

鸡蛋中抗菌药物残留消除规律研究进展

王俊豪¹ 丛萌¹ 陶燕飞¹ 黄玲利¹ 袁宗辉^{1,2} 郝海红^{1,*}

(1 华中农业大学农业部畜禽产品质量安全风险评估实验室, 武汉 430070; 2 国家兽药残留基准实验室(HZAU)/农业部兽药残留检测重点实验室, 武汉 430070)

摘要: 抗菌药在预防和治疗家禽疾病、减少饲料消耗、提高经济效益方面发挥着重要作用, 但抗菌药的不合理使用导致禽类产品(尤其是鸡蛋)中出现残留, 对我国养殖业的发展以及人类健康带来了重大风险和安全隐患。本文通过对国内外相关文献、资料、数据进行查阅和整理, 对比分析了7大类抗菌药(包括磺胺类、喹诺酮类、四环素类、酰胺醇类、 β -内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类)在鸡蛋中的残留规律, 为避免鸡蛋药物残留、促进蛋鸡养殖业发展、保证鸡蛋食用安全性、保障人体健康提供科学参考。

关键词: 鸡蛋; 抗菌药物; 残留; 消除规律

中图分类号: R978.1, S859.84 **文献标志码:** A

Research progress on elimination of antimicrobial residues in eggs

Wang Jun-hao¹, Cong Meng¹, Tao Yan-fei¹, Huang Ling-li¹, Yuan Zong-hui^{1,2} and Hao Hai-hong¹

(1 MOA Laboratory for Risk Assessment of Quality and Safety of Livestock and Poultry Products(HZAU), Wuhan 430070;

2 National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues(HZAU) and MOA Key Laboratory for Detection of Veterinary Drug Residues, Wuhan 430070)

Abstract Antimicrobial agents play an important role in preventing and treating poultry diseases, reducing feed consumption and improving economic benefits of poultry breeding industry. However, due to the unreasonable use of antimicrobial agents, the antimicrobial residues in poultry products (especially eggs) have brought great risks and safety risks to the development of China's livestock industry and human health. Through consulting and sorting out the relevant literature data in the published papers, the residue elimination of seven kinds of antimicrobial agents (including sulfonamides, quinolones, tetracyclines, amido alcohols, β -lactams, macrolides and aminoglycosides) in eggs were compared and analyzed in order to avoid residues of antimicrobial agents in eggs and ensure the safety of eggs. Our review will provide scientific reference for promoting the development of poultry breeding industry and protecting human health.

Key words Eggs; Antimicrobial agents; Residue; Elimination

随着生活水平的提高, 人们对食品的质量要求也越来越高, 生活中常见的肉、蛋、奶等食品的主要来源^[1]是动物。鸡蛋作为一种重要的动物性食品,

以其营养丰富, 口感良好, 价格便宜等优点^[2]受到广大消费者的喜爱。近年来, 我国蛋鸡养殖业飞速发展, 鸡蛋产量大幅增加, 因抗菌药具有促进蛋鸡健

收稿日期: 2019-11-11

基金项目: 国家自然科学基金(No. 31772791); 国家重点研发计划(No. 2017YFD0501406/2016YFD0501302); 中央高校基础研究基金(No. 2662018JC001)

作者简介: 王俊豪, 男, 生于1996年, 在读硕士研究生, 主要从事兽医药理学与毒理学研究, E-mail: 1050564596@qq.com

*通讯作者, E-mail: haohaihong@mail.hzau.edu.cn

康生长、降低疾病发生率、提高饲料利用率等优点而广泛用于养殖中,但其使用不当则会造成在鸡蛋中的残留^[3]。目前,随着我国抗菌药规范使用意识增强^[4],相关部门加大了对抗菌药使用的监管力度,极大的改善了过去滥用抗菌药的局面。同时,为了完善与更新食品中抗菌药残留限量的安全标准^[5],我国已于2019年发布了GB 31650-2019《食品安全国家标准 食品中兽药最大残留限量》。

药物残留对人体的危害^[6]可以分为直接危害和间接危害。残留药物通过环境和食物链进入人体后产生蓄积,引起的危害有急性毒性,慢性毒性和特殊毒性(致畸、致癌、致突变),并且能够造成人体出现不同程度的过敏反应,扰乱机体肠道内正常菌群^[7]的平衡状态,导致机体调节出现障碍。多数细菌对上述抗菌药较敏感,小剂量即可间接诱导细菌产生耐药性,导致耐药菌株的出现。此外耐药性还可以通过动物和食品传递给人,对临床用药具有不利影响。

1 鸡蛋的结构及其形成过程

1.1 鸡蛋的结构

鸡蛋主要由蛋黄和蛋白构成^[8](表1),除去水分后,蛋黄主要由脂类和脂蛋白等非极性成分构成,蛋白主要以蛋白质为主的极性成分构成,鸡蛋构造的特殊性造成了药物在蛋黄和蛋白中的残留出现较大差异。

1.2 鸡蛋的形成过程

鸡蛋的形成过程:卵黄脂蛋白的前体在肝脏中产生,并通过血液循环^[9]转运储存到卵泡中。当产蛋鸡性成熟时卵泡进入生长期和快速生长期(大约10d,如果产蛋鸡在此期间接触药物就会在卵黄中出现沉积),卵泡成熟后变成卵黄,卵黄排出后进入输卵管膨大部,膨大部分泌出大量的水溶性蛋白质包裹在卵黄上形成蛋白(大约需要1~2d),随后在蛋白周围形成壳膜和蛋壳。

蛋黄和蛋白形成后生理特征^[10]包括以下几个方面:排卵前8~10d为卵子快速生长期的起始阶段,蛋

白的形成过程长达8~10h,分为3个阶段进行:排卵前蛋白质的合成和储存,排卵后蛋白质在输卵管膨大部的分泌以及卵黄与蛋白质的结合,药物可能在这两个阶段进入到蛋白中。排卵后2~3h,蛋白沉积于蛋黄周围,在输卵管的远端吸收电解质和水达到饱满。

2 鸡蛋中抗菌药物的分类及其最大残留限量标准

目前,我国于2019年发布了GB 31650-2019《食品安全国家标准 食品中兽药最大残留限量》标准,对相关禁用抗菌药和抗菌药最大残留限量有了新的规定,并于2020年4月1日正式实施^[11]。通过查阅该标准^[12]可以发现,根据鸡蛋中抗菌药物最大残留限量(maximum residue limit, MRL)可以将抗菌药物分为3大类:(1)产蛋期禁止使用的抗菌药物,如 β -内酰胺类、喹诺酮类和磺胺类等;(2)鸡蛋中最大残留限量有明确规定的抗菌药物,如红霉素、新霉素、四环素、林可霉素和杆菌肽等;(3)鸡蛋中最大残留限量没有规定的抗菌药物,如庆大霉素、链霉素和螺旋霉素等。相关抗菌药物的日允许摄入量(acceptable daily intake, ADI)和最大残留限量见表2。

3 抗菌药物在鸡蛋中药动学的研究

近年来,多数研究集中于讨论药物在蛋白和蛋黄中转运的影响因素,包括药物与血浆蛋白结合的稳定性、药物的极性和PKa等,对药物是如何进入鸡蛋,又是如何从鸡蛋中消除的机制^[13]研究较少,多数研究者似乎认同被动扩散在药物进入蛋黄和蛋白的过程中具有重要作用。

2016年, Schefferlie等^[14]建立了一种生理药动学模型来描述鸡蛋中药残浓度随时间变化的过程。该研究以药动学模型为基础,通过实验推导出血药浓度与该药物在卵子中沉积的关系,并得出部分化合物在蛋黄和蛋白中的一般转运常数。结果表明:利用PKa和血浆蛋白结合率等理化参数计算或预测传输常数是可能的。对于部分磺胺类药物,该模型可以预测它们在蛋黄和蛋白之间的分布。虽然传统的药动学模型能够描述血浆和组织中残留物随时间变化的过程,但在鸡蛋中却不能这样做,药物浓度随时间变化的特征(至少在蛋黄中是如此)与传统的药动学模式有很大的不同。

药物在蛋黄和蛋白中残留的药动学特征包括:(1)药物残留首先出现在蛋白中;(2)蛋白中的残留反映了血浆中的药物水平,一般在连续用药2~3d后蛋白中残留达到稳定水平;(3)蛋黄中的残留反映了

表1 鸡蛋的结构
Tab. 1 Egg structure

成分	蛋黄/%	蛋白/%	参考文献
蛋白质	16.5	10.5	[8]
水	49	88	[8]
脂质	33	0.03	[8]
pH	6.0~6.8	7.6~9.4	[8]
其他	糖类、酶类和色素等		[8]

表2 我国规定的抗菌药日允许摄入量以及在鸡蛋中最大残留限量
 Tab. 2 China's required acceptable daily intake of antimicrobial and maximum residue limits in eggs

抗菌药物	抗菌药种类	日允许摄入量/($\mu\text{g}/\text{kg}$)	最大残留限量/($\mu\text{g}/\text{kg}$)	残留标志物	参考文献
阿莫西林	β -内酰胺类	0~2	产蛋期禁用	阿莫西林	[12]
氨苄西林	β -内酰胺类	0~3	产蛋期禁用	氨苄西林	[12]
氯唑西林	β -内酰胺类	0~200	产蛋期禁用	氯唑西林	[12]
达氟沙星	喹诺酮类	0~20	产蛋期禁用	达氟沙星	[12]
二氟沙星	喹诺酮类	0~10	产蛋期禁用	二氟沙星	[12]
恩诺沙星	喹诺酮类	0~6.2	产蛋期禁用	恩诺沙星与环丙沙星之和	[12]
沙拉沙星	喹诺酮类	0~0.3	产蛋期禁用	沙拉沙星	[12]
磺胺类	磺胺类	0~50	产蛋期禁用	兽药原形之和	[12]
多西环素	四环素类	0~3	产蛋期禁用	多西环素	[12]
卡那霉素	氨基糖苷类	0~8	产蛋期禁用	卡那霉素A	[12]
氟苯尼考	酰胺醇类	0~3	产蛋期禁用	氟苯尼考与氟苯尼考胺之和	[12]
甲砒霉素	酰胺醇类	0~5	产蛋期禁用	甲砒霉素	[12]
替米考星	大环内酯类	0~40	产蛋期禁用	替米考星	[12]
杆菌肽	多肽类	0~50	500	杆菌肽(A、B、C)之和	[12]
黏菌素	多肽类	0~7	300	黏菌素(A、B)之和	[12]
红霉素	大环内酯类	0~0.7	50	红霉素A	[12]
泰乐菌素	大环内酯类	0~30	300	泰乐菌素A	[12]
泰万菌素	大环内酯类	0~2.07	200	泰万菌素	[12]
林可霉素	林可胺类	0~30	50	林可霉素	[12]
新霉素	氨基糖苷类	0~60	500	新霉素B	[12]
大观霉素	氨基糖苷类	0~40	2000	大观霉素	[12]
土霉素	四环素类	0~30	400	土霉素	[12]
金霉素	四环素类	0~30	400	金霉素	[12]
四环素	四环素类	0~30	400	四环素	[12]
庆大霉素	氨基糖苷类	0~20	无	庆大霉素	[12]
链霉素	氨基糖苷类	0~50	无	链霉素与双氢链霉素总量	[12]
螺旋霉素	大环内酯类	0~50	无	螺旋霉素与新螺旋霉素总量	[12]
头孢喹肟	头孢菌素类	0~3.8	无	头孢喹肟	[12]
头孢噻唑	头孢菌素类	0~50	无	去味喹头孢噻唑	[12]
头孢氨苄	头孢菌素类	0~54.4	无	头孢氨苄	[12]

卵黄快速生长期(大约10d)的血浆水平, 残留可以增加、减少或保持稳定, 这取决于卵黄的生长时间, 残留一般需要8~10d才能达到稳定水平; (4) 蛋黄和蛋白中药物的消除主要取决于血浆中的药物水平^[15]; (5) 分析方法的灵敏度对药残的检测也会有一定程度的影响; 若分析方法的灵敏度高, 则可能在初次接触药物时即检测到蛋白或蛋黄中的残留。若分析方法的灵敏度较低, 则可能在短时间内无法检测到残留物。

4 抗菌药物在鸡蛋中的残留消除规律

4.1 磺胺类药物

磺胺类药物是世界上第一类用于治疗细菌性感染疾病的化学合成药物, 一般为黄白色结晶粉末,

无味。磺胺类含有酸性基团和碱性基团, 具有酸碱两性。因其广谱抗菌、性质稳定、使用方便和成本低等优点, 曾广泛应用于畜禽生产养殖中。但现在由于其不良反应大、作用速度慢以及新型抗菌药的广泛开发等多种因素导致其在蛋鸡养殖中减少使用, 我国已将磺胺类药物列为产蛋期禁用药物。

1998年, Furusawa等^[16]研究了鸡蛋中磺胺喹噁啉的残留消除规律。通过给产蛋鸡饲料中添加磺胺喹噁啉(药物剂量为200mg/kg), 连续用药7d。结果表明: 停药后第9天, 鸡蛋中磺胺喹噁啉的残留量低于0.01mg/kg的检测限。

2004年, Shaikh等^[17]研究了鸡蛋中磺胺喹噁啉C-14的残留消除规律。通过给产蛋鸡饲喂C-14标记

的磺胺喹噁啉饲料(6.2mg/kg), 连续5d。结果表明: 用药后第2天, 蛋黄和蛋清中均检测到药物残留, 且蛋黄中残留浓度达到最高。用药后第5天, 蛋清中残留浓度达到最高。停药后第6天, 蛋清中的药物残留下降到检测限以下。停药后第10天, 蛋黄中的药物残留下降到检测限以下。

2007年, 宋艳红^[18]研究了鸡蛋中磺胺间甲氧嘧啶的残留消除规律。通过饮水给药(药物浓度分别为0、1和2g/L), 连续用药7d, 该方法的最低检测限为0.01mg/kg。结果发现: 随着用药时间的增加, 磺胺间甲氧嘧啶的残留量逐渐增大。用药后第5天, 蛋清中药物残留含量达到峰值, 用药后第6天, 蛋黄中药物残留含量达到峰值, 且药物主要残留在蛋清中; 药物浓度为1g/L的试验组中停药30d后, 蛋黄中残留量降至0.01mg/kg, 而蛋清在停药后36d仍有药物残留。药物浓度为2g/L的试验组中停药28d后, 蛋清中残留量降低到0.01mg/kg, 而蛋黄在停药26d后就降至0.01mg/kg。

2007年, Tansakul等^[19]研究了蛋鸡体内不同浓度下磺胺嘧啶的药动学以及残留量。通过静脉注射(药物剂量为100mg/kg), 每天1次, 连续7d通过药物饲料注射。结果表明给药1d后, 蛋黄和蛋清检测到药物残留。一般情况下, 蛋清和血浆中的药物残留量高于蛋黄中的残留量。这表明, 即使蛋鸡摄入低浓度的药物, 鸡蛋中仍会有残留风险。

2012年, Vandenberg等^[20]研究了鸡蛋中磺胺嘧啶和多西环素残留消除规律。通过口服给药(药物剂量均为0.25g/kg), 连续用药5d。结果表明磺胺嘧啶和多西环素在蛋清中的浓度均高于蛋黄中的浓度, 但磺胺嘧啶的蛋白蛋黄比高于多西环素。

2015年, Bilandžić等^[21]研究了磺胺甲氧嘧啶和甲氧苄啶在蛋黄和蛋清中的分布。用8和12g/L剂量的磺胺甲氧嘧啶和甲氧苄啶配伍7d, 测定了磺胺甲氧嘧啶和甲氧苄啶在蛋黄和蛋清中的分布。结果表明: 磺胺甲氧嘧啶在用药后第2天达到峰值, 在第16天和第19天, 蛋黄中磺胺甲氧嘧啶残留量降低到检测限之下(1.9μg/kg); 甲氧苄啶在给药后第3天达到峰值, 在第37天甲氧苄啶残留量降低到检测限之下(0.3μg/kg)。

2017年, 韦田等^[22]研究了鸡蛋中磺胺嘧啶, 磺胺氯哒嗪, 磺胺间甲氧嘧啶的残留消除规律。通过拌料给药, 连续给药5d。结果表明停药后第12天, 磺胺嘧啶残留含量降低至0.01mg/kg以下; 停药后第9天, 磺胺氯哒嗪残留含量降低至0.01mg/kg以下; 停药后第12天, 磺胺间甲氧嘧啶残留含量降低至0.01mg/kg以下; 该结果显示磺胺嘧啶、磺胺氯哒嗪、磺胺间甲氧嘧啶休药天数分别为12、9和12d, 磺胺嘧啶和磺胺间甲氧嘧啶的休药期比磺胺氯哒嗪长, 残留风险更高。

通过上述研究整理了几种磺胺类药物的残留消除规律(表3), 磺胺喹噁啉在不同给药剂量下的药物残留主要存在于蛋黄中。磺胺间甲氧嘧啶在蛋白中残留风险要高, 磺胺嘧啶的药物残留主要分布于蛋白中。磺胺甲氧嘧啶和甲氧苄啶以饮水给药的方式配伍使用7d后甲氧苄啶的残留风险要远高于前者。给药途径和用药天数相同时, 磺胺嘧啶和磺胺间甲氧嘧啶的残留风险要高于磺胺氯哒嗪。

磺胺类药物极性很强, 大多数药物在蛋白中的残留要高于蛋黄, 但磺胺喹噁啉主要残留在蛋黄中, 说明极性强弱并不是影响药物在鸡蛋中残留的决定因素。

表3 给药后鸡蛋中磺胺类药物残留消除规律

Tab. 3 Elimination of sulfonamide residues in eggs after administration

抗菌药物	检测限	给药途径	给药剂量	用药天数/d	残留消除天数/d			参考文献
					蛋白	蛋黄	全蛋	
磺胺喹噁啉	0.01mg/kg	拌料	6.2mg/kg	5	6	10		[17]
磺胺喹噁啉	0.01mg/kg	拌料	200mg/kg	7			9	[16]
磺胺间甲氧嘧啶	0.01mg/kg	饮水	1g/L	7	36	30		[18]
磺胺间甲氧嘧啶	0.01mg/kg	饮水	2g/L	7	28	26		[18]
磺胺嘧啶		静脉注射	100mg/kg	7	主分布			[19]
磺胺嘧啶		口服	250mg/kg	5	主分布			[20]
磺胺甲氧嘧啶	1.9μg/kg	饮水	8g/L	7		16		[21]
甲氧苄啶	0.3μg/kg	饮水	12g/L	7		37		[21]
磺胺氯哒嗪	0.01mg/kg	拌料		5			9	[22]
磺胺间甲氧嘧啶	0.01mg/kg	拌料		5			12	[22]
磺胺嘧啶	0.01mg/kg	拌料		5			12	[22]

4.2 喹诺酮类药物

喹诺酮类药物是一种新型、高效、广谱和低毒的人工合成抗菌药,在畜牧养殖中广泛用于动物疾病的预防和治疗,对革兰阳性菌、革兰阴性菌、支原体和衣原体均有作用。据现有研究发现该类药物对人体的神经、消化、泌尿以及呼吸系统均有不同程度的损害,蛋鸡内服及肌肉注射喹诺酮类药物后吸收迅速完全,生物利用度高,较短时间即达血药峰浓度,在体内分布广泛,经肾排泄,尿中浓度高,能够通过胎盘屏障,抑制DNA螺旋酶和拓扑异构酶II,干扰DNA的转录与复制,因而不能用于幼龄动物。我国规定了此类药物禁用于蛋鸡的产蛋期。

2000年,Chu等^[23]研究了沙拉沙星在鸡蛋中C-14残留的消除规律。通过给产蛋鸡口服给药,连续用药5d。结果表明:给药后第2天即在蛋黄和蛋清中检测到放射性,停药后第1天放射性达到峰值。此后蛋清中的沙拉沙星放射性水平迅速下降,而蛋黄中则下降缓慢,停药后第7天检测不到放射性。无论在蛋黄或者蛋清中,原药是主要的残留物。

2005年,Lolo等^[24]研究了鸡蛋中恩诺沙星残留消除规律。该试验给产蛋鸡分别通过肌肉注射(15mg/d)和口服(12mg/d)的方法用药。结果表明:随着用药天数的增加,蛋黄和蛋清中药物残留含量逐渐上升,在用药后第5天达到峰值。

2005年,谢恺舟等^[25]研究了鸡蛋中环丙沙星残留消除规律。通过给产蛋鸡口服环丙沙星水溶液(给药剂量分别为10和20mg/kg),每天1次,连续5d。结果表明:停药后8~9d,鸡蛋中环丙沙星残留量低于0.03mg/kg;停药后9~10d,鸡蛋中环丙沙星残留量低于0.01mg/kg。即鸡蛋中环丙沙星残留量的消除过程比较缓慢,随着环丙沙星给药剂量的增大,其在鸡蛋中的残留量也增加。

2006年,Yang等^[26]研究了鸡蛋中达氟沙星残留消除规律。通过给产蛋鸡注射给药,连续12d后分离鸡蛋中的蛋清和蛋黄。结果表明:达氟沙星在给药后第1天在蛋清中检测到,给药后第2天在蛋黄中检测到,达氟沙星在蛋黄中的残留量高于蛋清;达氟沙星在蛋清中的残留下降较快,并可在停药后4d内检测到。在蛋黄中,其残留下降缓慢,在停药11d后仍能检测到。

2008年,李海燕等^[27]研究了鸡蛋中甲磺酸培氟沙星的残留消除规律。通过饲喂给药(0.2、0.4和0.8g/kg),连续5d。结果表明:用药后第1天即可在

鸡蛋中检测到甲磺酸培氟沙星的残留,用药后第3天达到峰值,第30天后检测不到。甲磺酸培氟沙星的代谢产物诺氟沙星在第3天开始检出,第7天达到药峰,15d后检测不到药物。

2012年,Cornejo等^[28]研究了鸡蛋中恩诺沙星的残留消除规律。通过口服恩诺沙星(10mg/kg)每天1次,连续5d。结果表明:用药后第1天可在蛋清中检测到恩诺沙星,且在给药过程中保持稳定。用药后第1天可在蛋黄中检测出残留量。用药后第8天,蛋清中检测不到残留量。用药后第10天,蛋黄中检测不到残留量。

2014年,章敏等^[29]研究了鸡蛋中诺氟沙星,氧氟沙星,恩诺沙星残留消除规律。通过饮水给药,连续3d。结果表明:停药后第8天,鸡蛋中诺氟沙星和氧氟沙星的残留含量均低于10 μ g/kg;停药后第12天,鸡蛋中恩诺沙星的残留含量低于10 μ g/kg。通过该试验结果,建议诺氟沙星、氧氟沙星、恩诺沙星的休药天数分别为8、8和12d,恩诺沙星的休药天数比诺氟沙星和氧氟沙星的长,因此恩诺沙星的残留风险更高。

2018年,Sha等^[30]研究了鸡蛋中洛美沙星和培氟沙星残留消除规律。通过内服给药(药物剂量为10mg/kg),每天1次,连用5d。结果表明:在鸡蛋中,洛美沙星的消除速率比培氟沙星慢。停药后第10天和第8天,在全蛋中检测不到洛美沙星和培氟沙星残留,前者的残留风险更高。

对上述研究进行对比分析得出部分喹诺酮类药物残留消除规律(表4),通过口服给药,且给药剂量和用药天数相同时,沙拉沙星和培氟沙星的残留风险比环丙沙星、恩诺沙星、洛美沙星的低。达氟沙星以注射给药时其残留主要存在于蛋黄中。诺氟沙星、氧氟沙星、恩诺沙星以饮水给药时,恩诺沙星的残留风险要高。

4.3 四环素类药物

四环素类药物是由链霉菌产生的一类抗菌谱广的抗生素^[31],对革兰阳性菌、革兰阴性菌、螺旋体、立克次体、支原体和衣原体均有效。其在促进家禽健康生长,防治疾病等方面发挥着重要的作用^[32]。目前在蛋鸡养殖中常用的有四环素^[33],土霉素和金霉素等明确规定最大残留限量的药物,多西环素则被我国列为产蛋期禁用药。土霉素吸收后在体内分布广泛,能够通过胎盘屏障进入胎儿循环(蛋鸡食用后主要存在于鸡蛋中),主要有胆汁和肾脏排泄。近年

表4 给药后鸡蛋中喹诺酮类药物残留消除规律
Tab. 4 Elimination of quinolone residues in eggs after administration

抗菌药物	检测限	给药途径	给药剂量	用药天数/d	残留消除天数/d			参考文献
					蛋白	蛋黄	全蛋	
环丙沙星	0.01mg/kg	口服	10mg/kg	5			9~10	[25]
环丙沙星	0.01mg/kg	口服	20mg/kg	5			9~10	[25]
沙拉沙星		口服		5		7		[23]
恩诺沙星		口服	10mg/kg	5	8	10		[28]
洛美沙星		口服	10mg/kg	5			10	[30]
培氟沙星		口服	10mg/kg	5			8	[30]
甲磺酸培氟沙星		饲喂	0.2g/kg	5			25	[27]
甲磺酸培氟沙星		饲喂	0.4g/kg	5			25	[27]
甲磺酸培氟沙星		饲喂	0.8g/kg	5			25	[27]
达氟沙星		注射		12	4	11		[26]
诺氟沙星	10μg/kg	饮水		3			8	[29]
氧氟沙星	10μg/kg	饮水		3			8	[29]
恩诺沙星	10μg/kg	饮水		3			12	[29]

来, 随着我国抗菌药使用的规范化、合理化, 四环素类药物的残留现象得到了很大的改善。

1994年, Omija等^[34]研究了蛋鸡通过饮水给药后鸡蛋中土霉素的残留消除规律。将2只蛋鸡随机分为4组, 通过饮水给药(药物浓度分别为0、0.4、0.6和0.8g/L), 连续用药7d。给药后连续采集鸡蛋17d。结果表明: 土霉素在蛋黄和蛋白中的平均值分别为0.526和0.280mg/kg; 土霉素在蛋黄和蛋白中的消除时间分别是第13天和第10天, 土霉素残留在蛋白中达到峰值的速度快于蛋黄。

1999年, Donoghue等^[35]研究了鸡蛋中土霉素的残留消除规律。通过口服给药(给药剂量分别为0.05、0.2g/kg), 连续给药5d, 测定鸡蛋中土霉素的浓度。结果表明: 在给药后第5天和停药后的第1天, 在蛋清中检测到土霉素残留。

2001年, Furusawa等^[36]研究了鸡蛋中氯四环素、土霉素等四环素类药物残留消除规律。通过内服给药(浓度为0.5g/kg), 连续用药14d。结果表明: 在用药4d后, 土霉素在鸡蛋中残留达到一个稳定的水平。

2012年, Olatoye等^[37]研究了尼日利亚伊巴丹市零售鸡蛋中土霉素残留量。试验结果表明: 75.2%的样品中可检测出土霉素的残留, 且伊巴丹食用的鸡蛋中有更大比例的残留物可能超过最大残留限度, 这可能是家禽养殖户不受管制地获取和不加区分地使用抗生素的原因。

2015年, Gajda等^[38]研究了鸡蛋中多西环素残留消除规律。通过饮水给产蛋鸡灌服多西环素, 连续

5d, 该方法最低检测限为2μg/kg。结果表明在给药后24h后检测到多西环素残留, 其残留浓度每天都在增加。停药后第1天, 鸡蛋中多西环素残留量达到峰值。停药后第13天, 鸡蛋中多西环素的残留量低于最低检测限。

2017年, 柏林^[39]研究了金霉素在鸡蛋中的残留消除规律。通过口服给药(0、6、12和24mg/只), 每天1次, 连续用药26d。结果表明: 对于不同浓度的金霉素, 用药后8h就在鸡蛋中检测到了金霉素的残留, 且饲喂高浓度金霉素的产蛋鸡所产鸡蛋中药残含量比饲喂低浓度金霉素的产蛋鸡高。停药后, 鸡蛋中蛋清消除速度较蛋黄更快。投喂高浓度金霉素的蛋鸡所产鸡蛋金霉素残留消除速度较低浓度组更慢。

通过对上述研究进行对比, 分析总结出几种四环素类药物的残留消除规律(表5), 土霉素在不同给药途径和剂量、不同用药天数的条件下在蛋黄中的残留量高于在蛋白中的。金霉素在不同给药剂量下以口服的途径对蛋鸡用药, 其残留主要分布于蛋黄中。

4.4 酰胺醇类药物

酰胺醇类抗生素属于广谱抗生素, 主要有氯霉素^[40]、氟苯尼考和甲砒霉素, 其抗菌的作用机理为抑制细菌蛋白质的合成。因为其价格便宜, 抗菌作用优良, 早期在我国养禽业中得到广泛应用。但近些年随着氯霉素的广泛应用以及研究的深入, 发现氯霉素具有许多毒、副作用^[41], 并且能够破坏动物机体的造血功能导致白血病, 我国已将其禁用于养

表5 给药后鸡蛋中四环素类药物残留消除规律

Tab. 5 Elimination of tetracycline residues in eggs after administration

抗菌药物	检测限	给药途径	给药剂量	用药天数/d	残留消除天数/d			参考文献
					蛋白	蛋黄	全蛋	
土霉素		饮水	0.4g/L	7	10	13		[34]
土霉素		口服	0.05g/kg	5		主分布		[34-35]
土霉素		口服	0.2g/kg	5		主分布		[34-35]
多西环素	2 μ g/kg	饮水		5			13	[38]
金霉素		口服	6mg/只	26		主分布		[39]
金霉素		口服	12mg/只	26		主分布		[39]
金霉素		口服	24mg/只	26		主分布		[39]

殖。氟苯尼考^[42]是动物专用的广谱抗生素，畜禽内服和肌内注射吸收快，分布广，生物利用度高，能维持较长时间的血药浓度，主要以原形通过尿液排泄，不引起再生障碍性贫血，但具有胚胎毒性，禁用于蛋鸡产蛋期。因此我们必须严格控制氯霉素、氟苯尼考在动物性食品中的残留，保障消费者健康与安全。

1996年，Akhtar等^[43]研究了C-14标记的氯霉素在鸡蛋中的残留。采用C-14标记氯霉素，通过口服给药，连续5d。结果表明：在给药后24h内，95%的氯霉素被消除，且蛋黄中的氯霉素残留要高于蛋清中的。

2002年，袁玉花^[44]研究了鸡蛋中氯霉素残留消除规律。通过口服给药(浓度为0.1g/kg)，连续给药12d。结果表明：在停药后第8天，蛋清中检测不到氯霉素；停药后第12天，蛋黄中检测不到氯霉素。

2010年，姚宜林^[45]研究了鸡蛋中甲砒霉素残留消除规律。通过口服给药(20mg/kg)，连用5d。结果表明：用药期间，蛋清和蛋黄中甲砒霉素的含量随用药天数的增加而增大，停药后第1天达到峰值，且蛋清中的药物残留含量高于蛋黄中的。停药第5天后，蛋清中药物残留含量低于3 μ g/kg，而蛋黄中仍然可以检测到。停药第8天后，蛋黄中药物残留含量低于3 μ g/kg。同年，姚宜林还研究了鸡蛋中氟苯尼考残

留消除规律。通过口服给药(药物剂量为50mg/kg)，连用5d。结果表明：用药期间，蛋清和蛋黄中氟苯尼考含量随用药天数的延长而增大。停药后第1天达到峰值，且蛋清中的药物残留含量比蛋黄中的高。停药后第6天，蛋清中药物残留含量低于3 μ g/kg，而蛋黄中仍然可以检测。停药后第10天，蛋黄中药物残留含量低于3 μ g/kg。

2011年，谢恺舟等^[46]研究了甲砒霉素在鸡蛋中的残留消除规律。通过内服给药(10、20、50mg/kg)，每天1次，连续5d。结果表明：蛋清，蛋黄和全蛋中甲砒霉素残留量呈上升趋势。停药后第1天，蛋清，蛋黄和全蛋中甲砒霉素残留量达到最高。停药后第6天，蛋清中甲砒霉素残留量低于1.5 μ g/kg。停药后第8天，蛋黄和全蛋中甲砒霉素残留量均低于1.5 μ g/kg。

2014年，Filazi等^[47]研究了鸡蛋中氟苯尼考残留消除规律。通过口服给药(药物剂量20mg/kg)，连续用药5d。结果表明给药后第1天，检测到鸡蛋中氟苯尼考残留；给药后第10天，鸡蛋中检测不到氟苯尼考残留。

通过上述研究对比分析出了几种酰胺醇类药物的残留消除规律(表6)，甲砒霉素以不同药物浓度(10、20和50mg/kg)连续口服给药5d后，甲砒霉素在蛋黄中的残留风险高于蛋白。氟苯尼考在连续口

表6 给药后鸡蛋中酰胺醇类药物残留消除规律

Tab. 6 Elimination of amido alcohols residues in eggs after administration

抗菌药物	检测限/(μ g/kg)	给药途径	给药剂量	用药天数/d	残留消除天数/d			参考文献
					蛋白	蛋黄	全蛋	
氯霉素		口服	0.1g/kg	12	8	12		[44]
甲砒霉素	3	口服	20mg/kg	5	5	8		[45]
甲砒霉素	1.5	口服	10mg/kg	5	6	8	8	[46]
甲砒霉素	1.5	口服	20mg/kg	5	6	8	8	[46]
甲砒霉素	1.5	口服	50mg/kg	5	6	8	8	[46]
氟苯尼考		口服	20mg/kg	5			10	[47]
氟苯尼考	3	口服	50mg/kg	5	6	10		[45]

服给药5d后(给药剂量为20和50mg/kg)在蛋黄中的残留风险高于在蛋白中的,且在给药途径与剂量相同时,氟苯尼考的残留风险要高于甲砒霉素。

4.5 β -内酰胺类药物

β -内酰胺类药物是指化学结构中含有 β -内酰胺环的一类抗生素,其作用机理为抑制细菌细胞壁的合成,这类药物抗菌活性强、抗菌谱广、毒性弱、种类繁多,对该类药物残留的检测面临着诸多困难。目前,我国已将氨苄西林、阿莫西林、氯唑西林等列为产蛋期禁用药,而头孢菌素类药物如头孢氨苄,头孢噻吩等仍缺少相应的最大残留限量标准,需要开展进一步的研究。

2010年, Khatatab等^[48]研究了蛋鸡及其商品鸡蛋中的阿莫西林的残留量。采集蛋鸡粪便50份,随机抽取经阿莫西林处理的鸡场商品鸡蛋。结果表明:阿莫西林停药时间为7d。最后一次给药后连续6d在蛋黄和蛋清中检测其残留量。此外,阿莫西林残留物在室温和4℃条件下可保留至给药后第7天,即使将鸡蛋煮沸10min后,阿莫西林残留物也不受影响。

2011年,徐东^[49]研究了鸡蛋中阿莫西林与氨苄西林的残留消除规律。通过内服给药(阿莫西林与氨苄西林给药剂量分别为25和60mg/kg),每天1次,连用5d。结果表明:停药后第1天,蛋清、全蛋中阿莫西林和氨苄西林残留量达到峰值;停药后第2天,蛋黄中阿莫西林与氨苄西林残留量达到峰值;停药后第6天,蛋清中阿莫西林残留量低于检测限(1.2 μ g/kg),蛋黄和全蛋中阿莫西林残留仍然可以检测到;停药后第9天,蛋清和全蛋中氨苄西林残留量低于检测限(0.4 μ g/kg),蛋黄中氨苄西林仍可以检测到(0.4 μ g/kg);停药后第10天,全蛋中阿莫西林残留量低于检测限(1.2 μ g/kg),蛋黄中氨苄西林残留量低于检测限(0.4 μ g/kg),停药后第12天,蛋黄中阿莫西林残留量低于检测限(1.2 μ g/kg)。

2013年, Xie等^[50]研究了蛋鸡口服阿莫西林(药物浓度25mg/kg)5d后的阿莫西林在鸡蛋中残留情况。结果表明:阿莫西林在蛋清、蛋黄和全蛋中的峰值浓度分别发生在停药后1.5、2.5和1.5d。在最后一次给药后的10.5d,蛋清中检测不到阿莫西林残留。通过该项研究来制定合理的停药时间以确保食品安全。

2015年, Zhao等^[51]研究了鸡蛋中氨苄西林残留消除规律。通过口服给药(药物剂量为60mg/kg),每天1次,连续用药5d,该试验中氨苄西林的检测限为0.5 μ g/kg。结果表明:氨苄西林在停药后第11天,蛋黄中未检测到药物残留,停药后第11天全蛋中未检测到氨苄西林。在60mg/kg剂量下,全蛋中氨苄西林的理论停药天数分别为6.7和7.2d。

2017年,杨小体等^[52]研究了头孢噻吩在蛋鸡体内残留消除规律。通过静脉和肌肉注射给药(药物剂量为20mg/kg),连续给药5d。结果表明头孢噻吩在鸡蛋中残留消除速度缓慢,停药20d仍可以检测到。

2017年, Liu等^[53]研究了阿莫西林在鸡蛋中的残留消除规律。通过给蛋鸡灌胃给药(药物剂量为25和50mg/kg),每天1次,连用5d。结果表明:阿莫西林主要分布在蛋黄中,在蛋黄中含量高,而阿莫西林的主要代谢物阿莫西林酸^[54]在蛋白中含量较高。

通过上述研究分析出几种 β -内酰胺类药物残留消除规律(表7),阿莫西林在不同给药途径和剂量下连续用药5d,在蛋黄中残留风险高于蛋白。氨苄西林在60mg/kg的剂量下连续口服用药5d,其在蛋黄中的残留风险要高,且给药途径和剂量相同时,氨苄西林的残留风险要低于阿莫西林。头孢噻吩以20mg/kg的剂量连续注射用药5d,其残留风险高。

4.6 大环内酯类药物

大环内酯类药物是一类具有14~16元大环内酯基本结构的抗生素^[55],主要作用于革兰阳性菌,蛋鸡

表7 给药后鸡蛋中 β -内酰胺类药物残留消除规律

Tab. 7 Elimination of β -lactam drug residues in eggs after administration

抗菌药物	检测限/(μ g/kg)	给药途径	给药剂量/(mg/kg)	用药天数/d	残留消除天数/d			参考文献
					蛋白	蛋黄	全蛋	
阿莫西林	1.2	口服	25	5	6	12	10	[49]
阿莫西林		口服	25	5	10.5			[50]
阿莫西林		灌胃	25	5		主分布		[53]
阿莫西林		灌胃	50	5		主分布		[53]
氨苄西林	0.4	口服	60	5	9	10	9	[49]
氨苄西林	0.5	口服	60	5		11	11	[51]
头孢噻吩		静脉注射	20	5			20	[52]
头孢噻吩		肌肉注射	20	5			20	[52]

养殖中常用药物主要有红霉素和泰乐菌素，替米考星则禁用于产蛋期。该类药物内服和肌内注射吸收良好，短时达血药峰浓度，吸收后广泛分布于全身各组织和体液中，可以透过胎盘屏障，主要由胆汁排泄，食用后主要存在于鸡蛋中。红霉素对金黄色葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌和猪丹毒杆菌有较强的抗菌作用，但对大肠埃希菌和沙门菌无作用。泰乐菌素是畜禽专用抗生素，对支原体有较强的抑制作用。

1990年，Roudaut等^[56]研究了大环内酯类抗生素(泰乐菌素、红霉素、螺旋霉素)在鸡蛋中的残留消除规律。通过饮水、饲料和肌肉注射产蛋鸡后，药物在蛋黄的消除时间长，且螺旋霉素在鸡蛋的残留量比泰乐菌素和红霉素高。

2004年，Goudah等^[57]研究了给肉鸡用不同给药方式(静脉注射、肌肉注射、皮下注射)用药后红霉素在肉鸡体内的动力学变化。给药剂量均为30mg/kg，每天两次，连续3d。结果表明：在肌肉注射、皮下注射红霉素10min后，血浆中检测到相同剂量的红霉素；给药8h后达到最低水平。给药24h后，组织和血浆中均未检出红霉素残留。

2006年，Hamscher等^[58]研究了泰乐菌素用于治疗时在鸡蛋中的残留量。分别通过饲料(最终剂量为1.5g/kg)或饮用水(最终剂量为0.5g/L)给予泰乐菌素，在处理过程中和处理后均未发现残留。此外，所有样品均远低于最大残留限度200 μ g/kg。该试验结果表明：当产蛋鸡用推荐剂量的泰乐菌素通过饲料或饮用水处理时，不需要保留鸡蛋的时间。

2010年，卞欣欣等^[59]研究了鸡蛋中泰乐菌素的残留消除规律。通过灌服给药(药物浓度为0.5g/L水，混饮)，每天两次，连用3d。结果表明：停药后第1天和第3天，鸡蛋中泰乐菌素的残留量在2 μ g/kg左

右，中国规定鸡蛋中泰乐菌素最高残留限量标准为200 μ g/kg，该试验中泰乐菌素的残留量低于标准残留限量。

2014年，Muñoz等^[60]研究了影响鸡蛋中泰乐菌素停药时间的因素。通过蛋鸡口服给药，每天1次，治疗结束后采集鸡蛋，检测蛋清和蛋黄中药物浓度。以卵黄为靶组织，测定泰乐菌素的停药时间为3d。泰乐菌素是一种分子量为较大的水溶性化合物，具有较低口服生物利用度和表观分布容积。该试验结果表明：泰乐菌素口服后的生物利用度、分布、分子量和溶解度对其停药时间有很强影响，这些特性也影响蛋黄与蛋黄之间的分布。

通过对上述研究进行对比，分析出几种大环内酯类药物的残留消除规律(表8)，红霉素通过拌料给药时残留主要分布于蛋黄中，以30mg/kg通过注射给药时短时间即可从组织中消除。螺旋霉素通过肌肉注射给药时残留主要分布于蛋黄中，泰乐菌素通过饮水给药时残留主要分布于蛋黄。

4.7 氨基糖苷类药物

氨基糖苷类药物是一类结构中含有氨基糖分子和非糖部分的糖原结合而成的苷。因其价格便宜、抗菌活性好、可以防治疾病并促进家禽的生长，而用于兽医临床中。该类药物内服吸收少，对革兰阴性菌作用强，对肾脏、耳部、神经肌肉具有不同程度的毒性(如庆大霉素^[61]对肾脏有严重的损害作用)，能够通过胎盘屏障，主要从尿中排泄。蛋鸡食用后，主要存在于肾脏、肝脏和鸡蛋中。目前，庆大霉素和链霉素在鸡蛋中的残留尚无相应的最大残留限量标准。

2005年，Filazi等^[62]研究了庆大霉素在鸡蛋中的残留消除规律。通过给两组蛋鸡用药(一组和二组浓度分别为10和25mg/kg)。结果表明：用药后第3天，

表8 给药后鸡蛋中大环内酯类药物残留消除规律

Tab. 8 Elimination of macrolide residues in eggs after administration

抗菌药物	检测限/(μ g/kg)	给药途径	给药剂量	用药天数/d	残留消除天数/d			参考文献
					蛋黄	全蛋	组织	
螺旋霉素		肌肉注射			主分布			[56]
红霉素		拌料			主分布			[56]
红霉素		静脉注射	30mg/kg	3			1	[57]
红霉素		肌肉注射	30mg/kg	3			1	[57]
红霉素		皮下注射	30mg/kg	3			1	[57]
泰乐菌素	2	饮水	0.5g/L	3		1~3		[59]
泰乐菌素		口服			3			[60]
泰乐菌素		饮水			主分布			[56]

试验组1中药物残留量达到稳定；用药后第4天，试验组2中药物残留量达到稳定，即随给药剂量的增加，其休药天数也增加。

2009年，Saleemi等^[63]研究了庆大霉素在肉鸡中的病理作用。雏鸡服用20mg/kg和高剂量庆大霉素后，血清中总蛋白和白蛋白减少；一次肌肉注射庆大霉素对日龄肉鸡无明显影响。目前关于鸡蛋中氨基糖苷类药物残留的相关文献较少。

5 鸡蛋中抗菌药物残留的共性特征与影响因素

5.1 鸡蛋中抗菌药物残留的共性特征

综上所述，由于鸡蛋结构的特殊性导致其在形成的不同过程中都有可能产生药物残留。药物使用的开始、停止和持续时间处于鸡蛋形成过程不同环节直接影响到药物在蛋白和蛋黄中的残留水平，由于蛋黄的形成时间最长，因此其残留的风险也就越高。

非极性较强的药物在蛋黄中的残留水平高于蛋白，极性较强的药物在蛋白中的残留高于蛋黄，但极性强弱并不能决定药物在鸡蛋中的残留，有些极性强的药物如磺胺喹噁啉在蛋黄中的残留量高于蛋白。

给药途径和时间相同时，磺胺嘧啶和磺胺间甲氧嘧啶等磺胺类药物在蛋白中的残留水平大多高于蛋黄；沙拉沙星、达氟沙星和恩诺沙星等喹诺酮类药物在蛋黄中的残留风险高于在蛋白中的；土霉素和金霉素等四环素类药物在蛋黄中的残留风险高于蛋白；甲砒霉素和氟苯尼考在蛋黄中的残留风险高于在蛋白中的；头孢噻肟的残留风险比阿莫西林和氨苄西林高，阿莫西林和氨苄西林在蛋黄中的残留风险高于在蛋白中的；红霉素、螺旋霉素和泰乐菌素在蛋黄中的残留高于蛋白；除此之外，鸡蛋中药物的残留还与血浆中药物水平和药物与蛋白质结合率及结合稳定性有关，蛋白质结合稳定性越好，蛋白中药物残留的时间就越长。

5.2 鸡蛋中抗菌药物残留的影响因素

5.2.1 药物的极性

据现有研究发现，抗菌药在鸡蛋中的残留与该药物的极性有着密切的关系。蛋黄主要由脂肪和脂蛋白等非极性成分组成，非极性强的药物易残留在蛋黄中，如喹诺酮类、酰胺醇类和大环内酯类药物在蛋黄的残留量要高于蛋白中的。蛋白则是由蛋白质等极性成分组成，极性强的药物易残留在蛋白中，如磺胺类药物在蛋白中的残留大多高于蛋黄中的残留。但也有部分药物表现出相反的性质，如阿

莫西林是一类极性强的弱酸性物质，根据上述规律其残留应主要分布于蛋白，然而通过研究^[64]发现，阿莫西林在蛋黄中残留量要高于蛋白。因此，药物分子pH值或者极性强弱，并不能充分解释药物在蛋白和蛋黄中的分布。

5.2.2 药物在鸡蛋中的残留时间和分布

通过对现有研究进行调查，发现药物在鸡蛋中的分布很大程度上受到蛋白和蛋黄形成机制^[65]的影响。肝脏中产生的脂蛋白通过血液转运到卵泡，经过大约10d的生长变为卵黄，卵黄最终成为蛋黄。与蛋黄相比，蛋白的形成耗时较短，大约1~2d即可形成。由于蛋黄与蛋白形成时间的差异，药物的残留会首先在蛋白中积累，蛋黄中的药物残留达到稳定水平需要连续用药7~10d，反映了卵泡快速生长期(大约10d)血浆中的药物水平，蛋白中的药物残留达到稳定水平一般需要连续用药2~3d，反映了血浆中的药物水平。

5.2.3 药物与蛋白质的结合率和稳定性

药物与蛋白质的结合率和稳定性主要影响蛋白中抗菌药的残留水平。药物与蛋白质的结合过程：药物被吸收进入血液循环后，会与血浆中的蛋白质进行可逆性的结合形成蛋白质复合物，复合物稳定性好则会储存在输卵管膨大部，由于蛋白质复合物的结合是可逆的，当血浆中药物浓度下降时，与蛋白质结合的部分药物就会释放出来进入鸡蛋中，即蛋白质复合物稳定性越好，蛋白中药物残留的时间也就越长。当停药数天后，药物仍可能从结合蛋白质中释放出来，进入血液后重新分布进入蛋白或蛋黄。

5.2.4 药物的理化性质

许多研究表明被动扩散在药物进入蛋黄或蛋白的过程^[66]中具有重要的作用，在被动扩散中，药物的解离度和体液的pH会对扩散产生明显的影响。许多药物多是有机弱酸或弱碱，在溶液中以解离或非解离两种形式存在，只有非解离型且具有脂溶性的药物才容易通过生物膜。所以不同组织体液pH的不同将对药物的被动扩散产生很大影响。酸性药物(如青霉素类与磺胺类药物)在碱性较强的组织中有较高的浓度，碱性药物(如红霉素和土霉素)在酸性较强的组织中有较高的浓度。蛋白的pH值为7.6~9.4呈碱性，蛋黄的pH值为6.0~6.8呈弱酸性。所以，青霉素类和磺胺类大多残留在蛋白中，红霉素和土霉素大多残留在蛋黄中。此外药物的分子量大小、给药途径以及产蛋鸡的健康状况对药物的残留也有一定的

影响。

蛋壳中也有可能会出现药物残留。如四环素类药物易与蛋壳中的钙离子形成难溶的螯合物从而沉积在蛋壳中, 还有些药物如磺胺类药物会影响蛋壳中钙的沉积导致软壳蛋。鸡蛋形成的各个过程中都有可能产生药物残留, 由于蛋黄的形成时间较长, 其残留的风险也就越高。

6 抗菌药物残留的控制措施和展望

要加强对不同种类抗菌药物消除规律的研究, 并以此为基础进一步扩展研究范围, 同时也要加强对残留检测方法的优化, 对现有方法进行分析和改进, 从传播途径上减少残留现象。国家也应该借鉴和学习欧美等发达国家防治残留的经验, 强化我国对药物残留的检测能力, 构建一套完整而又高效合理的运行体系, 不断更新药物残留最高限量标准, 并通过网络和媒体进行宣传, 进一步加强养殖户和民众对残留现象的认识。养殖户也要规范自己的行为, 遵守国家制定的法律, 努力学习相应的知识, 培养自己合理使用各种抗菌药物的能力, 从源头上减少残留现象, 通过各方面的共同努力来更好的应对未来的挑战。

参考文献

- [1] Kang J, Park S J, Park H C, *et al.* Multiresidue screening of veterinary drugs in meat, milk, egg, and fish using liquid chromatography coupled with ion trap time-of-flight mass spectrometry[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2017, 182(2): 635-652.
- [2] 谭银清, 王钊, 陈益芳. 我国鸡蛋价格波动的特点及影响因素分析[J]. *畜牧与兽医*, 2015, 47(1): 125-129.
- [3] Ortelli D, Spörri A S, Edder P. Veterinary drug residue in food of animal origin in Switzerland: a health concern[J]. *Chimia Int J Chem*, 2018, 72(10): 713-717.
- [4] 项方, 陆红梅, 张建忠. 增强忧患意识加强兽用抗菌药物监管[J]. *中国动物保健*, 2015, 17(1): 30-33.
- [5] Zhang G, Chen A, Zhao Y, *et al.* Egg safety standards in china need to be improved[J]. *J Food Prot*, 2016, 79(3): 512-518.
- [6] 张萍. 鸡蛋中抗生素类药物残留的研究进展[J]. *北方药学*, 2015, 12(4): 90-92.
- [7] Sun M, Chang Z, Vand B P J, *et al.* Environmental and human health risks of antimicrobials used in Fenneropenaeus chinensis aquaculture production in China[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(15): 15689-15702.
- [8] 李亚男, 白景英, 孙玲玲, 等. 鸡蛋中兽药残留形成过程及防控措施分析[J]. *广东畜牧兽医科技*, 2014, 39(6): 7-11.
- [9] 张郑裴. 鸡蛋中兽药残留形成过程及防控措施研究[J]. *今日畜牧兽医*, 2018, 34(7): 90.
- [10] Das H, Bawa A S. Distribution of oxytetracycline residues in eggs from orally administered hens[J]. *Int J Food Safety Nutrition Public Health*, 2008, 1(2): 167-180.
- [11] 徐承旭. 我国食品中兽药残留限量标准增至2191项[J]. *水产科技情报*, 2019, 46(6): 353.
- [12] 中国农产品质量标准处. GB31650-2019食品安全国家标准食品中兽药最大残留限量[EB/OL]. (2019-10-12) [2020-02-08] http://www.aqsc.org/tzgg/201910/t20191012_342749.htm.
- [13] Donoghue D J, Hairston H, Henderson M, *et al.* Modeling drug residue uptake by eggs: yolks contain ampicillin residues even after drug withdrawal and nondetectability in the plasma[J]. *Poult Sci*, 1997, 76(3): 458-462.
- [14] Schefferlie G J, Hekman P. Prediction of the residue levels of drugs in eggs, using physicochemical properties and their influence on passive diffusion processes[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2016, 39(4): 381-387.
- [15] Poźniak B, Grabowski T, Motykiewicz - Pers K, *et al.* Pharmacokinetics of repeated sodium salicylate administration to laying hens: evidence for time dependent increase in drug elimination from plasma and eggs[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123526.
- [16] Furusawa N, Tsuzukida Y, Yamaguchi H. Decreasing profile of residual sulphaquinoxaline in eggs[J]. *Br Poult Sci*, 1998, 39(2): 241-244.
- [17] Shaikh B, Rummel N, Smith D. Determination of ¹⁴C residue in eggs of laying hens administered orally with [¹⁴C] sulfaquinoxaline[J]. *Food Addit Contam*, 2004, 21(6): 545-554.
- [18] 宋艳红. 鸡蛋中磺胺类药物多残留检测方法的建立及其残留消除规律的研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2007.
- [19] Tansakul N, Niedorf F, Kietzmann M. A sulfadimidine model to evaluate pharmacokinetics and residues at various concentrations in laying hen[J]. *Food Addit Contam*, 2007, 24(6): 598-604.
- [20] Vandenberghe V, Delezie E, Huyghebaert G, *et al.* Residues of sulfadiazine and doxycycline in egg matrices due to cross-contamination in the feed of laying hens and the possible correlation with physicochemical, pharmacokinetic and physiological parameters[J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2012, 29(6): 908-917.
- [21] Bilandžić N, Božić Đ, Kolanović B S, *et al.* Distribution of sulfamonomethoxine and trimethoprim in egg yolk and white[J]. *Food Chem*, 2015, 178(8): 32-37.
- [22] 韦田, 章敏. 鸡蛋中磺胺嘧啶, 磺胺氯吡嗪, 磺胺间甲氧嘧啶残留消除规律研究[J]. *中兽医医药杂志*, 2017, 36(1):

- 41-44.
- [23] Chu P S, Donoghue D J, Shaikh B. Determination of total ¹⁴C residues of sarafloxacin in eggs of laying hens[J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48(12): 6409-6411.
- [24] Lolo M, Pedreira S, Fente C, *et al.* Study of enrofloxacin depletion in the eggs of laying hens using diphasic dialysis extraction/purification and determinative HPLC-MS analysis[J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(8): 2849-2852.
- [25] 谢恺舟, 张军, 龚道清, 等. 环丙沙星在鸡蛋中的残留消除规律[J]. *扬州大学学报*, 2005, 26(1): 23-26.
- [26] Yang G, Dong A, Zeng Z, *et al.* Study of danofloxacin depletion in eggs of laying hens after oral administration[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 28(2): 128-131.
- [27] 李海燕, 李小微, 李娜, 等. 鸡蛋中9种喹诺酮类药物多残留检测方法的建立及甲磺酸培氟沙星在鸡蛋中的消除研究[J]. *中国兽医杂志*, 2008, 45(5): 84-86.
- [28] Cornejo J, Lapierre L, Iraguen D, *et al.* Study of enrofloxacin and flumequine residues depletion in eggs of laying hens after oral administration[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2012, 35(1): 67-72.
- [29] 章敏, 宁军, 余军军, 等. 三种喹诺酮类药物在鸡蛋中残留消除规律的研究[J]. *中国兽药杂志*, 2014, 48(3): 55-58.
- [30] Sha L, Tang X, Liu D, *et al.* Detection and quantitation of lomefloxacin and pefloxacin residues in the organ tissues and eggs of laying hens[J]. *J Food Prot*, 2018, 81(5): 810-814.
- [31] Kodimalar K, Rajini R A, Ezhilvalavan S, *et al.* A survey of chlortetracycline concentration in feed and its residue in chicken egg in commercial layer farms[J]. *J Biosci*, 2014, 39(3): 425-431.
- [32] Kyakuwaire M, Olupot G, Amoding A, *et al.* How safe is chicken litter for land application as an organic fertilizer? A review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(19): 3521.
- [33] 辜雪冬. 家禽四环素蓄积性毒性试验及残留HPLC检测研究[D]. 四川农业大学, 2007.
- [34] Omija B, Mitema E S, Maitho T E. Oxytetracycline residue levels in chicken eggs after oral administration of medicated drinking water to laying chickens[J]. *Food Addit Contam*, 1994, 11(6): 641-647.
- [35] Donoghue D J, Hairston H. Oxytetracycline transfer into chicken egg yolk or albumen[J]. *Poult Sci*, 1999, 78(3): 343-345.
- [36] Furusawa N. Spiramycin, oxytetracycline and sulphamonomethoxine contents of eggs and egg-forming tissues of laying hens[J]. *Zentralbl Veterinarmed A*, 1999, 46(10): 599-603.
- [37] Olatoye O, Kayode S T. Oxytetracycline residues in retail chicken eggs in Ibadan, Nigeria[J]. *Food Addit Contam Part B Surveill*, 2012, 5(4): 255-259.
- [38] Gajda A, Posyniak A. Doxycycline depletion and residues in eggs after oral administration to laying hens[J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2015, 32(7): 1116-1123.
- [39] 柏林. 金霉素在鸡蛋和蛋鸡组织中的残留和消除规律研究[D]. 四川农业大学, 2017.
- [40] 蒋定国, 杨大进. 动物性食品中氯霉素残留检测技术的研究概况[J]. *中国食品卫生杂志*, 2002, 14(2): 44-47.
- [41] Mbodi F E, Nguku P, Okolocha E, *et al.* Determination of chloramphenicol residues in commercial chicken eggs in the Federal Capital Territory, Abuja, Nigeria[J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2014, 31(11): 1834-1839.
- [42] 李洪权, 柏玉冰, 宋忠祥, 等. 动物源性食品中氟苯尼考残留水平和分布情况分析[J]. *食品安全质量检测学报*, 2019, 10(002): 426-433.
- [43] Akhtar M H, Abo E S K, Shehata A M, *et al.* Fate and residues of ¹⁴C-chloramphenicol in laying chickens[J]. *J Environ Sci Health B*, 1996, 31(5): 1061-1084.
- [44] 袁玉花. 鸡蛋中氯霉素残留的检测方法及消除规律研究[D]. 重庆: 西南农业大学, 2002.
- [45] 姚宜林. 鸡蛋中甲砒霉素, 氟苯尼考和氟苯尼考胺残留检测方法及其消除规律的研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2010.
- [46] 谢恺舟, 姚宜林, 徐东, 等. 甲砒霉素在鸡蛋中的残留消除规律[J]. *畜牧兽医学报*, 2011, 42(1): 116-123.
- [47] Filazi A, Sireli U T, Yurdakok B, *et al.* Depletion of florfenicol and florfenicol amine residues in chicken eggs[J]. *Br Poult Sci*, 2014, 55(4): 460-465.
- [48] Khattab W O, Elderea H B, Salem E G, *et al.* Transmission of administered amoxicillin drug residues from laying chicken to their commercial eggs[J]. *J Egypt Public Health Assoc*, 2010, 85(5-6): 297-316.
- [49] 徐东. 鸡蛋中阿莫西林和氨苄西林高效液相色谱荧光检测法及其残留消除规律的研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2011.
- [50] Xie K, Zhao M, Guo H, *et al.* Determination and depletion of amoxicillin residues in eggs[J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2013, 30(4): 670-677.
- [51] Zhao M, Xie K Z, Guo H S, *et al.* Residue depletion of ampicillin in eggs[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2015, 38(5): 508-512.
- [52] 杨小体. 头孢噻肟在蛋鸡体内药代动力学和残留消除规律初步研究[C]. 中国毒理学会兽医毒理学委员会, 中国畜牧兽医学会兽医食品卫生学分会. 中国毒理学会兽医毒理学委员会与中国畜牧兽医学会兽医食品卫生学分会联合学术研讨会暨中国毒理学会兽医毒理学委员会第5次全国会员代表大会会议论文集. 中国毒理学会兽医毒理学委员会, 中国畜牧兽医学会兽医食品卫生学分会: 中国畜牧兽医学会, 2017: 244.
- [53] Liu Y N, Pang M D, Xie X, *et al.* Residue depletion of

- amoxicillin and its major metabolites in eggs[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2017, 40(4): 383-391.
- [54] Liu C, Wang H, Jiang Y, *et al*. Rapid and simultaneous determination of amoxicillin, penicillin G, and their major metabolites in bovine milk by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(7-8): 533-540.
- [55] Bogialli S, Ciamparella C, Curini R, *et al*. Development and validation of a rapid assay based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry for determining macrolide antibiotic residues in eggs[J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(40): 6810-6815.
- [56] Roudaut B, Moretain J P. Residues of macrolide antibiotics in eggs following medication of laying hens[J]. *Br Poult Sci*, 1990, 31(3): 661-675.
- [57] Goudah A, Abo E S K, Abd E A M. Pharmacokinetics and tissue residue profiles of erythromycin in broiler chickens after different routes of administration[J]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 2004, 111(4): 162-165.
- [58] Hamscher G, Limsuwan S, Tansakul N, *et al*. Quantitative analysis of tylosin in eggs by high performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry: residue depletion kinetics after administration via feed and drinking water in laying hens[J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(24): 9017-9023.
- [59] 卞欣欣, 贾新建, 郭璇, 等. 牛奶和鸡蛋中抗生素残留规律研究[J]. *新疆农业科学*, 2010, 47(9): 1808-1812.
- [60] Muñoz R, Cornejo J, Maddaleno A, *et al*. Withdrawal times of oxytetracycline and tylosin in eggs of laying hens after oral administration[J]. *J Food Prot*, 2014, 77(6): 1017-1021.
- [61] Li X, Chen Y, Tang S, *et al*. Residue depletion of gentamicin in swine tissues after intramuscular administration[J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(16): 7356-7362.
- [62] Filazi A, Sireli U T, Cadirci O. Residues of gentamicin in eggs following medication of laying hens[J]. *Br Poult Sci*, 2005, 46(5): 580-583.
- [63] Saleemi M K, Zargham K M, Javed I, *et al*. Pathological effects of gentamicin administered intramuscularly to day-old broiler chicks[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2009, 61(5): 425-432.
- [64] Hekman P, Schefferlie G J. Kinetic modeling and residue depletion of drugs in eggs[J]. *Br Poult Sci*, 2011, 52(3): 376-380.
- [65] Yang F, Chen G, Ma M, *et al*. Egg-yolk sphingomyelin and phosphatidylcholine attenuate cholesterol absorption in CaCo-2 cells[J]. *Lipids*, 2018, 53(2): 217-233.
- [66] Nouws J F, Vree T B, Degen M, *et al*. Pharmacokinetics of sulphamethoxazole in calves and cows[J]. *Vet Q*, 1991, 13(1): 10-15.