

阿维菌素对水生动物的毒性效应及残留检测 研究进展

许玉艳¹, 刘巧荣*, 付晓苹, 李强, 孟娣, 宋恽*

(中国水产科学研究院质量与标准研究中心, 北京 100141)

摘要: 阿维菌素类药物(avermectins, AVMs)是一组大环内酯类化合物, 因具有广谱、高效等特点而被广泛应用于农牧业中。阿维菌素(abamectin, ABM)是该类药物中最为常用的药物之一, 近年来多被用于水产养殖中。然而 ABM 对水生动物的毒性较大, 如若使用不当, 会对水生生物及渔业生态环境造成不利影响。本文综述了 ABM 对水生动物的毒性作用, 以及在水生动物中的富集代谢、检测方法与最大残留限量(MRL)等, 建议进一步加强 ABM 对水生动物的毒性机制研究, 并结合 ABM 在环境的降解规律, 探讨 ABM 及其降解产物对水生动物的影响, 为在水产养殖中合理使用该种药物和深入开展相关研究提供参考。

关键词: 阿维菌素; 水生动物; 毒性效应; 残留检测

Toxicity effects of abamectin to aquatic animals and its residue detection methods

XU Yu-Yan¹, LIU Qiao-Rong*, FU Xiao-Ping, LI Qiang, MENG Di, SONG Yi*

(Quality and Standard Research Center, Chinese Academy of Fishery Sciences, Beijing 100141, China)

ABSTRACT: Avermectins (AVMs) are macrocyclic lactones with broad spectrum and high activity, which are applied worldwide in agriculture and animal husbandry. Abamectin (ABM) is one of the most common active compounds, and has been widely used in aquaculture. However, ABM is toxic to aquatic animals, and can pose a risk to the aquatic environment especially when used irrationally in aquaculture. In this article, the research progress of toxicity effects of ABM to aquatic animals was reviewed, including the toxicity, the metabolic enrichment, the detection techniques and the maximum residue limit (MRL), etc. On this basis, it suggested that the toxic mechanism of abamectin to aquatic animals should be further investigated, and the effects of its metabolites combining with abamectin fate in environment should be paid more attention in further. It was expected to provide references for reasonable utilization of ABM in aquaculture and developing further related researches in future.

KEY WORDS: abamectin; aquatic animal; toxicity effect; residue detection

基金项目: 2014 年国家水产品质量安全风险评估项目(GJFP2014009)、现代农业产业技术体系建设专项项目(CARS-49)

Fund: Supported by National Project of Risk Assessment on the Aquatic Product Quality in 2014 (GJFP2014009) and Special Funds of Modern Agricultural Industry Technology System(CARS-49)

*通讯作者: 刘巧荣, 研究员, 主要研究方向为水产品质量认证与风险评估。E-mail: 670896862@qq.com;

宋恽, 研究员, 主要研究方向为水产品质量安全管理。E-mail: songyi@cafs.ac.cn

*Corresponding author: LIU Qiao-Rong, Professor, Chinese Academy of Fishery Sciences, No.150, Qingta Road, Fengtai district, Beijing 100141, China. E-mail: 670896862@qq.com

SONG Yi, Professor, Chinese Academy of Fishery Sciences, No.150, Qingta Road, Fengtai district, Beijing 100141, China.

E-mail: songyi@cafs.ac.cn

1 引言

阿维菌素类药物(avermectins, AVMs),是由链霉菌(*Streptomyces avermitilis*)产生的一组大环内酯抗生素类化合物,包含有结构相似的8种天然成分, A_{1a}、A_{2a}、B_{1a}和B_{2a}为4个大量组分, 占总含量80%以上; A_{1b}、A_{2b}、B_{1b}及B_{2b}为4个少量组分, 占总含量20%以下; 其中, 最具活性作用的是 avermectin B₁。目前商品化的 AVMs 包括阿维菌素(abamectin, ABM)、伊维菌素(ivermectin, IVM)、多拉菌素(doramectin, DOP)、埃玛菌素(emamectin, EMA)、伊普菌素(又名乙酰基阿维菌素, eprinomectin, EP)、莫西菌素(moxidectin, MOX)、甲氨基阿维菌素苯甲酸盐(emamectin benzoate, MAAV)、塞拉菌素(selamectin, SEL)等。其中, ABM 和 IVM 是最早开发、最为常用的药物。

ABM 是 B_{1a}(80%)和 B_{1b}(20%)的混合物, 具有高脂溶性、低水溶性和对人畜低毒等特点, 在世界范围内被广泛用作农业杀虫剂、杀螨剂和兽用杀寄生虫药物^[1]。近年来发现, 在水产养殖中, ABM 不仅可杀灭寄生于青鱼、草鱼、鲤、鲫等鱼鳃和体表的寄生虫, 如中华鳋、锚头鳋、车轮虫、鱼虱等, 而且可以驱杀寄生于虾蟹鳃、附肢和甲壳上的固着类纤毛虫, 对养殖水体中的敌害如松藻虫、水斧蚁、水蜈蚣和蚂蟥等也有驱除和杀灭作用^[2,3]。ABM 已被广泛应用于水产养殖中^[2-4]。然而有研究发现, ABM 对水生动物毒性较大, 由于 ABM 为脂溶性药物, 不论以何种途径给药, 均能很好地被吸收, 可广泛分布于全身组织, 体内持续时间长, 消除缓慢^[4]。因此 ABM 对水生动物的毒性效应受到广泛关注。

ABM 在水中的溶解度较低, 为 7.8 μg/L, 在自然光照下半衰期为 1~2 d。ABM 及其降解产物易于被有机物质、沉积物颗粒和土壤等吸收, 并紧密结合^[5,6]。有研究表明, 在自然有氧或无氧条件下, 水体/沉积物系统内水中的 ABM 主要通过吸收而消散, 降为初始浓度一半的时间(DT₅₀)为 2.4 d 或 6.4 d; 而在自然有氧或无氧条件下, 在水体/沉积物整个系统中的 ABM 浓度降为初始浓度一半的时间(DT₅₀)分别为 87~91 d 和 230~312 d^[7]。Tişler 等^[6]指出尽管水体中的 ABM 浓度较小, 但需注意 ABM 在很低浓度下即可对某些敏感水生动物造成毒性作用。本文将 ABM 对水生动物的毒性作用、在水生动物中的富集代谢、残留检测与最大残留限量(MRL)等进行综述分析, 以期在水产养殖中合理使用该种药物和深入开展相关研究提供参考。

2 ABM 对水生动物的毒性效应

2.1 急性毒性作用

ABM 对水生动物的毒性作用研究主要集中于急性毒

性作用。如表 1 所示, ABM 对水生动物的毒性较高, 96 h 半致死浓度(LC₅₀)一般是在 μg/L 级别。根据农药对鱼类毒性的分级标准(96 h LC₅₀ 0.1 mg/L, 剧毒; 0.1 mg/L < 96 h LC₅₀ 1.0 mg/L, 高毒; 1.0 mg/L < 96 h LC₅₀ 10.0 mg/L, 中毒; 96 h LC₅₀ > 10.0 mg/L, 低毒)^[8], ABM 对水生动物以高毒或剧毒程度居多。而且, ABM 对不同种类的水生动物的毒性作用不同。虾和蚌对 ABM 的敏感性要高于鱼类, 在无脊椎动物中, 拟糠虾(*Mysidopsis bahia*)相对最敏感, 其 96 h LC₅₀ 为 0.020 μg/L; 在鱼类中, 虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)表现为最敏感, 其 96 h LC₅₀ 为 3.6 μg/L(表 1)。

ABM 对水生动物的急性毒性作用还与药物的稳定性^[6]、暴露方式^[7]、受试动物年龄^[7]和体长大小^[21]等有关。在一项关于 ABM 对斑马鱼的急性毒性实验研究中, 发现在静态法实验中, 几小时后水体中的 ABM 浓度下降 20%~29%, 96 h 后水体中 ABM 浓度平均降低 85%, 从而在实验后期部分受试斑马鱼变得重新活跃; 半静态法实验得到 ABM 对斑马鱼的 96 h LC₅₀ 为 55.1 μg/L, 根据 EU 危害物质分类原则(EC2001)确定 ABM 对斑马鱼的毒性较大^[6]。在另一项 ABM 对拟糠虾(*Mysidopsis bahia*)的急性毒性实验中, 采用 EPA(1970)推荐的毒性测试方法, 静态法实验得到 ABM 对拟糠虾的 96 h LC₅₀ 为 0.21 μg/L, 而流水式实验得到的 96 h LC₅₀ 为 0.02 μg/L^[7]。另外, 对 1~21 d 龄的拟糠虾进行 ABM 急性毒性实验, 发现随着受试动物年龄的增加, 96 h LC₅₀ 提高。

2.2 其他毒性

ABM 对水生动物具有一定的神经、发育和生殖毒性。Raftery 等^[1]发现 ABM 可逆地抑制斑马鱼早期胚胎的自发运动, 认为 ABM 与斑马鱼胚胎中氯离子通道门控配体可逆地结合, 抑制神经传递, 但并不影响运动神经元的生长。阮记明^[22]研究发现 ABM 能渗透血脑屏障进入异育银鲫大脑, RT-PCR 和荧光定量 PCR 实验证实 γ-氨基丁酸(GABA)A 受体的 β₂ 亚基(ARβ₂)及与 GABA 合成代谢相关的谷氨酸脱羧酶(GAD)和 GBGA 转氨酶(GABA-T)在异育银鲫中枢神经系统和外周神经组织(肝脏、肾脏、心脏、肠道、鳃、肌肉及鳍条)中均有表达, 且主要在大脑组织中表达; 并发现同一组织的不同发育阶段, ARβ_{2a} 和 ARβ_{2b} 2 个亚基 mRNA 的表达发生变化, 说明 ABM 除对异育银鲫具有神经毒性外, 可能还具有一定的发育毒性。另有研究认为, ABM 能够影响罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)脂质和钙的代谢, 干扰内分泌激素水平, 对鱼的生长发育具有不利影响^[23]。此外, 马晓燕等^[14]发现, 将鲤暴露于 3.2~5.6 μg/L ABM, 鲤血清雌二醇水平显著低于空白对照组, 且长期暴露导致血清雌二醇质量分数发生显著变化的雄性鲤会出现一定程度的生殖缺陷, 认为 ABM 对鱼类可能具有潜在的生殖毒性。

2.3 毒性作用机制探析

ABM 是一种 GABA 激动剂, 能促进 GABA 的释放, 增强 GABA 与 GABA 受体的结合, 使谷氨酸门控氯离子通道或 GABA 门控氯离子通道开放, 大量氯离子进入膜内, 形成神经膜电位超极化, 产生抑制性突触后电位, 阻断神经信号的传递, 最终引起虫体死亡^[1,24]。美国国立生物技术信息中心(NCBI)网站上公布了罗非鱼、虹鳟、斑马鱼、斑马马宫丽鱼、鲷、青鳉、红鳍东方鲀、鲈、斑点雀鲷及异育

银鲫等水生动物的 GABA 受体基因序列^[25], 这说明 GABA 受体广泛存在于鱼体中。ABM 用药后, 异育银鲫体内 GABA_A 受体表达量呈下降趋势; 异育银鲫体内 GABA 的合成及代谢均是减缓的, 但对机体内 GABA 含量的变化难以判断^[22]。目前关于 ABM 对鱼的毒性作用机制研究还较少, 而对虾、贝等其他水生动物的作用机制研究尚未见报道, 因此在水生动物中, 无脊椎动物和软体动物(虾和蚌)对 ABM 的敏感性要高于脊椎动物(鱼类)(表 1)的内在机制尚需进一步探讨。

表 1 ABM 对水生动物的急性毒性作用
Table 1 Acute toxicity of ABM to aquatic animals

种类	药物名称	暴露方法	96 h LC ₅₀ /(μg/L)	参考文献
淡水鱼				
虹鳟 <i>Oncorhynchus mykiss</i>	—	静态法	3.6	ECHA ^[7]
斑马鱼 <i>Danio rerio</i>	阿维菌素原药(纯度为 95%)	半静态法	55.1	Tişler 等 ^[6]
斑马鱼 <i>Brachydanio rerio</i>	阿维菌素原药(纯度为 99%)	半静态法	66.3	赵于丁等 ^[9]
斑马鱼 <i>Brachydanio rerio</i>	1.8%阿维菌素乳油	半静态法	11.83	许迪等 ^[10]
黑头软口鲮 <i>Pimephales promelas</i>	—	流水式	14.7	ECHA ^[7]
银鲫 <i>Carassius auratus gibelio</i>	阿维菌素原药(纯度为 98.1%)	半静态法	60.0	王锡珍等 ^[11]
银鲫鱼苗 <i>Carassius auratus gibelio</i>	阿维菌素原药(纯度为 98.1%)	半静态法	18	王锡珍等 ^[11]
鲢鱼苗 <i>Hypophthal michthys molitrix</i> ,	阿维菌素原药(纯度为 98.1%)	半静态法	20	王锡珍等 ^[11]
胭脂鱼 <i>Myxocyprinus asiaticus</i> (Bleeker)	阿维菌素(质量分数 1%, 水产用)	静态法	21.80	万全等 ^[12]
草鱼 <i>Ctenopharyngodonidllu</i>	阿维菌素原药	静态法	100	李常健等 ^[13]
鲤 <i>Cyprinus carpio</i>	—	流水式	42	ECHA ^[7]
鲤 <i>Cyprinus carpio</i>	阿维菌素原药(纯度 > 98%)	半静态法	33.50	马晓燕等 ^[14]
黄河鲤 <i>Cyprinus carpio</i>	阿维菌素(纯度为 99.5%)	半静态法	6.97	徐文彦等 ^[15]
锦鲤 <i>Cyprinus carpio</i>	阿维菌素原药(纯度 99%)	半静态法	109.9	严海娟等 ^[16]
斑点叉尾鮰 <i>Ictalurus punctatus</i>	—	静态法	24	ECHA ^[7]
斑点叉尾鮰 <i>Ictalurus punetaus</i>	阿维菌素原药(纯度为 99.5%)	静态法	9.869	简贺君等 ^[17]
黑尾近红鲌 <i>Ancherythroculter nigrocauda</i>	0.5%阿维菌素溶液(水产用)	静态法	28	徐先栋等 ^[18]
食蚊鱼 <i>Gambusia affinis</i>	阿维菌素原药(纯度为 98.1%)	半静态法	80	王锡珍等 ^[11]
海水鱼				
杂色鲷 <i>Cyprinodon variegatus</i>	—	静态法	15	ECHA ^[7]
其他水生动物				
拟糠虾 <i>Mysidopsis bahia</i>	—	静态法	0.21	ECHA ^[7]
拟糠虾 <i>Mysidopsis bahia</i>	—	流水式	0.020	ECHA ^[7]
桃红对虾 <i>Penaeus duorarum</i>	—	静态法	1.6	ECHA ^[7]
日本沼虾 <i>Macrobrachium nipponensis</i>	阿维菌素原药(纯度为 95.5%)	半静态法	53.3	尹敬敬等 ^[19]
青虾 <i>Macrobrachium nipponense</i>	阿维菌素原药(纯度为 98.1%)	半静态法	520	王锡珍等 ^[11]
三角帆蚌 <i>Hyriopsis cumingii</i>	0.5%阿维菌素液体	半静态法	4.44	许式见等 ^[20]
幼蟹 <i>Eriocheir sinensis</i>	阿维菌素原药(纯度为 98.1%)	半静态法	250	王锡珍等 ^[11]

注: —表示未标注。

3 ABM 在水生动物中的富集与代谢规律

ABM 在水生动物中的富集与代谢研究还较少。Vandenheuveel 等^[26]研究发现大鳍鳞鲷太阳鱼的肌肉和内脏对 ABM 的生物富集系数(BCF)分别为 28 和 84, 说明 ABM 可能不易在水生动物体内富集。邢丽红等^[27]研究了鲈在质量浓度为 0.5 $\mu\text{g/L}$ 的 ABM 海水中持续药浴 20 d, 发现鲈对 ABM 的蓄积浓度不高。ABM 在血液中的富集浓度高于肌肉^[27,28], 可能与其脂溶性强有关。ABM 通过鳃、肠道、皮肤等渠道快速地进入体内并在血液中与血浆蛋白等相结合, 而结合态的药物不能进入组织中与药物作用靶点结合, 且保留期较长^[4]。

ABM 可以在水生动物体内产生一定的富集, 富集程度可能与生物种类、给药途径与方式、药物浓度、温度及其他环境条件等因素有关。与口灌给药和肌注给药相比, 药浴给药既能保证药物的较快吸收(2~3 d 达峰), 又能使药浓度较长时间地维持在高浓度水平, 有利于增强鱼类对寄生虫类疾病的持久抵抗力, 提高疗效^[4]。而且, 药浴方式同样影响 ABM 在水生动物体内的蓄积和消除。张卫卫等^[4]模拟养殖生产中给药方式, 研究 ABM 在异育银鲫体内的蓄积和消除规律, 建议采用低剂量多次给药的用药方式, 减少 ABM 在鱼类肌肉可食组织中的蓄积, 同时减少药物中毒。

此外, 由于 ABM 具有高脂溶性, 其在水生动物中的代谢和消除过程相对较为缓慢。钱卓真等^[2]报道鲈停止给药后, ABM 含量逐渐下降直到第 528 h 降至检测限以下。秦改晓等^[29]以 0.1 mg/kg ABM 的剂量单次口灌给药于 200.0 g 草鱼, 肌肉中的 ABM 含量在给药后第 14 d 降至 0.6 $\mu\text{g/kg}$ 。陈静^[28]以单次泼洒给药于平均体重为 45 g 鲫, 鲫肌肉中 ABM 吸收较快, 消除较为缓慢, 建议休药期为 19 d。

4 水产品中 ABM 残留量的检测方法

水产品中 AVMs 残留量的检测方法主要有液相 - 紫外检测法(HPLC-UV)、液相 - 荧光检测法(HPLC-FLD)和液质联用法(LC-MS/MS)等。目前, 国标中给出的水产品中 ABM 和 IVM 的残留检测方法为 HPLC-FLD 法, 其检测限为 2 $\mu\text{g/kg}$, 定量限为 4 $\mu\text{g/kg}$ ^[30]。

在 HPLC-UV 检测中, 有许多内源性物质(如维生素、脂类、核酸、皮质激素等)在 ABM 吸收波长($\lambda = 245 \text{ nm}$)附近也呈现紫外吸收特征, 易产生干扰, 且 ABM 在生物体内的最小有效浓度很低, 因此 HPLC-UV 法多用于制剂中阿维菌素类药物的检测^[31]。

HPLC-FLD 法操作简单、检测限低, 是目前使用最广泛的阿维菌素类药物残留的检测方法。ABM 本身没有对称共扼结构, 只有经荧光衍生化后, 才能用荧光检测器检测, 由此选择适宜的荧光衍生化试剂、反应条件及净化条件都非常重要。近几年应用 HPLC-FLD 法检测水产品中 ABM

残留量的实例见表 2。总的来说, HPLC-FLD 法的样品前处理过程要求严格, 但方法稳定, 精确度高, 特异性强。

在液质联用法(LC-MS/MS)中, 常采用的接口或离子化方式有大气压化学电离(APCI)、电喷雾离子化(ESI)和热喷雾离子化(TSI), 因此液质联用法对仪器设备和技术要求高, 但该方法检测 AVMs, 灵敏度高, 检测限低, 且可以选择性地将分子量、分子结构等非常接近的物质分离开来, 并进行定性和定量。因此, LC-MS/MS 法是检测 AVMs 的一种理想的分析方法。

在检测水产品中的 ABM 残留时, 采用 HPLC-FLD 法和 LC-MS/MS 法检测的检测限一般均为 $\mu\text{g/kg}$ 级别, 但 LC-MS/MS 法更加快速、简便, 且可同时检测复杂基质中的多种残留, 因此有可能成为 AVMs 多组分残留确证检测的最佳方法。但也有学者预言, AVMs 药物残留分析技术的发展趋势为免疫分析技术与仪器分析技术的联用, 以便在一个样本分析中尽可能获得更多的药物残留信息^[32]。

5 ABM 在水生动物中的最大残留限量(MRL)

ABM 对哺乳动物的繁殖能力具有潜在毒性作用^[38], 按世界卫生组织(WHO)五级分级标准, ABM 属高毒化合物^[39], 因此欧盟、美国、日本和中国等国家和地区均制定了 ABM 在农产品或畜禽肉中的最高残留限量(MRL)。但 ABM 在水生动物中的 MRL, 目前仅见日本肯定列表中有明确规定: 水产品中 ABM 的 MRL 为 0.005 mg/kg, 残留定义为 avermectin B_{1a}、avermectin B_{1b} 以及 8,9-Z-avermectin B_{1a} 的总量^[40]。

MRL 的制定一般是由联合国粮农组织(FAO)和世界卫生组织(WHO)制定的每日允许最大摄入量(ADI)推导而来。FAO/WHO 农药残留联席会议(JMPR)曾多次对 ABM 作为农药的安全性进行评估, 并基于老鼠的生殖毒性实验确立的无可见不良作用剂量水平(NOEL, 0.12 mg/kg bw-d), 建立了每日允许最大摄入量(ADI, 0~0.002 mg/kg bw), 同时制定了牛肝脏和牛脂肪中的 MRL 为 0.1 mg/kg, 牛肾脏中为 0.05 mg/kg^[41]。FAO/WHO 食品添加剂联合专家委员会(JECFA)在 1995 和 2000 年对 ABM 作为兽药的安全性进行评估, 并分别给出了 MRL(表 3)。但值得注意的是, 在数值上, JMPR 制定的 MRLs 与 JECFA 制定的 MRLs 是一致的, 但两者关于残留的定义却不同。ABM 被用作兽药时, 动物组织中不存在 8,9-Z-avermectin B_{1a} 同分异构体(ABM 在植物中的光降解产物), 牛肝脏和脂肪中的主要残留物是 avermectin B_{1a}(用药 7 d 后约占总残留量的 50%), Avermectin B_{1b} 量较少(用药 7d 后约占总残留的 5%)^[42]。因此, JECFA 认为 avermectin B_{1a} 是 ABM 在动物中的代谢残留标志物, 若需要将 ABM 的其他可能残留物纳入其残留的定义, 还需进一步的评论。另外, 食品法典委员会(CAC)、欧洲食品安全总局(EFSA)和中国在制定 ABM 在动物源食品中的 MRL 也均明确残留定义为 ABM B_{1a}(见表 3)。

表 2 水生动物中 ABM 残留量的常用检测方法
Table 2 Common methods used for detecting ABM residue in aquatic animals

检测方法	目标分析物	样品处理方法	检出限(LOD)/(μg/kg)	回收率	参考文献
	鲫鱼肌肉中 ABM、IVM、MOX、DOR 和 EP 的残留量	经异辛烷提取、正己烷溶解、乙腈进行反萃取净化后, 用 N-甲基咪唑和三氟乙酸酐进行衍生, 再经 ODS-3 柱分离, HPLC-FLD 法测定。	1.0 μg/kg	78.9%~106%	徐英江等 ^[33]
液相色谱-荧光检测方法 (HPLC-FLD)	大黄鱼肌肉、肝、鳃和血液等 4 种组织中 ABM 残留量	用乙腈提取, 正己烷脱脂, 经碱性氧化铝固相萃取(SPE)柱过滤, 1-甲基咪唑和三氟乙酸酐的乙腈溶液在室温下避光衍生化, 再经甲醇水解, HPLC-FLD 法测定。	肌肉: 0.5 μg/kg, 其他组织: 1.0 μg/kg	52.4%~87.1%	周齐家等 ^[34]
	鲈组织中 ABM、IVM 的残留量	经乙腈提取, 碱性氧化铝 SPE 柱净化, N-甲基咪唑和三氟乙酸酐的乙腈溶液衍生, HPLC-FLD 法测定。	ABM: 0.1 μg/kg, IVM: 0.2 μg/kg	78.8%~88.0%	邢丽红等 ^[35]
液相色谱 - 质谱检测方法 (HPLC-MS-MS)	同时检测鳗鱼肉中的 ABM、IVM、EMA、DOP 和 EP 的残留量	采用乙腈抽提、C ₁₈ 固相萃取, 液相色谱-大气压化学源-串联质谱法 (LC-APCI-MS/MS)测定。	10 μg/kg	80%~110%	Noppe 等 ^[36]
	同时测定鲑鱼肉中 ABM、IVM、EMA 和 DOR 的残留量	样品经乙腈(含 0.1%乙酸)提取、氧化铝萃取后, HPLC-MS/MS 测定。	ABM: 0.50 μg/kg, 其他: 0.05~1.00 μg/kg	80%~95%	Hernando 等 ^[37]
	异育银鲫肌肉中 ABM 的含量	采用乙腈和水进行提取, 结合 QuEChERS 和低温冷冻净化法, UPLC-MS/MS 法检测。	0.20 μg/kg	85%~120%	张卫卫等 ^[4]

表 3 世界组织和部分国家制定的 ABM 在动物性食品中的最大残留限量(MRL)及残留定义
Table 3 MRLs and the residue definitions of ABM in animal foods currently recommended by world organizations and some countries

项目	JMPR(1997) ^[41]	JECFA (1996) ^[42]	食品法典委员会(2014) ^[43]	欧盟(2014) ^[44]	日本(2012) ^[45]	中国(2002) ^[46]
最大残留限量 MRL(mg/kg)						
牛肉	—	—	—	0.006	0.01	—
牛肝脏	0.1	0.1	0.1	0.020	0.1	0.1
牛肾脏	0.05	0.05	0.05	0.006	0.05	0.05
牛脂肪	0.1	0.1	0.1	0.010	0.1	0.1
牛奶	—	—	—	—	—	—
羊肉	—	—	—	0.020	—	0.025
羊肝脏	—	—	—	0.025	—	0.025
羊肾脏	—	—	—	0.020	—	0.02
羊脂肪	—	—	—	0.050	—	0.05
羊奶	—	—	—	—	—	—
残留定义	AVM B _{1a} , B _{1b} 和 8,9-Z-AVM B _{1a} , B _{1b}	AVM B _{1a}	AVM B _{1a}	AVM B _{1a}	AVM B _{1a} , AVM B _{1b} 和 8,9-Z-avermectin B _{1a}	AVM B _{1a}

注: —表示无。

由上可见, ABM 在水产养殖中具有广泛应用, 而且在水生动物中有一定的富集性, 因此有必要尽快制定水产品中 ABM 的 MRL。而且, 在开展 ABM 在水生动物中 MRL 研究时, 需首先确定其在水生动物中的代谢残留标志物, 并明确其残留物的定义。

6 小结与展望

ABM 进入动物体内后绝大部分仍以原型药的形式排出体外^[47]。因此, 在水产养殖中, 无论是采用药浴还是肌肉注射、口灌, ABM 最终均能进入水体中, 并快速扩散至整个水环境, 对水生动植物、水体及底泥中的各种微生物产生作用, 进而影响整个水生态系统的稳定性。ABM 在水体中有多种降解途径, 水体表层中的 ABM 在光照条件快速分解, 水体中的 ABM 可以被水生动植物吸收或吸附。但由于 ABM 在水中溶解度小, 对土壤沉积物的吸附能力强, 所以 ABM 在水环境中的主要归宿是沉积物^[4]。有研究表明, ABM 降解产物 8a-hydroxy-ivermectin(土壤中的主要降解产物之一)和 hydroxy-ivermectin(水光解产物)对水生生物的毒性很大^[48]。因此, 结合 ABM 在环境的降解规律, 探讨 ABM 及其降解产物对水生动物的影响是今后值得关注的研究方向。另外, 继续开展 ABM 对水生动物的毒性机制及其在水产品中的检测技术与代谢残留研究, 为在水产养殖中合理使用该种药物以及制定其在水产品中的 MRL 提供技术支持和理论依据, 也是当前亟需开展的研究课题。

参考文献

- [1] Raftery TD, Volz DC. Abamectin induces rapid and reversible hypoaactivity within early zebrafish embryo [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2015, 49: 10–18.
- [2] 钱卓真, 吴成业, 刘智禹, 等. 阿维菌素在鲈鱼肌肉组织中的残留与消除规律[J]. *南方水产科学*, 2013, 9(6): 52–57.
Qian ZZ, Wu CY, Liu ZY, *et al.* Accumulation and elimination of avermectin in perch (*Lateolabrax japonicus*) muscle [J]. *South China Fish Sci*, 2013, 9(6): 52–57.
- [3] 陈进军, 房文红, 王松刚. 阿维菌素对水生动物安全性及其对寄生虫驱杀作用[J]. *科学养鱼*, 2015, 31(2): 90.
Chen JJ, Fang WH, Wang SG. Safety of abamectin to aquatic animals and its insecticidal activity to parasite [J]. *Sci Fish Farm*, 2015, 31 (2): 90.
- [4] 张卫卫. 阿维菌素在养殖水环境中的归趋研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2014.
Zhang WW. Fate of avermectin in aquaculture environment [D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2014.
- [5] Gruber VF, Halley BA, Hwang SC, *et al.* Mobility of avermectin B1a in soil [J]. *J Agric Food Chem*, 1990, 38(3): 886–890.
- [6] Tišler T, Eržen NK. Abamectin in the aquatic environment [J]. *Ecotoxicology*, 2006, 15: 495–502.
- [7] European Chemicals Agency. Background document to the opinion of the committee for risk assessment on a proposal for harmonised classification and labelling of abamectin [R]. Helsinki: ECHA, 2010.
- [8] 蔡道基, 杨佩芝, 龚瑞忠, 等. 化学农药环境安全评价试验准则[M]. 北京: 国家环境保护局, 1989.
Cai DJ, Yang PZ, Gong RZ, *et al.* Guidelines on environmental safety assessment for chemical pesticides [M]. Beijing: Ministry of Environmental Protection of the People Republic of China, 1989.
- [9] 赵于丁, 王冬兰, 来有鹏, 等. 一些常用农药对斑马鱼的毒性与安全评价[J]. *农药科学与管理*, 2008, 29(8): 25–29.
Zhao YD, Wang DL, Lai YP, *et al.* Toxicity of Some Pesticides to *Brachydanio rerio* and safety valuation [J]. *Pestic Sci Admin*, 2008, 29(8): 25–29.
- [10] 许迪, 潘竟林, 刘万强, 等. 多杀菌素、阿维菌素乳油和高效氯氰菊酯 3 种农药对环境生物的安全性评价[J]. *生态毒理学报*, 2013, 8(6): 897–902.
Xu D, Pan JL, Liu WQ, *et al.* Safety evaluation of spinosad SC, abamectin EC and beta-cypermethrin EW pesticides to environmental organisms [J]. *Asian J Ecotoxicol*, 2013, 8(6): 897–902.
- [11] 王锡珍, 陆宏达. 阿维菌素对几种淡水水生动物的急性毒性作用[J]. *环境与健康杂志*, 2009, 26(7): 593–597.
Wang XZ, Lu HD. Acute toxic effect of abamectin on fresh-water aquatic animals [J]. *J Environ Health*, 2009, 26(7): 593–597.
- [12] 万全, 张家男. 3 种渔药对胭脂鱼幼鱼的急性毒性试验[J]. *安徽农业科学*, 2010, 38(32): 18227–18228, 18232.
Wan Q, Zhang JN. Acute toxicity test of three drugs to *Myxocyprinus asiaticus* juvenile [J]. *J Anhui Agric Sci*, 2010, 38(32): 18227–18228, 18232.
- [13] 李常健, 骆鹰, 杨锦兀, 等. 阿维菌素·毒死蜱对草鱼的毒性效应研究[J]. *安徽农业科学*, 2011, 39(6): 3365–3367.
LI CJ, LUO Y, YANG JW, *et al.* Study on the toxicity effect of abamectin and chlorpyrifos on grass carp (*Ctenopharyngodon idyllus*) [J]. *J Anhu Agric Sci*, 2011, 39(6): 3365–3367.
- [14] 马晓燕, 胡庚东, 杨光, 等. 阿维菌素对雄性鲤鱼血清雌二醇含量的影响[J]. *中国农学通报*, 2010, 26(10): 365–370.
Ma XY, Hu GD, Yang G, *et al.* Chen Jiazhang. Effects of avermectins on the serum estradiol content in male *Cyprinus carpio* [J]. *Chin Agric Sci Bull*, 2010, 26(10): 365–370.
- [15] 徐文彦, 郭国军, 齐子鑫, 等. 阿维菌素和甲苯咪唑对黄鲤的急性毒性研究[J]. *淡水渔业*, 2011, 41(2): 88–91.
Xu WY, Guo GJ, Qi ZX, *et al.* Study on the acute toxicities of abamectin and mebendazole to *Cyprinus carpio* [J]. *Freshwater Fish*, 2011, 41(2): 88–91.
- [16] 严海娟, 于莉, 夏锦瑜, 等. 阿维菌素和氟虫腈对锦鲤的急慢性毒性效应[J]. *江苏农业科学*, 2011, 39(4): 363–365.
Yan HJ, Yu L, Xia JY, *et al.* Toxicity Effect of Abamectin and fipronil on *Cyprinus carpio* [J]. *Jiangsu Agric Sci*, 2011, 39(4): 363–365.
- [17] 简贺君, 张明辉, 谢俊刚. 阿维菌素对斑点叉尾鲴的急性毒性试验研究[J]. *安徽农学通报*, 2014, 20(11): 134–140.
Jian HJ, Zhang MH, Xie JG. Experimental study on acute toxicity of avermectin on the *Ictalurus punctatus* [J]. *Anhui Agric Sci Bull*, 2014, 20(11): 134–140.
- [18] 徐先栋, 曹义虎, 邓勇辉, 等. 六种常用渔药对黑尾近红鮰鱼种的急性

- 毒性试验[J]. 水产科学, 2013, 32(12): 696–700.
- Xu XD, Cao YH, Deng YH, *et al.* Acute toxicity of six common fishery medicines to *Ancherythroculter nigrocauda* juveniles [J]. Fish Sci, 2013, 32(12): 696–700.
- [19] 尹敬敬. 阿维菌素对日本沼虾的毒性作用及其药物代谢动力学研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2011.
- Yin JJ. The toxicity of Abamectin effects on *Macrobrachium nipponense* and the pharmacokinetics in *Macrobrachium nipponense* [D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2011.
- [20] 许世见, 张根芳. 5 种药物对三角帆蚌幼蚌的急性毒性作用[J]. 水生态学杂志, 2011, 32(6): 105–109.
- Xu SJ, Zhang GF. Acute Toxicity of Five Kinds of Drugs on *Hyriopsis cumingii* Juveniles [J]. J Hydroecol, 2011, 32(6): 105–109.
- [21] 林璠, 慕卫, 徐瑞雪, 等. 鱼体长对鱼类急性毒性试验结果的影响初探[J]. 实验科学与技术, 2013, 11(6): 1–2.
- Lin J, Mu W, Xu RX, *et al.* Influence of fish body length on the result of acute toxicity test [D]. Exp Sci Technol, 2013, 11(6): 1–2.
- [22] 阮记明. 基于 γ -氨基丁酸 A 型受体的鱼类受渔药影响的研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2014.
- Ruan JM. The research of effects caused by fishery drugs based on type A of gamma-aminobutyric acid receptor [D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2014.
- [23] El-Said MM. Evaluation of abamectin toxicity on some biochemical constituents and osmoregulation in freshwater fish *Oreochromis niloticus* (Tilapia niloticus) [J]. J Egypt Soc Toxicol, 2007, 37: 1–10.
- [24] Shoop WL, Mrozik H, Fisher MH. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health [J]. Vet Parasitol, 1995, 59(2): 139–156.
- [25] 赵依妮, 杨先乐, 孙琪, 等. GABA 受体在渔药安全性评估及渔药研发中的应用[J]. 中国渔业质量与标准, 2015, 5(4): 60–64.
- Zhao YN, Yang XL, Sun Q, *et al.* The application of GABA receptor in the safety evaluation and development research of fishery drug [J]. China Fish Qual Stand, 2015, 5(4): 60–64.
- [26] Vanden HW, Forbis AD, Halley BA. Bioconcentration and depuration of avermectin in the bluegill sunfish [J]. Environ Toxicol Chem, 1996, 15(12): 2263–2266.
- [27] 邢丽红, 孙伟红, 冷凯良, 等. 阿维菌素在鲈组织中的富集及消除规律研究[J]. 中国渔业质量与标准, 2013, 3(4): 63–69.
- Xing LH, Sun WH, Leng KL, *et al.* Accumulation and elimination rules of avermectin in perch (*Lateolabrax japonicus*) [J]. Chin Fish Qual Stand, 2013, 3(4): 63–69.
- [28] 陈静. 鲫肌肉中阿维菌素类残留检测和消除规律研究[D]. 重庆: 西南大学, 2008.
- Chen J. Studies on the determination and residues elimination of avermectins in muscle of *Carassius auratus* [D]. Chongqing: Southwest University, 2008.
- [29] 秦改晓, 徐文彦, 艾晓辉, 等. 单剂量口服阿维菌素在草鱼体内的药动学及残留研究[J]. 淡水渔业, 2012, 42(4): 47–52.
- Qin GX, Xu WY, Ai XH, *et al.* Studies on the pharmacokinetics and residues of avermectin in grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*) after single oral administration [J]. Fresh Fish, 2012, 42(4): 47–52.
- [30] GB 29695-2013 食品安全国家标准 水产品中阿维菌素和伊维菌素多残留的测定 高效液相色谱法[S].
- GB 29695-2013 National standards for food safety-Determination of avermectin and ivermectin residues in aquatic products by high performance liquid chromatographic method [S].
- [31] 郑岚, 王梅, 段劲生, 等. 阿维菌素类农药的残留研究综述[J]. 现代农业科技, 2011, (11): 169–170.
- Zheng Lan, Wang Mei, Duan JS, *et al.* Overviews on Study of Abamectins Residue [J]. Mod Agric Sci Technol, 2011, (11): 169–170.
- [32] 何继红, 申芬琴. 阿维菌素类药物残留分析技术研究进展[J]. 动物医学进展, 2009, 30(5): 98–100.
- He JH, Shen FQ. Progress on techniques for detecting residues of aermectins [J]. Progr Vet Med, 2009, 30(5): 98–100.
- [33] 徐英江, 任传博, 刘慧慧, 等. 液相色谱荧光法测定水产品中伊维菌素、阿维菌素、莫能菌素、埃普里诺菌素和多拉菌素含量[J]. 中国渔业质量与标准, 2011, 1(1): 70–74.
- Xu YJ, Ren CB, Liu HH, *et al.* Determination of residual ivermectin, avermectin, moxectin, eprinomectin and doramectin in aquatic products using HPLC with fluorescence detection [J]. China Fish Quali Stand, 2011, 1(1): 70–74.
- [34] 周齐家, 王军, 牛素芳, 等. 大黄鱼 4 种组织中阿维菌素的 HPLC-FLD 方法的建立[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2013, 52(3): 433–436.
- Zhou QJ, Wang J, Niu SF, *et al.* Establishes method of avermectin in four tissue of *Pseudosciaena crocea* by high performance liquid chromatography with fluorescence detection [J]. J Xiamen Univ (Nat Sci), 2013, 52(3): 433–436.
- [35] 邢丽红, 冷凯良, 翟毓秀, 等. 鲈鱼组织中阿维菌素、伊维菌素残留的高效液相色谱荧光检测法研究[J]. 海洋水产研究, 2008, 29(4): 52–57.
- Xing LH, Leng KL, Zhai YX, *et al.* HPLC with fluorescence detection for determination of avermectin and ivermectin residues in *Lateolabrax japonicus* [J]. Mar Fish Res, 2008, 29(4): 52–57.
- [36] Noppe H, Verheyden K, Vanden Bussche J, *et al.* Detection of macrocyclic lactones in porcine liver, meat and fish tissue using LC–APCI–MS–MS [J]. Food Add Cont: Part A, 2009, 26(9): 1232–1238.
- [37] Hernando MD, Suárez-Barcena JM, Buena MJM, *et al.* Fast separation liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the confirmation and quantitative analysis of avermectin residues in food [J]. J Chromatogr A, 2007, 1155: 62–73.
- [38] Ahmed E, Sahar ID. Assessment of antifertility activities of abamectin pesticide in male rats [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2003, 55(3): 307–313.
- [39] Ma JG, Zhou C, Li Y, *et al.* Biochemical responses to the toxicity of the biocide abamectin on the fresh water snail *Physa acuta* [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2014, 101: 31–35.
- [40] 葛志荣. 日本肯定列表制度——食品中农业化学品残留限量[M]. 北京: 中国标准出版社, 2006.
- Ge ZR. Positive list system of Japan——residue limits of agricultural chemicals in food [M]. Beijing: China Standards Press, 2006.
- [41] JMPR. FAO Plant Production and Protection Paper 145, Report of the FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Residues in Food and the Environment and a WHO Expert Group on Pesticide Residues [R]. WHO: Geneva, 1998.
- [42] JECFA. WHO Technical Report Series NO.864, Forty-fifth report of the Joint FAO/WHO expert committee on food additives, evaluation of certain veterinary drug residues in food [R]. WHO: Geneva, 1996.

- [43] Codex Alimentarius Commission. CAC/MRL 2-2014 Maximum residue limits (mrls) and risk management recommendations (rmrs) for residues of veterinary drugs in foods [S]. Rome: CAC, 2014.
- [44] European Food Safety Authority. Reasined opinion on the review of the existing maximum residue levels (MRLs) for abamectin according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005 [J]. EFSA J, 2014,12(9):3823.
- [45] Suguru S, Clever J, Japan Proposes New MRLs for Abamectin and Other 5 agrochemicals [R/OL]. the Minister of Health Labour and Welfare: Tokyo,2012.
- [46] 农业部. 农业部 235 公告 动物性食品中兽药最高残留限量[S/OL]. 北京:农业部, 2002.
http://www.moa.gov.cn/zwillm/nybz/200803/t20080304_1028649.htm.
- [47] Horvat AJM, Petrovic M, Babic S, *et al.* Analysis, occurrence and fate of anthelmintics and their transformation products in the environment [J]. Trends Anal Chem, 2012 (31): 61–84.
- [48] European Food Safety Authority. EFSA Scientific Report (2008) 147 Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance abamectin [R]. Parma: EFSA, 2008.

(责任编辑: 金延秋)

作者简介



许玉艳, 博士, 副研究员, 主要研究方向为水产品质量安全。

E-mail: xuyuyan@cafs.ac.cn



刘巧荣, 研究员, 主要研究方向为水产品质量认证与风险评估。

E-mail: 670896862@qq.com



宋 恽, 研究员, 主要研究方向为水产品质量安全管理研究。

E-mail: songyi@cafs.ac.cn