

磺胺甲噁唑和磺胺嘧啶在青石斑鱼组织中的分布及代谢规律

邓建朝¹, 丁军伟^{1,2}, 杨贤庆^{1,*}, 李来好¹, 胡晓¹, 吴燕燕¹, 陈胜军¹, 杨少玲¹, 赵庆志^{1,2}

(1.中国水产科学研究院南海水产研究所, 农业部水产品加工重点实验室, 广东省渔业生态环境重点实验室,

广东 广州 510300; 2.上海海洋大学食品学院, 上海 201306)

摘要: 通过一次性投喂各含有200 mg/kg磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole, SMZ)和磺胺嘧啶(sulfadiazine, SDZ)的饲料, 研究两种药物在青石斑鱼中各组织分布与消除规律。采用超高效液相色谱-串联质谱检测青石斑鱼各组织中SMZ和SDZ的含量, 并用内标法定量。结果表明, SMZ在青石斑鱼各组织中的最大含量: 肝脏、背肌、血浆、肾脏和鳃依次为827.97 $\mu\text{g/kg}$ 、776.70 $\mu\text{g/kg}$ 、610.29 $\mu\text{g/L}$ 、432.14 $\mu\text{g/kg}$ 和345.18 $\mu\text{g/kg}$ 。SDZ在青石斑鱼各组织中的最大含量: 肝脏、背肌、鳃、血浆和肾脏依次为895.30 $\mu\text{g/kg}$ 、660.55 $\mu\text{g/kg}$ 、431.88 $\mu\text{g/kg}$ 、419.56 $\mu\text{g/L}$ 和310.67 $\mu\text{g/kg}$ 。SMZ在青石斑鱼各组织中的半衰期: 肾脏、鳃、背肌、血浆和肝脏半衰期依次为26.65、21.00、20.38、18.73 h和16.90 h。SDZ在青石斑鱼各组织中的半衰期: 肾脏、血浆、鳃、背肌和肝脏依次为31.50、27.72、24.75、21.66 h和18.24 h。SMZ和SDZ在青石斑鱼肝脏中半衰期最短, 代谢速度最快; 在肾脏中半衰期最长, 代谢速度最慢。在水温(25 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 条件下, SMZ和SDZ各200 mg/kg的剂量同时单次投喂青石斑鱼, 建议休药期不低于3 d。SMZ和SDZ代谢规律研究为磺胺类药物在水产品中的合理使用提供了参考。

关键词: 青石斑鱼; 磺胺甲噁唑; 磺胺嘧啶; 超高效液相色谱-串联质谱; 代谢规律

Distribution and Metabolism Patterns of Sulfamethoxazole and Sulfadiazine in Yellow Grouper (*Epinephelus awoara*) Tissues

DENG Jianchao¹, DING Junwei^{1,2}, YANG Xianqing^{1,*}, LI Laihao¹, HU Xiao¹, WU Yanyan¹,
CHEN Shengjun¹, YANG Shaoling¹, ZHAO Qingzhi^{1,2}

(1. Key Laboratory of Aquatic Product Processing, Ministry of Agriculture,

Guangdong Provincial Key Laboratory of Fishery Ecology and Environment, South China Sea Fisheries Research Institute,
Chinese Academy of Fishery Sciences, Guangzhou 510300, China;

2. College of Food Science and Technology, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China)

Abstract: In this study, yellow grouper (*Epinephelus awoara*) were administered with a single dose (200 mg/kg) of sulfamethoxazole (SMZ) and sulfadiazine (SDZ) incorporated in the diet to investigate the distribution and elimination patterns of SMZ and SDZ in various fish tissues. Both sulfonamides were detected by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) and quantified by the internal standard method. The results showed that SMZ concentrations in fish tissues were in the following order: liver 827.97 ($\mu\text{g/kg}$) > muscle (776.70 $\mu\text{g/kg}$) > blood (610.29 $\mu\text{g/L}$) > kidney (432.14 $\mu\text{g/kg}$) > gill (345.18 $\mu\text{g/kg}$), while SDZ concentrations in fish tissues were in the following order: liver (895.30 $\mu\text{g/kg}$) > muscle (660.55 $\mu\text{g/kg}$) > gill (431.88 $\mu\text{g/kg}$) > blood (419.56 $\mu\text{g/L}$) > kidney (310.67 $\mu\text{g/kg}$). The elimination half-life of SMZ in fish tissues was in the following order: kidney (26.65 h) > gill (21.00 h) > muscle (20.38 h) > blood (18.73 h) > liver (16.90 h), while that of SDZ in fish tissues was in the following order: kidney (31.50 h) > blood (27.72 h) > gill (24.75 h) > muscle (21.66 h) > liver (18.24 h). The elimination half-lives of two sulfonamides in liver were much shorter than all other tissues and they were metabolized at a faster rate in liver. On the contrary, the sulfonamides

收稿时间: 2017-01-13

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划项目(2015BAK36B06; 2015BAD17B03);

国家农产品质量安全风险评估项目(GJFP201501201; GJFP201700901);

广东省海洋渔业科技与产业发展专项(A201501C02); 现代农业产业技术体系专项(CARS-47)

第一作者简介: 邓建朝(1977—), 男, 副研究员, 博士, 研究方向为水产品加工与质量安全。E-mail: djc9801@foxmail.com

*通信作者简介: 杨贤庆(1963—), 男, 研究员, 本科, 研究方向为水产品加工与质量安全。E-mail: yxqgd@163.com

showed the longest elimination half-life and were metabolized at the fastest rate in kidney among the tissues tested. After simultaneous administration of single-dose SMZ and SDZ to fish living at $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$, the withdrawal period should last at least 3 days. In conclusion, our study provides a theoretical and experimental basis for reasonable application of SMZ and SDZ in fish farming.

Keywords: yellow grouper (*Epinephelus awoara*); sulfamethoxazole; sulfadiazine; HPLC-MS/MS; metabolic patterns

DOI:10.7506/spkx1002-6630-201804045

中图分类号: S948

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2018) 04-0301-06

引文格式:

邓建朝, 丁军伟, 杨贤庆, 等. 磺胺甲噁唑和磺胺嘧啶在青石斑鱼组织中的分布及代谢规律[J]. 食品科学, 2018, 39(4): 301-306. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201804045. <http://www.spkx.net.cn>

DENG Jianchao, DING Junwei, YANG Xianqing, et al. Distribution and metabolism patterns of sulfamethoxazole and sulfadiazine in yellow grouper (*Epinephelus awoara*) tissues[J]. Food Science, 2018, 39(4): 301-306. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-201804045. <http://www.spkx.net.cn>

磺胺类药物是对氨基苯磺酸的衍生物, 具有抗菌谱广、抗菌作用强、价格低廉等优点, 一直被广泛应用于水产养殖动物疾病防治^[1-2]。由于磺胺类药物的广泛应用, 造成其在环境和食品中残留较为普遍。例如, 磺胺类药物在食品中的超标率为20%, 较喹诺酮类、氯霉素、四环素等超标率高^[3]; 磺胺类药物的大剂量使用和不遵守休药期的规定, 已经导致可食性水产动物组织中残留超标的现象。磺胺类药物在动物的存在可能会对健康产生影响, 已成为一个公共卫生问题。磺胺类药物的滥用, 可能导致引起人体的过敏、致癌病菌的抗药性^[4-6]。并且, 磺胺类药物的代谢产物可能比磺胺类药物毒性更大, 其代谢产物残留将通过食物链在人体内积累, 对人体造成很大危害^[7-8]。

石斑鱼肉质细嫩鲜美, 类似鸡肉, 所以有“海鸡肉”之称。而且石斑鱼又是一种低脂肪、高蛋白的食用鱼, 被港澳地区推崇为我国四大名鱼之一。石斑鱼中含有的8种人体必需氨基酸, 苯丙氨酸、苏氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸和色氨酸占总氨基酸的43.4%, 比优质的淡水鱼高出6%~10%^[9]。随着人们生活水平的提高, 肉质肥厚、味道鲜美、营养价值高的石斑鱼需求量正在逐年增加^[10], 石斑鱼通过活体运输销往全国各地^[11], 因此, 保障石斑鱼质量安全显得尤为重要。

关于药物代谢规律方面的研究, 国外有关于磺胺类药物在大西洋鲑鱼^[12-13]、虹鳟^[14]、南美白对虾^[15]、大马哈鱼^[16]等鱼体内的代谢规律研究, 国内有在大菱鲆^[17]、对虾^[18-19]、罗非鱼^[20-21]的药代动力学研究报道。但磺胺类药物在鲆鲽类的代谢动力学研究鲜有报道。目前, 磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole, SMZ)、磺胺嘧啶(sulfadiazine, SDZ)是最经常被检测到超标的两种磺胺类药物^[1]。因此, 本实验研究了SMZ和SDZ在高值养殖品种青石斑体内的代谢和消除规律, 以期为SMZ和

SDZ在青石斑鱼疾病控制、合理使用及休药期提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

青石斑鱼, 平均体质量 $(45.0 \pm 5.0) \text{ g}$, 购买于深圳市大鹏镇某养殖场^[22]。

甲酸、乙腈(均为色谱纯) 美国Thermo Fisher公司; 实验用水为MiliQ超纯水; SMZ、SDZ和内标磺胺多辛(sulfadoxinc, SDX- D_3) 美国Sigma-Aldrich公司; 其他试剂为分析纯 广州化学试剂厂。

1.2 仪器与设备

超高效液相色谱-串联质谱仪 美国Waters公司; 自动平衡离心机 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司; 超纯水器 美国Millipore公司; 研磨仪 上海万柏生物科技有限公司; T25匀浆机 德国TKA公司; 3k30冷冻离心机 德国Sigma公司。

1.3 方法

1.3.1 试剂的配制

酸化乙腈: 99 mL乙腈中加入1 mL甲酸; 0.1%的甲酸: 将0.5 mL的甲酸用超纯水定容到500 mL, 然后超声和抽滤。

1.3.2 样品采集

配制含SMZ和SDZ的饲料, 含量分别为200 mg/kg。青石斑鱼被放入网箱 $(1.5 \text{ m} \times 1.5 \text{ m} \times 1.2 \text{ m})$ 里养殖, 养殖温度约为 $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$, pH 7.5~8.0, 盐度30‰~32‰, 溶解氧为6.9~7.3 mg/L^[23]。实验组分为2个平行的给药组和一个空白对照组, 每组实验有青石斑鱼300尾, 给药前3 d停饲。投喂含药饲料的量约为青石斑鱼体质量的1%。实验组单次投喂含磺胺类药物剂量200 mg/kg的拌药饲料, 空白组投喂不含磺胺类药物的

饲料。分别于给药后0、0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48、72、96、120 h和144 h在每组采集6条青石斑鱼,然后取其背部肌肉、鱼鳃、肝脏、血浆和肾脏,将处理好的样品置于-20℃冰箱中保存。

1.3.3 色谱条件

色谱柱: ACQUITY UPLC® BEH C₁₈ (50 mm×2.1 mm, 1.7 μm); 柱温: 35℃; 进样量: 10.0 μL; 流速: 0.35 mL/min; 流动相: 0.1%的甲酸(A)和乙腈(B)。梯度洗脱条件: 0~0.5 min, 5% B; 0.5~1.8 min, 5%~40% B; 1.8~3.5 min, 40%~90% B; 3.5~4.0 min, 90% B; 4.0~4.5 min, 90%~5% B; 4.5~6.0 min, 5% B。

1.3.4 质谱条件

离子源: 电喷雾电离正离子模式扫描; 离子源温度: 150℃; 毛细管电压: 2.5 kV; 脱溶剂气温度: 400℃; 脱溶剂气流量: 700 L/h; 碰撞气流速: 0.15 mL/min; 锥孔反吹气流量: 40 L/h; 检测方式: 多反应监测模式。母离子、子离子、锥孔电压、碰撞能量条件见表1。

表1 SMZ、SDZ、SDX-D₃的质谱条件
Table 1 Mass spectrometric parameters for SMZ, SDZ and SDX-D₃

药物	离子对 (<i>m/z</i>)	锥孔电压/V	碰撞能量/eV
SMZ	254.3>108.3, 254.3>156.3*	22、22	22、16
SDZ	251.3>108.3*, 251.3>156.3	26、36	22、23
SDX-D ₃	314.0>156.1	30	16

注: *.定量离子。

1.3.5 样品处理方法

参考农业部1077号公告—1—2008《水产品中17种磺胺类及15种喹诺酮类药物残留量的测定液相色谱-串联质谱法》^[24],优化后使用。

血浆样品: 取2.0 mL血浆至50 mL离心管中,加入10 mL酸化乙腈、3.0 g无水硫酸钠和100 μL 1 μg/mL SDX-D₃内标,涡旋30 s,超声20 min, 5 000 r/min离心5 min,定容,取上清液,40℃水浴下氮气吹干。用1.5 mL 1%甲酸-10%乙腈溶液溶解,然后冷冻离心,过0.22 μm滤膜后,上机检测。

1.3.6 标准曲线的制备

200 μg/mL SMZ和SDZ标准储备液: 分别称取10.0 mg SMZ和SDZ,用甲醇溶解,定容于50 mL容量瓶中,于0~4℃避光存放; SMZ和SDZ标准工作液: 准确吸取适量SMZ和SDZ标准储备液,配制质量浓度为10、20、50、100、500 ng/mL和2 000 ng/mL的标准工作液,绘制标准曲线。

1.3.7 回收率的测定

将已知质量浓度的SMZ和SDZ标准溶液加入空白青

石斑鱼各组织(2 g肌肉、2 g肝脏、2 g鳃、2 mL血浆和1 g肾脏),使SMZ和SDZ在各组织加标质量浓度分别为10、100、500 μg/kg或μg/L,每个平行设一个空白对照样,每个添加量做4个重复,按照1.3.5节方法进行处理,测定该方法的平均回收率和精密度。

1.4 数据处理

实验所得数据采用Microsoft Excel 2010处理,绘制药-时曲线,求出消除速率常数(β)和消除曲线方程,计算消除半衰期($t_{1/2}$)。

2 结果与分析

2.1 线性范围及回收率

SMZ和SDZ在10~2 000 ng/mL质量浓度范围内线性关系良好,线性方程分别为 $Y=0.5573X+2.3188$, $Y=0.3992X+2.2109$ (Y 为质量浓度, X 为峰面积),相关系数 r 分别为0.9984和0.9992。

表2 SMZ和SDZ在青石斑鱼各组织中的回收率($n=4$)
Table 2 Recoveries of SMZ and SDZ in spiked tissues of yellow grouper ($n=4$)

药物	组织	加标量	回收率/%	相对标准偏差/%
SMZ	背肌	10 μg/kg	88.5	5.6
		100 μg/kg	98.2	4.5
		500 μg/kg	98.6	3.9
	肝脏	10 μg/kg	92.3	5.4
		100 μg/kg	95.8	6.4
		500 μg/kg	96.4	4.7
	鳃	10 μg/kg	91.3	6.9
		100 μg/kg	95.7	5.2
		500 μg/kg	97.6	4.3
	血浆	10 μg/L	87.8	7.4
		100 μg/L	93.1	5.8
		500 μg/L	96.7	3.4
SDZ	肾脏	10 μg/kg	87.2	5.4
		100 μg/kg	96.2	4.7
		500 μg/kg	98.7	3.9
	背肌	10 μg/kg	92.2	6.1
		100 μg/kg	98.8	4.3
		500 μg/kg	99.1	2.1
	肝脏	10 μg/kg	91.2	5.8
		100 μg/kg	94.3	5.0
		500 μg/kg	97.4	4.6
	鳃	10 μg/kg	85.5	6.5
		100 μg/kg	90.4	5.7
		500 μg/kg	94.8	4.2
	血浆	10 μg/L	89.5	5.4
		100 μg/L	95.3	4.6
		500 μg/L	97.4	3.3
	肾脏	10 μg/kg	87.9	6.7
		100 μg/kg	87.3	5.4
		500 μg/kg	93.6	4.3

从表2可以看出,将已知质量浓度的SMZ和SDZ加入空白样品中,使样品中质量浓度为10、100、500 $\mu\text{g/kg}$ 或 $\mu\text{g/L}$,各组织的平均加标回收率为85.5%~99.1%,相对标准偏差为2.1%~7.4%。而空白样品中,青石斑鱼背肌、肝脏、鳃、血浆和肾脏中的SMZ和SDZ的含量均低于定量限2 $\mu\text{g/kg}$ 。

2.2 SMZ和SDZ吸收和分布

表3 青石斑鱼各组织中SMZ和SDZ的最大含量和对应的时间

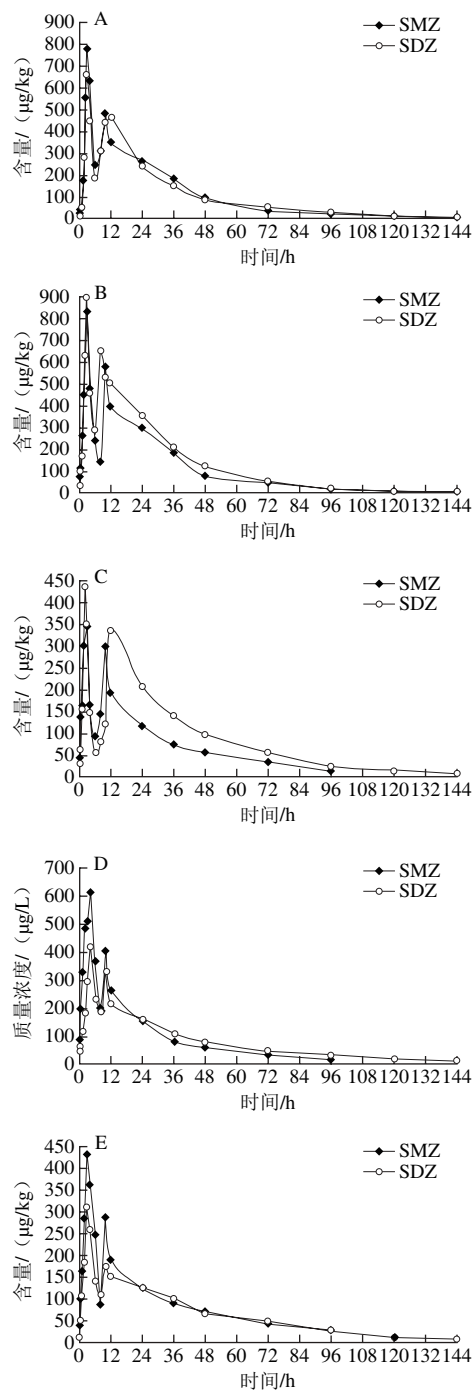
磺胺类药物	项目	背肌	肝脏	鳃	血浆	肾脏
SMZ	C_{\max}	776.70 $\mu\text{g/kg}$	827.97 $\mu\text{g/kg}$	345.18 $\mu\text{g/kg}$	610.29 $\mu\text{g/L}$	432.14 $\mu\text{g/kg}$
	T_{\max}/h	3	3	3	4	3
SDZ	C_{\max}	660.55 $\mu\text{g/kg}$	895.30 $\mu\text{g/kg}$	431.88 $\mu\text{g/kg}$	419.56 $\mu\text{g/L}$	310.67 $\mu\text{g/kg}$
	T_{\max}/h	3	3	2	4	3

注: C_{\max} 最大含量; T_{\max} 达到最大含量的时间。

从表3可以看出,对于SMZ而言,在停止投喂含药饲料3 h后,背肌、肝脏、鳃和肾脏的最大含量分别为776.70、827.97、345.18 $\mu\text{g/kg}$ 和432.14 $\mu\text{g/kg}$;血浆中SMZ的最大质量浓度出现在4 h后,为610.29 $\mu\text{g/L}$ 。对于SDZ而言,在停止投喂含药饲料3 h后,背肌、肝脏和肾脏的最大含量分别为660.55、895.30 $\mu\text{g/kg}$ 和310.67 $\mu\text{g/kg}$;鳃中SDZ的最高含量出现在2 h,为431.88 $\mu\text{g/kg}$;血浆中SDZ最高质量浓度出现在4 h,为419.56 $\mu\text{g/L}$ 。

按各200 mg/kg SMZ和SDZ的剂量单次投喂石斑鱼,SMZ在青石斑鱼各组织中的含量的高低顺序依次为肝脏、背肌、血浆、肾脏和鳃。SDZ在石斑鱼各组织中的含量的高低顺序依次为:肝脏、背肌、鳃、血浆和肾脏。肝脏中的SMZ和SDZ的最高含量在青石斑鱼中较其他组织高。对于SMZ而言,肝脏中SMZ的含量是鳃的2.4倍,是肾脏的1.9倍,是血浆的1.4倍,是背肌的1.1倍。对于SDZ而言,肝脏中SDZ的含量是肾脏的2.9倍,是血浆的2.1倍,是鳃的2.1倍,是背肌的1.4倍。这一结果和SDZ在吉富罗非鱼肝脏中含量最高类似^[25]。

从图1可以得出,在水温为 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ 时,SMZ和SDZ各200 mg/kg的剂量单次投喂石斑鱼后,发现SMZ和SDZ在其背肌、肝脏、鳃、肾脏、血浆组织中的药-时曲线都有双峰现象,而且肝脏的含量最高。这可以推出SMZ和SDZ在石斑鱼肝脏中有“首过效应”的现象。这种现象也出现在SDZ在虹鳟鱼^[26]和欧洲鳗鲡^[27]的体内消除规律中。但是磺胺二甲嘧啶在大菱鲆的体内没有发现双峰现象^[28]。SMZ和SDZ的药时曲线的首次峰值之后药物含量快速下降,之后又形成第2个峰值,并且第1个峰值的含量比第2个峰值含量高。这可以推出SMZ和SDZ在石斑鱼中存在肝-肠循环,这种现象同时出现在SMZ在鲫鱼^[29]和松浦镜鲤^[30]体内的消除阶段。



A.背肌; B.肝脏; C.鳃; D.血浆; E.肾脏。

图1 SMZ和SDZ在青石斑鱼各组织中的药-时曲线

Fig. 1 Time- and concentration-dependent curves of SMZ and SDZ in various tissues of yellow grouper

按SMZ和SDZ各200 mg/kg的剂量同时单次投喂石斑鱼,72 h后SMZ和SDZ在石斑鱼的背肌、肝脏、鳃、血浆和肾脏中的含量小于国家允许残留限量0.1 mg/kg;144 h后,SMZ和SDZ在石斑鱼的背肌、肝脏、鳃、血浆和肾脏含量均小于10 $\mu\text{g/kg}$ 。因此,在本实验条件下,建议休药期不低于3 d。

2.3 SMZ和SDZ各组织的消除半衰期

表4 SMZ和SDZ在青石斑鱼各组织中的消除方程与消除参数
Table 4 Equations of elimination curves with parameters of SMZ and SDZ in various tissues of yellow grouper

组织	物质	消除方程	最终消除速率常数 β	相关系数 r^2	消除半衰期 $t_{1/2}/h$
背肌	SMZ	$C(t) = 556.12e^{-0.034t}$	0.034	0.984	20.38
	SDZ	$C(t) = 540.13e^{-0.032t}$	0.032	0.984	21.66
鳃	SMZ	$C(t) = 297.31e^{-0.033t}$	0.033	0.968	21.00
	SDZ	$C(t) = 415.17e^{-0.028t}$	0.028	0.992	24.75
肝脏	SMZ	$C(t) = 734.03e^{-0.041t}$	0.041	0.986	16.90
	SDZ	$C(t) = 791.79e^{-0.038t}$	0.038	0.998	18.24
血浆	SMZ	$C(t) = 412.60e^{-0.037t}$	0.037	0.969	18.73
	SDZ	$C(t) = 303.86e^{-0.025t}$	0.025	0.971	27.72
肾脏	SMZ	$C(t) = 272.35e^{-0.026t}$	0.026	0.972	26.65
	SDZ	$C(t) = 214.47e^{-0.022t}$	0.022	0.989	31.50

从表4可以得出, SMZ和SDZ在青石斑鱼各组织中的消除半衰期在16.90~31.50 h之间。SMZ和SDZ在石斑鱼的肝脏中半衰期最短, 代谢速度最快; 在肾脏中半衰期最长, 代谢速度最慢。由于SMZ的辛醇水分配系数 $\lg K_{ow}$ (0.659) 大于SDZ的 $\lg K_{ow}$ (-0.074), SMZ的亲水性小于SDZ。先前的研究发现对于辛醇水分配系数 $\lg K_{ow}$ 小于3的物质, 辛醇水分配系数越小, 他的排泄率可能越低^[1], 因此, SMZ在青石斑鱼各组织中代谢速度都比SDZ要快。

3 讨论

磺胺类药物为农业部批准水产养殖用药, 自从被广泛应用于水产养殖业以来, 为水产业的发展作出了突出贡献。但是磺胺类药物一旦被滥用, 将造成在水产品中过量残留, 通过食物链直接被人体摄入并蓄积, 蓄积含量超过一定程度, 将对人体机能造成损害。因此, 各国对磺胺类药物在动物源食品中的残留量做出了严格规定。美国食品药品监督管理局、欧盟及我国农业行业标准(NY 5070—2002《无公害食品水产品中渔药残留限量》)规定在可食性动物源食品中, 磺胺药物总计最大残留限量为0.1 mg/kg。2015年以来, 美国食品药品监督管理局加强了对进口我国水产品中的磺胺类药物残留检测, 曾报道从我国进口水产品中, 有7批次磺胺类药物超标, 这对我国水产品出口美国造成重大影响。

本实验SMZ和SDZ在肌肉等各个组织中要降到0.1 mg/kg需要3 d。袁科平等^[20]研究SMZ在罗非鱼体内代谢规律发现, 在(19±1)℃水温条件下, 单次口灌100 mg/kg SMZ, 给药10 d后, 肌肉中SMZ含量低于0.1 mg/kg。孙玉增等^[31]研究磺胺甲基异唑在大菱鲆体内的代谢规律, 在(11±1)℃水温条件下, 单次口灌100 mg/kg SMZ, 给药后5 d后, 肌肉中SMZ含量低于0.1 mg/kg。韩冰等^[30]研究复方SMZ在松浦镜鲤体内消除

规律发现, 每天一次连续5 d给药后, SMZ于第9天开始低于0.10 mg/kg。考虑到本实验为单次用药, 用药浓度和用量较短, 因此, 青石斑鱼肌肉降低到0.1 mg/kg所需时间较低。根据我国SC/T 1084—2006《磺胺类药物水产养殖使用规范》规定, 石斑鱼类推荐剂量口服磺胺类药物的休药期为15 d。由于水生动物体种类、水温、用药浓度等条件均可影响药物的消解速率, 对水生动物体内的药物代谢消除影响非常显著, 因此在现实生产中要根据实际情况灵活把握休药期。

参考文献:

- [1] ZHAO H X, LIU S S, CHEN J W, et al. Biological uptake and depuration of sulfadiazine and sulfamethoxazole in common carp (*Cyprinus carpio*)[J]. Chemosphere, 2015, 120: 592-597. DOI:10.1016/j.chemosphere.2014.09.075.
- [2] GARCIA-GALAN M J, DIAZ-CRUZ M S, BARCELO D. Identification and determination of metabolites and degradation products of sulfonamide antibiotics: advanced ms analysis of metabolites and degradation products-II[J]. Trends in Analytical Chemistry, 2008, 27(11): 1008-1022. DOI:10.1016/j.trac.2008.10.001.
- [3] DMITRIENKO S G, KOCHUK E V, APYARI V V, et al. Recent advances in sample preparation techniques and methods of sulfonamides detection: a review[J]. Analytica Chimica Acta, 2014, 850: 6-25. DOI:10.1016/j.aca.2014.08.023.
- [4] FONT H, ADRIAN J, GALVE R, et al. Immunochemical assays for direct sulfonamide antibiotic detection in milk and hair samples using antibody derivatized magnetic nanoparticles[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56(3): 736-743. DOI:10.1021/jf072550n.
- [5] HARRIS S J, CORMICAN M, CUMMINS E. Antimicrobial residues and antimicrobial-resistant bacteria, impact on the microbial environment and risk to human health: a review[J]. Human & Ecological Risk Assessment, 2012, 18(4): 767-809. DOI:10.1080/10807039.2012.688702.
- [6] NIESSEN W M A. Analysis of antibiotics by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography A, 1998, 812(1/2): 53-75. DOI:10.1016/S0021-9673(98)00281-7.
- [7] CASTREJON J L, BERRY N, EI-GHAIESH S, et al. Stimulation of human T cells with sulfonamides and sulfonamide metabolites[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010, 125(2): 411-418. DOI:10.1016/j.jaci.2009.10.031.
- [8] HIBA A, CARINE A, HAIFA A R, et al. Monitoring of twenty-two sulfonamides in edible tissues: investigation of new metabolites and their potential toxicity[J]. Food Chemistry, 2016, 192: 212-217. DOI:10.1016/j.foodchem.2015.06.093.
- [9] 黎祖福, 付倩倩, 张以顺. 鞍带石斑鱼肌肉营养成分及氨基酸含量分析[J]. 南方水产, 2008, 4(5): 61-64. DOI:10.3969/j.issn.2095-0780.2008.05.010.
- [10] 段宙位, 谢辉, 莫志浩, 等. 石斑鱼肉肽的酶法制备工艺及其抗氧化性[J]. 食品科学, 2015, 36(5): 142-147. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201505027.
- [11] 何永亮, 区又君, 李加儿, 等. 石斑鱼人工繁育技术研究进展[J]. 南方水产, 2008, 4(3): 75-79. DOI:10.3969/j.issn.2095-0780.2008.03.013.
- [12] SAMUELSEN O B, PURSELL L, SMITH P, et al. Multiple-dose pharmacokinetic study of Romet³⁰ in Atlantic salmon (*Salmo salar*) and *in vitro* antibacterial activity against *Aeromonas salmonicida*[J]. Aquaculture, 1997, 152(1/2/3/4): 13-24. DOI:10.1016/S0044-8486(96)01508-6.

- [13] SAMUELSEN O B, ERVIK A, WENNEVIK V. Absorption, tissue distribution, metabolism and excretion of ormetoprim and sulphadimethoxine in Atlantic salmon (*Salmo salar*) after intravenous and oral administration of Romet[J]. *Xenobiotics*, 1995, 25(11): 1169-1180. DOI:10.1208/s12248-012-9385-y.
- [14] KLEINOW K M, BEIFUSS W L, JARBOE H H, et al. Pharmacokinetics, bioavailability, distribution, and metabolism of sulfadimethoxine in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 2011, 49(5): 1070-1077. DOI:10.1139/f92-118.
- [15] PARK E D, LIGHTNER D V, MILNER N, et al. Exploratory bioavailability and pharmacokinetic studies of sulphadimethoxine and ormetoprim in the penaeid shrimp, *Penaeus vannamei*[J]. *Aquaculture*, 1995, 130(2/3): 113-128. DOI:10.1016/0044-8486(94)00217-C.
- [16] GEHRING T A, RUSHING L G, CHORCHWELL M I, et al. HPLC determination of sulfadiazine residues in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) with confirmation by liquid chromatography with atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1996, 44(10): 3164-3169. DOI:10.1021/jf9601877.
- [17] 曲志娜, 赵思俊, 王玉东, 等. 磺胺甲噁唑在大菱鲆体内药代动力学及残留消除规律的研究[J]. *中国兽药杂志*, 2009, 3(2): 28-31. DOI:10.3969/j.issn.1002-1280.2009.02.008.
- [18] 宋维彦, 苏永全, 潘滢, 等. 磺胺甲基噁唑和恩诺沙星在日本囊对虾体内的药代动力学研究[J]. *海洋科学*, 2010, 34(7): 22-27.
- [19] 李静云, 李健, 王群, 等. 磺胺间甲氧嘧啶在中国对虾体内的药代动力学研究[J]. *海洋水产研究*, 2006, 27(4): 6-11. DOI:10.3969/j.issn.1000-7075.2006.04.002.
- [20] 鞠晶, 王伟利, 姜兰, 等. 磺胺间甲氧嘧啶在罗非鱼体内的药物代谢动力学及休药期[J]. *华中农业大学学报*, 2015, 34(1): 103-107. DOI:10.13300/j.cnki.hnlkxb.2015.01.017.
- [21] 袁科平, 艾晓辉. 磺胺甲噁唑在罗非鱼体内的药代动力学及组织浓度研究[J]. *水利渔业*, 2008, 28(3): 25-27. DOI:10.3969/j.issn.1003-1278.2008.03.009.
- [22] 区又君, 吴勇, 李加儿, 等. 5 种石斑鱼遗传差异的RAPD分析[J]. *南方水产*, 2008, 4(2): 56-62. DOI:10.3969/j.issn.2095-0780.2008.02.009.
- [23] 赵书燕, 林黑着, 黄忠, 等. 不同蛋白质水平下添加小肽对石斑鱼生长、消化酶、血清生化和抗氧化能力的影响[J]. *南方水产科学*, 2016(3): 15-23. DOI:10.3969/j.issn.2095-0780.2016.03.003.
- [24] 农业部. 水产品中 17 种磺胺类及 15 种喹诺酮类药物残留量的测定的测定 液相色谱-串联质谱法: 农业部公告第 1077 号公告—1—2008[S]. 2008.
- [25] 王伟利, 肖贺, 姜兰, 等. 单次和连续药饵投喂方式下复方磺胺嘧啶在吉富罗非鱼体内的代谢消除规律[J]. *中国渔业质量与标准*, 2006, 6(1): 29-35.
- [26] 田中二良. 水产药详解[M]. 刘世英, 雍文岳, 译. 北京: 农业出版社, 1982: 58-87.
- [27] 林丽聪, 樊海平, 廖碧钗, 等. 磺胺嘧啶在欧洲鳗鲡体内的药代动力学研究[J]. *检验检疫学刊*, 2010, 20(4): 14-17.
- [28] 张长坤, 王茂剑, 宫向红, 等. 磺胺二甲嘧啶在大菱鲆体内的药代动力学研究[J]. *海洋湖沼通报*, 2010(2): 86-90. DOI:10.3969/j.issn.1003-6482.2010.02.014.
- [29] 韩冰, 杨洪波, 王荻, 等. 复方磺胺甲噁唑在鲫鱼体内的药代动力学研究[J]. *西北农林科技大学学报(自然科学版)*, 2015(3): 13-19.
- [30] 韩冰, 杨洪波, 王荻, 等. 复方磺胺甲噁唑在松浦镜鲤体内的药代动力学及残留消除规律[J]. *大连海洋大学学报*, 2014, 29(6): 618-623. DOI:10.3969/J.ISSN.2095-1388.2014.06.014.
- [31] 孙玉增, 刘慧慧, 秦华伟, 等. 磺胺甲基异唑在大菱鲆体内的代谢动力学研究[J]. *渔业科学发展*, 2010(6): 42-47. DOI:10.3969/j.issn.1000-7075.2009.06.006.