



张莉,董一帆,袁丽娟,等.蛋鸡产蛋前用药后氟苯尼考在鸡蛋中的残留代谢规律研究[J].江西农业大学学报,2024,46(3):691-700.

ZHANG L,DONG Y F,YUAN L J,et al.Residue depletion of florfenicol in eggs after oral administration to laying hens before laying [J].Acta agriculturae universitatis Jiangxiensis,2024,46(3):691-700.

蛋鸡产蛋前用药后氟苯尼考在鸡蛋中的残留代谢规律研究

张莉^{1,2,3},董一帆^{1,2,3},袁丽娟^{1,2,3},向建军^{1,2,3},
廖且根^{1,2,3},邱素艳^{1,2,3},张大文^{1,2,3*}

(1.江西省农业科学院 农产品质量安全与标准研究所,江西 南昌 330200;2.农业农村部禽类产品质量安全控制重点实验室,江西 南昌 330200;3.农业农村部畜禽产品质量安全风险实验室,江西 南昌 330200)

摘要:【目的】旨在研究蛋鸡产蛋前用药后氟苯尼考在鸡蛋中的残留代谢规律,探明其在蛋鸡产蛋前的休药时间,为指导鸡蛋的安全生产提供科学依据。【方法】以378只健康的罗曼粉壳蛋鸡为试验对象,对蛋鸡产蛋前进行氟苯尼考混饲给药,采集鸡蛋样品,采用液相色谱-串联质谱对鸡蛋样品中的氟苯尼考和氟苯尼考胺残留量进行定量分析,利用代谢残留模型和休药期软件(WT 1.4)计算出氟苯尼考在蛋鸡产蛋前用药的休药时间。【结果】蛋鸡产蛋前使用氟苯尼考后,鸡蛋中氟苯尼考和氟苯尼考胺残留量随用药时间增加逐渐增大,到停药第1天时,药物残留量达到峰值,约为307.64 $\mu\text{g}/\text{kg}$;然后随着停药时间的增加而逐渐下降。至停药第10天,鸡蛋中药物残留总量降至10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下;至停药第12天,残留量降至检出限以下。利用残留消除规律模型和WT1.4软件计算的氟苯尼考在蛋鸡产蛋前的休药时间分别是9.70 d和10.26 d。验证试验结果显示,停药第9天后,所有鸡蛋样品中药物残留量均降至10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下,结合休药期计算结果,建议氟苯尼考在蛋鸡开产期前用药的安全间隔期为10 d。而试验期间鸡群从第1枚鸡蛋生产到理论开产期的时间间隔为32 d。【结论】由于蛋鸡在理论开产期前产蛋的不规律性,为保障消费者的健康,建议将蛋鸡产蛋前使用氟苯尼考粉后的休药时间定为理论开产期前的42 d。

关键词:氟苯尼考;氟苯尼考胺;残留;产蛋前;鸡蛋

中图分类号:S831.9;S859.84

文献标志码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

文章编号:1000-2286(2024)03-0691-10



Residue depletion of florfenicol in eggs after oral administration to laying hens before laying

ZHANG Li^{1,2,3}, DONG Yifan^{1,2,3}, YUAN Lijuan^{1,2,3}, XIANG Jianjun^{1,2,3},
LIAO Qiegen^{1,2,3}, QIU Suyan^{1,2,3}, ZHANG Dawen^{1,2,3*}

收稿日期:2024-01-30 修回日期:2024-03-02

基金项目:国家农产品质量安全风险评估专项(GJFP2019024,GJFP20230304)和江西省主要学科学术和技术带头人培养计划——领军人才项目(20213BCJ22008)

Project supported by the National Agricultural Product Quality and Safety Risk Assessment Project(GJFP2019024,GJFP20230304) and the Training Program for Academic and Technical Leaders of Major Disciplines in Jiangxi Province(20213BCJ22008)

作者简介:张莉,副研究员,orcid.org/0009-0008-9721-7973,zhangli9061@163.com;*通信作者:张大文,研究员,博士,主要从事农产品质量安全研究,orcid.org/0000-0002-5021-6526,zdw3296@163.com。

©《江西农业大学学报》编辑部,开放获取CC BY-NC-ND协议

(1. Institute for Quality & Safety and Standards of Agricultural Products Research, Nanchang 330200, China; 2. Key Laboratory for Quality and Safety Control of Poultry Products, Ministry of Agricultural Products Research, Jiangxi Academy of Agricultural Sciences, Nanchang 330200, China; 3. Laboratory of Quality & Safety Risk Assessment for Livestock and Poultry Products, Ministry of Agriculture, Nanchang 330200, China)

Abstract: **[Objective]** To explore the withdrawal time of veterinary drugs in laying hens before laying, the accumulation and elimination of florfenicol in eggs of laying hens were examined after oral administration to laying hens before laying, and results can provide scientific support for laying hens breeding industry. **[Method]** 378 healthy Lehmann Pink hens were orally administrated with florfenicol at a therapeutic dose, and the florfenicol and florfenicol amine residues in egg samples were determined by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. The withdrawal time of florfenicol in laying hens before laying was determined by using the residue elimination model and software WT1.4. **[Result]** Results showed that the total residues of florfenicol and florfenicol amine in eggs were gradually increased during administration and reached the peak value (about 307.64 $\mu\text{g/kg}$) 1 d after the drug was stopped, and then the drug residues were gradually decreased with the extension of drug withdrawal time. After 10-day withdrawal time, the total residues of florfenicol and its metabolites in eggs decreased to below the maximum residue limit (MRL) of 10 $\mu\text{g/kg}$ and eventually belowed the detection limit on day 12 post-treatment. Based on the drug residue elimination model and software WT1.4, the withdrawal times of 9.70 d and 10.26 d for florfenicol were acquired. Verification results showed that the total concentrations of florfenicol and florfenicol amine residues in all egg samples belowed 10 $\mu\text{g/kg}$ after 9-day withdrawal time. Based on above results, a 10-day safety interval was recommended for florfenicol in laying hens before laying. The time interval from the first egg production to the theoretical laying time was 32 d during the experiment period. **[Conclusion]** Due to the irregularity of eggs production during early laying period, a 42-day withdrawal time is recommended for the florfenicol powder in laying hens before laying, to protect the health of egg consumers.

Keywords: florfenicol; florfenicol amine; residue; before laying period; eggs

【研究意义】鸡蛋是我国居民重要的蛋白来源之一,其产品质量安全问题一直是消费者关注的焦点^[1]。氟苯尼考(florfenicol, FF)又称氟甲砜霉素,抗菌谱广,抑菌作用强,是目前常用的一种兽用抗生素,主要代谢产物是氟苯尼考胺(florfenicol amine, FFA),因其生物利用度高、渗透性强等特点被广泛应用于家禽养殖过程中^[2-3]。蛋鸡产蛋前按照肉鸡推荐剂量和方式用药以及产蛋期的违规用药,均可能会导致氟苯尼考在鸡蛋中残留。氟苯尼考是鸡蛋中检出频率较高的药物之一,是影响鸡蛋产品质量安全的主要风险隐患因子^[4-6]。蛋鸡产蛋前用药方式和休药期均按照肉鸡相关标准执行,但是已有研究^[7]指出,蛋鸡产蛋前用药后,即使执行肉鸡的休药时间,鸡蛋中仍然出现不同程度的药物残留,导致产品不合格。因此,探明蛋鸡产蛋前用药后氟苯尼考在鸡蛋中的残留代谢规律,明确产蛋前用药的安全休药时间,对保障蛋鸡产业的高质量发展具有重要意义。【前人研究进展】研究人员针对鸡蛋中氟苯尼考的残留代谢规律已做了大量研究工作,但多集中在蛋鸡的产蛋期,且氟苯尼考在鸡蛋中代谢残留规律在不同的研究中存在差异性^[6,8-13]。毛智琼等^[6]对产蛋期的海兰蛋鸡连续5 d肌肉注射氟苯尼考后,氟苯尼考在蛋清和蛋黄中消除的时间均分别为10 d和12 d; Filazi等^[8]研究发现,产蛋期的依莎褐壳蛋鸡分别连续3 d和5 d胶囊灌胃给药后,鸡蛋中氟苯尼考的残留消除时间分别为9 d和10 d; Xie等^[9]研究指出,蛋鸡连续5 d灌胃给药100 mg/kg 氟苯尼考胶囊,停药10 d后鸡蛋中氟苯尼考残留量低于检出限(FF和FFA分别为1.5 $\mu\text{g/kg}$ 和0.5 $\mu\text{g/kg}$);而张航俊等^[10]以稳产期的海兰褐蛋鸡为对象,连续混饲给药5 d后,在停药第7天时鸡蛋中氟苯尼考和氟苯尼考胺总残留量降至10 $\mu\text{g/kg}$ 。然而柏雪等^[11]以高产期的罗曼粉壳蛋鸡为对象,连续灌胃240 mg/kg 氟苯尼考胶囊5 d后,在停药第10天时,蛋黄中的氟苯尼考和氟苯尼考胺的残留量仍分别高

达 $(22.48\pm 33.01)\mu\text{g/kg}$ 和 $(9.70\pm 4.29)\mu\text{g/kg}$;张静等^[12]研究发现,产蛋期海兰蛋鸡连续混饲给药5 d后,在停药第10天时所产鸡蛋中氟苯尼考和氟苯尼考胺的残留量仍高于 $10\mu\text{g/kg}$ 。产蛋期的蛋鸡分别连续5 d灌胃 50 mg/kg 和 100 mg/kg 的氟苯尼考胶囊后,氟苯尼考在鸡蛋蛋白和蛋黄中的消除时间分别为17 d和21 d^[13]。但关于蛋鸡产蛋前饲喂氟苯尼考后所产鸡蛋中药物残留代谢规律的研究较少,陈大伟等^[7]初步研究了京红1号蛋鸡产蛋前混饲给药后鸡蛋中氟苯尼考代谢规律显示,不同试验组鸡蛋的残留消除规律存在差异,大部分鸡蛋中氟苯尼考和氟苯尼考胺残留量在停药10 d处于较低水平,甚至低于检出限,但是有两组蛋鸡在停药23 d和18 d时,仍然检出较高含量的氟苯尼考和氟苯尼考胺的残留(分别为 $70.65\mu\text{g/kg}$ 和 $99.67\mu\text{g/kg}$)。

【本研究切入点】鸡蛋中氟苯尼考药物残留代谢规律研究主要集中在产蛋期,关于产蛋前用药后鸡蛋中药物残留消除的研究较少,且产蛋前用药的休药时间未见报道。【拟解决的关键问题】研究以罗曼粉壳蛋鸡为对象,在蛋鸡理论开产期前不同时间点进行连续混饲给药5 d后,分析鸡蛋中氟苯尼考和氟苯尼考胺残留量,探索蛋鸡在开产期前给药后鸡蛋中氟苯尼考残留消除规律,探明罗曼蛋鸡产蛋前使用氟苯尼考的安全休药时间,为指导鸡蛋安全生产和确保鸡蛋的安全消费提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

氟苯尼考粉(含量:20%,广东温氏大华农生物科技有限公司);氟苯尼考对照品[含量:99.8%;德国 Dr. Ehrenstorfer 有限(责任)公司];氟苯尼考胺对照品[含量:99.3%;德国 Dr. Ehrenstorfer 有限(责任)公司];氟苯尼考- D_3 对照品(含量:98.2%;加拿大 TRC 公司);氟苯尼考胺- D_3 对照品(含量:98.6%;美国 A ChemTek 公司);氨水,氯化钠为分析纯;乙腈,甲酸为色谱纯。

1.2 仪器设备

Agilent 6495 超高效液相色谱仪-质谱/质谱联用仪(美国安捷伦科技有限公司);电子天平(瑞士梅特勒托利多公司);pH计(瑞士梅特勒托利多公司);Hitachi CR22G III 高速冷冻离心机(日本日立公司);Milli-Q 超纯水仪(美国 Millipore 公司)等。

1.3 试验动物及分组给药方法

试验选用,日龄为90 d健康的罗曼粉壳蛋鸡[体质量: $(1.11\pm 0.17)\text{kg}$]共378只,由江西闽丰农业发展有限公司提供。按照兽药生产企业的推荐剂量及方式进行给药,即每千克基础饲料(表1)中添加20%的氟苯尼考粉1.0 g,混饲给药。给药期间进行限饲,每天按照100 g/只饲喂,自由饮水,其它时间为自由采食。

表1 基础饲料组成及营养水平(风干基础)

Tab.1 Ingredients and nutrient composition of basal diets(as-fed basis)

项目 Items	含量/% Concentration	项目 Items	含量 Concentration
原料 Ingredients		营养水平 Nutrient levels	
玉米 Corn	61.20	代谢能/($\text{MJ}\cdot\text{kg}^{-1}$) ME	12.59
豆粕(43%,CP) Soybean	25.00	粗蛋白/% CP	16.07
豆油 Soybean oil	0.80	钙/% Ca	3.91
石粉 Powder	8.00	磷/% P	0.32
预混料 Premix	5.00	赖氨酸/% TD-Lys	0.65
		苏氨酸/% TD-Thr	0.47
		蛋氨酸/% TD-met	0.47

预混料中的成分及含量符合国家标准“蛋鸡复合预混合饲料(GB/T 22544—2008)”的要求。

The composition and content of the premix accorded with the requirements of the national standard “Complex premix for layer (GB/T 22544—2008)”.

试验设置14个试验时间点,以理论开产期(50%蛋鸡产蛋的时间)的第1天为起点,往前进行13个时间点的设置,分别设置理论产蛋前第32天(108日龄)、29天(111日龄)、26天(114日龄)、23天(117日龄)、20天(120日龄)、18天(122日龄)、16天(124日龄)、14天(126日龄)、12天(128日龄)、10天(130日龄)、7天(133日龄)、4天(136日龄)、1天(139日龄),开产后1个用药点(所有试验蛋鸡全部开始产蛋后),共14个时间点。每个时间点设置3个重复组,每组9只鸡,连续喂药5 d。

1.4 鸡蛋样品的获取

每个时间每组从生产的第1枚鸡蛋开始收集样品,将每天收集的每组鸡蛋样品充分混匀为1个样品,每组鸡蛋样品连续收集10 d。将蛋鸡产蛋前给药和产蛋后给药获取的数据分别进行统计分析,其中蛋鸡产蛋前给药所获取的停药第1天到停药第27天的数据用以计算产蛋前用药氟苯尼考的休药时间,蛋鸡产蛋后给药所获取的给药第1天到第5天以及停药第1天到第13天的数据用以对休药时间进行验证。

1.5 样品前处理与检测分析

鸡蛋样品中氟苯尼考和氟苯尼考胺的提取及检测参照陈大伟等^[7]的方法进行:准确称取试样5 g(精确至0.01 g),置50 mL离心管中,加入100 μ L 1.0 μ g/mL 氟苯尼考-D₃和氟苯尼考胺-D₃的混合内标工作溶液,加入10 mL 5%氨水-乙腈溶液,超声提取,提取液混匀后1 000 r/min离心5 min,将上清液转移至另一50 mL离心管中,残渣加入10 mL乙腈,涡旋混匀1 000 r/min离心5 min,合并上清液。上清液45 $^{\circ}$ C氮气吹干,用5 mL丙酮-正己烷(1:9, V/V)溶解残渣,经固相萃取小柱净化,丙酮-正己烷(6:4, V/V)洗脱,用Agilent 6495超高效液相色谱仪-质谱/质谱联用仪测定。

1.6 数据分析

试验结果分别用Excel软件、Origin 8.0软件和WT1.4软件进行统计。采用Logistic模型对药物消除曲线进行拟合,拟合方程的表达式为:

$$Y=A_2+(A_1-A_2)/[1+(X/X_0)^p] \quad (1)$$

式(1)中, Y 为药物残留量, μ g/kg; X 为停药时间,d; A_1 , A_2 , X_0 和 p 为参数。通过Origin 8.0软件进行拟合分析。

WT1.4软件采用的拟合方程式为:

$$WT=\ln(C_0/MRL)/K_e \quad (2)$$

式(2)中, WT 为休药期,d; MRL 为鸡蛋中氟苯尼考及其代谢产物氟苯尼考胺总量的最高残留限量, μ g/kg; C_0 为残留消除半对数曲线的纵截距, μ g/kg; K_e 为残留消除曲线速率常数。

2 结果与分析

2.1 产蛋前给药鸡蛋中氟苯尼考及其代谢物氟苯尼考胺的残留代谢规律

产蛋前给药鸡蛋中氟苯尼考的残留代谢规律如表2和图1所示。鸡蛋中的氟苯尼考和氟苯尼考胺残留量随着用药时间的增加而逐渐增加,到用药第5天达到峰值,为(290.38 $\pm$ 48.09) μ g/kg。然后随着停药时间的延长,药物残留量快速降低;至停药第10天,鸡蛋中氟苯尼考和氟苯尼考胺之和降至低于10 μ g/kg;至停药第12天,鸡蛋中氟苯尼考和氟苯尼考胺的残留值低于检出限(FF和FFA检出限均为0.5 μ g/kg,图1)。

2.2 氟苯尼考在产蛋前蛋鸡中的休药期

2.2.1 药物残留消除代谢模型计算休药期

采用Origin8.0软件,用Logistic方程对停药后鸡蛋中的氟苯尼考和氟苯尼考胺的代谢残留曲线进行拟合,拟合曲线见图2,得出的拟合方程相关参数如表3所示。由表3可知,Logistic方程对氟苯尼考和氟苯尼考胺总量的残留曲线拟合得到的相关系数为0.997。通过方程计算出氟苯尼考和其代谢产物氟苯尼考胺在鸡蛋中的残留总量降至10 μ g/kg(MRL)以下所需时间为9.70 d。由此法推算出在罗曼蛋鸡在产蛋前使用氟苯尼考粉,需要停药10 d后,才能保证所产鸡蛋中氟苯尼考及其代谢产物残留量符合国家标准规定的残留限量值。

表 2 产蛋前给药鸡蛋中氟苯尼考和氟苯尼考胺残留量

Fig.2 Residues of florfenicol and florfenicol amine in eggs after oral administration to laying hens before laying

时间 Time	氟苯尼考残留量 Concentration of FF	氟苯尼考胺残留量 Concentration of FFA	氟苯尼考和氟苯尼考胺总残留量 Concentration of FF & FFA
停药第 1 天 Day 1 of withdrawal	201.89±13.23	80.80±24.41	282.69±21.13
停药第 2 天 Day 2 of withdrawal	112.95±7.45	97.09±22.98	210.04±30.42
停药第 3 天 Day 3 of withdrawal	135.65±69.27	109.81±28.57	245.46±90.38
停药第 4 天 Day 4 of withdrawal	97.02±39.94	129.89±46.05	226.91±73.71
停药第 5 天 Day 5 of withdrawal	60.94±15.04	48.57±8.34	109.51±23.38
停药第 6 天 Day 6 of withdrawal	34.47±9.90	29.96±11.21	64.43±21.10
停药第 7 天 Day 7 of withdrawal	14.48±8.97	14.05±8.76	28.54±17.73
停药第 8 天 Day 8 of withdrawal	17.47±15.67	15.86±13.21	33.33±28.86
停药第 9 天 Day 9 of withdrawal	4.44±4.73	7.44±7.72	11.89±11.36
停药第 10 天 Day 10 of withdrawal	1.34±2.21	1.97±1.67	3.31±3.44
停药第 11 天 Day 11 of withdrawal	0.32±0.67	0.34±0.55	0.66±0.72
停药第 12 天 Day 12 of withdrawal	ND	ND	ND
停药第 13 天 Day 13 of withdrawal	ND	ND	ND

ND 为未检出。
ND represented “not detected”.

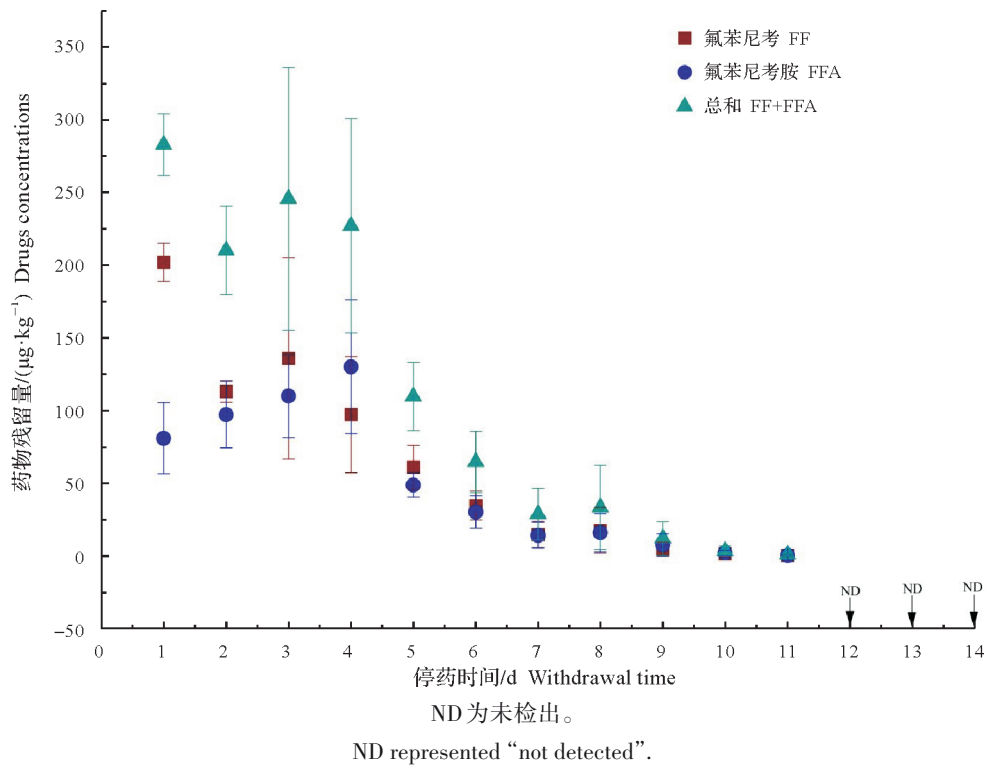


图 1 蛋鸡产蛋前给药鸡蛋中氟苯尼考的残留代谢规律

Fig.1 Residue depletion of florfenicol in eggs after oral administration to laying hens before laying

2.2.2 WT1.4 软件计算休药期

通过德国兽医产品委员会(CVMP)所开发的休药期计算软件 WT1.4 对氟苯尼考在初产蛋鸡中的休药期进行计算,结果如图 3 所示。MRL 为 10 µg/kg 时,置信区间为 95% 时的休药时间为 10.26 d。鉴于以上结果,蛋鸡产蛋前使用氟苯尼考粉,需要停药 11 d,才能保证鸡蛋中的药物残留量符合国家规定的残留限量值。

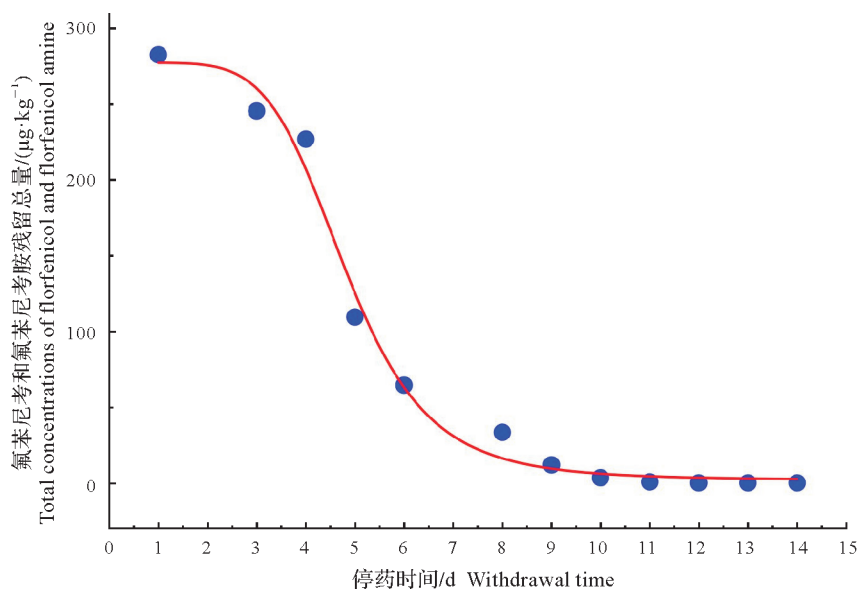


图2 产蛋前用药氟苯尼考和氟苯尼考胺残留总量在鸡蛋中的残留曲线拟合分析

Fig.2 Fitted residue elimination curves of the total concentrations of florfenicol and florfenicol amine in eggs after oral administration to laying hens before laying

表3 药物残留拟合曲线参数

Tab.3 The parameters of residue elimination curves

药物种类	A_1	A_2	X_0	P	R^2
FF & FFA	283.165	-8.074	4.900	3.977	0.997 4

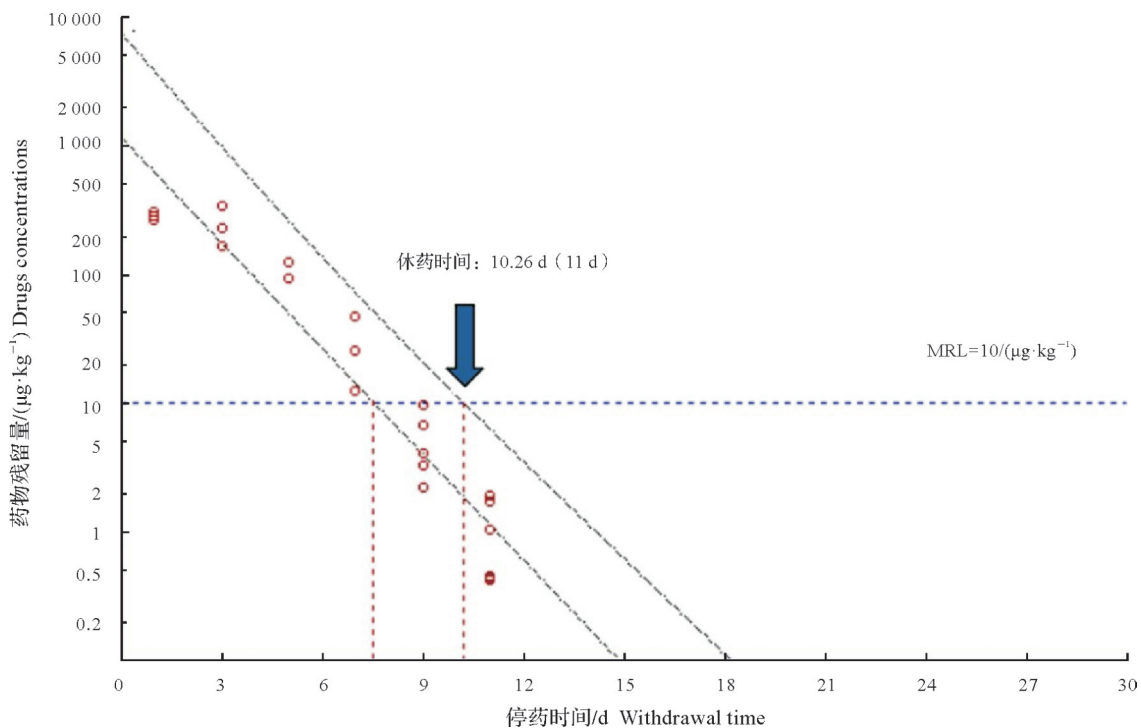


图3 休药期计算软件WT 1.4计算结果

Fig.3 The withdrawal time calculated by WT 1.4

2.2.3 验证试验

蛋鸡开产后给药,鸡蛋中氟苯尼考及其代谢产物残留代谢规律如表4和图4A所示。鸡蛋中的氟苯尼考和氟苯尼考胺残留量随用药时间的增加而增加,至停药第1天时,鸡蛋中药物残留量达到峰值,为 $(307.64\pm40.34)\mu\text{g}/\text{kg}$;然后随着停药时间的增加,其残留量快速下降,至停药第8天,鸡蛋中氟苯尼考及

氟苯尼考胺残留总量的平均值降至低于 10 $\mu\text{g/kg}$;停药 11 d 后,鸡蛋中氟苯尼考胺的残留值低于检出限。从图 4 B 可以看出,在停药第 8 天,虽然鸡蛋中氟苯尼考和氟苯尼考胺总残留量均值低于 10 $\mu\text{g/kg}$,但仍有个别样品中的残留量高于 10 $\mu\text{g/kg}$,至停药第 9 天,所有样品中的药物残留量全部低于 10 $\mu\text{g/kg}$,消除时间与推算的休药期时间一致。

表 4 产蛋后给药鸡蛋中氟苯尼考和氟苯尼考胺残留情况

Fig.4 Residues of florfenicol and florfenicol amine in eggs after oral administration to laying hens before laying $\mu\text{g/kg}$

时间 Time	氟苯尼考残留量 Concentration of FF	氟苯尼考胺残留量 Concentration of FFA	氟苯尼考和氟苯尼考胺总残留量 Concentration of FF&FFA
给药第 1 天 Day 1 of administration	37.73 $\pm$ 10.89	10.41 $\pm$ 8.60	48.14 $\pm$ 2.44
给药第 2 天 Day 2 of administration	164.38 $\pm$ 3.01	11.71 $\pm$ 3.17	176.10 $\pm$ 3.17
给药第 3 天 Day 3 of administration	195.65 $\pm$ 20.93	27.12 $\pm$ 11.97	222.78 $\pm$ 28.93
给药第 4 天 Day 4 of administration	194.24 $\pm$ 25.30	39.64 $\pm$ 6.93	233.88 $\pm$ 27.46
给药第 5 天 Day 5 of administration	193.02 $\pm$ 29.63	71.04 $\pm$ 27.76	264.06 $\pm$ 41.46
停药第 1 天 Day 1 of withdrawal	205.93 $\pm$ 15.73	101.71 $\pm$ 27.84	307.64 $\pm$ 40.34
停药第 2 天 Day 2 of withdrawal	118.23 $\pm$ 30.22	107.98 $\pm$ 30.22	226.21 $\pm$ 42.41
停药第 3 天 Day 3 of withdrawal	92.41 $\pm$ 13.52	99.84 $\pm$ 23.32	192.25 $\pm$ 34.74
停药第 4 天 Day 4 of withdrawal	69.90 $\pm$ 11.65	83.50 $\pm$ 35.56	153.40 $\pm$ 39.68
停药第 5 天 Day 5 of withdrawal	58.52 $\pm$ 8.92	55.50 $\pm$ 12.12	114.02 $\pm$ 19.26
停药第 6 天 Day 6 of withdrawal	32.73 $\pm$ 12.92	42.46 $\pm$ 18.69	75.20 $\pm$ 31.20
停药第 7 天 Day 7 of withdrawal	9.90 $\pm$ 9.33	15.63 $\pm$ 11.68	25.54 $\pm$ 20.84
停药第 8 天 Day 8 of withdrawal	1.70 $\pm$ 1.51	6.07 $\pm$ 2.87	7.77 $\pm$ 4.12
停药第 9 天 Day 9 of withdrawal	ND	1.57 $\pm$ 0.87	1.57 $\pm$ 0.87
停药第 10 天 Day 10 of withdrawal	ND	0.90 $\pm$ 0.90	0.90 $\pm$ 0.90
停药第 11 天 Day 11 of withdrawal	ND	ND	ND
停药第 12 天 Day 12 of withdrawal	ND	ND	ND
停药第 13 天 Day 13 of withdrawal	ND	ND	ND

ND 为未检出。
ND represented “not detected”.

3 讨论与结论

氟苯尼考的 pH 适应范围广泛,进入动物体内后,很容易扩散至动物各组织中^[14-16],在各组织中的扩散分布和残留代谢速度与氟苯尼考和氟苯尼考胺的亲脂性密切相关,组织中脂质含量越高,药物在其中的残留量也越高。柏雪等^[11]研究发现,罗曼粉壳蛋鸡饲喂氟苯尼考后,脂质含量最高的鸡蛋中药物残留量最高,其次是肝脏,肌肉中含量最低。Pokrant 等^[17]发现氟苯尼考在脂肪含量最高的鸡爪中残留量是肌肉等其他组织的近 10 倍。此外,氟苯尼考在不同组织中消除时间也存在差异。Anadón 等^[15]发现氟苯尼考在肌肉组织中消除最快,停药 5 d 后,肌肉中的残留量就降至 100 $\mu\text{g/kg}$ 以下,而肝脏中的氟苯尼考及氟苯尼考胺残留量在停药后第 7 天仍高达 817.34 $\mu\text{g/kg}$ 。Pokrant 等^[17]研究发现,停药 30 d 后鸡爪中氟苯尼考和氟苯尼考胺残留量仍高达 102.4 $\mu\text{g/kg}$ 。Cornejo 等^[18]发现鸡毛中残留的氟苯尼考和氟苯尼考胺代谢非常缓慢,停药 30 d 后鸡毛中的氟苯尼考和氟苯尼考胺的残留量分别为 221.8 $\mu\text{g/kg}$ 和 28.8 $\mu\text{g/kg}$ 。氟苯尼考在不同品种鸡只体内的残留消除规律也是不尽相同的,Chang 等^[19]通过试验发现台湾本地土鸡各组织中氟苯尼考的残留量高于来航鸡且代谢相对较慢。

氟苯尼考在不同蛋鸡品种所产鸡蛋中的残留消除规律存在较大差异。在本研究中,罗曼粉壳蛋鸡产蛋前混饲给药后,鸡蛋中药物残留在停药后的第 13 天时低于检出限,而京红 1 号蛋鸡在产蛋前混饲给药后,停药 23 d 鸡蛋中仍检出较高的氟苯尼考残留^[7];Filazi 等^[8]研究发现,蛋鸡产蛋高峰期给药后,鸡蛋中残留的氟苯尼考在停药 10 d 后降至检出限以下,姚宜林^[20]的研究显示停药第 9 天时,全蛋中氟苯尼考

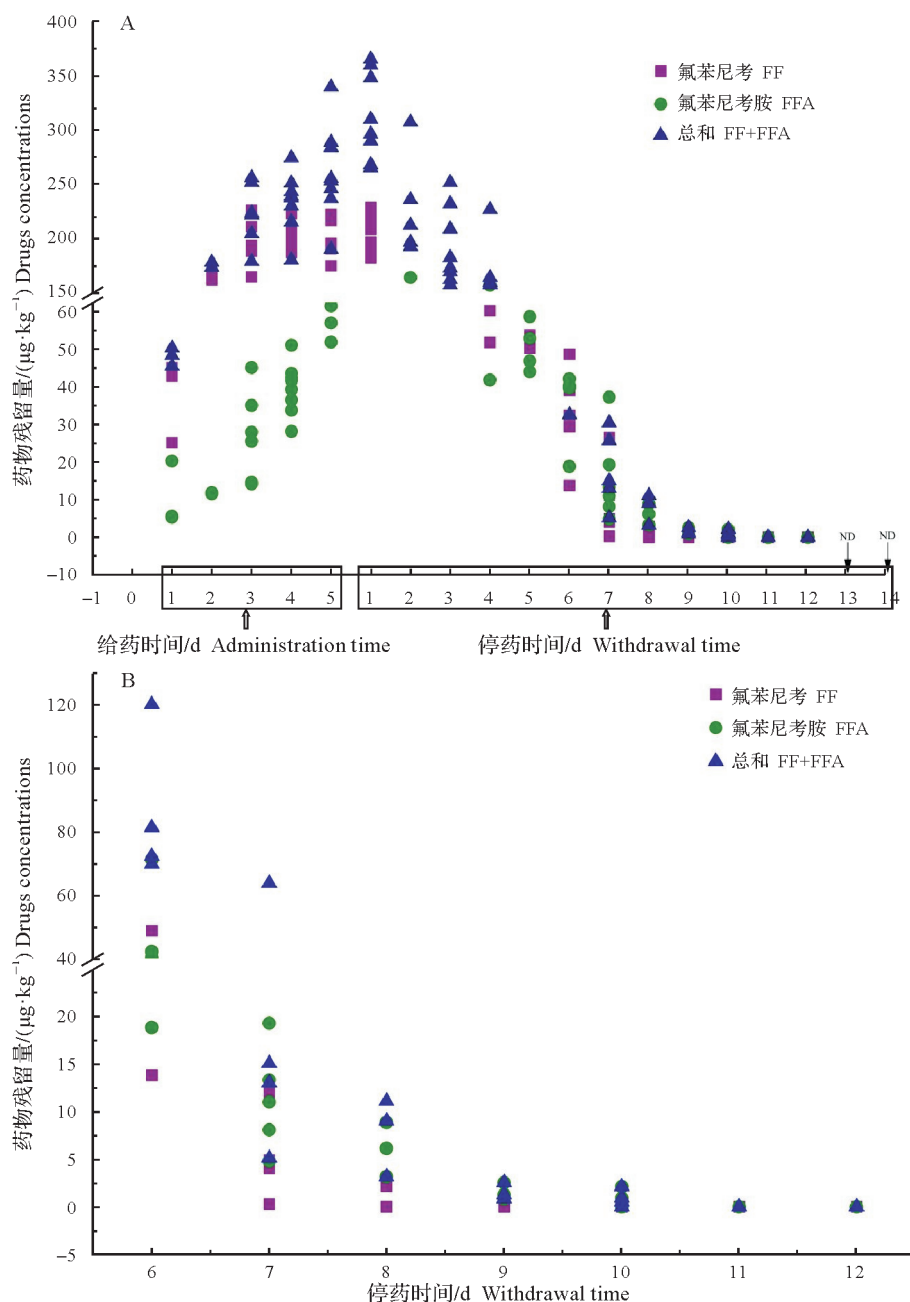


图4 蛋鸡产蛋后给药鸡蛋中氟苯尼考的残留消除规律

Fig.4 Elimination of florfenicol and florfenicol amine in eggs after oral administration to laying hens before laying

残留量就已低于检测限;但柏雪等^[11]研究结果显示,蛋黄中氟苯尼考的残留消除时间为12~14 d,氟苯尼考胺的消除时间为13~15 d。Li等^[13]和张钰^[21]研究结果显示,产蛋前用药所产鸡蛋中氟苯尼考残留消除时间比盛产期用药后的更长。造成鸡蛋中氟苯尼考药物残留代谢规律差异性的原因可能与试验蛋鸡品种、日龄、用药剂量和方式等有关。而不同种类蛋鸡或同种蛋鸡不同饲养方式所产鸡蛋脂肪含量存在差异的^[22-23],这也可能是不同研究中鸡蛋氟苯尼残留代谢规律存在差异另外一个重要原因。此外,本研究中氟苯尼考和氟苯尼考胺残留量在各组鸡蛋中的残留量随着给药时间延长不断增加,氟苯尼考最大残留值出现在给药末停药初期,而氟苯尼考胺最大残留值出现在停药第4天(产蛋前给药组)和停药第2天(产蛋后给药组),这与前人的研究结果一致^[10,12,20],在贺文宇等^[24]的研究中,鸡蛋中氟苯尼考在用药第2天就出现峰值,而氟苯尼考胺在停药第4天的鸡蛋中残留值最高。在本研究中,氟苯尼考停药后仍然出现上升趋势,可能是由于鸡蛋中氟苯尼考转化所致。

目前,关于氟苯尼考在蛋鸡养殖中使用的规定方面,仅规定了产蛋期不得使用,蛋鸡产蛋前用药按照肉鸡相关要求执行,并未针对性的给出蛋鸡产蛋前的停药时间,而氟苯尼考可溶性粉剂在肉鸡

中规定的休药期仅5 d^[25]。在本研究中,蛋鸡产蛋前用药后,停药第5天的鸡蛋中氟苯尼考及氟苯尼考胺总残留量仍高达 $(109.51 \pm 23.38) \mu\text{g/kg}$,远远高于国家标准所规定的 $10 \mu\text{g/kg}$ 的限量值;直到停药第10天时,鸡蛋中氟苯尼考和氟苯尼考胺总残留量才能降至 $10 \mu\text{g/kg}$ 以下。Xie等^[9]的研究发现,蛋鸡饲喂不同剂量的氟苯尼考后,停药5 d后,鸡蛋中药物残留量均远高于 $10 \mu\text{g/kg}$;蛋鸡饲喂 $50.0 \text{ mg/kg} \cdot \text{BW}$ (体质量)和 $100.0 \text{ mg/kg} \cdot \text{BW}$ 的氟苯尼考后,停药第5天时鸡蛋中的氟苯尼考和氟苯尼考胺的残留总量分别为 $390.8 \mu\text{g/kg}$ 和 $617.3 \mu\text{g/kg}$ 。本研究利用残留消除规律模型和WT1.4软件计算氟苯尼考在蛋鸡产蛋前用药后的休药期分别为9.70 d和10.26 d,且验证试验中虽然停药第8天所产鸡蛋中氟苯尼考及其代谢物平均残留总量降到 $10 \mu\text{g/kg}$ 以下,但仍存在个别鸡蛋样品中药物残留总量大于 $10 \mu\text{g/kg}$ 的情况。基于最小化食品安全风险的原则,本研究采用所有鸡蛋样品中药物残留量均下降到 $10 \mu\text{g/kg}$ 以下的时间,即停药第9天作为安全休药期数据进行验证。结合休药期的计算结果和验证试验的验证结果,推荐氟苯尼考粉在蛋鸡产蛋前的安全休药时间为10 d。但是,由于鸡群初产期产蛋存在不规律性,即同一鸡群不同鸡只的开产时间不一致,在本研究试验期间鸡群从第一枚鸡蛋生产到理论开产期(50%蛋鸡产蛋)之间的间隔为32 d,同时初产蛋鸡产蛋的时间间隔也不稳定。因此,为了保障鸡蛋产品中药物残留符合国家规定的残留限量标准,鸡群产蛋前的休药期制定需要考虑鸡群初产期产蛋的不规律性。

综上所述,由于蛋鸡初产期产蛋的不规律性,基于最小化食品安全风险的原则,为保证包括初产蛋在内的鸡蛋中氟苯尼考及其代谢物总残留量符合国家规定的残留限量值的要求,建议氟苯尼考粉在蛋鸡产蛋前的休药期定为理论开产期前的42 d。

致谢:江西省农业科学院基础研究与人才培养专项(JXSNKYJCRC202201)同时对本研究给予了资助,谨致谢意!

参考文献 References:

- [1] BELLO A, POZNIAK B, SMUTKIEWICZ A, et al. The influence of the site of drug administration on florfenicol pharmacokinetics in turkeys[J]. *Journal of poultry science*, 2022, 101(1): 101536.
- [2] 李有志, 魏茂莲, 杨修镇, 等. 山东省蛋鸡产蛋期安全用药情况的调研分析[J]. *中国兽药杂志*, 2021, 55(10): 73-78.
LI Y Z, WEI M L, YANG X Z, et al. Investigation and analysis on the safety medication of laying hens during laying period in Shandong province[J]. *Chinese journal of veterinary drug*, 2021, 55(10): 73-78.
- [3] ZHOU D, LI Y, HUANG L, et al. A reliable and cost-efficient TLC-HPLC method for determining total florfenicol residues in porcine edible tissues[J]. *Food chemistry*, 2020, 303: 125399.
- [4] 彭文绣, 韩宁宁, 王轩, 等. 鸡蛋中氟苯尼考残留的现状和思考[J]. *中国兽药杂志*, 2023, 57(10): 83-89.
PENG W X, HAN N N, WANG X, et al. Current situation and consideration of florfenicol residues in eggs[J]. *Chinese journal of veterinary drug*, 2023, 57(10): 83-89.
- [5] 吕冰峰, 刘敏, 裴新荣. 2018年鸡蛋的国家食品安全监督抽检结果分析[J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(1): 319-323.
LYU B F, LIU M, PEI X R. Results analysis of the national food safety supervision and sampling inspection of eggs in 2018[J]. *Journal of food safety and quality*, 2020, 11(1): 319-323.
- [6] 毛智琼, 刘兴利, 马国明, 等. 抗生素在鸡蛋及鸡体组织中的代谢研究[J]. *食品安全质量检测学报*, 2022, 13(17): 5624-5630.
MAO Z Q, LIU X L, MA G M, et al. Metabolism of antibiotics in eggs and chicken body tissue[J]. *Journal of food safety and quality*, 2022, 13(17): 5624-5630.
- [7] 陈大伟, 赵敏, 刘茵茵, 等. 氟苯尼考在产蛋前期鸡蛋中的残留规律及膳食暴露评估[J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(24): 9487-9495.
CHEN D W, ZHAO M, LIU Y Y, et al. Residue pattern and dietary exposure assessment of florfenicol in eggs in the early stage of production[J]. *Journal of food safety and quality*, 2020, 11(24): 9487-9495.
- [8] FILAZI A, SIRELI U T, YURDAKOK B, et al. Depletion of florfenicol and florfenicol amine residues in chicken eggs[J]. *British poultry science*, 2014, 55(4): 460-465.
- [9] XIE K, GUO H, JIA L, et al. Residue depletion of florfenicol and its metabolite florfenicol amine in eggs[J]. *Journal of animal and veterinary advances*, 2012, 11(7): 1012-1017.

- [10] 张航俊,周芷锦,侯轩,等.恩诺沙星、氟苯尼考和泰万菌素在鸡蛋中残留消除规律研究[J].食品安全质量检测学报,2021,12(19):7851-7856.
ZHANG H J,ZHOU Z J,HOU X,et al.Study on the elimination regularity of enrofloxacin, florfenicol and acetylisovaleryl tylosin residues in eggs[J].Journal of food safety and quality,2021,12(19):7851-7856.
- [11] 柏雪,陈宇,赵立军,等.氟苯尼考在鸡蛋和蛋鸡组织中的残留规律及预测模型建立[J].食品科学,2021,42(13):26-33.
BO X,CHEN Y,ZHAO L J,et al.Residual pattern and predicting modeling of florfenicol in eggs and body tissues of laying hens[J].Food science,2021,42(13):26-33.
- [12] 张静,周倩,高玉时,等.氟苯尼考及其代谢物氟苯尼考胺在鸡蛋中的残留消除规律[J].浙江大学学报(农业与生命科学版),2021,47(1):127~134.
ZHANG J,ZHOU Q,GAO Y S,et al.Residue depletion laws of florfenicol and its metabolite florfenicol amine in eggs[J].Journal of Zhejiang university(agriculture and life science),2021,47(1):127-134.
- [13] LI X,CHEN L,YUE H,et al.Depletion of florfenicol and florfenicol amine in eggs of laying hens and growing pullets after oral administration[J].Food additives & contaminants:part A,2020,37(9):1449-1458.
- [14] 吴先爱,沈建忠,胡顶飞,等.静注与内服氟苯尼考在大肠杆菌感染肉鸡体内的药代动力学[J].中国兽医学报,2002(6):609-611.
WU X A,SHEN J Z,HU D F,et al.Pharmacokinetics of flofenicol in *E. coli* infected broiler chickens[J].Chinese journal of veterinary science,2002(6):609-611.
- [15] ANADÓN A,MARTÍNEZ M A,MARTÍNEZ M,et al.Plasma and tissue depletion of florfenicol and florfenicol-amine in chickens[J].Journal of agricultural and food chemistry,2008,56(22):11049-11056.
- [16] GUTIERREZ L,GUZMAN-FLORES A,MONROY-BARRETO M,et al.Oral pharmacokinetics of a pharmaceutical preparation of florfenicol in broiler chickens[J].Frontiers in veterinary science,2023,10:1208221.
- [17] POKRANT E,RIQUELME R,MADDALENO A,et al.Residue depletion of florfenicol and florfenicol amine in broiler chicken claws and a comparison of their concentrations in edible tissues using LC-MS/MS[J].Molecules,2018,23(9):2211.
- [18] CORNEJO J,POKRANT E,RIQUELME R,et al.Single-laboratory validation of an LC-MS/MS method for determining florfenicol(FF) and florfenicol amine(FFA) residues in chicken feathers and application to a residue-depletion study[J].Food additives & contaminants:part A,2017,34(4):469-476.
- [19] CHANG S K,DAVIS J L,CHENG C N,et al.Pharmacokinetics and tissue depletion of florfenicol in Leghorn and Taiwan Native chickens[J].Journal of veterinary pharmacology and therapeutics,2010,33(5):471-479.
- [20] 姚宜林.鸡蛋中甲砒霉素、氟苯尼考和氟苯尼考胺残留检测方法及其消除规律的研究[D].扬州:扬州大学,2010.
YAO Y L.Studies on detection method and elimination of residues of thiamphenicol, florfenicol and florfenicol amine in eggs of laying hens[D].Yangzhou:Yangzhou University,2010.
- [21] 张钰.鸡蛋中氟苯尼考的代谢变化规律研究[D].烟台:烟台大学,2023.
ZHANG Y.Study on metabolic changes of florfenicol in eggs[D].Yantai:Yantai University,2023.
- [22] 王秋实.日粮中添加绿茶粉对鸡蛋品质和蛋鸡脂肪代谢的影响[D].合肥:安徽农业大学,2016.
WANG Q S.The effect of dietary green tea powder on egg quality and lipid metabolism of laying hens[D].Hefei:Anhui Agricultural University,2016.
- [23] AGUILLÓN-PÁEZ Y J,ROMERO L A,DIAZ G J.Effect of full-fat sunflower or flaxseed seeds dietary inclusion on performance,egg yolk fatty acid profile and egg quality in laying hens[J].Animal nutrition,2020,6(2):179-184.
- [24] 贺宇文,隆雪明,刘曙光,等.湘黄鸡鸡蛋中氟苯尼考的残留消除规律研究[J].现代农业科技,2023(7):172-174.
HE Y W,LONG X M,LIU S G,et al.Study on the elimination of florfenicol in eggs of Xianghuang Chickens[J].Modern agricultural science and technology,2023(7):172-174.
- [25] 王小慈.食品动物常用抗菌药物休药期规定一览表(2019年)[J].中国动物保健,2019,21(10):18-23.
WANG X C.List of withdrawal time of common antibiotics in food-producing animals(2019)[J].China animal health,2019,21(10):18-23.