Res, 1977, 38(7): 973-977.

[12] 刘超任. 药物制剂药时曲线下的有效面积[J]. 中国医药工业杂志, 1993, 24(9): 400-401.

[13] Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics [M]. Michigan: Lea & Febiger, 1977.

[14] Shargel L, Andrew B, Wu - Pong S. Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics [M]. New York: Appleton & Lange Reviews/McGraw - Hill, Medical Pub. Division, 2005.

[15] 中华人民共和国农业部. NY5070—2002 无公害食品水产品中渔药残留限量[S]. 北京: 中国农业出版社, 2002.

[16] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. GB/T 20759—2006 畜禽肉中十六种磺胺类药物残留量的测定 液相色谱 - 串联质谱法[S]. 北京: 中国标准出版社, 2006.

[17] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. GB/T 21316—2007 动物源性食品中磺胺类药物残留量的测定 高效液相色谱 - 质谱/质谱法[S]. 北京: 中国标准出版社, 2007.

[18] 中华人民共和国农业部. NY 5029—2001 无公害食品猪肉 附录 E 磺胺类药物在可食性组织中残留的高效液相色谱检测方法[S]. 北京: 中国农业出版社, 2001.

[19] 孙玉增, 张世娟, 秦华伟, 等. 磺胺二甲嘧啶在黑鲟体内的药物代谢动力学和残留消除研究[J]. 中国动物检疫, 2010, 27(2): 39-41.

[20] 张长坤, 王茂剑, 宫向红, 等. 磺胺二甲嘧啶在大菱鲆体内的药代动力学研究[J]. 海洋湖沼通报, 2010(2): 86-90.

Pharmacokinetics of sulfa drugs in the three tissues of *Fenneropenaeus chinensis*

LI Jinbao^{1,2}, LI Jian^{2*}

(1. College of Fisheries and Life Science, Dalian Ocean University, Dalian 116023, China;

2. Key Laboratory for Sustainable Utilization of Marine Fishery Resources, Ministry of Agriculture, Yellow Sea Fisheries Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071, China)

Abstract: The pharmacokinetics of sulfamethazine (SM_2), sulfamethoxydiazine(SMD) and sulfadiazine(SD) in gill, hepatopancreas and muscle of *Fenneropenaeus chinensis* were investigated following oral administration (100 mg/kg) at (24.6 ± 2.4) °C. The results showed that for SM_2 , the values of $T_{1/2\beta}$ in gill, hepatopancreas and muscle were 23.067, 34.162 and 16.559 h, respectively. For SD, $T_{1/2\beta}$ in gill, hepatopancreas and muscle were 29.157, 34.272 and 27.929 h, respectively. For SMD, $T_{1/2\beta}$ in gill, hepatopancreas and muscle were 47.657, 55.271 and 32.237 h, respectively. The rate of different pharomic elimination in the same tissue was in the following order: $SM_2 > SD > SMD$. The rate of pharomic elimination in different tissues for taking orally the same drug was in the following order: muscle > gill > hepatopancreas. For SM_2 , CL in gill, hepatopancreas and muscle were 0.673, 0.171 and 0.464 L/(h · kg), respectively. For SD, CL in gill, hepatopancreas and muscle were 0.496, 0.214 and 0.463 L/(h · kg), respectively. For SMD, CL in gill, hepatopancreas and muscle were 0.29, 0.082 and 0.362 L/(h · kg), respectively. Therefore, the slowest clearance rate in the same tissue was SD. For the same pharmacokinetics, the fastest clearance rate was in the gill. For SM_2 , $AUC_{(0-72)}$ in gill, hepatopancreas and muscle were 138.476, 493.02 and 206.572 mg/(L · h), respectively. For SD, $AUC_{(0-72)}$ in gill, hepatopancreas and muscle were 147.919, 379.039 and 186.495 mg/(L · h), respectively. For SMD, $AUC_{(0-72)}$ in gill, hepatopancreas and muscle were 218.024, 629.311 and 229.819 mg/(L · h), respectively. The AUC of hepatopancreas was higher than other tissues for taking orally the same drug, and the AUC of SMD was larger than others in the same tissue. The results illustrated the metabolism of the three sulfa drugs in gill, hepatopancreas and muscle of *F. chinensis*, and indicated that hepatopancreas was the main tissue of *F. chinensis* for sulfa drugs residue within 72 h. This study provides reference for more scientific and reasonable use of sulfa drugs in the breeding process of *Fenneropenaeus chinensis*. [Chinese Fishery Quality and Standards, 2014, 4(4):56-62]

Key words: sulfadimidine(SM_2); sulfamethoxydiazine(SMD); sulfadiazine(SD); *Fenneropenaeus chinensis*; pharmacokinetics

Corresponding author: LI Jian, lijian@ysfri.ac.cn