

文章编号: 1674 - 5566(2010)06 - 0810 - 04

磺胺二甲氧嘧啶钠在斑点叉尾鲷体内的残留及其消除规律

张娟, 陈加平, 罗晶晶, 李福存, 熊善柏

(华中农业大学食品科技学院, 湖北省水产品加工工程技术研究中心, 湖北 武汉 430070)

摘要: 在(19 ± 1) °C水温下,以200 mg/kg的剂量对斑点叉尾鲷单次口服磺胺二甲氧嘧啶钠(SDM-Na),采用HPLC方法研究了SDM-Na在斑点叉尾鲷体内的残留及消除规律。研究表明,本试验的回收率在79%~93%之间,最低检测限为0.01 μg/g,日间和日内精密性(RSD)均小于5%。血浆中药物代谢符合二室模型,模型为 $C = 36.68e^{-0.14t} + 18.12e^{-0.05t} - 54.8e^{-0.33t}$ 。主要药代动力学参数为:分布半衰期为4.85 h,药峰时间为5.38 h,峰值浓度为21.42 μg/mL。肌肉中的药物含量在4 h达到最大值17.93 μg/g,肝脏中的药物含量在8 h达到最大值10.43 μg/g,肾脏中的药物含量在8 h达到最大值11.61 μg/g。在停药120 h时血液、肌肉、肝脏、肾脏组织中的含量均低于国家残留标准(100 μg/kg)。在本试验条件下,斑点叉尾鲷的建议休药期应大于5 d。

关键词: 斑点叉尾鲷; 磺胺二甲氧嘧啶钠; 残留; 消除规律

中图分类号: S 948 文献标识码: A

Residue and elimination of sulphadimethoxine-sodium in tissues of *Ictalurus punctatus*

ZHANG Juan, CHEN Jia-ping, LUO Jing-jing, LI Fu-cun, XIONG Shan-bai

(College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University; Aquatic Products Engineering and Technology Research Center of Hubei Province, Wuhan 430070, China)

Abstract: The residue and elimination of sulfadimethoxine-sodium were estimated in tissues of channel catfish after a single oral administration at the dose of 200 mg/kg (body weight) at 19 ± 1 °C, the SDM-Na concentration in tissues was detected by HPLC method. The results showed that the recoveries were in the range of 79% - 93%, the detection limit was 0.01 μg/g, the RSD of intra-day and inter-day precision was less than 5%. The plasma concentration-time course of SDM-Na could be described by a two-compartment model, $C = 36.68e^{-0.14t} + 18.12e^{-0.05t} - 54.8e^{-0.33t}$. The main pharmacokinetic parameters were as follows: the distribution half-life of the drug was found to be 4.85 h, peak time was 5.38 h, peak concentration was 21.42 μg/mL. The peak concentration in muscle was 17.93 μg/g at 4 h. The peak concentration in liver was 10.43 μg/g at 8 h, the peak concentration in kidney was 11.61 μg/g at 8 h. The residues were lower than the national standard (100 μg/kg) after 120 h in plasma, muscle, liver, kidney. It suggested that the withdrawal time of SDM-Na should be more than 5 days under this experimental condition.

收稿日期: 2009-11-09

基金项目: 国家科技支撑计划项目(2006BAD30B01); 现代农业产业技术体系建设专项资金(nycytx-49-23)

作者简介: 张娟(1984-),女,硕士研究生,专业方向为水产品加工及贮藏工程。E-mail: zhangjuan@webmail.hzau.edu.cn

通讯作者: 陈加平, E-mail: chenjiaping01@sina.com

Key words: *Ictalurus punctatus*; sulphadimethoxine-sodium; residue; elimination

磺胺类药物是一种广谱抗菌药,广泛应用于国内外水产养殖疾病防治领域。在使用过程中磺胺类药物的毒副作用被逐渐发现,加上人们食品安全意识的不断加强,因此其药物残留问题已引起国内外的普遍重视。我国农业部 2002 年制定了“无公害食品水产品中渔药残留限量”,磺胺类药物在可食性动物组织中的允许残留标准为 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ ^[1]。

近年来,斑点叉尾鲷日渐受到欧美市场的青睐,随着国外斑点叉尾鲷需求量的加大,其养殖和出口规模逐渐扩大。2006 年湖北省加工出口的斑点叉尾鲷达 6 000 t^[2]。在斑点叉尾鲷的养殖中会大量使用磺胺二甲氧嘧啶防治疾病。国内外对磺胺类药物的代谢有一定研究,磺胺类药物在不同动物体内的代谢情况存在明显的种属差异性^[3-6]。Eric 等^[7]研究了磺胺二甲氧嘧啶和甲氧苄啶在对虾体内的代谢,磺胺二甲氧嘧啶钠见文献^[7]在斑点叉尾鲷体内的药物代谢尚未见报道。因此,本文研究了磺胺二甲氧嘧啶钠在斑点叉尾鲷体内的残留及消除规律,对指导养殖中的合理用药,保证水产品安全具有积极的意义。

1 材料与方 法

1.1 试验鱼及饲养条件

斑点叉尾鲷(*Ictalurus punctatus*),购于武汉白沙洲农副产品大市场,体重为每尾(200 ± 20)g。试验前暂养 5 d,投基本饲料,连续充氧,水温控制在(19 ± 1)℃。

1.2 药品与试剂

磺胺二甲氧嘧啶钠(纯度 99%,批号 20081008)由张家港市爱华化工有限公司提供;正己烷、无水硫酸钠、二氯甲烷均为分析纯;乙腈为色谱纯。

1.3 仪器及色谱条件

主要仪器有高效液相色谱仪(LC-6A 型,日本 Shimadzu 公司);高速分散均质机(FJ-200,上海标本模型厂);台式低速离心机(TDL-5-A,上海菲恰尔分析仪器有限公司);快速混匀器(SK-4 型,国华);自动双重纯水蒸馏器(SZ-93 型,上海亚荣生化仪器厂)。

色谱条件为 Hypersil ODS2 - C18 柱($5 \mu\text{m}$, $250 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm I. D.}$);流动相为乙腈:双蒸水 = 2:3;流速为 $0.6 \text{ mL}/\text{min}$;检测波长为 271 nm;进样量为 $15 \mu\text{L}$ 。

1.4 给药和采样

灌药剂量为 $200 \text{ mg}/\text{kg}$ 鱼体重。在给药后 0.5、1、2、4、8、16、32、64、96、120 h 采样,每个时间点取 7 尾斑点叉尾鲷,从鱼的尾动脉抽取血液,分别置于预先涂有肝素钠的塑料离心管中,4 000 r/min 离心 5 min,取血浆。随后将取过血样的斑点叉尾鲷剖杀,分别取其肌肉、肝脏和肾脏,全部样品在 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 下冷冻保存。

1.5 样品处理

准确称取 1.00 g 组织(肌肉、肝脏和肾脏)或吸取 1 mL 血浆,加入 0.50 g 无水硫酸钠,加入 10 mL 乙腈后匀浆,用 10 mL 二氯甲烷清洗刀头两次,合并提取液。振荡 1 min,4 000 rpm 离心 10 min,吸取全部上清液,再用二氯甲烷清洗沉淀。上清液在 $35 \text{ }^\circ\text{C}$ 下用氮气吹干,残渣用 2 mL 乙腈溶解,加入 2 mL 正己烷去脂肪,静置分层,下层液过 $0.45 \mu\text{m}$ 的微孔滤膜,滤液进高效液相色谱测定。

1.6 数据处理

用 3p97 药物代谢动力学软件处理灌喂给药后的血药浓度—时间数据,计算药动学参数。

2 结果与分析

2.1 磺胺二甲氧嘧啶钠的检测

在上述色谱条件下,色谱图基线平稳,峰形良好,各组织中药物峰分离良好,药物的保留时间为 9 min,如图 1。在空白血浆、肌肉、肝脏、肾脏等样品中加入磺胺二甲氧嘧啶钠,各组织中药物的平均提取回收率分别为 $93\% \pm 2.2\%$ 、 $84\% \pm 0.7\%$ 、 $83.6\% \pm 2.6\%$ 、 $79.5\% \pm 0.9\%$ 。

将引起 3 倍基线噪音确定最低检测限,本法最低检测限为 $0.01 \mu\text{g}/\text{g}$ 。日间和日内精密性(RSD)均小于 5%。以 HPLC 测得的峰面积为横坐标,相应的浓度为纵坐标,SDM-Na 在 $0.02 \sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围的标准曲线为: $Y = 0.00001X - 0.0451$ ($r = 0.9999$)。

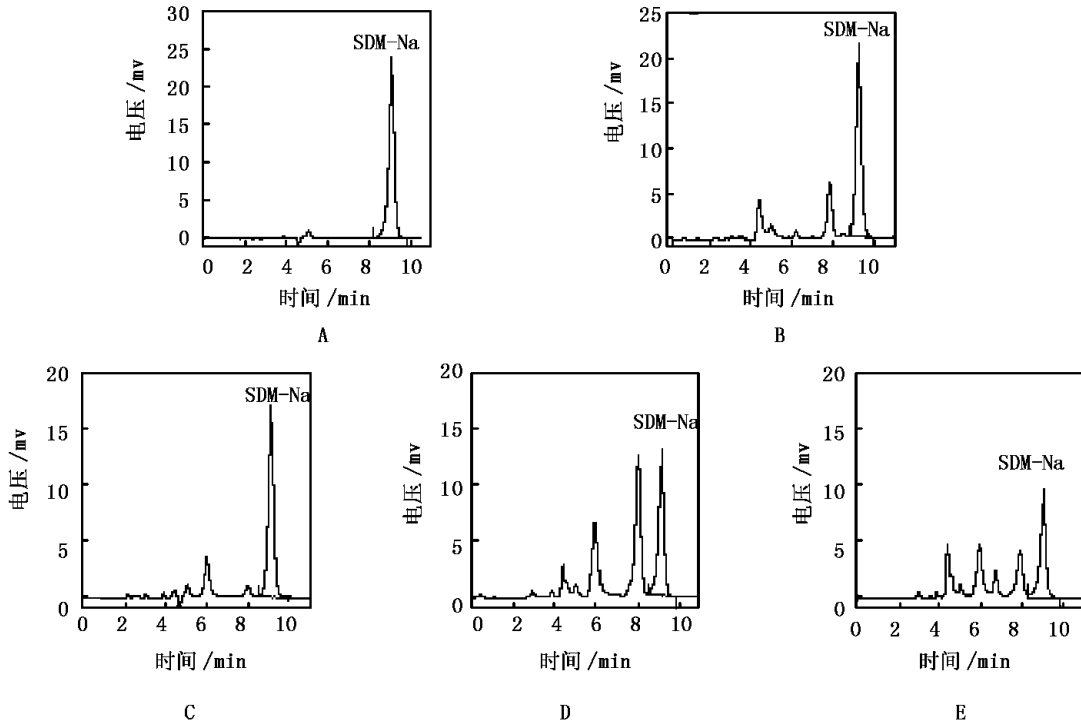


图 1 5 µg/mL 标准溶液 (A)、给药后 1 h 血浆 (B)、给药后 1 h 肌肉 (C)、给药后 1 h 肝脏 (D)、给药后 1 h 肾脏 (E) 的色谱图

Fig. 1 Chromatogram of 5 µg/mL standard solution (A), plasma sample at 1 h after oral SDM-Na (B), muscle sample at 1 h after oral SDM-Na (C), liver sample at 1h after oral SDM-Na (D), kidney sample at 1 h after oral SDM-Na (E)

2.2 磺胺二甲氧嘧啶钠在斑点叉尾鲷组织中残留量

每个时间点取 7 尾斑点叉尾鲷, 检测其残留量。用 3p97 药物代谢动力学软件处理血药浓度—时间数据, 得到 SDM-Na 在鲷鱼血浆中浓度—时间变化的理论值, 见图 2。

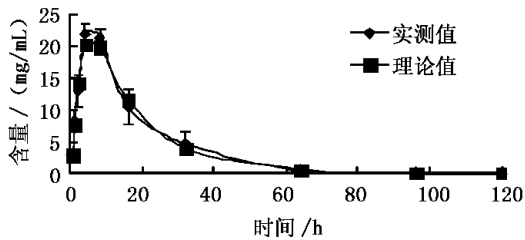


图 2 给药后 SDM-Na 在鲷鱼血浆中浓度的变化 (n=7)
Fig. 2 Plot of SDM-Na concentration in plasma versus time after oral administration to channel catfish

从药—时曲线变化趋势以看出, 磺胺二甲氧嘧啶钠在斑点叉尾鲷体内经历了吸收、分布、消除的过程, 药—时曲线是三者同步进行的综合效果。开始阶段 (0.5 ~ 4 h) 吸收多、消除少, 体

内药浓度急剧上升。喂药后 4 ~ 8 h 时含量相对较高, 吸收和消除达到平衡; 最后进入消除阶段, 药物浓度缓慢下降, 经过 120 h 后药物浓度接近未检出。

磺胺二甲氧嘧啶钠在斑点叉尾鲷肌肉、肝脏和肾脏内的浓度变化, 如图 3 所示。肌肉中的药物含量在 4 h 达到最大值, 经过 120 h 后药物浓度接近未检出。肝脏和肾脏中的药物含量比肌肉中低, 这与药物在肝脏中代谢有关^[5-6]。在停药 120 h 时肌肉、肝脏、肾脏组织中的含量均低于国家允许残留标准 (100 µg/kg)。

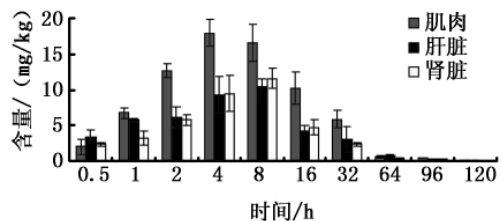


图 3 给药后 SDM-Na 在鲷鱼组织中浓度的变化 (n=7)
Fig. 3 Plot of SDM-Na concentration in main tissues versus time after oral administration to channel catfish

2.3 磺胺二甲氧嘧啶钠在斑点叉尾鲷体内的药动学特征

用 3p97 药物代谢动力学软件处理血药浓度—时间数据,得到 SDM-Na 在鲷鱼血浆中药动学参数,见表 1。在水温(19 ± 1) °C 条件下,以

200 mg/kg 的剂量给斑点叉尾鲷灌喂磺胺二甲氧嘧啶钠,血浆中在 5.38 h 时达到峰值浓度,其峰值浓度为 21.42 μg/mL。药动学拟合最佳数学模型为二室模型,模型为 $C = 36.68e^{-0.14t} + 18.12e^{-0.05t} - 54.8e^{-0.33t}$ 。

表 1 SDM-Na 在鲷鱼血浆中药动学参数

Tab.1 The pharmacokinetics parameters of SDM-Na in channel catfish's plasma

参数 单位	A mg/kg	α 1/h	B mg/kg	β 1/h	Ka 1/h	t1/2 α h	t1/2 β h	t1/2ka h	AUC (mg/kg) × h	CL(s) L/(kg·h)	T _{peak} h	C _{max} mg/kg
数值	36.68	0.14	18.12	0.05	0.33	4.85	13.87	2.11	451.88	0.44	5.38	21.42

注: A、B 为经验常数; α 为分布速率常数; β 为消除速率常数; ka 为吸收速率常数; t1/2 α 为分布半衰期; t1/2 β 为消除半衰期; t1/2ka 为吸收半衰期; AUC 为血药浓度时间曲线下面积; CL(s) 为总清除率; T_{peak} 为到达药峰浓度所需的时间; C_{max} 为最大血药浓度。

3 讨论

3.1 磺胺二甲氧嘧啶钠在鲷鱼体内的残留及消除规律

磺胺二甲氧嘧啶钠在血浆、肌肉、肝脏和肾脏的变化趋势相近,只是在不同时间段各组织内药物浓度各有高低。肝脏和肾脏的药物浓度相对较低,可能是磺胺二甲氧嘧啶钠在肝脏中乙酰化引起的,这与有些学者^[5-6]报道的磺胺类药物的乙酰化使其在肝脏中浓度较低的结论一致。

磺胺类药物在动物体内的代谢受很多因素的影响,如种属差异、环境因素、药理因素等^[3-11]。艾晓辉等^[4]研究了不同水温和给药方式下磺胺甲噁唑在草鱼体内的药动学,发现在水温 18 °C 时药物在血浆中的药峰时间为 3.09 h,在水温 28 °C 时药物在血浆中的药峰时间为 1.93 h。Eric 等研究了在 26 °C 时磺胺二甲氧嘧啶和甲氧苄啶在对虾体内的代谢,其血浆中的药峰时间为 4 h^[7],而本实验得出 19 °C 时磺胺二甲氧嘧啶钠在鲷鱼血浆中代谢的药峰时间为 5.38 h,这可能是由于种属差异或温度差异等原因导致了磺胺二甲氧嘧啶钠在鲷鱼体内的代谢消除存在差异。

3.2 磺胺二甲氧嘧啶钠休药期的确定

根据中华人民共和国农业行业标准^[1],SDM 在水产品中的最高残留限量为 100 μg/kg。鲷鱼肌肉为可食性组织,结合磺胺二甲氧嘧啶钠在肌肉中的消除规律,斑点叉尾鲷在(19 ± 1) °C 水温条件下单次口服磺胺二甲氧嘧啶钠的休药期应

大于 5 d。虽然磺胺二甲氧嘧啶钠的休药期较短,但在使用过程中它常和多种增效剂共同使用,在实际应用中的休药期较长。

参考文献:

- [1] NY5070 - 2002. 无公害食品. 水产品中渔药残留限量[S].
- [2] 刘增胜,柳正. 中国渔业年鉴[G]. 北京: 中国农业出版社,2007.
- [3] 葛印怀,周建玲. 磺胺甲噁唑(SMZ)与复方磺胺甲基异噁唑(SMZ-TMP)在家兔体内代谢动力学的研究[J]. 河北农业大学学报,1989,12(1): 123 - 125.
- [4] 艾晓辉,刘长征,周运涛. 不同水温和给药方式下磺胺甲噁唑在草鱼体内的药动学研究[J]. 水生生物学报,2005,29(2): 210 - 214.
- [5] 唐俊,郑宗林,杨先乐,等. 磺胺甲基异噁唑在中华绒螯蟹体内的代谢和消除规律[J]. 上海水产大学学报,2006,15(4): 448 - 455.
- [6] 袁科平,艾晓辉. 磺胺甲噁唑在罗非鱼体内的药代动力学及组织浓度研究[J]. 水利渔业,2008,28(3): 25 - 27.
- [7] Eric D P, Donald V L, Nicholas M, et al. Exploratory bioavailability and pharmacokinetic studies of sulphadime-thoxine and ormetoprim in the penaeid shrimp, *Penaeus vannamei* [J]. Aquaculture,1995,130: 113 - 128.
- [8] Samuelsen O B, Pursell L, Smith P, et al. Multiple dose Pharmacokinetics study of Romet in Atlantic salmon (*Salmo salar*) and in vitro antibacterial activity against *Aeromonas* [J]. Aquaculture,1997,152: 287 - 296.
- [9] 冯敬宾,贾晓平. 渔用抗菌药物代谢动力学及残留研究进展[J]. 湛江海洋大学学报,2005,25(1): 80 - 84.
- [10] 王群,孙修涛,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.
- [11] 徐维海. 抗菌药物在水产动物体内的残留与代谢变异化合物研究[D]. 中国科学院海洋研究所,2004.