

鱼类恩诺沙星药物残留风险、成因与 消减技术研究进展

席 峰*, 颜立立, 潘春霖, 翟少伟

(集美大学水产学院, 鳗鲡现代产业技术教育部工程研究中心, 厦门 361021)

摘 要: 鱼类恩诺沙星(enrofloxacin, ENR)药物残留市场与养殖环境频繁检出, 威胁人类健康与生态安全, 已成为公众日益关注的焦点。研究鱼类 ENR 药物残留控制技术对人类与环境可持续发展具有重要意义。本文对鱼类 ENR 药物残留现状、生态风险与鱼类 ENR 药物残留成因及其与鱼类 ENR 药效动力学、药代动力学关系进行了综述与分析, 指出最小杀菌浓度给药模式是鱼类与环境 ENR 药物残留根源。由此, 从鱼类 ENR 源头消减角度, 建议开展基于 ENR 最小抑菌浓度或无药物残留中药抗菌剂联合的 ENR 减量用药研究; 从鱼类 ENR 药物残留代谢消除角度, 对易于形成 ENR 药物残留的鱼类, 建议进行促进鱼类 ENR 消除的中草药添加剂研究。本文可望为鱼类养殖过程 ENR 科学用药与水产品药物残留风险控制研究提供思路。

关键词: 鱼类; 恩诺沙星; 药物残留风险; 成因; 消减技术

Research progress on the risk of drug residues, formation cause and reduction technology of enrofloxacin in fish

XI Feng*, YAN Li-Li, PAN Chun-Lin, ZHAI Shao-Wei

(Engineering Research Centre of Eel Modern Industrial Technology, Ministry of Education,
Fisheries College, Jimei University, Xiamen 361021, China)

ABSTRACT: Enrofloxacin (ENR) drug residues in fish are frequently detected in the market and aquaculture environment, threatening human health and ecological safety, and have become the focus of public attention. Research on the control technology of ENR drug residues in fish is of great significance to the sustainable development of human beings and the environment. This paper reviewed and analyzed the current situation of ENR drug residues in fish, ecological risks and the causes of ENR drug residues in fish, as well as their relationship with the pharmacodynamics and pharmacokinetics of ENR in fish, and pointed out that the minimum bactericidal concentration administration mode was the root cause of ENR drug residues in fish and the environment. Therefore, from the perspective of fish ENR source reduction, this paper suggested to carry out the study of ENR reduction drug use based on the minimum inhibitory concentration of ENR or in combination with the non-drug residue traditional Chinese medicine antibacterial agent; from the perspective of metabolic elimination of ENR drug residues in fish, this

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2020J01670)、鳗鲡现代产业技术教育部工程研究中心开放基金项目(RE202207)、财政部和农业农村部“国家现代农业产业技术体系”项目(CARS-46)

Fund: Supported by the Fujian Provincial Natural Science Foundation of China (2020J01670), the Open Fund Project of Engineering Research Center of Eel Modern Industrial Technology, Ministry of Education (RE202207), and the Project of China Agriculture Research System of Ministry of Finance and Ministry of Agriculture and Rural Areas (CARS-46)

***通信作者:** 席峰, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向为鱼类药残控制。E-mail: xifeng@jmu.edu.cn

***Corresponding author:** XI Feng, Ph.D, Associate Professor, Fisheries College, Jimei University, No.43, Yindou Road, Jimei District, Xiamen 361021, China. E-mail: xifeng@jmu.edu.cn

paper suggested to study the Chinese herbal medicine additives that can promote the elimination of ENR drug residues in fish. This paper expected to provide ideas for the research of ENR scientific drug use and risk control of drug residues in aquatic products during fish culture.

KEY WORDS: fish; enrofloxacin; risk of drug residues; formation cause; reduction technology

0 引言

恩诺沙星(enrofloxacin, ENR), 1-环丙基-7-(4-乙基-1-哌嗪基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸, 又名乙基环丙沙星, 是一种黄色味苦的第 3 代人工合成喹诺酮类 (fluoroquinolones, FQs) 药物, 为人工合成的动物专用抗菌药^[1], 一直广泛应用于治疗嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)、黄杆菌(*Flavobacterium columnare*)、弧菌(*Vibrio* spp.)、诺卡氏菌(*Nocardia* spp.)和耶尔森氏菌(*Yersinia* spp.)等引发的鱼类疾病^[2-5]。

然而, 近年来对中国不同地区水产品抗生素残留监测显示, ENR 一直是养殖鱼类检出率最高的抗菌药物(表 1)。

ENR 药物残留在越南^[11]、土耳其^[12]、韩国^[13]、阿根廷^[14]、巴西^[15]等地养殖鱼类也大量检出, 甚至在养殖区外围的野生鱼类^[16]乃至珊瑚^[17]等海洋生物中也有检出。欧盟 2001—2021 年水产品药物残留超标案件中, 来自越南、中国、韩国和泰国的巴沙鱼、罗非鱼和虹鳟的 ENR 与其代谢产物环丙沙星(ciprofloxacin, CIP)总检出浓度分别达 138~830 和 36~1340 μg/kg^[18]。

因此, 鱼类 ENR 药物残留对人类健康影响、ENR 迁移至环境对水域生态安全影响、ENR 药物残留污染控制, 已成为公众日益关注的焦点问题。为此, 国内外学者围绕 ENR 对不同生物的安全影响, ENR 对鱼类的药效动力学 (pharmacodynamics, PD) 与药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 与其影响因素进行了大量研究。本文围绕上述研究进行了系统综述, 以期追溯鱼类和环境 ENR 药物残留成因机制, 为开展 ENR 药物残留消减防控研究提供新的思路。

1 鱼类 ENR 安全性评价研究进展

1.1 ENR 对鱼类的影响

1.1.1 ENR 对鱼类的生存影响

SC/T 1132—2016《鱼药使用规范》规定, ENR 在水产

动物拌料剂量为 10~20 mg/kg, 1 次/d, 5~7 d 为一疗程。在欧洲, 鱼类 ENR 给药模式为 10 mg/kg, 1 次/d, 10 d 为一疗程^[19]。研究表明, 鲟鱼 ENR 半数致死量(median lethal dose, LD₅₀)为 1590.36 mg/kg^[20], 彭泽鲫(*Carassius auratus* var. *Pengzesis*)的 LD₅₀ 为 1949.84 mg/kg^[21]。因此, ENR 对鱼类为低毒药物, 鱼类耐受能力较强, 养殖户较大剂量使用 ENR 对鱼类生存安全风险较小, 这可能是养殖鱼类大剂量使用 ENR 引发药物残留的重要原因。

目前, 各国 ENR 最大残留限量(maximum residue limit, MRL)标准不一, NY 5070—2002《无公害食品水产品中渔药残留限量》规定, 鱼类肌肉和皮肤 ENR+CIP MRL 为 50 μg/kg, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)为 5 μg/kg, 而 GB 31650—2019《食品安全国家标准 食品中兽药最大残留限量》规定其为 100 μg/kg, 与欧盟(European Commission, EU)和日本食品化学研究基金会(Japan Food Chemical Research Foundation, JFCRF)一致。

由于目前国内尚未能在基层水产养殖执行严格的临床处方制度, 养殖户在使用 ENR 时存在大剂量、超疗程用药现象, 伴随 ENR 药物残留引发的耐药菌问题在不同养殖鱼类^[22-25]与其他水产动物^[26-27]中广泛存在, 由此可能导致的人类安全风险不容忽视。

1.1.2 ENR 对鱼类等水产动物生长发育影响

ENR 会影响鱼类生长发育。幼草鱼(*Ctenopharyngodon idella*)暴露于 10 mg/L ENR 水体中 21 d, 其肌肉 ENR 蓄积高达 50 mg/kg, 鱼体增重下降, 停药后也无法恢复生长^[28]。罗氏沼虾(*Macrobrachium rosenbergii*)在 0.2、1、5 mg/L ENR 暴露 14 d 均出现生长抑制, ENR 浓度越高, 生长抑制程度越大; 但是, 若仅在 0.2 mg/L ENR 短期暴露 3 d, 则可增加其蜕皮激素含量, 促进其体重与体长增长^[29]。在 10 μg/L ENR 水体中孵育 96 h 的斑马鱼(*Danio rerio*)、鲤鱼(*Cyprinus carpio*)、鲶鱼(*Silurus glanis*)和丁鲷(*Tinca tinca*)均呈现胚胎畸形率和死亡率提高, 孵化率下降^[30]; 0.1 μg/L ENR 即可使

表 1 中国部分地区水产品 ENR 药物残留检出状况
Table 1 Detection status of ENR residue of aquatic products in China

检测对象	检出频率	检出浓度/(μg/kg)	数据来源	参考文献
水产品	42.3%	ND~148.4	2016 年 7 月在上海 5 个区抽检	[6]
淡水鱼	6/518	162~904	国家市场监督管理总局 2018 年水产品监督抽检信息	[7]
海水鱼	9/313	157~7278		
鱼类	24.2%	2.03~964	2018—2019 年浙江省 11 地市 658 家养殖场	[8]
水产品	2/570	161~170	2019 年河北省 9 地市流通环节水产样品	[9]
淡水鱼	41.9%	ND~260	2021 年山东省 16 地市菜市场与超市抽检	[10]

注: ND 表示未检出。

胚胎发育关键基因(如 α -型肌动蛋白基因(*act*)和细胞色素b基因(*cytb*)等)表达下调。不同水产动物暴露于不同浓度 ENR 不同时间,其生长发育影响有所不同,但若长时间暴露于 ENR 水体,无论浓度高低,均可对其生长发育产生抑制效应。

1.1.3 ENR 对鱼类肝组织影响

ENR 可致鱼类肝损伤。10 mg/kg ENR 口灌西伯利亚鲟(*Acipenser baeri*)后 120 h 内不同时间点肝脏的谷草转氨酶与谷丙转氨酶活性均升高^[31]。小斑点角幼鲨(*Scyliorhinus canicula*, Linnaeus, 1758)连续肌注 5 mg/kg ENR 15 d,其肝脏谷胱甘肽水平下降,谷胱甘肽 S-转移酶与过氧化氢酶活性升高^[32]。200 $\mu\text{g/mL}$ ENR 药浴可引发草鱼肝细胞线粒体活性氧应激与肝细胞凋亡^[33]。CIP 即使低至 0.25~1.0 $\mu\text{g/L}$,也可使斑马鱼肝脏发生充血、淤血、浸润、窦扩张、大血管脂肪变性和核固缩等病理变化,抗氧化酶活性和氧化损伤生物标志物水平提高,鱼体肝脏中 *Nrf1*、*Nrf2*、*BAX* 和 *CASP* 等关键基因表达改变^[34]。

1.1.4 ENR 对鱼类肝外组织影响

高浓度 ENR 可致鱼神经内分泌紊乱。拌料 1 g/kg ENR 使鲶鱼发生脂质过氧化和神经功能障碍^[35]。暴露于 10 mg/L ENR 21 d 的草鱼^[28]下丘脑-垂体-甲状腺轴基因表达上调,甲状腺素(T3 和 T4)合成分泌增多,分解代谢加快。

高浓度 ENR 也引发鱼类血液组织损伤。肌注 ENR 5 和 10 mg/kg 15 d,小斑点角鲨红细胞数量与压积随 ENR 升高而分别下降 40%和 6%^[32]。ENR 100 和 50 $\mu\text{g/L}$ 可分别诱导斑马鱼个体氧化应激^[36]与红细胞氧化应激^[37]。

低浓度 ENR 下长时间暴露,可造成鱼类鳃组织损伤。将黄颡鱼(*Pelteobagrus fulvidraco*)暴露于 690.82 ng/L ENR 水体中 10 周,引发鳃组织 Na^+/K^+ -ATPase 活性下降,紧密连接基因表达下降,细胞因子分泌减少,呈现氧化应激和免疫功能障碍,并使其鳃细胞凋亡^[38]。

CIP 也对鱼类肝外组织产生毒性效应。1949 mg/L CIP 直接抑制 ATP 酶和肌钙蛋白基因表达,造成斑马鱼心脏急性损伤^[39];将鲶鱼分别暴露于 1、10、100 $\mu\text{g/L}$ CIP 质量浓度下 96 h,所有浓度下所有组织均检测到基因毒性^[40];而红、白细胞数量减少,红细胞比容下降,鳃上皮微嵴减少,肝脏和后肾坏死等组织学损伤,则主要发生于 100 $\mu\text{g/L}$ CIP 质量浓度组。

1.1.5 ENR 对鱼类肝损伤与肝外组织损伤机制分析

ENR 除造成前述鱼类原发性肝损伤外,还可通过抑制肝脏药物代谢酶系 CYP450 活性而导致继发性肝损失。胡晓^[41]研究 3、10、30、60 mg/kg ENR 水平对异育银鲫(*Carassius auratus gibelio*)肝组织药物代谢酶 CYP1A 基因 mRNA 表达影响,发现其表达水平随 ENR 水平升高呈下降趋势。此外,ENR 对海鲈鱼(*Dicentrarchus labrax*)^[42]、异育银鲫^[43]和牙鲆(*Paralichthys olivaceus*)^[44]肝脏 P450 酶系 CYP1 家族的 CYP1A1 标志酶 ECOD、EROD, CYP2 家族

标志酶 APND, CYP2E1 亚型标志酶 AH, CYP3A 亚型标志酶 ERND 活性均产生显著抑制效应。

CIP 也影响肝脏药物代谢酶活性。CYP3A4 通过对 C-(或 N-)进行脱羟或加氢反应对药物分子进行代谢。ENR 在草鱼肝细胞的脱乙酰酶促动力学研究揭示, CYP3A4 调控 ENR 代谢为 CIP 的 N-脱乙酰反应^[45-46],对鲫鱼^[47]肝微粒体 ENR 代谢研究也显示 CYP3A4 是 ENR 代谢为 CIP 的关键酶。XU 等^[48]对猪进行 ENR 和 CIP 联合用药研究发现, CIP 可通过抑制 CYP3A29(猪肝细胞中 CYP3A4 同工酶)基因表达,可在 ENR 结合至 CYP3A29 时产生位阻样效应(steric-like effect)从而迟滞 ENR 代谢,使猪体 ENR 药物残留浓度升高,休药期由正常单一服用 ENR 的 10 d 延长至两者联合用药的 24 d。鱼类 ENR 和 CIP 药物残留频繁检出,提示其体内可能也存在类似的 ENR 与 CIP 互作效应。

由此,推测 ENR 对鱼类肝损伤与肝外组织损伤的可能机制为:

(1)ENR 通过上述原发性和继发性肝损伤机制,使鱼体 ENR 消除半衰期延长,ENR 药物残留持续引发鱼类肝损伤,使受损肝脏脂质代谢紊乱;

(2)受损肝脏解毒功能下降,毒物、毒素外溢至其他组织器官,引发肝外组织受损;

(3)肝脏与肝外组织受损导致机体内环境紊乱,引发鱼体不同组织的氧化应激和炎症反应,影响鱼类生长发育。

1.2 ENR 环境生态影响

ENR 不能被鱼类完全代谢,其中约 70%以原药形态迁移至环境中^[49]。因而,ENR 不仅在鱼体频繁检出^[50],且经常在养殖环境与生态系统不同营养级生物中检出^[51]。HAN 等^[52]发现渤海养殖区冬季水体 ENR 峰值质量浓度达 1.05 $\mu\text{g/L}$,沉积物中为 105.91 ng/g。DU 等^[53]抽检渤海大连湾海水养殖区不同站位表层海水,发现其 ENR 质量浓度达 2364.8 ng/L。RICO 等^[54]监测到泰国罗非鱼网箱养殖区水体 ENR 峰值质量浓度为 1.8 $\mu\text{g/L}$,沉积物中竟达 2239 $\mu\text{g/kg}$ 。ZHOU 等^[55]检测发现,太湖鱼类肝脏 CIP 生物积累因子(bioaccumulation factors, BAFs)高达 82000 L/kg,远高于 2000 L/kg 的生物富集风险线;鲫鱼血浆 ENR 的 log BAF 高达 4.75^[56],均证明鱼类存在较高的 ENR 和 CIP 生物富集风险,易于引发 ENR 及 CIP 药物残留。

在鱼病防治过程中,从鱼类迁移至环境中的 ENR 与 CIP,可对环境生态造成影响。微生物群落在 100 $\mu\text{g/L}$ CIP 暴露 12 d 后,对碳源利用率下降^[57]。1 和 10 $\mu\text{g/L}$ ENR 可分别抑制养殖系统中细菌与古菌的硝化功能,使氨氧化菌丰度下降^[58];ENR 对铜绿微囊藻(*Microcystis aeruginosa*)的安全浓度阈值仅为 0.49 $\mu\text{g/L}$;ENR 和 CIP 在 10~173 $\mu\text{g/L}$ 浓度范围内会引发 *M. aeruginosa* 和鱼腥藻(*Anabaena flosaquae*)等蓝藻的短期生长抑制^[59]。水蚤(*Daphnia magna*)

持续暴露于 8.63 和 17.5 $\mu\text{mol/L}$ ENR 水体中会引发生长繁殖抑制^[60]。这说明环境 ENR 可影响水域生态系统群落结构与功能,影响生态系统碳、氮等生源要素的物质循环与能量效率。

ENR 不仅危害水生动物,而且也影响植物生产。研究表明^[61],使用 ENR 污染水灌溉大豆和玉米,导致其产量下降和 ENR 积累,其中根茎 ENR 累积浓度最高,其次为叶与种子。

ENR 是动物专用抗生素,人类不会直接服用,但是, CIP 是人类可服用的抗菌药。ENR 污染在世界各地广泛存在^[62-63], ENR 可经鱼类等水产品与农作物产品向人类传递^[64]。人类如果长期食用 ENR 与 CIP 药物残留超标产品,可能引发皮肤过敏,骨关节和肌腱异常,肝脏、心脏和胃肠道损伤,以及光毒性等毒副作用^[65]。目前,对于长期食用 ENR 低于 MRL 的产品对人类健康的影响,国内外尚未见诸报道,但其安全风险应予警惕。

鱼类 ENR 药物残留源头在于生产过程中的疾病防治用药。要降低鱼类 ENR 药物残留风险,就必须减少 ENR 用量,须对鱼类进行 ENR 的 PD 研究,从而制定出特定鱼类的合理给药方案。同时,鱼体 ENR 药物残留有赖于鱼类代谢消除,须对鱼类进行 ENR 的 PK 研究,从而制定出合理的休药期(withdrawal period, WP)。

2 鱼类 ENR 药物残留成因研究进展

2.1 鱼类 ENR 的 PD 特征与其药物残留关系

欧洲学者在 ENR 上市初期即对本地鲑、鳟鱼类服用 ENR 后的 PD 特征进行了研究,其得出的 ENR 对病原菌的最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)普遍较低:对 ENR 最敏感的耶尔森氏菌(*Yersinia ruckeri*), MIC 仅为 0.005 $\mu\text{g/mL}$,耐受力最强的链球菌(*Streptococcus* spp.), MIC 为 0.28~0.45 $\mu\text{g/mL}$;鲈鱼气单胞菌(*Aeromonas salmonicida*)和鳃弧菌(*Vibrio salmonicida*)的 MIC 分别为 0.012 和 0.032 $\mu\text{g/mL}$, *A. hydrophila* MIC 和最小杀菌浓度(minimal bactericidal concentration, MBC)分别为 0.0125 和 0.05 $\mu\text{g/mL}$ ^[66]。然而,后续研究鱼类病原菌对 ENR 耐药效应显现, *A. hydrophila*^[67]和迟缓爱德华氏菌(*Edwardsiella tarda*)^[68] MIC 均为 0.5 $\mu\text{g/mL}$,溶藻弧菌(*Vibrio alginolyticus*)、最小弧菌(*V. mimicus*)、哈维氏弧菌(*V. harveyi*)、创伤弧菌(*V. vulnificus*) MIC 为 0.1~0.8 $\mu\text{g/mL}$ ^[69];CHOKMANGMEEPISARN 等^[70]分离的黄杆菌和 UNEY 等^[71]分离的 *A. hydrophila* 对 ENR 的 MIC 竟分别高达 1 和 4 $\mu\text{g/mL}$ 。VIEL 等^[19]从虹鳟病鱼分离的气单胞菌,70%以上 MIC 都在 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 以上。

MIC 和 MBC 之间的耐药菌选择突变窗(mutant selection window, MSW),细菌突变频率较高,是处方用药规避的浓度范围。生产中通常会采取比 MBC 更高浓度的 ENR 将致病菌杀灭,以降低耐药几率。通常要求血浆 ENR

峰值浓度($C_{\max}$)为 MIC 8~10 倍以上,药时曲线下面积与最小抑菌浓度比值(ratio of area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration, AUC/MIC)>100~125^[72],以确保疗效并减少变异性耐药菌株诱导几率。

INTORRE 等^[73]早期研究表明,欧洲舌齿鲈(*Dicentrarchus labrax*)口服 ENR 5 mg/kg,其血浆 $C_{\max}$ 均值为 1.39 $\mu\text{g/mL}$,24 h 后血药浓度仍达 1.08 $\mu\text{g/mL}$,对于当时绝大多数鱼类致病菌 MIC (0.16 $\mu\text{g/mL}$ 以下)而言, $C_{\max}/\text{MIC}$ 足以超过 8,口服 ENR 5 mg/kg 给药方案不仅经济且对环境生态影响较小。然而,对于 MIC 为 1 $\mu\text{g/mL}$ 以上的耐药菌, $C_{\max}$ 须在 8~10 $\mu\text{g/mL}$ 以上, ENR 10 mg/kg 常规剂量显然无法实现,只有通过加大 ENR 剂量和缩短间隔时间才能维持血药浓度高于 MBC。例如,11°C 水温下 ENR 10、20、40 mg/kg 单次口服褐鳟(*Salmo trutta*),其 $C_{\max}$ 分别为 4.63、7.86 和 24.09 $\mu\text{g/mL}$ ^[71]。20.8°C 下池塘投喂斑点叉尾鲷(*Ictalurus punctatus*) ENR 20、40 mg/kg 药饵 5 d,其血浆 $C_{\max}$ 分别为 8.51 和 13.12 $\mu\text{g/mL}$ ^[74]。对牙鲆(*Paralichthys olivaceus*)单次口服 ENR 80 mg/kg,其血液 $C_{\max}$ 才达到 10.882 $\mu\text{g/mL}$ ^[75]。15°C 下 ENR 20、50 mg/kg 剂量单次口服虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*),其 $C_{\max}$ 仅为 3.361、8.456 $\mu\text{g/mL}$ ^[76],而其对应 MRL 100 $\mu\text{g/kg}$ 休药期分别为 480、630°C·d,接近或超过现行中国水产养殖用药明白纸(2022 年 2 号) 500°C·d 的 ENR 休药期标准。上述案例说明, ENR 给药须与相应环境条件下鱼类代谢能力相应,盲目大量用药必然引发鱼类 ENR 药物残留。

2.2 鱼类 ENR 的 PK 特征与其药物残留关系

影响鱼类 ENR 药物残留形成的 PK 影响因素众多, ENR 自身结构与物理化学性质,鱼类种类、大小,给药剂量,给药方式,水温,盐度,养殖模式以及鱼类个体生理状况等因素均会影响鱼类 ENR 代谢动力学过程而影响 ENR 的代谢消除时间。

2.2.1 ENR 理化性质与鱼类 ENR 药物残留关系

BOWSER 等^[66]研究表明,对虹鳟静注 5、10 mg/kg ENR,其吸收半衰期仅为 6~7 min,消除半衰期($t_{1/2}$)较长,分别为 24.4 和 30.4 h,具备药效持久特征;虹鳟 ENR 口服给药后,15°C 生物利用度(bioavailability, BA)可达 42%^[77]。褐鳟 10°C 下口服 10 mg/kg ENR, BA 高达 78%^[78]。ENR 吸收分布迅速、药效维系时间长和生物利用度高等优点,使其成为鱼类疾病防治的理想药物。但是,药效持久也意味着其代谢消除较为缓慢。

MARTINSEN 等^[79]研究 ENR 与恶喹酸、氟甲喹、沙拉沙星等 4 种 FQs 在 10°C 下单次给药后大西洋鲑(*Salmo salar*)的 PK 特征,发现其血清 $C_{\max}$ 、BA 和表观分布容积(apparent volume of distribution, Vd)均以 ENR 最高, $t_{1/2}$ 也以 ENR 32.4 h 最长,其他 3 种 FQs 均小于 24 h。CHEN 等^[80]比较 ENR、巴诺沙星、依诺沙星、氟罗沙星、洛美沙星、莫西沙星、氧氟沙星和司帕沙星 8 种 FQs 在鲤鱼的 PK 特征,发

现所有 FQs 均具有亲脂性特征,在脂质丰富的肝肾组织中含量高于脂质缺乏的肌肉组织。SCHMITT^[81]认为这种现象可能与肝肾组织的磷脂含量较高有关。磷脂含有带正电的胆碱基团和带负电的磷酸基团,可与离子化 FQs 通过静电引力^[82]和疏水效应^[83]发生互作,彼此亲和性增强。此外,ENR 也易于在鱼体皮肤沉积^[84]。因此,肝、肾和皮肤等磷脂丰富的组织可能是鱼体 ENR 富集的首要组织。ENR 的 $t_{1/2}$ 较长,可能与其 7 号 C-上的二元氮杂环亲脂性较强有关^[80];也可能与鱼体 ENR 羟基化代谢方式有关,它可增强 ENR 分子氢键强度^[85],使其更易于在组织内蓄积残留。

2.2.2 鱼类不同组织的 ENR 代谢差异与其药物残留关系

ZHANG 等^[86]发现, ENR 在鱼鳃和肌肉的生物富集因子对数值 $\log BAF$ 与脂水分分配系数(liposome-water distribution coefficient, D_{lipw})对数值 $\log D_{lipw}$ 呈正相关($P<0.05$),而在富含 ENR 和脂质的肝脏等组织中则不相关,说明肝脏既是 ENR 富集的主要器官,也是 ENR 代谢的主要器官,能将 ENR 代谢为极性较强、脂水分分配系数更小的水溶性物质而排出体外,从而使肝组织 ENR 药物残留得以消减,从而使其 $\log BAF$ 与 $\log D_{lipw}$ 未呈现显著正相关关系;而鳃和肌肉等组织对 ENR 的生物转化作用能力较弱,一旦 ENR 蓄积残留即难以代谢消除,从而体现为正相关。

2.2.3 鱼类种类、发育阶段、给药剂量和给药方式与 ENR 药物残留关系

不同鱼类对 ENR 消除能力不同,例如,同样是单次口灌 ENR 20 mg/kg,褐鳟^[71]对 ENR 消除较斑点叉尾鲷^[74]和虹鳟^[77]更快。同为虹鳟,二倍体对 ENR 代谢较三倍体更为迅速^[77]。

鱼类生长发育不同阶段对 ENR 代谢消除能力也不同。ZHANG 等^[86]发现,大菱鲆在不同年龄阶段肝脏 CIP 浓度不同,表现为幼鱼期<生长期<成鱼期($P<0.05$),说明大菱鲆对 ENR 代谢转化能力随生长发育而逐渐增强。

鱼类 ENR 给药剂量越大,其 $t_{1/2}$ 也越长。BOWSER 等^[66]研究表明,对虹鳟静脉注射 ENR 5 和 10 mg/kg 剂量后,其 $t_{1/2}$ 分别为 24.4 和 30.4 h。给药方式不同,鱼类 ENR 代谢消除速度也不同。例如,对虹鳟口服给药^[77],其 $t_{1/2}$ 大于注射给药^[66]。

2.2.4 鱼类 ENR 药物残留与其养殖环境关系

一般情况下,水温越高,ENR 在鱼体的吸收、转运、分布、代谢与排泄均更为迅速, $t_{1/2}$ 与休药期也相应缩短。BOWSER 等^[66]研究表明,10℃时虹鳟对 ENR 的吸收常数和生物利用度分别较 15℃时低 62%和 25%,15 和 10℃时 ENR 在虹鳟的 $t_{1/2}$ 分别为 29.5 和 56.3 h。水温越低,越容易引发鱼类 ENR 药物残留。

盐度也会影响鱼类对 ENR 的吸收与排泄。广盐性鱼类在淡水环境中不饮水,但排出大量尿液;在咸水中,为保证水分供应则不停饮水,排除消化道中的盐类,只产生

少量尿液,导致其消化道中的盐类会与 ENR 结合,抑制其吸收而促进其排除。因此,广盐性鱼类咸水养殖可能会缩短 ENR 消除半衰期。MA 等^[87]研究盐度 10‰、20‰、30‰ 下菊黄东方鲀(*Takifugu flavidus*)中 ENR 的 PK 特征,发现肝、肾 ENR $t_{1/2}$ 均随盐度升高而下降。

HAN 等^[88]研究发现,鱼体 ENR 药物残留与水体暴露浓度呈正相关。同一鱼类在室内养殖模式下其 ENR 药物残留高于户外养殖者,其原因可能在于室内养殖密度更大,换水率更低,水体富营养化更严重,病原菌丰度更高,ENR 剂量也相应提高所致;同时,户外养殖模式下,ENR 可以通过光解使其水体 ENR 暴露水平更低。因此,即使是同种鱼类,采用流水养殖、网箱养殖、池塘养殖和室内循环水养殖等不同养殖模式,其 ENR 休药期也会有所不同。

此外,同一种鱼类,处于生理或病理状态,其 ENR 代谢消除时间也可产生较大差异。生产中,由于鱼类个体较小而数量大,通常采用拌料给药方式。病鱼摄食量虽然低于正常鱼类,导致其吸收进入血的 ENR 药量较少,但是,病鱼通常存在充血、淤血和出血等各类血液循环障碍,即便 ENR 吸收入血,其转运与分配至各组织的速率也会低于正常鱼类,则 ENR 在病鱼体内的代谢与消除也较正常鱼类更为缓慢,更易于残留。

3 鱼类与环境 ENR 药物残留根源分析

当前,鱼类 ENR 研究大多仅关注其抗菌效果与其药物残留对人类健康的影响,较少顾及 ENR 迁移至环境的生态影响。养殖区沉积环境 ENR 高达 2239 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[54],高于大多数细菌 MIC,根据 MSW 理论,足以诱发鱼类与环境 ENR 耐药菌。在 ENR 耐药菌频繁检出的情况下,为杀灭耐药菌追求最佳药效而大剂量使用 ENR,是当前鱼类 ENR 药物残留的主要根源。若任由这一趋势发展,未来养殖水域生态风险将难以避免。究其根源,在于当前应对耐药病原菌采取的手段是基于 MBC,而非 MIC,前者通常为后者的 4 倍以上。ENR 大剂量给药必然导致其向环境大量迁移,使环境菌群 ENR 耐药风险增大。环境耐药病原菌在鱼类应激与免疫力低下时,又可经消化道、鳃和皮肤等受损部位感染鱼类。因此,从生态学角度,基于 MBC 大剂量给药模式的科学性与可行性值得商榷,其不仅未杜绝,反而催生耐药菌,还引发鱼类与环境 ENR 药物残留问题,不可持续。

4 鱼类 ENR 药物残留消减技术研究进展

4.1 鱼类 PD/PK 整合研究的 ENR 源头减量技术

为兼顾疗效与降低鱼体 ENR 药物残留水平,当前策略是对特定病原菌同时进行 ENR 的 PD 与 PK 整合研究。例如,XU 等^[67]用此法研究得出草鱼 *A. hydrophila* 菌株 AH10 的 MIC 与 MBC 之间的 MSW 为 0.5~3 $\mu\text{g}/\text{mL}$,而防

突变浓度(mutant prevention concentration, MPC)要求高于 MBC, 据此, 根据 ENR 药效的剂量依赖型特征, 分别采取 10、20、30 $\mu\text{g/mL}$ 3 个剂量水平单次口灌给药, 发现 20 $\mu\text{g/mL}$ 剂量组的血药浓度仅可维持 MPC 10 h, 每天至少须给药 2 次, 而 30 $\mu\text{g/mL}$ 剂量组血药浓度则可维持 24 h 以上, 每天给药 1 次即可, 从而得出针对 A10 采取 30 $\mu\text{g/mL}$ 每天 1 次的给药方案。该方案较为经济有效, 且可减少耐药菌的出现。以此给药方案为基础, 研究得出草鱼 ENR 休药期为 32 d。VIEL 等^[19]、BOWSER 等^[66]和 UNEY 等^[71]也分别采用这种策略对鲢鳙鱼类病原菌进行了 ENR 的 PK/PD 研究。这种综合 AUC/MIC、 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 和 ENR 浓度高于 MPC 的暴露时长($T > \text{MPC}$)的 PK/PD 多参数整体研究方案, 得出的数据相对科学, 可在一定程度上为鱼类 ENR 减量用药与药物残留源头控制提供参考依据。

4.2 联合中药抗菌剂的鱼类 ENR 减量技术

前述基于 MSW 理论的大剂量给药后果是鱼类和环境 ENR 药物残留, 威胁人类与生态安全, 宜考虑基于 MIC 的 ENR 减量给药方案。因此, 联合无药物残留风险的中药抗菌剂可望实现 ENR 的减量给药, 从源头上调控 ENR 输入量。例如, 黄连、乌梅、连翘等中草药都是具有广谱抑菌效应的中草药^[89], 将其与 ENR 联用, 不仅可增强 ENR 对河流弧菌(*Vibrio fluvialis*)^[90]和 *A. hydrophila*^[91]体外抑菌效果, 且使鱼体 ENR 药物残留减少^[90], 病菌 ENR 耐药性降低^[91]。

4.3 联合抗菌促代谢中草药的鱼类 ENR 药物残留消减技术

有些中草药不仅具有抗菌作用, 还能促进鱼类药物代谢, 将其与 ENR 联用, 可促进鱼类 ENR 代谢清除。研究表明, 青蒿素能激活斑点叉尾鲴肝细胞核受体, 诱导 ENR 代谢酶, 促进其清除, 使各组织 ENR $t_{1/2}$ 明显缩短^[92]。五倍子、黄芩与 ENR 联用, 可使鲢鱼肝脏和肌肉 ENR 药物残留分别提前 288 和 144 h 达标^[93]; 甘草酸也可减少异育银鲫 ENR 吸收, 促进其代谢清除^[94]。

5 展 望

基于鱼类与环境 ENR 药物残留及其生态安全现状与 ENR 药物残留成因研究进展, 鱼类 ENR 药物残留消减研究有以下工作亟待开展:

(1) 当前鱼类 ENR 的 PK/PD 研究, 是在实验室温和环境下, 根据给药后较短时间内采集的数据推算特定鱼类的给药方案与休药期, 其数据采集方法的科学性与结果的可靠性须结合现场持续监测进行验证, 直至模型预测浓度与现场 ENR 药物残留连续监测浓度相吻合, 逐步将实际生产条件下的气候、环境、水质、饲料和人为管理等应激因素纳入模型之中, 估算其对鱼类 ENR 药物残留代谢与排泄的抑制延时效应。

(2) 从 ENR 药物残留源头控制角度, 建议对鱼类病原菌进行基于 MBC 与 MIC 两种给药模式下 ENR 的 PK/PD、药物残留实际消除时间、耐药菌状况、经济与生态效应再评价, 改变当前所有鱼类通用一个给药方案和一个 500 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{d}$ 休药期管理模式, 却 ENR 药物残留频发的现状。

(3) 进行 ENR 与其他不易产生药物残留的中药抗菌剂联合用药研究, 减少 ENR 源头输入量, 降低其药物残留水平, 缩短休药期。

(4) 对易于形成 ENR 药物残留的鱼类, 研发可促进鱼体 ENR 代谢的抗菌复方中草药添加剂, 消减 ENR 对人类健康与生态安全的威胁。

参考文献

- [1] BROWN SA. Fluoroquinolones in animal health [J]. J Vet Pharmacol Ther, 1996, 19: 1–14.
- [2] PLUMB JA, SHEIFINGER CC, SHRYOCK TR, et al. Susceptibility of six bacterial pathogens of channel catfish to six antibiotics [J]. J Aquat Anim Health, 1995, 7: 211–217.
- [3] GUZ L, KOZINSKA A. Antibiotic susceptibility of *Aeromonas hydrophila* and *A. sobria* isolated from farmed carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. Bull Vet Inst Pulawy, 2004, 48: 391–395.
- [4] DARWISH AM, FARMER BD, HAWKE JP. Improved method for determining antibiotic susceptibility of *Flavobacterium columnare* isolates by broth microdilution [J]. J Aquat Anim Health, 2008, 20: 185–191.
- [5] ZHANG WJ, WANG JX, ZHENG GM, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution, and depletion of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in the northern snakehead (*Channa argus*) following multiple oral administration [J]. Aquaculture, 2021, 533: 736183.
- [6] WANG HX, REN LS, YU X, et al. Antibiotic residues in meat, milk and aquatic products in Shanghai and human exposure assessment [J]. Food Control, 2017, 80: 217–225.
- [7] 吕冰峰, 刘敏, 邢书霞, 等. 2018 年水产品国家食品安全监督抽检结果分析[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(17): 5699–5705.
LV BF, LIU M, XING SX, et al. Results analysis of the national food safety supervision and sampling inspection on aquatic products in 2018 [J]. J Food Saf Qual, 2019, 10(17): 5699–5705.
- [8] 贝亦江, 周钦, 周以琳, 等. 2018—2019 年浙江省养殖水产品中 6 种喹诺酮类药物残留分析及风险评估[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(5): 2011–2017.
BEI YJ, ZHOU Q, ZHOU YL, et al. Analysis and risk assessment of 6 quinolones residues in aquatic products in Zhejiang Province from 2018 to 2019 [J]. J Food Saf Qual, 2021, 12(5): 2011–2017.
- [9] 王秀锦, 李建慧, 廖振宇. 河北省 2019 年流通环节食用农产品质量安全抽样检测数据分析与建议[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(24): 9244–9250.
WANG XJ, LI JH, LIAO ZY. Analysis on quality status and countermeasures of edible agricultural products in circulation in Hebei Province in 2019 [J]. J Food Saf Qual, 2020, 11(24): 9244–9250.
- [10] WANG XL, JIAO YN, WANG GL, et al. Occurrence of quinolones in cultured fish from Shandong Province, China and their health risk assessment [J]. Mar Pollut Bull, 2022, 180: 113777.

- [11] HEDBERGA N, STENSONB I, PETERSSON MN, *et al.* Antibiotic use in vietnamese fish and lobster sea cage farms; implications for coral reefs and human health [J]. *Aquaculture*, 2018, 495: 366–375.
- [12] MEMET V, MUHAMMET RS. Environmental contaminants in fish species from a large dam reservoir and their potential risks to human health [J]. *Ecotox Environ Saf*, 2019, 169: 507–515.
- [13] KANG H, LEE S, SHIN D, *et al.* Occurrence of veterinary drug residues in farmed fishery products in South Korea [J]. *Food Control*, 2018, 85: 57–65.
- [14] GRIBOFFA J, CARRIZOA JC, BONANSEA RI, *et al.* Multiantibiotic residues in commercial fish from Argentina. The presence of mixtures of antibiotics in edible fish, a challenge to health risk assessment [J]. *Food Chem*, 2020, 332: 127380.
- [15] BORTOLOTTA AR, DANIEL D, REYES FGR. Occurrence of antimicrobial residues in tilapia (*Oreochromis niloticus*) fillets produced in Brazil and available at the retail market [J]. *Food Res Int*, 2021, 140: 109865.
- [16] LIU S, BEKELE T, ZHAO H, *et al.* Bioaccumulation and tissue distribution of antibiotics in wild marine fish from Laizhou Bay, North China [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 631–632: 1398–1405.
- [17] ZHANG R, YU K, LI A, *et al.* Antibiotics in corals of the South China Sea: Occurrence, distribution, bioaccumulation, and considerable role of coral mucus [J]. *Environ Pollut*, 2019, 250: 503–510.
- [18] GUARDONE L, TINACCI L, ARMANI A, *et al.* Residues of veterinary drugs in fish and fish products: An analysis of RASFF data over the last 20 years [J]. *Food Control*, 2022, 135: 108780.
- [19] VIEL L, ROSTANG A, MORVAN ML, *et al.* Population pharmacokinetics/pharmacodynamics modelling of enrofloxacin for the three major trout pathogens *Aeromonas salmonicida*, *Flavobacterium psychrophilum* and *Yersinia ruckeri* [J]. *Aquaculture*, 2021, 545: 737119.
- [20] 郭娇娇, 杨虎, 潘红艳, 等. 恩诺沙星对鲟鱼的急性毒性研究[J]. 现代农业科技, 2010, (20): 311, 315.
- GUO JJ, YANG H, PAN HY, *et al.* Study on acute toxicity of enrofloxacin in sturgeon [J]. *Mod Agric Sci Technol*, 2010, (20): 311, 315.
- [21] 张帆. 恩诺沙星对彭泽鲫血脑屏障渗透性及其所致脑组织损伤的研究[D]. 南昌: 江西农业大学, 2021.
- ZHANG F. Study of Enrofloxacin on blood-brain barrier permeability and brain tissue damage of *Pengze crucian* carp (*Carassius auratus* var. *Pengze*) [D]. Nanchang: Jiangxi Agricultural University, 2021.
- [22] CHIDEROLIA RT, AMOROSOA N, MAINARDI RM, *et al.* Emergence of a new multidrug-resistant and highly virulent serotype of *Streptococcus agalactiae* in fish farms from Brazil [J]. *Aquaculture*, 2017, 479: 45–51.
- [23] ALCAIDE E, BLASCO MD, ESTEVE C. Mechanisms of quinolone resistance in *Aeromonas* species isolated from humans, water and eels [J]. *Res Microbiol*, 2010, 161: 40–45.
- [24] QIAO M, YING GG, SINGER AC, *et al.* Review of antibiotic resistance in China and its environment [J]. *Environ Int*, 2018, 110: 160–172.
- [25] SATICIOGLU IB, DUMAN M, ALTUN S. Genome analysis and antimicrobial resistance characteristics of *Chryseobacterium aquaticum* isolated from farmed salmonids [J]. *Aquaculture*, 2021, 535: 736364.
- [26] DONG J, ZHANG LS, ZHOU S, *et al.* Identification of a multi-resistant *Enterobacter cloacae* strain from diseased crayfish (*Procambarus clarkii*) [J]. *Aquac Rep*, 2020, 17: 100405.
- [27] WANG RX, LIN XZ, ZHA GC, *et al.* Mechanism of enrofloxacin-induced multidrug resistance in the pathogenic *Vibrio harveyi* from diseased abalones [J]. *Sci Total Environ*, 2022, 830: 154738.
- [28] CAO XQ, HE SW, LIU B, *et al.* Exposure to enrofloxacin and depuration: Endocrine disrupting effect in juvenile grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) [J]. *Comp Biochem Physiol C*, 2022, 257: 109358.
- [29] ZHANG YY, WANG LF, ZHUANG H, *et al.* Excessive use of enrofloxacin leads to growth inhibition of juvenile giant freshwater prawn *Macrobrachium rosenbergii* [J]. *Ecotox Environ Saf*, 2019, 169: 344–352.
- [30] MEDKOVA D, LAKDAWALA P, HODKOVICOVA N, *et al.* Effects of different pharmaceutical residues on embryos of fish species native to central Europe [J]. *Chemosphere*, 2022, 291: 132915.
- [31] 刘盼, 杨慕, 贾成霞, 等. 恩诺沙星对西伯利亚鲟血清和肝脏中转氨酶活性的影响[J]. 水产科学, 2022, 41(2): 273–279.
- LIU P, YANG M, JIA CX, *et al.* Effects of enrofloxacin on transaminase activity in serum and liver of Siberian Sturgeon *Acipenser baeri* [J]. *Fish Sci*, 2022, 41(2): 273–279.
- [32] ZACCARONIA A, PEREZ-LOPEZB M, RESINO IDLC, *et al.* Short communication: Alteration in blood parameters by enrofloxacin in juvenile lesser spotted dogfish (*Scyliorhinus canicula*, Linnaeus, 1758) after intramuscular injection [J]. *Res Vet Sci*, 2017, 113: 1–4.
- [33] LIU B. Cytotoxic effects and apoptosis induction of enrofloxacin in hepatic cell line of grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2015, 47(2): 639–644.
- [34] ELIZALDE-VELAZQUEZ GA, RSOSAS-RAMIREZ JR, RALDUA D, *et al.* Low concentrations of ciprofloxacin alone and in combination with paracetamol induce oxidative stress, upregulation of apoptotic-related genes, histological alterations in the liver, and genotoxicity in *Danio rerio* [J]. *Chemosphere*, 2022, 294: 133667.
- [35] NEIL W, NKEJABEGA N, HIEN NN, *et al.* Adverse effects of enrofloxacin when associated with environmental stress in Tra catfish (*Pangasianodon hypophthalmus*) [J]. *Chemosphere*, 2009, 77: 1577–1584.
- [36] QIU WH, LIU XJ, YANG F, *et al.* Single and joint toxic effects of four antibiotics on some metabolic pathways of zebrafish (*Danio rerio*) larvae [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 716: 137062.
- [37] QIN PF, LIU RT. Oxidative stress response of two fluoroquinolones with catalase and erythrocytes: A combined molecular and cellular study [J]. *J Hazard Mater*, 2013, 252: 321e329.
- [38] XU YH, WEI XL, XU YC, *et al.* Waterborne enrofloxacin exposure activated oxidative stress and MAPK pathway, induced apoptosis and resulted in immune dysfunction in the gills of yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco* [J]. *Aquaculture*, 2022, 547: 737541.
- [39] SHEN R, YU YC, LAN R, *et al.* The cardiovascular toxicity induced by high doses of gatifloxacin and ciprofloxacin in zebrafish [J]. *Environ Pollut*, 2019, 254: 112861.
- [40] KITAMURA RSA, VICENTINI M, PERUSSOLO MC, *et al.* Sublethal biochemical, histopathological and genotoxicological effects of short-term exposure to ciprofloxacin in catfish *Rhamdia quelen* [J]. *Environ Pollut*, 2022, 300: 118935.
- [41] 胡晓. 喹诺酮类药物对异育银鲫P450酶系的影响及3A亚型克隆[D]. 雅安: 四川农业大学, 2010.
- HU X. Effect of quinolones on cytochrome P450 in *Crucian Carp* (*Carassius auratus gibelio*) and cloning of CYP3A gene [D]. Ya'an: Sichuan Agricultural University, 2010.

- [42] VACCARO E, GIORGI M, LONGO V, *et al.* Inhibition of cytochrome p450 enzymes by enrofloxacin in the sea bass (*Dicentrarchus labrax*) [J]. Aquatic Toxicol, 2003, 62(1): 27–33.
- [43] 贾娟. 恩诺沙星在异育银鲫肝微粒体中代谢及对 P450 主要亚酶影响的初步研究[D]. 雅安: 四川农业大学, 2009.
- JIA X. Preliminary studies on metabolism and impact on main P450 isoenzymes of enrofloxacin in *Carassius auratus gibelio* liver microsome [D]. Ya'an: Sichuan Agricultural University, 2009.
- [44] 韩华, 李健, 李吉涛, 等. 喹诺酮类药物对牙鲆肝药物代谢酶活性的影响[J]. 海洋科学, 2009, (11): 48–54.
- HAN H, LI J, LI JT, *et al.* Effects of quinolones on activity of hepatic drug-metabolizing enzymes in *Paralichthys olivaceus* [J]. Mar Sci, 2009, 33(11): 49–55.
- [45] LIN M, YANG X, WANG X, *et al.* Enzymatics on deethylation metabolism of enrofloxacin in grass carp hepatocyte [J]. High Technol Lett, 2007, 17: 314–318.
- [46] FU G, ZHOU C, WANG Y, *et al.* Effects of inducers of cytochrome P450s on enrofloxacin N-deethylation in crucian carp *Carassius auratus gibelio* [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2016, 46: 188–193.
- [47] WANYU L, BEKELE TG, HONG XZ. Metabolism of enrofloxacin in liver microsomes of crucian carp (*Carassius auratus*) and its key enzymes *in vitro* [J]. Asian J Ecotox, 2020, 3: 64–70.
- [48] XU XQ, LU QR, YANG YQ, *et al.* A proposed “steric-like effect” for the slowdown of enrofloxacin antibiotic metabolism by ciprofloxacin, and its mechanism [J]. Chemosphere, 2021, 284: 131347.
- [49] KÜMMERER K. Antibiotics in the aquatic environment-A review-part I [J]. Chemosphere, 2009, 75(4): 417–434.
- [50] CHUKWUKA OR, OLUFEMI OI, BOLARINWA AO. Food safety impacts of antimicrobial use and their residues in aquaculture [J]. Pub Health Rev, 2018, 39(1): 8978–8989.
- [51] LIU SS, ZHAO HX, HANA-JOACHIM L, *et al.* Antibiotics pollution in marine food webs in Laizhou Bay, North China: Trophodynamics and human exposure implication [J]. Environ Sci Technol, 2017, 51(4): 2392–2400.
- [52] HAN QF, SONG C, SUN X, *et al.* Spatiotemporal distribution, source apportionment and combined pollution of antibiotics in natural waters adjacent to mariculture areas in the Laizhou Bay, Bohai Sea [J]. Chemosphere, 2021, 279: 130381.
- [53] DU J, ZHAO HX, WANG Y, *et al.* Presence and environmental risk assessment of selected antibiotics in coastal water adjacent to mariculture areas in the Bohai Sea [J]. Ecotox Environ Saf, 2019, 177: 117–123.
- [54] RICO A, OLIVEIRA R, MCDONOUGH S, *et al.* Use, fate and ecological risks of antibiotics applied in tilapia cage farming in Thailand [J]. Environ Pollut, 2014, 191: 8–16.
- [55] ZHOU LJ, WANG WX, LV YJ, *et al.* Tissue concentrations, trophic transfer and human risks of antibiotics in freshwater food web in Lake Taihu, China [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2020, 197: 110626.
- [56] CHEN H, LIU S, XU XR, *et al.* Tissue distribution, bioaccumulation characteristics and health risk of antibiotics in cultured fish from a typical aquaculture area [J]. J Hazard Mater, 2018, 343: 140–148.
- [57] MAUL JD, SCHULER LJ, BELDEN JB, *et al.* Effects of the antibiotic ciprofloxacin on stream microbial communities and detritivorous macroinvertebrates [J]. Environ Toxicol Chem, 2006, 25: 1598–1606.
- [58] RICO A, DIMITROV MR, VAN WIJNGAARDEN RPA, *et al.* Effects of the antibiotic enrofloxacin on the ecology of tropical eutrophic freshwater microcosms [J]. Aquat Toxicol, 2014, 147: 92–104.
- [59] ROBINSON AA, BELDEN JB, LYDY M. Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms [J]. Environ Toxicol Chem, 2005, 24: 423–430.
- [60] BONA MD, ZOUNKOVA R, MERLANTI R, *et al.* Effects of enrofloxacin, ciprofloxacin, and trimethoprim on two generations of *Daphnia magna* [J]. Ecotox Environ Saf, 2015, 113: 152–158.
- [61] MARQUES RZ, WISTUBA N, BRITO JCM, *et al.* Crop irrigation (soybean, bean, and corn) with enrofloxacin-contaminated water leads to yield reductions and antibiotic accumulation [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 216: 112193.
- [62] ZHU YG, ZHAO Y, LI B, *et al.* Continental-scale pollution of estuaries with antibiotic resistance genes [J]. Nature Microbiol, 2017, 2: 16270.
- [63] ZHOU LJ, LI J, ZHANG YD, *et al.* Trends in the occurrence and risk assessment of antibiotics in shallow lakes in the lower-middle reaches of the Yangtze River Basin, China [J]. Ecotox Environ Saf, 2019, 183: 11.
- [64] XIE Z, LU G, YAN Z, *et al.* Bioaccumulation and trophic transfer of pharmaceuticals in food webs from a large freshwater lake [J]. Environ Pollut, 2017, 222: 356–366.
- [65] OLIPHANT CM, GREEN GM. Quinolones: A comprehensive review [J]. Am Fam Phys, 2002, 65(3): 455–464.
- [66] BOWSER P, WOOSTER G, STLEGER J, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin in fingerling rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. J Vet Pharmacol Ther, 1992, 15(1): 62–71.
- [67] XU LJ, WANG H, YANG XL, *et al.* Integrated pharmacokinetics/pharmacodynamics parameters-based dosing guidelines of enrofloxacin in grass carp *Ctenopharyngodon idella* to minimize selection of drug resistance [J]. BMC Vet Res, 2013, 9: 126.
- [68] 房文红, 周凯. 诺氟沙星对溶藻弧菌和恩诺沙星对迟缓爱德华菌的抗生素后效应[J]. 海洋渔业, 2005, 27(1): 44–48.
- FANG WH, ZHOU K. Postantibiotic effects of norfloxacin and enrofloxacin on some pathogenic bacteria from aquatic animals [J]. Mar Fish, 2005, 27(1): 44–48.
- [69] 马寅, 金珊, 余开, 等. 恩诺沙星对 4 种水产致病弧菌的抑杀菌效应[J]. 微生物学通报, 2011, 38(8): 1216–1221.
- MA Y, JIN S, YU K, *et al.* Pharmacodynamics effect of enrofloxacin on four aquatic pathogenic vibrio [J]. Microbiol Bull, 2011, 38(8): 1216–1221.
- [70] CHOKMANGMEEPISARN P, THANGSUNAN P, KAYANSAMRUJ P, *et al.* Resistome characterization of *Flavobacterium columnare* isolated from freshwater cultured Asian sea bass (*Lates calcarifer*) revealed diversity of quinolone resistance associated genes [J]. Aquaculture, 2021, 544: 737149.
- [71] UNEY K, TERZI E, CORUM DD, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic integration of enrofloxacin following single oral administration of different doses in brown trout (*Salmo trutta*) [J]. Animals, 2021, 11(11): 3086.
- [72] FORREST A, NIX DE, BALLOU CH, *et al.* Pharmacokinetic dynamic of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1993, 37(5): 1073–1081.
- [73] INTORRE L, CECCHINI S, BERTINI S. Pharmacokinetics of enrofloxacin

- in the seabass (*Dicentrarchus labrax*) [J]. *Aquaculture*, 2000, 182: 49–59.
- [74] 孟勇, 朱晓华, 李邦平, 等. 池塘养殖条件下恩诺沙星及其代谢产物在斑点叉尾鲴体内的残留消除规律[J]. *华中农业大学学报*, 2019, 38(1): 97–102.
- MENG Y, ZHU XH, LI BP, *et al.* Residues elimination rules of enrofloxacin and its metabolites in channel catfish (*Ictalurus punctatus*) under pond culture condition [J]. *J Huazhong Agric Univ*, 2019, 38(1): 97–102.
- [75] 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[J]. *渔业科学进展*, 2014, 35(3): 44–49.
- WANG HY, LI ZX, XING LH, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in flounder *Paralichthys olivaceus* [J]. *Prog Fish Sci* 2014, 35(3): 44–49.
- [76] 于润林, 崔舒云, 程波, 等. 两种剂量下恩诺沙星及其代谢物环丙沙星在虹鳟体内的代谢残留[J]. *大连海洋大学学报*, 2021, 36(6): 985–994.
- YU RL, CUI SY, CHENG B, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* orally administrated at two doses [J]. *J Dalian Ocean Univ*, 2021, 36(6): 985–994.
- [77] LUCCHETTI D, FABRIZI L, GUANDALINI E, *et al.* Long depletion time of enrofloxacin in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Antimicrob Agents Chem*, 2004, 48(10): 3912–3917.
- [78] KOC F, UNEY K, ATAMANLP M, *et al.* Pharmacokinetic disposition of enrofloxacin in brown trout (*Salmo trutta fario*) after oral and intravenous administrations [J]. *Aquaculture*, 2009, 295(1–2): 142–144.
- [79] 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°C [J]. *Antimicrob Agents Chem*, 1995, 39(5): 1059–1064.
- [80] CHEN M, ZHAO HX, WANG Y, *et al.* Uptake and depuration of eight fluoroquinolones (FQs) in common carp (*Cyprinus carpio*) [J]. *Ecotox Environ Saf*, 2019, 180: 202–207.
- [81] SCHMITT W. General approach for the calculation of tissue to plasma partition coefficients [J]. *Toxicol In Vitro*, 2008, 22: 457–467.
- [82] ESCHER BI, SCHWARZENBACH RP, WESTALL JC. Evaluation of liposome-water partitioning of organic acids and bases. 1. Development of a sorption model [J]. *Environ Sci Technol*, 2000, 34: 3954–3961.
- [83] ARMITAGE JM, ARNOT JA, WANIA F. Potential role of phospholipids in determining the internal tissue distribution of perfluoroalkyl acids in biota [J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46: 12285–12286.
- [84] STEFFENAK I, HORMAZABAL V, TBDESTAD M. Reservoir of quinolone residues in fish [J]. *Food Addit Contam*, 1991, 8: 777–780.
- [85] ENDO S, ESCHER BI, GOSS KU. Capacities of membrane lipids to accumulate neutral organic chemicals [J]. *Environ Sci Technol*, 2011, 45: 5912–5921.
- [86] ZHANG XR, ZHANG JC, HAN QF, *et al.* Antibiotics in mariculture organisms of different growth stages: Tissue-specific bioaccumulation and influencing factors [J]. *Environ Pollut*, 2021, 288: 117715.
- [87] MA RR, YANG L, REN T, *et al.* Enrofloxacin pharmacokinetics in *Takifugu flavidus* after oral administration at three salinity levels [J]. *Aquac Res*, 2017, 48: 4545–4553.
- [88] HAN QF, ZHAO S, ZHANG XR, *et al.* Distribution, combined pollution and risk assessment of antibiotics in typical marine aquaculture farms surrounding the Yellow Sea, North China [J]. *Environ Int*, 2020, 138: 105551.
- [89] 张恒桥, 商宝娣, 张效平, 等. 31 种中草药及其复方对维氏气单胞菌体外抑菌研究[J]. *淡水渔业*, 2022, 52(3): 74–81.
- ZHANG HQ, SHANG BD, ZHANG XP, *et al.* The antibacterial effect of 31 kinds of Chinese herbal medicines and their compounds on *Aeromonas veronii* in vitro [J]. *Freshw Fish*, 2022, 52(3): 74–81.
- [90] 徐晓津, 李秀华, 马一帆, 等. 复方中药及其与抗生素联用对斜带石斑鱼变形假单胞菌病的防治效果[J]. *应用海洋学学报*, 2020, 39(4): 574–580.
- XU XJ, LI XH, MA YF, *et al.* Effects of Chinese herbal formula along and its combination with antibiotics on the prevention of *Pseudomonas plecoglossicida* diseases in *Epinephelus coioides* [J]. *J Appl Ocean*, 2020, 39(4): 574–580.
- [91] 董亚萍, 冯东岳, 孙晶, 等. 连翘酯苷 A 对嗜水气单胞菌耐恩诺沙星的延缓效果及其外排作用[J]. *南方农业学报*, 2019, 50(1): 187–193.
- DONG YP, FENG DY, SUN J, *et al.* Delaying effect of forsythiaside A on *Aeromonas hydrophila* resistance to enrofloxacin and its exocytosis [J]. *J South Agric*, 2019, 50(1): 187–193.
- [92] 张国栋. 青蒿素对斑点叉尾鲴体内恩诺沙星药代动力学及残留消除规律的影响[D]. 上海: 上海海洋大学, 2022.
- ZHANG GD. Effects of artemisinin on pharmacokinetics and elimination regularity of enrofloxacin in channel catfish (*Ictalurus punctatus*) [J]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2017.
- [93] 王培, 吴彬, 宁毅, 等. 中草药对胡子鲶体内抗生素代谢速率的影响——以五倍子和黄芩对恩诺沙星及其代谢产物的作用为例[J]. *北部湾大学学报*, 2020, 35(10): 28–33.
- WANG P, WU B, NING Y, *et al.* Effects of Chinese herbal medicine on antibiotic metabolism in *Clarias fuscus*—A case study of influences of *Rhus Chinensis* mill and *Scutellaria baicalensis* Georgi on the metabolize elimination rate of enrofloxacin and its metabolites [J]. *J Beibu Gulf Univ*, 2020, 35(10): 28–33.
- [94] 周常. 中药对异育银鲫 CYP450 的诱导与抑制及对恩诺沙星代谢的影响[D]. 上海: 上海海洋大学, 2011.
- ZHOU C. The inhibition and induction of CYP450 and the effect of enrofloxacin metabolism by traditional Chinese medicine in crucian carp [D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2011.

(责任编辑: 于梦娇 郑 丽)

作者简介



席峰, 博士, 副教授, 硕士生导师,
主要研究方向为鱼类药残控制。
E-mail: xifeng@jmu.edu.cn