



肉制品中硝基呋喃类药物残留的研究进展

陈威风¹, 陈敬鑫^{2,*}

(1. 华中农业大学食品科学技术学院, 湖北 武汉 430070; 2. 西南大学食品科学学院, 重庆 400715)

摘要: 硝基呋喃类药物是一类广谱性抗生素, 在食用性动物疾病的预防与控制中具有广泛的应用。由于其可能具有基因诱变性, 目前很多国家和地区已禁止使用这类药物, 并规定在动物源性食品中硝基呋喃类残留物的检出限为不得检出。近年来, 肉制品中硝基呋喃类药物及其代谢物残留的检测技术也得到迅速发展。本文综述硝基呋喃类药物及其代谢物的特性和检测技术的研究进展。

关键词: 硝基呋喃; 动物源性食品; LC-UV; HPLC-MS/MS

Recent Advances in Research on Nitrofurans Residues in Meat Products

CHEN Wei-feng¹, CHEN Jing-xin^{2,*}

(1. College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China;

2. College of Food Science, Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract: Nitrofurans, a class of broad-spectrum antibiotics, have extensive applications in preventing and controlling diseases in edible animals. The use of nitrofurans is prohibited in many countries and areas because of the potential mutagenicity and nitrofurans residues in animal source food must be undetectable. In recent years, there has been a rapid technological development for the determination of residual nitrofurans and nitrofurans metabolites in meat products. This article reviews the basic characteristics of nitrofurans and nitrofurans metabolites and recent technological advances in determination.

Key words: nitrofurans; animal source food; LC-UV; HPLC-MS/MS

中图分类号: S859.84

文献标识码: A

文章编号: 1001-8123(2011)12-0053-05

1944年, Dodd等^[1]首先发现了5-硝基呋喃化合物的杀菌作用。由于硝基呋喃类药物具有杀菌能力强、抗菌谱广、不易产生耐药性、价格低廉、疗效好等优点, 其广泛应用于临床、饲料或食品中。但从20世纪60年代起, 国外陆续发现硝基呋喃类化合物都具有强弱不一的诱变性, 并证实其中若干诱变力强的化合物在实验动物中可诱发肿瘤, 因而引起了药理学家、毒理学家和遗传学家的重视。

近年来, 我国发生多起因硝基呋喃类药物残留超标的出口贸易事件。2005年和2006年日本曾在我国出口的烤鳗鱼中检测出3-氨基-2-恶唑烷酮(3-amino-2-oxazolidinone, AOZ)超标, 造成严重的经济损失。2010年5月24日, 日本厚生劳动省医药食品局食品安全部监视安全课发布食安输发0524第1号: 加强对中国产蚬贝及其加工品中呋喃唑酮的监控检查。随后, 韩国食品医药安全厅称, 从出口到韩国的中国产冷冻蚬肉汤里检出AOZ, 并决定在确定中国产冷冻蚬肉汤安全之前停止

该产品进口以及在韩国市场销售^[2]。2011年3月22日我国出口韩国的炭烧鸡肉串中检出5-甲基吗啉-3-氨基-2-恶唑烷酮(AMOZ), 含量为2.3 μg/kg^[3]。2011年3月和4月日本连续两次从我国某省出口的养殖活鳗鱼和蒲烧鳗鱼中检出呋喃唑酮^[4]。2011年8月1日, 日本厚生劳动省发布的食安输发0801第1号通知, 厚生省在监控检查出中国产养殖活杂色鲍中含有呋喃唑酮^[5]。2011年9月14日欧盟从我国的冷冻对虾中检出硝基呋喃, 含量为1.62 μg/kg^[6]。由此可见, 在食用性动物中使用硝基呋喃类药物的现象仍然存在, 我国对其的监督和管理力度需进一步加强。鉴于此, 本文综述硝基呋喃类药物的基本性质、相关政策及检测方法, 为其相关研究提供参考。

1 硝基呋喃类药物及其代谢物的基本性质

硝基呋喃类药物(nitrofurans)主要是指呋喃唑酮(furazolidone, FZD)、呋喃它酮(furaltadone, FTD)、

收稿日期: 2011-11-14

作者简介: 陈威风(1986—), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品微生物。E-mail: zhuimeng8600209@163.com

*通信作者: 陈敬鑫(1985—), 男, 硕士研究生, 研究方向为食品安全。E-mail: cht860625@163.com



呋喃西林(nitrofurazone, NFZ)、呋喃妥因(nitrofurantion, NFT)等引入硝基的一类人工合成抗菌药。通常情况下,硝基呋喃类药物的化学性质均稳定,为黄色粉末,无味或微苦。其中常用的呋喃西林难溶于水(1:4200),微溶于乙醇(1:590);呋喃唑酮几乎不溶于水和乙醇;呋喃妥因几乎不溶于水,微溶于乙醇。

1964年,Zampieri等^[7]首次观察到呋喃西林可引起埃希氏大肠杆菌发生突变。随后,硝基呋喃的拟辐射也得到了证实^[8-9],并且还发现呋喃妥因是细胞DNA合成的特异抑制剂,且能在埃希氏大肠杆菌中诱导溶源性噬菌体产生原噬菌体。

研究证明,呋喃唑酮可以上调细胞中活性氧和8-羟基脱氧鸟苷,使其DNA氧化损伤(特别是线粒体中DNA),进而发生细胞周期循环阻滞^[10]。

呋喃唑酮、呋喃它酮、呋喃妥因、呋喃西林在动物体内的主要代谢产物分别为AOZ、AMAZ、1-氨基乙内酰胺(AHD)、氨基脲(SEM)^[11-12]。硝基呋喃类药物在动物体内代谢很快,半衰期很短,实验表明,在小鸡体内,呋喃唑酮能够通过诱导细胞色素P450还原酶活性来加速其自身的代谢^[13]。

硝基呋喃代谢物能与体内细胞膜蛋白结合,在体内残留数周^[14]。研究发现,呋喃唑酮可抑制猪肝细胞中单胺氧化酶的活性,其蛋白质结合物也具有一定的毒性作用^[15-16]。在胃中的酸性条件下,其侧链可以被解除,得到游离的AOZ^[17]。因此可推断,在适当的酸性条件下,这些结合残留物可以从细胞膜蛋白中释放出来。

呋喃唑酮代谢物AOZ在一定烹饪处理后仍保持一定的稳定性。McCracken等^[18]研究发现猪肉组织(肝脏、肾脏、肌肉)中AOZ残留物在油炸、蒸煮、烧烤和微波条件下也无法有效降解;并证明其具有一定的生物利用度,用经呋喃唑酮治疗过和被其污染的猪的组织喂养大鼠,在大鼠肝脏、肾脏和肌肉组织中均可发现AOZ的存在。

实验证明,经一定量呋喃唑酮处理的母鸡停药4d后,其鸡蛋中呋喃唑酮便无法检测出来,但是AOZ残留在停药21d后仍可检测到;其中呋喃唑酮主要存在于蛋清中,而AOZ残留在蛋清和蛋黄中均有存在;在-20℃条件下储藏55d后,其呋喃唑酮可降解约44%,AOZ相当稳定^[19]。有关研究结果表明^[20],在40日龄小鸡(母鸡经硝基呋喃类药物处理)中仍可检测到呋喃西林代谢物SEM,可见硝基呋喃类药物残留物有可能传递给下一代,且检测时应对其药物及其代谢物残留同时分析。因此食用被硝基呋喃类药物污染的动物源性食品对身体健康极为不利,因此各个国家对此类药物的使用相关规定非常严格。

2 国内外相关法规

自发现硝基呋喃类药物可能存在的遗传毒理学毒性以来,它的使用受到世界各国的强烈关注,早在20世纪90年代,欧盟在颁布2377/90/EEC条例中,将硝基呋喃类药物及其代谢产物列为A类禁用药物,并规定其在动物性食品中的残留限量为1.0μg/kg^[21]。后来发现呋喃唑酮的蛋白质结合物也存在毒理学显著性,1995年欧盟全面规定禁止使用呋喃类抗菌药物,在动物源性食品中呋喃类残留物的检出限为不得检出^[22]。

美国和日本对硝基呋喃类药物的关注也较早,美国和日本分别在1975年和1977年禁止呋喃唑酮作为医药使用。1993年美国禁止呋喃唑酮作为兽药使用。美国21CFR530.41规定:食源性动物禁止使用呋喃唑酮和呋喃妥因。2002年美国全面禁止将硝基呋喃类药物用于食源性动物。2004年美国食品和药物管理局(FDA)公布了禁止在进口动物源性食品中使用的11种药物名单,其中包括呋喃西林和呋喃唑酮。

2005年和2006年两起进口烤鳗AOZ超标事件后,于2006年5月29日起日本实施《食品中农业化学品残留肯定列表制度》,对硝基呋喃及其代谢物残留限量降为0.5μg/kg。2007年5月31日,日本厚生劳动省《食品、添加物的规格标准的部分修正件》(2007年厚生劳动省告示第206号),规定食品中硝基呋喃类药物(呋喃西林、呋喃妥因、呋喃唑酮及呋喃它酮)不得检出。

目前,我国于2002年颁布农业部第193号公告《食品动物禁用的兽药及其化合物清单》已明令禁止使用呋喃它酮和呋喃唑酮,并且在动物性食品中不得检出;2003年又将水产品硝基呋喃代谢物纳入残留监控计划中。

另外,瑞士联邦卫生局颁布自2002年8月13日起对呋喃西林及其代谢物采取新的限量标准,呋喃西林的标准限量从5.0μg/kg改为1.0μg/kg。2002年版韩国《食品典》规定猪肉中不得检出呋喃唑酮。

由此可见,目前国际社会对于动物源性食品中硝基呋喃类药物及其代谢物的监督和规定越来越严格,尤其是欧盟。在这方面,我国也采取了相应的有力措施,但是由于有关产品的产量较大、种类众多等原因,给监督管理者带来一定的困难。

3 硝基呋喃类药物及其代谢物残留检测技术

由于硝基呋喃类药物在动物机体内代谢速度较快,而且其代谢物同样具有一定的毒性。在评估动物源性食品中硝基呋喃类药物残留过程中,只检测其原药显然不够科学。近年来,在国内外的有关报道中,针对硝基呋喃类药物代谢物残留的检测成为一个研究热点。依据研究发现,用于检测动物源性食品中硝基呋喃类药物及



其代谢物残留的主要方法有液相色谱-紫外检测器法(LC-UV)、高效液相色谱-质谱联用法(HPLC-MS)、液相色谱-质谱/质谱联用法(HPLC-MS/MS)以及酶联免疫分析法等。

3.1 液相色谱联用技术

紫外检测器要求待测物的吸收波长在180~350nm之间,测定时需要选择特定波长,且对样品的预处理要求很高。质谱检测器则弥补了这一缺点,且其检测限较紫外检测器低,在食品中药物残留测定中具有一定的优势。

1997年, Angelini等^[23]利用LC-UV法对牛肌肉组织中的硝基呋喃残留进行了测定,使用了C₁₈反相色谱柱,柱温为35℃,流动相为0.01mol/L醋酸钠缓冲溶液(pH4.5)-乙腈(体积比70:30),检测器为紫外-可见二极管阵列检测器,检测波长为365nm,结果显示,该方法的检测限和定量限分别为1.0μg/kg和2.0μg/kg。Draisci等^[24]利用LC-UV法对禽蛋中硝基呋喃类药物残留进行了测定,在LC-UV法中,也使用的是C₁₈反相色谱柱,柱温为25℃,流动相为0.02mol/L醋酸钠缓冲溶液(pH4.6)-乙腈(体积比79:21),检测器也为紫外-可见二极管阵列检测器,检测波长为362nm,实验结果表明,其对禽蛋中呋喃西林和呋喃唑酮检测限均为2.5μg/kg,对呋喃它酮的检测限为5.0μg/kg。使用HPLC-MS法检测时,对禽蛋中呋喃西林、呋喃唑酮和呋喃它酮的检测限分别为3.2、1.6、1.0μg/kg,可见这一方法具有一定优越性,但是这两种方法对于现今各国对硝基呋喃残留的检测限量(<1.0μg/kg)来说,均未达到要求。

2007年, Verdon等^[25]利用HPLC-ESI-MS/MS法对火鸡中的硝基呋喃类药物代谢物残留进行了测定,使用了C₈和C₁₈色谱柱和三重四连杆串联质谱检测仪,对AOZ、AMOZ、AHD、SEM的检测限分别可达到0.14~0.68、0.01~0.02、0.01~0.10、0.02~0.03μg/kg,均达到欧盟OC657/2002/EC的要求。2008年, Rodziewicz^[26]利用HPLC-ESI-MS/MS法对牛奶中硝基呋喃类代谢产物残留进行了测定,采用的是C₁₈色谱柱,柱温为40℃,结果表明,其对4种代谢物残留的检测限更低,范围为0.12~0.29μg/kg。2011年, Radovnikovic等^[27]将UHPLC-MS/MS法应用到猪血中硝基呋喃代谢物的测定中,其对AHD、AOZ、SEM和AMOZ检测限分别达到0.070、0.059、0.071、0.054μg/kg。

3.2 酶联免疫分析方法

酶联免疫分析方法是把抗原抗体反应的特异性和酶的高效催化作用有机结合起来的一种免疫检测技术,在食品中药物残留检测中具有广泛的应用。目前国内研究较多的是针对AOZ和SEM的酶联免疫分析方法。

2004年, Cooper等^[28]首次制备得到了AOZ的多克

隆抗体,建立了虾组织中AOZ的酶联免疫分析方法(ELISA),该方法具有灵敏度高、特异性强、价格便宜等特点。其缺点是需要对样品进行溶剂萃取和提纯等前处理,这样就浪费了时间,而且精确度也不高。之后Diblikova^[29]、Franek^[30]等制备得到了针对AOZ的单克隆抗体,建立了利用单克隆抗体对组织中的AOZ进行检测的直接竞争ELISA方法。该法通过采用矩阵校准降低了可能存在的基质效应,在定量前需对样品进行蛋白酶处理,酸水解和O-硝基苯甲醛衍生物间接地对悬浮在组织表面上的AOZ进行定量,最低检出限可达0.3μg/kg。2008年, Chang Chao等^[31]也建立了AOZ的ELISA检测方法,该法用于对鱼肉、猪肉和鸡肉中AOZ含量的测定,检测限可达0.3μg/kg。

2001年, Gao Aizhong等^[32]制备得到用于检测SEM的单克隆抗体(mAb),该法通过呋喃西林衍生物(CPSEM)重结晶纯化后分别与牛血清白蛋白(BSA)和卵白蛋白(OVA)偶联作免疫原和包被抗原免疫小鼠,成功制备得到了抗CPSEM的高特异性单克隆抗体,对SEM的检测灵敏度达0.01μg/L, IC₅₀为1.3μg/L。2007年, Cooper等^[33]在制备得到针对SEM的多克隆抗体,利用间接ELISA法对鸡肉组织中残留的SEM进行检测,灵敏度为0.25μg/kg。2008年, Vass等^[34]也制备了几种针对SEM的高特异性多克隆抗体并通过实验表明,ELISA法用来检测猪肉、鸡蛋及婴儿食品中残留的SEM是可行的,其检出限为0.3μg/kg,结果与LC-MS/MS方法具有高度相关性。

2010年, Li Jun等^[35]采用间接竞争ELISA法同时对动物饲料中硝基呋喃类药物进行测定,该方法的优点为:灵敏度高,特异性强,简单快速并且检测结果与HPLC检测结果一致,其应用前景良好。2011年, Jiang Wenxiao等^[36]利用ELISA法分别检测4种动物组织中的AHD,并与利用LC-MS/MS法测定的结果比较,实验结果证明两种方法有很好的相关性,采用ELISA法检测动物组织中AHD具有简单、快速、准确并且不需要特殊实验设备等优点,适合常规实验室检测。目前,国内外用于检测AOZ、AMOZ、AHD和SEM的商品化试剂盒已经上市。

3.3 流动注射化学发光分析技术

流动注射化学发光分析法是近年来发展起来的一种高灵敏的微量及痕量分析法,其依据发光强度与待测物浓度之间的线性关系进行分析具有操作简便、分析速度快、重现性好、易实现自动化等优点。2010年, Thongsrisomboon等^[37]利用流动注射化学发光分析法对动物饲料中呋喃唑酮、呋喃妥因和呋喃西林药物残留进行分析研究,以高锰酸钾-硫酸作为发光体系,高锰酸钾浓度为 2.5×10^{-5} mol/L,硫酸浓度为0.1mol/L,光电



倍增管的工作电压为 950V，流速为 7.0mL/min，结果显示，该方法对 3 种药物残留的检测限均为 0.25mg/L。

3.4 生物传感器技术

生物传感器技术是一种专一性强、成本低且效率非常高的分析技术，现已应用到硝基呋喃类药物代谢物残留检测中，2011 年，O'Mahony 等^[38]成功地将基于化学发光的多路复用生物芯片分析技术运用到蜂蜜中硝基呋喃代谢物的筛选试验中，实验表明，该方法对 AHD、AOZ 和 AMOZ 的检测限可达到 0.5 μg/kg 以下，对 SEM 的检测限也可达到 0.9 μg/kg 以下，且其半抑制量范围为 0.14 μg/kg(AMOZ)~2.19 μg/kg(SEM)。这一方法与 LC-MS/MS 的实验结果具有很好的一致性，在药物残留检测中具有很好的发展前景。

4 结 语

近年来我国在动物性食品中药物残留方面取得了很大的进展，但从相关报道来看，动物性食品中仍然普遍存在硝基呋喃类药物及其代谢物残留的现象。这给我国食品进出口贸易带来了很大的影响。虽然我国于 2002 年已制定了硝基呋喃类药物残留不得检出的规定，但是在检测技术方面和欧盟、日本等国家和地区仍有很大的差距。可见关键应该是应该加强国际间的技术研究交流，缩小技术上的差距。目前，HPLC-MS/MS 在硝基呋喃类药物残留检测中具有很广泛的应用，但是其前处理较为繁琐，且仪器价格昂贵。而酶联免疫分析方法具有更广阔的发展前景，具有操作方便快捷的特点，特别是单克隆抗体的成功研制对硝基呋喃类药物的残留检测的发展起到了巨大的作用，但是单克隆抗体也有自身的缺点，比如制备技术复杂，价格较高并且随着时间延长细胞分泌抗体能力下降等，为了克服这些问题，利用现有的基因工程抗体技术制备新一代抗体无疑具有更加广阔的应用前景。

参考文献：

[1] DODD M C, STILLMAN M C, ROYS M, et al. The *in vitro* bacteriostatic action of some simple furan derivatives[J]. JPET, 1944, 82(1): 11-18.

[2] 国务院发展研究中心信息网. 出口水产品企业加强呋喃唑酮等的监控检查[EB/OL]. (2010-06-04)[2011-10-09]. <http://edu.drcnet.com.cn/drcnet.common.web/DocViewSummary.aspx?version=edu&docid=2246590&leafid=14144&chnid=3640&gourl=/drcnet.common.web/docview.aspx>.

[3] 中国农贸网. 2011 年 3 月中国出口韩国食品违反情况(3 月 31 日更新)[EB/OL]. (2011-04-07)[2011-10-09]. <http://www.21food.cn/html/news/36/625301.htm>.

[4] 第一食品网. 我输日鳗鱼及其简单加工品被实施呋喃唑酮命令检查[EB/OL]. (2011-04-15)[2011-10-09]. <http://finance.ifeng.com/roll/20110415/3878022.shtml>.

[5] 中华人民共和国商务部. 日本追加中国产养殖杂色鲍及其加工品中呋喃唑酮的命令检查[EB/OL]. (2011-09-08) [2011-10-09]. <http://www.>

foodqs.cn/news/gjspzs01/2011988454574.htm?COLLCC=1063128658&

[6] 中国质量新闻网. 2011 年第 37 周欧盟食品及饲料信息通报[EB/OL]. (2011-09-19)[2011-10-09]. <http://www.cqn.com.cn/news/zjpd/myjs/471273.html>.

[7] ZAMPIERI A, GREENBERG J. Nitrofurazone as a mutagen in *Escherichia coli*[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1964, 14(2): 172-176.

[8] ZAMPIERI A, GREENBERG J. Cross-resistance relationships in *Escherichia coli* between ultraviolet radiation and nitrous acid[J]. Journal of Bacteriology, 1964, 87(5): 1094-1099.

[9] ZAMPIERI A, GREENBERG J. Induction of mutations in the lac region of *Escherichia coli* strain S[J]. Genetics, 1967, 57(1): 41-51.

[10] JIN Xi, TANG Shusheng, CHEN Qian, et al. Furazolidone induced oxidative DNA damage via up-regulating ROS that caused cell cycle arrest in human hepatoma G2 cells[J]. Toxicology Letters, 2011, 201(3): 205-212.

[11] HORNE E, CADOGAN A, O'KEEFFE M, et al. Analysis of protein-bound metabolites of furazolidone and furaltadone in pig liver by high-performance liquid chromatography and liquid chromatography mass spectrometry[J]. Analyst, 1996, 121(10): 1463-1468.

[12] COPPER K M, McCracken R J, GLEEN KENNEDY D. Nitrofurazone accumulates in avian eyes. A replacement for semicarbazide as a marker of abuse[J]. Analyst, 2005, 130(6): 824-827.

[13] SASAKI N, MATSUMOTO T, IKENAKA Y, et al. Furazolidone induces the activity of microsomal enzymes that metabolize furazolidone in chickens[J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2011, 100: 135-139.

[14] HOOGENBOOM L A P, BERGHMANS M C, POLMAN T H, et al. Depletion of protein-bound furazolidone metabolites containing the 3-amino-2-oxazolidinone side-chain from liver, kidney and muscle tissues from pigs[J]. Food Addit Contam, 1992, 9(6): 623-630.

[15] HOOGENBOOM L A P, TOMASSINI O, OORSPONG M B M, et al. Use of pig hepatocytes to study the inhibition of monoamine oxidase by furazolidone[J]. Food and Chemical Toxicology, 1991, 29(3): 185-191.

[16] HOOGENBOOM L A P, van BRUCHEM G D, SONNE K, et al. Absorption of a mutagenic metabolite released from protein-bound residues of furazolidone[J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2002, 11(3/4): 273-287.

[17] HOOGENBOOM L A P, POLMAN T H, LOMMEN A, et al. Biotransformation of furaltadone by pig hepatocytes and *Salmonella typhimurium* TA 100 bacteria, and the formation of protein-bound metabolites[J]. Xenobiotica, 1994, 24(8): 713-727.

[18] McCracken R J, KENNEDY D G. The bioavailability of residues of the furazolidone metabolite 3-amino-2-oxazolidinone in porcine tissues and the effect of cooking upon residue concentrations[J]. Food Additives and Contaminants, 1997, 14(5): 507-513.

[19] McCracken R J, SPENCE D E, FLOYD S D, et al. Evaluation of the residues of furazolidone and its metabolite, 3-amino-2-oxazolinone(AOZ), in egg[J]. Food Additives and Contaminant, 2001, 18(11): 954-959.

[20] McCracken R J, van RHIJN J A, KENNEDY D G. Transfer of nitrofur residues from parent broiler breeder chickens to broiler progeny[J]. British Poultry Science, 2005, 46(3): 287-292.

[21] Commission Regulation(EC) NO 1442/95[S]. Eunean Union: Office Journal of European Communities, 1995, L143: 26-30.

[22] Council Regulation(EEC) NO 2377/90[S]. Eunean Union: Official Journal of the European Communities, 1990, L224: 1.

[23] ANGELINI N M, RAMPINI O D, MUGICA H. Liquid chromatographic determination of nitrofur residues in bovine muscle tissues[J].



- Journal of AOAC International, 1997, 80(3): 481-485.
- [24] DRAISCI R, GIANNETTI L, LUCENTINI L, et al. Determination of nitrofurans residues in avian eggs by liquid chromatography-UV photodiode array detection and confirmation by liquid chromatography-ionspray mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 1997, 777: 201-211.
- [25] VERDON E, COUEDOR P, SANDERS P. Multi-residue monitoring for the simultaneous determination of five nitrofurans (furazolidone, furaltadone, nitrofurazone, nitrofurantoin, nifursol) in poultry muscle tissue through the detection of their five major metabolites (AOZ, AMOZ, SEM, AHD, DNSAH) by liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry: in-house validation in line with Commission Decision 657/2002/EC[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2007, 586: 336-347.
- [26] RODZIEWICZ L. Determination of nitrofurans metabolites in milk by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Chromatography B*, 2008, 864: 156-160.
- [27] RADOVNIKOVIC A, MOLONEY M, BYRNE P, et al. Detection of banned nitrofurans metabolites in animal plasma samples using UHPLC-MS/MS[J]. *Journal of Chromatography B*, 2011, 879: 159-166.
- [28] COOPER K M, ELLIOTT C T, KENNEDY D G. Detection of 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ), a tissue-bound metabolite of the nitrofurans furazolidone, in prawn tissue by enzyme immunoassay[J]. *Food Additives and Contaminants*, 2004, 21: 841-848.
- [29] DIBLIKOVA I, COOPER K M, KENNEDY D G, et al. Monoclonal antibody-based ELISA for the quantification of nitrofurans metabolite 3-amino-2-oxazolidinone in tissues using a simplified sample preparation[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2005, 540: 285-292.
- [30] FRANEK M, DIBLIKOVA I, VASS M, et al. Validation of a monoclonal antibody-based ELISA for the quantification of the furazolidone metabolite (AOZ) in eggs using various sample preparation[J]. *Veterinarni Medicina*, 2006, 51: 248-257.
- [31] CHANG Chao, PENG Dapeng, WU Jine, et al. Development of an indirect competitive ELISA for the detection of furazolidone marker residue in animal edible tissues[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56: 1525-1531.
- [32] GAO Aizhong, CHEN Qiaolin, CHENG Yu, et al. Preparation of monoclonal antibodies against a derivative of semicarbazide as a metabolic target of nitrofurans zone[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2001, 592: 58-63.
- [33] COOPER K M, SAMSONOVA J V, PLUMPTON L, et al. Enzyme immunoassay for semicarbazide: the nitrofurans metabolite and food contaminant[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2007, 592: 64-71.
- [34] VASS M, DIBLIKOVA I, CERNOCH I, et al. ELISA for semicarbazide and its application for screening in food contamination[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2008, 608: 86-94.
- [35] LI Jun, LIU Jing, ZHANG Caihui, et al. Broad specificity indirect competitive immunoassay for determination of nitrofurans in animal feeds[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2010, 678: 1-6.
- [36] JIANG Wenxiao, LUO Pengjie, WANG Xia. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of nitrofurantoin metabolite, 1-amino-hydantoin, in animal tissues[J]. *Food Control*, 2012, 23: 20-25.
- [37] THONGSRISOMBOON P, LIAWRUANGRATH B, LIAWRUANGRATH S, et al. Determination of nitrofurans residues in animal feeds by flow injection chemoluminescence procedure[J]. *Food Chemistry*, 2010, 123: 834-839.
- [38] O'MAHONY J, MOLONEY M, McCONNELL R, et al. Simultaneous detection of four nitrofurans metabolites in honey using a multiplexing biochip screening assay[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2011, 26: 4076-4081.