

# 不同抗生素参与下呋喃唑酮代谢物 在鲫鱼体内的残留消除规律

方双琪<sup>1</sup>, 张帅<sup>1</sup>, 陈艳<sup>2</sup>, 张小军<sup>1,3</sup>, 梅光明<sup>1,3</sup>

(1. 浙江海洋大学食品与药学院, 浙江舟山 316021) (2. 浙江省海洋大学食品与药学院浙江省海洋生物医用  
制品工程技术研究中心, 浙江舟山 316021) (3. 浙江省海洋水产研究所, 浙江舟山 316021)

**摘要:** 本文研究了土霉素、恩诺沙星、磺胺间甲氧嘧啶分别与呋喃唑酮联合浴给药后, 呋喃唑酮代谢物3-氨基-2-噁唑烷酮(AOZ)在鲫鱼体内的残留消除规律。结果表明, 呋喃唑酮在进入鲫鱼体内后迅速代谢成AOZ, 停药0 h, 呋喃唑酮对照组中鲫鱼肾脏、肝脏、肌肉中AOZ残留量便达到最高, 分别为88.87、59.20、14.91  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 平均消除速率为0.86、0.52、0.14  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ; 与对照组相比, 土霉素-呋喃唑酮组鲫鱼肾脏、肝脏、肌肉中AOZ最大残留浓度明显增加, 分别为165.40、125.29、28.69  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 平均消除速率为1.71、1.17、0.31  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ; 而恩诺沙星-呋喃唑酮组鲫鱼肾脏、肝脏、肌肉中AOZ最大残留浓度与对照组相比显著减少, 仅为46.70、41.64、9.69  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 平均消除速率为0.36、0.31、0.03  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ; 磺胺间甲氧嘧啶-呋喃唑酮组中鲫鱼体内AOZ最大残留量及平均消除速率与对照组相比也有差异但变化不大。消除96 h后, 各实验组鲫鱼体内仍有大量AOZ残留。本实验初步表明AOZ在鲫鱼体内难消除, 且土霉素、恩诺沙星、磺胺间甲氧嘧啶能够不同程度的影响AOZ在鲫鱼体内的残留与消除, 这为水产品质量安全监管和渔药残留研究提供了理论基础。

**关键词:** 鲫鱼; 3-氨基-2-噁唑烷酮; 联合用药; 组织残留; 消除

文章编号: 1673-9078(2021)01-276-281

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2021.01.0726

## Residual Elimination of Furazolidone Metabolites in Crucian Carp under the Action of Different Antibiotics

FANG Shuang-qi<sup>1</sup>, ZHANG Shuai<sup>1</sup>, CHEN Yan<sup>2</sup>, ZHANG Xiao-jun<sup>1,3</sup>, MEI Guang-ming<sup>1,3</sup>

(1.School of Food and Pharmacy of Zhejiang Ocean University, Zhoushan 316021, China)(2.Zhejiang Provincial  
Engineering Technology Research Center of Marine Biomedical Products, School of Food and Pharmacy, Zhejiang Ocean  
University, Zhoushan 316021, China)(3.Marine Fisheries Research Institute of Zhejiang, Zhoushan 316021, China)

**Abstract:** In this article, the residue elimination rule of furazolidone metabolite 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ) in crucian carp was studied after oxytetracycline, enrofloxacin, sulfamethoxine and furazolidone were administered in combination with bath. The results showed that furazolidone was rapidly metabolized into AOZ after entering the crucian carp, after the drug was stopped for 0 hours, the furazolidone control group had the highest residual AOZ in the kidney, liver, and muscle of the crucian carp, which were 88.87, 59.20, and 14.91  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , respectively, with an average elimination rate 0.86, 0.52, 0.15  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ , respectively. Compared with the control group, the maximum residual concentration of AOZ in the kidney, liver, and muscle of crucian carp in the oxytetracycline-furazolidone group was significantly increased, which were 152.46, 125.39, 8.69  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , respectively, and the average elimination rate was 1.71, 1.17, 0.31  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ , respectively. However, the maximum residual concentration of AOZ in the kidney, liver, and muscle of *Carassius auratus* in the enrofloxacin-furazolidone group was

引文格式:

方双琪,张帅,陈艳,等.不同抗生素参与下呋喃唑酮代谢物在鲫鱼体内的残留消除规律[J].现代食品科技,2021,37(1): 276-281

FANG Shuang-qi, ZHANG Shuai, CHEN Yan, et al. Residual elimination of furazolidone metabolites in crucian carp under the action of different antibiotics [J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(1): 276-281

收稿日期: 2020-08-02

基金项目: 浙江省自然科学基金项目 (LQ18B060004)

作者简介: 方双琪 (1995-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 水产品加工与质量安全

通讯作者: 张帅 (1982-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 水产品加工与质量安全

significantly reduced compared with the control group, only 33.68, 49.77, 9.69  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , respectively, and the average elimination rate was 0.36, 0.31, 0.03  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ , respectively. The maximum residual amount of AOZ and the average elimination rate of AOZ in the crucian carp in the sulfamonomethoxine-furazolidone group were also different from those in the control group, but there was no significant change. After 96 hours of elimination, a large amount of AOZ remained in the crucian carp in each experimental group. It was initially found that in this experiment, AOZ is difficult to be eliminated in crucian carp. Oxytetracycline, enrofloxacin, and sulfamonomethoxine can affect the elimination of AOZ in crucian carp to varying degrees, and provides a theoretical basis for aquatic product quality and safety supervision and fishery drug residue research.

**Key words:** crucian carp; AOZ; combination medication; tissue residue; eliminate

抗生素是一种通过干扰细胞发育功能而达到抑菌或杀菌效果的化合物<sup>[1]</sup>,在水产养殖过程中,抗生素曾被当做渔药和饲料添加剂使用,具有防治细菌性疾病、提高饲料利用率及促进生长等一系列作用<sup>[2]</sup>。近年来,由于抗生素不合理使用导致细菌的耐药性不断增强以及水产品中的药物残留问题日益严重,抗生素逐渐被限量或禁止在水产养殖中使用。但现代化高密度、集约化的工厂化养殖使得水产品病害情况日益多发,为了挽回经济损失,化学抗生素类药物仍被一些养殖户非法使用,甚至多种抗生素联合使用来达到更好的治疗效果。因作用机制的不同,抗生素类药物联合使用时经常产生药物相互作用,导致药效的增强或降低,影响药物的代谢甚至引起毒副作用<sup>[3]</sup>,因此,研究抗生素之间联合使用时药物在机体内的消除过程及影响很有必要。

呋喃唑酮(Furazolidone)是一种具有5-硝基呋喃环基本结构的广谱抗菌药物<sup>[4]</sup>,曾因高效的抗菌性和相对低廉的成本被广泛用作兽药或饲料添加剂以治疗人工养殖动物如鱼、虾、猪、鸡等的细菌性疾病。众多研究表明,呋喃唑酮在机体内几个小时便能全部代谢结束,但其代谢产物3-氨基-2-恶唑烷酮(AOZ)却能以蛋白结合态的形式在体内稳定而持久的存在,具有潜在的三致作用(致畸、致癌、致突变)<sup>[5]</sup>。因此,为了确保动物源性食品安全并防止呋喃唑酮危害人类健康,许多国家逐渐禁止在禽畜及水生养殖动物中使用呋喃唑酮<sup>[6]</sup>。目前,对于呋喃唑酮的研究通常集中其原药和代谢物在水产动物体内的代谢上,但是关于抗生素药物对呋喃唑酮代谢物残留消除影响的报道仍然少见。本实验选择磺胺间甲氧嘧啶(Sulfamonomethoxine)、土霉素(Oxytetracycline)和恩诺沙星(Enrofloxacin)三种常见的抗生素类渔药与呋喃唑酮联合使用,以鲫鱼为研究对象,模拟网箱养殖,探讨这三种抗生素类渔药对呋喃唑酮代谢物在鲫鱼体内的残留消除的影响,为禁用药物的研究提供更多的参考,进而推动养殖业健康发展,保障消费者身体健康。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

实验中使用的健康鲫鱼购于浙江省舟山市临城老硪农贸菜市场,体重 $150\pm 10\text{ g}$ ,体长 $16\pm 2\text{ cm}$ 。经随机抽样检测,鲫鱼体内不含呋喃唑酮原药及其代谢物。选用经氧气泵24 h曝气去氯处理的自来水作为实验用水,水温 $22\pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ , $\text{pH}=7$ 。实验前将鲫鱼放在带有增氧泵的橘黄色聚乙烯养鱼缸中暂养3 d,使其适应养殖环境,挑选个头均匀,外观健康的鲫鱼进行实验。

### 1.2 药品与试剂

呋喃唑酮,质量分数 $\geq 99\%$ ,由浙江省海洋水产研究所提供;呋喃唑酮代谢物标准品(AOZ),质量分数 $\geq 99.80\%$ ,美国Sigma公司;呋喃唑酮内标AOZ-D<sub>4</sub>,质量分数 $\geq 99.80\%$ 美国Sigma公司;乙酸铵、2-硝基苯甲醛、甲醇、甲酸为色谱纯,乙酸乙酯、盐酸、二甲基亚砷、磷酸氢二钾为分析纯,国药集团化学试剂有限公司;水为超纯水。

### 1.3 仪器与设备

ACQUITY型高效液相色谱仪,美国Waters公司;Quattro Premier XE型串联三重四级杆质谱仪,美国Waters公司;LPD2550型多管涡旋混合仪,莱普特科学仪器有限公司;AvantiJXN-30型贝克曼离心机,库特商贸易有限公司;ZD-85型恒温振荡器,常州国华电器有限公司;Nitrogen Evaporator 112型氮吹仪,美国Organomatio公司;微孔滤膜( $0.22\text{ }\mu\text{m}$ ),津腾。

### 1.4 实验设计

鲫鱼暂养3 d后,按每组15~20尾的数量随机分为5组(A<sub>0</sub>~A<sub>4</sub>),分别饲养在150 L聚乙烯养鱼箱中。A<sub>0</sub>为空白对照组,A<sub>1</sub>为呋喃唑酮单独给药对照组,A<sub>2</sub>为土霉素-呋喃唑酮联合给药组,A<sub>3</sub>为恩诺沙星-呋喃唑酮联合给药组,A<sub>4</sub>为磺胺间甲氧嘧啶-呋喃唑酮

联合给药组。实验组 A<sub>1</sub>-A<sub>4</sub> 均采用药浴方式给药。实验前呋喃唑酮、土霉素、恩诺沙星、磺胺间甲氧嘧啶分别用乙腈、盐酸、醋酸、氢氧化钠助溶后再泼洒到养鱼箱中,且每个养鱼箱水体中的单个药物质量浓度均为 100 μg/kg。

为避免呋喃唑酮见光分解,药浴在晚上进行,药浴时长均为 12 h,水温 22±1 °C。药浴结束后彻底换清水,且分别于药浴结束后的 0、5、10、48、96 h 时间点在实验组中随机选取 3 条鱼,作为 3 个平行样品。将鲫鱼解剖,取其背部肌肉、肾脏、肝脏,置于-18 °C 冰箱保存,待 HPLC-MS/MS 分析。

### 1.5 鲫鱼体内 AOZ 的提取与净化

取肌肉样品 2.0±0.10 g,肝脏、肾脏各 1±0.10 g 于 50 mL 离心管中,加入 100 ng/mL 的内标工作液 0.10 mL,涡旋混合 50 s 后加入 5 mL 0.20 mol/L 盐酸溶液和 0.15 mL 0.05 mol/L 2-硝基苯甲醛溶液,放入气浴振荡器 37 °C 避光衍生 16 h。

取出离心管放置冷却到室温,加入 1 mol/L 磷酸氢二钾溶液 4.5~5 mL,调节 pH 至 7.0~7.5;加入 8 mL 乙酸乙酯提取,涡旋振荡 5 min,再 6500 r/min 6 °C 低温离心 6 min;取上清液 40 °C 下氮气吹干。肌肉残渣用 1.0 mL 甲醇水溶液 (1:9) 溶解,振荡后经 0.22 μm 有机滤膜过滤至进样瓶,待测;内脏残渣加入 1 mL 正己烷溶解油脂后加入甲醇水,振荡 20 s,4500 r/min 4 °C 再次低温离心 5 min,取下层溶液过滤膜,待测。

### 1.6 检测方法

#### 1.6.1 色谱条件

色谱柱: ACQUITY UPLC®BEHC<sub>18</sub> 柱 (2.1 mm×50 mm×1.7 mm);样品室温度 10 °C;柱温 40 °C;进样量 5 μL;流速 0.2 mL/min;流动相 A 为包含 0.1% 甲酸和 2 mmol/L 乙酸铵的溶液, B 为甲醇,梯度洗脱程序见表 1。

表 1 流动性梯度洗脱程序

Table 1 Gradient elution program of the mobile phase

时间/min	流动相 A/%	流动相 B/%	流速/(mL/min)
0	90	10	0.300
2.50	20	80	0.300
4.00	20	80	0.300
5.00	90	10	0.300
6.00	90	10	0.300

#### 1.6.2 质谱条件

离子化模式:电喷雾电离源 (ESI<sup>+</sup>);离子源温度:120 °C;扫描模式:多反应监测 (MRM),多反应质

谱监测实验条件 (例如母离子,产物离子,锥电压和碰撞能量)列于表 2。

表 2 MRM 模式下质谱测定的特征离子

Table 2 Characteristic ions of mass spectrum determination in

化合物	MRM mode			
	母离子	子离子	锥孔电压/V	碰撞能量/V
AOZ	235.40	103.40	30	20
	235.40	133.40	30	12
AOZ-D4	239.4	133.40	30	12

### 1.7 标准曲线绘制

分别准确移取 10 ng/mL 标准工作液 0.10、0.5 mL,100 ng/mL 标准工作液 0.10、0.25、0.50 mL 和 1 μg/mL 标准工作液 0.10 mL 于 6 个离心管中,除不加样品外,按 1.5 步骤操作,步骤 1.6 的仪器条件进行测定。采用内标法绘制标准曲线,以分析物与内标物峰面积比值为纵坐标,分析物质量浓度为横坐标进行线性回归,得到回归方程和相关系数 R。

### 1.8 回收率与精密度

将呋喃唑酮代谢物标准品添加到鲫鱼的空白肌肉,肝和肾样品中以制备 3 个浓度样品,分别为 1.0、5.0、10.0 μg/kg。按照 1.5.1 进行样品处理后,步骤 1.6 进行测定,每个添加水平做三个平行,每个平行分别在一天内重复进样 3 次。

### 1.9 数据处理

药时曲线通过 Origin 8.5 进行绘制。AOZ 的平均消除速率 v 计算公式参照刘书贵等<sup>[7]</sup>,公式为:

$$v = (M_{\max} - M_{\min}) / (t_1 - t_2)$$

其中: M<sub>max</sub>、M<sub>min</sub> 为消除过程中 AOZ 残留质量浓度的最大值和最小值; t<sub>1</sub>、t<sub>2</sub> 为药物浓度达到最大和最小值所需要的时间。

## 2 结果与讨论

### 2.1 标准曲线与灵敏度

AOZ 标准溶液衍生化后测定得到的标准曲线表明:AOZ 在 1.0~100.0 ng/mL 浓度范围内,线性关系良好,相关系数为 0.9999,线性方程为 y=0.36078x+0.06546

最低检测限为三倍基线噪音的药物质量比,定量限为十倍基线噪音药物质量浓度。该测定方法对 AOZ 的检测限 (S/N>3) 为 0.25 μg/kg,定量限 (S/N>10) 为 0.5 μg/kg。

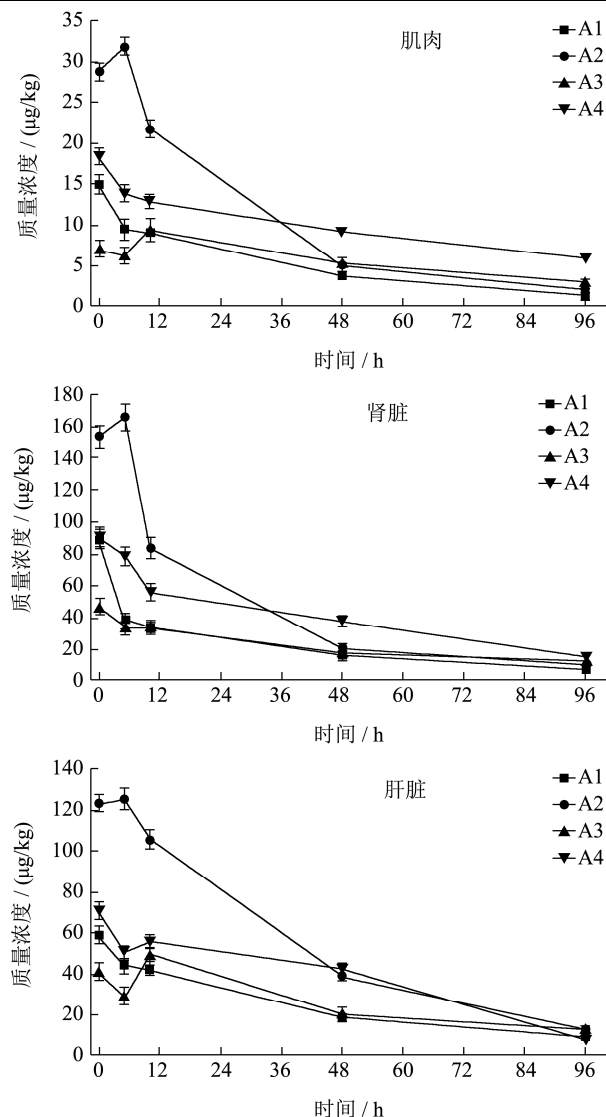


图1 单独和联合给药下鲫鱼体内各组织中AOZ的药时曲线

Fig.1 The drug-time curve of AOZ in various tissues of crucian carp under single and combined administration

## 2.2 回收率与精密度

本试验条件下,以1.0、5.0、10.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 为三个添加水平,每个水平测定三次,测定得到AOZ在鲫鱼各组织中的回收率为105%~108.60%,相对标准偏差为3.60%~7.80%。

## 2.3 给药剂量及方式

随着水产品质量安全监管力度的不断加大,各类禁用或限量抗生素均被列在水产品农兽药残留检测名单中,即使养殖户违法使用这些化学抗生素也不再高浓度给药,为了切合实际养殖情况,本实验选择100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 进行低剂量给药。同时为了避免注射给药造成鱼体损伤以及拌料投喂个体受药不均匀的情况,试验采用药浴给药的方式,模拟网箱养殖,药浴给药全程

在水箱中进行,鱼体呼吸没有障碍,身体刺激小,每条鱼都能在健康状态下均匀给药,且在一定范围的药浴时间内,鱼体药物残留量与药浴时间呈正相关。

## 2.4 AOZ在鲫鱼组织中的分布与消除规律

鲫鱼在每种药物浓度100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的水体中连续药浴12 h后,对照组(A<sub>1</sub>)和三组联合给药组(A<sub>2</sub>~A<sub>4</sub>)鲫鱼体内AOZ的分布和残留情况如图1所示。从图1中可以看出,药浴结束0 h后,对照组和联合给药组鲫鱼体内肾脏、肝脏、肌肉组织中的AOZ就已经被检测出来,且在消除时间0~96 h内,各给药组鲫鱼体内三种组织中AOZ的残留量呈现相似的变化趋势。在消除实验的前期阶段,给药组中的AOZ在鲫鱼肾脏、肝脏、肌肉中的含量随着消除时间的增加都表现出波动下降的趋势;消除48 h之后三种组织中的AOZ的质量浓度开始缓慢衰减;停药96 h后,对照组及联合给药组鲫鱼肝脏、肾脏和肌肉中仍然有大量AOZ残留,分别为6.62、8.95、1.32  $\mu\text{g}/\text{kg}$ (A<sub>1</sub>组);9.80、13.28、2.16  $\mu\text{g}/\text{kg}$ (A<sub>2</sub>组);11.8、12.30、2.94  $\mu\text{g}/\text{kg}$ (A<sub>3</sub>组);14.90、8.21、5.80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ (A<sub>4</sub>组)。且无论是对照组还是联合给药组中,鲫鱼各组织中的最大残留浓度均表现为肾脏>肝脏>肌肉。

## 2.5 三种抗生素对鲫鱼体内AOZ残留量的影响

表3为消除过程中单独和联合给药下AOZ在鲫鱼各组织中的最大残留浓度(C<sub>max</sub>)及对应时间(T<sub>max</sub>)。由表3可知,药浴结束后0 h,呋喃唑酮对照组(A<sub>1</sub>)鲫鱼肾脏、肝脏、肌肉中AOZ的含量便达到最大值,分别为88.87、59.20、14.91  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。而土霉素-呋喃唑酮组(A<sub>2</sub>)鲫鱼肾脏、肝脏、肌肉中AOZ的含量在5 h达到最大值分别为165.40、125.29、28.69  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,大约相当于对照组的1.86、2.11、1.92倍;恩诺沙星-呋喃唑酮组(A<sub>3</sub>)鲫鱼肾脏、肝脏、肌肉中AOZ的含量分别在0、10和10 h达到最大值,分别为46.70、41.64、9.69  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,仅约为对照组的0.53、0.70、0.65倍。磺胺间甲氧嘧啶-呋喃唑酮组(A<sub>4</sub>)鲫鱼肾脏、肝脏、肌肉中的AOZ含量也在0 h达到最大值,分别为90.20、70.95、18.30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,与对照组相比也有升高但差异不大。

研究表明,联合用药引起的药物相互作用会表现为胃肠道吸收的相互作用、竞争血浆蛋白结合点、诱导或抑制肝药酶<sup>[8]</sup>、影响肾脏排泄等<sup>[9]</sup>,从而导致药物或其代谢物在人体组织中残留浓度和代谢的变化。例

如青霉素与丙磺舒联合使用后,丙磺舒为酸性药物,可以抑制肾小管对青霉素的分泌从而使得青霉素的排泄减少、血药浓度增加<sup>[10]</sup>;红霉素和地高辛合用时,红霉素会改变胃肠道的菌群,增加地高辛的血药浓度并提高其生物利用率<sup>[11]</sup>。本实验下,四种药物经药浴方式对鲫鱼进行给药,药物经鲫鱼皮肤和鳃吸收进入体循环,实验结果表明,土霉素-呋喃唑酮组及恩诺沙星-呋喃唑酮组中 AOZ 在鲫鱼组织中达峰时间与对照组相比有明显不同,这可能是因为土霉素、恩诺沙星一定程度上延缓了鲫鱼体内 AOZ 的代谢;此外土霉素-呋喃唑酮组中达峰浓度与对照组相比显著增加,而恩诺沙星-呋喃唑酮组明显降低,说明这两种抗生素影响了呋喃唑酮原药在鲫鱼体内的吸收及分布,改变了呋喃唑酮代谢物 AOZ 在鲫鱼组织中的浓度;但土霉素、恩诺沙星具体通过哪种作用方式影响鲫鱼体内 AOZ 的残留浓度暂不明确,还需进一步研究。

表 3 0~96 h 内鲫鱼组织中 AOZ 的最大残留浓度及对应时间

Table 3 The maximum residual concentration and corresponding time of AOZ in crucian carp tissues within 0~96

		hours			
组织	类别	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	A <sub>4</sub>
肾脏	C <sub>max</sub> /(μg/kg)	88.87	165.40	46.70	90.20
	T <sub>max</sub> /h	0	5	0	0
肝脏	C <sub>max</sub> /(μg/kg)	59.20	125.29	41.64	70.95
	T <sub>max</sub> /h	0	5	10	0
肌肉	C <sub>max</sub> /(μg/kg)	14.91	28.69	9.69	18.30
	T <sub>max</sub> /h	0	5	10	0

## 2.6 三种抗生素对鲫鱼体内 AOZ 消除的影响

表 4 为鲫鱼肾脏、肝脏、肌肉中 AOZ 的平均消除速率。表 4 可知,不同抗生素参与下 AOZ 在鲫鱼体内的平均消除速率也存在显著差异。其中对照组(A<sub>1</sub>)鲫鱼肾脏、肝脏、肌肉中 AOZ 的平均消除速率为 0.86、0.52、0.14 μg/(kg·h);与对照组相比,恩诺沙星-呋喃唑酮组(A<sub>3</sub>)与磺胺间甲氧嘧啶-呋喃唑酮组(A<sub>4</sub>)鲫鱼肾脏、肝脏、肌肉中 AOZ 的平均消除速率均有不同程度的降低,分别为 0.36、0.31、0.03 μg/(kg·h)和 0.78、0.41、0.13 μg/(kg·h),这可能是因为恩诺沙星及磺胺间甲氧嘧啶对鲫鱼肝脏的肝微粒体酶活性产生了抑制作用,且两种药物对 AOZ 消除的抑制能力不一样。肝微粒体酶是药物代谢过程中的催化剂<sup>[12]</sup>,它的主要成分是细胞色素 P450 (CYP450),李国昌等<sup>[13]</sup>表明,CYP450 酶在肝脏中的活性对药物代谢起决定性作用,与药物的清除率呈正相关。贾娴等<sup>[14]</sup>分别单次及连续三天对鲫鱼腹腔注射恩诺沙星 3

mg/kg、30 mg/kg,然后在给药 24 h 后对鲫鱼体内氨基比林 N-脱甲基酶 (APD)、红霉素 N-脱甲基酶 (ERND)、7-乙氧基异吩噻唑酮-O-脱乙酰酶 (EROD)、7-乙氧基香豆素-O-脱乙酰酶 (ECOD)及苯胺-4-羟化酶 (AH)进行活性测定,发现实验组中这五组种肝药酶活性明显下降,恩诺沙星对鲫鱼体内的肝微粒体酶具有抑制作用;丁同贵等<sup>[15]</sup>也指出磺胺类药物能够抑制肝药酶活性,这与本实验推论一致。

此外,与其他两种抗生素参与下 AOZ 消除速率的变化不同,土霉素-呋喃唑酮(A<sub>2</sub>)组鲫鱼肾脏、肝脏、肌肉中 AOZ 的平均消除速率与对照组相比明显升高,分别为 1.71、1.17、0.31 μg/(kg·h),这可能与其残留浓度的升高有关,但据临床报道,土霉素对肝脏的肝药酶也有抑制作用<sup>[16]</sup>,与本实验结果不一致,可能是因为本实验的给药浓度太低,土霉素未对鲫鱼的肝药酶的活性产生影响。

表 4 鲫鱼组织中 AOZ 的平均消除速率

Table 4 The average elimination rate of AOZ in crucian carp

		tissue			
类别	组织	A1	A2	A3	A4
平均消除速率 mg/(kg·h)	肾脏	0.86	1.71	0.36	0.78
	肝脏	0.52	1.17	0.31	0.41
	肌肉	0.14	0.31	0.03	0.13

## 3 结论

综上所述,AOZ 在鲫鱼体内难消除,且三种抗生素分别与呋喃唑酮联合用药下,AOZ 在鲫鱼体内表现不同的残留消除规律,其中,土霉素能够提高 AOZ 在鲫鱼体内残留浓度;恩诺沙星虽然能减少 AOZ 在鲫鱼体内的残留浓度却使其代谢变慢,AOZ 在鲫鱼体内的残留时间延长;磺胺间甲氧嘧啶对 AOZ 的残留量和平均消除速率分别有增加和延缓的作用但影响不大。本实验的联合用药是在低浓度下进行,三种抗生素在高浓度下与呋喃唑酮联合使用对 AOZ 残留消除的影响还有待探讨。本研究为水产品质量安全监管和渔药残留研究提供了理论基础。

## 参考文献

- [1] Yin S L, Chang Y J, Deng S P, et al. Research progress of new antibacterial drugs that target bacterial quorum sensing systems [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2011, 46(6): 613-621
- [2] Zeuko'o E M, Bronhilda L N, Stella S A T, et al. Antibiotic residues in food animals: public health concern [J]. *Acta Ecologica Sinica*, 2019, 39(5): 411-415
- [3] 郭金帅,王利红,朱建章.浅谈抗生素的联合应用[J].*兽药*

- 与饲料添加剂,2000,5(3):10-11
- GUO Jing-shuai, WANG Li-hong, ZHU Jian-zhang. Talking about the combined application of antibiotics [J]. Veterinary Medicine and Feed Additives, 2000, 5(3): 10-11
- [4] Cooper A D, Creaser C S, Farrington W H H, et al. Development of multi-residue methodology for the HPLC determination of veterinary drugs in animal tissues [J]. Food Additive Contaminants, 1995, 12(2): 167-176
- [5] Friedman M. Antibiotic-resistant bacteria: prevalence in food and inactivation by food-compatible compounds and plant extracts [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015, 63(15): 3805-3822
- [6] Veach B T, Anglin R, Mudalige T K, et al. Quantitation and confirmation of chloramphenicol, florfenicol and nitrofurantoin metabolites in honey using LC-MS/MS [J]. Journal of AOAC International, 2018, 101(3): 897-904
- [7] 刘书贵,吴仕辉,郑光明,等. 呋喃西林代谢物在杂交鳊(斑鳊♀×乌鳊♂)体内的残留消除规律研究[J]. 华南农业大学学报,2013,34(2):248-253
- LIU Shu-gui, WU Shi-hui, ZHENG Guang-ming, et al. Research on the residue and elimination rule of nitrofurantoin metabolites in hybrid snakehead (*Channa maculata* ♀ × *Channa argus* ♂) [J]. Journal of South China Agricultural University, 2013, 34(2): 248-253
- [8] 黄宇星,刘二伟. 联合用药的药物相互作用及研究方法[J]. 药物评价研究,2014,37(3):276-279
- HUANG Yu-Xing, LIU Er-Wei. Drug interactions and research methods of combination drugs [J]. Drug Evaluation Research, 2014, 37(3): 276-279
- [9] Lei Z, Yuan C Z, Ping Z, et al. Predicting drug - drug interactions: an FDA perspective [J]. The AAPS Journal, 2009, 11(2): 300-306
- [10] 顾觉奋. 合理应用青霉素类和头孢菌素类抗生素[J]. 江苏药学与临床研究,2002,10(4):67-70
- GU Jue-fen. Reasonable application of penicillins and cephalosporins antibiotics [J]. Jiangsu Pharmaceutical and Clinical Research, 2002, 10(4): 67-70
- [11] Lindenbaum J, Rund D G, Butler V P, et al. Inactivation of Digoxin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy [J]. The New England Journal of Medicine, 1981, 305(14): 789-794
- [12] 朱立勤, 姜建石. 细胞色素 P450 与药物代谢的研究现状[J]. 中国临床药理学与治疗学,2004,9(10):1081-1086
- ZHU Li-qin, LOU Jian-shi. The research status of cytochrome P450 and drug metabolism [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2004, 9(10): 1081-1086
- [13] 李国昌,陈卫军,蒲宇红. 细胞色素 P450 酶系与药物的代谢[J]. 农垦医学,2004,26(1):26-29
- LI Guo-chang, CHEN Wei-jun, PU Yu-hong. Cytochrome P450 enzyme system and drug metabolism [J]. Nongken Medical Science, 2004, 26(1): 26-29
- [14] 贾娴. 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]. 成都: 四川农业大学,2009
- JIA Xian. Metabolism of enrofloxacin in the liver microsomes of allogynogenetic crucian carp and its effect on P450 main subenzymes [D]. Chengdu: Sichuan Agricultural University, 2009
- [15] 丁同贵. 高效液相色谱法研究细胞色素 P450 2C11 酶的活性及其应用[D]. 上海: 华东师范大学,2016
- DING Tong-gui. Study on the activity and application of cytochrome P450 2C11 enzyme by high performance liquid chromatography [D]. Shanghai: East China Normal University, 2016
- [16] 刘萍. 抗菌药物的相互作用[J]. 国外医药(合成药 生化药制剂分册),2001,22(2):116-117
- LIU Ping. Interactions of antibacterial drugs [J]. Foreign Medicine (Synthetic Drugs, Biochemical Drugs and Preparations), 2001, 22(2): 116-117