



肖贺, 王伟利, 姜兰, 等. 不同温度下复方磺胺嘧啶在罗非鱼体内的药代动力学比较[J]. 华南农业大学学报, 2014, 35(6): 13-18.

不同温度下复方磺胺嘧啶在罗非鱼体内的药代动力学

肖贺^{1,2}, 王伟利¹, 姜兰¹, 鞠晶^{1,2}, 罗理¹, 邓玉婷¹, 谭爱萍¹

(1 中国水产科学研究院珠江水产研究所/农业部渔用药物创制重点实验室/广东省免疫技术重点实验室, 广东广州 510380; 2 上海海洋大学水产与生命学院, 上海 201306)

摘要:【目的】探讨不同温度条件下复方磺胺嘧啶在罗非鱼 *Oreochromis niloticus* 血液中的药代动力学(简称药动学)特点及其变化。【方法】以罗非鱼为研究对象,在不同水温(18、23、28 和 33 °C)饲养条件下以复方磺胺嘧啶[m(磺胺嘧啶):m(甲氧苄啶) = 5:1]按 120 mg/kg 的剂量单次饲喂给药,分别于给药后 0.5、1、2、4、6、8、10、24、48、72 h 采集血液样品,使用 HPLC 方法检测罗非鱼血浆中的药物质量浓度,研究复方磺胺嘧啶在罗非鱼血液中的吸收和消除变化规律。【结果和结论】18、23、28 和 33 °C 时,磺胺嘧啶在血浆中的峰质量浓度分别为 12.41、19.60、22.48 和 30.78 μg/mL,甲氧苄啶在血浆中的峰质量浓度分别为 1.22、2.06、2.44 和 2.70 μg/mL,2 个药物的峰质量浓度均随着温度的升高而增大。磺胺嘧啶在血浆中的消除半衰期($t_{1/2_{ke}}$)分别为 18.22、17.89、16.90 和 12.99 h,甲氧苄啶在血浆中的 $t_{1/2_{ke}}$ 分别为 16.39、7.08、5.99 和 4.04 h,药物的消除随温度的升高而加快;各温度下药物在罗非鱼血液中的药动学均为 1 级动力学过程。给药后 10 h 内血浆中磺胺嘧啶和甲氧苄啶的比例分别为 9.57:1 ~ 11.01:1、6.30:1 ~ 9.36:1、5.40:1 ~ 10.39:1 和 4.20:1 ~ 20.64:1,均维持在 1:1 ~ 40:1 的理想抑菌配比范围内。研究结果表明温度对药物在罗非鱼体内的吸收及消除影响显著,可提高药物的最大血药质量浓度与消除速率,但对复方磺胺嘧啶在血浆中的比值影响不显著。

关键词: 温度; 血药浓度; 复方磺胺嘧啶; 药代动力学; 罗非鱼

中图分类号: S917.4

文献标志码: A

文章编号: 1001-411X(2014)06-0013-06

Pharmacokinetic of compound sulfadiazine in *Oreochromis niloticus* at different temperatures

XIAO He^{1,2}, WANG Weili¹, JIANG Lan¹, JU Jing^{1,2}, LUO Li¹, DENG Yuting¹, TAN Aiping¹

(1 Pearl River Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences/Key Laboratory of Fishery Drug Development, Ministry of Agriculture/Key Laboratory of Aquatic Animal Immune Technology, Guangdong Province, Guangzhou 510380, China; 2 College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China)

Abstract:【Objective】To investigate the pharmacokinetics and changes of sulfadiazine and trimethoprim in the blood of *Oreochromis niloticus* at different water temperatures. 【Method】Compound sulfadiazine which contained two composition of sulfadiazine and trimethoprim was orally administered to *O. niloticus* at a single dosage of 120 mg/kg at 18, 23, 28 and 33 °C. The concentration of sulfadiazine and trimethoprim in *O. niloticus* plasma was determined by HPLC method. 【Result and conclusion】Results

收稿日期: 2014-02-21 优先出版时间: 2014-09-30

优先出版网址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/44.1110.S.20141003.1251.023.html>

作者简介: 肖贺(1986—), 男, 硕士研究生, E-mail: xiaoh7818@163.com; 通信作者: 姜兰(1965—), 女, 研究员, 硕士, E-mail: fanjianglan@hotmail.com

基金项目: 公益性行业(农业)科研专项(201203085); 广东省鱼病防治专项资金(2012年)

showed that higher peak plasma concentration (C_{max}) of sulfadiazine was 12.41, 19.60, 22.48 and 30.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ at 18, 23, 28 and 33 $^{\circ}\text{C}$, the C_{max} of trimethoprim was 1.22, 2.06, 2.44 and 2.70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectively, and a higher peak plasma concentration was found at a higher temperature. The elimination ($t_{1/2\text{ke}}$) of sulfadiazine was 18.22, 17.89, 16.90 and 12.99 h at 18, 23, 28 and 33 $^{\circ}\text{C}$; $t_{1/2\text{ke}}$ of trimethoprim was 16.39, 7.08, 5.99 and 4.04 h respectively. Fast elimination of trimethoprim and sulfadiazine was observed at a higher temperature in *O. niloticus*. Concentration ratios of sulfadiazine/trimethoprim were 9.57:1 – 11.01:1, 6.30:1 – 9.36:1, 5.40:1 – 10.39:1 and 4.20:1 – 20.64:1 within 10 h after administration at the synergistic activity ratios ranging of 1:1 – 40:1. The results show that the temperature can significantly affect the absorption and elimination of the drugs in *O. niloticus*, improving the maximum plasma concentration. It also speeds up the elimination of the drugs, but has little effect on the ratio of compound sulfadiazine.

Key words: temperature; plasma concentration; compound sulfadiazine; pharmacokinetics; *Oreochromis niloticus*

磺胺类药物 (Sulfonamides, SAs) 是水产养殖业中最常使用的抗菌药物之一, 常与甲氧苄啶合用, 通过双重阻断细菌叶酸合成而抑制细菌繁殖^[1], 两者合用, 抗菌作用可增效数倍至数十倍, 并可减少抗药菌株的出现^[2-4]. 磺胺类药物通过各种给药途径进入动物体后, 如果使用不当, 可造成药物在动物组织中的残留^[5-6]. 一方面, 残留的药物可能对人的健康造成潜在的危害, 主要表现在细菌的耐药性、过敏反应与变态反应、“三致”作用等; 另一方面, 渔药残留问题也是目前水产品贸易中的主要障碍^[7]. 药物的吸收受很多因素的影响, 如种属差异、环境因素 (温度、水质等)、药理因素等^[8]. 研究报道显示复方磺胺嘧啶物在人体及不同动物体内的代谢情况存在明显的种属差异性^[9]. 水生动物是变温动物, 因而研究温度对药物吸收与代谢的影响, 对指导渔药科学使用 (给药剂量、给药时间间隔、药物休药期等) 具有重要意义^[10-11].

国内外学者曾开展磺胺间甲氧嘧啶 (SMM)、磺胺-2, 6-二甲氧嘧啶 (SDM)、磺胺嘧啶 (SDZ)、磺胺甲噁唑 (SMZ)、磺胺二甲嘧啶 (SM2) 在虹鳟、凡纳滨对虾、大鳞大马哈鱼、鲑鱼、黑鲟、鲫鱼等水产动物体内的药物代谢动力学 (简称药动学) 及残留研究^[12-20]. 但对磺胺类药物在罗非鱼体内的药动学研究报道较少. 罗非鱼属于暖水性鱼类, 是我国重要的淡水养殖品种, 目前其出口量居世界第一位, 具有巨大的发展前景^[21]. 罗非鱼在规模化养殖过程中经常受到各种细菌性疾病的侵害, 复方磺胺嘧啶作为国标水产药物, 具有广谱、价廉的优点, 在水产养殖中应用非常广泛. 本研究旨在探讨温度对复方磺胺嘧

啶在罗非鱼血液中的吸收、消除的影响, 为制订复方磺胺嘧啶在水产养殖中的合理给药方案提供参考.

1 材料与方法

1.1 试验动物

罗非鱼 *Oreochromis niloticus* 购自珠江水产研究所水产养殖基地, 平均体质量 (150 ± 10) g, 健康无病. 试验前在试验池内暂养 2 周, 水温分别为 (18 ± 2)、(23 ± 2)、(28 ± 2)、和 (33 ± 2) $^{\circ}\text{C}$. 饲喂不含任何药物的全价饲料. 试验前对罗非鱼进行抽检表明组织中均不含复方磺胺嘧啶.

1.2 药品与试剂

磺胺嘧啶对照品 (200 mg, 质量分数为 100%, 批号 H036110), 甲氧苄啶对照品 (200 mg, 质量分数为 100%, 批号 H0160704), 均为中国兽医药品监察所产品; 甲醇、乙腈均为色谱纯, 迪马公司产品; 乙酸乙酯、三乙胺、氯化钠均为分析纯, 广州化学试剂厂产品; 磺胺嘧啶原粉 (质量分数为 98%, 批号 611205007), 佛山市南海北沙制药有限公司产品; 甲氧苄啶原粉 (质量分数为 98%, 批号 20120429), 山东达易利科技开发有限公司产品.

1.3 仪器及色谱方法

1.3.1 仪器 美国 Waters 公司高效液相色谱仪, 配备 2487 紫外检测器; 美国 Organomation Associate 公司氮吹浓缩仪; 台式高速冷冻离心机: 德国 Sigma 公司产品; IKA-MS3 型震荡器, IKA-T18 型均质机; IKA 公司产品; 分析天平: 梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司产品.

1.3.2 色谱方法 色谱柱:BDS HYPERSIL C₁₈, 150 mm×4.6 mm. 2487 紫外检测波长:磺胺嘧啶 266 nm, 甲氧苄啶 240 nm. 流动相 V(乙腈):V(超纯水):V(体积分数为 15% 三乙胺):V(体积分数为 12.5% 磷酸) = 11:87:1:1, 进样量 20 μL, 柱温 35 °C, 流速为 1.0 mL/min.

1.4 试验设计

在(18±2), (23±2), (28±2) 和 (33±2) °C 4 个水温条件下, 分别按照磺胺嘧啶 + 甲氧苄啶 = (100+20)mg/kg 的给药剂量单次给药饲喂罗非鱼, 分别在给药后 0.5、1、2、4、6、8、10、24、48、72 h 采集血液样品, 每个时间点取样 6 尾试验鱼. 血液样品经 5 000 r/min, 离心 5 min, 取上清液于新的离心管中, 置 -20 °C 冰箱保存备用.

1.4.1 样品处理 萃取:准确吸取血浆 1.0 mL, 移至 5 mL 离心管, 加入 3.0 mL 乙腈, 震荡 2~3 min, 6 000 r/min 离心 8 min, 取上清液, 在 40 °C 水浴下氮气吹干, 用 1.0 mL 流动相溶解, 震荡, 离心, 0.22 μm 针孔滤膜过滤后上机检测.

1.4.2 回收率 空白组织样品(血浆)添加标样制

得 0.1、0.2、2.0、10.0 μg/mL 的加标样品, 每个质量浓度设 3 个平行, 重复 4 次, 按照“1.4.1”方法进行处理.

1.4.3 线性关系与检测限(LOD)和定量限(LOQ)的确定 准确取 1.0 mL 血浆移至 5 mL 塑料离心管中, 依次加入系列质量浓度的复方磺胺嘧啶标准液, 制得 0.001、0.005、0.010、0.050、0.100、0.200、0.500、1.000、2.000、5.000、10.000 μg/mL 的加标样品. 涡旋混匀, 室温静置 30 min. 按照“1.4.1”方法处理. 以 3 倍信噪比为检测限, 以 10 倍信噪比为定量限, 计算磺胺嘧啶和甲氧苄啶的变异系数.

1.5 数据分析

以给药后时间点为横坐标, 血药质量浓度为纵坐标绘制曲线, 使用软件 3p97 进行药动力学分析.

2 结果与分析

2.1 线性关系与检测限、定量限

磺胺嘧啶和甲氧苄啶的平均回收率、检测限及定量限见表 1. 两个药物的回收率均稳定在 85% 左右; 检测限高, 线性关系良好.

表 1 复方磺胺嘧啶在罗非鱼血浆中的线性范围、相关系数、平均回收率、检测限及定量限

Tab. 1 The range of linear, relevant coefficient, average recovery, LOD and LOQ of SD and TMP in plasma of *Oreochromis niloticus*

| 药物 | 线性范围/ (mg·kg ⁻¹) | 相关 系数(r) | 平均回 收率/% | 检测限/ (μg·mL ⁻¹) | 定量限/ (μg·mL ⁻¹) |
|------|---------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 磺胺嘧啶 | 0.1~10.0 | 0.998 7 | 85±1.52 | 0.02 | 0.1 |
| 甲氧苄啶 | 0.1~10.0 | 0.999 3 | 83±2.63 | 0.03 | 0.1 |

2.2 磺胺嘧啶和甲氧苄啶在罗非鱼血浆中的药-时曲线

磺胺嘧啶和甲氧苄啶在不同温度条件下的药动力学均为 1 级动力学过程, 温度越高, 血药质量浓度上升越快, 峰浓度越高; 消除阶段, 温度越高, 消除越快(图 1 和图 2).

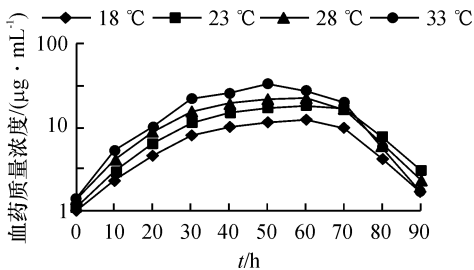


图 1 不同温度条件下磺胺嘧啶罗非鱼在血浆中的半对数浓度时间曲线

Fig. 1 Semilogarithmic concentration-time curve of sulfadiazine in plasma of *Oreochromis niloticus* at different temperatures

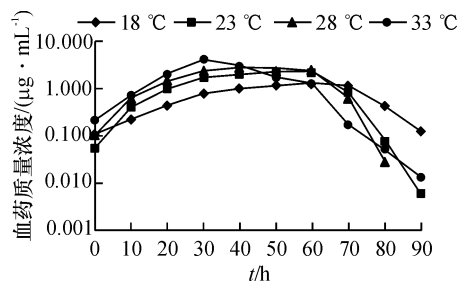


图 2 不同温度条件下甲氧苄啶在罗非鱼血浆中的半对数浓度时间曲线

Fig. 2 Semilogarithmic concentration-time curve of trimethoprim in plasma of *Oreochromis niloticus* at different temperatures

2.3 复方磺胺嘧啶在血液中的药动力学参数

药动力学参数显示, 在相同的给药剂量、不同温度条件下, 药物的峰质量浓度(C_{max})相差较大, 温度越高, 峰质量浓度越高, 表明药物在高温条件下具有更好的吸收利用率; 同时吸收越快(t_{1/2ka}), 达峰时间

(t_{max}) 越早;磺胺嘧啶的达峰时间差异不大,甲氧苄啶的达峰时间受温度影响显著. 温度越高,药物消除半衰期($t_{1/2ke}$)越短. 2个药物在23和28℃的药动学参数差异不大,表明在一定的温度范围内,药动学参数具有相对的稳定性. 相同温度条件下,甲氧苄啶的清除率快于磺胺嘧啶的清除率,高温下尤其明显. 2

个药物的表观分布容积(V_d)均显示高温时小于低温时,表明高温时药物的组织分布不广泛,血浆中药物浓度较高或血浆蛋白结合率高;相同温度下甲氧苄啶的 V_d 均大于磺胺嘧啶,表明甲氧苄啶的组织分布更为广泛,这与 Baert 等^[22] 报道的复方磺胺嘧啶在肉鸡体内的药动学规律是一致的.

表2 4个温度条件下磺胺嘧啶、甲氧苄啶在罗非鱼血浆中的药动学参数¹⁾

Tab.2 Pharmacokinetics parameter of SD, TMP in plasma of *Oreochromis niloticus* at 4 temperatures

| 药物 | $\theta/^\circ\text{C}$ | $t_{1/2ka}/\text{h}$ | $t_{1/2ke}/\text{h}$ | t_{max}/h | $C_{max}/$ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) | AUC/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$) | CL/ ($\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) | $V_d/$ ($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$) |
|------|-------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|--|---|--|---|
| 磺胺嘧啶 | 18 | 5.67 | 18.22 | 13.70 | 12.41 | 519.23 | 0.19 | 5.06 |
| | 23 | 5.27 | 17.89 | 12.22 | 19.60 | 845.71 | 0.12 | 2.99 |
| | 28 | 4.59 | 16.90 | 11.00 | 22.48 | 863.89 | 0.12 | 2.88 |
| | 33 | 3.79 | 12.99 | 10.55 | 30.78 | 979.47 | 0.09 | 0.17 |
| 甲氧苄啶 | 18 | 5.98 | 16.39 | 13.70 | 1.22 | 51.71 | 0.47 | 9.15 |
| | 23 | 4.03 | 7.08 | 7.61 | 2.06 | 44.28 | 0.45 | 4.60 |
| | 28 | 3.04 | 5.99 | 6.04 | 2.44 | 42.37 | 0.39 | 4.08 |
| | 33 | 1.67 | 4.04 | 3.62 | 2.70 | 29.32 | 0.34 | 1.98 |

1) $t_{1/2ka}$ 和 $t_{1/2ke}$ 分别为分布半衰期和消除半衰期; t_{max} 为给药后出现最大药物质量浓度的时间; C_{max} 为给药后的最大药物质量浓度; AUC 为药时曲线下总面积; CL 为总体清除率; V_d 为表观分布容积.

2.4 不同温度条件下血浆中磺胺嘧啶与甲氧苄啶的比例

4个温度条件下,磺胺嘧啶与甲氧苄啶的血药质量浓度比例在给药10h内均维持在40:1的理想比值范围内. 由于甲氧苄啶较磺胺嘧啶消除快,随着时间的延后,两者比值逐渐增大.

表3 4个温度条件下磺胺嘧啶与甲氧苄啶在罗非鱼血浆中的比值

Tab.3 Ratios of sulfadiazine vs trimethoprim in plasma of *Oreochromis niloticus* at different temperatures

| t/h | 18℃ | 23℃ | 28℃ | 33℃ |
|--------------|-------|-------|--------|--------|
| 0.5 | 9.57 | 8.03 | 9.15 | 6.60 |
| 1 | 9.79 | 6.37 | 6.59 | 7.36 |
| 2 | 11.01 | 6.30 | 6.50 | 4.77 |
| 4 | 10.96 | 6.82 | 5.40 | 4.20 |
| 6 | 10.77 | 7.55 | 8.07 | 8.86 |
| 8 | 10.57 | 8.40 | 9.14 | 18.30 |
| 10 | 7.00 | 9.36 | 10.39 | 20.64 |
| 24 | 9.54 | 19.76 | 27.10 | 118.20 |
| 48 | 9.60 | 82.03 | 158.00 | 114.00 |

3 讨论

3.1 温度对药物吸收与消除的影响

水生动物作为变温动物,其体温随养殖水温变化而变化. 本研究结果显示,18、23、28和33℃时,磺胺嘧啶在血浆中的峰质量浓度分别为12.41、19.60、22.48和30.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$,而甲氧苄啶在血浆中的峰质

量浓度分别为1.22、2.06、2.44和2.70 $\mu\text{g}/\text{mL}$,温度会显著提高药物的最大血药质量浓度(C_{max}),缩短药物的达峰时间. 这与艾晓辉等^[23]报道的18和28℃条件下对草鱼口灌磺胺甲噁唑的药动学研究,林茂等^[24]报道的20、24和28℃条件下氟苯尼考在鳗鲡体内的药动学规律是一致的. 表明温度对渔用药物的吸收有重要影响.

高温条件下药物的消除半衰期较短,但由于高温条件下具有更高的血浆药物质量浓度,其药物的血浆清除率反而慢于低温条件,本研究中18、23、28和33℃下磺胺嘧啶的清除率分别为0.19、0.12、0.12和0.09 $\text{L}/(\text{h} \cdot \text{kg})$,甲氧苄啶的清除率分别为0.47、0.45、0.39和0.34 $\text{L}/(\text{h} \cdot \text{kg})$,甲氧苄啶的清除明显快于磺胺嘧啶的消除;这与林茂等^[24]在日本鳗鲡体内得出的药动学参数规律一致. 但与祝艳蕾^[25]和李晶^[26]研究麻保沙星及芬苯达唑在鲫鱼体内的药动学规律不同,麻保沙星在15、25℃条件下的清除率分别为0.03和0.05 $\text{L}/(\text{h} \cdot \text{kg})$,芬苯达唑在10、25℃条件下的清除率分别为0.13、0.19 $\text{L}/(\text{h} \cdot \text{kg})$,清除率随着温度升高而加快. 这可能是由于药物本身的理化特性及试验动物不同所致. 相同给药剂量、不同温度条件下的磺胺嘧啶的血浆清除率差异不显著,表明温度对磺胺嘧啶在罗非鱼体内残留消除时间影响不显著,相对于温度来说,给药剂量、间隔时间和次数可能与渔用药物休药期的制订关系更密切.

3.2 温度对复方磺胺嘧啶生物利用与抗菌效果的影响

药时曲线下面积是评定生物利用度的最可靠的

指标,它与进入体循环的原形药量成正比^[27].本研究中,18、23、28和33℃条件下,磺胺嘧啶的药时曲线下面积分别为519.23、845.71、863.89和979.47($\mu\text{g}/\text{mL}$)·h,药物的药时曲线下面积随着温度升高而增大,这与林茂等^[24]的结论一致;表明鱼类对药物的生物利用度受水温影响显著,在水温较低时应适当增加给药剂量,以确保药物在动物体内的有效抑菌浓度.

复方磺胺嘧啶体外抑菌试验表明,磺胺嘧啶和甲氧苄啶在1:1~40:1范围内具有良好的抗菌效果,在20:1左右抗菌效果更佳^[28-31];在畜牧生产实践中,磺胺嘧啶/甲氧苄啶广泛按5:1的比例使用^[23].由于2种药物成分的性质不同,在动物体内的吸收及消除快慢也不相同,甲氧苄啶的消除快于磺胺嘧啶,在药物的消除半衰期后磺胺嘧啶血药质量浓度/甲氧苄啶血药质量浓度会逐渐升高. Baert等^[22]的研究显示,给药后1~4h内磺胺嘧啶血药质量浓度/甲氧苄啶血药质量浓度在肉鸡体内保持在25:1左右,之后逐渐升高到70:1~90:1.本研究中,4个温度条件下磺胺嘧啶与甲氧苄啶的血药质量浓度比值在10h以内均保持20:1以内,随后比值亦逐渐升高,与复方磺胺嘧啶在肉鸡体内的比值变化趋势是一致的.在相同的时间点,不同温度下磺胺嘧啶血药质量浓度/甲氧苄啶血药质量浓度在罗非鱼体内存在差异;2种药物比值大小及维持时间在罗非鱼和肉鸡体内也存在差异,表明药物的吸收代谢应与试验动物的种属及体温不同有关.

3.3 磺胺类药物在水产动物体内的药动学比较

本研究中罗非鱼饲喂复方磺胺嘧啶后,18℃条件下磺胺嘧啶的达峰时间为13.70h,峰质量浓度为12.41 $\mu\text{g}/\text{mL}$,吸收半衰期为5.67h,消除半衰期为18.22h.袁科平等^[17]报道的磺胺甲噁唑在罗非鱼体内的药动学及组织浓度研究显示,(19±1)℃水温条件下,以100mg/kg剂量单次口腔灌药后磺胺甲噁唑在罗非鱼的血液中吸收相半衰期0.94h,达峰时间3.38h,达峰质量浓度为18.41 $\mu\text{g}/\text{mL}$.可见相同条件下,不同磺胺类药物在罗非鱼体内吸收和代谢不同.磺胺嘧啶吸收和消除慢于磺胺甲噁唑,推断这与药物特性有关.本研究中,23℃条件下磺胺嘧啶的达峰时间为12.22h,峰质量浓度为19.60 $\mu\text{g}/\text{mL}$,吸收半衰期为5.27h,消除半衰期为17.89h;林丽聪等^[32]报道的磺胺嘧啶在欧洲鳗鲡体内的药动学研究显示,在(25±1)℃水温条件下,以300mg/kg的单剂量给欧洲鳗鲡混饲口服磺胺嘧啶后,吸收半衰期为3.84h,消除半衰期为46.21h,达峰时间为15.76h,峰质量浓度为25.02mg/kg.由此可见,温度差异不大的条件下,给药磺胺嘧啶后,药物在鳗鲡中的吸收半衰期、消除半衰期都较在罗非鱼体内长.这与鱼

类种属不同有关.这说明磺胺类药物在不同鱼体内的代谢情况是不同的.因此,必须深入开展相关药物在不同鱼体的研究工作,以指导水产养殖合理用药,保证人体健康.

参考文献:

- [1] 陈杖榴. 兽医药理学. [M]. 3版. 北京:中国农业出版社,2009:266-270.
- [2] 杨先乐. 鱼类药理学[M]. 北京:中国农业出版社,2011:142-149.
- [3] 叶金明,杨显祥,姜增华,等. 国内渔药使用现状、问题及合理化建议[J]. 中国水产,2007(5):65-69.
- [4] 巢磊. 磺胺类药物在水产养殖中的应用[J]. 水利渔业,2002,22(3):50-51.
- [5] 方钲. 磺胺对甲氧嘧啶胶体金免疫层析快速检测试纸条的研制[D]. 扬州:扬州大学,2010.
- [6] 刘绯,李清. 选用抗菌抗生素类渔药的注意事项[J]. 中国水产,2008(11):69.
- [7] 蒋德阳,田淑琴,黄雅杰,等. 动物性药物残留对人体的危害及控制措施[J]. 四川畜牧兽医,2003,30(152):31-32.
- [8] 张娟. 磺胺二甲氧嘧啶钠在斑点叉尾鲷体内毒性及代谢的研究[D]. 武汉:华中农业大学,2010.
- [9] 强俊,徐跑,何杰,等. 温度与盐度对吉富品系尼罗罗非鱼仔鱼生长与存活的联合影响[J]. 中国水产科学,2011,18(6):1300-1308.
- [10] 汪文选. 不同温度下两种氟喹诺酮类药物在鲫鱼体内的药动学比较研究[D]. 哈尔滨:东北农业大学,2010.
- [11] HALLER M Y, MÜLLER S R, McARDELL C S, et al. Quantification of veterinary antibiotics (sulfonamides and trimethoprim) in animal manure by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. J Chromatogr A, 2002, 952(1/2):111-120.
- [12] DROY B F, TATE T, LECH J J. Influence of ormetoprim on the bioavailability, distribution, and pharmacokinetics of sulfadimethoxine in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. Comp Biochem Physiol C, 1989, 94(1):303-307.
- [13] KEVIN M. KLEINOW, WENDY L, et al. Pharmacokinetics, bioavailability, distribution, and metabolism of sulfadimethoxine in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. Can J Fish Aquat Sci, 1992, 49(5):1070-1077.
- [14] PARK E, LIGHTNER D, MILNER N, et al. Exploratory bioavailability and pharmacokinetics studies of sulfadimethoxine and ormetoprim in the penaeid shrimp, *penaeus vannamei* [J]. Aquaculture, 1995, 130(2/3):113-128.
- [15] GEHRING T A, RUSHING L G, CHORCHWELL M I, et al. HPLC determination of sulfadiazine residues in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) with confirmation by liquid chromatography with atmospheric pressure chemical Ionization mass spectrometry[J]. J Agric Food Chem, 1996, 44(10):3164-3169.
- [16] SAMUELSEN O B, ERVIK A, WENNEVIK V. Absorp-

- tion, tissue distribution, metabolism and excretion of ormetoprim and sulphadimethoxine in Atlantic salmon (*Salmo salar*) after intravenous and oral administration of Romet³⁰ [J]. *Xenobiotics*, 1995, 25(11): 1169-1180.
- [17] 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.
- [18] 孙玉增, 刘慧慧, 秦华伟, 等. 磺胺甲基异唑在大菱鲆体内的代谢动力学研究 [J]. *渔业科学进展*, 2009, 30(11): 42-44.
- [19] 任利强, 王茂剑, 宫向红, 等. 磺胺甲噁唑在黑鲟肌肉中药代动力学及残留研究 [J]. *海洋湖沼通报*, 2009(4): 143-145.
- [20] 范能全. 磺胺二甲嘧啶在鲫鱼体内的药代动力学研究 [J]. *重庆师范大学学报: 自然科学版*, 2010, 27(3): 23-26.
- [21] 贺艳辉, 张红燕, 龚贻翀, 等. 我国罗非鱼养殖品种及养殖发展分析 [J]. *水产养殖*, 2009(2): 12-13.
- [22] BAERT K, DE BAERE S, CROUBELS S, et al. Pharmacokinetics and oral bioavailability of sulfadiazine and trimethoprim in broiler chickens [J]. *Vet Res Commun*, 2003, 27: 301-309.
- [23] 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代动力学研究 [J]. *水生生物学报*, 2005, 29(2): 210-214.
- [24] 林茂, 陈郑强, 纪荣兴, 等. 不同温度下氟苯尼考在鳊鲃体内药代动力学比较 [J]. *上海海洋大学学报*, 2013, 22(2): 226-230.
- [25] 祝艳蕾. 不同温度下麻保沙星在鲫鱼体内药物动力学及残留研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2008.
- [26] 李晶. 不同温度下芬苯达唑及其代谢产物在鲫体内的药物动力学及残留研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2010.
- [27] 刘昌孝. 实用药物动力学 [M]. 北京: 中国科技出版社, 2003: 7-10.
- [28] BUSHBY S R. Sulfonamide and trimethoprim combinations [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 1980, 176(15): 1049-1053.
- [29] BATZIAS G, DELIS G, KOUTSOVITI-PAPADOPOULOU M. Bioavailability and pharmacokinetics of sulfadiazine, N4-acetyl sulfadiazine and trimethoprim following intravenous and intramuscular administration of a sulfadiazine/trimethoprim combination in sheep [J]. *Vete Res Commun*, 2005, 29(8): 699-712.
- [30] ABU-BASHA E A, GEHRING R, HANTASH T M, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of sulfadiazine and trimethoprim following intravenous, intramuscular and oral administration in ostriches (*Struthio camelus*) [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2009, 32(3): 258-263.
- [31] VAN DUIJKEREN E, ENSINK J M, MEIJER L A. Distribution of orally administered trimethoprim and sulfadiazine into noninfected subcutaneous tissue chambers in adult ponies [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2002, 25(4): 273-277.
- [32] 林丽聪, 樊海平, 廖碧钗, 等. 磺胺嘧啶在欧洲鳊鲃体内的药代动力学研究 [J]. *检验检疫学刊*, 2010, 20(4): 14-17.

【责任编辑 柴 焰】

(上接第12页)

- [5] DUNNING K R, ROBKER R L. Promoting lipid utilization with L-carnitine to improve oocyte quality [J]. *Anim Reprod Sci*, 2012, 134(1/2): 69-75.
- [6] 吴国权, 贾宝瑜, 李俊杰, 等. L-肉碱对猪卵母细胞体外成熟及孤雌激活早期胚胎发育能力的影响 [C] // 朱士恩, 冯建忠. 中国畜牧兽医学动物繁殖学分会第十五届学术研讨会论文集: 上册. 天津: 中国农业大学动物科技学院, 2010: 21-24.
- [7] 王玉萍, 谭训刚, 李翔太, 等. 肉碱的生理功能及其应用前景 [J]. *生物技术通讯*, 2000(1): 65-67.
- [8] WU Guoquan, JIA Baoyu, LI Junjie, et al. L-carnitine enhances oocyte maturation and development of parthenogenetic embryos in pigs [J]. *Theriogenology*, 2011, 76(5): 785-793.
- [9] LONERGAN P, RIZOS D, GUTIERREZ-ADAN A, et al. Oocyte and embryo quality: Effect of origin, culture conditions and gene expression patterns [J]. *Reprod Domest Anim*, 2003, 38(4): 259-267.
- [10] VAN SOOM A, BOERJAN M L, BOLS P E, et al. Timing of compaction and inner cell allocation in bovine embryos produced *in vivo* after superovulation [J]. *Biol Reprod*, 1997, 57(5): 1041-1049.
- [11] 吕志伟, 马云霞, 孙泽. 脂肪代谢的调节因素及运动对脂肪代谢的影响 [J]. *伊犁师范学院学报: 自然科学版*, 2010(1): 56-60.
- [12] HAEMMERLE G, ZIMMERMANN R, HAYN M, et al. Hormone-sensitive lipase deficiency in mice causes diglyceride accumulation in adipose tissue, muscle, and testis [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(7): 4806-4815.
- [13] ALI Y B, CARRIERE F, VERGER R, et al. Continuous monitoring of cholesterol oleate hydrolysis by hormone-sensitive lipase and other cholesterol esterases [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(5): 994-1000.
- [14] ZECHNER R, STRAUSS J G, HAEMMERLE G, et al. Lipolysis: Pathway under construction [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16(3): 333-340.
- [15] 李玉成. ATGL 在 Leptin 介导脂解过程中的表达调控及其机理研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2008.

【责任编辑 柴 焰】