

喹烯酮在刺参中的代谢物和代谢途径研究

任传博¹, 薛敬林¹, 关丽丽², 田秀慧¹, 孙岩¹, 刘慧慧¹, 徐英江¹, 葛萍³, 刘飞³, 宫向红¹, 张秀珍¹

(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. 烟台出入境检验检疫局, 山东烟台 264000)(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: 建立高效液相色谱串联三重四极杆方法(HPLC-MS/MS), 对喹烯酮在刺参体壁中的未知代谢物进行定性检测和结构解析。单次投喂刺参含喹烯酮 20 mg/kg 的饲料, 24 h 后转入清洁海水中 72 h, 实验期间定时取样去除内脏进行分析。本研究采用乙腈直接提取浓缩至干后定容检测和盐酸酸解后过 SPE 柱富集净化检测两种前处理方式对刺参体壁中的喹烯酮和可能代谢物进行提取和净化。采用 ACQUITY™ UPLC® BEH C18 (2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm) 色谱柱, 乙腈 (0.1% HCOOH) 和水 (0.1% HCOOH) 为流动相, 对未知代谢物样品进行梯度洗脱分离, 电喷雾离子源 (ESI) 正离子, Fullscan-Data Dependant scan (Fullscan-DDA) 扫描方法进行检测。通过检测组分与已知喹烯酮和代谢物标准品的一级母离子和二级碎片离子对比, 在刺参体壁中确认了已知代谢物 MQCA (3-甲基喹恶啉-2-羧酸), 并首次发现了另 4 种可能代谢物。

关键词: 高效液相色谱串联质谱; 喹烯酮; Fullscan-Data Dependant scan; 刺参; 代谢物鉴定

文章编号: 1673-9078(2015)11-13-19

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2015.11.003

Metabolites and Metabolic Pathway of Quinocetone in *Apostichopus japonicus*

REN Chuan-bo¹, XUE Jing-lin¹, GUAN Li-li², TIAN Xiu-hui¹, SUN Yan¹, LIU Hui-hui¹, XU Ying-jiang¹, GE Ping³, LIU Fei³, GONG Xiang-hong¹, ZHANG Xiu-zhen¹

(1. Shandong Marine Resource and Environment Research Institute, Shandong Province Key Laboratory of Restoration for Marine Ecology, Yantai 264006, China) (2. Yantai Entry-exit Inspection and Quarantine Bureau, Yantai 264000, China) (3. Thermo Fisher Scientific Technical Training Center China co., LTD, Shanghai 201306, China)

Abstract: A high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method was established to conduct qualitative analysis and structural elucidation of the unknown quinocetone metabolites in the body wall of *Apostichopus japonicus*. *Apostichopus japonicus* were exposed to the one-time feed containing 20 mg/kg of quinocetone for 24 h, and then were transferred to clean seawater for 72 h. Sea cucumber samples were collected regularly during the experiment for analysis after removal of the viscera. In this study, acetonitrile was used for direct extraction, the extract was dried, and the dried sample was reconstituted in a volumetric flask. After hydrochloric acid hydrolysis, sample enrichment and purification were performed on a solid-phase extraction (SPE) cartridge to detect the quinocetone in the *Apostichopus japonicus* body wall due to the two pre-treatments as well as to extract and purify the possible metabolites. The metabolites were separated on an ACQUITY™ @ BEH C18 (2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm) column by gradient elution with acetonitrile-water (containing 0.1% formic acid) as the mobile phase, and were detected using full-scan-data-dependent scan (Fullscan-DDA) by positive ion electrospray ionization (ESI+). By comparing the MS1 and MS2 ions of the test sample with those of quinocetone and other metabolite standards, the metabolite MQCA (3-methyl-quinoxaline-2-carboxylic acid) was identified in *Apostichopus japonicus* body wall, along with other four possible, metabolites for the first time.

Key words: high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry; full-scan-data dependent scan; quinocetone; *Apostichopus japonicus*; metabolite identification

喹烯酮(Quinocetone)是中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所研制的喹噁啉类促生长添加剂, 是我国收稿日期: 2015-02-04

基金项目: 山东省科学技术发展计划项目 (2012GHY11517); 山东省水生动物营养与饲料泰山学者岗位资助项目

作者简介: 任传博(1982-), 男, 助理工程师, 研究方向为食品质量与安全

通讯作者: 宫向红, 研究员, 研究方向为水产品质量安全

首创的一类新药^[1], 可促进生长并提高饲料转化率, 对多种肠道致病菌(特别是革兰氏阴性菌)有抑制作用, 能明显降低畜禽腹泻发生率^[1], 适用于猪、家禽及水产的防病、促生长^[3]。与卡巴氧、喹乙醇等已明令禁用的喹噁啉类药物相比, 喹烯酮药效高, 毒性低、使用相对安全, 在家禽、家畜和水产动物的养殖生产中已得到大范围的使用。刺参作为高经济价值水产动

物,人工养殖难度大、成本高,为增加产量,提高经济效益,喹烯酮在刺参养殖生产中使用也非常频繁。

喹噁啉类药物在动物体内代谢过程复杂,药理学和毒理学对传统的喹噁啉类药物研究表明此类化合物的毒性和代谢密切相关^[4]。作为卡巴氧和喹乙醇的替代药物,喹烯酮在结构和理化性质上非常相似,具有相同的N-杂环母核结构,其代谢物和代谢途径也可能存在相似性。虽然毒性远低于传统喹噁啉类药物,但已有文献报道,喹烯酮具有遗传毒性和肝毒性^[4,7]。原药及其代谢物在刺参体内的残留特征和代谢产物的研究,对确定刺参体内的喹烯酮残留靶组织和残留标示物,进而保障刺参养殖产业的健康、可持续发展有积极和深远的意义。

目前关于喹烯酮药物代谢动力学及代谢物的研究主要集中于禽畜中^[8-11],水产动物中喹烯酮的药理学及代谢研究相对较少,且局限于鱼类。刘永涛等采用HPLC研究了喹烯酮在鲤和斑点叉尾鲴体内的药理学模型和组织分布^[12],李佳蔚等采用HPLC研究了喹烯酮在大菱鲆中的喹烯酮药理学规律^[13],然而喹烯酮在水产动物体内药物代谢行为和代谢物的研究鲜有人涉及。徐英江等研究了喹烯酮在刺参中的代谢,但是仅限于对体内药时曲线描述和常规药理学参数测定^[14],体内的代谢行为研究和代谢物鉴定也基本处于空白。

本研究以刺参幼参为实验动物,对喹烯酮在刺参体内的代谢行为和未知代谢物进行全面地定性分析。由于喹烯酮在刺参体内的药物浓度远远低于在其它动物源食品中的浓度^[14],预测其可能代谢产物浓度也应较低,采用最常见的HPLC应无法满足本实验需要。因此本实验采用高灵敏、高专属的LC-MS/MS对刺参体壁内的喹烯酮代谢产物进行检测,并与喹烯酮标准品、已知喹噁啉类的代表代谢产物MQCA标准品的质谱图进行比较和分析,对未知代谢物进行结构推测和确证,对代谢物的体内消除规律进行初步评价。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要仪器与试剂

超高效液相色谱-串联质谱仪(Unimat 3000 & Thermo Vantage, ThermoFisher USA),高速控温离心机(30K, sigma, USA),氮吹仪(N-EVAPTM112, Organomation Associates, USA),超纯水仪(Milli-Q Gradient, Millipore, France),超声波清洗器(KQ-600E, 昆山市超声仪器有限公司),旋转蒸发器(IKA)。

甲醇、乙腈(色谱纯),二氯甲烷(色谱纯),甲酸(优级纯)。喹烯酮和MQCA(3-甲基喹噁啉-2-羧酸)标准品(购自德国Dr. Ehrenstorfer公司)纯度不小于98%。

标准溶液的配制:分别称取适量喹烯酮、MQCA标准品,甲醇溶解,配成100 mg/L储备溶液,使用前流动相稀释至所需质量浓度。

1.1.2 实验方案

由于喹烯酮水溶性较差,不适宜对刺参进行药浴,养殖过程中是通过将喹烯酮添加到饲料中饲喂,来达到抑制肠道致病菌,提高饲料利用率的目的^[15]。本实验根据实际使用方法,将喹烯酮、市售升索刺参饲料和50%海泥混合均匀,制成含喹烯酮20 mg/kg的饲料。

由当地养殖场采购大小均匀的刺参苗种(体重15~20 g),经抽样检测不含喹烯酮^[16],在玻璃鱼缸中暂养2个周后,经检查生理状态和生长情况正常后,将200头刺参随机分为实验组和对照组。实验组投喂添加喹烯酮20 mg/kg的饲料,对照组投喂无添加喹烯酮的饲料,24 h后换水暂养72 h,分别在0.5 h、1 h、3 h、6 h、12 h、24 h、72 h各时间点随机采样5~10只去除内脏,打成混合匀浆供检测用。

1.2 样品前处理方法

方法1:称取5.00 g匀浆样品,加入25 mL乙腈,漩涡震荡1 min,超声30 min,然后在0 °C下10000 r/min离心20 min。将上清液转移到50 mL鸡心瓶中,在40 °C下旋转蒸干。用1 mL(含0.1%甲酸)甲醇水(70:30, V/V)定容,在0 °C下15000 r/min离心5 min,取清液过0.22 μm聚四氟乙烯滤膜,待测。

方法2:称取5.00 g匀浆样品,加入5 mL 2 mol/L盐酸,超声提取1 h,4 °C下10000 r/min离心10 min。MAX柱先用3 mL甲醇3 mL 2 mol/L盐酸活化,加入离心管中的上清液,用3 mL乙酸钠甲醇溶液淋洗,12 mL二氯甲烷洗脱收集,3 mL含2%甲酸的乙酸乙酯洗脱收集。40 °C下氮气吹干,加入1 mL(含0.1%甲酸)甲醇水(70:30, V/V)定容,在0 °C下15000 r/min离心5 min,取清液过0.22 μm聚四氟乙烯滤膜,待测。

1.3 液相色谱串联质谱条件

色谱柱:ACQUITYTM UPLC® BEH C18(2.1mm × 50 mm, 1.7 μm),色谱柱温度:35 °C,流动相:A 0.1%甲酸乙腈;B 0.1%甲酸水,流速:0.3 mL/min,洗脱梯度为0.0 min→A 5%, 2.5 min→A 10%, 7.5 min→A 40%, 9 min→A 100%, 11.5 min→A 5%, 15 min→A

5%。

离子源：电喷雾离子源；扫描方式：正离子扫描；检测方式：全扫描-数据依赖扫描（Fullscan-Data Dependant scan）；电喷雾电压（V）：3500；壳气（Psi）：40；辅助气（L/min）：3；离子传输管温度（℃）：350；二级扫描信号触发阈值： 10^4 ；二级碰撞能量变化率（V per m/z）：0.0350；碰撞能量差值（V）：35；碰撞气（mTorr）：1.0。

2 结果与分析

2.1 喹烯酮裂解规律及可能裂解途径

由于喹烯酮碎片离子很多，直接采用 LC-MS/MS

分析出碎片的裂解途径相对困难。因此本研究采用了源内诱导解离（Source CID），使喹烯酮发生源内裂解，直接生成特征二级碎裂质谱，然后再对碎片离子进行数据依赖扫描，对残留喹烯酮及其主要碎片离子再进行 CID 碰撞碎裂，检测到类似于 MS^3 的多级子离子，从而对多碎片离子进行归属和结构确认。

通过一级离子的二级碎片全扫描可以看到喹烯酮的主要碎片离子有 273、245、231、197、167、143、102 等，通过对碎片离子进行二次碎裂扫描后发现，245 可以打碎出 231、167；273 中有 245、231、167；197 打碎后出现了 143 和 102；143 打碎出现了 102 和 75 如图 1。推断喹烯酮的裂解途径如图 2。

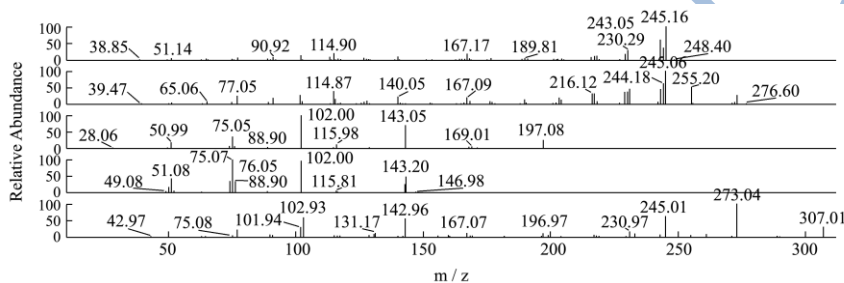


图 1 喹烯酮 (m/z : 307) 的二级子离子谱及其主要碎片 (m/z 245; m/z 273; m/z 197; m/z 143) 离子的三级子离子图

Fig.1 MS^2 spectra of quinocetone (m/z 307) and MS^3 of its main fragments (m/z 245; m/z 273; m/z 197)

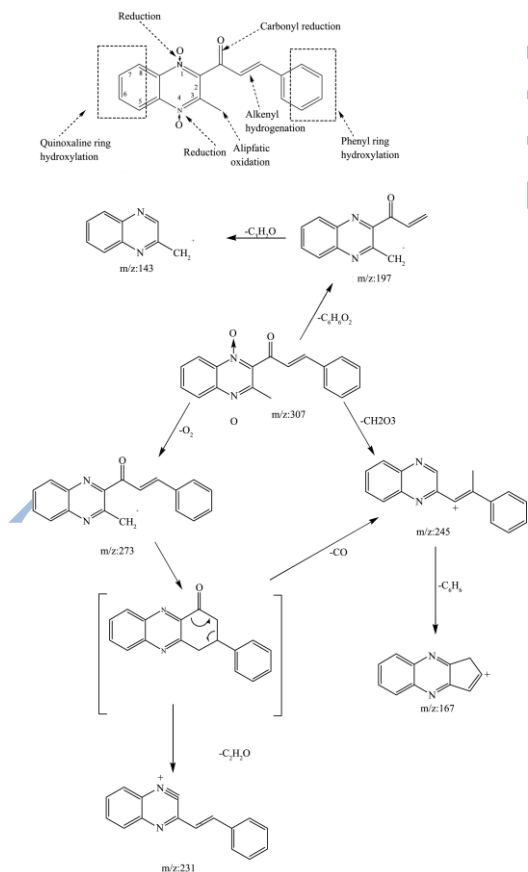


图 2 喹烯酮的二级质谱裂解途径^[17-20]

Fig.2 Proposed fragmentation pathway of quinocetone^[17-20]

2.2 喹烯酮代谢物确证和结构解析

2.2.1 代谢物筛选

通过质谱一级扫描，再与空白对照组的一级全扫描图进行对比，找到如图 3: D1 (m/z : 275, t =9.13 min)、D2 (m/z : 291, t =6.51 min)、D3 (m/z : 307, t =8.11 min)、D4 (m/z : 309, t =8.17 min)、D5 (m/z : 309, t =8.85 min)、D6 (m/z : 293, t =9.68 min) 和 D7 (m/z : 189, t =4.06 min) 质谱总离子流图和如图 4 的各个目标代谢物离子的 2 级质谱扫描图。

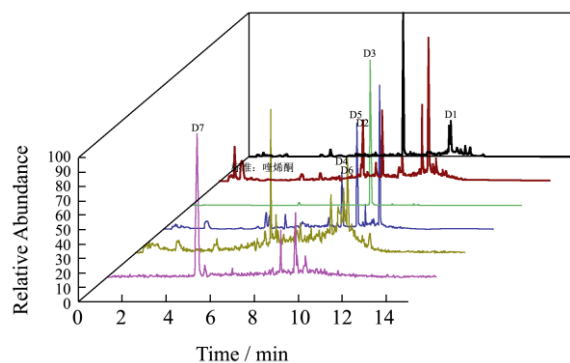


图 3 各种代谢物的总离子流图

Fig.3 TICs of quinocetone metabolites in sea cucumber

2.2.2 D1 代谢物的结构分析

D1 代谢物分子量 275 比原型药喹烯酮少了 32

Da, 二级离子的裂解碎片 247、169 与原型药喹烯酮的 245、167 多 2 Da。裂解碎片 143 与原形药裂解碎片主要相同。D1 的液相保留时间比喹烯酮标准品偏后, 说明化合物极性降低。由此推断喹烯酮的N→O断裂脱双氧得到的产物, 其可能的分子结构式和裂解途径如图 5。

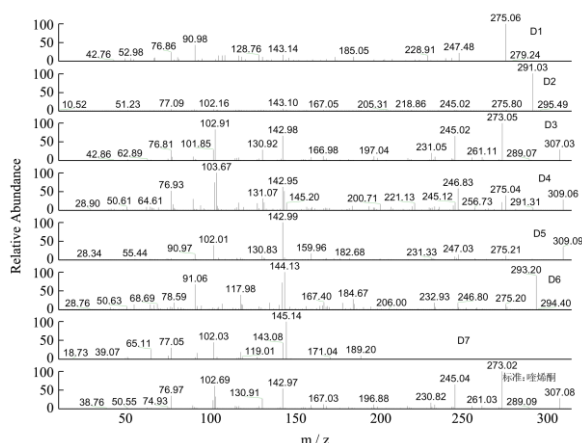


图 4 喹烯酮的主要代谢物与喹烯酮原药的 MS² 质谱图

Fig.4 MS² spectra of quinocetone and its metabolites D1, D2,

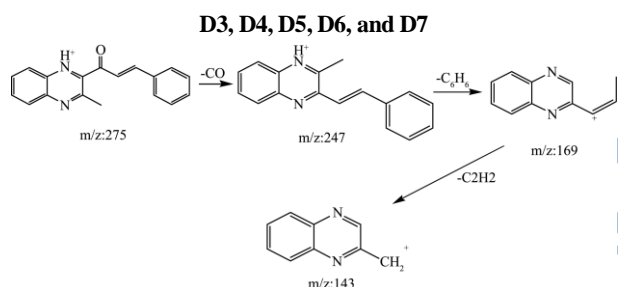


图 5 代谢物 D1 (m/z: 275) 的结构式及可能裂解

Fig. 5 Proposed fragmentation pathway of D1 (m/z 275)

2.2.3 D2 代谢物的结构分析

D2 (m/z: 291) 代谢物较原药喹烯酮 (m/z: 307) 少了 16 Da, 分子离子的裂解碎片 245、143 与原型药喹烯酮的 245、143 主要碎片基本相同, 说明可能是喹烯酮的N→O断裂, 脱去一个氧后得到的脱一氧产物, 但无法判断是 N1-脱氧喹烯酮还是 N4-脱氧喹烯酮(结构式如图 7)。

2.2.4 D3 代谢物的结构分析

D3 代谢物的分子量与喹烯酮的分子量一致, 出峰时间也相吻合, 一级母离子和二级子离子碎片与标准品的质谱离子图基本一致 (如图 4), 可以断定 D3 是原型药喹烯酮 (结构式如图 7)。

2.2.5 D4、D5 代谢物的结构分析

D4、D5 代谢物质量数均为 309 Da, 保留时间分别为 8.17 和 8.80 min, 提示它们存在结构差异。D4、D5 的主要碎片 275、247 较喹烯酮的 273 和 245 多了

2 Da, 提示 D4、D5 相对喹烯酮加了两个氢发生了还原反应。D4 中碎片较多, 且出现 104 碎片, 比喹烯酮的 102 多了 2 Da, 提示 D4 可能为喹噁咪环还原。D5 的 143、103 的低端子离子碎片与喹烯酮一致, 说明 D5 的还原在侧链上, 可能为羰基还原 (结构式如图 7)^[18]。

2.2.6 D6 代谢物的结构分析

D6 (m/z: 293) 较原型药喹烯酮少 14 Da, 比代谢物 D2 多 2 Da, 提示它为脱一氧喹烯酮的加氢代谢物。D6 子离子谱中可以看到 91、144、185、233 的子离子, 应为 3-甲基-2-喹恶咪苯丙烯醇-N4-氧化物(结构式如图 7)。

2.2.7 D7 代谢物的结构分析

D7 化合物与原型药物喹烯酮 2 级碎片离子对比, 发现喹烯酮的 MS² 低质量端与 D7 (m/z 189) 的 MS² 碎片相吻合, 通过图 6 代谢物 D7 与标准品 MQCA(3-甲基喹恶咪-2-羧酸) 的 MS² 质谱图对比, D7 与 MQCA 的裂解相似度很大, 而且液相色谱的出峰时间也一致。因此推断 D7 化合物即为 MQCA, 这一结果与文献报道相一致^[14] (结构式如图 7)。

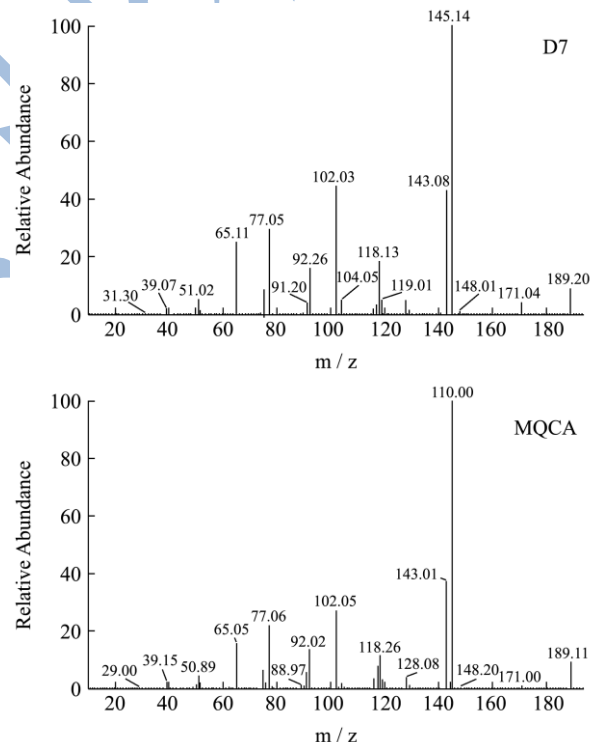


图 6 代谢物 D7 (m/z 189) 与 MQCA (3-甲基喹恶咪-2-羧酸) 的 MS² 质谱图

Fig.6 Spectra of the metabolite D7 (m/z 189) and the reference standard MQCA (m/z 189) and the chemical structure of MQCA

通过以上分析可以得到喹烯酮可能的代谢途径及主要代谢产物如图 7。

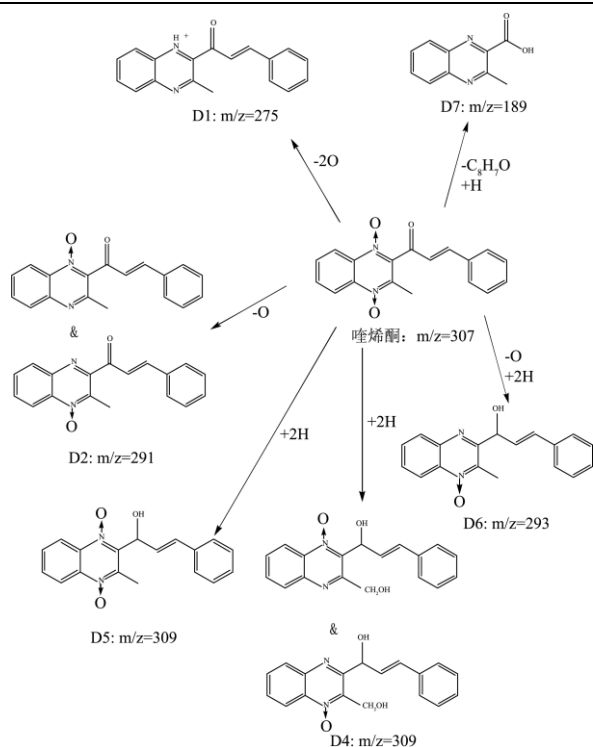


图7 喹烯酮可能的药物代谢及主要代谢产物

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

3 讨论

3.1 样品前处理方法的确定

刺参为低等海洋生物,其生理结构和特性不同于常见的禽畜和普通水产,其体壁主要是由一些糖类和蛋白组成,因此在提取过程中需要考虑药物及其代谢物在刺参体壁中的存在形态。关于喹烯酮代谢的相关文献均未有II相代谢的报道,因此暂不考虑II相代谢产物前处理降解的问题,采用酸水解的方法将可能与糖或蛋白结合的原型药物及代谢物释放出来。本研究采用乙腈直接提取法和盐酸酸解后固相萃取(SPE)法提取离子型化合物,对蛋白结合态的、离子态存在的代谢物尽量完全提取,尝试了强阴离子交换柱(MAX)、强阳离子交换柱(MCX)、复合离子交换柱(MCAX)等,发现在MAX柱上能够得到足够多的疑似代谢物。乙腈提取法能够得到的疑似代谢物不多,但是对于个别代谢物有比较好的响应,比如D6代谢物。

通过对喹烯酮标准品质谱条件优化,得到相应的质谱和液相参数。由于喹烯酮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相同或相似的碎片和中性丢失。因此,本研究以喹烯酮的质谱条件作

为研究喹烯酮代谢物的条件,采用全扫描-数据依赖二级扫描的采集模式,首先在一级全扫描中寻找疑似代谢物,然后再根据喹烯酮标准品和已知代谢物MQCA标准品的二级子离子碎片进行化合物确证和未知代谢物推导。

3.2 喹烯酮在刺参中的代谢特征

文献报道喹噁啉类药物在动物体内代谢过程较复杂,主要的代谢过程为喹噁啉上的较活泼的N-O基团还原脱氧,生成脱氧代谢物,再发生侧链断裂反应,生成羧酸及其衍生物^[17-19]。喹烯酮具有-N1,N4-二氧化物的基本结构,侧链上有羰基和双键,极易发生烯醇互变和化学键重排,因此有多代谢位点,可以发生N-O基团还原、羰基还原、双键还原、侧链羟基化、甲基化和乙酰化等多种代谢。其中刘兆颖、沈建忠等在大鼠、猪和鸡的喹噁啉代谢物研中发现了20~40种喹噁啉类代谢物^[17-20]。

由于喹烯酮本身口服生物利用度较低^[21],刺参给药采用是饲料投喂的方式,喹烯酮及其代谢物在刺参体内的药物浓度比普通的水产动物更低。此前的实验通过HPLC仅能检出喹烯酮和MQCA,无法检测到更多的代谢物,也无法对检出化合物进行结构解析和定性。本实验采用液相色谱串联质谱(LC-MS/MS),凭借仪器方法的高灵敏度和高专属性,在给药后的刺参体壁样品中除原型和已知代谢物MQCA外,还首次在刺参中检出了单脱氧、双脱氧、羰基还原等多个代谢产物,与猪、鸡中检出的主要代谢产物一致,符合喹噁啉类药物的共同代谢机理^[19],检测化合物可能代谢类型见表1。本次试验检出代谢物6个,数目与猪、鸡等相比相对较少。这可能与本实验的研究对象刺参是低等水生动物,与其他文献中研究的高等动物在生理结构和代谢酶系上有很大的差别有一定关系。这与文献报道喹烯酮代谢有明显种属差异一致。

文献报道喹烯酮在猪、鸡等哺乳类动物中口服给药后,在体内广泛分布,吸收和消除都较快,口服给药符合一级动力学模型,消除半衰期为3.5~4h^[11]。喹烯酮在鲤、斑点叉尾鲷和大菱鲂的消除半衰期为2~5h^[12]。由于没有除MQCA外的代谢物标准品,也无法预估各代谢物的前处理回收率和质谱响应,因此无法对主要代谢物的总代谢率和mass balance进行预估,仅能根据检测得到的喹烯酮及其可能代谢物的峰面积,以非房室模型对各代谢物的代谢特征进行表征,计算得到刺参体壁内的原药和代谢物的药物消除半衰期(T_{1/2})见表1和图8。

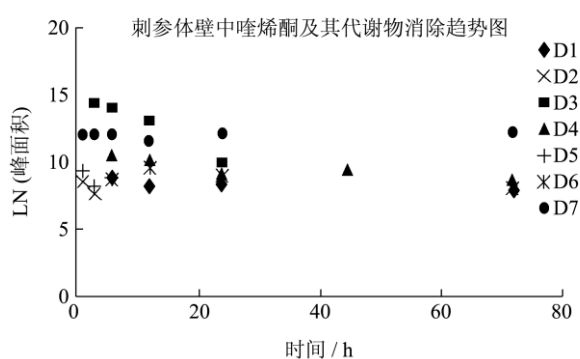


图8 刺参体壁中喹烯酮及其代谢物消除趋势图

Fig.8 Chart of elimination trends of QCT and its metabolites in the body wall of *Apostichopus japonicus*

喹烯酮原型测得的消除半衰期3 h,与其他动物体内残留消除速率无明显差异。通过对表1中各个化合物的半衰期对比发现 D5 与原型药物 D3 半衰期都较

短,说明 D5 为初级代谢产物,生物转化消除快,较短的停药期后就不易被检测到;其余代谢物半衰期较长,均在24 h以上,与原药有显著性差异。在72 h的停药期中,代谢物MQCA(D7)的浓度不降反升,说明D7应为最终代谢产物。

比较各代谢物的消除半衰期可见,D5与原型药物D3半衰期都较短,说明D5可能为初级代谢产物,生物转化消除快,其余代谢物半衰期较长,均在24 h以上,与原药有显著性差异。在72 h的体药期中,代谢物MQCA(D7)的浓度不降反升,说明D7还在生物转化增加的过程中,很可能为代谢终产物。目前刺参中的喹烯酮药物残留监控仍以喹烯酮原药为指标,由本次试验可以看出,对喹烯酮在刺参体壁的药物残留,除了将原药作为靶标残留物外,也应考虑对特征代谢物进行监测和质量控制。

表1 未知代谢物检测结果

Table 1 Detection of the unknown metabolites

化合物	保留时间/min	推测分子式	主要碎片离子	代谢模式	消除半衰期/h
D1	9.10	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O	247、169、143	脱二氧	72
D2	6.51	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	245、143、102	脱一氧	73
D3	8.11	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃	273、245、143、102	原型	3
D4	8.17	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	275、247、143	羰基还原	27
D5	8.80	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	275、247、143	羰基还原	8
D6	9.68	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	275、247、233、185、144、91	脱一氧加氢还原	45
D7	4.06	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂	145、143、118、102、92	羧酸衍生物	NA

4 结论

本文采用液相色谱串联质谱,通过 Fullscan-Data Dependant scan (Fullscan-DDA)扫描方法研究了喹烯酮在刺参体壁中的代谢产物及其残留消除规律,给药后的刺参体壁样品中除原型和已知代谢物MQCA外,还首次在刺参中检出了单脱氧、双脱氧、羰基还原等多个代谢产物,与猪、鸡中检出的主要代谢产物一致,符合喹噁啉类药物的共同代谢机理。本次试验检出代谢物6个,数目与猪、鸡等相比相对较少,这可能与本实验的研究对象刺参是低等水生动物,与其他文献中研究的高等动物在生理结构和代谢酶系上有很大的差别有一定关系。但与文献报道喹烯酮代谢有明显种属差异结果相一致^[19-21]。

参考文献

[1] 王新,姚鹏杰,金辉,等.新兽药喹烯酮的研究进展[J].中国兽药杂志,2006,40(6):41-44
WANG Xin, YAO Peng-jie, JIN Hui, et al. Advances in the study of quinocetone [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug,

2006, 40(6): 41-44

[2] 胡国成,张玉东.喹烯酮的研究及其在生产中的应用[J].饲料工业,2006,27(22):1-3
HU Guo-cheng, ZHANG Yu-dong. Studies on quinocetone and its application in farming production [J]. Feed Industry, 2006, 27(22): 1-3
[3] 刘虹,胡建民.饲料添加新药喹烯酮应用的研究进展[J].江西饲料,2007(1):10-12
LIU Hong, HU Jian-min. Research progress in the application of new feed drug additive quinocetone [J]. Jiangxi Feed, 2007(1): 10-12
[4] 黄玲利,李娟,张伟,等.喹烯酮食品安全性评价[C].中国毒理学会兽医毒理学与饲料毒理学学术讨论会暨兽医毒理专业委员会第4次全国代表大会会议论文集:22-25
HUANG Ling-li, LI Juan, ZHANG Wei, et al. Food safety evaluation of quinocetone [C]. The Chinese Society of Toxicology Academic Seminars and Veterinary Toxicology and Feed Toxicology Professional Committee of the Fourth National Congress Assembly Documents: 22-25
[5] 安红红,宫向红,徐英江,等.喹烯酮在水产养殖中的有效性

- 及安全性研究进展[J].水产养殖,2014,35(1):17-20
- AN Hong-hong, GONG Xiang-hong, XU Ying-jiang, et al. Research of effectiveness and security of quinocetone in aquaculture [J]. Journal of Aquaculture, 2014, 35(1): 17-20
- [6] 宫向红,王玮云,张秀珍,等.乙酰甲喹与喹烯酮对刺参致病细菌的抑菌效果研究 [J].渔业现代化,2014,41(1):26-29
- GONG Xiang-hong, WANG Wei-yun, ZHANG Xiu-zhen, et al. *In vitro* antibacterial activities of mequindox and quinocetone against pathogenic bacteria in sea cucumber (*Apostichopus japonicas*) [J]. Fishery Modernization, 2014, 41(1): 26-29
- [7] 尹怡,李平杰,刘书贵,等.喹烯酮在杂交鳢(斑鳢♀×乌鳢♂)组织中的残留消除规律[J].中国渔业质量与标准, 2014, 4(3):39-45
- YIN Yi, LI Ping-jie, LIU Shu-gui, et al. The elimination law of quinocetone residues in hybrid snakeheads (*Channa maculata* ♀× *Channa argus* ♂) [J]. Chinese Fishery Quality and Standards, 2014, 4(3): 39-45
- [8] 李剑勇,李金善,徐忠赞,等.喹烯酮在猪组织中的残留研究 [J].动物医学进展,2004,25(4):117-120
- LI Jian-yong, LI Jin-shan, XU Zhong-zan, et al. The determination and residues of quinocetone in swines [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2004, 25(4): 117-120
- [9] 李剑勇,李金善,赵荣材,等.喹烯酮在鸡食用组织中的残留研究[J].动物医学进展,2008,29(4):34-37
- LI Jian-yong, LI Jin-shan, ZHAO Rong-cai, et al. Study on residues of quinocetone in edible chicken tissues [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2008, 29(4): 34-37
- [10] 李剑勇,李金善,徐忠赞,等.喹烯酮在猪、鸡体内的药代动力学研究[J].畜牧兽医学报 2002,34(1):94-97
- LI Jian-yong, LI Jin-shan, XU Zhong-zan, et al. Studies on the pharmacokinetics of quinocetone in pigs and chickens [J]. Chinese Journal of Animal and Veterinary Sciences, 2002, 34(1): 94-97
- [11] 李勇.鸡体内兽药喹烯酮代谢组学方法建立及应用[D].中国人民解放军军事医学科学院,2008,5
- LI Yong. Development and application of veterinary drug quinocetone metabonomics technology in chicken [D]. The Academy of Military Medical Sciences, 2008, 5
- [12] 刘永涛,郭东方,杨莉,等.喹烯酮在建鲤和斑点叉尾鲴体内的残留消除规律研究[J].水生态学杂志,2002,2(5):95-98
- LIU Yong-tao, GUO Dong-fang, YANG Li, et al. Study on residues of quinocetone in Jian carp (*Cyprinus carpio* var. Jian) and channel catfish (*Ictalurus punctatus*) [J]. Journal of Hydroecology, 2002, 2(5): 95-98
- [13] 李佳蔚.喹烯酮检测方法及其在大菱鲆体内代谢研究[D].西北农林科技大学,2011,5
- LI Jia-wei. Determination of quinocetone and in scophthahuns maximus metabolism [D]. Northwest Agriculture & Forestry University, 2011, 5
- [14] 徐英江,刘慧慧,黄会,等.喹烯酮在刺参中代谢及食用安全性研究[J].食品安全质量检测学报,2014,5(6):1792-1798
- XU Ying-jiang, LIU Hui-hui, HUANG Hui, et al. The metabolism of quinocetone in *Apostichopus japonicus* and the edible safety evaluation of its metabolite [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2014, 5(6): 1792-1798
- [15] 周永奎,史合群,李东玲.喹烯酮的抗菌作用及其应用研究[J].淡水渔业,2006,36(2):61-62
- ZHOU Yong-kui, SHI He-qun, LI Dong-ling. Antibacterial effect and application of quinocetone research [J]. Freshwater Fisheries, 2006, 36(2): 61-62
- [16] 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(10):1133-1137
- XU Ying-jiang, REN Chuan-bo, TIAN Xiu-hui, 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(10): 1133-1137
- [17] LIU Zhao-ying, HUANG Ling-li, CHEN Dong-mei, et al. Application of electrospray ionization hybrid ion trap/time-of-flight mass spectrometry in the rapid characterization of quinocetone metabolites formed in vitro [J]. Anal. Bioanal. Chem., 2010, 396: 1259-1271
- [18] SHEN Jian-zhong, YANG Chun-yan, WU Cong-ming, et al. Identification of the major metabolites of quinocetone in swine urine using ultra-performance liquid chromatography/electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom. 2010, 24: 375-383
- [19] 刘兆颖.喹恶啉类在大鼠、猪和鸡的比较代谢研究[D].华中农业大学,2009
- LIU Zhao-ying. Comparative metabolism of quinoxalines in rats swine and chicken [D]. Hua-zhong Agricultural University, 2009
- [20] WU Hai-xia, YANG Chun-yan, WANG Zhan-hui, et al. Metabolism profile of quinocetone in swine by ultra-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. Eur. J. Drug Metab.

Pharmacokinet., 2012, 37: 141-154

- [21] 王林,丁焕中,钟家林,等.HPLC 检测猪血浆和尿液中的喹烯酮及其主要代谢物.[J]中国畜牧兽医,2011,38(12):52-56
WANG Lin, DING Huan-zhong, ZHONG Jia-lin, et al.

Determinaton of quinocetone and its main metabolites in porcine plasma and urine by HPLC [J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2011, 38(12): 52-56

现代食品科技