

甲苯咪唑在银鲫体内的药代动力学研究

郭东方^{1,2}, 刘永涛¹, 艾晓辉¹, 袁科平¹, 王淼^{1,2}, 秦改晓^{1,2}

(1. 中国水产科学研究院 长江水产研究所, 湖北 荆州 434000; 2. 华中农业大学 水产学院, 湖北 武汉 430070)

摘要: 采用高效液相色谱法检测甲苯咪唑(MBZ)及其代谢物氨基甲苯咪唑(MBZ-NH₂)和羟基甲苯咪唑(MBZ-OH)在银鲫(*Carassius auratus gibelio*)血浆及组织中的浓度, 数据经3P97药代动力学程序分析。结果表明:(25±1)℃的水温条件下, 银鲫单剂量口服 MBZ 20 mg·kg⁻¹, 血药经时过程符合二室开放式模型。主要药代动力学参数为: 吸收速率常数 K_a 0.235 h⁻¹; 消除半衰期 $T_{(1/2)\beta}$ 52.26 h; 药时曲线下面积 AUC 180.07 μg·h·mL⁻¹; 表观容积分布 V_d/F 2.465 L·kg⁻¹; 清除率 CL(s) 0.111 mL·h⁻¹·kg⁻¹; 达峰时间 $T_{(peak)}$ 6.20 h; 质量浓度 C_{max} 4.14 μg·mL⁻¹。与哺乳类相比, MBZ 在银鲫体内吸收较慢, 消除半衰期明显延长, 药代动力学参数也有较大差异。建议在做到合理用药的同时加强药物检测力度。[中国水产科学, 2009, 16(3): 434-441]

关键词: 银鲫; 甲苯咪唑; 氨基甲苯咪唑; 羟基甲苯咪唑; 药代动力学; 高效液相色谱

中图分类号: S94

文献标识码: A

文章编号: 1005-8737-(2009)03-0434-08

甲苯咪唑(MBZ)属于苯并咪唑类药物, 也称甲苯哒唑、二苯酮咪胺酯、安乐士。化学名为(5-苯甲酰基-1H-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯, 是一种常见的广谱驱虫类药物。分子式是: C₁₆H₁₃N₃O₃, 1971年由 Van Geldev 首次合成, 并获美国专利, 比利时杨森公司同年投入临床使用。MBZ 作为一种广谱杀虫剂可用来治愈蛔虫、线虫、钩虫、鞭虫的感染^[1], 在哺乳动物中用来预防山羊肠胃和肺中的线虫和蠕虫^[2], 对肥育犬消化道寄生虫病具有较好的治疗效果^[3], 可治疗小鼠脊形管圆线虫病。在水产上有报道甲苯咪唑可治疗欧洲鳗鲡指环虫病^[4-6]。口服甲苯咪唑可治疗石斑鱼鳃的单殖吸虫病^[8]。采用药浴可治疗红鲷多微小吸盘吸虫的感染^[9]。药物的药代动力学研究是临床设计合理给药方案、发挥药物最佳疗效和减少副作用的理论基础。目前国内还未见甲苯咪唑在水产动物体内的药代学研究报道。本研究初步探讨该药在银鲫体内的药代学特征, 为在鱼病害防治中科学合理地用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康银鲫(*Carassius auratus gibelio*)由中国水产科学研究院长江水产研究所窑湾试验场提供, 体质量为(200±10)g。实验前在1 m³水族箱内暂养1周, 每天换水1次。实验用水为曝气48 h 自来水, 连续充氧, 保持水中溶氧大于5.0 mg·L⁻¹, 实验水温为(25±1)℃, pH 值为7.5~8.0, 实验过程中停饲。

1.2 药品及试剂

MBZ 标准品(纯度≥99%, 美国Sigma公司), 羟基甲苯咪唑(MBZ-OH)和氨基甲苯咪唑(MBZ-NH₂)(纯度≥99%, Witega 实验室, Berlin-Adlershof GmbH); MBZ 原粉(纯度≥99%, 九州神龙有限公司); 乙腈、乙酸乙酯、正己烷等(均为色谱纯, Fisher ChemAlert公司), 二甲基亚砜和二甲基甲酰胺(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 三乙胺、磷酸二氢铵(分析纯, 天津福晨化学试剂公司), 磷酸氢二钠、磷酸二氢钠(分析纯, 天津天大化学试剂公司)。

收稿日期: 2008-11-12; 修订日期: 2009-01-16.

基金项目: “十一五” 国家科技支撑计划“渔药安全使用及快速检测技术研究” 资助项目(2006BAD03B04-04).

作者简介: 郭东方(1983-), 男, 硕士, 从事渔药药理及残留检测技术研究. E-mail: gdf0609@sina.com

通讯作者: 艾晓辉. Tel: 0716-8119915; E-mail: aixh@yfi.ac.cn

磷酸盐缓冲液: 准确称取磷酸氢二钠($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) 17.9 g和磷酸二氢钠($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) 4.6 g, 分别溶于1 L蒸馏水中配成 $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液, 然后按9:1的体积比混合用氨水调节pH值到9.5。

定容液的配制: A液, 称取1.438 g 磷酸二氢铵溶解在250 mL双蒸水中配制成 $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的磷酸二氢铵溶液。B液, 二甲基甲酰胺。定容溶液为A液+B液(体积比7:3), 用磷酸将溶液pH调至2.0, 经抽滤倒入具塞玻璃瓶中置4℃冰箱中备用。

标准混合液配制: 取MBZ标准品0.10 g用二甲基亚砷溶解并定容到100 mL, 得到质量浓度 $1\,000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准储备液。取MBZ-OH、MBZ-NH₂两种药物标准品各0.10 g用二甲基甲酰胺溶解定容到100 mL, 得到质量浓度为 $1\,000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准储备液。分别从3种标准储备液中各取10 mL混合后用流动相稀释至100 mL, 得到质量浓度为 $100.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 标准混合液。

1.3 仪器与设备

高效液相色谱仪(Waters 515泵, 717自动进样器, 2487双通道紫外检测器及Empower色谱工作站); 自动高速冷冻离心机(日本HITACHI 20PR-520型); Mettler-TOLEDO AE-240型精密电子天平(梅特勒-托利多公司); FS-1高速匀浆机(华普达教学仪器有限公司); 调速混匀器(上海康华生化仪器制造厂); 恒温烘箱(上海浦东荣丰科学仪器有限公司); HGC-12氮吹仪(HENGAO T&D公司); Sartorius PB-10型酸度计(德国赛多利斯公司)。

1.4 实验设计与采样

口灌给药: MBZ原粉200 mg用少许二甲基亚砷溶解再用100 mL蒸馏水定容, 此时药物质量浓度为 2 mg/mL 。按 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 单次给药, 将药物用2 mL注射器接硅胶软管从银鲫口中插入, 注意深度, 无回吐鱼可用于实验。

采样: 给药后的0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、12 h、24 h、48 h、72 h、120 h、168 h尾静脉取血液, 1%肝素钠抗凝后血液以 $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min, 取上清液, 同时解剖分离出肌肉、皮、肝脏、肾脏; 将血清和其他

组织于-20℃保存备用。

每一时间点各取5尾鱼, 作为5个平行样品分别处理测定。另取5尾未给药鱼作空白对照。

1.5 样品预处理

将冷冻保存的肌肉、皮、肝脏、肾脏和血液样品室温下自然解冻, 剪取适量的肌肉组织, 置高速匀浆机中匀浆至糜状, 准确称取5.0 g于50 mL塑料离心管中, 加1 mL的磷酸盐缓冲液和20 mL乙酸乙酯, 置漩涡混合器上振荡5 min, $5\,000 \text{ r/min}$ 离心10 min, 取出提取液, 再加入15 mL乙酸乙酯, 重复操作一次, 合并提取液于鸡心瓶中, 置40℃水温旋转蒸发至干。鱼皮先剪碎, 准确称取1.0 g; 肾脏和肝脏都各取0.5 g; 血浆取1.0 mL。分别加入15 mL具塞离心管中, 加入0.5 mL的磷酸盐缓冲液, 然后加4 mL乙酸乙酯, 置调速混匀器上涡旋振荡混匀1 min, 以 $4\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min, 吸出上清液于另一支15 mL具塞离心管中, 重复提取一次, 合并上清液氮吹至干。旋转蒸发和氮吹至干的剩余物分别用1 mL定溶液定容, 再加入1 mL的正己烷, 置漩涡混合器上振荡1 min, 混合溶液于 $4\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min, 去除上层正己烷液, 下层液经 $0.22 \mu\text{m}$ 滤头过滤, 用于HPLC测定。

1.6 HPLC分析方法

1.6.1 色谱条件 Waters symmetry C₁₈反相色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈+磷酸二氢铵溶液($0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 0.1%三乙胺)(33:67, V/V); 流速: $0.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 柱温: 室温; 紫外检测波长: 298 nm; 进样量: 50 μL。

1.6.2 血液与组织标准曲线的制备 空白血液、组织(肌肉、肝脏、肾脏、皮)中加入MBZ、MBZ-OH和MBZ-NH₂已知标准混合液, 使其药物质量浓度范围分别为 $0.01 \sim 100.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $0.01 \sim 100.00 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 。按样品处理方法处理, 作HPLC分析, 以测得的各平均峰面积 y 为纵坐标, 相应的质量浓度 x 为横坐标绘制标准工作曲线, 求出回归方程和相关系数。用空白组织制成低质量浓度药物的含药组织, 经预处理后测定, 将引起三倍基线噪音的药物的质量浓度定义为最低检测限。

1.6.3 回收率与精密度测定 回收率= $C_r/C_0 \times 100\%$, 其中 C_r 为用空白样品(血液或组织)加入一定量的 MBZ、MBZ-OH 和 MBZ-NH₂ 已知标准混合液, 再按样品预处理方法进样后, 测定 3 种药物的质量浓度; C_0 为加入一定量的 MBZ、MBZ-OH 和 MBZ-NH₂ 已知标准混合液, 测得 3 种药物的质量浓度。在 4 种空白组织和血液中分别添加 4 个质量浓度水平的混合标准液, 使组织中质量浓度分别为 0.01 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 、0.10 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 、1.00 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 和 10.0 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, 血液为 0.01 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、0.10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、1.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 10.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。每个浓度的样品, 日内做 5 个重复, 1 周内重复做 5 次, 计算日内及日间精密度。

1.7 数据处理

药物动力学模型拟合及参数计算采用中国药理学学会数学专业委员会编制的 3P97 药动软件分析; 标

准曲线, 药物经时曲线图, 消除方程及休药期计算和回归图, 采用 Microsoft Excel 2003, SPSS (13.0) 进行计算和绘制。

2 结果与分析

2.1 标准曲线方程与相关系数

空白血液、组织(肌肉、肝脏、肾脏、皮)中加入 MBZ、MBZ-OH 和 MBZ-NH₂ 已知标准混合液, 使其药物在组织中的水平为 0.01 ~ 100.00 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, 血液中为 0.01 ~ 100.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。按样品处理方法处理, 在 0.01 ~ 100.00 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 和 0.01 ~ 100.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好。以测得的各平均峰面积对相应质量浓度作线性回归, 并制作标准曲线。5 种组织中 MBZ、MBZ-OH 和 MBZ-NH₂ 的标准曲线及相关系数分别见表 1。

表 1 MBZ 及其代谢物在银鲫血浆和组织中标准曲线和相关系数
Tab. 1 Standard curve and correlation coefficient of MBZ and its metabolites in Johnny carp plasma and tissues

标准曲线名称 Standard curve	分析物 Analyte	线性方程 Linear equation	相关系数 Correlation coefficient
血浆标准曲线 Standard stand of plasama	MBZ	$y=14231 x-10985$	0.9993
	MBZ-OH	$y=6392.2 x-4556$	0.9978
	MBZ-NH ₂	$y=17363 x-15116$	0.9864
肌肉标准曲线 Standard curve of muscule	MBZ	$y=25574 x-8920$	0.9233
	MBZ-OH	$y=17221 x-6756.3$	0.9550
	MBZ-NH ₂	$y=26269 x-18943$	0.9540
肝脏标准曲线 Standard curve of liver	MBZ	$y=74170 x-33536$	0.9363
	MBZ-OH	$y=52504 x-30581$	0.9464
	MBZ-NH ₂	$y=52163 x-21133$	0.9880
肾脏标准曲线 Standard curve of kindey	MBZ	$y=7683.5 x-2385$	0.9943
	MBZ-OH	$y=22116 x-20349$	0.9991
	MBZ-NH ₂	$y=5348 x-3281.3$	0.9525
皮肤标准曲线 Standard curve of skin	MBZ	$y=29389 x-10828$	0.9940
	MBZ-OH	$y=28312 x-17262$	0.9786
	MBZ-NH ₂	$y=23094 x-8939$	0.9698

2.2 回收率与精密度

本实验条件下, 各组织和血液中 4 个质量浓度水平的 MBZ 回收率为 81.2% ~ 86.3%, MBZ-OH 回收率为 86.5% ~ 93%, MBZ-NH₂ 回收率为 70.6% ~ 75.0%。测得的日内精密度与日间精密度均小于 10%。

2.3 MBZ 在各组织中的浓度

将测到的 MBZ 的峰面积代入各自的标准曲线所绘

制的回归方程(表 1), 就可以求出药物在各组织中的浓度值(表 2)。

2.4 MBZ 在银鲫体内的药代动力学参数(表 3)

MBZ 以 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量单次口灌银鲫后, 有关动力学数据经 3P97 实用药代动力学软件分析, 血液中药浓度与时间关系符合开放性二室模型, 动力学方程为: $C=17.38e^{-0.151t}+1.944e^{-0.0133t}$ 。 $K_{21}<K_{12}$, 说明

表2 单剂量 20 mg · kg⁻¹ (BW) 口灌 MBZ在银鲫血液和组织中的残留
Tab. 2 MBZ concentration in plasma and different organized samples in Johnny carp after oral administration at 20 mg · kg⁻¹ (BW) n=5; $\bar{x} \pm SE$

时间/h Time	MBZ残留水平 MBZresidual level				
	肌肉/($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$) Muscle	血液/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) Blood	肝脏/($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$) Liver	皮/($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$) Skin	肾脏/($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$) Kidney
0.25	0.136±0.003	0.193±0.026	0.873±0.012	0.087±0.112	0.017±0.006
0.5	0.309±0.045	0.427±0.016	1.01±0.164	0.179±0.203	0.121±0.008
1	0.543±0.206	1.18±0.248	1.289±0.227	0.540±0.231	0.340±0.011
2	0.881±0.220	3.16±1.394	2.03±0.182	1.039±0.634	0.734±0.204
4	1.305±0.413	4.04±1.573	4.59±0.335	1.45±1.082	0.898±0.082
8	1.755±0.536	4.73±0.461	5.789±0.803	2.369±0.528	1.369±0.228
12	3.027±0.253	3.72±0.547	7.880±1.235	3.232±1.225	1.533±0.225
24	2.801±0.665	1.51±0.714	9.546±2.121	5.173±1.413	1.673±0.213
48	1.434±0.135	1.22±0.898	6.907±2.378	3.298±1.657	0.898±1.657
72	0.663±0.048	0.89±0.467	4.101±1.053	0.529±0.081	0.529±0.781
120	0.242±0.023	0.534±0.233	1.786±0.034	0.381±0.102	0.381±0.362
168	0.012±0.004	0.141±0.163	0.887±0.136	0.095±0.066	0.165±0.066

表3 单剂量 20 mg · kg⁻¹ (BW) 口服 MBZ在银鲫体内的药代动力学参数
Tab. 3 Pharmacokinetic parameters for MBZ in Johnny carp after single oral administration at 20 mg · kg⁻¹ (BW)

参数 Parameter	单位 Unit	血液 Blood
A	$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	17.38
α	h^{-1}	0.151
B	$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	1.944
β	h^{-1}	0.0133
K_a	h^{-1}	0.235
Lag time	h	0.199
V_d/F	$\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	2.465
$T_{(1/2)\alpha}$	h	4.612
$T_{(1/2)\beta}$	h	52.26
$T_{(1/2)K_a}$	h	2.947
K_{21}	h^{-1}	0.044
K_{10}	h^{-1}	0.045
K_{12}	h^{-1}	0.074
AUC	$\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$	180.07
CL (s)	$\text{mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.111
T_{peak}	h	6.20
C_{max}	$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	4.14

注: A、B 为药时曲线对数图上曲线在横轴和纵轴上的截距; α 、 β 分别为分布相、消除相的一级速率常数; K_{21} 由周边室向中央室转运的一级速率常数; K_{10} 由中央室消除的一级速率常数; K_{12} 由中央室向周边室转运的一级速率常数; V_d/F 表观分布容积; AUC 药-时曲线下面积; Lag time 滞后时间; K_a 为一级吸收速率常数; $T_{(1/2)K_a}$ 为药物在中央室的吸收半衰期; $T_{(1/2)\alpha}$ 、 $T_{(1/2)\beta}$ 分别为总的吸收和消除半衰期; T_{peak} 为单剂量给药后出现最高血药质量浓度的时间; C_{max} 为单剂量给药后的最高血药质量浓度; CL (s) 为总体清除率。
Note: A, B-Drug concentration-time curve on logarithmic graph curve on the horizontal axis and vertical axis intercept; α , β -First-order rate constant for drug distribution phase and elimination phase; K_{21} -First-order rate constant for drug distribution from peripheral compartment to central compartment; K_{10} -First-order rate constant for drug elimination from central compartment; K_{12} -First-order rate constant for drug distribution from central compartment to peripheral compartment; V_d/F -Apparent volume of distribution; AUC-Area under concentration-time curve; K_a -First-order rate constant for drug absorption; $T_{(1/2)K_a}$ -Absorption half-life in central compartment; $T_{(1/2)\alpha}$, $T_{(1/2)\beta}$ -The overall absorption half-life and Elimination half-life; T_{peak} -The time at highest peak of concentration; C_{max} -The biggest concentration of the drug in blood; CL (s) -The overall clearance rate.

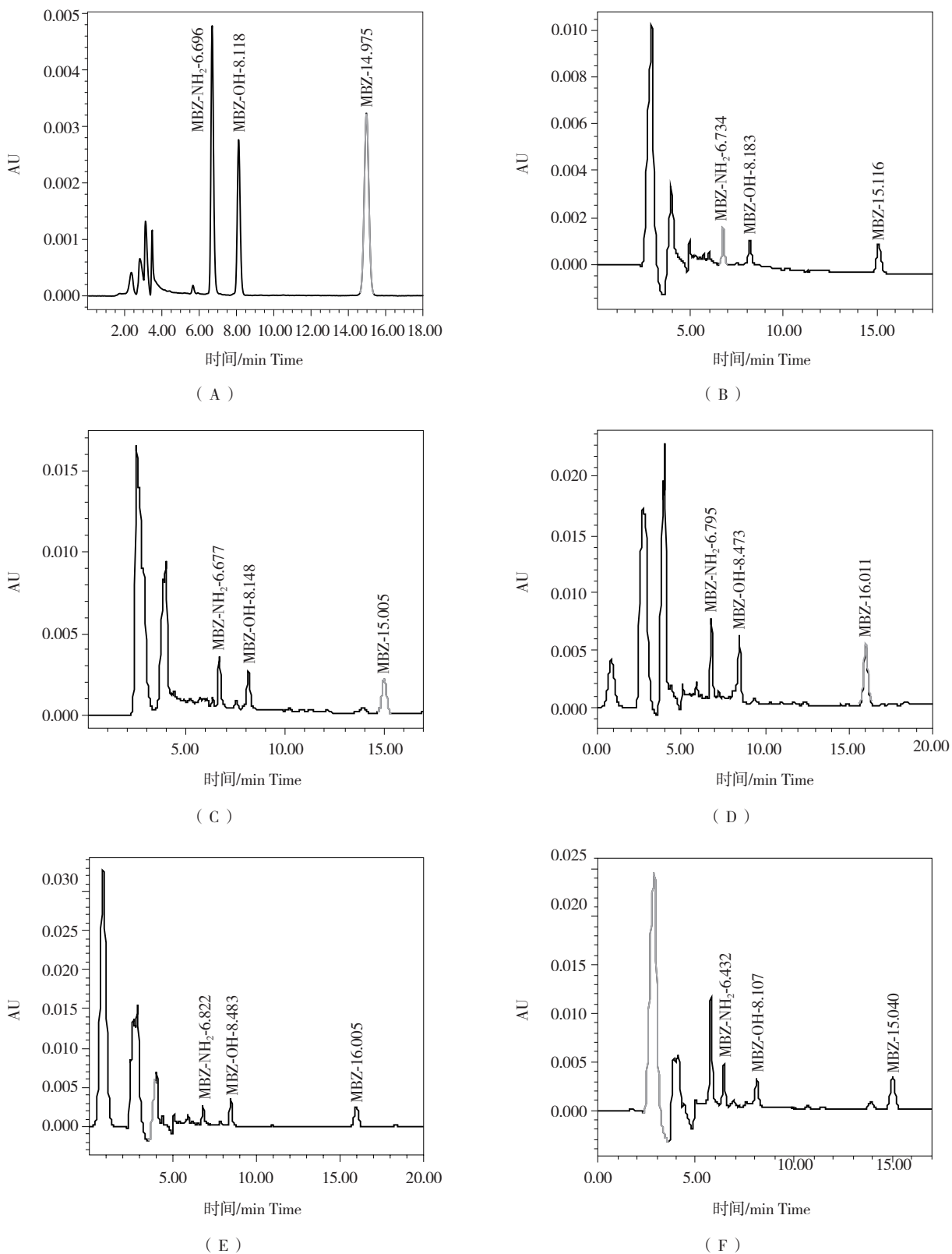


图1 $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 标准混合溶液(A)、给药后8 h银鲫血浆(B)、给药后12 h银鲫肌肉(C)、给药后24 h银鲫肝脏(D)、给药后24 h银鲫肾脏(E)、给药后24 h银鲫皮肤(F)的色谱图

Fig. 1 Chromatogram of $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ mixed standard solution (A), Johnny carp plasma sample at 8 h after oral MBZ (B), Johnny carp muscle sample at 12 h after oral MBZ (C), Johnny carp liver sample at 24 h after oral MBZ (D), Johnny carp kidney sample at 24 h after oral MBZ (E) and Johnny carp skin sample at 24 h after oral MBZ (F)

药物从中央室进入外周室的速率比外周室回到中央室的速率大。

2.5 色谱图

图1(A-F)是标准液及银鲫经单次口服MBZ后血浆和各个组织样品中MBZ水平达到峰值时的色谱图。由图1可见,甲苯咪唑经鱼体吸收后在其各个组织中出现了MBZ-NH₂和MBZ-OH两种代谢物。原药和代谢物消除规律的同时研究,可更加合理地制定休药期。

3 讨论

3.1 MBZ在银鲫体内的药代动力学特征

银鲫血浆中的MBZ药时数据符合二室开放模型。这与Pandey等^[2]报道的静脉注射山羊得到的药代动力学房室模型一致。王长虹等^[10]、罗兰等^[11]、李岩等^[12]报道了MBZ在兔血中的药代动力学模型为单室模型,KitzmanI等^[13]报道了MBZ的同系物氟苯哒唑在斑点叉尾鲷体内药代动力学模型为二室模型。这些模型的差异可能与实验对象种属差异有关。 $T_{\max}$ 、 K_a 、 $T_{(1/2)a}$ 是反应药物在体内吸收速率的重要指标。新西兰兔口服MBZ 40 mg/kg^[11],其血药浓度达峰时间 $T_{\max}$ 为4.48 h,吸收半衰期 $T_{(1/2)a}$ 为1.74 h,吸收速率常数 K_a 为0.514 h⁻¹。Pandey等^[2]报道的山羊单剂量口服MBZ 40 mg/kg,其血浆中的药物吸收参数 $T_{\max}$ =(5.8±0.88)h, K_a =(0.34±0.06)h⁻¹, $T_{(1/2)a}$ =(3.2±0.06)h。本实验条件下得到MBZ在银鲫体内血浆药物浓度达峰时间 $T_{\max}$ 为6.2 h,吸收速率常数 K_a 0.235 h⁻¹;吸收半衰期 $T_{(1/2)a}$ 4.612 h。MBZ在银鲫体内的达峰时间及吸收半衰期要慢于前两者,说明药物在银鲫体内的吸收速率低于哺乳动物。 $T_{(1/2)\beta}$ 是反应药物在体内消除速率的重要参数。本实验得到的消除半衰期 $T_{(1/2)\beta}$ 52.26 h 要大于Krishnaiah等^[14]报道的2种不同包衣的MBZ在人体内的消除半衰期,分别为(13.2±5.6)h和(8.2±2.9)h。王长虹等^[10]报道MBZ乳剂和片剂在兔体内的消除半衰期分别为(4.5±0.7)h和(6.3±2.6)h,消除时间都比在鱼体内短。与哺乳动物和人类相比,MBZ在银鲫体内吸收较慢,消除半衰期明显延长,药代动力学参数也有较大的差异。

动物体内的组织蛋白结合能力和少量的细胞内渗透是造成个体间药代动力学参数差异的原因,药物制剂也是导致差异的因素之一。另外,药物也会因为在血液中的循环途径不同,影响到以后的分布和消除。

单次口服剂量为20 mg·kg⁻¹的MBZ,药物在血浆和组织内的药-时浓度如表2所示:达峰浓度 $C_{\max}$ 从高到低依次为肝脏、皮、血液、肌肉、肾脏。MBZ在肝脏中峰浓度最高,这与Braithwaite等^[15]报道的人口服MBZ主要被肝门静脉吸收,肝脏药物含量最高相符合。

3.2 MBZ在银鲫体内代谢物

银鲫口服MBZ后,在其体内产生MBZ-NH₂和MBZ-OH两种代谢物(图1)。Iosifidou等^[16]报道了用1×10⁻⁶的MBZ浸泡欧洲鳗鲡24 h,测得有MBZ-OH和MBZ-NH₂两种代谢物,其中MBZ-NH₂在体内的消除时间最长,需要14 d。欧盟规定MBZ及其代谢物残留(总量)在羊、马可食性组织(肌肉、脂肪、肝脏、肾脏)中规定的最高残留限量(MRL)分别为60 μg·kg⁻¹、60 μg·kg⁻¹、400 μg·kg⁻¹、60 μg·kg⁻¹^[17],而未规定水产品各组织中限量。本实验对(25±1)℃水温条件下银鲫血浆、肌肉、皮肤、肝脏、肾脏组织研究中发现了MBZ及其2种代谢物,进一步丰富了MBZ在鱼类各组织中分布及消除资料,也为制定最高残留限量(MRL)及休药期(WDT)提供了参考资料。

3.3 MBZ的用药方式及残留限量

MBZ主要用作人和兽用驱虫药,中国近年在水产养殖中开始运用。李志青等^[18]报道了养殖欧洲鳗鲡在水温低于28℃时,建议药浴水平为0.6~1.0 mg/L,药浴时间不超过24 h。水温超过28℃,建议使用药浴水平为0.2~0.3 mg/L,可长时间药浴。李海燕等^[19]研究建议生产上使用0.8~1.0 mg/L的MBZ治疗鳗的伪指环虫病。伪指环虫从产卵到孵化出幼虫一般需要3~6 d,因此,建议使用MBZ后7~8 d再重复处理1次。此外,MBZ还可用来治疗其他鱼类的单殖吸虫病,如鳃上常寄生河鲈锚首虫。该药现用于水生动物多采用浸泡方式,药物直接进入水体对水环境会造成何种影响,国内外在这方面尚无研究报道,药物在水体中的代谢情况还需进一步探讨。本实验采用灌

胃方式给药以研究药物在银鲫体内的药理学,减少药物对水环境的影响,为药物拌饲投喂提供科学数据。

MBZ的允许最高残留限量(MRL)在不同国家和地区是不同的。欧盟对羊和马属动物规定的MRL为0.04 mg/kg^[20];美国FDA只批准用于马和狗^[21];日本肯定列表中暂时规定在水产品中MBZ的MRL为0.02 mg/kg。由于MBZ可引起人全身不适、瘙痒、皮疹、视神经视网膜病变,出现血尿现象等症状^[22-24],因此建议在做到合理用药的同时也要加大药物检测力度。

参考文献:

- [1] Swanepoela E, Liebenberga W, Melgardt M. Quality evaluation of generic drugs by dissolution test: changing the USP dissolution medium to distinguish between active and non-active mebendazole polymorphs [J]. Eur J Pharmaceutics Biopharm, 2003, 55: 345-349.
- [2] Pandey S N, Roy B K. Disposition kinetics of mebendazole in plasma, milk and ruminal fluid of goats [J]. Small Ruminant Res, 1998, 27: 111-117.
- [3] 吴忠, 贺永健, 周鸿海. 复方甲苯咪唑对肥育犬的影响[J]. 动保药品, 2006, 31 (2): 31-32.
- [4] Terada M, Kino H, Akyol CV, Sano M. Effects of mebendazole on *Angiostrongylus costaricensis* in mice, with special reference to the timing of treatment[J]. Parasitology Research, 1993, 79: 441-443.
- [5] Buchmann K, Bjerregaard J. Mebendazole treatment of *Pseudodactylogyrosis* in an intensive eel-culture system [J]. Aquaculture, 1990, 86: 139-153.
- [6] Buchmann K, Bjerregaard J. Comparative efficacies of commercially available benzimidazoles against *Pseudodactylogyrus* infestations in eels [J]. Dis Aquat Org, 1990, 9: 117-120.
- [7] Møllergaard S. Mebendazole treatment against *Pseudodactylogyrus* infections in eel (*Anguilla anguilla*) [J]. Aquaculture, 1990, 91: 15-21.
- [8] Kim K H, Choi E S. Treatment of *Microcotyle sebastis* (Monogenea) on the gills of cultured rockfish (*Sebastes schlegelii*) with oral administration of mebendazole and bithionol [J]. Aquaculture, 1998, 167: 115-121.
- [9] Pantelis K, Nikos P, Pascal D. Treatment of *Microcotyle* sp. (Monogenea) on the gills of cage-cultured red porgy, *Pagrus pagrus* following baths with formalin and mebendazole[J]. Aquaculture, 2006, 252(2-4): 167-171.
- [10] 王长虹, 孙殿甲. O/W型甲苯咪唑口服乳剂兔体内药物动力学研究[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19 (10): 591-594.
- [11] 罗兰, 孙殿甲, 苗爱东, 等. 甲苯咪唑 β -CD饱和物兔体内药物动力学研究 [J]. 西北药学杂志, 2000, 15 (3): 118-119.
- [12] 李岩, 孙殿甲. 口服甲苯咪唑微丸的药物动力学及生物利用度[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19 (11): 649-651.
- [13] Kitzman I J V, Holley J H, Huber W G. Pharmacokinetics and metabolism of fenbendazole in channel catfish [J]. Veterin Res Commun, 1990, 14: 217-226.
- [14] Krishnaiah Y S R, Rajua P V. Pharmacokinetic evaluation of guar gum-based colon-targeted drug delivery systems of mebendazole in healthy volunteers [J]. Controlled Release, 2003, 88: 95-103.
- [15] Braithwaite P A, Roberts M S, Allan R J, et al. Clinical pharmacokinetics of high dose mebendazole in patients treated for cystic hydatid disease [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1982, 22: 161-169.
- [16] Iosifidou EG, Haagsma N, Olling M, et al. Residue study of mebendazole and its metabolites hydroxy-mebendazole and amino-mebendazole in eel (*Anguilla anguilla*) after bath treatment [J]. Drug Metabolism and Disposition, 1997, 25 (3): 317-320.
- [17] EEC Council Regulation No. 2377/1990. Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin [S].
- [18] 李志青, 樊海平, 曾占状, 等. 复方甲苯咪唑对指环虫的杀灭效果和欧洲鳗的毒性[J]. 浙江农学院学报, 2000, 12 (4): 221-223.
- [19] 李海燕, 李桂峰. 甲苯咪唑对鱼的急性毒性试验及驱虫效果研究 [J]. 广州大学学报, 2005, 4 (1): 33-35.
- [20] Commission regulation (EC) No 1680/2001 of 22 August 2001 amending Annexes I and II to Council Regulation (EEC) No 2377/90 laying down a Community [S].
- [21] Code of Federal Regulations Title 21, Volume 6 Revised as of April 1, 2008, CITE: 21CFR520.132 [S].
- [22] 席成亮. 复方甲苯咪唑致药物性荨麻疹2例报告[J]. 中原医刊, 1997, 24 (4): 30.
- [23] 白玲, 赵丕烈, 陈东平. 甲苯咪唑的不良反应[J]. 医药导报, 1999, 18 (2): 128.
- [24] 景宝洁. 甲苯咪唑引起肝损害[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9 (6): 433.

Pharmacokinetics of mebendazole in Johnny carp (*Carassius auratus gibelio*)

GUO Dong-fang^{1,2}, LIU Yong-tao¹, AI Xiao-hui¹, YUAN Ke-ping¹, WANG-Miao^{1,2}, QIN Gai-xiao^{1,2}

(1. Yangtze River Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Jingzhou 434000, China; 2. College of Fisheries, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Abstract: The concentrations of mebendazole (MBZ) and its metabolites aminomebendazole (MBZ-NH₂) and hydroxymebedazole (MBZ-OH) were determined by using the High Performance Liquid Chromatography. The data were analyzed with the pharmacokinetic computer program 3P97. The results indicated that when Johnny carp (*Carassius auratus gibelio*) took single-dose MBZ 20 mg · kg⁻¹ at (25 ± 1) °C by oral administration, the plasma concentration-time course of MBZ could be described by a two-compartment open model. The main pharmacokinetic parameters were as follows: The absorption rate constant (K_a) of MBZ was found to be 0.235 h⁻¹, whereas the elimination half-life ($T_{1/2\beta}$) of the drug was 52.26 h. The area under the serum concentration-time curve (AUC) was 180.07 μg · h · mL⁻¹, and the distribution volume (V_d/F) of MBZ was computed as 2.465 L · kg⁻¹. The total clearance of MBZ (CLs) was estimated to be 0.111 mL · h⁻¹ · kg⁻¹ whereas the time-point of maximum plasma concentration of the drug (T_{peak}) and the maximum plasma concentration (C_{max}) were calculated as 6.20 h and 4.14 μg · mL⁻¹. Compared with mammals, in silver carp the MBZ is absorbed slowly and the elimination half-time is obviously long; the pharmacokinetic parameters are also different. So the detection should be intensified for the food security. [Journal of Fishery Sciences of China, 2009, 16(3): 434–441]

Key words: Johnny carp; mebendazole; aminomebendazole; hydroxymebedazole; pharmacokinetic; HPLC

Corresponding author: AI Xiao-hui. E-mail: aixh@yfi.ac.cn

作者更正

《中国水产科学》2009年第16卷第1期中47页文章“鲤雌核发育子代基因的杂合度分析”(作者: 闫学春, 张研, 孙效文, 梁利群, 曹顶臣)的基金项目应更正为: “国家863计划资助项目(2007AA102186)”。原稿中为“国家重点基础性研究发展计划(973计划)项目(2004CB117405)”。

本文作者: 闫学春, 孙效文