

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.11.08

液相色谱串联质谱法正负模式切换同时检测饲料中 10 种硝基呋喃类化合物

吴剑平, 张 婧, 李丹妮*, 严 凤, 潘 娟

(上海市兽药饲料检测所, 上海 201103)

[收稿日期] 2017-02-07 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 11-0051-08 [中图分类号] S859.84

[摘 要] 建立了超高效液相色谱-串联四级杆质谱法检测饲料中的 10 种硝基呋喃类化合物的方法。饲料样品经 0.1 mol/mL HCl : 乙腈 = 1 : 1 提取, 高速离心后稀释, 经酸性氧化铝粉末净化后进样分析。采用 Thermo Hypersil Gold C18 色谱柱 (150 mm×2.1 mm, 1.9 μ m) 作为固定相, 0.1% 甲酸和乙腈作为流动相进行梯度洗脱。质谱采用正负离子切换同时扫描, SRM 模式进行分析。10 种硝基呋喃类化合物在最优化条件下分离良好, 在定量范围内均线性良好 (线性相关系数 $r \geq 0.99$), 回收率也可达到 63.2% ~ 89.7%, 相对标准偏差 (RSD) 小于 9.3%。本方法具有简便、快速、灵敏、准确等特点, 适用于饲料中违法添加硝基呋喃类化合物的检测。

[关键词] 10 种硝基呋喃药物; 正负模式切换; 串联质谱法

Determination of 10 Nitrofurans in Feed by High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry with Positive and Negative Switching

WU Jian-ping, ZHANG Jing, LI Dan-ni*, YAN Feng, PAN Juan

(Shanghai Municipal Supervisory Institute Veterinary Drugs and Feedstuff, Shanghai 201103, China)

Corresponding author: LI Dan -ni, E-mail: yure@sina.com

Abstract: To determine the illegal added 10 nitrofurans in feed, a high performance liquid chromatography-tandem quadrupole mass spectrometry method was established. Feed was extracted by 0.1 mol/mL HCl : acetonitrile = 1 : 1. The extraction was high speed centrifuged and purified by acid then diluted to inject. Thermo Hypersil Gold C18 column (150 mm×2.1 mm, 1.9 μ m) was chosen to be the solid phase and 0.1% formic acid combined with acetonitrile were chosen to be the liquid phase to achieve the grad elution. The mass spectrometer was operated using positive and negative switching under SRM mode. Under the optimal conditions, 10

基金项目: 上海市科技兴农重点攻关项目 [沪农科攻字 (2016) 第 4-5 号]; 上海市市级农口系统青年人才成长计划 [沪农青字 (2016) 第 2-5 号]

作者简介: 吴剑平, 硕士, 畜牧师, 从事兽药残留分析与研究。

通讯作者: 李丹妮。E-mail: yure@sina.com

nitrofuranes were separated well. Good linearity was obtained in their respective quantitative range (correlation coefficients $r \geq 0.99$). The average recoveries were in the range of 63.2% ~ 89.7% and the relative standard deviations (RSD) were lower than 9.3%. The method was proved to be convenient, economical, sensitive and accurate. The research was proved to be effective for the determination of the illegal added 10 nitrofuranes in feed.

Key words: 10 nitrofurans; positive and negative switching; tandem mass spectrometry

硝基呋喃类药物是一类人工合成的具有 5-硝基呋喃基本结构的广谱抗菌药物,一度被广泛应用于畜禽和水产养殖行业,其对于革兰氏菌、真菌和一些原虫引起的疾病具有显著疗效^[1]。但是有研究表明,硝基呋喃类化合物及其代谢产物具有致畸等副作用,且能诱发癌症^[2-3]。1993 年,美国禁止呋喃唑酮作为兽药使用在食品动物^[4]。1995 年,欧盟全面禁止使用呋喃类抗菌药,规定呋喃类残留物在动物源性食品中不得检出^[5]。2004 年,美国食品和药品管理局(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^[6]。中国农业部第 193 号公告已明令禁止在食用动物上使用呋喃唑酮、硝基呋喃类药物。常见的硝基呋喃类药物包括呋喃唑酮(Furazolidone, FZD)、呋喃西林(Nitrofurazone, NFZ)、呋喃妥因(Nitrofurantion, NFT)、呋喃它酮(Furaltadone, FTD)、硝基呋喃齐特(Nifuroxazide, NFX)、硝基呋喃吡醇(Nifurprinol, NFP)、硝基呋喃索尔(Nifursol, NFS)、硝基呋喃烯胺(Nitrovin, NTV)和二硝基托胺(Dinitolamide, DTM)等。

串联四极杆质谱仪具有检测灵敏度高,特异性强,稳定性好等优点^[6],其优秀的定性与定量分析能力目前已被广泛应用于蛋白质组学、中药安全控制、代谢组学、和食品安全领域中小分子和大分子的研究^[7-10]。据文献报道^[11],有使用高效液相色谱法检测饲料中多种硝基呋喃类药物,其定量限达到 0.5 mg/kg;动物性食品中则主要使用串联四级杆质谱检测 4 种硝基呋喃代谢物的残留量,而利用串联质谱的正负切换功能同时定性定量测定饲料中 10 种违法添加的硝基呋喃类抗菌药物的方法未见报道。本研究利用高效液相色谱-串联四极杆质谱的高灵敏度和定性能力,实现了饲料中 10 种非

法添加的硝基呋喃类化学药物快速定性与定量测定。本方法具有前处理过程简便、分析时间短、结果准确等特点,可以用于饲料中非法添加的硝基呋喃类药物的筛查与定量。

1 材料与方法

1.1 仪器 Ultimate 3000 双三元超高效液相色谱、Excalibur 控制软件、串联四极杆质谱带 HESI 电离喷雾源(TSQ Quantiva)、Xcalibur 数据处理系统、高速冷冻离心机(Allegra X-22R, BECKMAN COULTER);AL204 电子天平,梅特勒-托利多仪器有限公司;减压旋转蒸发仪(B-490, BUCHI);水浴控温氮吹仪(N-EVAP, 上海安谱公司)。

1.2 材料、药品与试剂 C18 分析柱(Hypersil gold C18 150×3.0mm 3.0 μm , Thermo Fisher, 美国);高速冷冻离心机(Allegra X-22R, BECKMAN COULTER, 美国);水浴控温氮吹仪(N-EVAP, Anpel)。呋喃唑酮(Furazolidone, FZD)、呋喃西林(Nitrofurazone, NFZ)、呋喃妥因(Nitrofurantion, NFT)、呋喃它酮(Furaltadone, FTD)、硝基呋喃齐特(Nifuroxazide, NFXD)、硝基呋喃吡醇(Nifurprinol, NFP)、硝基呋喃索尔(Nifursol, NFS)、硝基呋喃烯胺(Nitrovin, NTV)、硝基呋喃醛肟(Nifuroxime, NFXM)和二硝基托胺(Dinitolamide, DTM)($\geq 99.0\%$, Dr Ehrenstofer GmbH, 德国);乙腈、甲酸(色谱纯, Merck, 德国);去离子水(自制, 电阻率 $\geq 18 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$);高纯氮、高纯氩(纯度均为 99.999%, 上海佳杰特种气体公司)。

1.3 反相色谱条件 色谱柱: Hypersil gold C18 (150×2.1 mm 1.9 μm), 柱温: 30 $^{\circ}\text{C}$, 流速: 0.3 mL/min, 进样量: 10 μL , 流动相: A 为 0.1% 甲酸, B 为乙腈, 采用梯度洗脱程序如表 1, 所得典型特征离子质量色谱图如图 1。

表 1 反相色谱法梯度洗脱程序

Tab 1 Procedure of reverse-phase chromatography

时间/min	流速/(mL · min ⁻¹)	A/%	B/%
0.00	0.3	10	90
1.00		10	90
5.00		80	20
8.00		80	20
8.10		10	90
11.00		10	90

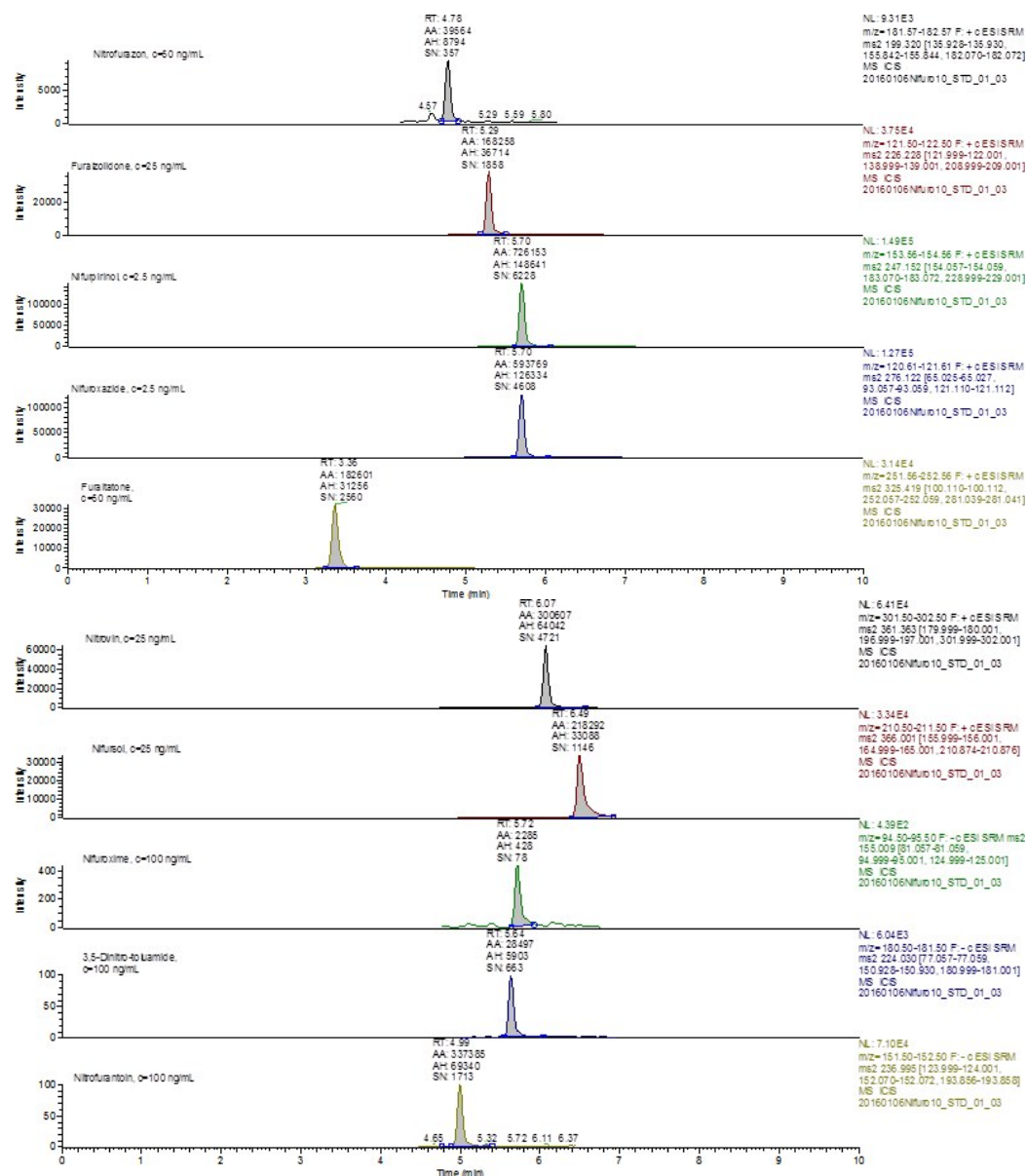


图 1 定量限浓度典型 SRM 图

Fig 1 Typical SRM chromatogram of LOQ

1.4 质谱条件 使用 Thermo Fisher 公司的 TSQ Quantiva 串联四极杆质谱带 HESI 电离喷雾源质谱检测器对 1 μg/mL 的 10 种硝基呋喃类药物单标溶液进行优化, 兼顾各目标化合物优化后的质谱条件为: 选择正负离子切换模式, 正电压 3900 V, 负电压 3200V, 鞘气 (Sheath gas) 压力 344 kPa, 辅助气 (Aux gas) 流速 5 L/min, 吹扫气 (Sweep gas) 流速 0.3 L/min, 离子传输管 (Ion transfer tube) 温度 350 ℃, 雾化器 (Vapourizer) 温度 400 ℃, 检测模式为选择反应监控 (Selected reaction monitor, SRM), 碰撞气压力 0.2 Pa, Q1 段分辨率设为半峰宽 0.7, Q2 段分辨率设为半峰宽 0.7, 10 种硝基呋喃类药物的定性与定量离子对以及对应的撞击能量见表 2。

表 2 硝基呋喃类药物定性与定量离子对

Tab 2 Qualitative and quantitative ion pair of nitrofurans

化合物	电离极性	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	碰撞能量/V	透镜电压/V
呋喃西林	+	199.32	182.07 *	19	73
			155.84	14	
			135.93	11	
			122.02 *	23	
呋喃唑酮	+	226.22	139.04	16	87
			209.05	15	
			154.06 *	32	
硝呋吡醇	+	247.15	183.07	22	91
			229.02	16	
			121.11 *	49	
硝呋齐特	+	276.12	93.06	41	82
			65.03	23	
			252.06 *	26	
呋喃它酮	+	325.42	100.11	15	93
			281.04	10	
			180.01	21	
硝呋烯腙	+	361.36	302.02 *	27	110
			197.05	21	
			210.88 *	18	
硝呋索尔	+	366.00	165.02	37	103
			156.01	22	
			95.02 *	10	
硝呋醛肝	-	155.09	81.06	12	44
			125.05	10	
			181.01 *	26	
二硝托胺	-	224.03	150.93	18	64
			77.06	10	
			152.07 *	15	
呋喃妥因	-	236.99	124.00	12	68
			193.86	10	

* 为定量离子

1.5 前处理条件 取样品 2.00 g,置 50 mL 离心管中,加入 20 mL 的 0.1 mol/mL HCl : 乙腈 = 1 : 1 溶液后 30 ℃ 水浴超声提取 10 min,然后经 9000 RPM 高速离心后取上清液 0.20 mL,用 0.1 mol/L 甲酸水溶液稀释至 1.00 mL,加入酸性氧化铝粉末 0.20 g 涡旋振荡 1 min,经 14000 RPM 离心后取上清液过 0.22 μm 尼龙滤膜后上机测定。

2 结 果

2.1 线性定量范围的确定 将 10 种硝基呋喃类化

合物对照品分别用甲醇溶解,制成 1 μg/mL 的标准品贮备液,取适量该贮备液用 0.1 mol/L 甲酸溶液稀释成标准曲线系列工作溶液,将该系列溶液依次按 1.3、1.4 和 1.5 的检测方法进样检测,将所得定量通道色谱图积分后面积与内标峰面积比值以 Y 表示,进样浓度以 X 表示,所得回归曲线结果如下表 3 所示,其线性相关系数 r 都大于等于 0.995。实验表明,该方法同时检测 10 种硝基呋喃类化合物在各自浓度范围内线性良好。

表 3 10 种硝基呋喃类化合物标准曲线

Tab 3 Standard curve of 10 nitrofurans

药物	浓度范围/(ng · mL ⁻¹)	含量范围/(mg · kg ⁻¹)	回归方程	R^2
呋喃西林	50~1000	2.5~50	$Y=9735.12+613.776X$	0.995
呋喃唑酮	25~500	1.25~25	$Y=62869.6+4614.48X$	0.998
硝呋吡醇	2.5~50	0.125~2.5	$Y=404372+175848X$	0.995
硝呋齐特	2.5~50	0.125~2.5	$Y=394087+113876X$	0.995
呋喃它酮	2.5~50	0.125~2.5	$Y=75201.1+2537.85X$	0.998
硝呋烯腙	50~1000	2.5~50	$Y=98490.6+6658.83X$	0.995
硝呋索尔	25~500	1.25~25	$Y=3962.41+7735.32X$	0.998
硝呋醛肟	25~500	1.25~25	$Y=-63.8494+19.9287X$	0.997
二硝托胺	100~2000	50~100	$Y=-12845.7+320.907X$	0.997
呋喃妥因	100~2000	50~100	$Y=110412+3165.42X$	0.997

2.2 检测限与定量限的确定 选择 20 个空白样品,按优化条件进行处理后上机测定,取与标准品图谱中相同保留时间的噪音信号平均值,以信噪比 $S/N \geq 3$ 为检出限 (LOD), $S/N \geq 10$ 为定量下限 (LOQ),确定该方法对的检出限与定量限,见表 4。经过实际进样检测后,检测定量限附近峰型良好,实际样品定量限处 SRM 图谱见图 1。

2.3 基质效应的考察 为验证方法基质效应,选取预混料、浓缩料和配合料各 6 批,按 1.5 前处理方法进行操作,将其空白溶液中分别加入 1 倍定量限的 10 种硝基呋喃类化合物,其回收率结果在 80%~100%之间, $RSD < 10\%$,证明该前处理方法的基质效应影响不大。

2.4 方法准确度与精密度实验 为验证方法精密度与准确度,采用标准添加法使用 6 批不同饲料,

表 4 10 种硝基呋喃类化合物检测限和定量限

Tab 4 LOD and LOQ of 10 nirtofurans

药物	检测限 /(mg · kg ⁻¹)	定量限 /(mg · kg ⁻¹)
呋喃西林	1.25	2.5
呋喃唑酮	0.625	1.25
硝呋吡醇	0.0625	0.125
硝呋齐特	0.0625	0.125
呋喃它酮	0.0625	0.125
硝呋烯腙	1.25	2.5
硝呋索尔	0.625	1.25
硝呋醛肟	0.625	1.25
二硝托胺	25	50
呋喃妥因	25	50

每批称取等量 6 份,5 份一组分三组,分别加入 1 倍定量限、2 倍定量限、4 倍定量限的 10 种硝基呋喃类化合物,所得结果如表 5 所示。结果表明,该方法检测饲料中 10 种硝基呋喃类化合物时回收率结果在 63.2%~89.7%之间, $RSD<10\%$,证明该方法具有较高的准确度与精密度。

表 5 饲料中检测 10 种硝基呋喃类化合物的准确度和精密度

Tab 5 Accuracy and precision of 10 nirtofurans in feed

化合物	添加量 /(mg·kg ⁻¹)	预混合饲料		浓缩饲料		配合饲料	
		回收率 $R/\%$ ($n=6$)	RSD $sr/\%$ ($n=5$)	回收率 $R/\%$ ($n=6$)	RSD $sr/\%$ ($n=5$)	回收率 $R/\%$ ($n=6$)	RSD $sr/\%$ ($n=5$)
呋喃西林	2.50	73.1	9.5	64.3	6.8	63.2	7.6
	5.00	66.4	2.9	76.8	7.2	74.1	6.1
	10.00	71.5	4.0	78.4	5.9	82.8	4.3
呋喃唑酮	1.25	78.4	6.5	66.1	5.8	69.7	8.5
	2.50	73.3	8.2	78.0	6.9	72.1	7.2
	5.00	67.0	7.8	69.4	4.3	77.9	6.8
硝呋吡醇	0.125	67.8	4.2	66.9	5.9	70.5	7.1
	0.25	72.6	4.9	71.2	7.8	75.9	6.9
	0.50	65.1	6.3	73.4	6.2	79.6	4.3
硝呋齐特	0.125	63.2	5.6	69.1	8.2	66.4	6.8
	0.25	74.5	7.2	75.7	4.7	72.5	5.5
	0.50	71.7	8.9	67.9	5.5	80.1	3.2
呋喃它酮	0.125	69.2	4.1	64.8	4.7	68.5	7.9
	0.25	68.6	6.7	72.8	8.1	72.2	5.6
	0.50	67.1	5.8	80.2	5.7	84.1	4.9
硝呋烯腙	2.50	76.5	7.3	74.6	8.8	71.3	7.8
	5.00	62.2	4.1	67.1	6.9	82.6	6.9
	10.00	81.0	5.2	88.9	8.1	89.7	5.3
硝呋索尔	1.25	63.3	7.9	75.5	7.9	68.7	9.2
	2.50	75.8	8.6	78.6	4.2	74.2	6.3
	5.00	74.3	6.3	80.1	6.3	79.8	4.9
硝呋醛肟	1.25	68.9	7.9	70.5	7.5	66.3	5.8
	2.50	79.6	4.9	81.2	5.8	72.6	4.1
	5.00	81.2	5.6	88.9	4.9	81.5	5.2
二硝托胺	50	65.3	8.2	66.2	8.1	71.6	7.6
	100	76.2	5.9	75.4	4.3	78.1	4.2
	200	74.9	4.3	72.3	8.2	82.3	5.3
呋喃妥因	50	71.9	6.2	68.9	5.9	69.7	7.7
	100	80.6	7.1	77.6	6.2	72.6	4.6
	200	81.2	5.8	81.3	4.3	80.5	4.8

2.5 方法选择性的验证 选择 20 个空白样品,按优化条件进行处理后上机测定,未发现有假阳性结果,表明该方法的选择性良好。

3 讨论与小结

3.1 固定相的选择 方法涉及的目标化合物较多,而且还涉及到不同电离极性的切换,因此使目标化合物获得充分的保留与分离就十分有必要。通过选择具有更好保留性和选择性的色谱柱优化色谱条件,既可以避免强极性的保留杂质与目标化合物分子争夺电荷抑制响应信号,也可以将分子量接近的化合物尽可能分开避免互相干扰。本实验尝试了亲水合相色谱(HILIC)和传统的反相色谱(RP)两种思路的方法,目标化合物大多呈中弱极性,在 HILIC 色谱上的保留普遍较弱,且峰型展宽严重,在 RP 色谱柱上有较好的保留,因此选择传统的反相色谱作为主要分离手段。尝试了同为 Thermo 公司装填的三款反相色谱柱:Accucore RP-MS (150 mm×2.1 mm, 2.6 μ m), Synchronis C18 (150 mm×2.1 mm, 3.0 μ m) 和 Hypersil Gold C18 (150 mm×2.1 mm, 1.9 μ m)。结果表明,使用 Accucore RP-MS 色谱柱的目标物峰普遍具有保留时间不足,峰型对称性不高的特点,推测其原因为所使用的聚合物性质填料含碳量接近 10%,虽然通过壳层技术增加了填料的比表面积,但并不能提供很好的保留;Synchronis C18 色谱柱的硅胶键合填料含碳量接近 17%,因此为目标化合物提供了足够的保留,但是其中有多目标化合物的色谱峰出现了较大的拖尾,其中硝呋索尔和硝呋吡醇尤为严重,推测是因为色谱柱的硅胶键合相具有较多的硅羟基,容易和化合物的相应位点形成氢键效应而造成色谱峰的展宽和拖尾;Hypersil Gold C18 色谱柱所使用的硅胶载体经过了纯化工艺和末端封尾,大大降低了硅羟基的数目,虽然担体含碳量不及 Synchronis C18 高,但是 1.9 μ m 的填料粒径为其提供了比 3.0 μ m 多 2 倍以上的比表面积,因此对大多数目标化合物既能获得较满意的保留时间,也能确保色谱峰的展宽和拖尾在令人满意的程度。

3.2 正负电离模式切换研究 随着检测技术的发

展,对检测过程的时效性也提出了更高的要求,色谱质谱联用法为药物残留检测提供了一条同时兼顾准确定性与精确定量的途径。目前串联四级杆质谱仪的扫描精度和扫描速度相较过去有了长足进步,同时前端源区通过一些先进技术也大大提高了检测灵敏度,这就为单针进样检测更多的化合物提供了硬件基础,由于质谱内电场极性的切换可以在万分之一秒内完成,因此这就为正负极性快速切换检测提供了可能性。本方法内涉及的多个药物在正负电离模式下都可以获得带电分子离子如硝呋醛肟和二硝托胺,其负电离模式下所获得的响应信号更高,推测可能是其分子结构更容易失去质子而带负电核,而呋喃妥因则是在正电离模式下几乎没有响应,可能其分子结构很难通过获得质子而带正电荷。利用 Quantivia 质谱仪可以高速切换电场和扫描频率的特点,将 10 种硝基呋喃类化合物通过正负电离模式的快速切换可以实现单针内的快速检测。结果表明,这种正负电离模式的切换在本方法中是可行的,可以大大提高检测的时效性。

3.3 小结 利用串联四级杆质谱具有可以快速切换电场极性和高速扫描的特点,设计了单针同时检测 10 种硝基呋喃类化合物的方法,前处理采用简单的酸性乙腈提取,酸性氧化铝粉末净化后稀释进样,反相色谱法进行分离。实验结果表明,10 种硝基呋喃化合物在各自线性定量范围内回收率也可达到 63.2%~89.7%,相对标准偏差(RSD)小于 9.3%,方法具有简便、快速、灵敏、准确等特点,适用于饲料中违法添加硝基呋喃类化合物的检测。

参考文献:

- [1] 陈威凤,陈敬鑫. 肉制品中硝基呋喃类药物残留的研究进展[J]. 肉类研究, 2011, (12): 53-57.
Chen W F, Chen J X. Recent Advances in Research on Nitrofurran Residues in Meat Products[J]. Meat Research, 2011, (12): 53-57.
- [2] 唐红梅,曾芳,李成洪. 食品中硝基呋喃类药物及其代谢物残留检测的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2016, (10): 3952-3959.
Tang H M, Zeng F, Li C H. Progress on the detection of nitrofu-

- rans drugs residues and their metabolites in food[J]. Journal of food safty and Quality, 2016, (10):3952-3959.
- [3] 王明明, 许娜, 唐云, 等. 食品中硝基呋喃类药物残留检测方法的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2016, (8):2202-2207.
- Wang M M, Xu N, Tang Y, *et al.* Advance on detection methods for residues of nitrofurans[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2016, (8):2202-2207.
- [4] 郭文林. FDA 取消硝基呋喃类[J]. 中国兽药杂志, 1991, (4):55.
- Guo W L. Nitrofurans canceled by FDA[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 1991, (4):55.
- [5] 李敏. 动物性食品中呋喃唑酮代谢物残留酶联免疫检测方法研究[D]. 华南理工大学, 2012.
- Li M. Research an enzyme linked immunosorbent assay for rapid analysis of furazolidone metabolite residues in animal food[D]. South China University of Technology, 2012.
- [6] 王群, 马兵, 吕海燕, 等. 食品中硝基呋喃类及其代谢物对人体健康的安全性评价[J]. 中国渔业质量与标准, 2013, (2):4-10.
- Wang Q, Ma B, Lv H Y, *et al.* Risk assessment of nitrofurans in food[J]. Chinese Fishery Quality and Standards, 2013, (2):4-10.
- [7] 吴剑平, 张鑫, 李丹妮, 等. 分散固相萃取结合亲水作用色谱-串联质谱法检测预混合饲料中 7 种抗病毒药物含量[J]. 中国兽药杂志, 2016, (3):49-55.
- Wu J P, Zhang X, Li D N, *et al.* Determination of 7 antiviral in feed by QuCHERS combined with hydrophilic interaction chromatography- tandem mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2016, (3):49-55.
- [8] 吴剑平, 张鑫, 李丹妮, 等. 在线固相萃取/液相色谱-串联质谱法检测饲料中 5 种喹噁啉类药物残留量[J]. 分析测试学报, 2015, (5):610-615.
- Wu J P, Zhang X, Li D N, *et al.* Study on determination of 5 quinoxalines residue in feed by On-line Solid Phase Extraction / Liquid Chromatography- Tandem Mass Spectrometry Method[J]. Journal of Instrumental Analysis, 2015, (5):610-615.
- [9] 张鑫, 吴剑平, 严凤, 等. 基于双柱固相萃取-色质联用技术同时检测鸡肉中 8 种抗病毒药物残留[J]. 中国兽药杂志, 49(9):45-50.
- Zhang X, Wu J P, Yan F, *et al.* Simultaneous analysis of eight antiviral drug residues in chicken based on a double-column designed solid phase extraction combined with LC-MS/MS method[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 49(9):45-50.
- [10] 孙雷, 李丹, 毕言锋, 等. 抗病毒药物的毒性及残留检测方法研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2013, 47(10):57-61.
- Sun L, Li D, Bi Y F, *et al.* Research development of toxicity and residue detection methods of the antiviral drugs[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2013, 47(10):57-61.
- [11] 尹晖, 孙雷, 叶妮, 等. 鸡蛋中硝基呋喃类代谢物残留的 UPLC-MS/MS 检测方法研究[J]. 中国兽药杂志, 2015, (12):42-46.
- Yin H, Sun L, Ye N, *et al.* Determination of nitrofurans metabolites residues in egg by UPLC-MS/MS[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2015, (12):42-46.

(编辑:陈希)