

# 乙酰甲喹主要代谢物在鸡粪的排泄量研究

刘迎春, 丁焕中, 刘义明, 杨帆, 王立琦, 曾振灵\*

(华南农业大学兽医学院 广东省兽药研制与安全评价重点实验室, 广州 510642)

**摘要:** 本研究旨在建立鸡粪便中乙酰甲喹代谢物 M1、M2 的高效液相色谱检测方法, 测定乙酰甲喹主要代谢物在鸡粪的排泄量。对 15 只 7 周龄健康科宝-500 白羽鸡内服乙酰甲喹  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体质量后, 于不同时间间隔收集其所有粪便, 称重, 取其中 2 g 用体积比 1 : 1 的二氯甲烷/乙腈混合液提取, 吹干, 残渣用 30% 甲醇/水溶液复溶, HPLC 法检测。结果表明, 代谢物 M1、M2 检测限与定量限分别为  $0.01, 0.05 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 代谢物 M1、M2 添加浓度在  $0.05, 1.0, 50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时, 平均回收率范围分别为 69.5%~72.4%、73.5%~80.6%。粪便中代谢物 M1、M2 占给药乙酰甲喹总量的比例分别为 3.20%、4.58%。代谢物 M1 排出高峰期在给药后 4~8 h, 占代谢物 M1 累积排泄总量的 38.09%; 代谢物 M2 排出高峰期在 12~24 h, 占代谢物 M2 累积排出总量的 42.29%。结果提示, 该检测方法满足测定乙酰甲喹主要代谢物在鸡粪中排泄量的要求。

**关键词:** 鸡; 鸡粪; 乙酰甲喹; 代谢物; 排泄

中图分类号: S859.7

文献标识码: A

文章编号: 0366-6964(2011)01-0104-06

## Studies on the Determination of Main Metabolites of Mequindox Excretion in Chicken Feces

LIU Ying-chun, DING Huan-zhong, LIU Yi-ming, YANG Fan, WANG Li-qi, ZENG Zhen-ling\*  
(Guangdong Provincial Key Laboratory of Veterinary Pharmaceuticals Development and Safety Evaluation, College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

**Abstract:** In order to investigate the excretion quantitation of main metabolites of mequindox in chicken feces, a high performance liquid chromatography method was developed to detect the concentrations of metabolites M1, M2 of mequindox. Fifteen seven-week-old chickens were administered mequindox orally at a dose of  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  BW. After administration, all of their feces were collected at different time intervals and weighed. Then 2 g of feces were extracted using methylene chloride/acetonitrile (1 : 1 V/V) solution and the organic phase was separated and evaporated. The residual was redissolved with methanol/water (30 : 70 V/V) solution, and then analyzed by HPLC. The results showed that the limit of detection (LOD) and limit of quantitation (LOQ) of metabolites M1 and M2 were 0.01 and 0.05  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , respectively. The range of average recovery of metabolites M1 and M2 were 69.5%~72.4%, 73.5%~80.6% under the concentrations of 0.05, 1.0 and 50  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ . The proportions of metabolites M1 and M2 in total amount of mequindox administered were 3.20% and 4.58%, respectively. The excretion peak time of metabolite M1 was 4-8 h with 38.09% of accumulated excretion total amount of metabolite M1. And the excretion peak time of metabolite M2 was 12-24 h with 42.29% of accumulated excretion total amount of metabolite M2 after administration. The present results indicated that

收稿日期: 2010-06-14

基金项目: 国家重点基础研究计划(973)资助项目(2009CB118805), “十一五”国家科技支撑计划项目资助(2009BADB7B05-03)

作者简介: 刘迎春(1982-), 女, 山东菏泽人, 博士, 主要从事兽药安全性评价方面的研究, E-mail: Liuyock1982@sina.com

\* 通讯作者: 曾振灵, E-mail: zlzeng@scau.edu.cn

the method developed in this study could be used to detect the concentration of metabolites M1 and M2 of mequindox in chicken feces.

**Key words:** chicken; chicken feces; mequindox; metabolites; excretion

乙酰甲嗪 (mequindox), 又名痢菌净, 化学名为 3-甲基-2-乙酰基-喹噁啉- $N^1, N^4$ -二氧化物, 是中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所最早合成的卡巴氧类 I 类新兽药<sup>[1]</sup>。临床应用证明乙酰甲嗪对仔猪黄、白痢<sup>[2]</sup>、猪痢疾<sup>[3]</sup>及鸭大肠杆菌病有较好的疗效, 另外, 由于其价格低廉, 在养殖业中被广泛用于畜禽疾病的防治。药物进入动物机体后部分以原形和/或代谢物的方式蓄积于组织器官中, 部分经粪便排泄。这些含有药物及其代谢物的排泄物进入生态环境后, 残留在土壤、表层水体等环境中<sup>[4]</sup>, 并通过生物链影响植物、动物及微生物的正常生命运动, 最

终将影响人类的健康。目前, 兽药残留和生态安全性评价已经成为国内外新兽药研究、开发中的重要内容, 研究人员对兽药饲料添加剂的生态毒性非常关注, 并着手开展研究<sup>[5]</sup>。乙酰甲嗪在鸡体内代谢已有文献报道<sup>[6]</sup>, 有关鸡应用乙酰甲嗪后在其粪便中的排泄情况尚未见报道, 本研究探讨乙酰甲嗪代谢物在鸡体内的排泄情况, 并对粪便中主要代谢物 M1、M2 的比例以及不同时间段的排泄率进行了分析, 以期对乙酰甲嗪的安全使用提供基础资料。乙酰甲嗪及其代谢物 M1、M2 的化学结构如图 1 所示。

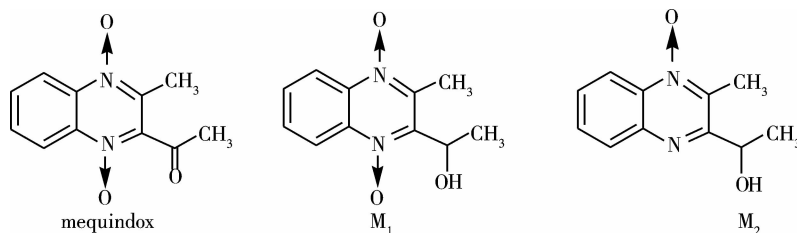


图 1 乙酰甲嗪及其代谢物 M1、M2 的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of mequindox and its metabolites M1, M2

## 1 材料与方 法

### 1.1 原料与试剂

1.1.1 药物 乙酰甲嗪对照品 (含量 99.8%, 批号 H080204), 购自中国兽药药品监察所。乙酰甲嗪原料药 (含量 99.5%, 批号 20080501), 购自江苏天成动物保健品公司。代谢物 M1、M2 (含量 98%), 委托广州自远生物科技有限公司合成。

1.1.2 试剂 甲醇 (色谱纯, Sigma 公司); 乙腈 (分析纯, 国药集团上海化学试剂厂); 二氯甲烷 (分析纯, 广州化学试剂厂)。

1.1.3 试验动物 健康科宝-500 白羽鸡 (购自正大康地 (东莞) 有限公司)。

1.1.4 试验仪器 Dionex U-3000 系列液相色谱仪, Dionex U-3000 紫外检测器, Chromeleon 色谱工作站, 美国 Dionex 公司。电子分析天平 AE160 型, 感量 0.000 01 g, 瑞士 Mettler 公司。离心机 Universal-16 型, 德国 Hettich 公司; 5415D 型, 德国 EPPENDORF 公司。超声波洗涤仪

HS10260D 型, 天津市东科仪器设备有限公司。多功能浓缩仪 TurboVap LV 型, 美国 Zymark 公司。固相萃取真空歧管装置配备真空泵, 连接头, 20 管, 美国 Waters 公司或 Supelco 公司。可调微量移液器 0.1~10、10~100、20~200、100~1 000、1 000~5 000  $\mu\text{L}$ 。

### 1.2 试验方法

1.2.1 高效液相色谱条件 色谱柱: Hypersil BDS C18 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), 柱温: 30  $^{\circ}\text{C}$ ; 流动相: 甲醇 (B)/水 (A); 等度洗脱: B/A (35 : 65 V/V); 梯度洗脱: 0~40 min, 20%~35% B; 40~45 min, 35%~60% B; 45~57 min, 60% B; 57~60 min, 60%~20% B; 60~65 min, 20% B; 流速: 1 mL $\cdot$ min<sup>-1</sup>, 检测波长: 241 nm。

#### 1.2.2 药液配制

储备液的配制: 准确称取代谢物 M1、M2 各 0.010 g 于 10 mL 棕色容量瓶中, 用适量甲醇溶解、定容, 即制成 1 000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的标准储备液。置 4  $^{\circ}\text{C}$  保存, 使用期为 1 个月以内。

内服液配制:称取 200 mg 乙酰甲嗪原料药,用 0.5% 羧甲基纤维素钠稀释成  $30 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的混悬液,现用现配。

### 1.2.3 定量方法

工作液线性范围及仪器精密度:分别取乙酰甲嗪代谢物 M1、M2 储备液用 30% 甲醇/水混合液配制成 0.005、0.01、0.02、0.05、0.1、0.5、1.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  系列标准液,连续进样 3 次,每次进样 20  $\mu\text{L}$  按等度洗脱色谱条件检测,以 S/N(信噪比)等于 3 计算检测限(LOD),确定各标准液的检测限。用测得峰面积进行回归得线性方程。取 0.01、0.1、1.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  浓度工作液,一日内测定 5 次及隔日测定 3 次,计算日内及日间的相对偏差(RSD)。

检测限与定量限:取空白鸡粪,分别加入代谢物 M1、M2 标准溶液,使各代谢物的添加浓度分别为 0.01、0.02、0.05、0.1、0.5、1.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  等系列浓度,每个浓度设 3 个平行,分 3 个批次,按 1.2.5 项操作处理,进样 3 次。按等度洗脱色谱条件检测。以 S/N 等于 3 计算检测限(LOD),S/N 等于 10 计算定量限(LOQ)。

标准曲线:取空白鸡粪,分别加入代谢物 M1、M2 标准溶液,使各化合物的添加浓度分别为 0.05、0.1、0.5、1.0、5.0、10.0、20.0、50.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  等系列浓度,每个浓度设 3 个平行,分 3 个批次,按 1.2.5 项操作处理,进样 3 次,按等度洗脱色谱条件检测。

药物回收率测定:取空白鸡粪,分别加入代谢物 M1、M2 标准溶液,使添加浓度分别为 0.05、1.0、50  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  3 种浓度,每个浓度设 5 个平行,分 3 个批次,按 1.2.5 项下操作,计算回收率和变异系数。

1.2.4 给药与样品采集 18 鸡分为 6 组,内服给药组 15 只,每个代谢笼饲养 3 只,空白组 3 只。给药剂量均为  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体质量,给药后分别于 0~4、4~8、8~12、12~24、24~36、36~48、48~60、60~72 h 时间段收集其全部粪便,同时称粪便总质量,取部分于  $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱,待测。

1.2.5 样品前处理 分别准确称取不同时间点采集的混合均匀的鸡粪( $2 \pm 0.05$ )g 于 25 mL 具塞离心管内,加入 6 mL 体积比为 1:1 的二氯甲烷/乙腈提取液,漩涡,超声 15 min,振荡 30 min,6 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,取上层有机相于 15 mL 玻璃管内,残渣用 4 mL 提取液重提,合并有机相,45  $^{\circ}\text{C}$  下氮气吹干,残渣用 1 mL 30% 甲醇/水溶解,充分

漩涡后转入 2 mL 离心管内,13 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,上清液过 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜,HPLC 检测。

## 2 结果与分析

### 2.1 检测方法的选择

提取过程中采用体积比为 1:1 的二氯甲烷/乙腈混合液为提取液,内源性物质干扰少,在等度洗脱色谱检测条件下乙酰甲嗪代谢物 M1、M2 保留时间分别为 6.0、10 min,其色谱图如图 2 所示。

### 2.2 标准曲线及精密度

等度洗脱色谱条件下,工作液药物浓度与峰面积回归方程:代谢物 M1  $y = 0.7468x + 0.0062$  ( $r^2 = 0.9999$ );代谢物 M2  $y = 0.2158x + 0.0016$  ( $r^2 = 1$ )。表明在工作液线性范围内,3 种化合物浓度与峰面积线性关系良好,仪器精密度结果见表 1。

表 1 乙酰甲嗪代谢物 M1、M2 工作液日内、日间相对偏差(RSD %)

Table 1 The coefficient of variation of intra-day and inter-day assay of metabolites M1 and M2 of mequindox

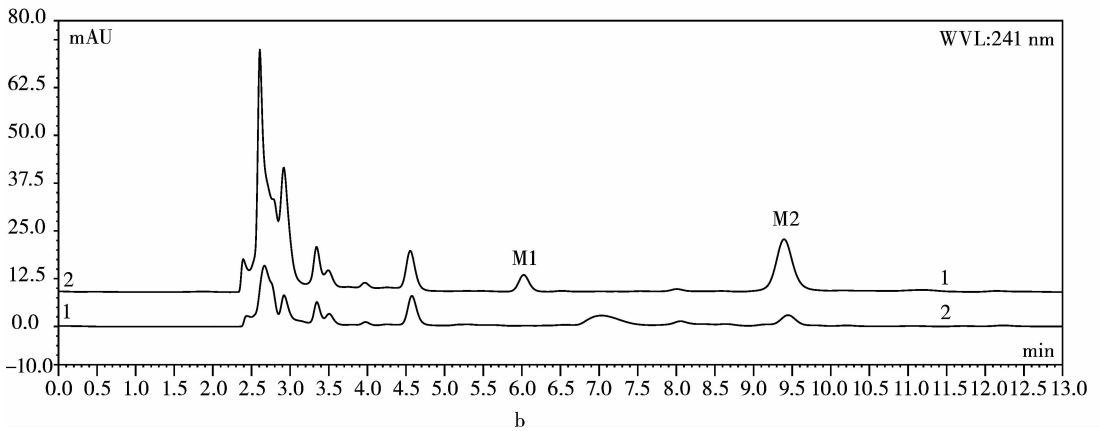
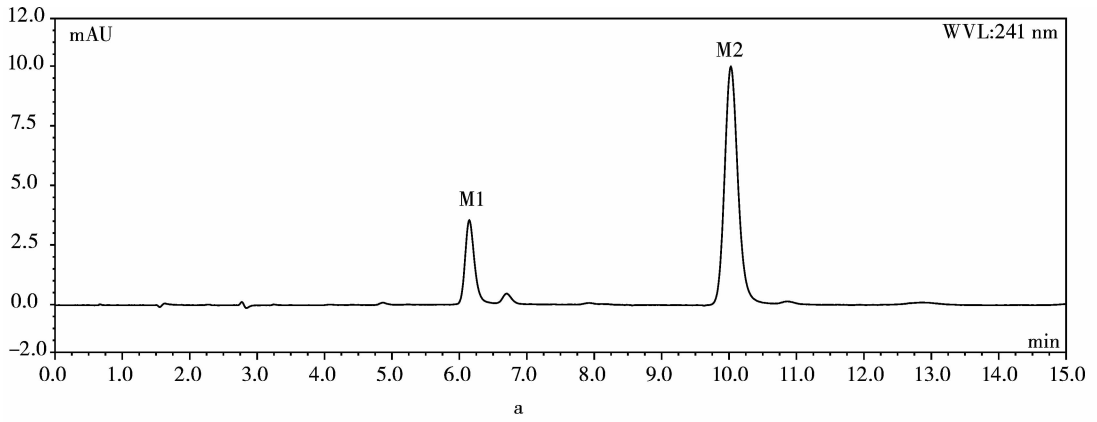
药物 Drug	相对偏差/% RSD	浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$ Concentration		
		0.01	0.1	1
代谢物 M1 Metabolites M1	日内	3.28	2.33	2.56
of mequindox	日间	10.52	7.38	5.27
	代谢物 M2 Metabolites M2	日内	2.83	1.76
of mequindox	日间	11.47	10.25	7.02

### 2.3 空白粪便添加代谢物 M1、M2 的回收率

粪便中代谢物 M1 的浓度为 0.05、1.0、50  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时,平均回收率分别为 72.4%、69.5%、71.8%;代谢物 M2 的浓度为 0.05、1.0、50  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时,平均回收率分别为 80.6%、73.5%、78.7%。

### 2.4 空白粪便添加代谢物 M1、M2 的标准曲线及定量限

代谢物 M1、M2 在粪便样品中浓度 0.05~5  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  范围内其标准曲线分别为  $y = 1.5815x + 0.0409$  ( $r^2 = 0.9995$ ),  $y = 0.2837x + 0.0144$  ( $r^2 = 0.9997$ );代谢物 M1、M2 在粪便样品中浓度 1.0~50  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  范围内其标准曲线分别为  $y = 1.4090x - 0.5866$  ( $r^2 = 0.9956$ ),  $y = 0.2978x - 0.9134$  ( $r^2 = 0.9962$ )。本试验条件下,代谢物 M1、M2 检测限均为 0.01  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,代谢物 M1、M2 定量限均为 0.05  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。



1. 添加药物粪样;2. 空白粪样

1. Feces with M1 and M2; 2. Blank feces

图 2 乙酰甲嗪代谢物 M1、M2(a)标准溶液(0.05 μg · mL<sup>-1</sup>)及粪便中添加代谢物 M1、M2(b)0.1 μg · mL<sup>-1</sup>高效液相色谱图

Fig. 2 High performance liquid chromatograms of metabolites M1, M2 of mequindox (a) standard solutions (0.05 μg · mL<sup>-1</sup>) and feces with M1 and M2 (b) 0.1 μg · mL<sup>-1</sup>

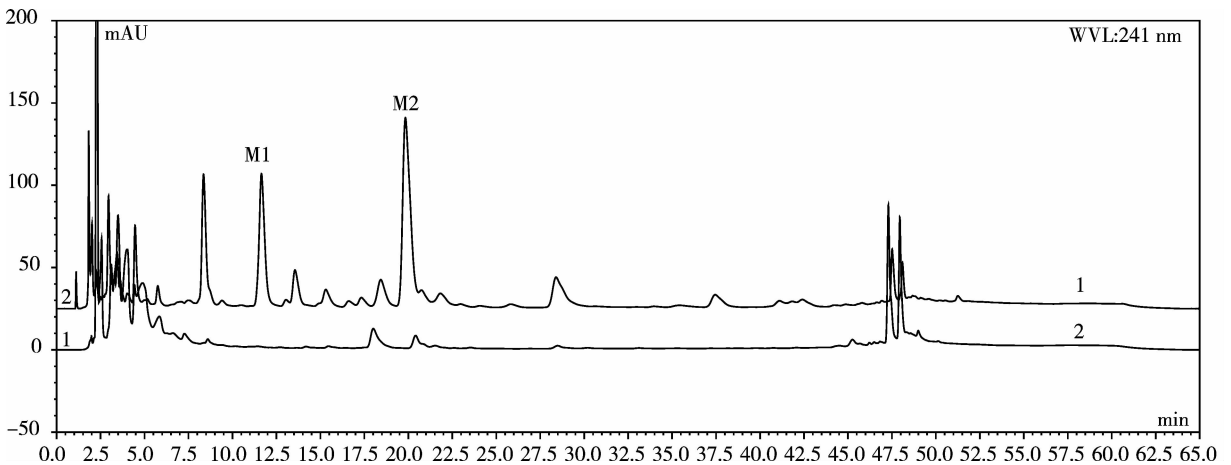
### 2.5 粪便中代谢物分析

甲嗪后,其粪便样品采用梯度洗脱色谱条件检测,可

#### 2.5.1 粪便中代谢物的定性分析

鸡内服乙酰

测到约 8 种代谢物如图 3 所示。



1. 给药粪便样品;2. 空白粪样

1. Feces sample; 2. Blank feces

图 3 鸡单次内服乙酰甲嗪(30 mg · kg<sup>-1</sup>体质量)后粪便样品 HPLC 图

Fig. 3 High performance liquid chromatograms of chicken feces sample after single oral administration of mequindox (30 mg · kg<sup>-1</sup> BW)

2.5.2 粪便中代谢物 M1、M2 的定量分析 从表 2 可以看出,鸡内服乙酰甲嗪后,粪便中代谢物 M1 排出高峰在 4~8 h,占代谢物 M1 累积总量的 38.09%;代谢物 M2 排出高峰在 12~24 h,占代谢物 M2 排出累积总量的 42.29%。给药后 48 h 代谢物 M1 浓度已低于检测限,代谢物 M2 浓度在检测限以上,但 48~72 h 之间收集的粪便,两者浓度均在检测限以下。从图 4 明显看出代谢物 M2 排出高峰期在代谢物 M1 之后,提示代谢物 M1 可被代谢为 M2。

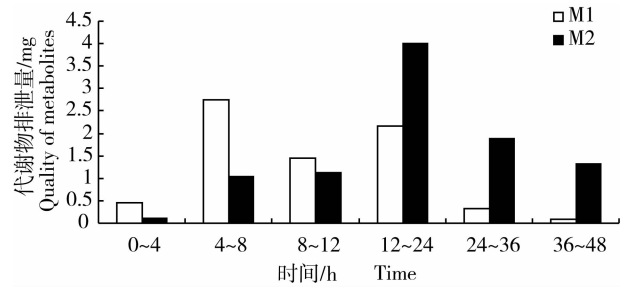


图 4 不同时间段鸡粪便中乙酰甲嗪代谢物 M1、M2 排泄量  
Fig. 4 Quality of metabolites M1 and M2 of mequindox in different time

表 2 鸡粪便中乙酰甲嗪代谢物 M1、M2 排泄情况

Table 2 Excretion of metabolites M1 and M2 of mequindox in chicken feces

采样时间/h Time of sample	M1 排量( $\bar{x} \pm SD$ )/mg Excretion of metabolites M1	M1 占累积总量比例/% The ratio of M1 in total metabolites	M2 排出量( $\bar{x} \pm SD$ )/mg Excretion of metabolites M2	M2 占累积总量比例/% The ratio of M2 in total metabolites
0~4	0.46±0.02	6.36	0.11±0.03	1.15
4~8	2.75±0.35	38.09	1.05±0.29	11.05
8~12	1.45±0.32	20.05	1.12±0.16	11.79
12~24	2.16±0.63	29.91	4.01±1.15	42.29
24~36	0.32±0.10	4.45	1.89±0.45	19.92
36~48	0.08±0.02	1.14	1.31±0.61	13.69

由图 5 可以看出,鸡内服乙酰甲嗪后,粪便中代谢物 M1 在 4~8 h 时间段达到峰浓度  $32.35 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ; 代谢物 M2 在 12~24 h 时间段达到峰浓度  $17.62 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ,如图 6 所示。

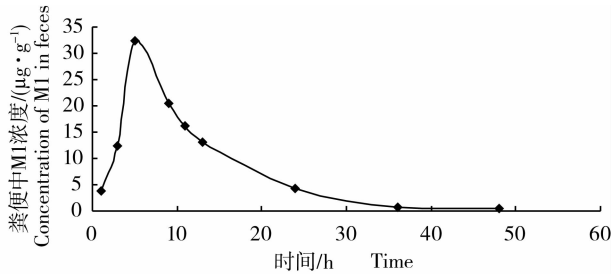


图 5 鸡单次内服乙酰甲嗪(30 mg·kg<sup>-1</sup> 体质量)粪便中乙酰甲嗪代谢物 M1 浓度经时曲线图  
Fig. 5 Concentration vs time of metabolite M1 in feces after single oral administration of mequindox with a dosage of 30 mg·kg<sup>-1</sup> BW

鸡单次内服乙酰甲嗪 30 mg·kg<sup>-1</sup> 体质量,记录每组鸡内服乙酰甲嗪的总质量,计算乙酰甲嗪的总物质的量。内服乙酰甲嗪后,收集每组鸡各时间段所有的粪便,用高效液相色谱法测出代谢物 M1、M2 在各时间段的浓度,根据粪便的总质量求出代谢物 M1、M2 的质量,最终分别求出代谢物 M1、M2 的物质的量,然后与鸡内服乙酰甲嗪总物质的量相比。结果表明,粪便中代谢物 M1、M2 所占鸡内服

乙酰甲嗪总量的比例分别为 3.20%、4.58%。

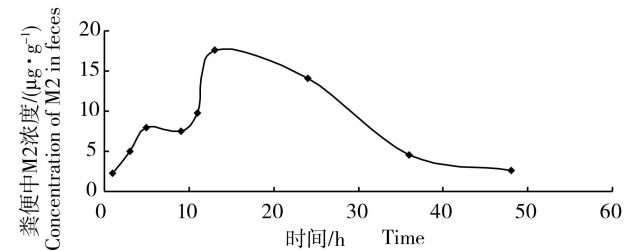


图 6 鸡单次内服乙酰甲嗪(30 mg·kg<sup>-1</sup> 体质量)后粪便中乙酰甲嗪代谢物 M2 浓度经时曲线图  
Fig. 6 Concentration vs time of metabolite M2 in feces after single oral administration of mequindox with a dosage of 30 mg·kg<sup>-1</sup> BW

### 3 讨论

#### 3.1 样品前处理方法的选择

本试验初始选择乙酸乙酯、乙腈单独或其混合液为提取液,结果发现干扰峰较多,且回收率低。考虑到乙酰甲嗪易溶于二氯甲烷,故选择二氯甲烷为提取液,但由于二氯甲烷密度较大,提取液在下层,不易吸取,最终选择体积比 1 : 1 的二氯甲烷/乙腈作为提取液,干扰峰明显减少,并取得较理想的回收率。

#### 3.2 代谢物 M1、M2 在鸡粪中的排泄

药物消除是研究药物体内过程的一个重要方面,它和吸收、分布、代谢一起组成了药物代谢全过程。

外源性药物无论是通过血管外给药,还是血管内给药,进入机体后的消除一般有两种方式:一是不经任何代谢转化而直接以原药的形式排出体外,另一种是在肝脏等组织中经代谢酶催化作用,代谢转化而产生新的物质,代谢物部分可能仍然以原形、部分可能以其他代谢物的形式排出体外。通常药物排泄有 3 种途径:经肾随尿排出、随汗液排出、随粪便排出,但鸡没有专门的排尿器官,尿以尿酸的形式随粪便经泄殖腔排出,粪尿无法分离,故本研究采取混合测定。

鸡内服乙酰甲嗪后 0~4 h 时间段粪便中已测不到原药。如图 4 所示,代谢物 M1 排出峰浓度在 4~8 h,粪便中代谢物 M2 峰浓度在 12~24 h。鸡内服乙酰甲嗪后 48~72 h,粪便中代谢物 M1、M2 浓度已低于检测限。其中代谢物 M1 占内服乙酰甲嗪总量的 3.20%,代谢物 M2 占 4.58%,表明动物给药乙酰甲嗪后,主要以代谢物的形式排出体外。根据代谢物 M1 粪便中达峰时间比代谢物 M2 早,可推测代谢物 M1 在鸡体内可进一步转化为代谢物 M2,在后续试验中已证实这一推测。

药物的排泄研究常用方法有直接测定法和放射性标记法,放射性标记法可监测药物排泄中各种存在形式的总量,从而说明药物总量的变化,采用放射性标记研究喹噁啉类在食品动物体内的代谢已有报道,主要研究对象是猪。<sup>14</sup>C 标记卡巴氧在猪体内迅速发生脱氧和侧链断裂反应,释放出 CO<sub>2</sub>。尿中回收放射性物质占 74%,主要代谢物为喹噁啉-2-羧酸及其结合物。粪中回收放射性活性物质占 17%。72 h 内可回收所给剂量的 90%左右,主要通过尿液排出<sup>[6]</sup>。给猪<sup>14</sup>C 标记的喹乙醇后,24 h 内猪尿中检出 90%放射性物质,其中原形占 70%。尿中鉴定出的主要代谢物有两种脱一氧代谢物、脱二氧代谢物和三种羧酸衍生物<sup>[6]</sup>。尚未见喹噁啉类在鸡的排泄研究报道。

直接测定法可分别监测原形和各代谢物的排泄情况,从而说明药物离开机体的形式与代谢物的变化规律,其研究的对象是具体的化合物,故采用直接测定法的前提是必须获得化合物的定性标准品,但很难获取药物在体内所有代谢物的标准品。因此,直接测定法很难阐明药物进入动物体内后总量的变化,仅能反映已知化合物的变化规律,故用直接测定法反映药物回收总量结果一般不理想。本试验回收代谢物 M1、M2 在粪便中所占比例分别为 3.20%、4.58%。分析代谢物回收偏低主要有以下几个原

因:一部分药物经代谢后生成体内正常物质或转变成小分子化合物和 CO<sub>2</sub> 等离开机体;组织和体液中滞留了一部分药物;还存在很多其他未知代谢物。喹噁啉类药物在动物体内广泛代谢,可生成多种代谢物。经过组织分布研究发现乙酰甲嗪在鸡组织分布广泛,而在本试验检测的对象只有 2 种,排泄物中还存在其他被检以及未被检测到的代谢物;提取药物过程中有损失,粪中定量分析方法本身的回收率为 65%~80%,所以,需进一步改进定量分析方法,提高灵敏度,降低制样过程中的药物损失。同时,需开展同位素标记研究,以全面阐明乙酰甲嗪在动物体的代谢与排泄规律。

## 4 结 论

本研究发现粪便中代谢物 M1、M2 占鸡内服乙酰甲嗪总量的比例分别为 3.20%、4.58%。鸡内服乙酰甲嗪后,粪便中代谢物 M1 排泄高峰期在 4~8 h,占代谢物 M1 累积排泄总量的 38.09%;代谢物 M2 排泄高峰期在 12~24 h,占代谢物 M2 累积排泄总量的 42.29%。

## 参考文献:

- [1] 梁剑平,卫增泉,张 力,等. 重离子辐照乙酰甲嗪对生物活性的影响[J]. 核农学报,2000,14(3):151-156.
- [2] 郭小清,唐莉苹,聂建超,等. 中药防治仔猪黄白痢的临床疗效试验[J]. 中兽医学杂志,2005,3(1):6-8.
- [3] 李锦泉,赵 武,许力干,等. 猪痢疾的诊断与防治[J]. 畜牧与兽医,2002,134(14):62.
- [4] GARBARINO J R, BEDNAR A J, RUTHERFORD D W, et al. Environmental fate of roxarsone in poultry litter. I. Degradation of roxarsone during composting[J]. *Environ Sci Technol*, 2003, 37(8): 1509-1514.
- [5] GRAAF G J, SPIERENBURG T J. Liquid Chromatographic determination of cyadox in medicated feeds and in the contents of the porcine gastrointestinal tract with fluorescence detection[J]. *J Chromatogr*, 1988, 447(1): 244-248.
- [6] FAO/WHO. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Thirty-sixth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives[M]. World Health Organization Technical Report Series 799, Geneva: World Health Organization, 1990, 799: 45-54.