

## HPLC-MS/MS 法分析乙酰甲喹 在海参中的主要代谢物

刘慧慧<sup>1,2</sup>, 任传博<sup>1,2</sup>, 张华威<sup>1,2</sup>, 田秀慧<sup>1</sup>, 孙岩<sup>1</sup>, 薛敬林<sup>1,2</sup>,  
邓旭修<sup>1,2</sup>, 徐英江<sup>1</sup>, 宫向红<sup>1</sup>, 葛萍<sup>3</sup>, 刘飞<sup>3</sup>, 张秀珍<sup>1</sup>

(1. 山东省海洋资源与环境研究院, 山东省海洋生态修复重点实验室, 山东烟台 264006;

2. 烟台山水海产有限公司, 山东烟台 264006;

3. 赛默飞世尔科技中国有限公司, 中国技术培训中心, 上海 201306)

**摘要:**建立了高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法分析乙酰甲喹在海参体壁中可能的代谢产物。采用沉淀法和固相萃取法(SPE)对不同种类的代谢物进行净化和浓缩。以含0.1%甲酸的乙腈和含0.1%甲酸的水为流动相,选取Acquity™UPLC® BEH C18(2.1 mm×50 mm×1.7 μm)色谱柱对代谢物进行梯度洗脱,以电喷雾离子源(ESI)正离子全扫描模式进行检测。通过将样品的一级和二级子离子与标准品比对,确定乙酰甲喹在海参体壁的代谢物中含有3-甲基喹噁啉-2-羧酸(MQCA),同时检测出3种未知代谢物D2、D3、D4,并推测了代谢物可能的裂解途径。

**关键词:**高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS);乙酰甲喹;海参;代谢物;3-甲基喹噁啉-2-羧酸(MQCA)

**中图分类号:**O657.63 **文献标志码:**A **文章编号:**1004-2997(2015)05-0417-08

**doi:**10.7538/zpxb.youxian.2015.0023

### Study on Metabolites of Mequindox in *Apostichopus japonicus* by HPLC-MS/MS

LIU Hui-hui<sup>1</sup>, REN Chuan-bo<sup>1,2</sup>, ZHANG Hua-wei<sup>1,2</sup>, TIAN Xiu-hui<sup>1</sup>,  
SUN Yan<sup>1</sup>, XUE Jing-lin<sup>1,2</sup>, DENG Xu-xiu<sup>1,2</sup>, XU Ying-jiang<sup>1</sup>,  
GONG Xiang-hong<sup>1</sup>, GE Ping<sup>3</sup>, LIU Fei<sup>3</sup>, ZHANG Xiu-zhen<sup>1</sup>

(1. Shandong Province Key Laboratory of Restoration for Marine Ecology,  
Shandong Marine Resource and Environment Research Institute, Yantai 264006, China;

2. Yantai Shanshui Seafood Co. LTD, Yantai 264006, China;

3. Thermo Fisher Scientific Technical Training Center China Co. LTD, Shanghai 201306, China)

**Abstract:** Mequindox and its possible metabolites in body wall of *Apostichopus japonicus* were identified by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

收稿日期:2014-09-19;修回日期:2014-12-05

基金项目:山东省科学技术发展计划项目(2012GHY11517);海洋公益性行业科研专项:新型持久性有机污染物监测与风险评估体系研究示范(201105013);泰山学者岗位“水生动物营养与饲料”项目资助

作者简介:刘慧慧(1981—),女(汉族),山东烟台人,助理研究员,从事水产品质量与安全研究。E-mail: liuhh615@163.com

通信作者:张秀珍(1964—),女(汉族),山东潍坊人,研究员,从事水产品质量与安全研究。E-mail: zxz0535501@126.com

网络出版时间:2015-05-26;网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.2979.TH.20150526.0859.002.html>

try (HPLC-MS/MS). Acetonitrile extraction and hydrochloric acid hydrolysis-SPE extraction were conducted to extract different kinds of metabolites. Metabolites were separated on an Acquity™ UPLC® BEH C18 (2.1 mm × 50 mm × 1.7 μm) column by gradient elution with acetonitrile-water (containing 0.1% formic acid) as mobile phase, and detected by positive ions electrospray ionization (ESI) mass spectrometry with fullscan-data dependent scan. Through comparison of MS<sup>1</sup> and MS<sup>2</sup> ions with the reference standard, 3-methyl-quinoxaline-2-carboxylic acid (MQCA) is identified as a metabolite of mequindox in *Apostichopus japonicus*. The other identified metabolites include D2, D3, D4, and which the fragmentation pathways are deduced.

**Key words:** high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS); mequindox; *Apostichopus japonicus*; metabolite; 3-methyl-quinoxaline-2-carboxylic acid (MQCA)

乙酰甲嗪(mequindox),又名痢菌净,化学名3-甲基-2-乙酰基-喹噁啉-N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-二氧化物,为卡巴氧类似物,是由中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所合成的兽用药<sup>[1-2]</sup>。乙酰甲嗪对仔猪黄白痢、猪痢疾和鸡白痢有较好的疗效<sup>[3-5]</sup>,对鱼<sup>[6]</sup>、虾、蟹的弧菌、嗜水气单胞菌和豚鼠气单胞菌所引起的肠炎显效快,且对大多数细菌具有较强的抑制作用。

随着人们生活水平的提高,海参也常出现在寻常百姓的餐桌上,海参养殖规模藉此得到高速发展,现已成为某些沿海城市的支柱产业。乙酰甲嗪在禽类养殖中引发的中毒现象是蓄积性中毒,表现为中毒前期症状不明显,后期死亡率高;在牛、猪等畜类养殖中也有因使用不当而导致中毒的报道<sup>[7-9]</sup>。水产养殖用药大多参考畜禽类用药,因此,若不合理使用乙酰甲嗪,则会对海参养殖造成危害,进而威胁消费者的身体健康。

目前,关于乙酰甲嗪检测方法的研究报道主要为饲料、禽畜和水产品中乙酰甲嗪含量的测定<sup>[10-15]</sup>,检测的目标物为乙酰甲嗪原药。乙酰甲嗪在生物体内的药物代谢和药物动力学研究主要集中在禽畜中,如乙酰甲嗪在绵羊、家兔体内的药物代谢动力学<sup>[16-17]</sup>;关于乙酰甲嗪代谢物的研究只有在鸡、猪、鼠中的研究报道<sup>[18]</sup>;在水生动物中的相关研究仅见于鲤鱼肌肉组织中的残留消除规律研究<sup>[19]</sup>,未涉及代谢物;也未见乙酰甲嗪在海参中的代谢物研究报道。

本工作拟采用高效液相色谱-串联三重四级

杆质谱(HPLC-MS/MS)法研究用6 mg/L乙酰甲嗪药浴后的海参体壁的代谢物。同时,根据检测到的代谢物质谱图,参考乙酰甲嗪在其他生物体代谢物研究的相关资料<sup>[20-29]</sup>及代谢物标准品,推测其在海参体壁可能的主要代谢物。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

Unimat 3000&Thermo Vantage 超高效液相色谱-串联质谱仪;美国 Thermo-Fisher 公司产品;高速控温离心机;美国 Sigma 公司产品;N-EVAP™ 112 氮吹仪;美国 Organomation Associates 公司产品;Milli-Q Gradient 超纯水仪;法国 Millipore 公司产品;KQ-600E 超声波清洗器;昆山市超声仪器有限公司产品;旋转蒸发器;德国 IKA 公司产品。

乙酰甲嗪、3-甲基喹恶啉-2-羧酸(MQCA)标准品(纯度≥98%);德国 Dr. Ehrenstorfer 公司产品;甲醇、乙腈、二氯甲烷均为色谱纯;甲酸为优级纯。

### 1.2 实验方法

标准溶液的配制:分别称取适量的乙酰甲嗪和 MQCA 标准品,用甲醇溶解,配制成 100 mg/L 储备溶液,使用前用流动相稀释至所需的质量浓度。

海参苗种(体重 15~20 g):购自当地养殖场,在玻璃鱼缸中暂养 2 个星期后,经检测不含有乙酰甲嗪及 MQCA。将海参随机分组,分别放到含 6 mg/L 乙酰甲嗪的海水(期间每隔 1 h 检测药浴海水中乙酰甲嗪的浓度,以保证水浴

药物的浓度恒定)和空白海水中,24 h后转移到空白海水中,然后分别在0.5、1、2、6、12、24、72 h取样,去除内脏后检测。

### 1.3 样品处理方法

**1.3.1 沉淀法** 称取1.00 g样品,加入25 mL乙腈,涡漩振荡1 min,超声提取30 min,0 °C下以10 000 r/min离心20 min;将上清液转移至50 mL鸡心瓶中,40 °C下旋转蒸干;用1 mL含0.1%甲酸的甲醇-水溶液(70:30,V/V)定容,0 °C下以15 000 r/min离心5 min,取上清液过0.22 μm滤膜,上机待测。

**1.3.2 固相萃取(SPE)法** 称取1.00 g样品,加入5 mL 2 mol/L盐酸,超声提取1 h,4 °C下以10 000 r/min离心10 min;先用3 mL甲醇和3 mL 2 mol/L盐酸活化MAX柱,加入离心管中的上清液,用3 mL乙酸钠甲醇溶液淋洗,12 mL二氯甲烷和3 mL含2%甲酸的乙酸乙酯洗脱;40 °C下氮气吹干,加入1 mL含0.1%甲酸的甲醇-水溶液(70:30,V/V)定容。

### 1.4 实验条件

**1.4.1 色谱条件** 色谱柱:Acquity™ UPLC® BEH C18(2.1 mm×50 mm×1.7 μm);柱温35 °C;流速0.3 mL/min;流动相:含0.1%甲酸的乙腈(A)和含0.1%甲酸的水(B);洗脱梯度:0~2.5 min,5%A,2.5~7.5 min,10%~40%A,7.5~9 min,40%~100%A,9~11.5 min,100%~5%A,11.5~15 min,5%A。

**1.4.2 质谱条件** 电喷雾离子源,正离子扫描,全扫描模式检测,电喷雾电压3 500 V,壳气压力 $2.768 \times 10^5$  Pa,辅助气流速3 L/min,离子传输管温度350 °C,信号采集最低限 $10^4$ ;碰撞能量35 V,碰撞气压力0.133 Pa。

## 2 结果与讨论

### 2.1 乙酰甲嗪及其代谢物质谱条件的选择

由于乙酰甲嗪代谢物具有与原药相似的特征官能团,在二级质谱上能看到与原药相同或相似的碎片和中性丢失,因此,可用乙酰甲嗪的质谱条件来研究乙酰甲嗪代谢物。步骤为:首先,在一级全扫描中寻找疑似代谢物;然后,根据乙酰甲嗪标准品和已知代谢物MQCA的二级子离子碎片进行化合物确证和未知代谢物的推导。

### 2.2 前处理方法的选择

海参体壁成分主要由糖类和蛋白质组成。乙腈对于非离子型化合物的提取效果较好,且具有沉淀蛋白的作用,但对于一些与蛋白质结合紧密的离子型化合物的提取效率不高。本研究采用1.3.1节方法提取非离子型代谢物,采用1.3.2节方法提取离子型代谢物,以达到对蛋白结合态和离子态的代谢物完全提取。选取强阴离子交换柱(MAX)、强阳离子交换柱(MCX)和复合离子交换柱(MCAX)进行实验,结果只在MAX柱上有疑似代谢物检出。

### 2.3 乙酰甲嗪质谱结构解析

对乙酰甲嗪标准品进行二级子离子全扫描,质谱图示于图1。其中,碎片离子 $m/z$  185、160、144、143、131为特征离子,其可能的裂解途径示于图2。

### 2.4 代谢物的确证和结构解析

通过液相色谱分离和质谱一级扫描,与空白对照组对比,找到4个疑似化合物(D1  $m/z$  189,D2  $m/z$  203,D3  $m/z$  205,D4  $m/z$  219),其总离子流图示于图3。各疑似代谢物的二级全扫描质谱图示于图4。

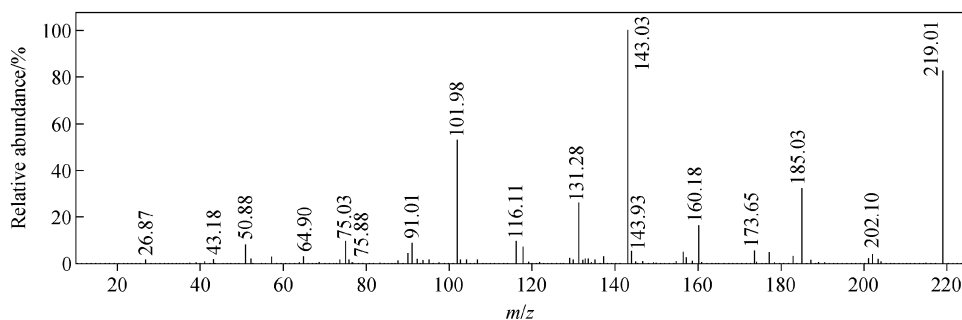


图1 乙酰甲嗪( $m/z$  219)的子离子全扫描图

Fig. 1 Full scan MS<sup>2</sup> spectra of mequindox ( $m/z$  219)

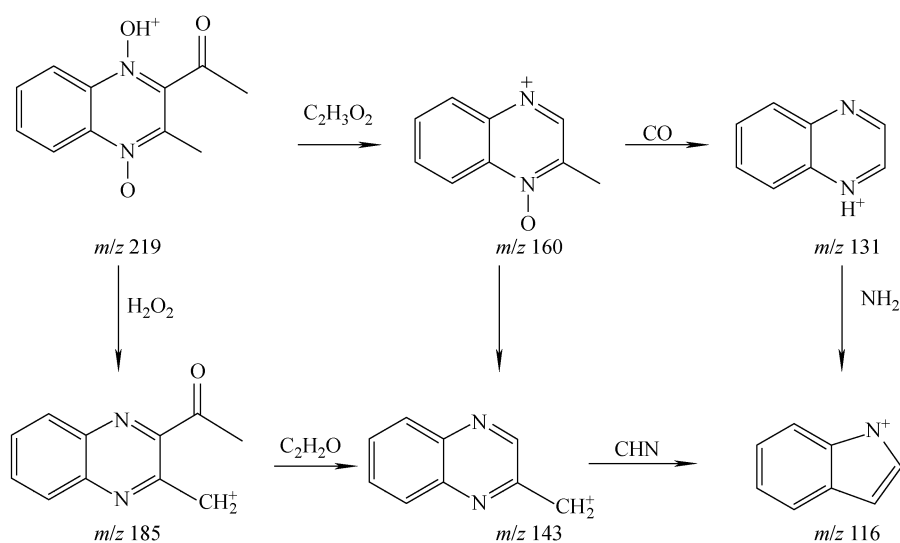


图2 乙酰甲嗪可能的裂解途径

Fig. 2 Proposed fragmentation pathways of mequindox

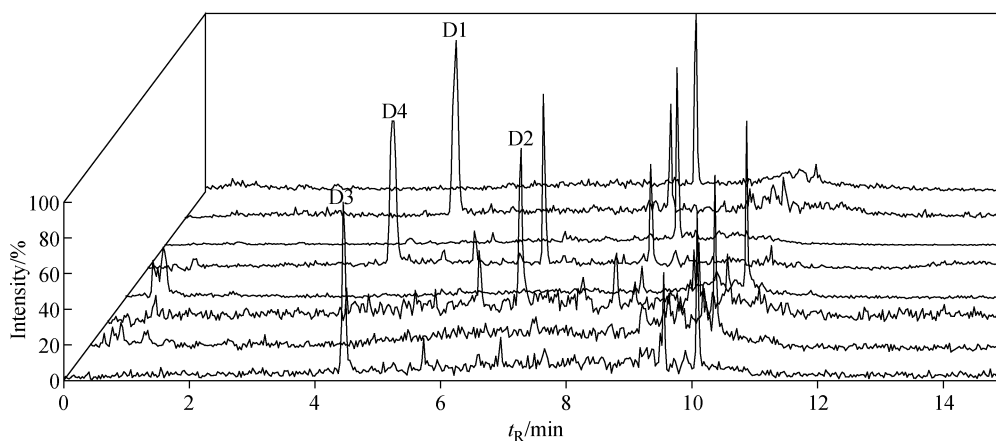


图3 各疑似代谢物的总离子流图

Fig. 3 Total ion chromatograms of suspected metabolites of mequindox

**2.4.1 D1 化合物的确定** D1 化合物分子质量与原型药物相差 30 Da, 根据化合物结构和常规代谢机理, 原型化合物有可能失去了  $\text{CH}_2\text{O}$ , 或者得到了 2 个 H 失去了两个 O。而原型药的 N—O 键较活泼, O 较易失去, 而且通过图 4 中特征碎片离子的比较, D1 的特征碎片离子  $m/z$  145 较原型药的  $m/z$  143 离子大 2 Da, 进一步证明了 D1 代谢物有可能是得到了两个 H 或失去  $\text{CH}_2\text{O}$ 。仅从特征的二级子离子碎片谱图无法完全确认裂解类型, 因此利用现有的标准品验证了 D1 代谢类型应为乙酰甲嗪脱氧加氢还原。代谢物 D1 分子液相色谱保留时间和二级裂解图与 MQCA(3-甲基喹噁

啉-2-羧酸)相吻合, 可以确认 D1 即为 MQCA, 分子结构式示于图 5。

**2.4.2 D2 未知物的结构推测** 代谢物 D2 的分子离子峰  $m/z$  203 比原型药  $m/z$  219 少 16 Da, 这可能是由于乙酰甲嗪的 N—O 基团比较活泼, 易发生脱氧反应。

D2 的特征碎片离子为  $m/z$  186、158、143、117 等, 通过对比 D2 的碎片离子和乙酰甲嗪的分子离子裂解图, 发现 D2 与原型药的主要特征碎片离子基本吻合, 表明两者的裂解途径相同, 这进一步证明了原型药上的氧是以自由基的形式脱去, 但无法确定脱氧的位点。化合物 D2 可能的结构式及二级裂解途径示于图 6。

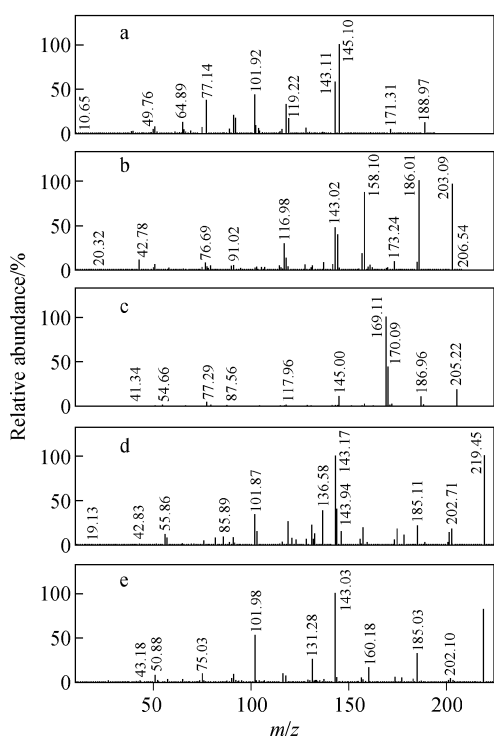


图4 代谢物 D1(a)、D2(b)、D3(c)、D4(d)与乙酰甲喹原药(e)的二级全扫描质谱图

Fig. 4 MS<sup>2</sup> spectra of metabolites D1 (a), D2 (b), D3 (c), D4 (d) and mequindox (e)

**2.4.3 D3 未知物的结构推测** D3 化合物的分子质量与原型药相差 14 Da, 而原型药上的 N—O 键比较活泼, 可能是原型药得到了 2 个 H, 失去 1 个 O, 而且裂解碎片  $m/z$  187、145 比原型药  $m/z$  185、143 大 2 Da, 进一步证明了是得到 2 个 H。因此, D3 最有可能是是在 N1 或 N4 位上失去 1 个 O, 然后得到 2 个 H 而形成的化合物。

**2.4.4 D4 未知物的结构推测** D4 化合物的分子质量与原型药的相同, 裂解碎片离子  $m/z$  185、160、144、143、131 与标准品的二级子离子碎片一致, 保留时间也相同。通过对比各个时

间段的峰大小可以看出, D4 随着代谢时间的延长逐渐减小, 在 72 h 时无法检出, 因此推断 D4 为原型药乙酰甲喹。通过以上分析, 可以得到乙酰甲喹在海参中的主要代谢物转化图, 示于图 7。

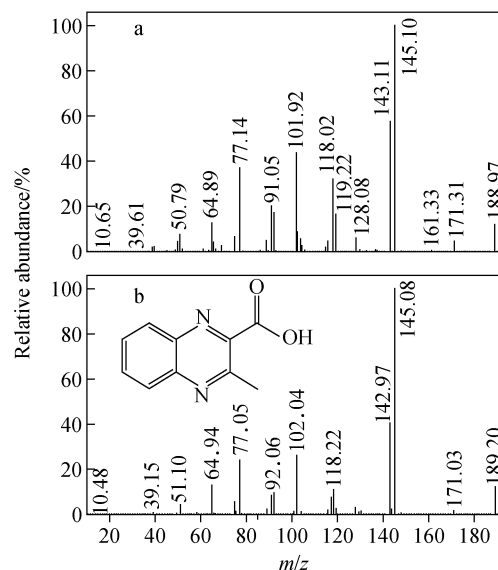


图5 代谢物 D1(a)和标准品 MQCA(b)的裂解图及 MQCA 结构式  
Fig. 5 Mass spectrogram of metabolite D1 (a) and MQCA standard (b), and the chemical structure of MQCA

**2.5 代谢物的确认**

与文献报道不同, 本研究确认代谢物 D1 为 MQCA。MQCA 是喹噁啉类药物典型的代谢物之一, 但关于乙酰甲喹在猪、鸡和鼠等动物中代谢产生 MQCA 的研究未见文献报道。一方面可能是由于药物代谢存在种属和代谢系统的差异, 导致代谢产物不同; 另一方面可能是由于样品前处理方法不同, MQCA 是离子型化合物, 在生物组织中主要是以结合态存在, 已有的

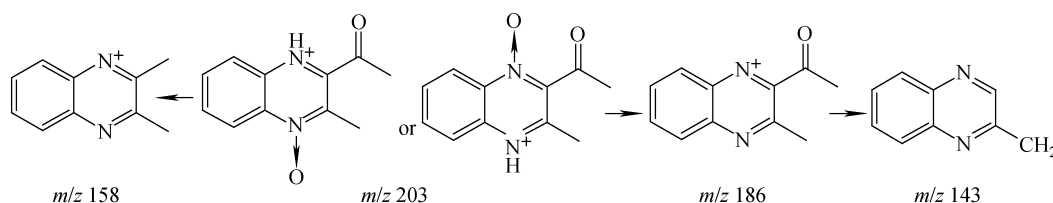


图6 化合物 D2( $m/z$  203)可能的结构式及裂解途径

Fig. 6 Proposed chemical structure and fragmentation pathways of D2 ( $m/z$  203)

文献均采用常规的乙腈提取方式,不能将其提取出来。本研究考虑到样品基质的特殊性,在样品前处理中引入了盐酸酸解-固相萃取的方法,使与体壁中糖类和蛋白结合的化合物充分释放出来,从而发现了 MQCA 的存在。

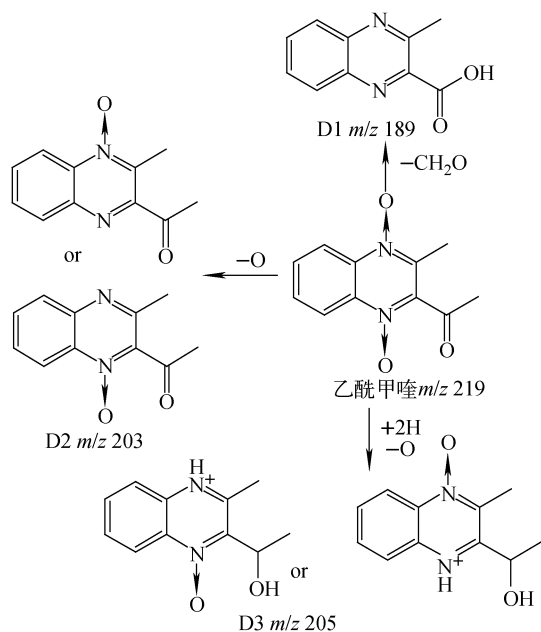


图7 乙酰甲喹在海参中可能的代谢途径及主要代谢产物

Fig. 7 Proposed metabolic pathways of mequindox in sea cucumber and the structures of metabolites

### 3 结论

本实验选用全扫描-数据依赖扫描模式,对乙酰甲喹的疑似代谢物同时进行一级和二级定性分析,保证了定性数据的完整性,获得了大量的化合物及结构信息,且对复杂基质样本中的未知物鉴定取得了较好的实验效果。本研究检测出海参体壁中的3种乙酰甲喹代谢物,其中MQCA为首次发现,这为乙酰甲喹在海参中的残留标示物研究提供了实验依据。

#### 参考文献:

- [1] 梁剑平,卫增泉,张力,等. 重离子辐照乙酰甲喹对生物活性的影响[J]. 核农学报,2000,14(3): 151-156.  
LIANG Jianping, WEI Zengquan, ZHANG Li, et al. Effect of heavy ions irradiation on bioactivi-

ty of MAQO[J]. Journal of Nuclear Agricultural Sciences, 2000, 14(3): 151-156(in Chinese).

- [2] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药规范[M]. 北京:农业出版社,1992:1-2.
- [3] 汪佳红. 规模猪场仔猪腹泻的防治[J]. 中国畜牧兽医文摘,2013,(4):106.  
WANG Jiahong. The prevention and treatment of pigletsdiarrhea in large-scale pig farms[J]. China Animal Husbandry and Veterinary Abstract, 2013, (4): 106(in Chinese).
- [4] 刘桂兰,夏雪林,全玉慧,等. 乙酰甲喹性质、毒性与替代药物[J]. 中国兽药杂志,2011,45(8): 46-49.  
LIU Guilan, XIA Xuelin, TONG Yuhui, et al. Character, toxin and substitution of maquindox [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2011, 45(8): 46-19(in Chinese).
- [5] 农超群,李毅竦,周振新,等. 痢菌净与TMP联用对鸡白痢沙门氏菌的药敏试验和实验性治疗效果观察[J]. 中国兽药杂志,2000,34(5):57-60.  
NONG Chaoqun, LI Yisong, ZHOU Zhenxin, et al. The combination of mequindox and TMP for pullorum disease salmonelladrug sensitive test and the experimental treatment effect[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2000, 34(5): 57-60(in Chinese).
- [6] 李秀颖. 乙酰甲喹对青鱼细菌性肠炎病的治疗作用[J]. 吉林水利,2009,12(331):50.  
LI Xiuying. The effect of mequindox on black carp bacterial enteritis[J]. Jilin Water Resources, 2009, 12(331): 50(in Chinese).
- [7] 苏志强. 浅谈肉鸡乙酰甲喹中毒[J]. 今日畜牧兽医,2007,(6):42.  
SU Zhiqiang. Introduction to chicken mequindox poisoning[J]. Today Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2007, (6): 42 (in Chinese).
- [8] 季勤龙. 犊牛乙酰甲喹中毒[J]. 上海畜牧兽医通讯,2005,(4):67.  
JI Qinlong. Calf mequindox poisoning[J]. Shanghai Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2005, (4): 67(in Chinese).
- [9] 倪俊兵,张加纯,程素平. 一例仔猪乙酰甲喹中毒的诊治[J]. 上海畜牧兽医通讯,2007,(4):89.  
NI Junbing, ZHANG Jiachun, CHENG Suping.

- A case of diagnosis and treatment of piglet mequindox poisoning[J]. *Shanghai Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2007, (4): 89(in Chinese).
- [10] 张嘉慧,贺利民,黄显会,等. 高效液相色谱法测定猪肌肉中乙酰甲喹的残留量[J]. *华南农业大学学报*,2008,29(4):122-124.  
ZHANG Jiahui, HE Limin, HUANG Xianhui, et al. Determination of mequindox residues in pork by high performance liquid chromatography [J]. *Journal of South China Agricultural University*, 2008, 29(4): 122-124(in Chinese).
- [11] 徐英江,任传博,田秀慧,等. 超高效液相色谱-串联质谱测定水产品中的卡巴氧、喹烯酮、乙酰甲喹及其代谢物[J]. *分析测试学报*,2011,30(4): 1 133-1 137.  
XU Yingjiang, REN Chuanbo, TIAN Xiuhui, et al. Determination of residues of carbadox, quinocetone, mequindox and their metabolites in aquatic products by ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Instrumental Analysis*, 2011, 30(4): 1 133-1 137(in Chinese).
- [12] 陈红,曾振灵,武力,等. 饲料中乙酰甲喹含量的HPLC检测[J]. *养禽与禽病防治*,2006,13(8): 12-13.  
CHEN Hong, ZENG Zhenling, WU Li, et al. The detection of Mequindox in feed by HPLC [J]. *Poultry Husbandry and Disease Control*, 2006, 13(8): 12-13(in Chinese).
- [13] 刘发全,曾明华,许世福,等. 同时测定饲料中乙酰甲喹、喹乙醇、喹烯酮3种药物方法的研究[J]. *现代农业科技*,2008,(24):230-232.  
LIU Faquan, ZENG Minghua, XU Shifu, et al. Simultaneous determination of Mequindox olaquindox and quinocetone in feed[J]. *Modern Agricultural Science and Technology*, 2008, (24): 230-232(in Chinese).
- [14] 利光辉,杨帆,林燕茹,等. 超高效液相色谱法检测猪肉中乙酰甲喹及其主要代谢物[J]. *动物医学进展*,2013,34(1):38-42.  
LI Guanghui, YANG Fan, LIN Yanru, et al. Determination of mequindox and its metabolites in pork by ultra performance liquid chromatography [J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2013, 34(1): 38-42(in Chinese).
- [15] 周艳飞,李滢,王亚芳. HPLC法测定乙酰甲喹和喹乙醇的方法研究[J]. *饲料研究*,2013,(4):67-69.  
ZHOU Yanfei, LI Han, WANG Yafang. Determination of mequindox and olaquindox by HPLC [J]. *Feed Research*, 2013, (4): 67-69(in Chinese).
- [16] 黄勇旗,李引乾,杨亚军,等. 乙酰甲喹在绵羊体内的药物动力学研究[J]. *西北农林科技大学学报:自然科学版*,2008,36(2):77-81.  
HUANG Yongqi, LI Yinqian, YANG Yajun, et al. Studies on the pharmacokinetics of mequindox in sheep [J]. *Journal of Northwest A & F University (Natural Science Edition)*, 2008, 36(2): 77-81(in Chinese).
- [17] 陆晨薇,李引乾,关永娟,等. 乙酰甲喹在试验性肝功能损害家兔体内的药动学研究[J]. *西北农林科技大学学报:自然科学版*,2008,36(12):29-34.  
LU Chenwei, LI Yinqian, GUAN Yongjuan, et al. Pharmacokinetics of maquindox in rabbits with experimental hepatic injury [J]. *Journal of Northwest A & F University (Natural Science Edition)*, 2008, 36(12): 29-34(in Chinese).
- [18] 刘迎春,丁焕中,刘义明,等. 乙酰甲喹主要代谢物在鸡粪的排泄量研究[J]. *畜牧兽医学报*, 2011,42(1):104-109.  
LIU Yingchun, DING Huanzhong, LIU Yiming, et al. Studies on the determination of main metabolites of mequindox excretion in chicken feces [J]. *Chinese Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 2011, 42(1): 104-109(in Chinese).
- [19] 邹荣婕,徐英江,刘京熙,等. 乙酰甲喹在鲤鱼肌肉组织中的残留消除规律研究[J]. *中国农学通报*,2012,28(29):131-137.  
ZOU Rongjie, XU Yingjiang, LIU Jingxi, et al. Studies on the elimination of mequindox in *Cyprinus carpio* [J]. *Chinese Agricultural Science Bulletin*, 2012, 28(29): 131-137(in Chinese).
- [20] 汤有志,远立国,沈祥广. 脱二氧乙酰甲喹及N<sup>1</sup>-脱一氧乙酰甲喹的合成及结构表征[J]. *动物医学进展*,2011,33(3):33-37.  
TANG Youzhi, YUAN Liguang, SHEN Xiangguang. Synthesis and structure confirmation of 3-methyl-2-acetyl-quinoxaline and 4-desoxy mequindox [J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2011, 33(3): 33-37.

- 2011, 33(3): 33-37(in Chinese).
- [21] 李燕伶, 刘海滨, 林霞, 等. 现代兽药体外代谢方法及喹恶啉类药物代谢研究进展[J]. 当代畜牧, 2013, (15): 32-34.
- LI Yanling, LIU Haibin, LIN Xia, et al. Review on modern method of veterinary drug metabolism *in vitro* and research progress of quinoxalines metabolism[J]. Contemporary Animal Husbandry, 2013, (15): 32-34(in Chinese).
- [22] LIU Z Y, HUANG L L, CHEN D M, et al. Metabolism of mequindox in liver microsomes of rats, chicken and pigs[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2010, 24(7): 909-918.
- [23] SHAN Q, LIU Y, HE L, et al. Metabolism of mequindox and its metabolites identification in chickens using LC-LTQ-Orbitrap mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2012, (881/882): 96-106.
- [24] LI G H, YANG F, HE L, et al. Pharmacokinetics of mequindox and its metabolites in rats after intravenous and oral administration[J]. Res Vet Sci, 2012, 93(3): 1 380-1 386.
- [25] WU C M, LI Y, SHEN J Z, et al. LC-MS-MS quantification of four quinoxaline-1,4-dioxides in swine feed[J]. Chromatographia, 2009, 70(11/12): 1 605-1 611.
- [26] 刘兆颖. 喹恶啉在大鼠、猪和鸡的比较代谢研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2009.
- [27] DING H Z, LIU Y C, ZENG Z L, et al. Pharmacokinetics of mequindox and one of its major metabolites in chickens after intravenous, intramuscular and oral administration[J]. Research in Veterinary Science, 2012, 93(1): 374-377.
- [28] WANG X, HUANG X J, IHSANA A, et al. Metabolites and JAK/STAT pathway were involved in the liver and spleen damage in male Wistar rats fed with mequindox[J]. Toxicology, 2011, 280(3): 126-134.
- [29] LIU Y M, LIU Y C, DING H Z, et al. Pharmacokinetics of mequindox and its metabolites in swine[J]. Agricultural Sciences in China, 2011, 10(12): 1 968-1 976.