

新型喹噁啉类药物在水产养殖中的有效性 及安全性研究进展

张秀珍^{1,2*}, 刘云³, 徐英江^{1,2}, 宫向红^{1,2}, 宋向军¹, 刘慧慧^{1,2}, 田秀慧^{1,2},
刘义豪¹, 秦华伟¹, 王忠全¹, 周全利¹, 任利华¹

(1. 山东省海洋水产研究所, 烟台 264006; 2. 山东省海洋生态修复重点实验室, 烟台 264006;
3. 上海海洋大学, 上海 201306)

摘要: 喹噁啉类药物是一类人工合成的具有抗菌、促进生长作用的动物专用药, 曾被广泛应用于畜禽和水产养殖业。本类早期品种喹乙醇与卡巴氧被证明有较强的毒副作用, 已被不同程度地限制或禁止使用。近年来研制成功的新型喹噁啉类药物降低了毒性, 保留了抗菌及促生长活性, 已在畜禽养殖中广泛使用。本文对新型喹噁啉类药物的种类、有效性及安全性、代谢动力学及残留消除规律、代谢途径及标识残留物进行了综述, 为该类药物在水产养殖生产中的安全合理应用提供参考。

关键词: 喹噁啉类; 有效性; 安全性; 药物代谢动力学; 残留消除

Effectiveness and security of the new type of quinoxalines in aquaculture

ZHANG Xiu-Zhen^{1,2*}, LIU Yun³, XU Ying-Jiang^{1,2}, GONG Xiang-Hong^{1,2}, SONG Xiang-Jun¹,
LIU Hui-Hui^{1,2}, TIAN Xiu-Hui^{1,2}, LIU Yi-Hao¹, QIN Hua-Wei¹, WANG Zhong-Quan¹,
ZHOU Quan-Li¹, REN Li-Hua¹

(1. Marine Fisheries Research Institute of Shandong Province, Yantai 264006, China; 2. Shandong Provincial Key Laboratory of Restoration for Marine Ecology, Yantai 264006, China; 3. Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China)

ABSTRACT: Quinoxalines are special man-made chemical drugs which are widely used as the antibacterial growth promoters in poultry and aquatic breeding. The early products such as olaquinox and carbadox were partly forbidden or restricted because of strong toxic and side effects. In recent years, the new developed types of quinoxalines were widely used in poultry and aquatic breeding because they could reduce the toxic effect, retain the antibacterial and promote the growth activities. This article mainly summarizes the effectiveness and security, metabolism and pharmacokinetics, residual elimination, metabolic pathway and markers of the new types of quinoxalines in various kinds of aquatic breeding in order to rationalize the medication use and to ensure the safety of aquatic products.

KEY WORDS: quinoxalines; effectiveness; security; pharmacokinetics; residue elimination

基金项目: 山东省科学技术发展计划项目(2012GHY11517)、国家海洋公益性行业科研专项(201105013)、烟台市科技发展计划项目(2012134)

Fund: Supported by the Science and Technology Development Program of Shandong Province (2012GHY11517), Public Science and Technology Research Funds Projects of Ocean (201105013) and Science and Technology Development Program of Yantai City (2012134)

*通讯作者: 张秀珍, 研究员, 主要研究方向为水产品质量安全检测与标准化。zxz0535501@126.com

*Corresponding author: ZHANG Xiu-Zhen, Professor, Marine Fisheries Research Institute of Shandong Province, No.216, Changjiang Road, Yantai 264006, China. E-mail: zxz0535501@126.com

喹噁啉类药物是一类化学合成的抗菌促生长剂, 具有喹噁啉-N1, N4-二氧化物基本结构。此类药物具有良好的抗菌和促生长作用。喹噁啉类药物品种繁多, 早期代表产品为卡巴氧和喹乙醇, 20 世纪 70 年代以来曾被广泛应用。但近年来的毒理学研究证明卡巴氧和喹乙醇均具有不同程度的致畸致癌和蓄积毒性, 使用卡巴氧后, 畜禽肌肉及组织中会有不同程度的残留, 超剂量使用喹乙醇会导致禽畜以及鱼类出现中毒反应, 使生物体抗应激力降低, 呈现“应激性出血症”^[1]。欧盟于 1998 年禁止卡巴氧和喹乙醇的使用。美国只允许卡巴氧作为治疗药物, 我国农业部也分别于 2001 年和 2002 年底明确规定: 禁止喹乙醇作为促生长剂用于家禽和水产养殖中^[2]。鉴于喹噁啉类具有优良的抗菌促生长效果与潜在毒副作用的双重特性, 研究人员开发了能保留其抗菌促生长效果并降低毒副作用的新品种, 主要包括乙酰甲喹(痢菌净)、喹烯酮、喹赛多等。目前, 我国已批准乙酰甲喹和喹烯酮可用于食品生产动物。

民以食为天, 食以安为先。食品安全问题已成为食品科技领域的热点。水产品是人类蛋白质的重要来源之一, 水产养殖中使用的药物残留将会对人体健康和行业发展产生严重的影响。因此, 水产养殖中兽药残留问题已成为水产品质量安全研究的热点问题。药物的代谢过程直接影响着兽药在生物体内残留的部位, 决定着残留物活性的变化。因此, 研究药物的消除规律是避免兽药残留的科技基础, 也是制定休药期和建立兽药残留监控标准的重要依据之一。新兽药的研发在保证对动物自身安全有效的同时, 还应考虑动物性产品被人食用的安全性。近年来研制成功的新型喹噁啉类药物降低了毒性, 保留了抗菌及促生长活性, 已在畜禽养殖中广泛使用, 此类药物在水产动物中的有效性、使用安全性及其残留代谢问题将是我们研究的焦点及热点之一。

1 新型喹噁啉类药物概况

目前国内研制成功的新型喹噁啉类药物主要包括乙酰甲喹(mequindox)、喹烯酮(quinocetone)和喹赛多(cyadox)等^[3], 具有抗菌、促进生长作用, 分子均含有喹噁啉-1,4-二氧化物基本结构, 可以通过不同侧链进行衍生化合。乙酰甲喹(痢菌净)和喹烯酮已被广泛使用, 华中农业大学兽药研究所成功合成了喹

赛多, 药理毒理学证明喹赛多在猪和鸡体内使用的安全性明显高于同类其他品种^[4,5], 有望成为新型优质替代产品。

1.1 乙酰甲喹

乙酰甲喹也叫痢菌净, 1976 年由中国农业科学院兰州畜牧与兽医研究所合成, 化学名 3-甲基-2-乙酰基-1,4-二氧喹噁啉, 分子式为 $C_{11}H_{10}O_3N_2$ 。

乙酰甲喹是我国第一个具有自主知识产权的化学合成抗菌药, 对革兰氏阳性菌、阴性菌均具有良好的抑制效果, 对沙门氏菌病、巴氏杆菌、猪密螺旋体型痢疾和牛猪细菌性肠炎等也都有很好的治疗作用, 且复发率低, 还具有一定的促生长作用^[6]。乙酰甲喹在水产养殖中还能起到杀灭病原菌的作用^[7]。

1.2 喹烯酮

喹烯酮, 由中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所研制, 2003 年被农业部批准为国家一类新兽药。化学名称为 3-甲基-2-苯乙烯酮基-喹噁啉-1, 4-二氧化物, 分子式为 $C_{18}H_{14}N_2O_3$, 分子量为 306.3。

喹烯酮是国内首创的一类新兽药, 可促进动物生长并能提高饲料转化率, 对多种肠道致病菌均有抑制作用, 对革兰氏阴性菌的作用效果更强。该药毒性偏低, 对畜禽及水产动物的幼体防病作用效果显著。

1.3 喹赛多

喹赛多, 2007 年由华中农业大学兽药研究所研制成功, 化学名称为 2-甲酰喹噁啉-N1, N4 二氧化物-氰乙酰腴, 分子式为 $C_{12}H_9N_5O_3$, 分子量为 271。

相关研究结果证明, 喹赛多是一种较强的抑菌剂, 不仅能作为添加药物用于预防畜禽常见病原菌的感染, 还能提高饲料利用率、改善胴体的品质。喹赛多在猪体内具有代谢广泛、吸收良好、残留量低、毒性小等优点, 所以喹赛多有望成为喹乙醇等毒性较大的喹噁啉类药物的替代品, 广泛用于禽畜和水产养殖业。

2 新型喹噁啉类药物有效性以及安全性研究

喹噁啉类药物是具有广谱抗菌和促生长双重作用的动物专用药, 喹乙醇、卡巴氧被禁用以后, 国内自主研发的乙酰甲喹、喹烯酮等新型喹噁啉类药物虽然降低了毒性且保留了抗菌促生长作用, 但是目前

尚缺少对这些新型喹噁啉类药物有效性和安全性的系统研究,仅有的少数此类研究报道也仅集中于畜禽类,鲜见在水生动物中开展相关的研究报告。因此,研究新型喹噁啉类兽药在水生生物体内的有效性和安全性,规范此类药物的使用,是发展健康养殖,保障水产食品安全的重要问题之一。

2.1 乙酰甲喹有效性以及安全性研究

乙酰甲喹抗菌作用机理是抑制 DNA 的合成,兽医临床用其治疗猪痢疾、雏鸡白痢及犊牛腹泻等效果显著,对密螺旋体所导致的猪血痢有显著的治疗效果,且复发率低,安全性好。但是当使用剂量高于临床治疗量的 3~4 倍或者正常饲喂时间超过 5 d 时就会引起不良反应,甚至引起畜禽死亡,家禽较为敏感^[6]。

利用乙酰甲喹治疗青鱼细菌性肠炎病的实验发现,用含量 25% 的乙酰甲喹,以 4 g/kg 的用量添加到患病青鱼饲料中,投药后的第二天青鱼的死亡率开始下降,持续用药 3~7 d 发现青鱼死亡率几乎降低为 0。乙酰甲喹被鱼肠道吸收后可以在短时间内形成高浓度,进入血液循环,从而进入全身各个组织器官,抑制细菌代谢繁殖^[7],但是不能用作促生长剂^[8]。涂宏刚等采用 V₇₉ 细胞基因突变实验检测喹噁啉类药物的遗传毒性,发现乙酰甲喹可以引起 V₇₉ 细胞 hgprt 基因位点的突变^[9]。

2.2 喹烯酮有效性及安全性研究

喹烯酮不仅具有促生长的特性,同时还能选择性地抑制细菌 DNA 的合成,从而抑制生物体消化道内病原菌的生长繁殖。组织病理学证实,喹烯酮对动物的肝脏、脾胃、肾脏、胆囊等器官均无致病现象,连续三代繁育实验均没有发现活胎外观畸形^[10]。喹烯酮作为水产饲料添加剂,30~50 mg/kg 即可见效,还可以有效防治鱼虾等水生生物胃肠道疾病^[11]。

李金善等^[11]利用市场上买来的鲫鱼进行实验,将喹烯酮分别添加于养鱼水中和鱼饲料中发现,在养鱼水中添加喹烯酮 50 mg/L 和 75 mg/L 时,鲫鱼的存活率分别是 93% 和 85%,而空白对照组死亡率却很高。在鱼饲料中添加喹烯酮 50 mg/kg 和 75 mg/kg 时,鲫鱼的成活率分别是 100% 和 82%,空白对照组死亡率也非常高,说明喹烯酮能提高鲫鱼的成活率。李建文等^[12] 研究报道,在配合饲料中添加 25~150 mg/kg 的喹烯酮时,异育银鲫平均增重率明显高于空白组。但是当添加剂量超过 150 mg/kg 时,异育银鲫

成活率就会降低,综合考虑建议异育银鲫配合饲料中喹烯酮的添加量为 75~125 mg/kg。赵海鹏等^[13] 研究在饲料中添加喹烯酮对南方鲇的生长性能的影响,以不添加任何促生长剂的饲料作对照组,饲养 6 周,发现在饲料中添加喹烯酮 75 mg/kg 时,南方鲇的增重率要高于其他各组。

赵小平^[14]测定喹烯酮对鲤鱼肌肉中营养成分变化的实验中,发现当饲料中添加喹烯酮 75 mg/kg 时,鲤鱼肌肉中的灰分和水分含量达到最低,但是当饲料中添加喹烯酮量超过 75 mg/kg 时,水分和灰分含量会呈现上升趋势,添加量为 50 mg/kg 时,鲤鱼肌肉中的钙和蛋白质的含量达到最高,超过 50 mg/kg 时鲤鱼肌肉中蛋白质和钙的含量会呈现下降趋势,由此实验得出喹烯酮在鲤鱼饲料中的最适宜添加量为 50~75 mg/kg。张伟等^[15]采用 6 种菌株的 Ames 试验来研究喹烯酮的遗传毒性,发现喹烯酮对 Ames 试验菌株有一定的致突变性。肖希龙等^[16]用双核微核实验和单细胞凝胶电泳实验检测了喹烯酮的遗传毒性,发现喹烯酮能诱发靶细胞核苷酸序列突变,引起细胞内部氧化还原失衡,细胞出现氧化应激反应,由此证明喹烯酮具有遗传毒性和氧化性 DNA 损伤。

2.3 喹赛多有效性以及安全性研究

喹赛多不仅具有抗菌促生长作用,而且还能改善生物体胴体的品质。黄玲利对喹赛多在鸡体内的有效性和安全性进行了系统的研究。对饲养 30 d 的肉鸡,分别单次灌服 1、2、4、8、16 g/(kg·bw)喹赛多后,观察 14 d 内均未发现中毒现象,根据新兽药一般毒性实验技术要求,喹赛多属实际无毒药物。在肉鸡饲料中添加喹赛多低于 500 mg/kg 时,可以有效改善肉鸡的生长性能,并且未发现明显的不良反应。综合考虑多方面因素,推荐在肉鸡饲料中喹赛多的适宜添加剂量为 50~100 mg/kg^[17]。

3 新型喹噁啉类药物代谢动力学及残留消除研究

作为食品生产动物用药,新型喹噁啉类药物的安全性问题仍然是食品安全关注的热点。药物代谢与残留消除规律的研究则是保障其食品安全的技术基础,而关于新型喹噁啉类药物代谢动力学及残留消除规律研究的报道还是很少,且多数集中于禽畜类。在水生生物体内的代谢和残留消除研究报道仅见于

鱼类, 因此急需开展此类药物在其他水生生物体内的代谢及残留消除研究, 为合理使用此类药物, 保障水产食品质量安全提供科学依据。

3.1 乙酰甲喹代谢动力学和残留消除研究

乙酰甲喹无论口服还是注射给药均吸收良好, 体内代谢较快。乙酰甲喹药物动力学研究表明其在猪体内约 10 min 就分布于全身各组织, 在体内消除快, 半衰期约为 2 h^[18]。

乙酰甲喹在鸡体各组织中分布广泛, 消除缓慢, 在血浆和心脏中浓度最高, 在肝脏组织中消除最慢, 其次是肾脏。采用高压液相色谱法研究鸡体内乙酰甲喹的消除规律, 每只按 5 mg/(kg·bw)灌胃给药, 每天两次, 停药 0 d 后, 乙酰甲喹在血浆中的含量为 0.085 μg/mL, 在肌肉中的含量为 0.046 μg/g, 在肝脏中的含量为 0.027 μg/g, 在肺中的含量为 0.032 μg/g, 在肾脏中的含量为 0.029 μg/g, 在心肌中的含量为 0.077 μg/g。停药 8 d 后, 乙酰甲喹在肾脏和肺脏中的平均含量接近检测限, 在其他组织均没有检测到^[19]。李秀颖等^[7]利用乙酰甲喹治疗青鱼细菌性肠炎病时发现, 该药用于青鱼肠炎病的防治无残留、无耐药性。

3.2 喹烯酮代谢动力学和残留消除研究

药代动力学研究表明, 喹烯酮毒性仅为喹乙醇的 1/4, 口服后不易被机体吸收, 仅在消化道中起作用, 排泄较快, 主要以原药形式排出体外, 其生物利用度很低, 猪口服的生物利用度为 0.5%, 鸡的生物利用度为 3%^[20]。对每头猪按照喹烯酮 30 mg/(kg·bw) 给药, 以胶囊从胃投服, 收集尿样进行测定, 直到发现尿液中 3-甲基喹噁啉-2-羧酸(MQCA)的存在^[21], 组织中也并没有原药的残留, 停药 4 h 后, 猪组织中喹烯酮的浓度低于根据美国食品和药物管理局规定计算出的安全组织浓度^[22], 故用于猪时, 该药休药期为 0 d^[23]。

刘永涛等^[24]系统地研究了喹烯酮及其代谢物脱二氧喹烯酮在建鲤和斑点叉尾鲴体内的残留消除规律, 用喹烯酮含量为 75 mg/kg 的饲料饲养 60 d, 停药一天后喹烯酮及其代谢物在鱼体肌肉组织中的浓度均低于根据美国食品和药物管理局规定计算出的安全组织浓度。2010 年李建文等^[12]研究报道, 在配合饲料中添加不同浓度的喹烯酮饲喂异育银鲫, 饲养 56 d, 停药后第二天, 检测异育银鲫体内肝胰脏和肌肉组织中喹烯酮的含量均低于最低检测限(0.01

mg/kg), 因此说明喹烯酮在异育银鲫体内残留少, 安全性高。2011 年李佳蔚等^[25]在 18℃ 条件下, 用喹烯酮 50 mg/kg 灌服大菱鲆, 结果显示喹烯酮及其代谢物 3-甲基喹噁啉-2-羧酸(MQCA)在大菱鲆肌肉、血液、肝脏等各个组织中含量较低, 但代谢物 MQCA 在组织中消除较慢, 在肝脏中有一定的积累。给药 36 h 后测得大菱鲆体内喹烯酮及其代谢物的浓度均小于组织安全浓度, 表明喹烯酮在大菱鲆体内安全性较高。

3.3 喹赛多代谢动力学和残留消除研究

喹赛多能提高饲料利用率, 具有很好的促进生长作用, 无致畸、蓄积毒性, 并且具有吸收迅速、消除快、生物利用度低等特点。残留研究证实, 喹赛多在生物体内残留消除迅速, 食品安全性高, 代谢存在种属差异^[5]。

陈孝萱等^[26]对喹赛多在鲤鱼、银鲫生长的影响方面做了较为系统的研究, 发现在银鲫饲料中添加喹赛多 50~400 mg/kg 时, 前 14 d, 各实验组的日增重率均达到最高, 并且银鲫的生长速度和平均增重量与空白对照组相比存在非常显著差异。与对银鲫的促生长作用一样, 当鲤鱼饲料中添加喹赛多 25~400 mg/kg 时, 鲤鱼经 77 d 的饲养, 各实验组与空白对照组相比, 生长速度和平均增重量都有较大的提高, 并且经过多组添加剂量比较后, 得出在饲料中添加喹赛多 50 mg/kg 即可获得较好的促生长作用。喹赛多对鲢、鳙、草鱼胚胎发育的影响文献中记载, 添加喹赛多含量 1600 mg/L 组的鱼卵膜弹性比其他低浓度组差, 表现为发育迟缓、多畸形形状^[27]。所以喹赛多对畜禽和水生生物体等各个方面的影响还需要进一步的研究。

4 新型喹噁啉类药物代谢途径及标识残留物研究

喹噁啉类药物由于具有相同的母环结构, 其在生物体内代谢具有共同性, 代谢途径主要有 N→O 基团的还原, 其次还包括羟化、双键还原和烯醇式转化等^[28]。喹噁啉环上的 N→O 键较活泼, 首先被还原生成脱氧代谢物, 再氧化生成羧酸化合物, 羧酸化合物再与体内的内源性物质结合, 形成结合物排出体外。同一化合物在生物体内的代谢途径基本相似, 不同化合物由于侧链不一样, 其代谢途径也存在明显的

差异,并且药物毒性的大小与其 N→O 基团还原程度有关^[29]。

4.1 乙酰甲喹代谢途径及标识残留物研究

乙酰甲喹代谢的途径主要包括羰基的还原和 N→O 基团的还原,其次还包括羟化,不同生物体内的代谢途径略有不同。利用放射性标记技术测定乙酰甲喹在大鼠、猪和鸡体内的代谢,最先检测到脱二氧乙酰甲喹,而且其保留时间最长^[30]。乙酰甲喹在猪肝微粒体中的代谢产物有 11 种,在大鼠中检出 10 种,在鸡肝微粒体中检出了 14 种^[31],由此可以说明乙酰甲喹的代谢存在种属差异,尚没有确定其标识代谢物。对乙酰甲喹代谢物的研究主要集中于陆生动物,目前未见关于水产动物体内乙酰甲喹代谢物的研究报道。

4.2 喹烯酮代谢途径及标识残留物研究

喹烯酮的代谢途径主要包括羰基和 N→O 基团的还原,其他途径还包括羟化、烯醇式转化和双键还原等^[29]。刘兆颖研究了喹烯酮在大鼠、鸡、猪中的代谢规律,喹烯酮在猪肝微粒体可代谢产生 25 种代谢物,在鸡肝微粒体中代谢出 23 种,而在大鼠肝微粒体代谢出 27 种。不同种属的主要代谢途径相同,但代谢产物存在种属差异^[3]。李剑勇等^[21]对 5 头猪按照 30 mg/kg 单剂量口服给药,利用高压液相色谱法测出喹烯酮主要以 3-甲基喹噁啉-2-羧酸(MQCA)的形式从尿中排出体外,初步确定在猪体内喹烯酮的残留标识物为 MQCA。在水生生物方面鲜见报道。

4.3 喹赛多代谢途径及标识残留物研究

喹赛多的代谢途径主要包括酰胺键水解和 N→O 基团还原,其次为羟化。喹赛多作用于生物体后,很快分布到各个组织,发生代谢,生成脱一氧喹赛多、脱二氧喹赛多和喹噁啉-2-羧酸(QCA)^[32]。

郭军朋等^[32]对喹赛多及其主要代谢物在猪体内的药代动力学进行研究,灌服单剂量喹赛多(40 mg/(kg·bw))后,喹赛多在猪血浆中的主要代谢物有脱一氧喹赛多、脱二氧喹赛多和喹噁啉-2-羧酸(QCA),并且 QCA 的平均滞留时间最长。黄玲利^[17]在肉鸡体内的残留消除实验中发现喹噁啉-2-羧酸在鸡肝脏中消除最慢,所以将喹噁啉-2-羧酸(QCA)定为喹赛多的残留标示物。

5 新型喹噁啉类药物的毒性机制研究

喹噁啉类药物的代谢途径主要是 N→O 基团的还原,生成脱氧代谢物,而药物毒性的大小与其 N→O 基团的还原程度有关。相关研究证实,含有 N, N 二氧基团的化合物在脱氧的同时会产生羟基自由基和超氧阴离子自由基,他们可以和 DNA、蛋白质结合,引起 DNA 断裂或者蛋白质、线粒体损伤等氧化应激反应。N→O 基团是喹噁啉类药物具有致畸致癌作用的原因之一,脱去氧的速度越快,则诱变性丧失的就越快^[33,34]。

喹噁啉类药动力学和毒理学研究综合性相关分析,喹噁啉类药物在动物体内脱氧速度越快,则其毒性越低。喹噁啉-N1,N4-二氧化物的毒性要比喹噁啉-N-一氧化合物高,完全脱氧的喹噁啉类则没有毒性^[33,36],采用差速离心法制备的大鼠和猪肝微粒体,用液相与离子阱飞行时间质谱联用技术,经 HPLC 法进行定量,测得五种喹噁啉类药物脱一氧生成速率为喹烯酮<卡巴氧<乙酰甲喹<喹乙醇<喹赛多,脱二氧生成速率为喹烯酮<乙酰甲喹<卡巴氧<喹乙醇<喹赛多^[29],并且脱二氧生成速率与体内毒性指标相关性较高,由此可将脱二氧生成速率的高低作为评价此类药物毒性大小的标准^[37]。尚未见在水生生物体内的有关报道。

6 结 语

抗菌药物是养殖生产中应用最广泛的一大类药物,在养殖业中占有重要地位。喹噁啉类作为其中应用较为广泛的一类抗菌促生长剂,其抗感染效果和生长性能改善效果已为广大畜禽养殖业者所公认,但其中部分产品表现出的毒副作用为该类药物的临床应用带来了障碍。现有研究结果显示本药物各品种抗感染促生长效果明显,但毒性大小差异较大。因此,可望通过结构改造筛选出本类中抗菌促生长作用强而毒副作用低的新品种,继续发挥其优良的特性,为养殖业的健康发展增加动力。

药物的药代动力学过程是影响药效及毒性反应的关键因素,是阐明药物作用效果与作用机制的重要依据。新型喹噁啉类药物在水产养殖中虽有应用,但由于理论研究方面仍很欠缺,目前还没有相应的残留限量和休药期规定。因此急需开展此类药物在各类水生生物体内的代谢及残留消除研究,为

合理使用此类药物, 保障水产食品安全提供科学依据。

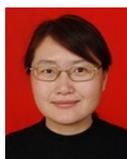
参考文献

- [1] 胡晓芬. 喹噁啉类对鲤应激反应的影响研究[D]. 华中农业大学, 2008.
Hu XF. Effect of quinoxalines on stress response in carp (*Cyprinus carpio* L.) [D]. Huazhong Agricultural University, 2008.
- [2] 何庆华. 喹赛多的皮肤光敏毒性和长期毒性研究[D]. 华中农业大学, 2005.
He QH. Phototoxicity and chronic toxicity of cyadox [D]. Huazhong Agricultural University, 2005.
- [3] 刘兆颖. 喹噁啉类在大鼠、猪和鸡的比较代谢研究[D]. 华中农业大学, 2009.
Liu ZY. Comparative metabolism of quinoxalines in rats swine and chicken [D]. Huazhong Agricultural University, 2009.
- [4] 范盛先, 袁宗辉, 王大菊, 等. 喹赛多体外抑菌试验[J]. 华中农业大学学报, 2000, 19(1): 51-54.
Fan SX, Yuan ZH, Wang DJ, *et al.* Antibacterial activity in vitro of cyadox [J]. *J Huazhong Agr Univ*, 2000, 19(1): 51-54.
- [5] 邱银生. 喹赛多在猪体内的药动学和残留研究[D]. 华中农业大学, 2003.
Qiu YS. Pharmacokinetics and residue depletion of cyadox in swine [D]. Huazhong Agricultural University, 2003.
- [6] 刘桂兰, 夏雪林, 全玉慧, 等. 乙酰甲喹性质、毒性与替代药物[J]. 中国兽药杂志, 2011, 45(8): 46-49.
Liu GL, Xia XL, Tong YH, *et al.* Character, toxin and substitution of mequindox [J]. *Chin J Vet Drug*, 2011, 45(8): 46-49.
- [7] 李秀颖. 乙酰甲喹对青鱼细菌性肠炎病的治疗作用[J]. 吉林水利, 2009, 12(331): 50-51.
Li XY. The action of mequindox for treating bacterial enteritis of hering [J]. *Jilin Water Res*, 2009, 12(331): 50-51.
- [8] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典-兽药使用指南-化学药品卷[M]. 北京: 中国农业出版社, 2005.
Commission of Chinese veterinary pharmacopoeia. Veterinary pharmacopoeia of the people's republic of china [M]. Beijing: China Agriculture Press, 2005.
- [9] 涂宏刚, 戴梦红, 姚敏, 等. 喹噁啉类药物对 V₇₉ 细胞 hgp_{rt} 基因位点的突变效应[J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 335.
Tu HG, Dai MY, Yao M, *et al.* Mutagenic effects of quinoxaliny drugs on hgp_{rt} gene locus in V79 cells [J]. *J Toxicol*, 2007, 21(4): 335.
- [10] 曾英华, 方热军. 喹噁啉的研究及应用概况[J]. 湖南饲料, 2010, (6): 19-20.
Zeng YH, Fang RJ. The research and application of quinoxetone [J]. *Hunan Feed*, 2010, (6): 19-20.
- [11] 李金善, 赵荣材, 王玉春, 等. 饲料添加新药喹噁啉预防鱼病效果的观察[J]. 中兽医医药杂志, 1999, (3): 11-12.
Li JS, Zhao RC, Wang YC, *et al.* Observation on the disease prevention effects of quinoxetone in feed on fish [J]. *J Tradit Chin Vet Med*, 1999, (3): 11-12.
- [12] 李建文, 黄峰, 周艳萍, 等. 喹噁啉对异育银鲫生长的影响及其在体内的代谢[J]. 粮食与饲料工业, 2010, 5: 45-48.
Li JW, Huang F, Zhou YP, *et al.* Effect of quinoxetone on growth of allogynogentic crucian and its metabolism in vivo [J]. *Cereal Feed Ind*, 2010, 5: 45-48.
- [13] 赵海鹏, 浦德永, 余必先, 等. 喹噁啉对南方鲇生长性能的影响[J]. 安徽农学通报, 2009, 15(3): 153-154.
Zhao HP, Pu DY, Yu BX, *et al.* Effect of quinoxetone on growth performance of southern catfish *silurus meridionalis* [J]. *Anhui Agri Sci Bull*, 2009, 15(3): 153-154.
- [14] 赵小平. 鲤鱼饲料中喹噁啉最适添加量试验[J]. 重庆工贸职业技术学院学报, 2011, (3): 33-37.
Zhao XP. Effect of quinoxetone on body composition of carp [J]. *J Chongqing Ind Trade Polytech*, 2011, (3): 33-37.
- [15] 张伟, 彭大鹏, 黄玲利, 等. 喹噁啉遗传毒性的研究[J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 335.
Zhang W, Peng DP, Huang LL, *et al.* The toxicity research of quinoxetone [J]. *J Toxicol*, 2007, 21(4): 335.
- [16] 肖希龙, 陈倩, 靳溪, 等. 喹噁啉类药物遗传毒性和细胞毒性作用机理研究进展[C]. 中国畜牧兽医学学会兽医药理毒理学分会第十次研讨会, 2009.
Xiao XL, Chen Q, Jin X, *et al.* Research progress of genotoxicity and cytotoxicity mechanism of quinoxaline drugs [C]. The 10th Symposium of Veterinary pharmacology and toxicology branch of China Animal Husbandry and Veterinary Association, 2009.
- [17] 黄玲利. 喹赛多在肉鸡的有效性与安全性研究[D]. 华中农业大学, 2005.
Huang LL. Effectiveness and safety studies of cyadox in broilers [D]. Huazhong Agricultural University, 2005.
- [18] 陈杖榴. 兽医药理学[M]. 北京: 中国农业出版社, 2002.
Chen ZL. Veterinary pharmacology [M]. Beijing: China Agriculture Press, 2002.
- [19] 张嘉慧, 刘雅红. 乙酰甲喹的检测方法及其在鸡体内的消除规律[C]. 中国畜牧兽医药理毒理学分会第九次学术讨论会, 2006.
Zhang JH, Liu YH. The detection method of mequindox and the elimination of mequindox residue in chickens [C]. The 9th Symposium of Veterinary Pharmacology and Toxicology Branch of China Animal Husbandry and Veterinary Association, 2006.
- [20] 李剑勇, 李金善, 徐忠赞, 等. 喹噁啉在猪、鸡体内的药代动力学研究[J]. 畜牧兽医学报, 2002, 34(1): 94-97.
Li JY, Li JS, Xu ZZ, *et al.* Studies on the pharmacokinetics of quinoxetone in pigs and chickens [J]. *Acta Vet Zootech Sin*, 2002, 34(1): 94-97.
- [21] 李剑勇, 周绪正, 张继瑜, 等. 喹噁啉在猪体内的代谢物研究[J]. 动物医学进展, 2005, 26(9): 77-79.
Li JY, Zhou XZ, Zhang JY, *et al.* The metabolites of quinoxetone in pigs [J]. *Prog Vet Med*, 2005, 26(9): 77-79.
- [22] 李剑勇, 李金善, 赵荣材, 等. 喹噁啉在鸡食用组织中的残留研究[J]. 动物医学进展, 2008, 29(4): 34-37.

- Li JY, Li JS, Zhao RC, *et al.* Study on residues of quinocetone in edible chicken tissues [J]. *Prog Vet Med*, 2008, 29(4): 34–37.
- [23] 李剑勇, 李金善, 徐忠赞, 等. 喹烯酮在猪组织中的残留研究[J]. *动物医学进展*, 2004, 25(4): 117–120.
- Li JY, Li JS, Xu ZZ, *et al.* The determination and residues of quinocetone in swines [J]. *Prog Vet Med*, 2004, 25(4): 117–120.
- [24] 刘永涛, 郭东方, 杨莉, 等. 喹烯酮在建鲤和斑点叉尾鲴体内的残留消除规律研究[J]. *水生态学杂志*, 2009, 2(5): 95–98.
- Liu YT, Guo DF, Yang L, *et al.* Study on residues of quinocetone in jian carp (*Cyprinus carpio* var. jian) and channel catfish (*Ictalurus punctatus*) [J]. *J Hydrogeol*, 2009, 2(5): 95–98.
- [25] 李佳蔚. 喹烯酮检测方法及其在大菱鲂体内代谢研究[D]. 西北农林科技大学, 2011.
- Li JW. Determination of quinocetone and in scophthahuns maximus metabolism [D]. Northwest Agriculture and Forestry University, 2011.
- [26] 陈孝萱, 袁宗辉, 范盛先, 等. 喹赛多对鲤、银鲫生长的影响[J]. *水利渔业*, 2004, 24(3): 52–54.
- Chen XX, Yuan ZH, Fan SX, *et al.* Effects of cyadox on the growth of carp, silver crucian carp [J]. *Reserv Fish*, 2004, 24(3): 52–54.
- [27] 陈孝萱, 吴志新, 袁军法, 等. 喹赛多对鲢、鳙、草鱼胚胎发育的影响[J]. *水利渔业*, 2003, 23(2): 9–10.
- Chen XX, Wu ZX, Yuan JF, *et al.* Effects of cyadox on the embryonic development of silver carp, bighead carp, grass carp [J]. *Reserv Fish*, 2003, 23(2): 9–10.
- [28] Liu ZY, Huang LL, Chen DM, *et al.* Application of electrospray ionization hybrid ion trap/time-of-flight mass spectrometry in the rapid characterization of quinocetone metabolites formed *in vitro* [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 396(3): 1259–1271.
- [29] 张华海. 喹噁啉类在大鼠和猪肝微粒体中脱氧速率与肝细胞中毒性研究[D]. 华中农业大学, 2010.
- Zhang HH. The desoxy-rate of quinoxalines in rat and pig liver microsomes and toxicity of quinoxalines in rat and pig [D]. Huazhong Agricultural University, 2010.
- [30] 尹伏军. 氚标乙酰甲喹的合成及其在动物体内的处置研究[D]. 华中农业大学, 2010.
- Jin FJ. The synthesis of tritium labeled mequindox and its disposition in animals [D]. Huazhong Agricultural University, 2008.
- [31] Liu ZY, Huang LL, Chen DM, *et al.* Metabolism of mequindox in liver microsomes of rats, chicken and pigs [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2010, 24: 909–918.
- [32] 郭军朋, 张展, 远立国, 等. 喹赛多及其主要代谢物在猪体内的药代动力学研究[J]. *中国畜牧兽医*, 2011, 38(09): 228–230.
- Guo JP, Zhang Z, Yuan LG, *et al.* Pharmacokinetics of cyadox and its mainly metabolites in swine [J]. *Chin Anim Husb Vety Med*, 2011, 38(09): 228–230.
- [33] Beutin L, Preller E, Kowalski B. Mutagenicity of quinoxalin, its metabolites, and two substituted quinoxaline-di-N-oxides [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1981, 20(3): 336–343.
- [34] Novavek L, Semenkova L, Holik M. Deoxidation of quinoxaline-1,4-dioxide derivative in the presence of amino acids [J]. *Cesk Farm*, 1986, 35(4): 145–150.
- [35] Chen Q, Tang S, Jin X, *et al.* Investigation of the genotoxicity of quinocetone, carbadox and olaquinox in vitro using Vero cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(2): 328–334.
- [36] Liu ZY, Huang LL, Dai MH, *et al.* Metabolism of cyadox in rat, chicken and pig liver microsomes and identification of metabolites by accurate mass measurements using electrospray ionization hybrid ion trap/time-of-flight mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009, 23(13): 2026–2034.
- [37] 吴玉杰. 喹噁啉类定量分析方法及脱氧速率研究[D]. 华中农业大学, 2007.
- Wu YJ. Studies on quantification analysis methods and deoxidation rates [D]. Huazhong Agricultural University, 2007.

(责任编辑: 张宏梁)

作者简介



张秀珍, 研究员, 主要研究方向为水产品质量安全检测与标准化。

E-mail: zxz0535501@126.com