

杨洪波,王 荻,卢彤岩. 鲫鱼血清中甲砒霉素对嗜水气单胞菌的体外药效学研究[J]. 江苏农业科学,2013,41(6):192-195.

# 鲫鱼血清中甲砒霉素对嗜水气单胞菌的体外药效学研究

杨洪波<sup>1,2</sup>,王 荻<sup>1</sup>,卢彤岩<sup>1</sup>

(1. 中国水产科学研究院黑龙江水产研究所,黑龙江哈尔滨 150070;2. 上海海洋大学水产与生命学院,上海 201306)

**摘要:**采用体内药代动力学和体外药效学相结合的方法,应用 Excel 2007、药动学 3P97 和 Kinetica 4.4 软件进行数据处理和分析,对鲫鱼血清中甲砒霉素抗嗜水气单胞菌的活性进行研究,为甲砒霉素在水产动物疾病的预防和治疗细菌性败血症方面提供重要的理论依据。结果表明:以 30 mg/kg 的剂量对鲫鱼进行单剂量口灌甲砒霉素后,药物在鲫鱼体内吸收迅速,达峰快,消除缓慢;血药达峰时间( $T_{peak}$ )为 1.5 h,峰浓度( $C_{max}$ )为 37.172  $\mu\text{g/mL}$ ,吸收速率( $K_a$ )为 1.523  $\text{h}^{-1}$ ,分布半衰期  $T_{1/2}(K_a)$  为 0.455 h,滞后时间(TL)为 0.02 h,消除半衰期  $T_{1/2}(K_e)$  为 16.712 h;在半效应室内,EC<sub>50</sub> 为 14.28 h;PK-PD 同步模型参数 AUC<sub>0-24 h</sub>/MIC<sub>血清</sub> 为 32.41 h,  $C_{max}$ /MIC<sub>血清</sub> 为 23.23。通过抑制效应 Sigmoid Emax 模型,得到 8.61~46.20 mg/kg 为临床使用甲砒霉素防治鲫鱼细菌性败血症的给药剂量。建议在水产动物中,用甲砒霉素预防和治疗细菌性败血症的最佳给药方案为:以 46.20 mg/kg 的剂量对发病鲫鱼进行拌饵投喂或口灌给药进行治疗,以 8.61 mg/kg 的剂量对鲫鱼进行拌饵投喂来预防细菌性败血症的发生。

**关键词:**鲫鱼;血清;甲砒霉素;嗜水气单胞菌;体外药效学

**中图分类号:** S948 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2013)06-0192-04

随着世界范围内氯霉素在食用动物中的禁用<sup>[1-3]</sup>,甲砒霉素(thiamphenicol,TAP)在兽医领域的应用正日趋增多,在畜禽疾病控制及治疗领域中起着非常重要的作用。TAP 为酰胺醇类抗生素,具有广谱抗微生物的作用<sup>[4]</sup>,目前主要由人工方法合成。其应用范围和抗菌谱方面与氯霉素基本相同,但是相比之下毒性有所降低<sup>[5]</sup>。TAP 由于具有抗菌效果好和物美价廉的优点,被广泛应用于水产动物的疾病防控及治

疗方面<sup>[6]</sup>。总体看来,TAP 抗菌穿透力强、吸收快、不易产生耐药性,药物吸收后广泛分布于血液和各组织中<sup>[7]</sup>,因此目前在兽医临床上用于代替被禁用的氯霉素。

在临床预防和治疗疾病的过程中,抗菌药物会出现耐药性,且耐药性的出现已经对多种疾病的治疗产生影响。因此在临床上应用抗菌药物时,应确定合理的给药方案,不仅可以达到良好的治疗效果,还可以避免细菌暴露于亚致死浓度水平,从而减少耐药性的产生,更好地延长现有抗菌药物的使用寿命<sup>[8]</sup>。传统给药方案一般是通过对抗菌药物的体内药物代谢动力学特征和体外最小抑菌浓度(MIC)进行综合考虑确定的,通过体内药物浓度超过 MIC 的时间来确定给药间隔,这样的方法在大多数情况下是有效的,但由于未将血清、机体免疫和药物在机体内浓度的动态过程等因素考虑在内,因此结果往往与药物在机体内的实际抗菌效果存在差异<sup>[9]</sup>。

收稿日期:2012-11-01

基金项目:国家公益性行业(农业)科研专项(编号:201203085);“十二五”国家科技支撑计划农村领域项目(编号:2012BAD25B0204)。作者简介:杨洪波(1987—),女,吉林四平人,硕士研究生,研究方向为鱼类病害。

通信作者:卢彤岩,博士,研究员,研究方向为鱼类病害。E-mail: lutongyan@hotmail.com。

[9]史 方,孙 军,林小涛,等. 唐鱼仔鱼耳石的形态发育及日轮[J]. 动物学杂志,2006,41(4):10-16.

[10]区又君,廖 锐,李加儿,等. 珠江口棘头梅童鱼耳石的生长特性[J]. 动物学杂志,2012,47(1):88-95.

[11]解玉浩,李 勃,富丽静,等. 鳊仔-幼鱼耳石日轮与生长的研究[J]. 中国水产科学,1995,2(2):34-42.

[12]Tsukamoto K. Recruitment mechanism of the eel, *Anguilla japonica*, to the Japanese coast[J]. J Fish Biol,1990,36(5):659-671.

[13]Umezawa A, Tsukamoto K. Age and birth date of the glass eel, *Anguilla japonica*, collected in Taiwan[J]. Jap Fish Sci Soc,1990,56(8):1199-1202.

[14]李城华. 日本鳗鲡补充群体的日龄、全长、出生时间及耳石生长的变化[J]. 海洋学报,1998,20(4):107-113.

[15]Mosegaard H, Svedang H, Taberman K. Uncoupling of somatic and otolith growth rates in Arctic char (*Salvelinus alpinus*) as an effect of differences in temperature response[J]. Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences,1988,45(9):1514-1524.

[16]Secor D H, Dean J M. Somatic growth effects on the otolithfish size relationship in young pond-reared striped bass, *Morone saxatilis* [J]. Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences,1989,46(1):113-121.

[17]Reznick D, Lindbeck E, Bryga H. Slower growth results in larger otoliths; an experimental test with guppies (*Poecilia reticulata*) [J]. Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences,1989,46(1):108-112.

[18]Wright P J, Metcalfe N B, Thorpe J E. Otolith and somatic growth rates in Atlantic salmon parr, *Salmo salar* L.; evidence against uncoupling[J]. J Fish Bio,1990,36(2):241-249.

[19]Aydin R, Calt M, Sen D, et al. Relationships between fish lengths and otolith in the population of *Chondrostoma regium* (Heckel, 1843) inhabiting Keban Dam Lake[J]. Pakistan Journal of Biological Sciences,2004,7(9):1550-1551.

[20]Huang W B, Chiu T S. Daily increments in otoliths and growth equation of black porgy (*Acanthopagrus schlegelii*, larvae) [J]. Acta Zoologica Taiwanica,1997,8(2):121-131.

## 1 材料与方法

### 1.1 药品及培养基

TAP 标准品: 98.9% TAP 原粉, 批号 P-047-WS11062101, 购自浙江海翔药业股份有限公司。乙酸乙酯、正己烷和甲醇为色谱纯试剂, 由 Merck KGaA 公司生产; 其他试剂盒药品均为分析纯。液体培养基为胰蛋白胨大豆肉汤培养基 (TSB, 产品编号 HB0177), 固体培养基为胰蛋白胨大豆琼脂培养基 (TSA, 产品编号 HB4114), 均由山东青岛高科园海博生物技术有限公司生产。

### 1.2 试验动物及菌株

试验所用鲫鱼的平均体重 ( $40.70 \pm 7.87$ ) g, 由黑龙江省五站冷水性鱼类试验站提供。试验鱼在鱼缸中暂养 7 d 后, 选择规格相近、体质健康的鱼体进行试验, 给药前停饲 24 h, 以便给药。试验期间不投喂饵料, 水温保持在 ( $20 \pm 0.2$ ) °C。试验在方形自动循环水鱼缸中进行, 试验期间持续给氧。

嗜水气单胞菌分离自黑龙江某淡水养殖场患病鲤鱼的肝脏组织, 该菌株为实验室分离并鉴定后保存的菌株, 编号 H2。

### 1.3 试验仪器

液相色谱-质谱联用仪 (美国 Waters 生产), SIGMA 3K15 离心机 (适马股份有限公司), T-214 电子天平 (购自北京赛多利斯仪器系统有限公司), FJ200-S 调速混匀器 (上海标准模型厂制造), LMQ.C-3260 全自动立式灭菌器, 全自动新型生化培养箱, 恒温培养振荡器。

### 1.4 给药方案及试样采集

试验用鲫鱼 140 尾, 随机分成 14 组, 每组 10 尾。以 30 mg/kg 的剂量进行单剂量口灌 TAP, 在给药前取空白血液样品, 给药后分别于 0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8、12、24、36、48、72 h 采集鲫鱼的血样, 每个时间点分别取 5 尾试验鱼的血样。注射器用 0.03% 肝素钠润洗后, 从试验鱼尾静 (动) 脉进行采血, 采集的血液于 4 000 r/min 条件离心 10 min 后分离血浆, 将采集样品全部放入 -80 °C 超低温冰箱冷冻保存, 以待进行血药浓度的测定。另取 5 尾试验鱼, 用未经润洗的注射器从试验鱼尾静 (动) 脉进行采血, 将采集的血液放入灭菌的 5 mL 聚丙烯离心管中, 存放在 4 °C 冰箱中静置, 待血清析出后, 在 4 000 r/min 条件下离心 10 min; 再取 1 支无菌的 5 mL 聚丙烯离心管, 将血清移入其中, 全部血清样品均放入 -20 °C 冰箱冻存、备用。

### 1.5 TSB 培养基和血清中 TAP 对嗜水气单胞菌 H2 的 MIC 测定

采用改进的试管 2 倍稀释法测定 TAP 在 TSB 培养基中对嗜水气单胞菌 H2 的最小抑菌浓度 (MIC)<sup>[10]</sup>。先将药物配制成 128 μg/mL, 使用时先稀释 10 倍, 再加入第 1 支管中, 其他操作程序不变。本试验中使用的菌液浓度为  $1 \times 10^7$  CFU/mL。培养 24 h 后, 设能抑制细菌生长的最小药物浓度为 MIC。相同过程重复操作 3 次。

### 1.6 测定血清中 TAP 对嗜水气单胞菌 H2 的抗菌活性

试验在无菌条件下进行。首先将空白血清样本和给药后采集的全部血清样本从 -20 °C 冰箱中取出, 在 4 °C 冰箱中解冻, 解冻后的血清样品使用针孔过滤器进行过滤除菌, 过滤器孔径为 0.22 μm; 取 1 mL 除菌血清, 加入 10 μL 对数期的嗜

水气单胞菌培养物, 使嗜水气单胞菌在血清中的数量大约为  $6 \times 10^7$  CFU/mL; 将加入嗜水气单胞菌的血清放入 28 °C 恒温培养振荡器中, 并于培养 0、3、6、9、12、24 h 时取 30 μL 稀释后的样品进行涂板; 将培养皿放入恒温培养箱中进行培养, 设定培养温度为 28 °C, 培养 24 h 后进行菌落计数以确定血清中活菌数的变化<sup>[11]</sup>。

### 1.7 测定血浆中 TAP 的含量

采用液相色谱-串联质谱 (LC-MS) 法进行测定, 使用 Excel 2007 和药动学 3P97 软件对鲫鱼血浆药动学数据进行处理和分析。

1.7.1 血浆样品的处理 用移液管准确量取 200 μL 血浆待测样品并置于 50 mL 聚丙烯离心管中, 加入 10 mL 碱化乙酸乙酯 (乙酸乙酯: 氨水 = 97 mL: 3 mL) 匀质提取 30 s, 在 4 000 r/min 条件下离心 5 min 后将上清转移至鸡心瓶中; 再加入 10 mL 碱化乙酸乙酯 (乙酸乙酯: 氨水 = 97 mL: 3 mL) 于第 1 支离心管中, 用玻璃棒搅动残渣, 于漩涡振荡器上涡旋提取 30 s, 在 4 000 r/min 条件下离心 5 min 后将上清合并至鸡心瓶中, 在 45 °C 条件下旋转蒸发至干。

鸡心瓶残渣用 2 mL 10% 甲醇溶解, 再加入 2 mL 正己烷漩涡混合 30 s, 在 4 000 r/min 条件下离心 5 min, 取 1 mL 下层溶液于 15 mL 聚丙烯离心管中, 稀释 10 倍后过 0.22 μm 有机相滤膜, 以进行液相色谱-串联质谱测定。

1.7.2 色谱条件 色谱柱: Discovery C<sub>18</sub> 色谱柱, 5 μm, 150 mm × 2.1 mm (内径); 流动相: 甲醇 + 水 (40 mL: 60 mL); 流速: 0.30 mL/min; 柱温: 40 °C; 进样量: 20 μL<sup>[12]</sup>。

1.7.3 质谱条件 离子源: 电喷雾离子源; 扫描方式: 负离子扫描; 检测方式: 多反应监测 (MRM); 电喷雾电压: -1 750 V; 雾化气、气帘气、辅助加热气、碰撞气均为高纯度氮气及其他合适气体, 使用前应调节各气体流量以使质谱灵敏度达到检测要求; 辅助气温: 50 °C; 定性离子对 ( $m/z$ ): 354.0/290, 354.0/185.0; 定量离子对 ( $m/z$ ): 354.0/185.0; 采集时间: 200 ms; 去簇电压: -55 V; 碰撞能量 -18 V, -27 V<sup>[12]</sup>。

1.7.4 ATP 半体内数据及药动-药效学同步数据的分析 本研究采用 Kinetica 4.4 软件结合 Excel 2007 对半体内数据进行处理, 选择抑制效应的 Sigmoid Emax 模型, 该模型可以用以下公式进行描述:

$$E = E_{\max} - C_e^N \times (E_{\max} - E_0) / (EC_{50}^N + C_e^N)$$

式中:  $C_e^N$  为半体内效应室药物的  $AUC_{0-24h}/MIC_{\text{血清}}$ , 指在血药浓度-时间曲线图中,  $MIC_{\text{血清}}$  以上的  $AUC_{0-24h}$  (0~24 h 药-时曲线下面积) 部分;  $E$  为抗菌效应, 表示含药血清中加入嗜水气单胞菌培养 24 h 后, 血清中嗜水气单胞菌数量的对数值在培养前后的变化量;  $E_0$  表示含药血清中加入嗜水气单胞菌培养 24 h 后, 嗜水气单胞菌数量的对数值 (以 10 为底, 下同) 在达到检测限时, 在培养前后的变化量;  $N$  是描述  $AUC_{0-24h}/MIC_{\text{血清}}$  与  $E$  直线化的斜率值, 即 Hill 系数; 当  $E=0$  时没有抑菌效果, 当  $E=-3$  时可以杀灭 99.9% 的细菌。

## 2 结果与分析

### 2.1 体外药效结果

TAP 在 TSB 液体培养基和血清中对嗜水气单胞菌 H2 的 MIC 均为 1.6 μg/mL。

2.2 鲫鱼体内 TAP 的药动学数据、参数及药效学数据

以 30 mg/kg 的剂量对鲫鱼进行单剂量口灌 TAP 后,血清中嗜水气单胞菌 H2 数量的对数值减少量和血浆中药物浓度的变化结果见表 1。使用药动学 3P97 软件进行数据处理和分析,结果显示 TAP 在鲫鱼血清中符合一级吸收二室开放模型,药动学参数见表 2。可以看出 TAP 在鲫鱼血液中的峰浓度( $C_{\max}$ )为 37.172  $\mu\text{g/mL}$ ,血药达峰时间( $T_{\text{peak}}$ )为 1.5 h,吸收速率( $K_a$ )为 1.523 h,分布半衰期  $T_{1/2}$ ( $K_a$ )为 0.455 h,滞后时间(TL)为 0.02 h,消除半衰期  $T_{1/2}$ ( $K_e$ )为 16.712 h,说明用 TAP 对鲫鱼口灌给药,具有吸收迅速、达峰快、消除缓慢的特点。

表1 鲫鱼血清中嗜水气单胞菌对数值的减少量和血浆中的 TAP 浓度

血样采集 时间(h)	血浆中 TAP 浓度( $\mu\text{g/mL}$ )	$\text{AUC}_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}_{\text{血清}}$ (h)	血清中细菌对数值减 少量[lg(CFU/mL)]
0.25	16.25	237.95 $\pm$ 0.63	1.37 $\pm$ 0.99
0.50	22.39	298.92 $\pm$ 1.27	1.61 $\pm$ 1.04
0.75	30.32	352.01 $\pm$ 0.07	2.12 $\pm$ 1.34
1.00	40.34	372.95 $\pm$ 0.78	2.48 $\pm$ 1.41
1.50	44.77	418.14 $\pm$ 1.63	2.62 $\pm$ 1.45
2.00	30.09	298.25 $\pm$ 0.43	2.27 $\pm$ 1.44
4.00	27.94	223.51 $\pm$ 1.18	2.02 $\pm$ 1.20
6.00	24.43	186.20 $\pm$ 1.22	1.93 $\pm$ 1.06
8.00	20.12	177.16 $\pm$ 0.48	1.54 $\pm$ 1.08
12.00	13.85	145.43 $\pm$ 2.56	1.40 $\pm$ 0.84
24.00	10.34	109.63 $\pm$ 0.67	1.26 $\pm$ 0.90
36.00	6.21	65.47 $\pm$ 1.73	1.11 $\pm$ 0.84
48.00	5.43	40.83 $\pm$ 1.51	1.02 $\pm$ 0.81
72.00	0.78	39.74 $\pm$ 1.34	0.68 $\pm$ 0.85

2.3 TAP 药动 - 药效学同步关系及半体内的药效学结果

添加  $10^7$  CFU/mL 左右嗜水气单胞菌于空白血清中,培养 24 h 后,嗜水气单胞菌数量持续上升到  $10^{10}$  CFU/mL 左右。由图 1 可以看出,向给药后采集的血清中添加  $10^7$  CFU/mL 左右的嗜水气单胞菌,培养 24 h 后细菌数量先出现不同程度的减少,然后又开始不同程度的增长。图 1 还显示,给药后 0.5 ~ 6 h 采集的血清样本,在培养 3 h 后,嗜水气单胞菌的数

表2 鲫鱼单剂量口灌 TAP 后的药代动力学参数

参数	数值
$d$	30 mg/kg
$A$	39.706 mg/mL 或 $\mu\text{g/g}$
$K_e$	0.042 $\text{h}^{-1}$
$K_a$	1.523 $\text{h}^{-1}$
TL	0.020 h
$T_{1/2}(K_a)$	1.446 h
$T_{1/2}(K_e)$	16.712 h
$T_{\text{peak}}$	1.50 h
$C_{\max}$	37.172 $\mu\text{g/mL}$
AUC	669.073 $\text{mg}/(\text{mL} \cdot \text{h})$
CL	0.045 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$

注: $d$  为给药剂量; $A$  为分布相的零时截距; $K_e$  为消除速率常数; $K_a$  为吸收速率常数; $T_{1/2}(K_a)$  为吸收相半衰期; $T_{1/2}(K_e)$  为消除相半衰期; $T_{\text{peak}}$  为达峰时间; $C_{\max}$  为峰浓度;AUC 为药时曲线下总面积;CL 为体积内总消除率;TL 为延滞时间。

量显著减少;但在培养 6 h 后开始呈现回升趋势;在培养 6 ~ 12 h 之间回升缓慢,基本呈平衡状态;在培养 24 h 后回升至  $10^5 \sim 10^7$  CFU/mL。给药后 1、1.5 h 采集的血清样本中,培养 3 h 后嗜水气单胞菌的数量减少到  $10^4$  CFU/mL 左右,一直持续到 12 h 后才开始加快增长;培养 24 h 后,细菌数量升至  $10^5$  CFU/mL。给药后 12 h 采集的血清样本在培养 3 h 后,细菌量减少较少;培养后 6 ~ 24 h 持续增长到  $10^8 \sim 10^{10}$  CFU/mL 左右。

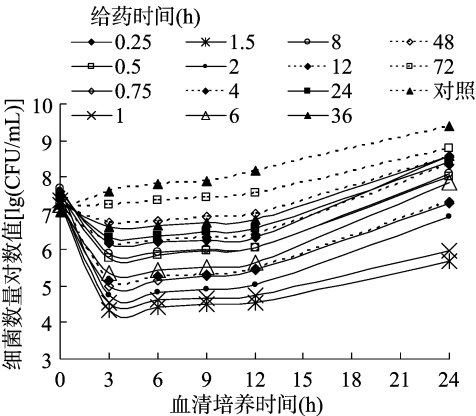


图1 含TAP的鲫鱼血清半体内抗菌曲线

2.4 预测给药方案

从表 3 可以看出,当  $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}_{\text{血清}}$  为 9.31 h 时,开始起到抑菌作用;当  $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}_{\text{血清}}$  为 49.92 h 时,能杀灭 99.9% 的嗜水气单胞菌,并抑制剩余细菌生长<sup>[11]</sup>。从表 4 的药效动力学 - 药代动力学(PD - PK)同步关系的参数可以看出,鲫鱼体内  $\text{AUC}/\text{MIC}_{\text{血清}}$  为 32.41 h,代入公式  $X = d \times [\text{AUC}_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}_{\text{血清}}(\text{in vitro})]/[\text{AUC}_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}_{\text{血清}}(\text{in vivo})]$ ,式中: $X$  为给药剂量(mg/kg); $d$  为常数。得出临床最低给药剂量  $X_1 = 8.61$  mg/kg,临床最高给药剂量  $X_2 = 46.20$  mg/kg,因此 8.61 ~ 46.20 mg/kg 为临床使用 TAP 防治鲫鱼细菌性败血症的给药剂量。

表3  $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}_{\text{血清}}$  与抗菌效应 E 的关系

参数	数值
$E_0[\lg(\text{CFU/mL})]$	54.49
$E_{\max}[\lg(\text{CFU/mL})]$	83.22
$(E_{\max} - E_0)[\lg(\text{CFU/mL})]$	28.73
$\text{EC}_{50}(\text{h})$	14.28
$\text{AUC}_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}_{\text{血清}}$ 抑菌作用(h)	9.31
$\text{AUC}_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}_{\text{血清}}$ 杀菌作用(h)	49.92
$N$	1.4

表4 PD - PK 同步关系的一些参数

参数	数值
$\text{AUC}/\text{MIC}_{\text{血清}}(\text{h})$	32.41
$C_{\max}/\text{MIC}_{\text{血清}}$	23.23
$C > \text{MIC}_{\text{血清}}$	3.68

3 结论与讨论

3.1 TAP 在鲫鱼血液中的药动学特征

国内关于 TAP 血浆药物代谢动力学研究较少,仅有家兔<sup>[13]</sup>、鸡<sup>[14-16]</sup>体内的研究见报道,关于水产动物的研究尚未

见报道。但关于氯霉素类药物的研究很多,李爱华在水温  $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$  下以  $100\text{ mg/kg}$  氯霉素对草鱼和复合四倍体异育银鲫进行单次腹腔注射<sup>[17]</sup>。林茂等以  $30\text{ mg/kg}$  氟苯尼考对日本鳗鲡和欧洲鳗鲡进行混饲口灌给药<sup>[18]</sup>;陈玲珍等在水温  $17^\circ\text{C}$  条件下分别以  $5.0$ 、 $10.0$ 、 $20.0\text{ mg/kg}$  氟苯尼考对中华绒螯蟹进行单次肌肉注射给药<sup>[19]</sup>。以上研究表明,氯霉素类药物在水产动物体内可以用一级吸收二室开放模型来描述。而刘海侠等以  $30\text{ mg/kg}$  氟苯尼考分别对鲫鱼进行单剂量腹腔注射和口灌给药<sup>[20]</sup>。唐雪莲等以  $80\text{ mg/kg}$  氯霉素对鲈鱼口灌给药<sup>[21]</sup>。朱丽敏等以  $30\text{ mg/kg}$  氟苯尼考分别对中华鳖进行单剂量口灌药和肌注给药<sup>[22]</sup>。以上研究表明,氯霉素类药物在水产动物体内可以用一级吸收一室开放模型。本试验表明,TAP 在鲫鱼血液中符合一级吸收二室开放模型,在同一类药物之间,这种模型的差异可能与给药剂量、水温、试验对象的种属和发育阶段等条件有关。

### 3.2 鲫鱼血清中 TAP 对嗜水气单胞菌的 PK-PD 特征

$C_{\text{max}}/\text{MIC}$  和  $\text{AUC}/\text{MIC}$  是评价浓度依赖性药物抗菌活性的 2 个最重要的 PK-PD 指标<sup>[23]</sup>,其代表品种主要有氟喹诺酮类和氨基糖苷类药物,时间依赖性抗生素的抗菌作用主要依赖于血药浓度超过 MIC 的时间,超过 MIC 的时间越长,即  $T > \text{MIC}$  越大,抗菌作用越好。本研究结果表明, $C_{\text{max}}/\text{MIC}_{\text{血清}}$  为 23.23,  $\text{AUC}/\text{MIC}_{\text{血清}}$  为 32.41 h,为使 TAP 等浓度依赖性药物达到理想的抗菌治疗效果并降低耐药性产生的几率,在动物机体无不良反应产生的前提下,应该保持  $C_{\text{max}}/\text{MIC}_{\text{血清}}$  大于一定的数值。半效浓度  $\text{EC}_{50}$  为 14.28 h,即血清中药物可产生 50% 最大效应的时间。 $\text{EC}_{50}$  处于 S 曲线斜度最大处,剂量稍有变化,此处的效应就会出现很大的变动,因此敏感度高,重复定性好,是衡量反应强度的重要指标<sup>[24]</sup>。本研究中 MIC 为  $1.6\text{ }\mu\text{g/mL}$ ,体内  $\text{AUC}/\text{MIC}_{\text{血清}}$  为 32.41 h,从研究结果看出,当  $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}_{\text{血清}}$  为 49.92 h 时,能杀灭 99.9% 的嗜水气单胞菌,因此可以预测血清中  $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}_{\text{血清}}$  为 49.92 h 时,理论上的治愈率可达 99.9%。建议甲砒霉素在鲫鱼疾病预防和治疗方面以  $46.20\text{ mg/kg}$  剂量口灌给药,1 次/d 为宜,但是由于水温、pH 值和鱼体发育阶段等复杂因素的影响,实际应用中会与理论值有所差异。

### 参考文献:

- [1] Takino M, Daishima S, Nakahara T. Determination of chloramphenicol residues in fish meats by liquid chromatography-atmospheric pressure photoionization mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography A, 2003, 1011(1/2): 67-75.
- [2] Yoo M H, Huh M D, Kim E, et al. Characterization of chloramphenicol acetyltransferase gene by multiplex polymerase chain reaction in multidrug-resistant strains isolated from aquatic environments[J]. Aquaculture, 2003, 217(1/4): 11-21.
- [3] Allen E H. Review of chromatographic methods for chloramphenicol residues in milk, eggs, and tissues from food-producing animals[J]. J Assoc Off Anal Chem, 1985, 68(5): 990-999.
- [4] 李成平, 许惠英, 陈雪松, 等. HPLC 测定甲砒霉素胶囊的含量及其有关物质[J]. 华西药理学杂志, 2005, 20(4): 353-354.
- [5] 李俊锁, 邱月明, 王超. 兽药残留分析[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002.
- [6] 郝凯, 过世东, 胥传来. 水产品中甲砒霉素残留的 CELISA 检测方法研究[J]. 食品工业科技, 2006(2): 186-189.
- [7] 陆广富, 陈晓兰, 卜仕金. 鸡组织中甲砒霉素残留 HPLC 检测方法[J]. 中国兽医杂志, 2008, 44(2): 85-87.
- [8] Burgess D S, Pharm D. Pharmacodynamics principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance[J]. Chest, 1999, 115: 19-23.
- [9] 杨雨辉, 杨东, 丁焕中, 等. 猪半体内氟苯尼考对大肠杆菌的药动学-药效学同步关系研究[J]. 畜牧兽医学报, 2009, 40(2): 243-247.
- [10] 戴自英. 临床抗菌药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 6-8.
- [11] 艾晓辉, 丁运敏, 汪开毓, 等. 在斑点叉尾鲴血清中强力霉素对嗜水气单胞菌药动-药效模型研究[J]. 水生生物学报, 2011, 35(6): 893-899.
- [12] GB/T 20756-2006 可食动物肌肉、肝脏和水产品中氯霉素、甲砒霉素和氟苯尼考残留量的测定 液相色谱-串联质谱法[S]. 北京: 中国标准出版社, 2007.
- [13] 邢晓玲, 王姐姐, 袁小秋, 等. 甲砒霉素及 HP- $\beta$ -CD 甲砒霉素在家兔体内的药代动力学比较研究[J]. 湖北农业科学, 2009(12): 11-14.
- [14] 郭桂芳, 杨大伟, 李勇军, 等. 甲砒霉素在感染多杀性巴氏杆菌鸡体内的药物动力学[J]. 中国兽医学报, 2010, 30(6): 815-817, 846.
- [15] 陈晓兰, 卜仕金. 甲砒霉素在鸡体内的药动学[J]. 中国兽医学报, 2008, 28(7): 824-827.
- [16] 唐海蓉, 陈仕均, 银梅, 等. 甲砒霉素中毒对肉仔鸡免疫器官损伤的病理学影响[J]. 中国兽医学报, 2010, 30(1): 85-90.
- [17] 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.
- [18] 林茂, 纪荣兴, 陈政强, 等. 氟苯尼考在日本鳗鲡和欧洲鳗鲡体内的药代动力学[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(36): 22341-22343, 22517.
- [19] 陈玲珍, 杨洪生, 吴光红, 等. 给药剂量对氟苯尼考在中华绒螯蟹体内的药物代谢动力学影响[J]. 动物学杂志, 2010, 45(4): 102-109.
- [20] 刘海侠, 刘晓强, 张振龙, 等. 氟苯尼考单剂量腹腔注射和灌服后在鲫体内的药代动力学[J]. 西北农业学报, 2011, 20(5): 54-58.
- [21] 唐雪莲, 王群, 李健. 氯霉素在鲈鱼体内的药代动力学及残留的研究[J]. 海洋水产研究, 2003, 24(2): 45-50.
- [22] 朱丽敏, 杨先乐, 林启存, 等. 肌注和口服氟苯尼考在中华鳖体内残留分析及药代动力学[J]. 水产学报, 2006, 30(4): 515-519.
- [23] 丁运敏, 刘永涛, 沈丹怡, 等. 体外药动模型中强力霉素对嗜水气单胞菌的药效研究[J]. 淡水渔业, 2011, 41(4): 75-79.
- [24] 孙瑞元, 郑青山. 数学药理学新论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 201.