

中草药对复方新诺明在大菱鲆体内残留消除的影响

张海珍^{1,2}, 李 健², 王 群², 刘 淇², 周一兵¹

(1.大连水产学院 生命科学与技术学院, 辽宁 大连 116023; 2.中国水产科学研究院 黄海水产研究所农业部海洋渔业资源可持续利用重点开放实验室, 山东 青岛 266071)

摘 要:采用高效液相色谱法研究了复方新诺明在大菱鲆体内的残留消除规律,探讨了饲料中添加中草药对其残留消除的影响。健康大菱鲆随机分成 2 组,对照组和试验组连续 5 d 投喂复方新诺明药饵,从第 6 d 起对照组投喂不含药物的空白饵料,试验组投喂中药三黄散药饵,连续投喂 1 个月。定期取样,测定复方新诺明残留情况。结果表明,在(10±2)℃水温下,两种主要成分磺胺甲基异噁唑和甲氧苄啶在大菱鲆血清、肌肉、肝脏中的消除半衰期如下:对照组为 $T_{1/2\beta}$ 血清 7.86 d 和 9.30 d、 $T_{1/2\beta}$ 肌肉 8.42 d 和 17.46 d、 $T_{1/2\beta}$ 肝脏 10.93 d 和 20.63 d;试验组为 $T_{1/2\beta}$ 血清 7.54 d 和 8.76 d、 $T_{1/2\beta}$ 肌肉 7.42 d 和 16.11 d、 $T_{1/2\beta}$ 肝脏 10.40 d 和 18.63 d。以可食性组织肌肉为残留靶组织,磺胺甲基异噁唑和甲氧苄啶消除到最高残留限量(0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 以下,对照组需要 61 d 和 41 d,试验组需要 46 d 和 26 d,表明中药三黄散对复方新诺明在大菱鲆体内的消除具有一定的促进作用。

关键词:复方新诺明;大菱鲆;中草药;残留

中图分类号:X592 **文献标识码:**A **文章编号:**1672–2043(2008)05–2096–05

Effect of Chinese Herbal Medicine on Residue Elimination of Compound Sulfamethoxazole in Turbot (*Scophthatmus maximus*)

ZHANG Hai-zhen^{1,2}, LI Jian², WANG Qun², LIU Qi², ZHOU Yi-bing¹

(1. College of Life Sciences and Biotechnology, Dalian Fisheries University, Dalian 116023, China; 2. Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071, China)

Abstract: The tissues distribution, residue depletion of compound sulfamethoxazole and the influence of Chinese herbal medicine were investigated during multiple dosing in turbot at (10±2)°C seawater. The healthy turbot were fed a medicated diet containing 2 500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ compound sulfamethoxazole, twice daily for 5 days. Then the turbot were divided into two groups with different experimental diets. The control group was fed a non-medicated diet, and the test group was fed a medicated diet containing 3 000 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Chinese herbal medicine for one month. Serum, muscle and liver were sampled at different times and analyzed for sulfamethoxazole (SMZ) and trimethoprin (TMP) by high-performance liquid chromatography (HPLC). The results showed that the residual time of TMP in turbot was longer than SMZ. In serum, muscle and liver, the elimination half-lives of SMZ and TMP in the control group were 7.86 d and 9.30 d, 8.42 d and 17.46 d, 10.93 d and 20.63 d, and in the test group were 7.54 d and 8.76 d, 7.42 d and 16.11 d, 10.40 d and 18.63 d, respectively. The withdrawal period of SMZ and TMP were 61 d and 41 d in the control group, and 46 d and 26 d in the test group, respectively, when the concentrations in muscle fell below the maximum residue limits (MRLs) of 0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and 0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. These results indicated that Chinese herbal medicine could promote elimination of compound sulfamethoxazole in turbot.

Keywords: compound sulfamethoxazole; turbot (*Scophthatmus maximus*); Chinese herbal medicine; residue

复方新诺明是磺胺类药物与其增效剂的复方制剂,在大菱鲆弧菌性疾病的治疗中广泛应用^[1-2],但随着使用的深入,磺胺类药物的副作用逐渐被发现,如

破坏人的造血系统,引起人的肾脏损害等^[3]。部分国家已限制其使用,并对其残留作出明确规定。以日本肯定列表的要求最为严格,两种主要成分磺胺甲基异噁

唑和甲氧苄啶的最高残留限量分别为 $0.01 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $0.05 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1[4]}$ 。而在我国复方新诺明是允许使用的水产药物,最高残留限量分别为 $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $0.05 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1[5]}$ 。为使我国水产品出口不受技术贸易壁垒的限制,必须严格控制残留量。另外,研究表明磺胺类药物在动物体内的残留时间较长, $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水温下长达 60 d 以上^[6,7]。因此,如何使水产品中的残留药物尽快消除,确保质量安全,引起水产界的广泛关注。

中草药是种“绿色鱼药”,药源广、成本低,且具有增强机体免疫力的作用。中西药结合在水产动物疾病防治方面已有广泛应用,但利用药物间的相互作用,改变药物在体内代谢情况的报道还鲜见。本文选择具有清热解毒作用的中药三黄散与复方新诺明联用,通过对磺胺药物的残留检测,探讨三黄散对复方新诺明在大菱鲆体内消除的影响。为指导合理用药,减少水质污染,加速药物消除,确保食品安全提供参考数据。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 药品与试剂

磺胺甲基异噁唑(Sulfamethoxazole, SMZ)原粉,含量 98%,甲氧苄啶(Trimethoprin, TMP)原粉,含量 98%,由青岛华阳制药有限责任公司生产,二者比例 4:1 组成本试验用的复方新诺明;磺胺甲基异噁唑和甲氧苄啶标准品,含量分别为 99.0%和 99.5%,中国兽药监察所生产;中草药主要成分:三黄散+芳草多维,成都芳草药业有限公司生产;无水硫酸钠、二氯甲烷、乙酸铵、正己烷均为分析纯;乙腈、甲醇为色谱纯。

1.1.2 仪器

Agilent1100 型高效液相色谱仪;Agilent1100 型紫外吸收检测器;数据处理系统,WindowsNT4.0 惠普工作站;氮吹仪:青岛生化仪器厂生产。

1.1.3 试验动物

健康大菱鲆,体重(450 ± 32) g,饲养于中国水产科学研究院黄海水产研究所海阳试验基地,检测无复方新诺明残留。水温为(10 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,充气,流水,试验前暂养 2 周,投喂大菱鲆配合饲料,正式试验前饥饿 24 h。

1.2 试验方法

1.2.1 试验设计

大菱鲆是冷水性海水鱼类, $7\sim 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水温下可生长,弧菌性疾病在苗期及养成期均有发生,实际生产中常采用口服药饵的方法进行疾病防治^[8]。为使本试

验结果更具实际指导意义,采用生产上普遍使用的口服药饵法,结合实际生产用药量($50\sim 100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 鱼体重 $\cdot\text{d}^{-1}$, 2 次 $\cdot\text{d}^{-1}$)进行试验设计。

将试验用健康大菱鲆随机分成 2 组,对照组和试验组。每组鱼分别饲养于两个 PVC 桶内,两组投喂相同的复方新诺明药饵,药物含量为 $2\ 500 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 饲料,每日 2 次,连续 5 d。从第 6 d 起对照组投喂不含药物的空白饲料,试验组投喂三黄散药饵,药物含量为 $3\ 000 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 饲料,连续 1 个月。日投饲量与鱼体重的质量分数为 2%~3%,根据鱼摄食情况及时调整投饲量。并于停喂复方新诺明药饵后的 1、2、4、8、12、16、22、28、36、44、54、64、74、84、94、104、114、124 d 取样(试验组于第 4 d 开始取样),每一时间点取五尾鱼。取样方法:用 1 mL 无菌注射器从尾静脉处采血 5 mL,放入离心管中, $5\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,离心取血清,于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。同时取大菱鲆肌肉和肝脏样品,于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。

1.2.2 样品的前处理和色谱条件

准确称取 1 g 组织(肌肉,肝脏)或吸取 1 mL 血清,加入少许无水硫酸钠,再加入 2 mL 二氯甲烷, $16\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,匀浆 10 s,再用 3 mL 二氯甲烷清洗刀头,合并两次提取液,振荡 1 min, $5\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,吸取有机层,剩余残渣加入 5 mL 二氯甲烷二次提取,振荡 1 min, $5\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min。取有机层与第一次提取液合并,在 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴下氮气吹干,残渣用 1 mL 流动相溶解,加入 1 mL 正己烷去脂肪,下层液过 $0.22 \mu\text{m}$ 的微孔滤膜,过滤后的液体可进行高效液相色谱测定。

色谱条件:色谱柱,Agilent TC-18 柱, ($4.6\times 250 \text{ mm}$, 填料粒度 $5 \mu\text{m}$);流动相, 0.4% 的乙酸铵/乙腈=80/20(V/V);紫外检测器,波长 240 nm;柱温 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$;流速 $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$;进样量 $20 \mu\text{L}$ 。

2 结果与分析

2.1 线性范围与最低检测限

准确称取 $0.010\ 0 \text{ g}$ 磺胺甲基异噁唑(SMZ)和 $0.010\ 0 \text{ g}$ 甲氧苄啶(TMP)标准品溶于 100 mL 流动相中,配成 $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的母液,临用前再依次稀释成 20、10、5、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.02、0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的标准溶液,进行 HPLC 测定,以峰面积为横坐标,浓度为纵坐标建立标准曲线,相关系数 r 分别为 0.999 6 和 0.999 2。结果表明 SMZ 和 TMP 在 $0.01\sim 20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度范围内线性关系良好。以引起二倍基线噪音的药

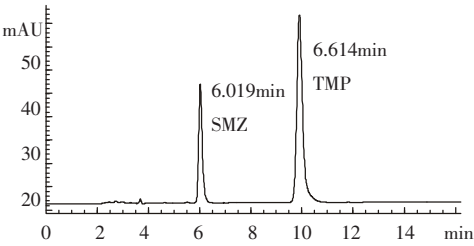


图 1 复方新诺明标样高效液相色谱图

Figure 1 HPLC chromatogram of compound sulfamethoxazole

量为最低检测限,本法最低检测限为 0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.2 回收率与精密度

空白组织按 5 个浓度梯度(0.05、0.1、1、10、20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)加入标准液,然后按样品处理方法处理;将另一组未加入标准液的空白组织亦经相同处理,然后再加入标准液。按照公式进行计算:回收率(%)=(处理前加入标准液样品的测定值/处理后加入标准液样品的测定值) $\times 100\%$ 。将上述样品于 1 d 内分别重复进样 5 次和分 5 d 测定,计算各浓度水平响应值峰面积的变异系数,以此衡量定量方法的精密度。结果表明 SMZ 和 TMP 在各组织中的回收率在 76.59%~92.62%之间,变异系数在 1.70%~2.50%之间(表 1)。日内精密密度为 $2.79\% \pm 1.01\%$, 日间精密密度为 $3.53\% \pm 1.37\%$,符合药物残留分析要求。

2.3 复方新诺明在大菱鲆组织中的残留

试验过程中,试验组与空白组在死亡率、健康状况方面没有显著性差异,说明中药三黄散对大菱鲆的生长无不利影响。

给药后复方新诺明在大菱鲆各组织中消除较快,随时间延长其消除速度逐渐减慢,整个消除过程呈负指数函数变化。不同组织内药物随时间变化趋势如图 2~7 所示。由图可知,两主要成分 SMZ 和 TMP 在试验组肝脏和肌肉中的浓度均低于对照组,在 64 d 的采样点,两组织中均检测不到药物残留。血清中药物浓度与对照组相比差异不显著。

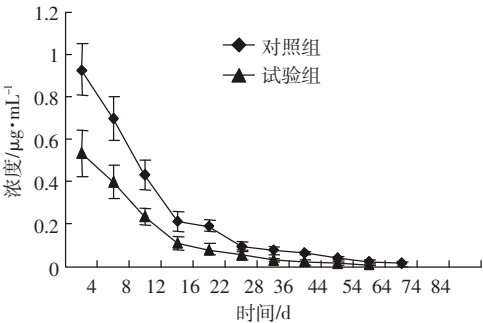


图 2 SMZ 在肝脏中的药-时曲线

Figure2 The concentration-time curve of SMZ in liver

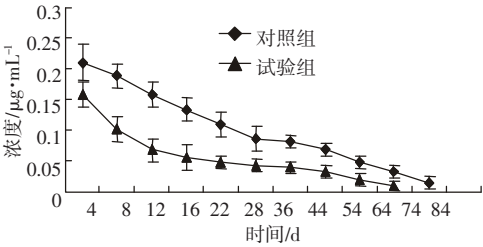


图 3 TMP 在肝脏中的药-时曲线

Figure3 The concentration-time curve of TMP in liver

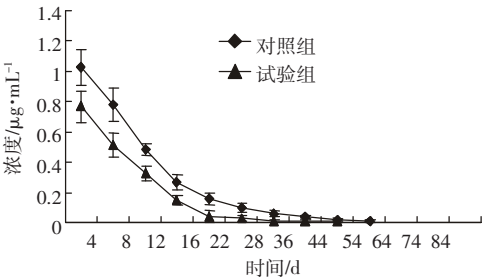


图 4 SMZ 在肌肉中的药-时曲线

Figure 4 The concentration-time curve of SMZ in muscle

2.4 复方新诺明在大菱鲆组织中消除曲线方程及参数

将复方新诺明在大菱鲆体内的药-时曲线经计算机 Excel 程序拟合,求出消除速率常数(β)和消除曲线方程;采用公式 $T_{1/2}=0.693/\beta$ 计算消除半衰期($T_{1/2\beta}$)(表 2、3);根据消除曲线方程计算理论休药期(表 4)。

表 1 SMZ 和 TMP 在 3 种组织中的回收率

Table 1 Recovery of SMZ and TMP in three tissues

浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	SMZ 的回收率($\bar{X} \pm \text{SD}$) %			TMP 的回收率($\bar{X} \pm \text{SD}$) %		
	肝脏	肌肉	血清	肝脏	肌肉	血清
0.05	80.24 $\pm$ 3.38	82.65 $\pm$ 2.81	88.12 $\pm$ 2.02	88.75 $\pm$ 2.85	84.61 $\pm$ 2.27	88.57 $\pm$ 2.25
0.1	84.51 $\pm$ 2.58	84.77 $\pm$ 2.88	90.58 $\pm$ 1.72	91.38 $\pm$ 3.65	82.54 $\pm$ 1.95	92.62 $\pm$ 1.97
1	81.25 $\pm$ 1.20	86.31 $\pm$ 2.10	85.49 $\pm$ 1.65	85.32 $\pm$ 1.45	92.10 $\pm$ 1.47	91.96 $\pm$ 0.72
10	81.37 $\pm$ 0.99	80.95 $\pm$ 1.45	82.33 $\pm$ 0.87	84.15 $\pm$ 1.10	88.97 $\pm$ 0.73	85.16 $\pm$ 1.54
20	76.59 $\pm$ 1.21	79.88 $\pm$ 0.98	83.21 $\pm$ 1.45	83.81 $\pm$ 0.99	87.25 $\pm$ 0.88	84.65 $\pm$ 1.89
平均变异系数(C.V)%	2.31	2.50	1.78	2.28	1.70	1.90

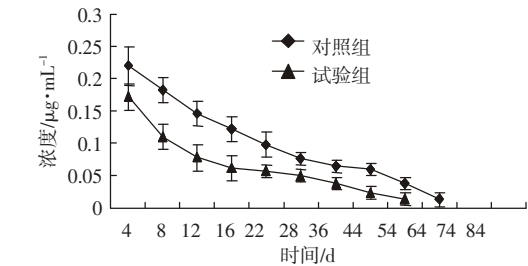


图 5 TMP 在肌肉中的药-时曲线

Figure 5 The concentration-time curve of TMP in muscle

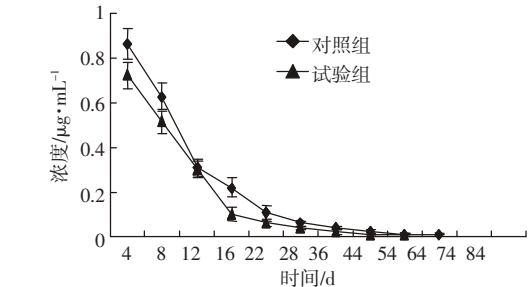


图 6 SMZ 在血清中的药-时曲线

Figure 6 The concentration-time curve of SMZ in serum

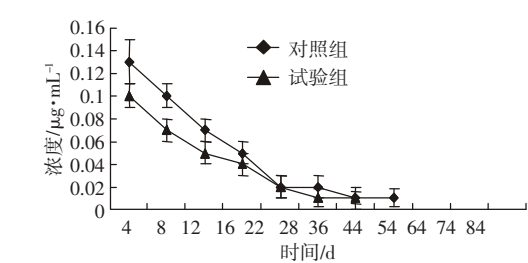


图 7 TMP 在血清中的药-时曲线

Figure 7 The concentration-time curve of TMP in serum

$WDT=\ln(C_0/MRLs)/(0.693T_{1/2})$
式中:WDT 为理论休药期, C_0 为药物初始浓度, $MRLs$ 为最大残留限量值, $T_{1/2}$ 为消除半衰期。

由表 2、3 可知,TMP 的消除半衰期均显著长于 SMZ($P<0.01$),说明 TMP 比 SMZ 消除缓慢。由表 4 可知,试验组的理论休药期比对照组分别减少了 20.91%、24.58%、14.83%,说明中药对复方新诺明的消除具有一定的促进作用。

3 讨论

3.1 复方新诺明在大菱鲆体内的残留消除规律

复方新诺明在大菱鲆各组织中的消除速率不同,表现为血清>肌肉>肝脏。但相同组织中 SMZ 的消除速率远大于 TMP,这与大部分磺胺药与其增效剂在鱼体内的代谢特点相一致。Samuelsen 的研究显示磺胺二甲基嘧啶(Sulfadimidine SDD)和 TMP 在大西洋鲷肌肉和肝脏中的 $T_{1/2}$ 分别为 1.4、2.0、4.2、4.7 d^[6]。

表 2 SMZ 在大菱鲆组织中消除曲线方程及参数			
Table 2 Equation of elimination curve and parameters of SMZ in tissues of turbot			
组别	消除曲线方程	消除半衰期 $T_{1/2}/d$	相关系数 R^2
对照组	$C_{肝脂}=1.022\ 7e^{-0.063\ 4t}$	10.93	0.950
试验组	$C_{肝脂}=0.467\ 4e^{-0.066\ 6t}$	10.40*	0.947
对照组	$C_{肌肉}=1.462e^{-0.082\ 3t}$	8.42	0.967
试验组	$C_{肌肉}=0.712\ 9e^{-0.093\ 3t}$	7.42*	0.888
对照组	$C_{血清}=1.222e^{-0.088\ 2t}$	7.86	0.942
试验组	$C_{血清}=0.711\ 8e^{-0.091\ 9t}$	7.54	0.928

注:* 表示试验组与对照组相比差异显著($p<0.05$),下同。

表 3 TMP 在大菱鲆组织中消除曲线方程及参数			
Table 3 Equation of elimination curve and parameters of TMP in tissues of turbot			
组	消除曲线方程	消除半衰期 $T_{1/2}/d$	相关系数 R^2
对照组	$C_{肝脂}=0.246\ 3e^{-0.033\ 6t}$	20.63	0.961
试验组	$C_{肝脂}=0.131\ 2e^{-0.037\ 2t}$	18.63*	0.928
对照组	$C_{肌肉}=0.251e^{-0.039\ 7t}$	17.46	0.942
试验组	$C_{肌肉}=0.156e^{-0.043\ t}$	16.11*	0.957
对照组	$C_{血清}=0.172\ 4e^{-0.074\ 5t}$	9.30	0.953
试验组	$C_{血清}=0.129e^{-0.079\ 1t}$	8.76	0.954

表 4 复方新诺明在大菱鲆各组织中的理论休药期(d)			
Table 4 The withdrawal period of compound sulfamethoxazole in tissues of Turbot (d)			
组别	肝脏	肌肉	血清
对照组	72.99	60.57	54.49
试验组	57.73	45.68	46.41

他的另一项研究结果表明:磺胺间二甲氧嘧啶(Sulfadimethoxine SDM)和 TMP 的类似物甲氧嘧啶(Ormethoprim OMP)在大西洋鲑血液、肌肉、肝脏、肾脏 4 种组织中的 $T_{1/2}$ 分别为 0.63、0.62、2.6、2.0 d 和 2.6、6.9、3.9、17 d^[9]。对比两组数据可以发现,SDD 和 SDM 的消除速率均比其增效剂 TMP 或 OMP 快,说明磺胺药比其增效剂更易消除。

由于水温较低 (10 ± 2)℃,SMZ 和 TMP 在各组织中的消除半衰期都明显延长^[10,11]。鱼类是变温动物,水温变化对药物在鱼体内的吸收代谢有较大影响^[12]。Herman and Degurse 报道在 7.7℃与 14℃两个不同水温条件下研究磺胺甲基嘧啶在虹鳟体内的代谢时也发现水温降低,消除半衰期显著延长^[13]。

3.2 中草药对复方新诺明在大菱鲆体内残留消除的影响

中药三黄散其主要成分:大黄、黄芩、黄柏。本试验将其应用于水产动物中以促进残留药物的消除正是利用了三黄散具有泻火解毒、清热燥湿、护肝利胆、

安和五脏的作用^[14]。另外,药物之间的相互作用可能是促进复方新诺明消除的又一影响因素。药物相互作用按药代动力学分类可分为:影响药物的吸收、分布、代谢和排泄。其中影响药物的代谢指的是药物进入机体后主要经肝药酶代谢,对药酶活性有影响的药物,一类为药酶诱导剂,一类为药酶抑制剂,药酶诱导剂能使与之伍用的其他药物代谢加速^[15]。SMZ 和 TMP 对 CYP450 有抑制作用^[16],而黄芩苷能够显著诱导小鼠 CYP450 含量及活性^[17],大黄能够增强小鼠 CYP3A 活性^[18],所以可能是因为三黄散增强了药物代谢酶的活性,从而使复方新诺明的代谢加快。但关于中药对鱼类肝药酶影响的报道还很少见,故是否由于此原因造成复方新诺明消除加快还需进一步研究证实。影响药物的排泄指的是药物肾小球、肾小管同一部位竞争排泄,如阿司匹林、消炎痛可显著延长青霉素的半衰期,酸化或碱化体液促进药物的排泄^[19]。磺胺类药物为酸性化合物,易溶于碱性化合物,所以碱性药物与磺胺类药物合用,可以碱化体液,促进药物的排泄^[20]。三黄散中含多种碱性物质,在体内可碱化体液,从而能够促进 SMZ 的消除。

通过合理选用中草药与西药联合使用,能够促进动物体内残留药物尽快消除,缩短休药期,确保食品安全,且不会对环境造成污染。因此该方向的研究将得到越来越广泛的应用。

参考文献:

[1] 中国水产科学研究院大菱鲆专家组.大菱鲆常见病害防治方法及用药指南[J].中国水产,2007(1):64-68.
Panel of Yellow Sea Fisheries Research Institute. Chinese academy of Fishery Sciences. Prevention methods and drug administration guidance of Turbot common diseases[J]. *China Fisheries*, 2007(1): 64-68.

[2] 姚志刚,丁天宝.大菱鲆常见细菌病的诊治技术[J].科学养鱼,2004(1): 42-43.
YAO Zhi-gang, DING Tian-bao. Diagnosis and treatment technology of Turbot common diseases[J]. *Scientific Fish Farming*, 2004(1): 42-43.

[3] Joel E H, Richard D L, Rose M N , et al.Liquid chromatographic determination of sulfamethazine in feed[J]. *ASSOC OFF ANAL CHEM*, 1998, 71(5): 1054-1056.

[4] 日本厚生劳动省.食品残留农业化学品肯定列表制定[M].食品卫生法,2006.
Positive List System for Agricultural Chemical Residues in Foods[M]. Food Hygiene Laws, 2006.

[5] NY5070-2002,中华人民共和国农业行业标准[S].
NY5070-2002, Agricultural Sector Standard of the People's Republic of China[S].

[6] Samuelsen O B, Pursell L, Smith P, et al. Multiple-dose pharmacokinetics study of romet in Atlantic salmon (*Salmosalar*) and in vitro antibacterial activity against *Aeromonas*[J]. *Aquaculture*, 1997, 152: 287-296.

[7] Kleinow K M, Beilfuss W L, Jarboe H H, et al. Pharmacokinetics,

bioavailability, distribution, and metabolism of Sulfadimethoxine in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Fish Aquat ANAL Sci*, 1992,49:1070-1077.

[8] 雷霁霖,门强.大菱鲆人工繁殖与养殖技术[J].齐鲁渔业,2002,19(9): 43-46.
LEI Ji-lin, MEN Qiang. Artificial propagation and culture of Turbot[J]. *Shangdong Fisheries*,2002,19(9): 43-46.

[9] Samuelsen O B, Lunestad B T, Jelmert A, et al. Pharmacokinetics and efficacy studies on bath-administering potentiated Sulphonamides in Atlantic halibut , *Hippoglossus hippoglossus* [J]. *Fish Dis*,1997,20:287-290.

[10] 方星星,李健,王群,等.复方新诺明在花鲈体内的残留及消除规律[J].海洋科学,2003,27(9):16-20.
FANG Xing-xing, LI Jian, WANG Qun, et al. Residual characteristics of Sulfamethoxazole and Trimethoprim in *Lateolabrax Japonicus* at different water temperature[J].*Marine Sciences*, 2003,27(9):16-20.

[11] 艾晓辉,刘长征,刘义平.复方新诺明在草鱼体内的药代动力学及消除规律[J].水产学报,2004,28(12):53-58.
AI Xiao-hui, LIU Chang-zheng, LIU Yi-ping. Pharmacokinetics of SMZ-TMP in *Ctenopharyngodonidellus* and its elimination in vivo[J]. *Journal of Fisheries of China*, 2004,28(12):53-58.

[12] Ellis A E, Roberts, Roberts R J, et al. The anatomy and physiology of teleost in Roberts.RJ (Ed)[J]. *Fish Physiology Balliere Talliere Tindall*, London, 1978. 13-54.

[13] Herman R L, Dequse P E. Sulfamerazine residues in trout tissues[J]. *Ichthyologica*, 1967,39:73-79.

[14] 刘钟杰,许剑琴.中兽医学[M].北京:中国农业出版社, 2003. 174-175.
LIU Zhong-jie, XU Jian-qin. Trational Chinese veterinary medicine [M]. Beijing: China Agriculture Press, 2003.174-175.

[15] 吴汉斌,吴 杲.药物代谢中的药酶特性与临床研究近况[J].药学服务与研究,2005, 5(1):72-76.
WU Han-bin, WU Dai. The advances in research on the characteristics of drug metabolic enzymes and clinical significance [J]. *Pharm Care&Res*, 2005, 5(1): 72-76.

[16] Wen X, Wang J S, Backman JT. Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively [J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2002, 30(6):631-635.

[17] 侯艳宁,程桂芳,朱秀媛.黄芩苷对小鼠肝细胞色素 P450 及其亚家族的诱导[J]. 解放军药科学学报,2000,16(2):68-71.
HOU Yan-ning, CHENG Gui-fang, ZHU Xiu-yuan. Effects of baicalin on liver microsomal cytochrome P450 system [J]. *Pharm J Chin PLA*, 2000,16(2):68-71.

[18] Tanq J C, Zhang J N, Wu Y T, et al. Effect of the water extract and ethanol extract from traditional Chinese medicines *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *Ligusticum chuanxiong* Hort. and *Rheum palmatum* L. on rat liver cytochrome P450 activity[J]. *Phytother Res*, 2006,20(12): 1046-1051.

[19] 赵彩珍,夏忠萍,宁小红.试论中西药相互作用[J].中华医药卫生杂志,2004,1(4):14-16.
ZHAO Cai-zhen, XIA Zhong-ping, NING Xiao-hong. The interaction between traditional chinese and western medicine [J]. *China Journal of Medicine Hygiene December*, 2004,1(4):14-16.

[20] 巢 磊.磺胺类药物在水产养殖中的应用[J].水利渔业,2002,22(3): 50-51.
CHAO Lei. Application of sulfonamides in aquaculture [J]. *Reservoir Fisheries*, 2002,22(3):50-51.