

doi: 10.7541/2015.68

喹烯酮在草鱼体内生理药动模型的建立

胥宁^{1,2} 刘永涛^{1,2} 杨秋红¹ 艾晓辉^{1,2}

(1. 中国水产科学研究院长江水产研究所, 武汉 430223; 2. 淡水水产健康养殖湖北省协同创新中心, 武汉 430223)

摘要: 为了预测喹烯酮在草鱼体内药物残留, 建立其在草鱼体内生理药动学模型。通过搜集大量文献获得鱼的生理解剖参数, 采用已有的喹烯酮试验数据拟合得到药物特异性参数。基于 acslXtreme 生理药动学软件, 进行模型假设、血流图设计、质量平衡方程的建立和模型拟合。喹烯酮为小分子药物, 其分布服从血流限速型, 在肝脏代谢, 从肾脏消除。喹烯酮通过口服进入肠道, 然后经肝脏代谢进入血液循环, 因此设定 5 个房室, 即肝、肾、肌肉、肠和其他组织。经过一系列的计算和调试, 最终建立喹烯酮在草体内 5 室生理药动模型, 成功拟合连续饲喂药物 60d 之后的药物残留消除曲线, 其中肝脏中的预测结果比肾脏和肌肉高, 与实测数据一致。因此, 喹烯酮在鱼体内生理药动模型具有一定的应用价值, 将是药物残留检测的新亮点。

关键词: 喹烯酮; 草鱼; 生理药动学模型; 药物残留; 残留消除

中图分类号: S965.3 文献标识码: A 文章编号: 1000-3207(2015)03-0517-07

近些年来, 水产用药越来越广泛, 由药物残留引发的食品中毒和水产品出口受阻事件越来越多, 因此水产品中药物残留已经是社会关注的一个热点。传统的药物残留检测方法首先是鉴定水产动物体内的主要代谢产物, 确定残留标示物和靶组织, 然后经过残留消除试验进行仪器检测, 然后确定最大残留限量和休药期^[1, 2]。传统检测方法耗时长, 且需耗费大量的人力和物力。由于水产养殖动物种类繁多, 品种、生理、疾病和外部环境的改变对药物残留都具有比较大的影响, 因此传统方法已不能满足要求。生理药动学模型是基于动物生理解剖学、生物化学和药物代谢动力学等研究, 利用房室模块和每个房室的质量平衡方程描述化合物体内处置的数学模型^[3, 4]。由于 PBPK 模型能够实现不同品种、生理特性、给药方式等情况下外推, 因而此模型能够弥补残留分析方法的不足, 更好的应用于药物残留分析中, 具有很高的应用前景^[5, 6]。

喹烯酮是喹噁啉类二氧化合物的衍生物, 其化学名称为 3-甲基-2-苯乙炔酮基-喹噁啉-1,4-二氧化物, 是我国批准的国家一类新兽药, 允许作为饲料

添加剂在动物饲料中使用。喹烯酮抗菌作用优良, 是一种很好的抑菌剂, 并可以提高饲料转化率, 明显促进动物生长。毒理学结果也表明, 喹烯酮毒副作用小, 无三致作用, 应用前景良好^[7]。本文将建立喹烯酮在草鱼体内生理药动学模型, 为喹烯酮在水产动物体内药物残留预测和种间类推打下基础。

1 材料与方法

1.1 材料

本次模型的建立, 喹烯酮在草鱼体内药动学数据来自本实验室试验数据。药动学数据处理软件采用 3P97, 生理药动学模型的建立、计算和拟合采用软件 acslXtreme V1.4 (Aegis Technologies, 美国)。

1.2 方法

模型的假设 喹烯酮分子量不超过 400 D, 为小分子物质, 对于水产品药物残留我们关注的是可食性组织和重要器官的药物浓度, 因此建立的模型时不包括包含特殊生理屏障的器官, 因此可以假定它们在组织中分布的速度和程度主要取决于流经组织器官的血流量, 即服从血流限速型分布; 喹烯

收稿日期: 2014-06-23; 修订日期: 2014-11-24

基金项目: 中国水产科学研究院基本科研业务费专项课题(2014A09XK04)资助

作者简介: 胥宁(1982—), 男, 山东莱芜人; 博士; 主要从事水产药理与毒理研究。E-mail: xuning@yfi.ac.cn

通信作者: 艾晓辉, E-mail: aixh@yfi.ac.cn

酮从胃肠道吸收进入血液循环为一级速率过程; 喹烯酮在肝脏代谢, 从肾脏消除, 而且服从一级动力学过程。

模型血流图设计 血流图的设计重点关注肠道、肝脏、肾脏、肌肉和其他组织等四个房室, 然后由血液循环链接(图 1)。本模型建立喹烯酮(饲料添加药物, 添加量为 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$)连续给药 60d 之后生理药动学预测模型, 因此设定了连续口服给药模块。药物首先通过口服进入肠道, 通过肠道的代谢吸收之后, 进入肝脏, 然后进入血液循环。

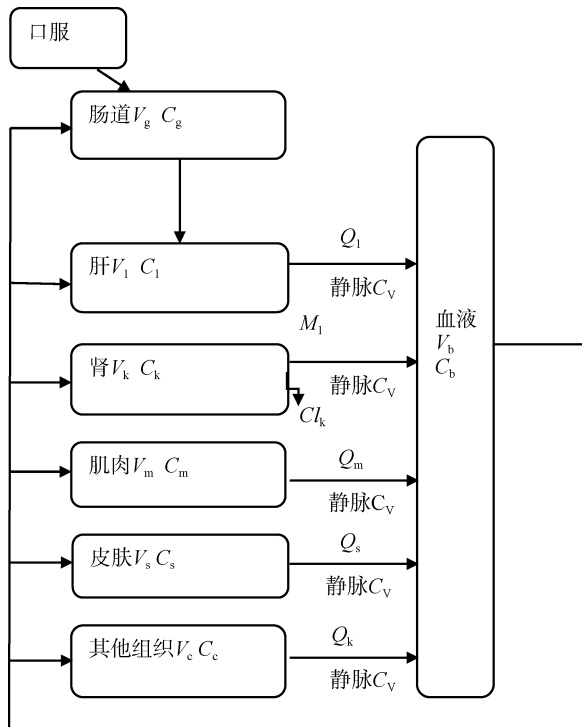


图 1 喹烯酮在草鱼的血流图

Fig. 1 The blood flow of quinocetone in grass carp

V_g 、 V_l 、 V_k 、 V_m 、 V_b 和 V_c 分别为肠道、肝、肾、肌肉、血液和其他组织的容积; C_g 、 C_l 、 C_k 、 C_m 、 C_b 和 C_c 分别为肠道、肝、肾、肌肉、血液和其他组织中药物浓度; Q_g 、 Q_l 、 Q_k 、 Q_m 、 Q_c 和 Q_t 分别为肠道、肝、肾、肌肉、其他组织的血流速率和心输出量; C_v 表示相对应的静脉血中药物浓度; M_1 表示肝脏的代谢率; Cl_k 表示肾脏的清除率

V_g 、 V_l 、 V_k 、 V_m 、 V_b and V_c were the volumes of intestine, liver, kidney, blood and other tissues respectively; C_g 、 C_l 、 C_k 、 C_m 、 C_b and C_c were the drug concentrations in the intestine, liver, kidney, blood and other tissues respectively; Q_g 、 Q_l 、 Q_k 、 Q_m and Q_c were the blood flow rate of the intestine, liver, kidney and other tissues respectively; Q_t was cardiac output; M_1 was liver metabolism rate; Cl_k was kidney clearance

生理解剖参数和药物特异性参数的获得 鱼器官容积、器官血流量、心输出量等生理解剖参数全部来自于发表文献。药物特异性参数, 如组织血

浆分配系数、肾清除率和消除速率常数通过药动学数据(表 1)拟合得到, 参考方法来自于文献[8, 9], 血浆蛋白结合率来自于文献[10]。

质量平衡方程的建立 肠道:

$$V_g \times \frac{dc_g}{dt} = amount + Q_g \times \left(C_b - \frac{C_g}{P_g} \right)$$

肝脏:

$$V_l \times \frac{dc_l}{dt} = Q_g \times \left(\frac{C_g}{P_g} \right) + Q_l \times C_b - (Q_g + Q_l) \times \left(\frac{C_l}{P_l} \right)$$

$$\text{肾脏: } V_k \times \frac{dc_k}{dt} = Q_k \times \left(C_b - \frac{C_k}{P_k} \right) - Cl_k \times C_k$$

$$\text{肌肉: } V_m \times \frac{dc_m}{dt} = Q_m \times \left(C_b - \frac{C_m}{P_m} \right)$$

$$\text{其他组织: } V_c \times \frac{dc_c}{dt} = Q_c \times \left(C_b - \frac{C_c}{P_c} \right)$$

$$\text{血液: } V_b \times \frac{dc_b}{dt} = Q_l \times \left(\frac{C_l}{P_l} \right) + Q_k \times \left(\frac{C_k}{P_k} \right) + Q_m \times$$

$$\left(\frac{C_m}{P_m} \right) + Q_c \times \left(\frac{C_c}{P_c} \right) - Q_t \times C_b$$

以上各式中, *amount* 表示通过口服进入肠道的药物量; Q_i 表示 *i* 器官的血流速率; P_i 表示 *i* 器官的组织血浆分配系数; C_i 表示 *i* 器官中的药物浓度; V_i 表示 *i* 器官的体积; Cl_k 表示肾清除率, 参考图 1 注释。

模型的建立与参数灵敏性分析 模型的建立:

在 acslXtreme 中, 建立好各个模块, 输入各个器官相应的参数, 建立符合质量平衡方程的模型。通过预测值与实测值比对, 预测值与实测值残差分析验证模型的准确性和特异性。

参数灵敏性分析: 灵敏性分析的目的是评价各个参数对模型预测结果的影响。基本原理为: 改变模型参数的值(Δx), 代入模型计算出模型预测结果的改变量 [$f(x \pm \Delta x)$]; 以预测结果的改变量除以模型参数值的改变量, 得到灵敏系数; 计算出的灵敏系数经过转换得到标准化的灵敏系数 (Normalized sensitivity coefficient, NSC), NSC 可被用于判断参数的灵敏性。

$$SC = F'(x) = \frac{f(x + \Delta x) - f(x)}{\Delta x} \quad (1)$$

$$NSC = \frac{SC * x}{f(x)} \quad (2)$$

公式(1)所示, x : 灵敏性分析的目标参数, Δx : 该参数

的改变量, $f(x)$: 模型的输出结果, $f(x \pm \Delta x)$: 模型预测结果的改变量。NSC 的计算如公式(2)所示, x 代表灵敏性分析的目标参数, $f(x)$ 代表模型的预测结果。灵敏性分析的具体运算通过专业模拟软件 ACSL xtreme 的优化模块(OptStat Module)来完成。

在本研究中, 当 $|NSC| < 0.1$ 时, 被认为该参数对模型影响较小, 当 $|NSC| > 0.1$ 时, 认为该参数灵敏, 对模型影响较大。

不确定分析 模型预测结果的不确定性通过蒙特卡洛分析来评估。基本思路是, 在设定的范围内随机抽取某个数值作为参数的初值, 然后带入模型运算求得一个预测结果, 如此反复多次运行之后

就能生成一个预测结果的集合, 这个集合与参数的分布相对应, 反应了由参数变异引起的预测结果的变异。蒙特卡洛分析考察的对象为灵敏性参数, 本研究评估了灵敏参数组织/血浆分配系数的变异性对模型预测结果的影响。

2 结果

2.1 生理参数

本文所用生理参数参考文献[12, 13] (表 2)。

2.2 药物特异性参数

药物特异性参数是通过本实验室已有的喹烯酮药动学数据拟合得到(表 3)。

表 1 草鱼单次口服 50 mg/kg 喹烯酮之后各个组织中药物浓度^[11]

Tab. 1 The concentration of quinocetone in various tissues of grass carp after a single oral administration with the dose of 50 mg/kg

时间 Time (h)	药物浓度 Drug concentration ($\mu\text{g}/\text{kg}$)			
	血浆 Plasma	肌肉 Muscle	肝脏 Liver	肾脏 Kidney
1	214.67 \pm 37.88	14.08 \pm 0.89	1489.47 \pm 368.76	774.63 \pm 278.57
2	116.53 \pm 23.74	22.97 \pm 0.41	1638.54 \pm 272.63	1271.19 \pm 356.21
4	109.62 \pm 13.98	23.76 \pm 2.46	1239.61 \pm 343.85	929.48 \pm 147.82
6	99.70 \pm 14.80	11.15 \pm 2.10	954.57 \pm 395.61	769.34 \pm 251.81
8	82.35 \pm 11.72	9.70 \pm 4.80	749.38 \pm 267.25	608.51 \pm 134.78
10	70.80 \pm 9.37	7.85 \pm 2.88	487.68 \pm 129.66	474.32 \pm 108.95
12	49.37 \pm 4.04	7.40 \pm 1.75	425.83 \pm 85.37	394.49 \pm 136.51
24	48.26 \pm 5.36	6.03 \pm 3.63	132.62 \pm 59.84	185.87 \pm 22.44
48	34.07 \pm 3.61	3.10 \pm 0.54	57.81 \pm 24.65	81.45 \pm 34.89
72	30.94 \pm 2.35	1.45 \pm 0.35	36.84 \pm 19.34	73.69 \pm 28.43
96	ND	2.63 \pm 0.83	10.10 \pm 4.18	59.69 \pm 13.54
120	ND	2.39 \pm 0.49	8.59 \pm 3.74	48.07 \pm 16.71
144	ND	ND	8.81 \pm 4.36	35.82 \pm 10.57
168	ND	ND	2.16 \pm 1.03	17.88 \pm 4.45
192	ND	ND	ND	5.58 \pm 1.32

ND: Not detected

表 2 鱼类相关生理参数

Tab. 2 Physiological parameters of fish

组织 Tissue	组织重量(占体重的百分比%) Tissues weight (%)	器官血流量(占心输出量的百分比%) Blood flow of organs (%)
鳃 Gills	3.9	100
肝 Liver	1.16	18.14
肾 Kidney	0.8	10.23
肌肉 Muscle	46.5	39.77
其余组织 Carcass	31.11	31.86
肠 Intestine	8.52	15.39
静脉血 Venous blood	1.40	—
动脉血 Arterial blood	2.71	—

注: — 不可估计

Note: — Not Estimation

表 3 喹烯酮在草鱼体内特异性参数
Tab. 3 Specific parameters of quinocetone in grass carp

组织 Tissue	组织血浆分配系数 Tissue/plasma partition coefficients	清除率 Clearance [L/(h·kg)]	消除速率常数 Elimination rate constant (1/h)
肌肉 Muscle	0.148	—	0.0145
肝 Liver	5.505	0.156	0.0312
肾 Kidney	6.334	0.135	0.0387

注: —不可估计

Note: — Not Estimation

2.3 模型拟合

本模型运用数学和统计学的方法成功拟合了喹烯酮(给药方式为: 饲料添加连续饲喂 60d)在草鱼肠道、肝脏、肾脏和其他组织中残留消除曲线。肠道中药物浓度最高预测值为 19 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 肌肉和肾脏为 24 和 27 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 肝脏为 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。比较 4 种组织, 肠道最低, 肌肉和肾脏相当, 肝脏最高, 这与文献报道的其他动物组织浓度趋势一致^[14]。在本次研究中, 所得到的预测结果与实测结果(表 4)也进行了比对, 喹烯酮在饲料添加连续饲喂 60d 之后, 喹烯酮在草鱼体内实测浓度迅速降低, 在停药 72h 之后, 肌肉中的浓度已经在 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下; 216h 之后, 浓度已经不足 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 与预测趋势相符。

表 4 通过饲料添加 75 mg/kg 喹烯酮连续饲喂 60d 后草鱼肌肉中药物浓度^[15]

Tab. 4 The concentrations of quinocetone in muscle of grass carp after feeding with 75 mg/kg quinocetone for 60 consecutive days

时间 Time (h)	肌肉 Muscle ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
24	1.64±0.32
36	1.29±1.44
48	1.20±1.08
72	0.82±0.069
96	0.47±0.30
120	1.13±1.18
168	0.28±0.13
216	0.14±0.020
264	<0.1
360	<0.1

在本次研究中, 对预测值和实测值进行了残差分析。如果残差值均偏向于 x 轴上侧, 表明该模型低估了喹烯酮在组织中的浓度; 如果残差值均偏向于 x 轴下侧, 表明该模型高估了喹烯酮在组织中的浓度; 如果残差值均匀的分布于 x 轴两侧, 表明该模型很好的预测了喹烯酮在组织中的浓度。实测值只有肌肉测定的结果, 所以对肌肉中的喹烯酮浓度

进行了残差分析。图 2 表明, 残差值均匀的分布于 x 轴两侧, 表明模型很好的预测了喹烯酮在组织中的浓度。

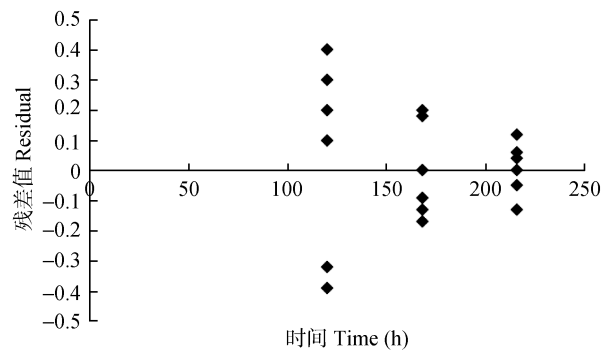


图 2 肌肉中喹烯酮预测浓度与实测值标准残差图

Fig. 2 Plots of the predicted concentration and the observed concentration of quinocetone in the muscles

为了进一步对模型预测效果进行评价, 本研究对模型预测值与实验测定的残留数据进行了相关性分析。通过计算, 对于喹烯酮在肌肉中的动态变化, 模型预测值与实验测定值的相关系数为 0.9468。相关性分析结果表明, 喹烯酮在肌肉中模型预测值和实验测定值之间相关性良好, 模型较准确的预测了喹烯酮在肌肉中的残留消除。

2.4 灵敏性分析

通过灵敏性分析发现, 以肝脏房室为例, 生物利用度、肝脏-血浆分配系数、肾清除率以及一些生理参数($|NSC| > 0.1$)对肝脏中的药物浓度影响较大。与肝脏中喹烯酮的浓度变化成正相关的参数有生物利用度、肝脏/血浆分配系数和肌肉容积, 即肝脏中药物浓度随三个参数值的增大而增大。与肝脏中喹烯酮的浓度变化成负相关的参数有肾清除率、胃排空率、吸收速率常数、肝脏血流量、肾脏血流量、肌肉血流量, 即肝脏中药物浓度随这些参数值的增大而减小。喹烯酮在其他组织房室中的灵敏参数与肝脏中的结果一致。

2.5 蒙特卡洛分析

图 3 表示组织/血浆分配系数在指定的范围内随机取值, 代入模型运算 1000 次后得到的喹烯酮在肌肉组织中残留水平的可能分布范围及频数。经过比较, 大部分实测数值都落在其范围内, 表明模型具有一定的预测群体动物中喹烯酮残留的能力。

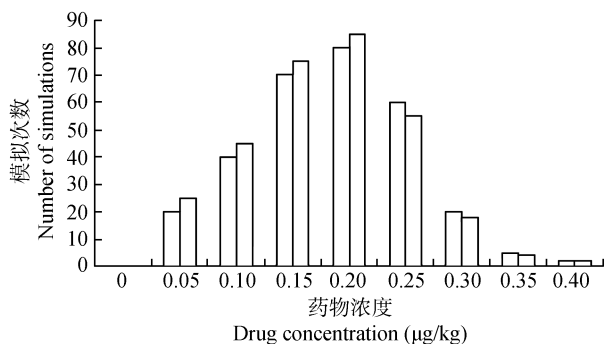


图 3 组织/血浆分配系数对肌肉中药物浓度的不确定分析

Fig. 3 Monte Carlo simulations of tissue/plasma partition coefficients of quinocetone in the muscles

3 讨论

3.1 药动生理模型的优势

传统药代动力学存在的问题: 动力学房室高度简化, 生理学数据缺乏, 种间类推时会受限; 无法清晰地给出药物在靶组织和其他组织中的浓度时间关系; 不能反映生理变化对药物在机体内吸收、分布、代谢及排泄的影响。与传统药动学房室模型相比, 生理模型可以减少繁杂的重复性试验, 降低大量的经费。生理模型可以描述由于环境或病理因素引发参数的改变, 准确模拟药物在不同情况下各器官中的变化, 更好地指导临床合理用药; 预测可食性组织中的药物残留量、残留消除规律及休药期, 为食品动物药物残留的风险评估提供科学依据; 预测备选新药在机体内的药时曲线, 简化新药筛选程序, 降低新药研发风险^[16]。在水产动物的药物残留检测中, 涉及的药物和动物种类繁多。生理药动学模型所具有种属间、化合物间、组织间和不同暴露方式间外推的能力, 将发挥巨大的作用。

3.2 生理参数和药物特异性参数

生理药动学模型的建立, 是基于具有详细的生理解剖参数、药物特异性参数和已有的药动学数据。通过目前的研究发现, 鱼类的生理解剖参数不够丰富, 我国鱼类的生参数的研究更是匮乏。有文献报道由其他鱼类的生理参数, 代替我国鱼类的生理参

数。Yang 等^[17]曾经采用虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)的生理参数代替鲫(*Carassius auratus*)的生理参数, 获得了氟苯尼考不同给药方式的类推。刘宇^[6]从猪(*Landrace*)的参数外推到鱼, 也实现了呋喃唑酮的残留预测。这种方法虽然具有一定的局限性, 如果在不同种类的鱼之间进行类推, 可能生理参数的差异的重要性就显现出来了。另外鱼类的代谢资料缺乏, 许多药物在鱼类体内的代谢仍不完善, 有些药物代谢物和主要代谢物不明确; 有些药物其代谢部位和代谢途径已经十分清楚, 但由于缺乏足够的药物特异性参数, 也难以建立模型。因此, 关于我国鱼类的生理参数和药物代谢, 很有必要进行深入研究。

3.3 喹烯酮生理药动学模型的建立

在模型的假设中, 设定了 5 个器官模块, 通过各个参数的代入拟合, 对喹烯酮的残留消除成功拟合。目前, 通过生理药动模型预测药物残留的文献较少, 仅见在少数动物体进行研究。Burr 等^[18]建立了三聚氰胺在猪体内生理药动学模型, 预测可食性组织中的休药期, 其建立的是三房室模型, 包括肝脏、肾脏和其他组织。药物是通过口服进入小肠, 然后进入肝脏。Burr 等^[19]也建立了磺胺二甲嘧啶在猪体生理药动学模型, 成功预测了在各个组织中的残留, 其中包括 5 个房室, 肝、肾、肌肉、脂肪和其他组织。Cortright 等^[20]建立的咪达唑仑在禽类体内生理药动学模型包括 5 个房室, 肝、肾、肌肉、脂肪和其他组织。Law 等^[21, 22]建立了两个关于土霉素在鲑(*Oncorhynchus tshawytscha*)体内的生理药动学模型, 模型主要房室包括肝、肾、鳃、肌肉和其他组织, 通过模型的建立预测了在各个组织中的休药期。Yang 等^[17]通过生理药动学模型的建立, 成功完成了氟苯尼考对鲫口服和肌注不同给药方式的类推, 其中有 6 个房室, 包括鳃、肝、肾、肠、肌肉和其他组织。通过已有的研究发现, 利用生理药动学模型预测药物在动物组织中的残留, 只要包括主要的代谢器官、消除器官和可食性组织即可满足要求。

在灵敏性分析中发现, 心输出量和消除率对药物体内的过程影响比分配系数的影响更为显著, 这可能是因为前两者同时影响药物的分布和消除, 而后者仅影响其中的某一方面, 这也可能是血流限速型药物的特点。

本次研究通过预测值与实测值的残差分析和对比, 蒙特卡洛不确定分析, 对模型进行评价, 成功

建立喹烯酮在草鱼体内 5 室生理药动学模型。本模型能够对喹烯酮在草鱼体内的残留消除, 较好地进行拟合和预测, 在下一步的研究中我们将对模型的种内和种间外推进行详细的研究。

参考文献:

- [1] Ruan J M, Hu K, Yang X L, *et al.* Blood-brain barrier permeability of DIF and its elimination comparative study between brain and peripheral tissues in *Carassius auratus gibelio* [J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2014, **38**(2): 272—278 [阮记明, 胡鲲, 杨先乐, 等. 双氟沙星对异育银鲫血脑屏障渗透性及消除规律. 水生生物学报, 2014, **38**(2): 272—278]
- [2] Zhang Y Z, Xu X L, Zhang H Q, *et al.* Simultaneous determination of twenty one sulfonamide residues in *Trionyx sinensis* by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2008, **32**(5): 669—679 [张永正, 徐晓琳, 张海琪, 等. HPLCMS/MS 法检测中华鳖中磺胺类药物残留. 水生生物学报, 2008, **32**(5): 669—679]
- [3] Luo X Y, Cai F Q, Yuan L G, *et al.* Rheogram of physiologically based pharmacokinetic model of ciprofloxacin in rats *in vivo* [J]. *Scientia Agricultura Sinica*, 2010, **43**(18): 3857—3861 [罗显阳, 蔡芳琴, 远立国, 等. 环丙沙星在大鼠体内的生理药动学模型的血流图设计. 中国农业科学, 2010, **43**(18): 3857—3861]
- [4] Ding H Z, Zeng Z L. Physiologic-based pharmacokinetic model and its application in veterinary pharmacology [J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2007, **28**(9): 55—59 [丁焕中, 曾振灵. 生理药动学模型及其在兽医药理学研究中的应用. 动物医学进展, 2007, **28**(9): 55—59]
- [5] Yang B. Physiologically based pharmacokinetic model for the prediction of olaquinox residues in porcine edible tissues [D]. Thesis for Doctor of Science. Huazhong Agricultural University, Wuhan. 2010 [杨波. 喹乙醇在猪可食性组织中残留的生理药动学模拟研究. 博士学位论文, 华中农业大学, 武汉. 2010]
- [6] Liu Y. Physiologically based pharmacokinetic model for furazolidone in pigs [D]. Thesis for Doctor of Science. Huazhong Agricultural University, Wuhan. 2010 [刘宇. 呋喃唑酮在猪体内生理药动学模型研究. 博士学位论文, 华中农业大学, 武汉. 2010]
- [7] Jin X, Chen Q, Tang S S, *et al.* Investigation of quinocetone induced genotoxicity in HepG2 cells using the comet assay, cytokinesis block micronucleus test and RAPD analysis [J]. *Toxicology in Vitro*, 2009, **23**(7): 1209—1214
- [8] Gallo J M, Lam F C, Perrier D G. Area method for the estimation of partition coefficients for physiological pharmacokinetic models [J]. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1987, **15**(3): 271—280
- [9] Craigmill A L. A physiologically based pharmacokinetic model for oxytetracycline residues in sheep [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2003, **26**(1): 55—63
- [10] Zhao F, Liu Y T, Xu N, *et al.* Determination of protein binding of quinocetone with grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*) plasma [J]. *Fresh Fisheries*, 2014, **44**(2): 71—76 [赵凤, 刘永涛, 胥宁, 等. 喹烯酮在草鱼血浆中蛋白结合率的测定. 淡水渔业, 2014, **44**(2): 71—76]
- [11] Liu Y T, Ai X H, Wang F H, *et al.* Comparative pharmacokinetics and tissue distribution of quinocetone in crucian carp (*Carassius auratus*), common carp (*Cyprinus carpio* L.), and grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) following the same experimental conditions [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2014, doi: 10.1111/jvp. 12195 (Epub ahead of print)
- [12] Law F C P, Abedini S, Kennedy C J. A biologically based toxicokinetic model for pyrene in rainbow trout [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1991, **110**(3): 390—402
- [13] Abbas R, Hayton W. A physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic model for paraoxon in rainbow trout [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1997, **145**(1): 192—201
- [14] Li J Y, Li J S, Zhao R C, *et al.* Study on residues of quinocetone in edible chicken tissues [J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2008, **29**(4): 34—37 [李剑勇, 李金善, 赵荣材, 等. 喹烯酮在鸡食用组织中的残留研究. 动物医学进展, 2008, **29**(4): 34—37]
- [15] Ai X H, Liu Y T, Xu N, *et al.* The study of establishment and application for the physiological based pharmacokinetic model of quinocetone in grass carp [A]. *Report of Fundamental Research of Chinese Academy of Fishery Sciences*, 2014, **1**(1): 1—10. [艾晓辉, 刘永涛, 胥宁, 等. 喹烯酮在草鱼体内生理模型的建立与应用研究. 中国水产科学研究院基本科研业务费报告, 2014, **1**(1): 1—10]
- [16] Bao J, Luo X Y, Zhu L X, *et al.* Physiological compartment model of oxytetracycline in chicken [J]. *China Poultry*, 2010, **32**(22): 25—27 [鲍杰, 罗显阳, 朱理想, 等. 土霉素在鸡体内的生理房室模型研究. 中国家禽, 2010, **32**(22): 25—27]
- [17] Yang F, Sun N, Sun Y X, *et al.* A physiologically based pharmacokinetics model for florfenicol in crucian carp and oral-to-intramuscular extrapolation [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2013, **36**(2): 192—200
- [18] Buur J L, Baynes R E, Riviere J E. Estimating meat withdrawal times in pigs exposed to melamine contaminated feed using a physiologically based pharmacokinetic model [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2008, **51**(3): 324—331
- [19] Buur J, Baynes R, Smith G, *et al.* Use of probabilistic modeling within a physiologically based pharmacokinetic model to predict sulfamethazine residue withdrawal times in edible tissues in swine [J]. *Antimicrobial Agents and*

- Chemotherapy*, 2006, **50**(7): 2344—2351
- [20] Cortright K A, Wetzlich S E, Graigmill A L. A PBPK model for midazolam in four avian species [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2009, **32**(6): 552—565
- [21] Smith D J, Gingerich W H, Beconi-Barker M G. Xenobiotics in Fish [A]. In: Law F C P (Eds.), A physiologically based pharmacokinetic model of oxytetracycline for salmonids [C]. New York: Kluwer Academic. 1992, 33—43
- [22] Smith D J, Gingerich W H, Beconi-Barker M G. Xenobiotics in Fish [A]. In: Law F C P (Eds.), A physiologically based pharmacokinetic model for predicting the withdrawal period of oxytetracycline in cultured Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) [C]. New York: Kluwer Academic. 1999, 105—121

THE ESTABLISHMENT OF THE PHYSIOLOGICAL BASED PHARMACOKINETIC MODEL FOR QUINOCETONE IN GRASS CARP (*CTENOPHARYNGODON IDELLUS*)

XU Ning^{1,2}, LIU Yong-Tao^{1,2}, YANG Qiu-Hong¹ and AI Xiao-Hui^{1,2}

(1. Yangtze River Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Wuhan 430223, China;

2. Hubei Freshwater Aquaculture Collaborative Innovation Center, Wuhan 430223, China)

Abstract: An effective physiological-based pharmacokinetic (PB-PK) model can be used to analogize and extrapolate the *in vivo* drug concentrations in different administrations and environments, as well as in different species of animals, hence it has become more and more popular in the drug residual prediction in aquatic animals. In order to predict drug residues of quinocetone in grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*), we established the PB-PK model of quinocetone in this study. We obtained the physiological and anatomical parameters of fish from literatures, and estimated the drug-specific parameters of quinocetone by fitting the existing data. We used the physiological pharmacokinetic software, asclXtreme, to make the model assumptions, to design the blood flow chart, to generate the mass balance equations and to complete the model fitting. Quinocetone was a small molecule drug, and its *in vivo* disposition was blood flow-limited. It was metabolized by the liver and excreted by the kidney. Quinocetone entered the intestine through oral administration and participated in the blood circulation after the metabolism in the liver. Therefore, five rooms were set including the liver, the kidney, the muscles, the intestine and the carcass. We established the 5-room PB-PK model of quinocetone after massive calculation and debugging. We successfully fitted the residual depletion curve after 60 consecutive days of feeding. The predicted results demonstrated that the drug concentration in the liver was higher than that in the kidney and the muscles, which was consistent with the experimental data. Our PB-PK model of quinocetone in grass carp could be an innovative tool for the test of drug residues.

Key words: Quinocetone; *Ctenopharyngodon idellus*; PB-PK Model; Drug residues; Residual depletion