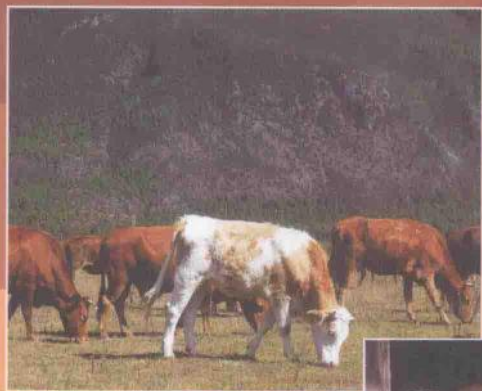


兽药安全使用 与检测技术

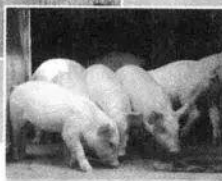
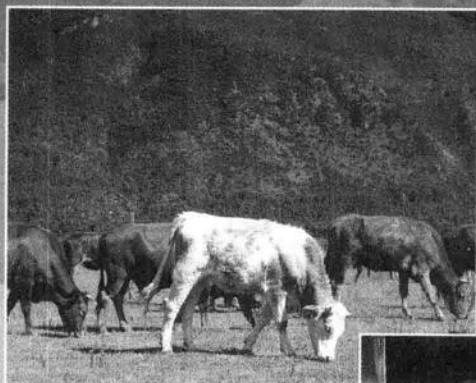
◎ 闫小峰 王亚芳 李应超 主编



中国农业科学技术出版社

兽药安全使用 与检测技术

◎ 闫小峰 王亚芳 李应超 主编



中国农业科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

兽药安全使用与检测技术 / 闫小峰, 王亚芳, 李应超主编. —北京: 中国农业科学技术出版社, 2014. 1
ISBN 978 - 7 - 5116 - 1433 - 9

I. ①兽… II. ①闫…②王…③李… III. ①兽用药 - 基本知识
②兽用药 - 检测 IV. ①S859.79

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 269598 号

责任编辑 徐 毅

责任校对 贾晓红

出 版 者 中国农业科学技术出版社
北京市中关村南大街 12 号 邮编: 100081
电 话 (010)82106631 (编辑室) (010)82109702 (发行部)
(010)82109709 (读者服务部)
传 真 (010)82106631
网 址 <http://www.castp.cn>
经 销 者 各地新华书店
印 刷 者 北京华忠兴业印刷有限公司
开 本 787mm × 1 092mm 1/16
印 张 17.375
字 数 450 千字
版 次 2014 年 1 月第一版 2014 年 1 月第一次印刷
定 价 60.00 元

版权所有 · 翻印必究

《兽药安全使用与检测技术》

编 委 会

主 编 闫小峰 王亚芳 李应超

副 主 编 周艳飞 李伟革 李 洽 赵 莹 张连彦

编写人员 魏 镭 任 伟 宋兴宇

目 录

第一章 兽药安全使用	(1)
第一节 兽药管理	(1)
一、兽药管理法规和标准	(1)
二、兽药管理体制	(2)
三、兽用处方药与非处方药管理制度	(4)
四、不良反应报告制度	(4)
第二节 兽药残留危害与控制	(5)
一、兽药残留	(5)
二、兽药残留的来源	(5)
三、残留兽药的分类	(5)
四、兽药残留的危害	(5)
五、兽药残留的控制	(9)
第三节 美国对兽药残留的控制	(15)
一、安全评估	(16)
二、残留控制	(18)
第四节 欧盟对兽药残留的控制	(21)
一、安全评估	(22)
二、残留控制	(25)
第五节 日本对兽药残留的控制	(28)
一、安全评估	(28)
二、残留控制	(29)
第六节 中国对兽药残留的控制	(29)
一、安全评估	(30)
二、残留控制	(31)
第七节 兽药的分类及其使用	(33)
一、抗微生物药	(33)
二、抗寄生虫药	(39)
三、杀虫药	(43)
第八节 兽药合理使用	(43)
一、兽药合理使用	(43)
二、保障合理使用兽药的主要措施	(47)

第二章 兽药检测技术	(48)
第一节 天平的使用及溶液的配制	(48)
一、天平的使用	(48)
二、溶液的配制	(50)
第二节 分析误差与数据处理	(52)
一、误差的分类和来源	(53)
二、误差的表示方法	(54)
三、提高分析结果准确度的方法	(55)
第三节 滴定分析	(56)
一、滴定分析法概述	(56)
二、酸碱滴定法	(60)
三、氧化还原滴定法	(69)
四、非水滴定法	(78)
五、沉淀滴定法	(83)
六、络合滴定法	(87)
七、电位滴定法	(97)
第四节 色谱-光谱分析法	(101)
一、薄层色谱法基础理论	(101)
二、紫外-可见吸收光谱法	(115)
三、高效液相色谱法	(122)
四、红外光吸收谱法	(143)
第五节 微生物检测技术	(150)
一、微生物基本概论	(150)
二、抗生素微生物检定法	(157)
三、药物的无菌检查法	(162)
四、药品微生物限度检查法	(168)
五、其他检测方法	(180)
第三章 兽药检测技术规范	(211)
第一节 兽药制剂制备工艺研究指导原则	(211)
一、剂型选择的依据	(211)
二、处方前工作	(211)
三、处方筛选与工艺研究	(212)
第二节 兽用化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则	(213)
一、概述	(213)
二、质量标准建立的基本过程	(213)
三、兽药的质量研究	(215)
四、质量标准的制定	(222)
五、质量标准的修订	(223)

第三节 兽用化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则	(225)
一、概述	(225)
二、方法验证的一般原则	(225)
三、方法验证的三个主要方面	(225)
四、方法验证的具体内容	(226)
五、方法再验证	(230)
六、对方法验证的评价	(231)
第四节 兽用化学药物稳定性研究技术指导原则	(232)
一、概述	(232)
二、稳定性研究的设计要求	(232)
三、稳定性研究的试验方法	(233)
四、稳定性研究结果的评价	(235)
五、名词解释	(236)
第五节 兽用化学药品注射剂安全性检查方法应用指导原则	(236)
一、兽用化学药品(包括抗生素、生化药品)安全性检查项目的设定	(236)
二、安全性检查方法和检查限值确定	(237)
第六节 兽用中药、天然药物提取纯化工艺研究技术指导原则	(240)
一、概述	(240)
二、工艺路线	(241)
三、工艺条件	(241)
四、评价指标	(242)
五、试验设计方法	(242)
第七节 兽用中药、天然药物制剂研究技术指导原则	(243)
一、概述	(243)
二、剂型选择	(243)
三、制剂处方研究	(244)
第八节 兽用中药、天然药物中试研究技术指导原则	(244)
一、概述	(244)
二、中试研究的作用	(244)
三、中试研究的有关问题	(245)
第九节 兽用中药、天然药物质量标准分析方法验证指导原则	(245)
一、概述	(245)
二、方法验证的具体内容	(246)
三、方法再验证	(249)
第十节 兽用中药、天然药物通用名称命名指导原则	(249)
一、基本原则	(249)
二、命名细则	(249)
第十一节 兽用中药、天然药物质量控制研究技术指导原则	(252)

一、概述	(252)
二、处方及原料	(253)
三、制备工艺	(253)
四、质量研究及质量标准	(253)
五、制剂稳定性试验要求	(257)
第十二节 兽用化学药品微生物实验室规范指导原则	(257)
附 化学实验室的安全管理	(263)
一、安全技术基本规程	(263)
二、常见毒物进入人体的途径、中毒症状和救治方法	(265)
三、火灾爆炸事故应急预案	(267)
四、实验室的安全管理	(268)
参考文献	(270)

第一章 兽药安全使用

第一节 兽药管理

兽药是一类特殊商品，既要保证疗效，又要保障安全。现代兽药安全的概念，包括兽药对靶动物，对生产使用兽药的人，对动物性食品的消费者以及对环境的安全。而对动物性食品消费者的安全，则属于兽药残留监控问题。

兽药与人用药品最大的区别在于，兽药还需考虑食品安全和环境污染问题。兽药与养殖业产品的安全有着密切的联系。随着养殖业的发展，兽药用于食品动物一般都是群体用药，使用不当会造成大批动物性食品出现兽药残留，给广大消费者的健康带来威胁。兽药的使用还会给生态环境带来影响，大量地使用兽药，兽药从动物排泄物进入环境，造成局部（动物养殖场周围）甚至大范围（通过施肥，特别是水产用药）环境污染。

一、兽药管理法规和标准

（一）兽药管理条例

中国第一个国务院令《兽药管理条例》（以下简称《条例》）是1987年5月21日由国务院发布的，它标志着我国兽药法制化管理的开始。《条例》自1987年发布以来，分别在2001年和2004年经过两次较大的修改。现行的《条例》于2004年3月24日经国务院第45次常务会议通过，以国务院第404号令发布并于2004年11月1日起实施。

为保障条例的实施，与《条例》配套的规章有：兽药注册办法，兽药产品批准文号管理办法，处方药和非处方药管理办法，生物制品管理办法，兽药进口管理办法，兽药标签和说明书管理办法，兽药广告管理办法，兽药GMP，兽药GSP，兽药非临床研究质量管理规范（good laboratory practice，兽药GLP）和兽药临床试验质量管理规范（good clinical practice，兽药GCP）等。

（二）兽药国家标准

《条例》第四十五条规定，“国家兽药典委员会拟定的、国务院兽医行政管理部门发布的《中华人民共和国兽药典》（以下简称《中国兽药典》）和国务院兽医行政管理部门发布的其他兽药标准为兽药国家标准”。因此，兽药只有国家标准，没有地方标准。兽药国家标准包括《中国兽药典》和农业部发布的其他兽药标准。

《中国兽药典》是国家为保证兽药产品质量而制定的具有强制约束力的技术法规，是兽药生产、经营、进出口、使用、检验和监督管理部门共同遵守的法定依据。它不仅对我国的兽药生产具有指导作用，而且是兽药监督管理和兽药使用的技术依据，也是保障动物源食品安全的基础。根据《中华人民共和国标准化法实施条例》，兽药标准属强制性标准。

《中国兽药典》先后于1990年，2000年和2005年出版发行三版。1990年版《中国兽药典》分为一部、二部。一部为化学药品、生物制品，收载品种379个，其中，化学药品343个，生物制品36个；二部为中药，收载品种499个，其中，药材418个，成方制剂81个。全书共收载878个品种。2000年版《中国兽药典》仍然分为一部、二部。一部收载化学药品、抗生素、生物制品和各类制剂共469个；二部收载中药材、中药成方制剂共656个。全书共收载1125个品种。2005年版《中国兽药典》分为一部、二部、三部。一部收载化学药品、抗生素、生化药品原料及制剂共446个；二部收载中药材、中药成方制剂共685个；三部收载生物制品共115个。全书共收载1246个品种。2005年首次编写出版了配套书《兽药使用指南》化学药品卷和生物制品卷，由原药典一部中的【作用与用途】【用法与用量】和【注意】等内容适当扩充编写而成，以更好地指导科学合理用药。

《中国兽药典》的颁布和实施，对规范我国兽药的生产、检验及临床应用起到了显著效果。为我国兽药生产的标准化，管理的规范化，提高兽药产品质量，保障动物用药的安全有效，防治畜禽疾病诸方面都起到了积极的作用，也促进了我国新兽药研制水平的提高，为发展养殖业提供了有力的保障。

二、兽药管理体制

（一）兽药监督管理机构

兽药监督管理主要包括：兽药国家标准的发布，兽药产品质量的监督检查，上市兽药不良反应的报告，兽药生产企业和经营企业的管理，新兽药上市的审批，兽药产品批准文号的发放，兽药安全使用监督检查，兽药广告管理，假劣兽药的查处以及兽医行政管理部门，兽药检验机构及其工作人员的监督等。根据新《条例》的规定，国务院兽医行政管理部门负责全国的兽药监督管理工作。县级以上地方人民政府兽医行政管理部门负责本行政区域内的兽药监督管理工作。水产养殖动物的兽药使用、兽药残留检测和监督管理以及水产养殖过程中违法用药的行政处罚，由县级以上地方人民政府渔业行政主管部门及其所属的渔政监督管理机构负责。但水产养殖业的兽药研制、生产、经营、进出口，仍然由兽医行政管理部门管理。

（二）兽药注册制度

兽药注册制度是指依照法定程序，对拟上市销售的兽药的安全性、有效性以及质量的可控性等进行系统评价，并作出是否同意进行兽药临床或残留研究、生产兽药或者进口兽药决定的审批过程，包括对申请变更兽药批准证明文件及其附件中载明内容的审批

制度。

兽药注册包括新兽药注册、进口兽药注册、变更注册和进口兽药再注册。新兽药注册和进口兽药注册属于首次注册，境内申请人按照新兽药注册申请办理，境外申请人按照进口兽药注册申请办理。新兽药注册申请，是指未曾在中国境内上市销售的兽药的注册申请。进口兽药注册申请，是指在境外生产并合法销售的兽药在中国上市销售的注册申请。变更注册申请，是指新兽药注册、进口兽药注册经批准后，改变、增加或取消原批准事项或内容的注册申请。进口兽药再注册申请，是指境外申请人注册的兽药有效期5年到期后的延展注册申请。

（三）标签和说明书要求

对兽药使用者而言，除了《兽药使用指南》以外，产品的标签和说明书也是正确使用兽药必须遵循的有法定意义的文件。《条例》规定了一般兽药和特殊兽药在其包装标签和说明书上的内容。兽药包装必须按照规定印有或者贴有标签并附有说明书，并必须在显著位置注明“兽用”字样，以避免与人用药品混淆。凡在中国境内销售、使用的兽药其包装标签及所附说明书的文字必须以中文为主，提供兽药信息的标志及文字说明应当字迹清晰易辨，标示清楚醒目，不得有印字脱落或粘贴不牢等现象。

兽药标签和说明书必须经国务院兽医行政管理部门批准才能使用。兽药标签或者说明书必须载明：①兽药的通用名称。即兽药国家标准中收载的兽药名称。通用名称是药品国际非专利名称（INN）的简称，通用名称不能作为商标注册。标签和说明书不得只标注兽药的商品名。按照国务院兽医行政管理部门的有关规定，兽药的通用名称必须用中文显著标示。②兽药的成分及其含量。兽药标签和说明书上应标明兽药的成分和含量，以满足兽医和使用者的知情权。③兽药规格。便于兽医和使用者计算使用剂量。④兽药的生产企业。⑤兽药批准文号（进口兽药注册证号）。⑥产品批号，以便对出现问题的兽药溯源检查。⑦生产日期和有效期。兽药有效期是涉及兽药效能和使用安全的标志，必须按规定在兽药标签和说明书上予以标注。⑧适应症或功能主治、用法、用量、配伍禁忌、不良反应和注意事项等涉及兽药使用须知，保证用药安全有效的事项。特殊兽药的标签必须印有规定的警示标志。为了便于识别，保证用药安全，对麻醉药品、精神药品、剧毒药品、放射性药品、外用药品、非处方兽药，必须在包装及标签的醒目位置和说明书中注明，并印有符合规定的标志。

（四）兽药广告管理

《条例》规定，在全国重点媒体发布兽药广告的，须经国务院兽医行政管理部门审查批准，取得兽药广告审查批准文号。在地方媒体发布兽药广告的，应当经省、自治区、直辖市人民政府兽医行政管理部门审查批准，取得兽药广告审查批准文号。未取得兽药广告审查批准文号的，属于非法兽药广告，不得发布或刊登。

《条例》还规定，兽药广告的内容应当与兽药说明书的内容相一致。兽药的说明书包含有关兽药的安全性、有效性等基本科学信息。主要包括：兽药名称、性状、药理毒理、药物动力学、适应症、用法用量、不良反应、禁忌症、注意事项、有效期限、批准

文号、生产企业等方面的内容。兽药广告的内容是否真实，对正确地指导养殖者合理地使用兽药十分重要，直接关系到动物的生命安全和人体健康。因此，兽药广告的内容必须真实准确，对公众负责，不允许有欺骗或夸大的情况。夸大的广告宣传不但会误导经营者和养殖户，而且延误动物疾病的治疗。

三、兽用处方药与非处方药管理制度

为保障动物用药安全和人的食品安全，《条例》规定，“国家实行兽用处方药和非处方药分类管理制度”，从法律上正式确立了兽药的处方药管理制度。所谓兽用处方药，是指凭兽医师开写的处方方可购买和使用的兽药。兽用非处方药，是指由国务院兽医行政管理部门公布的，不需要凭兽医处方就可以自行购买并按照说明书使用的兽药。

处方药管理的一个最基本的原则就是兽药要凭兽医的处方方可购买和使用。因此，未经兽医开具处方，任何人不得销售、购买和使用处方兽药。通过兽医开具处方后购买和使用兽药，可以防止滥用兽药尤其是抗菌药，避免或减少动物产品中发生兽药残留等问题，达到保障动物用药规范，安全有效的目的。

兽用处方药和非处方药分类管理制度包括以下几个方面：① 对兽用处方药的标签或者说明书的印制提出特殊要求，规定兽用处方药的标签或者说明书还应当印有国务院兽医行政管理部门规定的警示内容；兽用非处方药的标签或者说明书还应当印有国务院兽医行政管理部门规定的非处方药标志。② 兽药经营企业销售兽用处方药的，应当遵守兽用处方药管理办法。③ 禁止未经兽医开具处方，销售、购买和使用国务院兽医行政管理部门规定实行处方药管理的兽药。④ 开具处方的兽医人员发现可能与兽药使用有关的严重不良反应，有义务立即向所在地人民政府兽医行政管理部门报告。

《条例》规定，“兽药经营企业，应当向购买者说明兽药的功能主治，用法用量和注意事项。销售兽用处方药的，应当遵守兽用处方药管理办法”。批发销售兽用处方药和兽用非处方药的企业，必须配备兽医师或药师以上药学技术人员，兽药生产企业不得以任何方式直接向动物饲养场（户）推荐、销售兽用处方药。兽用处方药必须凭兽医师或助理兽医师处方销售和购买，兽药批发及零售企业不得采用开架自选销售方式。

四、不良反应报告制度

不良反应是指兽药在按规定用法用量正常应用的过程中，产生的与用药目的无关或意外有害的反应。不良反应与兽药的应用有因果关系，一般撤销使用兽药后即会消失，有的则需要采取一定的处理措施才会消失。

《条例》规定，“国家实行兽药不良反应报告制度。兽药生产企业、经营企业、兽药使用单位和开具处方的兽医人员，发现可能与兽药使用有关的严重不良反应，应当立即向所在地人民政府兽医行政管理部门报告”。首次以法律的形式规定了不良反应的报告制度。有些兽药在申请注册或者进口注册时，由于科学技术发展的限制或者人们认识水平的限制，当时没有发现对环境或者人类有不良影响，在使用一段时间后，该兽药的不良反应才被发现，这时，就应当立即采取有效措施，防止这种不良反应的扩大或者造成更严重的后果。为了保证兽药的安全可靠，最终保障人体健康，在使用兽药过程中，

发现某种兽药有严重的不良反应，兽药生产企业、经营企业、兽药使用单位和开具处方的兽医，有义务向所在地兽医行政主管部门及时报告。

第二节 兽药残留危害与控制

一、兽药残留

兽药具有防治食品动物疾病，促进其生长，并提高饲料利用率等功效，已经在实践中得到证实。为满足人类对动物性食品需求量不断增长的要求，兽药的使用量不断增加，随着此类药物的广泛应用，其对于环境及公众健康构成的潜在危害已经成为严重的问题。

食品动物在使用兽药后，兽药的原形及其代谢物与兽药有关的杂质等有可能蓄积或残存在动物的细胞，组织或器官内，或进入泌乳动物的乳或产蛋家禽的蛋中，这就是残留，又称残留物或残毒。

残留一般包括兽药或化学物的原形，它们在动物体内的代谢物或降解产物。CCRVDF 认可的“兽药残留”是指动物产品的任何可食用部分所含兽药的母体化合物及其代谢物以及与兽药有关的杂质的残留。

二、兽药残留的来源

在食品动物体内或动物性食品中发现的违规残留，大都是由用药错误造成的，其原因主要有：① 不正确地应用药物，如用药剂量、给药途径、用药部位和用药动物的种类等不符合用药指示，这些因素有可能延长药物残留在体内的时间，从而需要增加休药的天数；② 在休药期结束前屠宰动物；③ 屠宰前用药掩饰临床症状，以逃避屠宰前检查；④ 以未经批准药物作为添加剂饲喂动物；⑤ 药物标签上的用法指示不当；⑥ 饲料粉碎设备受污染或将盛过抗菌药物的容器用于储藏饲料；⑦ 接触厩舍粪尿池中含有抗生素等药物的废水和排放的污水；⑧ 任意以抗生素药渣喂猪或其他食品动物等。

美国食品药物管理局（FDA）和美国兽医中心（CVM）的调查结果表明，引起违禁药物残留的常见原因为：① 不遵守休药期；② 使用未经批准的药物；③ 未作用药记录；④ 饲料加工或运送错误；⑤ 盛放它种药物的储存容器未充分清洗干净等。

三、残留兽药的分类

兽药残留的种类很多，残留毒理学意义较大的兽药按其用途分类主要包括：抗生素类、合成抗菌药物类、抗寄生虫类药、生长促进剂和杀虫剂等。抗生素和抗菌素统称为抗微生物药物，是最主要的兽药添加剂和兽药残留，约占药物添加剂的 60%。

四、兽药残留的危害

长期使用含有兽药残留的食品，会引起人体的多种急性、慢性中毒，诱导耐药菌株

产生,引起变态反应以及三致(致癌、致畸和致突变)作用。常用的兽药及危害有以下几种:

(一) 引起毒性反应

外源性物质毒效应与剂量和接触时间密切相关。动物组织中的抗微生物药物残留水平通常低于2mg/kg,每日消费1kg动物产品会摄入2mg药物,远低于人的治疗剂量,发生急性中毒的可能性极小,长期摄入可能产生慢性中毒或蓄积中毒。婴幼儿的药物代谢功能不完善,因此,比较敏感。氯霉素是一个特例,它能导致严重的再生障碍性贫血,并且其发生与剂量和频率无关。

很多畜禽和鱼饲料中含有亚治疗量的四环素类药物(金霉素和土霉素)。四环素类药物能够与骨中的钙结合,抑制骨骼和牙齿的发育。一些碱性和脂溶性药物的分布容积高,在体内容易发生蓄积中毒或慢性中毒,如果使用大环内酯类药物红霉素、泰乐菌素等易发生肝损害和听觉障碍。氨基糖苷类药物如链霉素、庆大霉素、卡那霉素主要损害耳前庭和耳蜗神经,导致晕眩和听力减退。磺胺类药物被广泛用于乳牛传染病的预防和治疗,而人们使用含有这类药物的牛奶和奶粉后会影响体内核酸的合成,危害人类的健康。

β -兴奋剂类(β -肾上腺素受体激动剂)能够加强心脏收缩、扩张骨骼肌血管和支气管平滑肌,兽医和医学上将其用于治疗休克和支气管痉挛。有些养殖者非法将其用作饲料添加剂,造成其在畜禽肌肉组织中残留,极大的影响畜禽产品安全,进而对人体产生毒副作用。这类药物在肝、肺组织中残留量较高,这些部位的药物浓度范围可达到100~500ng/g,人一次摄入残留量为100~200ng/g的组织后,可能出现不良反应或其他危险。动物也往往因进食过量药物而发生中毒,表现为肌肉震颤,剧烈腹痛,心跳和呼吸加快,最终死亡。在国内外已有多起因食用含 β -兴奋剂残留的动物可食组织发生人体中的报道。

(二) 诱导耐药菌株产生

虽然耐药性兽药在动物性食品中残留的浓度很低,但人类的病原菌长期接触这些低浓度的药物容易产生耐药性,因而其对人类疾病的治疗效果就会受到极大影响。另外,用作畜禽促生长剂的抗菌药物,低剂量使用时也易使某些细菌产生抗药性,并且细菌的耐药基因可以与人群中细菌、动物群中细菌、生态系统中细菌相互传递,由此可导致致病菌,如沙门氏菌、肠球菌和大肠杆菌等对其产生耐药性。一旦细菌的耐药性传递给人类,将会出现用抗生素无法控制人类细菌感染性疾病的情况。目前,有关耐药性传递,会给人类使用抗生素治疗疾病带来困难虽未完全定论,但近年来的研究证明,耐药基因可以互相传递。从应用阿普拉霉素多年猪场的仔猪粪便、周围环境、牛舍、牧场主的粪便中分离得到对阿普拉霉素耐药的大肠杆菌,这些耐药菌中对阿普拉霉素耐药的质粒都有一个相似的编码,且这些质粒可以互相传递。抗生素耐药性的危害十分严重,它不仅使抗生素疗效减弱,甚至使抗生素失去疗效。由于抗生素疗效减弱,从而需要加大防治剂量,这同时又增加了残留量,形成一种恶性循环,进而导致严重的流行病和公共卫生

问题，并且降低药物的市场寿命。

（三）引起变态反应及“三致”作用

经常使用含有抗生素的乳、乳制品或肉类，会使原来对抗生素不敏感的人受到反复刺激而致敏，出现荨麻疹或造成过敏性休克。此外，还可能致人畸形或诱发癌症，长期使用还可能影响免疫系统，降低人体抵抗力。近年来，使用性激素类物质给畜禽养殖者带来了直接和可观的经济效益，然而含有激素残留的食品一经食用后危害很大。生长激素己烯雌酚和己烷雌酚会扰乱激素平衡，导致妇女的更年期混乱，女童性早熟，男性女性化，生育能力降低，诱发女性乳腺癌、卵巢癌等疾病。中国农业部规定禁止所有激素（甲基睾丸酮等）及有激素类作用（如类固醇）的物质作为动物促生长剂。

青霉素抗菌谱广、见效快。近年来，青霉素及半合成青霉素在兽医临床应用越来越广，用量也逐渐增加，其导致的各类变态反应越来越多。虽然青霉素引起某些变态反应的机理还不清楚，但经常食用这样的肉类必然危害人们的健康。

（四）酶系统的干扰作用

化学物质通过直接或间接作用方式干扰酶系统，酶活性的影响是化学毒物作用的普遍结果，化学毒物通过各种机制可损害酶蛋白导致酶活性的改变。目前，虽然不能确定诱导或抑制酶活性对人类健康的最终影响，但是，不能排除酶活性受到影响对人体可能产生危害。

与药物生物转化密切相关的酶系统主要是 P-450 混合功能氧化酶系，而一些脂溶性的，半衰期较长的药物，可以与药物酶系统结合，从而诱导或抑制酶的活性。

新生小鼠接触激素类药物，可以改变酶的活性，从而影响以后对药物的生物转化，对致癌物的敏感性进而发生改变。

由于生物体自身具有解毒作用和一些其他机制，在一定条件下，人体对环境具有巨大的适应潜力。但是，在某些生理阶段，例如，胚胎、新生儿、老年人和有肝肾功能异常的病人，机体的适应机能可能不足。这样，即使对健康人体安全的残留水平，对上述特殊群体也可能产生严重的毒性作用。

酶的诱导作用意味着增加对外来物质的生物转化能力，改变外来化合物产生的生物效应。苯巴比妥、多环芳烃和甾体类等化学毒物可使细胞色素 P-450 混合功能氧化酶活性大大增加，葡萄糖醛酸转移酶活性增高，明显加速对外来化合物的代谢作用。许多脏器和组织受到外来化合物损伤时，常见到血清中酶活性增高。同时，给予两种以上药物时，如果其中有一种药物具有诱导酶活性作用，可能增加药物的相互作用。如导致外源化合物产生的亲电子活性代谢物增加，可启动一系列的细胞毒性或基因毒性作用。经生物转化后毒性降低或消失的化学毒物，在诱导物参与下，其解毒过程将显著加快，如苯巴比妥能减少黄曲霉毒素的致癌作用；酶抑制剂或称自杀性酶抑制剂与酶发生不可逆的反应后使酶失活，抑制剂清除后也不能使酶的活性得到恢复。在此种情况下，酶抑制作用于酶的过程中本身不可避免地遭到破坏，故称自杀性抑制剂；由于抑制酶作用随着时间的延长而增强，所以，也称进行性抑制剂。这种现象可诱导药物的副作用和药物相互

作用。药物代谢相关的微粒体酶系统的破坏可导致药物的清除率下降,从而提高药物或其他代谢物的血浆浓度。氧化物对细胞色素 aa₃ 的抑制,通过阻断细胞呼吸链而导致细胞死亡。而氯霉素可抑制酶活性,从而其他药物解毒能力降低,引起机体中毒。例如,服用降血糖药物甲苯磺丁脲,同时服用氯霉素,由于氯霉素的酶抑制作用,可引起病人血糖过度降低,引发低血糖危险;氯霉素还可增加苯巴比妥的药效维持时间,药物代谢酶抑制剂还可破坏类固醇的代谢。

许多具有诱导酶活性的药物往往具有基因毒性,研究表明,诱导酶活性与基因毒性两者之间的关系尤为密切。诱导酶活性可起始和促进癌症的发生。常见的具有酶诱导活性的药物有苯巴比妥、灰黄霉素、保泰松和卤化麻醉剂。试验证明,苯巴比妥和灰黄霉素使新生小鼠肝肿瘤发生率升高。使用木炭烧烤食品的过程中,类固醇可转化为多环芳;多环芳烃类化合物具有诱导 P-450 酶系活性的作用,也具有潜在致癌作用。

药物代谢酶活性的改变,意味着对药物代谢能力的改变,选择合适的药物,通过药物代谢动力学试验可检测药物代谢酶活性的改变。

(五) 环境危害

不论以何种方式给药,大多数药物及其代谢产物都随着动物的排泄物(粪和尿)进入外界环境,而这些药物大多仍保留药理活性,通过对环境中生物的潜在毒性和环境生态系统的影响,最终又间接地影响人类的健康和安全。所以,近年来,兽药的环境和生态毒理成为国际研究的热点,环境生态领域出现了所谓医用化学品的一类环境污染物,兽药残留成为其主要贡献来源。

环境微生物的种类多,数量大。畜禽排泄物中抗菌药物浓度较低,环境对药物又具有稀释作用,抗菌药物对环境微生物生态的影响应该较小。但是,细菌经常能从其周围环境中的其他细菌中获取耐药基因,通常情况下,细菌可以通过转化、接合和转导等机制,从其他细菌中提取和交换耐药基因,获得对抗菌药物的抵御能力。这样,人体中细菌、动物中细菌和生态系统中细菌的耐药基因之间可以互相传递。例如,有报道从应用安普霉素多年的猪场的仔猪粪便、周围环境、牛舍、牧场主的粪便中分离到对安普霉素耐药的大肠杆菌,这些耐药菌株中都含有一个相似的大约为 62kb 的编码对安普霉素耐药的质粒,表明这些耐药质粒可以互相传递。

近 20 年来,兽药和饲料药物添加剂的种类愈来愈多,如抗生素、抗寄生虫药物、抗霉剂、抗氧化剂等,从动物体内排出的这些兽药超过环境的自净能力时,就会对环境生态造成明显的影响。动物粪便排出的抗生素及其代谢产物在堆肥过程就可能抑制粪便中的某些分解粪便的微生物以及某些昆虫的生长。如阿维菌素、伊维菌素和米倍儿霉素(Milkmeycin)在环境中容易滞留,对局部环境生物产生影响。动物粪便中阿维菌素、伊维菌素能保持 8 周的活性,对草原中的多种昆虫及堆肥周围的多种昆虫具有抑制或杀灭作用。给牛皮下注射伊维菌素后,所排粪便中的残留药物对粪虫(甲壳虫)幼虫的影响较成虫大,幼虫发育受阻,可使成虫繁殖能力下降,对金龟子的影响可达排泄后 10d 左右,从而使粪便降解速度远远降低,可能影响牧场的生态平衡。水生无脊椎动物对伊维菌素十分敏感,甲壳纲淡水蚤对伊维菌素非常敏感,48h 的 LC_{50} 为 $0.025\mu\text{g/L}$ 。具有

“三致”作用的药物残留排入水中，同样可能对水生生物如鱼类产生“三致”作用。目前，饲料中添加铜、砷制剂用以促进动物生长，而砷、铜等通过畜禽排泄物或污水排放或施肥至饲养场周边的土壤或水体中，长期的铜污染对幼鱼的生长及繁殖具有毒害作用；还可抑制月形藻、蛋白核小球藻和斜生栅藻等的生长，长期给稻田施用含铜的粪水，可使水稻生长代谢失调，发育迟缓，减产。有些药物可通过食物链进行生物富集，进而影响生态平衡。

进入环境的兽药残留，在对环境产生多方面影响的同时，也受环境的光、温湿度和水流等其他因素的作用，在土壤、水流中迁移、降解或在植物、动物体内富集。有资料表明，链霉素、土霉素可以在环境中蓄积，并可被植物的根吸收，在植物中保留很长时间的抗菌活性；环境中的阿维菌素与土壤或粪便紧密结合，难以迁移；在土壤中，阿维菌素类药物比较稳定，土壤/粪便混合物中伊维菌素的降解半衰期为7~14d，土壤中阿维菌素降解半衰期为2~8周。

研究药物（尤其是那些应用广泛、化学性质稳定、毒性较大的兽药）在环境中的转归以及对陆地动植物、微生物和水生生物的影响，对于研发新型药物，要合理用药，合理排放与处理养殖废弃残留物，保护和利用环境，建设可持续的人与自然和谐发展的社会，具有重要意义。

五、兽药残留的控制

由于兽药残留的各种危害，控制食品中的兽药残留已成为兽药研究开发和畜牧生产的重要内容。对食品中的兽药残留实施监控是一项复杂的系统工程，包括从药物及剂型的研制、注册登记、销售、使用、食品和环境监测等诸多环节，从理论和技术角度，建立最高残留限量和分析方法是最基本的两个方面。前者是监控的依据，后者是监控的手段，两者共同构成了兽药残留监控的基础。

（一）最高残留限量

最高残留限量指允许药物或其他化学物质在食品中残留的最高量，也称允许残留量。MRL属于国家公布的强制性标准，决定了公众消费的安全性和生产用药的停药期，其重要性是显而易见的。

兽药的安全性、适用范围和分析方法是建立MRL的基础，其中，安全性是决定因素。MRL的建立步骤包括：确定残留组份、测定无作用剂量、危害性评估（安全系数）；确定日允许摄入量和暴露评估。如果一种药物在组织中有多种存在形式，如原形药物和代谢产物，则制定MRL是需要考虑监控总残留量。需要制定MRL的动物组织主要是各种可食组织，包括肌肉、脂肪、牛奶、禽蛋、肝、肾、皮肤等。

（1）总残留、标示残留与靶组织

如果用药后体内存在多个残留组份，则需要监控其总残留物。总残留物应包括可被提取的原形药物及任何具有毒理学意义的代谢产物。对总残留物中比例较高的代谢产物（如5%~10%以上），通常需要专门研究其药理和毒理学性质，可能发现具有新的药效或毒性的物质。根据药物的安全性，代谢物残留可以列入总残留进行监控，或不列入残