

凡纳滨对虾体内大黄苷的药代动力学特征^{*}

Pharmacokinetic Characteristics of Rhein in the Body of *Penaeus vannamei*

盖春蕾¹, 张元发², 叶海斌¹

GAI Chunlei¹, ZHANG Yuanfa², YE Haibin¹

(1. 山东省海洋生物研究院, 海水养殖病害防治重点实验室, 山东青岛 266104; 2. 即墨市海洋与渔业局, 山东即墨 266200)

(1. Key Laboratory of Mariculture Disease Treatment, Marine Biology Institute of Shandong Province, Qingdao, Shandong, 266104, China; 2. Jimo Ocean and Fishery Bureau, Jimo, Shandong, 266200, China)

摘要:【目的】研究大黄苷(Rhein)在凡纳滨对虾体内的吸收、分布和代谢规律,并制定临床给药方案。【方法】以5 mg/kg剂量的大黄苷一次性肌肉注射凡纳滨对虾,利用高效液相色谱(HPLC)检测其在凡纳滨对虾血淋巴、肝胰腺、肌肉和鳃组织中的药物浓度-时间变化,并通过3P87软件进行数据处理,分析其在凡纳滨对虾体内的药代动力学特征。【结果】大黄苷在4种组织里的达峰时间(T_{max})较早,分别为0.17 h、2.73 h、0.44 h、0.23 h;消除半衰期($T_{1/2K_e}$)较短,分别为2.13 h、2.36 h、3.12 h、3.72 h;在房室模型选择上,大黄苷在4种组织中的最适药动模型均符合一级吸收-一室模型。【结论】肌注大黄苷后,药物在凡纳滨对虾各组织中分布广泛、吸收快、清除能力强。大黄苷在凡纳滨对虾鳃部的浓度较高,这为利用其治疗凡纳滨对虾烂鳃病提供理论依据。

关键词: 大黄苷 凡纳滨对虾 药代动力学 高效液相色谱

中图分类号: S948 文献标识码: A 文章编号: 1002-7378(2016)04-0267-06

Abstract: 【Objective】 The absorption, distribution and metabolism of rhein in *Penaeus vannamei* were studied, and the clinical dosing regimen was established. 【Methods】 We analysed the pharmacokinetics of rhein in *Penaeus vannamei*, blood, hepatopancreas, muscle and gill were sampled after muscle injecting with a single dose of rhein (5 mg/kg), the contents of rhein was determined by HPLC, and 3P87 software were used to analyse the data processing. 【Results】 Rhein in four kinds of tissue in the peak time (T_{max}) early and were 0.17 h, 2.73 h, 0.44 h, 0.23 h; elimination half-life ($T_{1/2K_e}$) short were 2.13 h, 2.36 h, 3.12 h, 3.72 h; in compartment model choice, the four organizations rhein optimum pharmacokinetic model are suitable for a one-compartment model. 【Conclusion】 Rhein after intramuscular injection, the drug *vannamei* tissues peak time is short, wide distribution, rapid absorption, strong scavenging ability. The concentration of rhein *vannamei* gills is high, which provides a theoretical basis for using it to treat gill disease of *Penaeus vannamei*.

收稿日期: 2016-10-29

作者简介: 盖春蕾(1982—), 男, 硕士, 助理研究员, 主要从事水产动物病害防治研究, E-mail: chunlei317@163.com.

^{*} 国家虾产业技术体系项目(编号 CARS-47)资助。

Key words: rhein, *Penaeus vannamei*, pharmacokinetics, HPLC

0 引言

【研究意义】凡纳滨对虾 (*Penaeus vannamei*), 又称南美白对虾, 具有对盐度适应范围广、生长速度快、养殖周期短和产量高等优点, 在我国沿海及内地均有凡纳滨对虾的养殖^[1]。对虾养殖量一旦超过环境容纳量^[2], 就会导致养殖环境恶化, 从而引发对虾各类细菌病、病毒病, 严重制约对虾养殖业的可持续发展。而药物代谢动力学 (pharmacokinetics) 是阐述药物在机体内的动态变化规律的一门科学, 能定量描述药物在生物机体内的吸收、分布、代谢和排泄过程^[3]。【前人研究进展】近年来, 国内外学者对对虾的药代动力学进行丰富的研究。磺胺-2, 6-二甲氧嘧啶 (Sulfadimethoxine, SDM) 与土霉素 (Oxytetracycline, OTC) 在凡纳滨对虾、斑节对虾 (*Penaeus monodon*) 和日本囊对虾 (*Marsupenaeus japonicus*) 体内的药代动力学在国外均有相关研究^[4-6]。国内对中国明对虾 (*Fenneropenaeus chinensis*) 和凡纳滨对虾的药理学研究较多, 其次是日本囊对虾和斑节对虾; 涉及的药物主要有呋喃唑酮^[7]、新诺明^[8]、恩诺沙星^[9-10]、诺氟沙星^[11]、米诺沙星^[12]、麻保沙星^[13]、氟苯尼考^[14-15] 以及磺胺类^[16-18]。另外中草药提取物在对虾体内的药代动力学也有相关报道, 如李小彦等^[19] 报道中药提取物黄芩苷在对虾体内的药物代谢。中草药大黄及大黄制剂目前广泛应用于对虾病害防治中, 可有效地治疗养殖对虾烂鳃病、烂眼病、红腿病、对虾甲壳溃疡病等细菌性疾病^[20]。【本研究切入点】大黄苷是大黄的主要有效成分, 而其在凡纳滨对虾体内的药代动力学却未见有相关报道。对大黄苷在凡纳滨对虾体内的药物代谢研究, 可以帮助人们更科学地制定给药方案, 使其更好地应用于对虾细菌性病害防治。【拟解决的关键问题】利用高效液相色谱技术测定肌肉注射大黄苷后, 药物在凡纳滨对虾组织中血淋巴、肝胰脏、肌肉及鳃的浓度变化, 分析大黄苷在凡纳滨对虾体内的代谢规律, 为应用大黄及大黄制剂在对虾病害防治及制定给药方案提供参考。

1 材料与方 法

1.1 材料

HEWLETT PACKARD 1100 高效液相色谱系统, 水浴氮吹仪, IKA T10 高速分散匀浆机, TGL-16G 高速冷冻离心机, 洁康 PS-30 超声波清洗机, 富

勒姆 FJY0502-UVF 型纯水机, Mettler 电子天平, 金怡旋涡混合器; 大黄苷标准品, 色谱纯甲醇, 色谱纯磷酸, 分析纯高氯酸, 分析纯乙醚, 超纯水。

1.2 方法

1.2.1 凡纳滨对虾的暂养

凡纳滨对虾 (*Penaeus vannamei*) 平均体重 (15.9 ± 2.3) g, 实验前于循环水槽中暂养一周, 投喂优质对虾配合饲料。水温条件 $26 \sim 28^\circ\text{C}$, 海水盐度 $29\% \sim 31\%$, pH 值为 7.8, 充气养殖, 每天早晚两次吸污。试验前选取健康对虾个体, 禁食 24 h。

1.2.2 给药及样品的采集

精确称取大黄苷标准品配制成浓度为 0.8 mg/mL 注射药液, 将配制好的药液以 5 mg/kg 的剂量一次性肌肉注射凡纳滨对虾, 轻推注入。给药后 0.25 h、0.5 h、1 h、3 h、5 h、7 h、9 h、12 h 取凡纳滨对虾的血淋巴、肝胰脏、肌肉及鳃为样品, 每个时间点取样 8 尾, -20°C 冰箱中冷冻保存以备检测。

1.2.3 样品的处理

样品处理参照王新宏等^[21] 对大黄萜醌甙元的分析方法: 样品自然解冻后取 0.5 mL 血淋巴或称取 0.5 g 肌肉、肝胰脏、鳃组织, 加入 0.3 mL $3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 高氯酸溶液与 2 mL 乙醚, $16\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 匀浆 5 s; 再用 2 mL 乙醚清洗刀头, 合并提取液; 漩涡 5 min, $5\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 20 min, 取乙醚层水浴 $(60 \pm 2)^\circ\text{C}$ 氮气吹干。残渣用 0.5 mL 甲醇复溶, 经孔径 $0.2 \mu\text{m}$ 滤膜过滤后, 取 $20 \mu\text{L}$ 进样测定。

1.2.4 色谱条件

色谱柱: Waters Symmetry C18 $250 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$ ($5 \mu\text{m}$); 流动相: 甲醇/0.5% 磷酸 (80:20, V:V) 经 $0.2 \mu\text{m}$ 滤膜过滤后, 超声波脱气 15~20 min; 流速: $0.8 \sim 1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 柱温: 室温; 紫外检测波长: 254 nm; 进样量: $20 \mu\text{L}$ 。

1.2.5 标准曲线的制备

称取 1 g 空白组织 (血淋巴、肝胰脏、肌肉、鳃), 加入 $0.06 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的标准大黄苷溶液 1 mL。按 1.2.2 项方法处理后 $20 \mu\text{L}$ 进样测定。以浓度 Y 为纵坐标, 峰面积 X 为纵坐标, 分别做标准曲线, 进行回归分析, 分别求出回归方程和相关系数, 以引起 2~3 倍基线噪音的峰面积对应的大黄苷浓度作为最低检测限。

1.2.6 回收率和精密度的测定

(1) 回收率

将血淋巴、肝胰脏、肌肉和鳃4份空白组织中适量加入大黄苷标准溶液,使其浓度为 $0.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $2\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $25\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,按1.2.2项方法处理测定。每个浓度梯度重复进样4次,计算得出各样品峰面积的平均值,再利用标准曲线回归方程计算得出大黄苷的浓度值 C_a 。

另取4份空白组织,不加入大黄苷标准溶液,按1.2.2项方法处理后,各加入1 mL浓度为 $0.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $2\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $25\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的大黄苷标准溶液,经 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ 孔径滤膜过滤后,进样测定。计算得出各样品峰面积的平均值,利用标准曲线回归方程,计算得到大黄苷的浓度值 C_b 。利用 C_a 与 C_b 相比即可计算出萃取回收率 $=C_a\div C_b\times 100\%$ 。

(2)精密度

测定已经按上述1.2.2项方法处理配制的3份含大黄苷系列血淋巴,浓度分别为 $0.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $2.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $25.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,一天内每隔2 h测定,共5次,连续5 d重要测定。通过计算得出其日内和日间变异系数。

1.2.7 数据处理

利用标准曲线方程,计算得出大黄苷在4种组织中的药物浓度。利用3P87药动学软件进行分析,拟合出最佳房室模型,并计算出药动学参数。

2 结果与分析

2.1 标准曲线与最低检测限

大黄苷标准液在 $0.06\sim 50.00\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的浓度范围内具有良好的相关性;以峰面积为横坐标,浓度为纵坐标作标准曲线,得到大黄苷在血淋巴、肝胰脏、肌肉、鳃组织中的回归方程和相关系数分别为: $Y=0.012\ 6X+0.183\ 8(R^2=0.998\ 9)$, $Y=0.011\ 6X-0.003\ 9(R^2=0.993\ 6)$, $Y=0.012\ 4X+0.298\ 3(R^2=0.995\ 2)$, $Y=0.015\ 8X-0.165\ 3(R^2=0.999\ 9)$ 。本实验条件下采用紫外检测器的最低检测限为 $0.02\text{ mg/L}(S/N=2)$ 。

2.2 回收率与精密度

大黄苷回收率为 $79.61\%\sim 96.71\%$,日内变异系数在 $5.67\%\sim 8.23\%$,日间变异系数在 $3.08\%\sim 9.33\%$ (表1)。回收率和精密度是决定测定方法准确性和可靠性的重要依据,回收率不应低于 70% ,日内和日间精密度的平均变异系数应控制在 10% 以内,本方法回收率稳定,变异系数小,均符合方法学的要求。

2.3 凡纳滨对虾体内药物浓度变化

凡纳滨对虾单剂量肌肉注射大黄苷后,药物在血淋巴和鳃中达到最高浓度所需时间最短,在 0.25 h 以内;在肝胰脏的所需时间最长,为 3 h 左右。其中,肌肉中的药物浓度要明显低于其它3种组织。整体上药物在4种组织中的达峰时间较早,能够较快地被吸收,从而在对虾各组织达到最大浓度(表2)。

表1 大黄苷在对虾4种组织中的回收率及其在血淋巴中的精密度测定

Table 1 Recovery of rhein in four tissues of *Penaeus vannamei* and its precision in hemolymph

浓度 Concentration ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	大黄苷的回收率 Recovery of rhein($\%, n=4$)				变异系数 Coefficient of variation($\%$)	
	血淋巴 Hemolymph	肝胰脏 Hepato-pancreas	肌肉 Muscle	鳃 Gill	日内变异系数 Within-day precision	日间变异系数 Day to day precision
0.5	91.24	86.46	80.91	87.49	6.31	9.33
2.0	86.34	96.71	86.66	86.41	8.23	3.58
25.0	82.41	89.46	79.61	81.32	5.67	3.08

表2 不同时间点凡纳滨对虾体内的 大黄苷浓度($X\pm SD, n=6$)

Table 2 The concentration of rhein in *Penaeus vannamei* body in different time($X\pm SD, n=6$)

采样时间 Time(h)	药物浓度 The concentration of drugs($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)			
	血淋巴 Hemolymph	肝胰脏 Hepato-pancreas	肌肉 Muscle	鳃 Gill
0.00	ND	ND	ND	ND
0.25	2.14 ± 0.58	1.58 ± 0.49	0.41 ± 0.12	2.47 ± 0.78
0.50	1.58 ± 0.06	1.39 ± 0.29	0.42 ± 0.06	1.89 ± 0.12
1.00	1.25 ± 0.08	1.19 ± 0.49	0.44 ± 0.12	1.41 ± 0.02
3.00	0.61 ± 0.19	2.15 ± 0.22	0.21 ± 0.03	1.28 ± 0.07
5.00	0.48 ± 0.13	2.09 ± 0.67	0.16 ± 0.01	0.98 ± 0.3
7.00	0.18 ± 0.01	1.67 ± 0.69	0.14 ± 0.01	1.01 ± 0.47
9.00	0.14 ± 0.01	1.45 ± 0.23	ND	0.45 ± 0.38
12.00	ND	0.31 ± 0.23	ND	0.13 ± 0.01

Note:ND mean not determined

2.4 药动学参数

将药物浓度-时间数据经3P87药动软件处理后,拟合大黄苷在4种组织中的浓度-时间的变化过程,选择出最适房室模型,结果显示大黄苷在凡纳滨对虾对虾4种组织中,其房室模型均符合一级吸收-室模型。所得的主要药动学参数如表3所示,其中A为药时曲线在横坐标截距; K_a 为一级吸收速率

常数; K_e 为药物的消除速率常数; V 为表观分布容积; $T_{1/2K_a}$ 为吸收半衰期; $T_{1/2K_e}$ 为消除半衰期; $CL_{(s)}$ 为总体清除率; T_{max} 为单剂量给药后出现最高血药浓度的时间; C_{max} 为单剂量给药后的最高血药浓度; AUC 为药时曲线下总面积。

表 3 大黄苷在凡纳滨对虾 4 种组织中的药动学参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters of rhein in four tissues of *Penaeus vannamei*

参数 Parameters	组织 Tissues			
	血淋巴 Hemolymph	鳃 Gill	肌肉 Muscle	肝胰脏 Hepatopancreas
A ($mg \cdot L^{-1}$)	1.93	2.17	0.50	14.94
K_e (h^{-1})	0.33	0.19	0.22	0.29
K_a (h^{-1})	26.73	21.11	0.40	0.45
V ($L \cdot kg^{-1}$)	2.62	2.33	10.35	0.96
$T_{1/2K_a}$ (h)	0.03	0.03	0.08	1.54
$T_{1/2K_e}$ (h)	2.13	3.72	3.12	2.36
$CL_{(s)}$ ($L \cdot (h \cdot kg)^{-1}$)	0.85	0.43	2.30	0.28
T_{max} (h)	0.17	0.23	0.44	2.73
AUC ($mg \cdot L^{-1} \cdot h$)	5.85	11.54	2.18	17.56

3 讨论

3.1 大黄苷在凡纳滨对虾体内代谢房室模型选择

药物在动物体内的吸收、分布、代谢和排泄的过程是一个动态变化过程,因此建立一个数学模型,来模拟机内药物的动态变化规律具有非常重要意义。通过 3P87 软件对 4 种组织中药物浓度-时间数据进行拟合,结果显示大黄苷在凡纳滨对虾血淋巴、肌肉、鳃和肝胰脏中最佳药动学模型均符合一级吸收一室模型。这与草鱼灌胃大黄水煎液后的一室模型相同^[22],而与灌胃哺乳动物大鼠^[23]、灌服家兔大黄^[24]以及人口服大黄水提物^[25]后大黄苷在血浆中的二室模型不同,这表明大黄苷在对虾和草鱼等水产动物体内的代谢相对简单,药物到达其体内各组织后,能较快达到平衡。

3.2 大黄苷在凡纳滨对虾体内的分布特征

表观分布容积(V)是提供外来化合物在体内分布的重要信息^[25]。 V 值越大,表明药物分布越广,其与血浆蛋白结合程度也就越低。本实验中大黄苷在凡纳滨对虾血淋巴中的 V 为 $2.62 L \cdot kg^{-1}$,表观分布容积大于土霉素 $0.87 L \cdot kg^{-1}$ (文献^[26])、恩诺沙星 $1.21 L \cdot kg^{-1}$ (文献^[27])、氟甲喹 $0.53 L \cdot kg^{-1}$ (文献^[28]),与家兔的 $(3.01 \pm 0.95) L \cdot kg^{-1}$ (文献^[29])接近,远高于其在人血浆中的 $(0.06 \pm 0.01) L \cdot kg^{-1}$ (文献^[30])。这说明大黄苷与凡纳滨对虾血浆蛋白结合程度较低,其在对虾体内的分

布广泛,能在其体内多个组织发挥药效。

3.3 大黄苷在凡纳滨对虾体内各组织中的药动力学参数比较

以 $5 mg \cdot kg^{-1}$ 的剂量一次性肌肉注射大黄苷,药物在对虾各组织中的达峰时间 T_{max} 如下:对虾血淋巴为 0.17 h,时间最短,其后依次是对虾鳃 0.23 h、肌肉 0.44 h 和肝胰脏 2.73 h。其在凡纳滨对虾血淋巴中的达峰时间,较刺参直接大黄苷体腔注射后药物达峰时间 0.26 h 还要短,这与对虾腹部的背面和腹面动脉之间有一组血窦直接通往心脏的生理结构有关^[31]。

药时曲线下面积(AUC)代表药物的生物利用度,反映药物进入血循环的总量。大黄苷在血淋巴、鳃、肌肉及肝胰脏四种组织中的 AUC 分别为 $5.85 mg \cdot L^{-1} \cdot h$ 、 $11.54 mg \cdot L^{-1} \cdot h$ 、 $2.18 mg \cdot L^{-1} \cdot h$ 和 $17.56 mg \cdot L^{-1} \cdot h$ 。在同一剂量下,对虾肝胰脏中大黄苷的药物浓度最高,这与大黄归胃、大肠、肝经的中医归经理论相符^[32]。李兰生等^[33]认为药物吸收后大部分积蓄在肝胰脏,而后缓慢释放到血淋巴并分布到肌肉等组织。本实验中大黄苷在凡纳滨对虾肌肉中的含量最低,肝胰脏与鳃中药物含量较高,药物能够集中于肝胰脏、鳃等部位发挥药效。

药物消除半衰期 $T_{1/2K_e}$ 是当药物浓度降低到原来浓度 1/2 所需要的时间(t),其长短能反映出体内药物消除速度^[34]。大黄苷在血淋巴、鳃、肌肉及肝胰脏 4 种组织中的 $T_{1/2K_e}$ 分别为 1.13 h、3.72 h、3.12 h 及 2.36 h,均低于 4 h,属于快速消除类药物^[35]。大黄苷在血淋巴中 $T_{1/2K_e}$ 最短,消除最快,而在鳃中 $T_{1/2K_e}$ 消除最慢,且鳃组织中的药时曲线下面积 AUC 较大,药物可以较好的被吸收利用,可以间隔 4~5 h 给药用以对虾烂鳃病治疗。

4 结论

大黄苷在凡纳滨对虾各组织中能较快达到药物浓度峰值,具有吸收快、分布广泛,清除能力强、消除速度快等特点。鳃是大黄苷对凡纳滨对虾主要的效应器官,这为利用大黄苷治疗凡纳滨对虾烂鳃病提供理论依据。

参考文献:

- [1] 宋塞宪. 凡纳滨对虾无公害健康养殖[M]. 北京:中国农业出版社,2004:2-8.
SONG S X. Litopenaeus Vannamei Pollution-free Aquaculture[M]. Beijing: China Agriculture Press, 2004: 2-

- 8.
- [2] MUROGA K. Viral and bacterial diseases of marine fish and shellfish in Japanese hatcheries[J]. *Aquaculture*, 2001, 202(1/2): 23-44.
- [3] PARK E D, LIGHTNER D V, MILNER N, et al. Exploratory bioavailability and pharmacokinetic studies of sulphadimethoxine and ormetoprim in the penaeid shrimp, *Penaeus vannamei* [J]. *Aquaculture*, 1995, 130(2/3): 113-118.
- [4] REED L A, SIEWICKI T C, SHAHJ C. Pharmacokinetics of oxytetracycline in the white shrimp, *Litopenaeus setiferus* [J]. *Aquaculture*, 2004, 232(1/2/3/4): 11-28.
- [5] UNO K. Pharmacokinetics of oxolinic acid and oxytetracycline in kuruma shrimp, *Penaeus japonicus* [J]. *Aquaculture*, 2004, 230(1/2/3/4): 1-11.
- [6] UNO K, AOKI T, KLEECHAYA W, et al. Pharmacokinetics of oxytetracycline in black tiger shrimp, *Penaeus monodon*, and the effect of cooking on the residues[J]. *Aquaculture*, 2006, 254(1/2/3/4): 24-31.
- [7] 张海琪, 丁雪燕, 薛辉利, 等. 呋喃唑酮在凡纳滨对虾组织中代谢动力学研究[J]. *宁波大学学报: 理工版*, 2009, 22(4): 472-476.
ZHANG H Q, DING X Y, XUE H L, et al. Pharmacokinetics of furazolidone in tissues from *Litopenaeus vannamei* Boone [J]. *Journal of Ningbo University: Natural Science & Engineering Edition*, 2009, 22(4): 472-476.
- [8] 范克俭. 土霉素和新诺明在中国明对虾体内的药代动力学研究[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2005.
FAN K J. Pharmacokinetics of oxytetracycline and Sulfamethoxazole in *Fenneropenaeus chinensis* [D]. Qingdao: Ocean University of China, 2005.
- [9] 赵海军, 欧安, 简纪常, 等. 恩诺沙星在凡纳滨对虾体内的代谢和残留消除规律[J]. *广东海洋大学学报*, 2010, 30(6): 31-34.
ZHAO H J, OU A, JIAN J C, et al. Elimination of enrofloxacin residues and its metabolism in *Penaeus vannamei* [J]. *Journal of Guangdong Ocean University*, 2010, 30(6): 31-34.
- [10] 徐维海, 林黎明, 朱校斌, 等. 恩诺沙星及其代谢产物在吉富罗非鱼、中国对虾体内的残留规律研究[J]. *水产科学*, 2004, 23(7): 5-8.
XU W H, LIN L M, ZHU X B, et al. Residues of enrofloxacin and its metabolite in Jifu *Tilapia* and *Penaeus chinensis* [J]. *Fisheries Science*, 2004, 23(7): 5-8.
- [11] 房文红, 邵锦华, 施兆鸿, 等. 斑节对虾血淋巴中诺氟沙星含量测定及药代动力学[J]. *水生生物学报*, 2003, 27(1): 13-17.
FANG W H, SHAO J H, SHI Z H, et al. Analytical method of norfloxacin in the giant tiger shrimp (*Penaeus monodon*) hemolymph and brief study on pharmacokinetics [J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2003, 27(1): 13-17.
- [12] 李娜, 李健, 王群. 米诺沙星在中国对虾体内的代谢动力学及在养殖系统中的消除[J]. *安徽农业科学*, 2008, 36(24): 10480-10483.
LI N, LI J, WANG Q. Pharmacokinetics of minocycline in the culture environment of *Penaeus chinensis* [J]. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, 2008, 36(24): 10480-10483.
- [13] 张海珍, 李健, 王群, 等. 麻保沙星在中国对虾体内药代动力学及残留研究[J]. *中国农业科技导报*, 2008, 10(2): 88-93.
ZHANG H Z, LI J, WANG Q, et al. Studies on pharmacokinetics and residues of marbofloxacin in *Penaeus chinensis* [J]. *Journal of Agricultural Science and Technology*, 2008, 10(2): 88-93.
- [14] 郑重莺, 丁雪燕, 张海琪, 等. 氟苯尼考在南美白对虾体内药物代谢及残留消除规律[J]. *宁波大学学报: 理工版*, 2007, 20(1): 23-26.
ZHENG C Y, DING X Y, ZHANG H Q, et al. Rules of pharmacokinetics and residue elimination of Florfenicol in *Penaeus vannamei* [J]. *Journal of Ningbo University: Natural Science & Engineering Edition*, 2007, 20(1): 23-26.
- [15] 李静云, 李健, 王群, 等. 氟苯尼考 3 种不同给药方式在中国明对虾体内的药代动力学研究[J]. *海洋科学*, 2006, 30(7): 64-68.
LI J Y, LI J, WANG Q, et al. Single dose pharmacokinetics of florfenicol in *Fenneropenaeus chinensis* [J]. *Marine Sciences*, 2006, 30(7): 64-68.
- [16] 宋维彦, 苏永全, 潘滢, 等. 磺胺甲基噁唑和恩诺沙星在日本囊对虾体内的药代动力学研究[J]. *海洋科学*, 2010, 34(7): 22-27.
SONG W Y, SU Y Q, PAN Y, et al. Pharmacokinetics of Sulfamethoxazole (SMZ) and Enrofloxacin (ER-FX) in shrimp *Marsupenaeus japonicus* [J]. *Marine Sciences*, 2010, 34(7): 22-27.
- [17] 范克俭, 王群, 李健, 等. 磺胺甲基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, 7.
FAN K J, WANG Q, LI J, et al. Study on pharmacokinetics of oxytetracycline in *Fenneropenaeus chinensis* [J]. *Shandong Fisheries*, 2005, 22(8): 1-4, 7.
- [18] 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.
LI J Y, LI J, WANG Q, et al. Pharmacokinetics studies on sulphamonomethoxine in *Fenneropenaeus chinensis* [J]. *Marine Fisheries Research*, 2006, 27(4): 6-11.
- [19] 李小彦, 李健, 张喆, 等. 黄芩苷对中国对虾细胞色素 P450 酶及谷胱甘肽-S-转移酶活性的影响[J]. *中国海洋大学学报*, 2010, 40(3): 49-53.
LI X Y, LI J, ZHANG Z, et al. Effects of baicalin on cytochrome P450 enzymes and glutathione S-trans-

- ferase of *Fenneropenaeus chinensis* [J]. Journal of Ocean University of China, 2010, 40(3): 49-53.
- [20] 杨先乐. 水产养殖用药处方大全[M]. 北京: 化学工业出版社, 2009: 294-340.
YANG X L. Encyclopedia of Drug Use in Aquaculture [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2009: 294-340.
- [21] 王新宏, 范广平, 安睿, 等. 大鼠血浆中大黄蒽醌甙元的 HPLC 分析方法学研究[J]. 中成药, 1997, 19(1): 37-39.
WANG X H, FAN G P, AN R, et al. HPLC analysis of rhubarb in rat plasma [J]. Chinese Patent Medicine, 1997, 19(1): 37-39.
- [22] 陈学宏. 中药大黄在草鱼体内的药动学研究[D]. 雅安: 四川农业大学, 2006.
CHEN X H. Pharmacokinetics of Rhubarb in Grass Carp [D]. Ya'an: Sichuan Agricultural University, 2006.
- [23] 张锦雯, 王广基, 孙建国, 等. HPLC-荧光检测法测定大鼠血浆中大黄酸的浓度及其药代动力学[J]. 中国天然药物, 2005, 3(4): 238-241.
ZHANG J W, WANG G J, SUN J G, et al. Determination of rhein in plasma by HPLC-fluorescence detection and its pharmacokinetics in rats [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2005, 3(4): 238-241.
- [24] 谢华, 马越鸣, 王天明, 等. 桃核承气汤及单味大黄中大黄酸在家兔体内的药代动力学[J]. 中药药理与临床, 2005, 21(2): 1-3.
XIE H, MA Y M, WANG T M, et al. Pharmacokinetics of rhein in Taohe Chengqi Decoction (桃核承气汤) and rhubarb in rabbits [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2005, 21(2): 1-3.
- [25] 朱伟, 阮新民, 陈可冀. 性别差异对大黄酸在人体内药动学过程的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(2): 223-226.
ZHU W, RUAN X M, CHEN K J. Effect of gender difference on pharmacokinetics of rhein healthy volunteers after oral administration of rhubarb extract [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2006, 11(2): 223-226.
- [26] ABEDINI S, NAMDARI R, LAW F C P. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in rainbow trout and chinook salmon [J]. Aquaculture, 1998, 162(1/2): 23-32.
- [27] LIANG J W, HSIU S L, WU P P, et al. Emodin pharmacokinetics in rabbits [J]. Planta Medica, 1995, 61(5): 406-408.
- [28] PLAKAS S M, EL SAID K R, MUSSER S M. Pharmacokinetics, tissue distribution, and metabolism of flumequine in channel catfish (*Ictalurus punctatus*) [J]. Aquaculture, 2000, 187(1/2): 1-14.
- [29] 房文红, 郑国兴. 肌注和药饵给药下诺氟沙星在南美白对虾血淋巴中药代动力学[J]. 水生生物学报, 2006, 30(5): 541-546.
FANG W H, ZHENG G X. Pharmacokinetics of norfloxacin in hemolymph from whiteleg shrimp, *Penaeus vannamei* following intramuscle injection and oral administration [J]. Acta Hydrobiologica Sinica, 2006, 30(5): 541-546.
- [30] 谭力, 袁倚盛, 杨俊伟, 等. 高效液相色谱法测定人血浆中大黄酸含量及药动学研究[J]. 金陵医院学报, 1998, 11(2): 20-23.
TAN L, YUAN Y S, YANG J W, et al. Determination of emodin in human plasma by high performance liquid chromatography and its pharmacokinetics [J]. Journal of Jinling Hospital, 1998, 11(2): 20-23.
- [31] DALL W. 对虾生物学[M]. 陈楠生, 译. 青岛: 青岛海洋大学出版社, 1992: 31-35.
DALL W. Biology of Shrimp [M]. CHEN N S, Trans. Qingdao: Qingdao Ocean University Press, 1992: 31-35.
- [32] 张静. 《伤寒杂病论》中大黄性能与效用的关系探讨[J]. 光明中医, 2003, 18(5): 7-8.
ZHANG J. Studies on the relationship between the performance and utility of rhubarb [J]. Guangming Journal of Chinese Medicine, 2003, 18(5): 7-8.
- [33] 李兰生, 王勇强. 氯霉素在对虾体内的药动力学研究[J]. 色谱, 1997, 15(5): 431-434.
LI L S, WANG Y Q. Studies on the pharmacokinetics of chloromycetin in *Penaeus chinensis* [J]. Chinese Journal of Chromatography, 1997, 15(5): 431-434.
- [34] LEE J H, KIM J M, KIM C. Pharmacokinetic analysis of rhein in *Rheum undulatum* L. [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2003, 84(1): 5-9.
- [35] 闫世俊. 合理确定给药间隔时间[J]. 医学导报, 2000, 19(3): 279-280.
YAN S J. Reasonable determination of drug administration time [J]. Herald of Medicine, 2000, 19(3): 279-280.

(责任编辑:米慧芝)