

# 恩诺沙星在大菱鲂(*Scophthalmus maximus*)、 牙鲆(*Paralichthys olivaceus*)和半滑舌鳎 (*Cynoglossus semilaevis*)体内的残留消除规律\*

常志强<sup>1</sup> 李东利<sup>1,3</sup> 李 健<sup>1,2①</sup>

1. 农业部海洋渔业可持续发展重点实验室 中国水产科学研究院黄海水产研究所 青岛 266071;
2. 青岛海洋科学与技术国家实验室 海洋渔业科学与食物产出过程功能实验室 青岛 266071;
3. 上海海洋大学水产与生命学院 上海 201306)

**摘要** 本研究比较了在 20℃ 水温条件下恩诺沙星(Enrofloxacin)在 3 种主要养殖鲆鳎鱼[大菱鲂(*Scophthalmus maximus*)、牙鲆(*Paralichthys olivaceus*)和半滑舌鳎(*Cynoglossus semilaevis*)]体内的残留消除规律。选择体重为 300–400 g 的健康 2 龄大菱鲂、牙鲆和半滑舌鳎,以 10 mg/kg 的剂量连续 3 d 通过灌胃的方式分别给予恩诺沙星后,于 1、3、6、10、15、20、25、30、35、40 d 采集血浆、肝、鳃、肌肉和肾组织。利用高效液相色谱法检测血浆和各组织中的恩诺沙星浓度,拟合恩诺沙星在 3 种鲆鳎鱼体内的消除曲线,计算消除半衰期。结果显示,3 种鲆鳎鱼的组织中,恩诺沙星在肾中残留浓度最高,其消除速度依次为牙鲆>大菱鲂>半滑舌鳎,其消除半衰期分别为 3.75、6.54、7.37 d;恩诺沙星在大菱鲂、牙鲆和半滑舌鳎血浆中的消除比其代谢产物环丙沙星慢;综合比较恩诺沙星在 3 种鲆鳎鱼血浆和大多数组织中的消除规律,均呈现出牙鲆体内消除最快,大菱鲂次之,半滑舌鳎最慢的趋势。依据我国无公害水产品中恩诺沙星最高残留限量为 50 μg/kg 的标准,建议在 20℃ 水温条件下使用恩诺沙星防治鲆鳎鱼细菌性疾病时的休药期为:大菱鲂 44 d、牙鲆 33 d、半滑舌鳎 47 d 以上。

**关键词** 恩诺沙星;大菱鲂;牙鲆;半滑舌鳎;药物残留

**中图分类号** S948 **文献标识码** A **文章编号** 2095-9869(2016)05-0016-06

鲆鳎鱼类肉质鲜嫩,营养丰富,深受人们喜爱,是一类高价值水产品,在世界水产贸易中占有重要地位。中国是世界鲆鳎类养殖第一大国,养殖产量约占世界总产量的 60%,养殖品种有大菱鲂(*Scophthalmus maximus*)、牙鲆(*Paralichthys olivaceus*)、大西洋牙鲆(*Paralichthys dentatus*)、漠斑牙鲆(*Paralichthys lethostigma*)、石鲆(*Platichthys bicoloratus*)、圆斑星鲆(*Verasper variegatus*)、条斑星鲆(*Verasper moseri*)、星

突江鲆(*Platichthys stellatus*)、半滑舌鳎(*Cynoglossus semilaevis*)和欧鳎(*Solea senegalensis*)等 10 多个品种。其中,大菱鲂、牙鲆和半滑舌鳎是养殖量最大的 3 个品种,分别占主产区养殖总产量的 63.7%、29.6%和 5.0%。工厂化养殖是这 3 种鲆鳎鱼的主要养殖模式,约占养殖总产量的 84.5% (国家鲆鳎类产业技术研发中心,2010)。工厂化养殖条件下由于养殖密度较高,鲆鳎类较易感染迟钝爱德华氏菌(*Edwardsiella tarda*)、

\* 中国水产科学研究院基本科研业务费专项(2016HY-ZD1203)和青岛海洋科学与技术国家实验室鳌山科技创新计划项目(No.2015ASKJ02)共同资助。常志强, E-mail: changzq@ysfri.ac.cn

① 通讯作者:李 健,研究员, E-mail: lijian@ysfri.ac.cn

收稿日期:2015-06-28, 收修改稿日期:2015-08-13

鳃弧菌(*Vibrio anguillarum*)、溶藻弧菌(*Vibrio alginolaticus*)、鱼肠道弧菌(*Vibrio ichthyenteri* sp.nov.)、嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)等, 从而引发多种细菌性疾病并迅速传播(张晓君, 2006<sup>1)</sup>; 王印庚等, 2007; 陈晓凤等, 2008; 谭夕东, 2014), 严重威胁该养殖产业的健康、可持续发展。

恩诺沙星(Enrofloxacin)属于第三代喹诺酮类抗生素, 能与细菌 DNA 回旋酶亚基 A 结合, 阻止细菌 DNA 的复制, 具有广谱抗菌活性和较强的组织分布特性, 其代谢产物为环丙沙星(Ciprofloxacin), 亦有强大的抗菌活性。因其优良的临床抗菌效果, 恩诺沙星在我国也早已成为防治鲆鲽类及其他水产养殖动物细菌病的常用药品(刘开永等, 2004), 但对其在水产品中的残留限量有严格要求, 最高残留限量为 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (中华人民共和国农业部, 2002)。恩诺沙星用于防治水产动物疾病时, 通常按 20–50  $\text{mg}/\text{kg}$  的剂量拌饵投喂, 每天 1–2 次, 连续投喂 3–5 d, 并需要根据动物品种和病情适度调整用量(农业部《新编渔药手册》编撰委员会, 2005)。由于缺乏渔药基础理论研究及严格的临床用药处方制度, 目前我国渔药的标签在动物种类、剂量等信息方面的标注还不够详细、明确。各类水产养殖者在使用抗生素药物时存在较大的随意性, 超量、超次数使用等标签外用现象以及不同养殖品种都采用一个剂量等现象常有发生。这不仅容易诱发病原菌耐药性, 也容易导致药物在养殖水产品中残留超标, 严重影响水产品质量, 威胁消费者的健康。虽然恩诺沙星在大西洋鲑(*Salmo salar*)、虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)、欧洲鳗鲡(*Anguilla anguilla*)、日本鳗鲡(*Anguilla japonica*)、眼斑拟石首鱼(*Sciaenops ocellatus*)及大菱鲆等水产动物体内的代谢和消除规律已有研究报道(Bowser *et al*, 1992; Stoffregen *et al*, 1997; 简纪常等, 2005; 房文红等, 2007; 张德云等, 2007; 李娜等, 2009), 但由于实验条件不同、实验动物规格各异, 即使在同一种动物上的研究结果也存在明显差异, 缺乏可比性。

本研究在相同实验条件下, 选择相同规格的大菱鲆、牙鲆和半滑舌鲷, 分别连续 3 d 灌胃给予恩诺沙星后, 研究并比较了这 3 种鲆鲽类不同组织中药物的残留及消除规律, 以期为我国鲆鲽类养殖生产中科学使用恩诺沙星防治疫病、制定合理的休药期、保障养殖水产品质量和安全提供参考依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物

健康的 2 龄大菱鲆、牙鲆和半滑舌鲷, 体重为 300–400 g/尾, 分别饲养于山东海阳市黄海水产有限公司的 43.2  $\text{m}^3$  (6 m $\times$ 6 m $\times$ 1.2 m)水泥池中, 60 尾/池, 水深为 70 cm, 流水、100 W 气泵充气, 盐度为 31.7, pH 为 8.1, 水温为(20 $\pm$ 2) $^{\circ}\text{C}$ 。实验期间, 大菱鲆和牙鲆投喂升索牌专用配合饲料及冷冻杂鱼, 半滑舌鲷投喂七好牌专用配合饲料, 每日 2 次。

### 1.2 药品与试剂

恩诺沙星标准品(纯度 $\geq$ 98.5%)购自 Dr. Ehrenstorfer GmbH 公司(Augsburg, 德国); 盐酸环丙沙星标准品购自中国食品药品检定研究院; 拜有利<sup>®</sup>(恩诺沙星注射液, 5 g/100 ml)由拜耳(四川)医药保健股份有限公司生产。乙腈为色谱纯, 二氯甲烷、正己烷、85%磷酸、三乙胺为分析纯。

### 1.3 给药和采样

预先使用生理盐水将拜有利稀释 5 倍, 配制成 10  $\text{mg}/\text{ml}$  的恩诺沙星工作液, 经 0.45  $\mu\text{m}$  滤膜过滤后备用。给药时, 按照 10  $\text{mg}/\text{kg}$  的剂量, 使用 1 ml 无针头注射器将工作液灌入空腹 24 h 的实验鱼胃内。给药后静置 3–5 s, 放入水中, 不出现回吐的实验鱼进行正式实验。每天 1 次, 连续给药 3 d。

分别于给药前(0 d)和给药后 1、3、6、10、15、20、25、30、35、40 d 采集样品, 每个时间点采集 4–6 尾, 于尾静脉抽取血液 5 ml, 置于预先涂有肝素钠的离心管中, 4000 r/min, 离心 5 min, 取上层血浆。然后, 立即将鱼解剖, 采集鱼的鳃、肝脏、肾脏、背部肌肉和皮肤, 保存于样品袋中, 样品袋按取样时间编号,  $-20^{\circ}\text{C}$  冷冻保存。

### 1.4 样品处理及药物浓度测定

样品处理及药物浓度测定参照 Liang 等(2012)的方法进行。血浆样品在室温下自然解冻后, 取 1.0 ml 置于 10 ml 离心管中, 加入 4 ml 乙腈, 漩涡振荡 60 s, 静置 2 h, 4000 r/min 离心 10 min, 取上清液,  $40^{\circ}\text{C}$  恒温水浴下氮气吹干, 残渣用 1 ml 流动相(乙腈和磷酸混合液, 详细说明见色谱条件部分)溶解, 10000 r/min

1) 张晓君. 三种海水养殖鱼类的主要细菌性疾病研究. 中国海洋大学硕士研究生学位论文, 2006, 22–149

离心 5 min, 经 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜过滤后, 使用高效液相色谱(HPLC)法测定。

其他组织样品(肌肉、鳃、肝脏和肾脏)在室温下自然解冻后, 准确称取 1 g 组织, 加入 2 ml 乙腈, 8000 r/min 匀浆 20 s; 再用 2 ml 乙腈清洗刀头, 合并两次液体, 漩涡振荡 10 s, 静置 2 h, 5000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 在 40 $^{\circ}\text{C}$  恒温水浴下氮气吹干, 残渣用 1 ml 流动相溶解, 加入 2 ml 正己烷去除脂肪, 下层液经 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜过滤后, 用 HPLC 法测定。

色谱条件: Agilent1200 型高效液相色谱仪包括在线脱气机、四元泵、自动进样器、柱温箱和荧光检测器。色谱柱为  $\text{C}_{18}$  分析柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), 柱温为 30 $^{\circ}\text{C}$ , 流动相为乙腈和磷酸(0.01 mol/L, pH 3.4)按 17:83 的体积比混合, 荧光检测器的激发波长为 278 nm, 发射波长为 460 nm, 流速为 1.0 ml/min, 进样量为 20  $\mu\text{l}$ 。

### 1.5 消除半衰期和休药期的计算

浓度-时间数据采用 Excel 软件(Microsoft, 美国)进行拟合和计算, 恩诺沙星在大菱鲂、牙鲆和半滑舌鲷体内按一级动力学消除, 浓度变化可由指数消除公式描述:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-\beta t}$$

式中,  $C_t$  为经过一定时间后的血药浓度,  $C_0$  为初始血药浓度,  $t$  为时间,  $\beta$  为消除速率常数,  $e$  为自然对数。

计算消除半衰期( $t_{1/2}$ )采用公式:

$$t_{1/2} = 0.693/\beta$$

根据规定的最高残留限量(MRL), 计算各组织药物浓度降至规定水平所需时间:

$$T = \frac{\ln(C_0 / \text{MRL})}{\beta}$$

## 2 结果

3 种鲆鲧鱼组织中恩诺沙星及其代谢产物环丙沙星的浓度检测, 采用本实验室已建立的高效液相色谱检测法。该方法的最低检测限为 0.01  $\mu\text{g/ml}$ , 恩诺沙星和环丙沙星在各组织中的回收率均在 80% 以上, 可以满足残留检测实验要求(Liang *et al.*, 2012)。

以 10 mg/kg 的剂量, 分别给大菱鲂、牙鲆和半滑舌鲷连续 3 d 经口灌服恩诺沙星后, 组织中的恩诺沙星浓度变化情况如图 1 所示。给药后 1 d, 大菱鲂血浆、肌肉、鳃、肝、肾中的浓度分别为(6.14 $\pm$ 0.50)  $\mu\text{g/ml}$ 、(10.21 $\pm$ 2.20)、(18.24 $\pm$ 11.90)、(9.33 $\pm$ 1.87)、(30.11 $\pm$ 10.65)  $\mu\text{g/g}$ ; 牙鲆血浆、肌肉、鳃、肝、肾中的恩诺沙星浓度分别

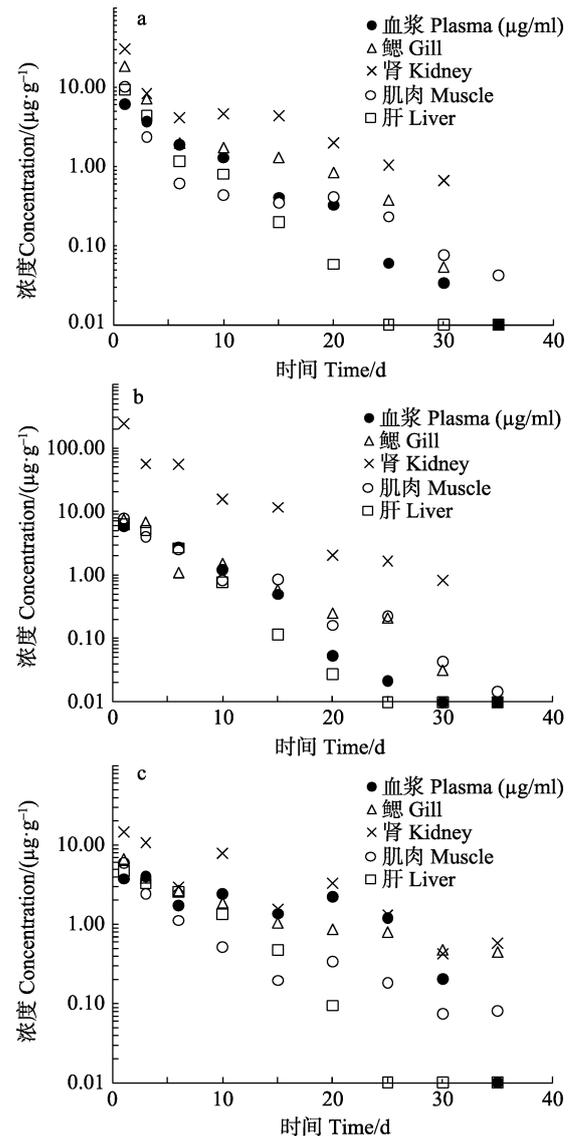


图 1 口服给药 3 d 后大菱鲂(a)、牙鲆(b)和半滑舌鲷(c)组织中的恩诺沙星浓度

Fig.1 Concentrations of enrofloxacin in tissues of *S. maximus*, *P. olivaceus* and *C. semilaevis* 3 days after oral administration

a: 大菱鲂; b: 牙鲆; c: 半滑舌鲷

a: *S. maximus*; b: *P. olivaceus*; c: *C. semilaevis*

为(5.97 $\pm$ 0.95)  $\mu\text{g/ml}$ 、(7.77 $\pm$ 3.21)、(7.67 $\pm$ 1.01)、(6.49 $\pm$ 1.40)、(245.95 $\pm$ 281.74)  $\mu\text{g/g}$ ; 半滑舌鲷血浆、肌肉、鳃、肝、肾中的恩诺沙星浓度分别为(3.67 $\pm$ 1.12)  $\mu\text{g/ml}$ 、(5.99 $\pm$ 0.81)、(6.60 $\pm$ 1.18)、(4.77 $\pm$ 1.33)、(14.69 $\pm$ 6.42)  $\mu\text{g/g}$ 。给药后 20 d, 大菱鲂血浆、肌肉、鳃、肝、肾中的恩诺沙星浓度分别降至(0.33 $\pm$ 0.26)  $\mu\text{g/ml}$ 、(0.41 $\pm$ 0.26)、(0.83 $\pm$ 0.69)、(0.06 $\pm$ 0.05)、(1.98 $\pm$ 1.63)  $\mu\text{g/g}$ ; 牙鲆血浆、肌肉、鳃、肝、肾中的恩诺沙星浓度分别降至(0.05 $\pm$ 0.11)  $\mu\text{g/ml}$ 、(0.16 $\pm$ 0.15)、(0.25 $\pm$ 0.38)、(0.03 $\pm$ 0.02)、(2.09 $\pm$ 2.52)  $\mu\text{g/g}$ ; 半滑舌鲷血浆、肌肉、鳃、

肝、肾中的浓度分别降至(2.18±1.49) μg/ml、(0.34±0.15)、(0.87±0.48)、(0.09±0.05)、(3.30±2.79) μg/g。给药后 35 d, 除半滑舌鲷的鳃和肾组织中浓度仍高于 0.10 μg/g 外, 3 种鲆鲷鱼大部分组织中的恩诺沙星浓度降至 0.10 μg/g 以下或未检出。

不同组织间进行比较显示, 大菱鲂、牙鲆和半滑舌鲷的肾组织恩诺沙星浓度在给药后 1 d 均为最高, 且牙鲆的肾组织恩诺沙星浓度远高于大菱鲂和半滑舌鲷, 约是大菱鲂的 8 倍, 半滑舌鲷的 17 倍, 此后, 除 30 d 时半滑舌鲷肾组织恩诺沙星浓度略低于鳃组织外, 其余各采样时间点 3 种鲆鲷鱼肾组织中恩诺沙星浓度均高于其他组织。由此可见, 鲆鲷鱼肾组织富集恩诺沙星的能力较强。

恩诺沙星在 3 种鲆鲷鱼组织中的残留浓度变化适于指数消除曲线来描述, 即其浓度变化符合公式, 具体的消除曲线方程和参数见表 1。经计算, 大菱鲂血浆、肌肉、鳃、肝和肾中恩诺沙星的消除半衰期分

别为 3.94、5.59、4.36、2.71、6.54 d, 牙鲆血浆、肌肉、鳃、肝和肾中恩诺沙星的消除半衰期分别为 2.89、4.10、4.13、2.31、3.75 d, 而半滑舌鲷血浆、肌肉、鳃、肝和肾中恩诺沙星的消除半衰期分别为 9.36、5.97、9.36、3.50、7.37 d。连续 3 d 经口灌服恩诺沙星后, 3 种鲆鲷鱼的血浆和组织中均能检出其代谢产物环丙沙星, 但浓度较低。血浆中环丙沙星的浓度变化情况见表 2。由表 2 可知, 大菱鲂、牙鲆和半滑舌鲷血浆环丙沙星浓度均在给药后 1 d 最高, 分别为 0.12、0.13、0.09 μg/ml, 之后逐渐降低, 并分别于 15、20、30 d 时降至检测限以下。

### 3 讨论

#### 3.1 恩诺沙星及其代谢物在大菱鲂、牙鲆和半滑舌鲷组织中的残留

药物在动物体内发生代谢反应的类型和程度不

表 1 大菱鲂、牙鲆和半滑舌鲷组织中恩诺沙星的消除曲线方程和参数

Tab.1 Equations and associated indices of enrofloxacin elimination in tissues of *S. maximus*, *P. olivaceus* and *C. semilaewis*

物种 Species	组织 Tissues	消除曲线方程 Elimination equation	消除半衰期 $t_{1/2}$ (d)	相关系数 $r^2$
大菱鲂 <i>S. maximus</i>	血浆 Plasma	$C_t = 6.621 e^{-0.176t}$	3.94	0.9819
	肌肉 Muscle	$C_t = 3.288 e^{-0.124t}$	5.59	0.8369
	鳃 Gill	$C_t = 11.815 e^{-0.159t}$	4.36	0.9024
	肝 Liver	$C_t = 9.063 e^{-0.256t}$	2.71	0.9793
	肾 Kidney	$C_t = 15.287 e^{-0.106t}$	6.54	0.8687
牙鲆 <i>P. olivaceus</i>	血浆 Plasma	$C_t = 10.015 e^{-0.24t}$	2.89	0.9725
	肌肉 Muscle	$C_t = 7.296 e^{-0.169t}$	4.10	0.9632
	鳃 Gill	$C_t = 7.475 e^{-0.168t}$	4.13	0.9315
	肝 Liver	$C_t = 12.307 e^{-0.3t}$	2.31	0.9877
	肾 Kidney	$C_t = 152.060 e^{-0.185t}$	3.75	0.9529
半滑舌鲷 <i>C. semilaewis</i>	血浆 Plasma	$C_t = 4.400 e^{-0.074t}$	9.36	0.6892
	肌肉 Muscle	$C_t = 2.834 e^{-0.116t}$	5.97	0.8707
	鳃 Gill	$C_t = 4.575 e^{-0.074t}$	9.36	0.9302
	肝 Liver	$C_t = 7.098 e^{-0.198t}$	3.50	0.9629
	肾 Kidney	$C_t = 11.916 e^{-0.094t}$	7.37	0.8241

表 2 大菱鲂、牙鲆和半滑舌鲷血浆中环丙沙星的浓度

Tab.2 Concentrations of ciprofloxacin in plasma of *S. maximus*, *P. olivaceus* and *C. semilaewis* (μg/ml)

物种 Species	给药后时间 Time post drug administration (d)								
	1	3	6	10	15	20	25	30	35
大菱鲂 <i>S. maximus</i>	0.12±0.02	0.05±0.02	0.01±0.01	0.01±0.02	ND	ND	ND	ND	ND
牙鲆 <i>P. olivaceus</i>	0.13±0.04	0.13±0.09	0.05±0.04	0.01±0.01	0.02±0.02	ND	ND	ND	ND
半滑舌鲷 <i>C. semilaewis</i>	0.09±0.07	0.09±0.02	0.04±0.04	0.04±0.02	0.09±0.06	0.03±0.05	0.02±0.01	ND	ND

ND 表示未检测到  
ND: Not detected

尽相同, 恩诺沙星主要是通过脱去乙基代谢成具有活性作用的环丙沙星(Tyczkowska *et al*, 1989; 曾振灵等, 1996)。Bowser 等(1992)研究恩诺沙星在虹鳟鱼体内的代谢时发现, 口服给药的方式下恩诺沙星的吸收和消除都较慢。本研究采取口灌给药的方式给予 3 种鲟鳇鱼恩诺沙星后, 恩诺沙星在各组织中的残留浓度随时间延长均出现递减的趋势。

肾脏是鱼类的重要排泄器官, 恩诺沙星在胃酸作用下溶解消化, 在小肠被吸收进入血液循环系统, 最终绝大部分以原药形式经肾排出体外(朱秋华等, 2001)。Liang 等(2012)在 10、16℃两种温度条件下以 10 mg/g 的剂量给大菱鲆单次口灌恩诺沙星后, 恩诺沙星在大菱鲆肾中的残留较多, 停药 72 h 时的残留浓度分别为 1.89、1.03 μg/g。Stoffregen 等(1997)研究了动脉注射、腹腔注射、肌肉注射和口灌等多种给药方式下恩诺沙星在大西洋鲑体内的代谢动力学, 其肾中的药物浓度均高于血浆、肌肉、皮、肝、鳃和脑等其他组织。国内学者研究另一种常用喹诺酮类药物诺氟沙星在大菱鲆(曲晓荣等, 2007)、牙鲆(刘秀红等, 2003)体内的残留消除规律, 发现诺氟沙星在大菱鲆和牙鲆肾中的残留也较其他组织明显, 停药 30 d 时仍有残留。这些研究结果均与本研究相似, 说明鱼类肾脏是喹诺酮类药物残留量较高的组织。本研究中, 恩诺沙星在 3 种鲟鳇鱼肾中的消除半衰期依次为半滑舌鲷(7.37 d) > 大菱鲆(6.54 d) > 牙鲆(3.75 d)。由此可见, 恩诺沙星在 3 种鲟鳇鱼肾中的残留消除规律也不尽相同, 牙鲆消除最快, 大菱鲆次之, 半滑舌鲷最慢, 存在较明显的种属差异。

### 3.2 恩诺沙星及其代谢物环丙沙星在大菱鲆、牙鲆和半滑舌鲷中的血药浓度变化

给 3 种鲟鳇鱼连续 3 d 口灌恩诺沙星后, 血浆中恩诺沙星的浓度均逐渐下降, 至给药后 20 d, 3 种鱼的血药浓度大小依次为半滑舌鲷 > 大菱鲆 > 牙鲆, 恩诺沙星在半滑舌鲷血液中残留时间最长。此外, 在 3 种鲟鳇鱼血浆和组织中均可检测到恩诺沙星的代谢产物环丙沙星, 但其浓度较低, 作者推测恩诺沙星在鲟鳇鱼体内的代谢方式有可能与哺乳动物相似, 主要是发生脱乙基反应, 生成环丙沙星, 但代谢程度却远低于哺乳动物, 这还有待于进一步的研究验证。由表 2 可知, 恩诺沙星的代谢产物环丙沙星在大菱鲆体内消除最快, 停药后 15 d 已检测不到, 其次是牙鲆, 而半滑舌鲷则最慢, 直到停药后 30 d 时才未检出。本研究中, 恩诺沙星在大菱鲆、牙鲆和半滑舌鲷血液中的消除比其代谢物环丙沙星慢, 这与王洪艳等(2014)的研究结果一致。

### 3.3 恩诺沙星在大菱鲆、牙鲆和半滑舌鲷体内消除

消除半衰期是决定药物消除速率的重要指标(邓树海, 1992)。比较各组织中恩诺沙星的消除半衰期, 大菱鲆依次是肾(6.54 d) > 肌肉(5.59 d) > 鳃(4.36 d) > 血浆(3.94 d) > 肝(2.71 d); 牙鲆依次是鳃(4.13 d) > 肌肉(4.10 d) > 肾(3.75 d) > 血浆(2.89 d) > 肝(2.31 d); 半滑舌鲷依次是血浆(9.36 d) = 鳃(9.36 d) > 肾(7.37 d) > 肌肉(5.97 d) > 肝(3.50 d)。恩诺沙星在 3 种鱼的肝组织中消除速率快于其他各组织, 消除半衰期也最短, 这可能与肝脏是药物代谢的主要器官有关。3 种鱼之间进行比较, 牙鲆各组织中恩诺沙星的消除速率略快于大菱鲆, 而半滑舌鲷则明显较牙鲆和大菱鲆慢。据报道, 恩诺沙星在凡纳滨对虾(*Litopenaeus vannamei*)和大西洋鲑肌肉中的消除半衰期仅为 30.3 h 和 34.2 h (赵海军等, 2010; Martinsen *et al*, 1995)。

### 3.4 恩诺沙星休药期制定

恩诺沙星的抗菌谱广, 具有很强的渗透性, 口服生物利用度较高, 能广泛分布于组织中, 在水产养殖中有较好的应用效果。我国农业行业标准 NY5070-2002(中华人民共和国农业部, 2002)对无公害水产品中渔药的残留限量做出了明确规定。其中, 喹诺酮类药物恩诺沙星、环丙沙星和诺氟沙星的最高残留限量均为 50 μg/kg。依据此标准, 为保证养殖鲟鳇鱼上市时肌肉等可食性组织中的药残安全达标, 建议在 20℃水温条件下使用恩诺沙星防治鲟鳇鱼细菌性疾病时的休药期为大菱鲆 44 d、牙鲆 33 d、半滑舌鲷 47 d 以上。

## 参 考 文 献

- 王印庚, 秦蕾, 张正, 等. 养殖大菱鲆的爱德华氏菌病. 水产学报, 2007, 31(4): 487-495
- 王洪艳, 李兆新, 邢丽红, 等. 恩诺沙星及其代谢产物环丙沙星在牙鲆体内代谢消除规律. 渔业科学进展, 2014, 35(3): 44-49
- 中华人民共和国农业部. 中华人民共和国农业行业标准 NY 5070-2002 无公害食品水产品中渔药残留限量. 北京: 中国标准出版社, 2002
- 邓树海. 药物动力学与生物药剂学. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1992, 319-331
- 曲晓荣, 王印庚, 李胜忠, 等. 诺氟沙星在大菱鲆体内药代动力学及残留消除规律的研究. 海洋水产研究, 2007, 28(5): 24-29
- 朱秋华, 钱国英. 3 种药物在甲鱼体内的残留研究. 中国水产科学, 2001, 8(3): 50-53
- 刘开永, 汪开毓. 恩诺沙星在水产中的应用与研究. 中国兽药杂志, 2004, 38(10): 32-34
- 刘秀红, 李健, 王群. 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, 2003, 24(4): 13-18

- 农业部《新编渔药手册》编撰委员会. 新编渔药手册. 北京: 中国农业出版社, 2005, 208–209
- 李娜, 李健, 王群. 恩诺沙星在养殖大菱鲆体内的残留及消除规律. 渔业科学进展, 2009, 30(2): 26–33
- 张德云, 匡维华, 郑映钦. 恩诺沙星在日本鳎体内残留消除规律研究. 水产科学, 2007, 26(4): 210–213
- 陈晓凤, 常建波, 蔡道财. 牙鲆“体表出血病”病原的研究. 集美大学学报(自然科学版), 2008, 13(1): 12–17
- 国家鲆鲽类产业技术研发中心. 国家鲆鲽类产业技术体系年度报告(2009). 青岛: 中国海洋大学出版社, 2010, 3–18
- 房文红, 于慧娟, 蔡友琼, 等. 恩诺沙星及其代谢物环丙沙星在欧洲鳎体内的代谢动力学. 中国水产科学, 2007, 14(4): 622–629
- 赵海军, 欧安, 简纪常, 等. 恩诺沙星在凡纳滨对虾体内的代谢和残留消除规律. 广东海洋大学学报, 2010, 30(6): 31–34
- 曾振灵, 冯淇辉. 恩诺沙星在猪体内的生物利用度及药物动力学研究. 中国兽医学报, 1996, 16(6): 606–612
- 简纪常, 吴灶和, 陈刚. 恩诺沙星在眼斑拟石首鱼体内的药物代谢动力学. 中国兽医学报, 2005, 25(2): 195–197
- 谭夕东. 大菱鲆养殖常见病及中草药产品防治技术. 水产养殖, 2014, 35(3): 44–46
- Bowser PR, Wooster GA, St Leger J, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin in fingerling rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). J Vet Pharmacol Ther, 1992, 15(1): 62–71
- Liang J, Li J, Zhao F, *et al.* Pharmacokinetics and tissue behavior of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in turbot *Scophthalmus maximus* at two water temperatures. Chin J Ocean Limnol, 2012, 30(4): 644–653
- Martinsen B, Horsberg TE. Comparative single-dose pharmacokinetics of four quinolones, oxolinic acid, flumequine, sarafloxacin, and enrofloxacin, in Atlantic salmon (*Salmo salar*) held in seawater at 10 degrees C. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(5): 1059–1064
- Stoffregen DA, Wooster GA, Bustos PS, *et al.* Multiple route and dose pharmacokinetics of enrofloxacin in juvenile Atlantic salmon. J Vet Pharmacol Ther, 1997, 20(2): 111–123
- Tyczkowska K, Hedeem KM, Aucoin DP, *et al.* High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of enrofloxacin and its primary metabolite ciprofloxacin in canine serum and prostatic tissue. J Chromatogr, 1989, 493(2): 337–346

(编辑 马瑾艳)

## Residue Dynamics of Enrofloxacin in *Scophthalmus maximus*, *Paralichthys olivaceus* and *Cynoglossus semilaevis*

CHANG Zhiqiang<sup>1</sup>, LI Dongli<sup>1,3</sup>, LI Jian<sup>1,2①</sup>

(1. Key Laboratory of Sustainable Development of Marine Fisheries, Ministry of Agriculture, Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071; 2. Laboratory for Marine Fisheries Science and Food Production Processes, Qingdao National Laboratory for Marine Science and Technology, Qingdao 266071; 3. College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306)

**Abstract** In this study we compared the elimination rates of enrofloxacin in 3 major aquacultured flatfish, turbot (*Scophthalmus maximus*), olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) and tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*), in 20°C seawater after the oral drug administration. Healthy turbot, olive flounder and tongue sole weighing 300–400 g were selected and orally administered with enrofloxacin for 3 consecutive days. Plasma and various tissues, such as liver, gill, muscle and kidney, were sampled on 1, 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, and 40 days post drug administration, and the enrofloxacin concentration in these tissues were determined using reversed-phase high performance liquid chromatography (HPLC). The elimination curves of enrofloxacin for 3 flatfish species were plotted as concentration *versus* time, and the half-lives of the drug were calculated. It was found that in all 3 species the concentration of enrofloxacin residue was higher in kidney than in other tissues. Elimination of enrofloxacin in kidney of olive flounder was the fastest among the 3 flatfish species, followed by turbot and then tongue sole. Half-lives in the 3 species were 3.75, 6.54 and 7.37 days respectively. As for drug elimination in plasma, enrofloxacin was removed slower than its metabolite ciprofloxacin. Overall, elimination of enrofloxacin was the fastest in olive flounder followed by turbot, and it was the slowest in tongue sole. In China, the maximum residue limit (MRL) of enrofloxacin in seafood was 50 µg/kg, therefore the withdrawal periods of enrofloxacin for farmed turbot, olive flounder and tongue sole should be at least 44, 33 and 47 days respectively.

**Key words** Enrofloxacin; *Scophthalmus maximus*; *Paralichthys olivaceus*; *Cynoglossus semilaevis*; Drug residue

① Corresponding author: LI Jian, E-mail: lijian@ysfri.ac.cn