



· 综述 ·

## 鱼类恩诺沙星药残消除研究进展

席峰<sup>1,2</sup>, 颜立立<sup>1</sup>, 潘春霖<sup>1</sup>, 翟少伟<sup>1,2\*</sup>

(1. 集美大学水产学院, 福建 厦门 361021;

2. 集美大学, 鳗鲡现代产业技术教育部工程研究中心, 福建 厦门 361021)

**摘要:** 恩诺沙星 (ENR) 是一种吸收分布快、血药浓度高、药效持久和生物利用度高的抗菌素, 在鱼类疾病防治中广泛应用。然而, 近年来, 鱼类与养殖环境 ENR 药残事件对人类与生态的安全影响, 已成为公众日益关注的焦点。本文旨在归纳鱼类 ENR 消除研究的基础上, 从 ENR 自身结构与性质, ENR 与鱼类种类、发育阶段、组织差异、生理与病理状况、给药剂量与给药方式, 以及温度、盐度、光照等环境因子关系, 对鱼类 ENR 药残成因进行追溯分析。首次发现并提出底栖鱼类较其他水层鱼类易于形成 ENR 药残蓄积的假说, 其可能与沉积环境有机质丰富, 易于吸附 ENR, 底层黑暗环境无法光解 ENR, 底层鱼类从沉积环境吸收、富集 ENR 有关, 建议对底层鱼类 ENR 休药期重新研究界定, 对其 ENR 药残机制进行着重研究。首次提出基于选择突变窗理论的 ENR 大剂量给药模式, 是引发当前鱼类与环境 ENR 药残的主要根源。据此, 提出基于 ENR 最小抑菌浓度的 ENR 减量给药方案, 联合具有抗菌和促解毒功能的传统中草药饲料添加剂, 以达到 ENR 减量增效, 降低 ENR 耐药性, 促进 ENR 药残从养殖鱼体消除, 缩短鱼类 ENR 休药期, 降低养殖环境 ENR 药残的目的。同时, 为减少鱼类 ENR 的环境来源, 应结合环境 ENR 消除技术开展相关研究。本文可为养殖鱼类 ENR 科学用药与药残风险控制提供研究思路。

**关键词:** 鱼类; 恩诺沙星; 药残; 消除

中图分类号: S 948

文献标志码: A

恩诺沙星 (enrofloxacin, ENR) 是人工合成动物专用的第 3 代喹诺酮类 (fluoroquinolones, FQs) 抗菌药, 能通过抑制细菌 DNA 促旋酶和拓扑异构酶活性而阻止细菌 DNA 复制, 对革兰氏阴性菌和多种革兰氏阳性菌均有良好的杀灭作用, 广泛应用于鱼类气单胞菌 (*Aeromonas* spp.)、黄杆菌 (*Flavobacterium columnare*) 和耶森氏菌 (*Yersinia ruckeri*) 等疾病防治<sup>[1-2]</sup>。

近年来, 养殖鱼类等水产品频繁检出 ENR 药

残, 超出中国、欧盟与日本现行的最大残留限量 (maximum residue limit, MRL) 标准 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  [ 鱼类肌肉和皮肤中 ENR+环丙沙星 (ciprofloxacin, CIP) 总量]<sup>[3-7]</sup>。人类面临 ENR 经水产品的输入风险。

研究表明, ENR 药残可诱发鱼类氧化应激<sup>[8-10]</sup>, 影响其营养代谢与药物、毒物代谢<sup>[10-12]</sup>, 导致鱼类血液学改变<sup>[13-14]</sup>, 神经内分泌紊乱<sup>[14-15]</sup>, 肝脏<sup>[8,12,14,16-17]</sup>、肾脏<sup>[14]</sup>、心脏<sup>[18]</sup>和鳃<sup>[10,14]</sup>等组织细胞凋亡, 功能减退, 免疫力下降<sup>[10]</sup>, 影响鱼虾生长

收稿日期: 2023-02-13 修回日期: 2023-04-17

资助项目: 福建省自然科学基金 (2020J01670); 鳗鲡现代产业技术教育部工程研究中心开放基金 (RE202207);

“十四五”国家特色淡水鱼产业技术体系专项 (CARS-46)

第一作者: 席峰 (照片), 从事鱼类药残控制研究, E-mail: xifeng@jmu.edu.cn

通信作者: 翟少伟, 从事鱼类氧化应激与营养调控研究, E-mail: zhaisw@jmu.edu.cn



发育<sup>[19-20]</sup>。

同时, ENR 不能被鱼类完全代谢, 约 70% 以原药形态转移至环境<sup>[21]</sup>。Rico 等<sup>[22]</sup> 检测发现, 泰国罗非鱼养殖区水体 ENR 峰值浓度为 1.8  $\mu\text{g/L}$ , 沉积物则达 2 239  $\mu\text{g/kg}$ 。中国黄海养殖区沉积物 ENR 浓度也达 895.32  $\text{ng/g}$ <sup>[23]</sup>。1 和 10  $\mu\text{g/L}$  ENR<sup>[24]</sup> 可降低生态系统细菌与古菌群落氮循环效率。环境高浓度 ENR 可诱导大量致病性耐药菌, 威胁人类安全。以人-鱼致病嗜水气单胞菌为例, 早年分离菌株的 ENR 最小抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 仅为 0.012 5  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[25]</sup>; 后续增至 0.5  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[26]</sup>, 近期则达 4  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[27]</sup>。此外, 10~173  $\mu\text{g/L}$  ENR 可导致铜绿微囊藻 (*Microcystis aeruginosa*) 和鱼腥藻 (*Anabaena flosaquae*) 短期生长抑制<sup>[28]</sup>。水蚤 (*Daphnia magna*) 持续暴露于 ENR 8.63 和 17.5  $\mu\text{mol/L}$  水体中会出现生长与繁殖抑制<sup>[29]</sup>。以 ENR 污染水源灌溉大豆 (*Glycine max* cultivar KWS M6210) 和玉米 (*Zea mays* cultivar KWS RB 9110), 不仅使其产量下降, 且致其根、茎、叶与种子 ENR 残留<sup>[30]</sup>。人类长期食用 ENR 超标产品, 可引发皮肤过敏、关节和肌腱异常、肝脏、心脏、胃肠损伤及光毒性等病理反应<sup>[31]</sup>。

鉴于 ENR 经鱼类、农作物等动、植物产品向人类与环境输出造成的安全风险在世界各地广泛存在, 管控其 ENR 药残污染, 已成为公众日益关注的焦点。水产养殖是 ENR 污染重要源头, 国内外学者围绕着鱼类 ENR 代谢消除及其影响因素进行了大量研究。本文对此进行系统综述, 以追溯鱼类和环境 ENR 药残成因机制, 为鱼类 ENR 药残控制研究提供新思路。

## 1 鱼类 ENR 药残清除研究现状

鱼类 ENR 药残影响因素众多, 鱼类种类、大小、给药剂量与方式、水温、盐度、养殖模式、生理与病理状况等, 均可通过影响鱼类 ENR 代谢动力学过程而影响其对 ENR 的代谢消除。表 1 根据不同体重鱼类在不同水温、不同给药剂量与不同给药方式下的 ENR 消除半衰期 (elimination half-life time,  $t_{1/2}$ ) 由长至短进行排序。

## 2 鱼类 ENR 药残成因机制

### 2.1 鱼类 ENR 药残与 ENR 结构和理化性质关系

生物积累系数 (bioaccumulation factors, BAFs)

是反映环境中特定化学物质在生物体内蓄积程度的参数, 低于 2 000 L/kg 为生物富集风险较低, 高于 5 000 L/kg 为风险较高。Chen 等<sup>[89]</sup> 发现, 鲫血浆 ENR 的 BAFs 为 56 250 L/kg, 说明鱼类存在较高的 ENR 生物富集风险, 易引发 ENR 药残。

研究显示, ENR 具有较高亲脂性和较低的血浆蛋白结合力 ( $\leq 8.8\%$ ), 鱼类各组织均含有一定比例的脂类物质, 因而在各组织广泛分布, 拥有较大的稳态分布容积<sup>[1, 27]</sup>。Chen 等<sup>[74]</sup> 比较 ENR 等 8 种 FQs 在鲤体内的分布特征, 发现 FQs 喹诺酮环具亲脂性, 在脂质丰富的肝、肾组织含量较高, 脂质较少的肌肉组织含量较低; 8 种 FQs 中, ENR  $t_{1/2}$  最长, 可能与其 7 号 C-二元氮杂环具有更强亲脂性有关; 也可能与其 ENR 羟基化代谢有关, 它可增强 ENR 氢键强度, 使其易于在脂质丰富组织蓄积<sup>[90]</sup>。Schmitt<sup>[91]</sup> 认为, 肝脏、肾脏等组织 ENR 蓄积与其磷脂含量较高有关, 磷脂分子中带正电荷的胆碱基团与带负电荷的磷酸基团, 可与离子化 ENR 通过静电引力<sup>[92]</sup> 相互吸引; 磷脂脂肪酸可与 ENR 通过疏水效应<sup>[93]</sup> 而使彼此结合紧密。

ENR 血浆蛋白结合力较低, 经血液循环转运时易与血浆蛋白分离而分配至肝、肾等脂类丰富组织, 表现为血浆  $t_{1/2}$  通常小于上述组织。Bower 等<sup>[25]</sup> 研究表明, 虹鳟静注 (iv) 10  $\text{mg/kg}$  ENR, 其吸收半衰期仅 6~7 min, 说明 ENR 经血浆分布极为迅速; 但消除半衰期  $t_{1/2}$  达 30.4 h, 因其脂类丰富组织释出缓慢。虹鳟<sup>[25]</sup> 和褐鳟<sup>[53]</sup> 分别在 15、10  $^{\circ}\text{C}$  下 10  $\text{mg/kg}$  灌胃 (ig) 给药, 生物利用度 (bioavailability, BA) 分别达 42% 和 78%。Martinsen 等<sup>[57]</sup> 比较 ENR 等 4 种 FQs 在大西洋鲑的药代动力学特征, 发现其血药峰值浓度  $C_{\text{max}}$ 、BA 和表观分布容积  $V_d$  均以 ENR 最高,  $t_{1/2}$  以 ENR 最长, 最易残留。

### 2.2 鱼类 ENR 药残与鱼类种类关系

ENR 药残与不同鱼类所处水层关系 表 1 显示, 不同鱼类的 ENR  $t_{1/2}$  大相径庭, 说明鱼类的种间遗传差异影响其 ENR 清除效率。即使同一品种不同品系, 其 ENR 清除能力也可能存在较大差异, 虹鳟二倍体对 ENR 的  $t_{1/2}$  为 115 h, 较三倍体 166 h 更为迅速<sup>[1]</sup>。

比较表 1 中不同鱼类不同组织 ENR  $t_{1/2}$ , 可发现  $t_{1/2}$  最长的是暖温性无鳞鱼或细鳞鱼类, 如欧洲鳊<sup>[32-33]</sup>、黄颡鱼<sup>[34]</sup>、斑点叉尾鲷<sup>[35, 37]</sup> 及条纹

表 1 鱼类 ENR 药残清除研究状况

Tab. 1 The researches on elimination of ENR in fish

鱼类 fish	体重/g, 水温/°C body weight, temperature	给药方案 administration regimen	消除半衰期/h elimination half-life time	MRL, 休药期/(°C·d), withdrawal period	文献 reference	
欧洲鳗鲡 <i>Anguilla anguilla</i>	110 g, 23 °C	10 mg/L, 药浴48 h	肝脏: 59.3	10 µg/kg/(8 395)	[32]	
			肾脏: 767.8			
			肌肉: 901.2			
			血浆: 908.1			
欧洲鳗鲡 <i>Anguilla anguilla</i>	215 g, 24 °C	2.1 mg/kg, ig 1次	肝脏: 611.3	50 µg/kg/(1 200)	[33]	
			肌肉: 333.2			
			血浆: 161.1			
黄颡鱼 <i>Pelteobagrus fulvidraco</i>	96.52 g, 15 °C	20 mg/kg, po 3 d	肝脏: 268.3	100 µg/kg/ (1 080)	[34]	
			肾脏: 268.3			
			鳃: 237.6			
			肌肉+皮肤: 264.0			
			血浆: 136.1			(1 320)
			20 °C			肝脏: 231.1
	肾脏: 216.0					
	鳃: 264.0					
	肌肉+皮肤: 237.6					
	25 °C	血浆: 111.6				
	肝脏: 191.3					
	斑点叉尾鲷 <i>Ictalurus punctatus</i>	60.5 g, 18 °C	1.2 mg/kg, po 7 d	肝脏: 1 085.8	1 µg/kg/(3 240)	[35]
肾脏: 387.6						
肌肉: 853.0						
皮肤: 763.0				(4 200)		
28 °C				肝脏: 150.2		
肾脏: 298.6						
斑点叉尾鲷 <i>Ictalurus punctatus</i>	85.6 g, 21 °C	20 mg/kg, po 5 d	肝脏: 122.4	100 µg/kg/(420)	[36]	
			肌肉: 202.3			
			血浆: 121.4			
		40 mg/kg, po 5 d	肝脏: 96.0			(>420)
			肌肉: 173.3			
			血浆: 91.4			
斑点叉尾鲷 <i>Ictalurus punctatus</i>	108.45 g, 25 °C	20 mg/kg, po 3 d	肝脏: 154.1	100 µg/kg/ (1 492.5)	[37]	
			肾脏: 61.2			
			肌肉+皮肤: 187.0			
		ENR 20 mg/kg+青蒿素100 mg/kg, po 3 d	血浆: 176.9			(959)
			肝脏: 32.4			
			肾脏: 52.3			
肌肉+皮肤: 31.4						
血浆: 38.2						

· 续表 1 ·

鱼类 fish	体重/g, 水温/°C body weight, temperature	给药方案 administration regimen	消除半衰期/h elimination half-life time	MRL, 休药期/(°C·d), withdrawal period	文献 reference
斑点叉尾鲴 <i>Ictalurus punctatus</i>	147.2 g, 25 °C	10 mg/kg, ig 1次	血浆: 22.1	—	[38]
鳊 <i>Silurus asotua</i>	317.3 g, 24.7 °C	10 mg/kg, ig 1次	血浆: 34.1	—	[39]
		10 mg/kg, iv 1次	血浆: 17.4		
条纹鲇 <i>Pangasianodon hypophthalmus</i>	— g, — °C	10 mg/kg, po 5 d	—	16.4µg/kg(>200 d)	[40]
泥鳅 <i>Misgurnus anguillicaudatus</i>	13 g, 20 °C	20 mg/kg, po 7 d	—	10 µg/kg/(640)	[41]
俄罗斯鲟 <i>Acipenser gueldenstaedtii</i>	750 g, 13.5 °C	60 mg/kg, po 5 d	肝脏: 404.3 肾脏: 1 043.0 肌肉: 176.2 皮肤: 278.9 血浆: 327.0 鳃: 146.5	100 µg/kg/(2 981)	[42]
	19.5 °C		肝脏: 201.4 肾脏: 348.1 肌肉: 398.8 皮肤: 243.4 血浆: 286.2 鳃: 156.1	(2 710)	
半滑舌鲷 <i>Cynoglossus semilaevis</i>	300-400 g, 20 °C	10 mg/kg, po 3 d	肝脏: 84.0	50 µg/kg/(940)	[43]
			肾脏: 176.9 鳃: 224.6 肌肉: 143.3 血浆: 224.6		
牙鲆 <i>Paralichthys olivaceus</i>	100 g, — °C	80 mg/kg, ig 1次	肝脏: 211.7	—	[44]
			肾脏: 134.0 肌肉: 67.8 血浆: 158.0 鳃: 324.5		
牙鲆 <i>Paralichthys olivaceus</i>	300~400 g, 20 °C	10 mg/kg, po 3 d	肝脏: 55.4	50 µg/kg/(660)	[43]
			肾脏: 90.0 鳃: 99.1 肌肉: 98.4 血浆: 69.4		
大菱鲆 <i>Scophthalmus maximus</i>	150 g, 10 °C 16 °C	10 mg/kg, ig 1次	血浆: 136.6	—	[45]
		10 mg/kg, ig 1次	血浆: 98.6		
		10 mg/kg, iv 1次	血浆: 38.8		
大菱鲆 <i>Scophthalmus maximus</i>	157 g, 16 °C	20 mg/kg, im 1次	肝脏: 86.6	100 µg/kg/(480)	[46]
			肾脏: 53.3 肌肉: 99.0 血浆: 68.0		
		20 mg/kg, ig 1次	肝脏: 192.5	(720)	
			肾脏: 99.0 肌肉: 173.3 血浆: 99.1		

· 续表 1 ·

鱼类 fish	体重/g, 水温/°C body weight, temperature	给药方案 administration regimen	消除半衰期/h elimination half-life time	MRL, 休药期/(°C·d), withdrawal period	文献 reference
大菱鲆 <i>Scophthalmus maximus</i>	300~400 g, 11.5 °C	9~12 mg/kg, po 7 d	肝脏: 25.6 肌肉: 22.5 血浆: 36.7	50 µg/kg/(1 440)	[47]
大菱鲆 <i>Scophthalmus maximus</i>	300~400 g, 20 °C	10 mg/kg, po 3 d	肝脏: 25.6 肾脏: 157.0 鳃: 104.6 肌肉: 134.2 血浆: 94.6	50 µg/kg/(880)	[43]
黑鲷 <i>Sebastes fuscescens</i>	146 g, 18 °C	20 mg/kg, ig 1次	肌肉: 31.4 血液: 23.7	50 µg/kg/(630)	[48]
虹鲷 <i>Oncorhynchus mykiss</i>	70.48 g, 15 °C	20 mg/kg, ig 1次 50 mg/kg, ig 1次	肝脏: 101.0 肾脏: 111.6 肌肉: 60.8 血浆: 320.7 肝脏: 204.2 肾脏: 121.9 肌肉: 115.6 血浆: 325.6	100 µg/kg/(480) 100 µg/kg/(630)	[49]
虹鲷 <i>Oncorhynchus mykiss</i>	100 g, 15 °C	5 mg/kg, iv 1次 10 mg/kg, iv 1次	血浆: 24.4 血浆: 30.4	—	[25]
虹鲷 <i>Oncorhynchus mykiss</i>	250 g, 13 °C	10 mg/kg, po 5 d	肌肉+皮肤: 168.0	100 µg/kg/(816)	[50]
虹鲷 <i>Oncorhynchus mykiss</i>	366.5 g, 11 °C	5 mg/kg, ig 1次+ 5 mg/kg, iv 4 d	二倍体血浆: 115.0 三倍体血浆: 166.0	—	[1]
虹鲷 <i>Oncorhynchus mykiss</i>	204 g, 16.3 °C	10 mg/kg, ig 1次 20 mg/kg, 药浴2.5 h 100 mg/kg药浴0.5 h	肝脏: 45.4 肾脏: 44.5 肌肉: 40.0 皮肤: 71.9 血浆: 43.0 肠道: 36.5 肝脏: 50.0 肾脏: 55.1 肌肉: 29.8 皮肤: 45.5 血浆: 42.8 肠道: 30.3 肝脏: 41.7 肾脏: 44.0 肌肉: 30.7 皮肤: 460.8 血浆: 44.7 肠道: 35.3	—	[51]
虹鲷 <i>Oncorhynchus mykiss</i>	450 g, 15 °C	10 mg/kg, ig 1次	肝脏: 48.4 肌肉: 63.9 血浆: 78.8	—	[52]

· 续表 1 ·

鱼类 fish	体重/g, 水温/°C body weight, temperature	给药方案 administration regimen	消除半衰期/h elimination half-life time	MRL, 休药期/(°C·d), withdrawal period	文献 reference
褐鲟 <i>Salmo trutta</i>	75 g, 11 °C	10 mg/kg, ig 1次	血浆: 33.8	—	[27]
		20 mg/kg, ig 1次	血浆: 37.3		
		40 mg/kg, ig 1次	血浆: 40.7		
褐鲟 <i>Salmo trutta</i>	170 g, 10 °C	10 mg/kg, ig 1次	血浆: 22.1	—	[53]
		10 mg/kg, iv 1次	血浆: 19.1		
金鲟 <i>Bidyanus bidyanus</i>	100 g, — °C	15 mg/kg, im 1次	肝脏: 47.4	—	[54]
			肾脏: 33.7		
			血浆: 43.7		
大西洋鲑 <i>Salmo salar</i>	— g, 6 °C	10 mg/kg, po 10 d	—	肝脏60 d: 18 µg/kg	[55]
			肝脏80 d: 10 µg/kg		
			肌肉60 d: 6 µg/kg		
			肌肉80 d: —		
			皮肤60 d: 641µg/kg		
			皮肤80 d: 284µg/kg		
			骨骼60 d: 49 µg/kg		
			骨骼80 d: 26 µg/kg		
			脂肪60 d: 14 µg/kg		
脂肪80 d: 5 µg/kg					
大西洋鲑 <i>Salmo salar</i>	195 g, 9.7 °C	10 mg/kg, ia 1次 10 mg/kg, ip 1次 10 mg/kg, im 1次 10 mg/kg, ig 1次 5 mg/kg, ig 1次	血浆: 130.6	—	[56]
			血浆: 34.3		
			血浆: 85.0		
			血浆: 105.1		
			血浆: 48.2		
大西洋鲑 <i>Salmo salar</i>	— g, 10.2 °C	10 mg/kg, iv 1次	血浆: 32.4	—	[57]
			—		
湖红点鲑×溪鲑 <i>Salvelinus namaycush</i> × <i>Salvelinus fontinalis</i>	2 g, 9 °C	10 mg/kg, po 10 d	肝脏: 64.8	100 µg/kg/(151.2)	[58]
			肌肉: 28.8		
			皮肤: 19.2		
哲罗鲑 <i>Hucho taimen</i>	150 g, — °C	15 mg/kg, im 1次	肝脏: 39.6	—	[27]
			肾脏: 41.3		
			血浆: 78.7		
菊黄东方鲀 <i>Takifugu flavidus</i>	105 g, 20 °C, 盐度10	10 mg/kg, ig 1次	肝脏: 76.4	—	[59]
			肾脏: 212.2		
			肌肉: 46.7		
	盐度20	10 mg/kg, ig 1次	血液: 45.2	—	[59]
			肝脏: 44.2		
			肾脏: 157.4		
	盐度30	10 mg/kg, ig 1次	肌肉: 57.9	—	[59]
			血液: 69.9		
			肝脏: 33.5		
健康大黄鱼 healthy <i>Larimichthys</i> <i>crocea</i>	275 g, 25 °C	10 mg/kg, ig 1次	肾脏: 35.6	—	[60]
			肌肉: 45.1		
			血液: 95.5		
溶藻弧菌感染大黄鱼 <i>Vibrio alginolyticus</i> - infected fish	275 g, 25 °C	10 mg/kg, ig 1次	肝脏: 23.9	—	[60]
			肾脏: 27.3		
溶藻弧菌感染大黄鱼 <i>Vibrio alginolyticus</i> - infected fish	275 g, 25 °C	10 mg/kg, ig 1次	肌肉: 25.2	—	[60]
			皮肤: 16.3		

· 续表 1 ·

鱼类 fish	体重/g, 水温/°C body weight, temperature	给药方案 administration regimen	消除半衰期/h elimination half-life time	MRL, 休药期/(°C·d), withdrawal period	文献 reference
	血清: 29.3 肝脏: 22.5 肾脏: 17.4 肌肉: 17.1 皮肤: 25.2 血清: 21.2				
大黄鱼 <i>Larimichthys crocea</i>	250 g, 20 °C	50 mg/kg, im 1次	肝脏: 47.8 性腺: 69.3 肌肉: 52.0 血浆: 30.5	100 µg/kg/(380)	[61]
大黄鱼 <i>Larimichthys crocea</i>	250 g, 21.5 °C	25 mg/kg, po 5 d	—	100 µg/kg/(432)	[62]
红笛鲷 <i>Lutjanus sanguineus</i>	128 g, 26 °C	0.64 mg/kg, ig 1次	肝脏: 94.5 肾脏: 21.8 肌肉: 83.3 血浆: 9.18	—	[63]
		0.64 mg/kg, ip 1次	肝脏: 41.5 肾脏: 20.9 肌肉: 22.1 血浆: 13.3		
真鲷 <i>Sparus aurata</i>	150 g, 26 °C	10 mg/kg, ig 1次	—	100 µg/kg(>130)	[64]
舌齿鲈 <i>Dicentrarchus labrax</i>	250 g, 15 °C	5 mg/kg, ig 1次	血浆: 25 h	—	[65]
眼斑拟石首鱼 <i>Sciaenop socellatus</i>	150 g, 25 °C	5 mg/kg, ip 1次	血浆: 9.3	—	[66]
乌鳢 <i>Channa argus</i>	380 g, 25 °C	10 mg/kg, po 5 d	肝脏: 82.6 肾脏: 126.1 肌肉+皮肤: 83.2 血液: 78.0	100 µg/kg/(450)	[67]
乌鳢 <i>Channa argus</i>	380 g, — °C	10 mg/kg, im 1次	—	100 µg/kg/(30 d)	[68]
大口黑鲈 <i>Micropterus salmoides</i>	205 g, 25 °C	30 mg/kg, po 5 d	肝脏: 37.5 肌肉: 23.8 血浆: 8.5	100 µg/kg/(375)	[69]
大口黑鲈 <i>Micropterus salmoides</i>	250 g, 28 °C	20mg/kg, ig 1次	肝脏: 124.7 肌肉+皮肤: 115.1 血浆: 90.8	100 µg/kg/ (672)	[70]
莫桑比克罗非鱼 <i>Oreochromis mossambicus</i>	100 g, 30 °C	10 mg/kg, ig 1次	肝脏: 27.4 肾脏: 46.24 肌肉: 29.9	—	[71]
尼罗罗非鱼 <i>Oreochromis niloticus</i>	135 g, 31 °C	10 mg/kg, iv 1次 10 mg/kg, ip 1次 10 mg/kg, ig 1次	肌肉: 23.3 血浆: 21.7 肌肉: 22.9 血浆: 22.0 肌肉: 22.0 血浆: 19.4	—	[72]
尼罗罗非鱼 <i>Oreochromis niloticus</i>	200 g, 27 °C	50 mg/kg, po 7 d	肝脏: 16.8 肌肉: 15.6	100 µg/kg/(594)	[73]

· 续表 1 ·

鱼类 fish	体重/g, 水温/°C body weight, temperature	给药方案 administration regimen	消除半衰期/h elimination half-life time	MRL, 休药期/(°C·d), withdrawal period	文献 reference
草鱼 <i>Ctenopharyngodon idella</i>	200 g, 22 °C	10 mg/kg, ig 1次	血液: 17.2	30 µg/kg/(704)	[26]
			肝脏: 86.3		
		20 mg/kg, ig 1次	肾脏: 42.4		
			肌肉: 95.1		
		30 mg/kg, ig 1次	血清: 42.7		
			肝脏: 110.5		
			肾脏: 107.9		
			肌肉: 150.9		
			血清: 46.8		
			肝脏: 185.0		
鲤 <i>Cyprinus carpio</i>	7.8 g, 20.9 °C	10 µg/L, 持续药浴28 d	肾脏: 124.3	—	[74]
			肌肉: 161.4		
			血清: 97.4		
			肝脏: 256.8		
鲤 <i>Cyprinus carpio</i>	80 g, 19.5 °C	5 mg/kg, ig 1次	肾脏: 288.0	—	[75]
			肌肉: 326.4		
		5 mg/kg, ip 1次	肝脏: 76.14		
			肾脏: 149.2		
鲤 <i>Cyprinus carpio</i>	200 g, 20 °C	2 mg/kg, ig 1次	血浆: 168.3	100 µg/kg/(600)	[76]
			肌肉: 57.9		
鲤 <i>Cyprinus carpio</i>	26 °C	10 mg/kg, ig 1次	血浆: 215.6	—	[52]
			血浆: 61.5		
鲤 <i>Cyprinus carpio</i>	1 225 g, 17 °C	10 mg/kg, ig 1次	肝脏: 35.2	—	[77]
			肌肉: 46.8		
锦鲤 <i>Cyprinus carpio</i>	78.3 g, 27 °C	10 mg/kg, ip 1次	血液: 16.1	—	[77]
		10 mg/kg, im 1次	血液: 17.9		
		10 mg/kg, ig 1次	血液: 16.6		
		5 mg/L, 药浴5 h 1次	血液: 42.1		
德国镜鲤 <i>Cyprinus carpio</i> var. <i>specularis germanensis</i>	17.3 g, 21 °C	10 mg/kg, po 5 d	血液: 13.7	—	[78]
短盖肥脂鲤 <i>Colossoma brachypomum</i>	37.5 g, 25 °C	5 mg/L, im 1次	血浆: 28.9	—	[79]
锯脂鲤 <i>Piaractus mesopotamicus</i>	700 g, 27 °C	10 mg/kg, po 10 d	肌肉: 66.1	100 µg/kg/(621)	[80]
黄河鲤 <i>Cyprinus carpio haematoperus</i>	410 g, 20 °C	10 mg/kg, ig 1次	肝脏: 222.3	100 µg/kg/(379.2)	[81]
			肾脏: 157.2		
			肌肉+皮肤: 97.8		
			血浆: 28.9		
			肠道: 91.5		
胆汁: 86.2					



· 续表 1 ·

鱼类 fish	体重/g, 水温/°C body weight, temperature	给药方案 administration regimen	消除半衰期/h elimination half-life time	MRL, 休药期/(°C·d), withdrawal period	文献 reference
			鳃: 291.1		
鲫 <i>Carassius auratus</i>	150 g, 20 °C	5 mg/kg, <i>po</i> 5 d	—	100 µg/kg/(740)	[82]
健康异育银鲫 <i>Carassius auratus gibelio</i>	250 g, 25 °C	10 mg/kg, <i>ig</i> 1次	血浆: 64.7	—	[83]
气单胞菌感染病鲫 <i>Aeromonas hydrophila</i> - infected crucian carp			血浆: 73.7		
异育银鲫 <i>Carassius auratus gibelio</i>	270 g, 28 °C	5 mg/kg, <i>ig</i> 1次	血清: 72.7	—	[84]
		10 mg/kg, <i>ig</i> 1次	血清: 68.0		
		20 mg/kg, <i>ig</i> 1次	血清: 70.8		
		40 mg/kg, <i>ig</i> 1次	血清: 64.6		
异育银鲫 <i>Carassius auratus gibelio</i>	300 g, 25 °C	5 mg/L, 药浴5 h 1次	血浆: 61.2	—	[85]
		10 mg/kg, <i>ig</i> 1次	血浆: 62.2		
		10 mg/kg, <i>im</i> 1次	血浆: 81.0		
异育银鲫 <i>Carassius auratus gibelio</i>	100 g, 25 °C	10 mg/kg, <i>ig</i> 1次	肝脏: 77.0	—	[86]
			肾脏: 27.3		
			肌肉: 49.2		
			血液: 62.7		
		10 mg/kg, <i>iv</i> 1次	肝脏: 113.4		
			肾脏: 160.0		
			肌肉: 141.4		
			血液: 63.5		
异育银鲫 <i>Carassius auratus gibelio</i>	127.56 g, 25 °C	10 mg/kg, <i>ig</i> 1次	血浆: 20.1	—	[38]
异育银鲫 <i>Carassius auratus gibelio</i>	130 g, 25 °C	30 mg/kg, 2次/d, <i>po</i> 3 d	血浆: 152.6	—	[87]
异育银鲫 <i>Carassius auratus gibelio</i>	150 g, 15 °C	15 mg/kg <i>im</i> 1次	血浆: 9.3	—	[88]

注: 表中“—”表示数据缺失; 体重和水温为平均值; 给药方案中, 动脉注射、静脉注射、肌肉注射、腹腔注射、灌胃、拌料口服依次以“*ia*, *iv*, *im*, *ip*, *ig*, *po*”表示; *ig*与*po*频率未注明者均为1次/d; MRL根据文献提供, 休药期(WP)根据文献数据换算得出, 由于文献信息缺乏, 未能全部换算为MRL为100 µg/kg的WP。

Notes: In table 1 ‘—’ means lack of data; The body weight is average weight, and water temperature is average temperature. In the administration mode, “*ia*, *iv*, *im*, *ip*, *ig*, *po*” was used to denote arterial injection, intravenous injection, intramuscular injection, intraperitoneal injection, gavage, and oral administration; the data of the maximum residue limit (MRL) and withdrawal period (WP) of ENR in specific fish species was calculated according to the specific research results.

鲈<sup>[40]</sup>等, 其血浆、肝、肾、肌肉及皮肤 ENR  $t_{1/2}$  长达 111.6~1085.76 h, ENR 的 WP 均远高于水产用明白纸 2022 年 2 号中规定的 500 °C·d, 多在 1000 °C·d 以上。有鳞鱼中, 冷温性鱼类, 如俄罗斯鲟<sup>[42]</sup>、半滑舌鳎<sup>[43]</sup>、牙鲆<sup>[43-44]</sup>、大菱鲆<sup>[43, 46]</sup>、黑鲷(*Sebastes fuscescens*)<sup>[48]</sup>和虹鳟<sup>[49, 51]</sup>, 其各组织 ENR  $t_{1/2}$  也多在 100 h 以上, 其 ENR WP 也高于 500 °C·d。暖温性有鳞鱼类中, 乌鳢<sup>[68]</sup>、大口黑鲈<sup>[70]</sup>和草鱼<sup>[26]</sup>、鲤<sup>[77-79]</sup>、鲫<sup>[82]</sup>等的肝、肾等组织 ENR  $t_{1/2}$  大于 100 h, WP 大于 500 °C·d; 甚至在热带有鳞鱼类, 如尼罗罗非鱼<sup>[73]</sup>, 尽管组织  $t_{1/2}$  多

在 30 h 以下, 也出现了 WP 大于 500 °C·d 的报道。

以往诸多学者仅对某种鱼类进行 ENR 代谢消除研究, 将不同鱼类 ENR 药残差异简单归因为鱼类种间差异。但是, 比较分析表 1 中上述 ENR 药残超标鱼类, 发现其多为底层鱼类, 只有虹鳟、大口黑鲈、尼罗罗非鱼和草鱼为中下层鱼类。Rico 等<sup>[22]</sup>研究表明, 养殖区沉积环境 ENR 浓度为表层水体  $10^3$  倍以上, 其原因可能是表层水体中的 ENR 可通过光解<sup>[23, 94]</sup>而大量消除, 而底层鱼类生活的底栖黑暗环境则无法光解 ENR, 使 ENR 在底层环境中大量残留。Zhou 等<sup>[95]</sup>发现, ENR

的 BAFs 与有机碳吸附系数 (organic carbon adsorption coefficient,  $K_{oc}$ ) 呈正相关, 意味着鱼体与底栖沉积环境有机物对 ENR 的吸附, 可能是 ENR 在底栖环境和底层鱼类蓄积的另一机制。表 1 未能体现出如 Zhou 等<sup>[95]</sup> 所述的肉食性鱼类 ENR 药残大于浮游生物食性和杂食性鱼类规律, 鱼类所处水层可能才是其 ENR 药残的主导因素。不同学者对同一鱼类的 ENR  $t_{1/2}$  研究结果差异大, 可能与其养殖系统底质环境差异有关, 张国栋等<sup>[38]</sup> 和赵留杰<sup>[87]</sup> 研究所用异育银鲫体重相近, 水温相同, 前者血浆 ENR  $t_{1/2}$  仅为 20.05 h, 后者达 152.629 h。究其原因, 前者采用的是 1 000 mm×578 mm×690 mm 水族箱系统, 后者采用的是与养殖生产环境更为近似的 5 m×3 m×1 m 的水泥池, 水族箱系统一般均有循环水过滤装置, ENR 等有机质吸附截留于此, 鱼类与 ENR 接触时间较少; 而水泥池一般采取某时间段集中排污方式, 鱼类在此时间段内与 ENR 接触吸附更为充分, 因而后者 ENR  $t_{1/2}$  大于前者。

因此, 推测 ENR 经鱼类给药进入养殖系统后, 通过鱼类残饵、粪便及其排泄物迁移至养殖水体, 并因其疏水性而迁移至有机质丰富的沉积环境中, 底层鱼类长期浸浴在沉积环境较高浓度 ENR 中, ENR 被吸附于鱼体, 经鳃、皮肤和消化道吸收与再分布, 导致底层鱼类更易于呈现 ENR 药残蓄积。

#### 无鳞或细鳞鱼类 ENR $t_{1/2}$ 长的原因分析

无鳞或细鳞鱼类 ENR  $t_{1/2}$  较其他鱼类更长的原因, 目前尚未见研究报道。推测除了无鳞鱼底栖习性外, 可能仍与其脂溶性较强有关<sup>[1, 74]</sup>。脂类物质不仅包括磷脂, 也包括甘油三酯和胆固醇和脂蛋白等脂质。细鳞鱼或无鳞鱼由于体表缺乏鳞片保护, 往往通过皮下脂肪层进行缓冲性防护, 且随着生长发育进行, 其体脂含量逐渐升高, 因而与 ENR 易于结合而难以释出, 从而代谢与消除缓慢。例如, 体重 250 g 以上的日本鳗鲡体脂可达 16%~26%, 随着体重增加其体脂含量可继续上升至 35% 以上<sup>[96]</sup>。基于化学物质相似相溶原理, 体脂高的鱼类易于富集脂溶性的难降解有机物, 如多氯联苯 (PCBs) 等持久性有机污染物<sup>[97]</sup>。ENR 为清除缓慢药物, 其亲脂性与无鳞或细鳞鱼类体脂高因素相叠加, 可能也是造成其药残蓄积时间长的重要原因。同时, 无鳞鱼或细鳞鱼通常也是胆固醇含量较高鱼类。因此, 不仅是磷脂, 鱼体甘油三酯和胆固醇与 ENR 药残关系也有待研究阐明。

鉴于无鳞或细鳞鱼类 ENR 代谢消除普遍缓慢, 药残清除时间较长, 上市须经历较长 WP, ENR 可能不适合作为其生产过程用药, 建议选择其他替代药物来防治相关疾病, 尤其是在养殖中后期。但是, 无鳞或细鳞鱼类适合作为 ENR 消除研究模式鱼, 若所用方案能促进此类鱼体 ENR 药残消除, 则易于推广至其他鱼类 ENR 药残消除。

冷温性、暖温性与热带鱼类 ENR 药残消除半衰期差异 冷温性有鳞鱼类也是对 ENR 消除较为缓慢的鱼类。无鳞或细鳞鱼通常为高蛋白、高不饱和脂肪酸和高胆固醇鱼类, 而冷温性鱼类为高蛋白、高不饱和脂肪酸和低胆固醇鱼类。因此, 水温适应性可能并非其 ENR 药残决定性因素, 所处的水层和相似的高脂属性可能是其 ENR 药残蓄积的重要原因。以鲑鳟鱼类为例, 同为冷温性鱼类, 虹鳟为水体中下层鱼类, 褐鳟为水体中上层鱼类, 大西洋鲑为水体中层鱼类, 表 1 所示相似温度下虹鳟 ENR  $t_{1/2}$  大体较褐鳟与大西洋鲑更长, 同样是单次口灌 ENR 20 mg/kg, 褐鳟<sup>[27]</sup> 对 ENR 消除较虹鳟<sup>[49]</sup> 更快。温水性有鳞鱼类和热带有鳞鱼类, 对 ENR 的组织  $t_{1/2}$  多在 30 h 以内, WP 一般小于 500 °C·d, ENR 消除普遍快于无鳞或细鳞鱼类和冷温性鱼类。部分温水性鱼类 ENR 药残蓄积可能与体脂含量较高有关。韩迎雪等<sup>[98]</sup> 比较 15 种上市规格淡水鱼成鱼肌肉粗脂肪含量, 发现黄颡鱼、泥鳅等无鳞鱼粗脂肪含量最高, 达 14% 以上, 鲇和鳊粗脂肪含量分别为 10.56% 和 12.81%, 也处于较高水平。杂食性的鲤、鲫、草鱼和罗非鱼和肉食性的乌鳢粗脂肪含量也均在 10% 以上, 似与表 1 中底栖鱼类 ENR 药残特征相吻合。

### 2.3 鱼类 ENR 药残与鱼类不同发育阶段的关系

鱼类不同发育阶段对 ENR 消除能力不同。大菱鲂幼年期 ENR 蓄积浓度高于成年期, 而肝脏 CIP 浓度则表现为幼鱼期 < 生长期 < 成鱼期 ( $P < 0.05$ )<sup>[99]</sup>, 说明其 ENR 代谢能力随发育逐渐增强。鱼体不同发育阶段 ENR 代谢酶合成数量与活性可能是其 ENR  $t_{1/2}$  差异主因。鲫<sup>[100]</sup> 肝微粒体 ENR 代谢研究表明, CYP3A4 是鱼类 ENR 代谢为 CIP 关键酶。虹鳟 CYP3A4 活性也随鱼体大小和性成熟度而变化<sup>[101]</sup>。因此, 在给药剂量同为 10 mg/kg, 水温相仿 (11 °C 和 10 °C) 情况下, 体重为 70~80 g 褐鳟<sup>[27]</sup> 对 ENR 的  $t_{1/2}$  为 33.82 h, 而发育至 170 g

的褐鳟<sup>[53]</sup>  $t_{1/2}$  则缩至 22.09 h。

#### 2.4 鱼类不同组织对 ENR 药残的消除能力差异

ENR 能经鱼体血液循环系统分布至肝脏、肾脏、鳃、肌肉、皮肤和脂肪等组织<sup>[56]</sup>。Zhang 等<sup>[99]</sup> 发现, ENR 在鳃和肌肉组织的  $\log^{BAF}$  与脂水分配系数对数值  $\log^{Dipw}$  呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 而在富含 ENR 和脂质的肝组织则不相关, 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、脂水分配系数更小的水溶性物质而排出体外, 从而使肝组织 ENR 药残得以消减, 其  $\log^{BAF}$  与  $\log^{Dipw}$  相关性不显著; 而鳃和肌肉等组织的 ENR 代谢能力较弱, 一旦 ENR 残留即难以代谢消除, 从而体现为正相关。因此, 与肌肉等组织相比, 表 1 中不同鱼类肝脏组织的 ENR 消除半衰期似乎未能体现出规律性, 可能在肝脏结构与功能状况良好情况下, 其对 ENR 代谢转化较为迅速, 体现为肝组织  $t_{1/2}$  较小, 反之则较大。因此, 环境中能致肝损伤的各类毒物、毒素均可能影响鱼体肝组织乃至整个鱼体的 ENR  $t_{1/2}$ 。前述研究<sup>[8, 14, 16-17]</sup> 表明, ENR 可致鱼体肝结构损伤与功能障碍, 从而使其 ENR  $t_{1/2}$  延长。而且, 鱼类肝脏 ENR 代谢受 ENR 强烈抑制<sup>[12]</sup>, 导致 ENR 向 CIP 代谢转化效率低下, 在虹鳟<sup>[50, 52]</sup>、短盖肥脂鲤<sup>[79]</sup>、草鱼<sup>[26]</sup>、鲫<sup>[84]</sup>、大口黑鲈<sup>[70]</sup>、乌鳢<sup>[67]</sup>、尼罗罗非鱼<sup>[72]</sup> 和大黄鱼<sup>[60]</sup> 等鱼类中仅检测到低浓度 CIP, 其 ENR 代谢转化率在 6% 以下; 在大西洋鲑<sup>[56]</sup>、真鲷 (*Sparus aurata*)<sup>[64]</sup>、褐鳟<sup>[27, 53]</sup>、异育银鲫<sup>[86]</sup>、菊黄东方鲀 (*Takifugu flavidus*)<sup>[59]</sup> 和虹鳟<sup>[1, 51]</sup> 甚至未检测到 CIP。Xu 等<sup>[102]</sup> 研究发现, CIP 可在 ENR 结合至药物代谢酶 CYP3A29 时产生位阻样效应 (steric-like effect), 从而抑制 CYP3A29 基因表达, 迟滞 ENR 代谢, 使猪体 ENR 药残浓度升高, WP 由正常单一服用 ENR 的 10 d 延长至 ENR 与 CIP 联合用药的 24 d。鱼类 CYP3A4 是否也存在类似 ENR、CIP 互作机制, 目前尚未阐明。

有些鱼类, 如异育银鲫<sup>[86]</sup>, 肝组织  $t_{1/2}$  也受 ENR 肠肝循环影响, 当肝脏 ENR 经胆管分泌至肠道后, 部分 ENR 因其脂溶性又在肠道重吸收, 经门静脉再入肝脏, 饲料脂溶性物质含量与肠道蠕动速率等因素可能会通过影响肠道 ENR 重吸收而影响鱼类肝组织 ENR 代谢消除, 但目前尚未见

诸报道。当然, 肠肝循环对不同鱼类影响不一, 鲢<sup>[39]</sup>、舌齿鲈<sup>[65]</sup> 和褐鳟<sup>[53]</sup> 等鱼类在研究中就未呈现 ENR 肠肝循环特有的多峰值现象。

肾脏是 ENR 主要排泄器官, ENR 经肾小球滤过与肾小管分泌至尿液而排出体外<sup>[12]</sup>。ENR 也可引发鱼类肾损伤与功能障碍<sup>[14]</sup> 而影响其排泄, 导致鱼类 ENR  $t_{1/2}$  延长。因此, 表 1 中肾组织  $t_{1/2}$  也随给药剂量增大而延长<sup>[26, 49]</sup>。

ENR 药残也可致鱼类脑<sup>[14]</sup>、心<sup>[18]</sup>、鳃<sup>[10, 14]</sup> 和血液<sup>[13-14]</sup> 等组织损伤与功能障碍, 使鱼体不同组织 ENR  $t_{1/2}$  延长。因此, 表 1 中不同研究者对同一鱼类不同组织的研究结果未能显现规律性特征, 可能仍有诸多机制尚未阐明。例如, 部分研究只采集血样进行某种鱼类 ENR 代谢动力学研究, 血样采集时间不同, 其  $t_{1/2}$  计算结果也会出现较大差异。Bowser 等<sup>[25]</sup> 对虹鳟采血时间跨度为 120 h, 而 Lucchetti 等<sup>[50]</sup> 为 240 h, 二者血浆  $t_{1/2}$  分别为 24.4 和 115 h。基于 ENR 药代动力学早期阶段 (药物再分配阶段) 采样数据计算得出的 ENR  $t_{1/2}$ , 一般要小于根据清除阶段或终末阶段数据得出的结果。当前药代动力学软件一般只能输入 7 个时间点数据, 若要获取符合生产情况的 ENR 清除与休药信息, 时间尺度应足够长, 样品应涵盖 MRL 标准 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  上下数据出现时间点。对于出口型鱼类产品, 样品分析方法敏感度也影响 WP 制定, 检测方法越敏感, WP 越长。

此外, 消费者对鱼类可食部位选择性差异也影响其 WP 制定, 若消费者习惯食用去皮肉, 则 WP 较短; 若喜食带皮带肉, 则 WP 较长, 因皮肤对 ENR  $t_{1/2}$  要长于肌肉组织<sup>[40, 51, 55]</sup>。

总体而言, 肝脏、肾脏等代谢与排泄器官是鱼体 ENR 药残消除的主要器官, 其他组织器官, 如肌肉、皮肤等, 通常是鱼体 ENR 药残的存贮器官, 其 ENR 消减依赖心血管系统, 通过血液循环将其所释放的 ENR 传输至肝脏与肾脏进行消除。因此, 若肝脏与肾脏受损不仅引发肝脏与肾脏 ENR 药残蓄积, 同时也导致其他组织器官的 ENR 药残时间延长。故而, 养殖生产宜着重对鱼类肝脏、肾脏与心血管系统结构和功能进行干预性维护, 以利于鱼体 ENR 药残及时消除。

#### 2.5 鱼类 ENR 药残与其生理与病理状态关系

同种鱼类, 病理状态下其 ENR  $t_{1/2}$  较健康状态更长。鱼类个体小而数量大, 生产中通常采用

*po* 给药方式。病鱼摄食量低于正常鱼类, 导致其 ENR 吸收较少; 同时, 病鱼通常存在充血、淤血和出血等各类血液循环障碍, 其 ENR 转运与分配能力也会低于正常鱼类, 这已在健康和感染溶藻弧菌 (*V. alginolyticus*) 的大黄鱼 ENR 药代动力学比较研究中得到证实<sup>[60]</sup>。健康和感染嗜水气单胞菌 (*A. hydrophila*) 鲫鱼的 ENR 代谢动力学研究表明, 病鱼对 ENR 消除较健康鱼类更为缓慢, 更易残留 ENR<sup>[83]</sup>。此外, 脂肪肝等代谢病在成鱼中非常普遍, 它也可降低鱼体 ENR 代谢效率。因此, 养成鱼类实际 WP 通常要长于实验室鱼体状况良好的温和环境下得出的理论 WP。

## 2.6 鱼类 ENR 药残与给药剂量关系

鱼类 ENR 给药剂量越大, 其  $t_{1/2}$  越长, WP 也越长。对虹鳟 iv ENR 5 和 10 mg/kg 后, 其  $t_{1/2}$  分别为 24.4 h 和 30.4 h<sup>[25]</sup>。ENR 20、40 mg/kg 剂量组褐鳟<sup>[27]</sup> 血浆  $t_{1/2}$  较 10 mg/kg 组分别延长 10.32% 和 20.28%。草鱼分别 ig 10、20、40 mg/kg, 其血清  $t_{1/2}$  从 42.72、46.76 延长至 97.36 h<sup>[26]</sup>。当 ENR 剂量超出鱼体代谢清除能力时, ENR 无法按一级动力学 (单位时间内消除恒定比例药物) 清除, 而以零级动力学 (单位时间内消除恒量药物) 清除 ENR 药残; 当 ENR 血药浓度降至鱼体最大消除能力以下时, 才以一级动力学模式进行消除, 从而使鱼体 ENR  $t_{1/2}$  延长。因此, 虹鳟<sup>[25]</sup> 在 10 °C 5 mg/kg 条件下为 29.5 h, 在 10 °C 50 mg/kg 条件下 ENR  $t_{1/2}$  为 44 h, 表现为血浆 ENR  $t_{1/2}$  随给药浓度增高而延长。因此, 鱼类 ENR 给药剂量越大, 越容易引发药残, 这可能是当前鱼类药残的主要原因。

另外, ENR 耐药菌也是人类须面对的重要问题。ENR 临床给药是为鱼体创造一个较高浓度 ENR 微环境, 有利于其抑杀病原菌。但是, 如前所述, 病鱼因血液循环障碍而难以形成较高血药浓度 ENR。当前 ENR 用药是基于耐药菌选择突变窗 (mutant selection window, MSW) 理论, 即 ENR 处于最小抑菌浓度 MIC 和最小杀菌浓度 (minimal bactericidal concentration, MBC) 之间时, 细菌突变频率较高, 可能易于诱发 ENR 耐药菌。因此, 为确保疗效, 降低 ENR 耐药菌诱导几率, 通常要求血浆 ENR 峰值浓度  $C_{max}$  高于 MBC, 为 MIC 8~10 倍以上, 药时曲线下面积 (ratio of area under the concentration-time curve) 与 MIC 比值 ( $AUC/MIC$ ) > 100~125<sup>[103]</sup>。这种大剂量 ENR 给药模式只

是着眼于鱼体病原菌的抑杀, 忽略了病鱼在摄食减少或不摄食情况下, 其 ENR 耐药菌依然可能出现。而且, 这种给药模式也未考虑鱼类 ENR 药残及其耐药菌对人类安全的影响, 更未考虑 ENR 迁移至环境后的生态影响。养殖区沉积物高达 2 239  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[22]</sup> 的 ENR, 高于大多数细菌 MIC, 足以诱发环境 ENR 耐药菌。这可能是当前鱼类和环境 ENR 耐药菌<sup>[26-27]</sup> 频发的重要原因。若任由大剂量给药模式延续, 未来养殖环境 ENR 耐药菌等生态风险将难以避免。环境 ENR 耐药病原菌在鱼类应激、免疫力低下时, 又可经消化道、鳃和皮肤等受损部位感染养殖鱼类。因此, 从生态学角度, 基于 MBC 的大剂量给药模式理论不仅不足以规避鱼类 ENR 耐药菌产生, 反而催生环境 ENR 耐药菌, 且引发鱼类与环境 ENR 药残问题, 不可持续, 其科学性与可行性值得商榷。

## 2.7 鱼类 ENR 药残与给药方式关系

给药方式不同, 鱼类 ENR 代谢消除时间也不同。例如, 对虹鳟 ig 给药<sup>[50-52]</sup>, 其  $t_{1/2}$  较 iv 更长<sup>[25]</sup>。红笛鲷<sup>[63]</sup> ip 较 ig 给药  $t_{1/2}$  更短。Udomkusonsri 等<sup>[77]</sup> 研究发现, 浸泡给药锦鲤血浆  $t_{1/2}$  要长于 ip、im 和 ig 给药者, 这可能与 ENR 亲脂性有关, 浸泡给药时, ENR 经皮肤和鳃组织中磷脂等脂类物质结合较为紧密, 释放至血液较为迟缓, 经血液循环系统分配至肝脏、肾脏和脂肪组织后, 又与这些组织中的脂类物质结合, 释出至血液也较为缓慢, 从而体现为  $V_d$  最大、总清除率最小, 血药峰值浓度  $C_{max}$  最低 (浸泡 < im < ip ~ iv), im 的  $C_{max}$  也较低, 可能是因为鱼类肌肉组织多为白肌, 血管化程度较 ig、ip 和 iv 给药组织更低, 对 ENR 吸收更为缓慢所致。同时, 如果肌肉注射点皮肤收缩不良, ENR 注射液还可能从注射部位漏出而使吸收量减少。Xu 等<sup>[26]</sup> 证实, 给草鱼 ig 给药 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ENR, 其血清、肝脏、肾脏和肌肉组织 ENR 达峰时间  $T_{max}$  分别为 0.5、0.5、1.0、4.0 h, 也以肌肉组织最慢。因此, 异育银鲫表现为 im 最短, 血浆  $t_{1/2}$  只有 9.292 h<sup>[88]</sup>, 低于 ig 的 62.7 h 和 iv 的 63.5 h<sup>[86]</sup>, 更低于 *po* 的 152.629 h<sup>[38]</sup>。

## 2.8 鱼类 ENR 药残与环境因子关系

鱼类 ENR 药残与温度关系 鱼类为变温动物, 水温可通过影响心输出量、组织血液供应和代谢速率而影响 ENR 清除。水温越高, 鱼类 ENR 吸收、转运、代谢与排泄均更为迅速,  $t_{1/2}$  与 WP 也相应缩短。虹鳟 10 °C 时 ENR 吸收常数

和 BA 分别较 15 °C 时低 62% 和 25%,  $t_{1/2}$  由 56.3 h 缩短至 29.5 h<sup>[25]</sup>。18 °C 下斑点叉尾鲷<sup>[35]</sup> 肌肉 ENR 及 CIP 消除至检测限以下须 150 d, 28 °C 时须 120 d。类似温度效应也体现于黄颡鱼<sup>[34]</sup>、俄罗斯鲟<sup>[42]</sup>、大菱鲂<sup>[45]</sup> 和鲤<sup>[76]</sup> 等鱼类。

然而, 斑点叉尾鲷<sup>[35]</sup> 28 °C 时 WP 为 4200 °C·d, 较 18 °C 时 WP 3240 °C·d 反而更大。同样现象也出现于黄颡鱼<sup>[34]</sup>, 15、20、25 °C 下 WP 分别为 1080、1320、1525 °C·d。鲤 20、26 °C 下 WP 分别为 600、650 °C·d<sup>[76]</sup>, 其内在机制尚未明确。同时, 上述现象也说明, 当前以水温 (°C) 与养殖时间 (d) 乘积直接定义 WP, 可能存在较大误差较大, 可能还须引入其他参数进行校正。

**鱼类 ENR 药残与盐度、pH、溶解氧关系** 鱼类 ENR 清除的盐度影响研究较少。广盐性鱼类为维持渗透压, 在淡水中不饮水而排出大量尿液; 在咸水中则不停饮水只产生少量尿液, 其消化道盐类与 ENR 结合, 使其亲脂性减弱而亲水性增强, 从而抑制其吸收而促进其排除。因此, 广盐性鱼类咸水养殖可缩短 ENR  $t_{1/2}$ 。盐度 10、20 和 30 下菊黄东方鲀肝、肾 ENR  $t_{1/2}$  均随盐度升高而下降<sup>[59]</sup>。

鱼类 ENR 清除的 pH 影响尚无研究报道, ENR 可溶于强酸, 如 HCl, 也可溶于强碱, 如 NaOH, 但养殖环境 pH 变化范围对 ENR 溶解吸收影响较小, 可因 pH 应激而抑制鱼类 ENR 代谢消除。

溶解氧对鱼类 ENR 清除影响也未见研究报道, 但是, ENR 在鱼体的羟基化代谢<sup>[90]</sup> 离不开溶解氧供给, 环境溶氧不足可影响其代谢消除。

**鱼类 ENR 药残与养殖模式关系** Han 等<sup>[23]</sup> 调查发现, 鱼体 ENR 药残与水体 ENR 暴露浓度呈正相关, 室内养殖鱼类 ENR 药残高于户外养殖鱼类, Zhang 等<sup>[99]</sup> 也发现室内养殖对虾所含的 CIP 等抗生素药残要显著高于室外养殖 ( $P < 0.01$ )。这可能与室内养殖密度大, 换水率低, 富营养化严重, 病原菌丰度高, ENR 等抗生素剂量也相应提高有关, 也可能是户外养殖模式下 ENR 光解后暴露水平更低所致<sup>[23, 99]</sup>。因此, 即使是同种鱼类, 采用户外流水养殖、网箱养殖、池塘养殖和室内循环水养殖等不同模式, 其 WP 可能也有所不同。

### 3 鱼类恩诺沙星药残消减技术

#### 3.1 基于 MIC 的 ENR 减量给药方案优化

为兼顾疗效与降低鱼类 ENR 药残, 目前常用策略是对特定病原菌进行 ENR 药效动力学与药代

动力学整合研究<sup>[1, 26-27, 84]</sup>。例如, Xu 等<sup>[26]</sup> 先研究出草鱼嗜水气单胞菌株 AH10 MSW 范围为 0.5~3.0  $\mu\text{g/mL}$ , 再分别以 10、20、30  $\mu\text{g/mL}$  ENR 单次 ig 给药, 发现 20  $\mu\text{g/mL}$  剂量组血药浓度仅可维持防突变浓度 10 h, 而 30  $\mu\text{g/mL}$  剂量组血药浓度则可维持 24 h 以上, 前者须给药 2 次/d, 后者给药 1 次/d 即可, 从而采取更为经济的 30  $\mu\text{g/mL}$  1 次/d 给药方案; 以此方案为基础, 得出草鱼须休药 32 d。此方案相对科学, 可在一定程度上为鱼类 ENR 用药与药残消减提供参考依据。

然而, 大剂量给药后果是 ENR 药残威胁人类与生态安全, 宜考虑 ENR 减量给药方案。张国栋<sup>[37]</sup> 将 ENR 与青蒿素联用, 发现其斑点叉尾鲷第 1 d 的 ENR 血药浓度较单用 ENR 组更高, 说明联合用药可降低 ENR 用量; 同时, 青蒿素能激活核受体而诱导药物代谢酶, 促进 ENR 代谢清除, 使其血浆、带皮肌肉、肝和肾  $t_{1/2}$  分别缩短 78.43%、85.18%、78.97% 和 15.51%。中草药五倍子 (*Rhus chinensis*) 或黄芩 (*Scutellaria baicalensis*) 与 ENR 联用, 可较 ENR 组提前 288 h 和 144 h 将胡子鲶 (*Clarias fuscus*) 肝脏和肌肉 ENR+CIP 降至 100  $\mu\text{g/kg}$  以下<sup>[104]</sup>。黄芩苷和甘草酸也可减少异育银鲫 ENR 吸收, 促进其代谢清除<sup>[105]</sup>。连翘 (*For-sythia suspensa*) 叶提取物可修复 ENR 诱导的小鼠 (*Mus musculus*) 肝氧化应激损伤<sup>[106]</sup>。连翘提取液与 ENR 联合<sup>[107]</sup>, 可显著抑制嗜水气单胞菌增殖, 并降低其 ENR 耐药性。黄连 (*Coptis chinensis*)、乌梅 (*Pructus mume*)、黄柏 (*Phellodendron amurense*) 与 ENR 联用<sup>[108]</sup>, 对感染斜带石斑鱼 (*Epinephelus coioides*) 的河流弧菌 (*V. fluvialis*) 体外抑菌效果好, 且 ENR 药残少。

因此, 后续研究可考虑基于 MIC 的 ENR 减量给药方案, 通过与不易引发残留, 且具有抗菌、促解毒和排毒功能的传统中草药进行联合用药, 以减量增效, 促进鱼类 ENR 药残清除, 缩短鱼类 ENR 的 WP, 降低耐药性, 保障生态安全。

#### 3.2 环境 ENR 药残消除途径

沉积环境 ENR 是底层鱼类 ENR 富集重要来源, 鱼类 ENR 药残消减也有赖于环境 ENR 消除, 因此, 环境 ENR 消除技术研究也已开展。研究表明, 铁、锆改性生物炭可有效吸附海水养殖水环境 ENR<sup>[109]</sup>。活性炭吸附、紫外光解与微生物固定化技术相结合, 可实现鱼类循环水养殖系统 ENR 残留控制<sup>[94]</sup>。此外, 通过构建微藻联合体<sup>[110]</sup>、种

植黑麦草 (*Lolium perenne*)<sup>[111]</sup> 或亚欧苦草 (*Vallisneria spiralis*)<sup>[112]</sup>, 均可促进受污水体 ENR 消除。

#### 4 总结

总之, 面对鱼类与环境 ENR 药残问题, 须要一个系统整体思路来进行研究、分析和解决。既要为鱼类疾病防控提供药物保障, 又要在质量上保障鱼类食品安全, 我国鱼类 ENR 药残消除研究任重道远, 建议在以下几方面进行不断探索:

低浓度 ENR 长期暴露对鱼类和细菌、微藻、水蚤、甲壳类等模式生物的慢性影响研究。未来须从群体、个体、系统、器官、组织、细胞和分子水平, 评价不同浓度 ENR 对模式生物影响, 构建合理评价体系, 系统评价 ENR 对不同养殖鱼类和水生动物的潜在毒理效应, 为合理评估 ENR 的人类与生态安全影响提供科学依据。

底栖性鱼类, 特别是细鳞鱼或无鳞鱼类和冷温性鱼类, 以及脂质含量较高暖温性鱼类 ENR 药残机制和药代动力学研究, 为其药残消减与 WP 重新界定提供参考依据。

对底栖性细鳞或无鳞鱼类, 比较评价基于 MBC、MIC 与 MIC+中草药 (具抗菌、促 ENR 代谢功能) 三种给药模式下, 鱼类 ENR 药代动力学与其对模式病原菌株的药效动力学特征, ENR 药残实际消除时间, ENR 耐药菌状况与生态影响, 为鱼类科学精准给药与合理休药奠定科学基础。

针对养殖鱼类与环境 ENR 药残, 通过 ENR 减量与促代谢技术, 结合环境 ENR 消除技术, 进行无鳞鱼类和细鳞鱼类以及体脂含量较高鱼类 ENR 消除技术研究, 为人类提供更为健康的鱼类产品与可持续养殖环境。

(作者声明本文无实际或潜在的利益冲突)

#### 参考文献 (References):

- [ 1 ] Viel L, Rostang A, Morvan M L, *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.
- [ 2 ] Guz L, Kozińska A. Antibiotic susceptibility of *Aeromonas hydrophila* and *A. sobria* isolated from farmed carp (*Cyprinus carpio* L. ) [J]. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 2004, 48(4): 391-395.
- [ 3 ] 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 Y J, Zhou Q, Zhou Y L, *et al.* Analysis and risk assessment of 6 quinolones residues in aquatic products in Zhejiang province from 2018 to 2019[J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2021, 12(5): 2011-2017 (in Chinese).
- [ 4 ] Wang X L, Jiao Y N, Wang G L, *et al.* Occurrence of quinolones in cultured fish from Shandong Province, China and their health risk assessment[J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2022, 180: 113777.
- [ 5 ] Kang H S, Lee S B, Shin D, *et al.* Occurrence of veterinary drug residues in farmed fishery products in South Korea[J]. *Food Control*, 2018, 85: 57-65.
- [ 6 ] Bortolotte A R, Daniel D, Reyes F G R. Occurrence of antimicrobial residues in tilapia (*Oreochromis niloticus*) fillets produced in Brazil and available at the retail market[J]. *Food Research International*, 2021, 140: 109865.
- [ 7 ] 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.
- [ 8 ] Elizalde-Velázquez G A, Rosas-Ramírez J R, 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.
- [ 9 ] Qin P F, Liu R T. Oxidative stress response of two fluoroquinolones with catalase and erythrocytes: A combined molecular and cellular study[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2013, 252-253: 321-329.
- [ 10 ] Xu Y H, Wei X L, Xu Y C, *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.
- [ 11 ] Qiu W H, Liu X J, Yang F, *et al.* Single and joint toxic effects of four antibiotics on some metabolic pathways of zebrafish (*Danio rerio*) larvae[J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 716: 137062.
- [ 12 ] Vaccaro E, Giorgi M, Longo V, *et al.* Inhibition of cytochrome P450 enzymes by enrofloxacin in the sea

- bass (*Dicentrarchus labrax*)[J]. *Aquatic Toxicology*, 2003, 62(1): 27-33.
- [ 13 ] Zaccaroni A, Perez-Lopez M, de la Casa Resino C, *et al.* Short communication: Alteration in blood parameters by enrofloxacin in juvenile lesser spotted dogfish (*Scyliorhinus canicula*, Linnaeus, 1758) after intramuscular injection[J]. *Research in Veterinary Science*, 2017, 113: 1-4.
- [ 14 ] Kitamura R S A, Vicentini M, Perussolo M C, *et al.* Sublethal biochemical, histopathological and genotoxicological effects of short-term exposure to ciprofloxacin in catfish *Rhamdia quelen*[J]. *Environmental Pollution*, 2022, 300: 118935.
- [ 15 ] Cao X Q, He S W, Liu B, *et al.* Exposure to enrofloxacin and depuration: Endocrine disrupting effect in juvenile grass carp (*Ctenopharyngodon idella*)[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2022, 257: 109358.
- [ 16 ] Liu B, Cui Y T, Brown P B, *et al.* Cytotoxic effects and apoptosis induction of enrofloxacin in hepatic cell line of grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*)[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2015, 47(2): 639-644.
- [ 17 ] 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 C X, *et al.* Effects of enrofloxacin on transaminase activity in serum and liver of Siberian Sturgeon *Acipenser baeri*[J]. *Fisheries Science*, 2022, 41(2): 273-279 (in Chinese).
- [ 18 ] Shen R, Yu Y C, Lan R, *et al.* The cardiovascular toxicity induced by high doses of gatifloxacin and ciprofloxacin in zebrafish[J]. *Environmental Pollution*, 2019, 254: 112861.
- [ 19 ] Zhang Y Y, Wang L F, Zhuang H, *et al.* Excessive use of enrofloxacin leads to growth inhibition of juvenile giant freshwater prawn *Macrobrachium rosenbergii*[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019, 169: 344-352.
- [ 20 ] 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.
- [ 21 ] Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment-a review-part I[J]. *Chemosphere*, 2009, 75(4): 417-434.
- [ 22 ] Rico A, Oliveira R, McDonough S, *et al.* Use, fate and ecological risks of antibiotics applied in tilapia cage farming in Thailand[J]. *Environmental Pollution*, 2014, 191: 8-16.
- [ 23 ] Han Q F, Zhao S, Zhang X R, *et al.* Distribution, combined pollution and risk assessment of antibiotics in typical marine aquaculture farms surrounding the Yellow Sea, North China[J]. *Environment International*, 2020, 138: 105551.
- [ 24 ] Rico A, Dimitrov M R, Van Wijngaarden R P A, *et al.* Effects of the antibiotic enrofloxacin on the ecology of tropical eutrophic freshwater microcosms[J]. *Aquatic Toxicology*, 2014, 147: 92-104.
- [ 25 ] Bowser P R, Wooster G A, Stleger J, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin in fingerling rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1992, 15(1): 62-71.
- [ 26 ] Xu L J, Wang H, Yang X L, *et al.* Integrated pharmacokinetics/pharmacodynamics parameters-based dosing guidelines of enrofloxacin in grass carp *Ctenopharyngodon idella* to minimize selection of drug resistance[J]. *BMC Veterinary Research*, 2013, 9: 126.
- [ 27 ] Uney K, Terzi E, Corum D D, *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.
- [ 28 ] Robinson A A, Belden J B, Lydy M J. Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2005, 24(2): 423-430.
- [ 29 ] Dalla Bona M, Zouková R, Merlanti R, *et al.* Effects of enrofloxacin, ciprofloxacin, and trimethoprim on two generations of *Daphnia magna*[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2015, 113: 152-158.
- [ 30 ] Marques R Z, Wistuba N, Brito J C M, *et al.* Crop irrigation (soybean, bean, and corn) with enrofloxacin-contaminated water leads to yield reductions and antibiotic accumulation[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021, 216: 112193.
- [ 31 ] Oliphant C M, Green G M. Quinolones: A comprehensive review[J]. *American Family Physician*, 2002, 65(3): 455-464.
- [ 32 ] 余培建. 药浴给药恩诺沙星及其代谢产物在欧洲鳗鲡体内的药代动力学研究[J]. *福建水产*, 2007(4): 38-43.

- Yu P J. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolites in European eel (*Anguilla anguilla*) after bath treatment[J]. *Journal of Fujian Fisheries*, 2007(4): 38-43 (in Chinese).
- [ 33 ] 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 W H, Zhou K. Postantibiotic effects of norfloxacin and enrofloxacin on some pathogenic bacteria from aquatic animals[J]. *Marine Fisheries*, 2005, 27(1): 44-48 (in Chinese).
- [ 34 ] 孙维宇. 不同温度下恩诺沙星及代谢物在黄颡鱼体内的药物代谢动力学和残留消除研究 [D]. 武汉: 武汉轻工大学, 2022.
- Sun W Y. Pharmacokinetics and residue elimination of enrofloxacin and its metabolite in yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*) at different temperatures[D]. Wuhan: Wuhan Polytechnic University, 2022 (in Chinese).
- [ 35 ] 杨秋红, 艾晓辉, 刘永涛, 等. 不同温度下恩诺沙星及其代谢物在斑点叉尾鲷各组织中的残留及消除规律比较[J]. *水生生物学报*, 2017, 41(4): 781-786.
- Yang Q H, Ai X H, Liu Y T, et al. Studies on elimination dynamics of enrofloxacin residues and its metabolites in Channel catfish at two different water temperatures[J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2017, 41(4): 781-786 (in Chinese).
- [ 36 ] 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鲷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 X H, Li B P, et al. Residues elimination rules of enrofloxacin and its metabolites in Channel catfish (*Ictalurus punctatus*) under pond culture conditions[J]. *Journal of Huazhong Agricultural University*, 2019, 38(1): 97-102 (in Chinese).
- [ 37 ] 张国栋. 青蒿素对斑点叉尾鲷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 G D. Effects of artemisinin on pharmacokinetics and elimination regularity of enrofloxacin in channel catfish (*Ictalurus punctatus*)[D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2022 (in Chinese).
- [ 38 ] 张国栋, 刘永涛, 艾晓辉, 等. 恩诺沙星乳在异育银鲫和斑点叉尾鲷体内的药代动力学研究[J]. *淡水渔业*, 2022, 52(5): 60-66.
- Zhang G D, Liu Y T, Ai X H, et al. Study on pharmacokinetics of enrofloxacin emulsion in *Carassius auratus gibelio* and *Ictalurus punctatus*[J]. *Freshwater Fisheries*, 2022, 52(5): 60-66 (in Chinese).
- [ 39 ] Kim M S, Lim J H, Park B K, et al. Pharmacokinetics of enrofloxacin in Korean catfish (*Silurus asotus*)[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2006, 29(5): 397-402.
- [ 40 ] Phu T M, Douny C, Scippo M L, et al. Elimination of enrofloxacin in striped catfish (*Pangasianodon hypophthalmus*) following on-farm treatment[J]. *Aquaculture*, 2015, 438: 1-5.
- [ 41 ] 孙慧宇, 陈君义, 王云飞, 等. 恩诺沙星和环丙沙星在泥鳅(*Misgurnus anguillicaudatus*)体内的残留和消除规律[J]. *渔业科学进展*, 2015, 36(4): 128-131.
- Sun H Y, Chen J Y, Wang Y F, et al. The residues and elimination of enrofloxacin and ciprofloxacin in loach *Misgurnus anguillicaudatus*[J]. *Progress in Fishery Sciences*, 2015, 36(4): 128-131 (in Chinese).
- [ 42 ] 罗晶晶, 张秀珍, 宋怿, 等. 不同水温条件下恩诺沙星及其代谢物在俄罗斯鲟体内的代谢及消除规律[J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(6): 1749-1757.
- Luo J J, Zhang X Z, Song Y, et al. Metabolism and elimination of enrofloxacin and its metabolites in *Acipenser gueldenstaedtii* at different water temperature[J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2020, 11(6): 1749-1757 (in Chinese).
- [ 43 ] 常志强, 李东利, 李健. 恩诺沙星在大菱鲆(*Scophthalmus maximus*)、牙鲆(*Paralichthys olivaceus*)和半滑舌鲷(*Cynoglossus semilaevis*)体内的残留消除规律[J]. *渔业科学进展*, 2016, 37(5): 16-21.
- Chang Z Q, Li D L, Li J. Residue Dynamics of enrofloxacin in *Scophthalmus maximus*, *Paralichthys olivaceus* and *Cynoglossus semilaevis*[J]. *Progress in Fishery Sciences*, 2016, 37(5): 16-21 (in Chinese).
- [ 44 ] 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 H Y, Li Z X, Xing L H, et al. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in flounder *Paralichthys olivaceus*[J]. *Progress in Fishery Sciences*, 2014, 35(3): 44-49 (in Chinese).
- [ 45 ] Liang J P, Li J, Zhao F, et al. Pharmacokinetics and tissue behavior of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in turbot *Scophthalmus maximus* at two water



- temperatures[J]. *Chinese Journal of Oceanology and Limnology*, 2012, 30(4): 644-653.
- [ 46 ] 梁俊平, 李健, 张喆, 等. 肌注和口服恩诺沙星在大菱鲂体内的药代动力学比较[J]. *水生生物学报*, 2010, 34(6): 1122-1129.
- Liang J P, Li J, Zhang Z, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin in turbot (*Scophthalmus maximus*) after a single intramuscular and oral administration[J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2010, 34(6): 1122-1129 (in Chinese).
- [ 47 ] 李娜, 李健, 王群. 恩诺沙星在养殖大菱鲂体内的残留及消除规律[J]. *渔业科学进展*, 2009, 30(2): 26-33.
- Li N, Li J, Wang Q. The residue of Enrofloxacin and its elimination in cultivated *Scophthalmus maximus*[J]. *Progress in Fishery Sciences*, 2009, 30(2): 26-33 (in Chinese).
- [ 48 ] 李佳蔚, 刘慧慧, 于召强, 等. 恩诺沙星在黑鲷体内的药物代谢动力学研究[J]. *中国渔业质量与标准*, 2012, 2(1): 52-57.
- Li J W, Liu H H, Yu Z Q, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin in *Sebastes fuscescens*[J]. *Chinese Fishery Quality and Standards*, 2012, 2(1): 52-57 (in Chinese).
- [ 49 ] 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 R L, Cui S Y, Cheng B, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* orally administrated at two doses[J]. *Journal of Dalian Ocean University*, 2021, 36(6): 985-994 (in Chinese).
- [ 50 ] Lucchetti D, Fabrizi L, Guandalini E, *et al.* Long depletion time of enrofloxacin in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48(10): 3912-3917.
- [ 51 ] Urzúa N, Messina M J, Prieto G, *et al.* Pharmacokinetics and tissue disposition of enrofloxacin in rainbow trout after different routes of administration[J]. *Xenobiotica*, 2020, 50(10): 1236-1241.
- [ 52 ] Kyuchukova R, Milanova A, Pavlov A, *et al.* Comparison of plasma and tissue disposition of enrofloxacin in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*) after a single oral administration[J]. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2015, 32(1): 35-39.
- [ 53 ] Koc F, Uney K, Atamanalp 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.
- [ 54 ] 司力娜, 陈琛, 李绍戌, 等. 恩诺沙星在金鳟和哲罗鲑鱼体内的药代动力学比较 [J]. *江苏农业科学*, 2011, 39(6): 390-392.
- Si L N, Chen C, Li S W, *et al.* Comparison of the pharmacokinetics of enrofloxacin in golden trout and Jerome salmon[J]. *Jiangsu Agricultural Sciences*, 2011, 39(6): 390-392 (in Chinese).
- [ 55 ] Steffenak I, Hormazabal V, Yndestad M. Reservoir of quinolone residues in fish[J]. *Food Additives and Contaminants*, 1991, 8(6): 777-780.
- [ 56 ] Stoffregen D A, Wooster G A, Bustos P S, *et al.* Multiple route and dose pharmacokinetics of enrofloxacin in juvenile Atlantic salmon[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1997, 20(2): 111-123.
- [ 57 ] Martinsen B, Horsberg T E. 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]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1995, 39(5): 1059-1064.
- [ 58 ] Bowser P R, Schachte Jr J R, Wooster G A, *et al.* Experimental treatment of *Aeromonas salmonicida* infections with enrofloxacin and oxolinic acid: Field trials[J]. , 1990, 2(3): 198-203.
- [ 59 ] Ma R R, Yang L, Ren T, *et al.* Enrofloxacin pharmacokinetics in *Takifugu flavidus* after oral administration at three salinity levels[J]. *Aquaculture Research*, 2017, 48(8): 4545-4553.
- [ 60 ] Ma R R, Zhao J, Ma Y, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in healthy and *Vibrio alginolyticus*-infected large yellow croaker (*Pseudosciaena crocea*) [J]. *Aquaculture Research*, 2022, 53(1): 13-21.
- [ 61 ] 牛曰华, 张天闻, 邹红梅, 等. 恩诺沙星及其代谢物环丙沙星在大黄鱼体内的代谢动力学[J]. *中国渔业质量与标准*, 2018, 8(1): 24-33.
- Niu Y H, Zhang T W, Zou H M, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in *Larimichthys crocea* [J]. *Chinese Fishery Quality and Standards*, 2018, 8(1): 24-33 (in Chinese).
- [ 62 ] 张天闻. 连续药饵投喂方式下恩诺沙星及其代谢物

- 环丙沙星在大黄鱼体内的残留消除研究[J]. 渔业研究, 2020, 42(1): 29-35.
- Zhang T W. Residue elimination of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in *Larimichthys crocea* at multiple dosages[J]. Journal of Fisheries Research, 2020, 42(1): 29-35 (in Chinese).
- [ 63 ] 汤菊芬, 简纪常, 鲁义善, 等. 恩诺沙星在红笛鲷体内的药代动力学[J]. 广东海洋大学学报, 2012, 32(4): 28-33.
- Tang J F, Jian J C, Lu Y S, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin in *Lutjanus sanguineus*[J]. Journal of Guangdong Ocean University, 2012, 32(4): 28-33 (in Chinese).
- [ 64 ] Della Rocca G, Di Salvo A, Malvisi J, *et al.* The disposition of enrofloxacin in seabream (*Sparus aurata* L.) after single intravenous injection or from medicated feed administration[J]. Aquaculture, 2004, 232(1-4): 53-62.
- [ 65 ] Intorre L, Cecchini S, Bertini S, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin in the seabass (*Dicentrarchus labrax*)[J]. Aquaculture, 2000, 182(1-2): 49-59.
- [ 66 ] 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[J]. 中国兽医学报, 2005, 25(2): 195-197.
- Jian J C, Wu Z H, Chen G. Pharmacokinetics of enrofloxacin in *Sciaenops ocellatus*[J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2005, 25(2): 195-197 (in Chinese).
- [ 67 ] Zhang W J, Wang J X, Zheng G M, *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.
- [ 68 ] 张乐, 许宝青, 刘超. 恩诺沙星在乌鳢体内的代谢及其代谢产物消除的研究[J]. 安徽农学通报, 2013, 19(23): 15-16.
- Zhang L, Xu B Q, Liu C. Study on metabolism of enrofloxacin in snakehead *Channa argus* and the elimination of its metabolites[J]. Anhui Agricultural Science Bulletin, 2013, 19(23): 15-16 (in Chinese).
- [ 69 ] 何欣, 王扬, 贝亦江. 恩诺沙星在大口黑鲈(*Micropterus salmoides*)体内代谢动力学研究[J]. 浙江农业学报, 2018, 30(9): 1482-1488.
- He X, Wang Y, Bei Y J. Pharmacokinetics of enrofloxacin in largemouth bass (*Micropterus salmoides*)[J]. Acta Agriculturae Zhejiangensis, 2018, 30(9): 1482-1488 (in Chinese).
- [ 70 ] Shan Q, Wang J X, Zheng G M, *et al.* Pharmacokinetics and tissue residues of enrofloxacin in the largemouth bass (*Micropterus salmoides*) after oral administration[J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2020, 43(2): 147-152.
- [ 71 ] 朱晓漫, 刘永涛, 杨秋红, 等. 恩诺沙星乳在罗非鱼体内的药代动力学及组织分布[J]. 淡水渔业, 2021, 51(4): 42-48.
- Zhu X M, Liu Y T, Yang Q H, *et al.* Pharmacokinetics and tissue distribution of enrofloxacin emulsion in tilapia[J]. Freshwater Fisheries, 2021, 51(4): 42-48 (in Chinese).
- [ 72 ] Corum O, Terzi E, Corum D D, *et al.* Plasma and muscle tissue disposition of enrofloxacin in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) after intravascular, intraperitoneal, and oral administrations[J]. Food Additives & Contaminants: Part A, 2022, 39(11): 1806-1817.
- [ 73 ] Xu W H, Zhu X B, Wang X T, *et al.* Residues of enrofloxacin, furazolidone and their metabolites in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)[J]. Aquaculture, 2006, 254(1-4): 1-8.
- [ 74 ] Chen M, Zhao H X, Wang Y, *et al.* Uptake and depuration of eight fluoroquinolones (FQs) in common carp (*Cyprinus carpio*)[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2019, 180: 202-207.
- [ 75 ] 李春雨, 李继昌, 卢彤岩, 等. 不同给药方式下恩诺沙星在鲤体内的药动学研究[J]. 集美大学学报(自然科学版), 2009, 14(3): 234-239.
- Li C Y, Li J C, Lu T Y, *et al.* Pharmacokinetic of enrofloxacin in Carp following different ways of administration[J]. Journal of Jimei University (Natural Science), 2009, 14(3): 234-239 (in Chinese).
- [ 76 ] 李改娟, 刘艳辉, 戴欣, 等. 不同水温联合用药中恩诺沙星在鲤体内的药代动力学及残留的影响[J]. 吉林农业大学学报, 2017, 39(4): 471-476.
- Li G J, Liu Y H, Dai X, *et al.* Effects of combined drug administration at different water temperature on pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in carp[J]. Journal of Jilin Agricultural University, 2017, 39(4): 471-476 (in Chinese).
- [ 77 ] Udomkusonsri P, Arthitvong S, Klangkaew N, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin in koi carp (*Cyprinus carpio*) after various routes of administration[J]. Kasetsart Journal (Natural Science), 2007, 41: 62-68.

- [ 78 ] 张雅斌, 刘艳辉, 张祚新, 等. 恩诺沙星在鲤体内的药效学及药动力学研究[J]. 大连水产学院学报, 2004, 19(4): 239-242.  
Zhang Y B, Liu Y H, Zhang Z X, *et al.* Pharmacodynamic of enrofloxacin in carps[J]. Journal of Dalian Fisheries University, 2004, 19(4): 239-242 (in Chinese).
- [ 79 ] Lewbart G, Vaden S, Deen J, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin in the red pacu (*Colossoma brachypomum*) after intramuscular, oral and bath administration[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1997, 20(2): 124-128.
- [ 80 ] Paschoal J A R, Quesada S P, Gonçalves L U, *et al.* Depletion study and estimation of the withdrawal period for enrofloxacin in pacu (*Piaractus mesopotamicus*)[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2013, 36(6): 594-602.
- [ 81 ] Yang F, Zhang C S, Duan M H, *et al.* Pharmacokinetics and tissue distribution of enrofloxacin following single oral administration in Yellow River carp (*Cyprinus carpio haematoperus*)[J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2022, 9: 822032.
- [ 82 ] 刘慧慧, 饶钦雄, 刘向明, 等. 鱼肉中氟喹诺酮类药物多残留检测方法的建立及恩诺沙星在鲫鱼体内残留消除规律的研究[J]. *中国兽医杂志*, 2007, 43(1): 74-76.  
Liu H H, Rao Q X, Liu X M, *et al.* Development of an assay for the study of quinolone residue in fish muscle and enrofloxacin depletion in *Carassius auratus* muscle[J]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 2007, 43(1): 74-76 (in Chinese).
- [ 83 ] Fan J, Shan Q, Wang J, *et al.* Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin in healthy and *Aeromonas hydrophila*-infected crucian carp (*Carassius auratus gibelio*)[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2017, 40(5): 580-582.
- [ 84 ] Shan Q, Wang J X, Wang J, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of enrofloxacin against *Aeromonas hydrophila* in crucian carp (*Carassius auratus gibelio*)[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2018, 41(6): 887-893.
- [ 85 ] Shan Q, Fan J, Wang J, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin after oral, intramuscular and bath administration in crucian carp (*Carassius auratus gibelio*)[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2018, 41(1): 159-162.
- [ 86 ] Fang X, Liu X, Liu W, *et al.* Pharmacokinetics of enrofloxacin in allogynogenetic silver crucian carp, *Carassius auratus gibelio*[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2012, 35(4): 397-401.
- [ 87 ] 赵留杰. 盐酸氯苯胍和恩诺沙星在异育银鲫体内药动学研究 [D]. 上海: 上海海洋大学, 2017.  
Zhao L J. Pharmacokinetics of Robenidine hydrochloride and Enrofloxacin in *Carassius auratus gibelio*[D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2017 (in Chinese).
- [ 88 ] 王习达, 刘训猛, 方苹, 等. 恩诺沙星在异育银鲫体内药代动力学研究[J]. *金陵科技学院学报*, 2013, 29(1): 78-81.  
Wang X D, Liu X M, Fang P, *et al.* Pharmacokinetics of Enrofloxacin in *Carassius auratus gibelio*[J]. *Journal of Jinling Institute of Technology*, 2013, 29(1): 78-81 (in Chinese).
- [ 89 ] Chen H, Liu S, Xu X R, *et al.* Tissue distribution, bioaccumulation characteristics and health risk of antibiotics in cultured fish from a typical Aquaculture area[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2018, 343: 140-148.
- [ 90 ] Morales-Gutiérrez F J, Barbosa J, Barrón D. Metabolic study of enrofloxacin and metabolic profile modifications in broiler chicken tissues after drug administration[J]. *Food Chemistry*, 2015, 172: 30-39.
- [ 91 ] Schmitt W. General approach for the calculation of tissue to plasma partition coefficients[J]. *Toxicology in Vitro*, 2008, 22(2): 457-467.
- [ 92 ] Escher B I, Schwarzenbach R P, Westall J C. Evaluation of liposome-water partitioning of organic acids and bases. 1. Development of a sorption model[J]. *Environmental Science & Technology*, 2000, 34(18): 3954-3961.
- [ 93 ] Armitage J M, Arnot J A, Wania F. Potential role of phospholipids in determining the internal tissue distribution of perfluoroalkyl acids in biota[J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(22): 12285-12286.
- [ 94 ] Sha S, Dong Z X, Gao Y S, *et al.* In-situ removal of residual antibiotics (enrofloxacin) in recirculating aquaculture system: effect of ultraviolet photolysis plus biodegradation using immobilized microbial granules[J]. *Journal of Cleaner Production*, 2022, 333:

- 130190.
- [95] Zhou L J, Wang W X, Lv Y J, *et al.* Tissue concentrations, trophic transfer and human risks of antibiotics in freshwater food web in Lake Taihu, China[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 197: 110626.
- [96] 杨宪时, 许钟, 汪劲, 等. 鳗鲡脂肪酸组成和胆固醇含量分析[J]. *中国水产科学*, 2002, 9(4): 382-384.  
Yang X S, Xu Z, Wang J, *et al.* Fatty acid composition and cholesterol content in *Anguilla*[J]. *Journal of Fishery Sciences of China*, 2002, 9(4): 382-384 (in Chinese).
- [97] 耿婧婧. 中国沿海地区鱼体中持久性有机氯污染物的分布特征及健康风险评估 [D]. 上海: 华东师范大学, 2015.  
Geng J J. Distribution and human health risk assessment of persistent organochlorine contaminants in fish from Chinese coastal areas[D]. Shanghai: East China Normal University, 2015 (in Chinese).
- [98] 韩迎雪, 林婉玲, 杨少玲, 等. 15种淡水鱼肌肉脂肪含量及脂肪酸组成分析[J]. *食品工业科技*, 2018, 39(20): 217-222.  
Han Y X, Lin W L, Yang S L, *et al.* Analysis of fat content and fatty acid composition in muscles of 15 species of freshwater fish[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2018, 39(20): 217-222 (in Chinese).
- [99] Zhang X R, Zhang J C, Han Q F, *et al.* Antibiotics in mariculture organisms of different growth stages: Tissue-specific bioaccumulation and influencing factors[J]. *Environmental Pollution*, 2021, 288: 117715.
- [100] Liu W Y, Bekele T G, Zhao H X. Metabolism of enrofloxacin in liver microsomes of crucian carp (*Carassius auratus*) and its key enzymes *in vitro*[J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2020, 15(3): 64-70.
- [101] Fitzsimmons P N, Hoffman A D, Fay K A, *et al.* Allometric scaling of hepatic biotransformation in rainbow trout[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2018, 214: 52-60.
- [102] Xu X Q, Lu Q R, Yang Y Q, *et al.* A proposed “steric-like effect” for the slowdown of enrofloxacin antibiotic metabolism by ciprofloxacin, and its mechanism[J]. *Chemosphere*, 2021, 284: 131347.
- [103] Forrest A, Nix D E, Ballow C H, *et al.* Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1993, 37(5): 1073-1081.
- [104] 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 metabolic elimination rate of enoxacin and its metabolites[J]. *Journal of Beibu Gulf University*, 2020, 35(10): 28-33 (in Chinese).
- [105] 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 (in Chinese).
- [106] 安志霞, 潘阳阳, 范碧玥, 等. 基于网络药理学研究连翘叶提取物通过AMPK抗恩诺沙星诱导肝损伤的作用[J]. *中国畜牧兽医*, 2022, 49(6): 2347-2361.  
An Z X, Pan Y Y, Fan B Y, *et al.* Study on the effect of *Forsythia suspensa* leaf extract on enrofloxacin-induced liver injury through AMPK based on network pharmacology[J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2022, 49(6): 2347-2361 (in Chinese).
- [107] 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 Y P, Feng D Y, Sun J, *et al.* Delaying effect of forsythiaside A on *Aeromonas hydrophila* resistance to enrofloxacin and its exocytosis[J]. *Journal of Southern Agriculture*, 2019, 50(1): 187-193 (in Chinese).
- [108] 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 X J, Li X H, Ma Y F, *et al.* Effects of Chinese herbal formula along and its combination with antibiotics on the prevention of *Pseudomonas plecoglossicida* diseases in *Epinephelus coioides*[J]. *Journal of Applied Oceanography*, 2020, 39(4): 574-580 (in Chinese).
- [109] Wu L L, Ren L P, Li J, *et al.* Novel maricultural-solid-waste derived biochar for removing eutrophic nutrients and enrofloxacin: property, mechanism, and application[J]. *中国水产学会主办* sponsored by China Society of Fisheries

- tion assessment[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, 427: 128147.
- [110] Xiong J Q, Kurade M B, Jeon B H. Ecotoxicological effects of enrofloxacin and its removal by monoculture of microalgal species and their consortium[J]. *Environmental Pollution*, 2017, 226: 486-493.
- [111] Zhao C Y, Ru S G, Cui P F, *et al.* Multiple metabolic pathways of enrofloxacin by *Lolium perenne* L.: ecotoxicity, biodegradation, and key driven genes[J]. *Water Research*, 2021, 202: 117413.
- [112] Zhang L L, Zhang Y P, Liu L Z. Effect of submerged macrophytes *Vallisneria spiralis* L. on restoring the sediment contaminated by enrofloxacin in aquaculture ponds[J]. *Ecological Engineering*, 2019, 140: 105596.

## Research progress on elimination of enrofloxacin residues in fish

XI Feng<sup>1,2</sup>, YAN Lili<sup>1</sup>, PAN Chunlin<sup>1</sup>, ZHAI Shaowei<sup>1,2\*</sup>

(1. Fisheries College, Jimei University, Xiamen 361021, China;

2. Engineering Research Centre of Eel Modern Industrial Technology, Ministry of Education, Jimei University, Xiamen 361021, China)

**Abstract:** Enrofloxacin (ENR) is an antibiotic with rapid absorption and distribution, high blood concentration, long-term efficacy and high bioavailability, which has been widely used in preventing and treating of fish diseases. However, in recent years, the impact of ENR residues is a growing public concern on human and ecological safety. On the basis of studies on ENR elimination in fish, the structure and properties of ENR, the relationship between ENR and fish species, developmental stages, tissue differences, physiological and pathological conditions, dosages and modes of administration and environmental factors such as temperature, salinity, light, were reviewed, and the cause of formation of ENR residues in fish was analyzed retrospectively in this paper. For the first time, the hypothesis was firstly found and proposed that benthic fishes were more likely to form ENR residues than other water layer fishes, which probably was related to the ENR absorption by the organic matter in the sediment, and the photolysis of ENR could not be achieved in the dark sediment environment. It is suggested that the withdrawal period of ENR in bottom fishes should be redefined, and the mechanism of ENR residue in benthic fishes should be emphatically studied. It is proposed for the first time that the high dose ENR administration based on the selective mutation window theory is the main source of ENR residues in fish and environment. Therefore, in order to reduce ENR residue in cultured fish and environment, a reduction ENR dosing regimen was proposed on the basis of minimum inhibitory concentration of ENR, combining traditional Chinese herbal medicines with antibacterial and detoxification functions, to promote the elimination of ENR residues in fish, shorten the withdrawal period of ENR in fish, and reduce the risk of ENR resisting bacteria. At the same time, in order to reduce the environmental source of fish ENR, environmental ENR elimination techniques should be studied at the same time. This paper can provide new ideas for the scientific regimen of ENR and the risk control of ENR residues in cultured fish and environment.

**Key words:** fish; enrofloxacin; residue; elimination

**Corresponding author:** ZHAI Shaowei. E-mail: zhaisw@jmu.edu.cn

**Funding projects:** Fund of Fujian Provincial Natural Science Foundation of China(2020J01670); Fund of Engineering Research Center of the Modern Technology for Eel Industry, Ministry of Education, China (RE 202207); China Agriculture Research System of MOF and MARA (CARS-46)