

氯霉素在罗非鱼体内的代谢和消除规律

杨先乐¹ 湛 嘉^{1,2} 康继韬²

(1. 上海高校水产养殖学 E 研究院, 上海水产大学/ 农业部渔业动植物病原库, 上海 200090;

2. 宁波出入境检验检疫局, 宁波 315012)

摘要: 水产养殖动物口服氯霉素后可能在可食组织中造成残留, 本文通过以 50 mg/kg 鱼体重的氯霉素 (CAP) 的剂量对尼罗罗非鱼单次口灌给药, 采用 HPLC 和 GC-ECD 分析方法研究了 CAP 在罗非鱼体内的代谢和消除规律。给药 0.5 h 后, CAP 在血浆和肝脏中的浓度均迅速上升, 分别为 $4288.01 \pm 1285.53 \text{ ng/mL}$ 和 $5214.18 \pm 1105.62 \text{ ng/g}$, 2h 达到峰值 $22246.42 \pm 355.84 \text{ ng/mL}$ 和 $25717.47 \pm 1740.66 \text{ ng/g}$; 而肌肉中 CAP 却上升较慢, 2h 仅为 $7744.08 \pm 2118.74 \text{ ng/g}$, 8h 才达到峰值 $13232.89 \pm 1612.74 \text{ ng/g}$, 峰值仅约为血浆和肝脏的 1/2。CAP 在罗非鱼肌肉和肝脏中的消除速度均较慢, 但肌肉比肝脏稍快, 肌肉中第 96d CAP 降至为 $0.07 \pm 0.01 \text{ ng/g}$, 而肝脏中第 120d 尚在 0.1 ng/g 以上, 为 $0.25 \pm 0.06 \text{ ng/g}$ 。肌肉和肝脏浓度常用对数-时间消除曲线方程分别为 $y = -0.0966x + 5.4292$; $y = -0.053x + 4.7258$, 二者的 $T_{1/2}$ 为 7.14d 和 13.08d。若要使 CAP 在罗非鱼肌肉和肝脏中的浓度降至 0.1 ng/g 以下, 则休药期分别需 80.47d 和 132.61d。试验表明 CAP 在罗非鱼组织中消除缓慢, 尤其在肝脏中, 因此肝脏可以作为 CAP 残留监测的首选组织。

关键词: 氯霉素; 尼罗罗非鱼; 代谢; 消除

中图分类号: S948

文献标识码: A

文章编号: 1000-3207(2005)03-0266-06

氯霉素 (Chloramphenicol, CAP) 是一种广谱、廉价高效抗生素, 曾广泛应用于水产动物疾病的防治^[1]。但是 CAP 能造成“灰婴综合症”和再生障碍性贫血^[2]等严重的疾病, 如果在水产品中的残留被消费者吸收, 则会给人类健康带来隐患, 因此它在水产养殖动物性食品中的残留引起全世界的关注。世界卫生组织 (WHO) 和美国食品及药物管理局 (FDA) 规定禁止 CAP 在所有食用动物上使用^[3], 欧盟还将 CAP 的检测限定为 0.1 ng/g ; 中国也规定水产品中 CAP 不得检出^[4]。然而国内外关于 CAP 在水产动物体内药代动力学的研究较少, 目前仅见于它在虹鳟 (*Oncorhynchus mykiss*)^[2]、大麻哈鱼 (*Oncorhynchus keta*)^[5]、草鱼 (*Ctenopharyngodon idellus*) 和高倍体异育银鲫 (*Carassius auratus gibelio*)^[6] 体内代谢的报道, 关于其消除规律及其残留方面的研究则为鲜见。尼罗罗非鱼 (*Oreochromis niloticus*) 是中国对外出口的一个主要品种, 但目前尚未见关于 CAP 在罗非鱼体内药

代动力学及其代谢、消除规律的研究。国外对 CAP 在水产品中的残留监控要求非常严格, 它已成了影响中国水产品贸易的一个绿色壁垒。因此探讨 CAP 在罗非鱼主要组织中的转运过程和消除规律, 对 CAP 在罗非鱼体内的残留监控有较大的指导意义。

1 材料与方法

1.1 实验动物和试剂 健康尼罗罗非鱼, 购于上海宝山盛桥水产推广站。平均体重 $241.4 \pm 28.42 \text{ g}$; 试验前在 $4 \times 2 \times 1 \text{ m}$ 的网箱中暂养一周, 投喂罗非鱼专用饲料 (上海大江公司惠赠), 给药前 3d 停止投饵。试验间水温控制在 $26.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, pH 6.4—7.0, 并 24h 保持充气状态。

CAP 标准品 (纯度为 99.4%) 由上海药品检验所提供, CAP 原粉 (纯度为 98.5%, 批号 0106375) 由上海第六制药厂生产, 甲醇、乙腈和丙酮为色谱纯, 乙酸乙酯、氯化钠、正己烷、三氯甲烷和硅烷化试剂

收稿日期: 2003-11-07; 修订日期: 2004-01-05

基金项目: 上海市教育委员会 E 研究院建设资助项目 (E03009); 农业部重点科研项目 (渔 95-B-00-01) 资助

作者简介: 杨先乐 (1948—), 男, 湖南省桃源县人, 教授; 主要从事水产动物病害研究

Tel: 021-65710870, E-mail: xlyang@shfu.edu.cn

Sylon(BFT) 均为分析纯。

1.2 给药、取样、样品的测定和数据处理 以 50mg/kg 鱼体重的剂量口灌给药, 给药后 0.5、1、2、4、8、12、24、48、96、192、288h 取血浆样品, 给药后 0.5、1、2、4、8、12、24、48h 取肌肉和肝脏样品进行 HPLC 测定, 以确定其吸收、运转和代谢规律; 给药后 1、2、4、8、12、24、48、72、96、120d 取肌肉和肝脏样品进行 GG-ECD 测定, 以确定其残留消除规律; 每个时间点采集 4 尾鱼合并成一个样品, 并同时做一个平行。

采用 Agilent1100 高效液相色谱仪和配有电子俘获器(Ni^{63}) 的惠普气相色谱仪(6890) 对样品进行测定(HPLC 和 GG-ECD 方法学的建立另文报道)。利用外标法计算样品 CAP 含量。按 Björklund 和

Bylund^[7] 的方法, 以时间为横坐标, 浓度的常用对数 $\text{LnCAPng} \cdot \text{g}^{-1}$ 为纵坐标, 并用 EXCEL 软件进行一元线性回归, 计算斜率(β) 和相关系数(R), 消除半衰期为 $T_{1/\beta} = \text{Ln}2/\beta$, 停药期按 Salte 等^[8] 方法计算。

2 结果

2.1 CAP 在罗非鱼血浆中的代谢规律

给药 0.5h 后, CAP 的血药浓度迅速升至 $4288.01 \pm 1285.53 \text{ng/mL}$, 第 2h 时血药浓度达到峰值 $22246.42 \pm 355.84 \text{ng/mL}$, 此后血药浓度迅速下降, 24h 浓度为 $2815.76 \pm 734.92 \text{ng/mL}$, 48、96h 降至 711.88 ± 27.66 和 $209.89 \pm 13.63 \text{ng/mL}$, 192h(8d) 以后 CAP 在血浆中的浓度降至 50ng/mL 以下(图 1)。

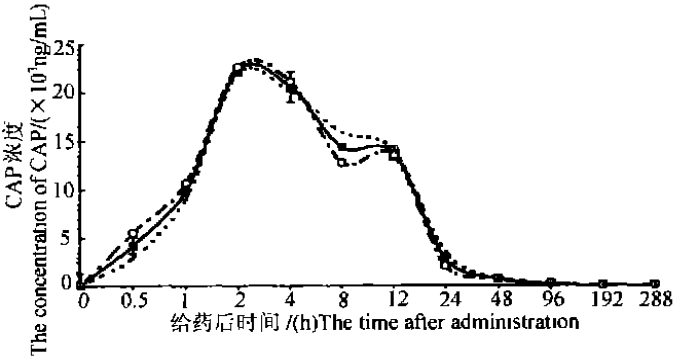


图 1 给药后 CAP 在罗非鱼血浆内浓度的变化

Fig.1 The variation of concentration of CAP in plasma of Nile tilapia, after administration

—■— 平均值 The average —○— 第 1 试验组 The 1st test group - - - 第 2 试验组 The 2nd test group

2.2 CAP 在罗非鱼肌肉和肝脏中的代谢规律

给药后 CAP 在罗非鱼肌肉中的浓度由 0.5h 的 $2034.21 \pm 410.37 \text{ng/g}$, 上升到 2h 的 $7744.08 \pm 2118.74 \text{ng/g}$, 8h 达到峰值 $13232.89 \pm 1612.74 \text{ng/g}$, 随后开始下降, 24h 回落到第 0.5h 的水平, 为 $2652.44 \pm 406.21 \text{ng/g}$, 48h 降至 $753.31 \pm 163.85 \text{ng/g}$; 而在肝脏中 CAP 的浓度上升的速度较快, 峰值也较高, 0.5h 为 $5214.18 \pm 1105.62 \text{ng/g}$, 2h 即达到峰值 $25717.47 \pm 1740.66 \text{ng/g}$, 峰值约为肌肉的 2 倍。仅略大于血浆; 随后缓慢下降, 12h 仍达 $18737.32 \pm 1484.62 \text{ng/g}$; 此后迅速下降, 24h 和 48h 分别降至 $6009.29 \pm 765.62 \text{ng/g}$ 和 $2810.04 \pm 227.86 \text{ng/g}$, 稍高于肌肉和血浆中的水平(图 2)。

2.3 CAP 在罗非鱼肌肉中的消除

CAP 在罗非鱼肌肉中的消除速度开始较快, 给药后第 4d 就由第 1d 的 $3248.60 \pm 245.56 \text{ng/g}$ 下降到 $303.69 \pm 97.92 \text{ng/g}$, 仅为第 1d 的 1/10; 第 8d 降至

$73.02 \pm 7.59 \text{ng/g}$, 第 12d 为 $5.91 \pm 1.13 \text{ng/g}$, 以后下降趋缓, 第 24d、48d 和 72d 分别为 $2.17 \pm 0.24 \text{ng/g}$ 、 $1.03 \pm 0.42 \text{ng/g}$ 和 $0.22 \pm 0.06 \text{ng/g}$, 第 96d 降至 $0.07 \pm 0.01 \text{ng/g}$, 第 120d CAP 浓度在 0.01ng/g 以下(图 3)。采用 EXCEL 软件作一元线性回归, 获得浓度常用对数- 时间消除曲线方程为 $y = -0.0966x + 5.4292$, $T_{1/\beta}$ 为 7.14d, 若 CAP 在罗非鱼肌肉中的浓度降至 0.1ng/g 以下, 则停药期需 80.47d(表 1)。

2.4 CAP 在罗非鱼肝脏中的消除

由图 4 可以看出, CAP 在罗非鱼肝脏中的消除要比肌肉中慢。第 12d 时, CAP 浓度仍为 $280.57 \pm 76.17 \text{ng/g}$, 第 24d、48d、72d 降至 $10.31 \pm 3.66 \text{ng/g}$ 、 $4.07 \pm 1.44 \text{ng/g}$ 、 $1.95 \pm 0.37 \text{ng/g}$, 第 96d 浓度仍达 $1.01 \pm 0.42 \text{ng/g}$, 第 120d 尚在 0.1ng/g 以上, 为 $0.25 \pm 0.06 \text{ng/g}$ (图 4)。它在肝脏中的浓度常用对数- 时间消除曲线方程为 $y = -0.053x + 4.7258$, $T_{1/\beta}$ 为 13.08d, 估计停药期需 132.61d(表 1)。

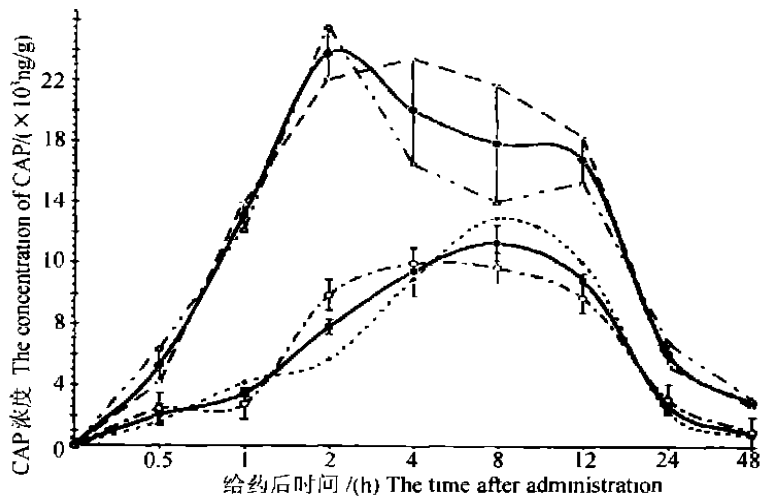


图2 给药后CAP在罗非鱼肌肉和肝脏内浓度的变化

Fig.2 The variation of concentration of CAP in muscle and liver of Nile tilapia, after administration

—■— 肌肉平均值 Average of muscle —○— 肌肉第1试验组 The 1st group of muscle -·-·- 第2试验组 The 2nd group of muscle
—◇— 肝脏平均值 Average of liver -·-·- 肝脏第1试验组 The 1st group of liver - - - 肝脏第2试验组 The 2nd group of liver

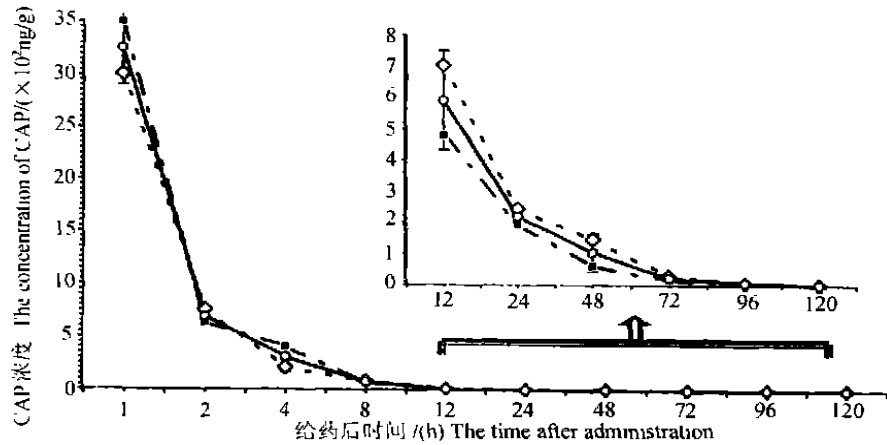


图3 CAP在罗非鱼肌肉内的消除规律

Fig.3 The elimination of CAP in the muscle of Nile tilapia

-○- 第1试验组 The 1st test group -■- 第2试验组 The 2nd test group -◇- 平均值 average

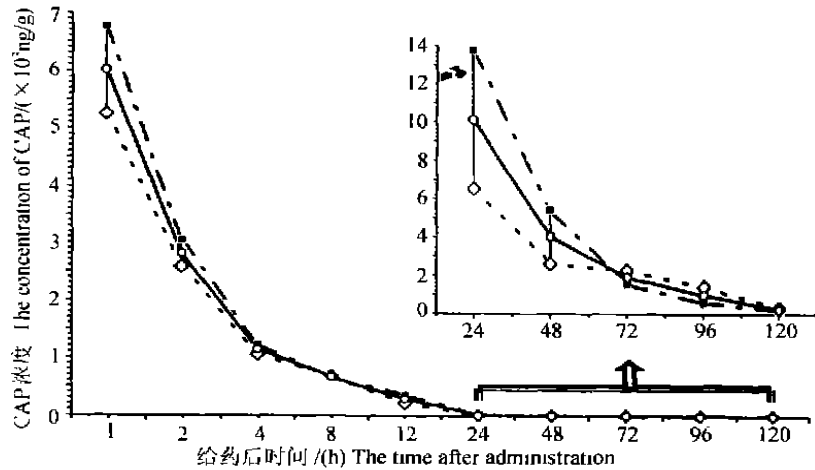


图4 CAP在罗非鱼肝脏内的消除规律

Fig.4 The elimination of CAP in the liver of Nile tilapia

-○- 第1试验组 The 1st test group -■- 第2试验组 The 2nd test group -◇- 平均值 average

表1 CAP 在罗非鱼肌肉和肝脏的消除曲线方程和半衰期
Tab 1 Elimination LnG-T curve and half-life of CAP in muscle and liver of Nile tilapia

组织	曲线方程	相关系数	斜率	消除半衰期	估计休药期
Tissue	LnG-T curve	R	β	$T_{1/2\beta}$ (d)	Pre.(d)
肌肉 Muscle	$y = -0.0966x + 5.4292$	0.890	-0.0966	7.14	80.47
肝脏 Liver	$y = -0.053x + 4.7258$	0.919	-0.0497	13.08	132.61

3 讨论

3.1 CAP 在尼罗罗非鱼体内的吸收和分布

从研究结果可以看出, 给药后 CAP 一方面向血液中转移, 使血药浓度迅速上升, 以至 2h 就达到峰值, 而且其波峰较大; 另一方面药物也向肝脏转移, 肝脏中的药物浓度 2h 也达到峰值, 而且进入肝脏中的药物要比血液中多。这一现象说明, 一部分药物经吸收后可能直接进入肝脏, 另一部分也因首过效应的原因流经血液的药物也被送到肝脏中, 从而导致肝脏中的药物浓度一直处在比血浆中高的水平。血液和肝脏中的 CAP 浓度达到峰值后, CAP 主要向肌肉转移, 这可从肝脏和血浆中的药物浓度开始下降、肌肉中的深度开始上升, 8h 肌肉中 CAP 达到峰值看出。此后, 血浆中浓度开始迅速下降, 肝脏和肌肉中的浓度在 8—12h 间经历一个小的下降停滞后也开始迅速下降, 这说明药物很可能开始大量地向排泄器官转移。作者的结果与 Tanaka 对鳊鱼(*Seriola guinqueradiata*)^[9]、李爱华对草鱼和异育银鲫^[6]的研究比较接近, 而与 Pochard 等对红点马苏大麻哈鱼(*Oncorhynchus keta*)^[12]研究有些差异, 他认为 CAP 在红点马苏大麻哈鱼血浆中的达峰时间为 12h。这可能因红点马苏大麻哈鱼属冷水性鱼类, 而罗非鱼等是热带鱼类的缘故。作者认为, CAP 被吸收后, 通过血液运送至肝脏, 然后再由肝脏经血液向肌肉中分布, 因此血液和肝脏中保持着较高的浓度。

3.2 CAP 在罗非鱼体内的消除

药物消除半衰期($T_{1/2\beta}$)是衡量药物在某种动物体内消除速率的一个重要的固定常数, 它只受药物本身性质的影响, 而与药物的给与浓度无关^[10]。研究表明, 同一种药物在不同的动物体内的消除半衰期是不同的。Heijden 等比较了在同一水温下氟甲喹在鲤(*Cyprinus carpio*)、非洲鲇(*Clarias garipinus*)和欧洲鳗鲡(*Anguilla anguilla*)体内的消除规律^[11], 结果表明它们之间消除半衰期差异显著。对于 CAP 也是一样, 它在恒温动物体内的消除速度较快, 而在

变温动物体内的消除速度则明显减缓。如在哺乳动物体内, 口服剂量为 22mg/kg 的 CAP 给药后, 马对它的消除速度最快, $T_{1/2\beta}$ 仅为 0.9h, 人、猪、犬、山羊和猫的血浆消除半衰期稍次之, 但都在 1.3—5.1h 间^[12]; CAP 在鸡血浆中消除半衰期则为 7.41h^[13]。变温的水生动物对 CAP 消除半衰期则较长, 它在虹鳟(*Salmo gairdneri*)的肌肉中 $T_{1/2\beta}$ 为 8.17h, 肾脏 $T_{1/2\beta}$ 10.39h^[8]; 而在对虾(*Penaeus chinensis*)的肌肉中 $T_{1/2\beta}$ 达到 0.708d, 肝胰脏 $T_{1/2\beta}$ 0.971d^[14]; 这似乎揭示, 物种的进化影响着 CAP 的消除速度, 由于较高等的动物有较发达的药物排泄系统和器官, 也有着完善的药物消除机制, 进入体内的药物可以通过肾脏进行主动消除, 而使 CAP 的消除速度明显加快; 而较低等的水生动物则只能通过肾脏血管和鳃对药物进行被动消除^[15]。但本文的研究结果却进一步表明, CAP 在尼罗罗非鱼肌肉中的 $T_{1/2\beta}$ 达到 7.14d, 在肝脏中 $T_{1/2\beta}$ 却更长, 达 13.08d, 说明 CAP 在尼罗罗非鱼体内的消除十分缓慢, 它在尼罗罗非鱼体内的滞留时间相当长。出现这一现象的原因可能是: ① CAP 的主要代谢场所是在肝脏, 通过葡糖醛酸转移酶的作用进行葡糖醛酸化, 由于 CAP 可以降低肝功能, 使其在肝脏中消除速度缓慢, 消除率降低^[2, 16]; ④从罗非鱼肝脏中的 CAP 浓度较其他组织高的现象推测, 已分布于其他组织中的 CAP 又有部分经血液循环被转运到肝脏, 一方面导致肝脏中 CAP 积累, 另一方面又由肝脏重新分配到其他组织中去, 这样也使得 CAP 在其他组织中的浓度下降缓慢。

由此看来, CAP 在尼罗罗非鱼体内降解慢, 容易造成蓄积和残留, 以 50mg/kg 鱼体重的给予量, 在可食性组织肌肉中, 第 72d 仍维持在 0.16ng/g, 第 96d 才降低至 0.07ng/g, 这种蓄积和残留极易对人类的健康造成危害, 因此在罗非鱼的养殖中禁止使用 CAP 是无可非议的。作者除了禁止在罗非鱼的养殖中使用 CAP 外, 还应特别注意其他外源的 CAP 进入罗非鱼的体内, 如养殖水环境中 CAP 的污染等, 这也是保证水产品质量的一个不可忽视的因素。

3.3 CAP 的停药期

笔者认为在研究某一药物的停药期时,第一次采样时间的确定较为重要,这样将会对停药期有一个较为客观和准确的界定。将其定在停药后的第1d,这与 Björklund 和 Bylund^[7]以及 Salte 等^[8]的做法较为一致。药物的停药期对不同的养殖动物是不同的,这是因为药物在不同组织中的消除规律不同所致。另外药物的停药期也与这种药物在养殖对象可食部分所允许的最高残留限量相关。郭锦和廖一久在研究氯霉素对点带石斑鱼(*Epinephelus coioides*)的停药期时得到,若将其最高残留限量定为 50ng/g,对血浆、肌肉等主要组织而言,它的停药期是在 77—127h 间;若为 10ng/g,则应在 162—254h 之间^[17]。Pochard 等的研究也表明,若将最高残留限量定为 5ng/g,则 CAP 在虹鳟的肌肉中停药期为 12d^[2]。但目前国内外对氯霉素残留的要求是不得检出,也就是其最高残留限量不得高于检测限 0.1ng/g,是 Pochard 等所提出的 50 倍,因此 CAP 对罗非鱼的停药期无疑将大大延长。CAP 与大多数药物一样,在生物体内是按一级动力学方程消除^[10],尽管本文的试验未得到 CAP 在肌肉中消除至尽的期限,但可以通过它的消除模型估算出它在肌肉和肝脏中消除到 0.1ng/g 的日期,以肌肉为考虑对象,是 80.47d,若对肝脏,则为 132.61d。这一结果也与作者的测定较为吻合。

由于水生动物属于变温动物,停药期与水温密切相关。通常水温每升高 1℃,药物的代谢和消除速度将提高 10%^[17]。本试验所设定的水温是 26.0±0.5℃,若水温升高或降低,则 CAP 对罗非鱼的停药期则应适当缩短或延长。

从 CAP 对罗非鱼如此漫长的停药期也可看到 CAP 应予禁用的一个理由。在国内大部分地区罗非鱼的正常生长期为三个月(7—9月),这一时期也是病害极易发生的时候。如果在这一时期使用了 CAP,且使用期间水温较低,使用剂量较大,或给药次数和强度增加,则 CAP 很可能有更长的消除过程,在罗非鱼捕获的时候(10月)则较难达到停药期的规定,而导致残留,危害人类的健康。在水产养殖中禁用药物 CAP,除了技术问题外,我们还要加强管理,还要加强对 CAP 监控的力度。根据本文的研究, CAP 容易在肝脏中蓄积,因此在对 CAP 进行残留监控时,可将罗非鱼的肝脏作为检测的首选组织。

参考文献:

[1] Zhang J Y. Using drugs in reason—pharmacology and application

[J]. *Fish World*, 1995, (12): 14—19[张锦宜. 正确的用药——药理与实用的配合. 养鱼世界, 1995, (12): 14—19]

- [2] Pochard M F, Burger G, Chevalier M, *et al.* Determination of chloramphenicol residues with reverse phase high pressure liquid chromatography. Use in a pharmacokinetic study in rainbow trout with confirmation by mass spectrometry [J]. *J Chromatogr* 1987, **409**: 315—323
- [3] Li J S, Qin Y M, Wang C. Animal drug residues analysis [M]. Shanghai Science & Technology Publishing Company, 2002, 2 [李俊锁, 邱月明, 王超. 兽药残留分析. 上海: 上海科学技术出版社, 2002, 2]
- [4] Edited by Fisheries Bureau of the Agriculture Ministry of China and the National Fisheries Standardization Technical Committee. The compile of aquaculture standardization of China—volume of food without social effects of pollution [M]. Beijing: Publishing company of standardization of China, 2002, 147—154[农业部渔业局, 全国水产标准化技术委员会编. 中国水产标准化汇编——无公害食品卷. 北京: 中国标准出版社, 2002, 147—154]
- [5] Lasserre J. Recherche du Chloramphenicol utilise en Pisciculture dans differents tissus de la truite arc-en-ciel *Salmo gairdneri* RiChardson—consequences therapeutiques et sanitaires [D]. Ph. D. thesis, Ecole Nationale Veterinaire d Alfort, 1972, 58
- [6] Li A H. Comparative pharmacokinetics of chloramphenicol in grass carp and multiple tetraploid allogynogenetic crucian carp [J]. *Chinese Journal of Veterinary Science*, 1998, **18**(4): 372—374[李爱华. CAP 在草鱼和复合四倍体育银鲫体内的比较药代动力学. 中国兽医学报, 1998, 18(4): 372—374]
- [7] Björklund H, Bylund G. Temperature-related absorption and excretion of Oxytetracycline in Rainbow Trout (*Salmo gairdneri* R.) [J]. *Aquaculture*, 1990, **84**: 363—372
- [8] Salte, R. and Liestol, K. Drug withdrawal from farmed fish. Depletion of oxytetracycline, sulfadiazine and trimethoprim from muscular tissue of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) [J]. *Acta Vet Scand.*, 1983(24): 418—430
- [9] Tanaka Fatayoshi. Particular interpretation on aquatic pharmaceuticals [M]. Beijing: Agriculture Press, 1982, 86—110[田中二良(日). 水产药详解. 北京: 农业出版社. 1982. 86—110]
- [10] Ding X Y, Xing K G, Li Q C, *et al.* The instructive meaning of three parameters to Using drugs clinically [J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2000, **13**(3): 248—249[丁兴宇, 邢孔庚, 李琼才等. 三个参数对临床用药的指导意义. 药物数理杂志. 2000, 13(3): 248—249]
- [11] M H T van der Heijden, H. J. Keukens, W. H. F. X. van den Nieuwboer. Plasma disposition of flumequine in common carp, African catfish and European eel after a single a peroral administration [J]. *Aquaculture*. 1994, **123**: 21—30
- [12] Zhu M Z. Veterinary Drug Handbook [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2002, 73—76[朱模忠. 兽药手册. 北京: 化学工业出版社. 2002, 73—76]
- [13] Anadon A, Bringas P, Martinez-Larranaga M R, *et al.* Bioavailability, pharmacokinetics and residues of chloramphenicol in the chicken [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 1994, **17**(1): 52—58

- [14] Li L S, Wang Y Q. Studies on the pharmacokinetics of chloramphenicol in *Penaes chinensis* [J]. *Journal of Ocean University of Qingdao* 1997, **15**(5): 431—434[李兰生, 王勇强. 对虾体内 CAP 含量测试方法的研究. 青岛海洋大学学报. 1997, **15**(5): 431—434]
- [15] Nouws J F M, Grondel J L, Schutte A R, *et al.* Pharmacokinetics of ciprofloxacin in carp, African catfish and rainbow trout [J], *VET-QUART.* 1988(10): 211—216
- [16] Cravedi J P, Heuillet G, Peleran J C, *et al.* Disposition and metabolism of chloramphenicol in trout. *Xenobiotica* [J]. 1985; **15**(2): 115—121
- [17] Guo J Z, Liao Y J. Studies on the Pharmacokinetics of antimicrobial in cultured fishes (1st) The Absorption, distribution and elimination of Flumequine in orange-spot grouper, *Epinephelus coioides*, by different modes of Administration [J]. *Fisheries Research*, 1996, **4**(2): 117—126[郭锦朱, 廖一久. 抗菌剂在养殖鱼类的药动学研究(1) 在不同的给药方式下点带石斑鱼对 Flumequine 之吸收、分布与排除. 水产研究, 1996, **4**(2): 117—126]

METABOLISM AND ELIMINATION OF CHLORAMPHENICOL IN TISSUES OF NILE TILAPIA(*OREOCHROMIS NILOTICUS*, GIFT)

YANG Xian-Le¹, ZHAN Jia^{1,2} and KANG Ji-Tao²

(1. E-institute of Shanghai Municipal Education Commission, Fishery Pathogen Collection of the Ministry of Agriculture, Shanghai Fisheries University, Shanghai 200090; 2. Ningbo Entry-exit Inspection and Quarantine Bureau of P. R. C, Ningbo 315012)

Abstract: Chloramphenicol (CAP) administered orally has the potential to cause antibiotic residue in the edible part of aquatic animals. Thus, in this study, metabolism and elimination of CAP following oral treatment at dose of 50mg/kg body weight were studied in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*, Gift, under 26 °C. CAP analysis was analyzed by HPLC and GC \ ECD. After 0.5h of administration, CAP in plasma increased rapidly up to $4288.01 \pm 1285.53 \text{ ng/mL}$ and $5214.18 \pm 1105.62 \text{ ng/g}$, and the peak CAP concentrations in plasma (C_{\max} $22246.42 \pm 355.84 \text{ ng/mL}$) and liver (C_{\max} $25717.47 \pm 1740.66 \text{ ng/g}$) achieved after 2h, which were higher than that in muscle. The concentration of CAP in muscle increased slowly up to $7744.08 \pm 2118.74 \text{ ng/g}$ after 2h. The peak CAP concentrations in muscle (C_{\max} $13232.89 \pm 1612.74 \text{ ng/g}$), was about half of those in plasma or liver, which achieved after 8h. Elimination was slow both in muscle and in liver. After 96 days $0.07 \pm 0.01 \text{ ng CAP/g}$ was detected in muscle and $0.25 \pm 0.06 \text{ ng CAP/g}$ was still determined in the liver. CAP concentration more than in liver was still higher than 0.1 ng/g after 120 days. Therefore, the speed of elimination in liver was slower than that in muscle. A linear models was used to describe CAP elimination kinetics in tissues, $y = -0.0966x + 5.4292$ (in muscle) and $y = -0.053x + 4.7258$ (in liver). The cap half lives of elimination phase in muscle and liver were 7.14 and 13.08 days, respectively. Predicted withdrawal times of muscle and liver were 80.47 and 132.61 days (based on $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$). In conclusion, the tissue residue evaluation showed that, CAP can achieved high concentration in tested tissues of Nile tilapia and was slowly eliminated, especially in liver.

Key words: Chloramphenicol; Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*); Metabolism; Elimination