

恩诺沙星在养殖大菱鲆体内的残留及消除规律

李娜^{1,2} 李健^{2*} 王群²

(¹上海海洋大学生命科学与技术学院, 200090)

(²农业部海洋渔业资源可持续利用重点开放实验室 中国水产科学研究院黄海水产研究所, 青岛 266071)

摘要 在11~12℃水温条件下, 对大菱鲆 *Scophthalmus maximus* 连续口服恩诺沙星7 d后肌肉、血清和肝脏组织中该药物及其代谢产物环丙沙星的残留及消除规律进行了研究。大菱鲆肌肉、血清和肝脏中残留的恩诺沙星药物用二氯甲烷提取, 在不同的时间点利用反相高效液相色谱荧光检测法检测药物浓度, 最低检测限为0.01 μg/ml, 平均回收率为75%~87%。研究表明, 恩诺沙星按一级动力学过程从体内消除, 在3种组织中消除速率不同, 在肌肉、血清和肝脏中的消除曲线方程分别为 $C=1.560e^{-0.0310t}$ 、 $C=1.147e^{-0.0189t}$ 和 $C=0.920e^{-0.0271t}$; 恩诺沙星在3种组织中的消除半衰期较长, 分别为22.53、36.67和25.57 d。在给药后的第94天, 肌肉组织中的恩诺沙星浓度持续保持0.168 μg/g, 尽管NY5070-2002无公害水产食品中恩诺沙星和环丙沙星的残留限量MRL(Maximum residue limit)要求为0.05 μg/g, 但本试验数据提示, 大菱鲆肌肉组织中残留的恩诺沙星和环丙沙星超过了标准, 建议合理的休药期应不少于120 d。

关键词 恩诺沙星 大菱鲆 消除

中图分类号 S948; S965.3 **文献标识码** A **文章编号** 1000-7075(2009)02-0026-08

The residue of Enrofloxacin and its elimination in cultivated *Scophthalmus maximus*

LI Na^{1,2} LI Jian^{2*} WANG Qun²

(¹College of Aqua-life Science and Technology, Shanghai Ocean University, 200090)

(² Key Laboratory for Sustainable Utilization of Marine Fisheries Resource, Ministry of Agriculture, Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071)

ABSTRACT Turbots *Scophthalmus maximus* (BW 300~400 g) were kept in experimental tanks with aerated seawater at temperatures of 11~12℃. The fish were fed enrofloxacin (EF) medicated feed at a EF dosage of 30 mg/kg BW. per day for 7 consecutive days. Serum, muscle and liver tissues were taken from five turbot at days 1, 2, 4, 8, 12, 16, 22, 28, 36, 44, 54, 64, 74, 84, 94 after the last oral administration of EF. The three tissues were tested by high performance liquid chromatography (HPLC) with fluorescence detection, the minimum detection limit was 0.01 μg/ml, average recovery was 75~87%. The results showed that elimina-

国家公益性农业行业科研专项(nyhyzx07-046)资助

* 通讯作者。E-mail: lijian@ysfri.ac.cn

收稿日期: 2008-04-14; 接受日期: 2008-06-06

作者简介: 李娜(1982-), 女, 硕士研究生, 主要从事渔用药物残留分析。E-mail: dahailina@163.com, Tel: 13864885871

tion of EF complied with the first-order kinetics, and the equations of elimination curve of enrofloxacin in muscle, liver, serum were $C = 1.560e^{-0.0310t}$, $C = 1.147e^{-0.0189t}$ and $C = 0.920e^{-0.0271t}$, respectively. The elimination half-lives ($T_{1/2 \text{ elim } \beta}$) were 22.53, 36.67, 25.57 d, respectively. It is suggested that a withdrawal time of more than 120 d at temperatures of 11~12 °C is appropriate for the elimination of enrofloxacin and ciprofloxacin in turbot.

KEY WORDS Enrofloxacin *Scophthalmus maximus* Elimination

大菱鲆 *Scophthalmus maximus* (Linnaeus) 俗称多宝鱼, 原产于欧洲, 是重要的海水养殖鱼类之一, 其饵料系数低, 生长速度快, 耐低氧, 非常适合高密度工厂化养殖。恩诺沙星 (Enrofloxacin, EF) 又名乙基环丙氟哌酸、乙基环丙沙星, 化学名称为: 1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-7-(4-乙基-1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸, 分子式为 $C_{19}H_{22}FN_3O_3$, 分子结构式见图 1。属第 3 代喹诺酮类药物, 具有抗菌谱广、抗菌力强、作用迅速、体内分布广泛、与其他抗菌药之间无交叉耐药性及敏感微生物的最小抑菌浓度 MIC 较低等特点, 作为动物专用抗菌药物广泛应用于畜牧和水产养殖业。但在使用过程中, 由于缺乏相应的理论指导, 忽略养殖环境恶化和药物滥用问题, 使其毒副作用逐渐显现, 加上人们对食品安全意识的不断加强, 其药物及代谢产物环丙沙星 (Ciprofloxacin, CIP) 残留问题已引起了国内外的普遍重视。目前国内外已报道了恩诺沙星在养殖鱼类如虹鳟 *Oncorhynchus mykiss*、大西洋鲑 *Salmo salar*、鳗鲡 *Anguilla japonica*、鲈鱼 *Dicentrarchus labrax*、眼斑石首鱼 *Sciaenops ocellatus* 和鲤 *Cyprinus carpio* 等体内的残留情况, 有关恩诺沙星在养殖大菱鲆体内的残留及消除规律研究尚未见报道。本试验主要研究多次口服后, 恩诺沙星在大菱鲆体内的残留和消除特点, 据此确定合理的休药期, 为渔药残留监控和食品安全提供科学依据。

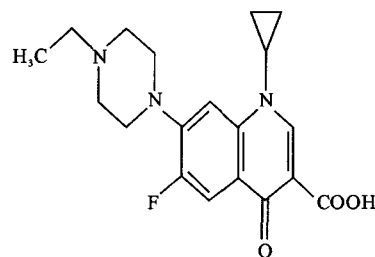


图 1 EF 的分子结构式

Fig. 1 Chemical structure of enrofloxacin

过程中, 由于缺乏相应的理论指导, 忽略养殖环境恶化和药物滥用问题, 使其毒副作用逐渐显现, 加上人们对食品安全意识的不断加强, 其药物及代谢产物环丙沙星 (Ciprofloxacin, CIP) 残留问题已引起了国内外的普遍重视。目前国内外已报道了恩诺沙星在养殖鱼类如虹鳟 *Oncorhynchus mykiss*、大西洋鲑 *Salmo salar*、鳗鲡 *Anguilla japonica*、鲈鱼 *Dicentrarchus labrax*、眼斑石首鱼 *Sciaenops ocellatus* 和鲤 *Cyprinus carpio* 等体内的残留情况, 有关恩诺沙星在养殖大菱鲆体内的残留及消除规律研究尚未见报道。本试验主要研究多次口服后, 恩诺沙星在大菱鲆体内的残留和消除特点, 据此确定合理的休药期, 为渔药残留监控和食品安全提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 试验鱼和养殖条件

试验用大菱鲆购自山东海阳市海珍品养殖场, 体重 350 ± 50 g, 饲养水温 11~12 °C、连续充气。

1.2 试验仪器与试剂

1.2.1 仪器

Agilent-1100 型高效液相色谱仪; G1321A 荧光检测器; 液相色谱专用微量注射器 50 μ l; PA/SA 精密电子天平; Centrifuge 5804 R Eppendorf AG 高速台式离心机; XW-80A 漩涡振荡器; KL512 型氮吹仪及其配套 KL512 型数控恒温水浴; XHF-1 高速分散器; SZ-93 自动双重纯水蒸馏器; 0.22 μ m 滤膜。

1.2.2 试剂与溶液

乙腈 (色谱纯); 甲醇 (色谱纯); 磷酸 (分析纯); 三乙胺 (分析纯); 二氯甲烷 (分析纯); 正己烷 (分析纯); 恩诺沙星标准品 (SIGMA 公司, 含量 $\geq 99.9\%$); 环丙沙星标准品 (SIGMA 公司, 含量大于 99.9%); 盐酸恩诺沙星原粉 (浙江国邦兽药有限公司生产, 含量 $\geq 98.5\%$); 恩诺沙星和环丙沙星标准品质量浓度为 100 μ g/ml。

1.3 方法

1.3.1 饲养试验和样品采集

试验鱼需预先投喂含 2% 恩诺沙星的药饵, 投喂量为鱼体重的 1.5%, 每日投喂两次, 早晚各 1 次。即按 30 mg/kg 鱼体重的剂量连续投喂 7 d, 然后投喂无恩诺沙星药物的一般饵料。在最后一次投喂药饵的第 1、2、

4、8、12、16、22、28、36、44、54、64、74、84 和 94 天,各采集大菱鲂的血清 3 ml、肌肉约 10 g 和全部肝脏,置于一 20 °C 冰箱中备用。空白样品,经确认无恩诺沙星和环丙沙星药物残留。

1.3.2 色谱条件

柱子条件:色谱柱 Agilent TC-C18, 4.6 mm×250 mm(i. d.), 5 μm; 流动相:0.01 mol/L 的磷酸溶液(三乙胺调 pH=3.0):乙腈=80:20(v/v); 流速:1.0 ml/min; 荧光检测器:激发波长 280 nm, 发射波长 450 nm; 柱温:35 °C; 进样量:20 μl。

1.3.3 样品处理

用高效液相色谱法对所取的组织样品进行测定:称取(2±0.05) g 肌肉组织样品或(1±0.01) g 肝脏组织样品,置 30 ml 塑料离心管中,加入 4 ml 的二氯甲烷,12 000 r/min 匀浆 10 s,再用 4 ml 的二氯甲烷清洗刀头,合并两次提取液后振荡 2~3 min,静止 15 min 后,5 000 r/min 离心 10 min。取下层液体,备用。残渣用 4 ml 的二氯甲烷重新提取 1 次,合并两次下层液体,在 40 °C 恒温水浴条件下氮气吹干。残留物用 1 ml 流动相溶解,振荡后加入 1 ml 正己烷,取下层液体过 0.22 μm 滤膜后,用高效液相色谱检测,记录峰面积,根据标准工作曲线计算得恩诺沙星含量。取(1±0.01) ml 的血清样品,加入 2 ml 的二氯甲烷,血清样品的处理同肌肉组织样品的处理方法。

1.3.4 标准工作曲线的制备

将配制的浓度为 10.00、5.00、2.00、1.00、0.50、0.10、0.05 和 0.01 μg/ml 恩诺沙星和环丙沙星的标准溶液,依次从低浓度到高浓度在 1.3.2 条件下直接进行 HPLC 测定。再将此浓度梯度的溶液 1 ml 分别加入 3 种空白组织中,按 1.3.3 处理后进行测定,以峰面积为纵坐标,浓度为横坐标做标准曲线,分别求出 3 种组织各自的回归方程和相关系数。

1.3.5 回收率的测定

实验分两组,一组精密吸取 0.2、0.5 和 1.0 μg/ml 3 个水平的恩诺沙星和环丙沙星标准工作液各 1 ml,分别加入肌肉、肝脏和血清 3 种空白组织,每个样品有两个重复,测定后取平均值。另一组为标准溶液。按样品处理方法处理后进行 HPLC 测定,按照公式进行计算绝对回收率:

$$\text{回收率}(\%) = (\text{处理前加入标准液样品的测定值} / \text{标准溶液的测定值}) \times 100\%$$

1.3.6 方法精密度

取不同浓度(0.05、0.10、0.20、0.50 和 1.00 μg/ml)恩诺沙星标准液,加入 3 种空白组织中,按样品处理方法处理,制得的各浓度样品于 1 d 内分别重复进样 5 次和连续进样 5 d 测定,计算各浓度水平响应值峰面积的变异系数(C. V)和总平均变异系数(ΣC. V),以此衡量定量方法的精密度。

2 结果与分析

2.1 恩诺沙星和环丙沙星药物的分离与检测

图 2 为恩诺沙星和环丙沙星在标准溶液中的分离色谱图,可见两种药物在上述 HPLC 条件下的最低检测线达到了 0.01 μg/ml。

2.2 恩诺沙星和环丙沙星的标准工作曲线

根据 1.3.4 所述条件,绘制标准工作曲线如图 3。恩诺沙星和环丙沙星标准曲线在 0.01~10.00 μg/ml 范围内线性关系良好。峰面积与标准溶液的浓度之间存在极显著的直线回归关系($P < 0.01$)。加入 3 种组织中的标准溶液经处理后所得数据整理得出各自的回归方程和相关系数 r 见表 1 和表 2。

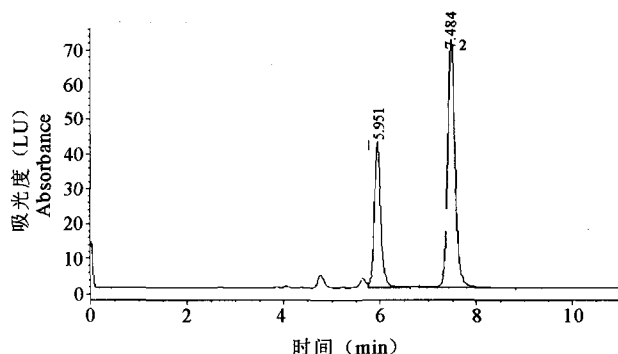


图 2 EF 和 CIP 在浓度为 2 μg/ml 的标准溶液中的分离色谱
Fig. 2 HPLC Chromatogram showing the separation of EF and CIP in the 2 μg/ml standard solution

2.3 回收率

根据 1.3.5 的方法,测定后经计算得结果见表 3。恩诺沙星在血清 0.2 和 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 浓度的回收率高于 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 浓度的回收率,肝脏的平均回收率大于血清和肌肉的平均回收率。此方法检测恩诺沙星的回收率在 75.39%~87.41%之间。环丙沙星在各组织中的回收率略低于恩诺沙星,平均回收率在 73.06%~79.77%之间。

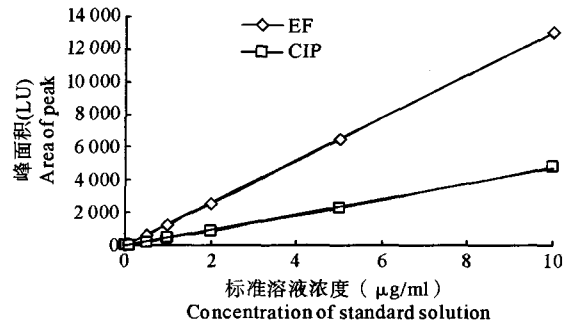


图 3 EF 和 CIP 的标准工作曲线
Fig. 3 Standard curves of EF and CIP

表 1 EF 在各组织中的标准曲线方程及相关系数

Table 1 Regression equations and correlation coefficients of EF in three tissues

组织 Tissue	回归方程 $Y=A+Bx$ Regression equation	相关系数 R Correlation	回归直线的精确度 Precision
标准溶液 Standard solution	$Y=672.06x-4.7865$	1.0000	13.41
肌肉 Muscle	$Y=402.46x+91.229$	0.9967	20.89
肝脏 Liver	$Y=557.46x+1.0898$	0.9971	20.11
血清 Serum	$Y=89.178x+7.7841$	0.9990	2.53

注:Y 为峰面积;X 为浓度

表 2 CIP 在各组织中的标准曲线方程及相关系数

Table 2 Regression equations and correlation coefficients of CIP in three tissues

组织 Tissue	回归方程 $Y=A+Bx$ Regression equation	相关系数 R Correlation	回归直线的精确度 Precision
标准溶液 Standard solution	$Y=349.96x-7.7942$	1.0000	7.26
肌肉 Muscle	$Y=66.408x+13.052$	1.0000	0.13
肝脏 Liver	$Y=173.63x+3.7082$	1.0000	0.53
血清 Serum	$Y=81.056x-14.348$	0.9990	3.07

注:Y 为峰面积;X 为浓度

表 3 EF 和 CIP 在肌肉、血清和肝脏 3 种组织中的回收率

Table 3 Recovery of EF and CIP in muscle, serum and liver

组织 Tissue	标准溶液浓度 Concentration of standard solution	回收率(%) Recovery		平均回收率(%) Average recovery	
		EF	CIP	EF	CIP
肌肉 Muscle	0.2	73.38	85.52	75.39	73.06
	0.5	81.97	70.34		
	1.0	70.81	63.33		
肝脏 Liver	0.2	94.60	85.60	87.41	77.78
	0.5	86.42	76.48		
	1.0	81.20	71.25		
血清 Serum	0.2	90.66	82.76	81.27	79.77
	0.5	79.38	81.33		
	1.0	73.77	75.23		

2.4 方法的精密度

精密度是用来衡量该方法对同一均质样品的重复测定所得的彼此接近程度,表示分析结果的重复性。表4是对同一样品重复测定所得数值的精密度,可以看出,肌肉的日内重复性优于肝脏,而日间的恰好相反。该方法检测的恩诺沙星和环丙沙星在3种组织中的残留,日内变异系数均为 $\leq 1\%$,日内变异系数均 $\leq 10\%$ 。

表4 EF和CIP在肌肉、血清和肝脏3种组织中的方法精密度(%)
Table 4 Precision of EF and CIP test in muscle, serum and liver(C. V \pm SR)(%)

精密度 Precision		肌肉 Muscle	肝脏 Liver	血清 Serum
日内精密度 Within-day precision	EF	0.51 \pm 0.06	0.85 \pm 0.13	0.34 \pm 0.01
	CIP	0.73 \pm 0.11	0.78 \pm 0.26	0.29 \pm 0.12
日间精密度 Between-day precision	EF	7.16 \pm 0.17	5.37 \pm 0.31	1.58 \pm 0.09
	CIP	7.29 \pm 1.31	4.49 \pm 0.79	2.01 \pm 0.43

2.5 大菱鲆体内的药物消除

表5为随休药时间的延长,大菱鲆体内不同组织中恩诺沙星及环丙沙星的浓度变化,可见其浓度在不断下降。图4和图5为恩诺沙星及其代谢产物环丙沙星在大菱鲆肌肉、肝脏和血清中的消除曲线,消除曲线拟合方程、相关系数和消除半衰期见表6。

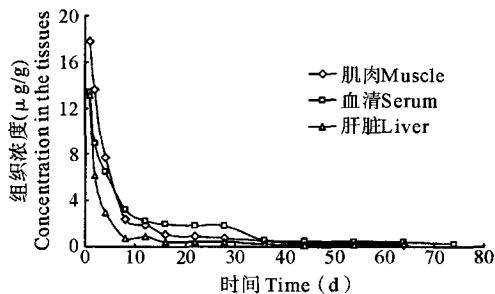


图4 EF在3种组织中的药-时曲线
Fig. 4 The concentration-time curves of EF in three tissues

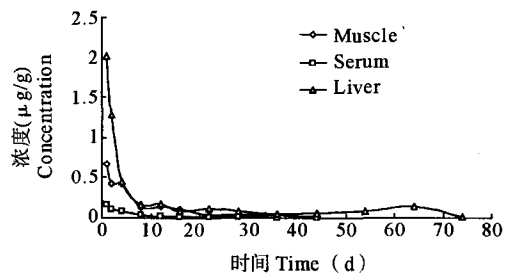


图5 CIP在3种组织中的药-时曲线
Fig. 5 The concentration-time curve of CIP in three tissues

从图4可以看出,恩诺沙星直到消除到达第8天时,均保持较快的消除速率。肝脏中的药物浓度较肌肉和血清中的药物浓度低,在第8天时,肌肉中的药物浓度开始低于血清,但高于肝脏。第44天时,3种组织中的药物浓度均达到较低水平,肌肉、血清和肝脏分别为0.215、0.480和0.275 $\mu\text{g/g}$,消除速率明显下降,药物长时间处于低浓度水平,分别为0.168、0.136和0.072 $\mu\text{g/g}$ 。

从图5可以看出,肝脏中环丙沙星浓度高于肌肉和血清,到第8天时,3种组织浓度代谢保持稳定下降,但下降缓慢。在第44天后肝脏中药物浓度出现上升,到第74天又下降到回之前的水平。

2.6 恩诺沙星与环丙沙星之间的关系

用SPSS11.5软件处理表5中恩诺沙星和环丙沙星的浓度关系,所得数据见表7。

表 5 大菱鲂各组织中的 EF 和 CIP

Table 5 Concentration of EF and CIP in three tissues ($\mu\text{g/g}$) $\bar{X}\pm\text{SE}$

时间(d) Time	恩诺沙星 Enrofloxacin			环丙沙星 Ciprofloxacin		
	肌肉 Muscle	肝脏 Liver	血清 Serum	肌肉 Muscle	肝脏 Liver	血清 Serum
1	17.78±1.815	13.16±0.985	13.33±1.025	0.805±0.100	2.015±0.425	0.165±0.015
2	13.62±0.265	6.185±1.155	8.945±0.475	0.525±0.050	1.275±0.325	0.110±0.010
4	7.715±0.615	2.925±0.245	6.475±0.375	0.530±0.030	0.450±0.040	0.080±0.001
8	2.340±0.340	0.725±0.045	3.190±0.360	0.170±0.020	0.160±0.010	0.021±0.003
12	1.865±0.195	0.930±0.010	2.250±0.240	0.175±0.005	0.175±0.005	ND
16	1.045±0.005	0.430±0.030	1.770±0.040	0.075±0.001	0.085±0.005	ND
22	0.915±0.025	0.450±0.090	1.985±0.045	0.048±0.003	0.120±0.030	ND
28	0.775±0.005	0.370±0.004	1.775±0.095	0.049±0.001	0.085±0.005	ND
36	0.505±0.035	0.200±0.010	0.580±0.030	0.025±0.015	0.045±0.005	ND
44	0.215±0.005	0.275±0.015	0.480±0.030	0.028±0.003	0.055±0.005	ND
54	0.345±0.015	0.665±0.045	0.405±0.015	ND	0.085±0.005	ND
64	0.180±0.010	0.205±0.065	0.405±0.054	ND	0.075±0.005	ND
74	0.183±0.013	0.087±0.003	0.255±0.035	ND	0.032±0.005	ND
84	0.138±0.003	0.089±0.017	0.208±0.027	ND	0.022±0.005	ND
94	0.168±0.003	0.072±0.010	0.136±0.030	ND	0.031±0.003	ND

表 6 EF 和 CIP 在各组织内的药物消除曲线方程及参数

Table 6 Equation of elimination curve and parameters of EF and CIP in tissues

组织 Tissues	消除曲线方程 Equation of elimination curve	r^2	$\beta(1/d)$	$T_{1/2}(d)$
EF 血清 Serum	$C=1.147e^{-0.0189t}$	0.965 9	0.018 9	36.667
EF 肝脏 Liver	$C=0.920e^{-0.0271t}$	0.932 6	0.027 1	25.572
EF 肌肉 Muscle	$C=1.560e^{-0.0310t}$	0.951 9	0.031 0	22.355
CF 肝脏 Liver	$C=0.185e^{-0.0307t}$	0.937 5	0.030 7	22.573
CF 肌肉 Muscle	$C=0.521e^{-0.1062t}$	0.962 4	0.106 2	6.525

表 7 不同组织中 EF 与 CIP 之间的线性回归方程及相关关系

Table 7 The regression equation and correlation of EF and CIP in muscle, serum and liver

组织 Tissue	回归方程 Regression equation	相关系数 R Correlation	精确度 Precision
肌肉 Muscle	$Y=0.044X+0.021$	0.968	0.06
肝脏 Liver	$Y=0.159X+0.030$	0.990	0.08
血清 Serum	$Y=0.013X+0.011$	0.982	0.01

注:Y 为 CIP 的浓度;X 为 EF 的浓度

3 结论

3.1 恩诺沙星在养殖大菱鲂体内的代谢产物

试验结果发现,恩诺沙星在大菱鲂各组织中大部分以原药的形式存在,在大菱鲂体内各组织中均可检测到恩诺沙星的代谢产物环丙沙星,但各组织中检测到的含量均很低。徐维海等(2004)在吉富罗非鱼、张德云等(2007)在日本鳗鲡中均检测到恩诺沙星及其代谢产物环丙沙星,且肌肉、血清和肝脏中的环丙沙星含量与恩诺沙星具有较好的线性关系。经 t 检验,组织中恩诺沙星含量与环丙沙星含量存在极显著的直线回归关系($P<0.01$)。类似的结果也有相关的报道,如张德云等(2007)发现日本鳗鲡肌肉中的环丙沙星与恩诺沙星含量具有

一定的相关性(相关系数 $r=0.91$)。对于恩诺沙星在生物体内转化为环丙沙星的机理, Vaccaro 等(2003)通过体外狼鲈肝微粒体实验研究,证实了通过细胞色素 P450 酶体系中脱乙基酶的作用,脱乙基后成为环丙沙星。本试验在大菱鲆体内检测到较低的环丙沙星含量,说明大菱鲆细胞色素 P450 酶系中也具有脱乙基酶活性,但活性较低。

3.2 恩诺沙星在大菱鲆各组织中的消除规律

试验表明,恩诺沙星和环丙沙星的浓度在大菱鲆体内呈有规律的递减。从图 4 和图 5 中可看出,肝脏中的恩诺沙星药物浓度较肌肉和血清中的低,但环丙沙星在肝脏组织中的浓度却较高,这可能由于肝脏是恩诺沙星的主要代谢组织。随着肝脏对恩诺沙星的代谢,肌肉、血清和肝脏三者中的药物浓度也在发生变化,3 种组织中的恩诺沙星在停药后的 16 d 内消除迅速,与张德云等(2007)在日本鳗鲡以 9 mg/kg 连续恩诺沙星药饵饲养 7d 的研究结果相同。停药 16 d 后,恩诺沙星的清除速率逐渐变慢,在多次口服给药后第 1 天观察到大菱鲆肌肉组织中恩诺沙星的浓度是血清浓度的 1 倍多,而第 4 天肌肉中的浓度超过血清中的浓度,该结果与 Dario 等(2004)认为虹鳟肌肉和鱼皮组织中恩诺沙星最大浓度高于血浆中的结果相似。这种组织间的含量差异可能是因为不同的剂量(连续药饵 7d)或是不同的给药方式(药饵饲养)造成的,或者是由于喹诺酮类容易在可食性组织中积累造成。大菱鲆多次给药后第 8 天观察到的恩诺沙星组织浓度依次为:血清>肌肉>肝脏,含量分别为 3.19、2.34 和 0.725 $\mu\text{g/g}$ 。恩诺沙星在大菱鲆体内的组织渗透能力较强,前 8 天时恩诺沙星含量为肌肉>血清>肝脏,8 天后分别为血清>肌肉>肝脏。恩诺沙星的这种体内特殊分布行为可能与各组织器官的亲性和有关。

第 36 天残留消除趋势趋于平缓,恩诺沙星长时期处于低浓度水平,代谢非常缓慢。随着恩诺沙星的代谢,环丙沙星的浓度随之变化,环丙沙星的浓度分布为肝脏>肌肉>血清。与房文红等(2007)在欧洲鳗鲡体内的环丙沙星浓度分布相同。第 12 天时,血清中已检测不到环丙沙星,而肌肉中是第 44 天检测不到环丙沙星,同期肝脏中的环丙沙星含量为 0.031 $\mu\text{g/g}$,低于无公害食品要求。

残留在鱼体内的恩诺沙星,一般随药物剂量的增高而增加,而消除速度随水温的降低而减慢。在实际生产中,我国工厂化养殖大菱鲆的饲养水温为 10~17 $^{\circ}\text{C}$,恩诺沙星使用剂量为每天 15~30 mg/kg B. W.,连续药饵给药 3~5 d。而本试验水温略低(11~12 $^{\circ}\text{C}$),恩诺沙星剂量每天 30 mg/kg B. W.,连续给药 7 d,与生产实际给药情况接近,但温度偏低。在较低的水温条件下,恩诺沙星的残留量始终处于较低浓度。截止到最后检测时间,肌肉、血清和肝脏组织中的残留量分别为 0.168、0.136 和 0.072 $\mu\text{g/g}$ 。Dario 等(2004)在温度为 13.3 $^{\circ}\text{C}$ 淡水中研究虹鳟以 10 mg/kg B. W. 连续恩诺沙星药饵饲养 5 d,在给药后第 59 天时,肌肉和鱼皮中的恩诺沙星含量为 0.1 $\mu\text{g/g}$ 。张德云等(2007)研究恩诺沙星在日本鳗鲡体内的消除,认为其休药期长,不应低于 120 d。不同种属鱼类对同种药物的代谢存在差异。本试验条件下,饲养水温偏低、药饵量大,恩诺沙星在肌肉中的消除半衰期为 22.355 d;按 5 个 $T_{1/2}$ 后体内药物基本消除干净计算,最后一次给药后的第 120 天,药物消除量达 97%。基于无公害食品水产品对渔药残留限量要求,作者认为适合的休药期不应少于 120 d。

参 考 文 献

- 方星星,王群,李健. 2004. 恩诺沙星及其代谢物环丙沙星在中国对虾体内的药代动力学. 水产学报, 28(增刊): 42~46
- 曲晓荣,王印庚,李胜忠,李兆新,张正,陈霞. 2007. 诺氟沙星在大菱鲆体内药代动力学及残留消除规律. 海洋水产研究, 28(5): 24~29
- 刘秀红,李健,王群. 2003. 诺氟沙星在牙鲆体内的残留及消除规律研究. 海洋水产研究, 24(4): 13~18
- 刘开永,汪开毓. 2004. 恩诺沙星在水产中的应用与研究. 中国兽药杂志, 38(10): 32~34
- 应翔宁,杨永胜. 1995. 兽用新型抗菌药物——恩诺沙星. 中国兽药杂志, 29(3): 53~56
- 张雅斌,刘艳辉,张祚新,祖岫杰,唐虹,刘铁钢. 2004. 恩诺沙星在鲤体内的药效学及药代动力学研究. 大连水产学院学报, 19(4): 238~242
- 张德云,匡维华,郑映钦. 2007. 恩诺沙星在日本鳗鲡体内残留消除规律研究. 水产科学, 26(4): 210~213
- 房文红,于慧娟,蔡友琼,周凯,黄冬梅. 2007. 恩诺沙星及其代谢物环丙沙星在欧洲鳗鲡体内的药代动力学. 中国水产科学, 14(4): 622~629
- 金有豫. 2001. 药理学. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 4~30

- 徐维海,林黎明,朱校斌,王新亭,黄新苹,康兴论. 2004. 恩诺沙星及其代谢产物在吉富罗非鱼、中国对虾体内的残留规律研究. 水产科学, 23(7): 5~8
- 唐雪莲,王群,李健. 2003. 诺氟沙星在牙鲆体内的残留及消除规律研究. 海洋水产研究, 24(2): 45~50
- 钱云云,唐俊,郑宗林,杨先乐. 2007. 恩诺沙星在罗氏沼虾体内的药物代谢动力学. 动物学杂志, 42(5): 62~69
- 高爱欣,李健,王群,成文斌. 2007. 恩诺沙星在菲律宾蛤仔体内的消除规律研究. 海洋科学, 32(7): 32~36
- 简纪常,吴灶和,陈刚. 2005. 恩诺沙星在眼斑石首鱼体内的药物代谢动力学. 中国兽医学报, 25(2): 195~197
- Bowser, P. R., Wooster, G. A., Leger, J. St., and Babish, J. G. 1992. Pharmacokinetics of enrofloxacin in fingerling rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). J. Vet. Pharmacol Ther. 15(1): 62~71
- Dario, L., Laura, F., Emilio, G. et al. 2004. Long depletion time of enrofloxacin in rainbow trout. (*Oncorhynchus mykiss*). Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 48(10): 3 912~3 917
- Intorre, L., Cecchini, S., Bertini, S. C., Varriale, A. M., Soldani, G., and Mengozzi, G. 2000. Pharmacokinetics of enrofloxacin in the seabass (*Dicentrarchus labrax*). Aquaculture, 182: 49~59
- Lucchetti, D., Fabrizi, L., Guandalini, E., Podesta, E., Marvasi, L., Zaghini, A., and Coni, E. 2004. Long depletion time of enrofloxacin in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 48(10): 3 912~3 917
- Martinsen, B., and Horsberg, T. E. 1995. Comparative single-dose pharmacokinetics of four quinolones, oxolinic acid, flumequine, sarafloxacin, and enrofloxacin, in Atlantic salmon (*Salmo salar*) held in seawater at 10 °C. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 39: 1 059~1 064
- Rogstad, A., Hormazabal, V., and Yndestad, M. 1991. Extraction and high performance liquid chromatography determination of enrofloxacin in fish serum and tissues. J. Liq. Chromatogr. 14: 521~531
- Sohlberg, S., Czerwinska, K., Rasmussen, K., and Soli, N. E. 1990. Plasma concentrations of flumequine after intra-arterial and oral administration to rainbow trout (*Salmo gairdneri*) exposed to low water temperatures. Aquaculture, 84: 355~361
- Steffenak, I., Hormazabal, V., and Yndestad, M. 1991. Reservoir of quinolone residues in fish. Food Additives Contaminants, 8: 777~780
- Stoffegren, D. A., Wooster, G. A., Bustos, P. S., Bowser, P. R., and Babish, J. G. 1997. Multiple route and dose pharmacokinetics of enrofloxacin in juvenile atlantic salmon. Vet. Pharmacol. Ther. 20(2): 111~123
- Vaccaro, E., Giorgi, M., Longo, V. et al. 2003. Inhibition of cytochrome P450 enzymes by enrofloxacin in the sea bass (*Dicentrarchus labrax*). Aquat. Toxicol. 62: 27~33