

·理论探讨·

氟苯尼考用于水产养殖的安全性

徐力文¹, 廖昌容^{1,2}, 刘广锋¹

(1. 中国水产科学研究院南海水产研究所, 广东广州 510300; 2. 上海水产大学 生命科学与技术学院, 上海 200090)

摘要: 氟苯尼考(florfenicol), 又称氟甲砜霉素, 是一种新型广谱高效抗菌药物, 自20世纪90年代初开始应用于水产养殖。1990年氟苯尼考首次在日本上市用于治疗黄尾鲷(*Seriola lalandei*)、真鲷(*Pagrosomus major*)、银大马哈鱼(*Oncorhynchus kisutch*)、日本竹荚鱼(*Trachurus japonicus*)、虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)、香鱼(*Plecoglossus altivelis*)、罗非鱼和鳊鱼等的假结核性巴氏杆菌病(pasteurellosis)和链球菌病(streptococcosis), 随后, 韩国、挪威、智利、加拿大、英国等分别上市用于治疗专门疾病。中国1999年批准氟苯尼考为国家二类新兽药, 在水产养殖上可用于治疗鳊鱼爱德华氏病和赤鳍病。本研究从氟苯尼考抗菌活性与药效学、药代动力学、毒理学、以及药物残留、耐药性等方面探讨其用于水产养殖病害防治的安全性, 旨在为该药在中国水产养殖中的科学合理应用提供理论参考。

关键词: 氟苯尼考; 水产养殖

中图分类号: S859.796 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-8737-(2005)04-0512-07

氟苯尼考(florfenicol)为甲砜霉素的单氟衍生物, 又称氟甲砜霉素, 是美国先灵-葆雅(Schering-Plough)公司在20世纪80年代后期研制开发的氟霉素类动物专用药物, 化学名称D(+)-苏-1-对甲砜基苯基-2-二氯乙酰基-3-氟丙醇, 化学式 $C_{12}H_{14}Cl_2NO_4SF$, 相对分子质量358.22。该药抗菌谱类似于氯霉素, 为合成广谱抑菌型抗菌药, 对G⁻和G⁺菌及部分衣原体和立克次氏体都有效, 但对G⁻抗菌活性强于G⁺, 作用机理同氯霉素, 主要与细菌70S核糖体的50S亚基上的A位紧密结合, 阻碍肽酰转移酶的转肽反应, 使肽链不能延伸, 从而抑制细菌蛋白质的合成^[1]。

结构上氟苯尼考以-CH₃SO₂基取代氯霉素上与抑制骨髓造血机能有关的-NO₂基团, 极大降低了对动物和人体的毒性, 无潜在致再生障碍性贫血危险, 同时以F取代氯霉素和甲砜霉素丙烷链上的-OH, 而该羟基是细菌质粒介导的对氯霉素和甲砜霉素抗性有关的乙酰基转移酶作用位点, 因此, 许多对氯霉素和甲砜霉素呈耐药的菌株仍对氟苯尼考敏感^[2], 该药还显示出明显优于氯霉素和甲砜霉素的抗菌活性。自20世纪90年代初上市以来, 氟苯尼

考以其广谱、高效、吸收迅速、分布广泛、安全、动物专用等特点, 在国内外畜牧和水产上迅速获得广泛应用^[3-4]。本研究对近15年来氟苯尼考作为水产抗菌药物的相关研究进行理论分析与探讨, 旨在为该药在中国水产养殖中的推广应用提供理论参考。

1 氟苯尼考在水产养殖中的应用现状

1990年氟苯尼考首次在日本上市用于治疗黄尾鲷(*Seriola lalandei*)、真鲷(*Pagrosomus major*)、银大马哈鱼(*Oncorhynchus kisutch*)、日本竹荚鱼(*Trachurus japonicus*)、虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)、香鱼(*Plecoglossus altivelis*)、罗非鱼(tilapia)和鳊鱼等的假结核性巴氏杆菌病(pasteurellosis)和链球菌病(streptococcosis); 1991年韩国批准该药用于黄尾鲷的细菌病治疗, 其后挪威(1993)、智利(1995)、加拿大(1997)、英国(1999)等分别上市用于鲑科鱼类疔疮病(furunculosis)的防治^[5]。目前, 美国地质勘测中-西部环境科学中心(UMESC)与Schering-Plough动物保健公司合作, 在国际野生动物及鱼类保育协会(IAFWA)资助下(1998-2005), 研究氟苯尼考作为口服药物替代沙拉沙星(sar-

收稿日期: 2004-07-24; 修订日期: 2004-11-29。

基金项目: 广东省重大科技招标项目(2K2005301N); 中国水产科学研究院青年基金(2003-青-8)。

作者简介: 徐力文(1973-), 男, 硕士, 从事海水养殖病害防治及水产药物研究。E-mail: lwxu@163.com

通讯作者: 刘广锋。E-mail: shark007@163.com

floxacin)治疗冷水和温水鱼类屈挠杆菌病(*Flexibacteriosis*)和疳疮病的可行性,以便FDA批准该药用于美国水产养殖^[6]。中国1999年批准氟苯尼考为国家二类新兽药,在水产养殖上可用于治疗鳊鲴爱德华氏病和赤鳍病^[7]。在欧洲和北美等主要水产养殖国家,氟苯尼考已成为鲑鱼疳疮病、细菌性冷水病(BCWD)和虹鳟鱼苗综合症(RTFS)及斑点叉尾鲟(*Ictalurus punctatus*)肠道败血症(ES)等细菌病的主要治疗药物。

2 疗效与安全性基础研究

2.1 抗菌活性与药效学

氟苯尼考对绝大多数G⁻和G⁺水产病原菌呈高度抗菌活性,氯霉素和甲砒霉素耐药菌株对其也敏感,体外最低抑菌浓度MIC($\mu\text{g/mL}$)常见病原菌一般为0.3~1.6,如报道的杀鲑气单胞菌(*Aeromonas salmonicida*):0.25~1.6^[8-11];嗜水气单胞菌(*A. hydrophila*):0.4^[12];迟钝爱德华氏菌(*Edwardsiella tarda*):0.4~1.6^[8];鲑鱼爱德华氏菌(*E. ictaluri*):0.25^[13];嗜冷黄杆菌(*Flavobacterium psychrophilum*):0.000 98~16^[14-15];杀鱼巴斯德菌(*Pasteurella piscicida* (*Photobacterium damsela*)):0.004~0.6^[8,16];鳃弧菌(*Vibrio anguillarum*):0.2~0.8^[8,17-18];鲁氏耶尔森菌(*Yersinia ruckeri*):0.6~10^[9]等。

对人工诱导或田间自然暴发的多种细菌病的治疗,氟苯尼考也显示出优良效果。对杀鱼巴斯德菌人工诱导的黄尾鲈假结核病^[8,19],迟钝爱德华氏菌诱导的鳊鲴、鳃弧菌诱导的金鱼^[8]及大西洋鲑(*Salmo morhua*)^[20]弧菌病、杀鲑气单胞菌与*V. salmonicida*诱导的大西洋鲑(*Salmo salar*)疳疮病和弧菌病^[21]、鲑鱼爱德华氏菌诱导的斑点叉尾鲟肠道败血症^[22]等,及对海水网箱养殖的大西洋鲑疳疮病^[23-25]等,连续10 d口服治疗剂量10 mg/(kg 体重·d),氟苯尼考的治疗效果优于对比组的氯霉素、甲砒霉素、土霉素、红霉素、氨基青霉素、噻嗪酸、氟甲唑、呋喃苯酸钠或磺胺类药物。在剂量与药效学研究上,Inglis等^[26]用5 mg/(kg 体重·d)、10 mg/(kg 体重·d)、20 mg/(kg 体重·d)剂量投喂11 d治疗杀

鲑气单胞菌诱导的大西洋鲑幼鱼疳疮病,死亡率分别为17%、13%和5%,而对照组达75%。氟苯尼考分别以10 mg/(kg 体重·d)、20 mg/(kg 体重·d)、40 mg/(kg 体重·d)、100 mg/(kg 体重·d)剂量连续投喂斑点叉尾鲟5 d,治疗鲑鱼爱德华氏菌人工诱导的肠道败血症,死亡率0~1.25%,而对照组死亡率为57.5%^[22]。研究显示氟苯尼考作为口服治疗药物,具有用量少、适口性好、药效高等特点。

2.2 药代动力学研究

氟苯尼考在水产动物的药代学研究报道的有虹鳟^[27]、大西洋鲑^[28]、牙鲆(*Paralichthys olivaceus*)和鲈^[1]、鲤鱼(*Cyprinus carpio*)和吻口鱼(*Trichogaster trichopterus*)^[21]等,而对大西洋鲑的研究最为详尽。

Martinsen等^[29]和Horsberg等^[30]分别对10℃海水养殖的大西洋鲑10 mg/kg单剂量静脉注射或管饲口服氟苯尼考,甲砒霉素作内标高效液相色谱(HPLC)定量,显示静脉注射血药浓度-时间符合两室开放模型,总清除率(Cl_T)分别为0.068 L/(h·kg)和0.075 L/(h·kg),消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为12.2及14.7 h,口服符合一室开放模型、一级吸收和一级消除动力学,血峰浓度(C_{max})分别为4.0 $\mu\text{g/mL}$ 与9.1 $\mu\text{g/mL}$,达峰时间(T_{max})分别为10.3 h和6 h,生物利用率(F)为96.5%和99%。Horsberg等^[30]在室内用X放射物质标记药饵10 mg/(kg 体重·d)剂量连续10 d投喂大西洋鲑,投药期平均血药质量浓度8.42 $\mu\text{g/mL}$,在野外消除代谢研究中同剂量连续投喂10 d,停药1 d后在组织中已检测不出氟苯尼考,代谢物氟苯尼考胺在肝脏和肌肉中半衰期分别为56 h和49 h,停药20 d后,肝和肌肉中氟苯尼考胺含量已低于50和20 ng/g检测限。用¹⁴C标记的氟苯尼考单剂量管饲大西洋鲑^[31],服药后12 h在大多组织放射活性达到高峰,随后持续下降,相比肌肉和血液,脑部放射活性较低,推测分布时可能存在血-脑屏障,氟苯尼考及其代谢物与黑色素较高的亲和力导致肾脏和眼脉络膜中出现放射性蓄积,28 d后血液和肌肉中放射活性消失,但56 d后在皮肤、肝和肾脏仍可检测到微量活性。在肌肉中氟苯尼考含量在总检出物中从6 h的大约90%降到3 d后的20%,而氟苯尼考胺同时间从7%升到70%,

1) Im Y K, Kwon H J, Kim H J, et al. Analytic Condition and Pharmacokinetics Study for florfenicol in Plasma of Oliver flounder and Korean Rockfish [R]. The Spring Convention of The Pharmaceutical Society of Korea. PE2-1, 1999. Pusan, Korea.

2) Roy P E Y, Eric W C, Venkatesh A B, et al. Single-dose pharmacokinetics of florfenicol in koi (*Cyprinus carpio*) and gourami (*Trichogaster trichopterus*) [R]. Fourth international symposium on aquatic animal health, 2002. Louisiana, USA.

氟苯尼考醇变化在0~7.0%。结果显示,在大西洋鲑体内,氟苯尼考被快速吸收和代谢,主要代谢物氟苯尼考胺通过尿和胆汁排泄。

大西洋鲑在8℃单剂量10 mg/(kg 体重)静脉注射氟苯尼考^[18], HPLC 检测显示,药物分布呈二室开放模型和一级消除,血浆分布半衰期($t_{1/2\alpha}$)和 $t_{1/2\beta}$ 分别为1.6 h及43 h, Cl_T 为0.015 L/(h·kg),平均滞留时间(MRT)74 h。而单剂量管饲口服符合一室模型,一级吸收和一级消除, C_{max} 和 T_{max} 在血浆中分别为10.8 μg/mL及7 h,在肌肉中为13.0 μg/mL及9 h,肝中为12.1 μg/mL和9 h, F 为91%,但在血浆或组织中并未检测到氟苯尼考胺,且代谢消除较慢。

2.3 毒理学研究

目前报道的氟苯尼考对目标水产动物的毒理学研究主要集中在免疫毒理上, Sieroslawska 等^[31]研究显示,40 μg/mL 氟苯尼考可降低鲤鱼头肾和脾脏离体B细胞和T细胞的增殖,此浓度还抑制多形核嗜中性粒细胞(PMN)和单核细胞(MN)的嗜菌能力,且分离自脾脏细胞比头肾细胞更敏感;但在20 μg/mL时,氟苯尼考对免疫因子无明显影响。口服氟苯尼考对痘疮病和弧菌病双价疫苗免疫后的虹鳟抗体产生及循环白细胞量没有显著影响,但免疫5~6周后可抑制白细胞的嗜菌能力,接之染毒试验,氟苯尼考处理组相对成活率为88%较免疫对照组98%略低^[31]。氟苯尼考还抑制植物血凝素(PHA)和脂多糖(LPS)刺激的离体虹鳟淋巴细胞中DNA 3H-胸腺嘧啶脱氧核苷的合成。口服治疗剂量10 d,甚至氟苯尼考浓度低至0.1 μg/mL^[24],从头肾分离的淋巴细胞的增殖被抑制。尽管该结论与 Sieroslawska^[31]有所不同,但可显示该药对鱼类的免疫活性有一定的抑制作用。

氟苯尼考以10倍口服剂量[100 mg/(kg 体重)]投喂大西洋鲑稚鱼10 d,或50 mg/kg、10 mg/kg剂量每间隔10 d投喂10 d,重复3次,未发现任何组织器官病变^[26]。Gaikowski 等^[25]以10 mg/kg、30 mg/kg和50 mg/(kg 体重)剂量投喂斑点叉尾鲷20 d,也未显示任何临床症状,但30 mg/kg和50 mg/kg剂量组出现摄食量下降,组织形态学上鱼前肾、后肾

和脾脏的造血组织和淋巴生成组织的减少与投喂剂量成相关性。氟苯尼考对南美白对虾(*Penaeus vannamei*)幼体的急性毒性 LC_{50} 为64~100 μg/mL^[36],对蓝鳃太阳鱼(*Lepomis macrochirus*)和虹鳟 LC_{50} 分别大于830 μg/mL和780 μg/mL,对大型水蚤(*Daphnia magna*) EC_{50} 大于330 μg/mL,对淡水绿藻(*Selenastrum capricornutum*)无观察影响浓度(NOEC)大于2.9 μg/mL,对念珠藻(*Nostoc*) NOEC为4 μg/mL,显示氟苯尼考对原核生物的毒性大于真核生物。同时0.37的辛醇-水分配系数($\lg K_{ow}$)也显示随残饵和排泄物进入水体的药物不易被生物富集,且其代谢物氟苯尼考胺、氟苯尼考醇、氟苯尼考草氨酸等极低的抗菌活性对环境生物影响较小^[3]。氟苯尼考在海水中较快降解,如在海洋沉积物中的半衰期为4.5 d,磺胺嘧啶、甲氧苄啶为90 d,而土霉素、恶唑酸、氟甲喹和沙拉沙星更可保持原浓度持续达180 d^[37]。

2.4 最大残留限量与休药期

对水产品中氟苯尼考(胺)最大残留限量(MRL),欧洲经济区规定为有鳍鱼类带皮肌肉1 mg/kg,每日允许摄入量(ADI)3 μg/(kg 体重)^[38],加拿大为鲑科鱼类肌肉中0.8 mg/kg^[39],中国规定鱼类带皮肉为1 mg/kg, ADI为0~3 μg/kg^[1],而FDA规定的ADI为10 μg/kg^[40]。FDA在限定ADI时是以氟苯尼考及其全部代谢物为检测对象,而欧盟和中国以氟苯尼考和氟苯尼考胺为检出物。氟苯尼考在养殖鱼类上的休药期,许多国家也都有明确限定,如日本用于鲈形目鱼类结节症和链球菌症,口服休药期为5 d,而治疗鳃霉目鱼类爱德华氏症为7 d,治疗鲈形目淡水养殖种类(包括香鱼)弧菌病为14 d^[41];韩国在黄尾鲷口服为7 d,加拿大、美国、智利和挪威规定用于鲑科鱼类口服休药期分别为12 d、15 d、28 d和30 d^[31];中国规定用于鱼类口服休药期不低于375℃·d^[2]。

2.5 残留物检测

由于氟苯尼考在动物体内的残留物主要为氟苯尼考胺,同时还有氟苯尼考醇、氟苯尼考草氨酸及一些还未辨明的代谢物,在不同动物及不同脏器中代谢物的比例和成分又有所不同,加之该药上市时间

1)《动物性食品中兽药最高残留限量》[Z]. 中华人民共和国农业部 农牧发[1999]17号。

2)《兽药国家标准和专业标准中部分品种的休药期规定》[Z]. 中华人民共和国农业部 278号公告(2003-5-22)。

短,致使目前还未有标准的残留检测方法,根据氟苯尼考代谢特点及样本处理程序,通常以氟苯尼考胺作为残留标示物,且应用色谱仪或与质谱联用可进行氯霉素类药物的多残留检测,由于对氯霉素残留的关注,对氟苯尼考的检测限也越来越低。

Nagaka 等^[43]较早报道用两种波长的液相色谱法对动物肌肉(包括养殖鱼类)组织进行多残留分析,氯霉素、甲砒霉素和氟苯尼考平均回收率大于 74.1%,最低检测限 10 ng/g。Hormazabal 等^[44]应用 HPLC 检测鱼组织、肌肉、肝脏中的氟苯尼考和氟苯尼考胺,回收率分别为 99%~107% 和 94%~100%,在肌肉和肝脏中检测限分别为 20 ng/g 和 50 ng/g。对水体沉积物的检测,氟苯尼考回收率 77%~81%,氟苯尼考胺为 82%~86%,两者检测限分别为 1 µg/g 和 0.5 µg/g^[45]。随后报道的有气-质联用检测黄尾鲈肌肉中的多残留^[46],用气相色谱检测虾组织中的多残留^[47],对氟苯尼考和氟苯尼考胺检测限都可低于 5 ng/g。Chue 等^[48]用 250 µL 血浆通过 C₁₈ 固相萃取多种淡水鱼血浆中的氟苯尼考,以带 UV 的反相高效液相色谱定量,回收率 84%~104%,检测限为 30 ng/mL。Wrzesinski 等^[49]对斑点叉尾鲴肌肉样本先用酸水解后再用乙酸乙酯萃取,以带 UV 的液相色谱检测氟苯尼考胺,回收率 85.7%~92.3%,检测限 44 ng/g,用酸水解相比仅用溶剂,可将组织中不可萃取的氟苯尼考及其他代谢物转化为氟苯尼考胺,可更准确定量肌肉中氟苯尼考相关总代谢物。最近, van de Riet 等^[50]应用液相色谱-质谱联用多残留检测多种鱼类中的氯霉素类残留,对鲑组织中氟苯尼考残留检测限可达 0.1 ng/g,氟苯尼考胺也可低至 1.0 ng/g。该方法简单快速,可用于多种水产动物中氯霉素、甲砒霉素、氟苯尼考及氟苯尼考胺的检测。

2.6 氟苯尼考耐药性研究

氟苯尼考由于在水产上应用时间相对较短,水产病原菌对其耐药性目前还不突出,如 Bruun 等^[51]报道从丹麦虹鳟养殖场不同时间分离的 387 株 *F. psychrophilum* 的药敏试验显示,所有菌株对氟苯尼考仍保持高度敏感,但对阿莫西林、噻啉酸、磺胺、土霉素等的耐药性随时间而增强。来自欧洲、美国和日本 145 株 *P. damsela* subsp. *piscicida* (达姆

氏发光杆菌杀鱼亚种)对 15 种主要使用的水产抗菌药物的敏感性试验也显示 99% 菌株对氟苯尼考敏感^[51]。尽管氟苯尼考在法国普遍使用,但氟苯尼考对不同养殖地点分离的杀鲑气单胞菌、气单胞菌(motile *Aeromonas*)、鲁氏耶尔森菌、乳酸菌(lactic bacteria)和嗜冷黄杆菌仍有较高活性,而大部分菌株已对氯霉素呈明显抗性^[52]。Kim 等^[53]首次报道从 1992 年日本养殖的黄尾鲈分离的杀鱼巴斯德菌中发现抗氟苯尼考 R 质粒,该菌株 MIC 达 6.25 µg/mL,且对氯霉素、卡那霉素和磺胺间甲氧嘧啶呈耐药性。而此前对 175 株 1989~1991 年从日本不同地点分离的杀鱼巴斯德菌对 12 种抗菌素的药敏研究还显示,氟苯尼考有最高的抗菌活性(MIC 0.004~0.6 µg/mL)^[13],与大肠杆菌(*Escherichia coli*) 37℃ 同浴 2 h,该质粒传递频率为 10⁻⁴~10⁻⁶/IDC。进一步研究从 R 质粒中分离出抗氟苯尼考基因 *pp-flo*,大小 1 122 bp,氨基酸序列与非酶机制氯霉素抗性基因 *cmlA* 有 47.4% 的同源性,*pp-flo* 位于该 R 质粒抗磺胺药物基因的下游^[54],且碱基序列与此后从沙门氏菌 *Salmonella* spp. 和大肠杆菌分离的抗氟苯尼考基因 *floR* 同源性达 97% 以上,而对 *floR* 的研究显示,其与 *cmlA* 基因有 50% 的同源,推测可能是泵出蛋白 MF 超家族的一员^[1]。

3 结语

虽然氟苯尼考最早作为水产抗菌药物上市,但自 1995 年法国批准氟苯尼考牛用注射液上市后,美国、加拿大、墨西哥、巴西、智利、日本及几乎所有欧盟成员国已先后批准氟苯尼考用于牛和猪多种细菌病的治疗,其在畜牧业中的应用程度已远超过水产,如 Nuflo[®] (先灵-葆雅公司)2000 年氟苯尼考销售额就超过 1 亿美元。目前国内还没有氟苯尼考水产专用剂型,现阶段该药价格仍较昂贵,一定程度上限制了氟苯尼考在中国水产养殖中的应用。目前中国对氟苯尼考的基础研究薄弱,特别是药代动力学的研究,还未见在水生动物中应用的相关报道。今后应选具有代表性和普遍经济价值的水产养殖种类及危害严重的病害进行药效学 and 安全性研究,为氟苯尼考在中国的科学合理使用提供依据。

1) White D G, Bolton L, Maurer J, et al. Characterisation of efflux mediated resistance to florfenicol among bovine pathogenic *Escherichia coli* [M]. Abstract submitted to the 99th General Meeting of ASM, 1999.

尽管目前对氟苯尼考的 MRL 限量较一般抗菌药物高,也非所有进口国的必检项目,但随着对该药毒理学的深入研究,除对哺乳动物的胚胎毒性外的其他毒副作用可能进一步被发现,随之是残留限量的降低。欧盟和美国应用 CUAPM-II 及 LC-MS 确检,对氟霉素类药物(包括氟苯尼考及氟苯尼考胺)的多残留检测限可低至 0.1 ng/g。中国曾有报道出口活猪被进口国检出氟霉素残留,原因是使用的氟苯尼考代谢物与氟霉素存在交叉反应^[54]。中国作为世界水产品重要出口国,将在相当长的一段时间内必须面对药物残留所形成的贸易技术壁垒。因此应加强药物残留与检测技术的研究。

近几年中国对水产违禁药物和药物残留进行专项整治,氟霉素、硝基呋喃类等抗菌药物被相继禁用,加之病原菌对土霉素、磺胺类等药物耐药性日益严重,作为获准使用的抗菌药物之一,氟苯尼考以其优良的抗菌活性和安全性在水产病害防治中的科学规范使用将有助于中国水产品的食品安全及水产养殖的可持续发展。

参考文献:

- [1] 陈伏刚. 兽医药理学[M]. 北京:中国农业出版社,2001,218-220.
- [2] Sans R A. Chemistry and metabolism of a novel-broad-spectrum antibiotic[J]. *Tierärztliche Umschau*, 1995, 50: 703-707.
- [3] 李秀波,石波,梁萍. 新型广谱抗菌药—氟苯尼考[J]. 中国兽药杂志, 1999, 26: 50-52.
- [4] 萧志梅. 氟苯尼考的临床应用及市场状况[J]. 中国兽药杂志, 2000, 35: 53-54.
- [5] Schering-Plough Animal Health Corporation. Aquaflox[®], Aquaflox[™] Florfenicol[™] Technical Monograph [Z]. New Jersey, USA. <http://www.aquaculture.com/assets/aquaflox.pdf>. 2003.
- [6] UMEESC. Approval of florfenicol as an oral drug to control flexibacteriosis and furunculosis in freshwater fish[Z]. http://www.umesec.usgs.gov/aquatic/drug_research/documents/aqfwl/years1-5/contents.html. 1999.
- [7] NY 5071-2002. 中华人民共和国农业部,无公害食品 渔用药物使用准则[S].
- [8] Fukui H, Fujihara Y, Kato T. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of florfenicol, a new fluorinated analog of thiamphenicol, against fish pathogens[J]. *Fish Pathology*, 1987, 22: 201-207.
- [9] Inglis V, Richards R H. The *in vitro* susceptibility of *Aeromonas salmonicida* and other fish pathogenic bacteria to 29 antimicrobial agents[J]. *Journal of Fish Diseases*, 1991, 14: 641-650.
- [10] Inglis V, Millar S D, Richards R H. Resistance of *Aeromonas salmonicida* to amoxicillin[J]. *Journal of Fish Diseases*, 1993, 16: 389-395.
- [11] Grant A N, Laidler L A. Assessment of the antimicrobial sensitivity of *Aeromonas salmonicida* isolates from farmed Atlantic salmon in Scotland[J]. *Veterinary Record*, 1993, 133: 389-391.
- [12] Ho S P, Hsu T Y, Chen M H, et al. Antibacterial effect of chloramphenicol, thiamphenicol and florfenicol against aquatic animal bacteria[J]. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 2000, 62: 479-485.
- [13] McGinnis A, Grant P, Santucci T, et al. *In vitro* evaluation of the susceptibility of *Edwardsiella ictaluri*, etiological agent of enteric septicemia in channel catfish, *Ictalurus punctatus* (Rafinesque), to florfenicol[J]. *J Vet Diagn Invest*, 2003, 15: 576-579.
- [14] Rungdale R E, Richards R H, Alderman D J. Minimum inhibitory concentrations of selected antimicrobial compounds against *Flavobacterium psychrophilum*, the causal agent of rainbow trout fry syndrome (RTFS)[J]. *Aquaculture*, 1997, 158: 193-201.
- [15] Bruan M S, Schmidt A S, Madsen L, et al. Antimicrobial resistance patterns in Danish isolates of *Flavobacterium psychrophilum*[J]. *Aquaculture*, 2000, 187: 201-212.
- [16] Kim E, Aoki T. Drug resistance and broad geographical distribution of identical R plasmids of *Flaurobacterium piscicida* isolated from cultured yellowtail in Japan[J]. *Microbiology and Immunology*, 1993, 37: 103-109.
- [17] Zhao J, Kim E, Kobayashi T, et al. Drug resistance of *Vibrio anguillarum* isolated from ayu between 1989 and 1991[J]. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 1992, 58: 1 523-1 527.
- [18] Samuelson O B, Bergh O, Ervik A. Pharmacokinetics of florfenicol in cod *Gadus morhua* and *in vitro* antibacterial activity against *Vibrio anguillarum*[J]. *Dis Aquat Organ*, 2003, 56: 127-33.
- [19] Yasunaga N, Yasumoto S. Therapeutic effect of florfenicol on experimentally induced pseudotuberculosis in yellowtail[J]. *Fish Pathology*, 1988, 23: 1-5.
- [20] Samuelson O B, Bergh O. Efficacy of orally administered florfenicol and oxolinic acid for the treatment of vibriosis in cod (*Gadus morhua*)[J]. *Aquaculture*, 2004, 235: 27-35.
- [21] Nordmo R, Holth Riset J M, Varma K J, et al. Evaluation of florfenicol in Atlantic salmon, *Salmo salar* L.: efficacy against furunculosis due to *Aeromonas salmonicida* and cold water vibriosis due to *Vibrio salmonicida* [J]. *Journal of Fish Diseases*, 1998, 21: 289-297.
- [22] Grant P, Endris R, Khoo L, et al. Preliminary Assessment of the Tolerance and Efficacy of Florfenicol against *Edwardsiella ictaluri* administered in feed to channel catfish[J]. *J Aquat Anim Health*, 2003, 15: 239-247.
- [23] Nordmo R, Varma K J, Sutherland I H, et al. Florfenicol in Atlantic salmon, (*Salmo salar* L.): field evaluation of efficacy

- against furunculosis in Norway[J]. *Journal of Fish Diseases*, 1994, 17: 239-244.
- [24] Sheppard M E, Beattie M J, Johnson C K. Efficacy of aquaflo premix against furunculosis in Atlantic salmon smolts in British Columbia[J]. *Bulletin of the Aquaculture Association of Canada*, 1994, 2: 51-53.
- [25] Samuelson O B. Efficacy of orally administered florfenicol in the treatment of furunculosis in Atlantic Salmon[J]. *J Aquat Anim Health*, 1998, 10: 56-61.
- [26] Inglis V, Richards R H, Varma K J, et al. Florfenicol in Atlantic salmon, *Salmo salar* L., part: tolerance and assessment of efficacy against furunculosis[J]. *Journal of Fish Diseases*, 1991, 14: 343-351.
- [27] Pinaut L P, Millot L K, Sanders P J. Absolute oral bioavailability and residues of florfenicol in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *J Vet Pharmacol Therap*, 1997, 20, S1: 297-298.
- [28] Samuelson O B, Bergh, Ervik A. Pharmacokinetics of florfenicol in cod *Gadus morhua* and *in vitro* antibacterial activity against *Vibrio anguillarum* [J]. *Dis Aquat Organ*, 2003, 56: 127-133.
- [29] Martinsen B T, Horsberg T E, Varma K J, et al. Single dose pharmacokinetic study of florfenicol in Atlantic salmon (*Salmo salar*) in seawater at 11 °C [J]. *Aquaculture*, 1993, 112: 1-11.
- [30] Horsberg T E, Hoff K A, Nordmo R. Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite florfenicol amine in Atlantic salmon[J]. *J Aquat Anim Health*, 1996, 8: 292-301.
- [31] Horsberg T E, Martinsen B, Varma K J. The disposition of ¹⁴C-florfenicol in Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. *Aquaculture*, 1994, 122: 97-106.
- [32] Sierosławska A, Studnicka M, Siwicki A K, et al. Antibiotic and cell-mediated immunity in fish-in vitro study [J]. *Acta Vet*, 1998, 67: 329-334.
- [33] Lund n T, Miettinen S, Linnar m L-G, et al. Effect of florfenicol on the immune response of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1999, 67: 317-325.
- [34] Lunden T, Bylund G. The influence of in vitro and in vivo exposure to antibiotics on mitogen-induced proliferation of lymphoid cells in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2000, 10: 395-404.
- [35] Galkowski M P, Wolf J C, Endris R G, et al. Safety of Aquaflo® (Florfenicol, 50% Type A Medicated Article), administered in food to channel catfish, *Ictalurus punctatus* [J]. *Toxicologic Pathology*, 2003, 31: 689-697.
- [36] Williams R R, Bell T A, Lightner D V. Shrimp antimicrobial testing. II. Toxicity testing and safety determination for twelve antimicrobials with Penaeid shrimp larvae [J]. *J Aquat Anim Health*, 1992, 4: 262-270.
- [37] Hektoen H, Berge J A, Hørmann V, et al. Persistence of antibacterial agents in marine sediments [J]. *Aquaculture*, 1995, 133: 175-184.
- [38] EMEA-EU. Committee for veterinary medicinal products: Florfenicol (extension to all food producing species), summary report(6) [Z]. London, UK. <http://www.emea.eu.eu/pdfs/vet/mrls/082202en.pdf>. January 2002.
- [39] Health Canada. Maximum Residue Limits (MRLs) set by Canada [Z]. http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medicvet/mrl_e.html. 2004.
- [40] FDA. Title 21—Food and Drugs, PART 556: Tolerances for residues of new animal drugs in food, Sec. 556.283 Florfenicol [Z]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cdoci/cf/cfrSearch.cfm?fr=556.283>. April, 2004.
- [41] 农业部渔业局科技处. 解读日本渔用药物使用指南第17号通报[N]. *中国渔业报*, 2004-02-16(7).
- [42] Nagata T, Sacki M. Simultaneous determination of thiamphenicol, florfenicol and chloramphenicol residues in muscles of animals and cultured fish by liquid chromatography [J]. *J Liq Chromatogr*, 1992, 15: 2 045-2 056.
- [43] Hormaaah V, Steffenak I, Yndestad M. Simultaneous determination of residues of florfenicol and the metabolite florfenicol amine in fish tissues by high-performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr*, 1993, 616: 161-165.
- [44] Hormaaah V, Steffenak I, Yndestad M. Simultaneous extraction and determination of florfenicol and the metabolite florfenicol amine in sediment by high-performance liquid chromatography [J]. *Journal of Chromatography A*, 1996, 724: 364-366.
- [45] Nagata A T, Oka H. Detection of residual chloramphenicol, florfenicol, and thiamphenicol in yellowtail fish muscles by capillary gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J Agric Food Chem*, 1996, 44: 1 280-1 284.
- [46] Pfenning A P, Roybal J E, Rupp H S, et al. Simultaneous determination of residues of chloramphenicol, florfenicol, florfenicol amine, and thiamphenicol in shrimp tissue by gas chromatography with electron capture detection [J]. *J AOAC Int*, 2000, 83: 26-30.
- [47] Choe V, Larry J S, Guy R S, et al. Liquid chromatographic determination of florfenicol in the plasma of multiple species of fish [J]. *Journal of Chromatography B*, 2002, 780: 111-117.
- [48] Wronosinski C L, Crouch L S, Endris R. Determination of florfenicol amine in channel catfish muscle by liquid chromatography [J]. *J AOAC Int*, 2003, 86: 515-520.
- [49] van de Riet J M, Potter R A, Christie-Fougere M, et al. Simultaneous determination of residues of chloramphenicol, thiamphenicol, florfenicol, and florfenicol amine in farmed aquatic species by liquid chromatography/mass spectrometry [J]. *J AOAC Int*, 2003, 86: 510-514.
- [50] Thyssen A, Olivier F. In vitro antimicrobial susceptibility of *Photobacterium damela* subsp. *piscicida* to 15 different antimicrobial agents [J]. *Aquaculture*, 2001, 200: 259-269.
- [51] Michel C, Kerosault B, Martin C. Chloramphenicol and florfenicol susceptibility of fish-pathogenic bacteria isolated in France:

- comparison of minimum inhibitory concentration, using recommended provisory standards for fish bacteria[J]. J Appl Microbiol, 2003, 95: 1 008 - 1 005.
- [52] Kim E K, Terutoyo Y, Takashi A. Detection of R-plasmids encoded with resistance to florfenicol in *Pasteurella piscicida* [J]. Fish Pathology, 1993, 28: 165 - 170.
- [53] Kim E K, Takashi A. Sequence analysis of the florfenicol resistance gene encoded in the transferable R-plasmid of a fish pathogen, *Pasteurella piscicida* [J]. Microbiol Immunol, 1996, 40: 665 - 669.
- [54] 钟怡群, 刘志波. 氟甲砜霉素: 最新一代兽药明星速寐集 [N]. 南方农村报(专业增刊), 2003-09-01(29).

Security about florfenicol used in aquaculture

XU Li-wen¹, LIAO Chang-rong^{1,2}, LIU Guang-feng¹

(1. South China Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Guangzhou 510300, China; 2. College of Life Sciences, Shanghai Fisheries University, Shanghai 200090, China)

Abstract: Florfenicol, with novel-broad-spectrum, has been used in aquaculture since early 1990's. In 1990, this medicine was firstly put on market in Japan for curing the diseases of pasteurellosis and streptococcosis in *Seriola lalandei*, *Pagrus major*, *Oncorhynchus kisutch*, *Trachurus japonicus*, *Oncorhynchus mykiss*, *Plecoglossus altivelis*, tilapia and eel. Afterwards, this medicine was authorized to market for specific fish diseases in Korea, Norway, Chile, Canada and Britain. In China, florfenicol was authorized as the new veterinary drug and can be used in aquaculture for treatment of Edward's disease and red fin disease in eel. In this paper, the advance of research on security of florfenicol used in aquaculture was outlined emphatically. In addition, the market status, pharmacodynamics, and determination of residues of florfenicol were reviewed. The purpose of this study is to provide a scientific advice for the use of this medicine in aquaculture, especially in China.

Key words: florfenicol; aquaculture

Corresponding author: LIU Guang-feng. E-mail: shark007@163.com