

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20240930004

引用格式: 杨光昕, 张骏宇, 夏薇, 等. 垂钓饵料中地西洋在鲫鱼体内代谢及组织分布研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(1): 119–126.

YANG GX, ZHANG JY, XIA W, *et al.* Study on the metabolism and tissue distribution of diazepam in *Carassius auratus* from angling bait [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2025, 16(1): 119–126. (in Chinese with English abstract).

垂钓饵料中地西洋在鲫鱼体内代谢及组织分布研究

杨光昕, 张骏宇, 夏薇, 汪珑珑, 沈晓盛, 樊成奇, 田晓清, 孔聪*

(中国水产科学研究院东海水产研究所, 上海 200090)

摘要: **目的** 研究鲫鱼摄食含地西洋(diazepam, DZP)的阳性饵料后, DZP在其体内的组织分布及代谢规律。**方法** 选择鲫鱼作为研究对象, 使用含DZP的阳性饵料进行灌胃给药, 并在给药后1 h至456 h内, 定时对鱼鳞、鱼皮、肌肉、血浆、鳃、肠、肝脏、胆、性腺及脑等组织进行取样。采用高效液相色谱-串联高分辨质谱技术, 检测各组织中DZP及其代谢物去甲地西洋(nordazepam, NZP)、替马西洋(temazepam, TZP)、奥沙西洋(oxazepam, OZP)的残留量, 并分析其在组织中的分布特征和代谢规律。**结果** 摄食含DZP的阳性饵料后, DZP在鲫鱼体内迅速达到较高的残留量, 并在456 h后仍维持在高水平, 主要集中在性腺、肝脏和胆中, 尤其在性腺中残留量显著, 其主要代谢物为NZP和TZP。**结论** DZP在鲫鱼体内主要以原型物形态存在, 并且容易在性腺中富集。DZP及其主要代谢物在鲫鱼体内的代谢周期较长, 消费者食用使用含DZP饵料捕获的水产品可能存在食品安全问题和健康风险。

关键词: 地西洋; 鲫鱼; 饵料; 代谢

Study on the metabolism and tissue distribution of diazepam in *Carassius auratus* from angling bait

YANG Guang-Xin, ZHANG Jun-Yu, XIA Wei, WANG Long-Long, SHEN Xiao-Sheng, FAN Cheng-Qi, TIAN Xiao-Qing, KONG Cong*

(East China Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Shanghai 200090, China)

ABSTRACT: Objective To study the tissue distribution and metabolic regulation of diazepam (DZP) in *Carassius auratus* after feeding with positive bait containing DZP. **Methods** *Carassius auratus* was selected as the study object and exposed to DZP-enriched bait through gavage, and tissue samples including scales, skin, muscle, plasma, gills, intestines, liver, gallbladder, gonads, and brain were collected at specific intervals ranging from 1 h to 456 h

收稿日期: 2024-09-30

基金项目: 上海市法医学重点实验室, 司法部司法鉴定重点实验室(司法鉴定科学研究院)开放基金资助课题项目(KF202306); 农业行业标准修制订项目(SCB-20021, SCB-20025)

第一作者: 杨光昕(1984—), 男, 博士, 助理研究员, 主要研究方向为水产品质量安全、产物资源综合利用。E-mail: yanggx@ecsf.ac.cn

*通信作者: 孔聪(1986—), 男, 副研究员, 主要研究方向为水产品质量安全、产物资源综合利用。E-mail: kongc@ecsf.ac.cn

post-exposure. High performance liquid chromatography coupled with tandem high-resolution mass spectrometry was employed to detect DZP and its metabolites—nordazepam (NZP), temazepam (TZP), and oxazepam (OZP)—in these tissues, analyze their distribution and metabolic patterns. **Results** Following exposure to DZP-enriched bait, DZP rapidly accumulated in *Carassius auratus* tissues, with substantial residues persisting for up to 456 h. The highest concentrations were primarily found in the gonads, liver and gallbladder, with the gonads consistently showing elevated levels. NZP and TZP emerged as the primary metabolites. **Conclusion** DZP predominantly exists in its prototype form in *Carassius auratus* and tends to accumulate in the gonads. The prolonged metabolic cycle of DZP and its metabolites in *Carassius auratus* indicates potential food safety and health risks for consumers of aquatic products caught with DZP-containing bait.

KEY WORDS: diazepam; *Carassius auratus*; bait; metabolism

0 引言

地西洋(diazepam, DZP)是一种苯二氮卓类镇定剂,自 20 世纪 60 年代起广泛应用于人类和兽医临床中,主要用于抗焦虑和镇静^[1-2]。它也是目前应用最多的助眠类药物之一^[3]。然而,长期暴露于 DZP 会增加肝脏负担,可能导致嗜睡、头痛和幻听等副作用^[1,4],并可能在新生儿中引起长期认知障碍^[5]。2017 年,世界卫生组织国际癌症研究机构将 DZP 列为 3 类致癌物^[6]。由于 DZP 使用量大且难以降解,它可能长期广泛存在于环境中^[7-9]。DZP 及其主要代谢物具有较高的药理活性^[10],可能对生态环境构成潜在威胁。此外,DZP 在生物体内具有富集作用,可以通过食物链传递,进而影响人体健康^[11-14]。

DZP 在我国属于第二类精神药物,在动物源性食品中不得检出,目前也未被批准作为水产养殖兽药。然而,近年来养殖水产品中 DZP 检出事件在全国各地时有发生,在《农业农村部关于监督抽查发现的 17 批次问题农产品(不含豇豆)情况的通告》中有 7 批次不合格水产品,其中有 6 批次样品检出 DZP,涉及大口黑鲈(*Micropterus salmoides*)、乌鳢(*Channa argus*)、鲤(*Cyprinus carpio*)、鳊(*Parabramis pekinensis*)等品种,问题样品分布在辽宁、江苏、浙江、山东、贵州等地^[15]。重庆市农业农村委员会关于 2023 年监督抽查发现的 48 批次问题农产品(不含豇豆)情况的通告中有 19 批次问题农产品属于水产品,均为 DZP 检出^[16]。这些报道表明由 DZP 残留导致的水产品质量安全问题较为突出,并引起了社会和学者的强烈关注,由此开发了一系列 DZP 残留量检测方法^[17-20],也有学者通过模拟养殖环境药浴暴露,发现 DZP 在水产品中代谢周期较长,需要经过较长的休药期来保证水产品质量安全^[21]。

水产品中 DZP 残留的污染来源可能是环境污染^[22]、养殖或运输过程^[23]中违规用药以及休闲垂钓使用 DZP 污染的垂钓饵料^[18,24],其中垂钓饵料引起的水产品 DZP 残留问题较为突出。前期的研究发现,DZP 呈阳性的养殖水产品大多来自兼具休闲垂钓功能的养殖场^[25],且休闲垂钓饵

料中 DZP 检出率较高^[24]。通过休闲垂钓所得水产品多以食用为主,或经过交易进入消费市场,而摄食了受污染饵料的水产品体内可能残留较高浓度的 DZP,由此引发食品质量和消费者健康问题。因此有必要研究水产品摄食受污染饵料后,DZP 在水产品体内的组织分布和消除代谢规律,评估其对消费者的健康影响。

本研究以休闲垂钓场中常见水产品鲫鱼为研究对象,用 DZP 阳性饵料进行灌胃给药,分析不同时间点 DZP 及其主要代谢物去甲地西洋(nordazepam, NZP)、替马西洋(temazepam, TZP)、奥沙西洋(oxazepam, OZP)在鲫鱼鱼鳞、鱼皮、肌肉、血浆、鳃、肠、肝脏、胆、性腺、脑等组织的分布特征和代谢规律,为保障水产品的食用安全和消费者健康风险评估提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 试剂与材料

甲醇、乙腈、甲酸、乙酸铵(质谱纯)、十八烷基硅烷(C₁₈)分散固相萃取材料(40~60 μm, 60 Å)(上海安谱实验科技股份有限公司);乙酸乙酯(色谱纯,美国 Baker 公司);DZP、DZP-D₅、OZP、NZP、TZP 标准溶液(均为 100 μg/mL,天津阿尔塔科技有限公司);N-丙基乙二胺(N-propyl ethylenediamine, PSA) (40~63 μm, 60 Å, 天津博纳艾杰尔科技有限公司);氯化钠(NaCl)(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)滤膜(0.22 μm, 天津市津腾实验设备有限公司);实验室用水为 Milli Q 超纯水(电阻率 18.2 mΩ)。

DZP 阳性饵料由实验室前期采样筛查得到,DZP 含量为 75 mg/kg。使用的健康鲫鱼(体重 300 g±10 g, 体长 13~15 cm)购自上海市江阳水产批发市场,通过随机抽样确认鲫鱼体内不含 DZP 及其代谢物。实验前,鲫鱼被暂养在实验室养殖水箱中,水温控制在(20±1) °C,并持续曝气。

1.2 仪器设备

Ultimate 3000 超高效液相色谱-Q-Exactive 静电场轨

道离子阱质谱联用仪(美国赛默飞世尔科技公司); MS1 涡旋混匀器(德国 IKA 公司); CF16RXII 高速冷冻离心机(日本 Hitachi 公司); N-EVAP 氮吹仪(美国 Organomation 公司); BT 423S 电子天平(精度 0.00001 g, 德国 Sartorius 公司); RRHD Eclipse Plus 95Å C₁₈ (3.0 mm×150 mm, 1.8 μm, 美国安捷伦公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 给药方式及样品采集

实验将健康鲫鱼随机分为两组: 对照组和实验组, 每组鱼分别饲养在容量为 500 L 的养殖水箱中。实验组鲫鱼通过灌胃方式给予 DZP 阳性饵料, 每尾鱼的剂量为 0.8 g, 其中含有 60 μg 的 DZP。给药后, 在 1、4、8、12、24、48、96、168、264、360、456 h 分别随机选取 3 尾鱼。从每尾鱼的尾静脉采集 1.5~2.0 mL 的血浆样本。随后进行解剖, 分别取出鱼鳞、鱼皮、肌肉、鳃、肠、肝脏、胆、性腺和脑等组织样本。所有采集的样本均在 -40 °C 下冷冻保存, 以备后续分析。

1.3.2 样品前处理

根据参考文献[20]中的方法, 对鱼鳞、鱼皮、肌肉、鳃、肠、肝脏、胆、性腺和脑等组织以及血浆中的 DZP 及其代谢物 OZP、TZP、NZP 进行提取和净化。首先, 准确称取 2 g 组织样品(血浆取 1 mL)放入 50 mL 具塞离心管中, 加入 50 μL DZP-D₅ 内标溶液(质量浓度为 100 ng/mL)和 5 mL 乙酸乙酯。之后进行涡旋振荡混合 10 min, 室温静置。接着加入 1 g NaCl, 再次涡旋振荡 1 min, 然后在 4 °C 和 4000 r/min 的条件下离心 10 min。将上清液转移到新的 50 mL 离心管中, 并重复上述提取过程一次, 将两次提取的上清液合并。准确移取 5 mL 上清液至 10 mL 玻璃管中, 在 40 °C 下温和的氮气气流中吹干, 随后加入 1 mL 80% 乙腈-水溶液, 充分涡旋复溶。然后, 分别向复溶液中加入 50 mg 的 C₁₈ 和 50 mg 的 PSA, 涡旋混合 10 min 后静置。取上清液, 过 0.22 μm PTFE 滤膜, 样品即可用于后续分析。

1.3.3 色谱-质谱方法

(1) 色谱条件

色谱柱: RRHD Eclipse Plus 95Å C₁₈ (3.0 mm×150 mm, 1.8 μm); 流动相 A 为水(5 mmol/L 乙酸铵和 0.2% 甲酸), B 为乙腈; 梯度洗脱程序: 0~1.5 min, 1% B; 1.5~4.0 min, 1%~90% B; 4.0~6.0 min, 90%~95% B; 6.0~8.5 min, 95%~99% B; 8.5~8.6 min, 99%~1% B; 8.6~10 min, 1% B。柱温: 35 °C; 进样体积: 10 μL; 流速: 0.5 mL/min。

(2) 质谱条件

电喷雾离子源(electrospray ionization, ESI), 喷雾电压 4000 V; 鞘气 15 L/min, 辅气 5 L/min, 辅气温度 300 °C; 离子传输管温度 350 °C。采用平行反应监测(parallel reaction monitoring, PRM)正离子模式采集质谱数据, DZP、DZP-D₅、OZP、TZP、NZP 的定性离子对、定量离子对和

碰撞能量见表 1。

表 1 DZP 及其代谢物的质谱参数
Table 1 Mass spectrometry parameters of DZP and its metabolites

化合物	母离子(<i>m/z</i>)	子离子(<i>m/z</i>)	碰撞能量/eV
DZP	285.07892	154.04192	35
		193.08881*	40
OZP	287.05818	241.05258	30
		104.04995*	42
TZP	301.07383	255.06822	28
		283.0632*	32
NZP	271.06327	140.02623	40
		165.02155*	35
DZP-D ₅	290.1103	198.11868	38

注: *为定量离子。

1.3.4 标准工作曲线

为构建定量分析标准曲线, 使用 80% 乙腈-水溶液配制目标化合物的混合标准工作液。具体质量浓度设定为 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、20.0、50.0、100.0 和 200.0 ng/mL, 同时每个标准溶液中的内标 DZP-D₅ 质量浓度固定为 5 ng/mL。在液相色谱-质谱仪上对这些标准工作液进行检测, 并将外标与内标的特征峰面积比值作为纵坐标, 标准物质的浓度作为横坐标, 构建标准曲线。

1.4 数据处理

采用 Xcalibur 4.1 软件和 Excel 2016 软件对 DZP 及其代谢物进行定量分析。利用 Origin 2018 绘制 DZP 及其代谢物的浓度-时间曲线以及残留物分布图。实验中的结果为 3 次重复实验的平均值。采用 SPSS Statistics 26 进行显著性分析。

2 结果与分析

2.1 方法学性能考察

本研究采用内标法对 DZP 及其代谢物 OZP、TZP、NZP 进行定量分析。通过将内标和外标的峰面积比作为纵坐标(*Y*), 目标化合物的质量浓度作为横坐标(*X*, ng/mL), 构建了标准曲线。结果显示, 在 0.1~200.0 ng/mL 的质量浓度范围内, DZP 及其代谢物 OZP、TZP、NZP 的标准曲线线性方程分别为: DZP: $Y=0.029309+0.274873X$, OZP: $Y=-0.00306887+0.0115645X$, NZP: $Y=0.0202551+0.116911X$ 和 TZP: $Y=-0.000235352+0.0515858X$, 相关系数(*r*²)均不小于 0.999。4 种化合物在鲫鱼各种组织中的检出限均为 0.1 μg/kg。DZP 的回收率为 85.7%~108.0%, OZP 的回收率为 87.2%~104.0%, TZP 的回收率为 85.3%~102.0%, 而 NZP 的回收率为 86.3%~104.0%。所有化合物的相对标准偏差均在 15% 以下。结果表明, 本研究所采用的分析方法精确度和准确度均表现良好, 可用于复杂生物样本中的 DZP 及其代谢物的定量分析。

2.2 DZP 在鲫鱼各组织中的残留及消除规律

本研究对经过阳性饵料灌胃暴露的鲫鱼各组织样品中的 DZP 残留量进行测定。如图 1 所示, DZP 在鲫鱼体内的残留量迅速增加, 在 1 h 后各主要组织中已达到较高浓度水平, 并随着时间的推移呈现不同的代谢趋势, 且由于肝肠循环、多位吸收等因素的影响, DZP 在鲫鱼组织中的含量呈现双峰或多峰的波动现象^[26-27]。其中鱼鳞、血液、肌肉、鳃、鱼皮中 DZP 的残留量在 1 h 达到最高值, 分别为 36.606、45.033、85.878、87.125 和 118.977 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。随后, 这些组织中的 DZP 残留量开始逐渐下降, 并在 168 h 后趋于稳定。相反, 性腺、脑、肠、肝脏和胆等组织的 DZP 残留量则呈现出先升后降的趋势。特别是肠和肝脏的 DZP 残留量, 在 12 h 后达到峰值, 分别为 236.754 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 112.162 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 此后至 48 h 迅速下降, 随后肠中的 DZP 下降速度放缓, 而肝脏中的 DZP 含量则趋于稳定。胆中的 DZP 残留量在 12 h 达到 180.775 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的峰值, 然后快速下降, 但在 264 h 再次达到 190.857 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的另一个峰值, 随后缓慢下降, 表现出明显的双峰现象。在脑组织中, DZP 残留量在 1 h 内迅速达到高点, 24 h 内略有下降, 但之后逐渐上升, 并在 168 h 达到 140.983 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的峰值。性腺中的 DZP 残留量则表现出持续上升的趋势, 至 360 h 达到 263.415 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的最高值, 且在 456 h 仍维持在较高水平。

如图 2 所示, 经过 456 h 的代谢, DZP 在鲫鱼各组织中的残留量由低至高依次为: 鳞(9.624 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、肌肉(13.613 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、血液(20.178 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、鳃(21.688 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、肠(31.496 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、鱼皮(38.46 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、脑(43.491 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、肝脏(64.304 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、胆(153.133 $\mu\text{g}/\text{kg}$)和性腺(225.678 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。与暴露最大残留量相比, 所有组织中的 DZP 含量均显著下降($P < 0.05$)。特别地, 肠中的 DZP 残留量降低程度最大。这可能是因为灌胃暴露后, DZP 被消化系统迅速吸收并通过血液循环输送至各组织, 导致早期即出现高浓度残留。肌肉、鱼鳞、鳃、血液和皮肤在暴露 1 h 后达到最大残留量, 而到了 456 h, 这些组织中的 DZP 残留量相比峰值有较高的消除率。在脑组织中, 虽然 DZP 含量下降较多, 但在该组织中有一个短暂的富集过程(24~168 h), 这一现象和文献[21]中的结果一致, 而脑组织中高浓度 DZP 的存在可能会对神经系统产生一定的影响。在肝脏、胆和性腺中, DZP 的代谢程度较低, 在 456 h 仍有较高的残留量, 尤其是在性腺中, DZP 含量随着时间的增加而持续升高, 残留量远高于鲫鱼其他组织($P < 0.05$), 这表明 DZP 在肝脏、胆和性腺中容易富集, 且性腺可能是 DZP 在鲫鱼体内的靶器官, 对鲫鱼具有潜在的生殖和发育功能影响。随着代谢时间的增加, 虽然 DZP 在鲫鱼各组织中的含量有不同程度的减少, 但各组织中最终残留量依然较高, 表明其在鲫鱼体内代谢较慢, 代谢周期较长。

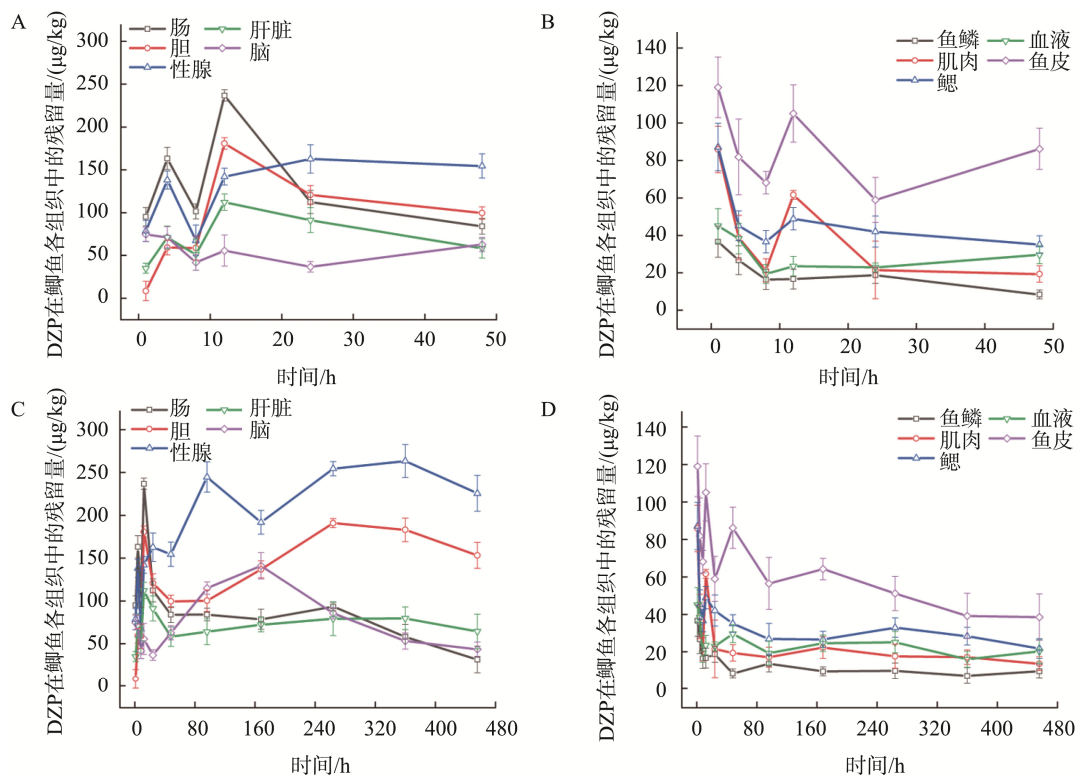
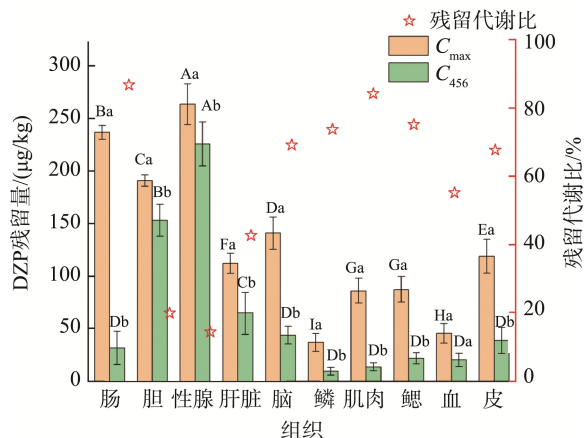


图 1 DZP 在鲫鱼各组织中的残留代谢消除曲线

Fig.1 Elimination curves of DZP residues in various tissues of *Carassius auratus*



注: C_{max} : DZP 在各组织中的最大残留量; C_{456} : 456 h 后 DZP 在各组织中的残留量。不同组织的 C_{max} 和 C_{456} 柱状图上不同大写字母表示显著差异 ($P < 0.05$)。相同组织的 C_{max} 和 C_{456} 柱状图上不同小写字母表示显著差异 ($P < 0.05$)。残留代谢比 $\% = (1 - C_{456}/C_{max}) \times 100\%$ 。

图 2 DZP 在鲫鱼各组织中的最大残留量及残留代谢比

Fig.2 Maximum residues and residues elimination ratio of DZP in various tissues of *Carassius auratus*

2.3 DZP 代谢物在鲫鱼各组织中的残留及消除规律

DZP 在人体内主要通过细胞色素 P450 CYP2C19 和 CYP3A 酶的作用去甲基生成其代谢物 NZP, 并在 CYP3A 酶的介导下生成羟基化产物 TZP。NZP 和 TZP 进一步代谢生成 OZP, 最终以葡萄糖醛酸结合物的形式通过尿液排出^[28-29]。这些代谢物保持与 DZP 相似的药理活性^[30-31]。因此, 本研究

考察 DZP 在鲫鱼各组织中代谢规律的同时, 也考察了其代谢物 NZP、TMZ 和 OZP 在鲫鱼各组织中的残留及消除规律。

鲫鱼经 DZP 阳性饵料灌胃暴露后, DZP 在各组织中的代谢物为 NZP 和 TZP, 而 OZP 在整个代谢实验中未检出, 且 NZP 和 TZP 的残留量较低, ALVAREZ-MORA 等^[32]在 DZP 暴露的鳊鱼中也仅筛查出了 NZP, 这表明 DZP 在鲫鱼体内主要以原型物的形式存在, 仅有少部分 DZP 代谢为去甲基代谢产物 NZP 和羟基化产物 TZP。

如图 3 所示, NZP 在暴露 1 h 后在肝脏中检出, 4 h 后在胆中检出。8 h 后, 在除鱼鳞外的所有组织中均可检出 NZP, 并随着时间增长, NZP 在各组织中的残留量逐渐上升, 显示出明显的双峰或多峰现象。在 168 h 时, 肝脏、性腺、胆、脑、肠、鱼皮、鳃和血液中 NZP 残留量达到峰值, 之后逐渐下降, 并在 360 h 后再次上升。而肌肉和鱼鳞的 NZP 残留量则持续上升, 至 456 h 达到峰值。肝脏中 NZP 的峰值最高 (13.022 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 明显高于其他组织 ($P < 0.05$), 且经过 456 h 的代谢, 肝脏中 NZP 残留量最大 (6.117 $\mu\text{g}/\text{kg}$), NZP 在其他组织中的残留量由大到小依次为脑、性腺、肠、鱼皮、血液、肌肉、鳃和鱼鳞。这些结果表明, 肝脏是 DZP 在鲫鱼体内发生去甲基代谢反应的主要器官, 其代谢产物 NZP 在鲫鱼各组织中长期存在, 代谢周期较长^[33], 具有一定的富集作用。

如图 4 所示, 在代谢初期, 肠中的 TZP 残留量迅速增加, 于 12 h 达到峰值, 明显高于其他组织, 但之后迅速下

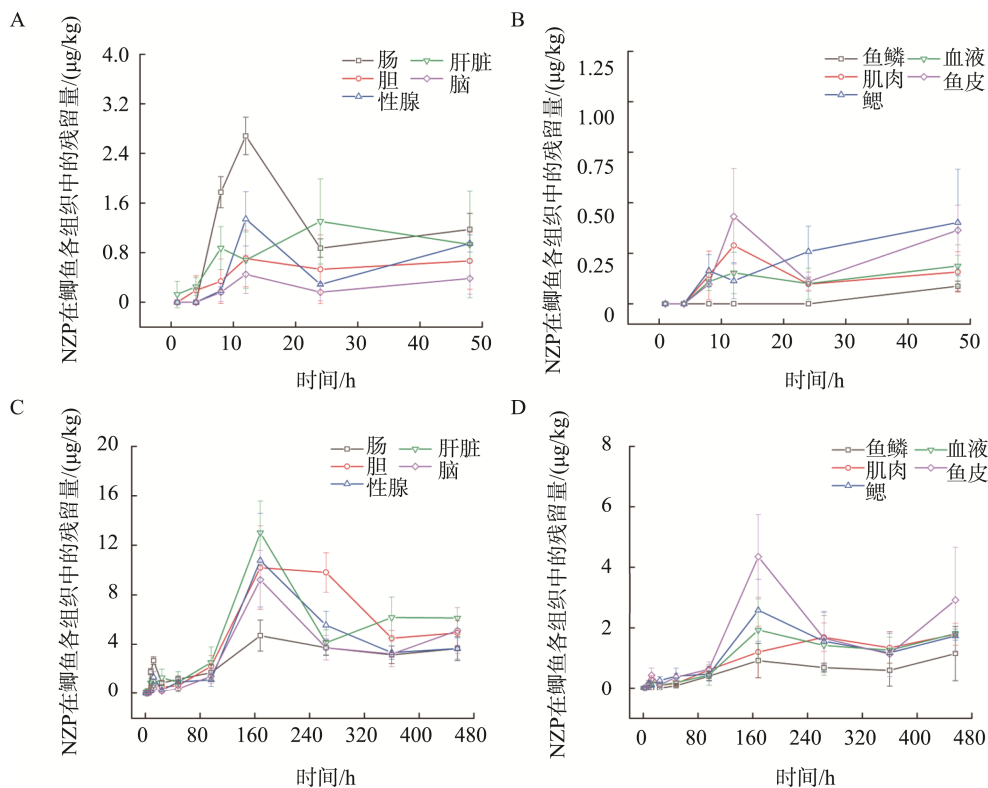


图 3 NZP 在鲫鱼各组织中的残留消除曲线

Fig.3 Elimination curves of NZP residues in various tissues of *Carassius auratus*

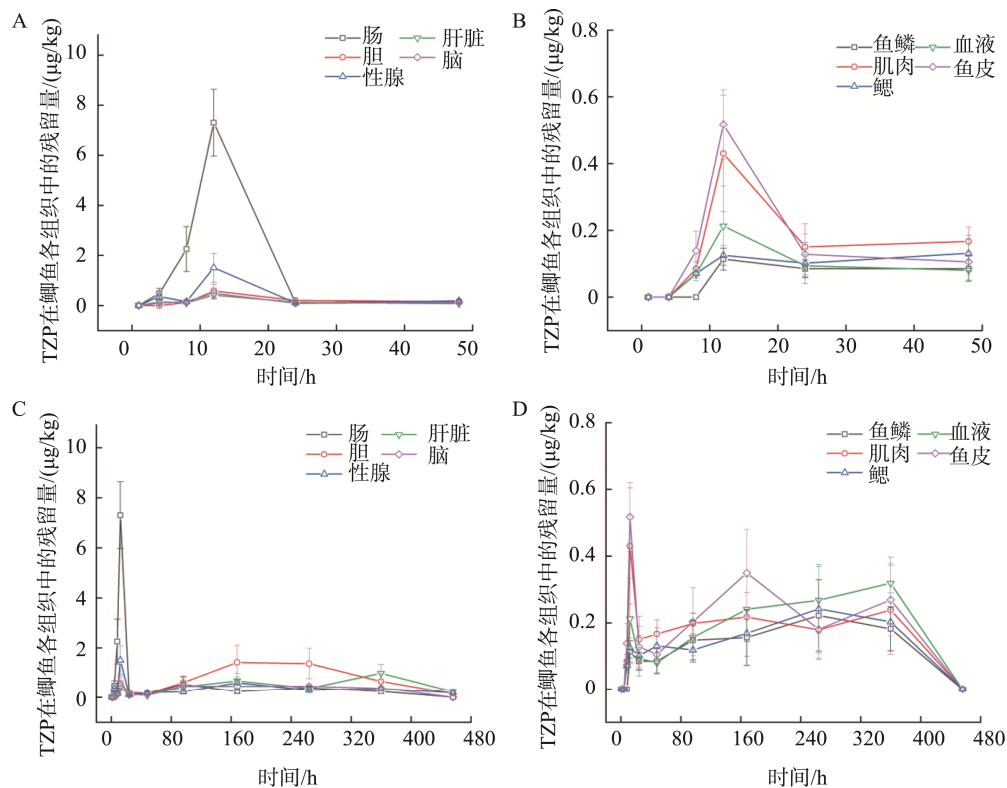


图 4 TZP 在鲫鱼各组织中的残留消除曲线

Fig.4 Elimination curves of TZP residues in various tissues of *Carassius auratus*

降。相比之下,其他组织中的 TZP 残留量虽然也呈现出快速上升后下降的趋势,但峰值普遍较低。12 h 后,仅性腺的 TZP 含量超过 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$,而其他组织的含量均低于 $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。TZP 在肠组织中的含量变化趋势与 DZP 在肠道中的变化类似,在 12 h 时 DZP 含量也远高于其他组织,随着 DZP 含量的下降, TZP 的含量也快速下降,并且远低于峰值。这可能是因为 CYP3A 酶是肠道中最丰富的酶, DZP 在体内的羟基化代谢反应主要发生在肠道中,羟基化产物 TZP 被肠道吸收后扩散到其他组织中。在其他组织中, TZP 的残留量随着代谢时间的增加呈现多峰或双峰现象,但相较于 DZP 和 NZP, TZP 在鲫鱼组织中的含量整体处于较低水平,经过 456 h 的代谢, TZP 仅在肝脏、胆和性腺中有检出,这也说明鲫鱼体内, DZP 的羟基化代谢反应相对有限, TZP 并非 DZP 的主要代谢产物。

2.4 阳性饵料对消费者的健康影响

高浓度的 DZP 对鱼类可能具有一定的诱食作用,因此不良商家为提高经济效益非法添加 DZP 致使饵料中 DZP 含量极高。鱼类摄食这些饵料后, DZP 会在体内快速吸收和分布,尤其是在肌肉、鱼皮、脑和血液等可食部分,可在短时间内达到较高浓度。如果消费者食用了这些鱼类,高浓度的 DZP 及其代谢物可能对人体健康造成严重威胁。这不仅引起即时的食品质量安全问题,还可能导致长期的健康风险。此外,由于 DZP 及其代谢物在鱼体内的残留周

期较长,即便鱼类经过一段时间的暂养,其体内的化合物依然可能对消费者造成影响。此外,垂钓活动中大量使用含 DZP 的饵料可能导致该化合物在水环境中扩散,进而对生态系统和水生生物造成潜在的威胁。随着时间的推移, DZP 可能通过食物链累积并最终影响人类健康。

3 结论

本研究通过对鲫鱼进行 DZP 阳性饵料灌胃暴露实验,分析了 DZP 及其代谢物(NZP、TZP、OZP)在鲫鱼各组织中的分布和代谢规律。结果显示,鲫鱼摄食阳性饵料后, DZP 在体内被迅速吸收,短时间内在各组织中达到较高的残留量,且具有较长的代谢周期。经过 456 h 的代谢,各组织中的 DZP 残留量仍然较高,尤其是在性腺、胆、肝脏和脑中。DZP 在性腺中表现出显著的富集现象,提示其对鲫鱼的生殖和发育功能可能具有潜在影响。在鲫鱼体内, DZP 主要以原型物存在,仅检出了去甲基代谢产物 NZP 和少量的羟基化代谢产物 TZP,而未检出 OZP。这些代谢物在鲫鱼体内的残留时间较长,其中 NZP 在鲫鱼体内也表现出富集现象;研究表明,使用含 DZP 的阳性饵料会导致 DZP 在鲫鱼体内长期残留,可能对消费者的健康构成威胁,引发食品安全和公共健康问题。需要对使用此类饵料的垂钓活动进行严格监控,以减少 DZP 对环境和公众健康的潜在风险。

参考文献

- [1] CALCATERRA NE, BARROW JC. Classics in chemical neuroscience: Diazepam (valium) [J]. *Acs Chemical Neuroscience*, 2014, 5(4): 253–260.
- [2] LORENZ-GUERTIN JM, POVYSHEVA N, CHAPMAN CA, *et al.* Inhibitory and excitatory synaptic neuroadaptations in the diazepam tolerant brain [J]. *Neurobiology of Disease*, 2023, 185: 106248.
- [3] WOODS JH, KATZ JL, WINGER G. Benzodiazepines: Use, abuse, and consequences [J]. *Pharmacological Reviews*, 1992, 44: 151–347.
- [4] DE SC, TALLARICO M, PISANO M, *et al.* Liraglutide chronic treatment prevents development of tolerance to antiseizure effects of diazepam in genetically epilepsy prone rats [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2022, 928(5): 175098.
- [5] WADHWA M, SALL JW, CHINN GA, *et al.* Neonatal diazepam exposure decreases dendritic arborization and spine density of cortical pyramidal neurons in rats [J]. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 2024, 36(3). DOI: 10.1097/ANA.0000000000000979
- [6] KAWANO T, OSHIBUCHI H, KAWANO M, *et al.* Diazepam suppresses the stress-induced dopaminergic release in the amygdala of methamphetamine-sensitized rat [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2018, 833: 247–254.
- [7] YANG L, WANG TY, ZHOU YQ, *et al.* Contamination, source and potential risks of pharmaceuticals and personal products (PPCPs) in Baiyangdian Basin, an intensive human intervention area, China [J]. *Science of The Total Environment*, 2021, 760: 144080.
- [8] MARTINEZ SAH, MELCHOR-MARTINEZ EM, GONZALEZ-GONZALEZ RB, *et al.* Environmental concerns and bioaccumulation of psychiatric drugs in water bodies-conventional versus biocatalytic systems of mitigation [J]. *Environmental Research*, 2023, 229: 115892.
- [9] 黄丽, 高磊, 吴松, 等. 地西洋在模拟养殖环境中的含量变化及累积特征[J]. *南方水产科学*, 2024, 20(2): 38–47.
- HUANG L, GAO L, WU S, *et al.* Variation and accumulation characteristics of diazepam in simulated culture environment [J]. *South China Fisheries Science*, 2024, 20(2): 38–47.
- [10] ZHOU YF, MENG DR, CHEN FF, *et al.* Inhibitory effect of imperatorin on the pharmacokinetics of diazepam in vitro and *in vivo* [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 1079.
- [11] 李东生, 沈亚芳, 郝贵杰, 等. 基于靶向代谢组学研究地西洋对大口黑鲈的毒性机制 [J/OL]. *环境科学学报*, 1-11. [2024-09-26]. <https://doi.org/10.13671/j.hjkxxb.2024.0181>.
- LI DS, SHEN YF, HAO GJ, *et al.* Targeted metabolomics for insight into the toxic mechanism of long-term diazepam exposure on largemouth bass [J/OL]. *Acta Scientiae Circumstantiae*, 1-11. [2024-09-26]. <https://doi.org/10.13671/j.hjkxxb.2024.0181>
- [12] GOMEZ-REGALADO MDC, MARTIN J, SANTOS JL, *et al.* Bioaccumulation/bioconcentration of pharmaceutical active compounds in aquatic organisms: Assessment and factors database [J]. *Science of the Total Environment*, 2023, 86: 160638.
- [13] 宿书芳, 孙立臻, 薛霞, 等. 通过式固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱法测定水产品中地西洋[J]. *色谱*, 2020, 38(7): 791.
- SU SF, SUN LZ, XUE X, *et al.* Determination of diazepam in aquatic products by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with pass-through solid phase extraction [J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2020, 38(7): 791.
- [14] 张建雄, 郑百芹, 王雪松, 等. 基于一种直接通过型 SPE 柱快速检测水产饲料中的地西洋[J]. *饲料研究*, 2024, 47(4): 121–125.
- ZHANG JX, ZHENG BQ, WANG XS, *et al.* Rapid detection of diazepam in aquatic feed based on a direct-pass-through SPE column [J]. *Feed Research*, 2024, 47(4): 121–125.
- [15] 中华人民共和国农业农村部. 农业农村部关于监督抽查发现的 17 批次问题农产品(不含豇豆)情况的通告[EB/OL]. (2023-12-03) [2023-12-14]. http://www.jgs.moa.gov.cn/gzdt/jgjd/202312/t20231214_6442796.htm
- Department of Agriculture in China and rural affairs. Circular of the Ministry of Agriculture and rural areas on the supervision and random inspection of 17 batches of problematic agricultural products (No cowpea inclusion) [EB/OL]. (2023-12-03) [2023-12-14]. http://www.jgs.moa.gov.cn/gzdt/jgjd/202312/t20231214_6442796.htm
- [16] 中华人民共和国重庆市农业农村委员会. 重庆市农业农村委员会关于 2023 年监督抽查发现的 48 批次问题农产品(不含豇豆)情况的通告(2023 年 1 号)[EB/OL]. (2023-12-26) [2024-09-12]. https://nyncw.cq.gov.cn/xxgk_161/zfxgkz/fdzdgnr/sjfbjctb/202312/t20231226_12746386_wap.html
- Agricultural and Rural Affairs Commission of Chongqing in China. Circular of Agricultural and rural areas Commission of Chongqing on the supervision and random inspection of 48 batches of problematic agricultural products (No cowpea inclusion) in 2023 (No.1, 2023) [EB/OL]. (2023-12-26). [2024-09-12]. https://nyncw.cq.gov.cn/xxgk_161/zfxgkz/fdzdgnr/sjfbjctb/202312/t20231226_12746386_wap.html
- [17] 林海, 蔡苇, 王志飞, 等. 高效液相色谱-质谱法测定淡水鱼中地西洋[J]. *化学分析计量*, 2024, 33(9): 28–32.
- LIN T, CAI W, WANG ZF, *et al.* Determination of diazepam in freshwater fish by high performance liquid chromatography mass spectrometry [J]. *Chemical Analysis and Meterage*, 2024, 33(9): 28–32.
- [18] 万译文, 李小玲, 索纹纹, 等. QuEChERS/HPLC-MS/MS 法测定渔用饲料及饵料中地西洋及其代谢物[J]. *饲料研究*, 2024, 47(13): 124–129.
- WAN YW, LI XL, SUO WW, *et al.* QuEChERS/HPLC-MS/MS method for determination of diazepam and its metabolites in fish feed and bait [J]. *Feed Research*, 2024, 47(13): 124–129.
- [19] 殷雪琼, 王洁琼, 刘笑, 等. 超高效液相色谱-静电场轨道阱高分辨质谱法测定水产品中地西洋及丁香酚类化合物残留[J]. *食品安全质量检测学报*, 2024, 15(16): 195–202.
- YIN XY, WANG JQ, LIU X, *et al.* Determination of diazepam and eugenol residues in aquatic products based on ultra performance liquid chromatography-electrostatic field orbital high resolution mass spectrometry [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2024, 15(16): 195–202.
- [20] 张璇, 杨光昕, 孔聪, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定水产品中镇静剂及其代谢物残留[J]. *分析化学*, 2021, 49(3): 460–469.
- ZHANG X, YANG GX, KONG C, *et al.* Determination of tranquilizer and

- their metabolites residues in aquatic products by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2021, 49(3): 460–469.
- [21] 白淑艳, 黄丽, 李晨辉, 等. 地西洋在鲫鱼不同组织中的残留消除规律研究[J]. *食品安全质量检测学报*, 2023, 14(15): 71–77.
BAI SY, HUANG L, LI CH, *et al.* Study on the elimination of diazepam residues in different tissues of *Carassius auratus* [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2023, 14(15): 71–77.
- [22] ZHANG YQ, RASHID A, GUO SS, *et al.* Spatial autocorrelation and temporal variation of contaminants of emerging concern in a typical urbanizing river [J]. *Water Research*, 2022, 212: 118120.
- [23] 何连军, 王鼎南, 张宜明, 等. 通过型固相萃取-高效液相色谱-串联质谱法同时测定水产品中的 5 种硝基咪唑和地西洋[J]. *核农学报*, 2021, 35(8): 1865–1874.
HE LJ, WANG DN, ZHANG YM, *et al.* Simultaneous determination of five nitroimidazoles and diazepam in aquatic products by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with pass-through solid phase extraction purification [J]. *Journal of Nuclear Agricultural Sciences*, 2021, 35(8): 1865–1874.
- [24] 杨光昕, 汤云瑜, 程逸凡, 等. 鱼饵料中地西洋含量调查及其对水产品养殖影响分析[J]. *中国渔业质量与标准*, 2022, 12(4): 1–9.
YANG GX, TANG YY, CHENG YF, *et al.* Investigation of diazepam content in fish bait and analysis of its impact on aquaculture [J]. *Chinese Fishery Quality and Standards*, 2022, 12(4): 1–9.
- [25] 刘洋锋, 孔聪, 张海燕, 等. 基于高分辨质谱法筛查养殖水体中地西洋含量[J]. *食品安全质量检测学报*, 2021, 12(8): 3300–3305.
LIU YF, KONG C, ZHANG HY, *et al.* Screening of diazepam content in aquaculture water based on high resolution mass spectrometry [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2021, 12(8): 3300–3305.
- [26] 罗晶, 张秀珍, 宋怿, 等. 不同水温条件下恩诺沙星及其代谢物在俄罗斯鲟体内的代谢及消除规律[J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(6): 1749–1757.
LUO J, ZHANG XZ, SONG Y, *et al.* Metabolism and elimination of enrofloxacin and its metabolites in *acipenser gueldenstaedtii* at different water temperature [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2020, 11(6): 1749–1757.
- [27] 张德云, 匡维华, 郑映钦. 恩诺沙星在日本鳗鲡体内残留消除规律研究[J]. *水产科学*, 2007, 26(4): 210–213.
ZHANG DY, KUANG WH, ZHENG YQ. Studies on elimination of enrofloxacin residues and its metabolites in eel tissues [J]. *Fisheries Science*, 2007, 26(4): 210–213.
- [28] GREENBLATT DJ, HARMATZ JS, ZHANG QC, *et al.* Slow accumulation and elimination of diazepam and its active metabolite with extended treatment in the elderly [J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2021, 61: 193–203.
- [29] COURT MH, DUAN SX, GUILLEMETTE C, *et al.* Stereoselective conjugation of oxazepam by human UDP-Glucuronosyltransferases (UGTs): S-oxazepam is glucuronidated by UGT2B15, while r-oxazepam is glucuronidated by UGT2B7 and UGT1A9 [J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2022, 30: 1257–1265.
- [30] MADDISON JE, PAGE SW, CHURCH DB. *Small animal clinical pharmacology* [M]. second ed. W.B. Saunders Edinburgh, 2008.
- [31] HOOPER WD, BRUCE I, REILLY PE. Comparative metabolism of clinically important precursors of N-desmethyldiazepam using phenobarbitone-pretreated rat liver microsomes [J]. *Biochemical Pharmacology*, 1992, 43: 1377–1380.
- [32] ALVAREZ-MORA I, BOLLIET V, LOPEZ-HERGUEDAS N, *et al.* Prioritization based on risk assessment to study the bioconcentration and biotransformation of pharmaceuticals in glass eels (*Anguilla anguilla*) from the Adour estuary (Basque Country, France) [J]. *Environmental Pollution*, 2022, 311: 120016.
- [33] WANG LL, REN XX, HE Y, *et al.* Pharmacokinetics of diazepam and its metabolites in urine of Chinese participants [J]. *Drugs in R&D*, 2022, 22: 43–50.

(责任编辑: 韩晓红 安香玉)