

doi: 10.11751/ISSN.1002-1280.2019.09.11

盐酸沃尼妙林应用于家禽的研究进展

王娟¹, 栗栖凤¹, 刘桂兰², 李梁², 刘爱玲^{3*}, 吕莉¹

(1. 瑞普(天津)生物药业有限公司, 天津 300300; 2. 天津渤海农牧产业联合研究院有限公司, 天津 300308;

3. 天津瑞普生物技术股份有限公司, 天津 300308)

[收稿日期] 2019-07-04 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019) 09-0072-06 [中图分类号] S859.796

[摘要] 从药效学、药动学、毒理学等多个方面对盐酸沃尼妙林在家禽上的应用及国内外主要研究进展进行对比概述, 分析了盐酸沃尼妙林对于家禽的安全性、有效性等情况, 以期为临床用药提供参考。

[关键词] 盐酸沃尼妙林; 家禽; 药效学; 药动学

Advanced Application of Valnemulin Hydrochloride in Poultry

WANG Juan¹, LI Qi-feng¹, LIU Gui-lan², LI Liang², LIU Ai-ling^{3*}, LV Li¹

(1. Ringpu (Tianjin) Bio-Pharmaceutical Co. Ltd., Tianjin 300300, China;

2. Tianjin Bohai Agriculture-animal Husbandry Union Institute Co. Ltd., Tianjin 300308, China;

3. Tianjin Ringpu Bio-technology Co., Ltd., Tianjin 300308, China)

Corresponding author: LIU Ai-ling, E-mail: liual@ringpu.com

Abstract: Based on domestic and foreign main researches of valnemulin hydrochloride in poultry, a comparative overview of pharmacodynamics, pharmacokinetics, toxicology and other aspects was presented. The safety and effectiveness of valnemulin hydrochloride in poultry were analyzed in order to provide some guiding significance to clinical practice.

Key words: valnemulin hydrochloride; poultry; pharmacodynamics; pharmacokinetics

沃尼妙林(Valnemulin)是截短侧耳素(pleuromutilin)类的新一代动物专用半合成抗生素,属于二萜烯类,与泰妙菌素同属一类。沃尼妙林具有抗菌活性强,抗菌谱广等特点,其可以通过结合病原

微生物核糖体上的 50S 亚基,抑制病原微生物蛋白质的合成,从而达到抗菌作用^[1-2]。1984 年,该药由 Sandoz 公司首次合成,且主要用于猪细菌性疾病的防治^[3]。1999 年,欧盟批准了瑞士诺华公司的

作者简介: 王娟, 硕士, 助理研究员, 从事饲料添加剂、兽药制剂开发; 栗栖凤, 学士, 助理工程师, 从事新兽药注册、兽药研发项目管理, 为共同第一作者。

通讯作者: 刘爱玲。E-mail: liual@ringpu.com

盐酸沃尼妙林预混剂,商品名为 Econor,主要用于预防和治疗由猪痢疾短螺旋体感染引起的猪痢疾以及由肺炎支原体感染引起的猪地方性肺炎^[4]。2004 年 1 月欧盟批准增加了沃尼妙林的适应症,可用于预防结肠菌毛样短螺旋体感染引起的猪结肠螺旋体病(猪结肠炎 colitis)和由胞内劳森菌引起的猪增生性肠炎(猪回肠炎 ileitis)^[5]。

关于盐酸沃尼妙林,国内外的专家学者在不同靶动物上开展了药动学、药效学、分布及代谢的若干研究,其中涉及到的动物有大鼠^[6]、犬^[6]、肉鸡^[7-8]、番鸭^[9]、猪^[10-11]和蛋鸡^[12],并取得了一定的研究成果。目前该药仅被批准用于猪和兔,尚未获批应用于家禽。基于此,本文就盐酸沃尼妙林在家禽上的主要研究结果进行相关概述。

1 基础信息

为保证沃尼妙林的稳定性,临床上一般常用其盐酸盐形式,即盐酸沃尼妙林。盐酸沃尼妙林的分子式为 $C_{31}H_{53}ClN_2O_5S$,相对分子量为 601.3,呈白色或淡黄色结晶性粉末状,有引湿性,在水、无水乙醇中易溶,在叔丁基甲醚中不溶,比旋度为 $+15.5 \sim +18^\circ$,pH 值为 3.0~6.0。盐酸沃尼妙林对存放环境的要求较为严格,当光照或湿度较大时,其稳定性较差,因此,需要在密封、避光、干燥条件下贮藏,其制剂一般采用包被技术^[13]。

2 药效学

盐酸沃尼妙林的抗菌谱较广,抗菌活性比较强,主要对金黄色葡萄球菌、链球菌等革兰氏阳性菌、肺炎支原体、螺旋体等有较强抑制作用,但是对革兰氏阴性菌,如大肠杆菌、沙门氏菌等抗菌活性较弱。

Hannan 等^[1]研究发现,盐酸沃尼妙林对猪肺炎支原体的 MIC 值为 $0.0005 \mu\text{g/mL}$,对猪滑液支原体的 MIC 值为 $0.0001 \sim 0.00025 \mu\text{g/mL}$;Karlsson M 等^[14]发现该药对猪痢疾短螺旋体的 MIC 值为 $0.016 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ 。

多位学者通过对不同地区的鸡毒支原体(*Mycoplasma gallisepticum*, MG)进行分离后,测定

其对不同药物的敏感性,结果发现:泰乐菌素、泰妙菌素、多西环素是临床防治支原体的高敏感性药物^[15-18]。另外, Jordan 等^[19]研究发现,盐酸沃尼妙林对不同 MG 分离株的 MIC 值 $< 0.008 \mu\text{g/mL}$,低于泰妙菌素、泰乐菌素、恩诺沙星及林可霉素/大观霉素的 MIC 值,因此可知,盐酸沃尼妙林在临床防治支原体方面敏感性更高。隋兆峰等^[20]在 2013 - 2015 年期间研究了从山东不同地区分离鉴定的 33 株 MG,并对其耐药性进行测定,结果显示,盐酸沃尼妙林、延胡索酸泰妙菌素、多西环素敏感性最高, MIC 平均值分别为 0.028 、 0.167 和 $0.29 \mu\text{g/mL}$ 。结合以上研究结果,综合分析后认为盐酸沃尼妙林可以用于预防及治疗由 MG 感染引起的家禽慢性呼吸道疾病。

Jordan 等^[19]认为,对于预防性治疗由 MG 引起的疾病,可以长期给予相对较低的剂量,饮水中的添加量为 $50 \sim 500 \text{ mg/L}$ 的盐酸沃尼妙林时会有比较明显的临床效果,建议最佳添加量的范围为 $100 \sim 300 \text{ mg/L}$ 。孟志敏等^[21]通过体外抑菌试验证实,盐酸沃尼妙林与延胡索酸泰妙菌素均对鸡毒支原体 MG S6 有抑制作用,且盐酸沃尼妙林(MIC 值为 $0.0075 \mu\text{g/mL}$)的抑制作用优于延胡索酸泰妙菌素(MIC 值为 $0.015 \mu\text{g/mL}$);同时,其人工感染鸡后的治疗试验结果显示,盐酸沃尼妙林治疗鸡慢性呼吸道病的效果优于延胡索酸泰妙菌素,临床推荐剂量为 160 mg/L (以盐酸沃尼妙林计)时,能明显提高感染鸡的成活率及平均增重,显著降低气囊的病理损伤程度及抗体检出率。

Nan Z 等^[22]采用突变选择窗(MSW)测定法研究了 5 种药物诱导产生抗药性的倾向,结果显示盐酸沃尼妙林的 MPC/MIC₉₉ 比值最低。该指数越低,MSW 越窄,说明盐酸沃尼妙林在临床使用过程中产生耐药菌株的可能性越小,从而说明盐酸沃尼妙林相较于其他抗支原体药物更适合用于临床上对 MG 的预防及治疗。

鸡滑液囊支原体病又称传染性滑膜炎,是由鸡滑液囊支原体 (*Mycoplasma synoviae*, MS) 所引起的蛋鸡和肉鸡的一种急性或慢性呼吸道和滑液囊传染病。目前该病主要发生在肉鸡和肉种鸡上,蛋鸡发生该病的几率很小,死亡率和发病率不高,但是该病对肉鸡的生产性能和蛋鸡的产蛋率影响较大。石晓磊^[23]通过微量稀释法筛选敏感药物时发现,MS 分离株对酒石酸泰万菌素、酒石酸泰乐菌素、盐酸沃尼妙林等药物最为敏感,认为药物治疗是控制已感染鸡群的最佳方案。刘轶秋等^[24]通过体外抑菌试验表明,恩诺沙星与盐酸沃尼妙林联合表现出无相关作用,为临床联合用药提供了指引。

3 药动学

目前关于盐酸沃尼妙林应用于家禽体内药动学方面的报道有限,欧洲药品评价局 (European Medicines Agency, EMA) 对盐酸沃尼妙林在动物体内的药动学过程做了简单说明:盐酸沃尼妙林在动物体内吸收迅速,分布广泛,生物利用度接近 100%。

据 EMA 报道,猪内服给药时,沃尼妙林血药浓度达峰时间 (T_{max}) 在 1 ~ 4 h,血浆半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 为 1.3 ~ 2.7 h;血浆药物浓度与给药剂量呈线性关系,存在肝肠循环,首过效应明显,而且给药途径对血浆浓度影响较大,同时沃尼妙林在肺组织中有较高的药物浓度,一般高出血浆浓度几倍,其发挥作用的靶器官主要为肺^[6]。

盐酸沃尼妙林在肉鸡^[7]、番鸭^[9]、蛋鸡^[12]体内的药动学也有相关研究报道,三项研究均采用单剂量静注、肌注、口服动物给药,给药剂量(以沃尼妙林计)分别为 10、15 和 15 mg/kg. bw。口服给药后三者的药动学数据如下: $t_{1/2\beta}$ 分别为 6.70 ± 0.63 、 4.83 ± 1.81 、 5.44 ± 2.77 h,根据研究结果的消除半衰期可以看出,在鸡鸭体内,盐酸沃尼妙林属于快速消除药物。 T_{max} 分别为 1.38 ± 0.21 、 1.80 ± 0.68 、 1.04 ± 0.03 h,达峰浓度 C_{max} 分别为 0.81 ± 0.08 、

0.12 ± 0.02 和 $1.0 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{mL}$,与曾东平^[25]给猪按 10.5 mg/kg. bw 口服盐酸沃尼妙林包衣制剂时 T_{max} 为 1.70 ± 0.04 h、 C_{max} 为 $1.35 \pm 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ 相比,说明了盐酸沃尼妙林在家禽和猪体内的吸收速度相类似,但在猪体内的吸收程度要比在家禽高。血药浓度-时间曲线下面积 AUC 分别为 6.12 ± 0.67 、 1.05 ± 0.17 和 $1.05 \pm 0.17 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$,绝对生物利用度 F 分别为:74.42%、36.68%、52.64%。由以上主要药动学参数可以看出,盐酸沃尼妙林在家禽体内与猪体内一样吸收迅速,且分布广泛,虽然在家禽体内的生物利用度低于猪,但临床使用效果较好。Wang R^[7]和 Sun F^[12]等研究采用口服给药研究时,盐酸沃尼妙林药时曲线出现双峰/多峰现象,血药浓度较低,但有效血药浓度维持时间较长。

Xiao X 等^[26]通过体内药动药效 (PK/PD) 同步模型来研究盐酸沃尼妙林对 MG 的药效作用特征。经计算,最终推荐对于 MIC_{90} 等于或低于 0.024 mg/L 的机体,可达到杀菌效果及消除 MG 效果的剂量浓度为 12.4 和 18.3 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。

4 药物残留

关于盐酸沃尼妙林在家禽体内的药物残留情况,Rui W^[27]、Sun J^[9]、Sun F^[12]等也开展了相关研究,三项研究中均采用多剂量口服给药,给药剂量(以沃尼妙林计)分别为 10、15 和 15 mg/kg. bw,试验动物分别为肉鸡、番鸭、蛋鸡。三者研究结论基本一致:盐酸沃尼妙林在家禽各组织中的残留分布不均,在组织分布中广泛,尤其是肺脏中含量最高,是药物作用的靶器官;各组织中的盐酸沃尼妙林在 4 ~ 12 h 之间消除迅速,其残留浓度高低顺序为:肺 > 肝 > 肾 > 皮脂 > 肌肉。根据盐酸沃尼妙林在家禽体内的药物动力学特征和组织中的残留消除特点,对家禽多剂量(10 ~ 15 mg/kg · bw)口服盐酸沃尼妙林后,均建议休药期为 2 d。

于倩倩等^[28]采用超高效液相色谱-串联质谱法 (UPLC-MS/MS) 建立了检测猪肉样品中盐酸沃

尼妙林残留的方法,方法简便迅速且稳定准确,可为其它靶动物的肌肉残留检测提供一定的理论指导。毕言锋等^[29]通过给大鼠口服盐酸沃尼妙林(20 mg/kg),采集给药前后尿液样品,通过利用超高效液相色谱/四级杆-飞行时间质谱(UPLC/Q-TOF MS)对大鼠体内的代谢产物进行分析,最终鉴定了 5 种代谢产物,经分析发现该药物是通过母核羟基化和侧链硫醚键氧化产生代谢,同时表明,大鼠口服盐酸沃尼妙林后,药物在体内可迅速代谢,母核羟基化是该药物代谢的主要途径。但是关于盐酸沃尼妙林在家禽体内代谢物的研究,目前尚无相关文献报道。

5 毒理学

根据上述药效、药动力学研究结果可以看出,口服盐酸沃尼妙林制剂时,15 mg/kg. bw(以盐酸沃尼妙林计)的给药剂量对一般家禽是有效的。但此剂量下的动物组织的病理变化及更高剂量的安全性尚无系统的研究结果呈现。李朋朋^[30]开展了盐酸沃尼妙林在猪体内的临床疗效和安全性研究,其靶动物安全性试验结果表明,临床推荐 10 倍剂量应用时,对猪的采食量、日增重及血液生化指标有一定影响,但未达到显著差异。

EMA 报道^[6],猪每天拌料饲喂 75 mg/kg. bw(以盐酸沃尼妙林计),连用 28 d 后观察发现,猪的健康状况良好、粪便无异常、增重正常且没有观察到任何毒性反应。急性毒性研究结果显示,盐酸沃尼妙林毒性低,大鼠口服半数致死量(LD₅₀)的范围是 1000~2000 mg/kg. bw,雌、雄小鼠的 LD₅₀分别是 1482 和 1710 mg/kg. bw。盐酸沃尼妙林中中毒的明显症状有活动量减少、竖毛、共济失调、呼吸困难等。亚慢性毒性试验结果显示:给大鼠每日口服 0、1、20、200 mg/kg. bw 的盐酸沃尼妙林,连用 13 周后发现,最高剂量组(200 mg/kg. bw)导致大鼠体重及食欲明显下降,生化指标呈明显异常变化,剖检后可见肝损伤及甲状腺滤泡上有增生。盐酸沃尼妙

林对兔的毒性较大,但毒理作用机理尚不清楚。由以上数据可以看出盐酸沃尼妙林对动物的毒性可能具有种属差异性。

Boxall 等^[31]应用模型预测了盐酸沃尼妙林在土壤、地下水中的环境浓度,从而评估该药的环境风险,其结果表明盐酸沃尼妙林不存在环境风险。

6 展望

盐酸沃尼妙林的抗菌活性较强,明显优于泰妙菌素、泰乐菌素等常用支原体防治药物,作为一种优良的动物专用抗生素,不仅能够防治疾病,而且具有无毒、无残留、无污染等优点,其在家畜(猪)的临床应用效果已经得到了广泛认可。目前在家禽上的应用虽然没有获批,但在家禽上的探索性研究,相关体内和体外试验结果均已确认了该药对鸡毒支原体、滑液囊支原体十分敏感,由鸡毒支原体引发的慢性呼吸道疾病及滑液囊支原体引起关节炎的临床疗效也已经通过试验得到了确认。随着防治家禽支原体药物耐药性的逐渐凸显,盐酸沃尼妙林在家禽上的合法使用也越来越被养殖者所期待!

参考文献:

- [1] Hannan P C, Windsor H M, Ripley P H. *In vitro* susceptibilities of recent field isolates of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Mycoplasma hyosynoviae* to valnemulin (Econor), tiamulin and enrofloxacin and the *in vitro* development of resistance to certain antimicrobial agents in *Mycoplasma hyopneumoniae*[J]. *Research in Veterinary Science*, 1997, 63(2): 157-160.
- [2] Poulsen S M, Märit Karlsson, Johansson L B, et al. The pleuromutilin drugs tiamulin and valnemulin bind to the RNA at the peptidyl transferase centre on the ribosome[J]. *Molecular Microbiology*, 2001, 41(5): 1091-1099.
- [3] Bemer H, Vypieci H. Pleuromutilin derivatives process for their preparation and their use: US4675330 [P]. 1986-05-06.
- [4] EMA. Veterinary medicine European public assessment report (EPAR): Econor[DB/OL]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/econor>. 1998.

- [5] EMA, EPAR - Scientific Discussion [DB/OL]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/econor-epar-scientific-discussion_en.pdf, 2004.
- [6] EMA. Committee for veterinary medicinal products (valnemulin) summary report[DB/OL]. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/valnemulin-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products-en.pdf>, 1998.
- [7] Wang R, Yuan L G, He L M, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of valnemulin in broiler chickens[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2011, 34(3): 247-251.
- [8] Zhao D H, Zhou Y F, Yu Y, *et al.* Integration of pharmacokinetic and pharmacodynamic indices of valnemulin in broiler chickens after a single intravenous and intramuscular administration[J]. *The Veterinary Journal*, 2014, 201(1):109-115.
- [9] Sun J, Yuan L, Zhu L, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of valnemulin in Muscovy ducks (*Cairina moschata*) [J]. *British Poultry Science*, 2012, 53(3):374-378.
- [10] Huang Q, Li J, Xia L, *et al.* Residue depletion of valnemulin in swine tissues after oral administration[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2010, 664(1):62-67.
- [11] Zhao D H, Zhang Z, Zhang C Y, *et al.* Population pharmacokinetics of valnemulin in swine[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2013, 37(1):59-65.
- [12] Sun F, Fan R, Wang J, *et al.* Pharmacokinetics of valnemulin after intravenous, intramuscular, and oral administration in layer chickens [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2017, 40(4):415-418.
- [13] European Pharmacopoeia Commission. *European Pharmacopoeia (5.4)* [M]. 5th ed. Ottawa, Canada: Renouf Publishing Company Ltd., 2007, 11:29-30.
- [14] Karlsson M, Gunnarsson A, Franklin A. Susceptibility to pleuro-mutilins in *Brachyspira (Serpulina)* hyodysenteriae[J]. *Animal Health Research Reviews*, 2001, 2(1): 59-65.
- [15] 孔意端, 林居纯, 陈继荣, 等. 鸡毒支原体不同地区分离株对常用抗菌药物的敏感性试验[J]. *动物医学进展*, 2008(6):35-38.
- Kong Y R, Lin J C, Chen J R, *et al.* Sensitivity of *Mycoplasma gallisepticum* isolates from different geographical location to common antimicrobial agents[J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2008(6):35-38.
- [16] 牛家强, 徐业芬, 胡思顺, 等. 藏鸡鸡毒支原体的分离鉴定及对常用抗菌药物的敏感性试验[J]. *中国兽医学报*, 2018, 31(11):2084-2087.
- Niu J Q, Xu Y F, Hu S S, *et al.* Isolation and identification of *Mycoplasma gallisepticum* from Tibetan chickens in tibet and Its sensitivity to common antimicrobial agents[J]. *Chinese Journal of Veterinary Science*, 2018,31(11):2084-2087.
- [17] 吴清民, 杨秀玉, 沈志强, 等. 鸡毒支原体的分离鉴定和最低抑菌浓度测定[J]. *中国预防兽医学报*, 2003, 25(4): 309-312.
- Wu Q M, Yang X Y, Shen Z Q, *et al.* Isolation of *Mycoplasma gallisepticum* and detection of the minimum inhibitory concentration for some antibiotics in vitro [J]. *Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine*, 2003, 25(4):309-312.
- [18] 林居纯, 曾振灵, 吴聪明. 鸡毒支原体的耐药性调查[J]. *中国兽医杂志*, 2008, 44(8):40-41.
- Lin J C, Zeng Z L, Wu C M. Drug resistance of *Mycoplasma gallisepticum*[J]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 2008, 44(8):40-41.
- [19] Jordan F, Forrester C, Ripley P H, *et al.* *In vitro* and *vivo* comparisons of valnemulin, tylosin, enrofloxacin and lincomycin/spectinomycin against *Mycoplasma gallisepticum*[J]. *Avian Dis*, 1998, 42(4): 738-745.
- [20] 隋兆峰, 张侃吉, 徐建义, 等. 山东地区鸡毒支原体分离鉴定及耐药性监测[J]. *中国家禽*, 2016, 38(14):51-54.
- Sui Z F, Zhang K J, Xu J Y, *et al.* Isolation and identification of *Mycoplasma gallisepticum* from Shandong and its surveillance of drug resistance[J]. *China Poultry*, 2016, 28(14):51-54.
- [21] 孟志敏, 牛小飞, 李连缺, 等. 盐酸沃尼妙林可溶性粉对人工感染鸡慢性呼吸道病的疗效试验[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2013(19):136-139.
- Meng Z M, Niu X F, Li L Q, *et al.* Evaluation of the therapeutic efficiency of valnemulin hydrochloride soluble powder and injection to chicken chronic respiratory disease[J]. *Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine*, 2013(19):136-139.
- [22] Nan Z, Xiaomei Y, Yuzhi W, *et al.* Determination of the mutant selection window and evaluation of the killing of *Mycoplasma gallisepticum* by danofloxacin, doxycycline, tilimicosin, tylvalosin and valnemulin[J]. *Plos One*, 2017, 12(1):e0169134.
- [23] 石晓磊. 鸡滑液囊支原体的分离鉴定及其活疫苗免疫效果的评价[D]. 2018.

- Shi X L. Isolation and identification of *Mycoplasma synoviae* and evaluation of the effect of live vaccine[D]. 2018.
- [24] 刘轶秋, 薛青红, 张媛, 等. 恩诺沙星及其他抗菌药对鸡滑液囊支原体的体外联合抑菌试验[J]. 中国家禽, 2013, 35(22):13-16.
- Liu Y Q, Xue Q H, Zhang Y, et al. Combination antibacterial effect of enrofloxacin and other antimicrobial agents against *Mycoplasma synoviae* in vitro[J]. China Poultry, 2013, 35(22): 13-16.
- [25] 曾东平, 严楚, 孙永学, 等. 沃尼妙林在猪体内的生物利用度及药代动力学研究[J]. 中国兽医科学, 2010(10): 1076-1079.
- Zeng D P, Yan C, Sun Y X, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of valnemulin in pigs[J]. Chinese Veterinary Science, 2010(10):1076-1079.
- [26] Xiao X, Sun J, Chen Y, et al. Ex vivo pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of valnemulin against *Mycoplasma gallisepticum* S6 in *Mycoplasma gallisepticum* and *Escherichia coli* co-infected chickens[J]. The Veterinary Journal, 2015, 204(1):54-59.
- [27] Rui W, Li Guo Y, Li-Min H, et al. Determination of valnemulin residues in chicken tissues by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2010, 38(7):1031-1035.
- [28] 于倩倩, 汪霞, 李一婧, 等. 超高效液相色谱-串联质谱快速检测猪肉中的沃尼妙林残留[J]. 中国兽药杂志, 2011, 45(4):24-27.
- Yu Q Q, Wang X, Li Y J, et al. Detection of valnemulin residues in pork by ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2011, 45(4): 24-27.
- [29] 毕言锋, 孙雷, 李丹, 等. UPLC/Q-TOF MS 鉴定沃尼妙林在大鼠体内的代谢产物[J]. 中国兽药杂志, 2011, 45(10): 12-15.
- Bi Y F, Sun L, Li D, et al. Identification of valnemulin metabolites in rat using UPLC/Q-TOF MS[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2011, 45(10):12-15.
- [30] 李朋朋. 盐酸沃尼妙林在猪体内的临床疗效和安全性试验研究[D]. 华中农业大学, 2011.
- Li P P. Experimental study on the efficacy and safety of valnemulin in pigs[D]. Huazhong Agricultural University, 2011.
- [31] Boxall A B A, Oakes D, Ripley P, et al. The application of predictive models in the environmental risk assessment of Econor[J]. Chemosphere, 2000, 40(7):775-781.

(编辑:李文平)