

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2020.11.08

安乃近在羊组织中最大残留限量标准制定研究

安 肖^{1,2}, 孙 雷¹, 黄耀凌¹, 王鹤佳¹, 徐士新^{1*}, 杨曙明^{2*}

(1. 中国兽医药品监察所, 国家兽药残留基准实验室, 北京 100081;

2. 中国农业科学院, 农业质量标准与检测技术研究所, 北京 100081)

[收稿日期] 2020-07-24 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2020) 11-0050-07 [中图分类号] S859.79

[摘 要] 安乃近是一种吡唑酮类非甾体解热抗炎药, 在我国和欧洲许多国家普遍应用于兽医临床治疗动物发热性疾病。本研究依据安乃近在羊组织中代谢和消除实验数据, 比较讨论了国际食品法典、美国、欧盟关于兽药残留限量标准的制定程序和结果的差异, 建议采纳欧盟方法计算并设定安乃近在羊组织中的最大残留限量为 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以残留标示物 MAA 计算)。

[关键词] 安乃近; 羊; 最大残留限量

Study on Drafting Maximum Residue Limits of Dipyrone in Goat

AN Xiao^{1,2}, SUN Lei¹, HUANG Yao-ling¹, WANG He-jia¹, XU Shi-xin^{1*}, YANG Shu-ming^{2*}

(1 National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues, China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China;

2 Institute of Quality Standards and Testing Technology for Agro-products, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, China)

Corresponding author: XU Shi-xin, E-mail: xushixin6315@qq.com; YANG Shu-ming, E-mail: yangshuming@caas.cn

Abstract: Dipyrone (Metamizole) is a kind of pyrazolone non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), which is widely applied in clinical treatment for animal febrile illness in China and many European countries. In this research, based on the metabolism and depletion study of dipyrone in goat tissues, the MRLs establishment procedures of the Codex Alimentarius Commission, the United States and the European Union have been compared and discussed, and the MRLs of dipyrone in goat tissues were recommended as 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (calculated as the marker residue MAA) according to EU method.

Key words: Dipyrone (Metamizole); goat; maximum residue limit

安乃近 (Dipyrone, Metamizole) 是氨基比林和亚硫酸钠的络合物, 属于吡唑酮类非甾体抗炎药^[1]。因其廉价易得, 解热镇痛效果确切, 并有一定的消炎和抗风湿作用, 临床上广泛应用于发热性疾病、

肌肉痛、疝痛及风湿症等^[2]。在兽医领域, 安乃近常作为一些严重动物疾病的辅助用药。由于长期过量使用安乃近可引起粒细胞减少、贫血等不良反应^[3]。美国、加拿大等国已禁止该药用于食源性动

作者简介: 安 肖, 副研究员, 从事兽药残留标准研究。

通讯作者: 徐士新, E-mail: xushixin6315@qq.com; 杨曙明, E-mail: yangshuming@caas.cn.

物^[4-5]。但是,该药在在亚洲、欧洲、南美洲的许多国家和地区,仍广泛应用于兽医临床^[6]。

本研究开展之前,世界各国和国际组织均未制定安乃近在羊组织中的最大残留限量标准。2002 年,我国农业部 235 号公告规定了该药在动物组织(牛、猪、马)中最大残留限量为 200 μg/kg,以残留标志物 4-甲氨基安替比林(MAA)计算^[7]。2003 年,欧洲药品管理局(EMA)对该药进行重新评估,规定其在牛、猪、马组织中最大残留限量为 100 μg/kg(以残留标志物 MAA 计算)^[8]。

本文依据安乃近在羊体内的代谢和消除规律研究结果,分别按照联合国粮农组织和世界卫生组织下的食品添加剂联合专家委员会(JECFA),美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)的兽药最大残留限量标准制定程序,研究制定安乃近在羊组织中的 MRLs,比较讨论 MRLs 制定程序的差异和共性。同时,进一步评估依据中国居民膳食消费水平设定 MRLs 的科学性与局限性,推荐科学合理的 MRLs。

1 安乃近在羊组织中代谢和消除实验结果

1.1 代谢实验结果 应用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS)建立了羊组织和排泄物中安乃近代谢产物的检测和鉴定方法,研究了安乃近在羊体内的主要代谢物和组织分布情况。代谢研究结果显示:在给药后 24 h 采集的肌肉、肝脏、肾脏和脂肪和排泄物(尿液、粪便)样品中,检测到了安乃近主要代谢物 4-甲氨基安替比林(MAA),4-氨基安替比林(AA),4-甲酰氨基安替比林(FAA)和 4-乙酰氨基安替比林(AAA),并在尿液中新发现了 MAA 和 AA 的羟基化产物。其中,肾脏中安乃近代谢物总残留浓度最高。

1.2 消除实验结果 残留消除试验结果显示:安乃近主要代谢物在羊体内的残留消除较快,且在肾脏组织中残留浓度最高且消除时间最长,确定肾脏是安乃近在羊体内的靶组织。代谢物 MAA 在肾脏中残留浓度最高且消除最慢,确定为安乃近在羊体内的残留标志物。

2 安乃近在羊组织中最大残留限量制定方法

2.1 安乃近的日允许摄入量(ADI) 由于本研究涉及的药物安乃近不属于抗菌药物,所以不必考虑微生物学 ADI,仅需确定其毒理学 ADI。根据欧洲药品管理局(EMA)亚慢性毒理学实验,确定安乃近的无观察作用剂量(NOEL)为每天 10 mg/kg 体重,将安全系数设为 1000,则安乃近的日允许摄入量(ADI)为 10 μg/kg,即一个 60 kg 体重的人每日允许摄入量为 600 μg。

2.2 JECFA 方法 JECFA 兽药残留风险评估基本程序包括:危害鉴定和危害特征描述,开展毒理学研究,建立每日允许摄入量(ADI),开展暴露评估,依据以上研究科学推荐动物组织、蛋、奶中的兽药最大残留限量(MRLs)。

2.2.1 食物篮模型与 ADI 分配 JECFA 在制订 MRLs 时采取 WHO 推荐的食物消费系数。即:一个 60 公斤体重的人,一天动物性食物消费量:哺乳动物或禽肉 500 g(其中包括肌肉 300 g,肝脏 100 g,肾脏 50 g,脂肪 50 g),或者鱼肉 300 g;另加 1500 g 奶,100 g 鸡蛋,50 g 蜂蜜。

2.2.2 膳食暴露量评估 估计每日摄入量(EDI):在计算 EDI 时,为保守起见,对于测定残留浓度低于定量限的结果,将其值设定为定量限的一半。基于建立的模型饮食,通过 M:T(残留标志物与总残留比值)和分析方法回收率校正的残留中值,计算得到的安乃近通过动物性食物暴露值也就是估计每日摄入量(EDI)为 507 μg/person/d,为每日允许摄入量(ADI)的 84.6%,见表 1。

表 1 安乃近在羊组织中估计每日摄入量(EDI)评估
Tab 1 Estimated Daily Intake of Dipyrone in goat tissues

食物种类	食物消耗(g/d)	残留中值 μg/kg	M/T *	回收率/%	EDI (μg/d)
羊肌肉	300	94	0.13	82.03	264.4
羊肝脏	100	132	0.65	82.73	24.6
羊肾脏	50	1222	0.35	80.80	216.1
羊脂肪	50	20	0.56	82.30	2.2

总 EDI = 507 μg/人/d
* M/T: 残留标志物的中值占总残留的比率。

2.2.3 最大残留限量 JECFA 的算法与动物实验的每头动物每种组织中药物残留数据相关,还加入了统计学的置信区间概念,将总残留的消除曲线以 99% 的把握,95% 置信区间进行误差估算,从而使计算结果更为可信。

根据 JECFA MRLs Tool 1.1551 计算程序反复迭代计算并拟合的 EDI 与 ADI 比较。由图 1 可以看出,总残留的拟合曲线在 ADI 以下,从而验证了上述关于 EDI 的估算。

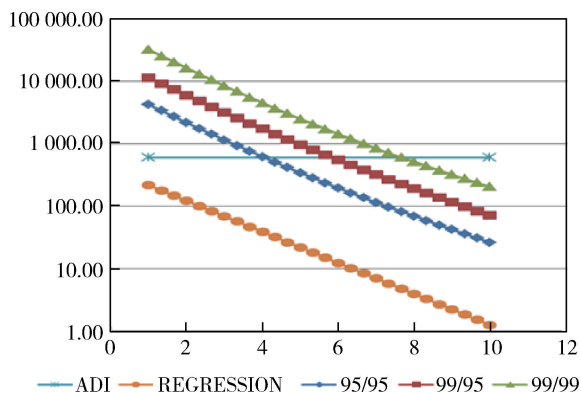


图 1 安乃近在羊可食组织内消除拟合曲线图

Fig 1 Regression line of Dipyrone intake in goat edible tissues

通过软件迭代计算,得到的安乃近在羊可食组织中的 MRLs 如下:

MRL 肌肉 = 456 $\mu\text{g}/\text{kg}$

MRL 肝脏 = 406 $\mu\text{g}/\text{kg}$

MRL 肾脏 = 1293 $\mu\text{g}/\text{kg}$

MRL 脂肪 = 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$

2.3 美国 FDA 方法 美国 FDA 的兽药安全性评价主要过程包括:无观察作用剂量 (NOEL) → 每日允许摄入量 (ADI) → 安全浓度 (safe concentration) → MRLs (FDA, 2006)。首先,通过开展比较代谢研究和总残留消除研究,鉴定主要代谢物 (超过总残留比例 10% 或者浓度超过 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的代谢物),确定残留标志物与总残留之间的比例,确定靶组织和残留标志物。然后,根据毒理学研究确定动物组织中的残留安全浓度,再通过代谢和残留研究确定的残留标志物与总残留之间的比例推断靶组织中

残留标志物的最大残留限量。

2.3.1 安全浓度 安全浓度 (SC) 采用标准成年人每天消耗的各种动物性食品的量 (食耗值) 进行计算: $\text{SC} = \text{ADI} \times \text{人体重} \div \text{食耗值}$ 。

美国 FDA 规定的动物性产品食耗值与 JECFA 一致,为:肌肉 (包括鱼肉) 300 g、肝脏 100 g、肾脏 50 g、脂肪 (或皮脂) 50 g、蛋 100 g、牛奶 1500 g 和蜂蜜 50 g,合计 2150 g,故总的食耗因子为 2150 g。但 FDA 假定:人食用了一种肉品 (如肌肉) 将不会继续食用其他肉品 (如肝脏),但可以同时消费禽蛋、牛奶和蜂蜜。因此,药物在各组织的 ADI 分配与动物品种无关,仅与组织消费量有关,可以将药物的 ADI 全数分配至各种组织中。

因此,安乃近 ADI 分配到羊各种可食性组织的安全浓度为:

$\text{SC 肌肉} = 10 \times 60 / 300 = 2.0 \text{ mg/kg}$

$\text{SC 肝脏} = 10 \times 60 / 100 = 6.0 \text{ mg/kg}$

$\text{SC 肾脏} = 10 \times 60 / 50 = 12.0 \text{ mg/kg}$

$\text{SC 脂肪} = 10 \times 60 / 50 = 12.0 \text{ mg/kg}$

2.3.2 最大残留限量 MRLs 的计算公式是: $\text{MRLs} = \text{SC} \times \text{RM}\%$ (RM 指残留标志物占总残留的比例)

根据安乃近代谢物残留消除试验,残留标志物 MAA 在羊的肌肉、肝脏、肾脏和脂肪中的含量与总残留量的比值为 0.13, 0.65, 0.35, 0.56, 分析方法回收率分别为 82.03%, 80.80%, 82.73%, 82.30%。据此,计算 MAA 在羊可食性组织中的 MRLs 如下:

$\text{MRL 肌肉} = 2 \text{ mg/kg} \times 0.13 \times 82.03\% = 213 \mu\text{g/kg}$

$\text{MRL 肝脏} = 6 \text{ mg/kg} \times 0.65 \times 80.80\% = 3151 \mu\text{g/kg}$

$\text{MRL 肾脏} = 12 \text{ mg/kg} \times 0.35 \times 82.73\% = 3475 \mu\text{g/kg}$

$\text{MRL 脂肪} = 12 \text{ mg/kg} \times 0.56 \times 82.30\% = 5531 \mu\text{g/kg}$

2.4 欧盟 EMA 方法 欧盟的风险评估程序与 JECFA 基本一致。危害鉴定阶段的毒理学资料包括:繁殖毒性、遗传毒性、致畸毒性、致癌毒性、发育毒性和亚慢性毒性 (90 d 毒性) 等。暴露评估中所采取的食物消耗因子与 JECFA 不同。此外,欧盟建议对不同种属动物设定相同的残留靶组织、残留

标志物和 MRLs,并且可以从主要动物种类及产品外推到次要动物物种及产品。但是,要保证通过推荐的同一个 MRLs 值计算的不同物种的 TMDI 均不超过 ADI。

欧盟通常为两个靶组织(一个胴体组织,一个内脏组织)设定 MRLs 值包括提供的常规分析方法来实施残留监控。出于贸易保护,对于从第三国进口的动物产品的四种靶组织(肌肉、脂肪、肝脏和肾脏)均需设定 MRLs 值。

2.4.1 安全浓度 欧盟食物消耗因子与 JECFA 和 FDA 不同,为 500 g 肉类或 300 g 鱼肉(包括自然比例的皮肤),加上 1500 g 牛奶,100 g 蛋和 20 g 蜂蜜。其中,500 g 肉类的组成为:哺乳动物是 300 g 肌肉、100 g 肝脏、50 g 肾脏、50 g 脂肪或皮脂;禽类是 300 g 肌肉、100 g 肝脏、10 g 肾脏、90 g 皮脂。欧盟要求不同物种的最大理论日摄入量(TMDI)均不超过 ADI,所以倾向于为所有动物品种和组织设定相同的 MRLs。

据了解,安乃近未批准用于水产动物养殖。因此,安乃近 ADI 分配到羊中的 ADI 与分配到其他陆生动物中(如牛、猪、马)一致,则该药在不同动物品种可食性组织的安全浓度相同。

因此,安乃近 ADI 分配到羊可食性组织的安全浓度为:

SC 羊 = ADI × 人体重 ÷ 食耗值 = 10 × 60 ÷ 500 = 1.2 mg/kg

2.4.2 最大残留限量 根据安乃近代谢物残留消除试验,残留标志物 MAA 在羊的肌肉、肝脏、肾脏和脂肪中的含量与总残留量的比值为 0.13,0.65,0.35,0.56,分析方法回收率分别为 82.03%,80.80%,82.73%、82.30%。据此,计算 MAA 在羊可食性组织中的 MRLs 如下:

MRL 肌肉 = 1.2 mg/kg × 0.13 × 82.03% = 128 μg/kg

MRL 肝脏 = 1.2 mg/kg × 0.65 × 80.80% = 630 μg/kg

MRL 肾脏 = 1.2 mg/kg × 0.35 × 82.73% = 347 μg/kg

MRL 脂肪 = 1.2 mg/kg × 0.56 × 82.30% = 553 μg/kg

欧盟建议对不同种属动物设定相同的残留靶组织、残留标志物和 MRLs。保守起见,根据欧盟

MRLs 制定程序,推荐羊所有可食组织中的 MRLs 为 128 μg/kg。

2.4.3 理论最大日摄入量 根据上述拟定 MRLs,核算羊组织中的理论最大日摄入量(TMDI),见表 2。

表 2 羊可食性组织中安乃近最大理论日摄入量(TMDI)
Tab 2 TMDI of Dipyrone in goat edible tissues

食物种类	食物消耗(g/d)	MRLs/(μg·Kg ⁻¹)	M/T	回收率/%	暴露量(μg·d ⁻¹)
羊肌肉	300	128	0.13	82.03	360.1
羊肾脏	50	128	0.35	80.80	22.6
羊肝脏	100	128	0.65	82.73	23.8
羊脂肪	50	128	0.56	82.30	13.9

TMDI = 420.4 μg/d,不超过 ADI 上限(600 μg/d),可以认为此 MRLs 设定有效。

3 讨论与结论

3.1 MRLs 设定方法比较

3.1.1 计算方法差异 通过比较上述兽药最大残留限量制定方法,可知三种方法的 MRLs 计算原理不同。

JECFA 的 MRLs 建立基础是,根据每头动物的各种组织中的残留浓度值拟合药物在各组织中残留消除规律,然后运用统计学公式层层迭代,拟合出总残留的消除曲线,从而获得各组织的 EDI 之和与由 ADI 得出的总暴露限量的关系,利用统计学方法,精确计算出各模拟时间点上暴露量,推导出药物在动物各组织精确的 MRLs。

美国 FDA 的 MRLs 设定方法中,动物性食物消费量与动物种类无关,仅与消费的动物组织相关,并由此推算出该消费量下的安全浓度,根据残留标志物与总残留的比例关系,计算出药物在动物各组织中的 MRLs。

欧盟 EMA 的 MRLs 设定方法中,暴露评估计算的是动物性食品消费总量,评估结果仅与动物种类相关,而与具体消费的动物组织类别无关,由此推算出该动物品种相应的安全浓度,根据残留标志

物与总残留的比例关系,计算得出药物在动物各组织中的 MRLs。

综上所述,除 JECFA 方法外,美国 FDA 和欧盟 EMA 的 MRLs 算法基本一致,主要差异来源于食物消费量也就是食物篮模型的差异,表现在对安全浓度的设定不同。

3.1.2 食物篮模型差异 基于美国 FDA 的食物篮模型,假设一个人每天只食用了一种动物组织,不再消费其他组织,实际肉类产品消费量不超过 300 g。由于假定的食物消费量低,所以运算得到的安全浓度较高,MRLs 也相对其他方法宽松。

欧盟 EMA 和 JECFA 均设定了全食物篮模型,即假定一个人每天可以消费动物的多种组织,实际肉类产品消费量为 500 g 左右。而且,欧盟倾向于采用最保守的限量值作为每种动物组织的 MRLs。所以,运算得到的药物在动物体内安全浓度值相对偏低,MRLs 的设定也较为保守。

因此,食物篮设定模型的差异,导致了用美国 FDA 和欧盟 EMA 方法得到的药物安全浓度不同,从而反映在最终 MRLs 计算结果的较大差异。

3.2 MRLs 草案比较 按照国际惯例,为便于实际应用,最大残留限量标准值一般以 10 或 100 的整数倍形式表示。因此,对 JECFA、美国 FDA、欧盟 EMA 三种算法得到的 MRLs 结果进行取整,提出安乃近在羊可食性组织中的 MRLs 草案,如表 3。

3.3 外推法的应用 JECFA 建议:如果比较代谢研究表明,药物在新靶动物中的代谢与在已有 MRL 的靶动物中代谢行为(主要代谢物种类及含量,残留标志物与总残留的比率)类似,在新靶动物的使用也得到批准,则可以在不同靶动物之间进行 MRL 的外推。但这种外推仅限于反刍动物(牛、羊)之间,或非反刍动物之间,以及从鸡肉(蛋)到禽肉(蛋)的外推,不能直接将畜禽的 MRLs 外推到水产动物。

本研究通过实验动物代谢和消除规律的研究,根据 EMA 的评价方法得出的安乃近在羊组织中 MRLs 为 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$,该残留限量值与欧盟于 2003 年评估制定的该药在牛、猪、马可食组织中的

MRLs^[8]一致,间接验证了本研究的科学性,也在一定意义上验证了外推法的可行性。

表 3 安乃近在羊可食性组织中的最大残留限量标准草案对比

Tab 3 Draft MRLs of Dipyrone in goat edible tissues			
食物种类	JECFA /($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	FDA /($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	EMA /($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)
羊肌肉	400	200	100
羊肝脏	400	3000	100
羊肾脏	1200	3000	100
羊脂肪	20	5000	100

但是,外推法目前在国际上仅处于理论研究阶段,仍存在不少争议。出于对动物性食品消费安全的考虑,MRLs 的建立仍需要以药物安全性评估作为基础。

3.4 我国 MRLs 的设定依据

3.4.1 我国居民膳食暴露评估 从我国自身食物消费安全而言,需进行安乃近在我国居民膳食消费水平下^[9]的安全性评估。由于饮食习惯的差异^[10-11],中国居民在动物性食品的消费量上远达不到 WHO 推荐食物篮消费水平。以中国居民平衡膳食宝塔(中国营养学会,2016)为例,中国居民畜禽肉类消费量仅为 40 ~ 75 g,仅为国际组织和欧美发达国家食物篮的十分之一。在这么低的消费水平下,如果按欧盟的计算方法,安全浓度和 MRLs 都应为欧盟标准的 10 倍;如果按美国的计算方法,分配到各组织中的安全浓度将更高,从而导致 MRLs 比美国更高。此外,我国居民有消费动物肠、胃等内脏的习惯,但暂未发布相应的消费系数,且 CAC 等国际组织没有制定除肝、肾外其他内脏残留限量的惯例。因此,暂不考虑内脏中的 MRLs 的制定。

但同时也应考虑到,我国少数民族众多,羊肉在一些少数民族特别是游牧民族是主要的动物性食品来源^[12],羊肾和羊肝的消费量也较大,应权衡人群的消费差异,选择较为安全保守的膳食消费水平进行 MRLs 计算。所以,依据中国的动物性食品

消费数据得到的 MRLs 与国际标准差异巨大,且不利于保护本国利益和贸易诉求。

因此,按照 WHO 推荐的膳食消费数据,制定的最大残留限量更具有普适性,国际认可度也更高。

3.4.2 国际标准的统一 我国近年来羊肉进口量较多,主要来自新西兰、澳大利亚等,但上述国家已于上世纪禁止安乃近用于食品动物,未制定该药的限量标准。我国羊肉制品主要出口到我国香港、澳门地区和一些阿拉伯国家,出口量较少,且这些国家(地区)也未制定该药限量标准(数据源自中国海关信息网)。根据消除实验结果,在现有休药期管理下,药物残留量基本可以忽略不计。所以,安乃近在羊组织中的残留限量标准设定对我国目前的羊肉进出口贸易影响不大。

随着全球一体化进程的加快,我国与美国、欧盟等国家(地区)的动物性产品贸易呈逐渐增加的趋势,科学合理设置该药在羊组织中的残留限量标准,有利于保护本国利益,降低生产成本,提高我国动物性产品的市场竞争力。

鉴于我国今后有可能与欧盟等国家进行相关动物性产品贸易往来,设置 MRLs 需要考虑进出口国的一致性,避免因肉品中药物残留限量不一致而导致贸易受阻^[13]。同时考虑到对安乃近不良反应的争议,为了便于国际标准的统一,建议采取较为保守的措施,将安乃近在羊组织中的限量标准与欧盟保持一致。

3.5 结论 本研究将安乃近在羊组织中的代谢和消除实验数据应用于 JECFA、美国 FDA 和欧盟 EMA 关于兽药 MRLs 制定的数据模型,分析比较三者的食物篮模型和运算方法差异,得出了 3 套不同的标准草案。

比较发现,JECFA 程序制定的几种组织 MRLs 数据间差异较大;美国食物篮的分配及暴露评估存在差异,制定出的限量值普遍较高;欧盟程序最为保守,总体膳食暴露量较大,导致计算出的限量值较低。所以,食物篮模型和计算方法的差异是导致 JECFA、美国 FDA、欧盟 EMA 三套标准差异的主要因素。

安乃近作为动物发热性疾病的首选用药,在我国兽医临床应用广泛。鉴于目前国际上对于该药不良反应的争议,结合我国居民膳食消费数据,本研究认为欧盟 MRLs 设置程序更为保守、安全。因此,建议参照欧盟 EMA 方法设定安乃近在羊组织中最大残留限量为 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。2019 年,本研究结果纳入了由中华人民共和国农业农村部,中华人民共和国国家卫生健康委员会,国家市场监督管理总局联合发布的食品安全国家标准^[14]中安乃近最大残留限量标准,该标准的设定程序符合国际残留限量标准制定规则。

参考文献:

- [1] Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, *et al.* Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol) [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20: 101 - 107.
- [2] Levy M, Zylber - Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1995, 28: 216 - 234.
- [3] Dorr V J, Cook J. Agranulocytosis and near fatal sepsis due to 'Mexican aspirin' (dipyrone) [J]. *South Med J*, 1996, 89: 612 - 615.
- [4] Department of Health and Human Services, USA. List of drug products that have been withdrawn or removed from the market for reasons of safety or effectiveness—FDA: proposed rule [J]. *Federal Register*, 1998, 63: 54082 - 54089.
- [5] Salmeróncarcía A, Navas N, Martín A, *et al.* Determination of tramadol, metamizole, ropivacaine, and bupivacaine in analgesic mixture samples by HPLC with DAD detection [J]. *J Chromatogr Sci*, 2009, 47: 231 - 237.
- [6] Benseñor I M. To use or not to use dipyrone? Or maybe, Central Station versus ER? That is the question [J]. *Sao Paulo Med J*, 2001, 119: 190 - 191.
- [7] 动物性食品中兽药最高残留限量[S]. 中华人民共和国农业部第 235 号公告,2002.
- Maximum residue limit of veterinary drugs in animal derived foods [S]. Announcement No. 235 of the Ministry of agriculture of the People's Republic of China, 2002.
- [8] European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Metamizole [R]. Summary Report, EMEA/MRL/878/03 - FINAL, 2003.
- [9] 周振亚,高明杰,李全新,等. 基于平衡膳食的中国主要农

- 产品需求量估算[J]. 中国农业资源与区划, 2015, 36(4): 85-90.
- Zhou Z Y, Gao M J, Li Q X, *et al.* The major agricultural products demand in China based on balanced diet[J]. Chinese Journal of Agricultural Resources and Regional Planning, 2015, 36(4): 85-90.
- [10] 杜树发, 吕冰, 王志宏, 等. 中国居民膳食的变迁[J]. 卫生研究. 2001, 30(4): 221-225.
- Du S F, Lv B, Wang Z H, *et al.* Transition of Dietary pattern in China [J]. Journal of Hygiene Research, 2001, 30(4): 221-225.
- [11] 郝利楠, 刘徽, 李艳平, 等. 我国居民食物消费和需求的分析[J]. 中国食物与营养. 2009, (11): 36-39.
- Hao L N, Liu H, Li Y P, *et al.* The analysis of Chinese residents' food consumption and demand[J]. Food and Nutrition in China. 2009, (11): 36-39.
- [12] 刘芳. 中国肉羊产业国际竞争力研究[D]. 中国农业科学院, 2006.
- Liu F. A study on the international competitiveness of mutton sheep industry in China [D]. Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2006.
- [13] 李丹, 王守伟, 臧明伍, 等. 我国肉类食品安全风险现状与对策[J]. 肉类研究. 2015, 29(11): 34-38.
- Li D, Wang S W, Zang M W, *et al.* Current Status and Countermeasures of Meat Safety and Risk in China [J]. Meat Research. 2015, 29(11): 34-38.
- [14] GB 31650-2019. 食品安全国家标准, 动物性食品中兽药最大残留限量[S].
- GB 31650-2019. National food safety Standard - Maximum Residue Limits for Veterinary Drugs in foods[S].

(编辑:陈希)