

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2020.08.09

海南霉素钠预混剂在鸡体内的药动学及生物利用度研究

王美红^{1,3}, 郭桂芳², 聂贞^{1,3}, 张小龙^{1,3}, 蒋玥^{1,3}, 顾梦恬^{1,3*}, 卜仕金^{1,3*}

(1. 扬州大学兽医学院, 江苏扬州 225009; 2. 中国兽医药品监察所, 北京 100081;

3. 江苏高校动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 江苏扬州 225009)

[收稿日期] 2020-04-28 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280(2020)08-0054-07 [中图分类号] S859.796

[摘要] 为研究海南霉素钠预混剂在鸡体内的药代动力学特征和生物利用度, 将 16 只健康 AA 鸡随机分成 2 组, 每组 8 只, 采用平行试验设计对两组鸡分别进行单剂量口服给药和静脉注射给药药动学研究, 给药量均为 1.5 mg/kg (相当于 7.5 mg/kg bw 混饲给药)。按预定时间点采集血样, 血样中海南霉素的含量采用高效液相色谱-串联质谱法 (HPLC-MS/MS) 测定, 流动相为乙腈-0.1% 甲酸水溶液 (90:10, V/V)。实测血药浓度-时间数据使用 Winnonlin 5.2 药动学分析软件拟合药动学参数。鸡口服给药的药动学参数如下: 平均消除半衰期为 ($T_{1/2\beta}$) 约为 30.44 h, 平均滞留时间 (MRT) 约为 36.40 h, 在血浆中的达峰时间 (T_{max}) 约为 0.5 h, 达峰浓度 (C_{max}) 约为 68.87 ng/mL, 平均药时曲线下面积 (AUC) 约为 654.95 ng·h/mL, 平均生物利用度 (F) 约为 32.82%。鸡静脉注射给药的药动学参数如下: 平均消除半衰期约为 ($T_{1/2\beta}$) 为 46.40 h, 平均滞留时间 (MRT) 约为 30.91 h, 平均血浆清除率 (CL) 约为 1.59 L/(kg·h), 平均表观分布容积 (V_d) 约为 116.05 L/kg。结果表明海南霉素进入鸡体后分布广泛, 消除缓慢, 半衰期长; 口服海南霉素钠预混剂吸收迅速, 但吸收不完全。

[关键词] 海南霉素; 药动学; 生物利用度; 鸡

Pharmacokinetics and Bioavailability of Hainanmycomycin Sodium Premix in Chickens

WANG Mei-hong^{1,3}, GUO Gui-fang², NIE Zhen^{1,3}, ZHANG Xiao-long^{1,3}, JIANG Yue^{1,3},
GU Meng-tian^{1,3*}, BU Shi-jin^{1,3*}

(1. Veterinary College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225009, China; 2. China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China;

3. Jiangsu Co-innovation Center for Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Jiangsu, Yangzhou 225009, China)

Corresponding author: GU Meng-tian, E-mail: 498610887@qq.com; BU Shi-jin, E-mail: pushijin@aliyun.com

基金项目: 江苏高校优势学科建设工程资助项目; 现代农业产业技术体系专项建设专项资金 (CARS-41)

作者简介: 王美红, 硕士研究生, 从事兽医药理及毒理学研究; 郭桂芳, 副研究员, 从事新兽药评审工作, 与王美红同为第一作者。

通讯作者: 顾梦恬。E-mail: 498610887@qq.com; 卜仕金。E-mail: pushijin@aliyun.com

Abstract: To study the pharmacokinetics and bioavailability of Hainanmycin sodium premix in chickens, divided 16 healthy AA chickens into 2 groups randomly, and 8 in each group, the pharmacokinetics of single dose oral administration and intravenous administration in two groups of chickens were studied by parallel design, and the dose was 1.5 mg/kg bw (Equivalent to 7.5 mg/kg mixed feeding). Collected blood samples according to the scheduled time, and the content of Hainanmycin in blood samples was determined by HPLC - MS/MS, and the mobile phase was acetonitrile - 0.1% formic acid aqueous solution (90:10, V/V). The pharmacokinetic parameters were fitted by Winnonlin 5.2 pharmacokinetic analysis software. The pharmacokinetic parameters of chicken oral administration were as follows: the mean elimination half - life ($T_{1/2\beta}$) was 30.44 h, the mean resident time (MRT) was 36.40 h, the peak time (T_{max}) was 0.5 h, the peak concentration (C_{max}) was 68.87 ng/mL, the area under the mean drug time curve (AUC) was 318.93 ng · h/mL, the mean bioavailability (F) was 32.82%. The pharmacokinetic parameters of chicken intravenous administration were as follows: the mean elimination half - life ($T_{1/2\beta}$) was 46.40 h, the mean resident time (MRT) was 30.91 h, the mean plasma clearance (CL) was 1.59 L/(kg · h), the mean apparent distribution volume was 116.05 L/kg. The results showed that the premix of Hainanmycin sodium absorbed rapidly, but not completely. After entering chicken body, Hainanmycin was widely distributed, eliminated slowly and had a long half - life.

Key words: Hainanmycin; pharmacokinetics; bioavailability; chicken

海南霉素是从稠李链霉菌东方变种的代谢产物中提取出来的聚醚类抗生素^[1],主要用于鸡球虫病的防治,其市售产品为1%海南霉素钠预混剂,经农业部核准的推荐治疗剂量为7.5 ppm。据报道,海南霉素钠预混剂对鸡球虫病防治效果良好^[2-3],同时还具有促增重和提高饲料利用率的作用^[4]。然而聚醚类药物的毒性较大、安全范围较窄,此类药物使用不合理会导致鸡中毒和兽药残留,威胁人类健康^[5]。尽管海南霉素已经上市十多年,国内外关于海南霉素的报道主要是关于其疗效、毒性和对动物生长性能影响等方面的研究,而关于其检测分析的发表文章仅有四篇^[6-9],其中Wang等^[9]利用液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)检测了饲料中海南霉素的含量。常用聚醚类抗球虫药药动学的报道已见于莫能菌素^[10-11],其中Henri等^[10]研究了莫能菌素在鸡体内的药代动力学。有关海南霉素在动物组织和血浆中含量的检测方法以及在鸡体内药代动力学和生物利用度方面的研究未见报道。目前在对动物源性产品的几种主要的聚醚类抗生素含量的检测中,液质联用技术使用广泛且高效^[12],采用HPLC-MS/MS检测方法已见相关

报道^[13-15]。有鉴于此,建立一种测定鸡血浆中海南霉素含量的HPLC-MS/MS检测方法,并开展海南霉素钠预混剂在鸡体内的药动学和生物利用度研究,不仅对指导临床合理用药、预测药物在鸡体内的消除动态、蓄积特性和残留消除规律等具有一定的参考价值,同时对丰富和完善国产一类新兽药的临床药理学资料具有重要现实意义。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品与试剂 海南霉素对照品(纯度>99.87%)、1%海南霉素钠预混剂(批号HNP11702006),均由山东胜利生物工程有限公司惠赠;甲醇、乙腈为色谱级,购自美国TEDIA公司;甲酸为色谱级,购自东京化成工业株式会社;乙酸铵为分析纯,购自国药集团化学试剂有限公司。

1.1.2 仪器与设备 AB SCIEX 三重四级5500系统,含串联(TQ)四级杆Mass检测器和Analyst软件;Waters 2695 HPLC 高效液相色谱仪;Ultimate XB-C18 色谱柱(1.8 μm, 2.1 × 100 mm);Pacific RO 纯水仪,北京五洲东方科技发展有限公司;超声波清洗器,德国Elma Elmasonic P 专业级;氮吹仪,

美国 Organomation 公司; Genius23010、ABN2ZA 氮气发生器, 英国 Peak Scientific 公司; Eppendorf 5810R 高速冷冻离心机, 上海肯强仪器有限公司; SI 可调速漩涡混合器, 上海思伯明仪器设备有限公司; 可调微量移液器。

1.1.3 溶液的配制

1.1.3.1 流动相 将乙腈和 0.1% 甲酸水溶液(含 5 mmol/L 乙酸铵)按 90:10(V/V)的比例混匀, 经 0.22 μm 滤膜过滤, 并通过超声脱气处理, 现配现用。

1.1.3.2 海南霉素标准液和工作液的配制 海南霉素标准储备液: 准确称量约 10 mg 海南霉素标准品置于 10 mL 容量瓶中, 用甲醇溶解并定容, 制备浓度为 1 mg/mL 海南霉素标准储备液。

海南霉素工作液: 准确吸取适量的海南霉素标准储备液, 用甲醇稀释成浓度为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 海南霉素工作液, 混匀, 现配现用。

1.1.3.3 海南霉素钠注射液 准确称取一定量的海南霉素钠对照品加入适量甲醇溶解后, 用灭菌注射用水稀释成 1% 溶液, 供静脉注射用。现配现用。

1.1.4 试验动物 3 月龄的健康 AA 鸡 16 只, 平均体重约 3 kg, 由江苏八达畜禽有限公司提供。受试鸡采用翅标标识。试验前受试动物至少 2 周内未使用过相关药物, 并经过至少 1 周适应期。试验期间受试动物按常规条件饲养, 自由饮水和采食, 饲料为不添加任何药物的全价饲料。

1.2 方法

1.2.1 动物分组、给药及血样采集 16 只体重相近的健康 AA 鸡随机分成 2 组, 每组各 8 只, 在给药前一天采集空白血液。第 1 组 1~8 号鸡单剂量经口灌服 1.5 mg/kg bw 的海南霉素钠预混剂受试品, 第 2 组 9~16 号鸡单剂量静脉注射 1.5 mg/kg bw 的海南霉素钠注射液。给药后分别于 10 min、15 min、20 min、30 min、45 min、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、8 h、16 h、24 h 各采集血样一次, 每次采血量约 2~4 mL 左右。血样采集后置于肝素浸润并 60 $^{\circ}\text{C}$ 烘干的 10 mL 离心管内, 混匀后离心, 分离血浆后于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存备用。

1.2.2 血浆中海南霉素含量的测定 血浆样品中海南霉素的含量采用经验证的 HPLC-MS/MS 法测定。准确吸取 0.5 mL 新鲜或冻融的血浆样品于 10 mL 离心管中, 加入 2 mL 甲醇-乙腈(50:50, V/V), 涡旋振荡 2 min, 超声 10 min, 10000 r/min 离心 10 min。上清液移至 10 mL 刻度离心管中, 40 $^{\circ}\text{C}$ 氮吹至干。残渣用 1 mL 甲醇溶解, 涡旋振荡 2 min, 10000 r/min 离心 5 min, 上清液经 0.22 μm 有机滤膜过滤, 滤液转移至高效液相色谱系统的自动进样瓶中供 HPLC 分析测定。

色谱条件为: 色谱柱 Ultimate XB-C18(1.8 μm , 2.1 \times 100 mm); 流动相: 乙腈-0.1% 甲酸水溶液(90:10, V/V); 流速 0.4 mL/min; 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$; 进样量 5 μL 。质谱条件为: 电喷雾离子源正离子扫描模式(ESI⁺); 质谱多反应监测(MRM)模式; 串联(TQ)四级杆 Mass 检测器; 喷雾电压 5500.0 V; 气帘气压力 20.0 psi; 碰撞室压力 8 psi。离子化(离子源)温度: 450.0 $^{\circ}\text{C}$ 。根据海南霉素一级质谱扫描和二级质谱扫描, 确定定量离子为 845.6 m/z , 定性离子为 863.6 m/z , 碰撞能量均为 32 eV, 去簇电压为 50.0 V。

准确度和精密度通过空白血样添加海南霉素质控样品的回收率和平行血样添加海南霉素质控样品的变异系数进行评价。

1.2.3 给药后血浆样品中海南霉素含量的测定 将各时间点采集的血浆样品分别按 1.2.2 项血浆样品处理方法处理后, 采用 HPLC-MS/MS 检测方法进行测定, 获得海南霉素的峰面积, 并用随行标准曲线回归方程计算出各时间点血浆样品中海南霉素的含量。

1.2.4 数据分析 分别将各个动物的实测血浆药物浓度-时间数据, 采用 Winnonlin5.2 药动学分析软件拟合药动学参数, 并计算出各组动物平均药代动力学参数, 进行统计学分析比较。生物利用度的计算按以下公式:

$$F = \frac{AUC_{po} \times D_{iv}}{AUC_{iv} \times D_{po}} \times 100\%$$

式中 F : 生物利用度; AUC_{po} : 口服药时曲线下面积; AUC_{iv} : 静注药时曲线下面积; D_{iv} : 静注给药剂量; D_{po} : 口服给药剂量。

2 结果与分析

2.1 鸡血浆中海南霉素含量测定的 HPLC-MS/MS 方法学验证 如图 1~图 3 所示, 在本实验建立的 HPLC-MS/MS 条件下, 海南霉素的出峰时间约为

5.58 min, 待测组分能与溶剂峰以及血浆中其他基质组分完全分开。海南霉素在 1~500 ng/mL 范围内线性关系良好 ($R^2 \geq 0.999$), 检测限 (LOD) 和定量限 (LOQ) 分别为 0.5 ng/mL 和 1 ng/mL; 海南霉素在低、中及高浓度下相对回收率在 94%~101% 之间; 批间变异系数与各批内变异系数均小于 10%。

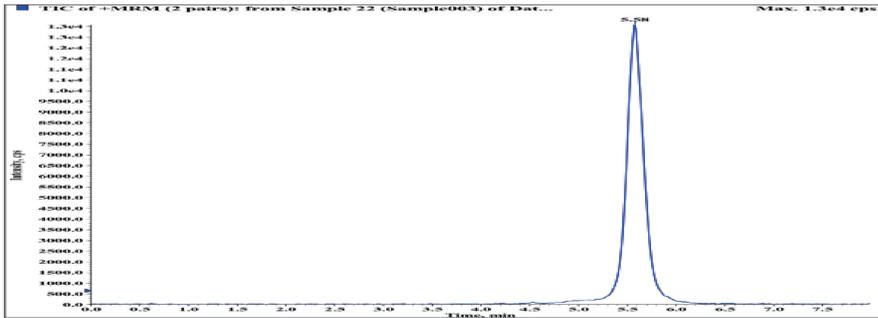


图 1 海南霉素标准液 ($10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 总离子流图

Fig 1 Total ion flow diagram of Hainanmycin ($10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) in standard sample

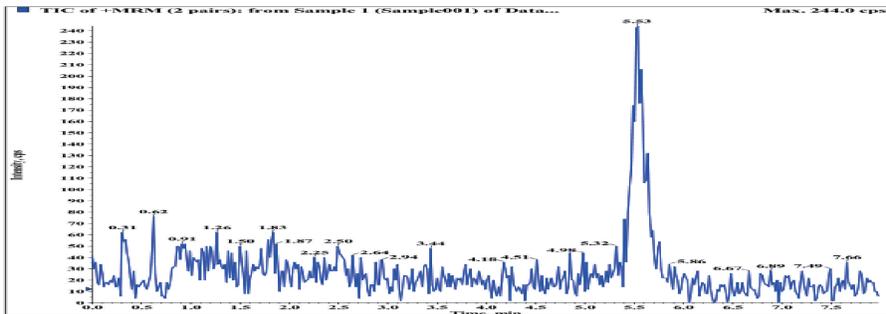


图 2 空白血浆总离子流色谱图

Fig 2 Total ion flow diagram of chicken blank plasma

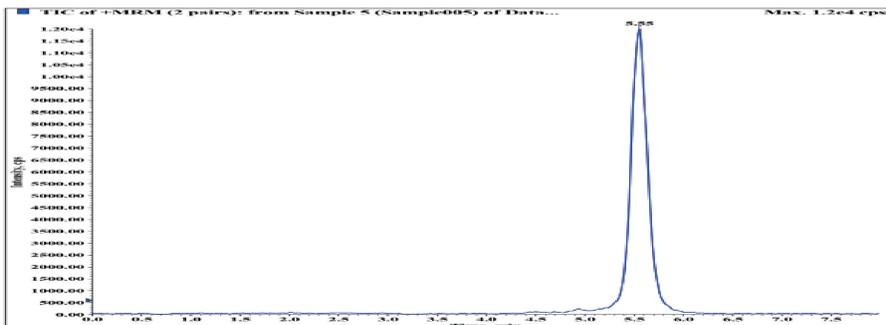


图 3 空白血浆中添加海南霉素 ($10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 总离子流色谱图

Fig 3 Total ion flow diagram of Hainanmycin ($10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) in blank plasma

2.2 药动学参数 按 1.5 mg/kg bw 单剂量经静脉注射和口服给药后的平均血药浓度 - 时间曲线分别见图 4 和图 5, 药动学参数结果见表 1。由表 1 知, 静脉注射给药后海南霉素的平均消除半衰期 ($T_{1/2\beta}$) 和平均滞留时间 (MRT) 分别约为 46.31 h 和 3.31 h, 平均血浆清除率 (CL) 约为 0.58 L/(kg · h), 平均表观分布容积 (V_d) 约为 35.52 L/kg; 口服给药后海南霉素的平均消除半衰期 ($T_{1/2\beta}$) 约为 30.21 h, 平均滞留时间 (MRT) 约为 8.78 h, 在血浆中的达峰时间 (T_{max}) 约为 0.5 h, 达峰浓度 (C_{max}) 约为 68.87 ng/mL, 平均药时曲线下面积 (AUC) 约为 318.93 ng · h/mL, 平均生物利用度 (F) 约为 32.82%。

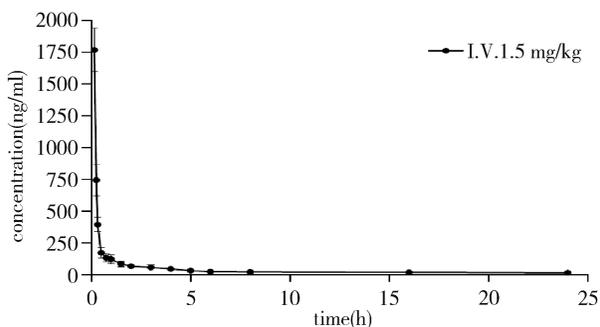


图 4 单剂量静注海南霉素钠注射液后的平均药时曲线图

Fig 4 Average plasma concentration - time curve after single dose intravenous injection premix

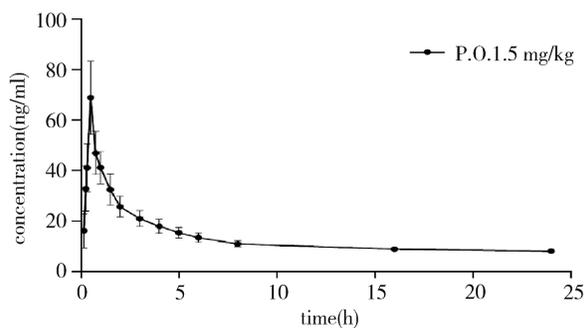


图 5 单剂量口服海南霉素钠预混剂后的平均药时曲线图

Fig 5 Average plasma concentration - time curve after single dose oral administration of Hainanmycin sodium premix

表 1 单剂量静注海南霉素钠注射液和口服海南霉素钠预混剂后的药动学参数 ($n=6, \bar{x} \pm SD$)

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of single dose intravenous injection and oral administration of

Hainanmycin sodium premix

参数 Parameters	静脉注射 Intravenous administration	口服给药 Oral medication
$C_{max}/(ng \cdot mL^{-1})$	-	68.87 ± 28.97
T_{max}/h	-	0.50 ± 0
$T_{1/2\beta}/h$	46.40 ± 26.31	30.44 ± 11.70
MRT/h	30.91 ± 13.39	36.40 ± 15.46
$AUC/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$	1995.35 ± 369.13	654.95 ± 112.98
$CL/(L \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1})$	1.59 ± 0.47	-
$V_d/(L \cdot kg^{-1})$	116.05 ± 82.17	-

C_{max} : 峰浓度 The maximum concentration; T_{max} : 达峰时间 The time to first occurrence of the maximum plasma concentration; $T_{1/2\beta}$: 消除半衰期 The plasma elimination half-life; AUC : 药时曲线下面积 The area under curve; CL : 清除率 The clearance; V_d : 表观分布容积 The apparent distribution volume; F : 生物利用度 The bioavailability

3 讨论与结论

3.1 鸡单剂量静注海南霉素钠注射液后的药动学特征 在 Henri 等^[10]关于莫能菌素在鸡体内的药动学和残留研究中, 静注组 (0.46 mg/kg bw) 的平均消除半衰期 ($T_{1/2\beta}$) 约为 11.26 h, 平均滞留时间 (MRT) 约为 10 h, 平均血浆清除率 (CL) 约为 1.77 L/(kg · h), 平均表观分布容积 (V_d) 约为 14.05 L/kg, 该药物在鸡体内分布较为局限、消除较快, 给药 6 h 后在除脂肪外的其他基质中均无法检测到残留。而在本研究中, 鸡单剂量静注 (1.5 mg/kg bw) 海南霉素钠注射液后, 海南霉素的平均消除半衰期 ($T_{1/2\beta}$) 约为 46.40 h, 平均滞留时间 (MRT) 约为 30.91 h, 平均血浆清除率 (CL) 约为 1.59 L/(kg · h), 平均表观分布容积 (V_d) 约为 116.05 L/kg, 表明海南霉素在鸡体内分布广泛、消除缓慢, 其容易在鸡体内蓄积。

3.2 鸡单剂量口服海南霉素钠预混剂后的药动学特征 鸡单剂量口服 (1.5 mg/kg bw) 海南霉素预混剂后, 达峰时间 (T_{max}) 和达峰浓度 (C_{max}) 分别约为 0.5 h 和 68.87 ng/mL, 表明鸡口服海南霉素钠预混剂后吸收较迅速; 海南霉素的平均消除半衰期

($T_{1/2\beta}$) 约为 30.44 h, 平均滞留时间 (MRT) 约为 36.40 h, 消除速度相对较慢; 平均药时曲线下面积 (AUC) 约为 654.95 ng · h/mL, 生物利用度 (F) 约为 32.82%, 表明海南霉素口服给药吸收不完全, 进入鸡体内的海南霉素量较低。类似的研究结果见于 Henri 等^[10] 关于莫能菌素药动学研究报道中, 莫能菌素口服 (4 mg/kg bw) 在鸡体内的生物利用度 (F) 约为 30%, 使用非线性混合效应模型评估时生物利用度 (F) 约为 11.36%, 但 Henri 等^[10] 亦表明使用非线性混合效应模型评估时的药动学变量似乎不准确。由于海南霉素是在肠道中发挥抗球虫的作用, 且海南霉素毒性较大, 较低生物利用度不仅有益于其抗球虫作用, 而且对减少其毒副作用也是有利的。鉴于海南霉素在鸡体内消除缓慢, 因此, 在生产实践中, 要严格控制剂量和用药时间, 以免长期或大剂量连续用药产生的蓄积毒性。

参考文献:

- [1] 黄兵. 离子载体抗球虫新药——海南霉素[J]. 养禽与禽病防治, 2002, (5): 16-17.
Huang B. A new anticoccidial drug: Hainan mycomycin [J]. Poultry Husbandry and Disease Control, 2002, (5): 16-17.
- [2] 顾梦恬, 周婷婷, 胡雪, 等. 海南霉素预混剂对鸡柔嫩艾美耳球虫病的疗效试验[J]. 中国家禽, 2018, 40(9): 20-23.
Gu M T, Zhou T T, Hu X, et al. Efficacy Experiment of Hainanmycin Premix on *Eimeria tenella* Infection in Chicken [J]. China Poultry, 2018, 40(9): 20-23.
- [3] 高嫣璐, 周婷婷, 丁慧勇, 等. 海南霉素预混剂对鸡毒害艾美耳球虫的效力试验[J]. 中国家禽, 2019, 41(16): 29-33.
Gao Y J, Zhou T T, Ding H Y, et al. Efficacy Experiment of Halanmycin Sodium Premix on *Eimeria necatrix* Infection in Chicken [J]. China Poultry, 2019, 41(16): 29-33.
- [4] 李星星, 顾梦恬, 侯庆明, 等. 几种抗球虫药对鸡柔嫩艾美耳球虫病疗效的对比分析[J]. 中国兽药杂志, 2019, 53(10): 55-60.
Li X X, Gu M T, Hou Q M, et al. Comparative Analysis of the Effect of Several Anticoccidiosis Drugs on *Eimeria tenella* Infection in Chicken [J]. Chinese Journal of veterinary Drug, 2019, 53(10): 55-60.
- [5] 陈忠波. 聚醚类抗生素对肉鸡的毒性作用及合理应用[J]. 现代畜牧科技, 2011, (11): 206.

- Chen Z B. Toxic effect of polyether antibiotics on Broilers and its rational application [J]. Modern Animal Husbandry Science & Technology, 2011, (11): 206.
- [6] 邱江, 丁乐, 洪叶勤, 等. 傅里叶变换红外光谱法应用于水-乙醇溶液中海南霉素的测定[J]. 高等学校化学学报, 1999, (2): 57-59.
Qiu J, Ding L, Hong Y Q, et al. Determination of Hainanmycin in the Aqueous - alcohol Solution by Fourier Transform Infrared Spectroscopy [J]. Chemical Journal of Chinese Universities, 1999, (2): 57-59.
- [7] 温芳, 赵晖, 王小慈, 等. 海南霉素高效液相色谱-蒸发光散射检测方法的研究[J]. 分析仪器, 2013, (1): 16-19.
Wen F, Zhao H, Wang X C, et al. Study on the determination of Hainan mycomycin by HPLC - ELSD [J]. Analytical Instrumentation, 2013, (1): 16-19.
- [8] 温芳, 张秀英, 王在时, 等. 海南霉素钠分子式的确定及高效液相色谱-蒸发光散射检测方法的建立[J]. 中国兽药杂志, 2013, 47(10): 43-46.
Wen F, Zhang X Y, Wang Z S, et al. Determination of the Molecular Formula and Establishment of an HPLC - ELSD Method of Hainanmycin Sodium [J]. Chinese Journal of veterinary Drug, 2013, 47(10): 43-46.
- [9] Wang Z P, Shen J Z, Linhardt R J, et al. Liquid to liquid extraction and liquid chromatography - tandem mass spectrometry determination of hainanmycin in feed [J]. Journal of chromatography. B, 2017, 1046: 98-101.
- [10] Henri J, Burel C, Sanders P, et al. Bioavailability, distribution and depletion of monensin in chickens [J]. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 2009, 32(5): 451-456.
- [11] Fahim Mohammad, Pressman Berton C. Cardiovascular effects and pharmacokinetics of the carboxylic ionophore monensin in dogs and rabbits [J]. Pergamon, 1981, 29(19): 1959-1966.
- [12] 李浪红, 倪腾腾, 彭大鹏, 等. 聚醚类抗生素残留分析方法研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(7): 2015-2024.
Li L H, Ni T T, Peng D P, et al. Research Progress on Residue Analysis Methods of Polyether Antibiotics [J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2018, 45(7): 2015-2024.
- [13] 奚照寿, 袁华根. 鸡肌肉中八种抗球虫药物残留高效液相色谱-串联质谱检测方法的研究[J]. 中国家禽, 2017, 39(23): 38-41.
Xi Z S, Yuan H G. Method for the Determination of Eight Coccidiostats in Chicken Muscle with High Performance Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry [J]. China Poultry, 2017, 39(23): 38-41.

- [14] 蓝丽丹,黄永辉,周鹏. HPLC-MS/MS 快速测定动物肌肉中 6 种聚醚类抗生素[J]. 食品与机械,2011,27(6):139-143.
Lan L D,Huang Y H,Zhou p. Fast determination of six polyether antibiotics in animal muscles by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. Food & Machinery, 2011,27(6):139-143.
- [15] 施祖灏,张小燕,卜士金,等. 高效液相色谱-串联质谱法检测鸡肉中 9 种化学合成类抗球虫药多残留[J]. 色谱,2012,30(9):883-888.
Shi Z H,Zhang X Y,Bu S J,*et al.* Simultaneous extraction and determination of nine chemically synthetic anticoccidial drug multi-residues in chicken meat using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Chinese Journal of Chromatography,2012,30(9):883-888.

(编辑:侯向辉)