

张石云, 宋超, 陈家长. 喹诺酮类抗生素在水产养殖中应用的研究进展[J]. 江苏农业科学, 2019, 47(3): 32–36.
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2019.03.007

喹诺酮类抗生素在水产养殖中应用的研究进展

张石云¹, 宋超^{2,3,4}, 陈家长^{1,2,3,4}

[1. 南京农业大学无锡渔业学院, 江苏无锡 214081; 2. 中国水产科学研究院淡水渔业研究中心, 江苏无锡 214081;

3. 农业农村部水产品质量安全环境因子风险评估实验室(无锡), 江苏无锡 214081;

4. 农业农村部水产品质量安全控制重点实验室, 北京 100141]

摘要:喹诺酮类抗生素具有抗菌谱广、抗菌效果明显、安全性较高和价格低廉等优点, 因而被广泛应用于水产养殖动物细菌性感染症的防治。近年来, 其长期大量的使用带来了一系列潜在的风险, 导致其进入了一个争议阶段。鉴于现阶段抗生素在病害防治上的不可完全替代性和喹诺酮类抗生素使用的弊端, 笔者就喹诺酮类抗生素在水产养殖上的应用现状、药物残留、耐药性及其风险评价(环境风险评价和膳食风险评价)进行综述, 并对其在未来一定时间内在水产养殖上的应用进行分析和展望, 以期在水产养殖可持续发展提供一定的理论依据。

关键词:喹诺酮; 耐药性; 残留与风险评估; 水产养殖; 研究进展

中图分类号: S948 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2019)03-0032-05

自第一个喹诺酮类抗菌药萘啶酸被发现以来, 喹诺酮类药物(QNs)就在治疗细菌感染方面发挥着重要作用, 至目前为止共开发了 4 代。其在全球的抗生素市场约占 18% 的份额^[1](在 2007 年, 仅左氧氟沙星/氧氟沙星的世界市场销售额就高达 16.45 亿美元), 良好的市场份额证明, 喹诺酮合成抗菌药已成为医、农、林和渔行业常用的抗生素, 其极好的市场前景极大地刺激了科研人员开发和完善药物的研究, 喹诺酮类药物的抗菌谱和抑菌效果有了较大进展^[2], 如抗菌谱, 从萘啶酸仅对部分革兰氏阴性菌具有一定的抗菌活性到氟喹诺酮类对革兰氏阴性菌和阳性菌的广谱性抑菌效果^[3]。在喹诺酮类药物的细菌耐药性和多重耐药性问题上, 从第 1 代到第 4 代也有很大改善; 同时其药效动力学和细胞毒性方面的改良也显著提高了喹诺酮类抗生素的使用安全性。喹诺酮抗菌药物的抑菌机制是通过抑制细菌内 DNA gyrase(DNA 旋转酶)和拓扑异构酶 IV 的活性, 使得细菌的复制、转录、修复和细菌细胞壁的染色体分裂等过程受阻, 从而阻断细菌 DNA 复制^[4-5], 使得细菌失活; 对病菌的致死效应主要看其与解旋后的 DNA 形成的断裂复合体的稳定性^[1]。

20 世纪 70 年代, 喹诺酮类抗生素开始在水产养殖行业使用^[6], 在我国, 主要在南方养鳃业中使用^[7]。喹诺酮类抗生素被广泛应用于水产养殖业与青霉素的应用历程类似。近 30 年来, 随着国内水产养殖集约化的不断发展, 水产养殖单位面积产量显著增加, 导致由细菌和真菌引起的鱼病频发^[8]。然而, 在细菌性疾病的防治上, 呈现出药物种类混杂、

同类药物一同使用、超量使用形成的选择压力造成细菌耐药性不断增强, 导致药物防治进入了恶性循环。一方面, 为了防治鱼病, 药物防治细菌性疾病仍是主要途径, 抗生素显著的抗菌能力和低副作用使其成为水产养殖上疾病防治的常用药物; 另一方面, 喹诺酮类抗菌药物与其他抗生素(如头孢类、四环素等)相比具有抗菌谱广、抗菌力强、安全性高、价格低廉、毒副作用低和降解快等特性, 深受养殖户喜爱, 加上氯霉素、红霉素等药物相继被禁用, 使得喹诺酮类抗生素被长期广泛地应用于鱼类细菌性疾病的防治。目前, 市面上流通的药品主要以含氟的氟喹诺酮类抗生素为主, 如洛美沙星、伊诺沙星、氧氟沙星、恩诺沙星、培氟沙星、诺氟沙星、环丙沙星和氟甲喹等, 随着对喹诺酮类抗生素在环境中的残留和风险评价研究的不断深入, 不少氟喹诺酮类抗生素已逐渐被我国归为食品动物生产过程中的禁用药物。

1 喹诺酮类抗生素在水产养殖上的应用概况

1.1 应用方式

市面上的喹诺酮类药物通常是粉末状, 一般通过溶解后直接泼洒和拌料施入鱼池, 直接泼洒起到抑制水环境中病菌的作用; 拌料则可进入养殖动物的体内从而抑制动物体内致病菌, 同时还能调节肠道微生物结构。在疾病暴发时, 通常 2 种方式并用。

1.2 水产养殖上常见的喹诺酮类抗生素种类

1.2.1 恩诺沙星 恩诺沙星(enrofloxacin)是氟喹诺酮类(fluoroquinolones)化学合成抑菌剂的代表药物, 又名乙基环丙沙星; 市售的恩诺沙星一般为微黄色或淡黄色结晶状粉末, 不溶于水, 易溶于有机溶剂或氢氧化钠溶液等碱性溶液^[9]。恩诺沙星具有广泛的抗菌谱, 对革兰氏阳性菌、阴性菌及霉浆体均具有显著的抑菌效果, 一般用于防治因弧菌和大肠杆菌引起的养殖鱼类疾病^[9-10]。恩诺沙星在机体内起作用的主要活性成分是环丙沙星(恩诺沙星被机体代谢脱去乙基形成环丙沙星)。目前大部分学者认为, 恩诺沙星应用在水产养

收稿日期: 2017-10-29

基金项目: 农业部财政项目(编号: GJFP2017009); 中国水产科学研究院基本科研业务费(编号: 2017JBFM09)。

作者简介: 张石云(1994—), 男, 江西修水人, 硕士研究生, 主要从事渔业环境保护及水产品环境因子风险评估研究。E-mail: 1061780174@qq.com。

通信作者: 陈家长, 硕士, 研究员, 主要从事渔业环境资源保护研究。

E-mail: chenjqz@ffrc.cn。

殖中防治细菌性疾病是安全的。如有研究表明,恩诺沙星对鱼体的组织酯酶同工酶和血液指标的影响都比较小,基本不会影响鱼体的正常代谢机能,且对机体损伤程度较小^[11];鲟鱼口灌恩诺沙星的急性毒性试验的半数致死量为 1 590.36 mg/kg (以单位体质量的用量计),95% 可信区间范围为 1 172.20 ~ 1 803.02 mg/kg (以单位体质量的用量计)^[12],说明恩诺沙星对水产养殖经济动物的毒性极低。

1.2.2 诺氟沙星 诺氟沙星(norfloxacin)是第一个含氟的喹诺酮类药物,它对需氧性革兰氏阴性杆菌具有显著的抗菌作用。由于该药抗菌谱广泛、效果显著,同时具有较高的安全性和价格低廉等特性,导致其在水产养殖行业中被频繁使用,成为水产品中最可能残留的药物之一;另外药效动力学表明,诺氟沙星在组织材料(如鱼肉)中的残留量要高于体液中的残留量^[13],因此其不规范的使用不但会产生耐药性风险,同时也会对水产养殖业的可持续发展和消费者的健康产生潜在的风险。农业部第 2292 号公告规定,从 2016 年 12 月 31 日起,在食品动物生产加工过程中禁止经营、使用诺氟沙星。

1.2.3 环丙沙星 环丙沙星(ciprofloxacin)的活性为诺氟沙星的 2~4 倍,它对球菌(如链球菌等)和杆菌(肠杆菌等)均具有显著的抑制效果。在过去,环丙沙星常被施用以防治细菌性烂鳃病和赤皮病,导致其在环境和水产品中有广泛的残留。研究表明,长时间摄入低剂量的环丙沙星会导致机体对喹诺酮类抗生素产生广谱的耐药性,同时环丙沙星对人体肝肾存在严重的毒副作用^[14];考虑到曾用量和环境中残留广泛的特点,我国在 2002 年就将环丙沙星列为水产养殖禁用药物。在水产品膳食风险评估时环丙沙星也是抗生素药物的必检项。

2 存在的问题

随着水产养殖业的快速发展,大量的抗生素被应用在水产养殖疾病防治环节。喹诺酮类抗生素以其抗菌广谱性、代谢快、低残留和低毒副作用等特点成为最常用的抗生素之一。尽管使用抗生素能维持良好的水环境,预防疾病的暴发^[15],促进生长,提高产量^[16],但由于其长期大量使用,带来的问题也日益突出,主要体现在耐药性、毒副作用和残留 3 个方面。

2.1 细菌耐药性

细菌耐药性是指细菌长期暴露在常规剂量环境中,导致抗菌药物不能有效抑制或杀死细菌的状态,分为天然性耐药和后天的获得性耐药。细菌对喹诺酮类药物的耐药性问题一直是学者们研究的重点,研究表明,细菌对喹诺酮类药物的耐药性机制一般有以下 3 种:发生在染色体上的喹诺酮类耐药决定区(quinolones resistance determining region,简称 QRDR)靶基因突变产生耐药性;质粒介导下对喹诺酮类药物产生耐药(plasmid-mediated quinolones resistance,简称 PMQR);胞膜通透性改变,主动将喹诺酮类药物外排^[17]。

之前的研究发现,许多致病菌不易对喹诺酮类抗生素产生获得性耐药性^[18]。近年来,通过对喹诺酮类抗生素抗性基因产生过程的深入研究发现,残留在水产养殖环境中的喹诺酮类药物会导致水生细菌产生喹诺酮抗性基因^[19],而携带喹诺酮抗性基因的水生细菌质粒可能是抗性基因转入人类病原体的来源^[20];不同的 PMQR 耐药基因既能独自出现并发生作

用,又能在同一质粒上共同产生耐药性^[21];喹诺酮类药物在水产养殖上的不断过量使用,导致喹诺酮类药物选择压力增加;当选择压力足够大时,喹诺酮抗性基因在不同细菌间的转移障碍就会被打破^[22],从而产生更多携带抗性基因的细菌。这些新的研究成果表明,如果继续长期大量使用喹诺酮类药物,许多广谱抗菌性细菌会危害养殖鱼类和人类消费者的身体健康。近年来,国内外关于细菌中 PMQR 基因的报道以人源及畜禽源肠杆菌科细菌中检出的较多。Picão 等进行了关于瑞士湖水生环境中 *qnr S1* 基因的研究^[23];Yeh 等对质粒介导下大肠杆菌耐药性的研究发现,在阳性菌中 PMQR 基因的检出率从大到小依次为 *qnr S1*、*aac(6')-Ib-cr*、*qnrB2*^[24];Albornoz 等在阿根廷的研究发现,质粒介导的喹诺酮耐药率中,PMQR 基因的总患病率为 8.1%^[25];Han 等对水、鱼体中运动型气单胞菌中的 *qnr S5* 基因进行描述和对气单胞菌中质粒携带 *qnr S2* 基因进行了研究^[26-27];Xia 等对 *qnr VC4*、*qnr B1* 和 *qnr B17* 的流行情况进行了研究^[28-30]。上述研究表明,PMQR 基因的研究已经逐渐成为喹诺酮类抗生素细菌耐药研究的热点。

2.2 毒副作用

除了早前被禁用的格帕沙星和克林沙星外,其余的药物都因使用频繁而在环境中呈现出“伪持久”状态。近年来部分学者的研究佐证了喹诺酮类药物的低毒副作用:陈柳芳通过设定不同浓度的恩诺沙星、环丙沙星和氧氟沙星处理斜生栅藻,发现其半致死浓度均高于 50 mg/L,安全浓度为 5 mg/L 以下,证明这 3 种喹诺酮类抗生素是低毒副作用药物^[31];吴志刚将锦鲤分别长期和短期暴露在含有氧氟沙星、诺氟沙星和环丙沙星的养殖环境中,发现氧氟沙星、诺氟沙星和环丙沙星对锦鲤均属于低毒性物质^[32]。但由于在水产养殖过程中大量的喹诺酮类抗生素会同其他种类的抗生素一起使用,长期大量使用导致抗生素及其代谢产物在水环境中呈现出“伪持久”状态,对此有学者研究了恒量混合 β -二酮抗生素(氟喹诺酮类、四环素类)对斑马鱼的毒性试验,发现在类似农场(水产养殖鱼池和畜牧场)、医院等特殊环境的浓度刺激下,斑马鱼的线粒体和心脏组织有不同程度的损伤,也就是说生物长期暴露在混合 β -二酮抗生素的环境中有一定的健康风险,同时表明,氟喹诺酮类可能对人体有一定的毒害作用^[33]。

2.3 微生物环境的破坏

喹诺酮类抗生素的广谱抗菌性能抑制许多种类的致病微生物,同时也会抑制水环境中养殖动物肠道中的有益微生物,如水体中的光合细菌、硝化细菌和机体内的乳酸杆菌和部分弧菌。这是因为其广谱抗菌性和杀菌机制,导致环境中抗生素的慢性和亚急性污染会对微生物群落形成选择压力,这种选择压力帮助具有抗性或者非易感性的菌群生存下来^[34]。尽管环境水体中抗生素的浓度通常低于最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration,简称 MIC),但促发细菌进行 DNA 转录和突变的效应依然存在^[35]。因此,抗生素使用不仅能够抑制目标细菌生长,产生抗性细菌,也能够影响微生物群落的多样性格局,即影响非目标细菌的生长与活性^[36]。非目标细菌受到抑制,就会打破水生动物体内和水环境的微生物生态平衡,导致水环境恶化,水质变坏,机体出现消化吸收障碍,从而引起新的疾病。

陈孝煊等研究发现,当口灌诺氟沙星量达到 2.0 mg/kg 时,中华鳖消化道中的细菌数量明显减少,且各优势菌群的比例会随着用药剂量的增大发生变化,其中肠杆菌、气单胞菌和弧菌的改变较为显著^[37];同样地,杨雨辉等给鲤鱼口灌服乳酸杆菌丙沙星后,发现鲤鱼肠道微生物的数量和组成比例都发生了明显改变,其肠道优势菌群从气单胞菌属 *Aer*、产碱菌属 *Alc*、不动杆菌属 *Aci* 和肠杆菌科 *Ent* 变为气单胞菌属 *Aer* 和肠杆菌科 *Ent*^[38]。

2.4 残留情况

抗生素在环境和生物体内的残留问题是当下水产养殖相关科技工作者迫切需要解决的问题。对于喹诺酮类抗生素而言,早在 1995 年就被确定为持续性污染养殖底泥的物质^[39]。环境中喹诺酮类抗生素的残留量和残留的种类直接关系到细菌耐药性(选择压力的大小在一定程度上决定着喹诺酮抗性基因跨物种转移)和毒副作用(环境中恒量混合 β -二酮抗生素的种类和浓度决定其毒副作用大小)^[22-33]。部分研究表明,环境中残留的喹诺酮类抗生素不但影响了养殖水环境的平衡,同时由于养殖水体的排放,残留的喹诺酮类抗生素进入周边水环境,使得整个流域水环境都受到来自喹诺酮类抗生素的威胁。

3 检测方法及其污染情况

3.1 检测方法

检测方法根据检测需要分为定性检测和定量检测 2 种。常用的定性检测法为微生物抑制分析法(MIA)^[40]和免疫分析测定法^[41],前者操作方法是组织或抗微生物药物均匀分散到琼脂培养皿中,通过抑菌圈等来确定,但其灵敏度和精确度不尽如人意^[42];后者是利用氟喹诺酮类(FQNs)药物分子结构中的羧基与载体蛋白上游离氨基的缩合反应,将 FQNs 与载体连接形成人工抗原后的颜色改变(复合物和酶结合的颜色或底物的颜色变化)来定性的,该方法适用于快速筛选和鉴别 FQNs。

定量检测一般通过大型的色谱分析仪器实现,常见的方法有薄层色谱法^[43]、高效毛细管电泳法^[44]、液相色谱法^[45]和液相色谱-质谱联用法。目前常用超高效液相色谱-质谱联用法来检测水产品中抗生素的残留,几乎所有重要的 QNs 均已建立了液相色谱串联质谱(LC-MS)分析法。但不同样品的干扰机制(主要是碳水化合物、脂质和蛋白质的干扰)和样品前处理方法给样品检测带来一定的困难;由于同一类型样品的基质干扰基本是一致的,因此样品的前处理尤为重要^[46]。目前常用的前处理方法有 2007 年的国标法(旋转蒸发)和分散固相萃取(DSPE)。国标的旋转蒸发法试验步骤繁多,其中复溶、转移和蒸发的温度都存在着样品中抗生素的损失从而影响试验结果;分散固相萃取中的 QuEChERS 提取法(近年来国际上新发展的一种用于农产品检测的快速样品前处理技术)因其操作简单(加除杂萃取剂和硫酸镁除水剂后离心,取上清稀释后过柱和滤膜后即可上机检测)、转移次数少(损失低)、安全高效、性能稳定而倍受欢迎。

3.2 主要污染种类与残留水平

对环境而言,抗生素污染是由长期大量使用和抗生素较低的利用率(20%~30%)导致环境中存在大量的抗生素及

其代谢物,这些残留的抗生素一方面使得细菌耐药性增加,同时存在一定毒副作用。我国每年生产的喹诺酮类抗生素多半都被用于畜禽和水产养殖业,而水产养殖上的抗生素能以水为载体进入养殖场周围的野外水体环境^[47],此外水环境中残留的药物会被食碎屑生物和野生鱼类摄食,使得野外水环境被污染^[48],因此水产养殖行业的抗生素污染是我国抗生素污染的主要来源之一。近年来,许多学者在水产养殖发达的长江流域和珠江流域做了大量关于抗生素在水环境(水体和沉积物)和水产品中残留的研究,发现在珠江流域喹诺酮类抗生素污染物主要是诺氟沙星、氧氟沙星、恩诺沙星和环丙沙星^[16,49-51];依诺沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、恩诺沙星和双氟沙星是长江流域主要残留的喹诺酮类抗生素^[52-53]。

对消费者来讲,水产品中残留的抗生素就是一种污染,消费者食用有抗生素残留的水产品有一定的健康风险。目前对于水产品中抗生素残留的研究以海水水产品为主,关于淡水水产品中抗生素残留的研究鲜有报道,一般有水产养殖地区(包括周边野外水环境)抽样检查和水产品市场抽检 2 种模式^[49-54]。马波沙星、环丙沙星、诺氟沙星、氧氟沙星和恩诺沙星是喹诺酮类抗生素在水产品体内常见的残留种类,其中以恩诺沙星的检出率最高和残留量最大,部分结果显示,部分水产品中恩诺沙星的残留量已超过联合国粮食及农业组织/世界卫生组织(FAO/WHO)规定的 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$,检出率为 46.9%,最大残留量为 67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[54]。

4 风险评估

抗生素的风险评估分为对消费者(主指人类)的膳食风险和对生态环境影响的生态风险。由于生态环境的复杂性,同时考虑到目前喹诺酮类抗生素在环境中残留的水平和种类没有对生态环境中生物的生存和维持环境稳态有明显的威胁,因此目前风险评估的研究主要集中于人类的膳食风险评估。

膳食风险评估研究是通过采集水产养殖区和水产品市场的水产品,进行药残检测获得水产品中抗生素残留浓度,然后与国内、国际组织规定的最大限定残留值(MRLs)进行比较,或通过估算出每日可能摄入量[EDIs,计算公式一般为 $EDIs = C \times K$ 和 $EDIs = (C \times K)/BW$ 。式中: C 为样品中药残浓度, K 为正常人平均每天消费量, BW 为标准体质量]和国内、国际组织规定的每日允许摄入量(ADIs)进行比较,来评价某一地区正常人正常饮食生活下食用有喹诺酮类药物残留的水产品后潜在的健康风险^[16,50-51,54]。部分学者的相关研究表明,目前喹诺酮类抗生素在水产品中的残留浓度,除了部分样品中恩诺沙星略高于 MRLs,有一定的膳食风险外^[30],其余种类对于正常人几乎没有膳食风险,但敏感人群还需注意^[16,50-51,54]。

生态环境风险评价一般通过风险熵(RQ)来进行^[55],RQ 的计算公式为 $RQ_i = MEC_i/PNEC$ 。式中: RQ_i 为物质 i 的风险熵; MEC_i 为物质 i 实际监测的浓度; $PNEC_i$ 为物质 i 的预测无效应浓度。根据风险评价标准,污染物的生态风险被分为 4 个等级: $RQ < 0.01$,为无明显风险; $0.01 \leq RQ < 0.1$,为低风险; $0.1 \leq RQ < 1$,为中等风险; $RQ \geq 1$,为高风险。

5 总结与展望

在残留与风险评估方面,考虑到喹诺酮类抗生素检测技术的复杂性,要加强对喹诺酮类抗生素在各种介质中的迁移转化规律的研究,以便了解其不同介质中的赋存形态,为检测提供便利。此外要加强喹诺酮类药物的毒性效应和机制的研究,了解喹诺酮类药物的毒理机制和未知的威胁,为制定MRLs和ADIs提供理论依据,此外要加强喹诺酮类抗生素对生态环境平衡潜在影响的研究。

细菌耐药性是抗生素使用和危害最大的问题,喹诺酮类抗生素的细菌耐药机制复杂多样且多能导致多重耐药性和抗性基因的种间转移,因此很有必要加强喹诺酮类抗菌药的细菌耐药机制和抗性基因研究,包括喹诺酮类抗生素及其抗性基因的检测、监测方法和体系,养殖和野外水体环境中2种污染物的分布情况的研究等,同时要建立其生态环境安全评价体系及预警体系等。

现阶段我国喹诺酮类抗生素污染情况较为严重,尤其是水产养殖发达的长江和珠江流域,水环境中病原体之间的交叉感染和海水、淡水病原的相互转化适应^[56]使得在病害防治时难以准确地对症下药,同时由于我国对水产品产量的需求导致在水产养殖过程中喹诺酮类抗生素成为不可或缺的药物。随着抗生素残留的问题日益突出和越来越多的学者对喹诺酮类抗生素残留、抗性基因和毒副作用的研究,抗生素的使用进入争议阶段。面对争议,药物开发者通过修饰喹诺酮类抗生素的侧链,增强了对耐氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、结核分枝杆菌(TB)的活性,从而能降低喹诺酮类药物的毒副作用,但忽略了药物(包括抗生素)只能控制病原数量直至养殖动物自身免疫系统将病原清除^[57],治标不治本。同时考虑到短时间内新药物的不确定性和现阶段对高产的需求及高产养殖技术的弊端(疾病问题),在未来一定时间内抗生素依旧是水产养殖疾病防治环节的必备品。因此,合理科学的使用是前提,加强对喹诺酮类等常用抗生素的相关研究可为科学用药和抗生素污染治理提供理论依据,做好水产养殖发达地区和水产品市场抗生素污染状况的监测、检测工作是当下水产养殖可持续发展的折中选择。

参考文献:

- [1] 龙泉鑫,何颖,谢建平. 喹诺酮类药物作用的生理和遗传的分子机制[J]. 药学报,2012,47(8):969-977.
- [2] 陆基宗. 喹诺酮类抗生素的新进展[N/OL]. 健康报,2006-01-24 [2017-10-29]. <http://xuewen.cnki.net/CCND-JIKA200601240052.html>.
- [3] 谢燕萍. 喹诺酮类药物研究进展[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(1):143-146.
- [4] 郑虎. 药物化学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社,2003:282-284.
- [5] Bogiatti S, D'Ascenzo G, Di Corcia A, et al. A simple and rapid assay based on hot water extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry for monitoring quinolone residues in bovine milk[J]. Food Chemistry, 2008, 108(1):354-360.
- [6] 张明,王建华,赵毅,等. 20味中药对鳃弧菌的药敏试验[J]. 动物医学进展,2005,26(8):77-79.

- [7] Endo T, Sakuma M, Tanaka H, et al. Application of oxolinic acid as a chemotherapeutic agent against infectious diseases in fishes - II: explanation of chemotherapeutic effects by whole body autobacteriography[J]. NSUGAF, 1973, 39(2):173-177.
- [8] 郑国兴,周凯. 嗜水气单胞菌欧洲鳗皮肤溃疡分离株的耐药性[J]. 中国水产科学,1999,6(3):69-72.
- [9] 中华医学会,中华医院管理学会药事管理专业委员会,中国药学会医院药专业委员会. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 银川:宁夏大地出版社,2004.
- [10] 周洲,蒋晓红,张龙涛,等. 喹诺酮类抗菌药物在水产养殖中的应用进展[J]. 贵州农业科学,2012,40(8):161-164.
- [11] 张雅斌,张祚新,刘艳辉,等. 恩诺沙星、氧氟沙星在鲤鱼体内的血药浓度测定[J]. 水产学杂志,2003,16(1):5-8.
- [12] 郭娇娇,杨虎,潘红艳,等. 恩诺沙星对鲟鱼的急性毒性研究[J]. 现代农业科技,2010(20):311,315.
- [13] 刘玉林,王翔凌,杨先乐,等. 诺氟沙星在大黄鱼体内的药代动力学及残留研究[J]. 水产学报,2007,31(5):655-660.
- [14] Patterson D R. Quinolone toxicity: methods of assessment[J]. The American Journal of Medicine, 1991, 91(6):S35-S37.
- [15] Nyambok E O, Kastner J J. United States import safety, environmental health, and food safety regulation in China[J]. Journal of Environmental Health, 2012, 74(6):28-34.
- [16] Chen H, Liu S, Xu X R, et al. Antibiotics in typical marine aquaculture farms surrounding Hailing Island, South China: occurrence, bioaccumulation and human dietary exposure[J]. Marine Pollution Bulletin, 2015, 90(1/2):181-187.
- [17] Fabrega A, Madurga S, Giralt E, et al. Mechanism of action of and resistance to quinolones[J]. Microbial Biotechnology, 2009, 2(1):40-61.
- [18] 王瑞旋,陈毕生. 喹诺酮类药物在水产养殖中的应用研究概况[J]. 南方水产,2007,3(3):73-79.
- [19] Hernández A, Sánchez M B, Martínez J L. Quinolone resistance: much more than predicted[J]. Frontiers in Microbiology, 2011(2):22.
- [20] Martínez J L. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments[J]. Science, 2008, 321(5887):365-367.
- [21] Aldred K J, Kerns R J, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance[J]. Biochemistry, 2014, 53(10):1565-1574.
- [22] Baquero F, Martínez J L, Cantón R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2008, 19(3):260-265.
- [23] Picão R C, Poirel L, Demarta A, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance in *Aeromonas allosaccharophila* recovered from a Swiss lake[J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2008, 62(5):948-950.
- [24] Yeh J C, Danyuan L O, Chang S K, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from diseased animals in Taiwan[J]. Journal of Veterinary Medical Science, 2017, 79(4):730-735.
- [25] Alborno E, Lucero C, Romero G, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in clinical enterobacteria from Argentina[J]. Microbial Drug Resistance, 2017, 23(2):177-187.
- [26] Han J E, Kim J H, Cheresca C H, et al. First description of the *qnrS*-like (*qnrS5*) gene and analysis of quinolone resistance-determining regions in motile *Aeromonas* spp. from diseased fish and

- water[J]. Research in Microbiology, 2012, 163(1): 73–79.
- [27] Han J E, Kim J H, Cheresca C H, et al. A small IncQ – type plasmid carrying the quinolone resistance (*qnrS2*) gene from *Aeromonas hydrophila* [J]. Letters in Applied Microbiology, 2012, 54(4): 374–376.
- [28] Xia R R, Guo X H, Zhang Y Z, et al. *qnrVC* – like gene located in a novel complex class 1 integron harboring the ISCR1 element in an *Aeromonas punctata* strain from an aquatic environment in Shandong Province, China [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010, 54(8): 3471–3474.
- [29] 方一风, 潘晓艺, 蒯凌云, 等. 嗜水气单胞菌对喹诺酮类药物耐药分子的机制[J]. 微生物学报, 2014, 54(2): 174–182.
- [30] Dobiasova H, Kutilova I, Piackova V, et al. Ornamental fish as a source of plasmid – mediated quinolone resistance genes and antibiotic resistance plasmids [J]. Veterinary Microbiology, 2014, 171(3/4): 413–421.
- [31] 陈柳芳. 三种喹诺酮类抗生素对斜生栅藻的毒性效应[D]. 长春: 东北师范大学, 2010.
- [32] 吴志刚. 水体中典型喹诺酮类抗生素生态毒性效应研究[D]. 石家庄: 河北科技大学, 2014.
- [33] Yin X H, Wang H L, Zhang Y N, et al. Toxicological assessment of trace β – diketone antibiotic mixtures on zebrafish (*Danio rerio*) by proteomic analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102731.
- [34] Kohanski M A, DePristo M A, Collins J J. Sublethal antibiotic treatment leads to multidrug resistance via radical – induced mutagenesis[J]. Molecular Cell, 2010, 37(3): 311–320.
- [35] Gullberg E, Cao S, Berg O G, et al. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations [J]. PLoS Pathogens, 2011, 7(7): e1002158.
- [36] Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment—a review—part I [J]. Chemosphere, 2009, 75(4): 417–434.
- [37] 陈孝煊, 吴志新, 操玉涛. 诺氟沙星对中华鳖消化道菌群的影响[J]. 华中农业大学学报, 2002, 21(3): 269–272.
- [38] 杨雨辉, 佟恒敏, 卢彤岩, 等. 乳酸环丙沙星对鲤鱼肠道菌群的影响[J]. 中国兽医杂志, 2003, 39(10): 38–40.
- [39] Hektoen H, Berge J A, Hormazabal V, et al. Persistence of antibacterial agents in marine sediments [J]. Aquaculture, 1995, 133(3/4): 175–184.
- [40] 沈翠香. 微生物抑制法检测动物性食品中喹诺酮类药物残留的研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆农业大学, 2010.
- [41] 郑 晶, 黄晓蓉, 郑俊超, 等. 微生物抑制法与酶联免疫法检测鳗鱼中喹诺酮类药物残留的比较研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2006, 16(1): 79–81.
- [42] 李振华, 魏 东, 张乃生. 氟喹诺酮类药物残留检测方法研究进展[J]. 动物医学进展, 2007, 28(3): 98–101.
- [43] 杨 勇, 罗 奕, 吴琳琳, 等. 薄层色谱法测定牛奶、蜂蜜中 6 种氟喹诺酮类药物残留[J]. 江苏农业科学, 2015, 43(10): 380–383.
- [44] 吴凌荔, 秦卫东. 喹诺酮类抗生素的高效毛细管电泳法分离检测[J]. 北京师范大学学报(自然科学版), 2006, 42(1): 66–69.
- [45] 钱卓真, 苏秀华, 魏博娟, 等. 高效液相色谱法同时测定水产品中 6 种喹诺酮药物的残留[J]. 食品科学, 2010, 31(6): 185–189.
- [46] Quesada S P, Rizzato Paschoal J A, Reyes F G. Considerations on the aquaculture development and on the use of veterinary drugs: special issue for fluoroquinolones – a review [J]. Journal of Food Science, 2013, 78(9): R1321–R1333.
- [47] Rico A, Phu T M, Satapornvanit K, et al. Use of veterinary medicines, feed additives and probiotics in four major internationally traded aquaculture species farmed in Asia [J]. Aquaculture, 2013, 412–413: 231–243.
- [48] Zou S C, Xu W H, Zhang R J, et al. Occurrence and distribution of antibiotics in coastal water of the Bohai Bay, China: impacts of river discharge and aquaculture activities [J]. Environmental Pollution, 2011, 159(10): 2913–2920.
- [49] 梁惜梅, 施 震, 黄小平. 珠江口典型水产养殖区抗生素的污染特征[J]. 生态环境学报, 2013(2): 304–310.
- [50] He X T, Deng M C, Wang Q, et al. Residues and health risk assessment of quinolones and sulfonamides in cultured fish from Pearl River Delta, China [J]. Aquaculture, 2016, 458: 38–46.
- [51] He X T, Wang Z H, Nie X P, et al. Residues of fluoroquinolones in Marine aquaculture environment of the Pearl River Delta, South China [J]. Environmental Geochemistry and Health, 2012, 34(3): 323–335.
- [52] 丁惠君, 钟家有, 邹斌春, 等. 环鄱阳湖水产养殖区典型抗生素污染特征[C]// 第八届全国河湖治理与水生生态文明发展论坛. 2016 第八届全国河湖治理与水生生态文明发展论坛论文集, 2016.
- [53] 章 强, 辛 琦, 朱静敏, 等. 中国主要水域抗生素污染现状及其生态环境效应研究进展[J]. 环境化学, 2014, 33(7): 1075–1083.
- [54] 原盛广, 崔艳芳, 张文婧. 北京农贸市场常见淡水鱼体内抗生素残留调查研究[J]. 生态毒理学报, 2015, 10(3): 311–317.
- [55] Cristale J, Katsoyiannis A, Sweetman A J, et al. Occurrence and risk assessment of organophosphorus and brominated flame retardants in the River Aire (UK) [J]. Environmental Pollution, 2013, 179: 194–200.
- [56] 王瑞旋, 徐力文, 冯 娟. 海水鱼类细菌性疾病病原及其检测、疫苗研究概况[J]. 南方水产科学, 2005, 1(6): 72–79.
- [57] Yanong R E. Use of antibiotics in ornamental fish aquaculture [D]. Gainesville: University of Florida, 2006.