

阿莫西林在鸡蛋中的残留消除规律研究

桑卡娜¹, 杨绒娟¹, 李召斌¹, 张文君¹, 赵永峰², 晏磊¹, 周德刚^{1*}

(1. 国家兽药工程技术研究中心/洛阳惠中兽药有限公司, 河南洛阳 471003; 2. 山东省东营市利津县畜牧发展服务中心, 山东东营 257000)

摘要 [目的]考察阿莫西林可溶性粉在鸡蛋中的残留消除规律, 确定其休药期, 防止其在临床上的不合理使用。[方法]选取2组健康成年已开产蛋鸡分别灌服不同厂家的阿莫西林, 剂量均为100 mg/kg 体重, 连续用药5 d。给药期间至给药后14 d进行取样, 每日每组取鸡蛋15枚, 使用ELISA试剂盒进行阿莫西林残留检测, 并用WT1.4软件计算阿莫西林的休药期。[结果]2组均在停药后第1天药物浓度达到最高值, 阿莫西林在鸡蛋中的休药期分别为12.74和12.72 d。[结论]阿莫西林在鸡蛋中的残留时间较长, 且不同厂家的阿莫西林在鸡蛋中的休药期无差异。

关键词 阿莫西林; 鸡蛋; 药物残留; 休药期

中图分类号 S859.84 文献标识码 A

文章编号 0517-6611(2020)07-0110-03

doi: 10.3969/j.issn.0517-6611.2020.07.032



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Study on the Residual and Elimination Laws of Amoxicillin Residues in Eggs

SANG Ka-na, YANG Rong-juan, LI Zhao-bin et al (Luoyang Huizhong Animal Medicine Co., Ltd., National Research Center for Veterinary Medicine, Luoyang, Henan 471003)

Abstract [Objective] To investigate the rule of residual elimination of amoxicillin in eggs, determine the withdrawal period and prevent its unreasonable use in clinic. [Method] Two groups of healthy adult laying hens were fed with amoxicillin from different manufacturers at a dose of 100 mg/kg body weight for 5 days. Samples were taken during the administration period to 14 days after the administration, 15 eggs were taken from each group daily. ELISA kit was used to detect the amoxicillin residues and WT1.4 software to calculate the withdrawal period. [Result] Drug concentration in the both groups reached the highest values on the first day after discontinuation. The withdrawal period of amoxicillin in eggs in two groups was 12.74 and 12.72 d respectively. [Conclusion] Amoxicillin has a longer residual time in eggs, and there was no significant difference in the drug withdrawal period between the different manufacturers of amoxicillin in eggs.

Key words Amoxicillin; Eggs; Drug residue; Withdrawal period

阿莫西林(Amoxicillin)又名羟氨苄青霉素, 是一种最常用的青霉素类广谱 β -内酰胺类抗生素, 具有杀菌能力强、口服吸收好、血药浓度高且不受食物影响的特点^[1], 在医学和兽医临床上应用广泛。在实际养殖临床用药中的不规范使用, 导致阿莫西林在动物各组织中的残留, 一方面引起细菌耐药菌株的产生, 另一方面摄入青霉素残留超标的动物可食性组织, 经胃肠道吸收容易造成过敏反应^[2]和其他对身体的潜在危害。

阿莫西林残留量检测是当前中国、欧盟和北美等国家对动物性食品的必检项目之一^[3]。大多数国家均对阿莫西林在动物食品中的最高残留限量(MRLs)作出了规定。2002年, 原农业部第235号公告规定了动物性食品中兽药最高残留限量(maximum residue limits, MRLs), 其中阿莫西林在组织中的MRLs为50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 在牛奶中的MRLs为10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[4]; 日本厚生省颁布的《食品中农业化学品残留限量》则规定阿莫西林在鸡组织中MRLs为50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 在鸡蛋中为10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[5]; 欧盟规定阿莫西林和氨苄西林在所有动物性食品中的MRLs为50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 在牛奶中为4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[6]。笔者研究了阿莫西林在鸡蛋中的残留消除规律, 规范阿莫西林在养殖中的科学合理使用, 分析其不合理使用及滥用后对人类健康的潜在危害, 旨在为保障动物源性食品和人类生命健康提供理论依据。

1 材料与方法**1.1 试验材料**

1.1.1 试验药物。阿莫西林可溶性粉, 有效成分30%, 包装规格100 g/袋, 生产厂家为河南某公司; 阿莫西林可溶性粉, 有效成分30%, 包装规格100 g/袋, 生产厂家为山东某公司。

1.1.2 试验动物。健康成年已开产蛋鸡90只, 28周龄左右, 体重为(1.80 \pm 0.20)kg。试验前预饲14 d, 饲喂不含任何抗菌药物的全价饲料, 自由饮水。

1.1.3 试验仪器与耗材。电子天平, 规格0.1~1 000.0 g, 为常熟市金羊砝码仪器有限公司产品; 阿莫西林残留酶联免疫检测试剂盒, 批号20190614, 购自北京勤邦生物技术有限公司; 其他耗材有脚标、5 mL注射器灌胃管等。

1.2 试验方法

1.2.1 试验分组。成年健康已开产蛋鸡90只, 利用EXCEL随机数字生成器分别对90只蛋鸡随机选择, 分为3组, 每组30只。其中I组为试验组给予河南某公司的阿莫西林可溶性粉, II组为对照组给予山东某公司的阿莫西林可溶性粉, III组为空白对照组, 不给药, 正常饲喂不含任何抗菌药物的全价饲料。对所有鸡只进行给药前称重, 依据称重结果进行给药。

1.2.2 给药方法。阿莫西林按100 mg/kg 体重剂量口服给药, 每日2次, 连用5 d。投药时将阿莫西林可溶性粉用水配成净含量为40 mg/mL的水溶液。药物现配现用, 具体给药方法见表1所示。

作者简介 桑卡娜(1990—), 女, 河南驻马店人, 兽医师, 硕士, 从事兽医药理毒理研究、兽药残留检测等工作。*通信作者, 高级兽医师, 硕士, 从事新兽药研发与开发工作。

收稿日期 2019-10-08; **修回日期** 2019-10-25

表 1 给药方法

Table 1 Methods of administration

编号 Number	组别 Group	动物数量 Number of animals	给药方法 Methods of administration
I	试验组	30	口服, 剂量 100 mg/kg, 每日 2 次, 连用 5 d
II	对照组	30	口服, 剂量 100 mg/kg, 每日 2 次, 连用 5 d
III	空白对照组	30	不给药, 正常采食和饮水

注: 给药时间尽量每天保持一致

Note: The drug administration time should be consistent everyday

1.2.3 样品收集与编号。鸡蛋样品均在每天 17:30—18:00 收集, 在收集后及时保存于 4 °C 冰箱中。收集日期为给药期间(5 d)至停止给药 14 d。所有鸡蛋编号原则为组别/日期。

1.2.4 样品检测。采用阿莫西林残留酶联免疫检测试剂盒, 对采集的鸡蛋样品进行药物含量检测。

1.2.4.1 标准曲线的绘制。根据试剂盒说明, 取试剂盒中阿莫西林各标准品溶液, 测定不同浓度标准品吸光度值, 以百分吸光率 $[(B/B_0) \times 100\%]$ (B 值为标准品或样本溶液的平均吸光度值, B_0 为 0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 标准溶液的平均吸光度值)为纵坐标, 以不同标准品浓度的对数值为横坐标, 绘制标准曲线, 并推导出回归方程, 进行相关回归分析。

1.2.4.2 试剂盒加标回收率试验。取一定体积的阿莫西林标准品溶液添加至空白鸡蛋样品, 使样品的药物含量分别为 100、20、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 每个浓度的样品做 2 次平行。

阿莫西林鸡蛋样品前处理方法如下: 称取(1.0 \pm 0.05)g 均质后的鸡蛋样本至 10 mL 聚乙烯离心管中加入 2 mL 去离子水, 用涡旋仪涡动 1 min, 3 000 r/min 室温(20~25 °C)下离心 5 min 移取 200 μL 上清液至 1.5 mL 聚乙烯离心管中, 再加入 200 μL 复溶工作液, 用涡旋仪涡动 1 min, 混匀, 取 50 μL 用于分析。

1.2.4.3 试剂盒精确度试验。取一定体积的阿莫西林标准品溶液添加至空白鸡蛋样品, 使样品的药物含量分别为 100、20、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 按试剂盒提供的方法样品预处理后进行检测。同一天内每个浓度重复 5 个样品, 取平均值, 计算日内变异系数。

1.2.4.4 阿莫西林在鸡蛋中的含量检测。检测前, 首先将所有的试剂必须恢复到室温 23~27 °C, 任何不用的试剂须立即置于 4 °C 下保存。将采集的样品按照步骤“1.2.4.2”相应的方法进行前处理。处理后, 按照试剂盒的方法进行检测。

预试验:停止给药后 1、3、7 d, 每组各取 2 个样品, 进行检测, 考察样品浓度是否在标准曲线范围内, 若样品浓度过高, 需对样品进行一定的稀释后, 再次进行检测。

正式试验:每次检测时, 均需制备 2 条标准曲线, 保证此次检测结果的可靠性。每个时间点, 各组均检测 10 个样品, 保证结果的真实性。

1.3 数据分析 通过试剂盒专用的数据处理软件 Ridawin, 绘制标准曲线, 对样品检测数据进行计算, 得到对应的药物浓度值, 药物浓度以 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 为单位。

每个时间点的鸡蛋中的药物浓度均 10 枚鸡蛋的平均值(\bar{x}) \pm 标准差(SD)表示, 以此考察阿莫西林在鸡蛋中的残留消除。参考沈建忠等在 2000 年报道的国内常用实测浓度判断法, 该方法是以所有被检测动物的各组织中药物残留量均低于 MRLs 所需要的时间作为休药期^[7]。同时, 使用 WT1.4 软件按 95% 置信区间计算阿莫西林在鸡蛋的休药期(WDT)。

2 结果与分析

2.1 样品采集 按照给药方法对鸡只进行给药, 在第 1 天给药后进行鸡蛋采集, 每组每日均采集 15 枚鸡蛋, 剩余鸡蛋弃去。试验期间共采集 19 d, 共收集 855 枚鸡蛋。

2.2 标准曲线的制作 取试剂盒中的阿莫西林标准物(0、1.5、4.5、13.5、40.5、121.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)进行 ELISA 测定, 以百分吸光率为纵坐标, 以不同标准品浓度的对数值为横坐标, 绘制标准曲线, 进行回归分析, 可知阿莫西林酶联免疫试剂盒的线性关系良好(图 1)。

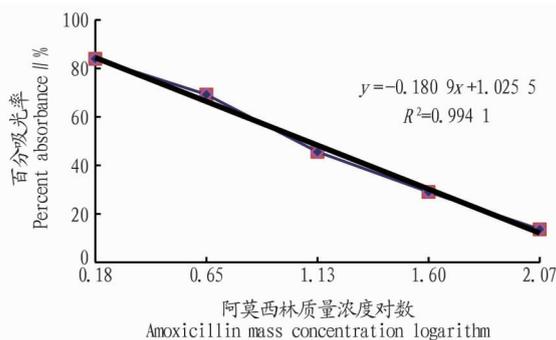


图 1 阿莫西林的标准曲线

Fig. 1 The standard curve of amoxicillin

2.3 加标回收率试验 取一定体积的阿莫西林标准品溶液添加至空白鸡蛋样品, 使样品的药物含量分别为 100、20、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 每个浓度做 2 个平行。样品前处理后检测, 结果表明阿莫西林 100、20、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的回收率分别为 81.1%、85.2% 和 123.0%, 与试剂盒说明书基本保持一致。

2.4 精确度试验 取一定体积的阿莫西林标准品溶液添加至空白鸡蛋样品, 使样品的药物含量分别为 100、20、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 每个浓度重复检测 5 次, 计算变异系数, 结果见表 2。由表 2 可知, 阿莫西林试剂盒的变异系数为 4.02%, 变异系数小于 10%, 表明重复性良好。

表 2 变异系数试验结果

Table 2 The test results of variation coefficient

药物浓度 Drug concentration $\mu\text{g}/\text{kg}$	重复次数 Repeat times	变异系数 Coefficient of variation/%
100	5	4.12
20	5	3.48
10	5	4.46
平均值 Average	—	4.02

2.5 样品的检测

2.5.1 预试验结果。停药后 1、3、7 d 的鸡蛋样品, 每组各取 2 个样品, 检测结果如表 3 所示。标准曲线最高浓度为

121.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,前处理过程样品被稀释6倍,则最高可检测浓度为729 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。由上述检测最高浓度约387 $\mu\text{g}/\text{kg}$,未超过标曲最高线。因此,样品不需要稀释,可以直接进行检测。

表3 预试验中停药后1、3、7天样品检测结果

Table 3 Sample test results after 1,3, and 7 days after drug withdrawal in pre-test $\mu\text{g}/\text{kg}$

组别 Group	停药后1 d 1 day after withdrawal	停药后3 d 3 days after withdrawal	停药后7 d 7 days after withdrawal
I组 Group I	376.44	161.64	18.37
II组 Group II	367.94	156.14	15.30

表4 鸡蛋样品中阿莫西林残留检测结果($n=10$)

Table 4 Test results of amoxicillin residues in egg samples($n=10$) $\mu\text{g}/\text{kg}$

	给药 Administration					停药后 After stopping the drug													
	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d	8 d	9 d	10 d	11 d	12 d	13 d	14 d
I组 Group I	18.67± 3.52	103.47± 33.32	195.95± 28.90	229.10± 59.13	317.07± 22.75	342.19± 35.55	234.57± 35.55	151.04± 28.33	65.11± 7.39	40.22± 14.51	23.95± 5.40	17.84± 3.09	13.01± 2.23	7.59± 1.49	7.49± 1.10	5.95± 1.19	4.85± 0.85	4.56± 1.02	4.66± 0.92
II组 Group II	17.83± 2.52	101.27± 15.69	194.93± 36.96	269.02± 40.12	323.25± 41.59	347.83± 51.02	228.51± 40.12	148.69± 23.24	76.01± 14.07	43.67± 13.83	20.24± 4.32	15.93± 2.10	14.14± 2.76	7.35± 1.28	7.01± 1.54	5.75± 0.58	5.23± 0.82	4.68± 0.92	4.61± 1.14

2.6.2 WT 1.4 软件计算法。采用 WT 1.4 软件按 95% 置信区间计算阿莫西林在鸡蛋的休药期(WDT)。阿莫西林在鸡蛋中的休药期数据拟合图见图 2、3。由图 2、3 可知, I 组和 II 组阿莫西林在鸡蛋中的休药期分别为 12.74 和 12.72 d。

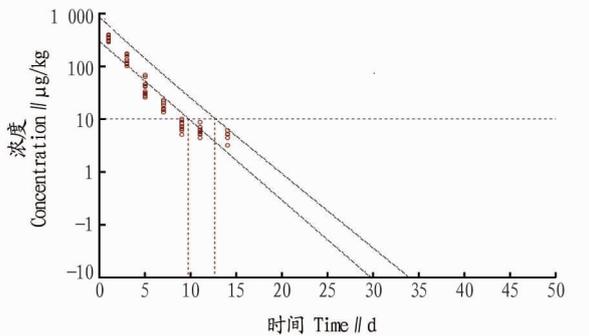


图2 I组阿莫西林在鸡蛋中残留消除拟合曲线(MRLs=10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

Fig. 2 The residue elimination of amoxicillin in eggs (MRLs = 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) in group I

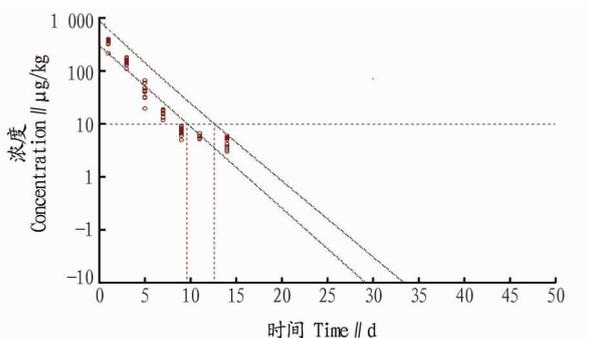


图3 II组阿莫西林在鸡蛋中残留消除拟合图(MRLs=10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

Fig. 3 The residue elimination of amoxicillin in eggs (MRLs = 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) in group II

2.5.2 正式检测。每组每个时间点检测10个样品,空白对照组为未给药的空白鸡蛋,检测结果均小于10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,2个给药组的具体检测结果见表4。由表4可知,2组在给药期间药物浓度不断升高,且均在停药后第1天药物浓度达到最高值,此后逐步降低;停药后第9天后药物浓度均低于10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

2.6 休药期的计算

2.6.1 实测浓度判断法。在中国和欧美国家,鸡蛋中阿莫西林均无最低残留限量(MRLs),仅日本公布的鸡蛋中阿莫西林的最低残留限量(MRLs)为10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。由检测结果可知,2个厂家的阿莫西林均在停药后第9天检测浓度低于10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,按照实测浓度法可判定其休药期为停药后第9天。

3 讨论与结论

在中国和欧美国家,鸡蛋中阿莫西林均无最低残留限量(MRLs),仅日本公布的鸡蛋中阿莫西林的最低残留限量(MRLs)为10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。该试验依据阿莫西林的给药说明书(30%),按100 mg/kg 体重剂量口服给药,一日2次,连用5 d。结果表明,2个厂家的阿莫西林均在停药后第1天,鸡蛋中药物残留量达到最高值;药物残留量在停药后迅速降低,且均在停药后第9天检测浓度低于MRLs(10 $\mu\text{g}/\text{kg}$),2个厂家的阿莫西林药物代谢消除曲线基本重合。

休药期(WDT)是指从停止给药到允许动物屠宰或其产品上市的时间间隔。WDT可简单理解为从停止给药到保证组织中残留浓度降至低于安全浓度MRLs需要的时间。WDT的计算方法主要有实测浓度判断法^[7]、回归法^[8]、群体药动学方法^[9]和非参数方法^[10]。

沈建忠等^[7]报道的国内常用实测浓度判断法,是以所有被检测动物各组织的药物残留均低于MRLs所需时间为休药期。根据国内实测浓度判断法,可初步判定阿莫西林在鸡蛋的休药期为停药后第9天。

美国FDA规定使用回归法测定WDT。该方法是将浓度作对数转换后与时间做线性回归,将回归曲线的95%可信限的上限降至MRLs所需要时间为休药期^[8]。故一般经常使用休药期软件WT 1.4,采用回归法计算得出的休药期。采用WT 1.4软件按95%置信区间计算阿莫西林在鸡蛋的休药期(WDT),2个厂家的阿莫西林再鸡蛋中的休药期分别为12.74和12.72 d。

Liu等^[11]2017年研究表明,在25和50 mg/kg 的剂量下,全蛋中所有残留物的理论消除时间分别为8.00和9.11 d。

(下转第117页)

参考文献

- [1] 霍伦. 农田秸秆综合利用与农业生态环境保护[J]. 现代农业, 2019(7): 94.
- [2] 付丽霞, 王晨霞, 马璟. 浅谈秸秆的综合利用与农业生态环境保护[J]. 农业开发与装备, 2019(6): 79-81.
- [3] 王雪根, 朱建良, 欧阳平凯. L-丙氨酸的生产及应用[J]. 南京化工大学学报(自然科学版), 1998, 20(1): 88-92.
- [4] 张旭, 李宜奎, 祁庆生. 大肠杆菌碳分解代谢抑制及混合 C 源共利用的研究进展[J]. 生物加工过程, 2014, 12(1): 109-116.
- [5] KIM S Y, NAM T W, SHIN D, et al. Purification of Mlc and analysis of its effects on the pts expression in *Escherichia coli* [J]. Journal of biological chemistry, 1999, 274(36): 25398-25402.
- [6] 丁小云, 顾健健, 王永泽, 等. 产 D-乳酸重组大肠杆菌 *ptsG* 基因的敲除及其混合糖同步发酵[J]. 生物技术通报, 2015, 31(12): 221-226.
- [7] SCHOLLE A, VREEMANN J, BLANK V, et al. Sequence of the *mgIB* gene from *Escherichia coli* K12: Comparison of wild-type and mutant galactose chemoreceptors [J]. Molecular and general genetics, 1987, 208(1/2): 247-253.
- [8] 江吉雄. 大肠杆菌葡萄糖转运酶缺失株的构建及其 D-乳酸发酵研究[D]. 武汉: 湖北工业大学, 2017.
- [9] 许琼丹, 王永泽, 王金华, 等. 大肠杆菌乙醇工程菌 *mgIB* 基因的敲除对混合糖发酵木糖利用效率的影响[J]. 生物技术通报, 2019, 35(6): 83-90.

- [10] 陈贤情, 商晋, 宋慧芳, 等. 秸秆中纤维素/半纤维素和木质素的几种测定方法对比[C] // 中国农业工程学会 2011 年学术年会论文集. 北京: 中国农业工程学会, 2011.
- [11] 白光剑, 马一凡, 邹伟. 常压中温下水稻秸秆预处理及酶解研究[J]. 食品与发酵工业, 2019, 45(23): 207-213.
- [12] BEN L D, AN F Z, FEI H M, et al. Effect of H₃PO₄ pretreatment on bio-gas production of rice straw during anaerobic digestion[J]. Advanced materials research, 2014, 953/954: 216.
- [13] 鲁泓鹰. 一株高效利用木糖产 D-乳酸大肠杆菌工程菌的构建及其发酵研究[D]. 武汉: 湖北工业大学, 2015.
- [14] 王俊刚, 张树珍, 杨本鹏, 等. 3,5-二硝基水杨酸(DNS)法测定甘蔗茎节总糖和还原糖含量[J]. 甘蔗糖业, 2008(5): 45-49.
- [15] SARI M, KATJA L, KAJ B, et al. Determination of xylo-oligosaccharides in enzymatically hydrolysed pulp by liquid chromatography and capillary electrophoresis[J]. Cellulose, 2013, 20(3): 1121-1133.
- [16] 潘海亮, 李贵玲, 王灿, 等. 基于乙醇预处理的发酵液中丙氨酸 RP-HPLC 检测方法[J]. 生物资源, 2018, 40(6): 530-535.
- [17] 曾社文, 牛业平, 徐丽丽, 等. 大豆渣提取 L-阿拉伯糖及辅助玉米秸秆酶解液发酵产乙醇的研究[J]. 中国酿造, 2019, 38(3): 70-75.
- [18] XU N, ZHANG W, REN S F, et al. Hemicelluloses negatively affect ligno-cellulose crystallinity for high biomass digestibility under NaOH and H₂SO₄ pretreatments in *Miscanthus* [J]. Biotechnology for biofuels, 2012, 5(1): 1-12.

(上接第 112 页)

Xie 等^[12] 2013 年研究表明, 50 mg/kg 剂量下在全蛋中在停药后第 10.5 天, 彻底检测不到阿莫西林。与该试验检测结果休药期(12.74 d)基本保存一致。该试验中阿莫西林在鸡蛋中的代谢曲线与文献^[11-12]报道基本一致, 均在停药后第 1 天左右达到药物浓度最高值。孙礼瑞等^[13]在 2015 年研究报道的阿莫西林在鸡组织中的残留消除规律, 结果是休药后第 5 天阿莫西林残留量低于最高残留限量(50 μg/kg); 该试验中鸡蛋样品在停药后第 5 天药物残留量为 40.22 μg/kg, 与文献报道基本一致。

迄今为止, 国内外关于阿莫西林在鸡蛋中的残留研究极少, 且多采用高效液相和质谱等的检测方法, 但其前处理方法复杂, 包含液液提取、固相萃取净化和衍生化等多步提取。该研究采用酶联免疫试剂盒, 快速检测鸡蛋中的阿莫西林残留量, 通过回收率和灵敏度验证, 证明方法的科学性和可行性。开展 2 个不同厂家的阿莫西林在蛋鸡中的残留消除试验, 试验结果与文献报道的消除曲线基本一致, 且 2 个厂家的阿莫西林, 在鸡蛋中的残留情况基本无差异。

该试验结果表明, 蛋鸡在使用阿莫西林后, 其在鸡蛋中休药期较长(12.74 d), 且不同厂家的阿莫西林在鸡蛋中的休药期无差异, 为临床提供相关的科学数据和快速检测的方法, 防止兽医临床上的不合理使用, 保障动物源性食品安全。

参考文献

- [1] 谢恺舟, 陈学森, 徐东, 等. 高效液相色谱荧光检测法检测鸡蛋中阿莫

西林残留[J]. 食品科学, 2012, 33(22): 264-268.

- [2] BOSI P, MERIALDI G, SCANDURRA S, et al. Feed supplemented with 3 different antibiotics improved food intake and decreased the activation of the humoral immune response in healthy weaned pigs but had differing effects on intestinal microbiota [J]. Journal of animal science, 2011, 89: 4043-4053.
- [3] 吴永宁, 邵兵, 沈建忠. 兽药残留检测与监控技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [4] 中华人民共和国农业部. 动物性食品中兽药最高残留限量: 公告第 235 号(附录 4) [S]. 北京: 中华人民共和国农业部, 2002.
- [5] 日本肯定列表制度. 食品中农业化学品残留限量-药品卷[M]. 北京: 中国标准出版社, 2006.
- [6] European Union. Commission Regulation (EU) No 37/2010-of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in food stuffs of animal origin [Z]. 2010.
- [7] 沈建忠, 钱传范, 江海洋, 等. 马杜霉素在鸡组织中残留消除及临床毒性的研究[J]. 畜牧兽医学报, 2000, 31(5): 458-463.
- [8] INTORRE L, CASTELLS G, CRISTÓFOL C, et al. Residue depletion of thiamphenicol in the sea-bass [J]. J Vet Pharmacol Therap, 2002, 25(1): 59-63.
- [9] WHITTEN T. Pharmacokinetics and milk discard times of pirlimycin after intramammary infusion: A population approach [J]. J Vet Pharmacol Therap, 1999, 22(1): 41-51.
- [10] CONCORDET D, TOUTAIN P L. The withdrawal time estimation of veterinary drugs: A non-parametric approach [J]. Journal Vet Pharmacol Therap, 1997, 20(5): 374-379.
- [11] LIU Y N, PANG M D, XIE X, et al. Residue depletion of amoxicillin and its major metabolites in eggs [J]. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 2017, 40(4): 383-391.
- [12] XIE K Z, ZHAO M, GUO H S, et al. Determination and depletion of amoxicillin residues in eggs [J]. Food additives & contaminants: Part A, 2013, 30(4): 670-677.
- [13] 孙礼瑞, 谢星, 张金玲, 等. 阿莫西林在鸡组织中的残留消除规律[J]. 中国兽医学报, 2015, 35(5): 767-773.