

· 综述 ·

水产动物药物代谢动力学研究概况

房文红, 郑国兴

(农业部海洋与河口渔业重点开放实验室, 中国水产科学研究院 东海水产研究所, 上海 200090)

摘要:本文总结了水产动物药物代谢动力学研究所涉及的受试动物、原形药物以及部分药物的代谢产物, 比较了药浴法、肌肉注射法、口服法、血管注射法、心包内或血管内注射给药等不同给药途径在水产动物药理学研究中的优缺点, 探讨了种属差异、性别和健康状况等水产动物生理因素以及温度和盐度等环境因素对药理学的影响, 分析了水产动物药理学研究模型如房室模型、非房室模型和生理学模型的特点, 并提出了我国水产动物药理学的今后研究方向。

关键词:药物代谢动力学; 水产动物

中图分类号: S94 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-8737-(2004)04-0379-06

自 Smieszko 等^[1]首次报道了磺胺类药物在虹鳟体内药物浓度变化以来, 水产动物药物代谢动力学研究内容和理论有了长足的发展。药理学研究由最初的药物浓度变化分析^[1], 发展到目前广为采用的房室模型^[2-38], 而基于生理学的药理学模型^[39-41], 虽然方法复杂, 但已开始在水产动物药理学中应用, 这将是描述水产动物药理学最为理想的模型。下面将从水产动物药理学研究对象、给药途径、影响药理学的水产动物生理、环境因素以及药理学分析模型等几方面来概述水产动物药理学研究状况, 以推动我国始受重视的水产动物药理学研究的发展。

1 研究对象

1.1 受试药物

1.1.1 原形药物 国外水产动物药理学研究涉及的药物种类比较全面, 主要有抗生素类、磺胺类、呋喃类、喹诺酮类、杀虫驱虫药类和激素类等。如抗生素类药物有土霉素 (OTC)^[2-6]、羟氨苄青霉素 (amoxicillin)^[7]、氟甲砜霉素 (florfenicol)^[8]等; 磺胺类药物较多, 主要有磺胺间二甲氧嘧啶 (SDM)^[9-12]、磺胺二甲氧嘧啶 (SDD)^[12-13]、磺胺嘧啶 (SD)^[11]、磺胺甲基异噁唑 (SMZ)^[12-13]、磺胺间甲氧嘧啶 (SMM)^[12, 14]、磺胺胍 (SGD)^[12]及磺胺增效剂嘧啶二胺 (OMP)^[10-11]和甲氧苄氨嘧啶 (TMP)^[13]; 呋喃类药物有呋喃唑酮 (furozolidone)^[15]、呋喃妥因 (nitrofurantoin)^[16]和苯并呋喃 (tetrachlorodibenzofuran)^[17]等; 喹诺酮类药物有萘啶酸 (nalidixic acid)^[18-19]、噁嗪酸 (oxolinic acid)^[20-21]、氟甲喹 (flumequine)^[22]、恩诺沙星 (enrofloxacin)^[23]、沙拉沙星 (sarafloxacin)^[24]、环丙沙星 (ciprofloxacin)^[25]和米诺沙星

(miloxacin)^[26]等。涉及的杀虫驱虫药主要有对硫磷 (parathion) 和对氧磷 (paraoxon)^[27]、苯硫咪唑 (fenbendazole)^[28]、毒死蜱 (chlorpyrifos)^[29]、吡啶黄 (acriflavine)^[30]、三丁锡 (tributyltin) 和甲基汞 (methylmercury)^[31]等; 激素类药物如甲基睾丸素 (methyltestosterone)^[32]、壬基酚 (nonylphenol)^[33]等。此外, 还有一些药物, 如 9-羟基-苯甲芘 (9-hydroxybenzo [α] pyrene, 9-OH-BaP)^[34]、萘酚 (naphthol)^[35]、苯佐卡因 (benzocaine)^[36]、甲基冰片 (methylisoborneol)^[37]、安息香酸 (Benzoic acid)^[38]等。

国内水产动物药代动力学研究由于起步晚, 目前受试的药物还较少, 研究主要集中在抗微生物药物上, 如土霉素^[42]、氯霉素 (chloromycetin)^[43-44]、磺胺二甲氧嘧啶^[45]、复方新诺明 (SMZ 和 TMP)^[46]、呋喃唑酮^[47]、噁嗪酸^[48]、诺氟沙星 (norfloxacin)^[49-51]、环丙沙星^[52]、喹乙醇 (Olaquinox)^[53]等。值得一提的是, 为保障水产品安全, 上述药物中的氯霉素、呋喃唑酮、环丙沙星和喹乙醇等药物, 现已包括中国在内的多数国家列为禁用药, 但对它们药理学研究的结果和方法学, 为我国渔药的监管提供了科学依据, 并对其它药物的研究提供了有价值的参考。

1.1.2 代谢产物 大多数药物在机体作用下都会发生生物转化, 形成极性较强、水溶性较大的代谢产物。而目前对水产动物药理学研究, 多针对原形药物, 较少涉及代谢产物, 然而它们在体内的存在形式、消除速率及检测也是药理学研究的重点, 尤其那些对水产品安全构成危害的代谢产物。国内尚未见药物代谢产物方面的报道, 国外学者作了一些研究, 如 Touraki 等^[13]研究了鲈鱼体内磺胺甲基异噁唑的代谢产物乙酰-磺胺甲基异噁唑的残留动力学。Uno 等^[54]发

收稿日期: 2003-07-25; 修订日期: 2004-02-16.

基金项目: 农业部重点科研项目 (海 95-B-00-01-05).

作者简介: 房文红 (1968-), 男, 博士生, 副研究员, 主要从事水产动物疾病与药理学研究.

现虹鳟口服 SMM、SDM 后,其各自主要代谢产物乙酰-SMM、乙酰-SDM 在虹鳟体内的半衰期和消除时间均长于相应的原药。Li 等^[34]美洲螯龙虾(*Homarus americanus*)心包内注射 9-OH-BaP 后,给药后 8 h 发现主要代谢产物苯甲苄硫酸盐(BaP 9-sulfate),给药后 1 d 达到最高浓度,且在血淋巴中的消除速率快于原药和另一代谢产物苯甲苄-葡萄糖甙(BaP 9-beta-D-glucoside)。

1.2 受试水产动物

国外研究涉及的水产动物种类范围十分广泛,且以经济价值高的海水鱼类为主,主要是斑点叉尾鲷(*Ictalurus punctatus*)^[15,16,22,28-30,37,38,41]和鲑鳟类。如鲑鳟类有虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)^[14,17,32,33,36,34]、银大麻哈鱼(*O. kisutch*)^[35]、大西洋鲑(*Salmo salar*)^[8,9,24,30]、北极红点鲑(*Salvelinus alpinus*)^[11]、玫瑰大麻哈鱼(*O. rhodurus*)^[12]和大鳞大麻哈鱼(*O. tshawytscha*)^[6]等。此外,还有其他一些海水鱼类如五条鲷(*Seriola quinqueradiata*)^[14]、美洲拟庸鲷(*Hippoglossoides platessoides*)^[31]、庸鲷(*H. hippoglossus*)^[12]、黄鲈(*Perca flavescens*)^[41]、大菱鲆(*Scophthalmus maximus*)^[21]等,以及淡水鱼类如香鱼(*Plecoglossus altivelis*)^[4]、鲤(*Cyprinus carpio*)^[15]、尼罗罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)^[30]、日本鳗鲡(*Anguilla japonica*)^[26]等。对甲壳动物的研究较为有限,仅收集到美洲螯龙虾(*Homarus americanus*)^[9,34-35]、南美白对虾(*Penaeus vannamei*)^[10]、克氏原螯虾(*Procambarus clarkii*)^[36]和雪蟹(*Chionoecetes opilio*)^[37]等。

国内受试的水产动物在种类上与国外明显不同,主要是一些在我国养殖规模较大的经济鱼类,鱼类如鲤(*C. carpio*)^[20]、草鱼(*Ctenopharyngodon idellus*)^[44]、日本鳗鲡(*A. japonica*)^[42]、异育银鲫(*Carassius auratus auratus*)^[44-45]、鲈(*Lateolabrax japonicus*)^[46]、黑鲷(*Sparus macrocephalus*)^[47]等;甲壳动物主要有中国对虾(*P. chinensis*)^[43]、斑节对虾(*P. monodon*)^[31]和中华绒螯蟹(*Eriocheir sinensis*)^[52]等;爬行动物仅见中华鳖(*Trionyx sinensis*)^[49]。由此可见,研究的种类较少,与我国现有的养殖规模还远远不相适应,今后的研究将会更深更广。

2 给药途径

2.1 药浴法

药浴法又称为浸洗法、暴露法。不同药物即使药浴浓度相同但在组织中的浓度却相差很大。Samuelsen 等^[12]将庸鲷在浓度为 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 5 种磺胺类药物(TMP、SDD、SGD、SDM、SMZ)中药浴 72 h,肌肉和腹部器官组织中的 TMP 浓度显著高于其他磺胺类药物,这可能是由于 TMP 具有比其他磺胺药更好的亲脂性。这也提示在药浴时,应考虑水产动物的不同组织对药物的吸收率及在体内的残留情况。

2.2 肌肉注射法

肌肉注射给药(intramuscular injection)是通过毛细血管壁被吸收,具有给药量准确、吸收迅速、疗效可靠等特点,如

鲤和虹鳟^[25]肌肉注射环丙沙星(15 mg/kg)吸收快,肌注后 1 h 血药浓度即达到最高,分别为 3.49 和 2.37 $\mu\text{g}/\text{mL}$;对虹鳟肌肉注射诺氟沙星(10 mg/kg)后 2 min 血药浓度即达到最高^[31]。此外,药物的水溶性、注射部位毛细血管丰富程度及血液循环速度也会影响吸收速率。

2.3 口服法

口服法分为投喂法与口灌法。投喂法即不对水产动物采取任何外力帮助而让其自然摄食药饵,多用于预防水产动物疾病,投喂法给药最贴近养殖生产中用药,能真实反映实际生产中药物在水产动物体内吸收、分布、代谢和排泄过程。如 Park 等^[10]研究 SDM 和 OMP 在南美白对虾体内生物利用度和药动学时,采用单剂量投喂药饵法。Touraki 等^[13]采用卤虫幼体作为 TMP、SMX 的载体,以鲜活饵料投喂给鲈鱼苗,研究鲈鱼幼体的药动学。口灌法实际上是一种强制性口服法,其操作方法通常是用 MS-222^[3,38]或苯佐卡因^[22]等麻醉剂将鱼麻醉(避免伤害给药对象),然后用橡胶导管将调制好的药液或药饵灌入鱼的胃或肠。研究连续给药的药动学时常采用此法,可以保证定时给药及给药量。如 Bent-Samuelsen 等^[39]对大西洋鲑连续 5 d 口灌药饵,研究 OMP 和 SDM 的组织分布和消除。但此法给药的缺点一是有时会出现药物回吐现象,二是麻醉剂的使用会对给药对象产生胁迫作用,影响药动学,如 MS-222 能降低药物的吸收^[38]。

需指出的是,纯药液与药饵给药其药动学并不相同^[50],甚至药物采用不同的载体进行给药,其药动学也不相同。据 Sijm 等^[28]报道,6 种不同的亲脂性化合物分别以油或明胶作为载体通过胃管给虹鳟(*O. mykiss*)灌服,发现它们的吸收和药动学有明显差异。用明胶作载体时,这些化合物的吸收量、吸收速率均明显高于用油作载体时。这一结果对今后采用药饵载体给药研究药动学时应予以重视。

2.4 血管注射法

血管注射法是国外研究药动学用得比较多的方法,常用于评价一种药物剂型的生物利用度,即设定本法给药后获得的曲线下面积(AUC)为 100%,待测剂型的其他给药方法获得的 AUC 与之比较,从而作出评价。水产动物血管注射法包括动脉注射(intraarterial administration)^[28,30,37]、静脉注射(intravenous administration)^[24,25,29]、血管内给药(intravascular administration)^[4,22,30,36]等。

2.5 心包内或血窦内注射给药

评价药物剂型在甲壳动物体内的生物利用度时,常采用心包内(intrapericardial administration)或血窦内注射给药(intra-sinus injection)。如 James 和 Barron^[9]研究 SDM 在美洲螯龙虾(*H. americanus*)体内处置过程时,采用心包内注射和口服 2 种给药方法进行比较研究。Park 等^[10]研究南美白对虾给予 SDM 和 OMP 后的药动学和生物利用度时,采用血窦注射给药。

总之,给药途径的不同,主要影响药物的吸收速度、吸收量,因而也影响药物作用的快慢与强弱。血管内注射、心包

内或血管内注射给药方法仅用于研究药物剂型的生物利用度研究。这类给药途径没有吸收过程,直接通过血液循环进入分布相。而以药浴法、肌肉注射法、口服法等方式给药,药物均需通过吸收过程才能进入血液循环。某些通过胃肠道吸收的药物,还会发生“第一关卡效应”(first-pass effect)。至于临床应采取哪一种给药途径则应根据具体情况和需要来定,探索出适合水产动物的最为有效的给药方式定会推进水产动物疾病学的发展。

3 影响药动学的水产动物生理因素

3.1 种属差异

水产养殖所涉及的对象十分广泛,从甲壳动物虾、蟹类,到鱼类(包括鲤科鱼类、鲈形目、鲷科等),再到爬行类等。关于种属差异对药动学影响,不同的药物其结果不一,但多数研究表明,同一药物在不同属的水产动物体内的代谢差异比较显著。如养殖的虹鳟、玫瑰大麻哈鱼口服土霉素(100 mg/kg)后^[2],AUC 分别为 32.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 和 58.7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,平均残留时间分别为 50.3 h 和 24.6 h,半衰期分别为 23 h 和 16 h;草鱼和复合四倍体鲫单次腹腔注射氯霉素 100 mg/kg 后^[44],达峰时间分别为 0.92 h 和 0.63 h,体清除率分别为 70.067 $\text{mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 和 126.673 $\text{mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,表观分布容积分别为 2.07 L/kg 和 1.20 L/kg 。斑节对虾^[51]和南美白对虾^[1]肌注诺氟沙星给药后, $t_{1/2}$ 、AUC、CL_s 和 V_d 等药动学参数也存在一定差别。有研究者认为不同种类水产动物之间的药动学及参数差异可能是由于解剖学上的体积差异以及药物与血浆蛋白、组织结合的差异所致^[60]。药动学种属间的差异提示,不可轻易将某一药物在一个动物的药动学结果应用于其他动物。

3.2 性别

性别差异对药动学影响的研究还很少,目前发现性别对某些甲壳动物药动学有影响,如对美洲龙虾进行心包内给药,血淋巴中萘酚的处置过程用二室模型描述^[35],雄虾的 β 相半衰期明显长于雌虾,分别为 $(63.9 \pm 30.9) \text{ h}$ 和 $(30.6 \pm 6.8) \text{ h}$;雌虾总体清除率为 $(26.4 \pm 6.5) \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,高于雄虾的 $(11.1 \pm 5.9) \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。但 Poher 等^[21]在研究大菱鲆单剂量口服噻唑酸的药动学时发现,性别对药动学过程没有显著影响。这些可能与不同的药物、不同的水产动物有一定的关系,有待深入研究,尤其对全雄鱼或全雌鱼药动学的研究。

3.3 健康状况

研究水产动物药动学时,绝大多数实验是选用健康的动物进行,然而在养殖中药物使用对象多为发病的个体,理论上研究感染疾病个体的药动学最为真实,但实际操作难度很大。Uno^[4]研究了健康的香鱼和弧菌感染的香鱼的 OTC 药

动学和生物利用度。口服给药试验推算所得的生物利用度,健康鱼为 9.3%,而感染鱼为 3.8%;健康鱼血液、肌肉、肝和肾的消除半衰期分别为 53.1 h、106 h、125 h 和 117 h,而感染鱼分别为 63.2 h、92.9 h、107 h 和 123 h。两组鱼的消除是相近的,而生物利用度有明显差别,这有可能水产动物在健康状况较差时,影响了药物的分布、与血浆蛋白的结合率及药物代谢酶的活性。

4 影响药动学的环境因素

4.1 温度

一般说来,在一定温度范围内,药物的代谢强度与水温成正比。Karara 等^[61]将杂色鲮(*Cyprinodon variegatus*) 在 10、16、23、29 和 35 $^{\circ}\text{C}$ 下暴露于含 60 ng/mL 邻苯二甲酸二辛酯(di-2-ethylhexyl phthalate, DEHP)的水中,随温度升高,吸收清除速率呈线性上升,这可能是由于温度诱导鳃血流量增加。Namdari 等^[6]研究大麻哈鱼组织中 OTC 的分布和消除时测得,水温 9 $^{\circ}\text{C}$ 、12 $^{\circ}\text{C}$ 下大麻哈鱼肌肉中 OTC 消除半衰期($t_{1/2}$)分别为 13.59 d 和 10.34 d,差异显著,因此水温较低时停药期应当适当延长。

4.2 盐度

盐度对药动学的影响在不同的水产动物中其结果不一。房文红和郑国兴^[1]研究盐度 1 和 15 下对南美白对虾肌注诺氟沙星(10 mg/kg)药动学时,在给药后 2 min 对虾血药浓度达到最高峰,且峰浓度相近,但 2 种盐度下部分药动学参数差别较大,如消除半衰期分别为 4.208 h 和 1.140 h。Ishida^[62]在对海水虹鳟和淡水虹鳟口服噻唑酸(40 mg/kg)实验中得出,在 24 h 内两组鱼的各组织内药物浓度差别不大,但 24 h 后噻唑酸在海水虹鳟组织中的消除速率明显大于淡水虹鳟。两者结果相近。而 Abedini 等^[3]在比较研究海水大麻哈鱼和淡水虹鳟动脉注射或口服 OTC 药动学时,在相同给药方式下,它们的 OTC 血药浓度-时间曲线相似,大麻哈鱼的 OTC 消除半衰期、分布容积和口服生物利用度分别为 88.29 h、0.89 L/kg 和 24.84%;虹鳟的相应值分别为 94.22 h、0.87 L/kg 和 30.30%,其结果表明盐度和种间差异对虹鳟鱼的 OTC 吸收与消除并不起重要作用。

5 水产动物药动学分析模型

目前研究水产动物药动学普遍应用的模型是房室模型,而基于生理学的模型和非房室模型在哺乳动物药理学和毒理学应用越来越多,具有在水产动物中应用的潜力。

房室模型是把药物在体内的动力学状况按转运速度不同分成若干个隔室,用非线性的最小二乘法所建立的模型方程进行描述,从而得到药物在动物体内的分布和处置的量变规律,得出较齐全的的参数。水产动物除测定血药浓度外,还常测定某些特定组织的药物浓度。房室模型中,通常认为吸收和消除在中央室进行,虽然有学者为水生动物建立了更为复杂的模型^[63],但一室或二室模型仍适用于描述大多数

1) 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代谢动力学(待发表)。

药物;同时房室模型已用来评定环境因子^[64]和个体大小^[65]对水产动物药动学的影响。尽管如此,但房室模型并不能描述组织间浓度差异较大的生理系统,且分析结果依赖于房室模型的选择,而房室模型的选择带有一定的不确定性。

非房室模型分析较为简便,不需要进行隔室设定、模型假设和对数据的模型拟合,同样可以描述药物在生物体内的吸收、分布、消除等,但提供的药动学参数较为有限,目前在水生动物毒理学中应用较少。

而基于生理学的药代动力学 (physiologically - based pharmacokinetics, PBPK) 模型将生理学过程和参与药物处置的重要组织一体化,可以用来推测其他环境和其他的动物,是描述动物药动学最为理想的模型。但模型的建立需要关于动物和药物性质的较为具体的生理学资料,如组织容积、药物在血液和组织间的分配系数和扩散系数等。PBPK 模型最大的优点是,一旦确立了主导的转运机制,它可以在超出原始的数据基础上将该模型外推到其他条件或种类上。Bungay 等^[39]首先完成了水生动物的 PBPK 模型化;Abbas 等^[40]研究虹鳟体内对氧磷药动学时,采用 PBPK 模型描述水中对氧磷浓度与靶器官、对氧磷的乙酰胆碱酯酶抑制和羟酸酯酶去毒化之间的关系。该模型结构包括脑、心脏、肝、肾及其他与血液循环紧密相连的部分。Clark^[41]采用 PBPK 模型比较研究了斑点叉尾鲷和黄鲈的种间药动学差异及温度对药动学的影响。由此可见,PBPK 模型有望在水产动物中得到越来越多的运用。

6 展望

国外学者在水产动物药动学方面已作了较广泛、深入的研究,而国内则刚刚起步,在广度和深度上均远落后于国外。借鉴国外水产动物药动学研究方法与经验,对提高我国水产动物药动学研究水平十分必要。药动学的特征参数,如吸收速率、达峰时间、峰浓度、分布和消除半衰期、曲线下面积和总体清除率等是选择药物种类、制定用药剂型、剂量和用药周期以及确定休药期的重要依据,为药物的科学使用和水产品安全监控与管理提供理论指导,确保我国水产养殖业持续、健康、稳定发展。今后我国水产动物药动学研究的发展方向可从以下几方面着手:(1)同一药物在不同的水产动物体内代谢动力学种属差异性研究;(2)研究环境因子(如温度、盐度、溶解氧等)对水产动物药动学影响;(3)开展中草药在水产动物体内的代谢、转化和消除规律研究;(4)比较研究水产动物健康与非健康水平时的药动学,建立人工诱发疾病的水产动物药动学模型;(5)进一步研究药物在水产动物体内生物转化及代谢产物在水产动物体内的代谢和消除规律;(6)深入开展水产动物药动学与药效学、毒理学的同步研究,全面评价药物在水产动物体内的效用。

参考文献:

[1] Sniieszko S F, Friddle S O, Griffin P J. Successful treatment of ul-

cer disease in brook trout (*Salvelinus fontinalis*) with Terramycin [J]. Science, 1951, 113: 717 - 718.

- [2] Uno K, Aoki T, Ueno R. Pharmacokinetic study of oxytetracycline in cultured rainbow trout, amago salmon, and yellowtail [J]. Nippon Suisan Gakkaishi Bull, 1992, 58(6): 1 151 - 1 156.
- [3] 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): 23 - 32.
- [4] Uno K. Pharmacokinetic study of oxytetracycline in healthy and vibriosis - infected ayu (*Plecoglossus altivelis*) [J]. Aquaculture, 1996, 143(1): 33 - 42.
- [5] Grondel J L, Nouws J F M, de - Jong M, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in carp, *Cyprinus carpio* L., following different routes of administration [J]. J Fish Dis, 1987, 10(3): 153 - 163.
- [6] Namdari R, Abedini S, Albright L, et al. Tissue distribution and elimination of oxytetracycline in sea - pen cultured chinook salmon, *Oncorhynchus tshawytscha*, and Atlantic salmon, *Salmo salar*, following medicated - feed treatment [J]. J Appl Aquaculture, 1998, 8(1): 39 - 52.
- [7] Della - Rocca G, Zaghini A, Magni A. Pharmacokinetics of amoxicillin in sea bream (*Sparus aurata*) after oral and intravenous administrations. I: comparison of serum concentrations evaluated with two different analytical methods [J]. Boll Soc Ital Patol Ittica, 1998, 10(24): 45 - 50.
- [8] 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 degree C [J]. Aquaculture, 1993, 112(1): 1 - 11.
- [9] James M O, Barron M G. Disposition of sulfadimethoxine in the lobster (*Homarus americanus*) [J]. Vet Hum Toxicol, 1988, 30 (1 suppl.): 36 - 40.
- [10] 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 - 128.
- [11] Horsberg T E, Martinsen B, Sanderson K, et al. Potentiated sulfonamides: In vitro inhibitory effect and pharmacokinetic properties in Atlantic salmon in seawater [J]. J Aquat Anim Health, 1997, 9(3): 203 - 210.
- [12] Samuelsen O B, Lunestad B T, Jelmert A. Pharmacokinetic and efficacy studies on bath - administering potentiated sulphonamides in Atlantic halibut, *Hippoglossus hippoglossus* L. [J]. J Fish Dis, 1997, 20(4): 287 - 296.
- [13] Touraki M, Niopas I, Kastritsis C. Bioaccumulation of trimethoprim, sulfamethoxazole and N - acetyl - sulfamethoxazole in *Artemia nauplii* and residual kinetics in seabass larvae after repeated oral dosing of medicated nauplii [J]. Aquaculture, 1999, 175(1): 15 - 30.
- [14] Uno K, Aoki T, Ueno R, et al. Pharmacokinetics and metabolism of sulphamonomethoxine in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)

- and yellowtail (*Seriola quinqueradiata*) following bolus intravascular administration[J]. *Aquaculture*, 1997, 153(1): 1-8.
- [15] Plakas S M, El-Said K R, Stehly G R. Furazolidone disposition after intravascular and oral dosing in the channel catfish[J]. *Xenobiotica*, 1994, 24(11): 1 095-1 105.
- [16] Stehly G R, Plakas S M. Pharmacokinetics, tissue distribution, and metabolism of nitrofurantoin in the channel catfish (*Ictalurus punctatus*)[J]. *Aquaculture*, 1993, 113(1-2): 1-10.
- [17] Steward A R, Maslanka R, Pangrekar J, et al. Disposition and metabolism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran by rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1996, 139(2): 418-429.
- [18] Uno K, Aoki T, Ueno R, et al. Pharmacokinetics of nalidixic acid and sodium nifurstyrenate in cultured fish following bolus intravascular administration[J]. *Fish Pathol*, 1996, 31(4): 191-196.
- [19] Uno K, Kato M, Aoki T, et al. Pharmacokinetics of nalidixic acid in cultured rainbow trout and amago salmon[J]. *Aquaculture*, 1992, 102(4): 297-307.
- [20] Kim M S, Park S W, Huh M D, et al. Effect of temperature and bacterial infection on the absorption and elimination of oxolinic acid in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)[J]. *J Korean Fish Soc*, 1998, 31(5): 677-684.
- [21] Poher I, Blanc G. Pharmacokinetics of a discontinuous absorption process of oxolinic acid in turbot, *Scophthalmus maximus*, after a single oral administration[J]. *Xenobiotica*, 1998, 28(11): 1061-1073.
- [22] 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: 1-14.
- [23] Intorre L, Cecchini S, Bertini S, et al. Pharmacokinetics of enrofloxacin in the seabass (*Dicentrarchus labrax*)[J]. *Aquaculture*, 2000, 182(1-2): 49-59.
- [24] Martinsen B, Horsberg T E, Sohlberg S, et al. Single dose kinetic study of sarafloxacin after intravenous and oral administration of different formulations to Atlantic salmon (*Salmo salar*) held in sea water at 8.5 degree C[J]. *Aquaculture*, 1993, 118: 37-47.
- [25] Nouws J F M, Grondel J L, Schutte A R, et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in carp, African catfish and rainbow trout[J]. *Vet Quart*, 1988(10): 211-216.
- [26] Ueno R, Okada Y, Tatsumo T. Pharmacokinetics and metabolism of miloxacin in cultured eel[J]. *Aquaculture*, 2001, 193(1-2): 11-24.
- [27] Abbas R, Hayton W. Gas chromatographic determination of parathion and paraoxon in fish plasma and tissues[J]. *J Anal Toxicol*, 1996, 20(3): 151-154.
- [28] Kitzman J V, Holley J H, Huber W G, et al. Pharmacokinetics and metabolism of fenbendazole in channel catfish[J]. *Vet Res Commun*, 1990, 14(3): 217-226.
- [29] Barron M G, Plakas S M, Wilga P C. Chlorpyrifos pharmacokinetics and metabolism following intravascular and dietary administration in channel catfish[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1991, 108(3): 474-482.
- [30] Plakas S M, El-Said K R, Bencsath F A. Pharmacokinetics, tissue distribution and metabolism of acriflavine and proflavine in the channel catfish (*Ictalurus punctatus*)[J]. *Xenobiotica*, 1998, 28(6): 605-616.
- [31] Rouleau C, Gobeil C, Tjaelve H. Pharmacokinetics and distribution of dietary tributyltin compared to those of methylmercury in the American plaice *Hippoglossoides platessoides*[J]. *Mar Ecol Prog Ser*, 1998, 171: 275-284.
- [32] Vick A M, Hayton W L. Methyltestosterone pharmacokinetics and oral bioavailability in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Aquat Toxicol*, 2001, 52(3-4): 177-188.
- [33] Thibaut R, Debrauwer L, Rao D, et al. Characterization of biliary metabolites of 4-n-nonylphenol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Xenobiotica*, 1998, 28(8): 745-757.
- [34] Li C L J, James M O. The oral bioavailability, pharmacokinetics and biotransformation of 9-Hydroxybenzo[a]pyrene in the American lobster, *Homarus americanus*[J]. *Mar Environ Res*, 1998, 46(1-5): 505-508.
- [35] Li C L J, James M O. Pharmacokinetics of 2-naphthol following intrapericardial administration, and formation of 2-naphthyl-beta-D-glucoside and 2-naphthyl sulphate in the American lobster, *Homarus americanus*[J]. *Xenobiotica*, 1997, 27(6): 609-626.
- [36] Meinertz J R, Stehly G R, Gingerich W H. Pharmacokinetics of benzocaine in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) after intraarterial dosing[J]. *Aquaculture*, 1996, 148(1): 39-48.
- [37] Martin J F, Plakas S M, Holley J H, et al. Pharmacokinetics and tissue disposition of the off-flavor compound 2-methylisoborneol in the channel catfish (*Ictalurus punctatus*)[J]. *Can J Aquat Sci*, 1990, 47(3): 544-547.
- [38] Plakas S M, James M O. Bioavailability, metabolism, and renal excretion of benzoic acid in the channel catfish (*Ictalurus punctatus*)[J]. *Drug Metab Disposition*, 1990, 18(5): 552-556.
- [39] Bungay P M, Dedrick R L, Guazino A M. Pharmacokinetic modeling of the dogfish shark (*Squalus acanthias*): distribution and urinary and biliary excretion of phenol red and its glucuronide[J]. *J Pharmacol Biopharm*, 1976, 4: 377-388.
- [40] Abbas R, Hayton W L. A physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic model for paraoxon in rainbow trout[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1997, 145(1): 192-201.
- [41] Clark K J. Temperature and species comparisons of benzocaine pharmacokinetics, metabolism and physiologically based pharmacokinetic model within Channel catfish, *Ictalurus punctatus*, and Yellow Perch, *Perca flavescens*[J]. *Dissertation Abstracts International Part B: Science and Engineering*. 2000, 60(8): 3 880.
- [42] 李美同,郭文林,仲峰,等.土霉素在鳃鲷组织中残留的消除规律[J]. *水产学报*, 1997, 21(1): 39-42.

- [43] 李兰生,王勇强. 对虾体内氯霉素含量测试方法的研究[J]. 青岛海洋大学学报,1995,25(3):400-406.
- [44] 李爱华. 氯霉素在草鱼和复合四倍体异育银鲫体内的比较药代动力学[J]. 中国兽医学报,1998,18(4):372-374.
- [45] 艾晓辉,陈正望. 磺胺二甲嘧啶在银鲫体内的药动学及组织残留研究[J]. 淡水渔业,2001,31(6):52-54.
- [46] 王群,孙修海,刘德月,等. 复方新诺明在鲈鱼体内的药物代谢动力学研究[J]. 海洋科学,2001,25(2):35-38.
- [47] 王群,李健,孙修海. 呋喃唑酮在黑鲷体内的代谢动力学和残留研究[J]. 青岛海洋大学学报,2002,32(增):45-49.
- [48] 李健,王群,孙修海,等. 呋喃唑酮对水生生物细菌病的防治效果及残留研究[J]. 中国水产科学,2001,8(3):45-49.
- [49] 陈文银,印春华. 诺氟沙星在中华鳖体内的药代动力学研究[J]. 水产学报,1997,21(4):434-437.
- [50] 张祚新,张雅斌,杨水胜,等. 诺氟沙星在鲤鱼体内的药代动力学[J]. 中国兽医学报,2000,20(1):66-69.
- [51] 房文红,邵锦华,施尧鸿,等. 莪术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.
- [52] 杨先乐,刘至治,孙文钦,等. 中华绒螯蟹血淋巴内环丙沙星反相高效液相色谱测定法的建立[J]. 水产学报,2001,25(4):348-354.
- [53] 曾子建,李逢波,吴绪田,等. 唑乙醇在鲤鱼体内的药代动力学研究[J]. 四川农业大学学报,1993,11(1):109-112.
- [54] Uno K, Aoki T, Ueno R. Pharmacokinetics of sulphamonomethoxine and sulphadimethoxine following oral administration to cultured rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. Aquaculture, 1993,115(3/4):209-219.
- [55] Barron M G, Mayes M A, Murphy P G. Pharmacokinetics and metabolism of triclopyr butoxyethyl ester in coho salmon [J]. Aquat Toxicol, 1990,16(1):19-32.
- [56] Barron M G, Hansen S C, Ball T. Pharmacokinetics and metabolism of triclopyr in the crayfish (*Procambarus clarkii*) [J]. Drug Metab Disposition, 1991,19(1):163-167.
- [57] Rouleau C, Gobeil C, Tjelve H. Pharmacokinetics and Distribution of Dietary Tributyltin and Methylmercury in the Snow Crab (*Chionoecetes opilio*) [J]. Environ Sci Tech, 1999,33(19):3451-3457.
- [58] Sijm D T H M, Bol J, Seinen W, et al. Ethyl m-aminobenzoate methanesulfonate dependent and carrier dependent pharmacokinetics of extremely lipophilic compounds in rainbow trout [J]. Arch Environ Contam Toxicol, 1993,25(1):102-109.
- [59] Bent-Samuelsen O, Pursell L, Smith P, et al. Multiple-dose pharmacokinetic study of Romet super(30) in Atlantic salmon (*Salmo salar*) and in vitro antibacterial activity against *Aeromonas salmonicida* [J]. Aquaculture, 1997,152:13-24.
- [60] Barron M G, Gedutis C, James M O. Pharmacokinetics of sulphadimethoxine in the lobster, *Homarus americanus*, following intrapericardial administration [J]. Xenobiotica, 1988,18(3):269-277.
- [61] Karara A H, Hayton W L. A pharmacokinetic analysis of the effect of temperature on the accumulation of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in sheepshead minnow [J]. Aquat Toxicol, 1989,15(1):27-36.
- [62] Ishida N. Tissue levels of oxolinic acid after oral or intravascular administration to freshwater and seawater rainbow trout [J]. Aquaculture, 1992,102:9-15.
- [63] Barron M G, Schultz M A, Hayton W L. Presystemic branchial metabolism limits di-2-ethylhexyl phthalate accumulation in fish [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1989,98:49-57.
- [64] Barron M G, Tarr B D, Hayton W L. Temperature dependence of di-2-ethylhexyl phthalate pharmacokinetics in rainbow trout [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1987,88:305-312.
- [65] Tarr B D, Barron M G, Hayton W L. Effect of body size on the uptake and bioconcentration of di-2-ethylhexyl phthalate in rainbow trout [J]. Environ Toxicol Chem, 1990,9:989-995.

Review on pharmacokinetic study in aquatic animals

FANG Wen-hong, ZHENG Guo-xing

(Key Laboratory of Marine and Estuarine Fisheries, Ministry of Agriculture; East China Sea Fisheries Research Institute, China Academy of Fisheries Sciences, Shanghai 200090, China)

Abstract: There is intrer-species difference in pharmacokinetics in most of pharmacokinetic studies and there is sexual difference in male and female lobster. The significant differences in some pharmacokinetic parameters between healthy fish and infected fish might be caused by apparent volume of distribution, protein binding and drug-metabolizing enzymes. Environmental temperature played an important role in pharmacokinetics in aquatic animals because most of them are poikilothermic animals and temperature greatly affects their metabolism. It is unanimous that salinity affects the pharmacokinetics in different animals. The models which are adapted in pharmacokinetics are mainly compartmental, non-compartmental and physiologically-based pharmacokinetic model. Compartmental models are adapted commonly in pharmacokinetic studies in aquatic animals, while non-compartmental models are seldom adapted. Development of physiologically-based models is highly desirable because they allow extrapolation to other species, body sizes and environmental conditions. Meanwhile, the tendency of pharmacokinetic studies in aquatic animals in China is also discussed.

Key words: pharmacokinetics; aquatic animals