

DOI:CNKI:61-1390/S.20110809.1714.003

网络出版时间:2011-08-09 17:14

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1390.S.20110809.1714.003.html>

兽药比较代谢研究进展

刘兆颖, 孙志良

(湖南农业大学 动物医学院, 湖南省兽药工程技术研究中心, 湖南 长沙 410128)

[摘要] 论述了比较代谢在兽药研发和应用中的地位与作用, 并从代谢产物和代谢速率、参与代谢反应的代谢酶、代谢与毒性的关系等方面, 对目前兽药比较代谢研究的最新进展进行了综述, 最后对兽药比较代谢研究的发展趋势进行了展望。

[关键词] 兽药; 比较代谢; 残留; 食品安全

[中图分类号] S859.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2011)10-0035-06

Research progress of comparative metabolism of veterinary drugs

LIU Zhao-ying, SUN Zhi-liang

(Hunan Engineering Research Center of Veterinary Drugs, College of Veterinary Medicine,
Hunan Agricultural University, Changsha, Hunan 410128, China)

Abstract: The importance and role of comparative metabolism in the development and application of veterinary drugs were discussed. Moreover, we reviewed the latest researches of comparative metabolism in veterinary drugs in terms of the metabolites and metabolic rate, metabolic enzymes involved in metabolic reactions, the relationship between metabolism and toxicity. The development trends of comparative metabolism of veterinary drugs in the future were predicted.

Key words: veterinary drugs; comparative metabolism; residue; food safety

近年来, 兽药在畜牧业中的应用日益广泛, 在降低发病率、死亡率和促生长及改善畜产品品质等方面起着显著作用, 并已成为现代畜牧业中不可缺少的物质基础。但是, 滥用兽药和非法使用违禁药物使兽药残留及危害日趋严重, 因此亟需加强兽药管理和研究, 以保障消费者的健康。兽药代谢是兽药在动物体内酶的作用下发生生物转化的过程, 这一过程不仅直接影响兽药血浆浓度的变化和活性代谢物的生成(具有药效或毒性), 而且还会影响兽药的排泄。兽药比较代谢主要研究兽药在不同动物体内代谢的特点和规律。因此, 研究兽药在动物体内的

比较代谢, 对明确其代谢途径及代谢机制、制定合理的临床用药方案、设计剂型以及开发新兽药等都具有重要意义。本文综述比较代谢在兽药研究中的重要性和研究概貌, 旨在全面了解兽药比较代谢研究的内容, 为未来兽药比较代谢研究提供研究思路。

1 比较代谢在兽药研发和应用中的地位与作用

在新兽药开发阶段, 可利用各种体外模型对候选物的代谢特性进行高通量筛选, 比如兽药的代谢方式、代谢途径、参与代谢的代谢酶、活性代谢物

* [收稿日期] 2011-03-16

[基金项目] 国家“863”高新技术研究与发展计划项目(NC2010GC0050)

[作者简介] 刘兆颖(1979—), 男, 湖南涟源人, 讲师, 博士, 主要从事兽医病理学与毒理学研究。E-mail: liu_zhaoying@sina.com

[通信作者] 孙志良(1964—), 男, 湖南南县人, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事兽医病理学与药理学研究。

E-mail: sunzhiliang1965@yahoo.com.cn

等^[1]。在此基础上,对原药及其代谢物的活性和毒性进行进一步比较和分析,阐明药效或毒性产生的物质基础,为药效学与毒理学评价提供重要的线索。在兽药开发早期,确定兽药是否有继续开发的价值,并用实验动物和食品动物进行体内代谢研究,以推断其在体内的生物转化模式;进入临床后,在靶动物体内如发现有大量未知代谢物的生成,通常要暂停开发,直到合成出该未知代谢物并通过动物试验确定无毒后才能继续。因此,在新兽药开发早期进行兽药代谢研究,有助于获得安全、有效的兽药,降低候选兽药的淘汰率。

兽药代谢是影响兽药在动物体内生物活性、作用持续时间、毒性和生物利用度的重要因素^[2],其研究结果可用来科学地评价兽药的药效学、药动学和毒理学。如阿苯达唑(albendazole, ABZ)口服后,易在肝中发生首过效应,导致原形药在血浆中的浓度降低,生物利用度下降。ABZ 的主要代谢途径是氧化成仍具有活性的阿苯达唑亚砷(albendazole sulfoxide, ABZSO),且 ABZSO 又可被进一步氧化成无活性的阿苯达唑砷(albendazole sulfone, ABZSO₂),ABZSO₂ 水解成阿苯达唑-2-氨基砷^[3]。有些兽药在动物体内可以形成活性代谢物,可将这些活性代谢物开发成新药而用于临床,如恩诺沙星的代谢物环丙沙星。因此,活性代谢物的研究可为开发安全有效的新兽药提供重要的线索。

兽药的毒性试验一般是在实验动物身上进行的,结果是否能反映其在靶动物体内的毒性是面临的一个重要问题。兽药的毒性研究结果表明,兽药所产生的毒性有种属依赖性,即一种兽药在不同种属动物间的毒性是不同的,这种差异有量的差异和质的差异。同一种兽药在不同种属动物体内的代谢方式和代谢途径不同,所形成的代谢物也不尽相同,因此比较研究不同动物的代谢具有更重要的临床价值和理论意义。了解兽药代谢的动物种属差异及其机制,将有助于解释和预测某一种兽药在动物体内的毒性或潜在的毒性,而酶的种属差异是导致同一种兽药在不同种属动物之间代谢特点不同的主要原因^[4]。因此,了解兽药在不同种属动物间的代谢差异,可为兽药的毒性研究和毒性差异解释提供重要的理论依据。

兽药间相互作用所产生的毒副作用是兽药潜在的毒性,在临床上是可以避免的。如莫能菌素安全范围窄,主要代谢途径是 O-脱甲基化,参与该反应的主要代谢酶是 CYP3A,同时莫能菌素能抑制或结

合该酶^[5-6]。因此,莫能菌素与其他离子载体药或大环内酯类兽药联合使用,可能会由于抑制 CYP3A 而使动物中毒。由于联合用药已成为临床上的一种重要的治疗手段,因此兽药间的相互作用研究已成为新兽药研究的一个重要内容,对于治疗指数小且又常与其他兽药合用的兽药,这一点尤为重要^[7-8]。因此,进行兽药代谢酶的研究,有利于指导兽药临床合理用药,避免中毒发生。

残留监控的对象是残留在组织中的总残留物,总残留物包括可被提取的原药、代谢物以及由药物产生的任何其他形态的相关代谢物。在兽药残留检测的实际操作中,测定总残留物十分困难,甚至不能实现。因此残留检测中常用的方法是选择残留参照物,也就是用残留标识物作为监控的对象。残留标识物定义为,在组织、蛋和奶中的残留水平与总残留水平有着良好关系的化合物,同时需要建立检测残留标识物的灵敏的定量分析方法^[9-10]。但是,要准确确定残留标识物,通常还需用放射性标记兽药进行靶动物的残留消除规律研究,提供残留标识物与总残留物之间的关系,确定残留的靶组织^[11]。因此,兽药代谢研究是残留监控和确定残留标识物的基础研究。

综上所述,研究兽药在动物间的比较代谢,不但对新兽药研发、安全性评价及兽医临床上潜在的兽药相互作用有重要的指导意义,而且对于指导兽药残留分析、休药期制定、残留标识物确定、残留监控和保障人类食品安全也有重要意义。

2 兽药比较代谢研究的内容

2.1 代谢产物和代谢速率

当前,国内外兽药比较代谢研究主要集中在比较代谢产物和代谢速率上。兽药中研究得比较清楚的是磺胺类药物,该类物质在动物体内的主要代谢途径是乙酰化和甲基羟化,此外还有结合物的生成。许多研究表明:磺胺类药物在代谢方式、程度及速度上存在着明显的动物种属差异,在动物体内存在乙酰化/去乙酰化的平衡。以磺胺二甲嘧啶为例,其在猪、兔、鸡、鱼体内以对位氨基的乙酰化代谢为主,在马、牛、羊体内以嘧啶环和甲基上的羟化代谢为主^[12]。喹噁啉类药物代谢广泛,如喹烯酮可代谢成 30 多种代谢物^[13-14],喹乙醇可代谢成 20 余种代谢物^[15]。不同喹噁啉类药物的代谢途径存在很大差异,如大鼠对喹噁啉类的 N→O 基团还原和羟化能力最强,猪对其的羰基还原和酰胺水解能力最强,鸡

则对其的羟基氧化能力最强^[16-18]。

兽药在动物体内不同代谢酶的作用下可能存在多条代谢途径,它们之间相互影响、相互竞争,每种代谢途径往往生成一系列代谢产物,仅产生一种单独的代谢产物的例子是极少见的。一般来说,兽药在动物体内代谢的过程往往是竞争性与序列性反应并存且相互交叉的复杂模式。如 β -兴奋剂克伦特罗(4-氨基-3,5-二氯- α -(叔氨甲基)苯乙醇)在猪和牛体内的主要代谢途径都是 N-氧化,生成了 N-羟基克伦特罗、亚硝基克伦特罗和硝基克伦特罗。同时,在牛肝微粒体中还发现 4-氨基-3,5-二氯苯甲酸和少量的 4-氨基-3,5-二氯- α -(2-羟基-1,1-二甲基)乙氨甲基苯乙醇,该代谢物很难在体内检测到^[19-20]。猪、牛口服同样剂量的克伦特罗,其在猪组织中的消除时间是牛的 10 倍,这与猪和牛体内 CYP 和黄素单加氧酶(FMO)的种属差异有关。

对存在药理或毒理活性的主要代谢物,一般先合成代谢物标准品,然后再对代谢物的生成速率和药物代谢动力学特征进行比较。如 Kanon 等^[21]研究一系列羟基喹啉在牛肝微粒体中的葡萄糖醛酸化,结果发现,3-羟基喹啉是葡萄糖醛酸化的最适底物,其相对催化常数(K_{cat})是对硝基苯酚的 3.1 倍;5,6-二羟基喹啉的米氏常数(K_m)与 3-羟基喹啉相近,但最大反应速率(V_{max})只有对硝基苯酚的 1/15,表明其活性弱;喹啉 N-氧化物的 V_{max} 很低;6-羟基喹啉和 5-羟基喹啉的 K_{cat} 分别是对硝基苯酚的 2.1 和 1.2 倍;3-氟喹啉、7,8-二氟喹啉和 6,7,8-三氟喹啉无此活性。绵羊口服阿苯达唑后,血浆中检测不到该药,但 60 h 后还能检测到 ABZSO 和 ABZSO₂^[22]。鸡口服阿苯达唑后,其在血浆中达峰值的时间为 2.5 h,6 h 能检测到阿苯达唑,但 ABZSO 和 ABZSO₂ 的存在时间分别为 24 h 和 30 h^[23]。比较阿苯达唑在不同品种鱼体内的代谢发现,鱼代谢成 ABZSO,其 V_{max} 依次是鲶鱼、罗非鱼和虹鳟鱼^[24]。

兽药的代谢产物具有立体选择性,即兽药在代谢过程中会生成互为对映异构体的代谢物,且它们在量上存在很大差异。如阿苯达唑硫氧化后生成 2 个对映异构体(一)-ABZSO 和(十)-ABZSO,几乎在所有食品动物中,(十)-ABZSO 是主要的代谢物^[25-26]。外消旋的 ABZSO 给予绵羊后,(十)-ABZSO 的药时曲线下面积是(一)-ABZSO 的 4 倍,但大鼠体内(一)-ABZSO 的比例却大于(十)-ABZSO,血浆中(一)-ABZSO 与(十)-ABZSO 之比为 1.7^[27],这表明阿苯达唑在大鼠与食品动物中的立体代谢存

在较大差异。

2.2 参与代谢反应的代谢酶

兽药的代谢转化绝大多数在肝脏中进行,其中肝微粒体、线粒体和可溶性组分的酶系催化其主要代谢反应,但在动物胃肠道、肾、肺、胎盘及血液中也存在着代谢酶,对特殊兽药或特殊给药系统,有时其作用或许比肝脏更为重要。如所有食品动物中的 CYP 催化阿苯达唑生成(一)-ABZSO,而(十)-ABZSO 是经 FMO 催化生成,且(十)-ABZSO 是主要的代谢物^[27]。Virkel 等^[28]比较研究了阿苯达唑在牛和绵羊肝、肺、小肠中的代谢,结果表明,(一)-ABZSO 可经肺和小肠的 CYP3A 催化,FMO 对该氧化无作用。动物种属之间兽药代谢的差异主要由体内代谢酶的差异引起,从而引起药效或毒性的差异。Zhang 等^[5]比较了猪、牛、马、鸡和牛肝微粒体代谢莫能菌素 O-脱甲基化的速率,结果表明,莫能菌素在不同动物体内的代谢快慢与其 LD₅₀ 存在相关性,鸡的 LD₅₀ 为 200 mg/kg,猪和反刍动物为 30~80 mg/kg,马为 2~3 mg/kg,因此马对该药的代谢速率最低,鸡和牛的较高,这与鸡和牛中 CYP3A 的活性和含量高有关。

兽药是在代谢酶作用下发生生物转化的,但反过来,兽药也会对代谢酶产生抑制或诱导作用。如呋喃唑酮可代谢成 5-硝基-2-呋喃甲醛和 3-氨基-2-噁唑烷酮(AOZ),5-硝基-2-呋喃甲醛又会进一步代谢生成腈的代谢物,也可代谢成 β -羟乙基胍。但研究发现,呋喃唑酮能可逆地抑制猪和大鼠肝细胞、大鼠脑细胞中的单胺氧化酶(MAO),其代谢物 AOZ 和 β -羟乙基胍能不可逆地抑制 MAO^[29]。同一类兽药由于结构的差异,其对酶的诱导和抑制作用也存在差异。如比较芬苯达唑、氟苯达唑和甲苯达唑对猪 CYP 的影响发现,芬苯达唑可诱导 CYP1A 的含量和活性升高,而甲苯达唑可抑制 CYP3A 的活性^[30]。比较研究噻苯达唑、奥美拉唑和甲苯达唑对大鼠肝细胞和 HepG2 细胞系 CYP 的影响,结果表明,甲苯达唑能诱导这 2 种体外系统 CYP1A 活性和蛋白的增高;奥美拉唑可诱导细胞系中 CYP1A 活性增强;噻苯达唑可诱导蛋白含量升高,但活性无增强^[31]。

为了快速确定参与兽药代谢的特异性酶,一般可采用 4 种体外方法。第 1 种方法是用纯化或 cDNA 重组表达的代谢酶与兽药一起孵育,该方法能准确地确定兽药代谢酶,但该方法不能确定是否有别的酶会进一步代谢其代谢物,且 cDNA 重组酶来

源复杂,费用昂贵,应用不是很广泛。目前,尚未见食品动物 CYP 重组表达研究兽药代谢的报道。第 2 种方法是进行相关分析,即将兽药在几个肝微粒体中的代谢率与测定同样品中每个特征代谢酶的活性进行相关性分析,该方法需要测定很多探针底物的活性,在人药代谢研究中应用很广泛,但对于食品动物而言,由于探针底物的特异性未全部解决,因而其应用受到很大限制。第 3 种方法是选用特异性的代谢酶抗体与肝微粒体的特异性酶进行抗原抗体反应,从而确定其代谢的酶,因抗体具有选择性和非竞争性,但是特异性不高,来源也较复杂,因而应用也不广泛。第 4 种方法是体外代谢用得最广和最多的化学抑制剂法。化学抑制剂来源广泛,费用不高,抑制剂也比较稳定,容易保存。Liu 等^[32]用人 CYP 特异性抑制剂研究了主要负责催化脱二氧喹乙醇羟基氧化和 N-脱烷基化的代谢酶,结果表明,大鼠的 CYP1A 参与脱二氧喹乙醇的羟基氧化,猪 CYP1A 和 CYP2E 可能催化其羟基氧化,大鼠 CYP1A 和 CYP2E 催化脱二氧喹乙醇的 N-脱烷基化,猪 CYP2A 和 CYP2E 参与其反应,而鸡的多种 CYP 同工酶可能都参与了这 2 种反应。

兽药比较代谢研究中应用最广泛的是特异性抑制剂反应,但是,选择性抑制剂不只抑制一种酶,往往是抑制 2 种或更多的 P450 酶,因而其选择性是相对的。如 α -萘黄酮是 CYP1A 的选择性抑制剂,但后来发现,其也能抑制猪 CYP2A 的活性^[33]。同时,抑制剂在食品动物之间也存在明显的种属差异,如醋竹桃霉素(TAO)能抑制猪肝微粒体睾酮 6 β -羟化酶(CYP3A)的活性,但不能抑制马肝微粒体中该酶的活性^[34-35]。因此,用人 CYP 选择性抑制剂研究其对其他种属 CYP 同工酶的抑制作用时,对抑制结果的外推须慎重。当前,需深入研究人 CYP 的探针底物和抑制剂在不同食品动物中的特异性,为食品动物 CYP 探针底物和抑制剂的选择提供重要依据,为快速确定参与兽药代谢的 CYP 奠定坚实的理论基础。目前,已有学者对猪、鸡、牛、羊^[36-40]的 CYP、结合代谢酶和 FMO 的活性进行了一定研究,但对其反应的特异性和抑制剂特异性的报道较少,这极大地制约了快速确定参与兽药代谢的代谢酶研究。

2.3 代谢与毒性的关系

兽药代谢的快慢影响其毒性大小,如噻苯咪唑吸收快,能不可逆地与蛋白结合,因而其在代谢慢的动物体内的毒性大。Coulet 等^[41]比较研究了¹⁴C 标记的噻苯咪唑在大鼠、猪、牛、绵羊和兔肝细胞中的

代谢和毒性,结果发现,噻苯咪唑的主要代谢物都是 5-羟基噻苯咪唑,另外在绵羊中还检测到 2 个未鉴定的代谢物 M1 和 M2;利用放射性检测代谢物 5-羟基噻苯咪唑的生成量和原形消除量,发现兔生成与消除的比值最高,绵羊最低,且绵羊的原形结合残留的量是其他动物的 4 倍,表明噻苯咪唑对绵羊的毒性大,对兔的毒性最低。研究乙酰甲喹对大鼠的氧化应激毒性时,同时在肝脏和脾脏组织中检测出了很高的代谢产物,但未检测出原形^[42],表明乙酰甲喹的毒性与其代谢存在很大关系。目前,采用毒理学和分析化学相结合的方法,同时检测兽药在动物体内的毒性和代谢产物,有利于发现潜在毒性代谢物或活性代谢物。

3 兽药比较代谢研究的展望

随着食品安全问题逐步成为人们关注的焦点,兽药的比较代谢研究也将会越来越受到重视。同时,随着分子生物学、分子药理学、药效学、毒理学、立体化学、药物化学等相关学科的发展和新仪器、新技术的出现,先进实验技术和检测技术也在不断增加,兽药比较代谢研究必将向更深和更广的领域发展。其研究发展趋势有以下几个方面:

1) 兽药代谢与毒性机制的研究。毒性一直是兽药安全性研究的一个核心课题。研究兽药及其代谢产物对细胞和组织中蛋白、mRNA 水平的影响,可为阐明兽药的毒性作用机制提供重要的理论依据。

2) 兽药立体选择性的比较研究。很多兽药存在手性中心或代谢后存在手性中心,不同光学异构体的活性存在很大差别。可利用手性拆分和分离技术,对兽药及其代谢物的异构体的比例进行确定。

3) 食品动物 CYP 代谢酶的比较研究。CYP 代谢是引起兽药代谢动物种属差异的重要原因,研究不同食品动物的 CYP 代谢酶,可为兽药比较代谢研究提供重要的参考依据。对于食品动物的 CYP 研究主要集中在以下 3 方面:比较食品动物 CYP 酶对底物的特异性和抑制剂对 CYP 酶抑制的特异性;分离纯化食品动物 CYP 同工酶或用 cDNA 重组表达的方法获得食品动物代谢酶;食品动物 CYP 基因表达机制及 CYP 结构、功能和三维结构的 X-衍射分析。

4) 比较定量结构活性关系(Quantitative Structure-Activity Relationships, QSARs)研究。应用化合物的理化性质参数或结构参数,以数学和统计学手段,定量比较研究兽药在生物体内的吸收、分布、

代谢、排泄等生理相关性质。

[参考文献]

- [1] Plant N. Strategies for using *in vitro* screens in drug metabolism [J]. Drug Discov Today, 2004, 9(7): 328-336.
- [2] Neirinx E, Vervae C, De Boever S, et al. Species comparison of oral bioavailability, first-pass metabolism and pharmacokinetics of acetaminophen [J]. Ret Vet Sci, 2010, 89(1): 113-119.
- [3] Redondo P A, Alvarez A I, Garcia J L, et al. Influence of surfactants on oral bioavailability of albendazole based on the formation of the sulphoxide metabolites in rats [J]. Biopharm Drug Dispos, 1998, 19(1): 65-70.
- [4] Craigmill A L, Cortright K A. Interspecies considerations in the evaluation of human food safety for veterinary drugs [J]. AAPS PhaemSci, 2002, 4(4): E34.
- [5] Zhang L L, Zhang J R, Yu Z G, et al. Effects of ionophores on liver CYP1A and 3A in male broilers [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2010, 33(6): 551-557.
- [6] Nebbia C, Ceppa L, Dacasto M, et al. Oxidative monensin metabolism and cytochrome P450 3A content and functions in liver microsomes from horses, pigs, broiler chicken, cattle and rats [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2001, 24(5): 399-403.
- [7] Gonzalez Canga A, Sahaqu Prieto A M, Jose Diez Libana M, et al. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species [J]. Vet J, 2009, 179(1): 25-37.
- [8] Gonzalez-Canga A, Fernandez-Maiteiz N, Sahaqu-Prieto A, et al. A review of the pharmacological interactions of ivermectin in several animal species [J]. Curr Drug Metab, 2009, 10(4): 359-368.
- [9] FAO/WHO. Thirty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives; Evaluation of certain veterinary drug residues in food [R]. Geneva: World Health Organization, 1989: 23-45.
- [10] Scarth J, Akre C, van Ginkel L, et al. Presence and metabolism of endogenous androgenic-anabolic steroid hormones in meat-producing animals: a review [J]. Food Addit Contam Part A, 2009, 26(6): 640-671.
- [11] MacNeil J D. The joint food and agriculture organization of the United Nations/World Health Organization Expert Committee on food additives and its role in the evaluation of the safety of veterinary drug residues in foods [J]. AAPS J, 2005, 7(2): E274-E280.
- [12] 袁宗辉. 磺胺药的比较代谢研究 [J]. 中国兽药杂志, 2001, 35(5): 46-51.
- Yuan Z H. The comparative metabolism of sulfanilamide [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2001, 35(5): 46-51. (in Chinese)
- [13] Shen J, Yang C, Wu C, 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(3): 375-383.
- [14] Liu Z Y, Huang L L, Chen D M, 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]. Annal Bioanal Chem, 2010, 396(3): 1259-1271.
- [15] Liu Z Y, Huang L L, Zhou X N, et al. The metabolism of olaquinox in rats, chickens and pigs [J]. Toxicol Lett, 2011, 200(1/2): 24-33.
- [16] Liu Z Y, Huang L L, Chen D M, et al. Metabolism of mequinox in liver microsomes of rats, chicken and pigs [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2010, 24(7): 909-918.
- [17] Liu Z Y, Huang L L, Dai M H, et al. Metabolism of cyadox in rat, chicken and pig liver microsomes and identification of metabolites by accurate mass measurements using electrospray ionization hybrid ion trap/time-of-flight mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2009, 23(13): 2026-2034.
- [18] Liu Z Y, Tao Y F, Chen D M, et al. Identification of carbadox metabolites formed by liver microsomes from rats, pigs and chickens using high-performance liquid chromatography combined with hybrid ion trap/time-of-flight mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2011, 25(2): 341-348.
- [19] Zalko D, Debrauwer L, Bories G, et al. Metabolism of clenbuterol in rats [J]. Drug Metab Dispos, 1998, 26(9): 891-899.
- [20] Zalko D, Perdu-Durand E, Debrauwer L, et al. Comparative metabolism of clenbuterol by rat and bovine liver microsomes and slices [J]. Drug Metab Dispos, 1998, 26(1): 28-35.
- [21] Kanon M, Saeki K I, Kato T A, et al. Study of *in vitro* glucuronidation of hydroxyquinolines with bovine liver microsomes [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2002, 16(6): 513-517.
- [22] Lanusse C E, Gascon L H, Prichard R K. Comparative plasma disposition kinetics of albendazole, fenbendazole, oxfendazole and their metabolites in adult sheep [J]. J Vet Pharmacol Ther, 1995, 18(3): 196-203.
- [23] Csiko G Y, Banhidi G Y, Semjen G, et al. Metabolism and pharmacokinetics of albendazole after oral administration to chickens [J]. J Vet Pharmacol Ther, 1996, 19(4): 322-325.
- [24] Gonzalez J F, Shaikh B, Reimschuessel R, et al. *In vitro* kinetics of hepatic albendazole sulfoxidation in channel catfish (*Ictalurus punctatus*), tilapia (*Oreochromis* sp.), rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and induction of EROD activity in ABZ-dosed channel catfish [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2009, 32(5): 429-435.
- [25] Velik J, Baliharova V, Skalova L, et al. Liver microsomal biotransformation of albendazole in deer, cattle, sheep, pig and some related wild breeds [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2005, 28(4): 377-384.
- [26] Capece B P, Virkel G L, Lanusse C E. Enantiomeric behaviour of albendazole and fenbendazole sulfoxides in domestic animals: pharmacological implications [J]. Vet J, 2009, 181(3):

- 241-250.
- [27] Capece B P, Castells G, Godoy C, et al. Pharmacokinetics of albendazole sulfoxide enantiomers administered in racemic form and separately in rats [J]. *Vet J*, 2008, 177(2): 297-299.
- [28] Virkel G, Lifschitz A, Sallovitz J, et al. Comparative hepatic and extrahepatic enantioselective sulfoxidation of albendazole and fenbendazole in sheep and cattle [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(5): 536-544.
- [29] Timperio A M, Kuiper H A, Zolla L. Identification of a furazolidone metabolite responsible for the inhibition of amino oxidases [J]. *Xenobiotica*, 2003, 33(2): 153-167.
- [30] Baliharova V, Velik J, Savlik M, et al. The effects of fenbendazole, flubendazole and mebendazole on activities of hepatic cytochromes P450 in pig [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2004, 27(2): 85-90.
- [31] Baliharova V, Skalova L, Maas R F, et al. The effects of mebendazole on P4501A activity in rat hepatocytes and HepG2 cells: Comparison with tiabendazole and omeprazole [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55(6): 773-781.
- [32] Liu Z Y, Chen D M, Huang L L, et al. *In vitro* biotransformation and investigation of metabolic enzymes possibly responsible for the metabolism of bisdesoxyloquinox in the liver fractions of rats, chicken, and pigs [J]. *Toxicology*, 2011, 279(1/2/3): 155-166.
- [33] Liu Z Y, Dai M H, Tao Y F, et al. Inhibition of cytochrome P450 2A participating in coumarin 7-hydroxylation in pig liver microsomes [J/OL]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2011, 34(2011-01-18). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2010.01262.x/abstract>.
- [34] Anzenbacher P, Soucek P, Anzenbacherova E, et al. Presence and activity of cytochrome P450 isoforms in minipig liver microsomes: Comparison with human liver samples [J]. *Drug Metab Dispos*, 1998, 26(1): 56-59.
- [35] Chauret N, Gauthier A, Martin J, et al. *In vitro* comparison of cytochrome P450-mediated metabolic activities in human, dog, cat, and horse [J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, 25(10): 1130-1136.
- [36] Skaanild M T. Porcine cytochrome P450 and metabolism [J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(11): 1421-1427.
- [37] Khalil W F, Saitoh T, Shimoda M, et al. *In vitro* cytochrome P450-mediated hepatic activities for five substrates in specific pathogen free chickens [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2001, 24(1): 343-348.
- [38] Fingk-Gremmels J. Implication of hepatic cytochrome P450-related biotransformation processes in veterinary science [J]. *Eur J Pharm*, 2008, 585: 502-509.
- [39] Gusson F, Carletti M, Albo A G, et al. Comparison of hydrolytic and conjugative biotransformation pathways in horse, cattle, pig, broiler chick, rabbit and rat liver subcellular fractions [J]. *Vet Res Commun*, 2006, 30(3): 271-283.
- [40] Capolonzo F, Santi A, Anfossi P, et al. Benzydamine as a useful substrate of hepatic flavin-containing monooxygenase activity in veterinary species [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2010, 33(4): 341-346.
- [41] Coulet M, Eeckhoutte C, Larrieu G, et al. Comparative metabolism of thiabendazole in cultured hepatocytes from rats, rabbits, calves, pigs, and sheep, including the formation of protein-bound residues [J]. *J Agric Food Chem*, 1998, 46(2): 742-748.
- [42] Wang X, Huang X J, Ihsan A, et al. Metabolites and JAK/STAT pathway were involved in the liver and spleen damage in male Wistar rats fed with mequindox [J]. *Toxicology*, 2011, 280(3): 126-134.