

磺胺邻二甲氧嘧啶在牙鲆体内的代谢药理学

王英姿^{1,2} 姬泓巍¹ 李兆新^{2*} 郭萌萌² 邢丽红² 常志强²

(¹ 中国海洋大学化学化工学院, 青岛 266100)

(² 农业部水产品质量安全检测与评价重点实验室 中国水产科学研究院黄海水产研究所, 青岛 266071)

摘要 采用超高效液相色谱法(UPLC)测定磺胺邻二甲氧嘧啶(Sulfadinoxime, SDM')在牙鲆 *Paralichthys solivaceus* 血浆、肌肉和肝脏中浓度随时间的变化,通过 DAS 2.0 版药物代谢动力学软件研究了 SDM'在牙鲆体内的药代动力学。研究表明,以 200 mg/kg 的剂量进行单次口服,SDM'在血浆、肌肉和肝脏中的代谢过程均符合二室模型,药-时曲线呈现单峰变化;达到 C_{max} 的时间分别是 24、24、8 h, C_{max} 分别是 158.09、43.04 和 6.71 mg/kg;消除半衰期分别为 48.9、501.5 和 116.1 h。SDM'在牙鲆体内消除较慢,残留时间较长。

关键词 牙鲆 磺胺邻二甲氧嘧啶 药物代谢动力学

中图分类号 S917.4 **文献标识码** A **文章编号** 1000-7075(2013)06-0094-06

Pharmacokinetics of sulfadimoxine in olive flounder *Paralichthys olivaceus*

WANG Ying-zi^{1,2} JI Hong-wei¹ LI Zhao-xin^{2*} GUO Meng-meng²
XING Li-hong² CHANG Zhi-qiang²

(¹ College of Chemistry and Chemical Engineering, Ocean University of China, Qingdao 266100)

(² Key Laboratory of Testing and Evaluation for Aquatic Product Safety and Quality, Ministry of Agriculture, Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071)

ABSTRACT The pharmacokinetics of sulfadimoxine (SDM') in plasma, muscle and liver tissues of *Paralichthys olivaceus* were analyzed by UPLC after oral administration of 200 mg/kg SDM' at a single dose. The results showed that the SDM' concentrations in plasma, muscle and liver of *P. olivaceus* were best described as a two-compartment model by DAS 2.0. The time to reach the maximum concentration in plasma, muscle and liver was 24, 24 and 8h, and the C_{max} was 158.09, 43.04 and 6.71 mg/kg, respectively. The elimination half life turned out to be 48.9, 501.5 and 116.1 h. The residual time of SDM' in *P. olivaceus* was very long.

KEY WORDS *Paralichthys olivaceus* Sulfadimoxine Pharmacokinetics

牙鲆 *Paralichthys olivaceus* 俗称为比目鱼、牙片、偏口等,属鲽形目、鲽科、牙鲆属,分布在我国渤海、黄海、东海以及日本沿岸、朝鲜半岛两岸,为冷温性底栖鱼类。随着我国养殖规模的逐步扩大,各种因素致使牙鲆养殖病害日趋严重(殷禄阁等 2006),进而导致渔用抗菌药物的不合理和不规范使用,使得水产品质量安全和公众食用安全受到威胁。

中央级公益性科研院所基本科研业务费(2012A10)资助

* 通讯作者。E-mail: lizx@ysfri.ac.cn

收稿日期: 2013-06-04; 接受日期: 2013-07-13

作者简介: 王英姿(1988-), 女, 硕士研究生, 主要从事水产品质量安全与控制研究。E-mail: yingziwang1988@163.com

磺胺邻二甲氧嘧啶(Sulfadinoxime, SDM'), 又称磺胺多辛、周效磺胺, 属于长效磺胺类药物, 是一种广谱抑菌剂。SDM' 已被英国兽药典(British Pharmacopoeia Veterinary, 简称 BPV 1977) 收为法定兽药(王建元等 1982), 国外对磺胺间甲氧嘧啶、磺胺间二甲氧嘧啶等磺胺类药物在水产动物体内的代谢动力学进行了研究(Uno *et al.* 1993, 1997; Park *et al.* 1995)。国内对磺胺甲基异噻唑(艾晓辉等 2005; 唐 骏等 2006; 袁科平等 2008; 张培旗等 2005; 孙玉增等 2009)、磺胺二甲氧嘧啶(张 娟等 2010)、磺胺二甲嘧啶(艾晓辉等 2001; 范能全 2010; 孙玉增等 2010; 张长坤等 2010)等磺胺类药物在水产动物中进行了代谢动力学以及残留消除规律的研究, 但是关于 SDM' 在牙鲆体内的代谢动力学研究鲜有报道。本实验研究了 SDM' 在牙鲆体内代谢规律, 为该药的合理使用提供药物代谢动力学基础数据。

1 材料与方 法

1.1 药品与试剂

SDM' 原粉(美仑生物有限公司, $\geq 99\%$), SDM' 标准品(Dr. Ehrenstorfer, $\geq 99.0\%$)。甲醇、乙腈(Merck 公司, 色谱纯), 正己烷(CNW 公司, 色谱纯); 无水硫酸钠(天津博迪化工股份有限公司, 分析纯), 乙酸乙酯(色谱纯, CNW 公司), 乙酸(国药集团化学试剂有限公司, 优级纯)。Oasis HLB 固相萃取柱(Waters 公司, 60mg/3ml)。超纯水。

1.2 仪器设备

超高效液相色谱仪配有紫外检测器(Waters 公司, Acquity UPLC), 高速冷冻离心机(Hitachi, CR22G II), KQ-600DE 超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司), 涡旋混合器(TALBOYS), N-EVAP 氮气浓缩仪(24 孔, Organomation 公司), Gradient A10 Mill-Q 超纯水器(Millipore)。

1.3 实验动物

本研究于 2012 年 6 月 17 日~7 月 3 日于山东省海阳市黄海水产有限公司完成, 实验用健康牙鲆 90 条, 平均体重 420 ± 20 g, 由山东省海阳市黄海水产有限公司提供。试验期间水温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 。试验前 24 h 停止投喂颗粒饲料, 给药后正常投喂颗粒饲料, 每日早晚各 1 次。

1.4 给药及样品采集

1.4.1 药饵配制

100 ml 的小烧杯, 取适量饲料, 加适量生理盐水溶解, 成稀糊状, 搅拌均匀, 其粘稠度以 1 ml 注射器能吸入液体为标准。将称好的药品慢慢加入其中, 并且不断搅拌, 使药物均匀分布。药物浓度为 200 mg/ml, 给药剂量 200 mg/kg · bw, 口灌给药。

1.4.2 给药方式

口灌, 用 1 ml 注射器抽取适当体积的药饵, 将注射器慢慢伸入鱼的口中, 推动注射器, 将药饵推入。灌毕, 停留 2~3 s, 防止其吐出。若有回吐, 则弃去, 重新再灌一尾。

1.4.3 样品采集

灌药后分别在 0.5、1、2、4、6、8、12、16、24 h 和 2、4、6、8、12、16 d 时间点采样, 每个时间点采集牙鲆 3 尾, 从每尾鱼的尾静脉抽取血液 5 ml, 分别置于预先涂有肝素钠的塑料离心管中, 4 000 r/min 离心 5 min, 取上层血浆, 保存于 4°C 冷藏箱中备用, 然后迅速剖取鱼背部肌肉、肝脏放于样品袋中, 按取样时间顺序编号, 存于 -20°C 冰箱中。

1.5 牙鲆体内 SDM' 的提取

1.5.1 血液中 SDM' 提取

样品自然条件下解冻, 取 0.5 ml 血浆于 10ml 离心管中, 加入 4 ml 乙腈, 漩涡振荡 30 s, 静置 2 h, 4 000 r/min

离心 10 min,取上清液,40℃恒温水浴下氮气吹干,残渣用 1 ml 流动相(甲醇:0.1%乙酸溶液=1:9)溶解,10 000 r/min 离心 5 min,过 0.22 μm 滤膜后 UPLC 测定。

1.5.2 组织中 SDM' 的提取

1.5.2.1 提取

样品自然条件下解冻,准确称取 1 g 匀浆后的组织样品(肌肉、肝脏),加入 5 ml 乙酸乙酯,超声 1 min,加入 2 g 无水硫酸钠,漩涡 1 min,4 000 r/min 离心 10 min,取上清液,再加入 5 ml 乙酸乙酯,重复提取一次,合并两次上清液,混匀,40℃恒温水浴下氮气吹干。

1.5.2.2 净化

残渣用 1 ml 甲醇溶解,再加入 2 ml 1%的乙酸溶液,漩涡混匀,超声 1 min,加入 3 ml 正己烷,漩涡混匀,4℃,6 000 r/min 冷冻离心 5 min,弃上层正己烷,再加入 3 ml 正己烷重复操作一次,下层加水 3 ml 稀释。HLB 固相萃取柱先分别用 3 ml 甲醇和 6 ml 水活化,然后加入试样稀释液,再用 3 ml 水和 2 ml 5%甲醇淋洗,最后用 6 ml 甲醇洗脱,洗脱液用 40℃恒温水浴下氮气吹干。残渣用 1 ml 流动相(甲醇:0.1%乙酸溶液=1:9)定容,过 0.22 μm 滤膜后测定。

1.5.3 标准工作曲线绘制

准确称取 0.010 0 g SDM' 标准品,以适量色谱纯甲醇定容至 10 ml,配制成浓度 1 mg/ml 标准储备液,再分别稀释成质量浓度分别为 0.020、0.050、0.10、0.20、0.50、1.00、2.00、5.00 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的标准溶液。系列标准溶液用 UPLC 法进行检测,以峰高(y)对相应的质量浓度(x)作线性回归,制出标准曲线,并得回归方程和相关系数。

1.6 色谱条件

色谱柱:Hypurity-C18 柱,5 μm ×100 mm×2.1 mm,流动相:甲醇(A1):0.1%乙酸(B2)=1:9(V:V),流速 0.3 ml/min,检测波长 270 nm,进样量 10 μl ,柱温 35℃。

1.7 回收率与精密度

取空白血浆及组织样品,添加一定量的标准工作液,使血浆及组织中药物浓度为 0.125、1.25 和 5.0 mg/kg,漩涡 1 min。按样品方法处理后进行 UPLC 检测,每个浓度设置 3 个批次,每个批次 3 个平行,计算回收率、批内变异系数和批间变异系数。

1.8 数据处理方法

采用 DAS 2.0 数据分析软件对牙鲈体内 SDM' 药物浓度-时间数据进行统计处理。

2 结果与讨论

2.1 线性范围和最低检出限

SDM' 标准溶液在 0.02~5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 浓度范围内,线性关系良好,标准曲线方程: $y=1.01\times 10^5x+2.78\times 10^2$,相关系数 0.999 9,该方法的最低检测限为 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

2.2 收率与精密度

在本实验条件下,以 0.125、1.25 和 5.0 mg/kg 3 个水平分别测试 SDM' 在血浆、肌肉和肝脏中的回收率,每个浓度设置 3 个批次,每个批次 3 个平行。测得 SDM' 在血液、肌肉和肝脏中的平均回收率分别为 88.75%、79.30%和 72.38%。批内变异系数和批间变异系数均小于 3.0%和 5.0%。

2.3 SDM' 在牙鲈体内的药-时曲线图

在本实验条件下,对牙鲈单次口灌 SDM', 药物剂量 200 mg/kg·bw,停药后,采用 UPLC 测定牙鲈体内

SDM'的含量,SDM'的含量随时间而变化,见图 1~图 3。

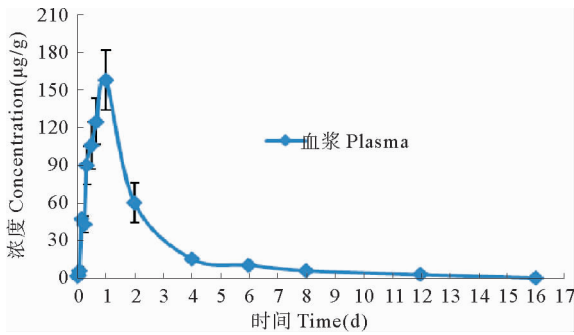


图 1 磺胺邻二甲氧嘧啶在牙鲆血浆中的药物浓度-时间曲线

Fig. 1 The concentration-time curve of sulfadimoxine in plasma of *P. olivaceus*

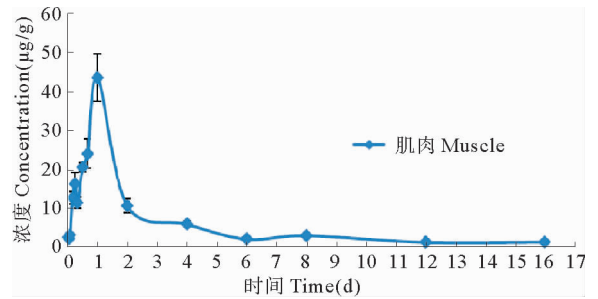


图 2 磺胺邻二甲氧嘧啶在牙鲆肌肉中的药物浓度-时间曲线

Fig. 2 The concentration-time curve of sulfadimoxine in muscle of *P. olivaceus*

给药后短时间内,血浆、肌肉和肝脏中的药物浓度都较低,随着时间的推移,药物浓度开始上升。血浆中药物浓度在 24 h 时达到峰值,浓度为 158.09 mg/kg,4 d 后浓度降到 15.67mg/kg,在给药后的第 12 天血浆中的浓度为 3.026 mg/kg;肌肉中药物浓度在 24 h 时达到峰值,浓度为 43.04 mg/kg,4 d 后浓度降到 5.504 mg/kg,在给药后的 12 d 降到 0.902 mg/kg;肝脏中在 8 h 时达到峰值,浓度为 6.71 mg/kg,24 h 后为 5.64 mg/kg,4 d 后降到 0.84 mg/kg,在给药后的第 12 天药物浓度为 0.607 mg/kg。肝脏中的浓度值远小于肌肉和血浆中浓度值。到第 16 天时,血液、肌肉和肝脏的浓度为 0.428、0.979 和 0.384 mg/kg。

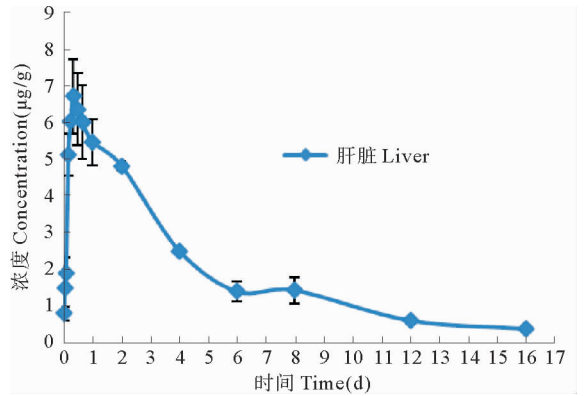


图 3 磺胺邻二甲氧嘧啶在牙鲆肝脏中的药物浓度-时间曲线

Fig. 3 The concentration-time curve of sulfadimoxine in liver of *P. olivaceus*

2.4 SDM'在的牙鲆体内的主要药物代谢动力学参数

经 DAS 2.0 数据分析软件分析发现,SDM'在牙鲆血浆、肌肉、肝脏中药物代谢动力学都符合二室模型。药物代谢动力学方程如下:

$$C_{\text{plasma}} = 0.61e^{-0.021t} + 92.522e^{-0.014t} - 93.162e^{-0.109t}, R^2 = 1$$

$$C_{\text{muscle}} = 49.219e^{-0.029t} + 1.536e^{-0.001t} - 50.755e^{-0.083t}, R^2 = 0.999$$

$$C_{\text{liver}} = 5.812e^{-0.026t} + 3.487e^{-0.006t} - 9.299e^{-0.184t}, R^2 = 0.996$$

SDM'在牙鲆体内的主要代谢动力学参数见表 1。

3 讨论

本研究中,样品中 SDM'含量的测定方法参照国家标准(农业部 958 号公告 12-2007)。

《新全实用兽药手册》中规定,SDM'在家畜内服首次量 50~100 mg/kg,维持量 250~500 mg/kg(胡功政等 2002),本研究选择在 22±2℃ 水温条件下,以 200 mg/kg·bw 的剂量对牙鲆口灌 SDM'(张娟等 2010;范能全等 2010),实验结果表明,血浆中药物浓度最大,说明口灌药物后,通过消化吸收首先进入血液。药物在牙鲆肝脏中浓度最低,这与其他磺胺类药物在大菱鲆(张长坤等 2010;孙玉增等 2009)体内的代谢规律类似,原因可能是 SDM'在肝脏中发生了乙酰化作用。该药物在血浆中达到峰值的时间是 24 h,浓度为 158.09mg/kg,而张娟等(2010)报道的单个口灌 200 mg/kg·bw 的磺胺二甲嘧啶在斑点叉尾鲷血液中达到

峰值的时间为 5.38 h,浓度为 21.42 mg/kg;范能全等(2010)报道的单次口灌 200mg/kg·bw 的磺胺二甲嘧啶在鲫鱼血液中达到峰值的时间为 8 h,浓度为 58.24 mg/kg,都远小于本实验得到的结果,这种差异可能是由药物及生物种属的差异而导致。

表 1 SDM'的主要代谢动力学参数(n=3)

Table 1 The pharmacokinetic parameters of sulfadimoxine in *P. olivaceus* (n=3)

动力学参数 Pharmacokinetic parameters	血浆 Plasma	肌肉 Muscle	肝脏 Liver	动力学参数 Pharmacokinetic parameters	血浆 Plasma	肌肉 Muscle	肝脏 Liver
$t_{1/2\alpha}$ (h)	32.828	23.955	26.379	K_{10} (h^{-1})	0.014	0.02	0.011
$t_{1/2\beta}$ (h)	48.938	501.48	116.1	K_{12} (h^{-1})	0	0.008	0.007
$V_{1/F}$ (L/kg)	2.467	5.965	23.942	K_{21} (h^{-1})	0.021	0.003	0.014
CL/F (L/h·kg)	0.034	0.119	0.272	K_a (h^{-1})	0.109	0.083	0.184
$AUC_{(0-t)}$ (mg/L·h)	5 664.8	1 579.3	662.7	$t_{1/2}K_a$ (h)	6.337	8.37	3.775
$AUC_{(0-\infty)}$ (mg/L·h)	5 848.4	1 676.2	736.34	T_{max} (h)	24	24	8
				C_{max} (mg/L)	158.09	43.04	6.71

注: $AUC_{(0-t)}$ 为 0-t 时的药-时曲线下总面积; $AUC_{(0-\infty)}$ 为 0- ∞ 时的药-时曲线下总面积; $t_{1/2\alpha}$ 为药物的分布半衰期; $t_{1/2\beta}$ 为药物的消除半衰期; $V_{1/F}$ 为表观分布容积;CL/F 为药物自体内消除的总清除率; K_a 为一级吸收速度常数; $t_{1/2}K_a$ 为吸收半衰期

Note: $AUC_{(0-t)}$ the area under the concentration-time curve; $t_{1/2\alpha}$ distribution half-life; $t_{1/2\beta}$ the elimination half-life; $V_{1/F}$ the apparent distribution volume;CL/F the total body clearance of drug; K_a the first-order absorption constant; $t_{1/2}K_a$ the absorption half-life

药物在牙鲈血浆、肌肉和肝脏中的代谢动力学模型均符合二室模型。 $t_{1/2}K_a$ 为药物的吸收半衰期, $t_{1/2\beta}$ 为药物的消除半衰期,吸收半衰期和消除半衰期能够反映药物在动物体内的吸收和消除速率。药物在牙鲈血浆、肌肉和肝脏中的 $t_{1/2}K_a$ 分别为 6.33、8.37 和 3.77 h, $t_{1/2\beta}$ 分别为 48.938、501.48 和 116.1 h。可以看出吸收半衰期大小顺序为肌肉 > 血浆 > 肝脏,消除半衰期的顺序为肌肉 > 肝脏 > 血浆,由此说明,SDM'在牙鲈肌肉中消除最慢,残留时间最长。以相同剂量口灌鲫鱼磺胺二甲嘧啶,吸收半衰期和消除半衰期分别是 0.782 h 和 14.834 h(范能全等 2010),小于本研究的吸收半衰期和消除半衰期,这种差异可能是鲫鱼和牙鲈种属差异及磺胺药物差异的原因。SDM'在奶山羊的代谢,药动学模型属于一室模型(王建元等 1982),消除速率常数为 $0.0596 \pm 0.012 h^{-1}$,生物半衰期 $t_{1/2}$ 为 $11.95 \pm 2.05 h$,SDM'在黄牛体内的代谢研究,半衰期为 5.65 h(华中农学院畜牧兽医系药理组 1981)。可能是因为物种差异和生理解剖方面的差异,所以半衰期等参数在水生动物与哺乳动物间存在差异。CL/F 为药物消除的总清除率,是动物体消除药物速率的另一种表示方法,在 3 种组织中分别为 21.9、12.3 和 231.8 L/h·kg。 $AUC_{(0-t)}$ 为 0~t 时的药-时曲线下总面积,它反映进入动物体循环的药物的相对量,分别为 4 288.4、1 535.3 和 333.2 $\mu g/L \cdot h$ 。结果表明,药物在肝脏中的浓度很低,清除也很快。 $V_{1/F}$ 为表观分布容积,可以反映药物分布的广泛程度或与组织中高分子的结合程度。牙鲈血浆、肌肉和肝脏中的 $V_{1/F}$ 分别为 1 423.643、579.459 和 12 431.452 L/kg,由实验结果可以看出 $V_{1/F}$ 在牙鲈体内的值普遍很高,肝脏中 $V_{1/F}$ 最大,说明 SDM'在牙鲈体内分布很广泛,不易排泄。

在本研究条件下,SDM'在牙鲈体内的消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 远大于 24 h,属于长效磺胺(新编渔药手册 2005)。SDM'对人为典型长效药物,口服半衰期为 203 h,4~7 d 给药一次(中华人民共和国药典 1977)。磺胺类药物在使用过程中,因剂量和疗程不足等原因,使细菌对此类药物易产生耐药性,尤以葡萄球菌最易产生,大肠杆菌、链球菌等次之。细菌对一种磺胺药产生耐药性后,对其他的磺胺类药物可产生不同程度的交叉耐药性(中华人民共和国兽药典兽药使用指南 2005)。美国和欧盟等规定动物源食品中磺胺类药物的最大残留限量为 0.1 mg/kg[主要贸易国家和地区食品中农兽药残留限量标准(上) 2011]。虽然我国允许使用磺胺类药物,但在农业部第 235 号公告中明确规定磺胺类药物(总量)的最高残留限量为 0.1 mg/kg(NY 5070-2002)。目前,我国发布的磺胺类药物水产养殖使用规范中没有规定 SDM'的使用规范和休药期,农业部公告和其他国家或地区没有明确规定 SDM'的残留限量,参照其他磺胺类药物的残留限量 0.1 mg/kg,肌肉中低于

0.1 mg/kg所需要的时间是115 d,建议在水温 22 ± 2 °C 条件下单次口灌 200 mg/kg SDM', 休药期至少为 115 d, 因此 SDM' 在实际养殖过程中一定要谨慎使用。

参 考 文 献

- 王建元, 扈文杰, 刘清玉, 李富娥. 1982. 磺胺邻二甲氧嘧啶(周效磺胺)在奶山羊体内代谢动力学研究. 西北农学院学报, (1): 29-34
- 王霓霓编. 2011. 主要贸易国家和地区食品中农兽药残留限量标准上. 北京: 中国标准出版社
- 中华人民共和国药典. 1997. 1977年版二部. 北京: 人民卫生出版社, 739-740
- 中华人民共和国兽药典兽药使用指南. 2005. 化学药品卷. 北京: 中国农业出版社, 63
- 中华人民共和国国家标准. 2007. 农业部 958号公告-12-2007. 水产品中磺胺类药物残留量的测定液相色谱法
- 艾晓辉, 陈正望. 2001. 磺胺二甲噻啶在银鲫体内的药理学及组织残留研究. 淡水渔业, 31(6): 52-54
- 艾晓辉, 刘长征, 周运涛. 2005. 不同水温和给药方式下磺胺甲噻啶在草鱼体内的药理学研究. 水生生物学报, 29(2): 210-214
- 孙玉增, 张世娟, 秦华伟, 刘慧慧, 邢红艳, 徐英江, 高继庆. 2010. 磺胺二甲噻啶在黑鲷体内的药物代谢动力学和残留消除研究. 中国动物检疫, 27(2): 39-41
- 孙玉增, 刘慧慧, 秦华伟, 张世娟, 邢红艳, 徐英江, 高继庆. 2009. 磺胺甲基异噻啶在大菱鲆体内的代谢动力学研究. 渔业科学进展, 30(6): 42-47
- 华中农学院畜牧兽医学系药理组. 1981. 制菌磺和周效磺胺在黄牛体内的药物动力学研究. 湖北农业科学, (8): 31-33
- 胡功政, 李荣誉, 许兰菊, 主编. 2002. 新全实用兽药手册. 郑州: 河南科学技术出版社
- 殷禄阁, 宫春光. 2006. 牙鲆鱼诊断. 河北渔业, (7): 46-48
- 张 娟, 陈加平, 罗晶晶, 李福存, 熊善柏. 2010. 磺胺二甲氧嘧啶钠在斑点叉尾鲷体内的残留及其消除规律. 上海海洋大学学报, 19(6): 810-813
- 张长坤, 王茂剑, 宫向红, 孙玉增, 任利强. 2010. 磺胺二甲噻啶在大菱鲆体内的药代动力学研究. 海洋湖沼通报, (2): 86-90
- 张培旗, 李 健, 王 群, 刘 淇, 管 斌. 2005. 磺胺甲基异噻啶在中国明对虾体内的残留和消除规律. 水产科学, 24(11): 20-23
- 范能全. 2010. 磺胺二甲噻啶在鲫鱼体内的药代动力学研究. 重庆师范大学学报(自然科学版), 27(3): 23-26
- 唐 俊, 郑宗林, 杨先乐, 胡 鲲, 俞文娟. 2006. 磺胺甲基异噻啶在中华绒螯蟹体内的代谢和消除规律. 上海水产大学学报, 15(4): 448-455
- 袁科平, 艾晓辉. 2008. 磺胺甲噻啶在罗非鱼体内的药代动力学及组织浓度研究. 水利渔业, 28(3): 25-27
- 徐维海, 林黎明, 朱校斌, 王新亭. 2004. 水产品中 14 种磺胺类药物残留的 HPLC 法同时测定. 分析测试学报, 23(5): 122-124
- 新编渔药手册. 2005. 北京: 中国农业出版社, 191
- NY 5070-2002. 2002. 无公害食品. 水产品中鱼药残留限量
- Park ED, Lightner DV, Milner N and 4 others. 1995. Exploratory bioavailability and pharmacokinetic studies of sulphadimethoxine and ormetoprim in the penaeid shrimp *Penaeus vannamei*. Aquaculture 130(2-3): 113-128
- Uno K, Aoki T, Ueno R, Maeda I. 1997. Pharmacokinetics and metabolism of sulphamonomethoxine in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and yellowtail (*Seriola quinqueradiata*) following bolus intravascular administration. Aquaculture 153(1-2): 1-8
- Uno K, Aoki T, Ueno R. 1993. Pharmacokinetics of sulphamonomethoxine and sulphadimethoxine following oral administration to cultured rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Aquaculture 115(3-4): 209-219