DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20260105005
引用格式: 刘霄飞, 王恺, 刘长浩, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定兔肉中加米霉素残留量[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(9): 254–260.
LIU XF, WANG K, LIU CH, *et al*. Determination of gamithromycin residues in *Oryctolagus cuniculus* meat by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(9): 254–260. (in Chinese with English abstract).

超高效液相色谱-串联质谱法测定兔肉中加米霉素残留量

刘霄飞[1], 王　恺[2], 刘长浩[3], 赵丰华[1], 汪成果[4], 李玉姣[1], 张　坤[1], 杨修镇[1*]

(1. 山东省畜产品质量安全中心, 济南　250102; 2. 济南新牧人文化传媒有限公司, 济南　250102; 3. 齐鲁动物保健品有限公司, 济南　250109; 4. 历城区畜牧兽医事业发展中心, 济南　250100)

摘　要: 目的　建立超高效液相色谱-串联质谱法(ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)检测兔肉中加米霉素残留量的方法。**方法**　兔肉样品采用乙腈提取, 经正己烷脱脂后, 通过 Qasis MCX 固相萃取柱完成净化处理, 采用 Xevo TQ-XS UPLC-MS/MS 仪, 经梯度洗脱, 电喷雾离子源正离子扫描模式(electrospray ionization positive, ESI^+), 多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM), 内标法定量进行分析。**结果**　加米霉素进样质量浓度在 0.25~50.00 ng/mL 范围内与目标物峰面积具备优异线性相关性(r^2>0.999); 检出限为 0.25 μg/kg, 定量限为 0.50 μg/kg; 于 0.5、1.0、50.0 μg/kg 3 个加标水平下, 平均回收率介于 76.8%~102.3%, 批内及批间相对标准偏差均低于 15% (n=6)。**结论**　本方法灵敏、准确, 适用于兔肉中加米霉素残留量检测。本研究可为兔肉产品兽药残留监测与质量安全控制提供科学依据与技术支持。

关键词: 超高效液相色谱-串联质谱法; 兔肉; 加米霉素; 残留量

Determination of gamithromycin residues in *Oryctolagus cuniculus* meat by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry

LIU Xiao-Fei[1], WANG Kai[2], LIU Chang-Hao[3], ZHAO Feng-Hua[1], WANG Cheng-Guo[4], LI Yu-Jiao[1], ZHANG Kun[1], YANG Xiu-Zhen[1*]

(1. *Shandong Provincial Center for Quality and Safety of Animal Products*, *Ji'nan* 250102, *China*; 2. *Jinan New Shepherd Culture Media Co*., *Ltd*., *Ji'nan* 250102, *China*; 3. *Qilu Animal Health Products Co*., *Ltd*., *Ji'nan* 250109, *China*; 4. *Animal Husbandry and Veterinary Development Center of Licheng District*, *Ji'nan* 250100, *China*)

ABSTRACT: Objective　To establish a method for the detection of gamithromycin residues in *Oryctolagus cuniculus* meat by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). **Methods**　*Oryctolagus cuniculus* meat samples were extracted using acetonitrile, subjected to defatting with n-hexane, and further purified with Qasis MCX solid-phase extraction cartridges, and analyzed by Xevo TQ-XS

收稿日期: 2026-01-05
第一作者: 刘霄飞(1985—), 女, 硕士, 高级兽医师, 主要研究方向为畜产品兽药残留检测。E-mail: 472590193@qq.com
***通信作者:** 杨修镇(1983—), 男, 硕士, 正高级兽医师, 主要研究方向为畜产品兽药残留检测。E-mail: yangxiuzhenaaa@126.com

UPLC-MS/MS with gradient elution, electrospray ionization positive scan mode (ESI^+), multiple reaction monitoring (MRM) and internal standard method were applied for quantitative analysis. **Results** There was an excellent linear correlation between the target peak area and the injection mass concentrations of gamithromycin at the range of 0.25–50.00 ng/mL (r^2>0.999). The limit of detection and limit of quantitation were 0.25 μg/kg and 0.50 μg/kg. The average recoveries ranged from 76.8% to 102.3%, with intra-batch and inter-batch relative standard deviations both lower than 15% (n=6) at the addition levels of 0.5, 1.0 and 50.0 μg/kg. **Conclusion** The method is sensitive, accurate, and suitable for the detection of residues of gamithromycin in *Oryctolagus cuniculus* meat. This study can provide scientific basis and technical support for the monitoring and quality safety control of veterinary drug residues in *Oryctolagus cuniculus* meat products.

KEY WORDS: ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; *Oryctolagus cuniculus* meat; gamithromycin; residues

0　引　言

加米霉素为法国梅里亚公司研发的一类半合成十五元环大环内酯类抗生素, 归属于氮杂环内酯亚类, 是专用于动物的抗菌药, 已获批为国家二类新兽药, 主要用于治疗由多杀性巴氏杆菌、溶血性曼氏杆菌、胸膜肺炎放线杆菌等敏感菌所致的畜禽呼吸道感染病症[1–4]。加米霉素主要是通过阻截肽链延伸从而抑制敏感菌蛋白质合成来发挥抑菌和杀菌作用, 具有抗菌谱广且活性高、靶组织药物浓度高、半衰期长、副作用小、安全性高等特点, 应用前景广阔[5–9]。

兔肉具有低脂肪、低胆固醇、低热量及高蛋白、高矿物质、高消化率的营养优势, 是理想的肉类选择, 在国内外市场占据重要地位[10–12]。由多杀性巴氏杆菌、支气管败血波氏杆菌等引起的呼吸道疾病是肉兔养殖中的高发性传染病[13–14], 目前, 加米霉素仅被批准应用于靶动物牛、猪和羊的相关疾病治疗[15–17], 但近年来有研究表明加米霉素注射液可以用来治疗肉兔呼吸道疾病[18–19], 作为畜禽养殖中的高效抗菌新星, 加米霉素有望成为肉兔疫病防控的常用药物。

我国是最大的兔肉出口国, 但目前对兔肉中有害残留的检测研究尚少, 而兽药残留超标不仅会危害消费者健康, 同时也会制约我国兔肉产品的国际贸易进程。国际食品法典委员会虽未明确制定加米霉素的全球统一残留限量标准, 但欧盟、美国、日本等多个国家和地区对牛肉、猪肉、牛奶中加米霉素残留都有严格的限量要求, 我国 GB 31650.1—2022《食品安全国家标准 食品中 41 种兽药最大残留限量》也规定了加米霉素在牛、猪组织中残留限量值在 20~300 μg/kg。已报道的加米霉素检测方法主要有高效液相色谱法[20], 超高效液相色谱法[21], 液相色谱-质谱法[22–24]、超高效液相色谱-质谱法[16,25]。其中液相色谱法主要用于原料药和药物制剂的含量测定, 不适用于基质复杂样品的药物残留痕量分析。而兼具高灵敏度、高准确性优点的液相色谱-串联质谱法已经成为残留测定的常用手段。

使用一种与待测物质结构相似, 但由其同位素组成的化合物作为内标物, 即同位素内标, 是在质谱分析领域广泛使用的一种内标定量技术, 其主要目的是对样品在处理和分析过程中的电离变化及基质效应(matrix effect, ME)进行校正[26]。王艳艳等[27]选用加米霉素-D_5 作为内标, 建立了牛组织(肌肉、肝脏、肾脏和脂肪)中加米霉素残留量测定的高效液相色谱-串联质谱法; 陈心怡等[23]选用加米霉素-D_4 作为内标, 建立了牛奶中加米霉素测定的液相色谱-串联质谱法。目前鲜少见超高效液相色谱-串联质谱法(ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)用于兔肉中加米霉素残留量测定的研究报道, 本研究选用与加米霉素具有相同的结构和物理化学特性的同位素加米霉素-D_4 作为内标, 旨在建立一种可靠、灵敏的检测兔肉中加米霉素残留量的 UPLC-MS/MS 分析方法, 以期为加米霉素在肉兔的药代动力学研究以及兔肉产品兽药残留监控技术等方面提供方法支持。

1　材料与方法

1.1　仪器与试剂

1.1.1　仪器与设备

Xevo TQ-XS UPLC-MS/MS 仪(电喷雾离子源)、Qasis MCX 固相萃取柱(3 cc, 60 mg)、Waters BEH C_{18} 色谱柱(2.1 mm×50 mm, 1.7 μm)(美国 Waters 公司);Vortex Genie 2 涡旋混合器(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); VMV-5 多管漩涡振荡器(北京优晟联合科技有限公司); XPE205 电子分析天平(精度 0.01 mg, 瑞士 Mettler Toledo 公司); YP5002 电子天平(精度 0.01 g, 上海佑科仪器仪表有限公司); Multifuge X3R 大容量低温离心机(美国 Scientific Industries

公司); XDNS-24 氮吹仪(上海析达仪器有限公司); DPS-20 多功能自动均质器(美国 Pro Scientific 公司); USE-20S 固相萃取装置(北京优晟联合科技有限公司); 0.20 μm 针头式滤器(德国默克 Millpore 公司)。

1.1.2 试剂与材料

加米霉素标准品(批号: 13481007GS, 纯度 97.2%, 齐鲁动物保健品有限公司); 加米霉素-D_4 标准溶液(批号: S191253, 质量浓度为 100 μg/mL, 天津阿尔塔科技有限公司); 乙酸铵、氨水、乙酸(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 乙腈、正己烷、甲醇(色谱纯, 德国 Merk 公司); 甲酸(质谱纯, 法国 Cleman 公司); Waters BEH C_{18} 色谱柱(规格 2.1 mm×50 mm, 粒径 1.7 μm, 美国 Waters 公司)。水为一级水。

兔肉试料(伊拉肉兔, 诸城市信达养殖服务有限公司); 加米霉素注射液(商品名: 米佳宁, 规格: 50 mL: 7.5 g, 齐鲁动物保健品有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 溶液配制

加米霉素标准储备溶液: 精密称取 10 mg 加米霉素标准品, 置于 10 mL 容量瓶中, 加乙腈充分溶解后定容至刻度线, 混匀, 制得质量浓度为 1 mg/mL 的标准储备溶液, –20 ℃避光贮存。

加米霉素标准溶液配制: 用移液枪移取 100 μL 上述 1 mg/mL 加米霉素标准储备溶液至 10 mL 容量瓶, 加乙腈定容并混匀, 配制成 10 μg/mL 标准溶液, –20 ℃保存。

加米霉素标准工作溶液配制: 用移液枪移取 1 mL 上述 10 μg/mL 加米霉素标准溶液至 10 mL 容量瓶, 加乙腈定容并混匀, 配制成 1 μg/mL 标准工作溶液, 4 ℃冷藏保存。

加米霉素-D_4 内标溶液配制: 用移液枪移取 100 μL 质量浓度为 100 μg/mL 的加米霉素-D_4 标准溶液至 10 mL 容量瓶, 加乙腈定容并混匀, 配制成 1 μg/mL 内标溶液, 4 ℃冷藏避光保存。

5%氨化甲醇溶液: 移取 5 mL 氨水于 95 mL 甲醇中, 混匀。

0.1 mol/L 乙酸铵溶液: 称取乙酸铵 7.7 g, 加水溶解, 定容至 1000 mL, 乙酸调节 pH 至 4.5。

乙腈饱和正己烷溶液: 正己烷中加入适量乙腈, 混匀, 静置分层, 静置 1 h 后备用。

1.2.2 样品提取

称取绞碎均质后的兔肉样品(2.00±0.01) g, 置于 50 mL 塑料离心管中, 加入 1 μg/mL 加米霉素-D_4 内标溶液 20 μL, 涡旋混匀, 放置 5 min, 准确加入乙腈 8 mL, 涡旋振荡提取 10 min, 10000 r/min 离心 5 min, 将上清液转移至另一 50 mL 离心管中, 剩余残渣加入乙腈 8 mL 重复上述操作, 合并两次上清液, 加入 5 mL 乙腈饱和正己烷除脂, 涡旋 1 min, 10000 r/min 离心 5 min, 弃去上层, 下层为备用液, 待净化用。

1.2.3 样品净化

Qasis MCX 固相萃取柱(3 cc, 60 mg), 使用时依次用 3 mL 甲醇和 3 mL 0.1 mol/L 乙酸铵溶液(pH=4.5)活化。将 1.2.2 的备用液全部过柱, 弃去滤液, 用 3 mL 0.1 mol/L 乙酸铵溶液(pH=4.5)、3 mL 甲醇依次淋洗, 弃去淋洗液, 抽干, 再用 5 mL 5%氨化甲醇溶液洗脱, 抽干, 收集洗脱液, 氮吹至干。残余物用 1 mL 初始流动相复溶, 过 0.22 μm 针式滤器, 供上机检测。

1.2.4 仪器条件

(1)色谱条件

采用 Waters BEH C_{18} 色谱柱(2.1 mm×50.0 mm, 1.7 μm)进行分离, 以 0.1% (*V*:*V*)甲酸-乙腈溶液作为流动相 A; 以 0.1% (*V*:*V*)甲酸-水溶液作为流动相 B, 设定流速 0.3 mL/min, 进样量 2.0 μL, 柱温维持 30 ℃。梯度洗脱条件详见表 1。

表 1 液相色谱梯度洗脱程序

Table 1 Gradient elution program of liquid chromatography

时间/min	流速/(mL/min)	A/%	B/%
0.0	0.3	10.0	90.0
1.0	0.3	10.0	90.0
1.5	0.3	5.0	95.0
2.0	0.3	98.0	2.0
2.5	0.3	5.0	95.0
3.0	0.3	10.0	90.0
5.0	0.3	10.0	90.0

(2)质谱条件

电喷雾离子源正离子扫描模式(electrospray ionization positive, ESI^+); 多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM); 离子源温度为 150 ℃; 毛细管电压为 3.0 KV; 脱溶剂气和锥孔反吹均为氮气, 流速分别为 1000 L/h 和 150 L/h; 脱溶剂温度为 450 ℃; 碰撞气为氩气。

1.2.5 基质效应评估

称取兔肉空白样品 18 份, 按照前处理方法处理至“氮吹至干”, 分成 3 组, 每组 6 份, 分别加入 1、10 和 100 ng/mL 的加米霉素溶液各 1 mL(相当于加米霉素添加量为 0.5、5.0 和 50.0 μg/kg), 涡旋 1 min 溶解残渣后上机进行检测。依据 MATUSZEWSKI 等[28–29]提出的提取后添加法评估 ME, 计算公式见(1)。

$$ME/\% = M_2 / M_1 \times 100\% \quad (1)$$

式中: M_1 为加米霉素标准溶液的测定响应值; M_2 为相同加米霉素添加量的基质匹配溶液的测定响应值。当 ME<90%时表明存在基质减弱效应, 当 ME>110%时表明存在基质增强效应。

1.2.6 标准曲线绘制

为降低 ME 的影响, 采用内标法进行定量。将加米

霉素质量浓度为 0.25、0.50、1.00、5.00、10.00、20.00、50.00 ng/mL 其中加米霉素-D_4 质量浓度均为 20.00 ng/mL 的系列标准工作液注入 UPLC-MS/MS 检测。以相应的加米霉素定量离子峰面积与加米霉素-D_4 峰面积的比值为纵坐标(Y), 相应加米霉素质量浓度为横坐标(X, ng/mL), 进行线性回归分析。

1.2.7　检出限与定量限

在兔肉空白样品中添加一定量的加米霉素, 分别制得 0.1~2.0 μg/kg 添加浓度的试料, 按前处理方法, 经提取、净化后测定。以定性、定量离子色谱峰的信噪比(S/N)大于等于 3:1, 且定性时相对离子丰度偏差符合规定的最低添加量为检出限(limit of detection, LOD)。满足定性条件且定量离子色谱峰的信噪比(S/N)满足 10:1 的最低添加量为定量限(limit of quantitation, LOQ)。

1.2.8　准确度与精密度

本研究通过回收率考察准确度, 批内和批间相对标准偏差(relative standard deviation, RSD)考察精密度。取 3 批兔肉空白样品, 按加米霉素浓度为 LOQ、2LOQ、100LOQ 进行添加(即加米霉素添加量为 0.5、1.0 和 50.0 μg/kg), 每个添加浓度平行 6 份, 在确定的前处理方法和仪器条件下进行检测, 内标法定量, 计算方法的回收率及相对标准偏差。

1.2.9　实际样品测定

购买 60 日龄伊拉肉兔 20 只, 按每千克体重 3 mg 注射加米霉素注射液, 饲养 7 d 后宰杀, 各取肌肉组织约 100 g, 均质后作为实际样品, 在确定的前处理方法和仪器条件下进行检测, 内标法定量, 计算实际样品中加米霉素的残留量。

1.3　数据处理

采用 MassLynx V 4.2 软件采集原始数据并对提取离子色谱图中的色谱峰进行保留时间和色谱峰对齐校正、数据处理分析与计算。采用 WPS Office 2024 软件对数据进行处理并制表、制图, 样品做 6 次平行实验。

2　结果与分析

2.1　MRM 检测参数

在 ESI^+模式下, 以 5 μL/min 的流速将 100 ng/mL 的加米霉素和加米霉素-D_4 溶液直接注入 Xevo TQ-XS UPLC-MS/MS 仪, 进行调谐, 确定母离子质荷比和最佳响应时的锥孔电压, 调节碰撞能量, 加米霉素选取丰度较高的 2 个离子为定性和定量离子, 加米霉素-D_4选取丰度较高的 1 个离子为定量离子, 优化后的参数见表 2。

2.2　色谱条件优化

大环内酯类化合物的色谱分离效果与流动相的组成息息相关, UPLC-MS/MS 流动相最常选用甲醇和乙腈两种有机溶剂, 且通常以乙酸铵(0.01~0.02 mol/L)或甲酸(0.1%)作为流动相的改性剂[30]。本研究比较了参考文献中应用的甲醇-乙酸铵系统[24]、甲醇-水系统[22]、乙腈-乙酸铵系统[6]和乙腈-水系统[15]4 种色谱系统。对比 4 种色谱系统发现乙腈-水系统的洗脱效果最佳, 并在两相中均加入 0.1%的甲酸以促进化合物的离子化且能保持相对稳定。兔肉空白样品、加米霉素标准品和兔肉添加加米霉素样品(三者均添加了加米霉素-D_4 内标)的提取离子色谱图见图 1。加米霉素在实验建立的色谱检测条件下能与溶剂峰和兔肉中其他杂质完全分离, 添加样品色谱图在标准品相应位置出相同的色谱峰, 目标物峰形良好, 出峰时间在 2.1 min 左右, 说明建立的色谱条件满足兔肉中加米霉素的定性和定量分析要求。

表 2　加米霉素和加米霉素-D_4 的 MRM 检测参数表
Table 2　MRM parameters for gamithromycin and gamithromycin-D_4

化合物名称	定性离子对 (m/z)	定量离子对 (m/z)	锥孔电压 /V	碰撞能量 /eV
加米霉素	777.7>158.2 777.7>619.6	777.7>158.2	18	40 31
加米霉素-D_4	781.80>623.55		22	32

2.3　样品前处理优化

加米霉素为弱极性化合物, 几乎不溶于水, 易溶于乙腈, 且兔肉中的主要干扰物质为脂肪和蛋白质, 正己烷具有较佳的除脂效果, 乙腈能够很好的沉淀蛋白, 故选用乙腈提取结合正己烷除脂的方法来进行提取。净化选用了广泛应用于碱性化合物富集与净化的 Qasis MCX (3 cc, 60 mg)固相萃取柱, 比较了经典的甲醇+水活化、淋洗法与文献[31]中用的甲醇+0.1 mol/L 乙酸铵(pH 4.5)活化、淋洗法, 发现后者比前者的回收率高, 故采用了后者。

2.4　基质效应评估结果

经计算,兔肉空白样品中加米霉素添加量为 0.5、5.0 和 50.0 μg/kg 时, 对应的平均 ME 分别为 182%、174%和 141%, 有明显的基质增强作用。为了实现准确定量, 选择同位素加米霉素-D_4 作为内标进行内标法定量分析。

2.5　线性关系、检出限与定量限

经检测, 线性回归方程为: Y=0.1249X+0.0046 (r^2=0.9998), 结果表明加米霉素进样质量浓度在 0.25~50.00 ng/mL 范围内与定量离子峰面积呈良好的线性关系。本研究的 LOD 为 0.25 μg/kg, LOQ 为 0.50 μg/kg, 满足兔肉中痕量加米霉素残留检测需求。

2.6　准确度与精密度

本研究的回收率及相对标准偏差考察结果见表 3。结果显示加米霉素在兔肉中的平均回收率范围为 76.8%~102.3%, 批内 RSDs 为 5.9%~10.3%, 批间 RSDs<15.0%, 平行性良好, 重现性良好, 能够满足兔肉样品痕量残留检测要求。

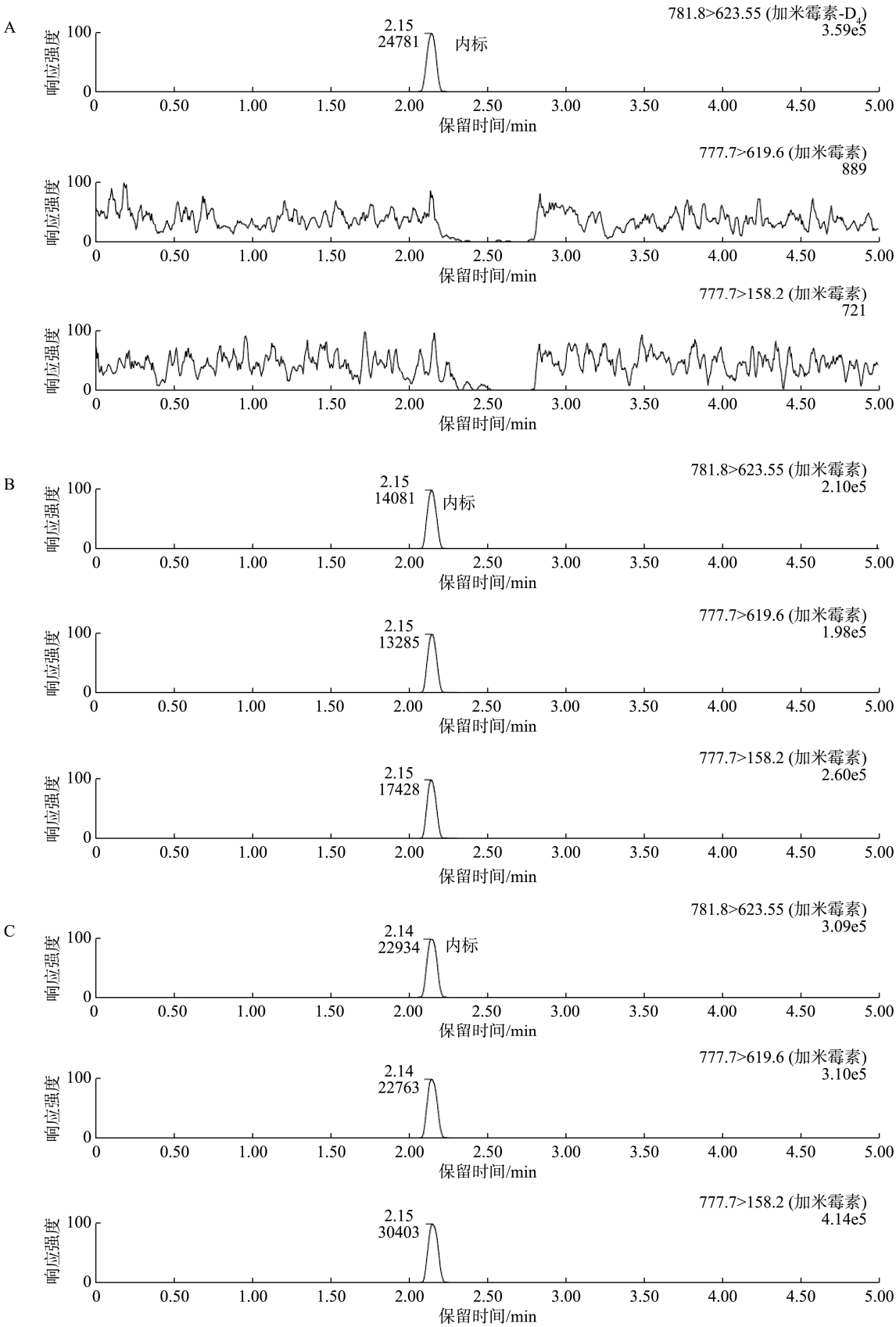


图 1 兔肉空白样品(A)、加米霉素标准品(10 ng/mL) (B)和兔肉添加加米霉素样品(5 μg/kg) (C)的色谱图

Fig 1 Chromatogram of blank *Oryctolagus cuniculus* meat sample (A), gamithromycin (10 ng/mL) (B) and *Oryctolagus cuniculus* meat sample added with gamithromycin (5 μg/kg) (C)

表 3　回收率和精密度考察结果(n=6)
Table 3　Results of recovery and precision of the method (n=6)

添加量/(μg/kg)	批次	平均回收率/%	批内 RSDs/%	批间 RSDs/%
0.5	I	78.1	9.6	10.0
	II	85.0	8.9	
	III	76.8	9.8	
1.0	I	85.5	7.8	8.8
	II	83.4	8.9	
	III	87.5	10.3	
50.0	I	102.3	6.4	6.9
	II	100.7	5.9	
	III	100.1	9.1	

2.7　实际样品测定

经检测, 实际样品中加米霉素的平均残留量为 33 μg/kg, 说明本研究的方法可以应用于实际样品的残留检测, 具有实际应用价值。

3　讨论与结论

加米霉素残留检测的现有研究多集中于牛肉、猪肉、羊肉和牛奶等常见基质, 还鲜少有专门针对兔肉基质的检测方法, 本研究为这方面的研究提供支持。但本研究的应用范围较为局限, 实验仅针对伊拉肉兔的肌肉组织展开检测, 未拓展至其他肉兔品种以及肝脏、肺脏、血液等组织, 也未考察加米霉素在兔肉不同储存条件(冷藏、冷冻、常温)下的稳定性, 后续可扩大样品覆盖面, 验证方法的普适性, 并补充稳定性实验数据, 为实际检测中样品的储存与处理提供科学依据。

本研究通过对色谱条件和前处理方法的优化以及内标定量法的选择, 建立了 UPLC-MS/MS 测定兔肉中加米霉素残留量的检测方法。该方法中加米霉素在 0.25~50.00 ng/mL 质量浓度范围内线性决定系数大于 0.999, 在 0.5~50.0 μg/kg 添加浓度范围内, 平均回收率范围为 76.8%~102.3%, 批内、批间 RSDs 均小于 15% (n=6), LOD 为 0.25 μg/kg, LOQ 为 0.50 μg/kg, 满足方法学和痕量检测要求。本方法操作简便、快速, 灵敏度高, 能够为加米霉素在肉兔的药代动力学研究以及兔肉产品兽药残留监控技术研究等方面提供方法支持。

参考文献

[1] 左慧楠, 田薇, 汪燕, 等. 加米霉素的研究应用进[J]. 现代畜牧科技, 2025, 53(4): 134–136.
ZUO HN, TIAN W, WANG Y, *et al*. Research and application progress of gamithromycin [J]. Modern Animal Husbandry Science & Technology, 2025, 53(4): 134–136.

[2] GORDON E, CEBRA CK, STANG BV, *et al*. Plasma pharmacokinetics, pulmonary disposition, and safety of subcutaneous gamithromycin in alpacas [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2022, 45(3): 283–290.

[3] DHARMARATNE NU, RUSTUM AM. Comprehensive study of degradation pathways and formation mechanism of major degradation impurities of gamithromycin active ingredient by UHPLC-HRMS and NMR [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2025, 264: 116969.

[4] YAN YH, ZHANG HC, AIL F, *et al.* Determination of gamithromycin residues in eggs, milk and edible tissue of food-producing animals by solid phase extraction combined with ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography B, 2021, 1171: 122637.

[5] VAZQUEZ-LASLOP N, MANKIN AS. How macrolide antibiotics work [J]. Trends in Biochemical Sciences, 2018, 43(9): 668–684.

[6] DE-BAERE S, DEVREESE M, WATTEYN A, *et al*. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitative determination of gamithromycin in animal plasma, lung tissue and pulmonary epithelial lining fluid [J]. Journal of Chromatography A, 2015, 1398: 73–82.

[7] 周德刚, 卢基忠, 李朋朋, 等. 加米霉素对牛呼吸道疾病相关病原菌临床分离株的体外药敏实验[J]. 安徽农业科学, 2020, 48(2): 113–116.
ZHOU DG, LU JZ, LI PP, *et al*. Drug sensitivity test in vitro of gamithromycin against clinical isolates of Bovine respiratory disease-related pathogens [J]. Anhui Agricultural Science, 2020, 48(2): 113–116.

[8] LI XP, LIANG J, LI ZE, *et al.* Comparison of gamithromycin residue depletion in yellow-feather and white-feather broilers after one single subcutaneous injection [J]. Poultry Science, 2024, 103(5): 103571.

[9] YANG QW, LIU XS, LV YZ, *et al*. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of gamithromycin for treating *Pasteurella multocida* infection in cattle using a tissue cage model [J]. PLoS One, 2025, 20(5): e0323727.

[10] 吴永杨, 李欣荣, 赵启然. 城镇居民兔肉及兔产品消费需求分析—基于南京市和成都市消费者调研数据[J]. 中国养兔, 2025, 5: 19–23.
WU YY, LI XR, ZHAO QR. Analysis of urban residents' consumption demand for rabbit meat and rabbit products based on consumer survey data in Nanjing and Chengdu [J]. Chinese Journal of Rabbit Farming, 2025, 5: 19–23.

[11] 武拉平, 秦应和. 2024 年中国兔产业发展情况和 2025 年发展展望[J]. 中国畜牧杂志, 2025, 61(3): 409–413.
WU LP, QIN YH. China's Rabbit industry development situation in 2024 and development prospects in 2025 [J]. Chinese Journal of Animal Science, 2025, 61(3): 409–413.

[12] 张佳敏, 王卫, 吴周林, 等. 我国兔肉加工现状及其发展趋势[J]. 中国养兔, 2023, 5: 19–25.
ZHANG JM, WANG W, WU ZL, *et al.* The current situation and development trend of Rabbit meat processing in China [J]. Chinese Journal of Rabbit Farming, 2023, 5: 19–25.

[13] 张蕾. 山东莱州兔巴氏杆菌病的发病症状与防治措施[J]. 农业工程技术, 2025, 3: 117–118.
ZHANG L. The symptoms and prevention measures of rabbit pasteurellosis in Shandong Laizhou [J]. Agricultural Engineering Technology, 2025, 3: 117–118.

[14] 苏进博, 王锦祥, 殷光文. 兔源支气管败血波氏杆菌荧光定量 PCR 检测方法的建立[J]. 福建农林大学学报(自然科学版), 2025, 54(1): 110–116.
SU JB, WANG JX, YIN GW. Development of a fluorescece quantitative PCR assay for detection of *Bordetella bronchiseptica* in rabbits [J]. Journal of Fujian Agriculture and Forestry University (Natural Science Edition), 2025, 54(1): 110–116.

[15] LI Y, XIE M, ZHOU J, *et al*. Increased antimicrobial activity of colistin in combination with gamithromycin against *Pasteurella multocida* in a neutropenic murine lung infection model [J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11(2230): 1–11.

[16] 郭洋洋, 罗小清, 彭麟, 等. 猪可食性组织中加米霉素残留量的 UPLC-MS/MS 检测方法研究[J]. 畜牧与兽医, 2017, 49(6): 54–59.
GUO YY, LUO XQ, PENG L, *et al*. Development of an ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of gamithromycin in edible swine tissues [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2017, 49(6): 54–59.

[17] 杨振, 吕燕, 赵海利, 等. 加米霉素在哈萨克羊体内的药物代谢动力学研究[J]. 绿洲农业科学与工程, 2025, 10(3): 107–111.
YANG Z, LV Y, ZHAO HL, *et al.* Invest of pharmacokinetics of gamithromycin in Kazakh Sheep [J]. Oasis Agriculture Science and Engineering, 2025, 10(3): 107–111.

[18] 牛选民, 崔海燕, 陈齐畅, 等. 加米霉素注射液与瘟巴二联灭活疫苗混合注射防治生长兔呼吸道疾病效果实验[J]. 中国养兔, 2023, 4: 8–14.
NIU XM, CUI HY, CHEN QC, *et al.* Effect of mixed injection of gamithromycin injection and rabbit viral hemorrhagic pasteurellosis inactivated vaccine on prevention and treatment of respiratory diseases in growing rabbits [J]. Chinese Journal of Rabbit Farming, 2023, 4: 8–14.

[19] WEI XY, ZHANG J, ZHANG Y, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of gamithromycin against rabbit pasteurellosis [J]. BMC Veterinary Research, 2024, 20(1): 147–161.

[20] 邓菲, 王艳艳, 段鹏. 加米霉素注射液含量的高效液相色谱检测法的建立[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2019(4): 149–153.
DENG F, WANG YY, DUAN P. Establishment of high performance liquid chromatography for deter- mination of gamithromycin injection [J]. Heilongjiang Livestock and Veterinary Medicine, 2019(4): 149–153.

[21] 魏秀丽, 冯言言, 张传津, 等. 超高效液相色谱法测定原料药中加米霉素的含量[J]. 中国兽药杂志, 2021, 55(11): 47–52.
WEI XL, FENG YY, ZHANG CJ, *et al*. Determination of gamithromycin in drug substance by UPLC [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2021, 55(11): 47–52.

[22] 伍宏凯, 刘佩怡, 刘燕, 等. 高效液相色谱-串联质谱法检测牛肌肉组织中加米霉素残留[J]. 广东畜牧兽医科技, 2023, 48(6): 50–54.
WU HK, LIU PY, LIU Y, *et al*. Determination of gamithromycin residues in beef by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Guangdong Journal of Animal and Veterinary Science, 2023, 48(6): 50–54.

[23] 陈心怡, 李丽苏, 刘佳娜, 等. 同位素内标-液相色谱-串联质谱测定牛奶中加米霉素[J]. 食品工业, 2023, 44(9): 247–252.
CHEN XY, LI LS, LIU JN, *et al.* Determination of gamithromycin in milk by isotopic internal standards liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. The Food Industry, 2023, 44(9): 247–252.

[24] 李默, 赵鑫, 张虹吉, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定生乳中加米霉素残留量[J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(3): 303–308.
LI M, ZHAO X, ZHANG HJ, *et al*. Determination of residual levels of gamithromycin in raw milk by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2025, 16(3): 303–308.

[25] 孙晨明, 高嫣珺, 徐亚亚, 等. UPLC-MS/MS 测定牛血浆中加米霉素方法的建立[J]. 中国兽药杂志, 2023, 57(8): 19–25.
SUN CM, GAO YJ, XU YY, *et al*. Establishment of ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determination of gamithromycin in cattle plasma [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2023, 57(8): 19–25.

[26] 刘双德, 付慧, 胡小建, 等. 同位素内标在生物样本分析中的应用进展[J]. 职业与健康, 2025, 41(23): 3309–3312.
LIU SD, FU H, HU XJ, *et al.* Progress in the application of isotope internal standards in biological sample analysis [J]. Occup and Health, 2025, 41(23): 3309–3312.

[27] 王艳艳, 王红霄, 邓菲. 牛可食性组织中加米霉素残留检测方法的建立与验证[J]. 中国兽药杂志, 2023, 57(5): 45–51.
WANG YY, WANG HX, DENG F. Determination of gamicomycin residue in cattle edible tissues by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2023, 57(5): 45–51.

[28] MATUSZEWSKI BK, CONSTANZER ML, CHAYEZ-ENG CM. Strategies for the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical methods based on HPLC-MS/MS [J]. Analytical Chemistry, 2003, 75(13): 3019–3030.

[29] 薛莉君, 刘碧林, 杨洋, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定 4 种禽畜肉中泰地罗新残留量[J]. 理化检验-化学分册, 2020, 56(6): 676–681.
XUE LJ, LIU BL, YANG Y, *et al*. Determination of residues amount of tildipirosin in 4 poultry meat by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Physical Testing and Chemical Analysis (Part B: Chemical Analysis), 2020, 56(6): 676–681.

[30] CODONY R, COMPANO R, GRANADOS M, *et al.* Residue analysis of macrolides in poultry muscle by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography A, 2002, 959(1-2): 131–141.

[31] 李伟岭, 范小平, 杨芳, 等. 高效液相色谱-串联质谱法检测猪可食性组织中加米霉素残留[J]. 中国兽医杂志, 2022, 58(4): 59–64.
LI WL, FAN XP, YANG F, *et al*. Determination of gamithromycin residues in Swine edible tissues by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2022, 58(4): 59–64.

(责任编辑: 蔡世佳 韩晓红)