

苯扎溴胺和芳草中药对加速大菱鲆组织中硝基呋喃代谢物消除速率的作用初探*

谭志军^{1,2}, 郭萌萌^{1,2}, 邢丽红^{1,2}, 孙伟红^{1,2},
李兆新^{1,2}, 冷凯良^{1,2}, 翟毓秀^{1,2}

(1. 农业部海洋渔业资源可持续利用重点实验室//中国水产科学研究院黄海水产研究所, 山东 青岛 266071; 2. 国家水产品质量监督检验中心, 山东 青岛 266071)

摘要: 采用投喂药饵的给药方式, 研究了苯扎溴胺和芳草中药对加速大菱鲆体内呋喃唑酮和呋喃西林代谢物3-氨基-2-噁唑烷酮(3-amino-2-oxazolidinone, AOZ)和氨基脒(Semicarbazide, SEM)消除的作用。总的来说, 经过连续2个月投喂, 苯扎溴胺和芳草中药均未显著改变大菱鲆体内AOZ和SEM的消除规律和趋势, 消除185 d后, 两种代谢物在大菱鲆组织中的含量仍高于检出限, 与对照组相比差别不大。实验过程中苯扎溴胺不但未对AOZ消除速率表现出促进作用, 而且产生一定的毒性, 导致大菱鲆生理活性出现异常现象。比较而言, 芳草中药在一定程度上不但能够增强大菱鲆的免疫力, 还可以促进AOZ的消除, 使其消除半衰期($t_{1/2}$)缩短3~5 d; 但芳草中药对SEM的消除并没有促进作用, 甚至导致其半衰期延长。因此, 苯扎溴胺不具有促进硝基呋喃类代谢物消除的作用, 不应用于这类药物的消除; 而芳草中药具有促进硝基呋喃类代谢物消除的潜在作用, 但需要进一步的实验证实。

关键词: 大菱鲆; 苯扎溴胺; 芳草中药; 硝基呋喃; 代谢物; 加速消除

中图分类号: X503.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579(2009)04-0095-06

Promoting Elimination Rate of Metabolites of Nitrofurans in Turbot *Scophthalmus maximus* by Bromogeramine and Chinese Herbs: A Primary Research

TAN Zhijun^{1,2}, GUO Mengmeng^{1,2}, XING Lihong^{1,2},
SUN Weihong^{1,2}, LI Zhaoxin^{1,2}, LENG Kailiang^{1,2}, ZHAI Yuxiu^{1,2}

(1. Key Laboratory for Sustainable Utilization of Marine Fisheries Resources, Ministry Agriculture; Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071, China;
2. National Center for Quality Supervision and Test of Aquatic Products, Qingdao 266071, China)

Abstract: Research on promoting elimination rate of 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ) and semicarbazide (SEM) in turbot *Scophthalmus maximus* which exposed to bromogeramine and Chinese herbs have been carried out. Generally, there are no obvious changes of the elimination rules of AOZ and SEM in turbot after exposed to bromogeramine and Chinese herbs for two months, and the content of AOZ and SEM still was much higher than detective limit even after having been eliminated for 185 days, which have no obvious difference compared with the control. Bromogeramine couldn't promote the eliminate rate but also showed toxicity to the turbot, and the turbot showed abnormal physiological phenomena. However, Chinese herbs could not only improve the immunity in turbot, but also promote the eliminate rate of AOZ and

* 收稿日期: 2008-08-03

基金项目: 农业部行业专项基金资助项目(nyhyzx07-046-鲆鲽); 国家科技基础公益基金资助项目(2004DEA70880)

作者简介: 谭志军(1978年生), 男, 博士, 副研究员; 通讯作者: 翟毓秀; E-mail: zhaiyx@ysfri.ac.cn

the depuration half-life of this chemical shortened for 3-5 days; On the opposite, Chinese herbs showed no positive effects on promoting eliminated rate of SEM, and even prolonged the depuration half-life. Therefore, bromogeramine should not be used for promoting the elimination of the metabolites of nitrofurans, and Chinese herbs showed potent roles for promoting elimination of these chemicals although more works were needed.

Key words: *Scophthalmus maximus*; bromogeramine; Chinese herbs; nitrofurans; metabolites; elimination

硝基呋喃 (nitrofurans) 类抗生素曾被广泛应用于畜禽和水产生物的疾病治疗。虽然自上世纪 90 年代开始, 因这类药物具有致癌、致突变作用而被欧盟禁止用于食用动物的治疗药物^[1]。然而, 由于其低廉的价格和良好的治疗效果, 包括中国、巴西、葡萄牙在内的部分国家仍继续使用, 从而导致这类药物残留逐渐成为全球性的问题^[2-3]。

我国水产品曾多次因为硝基呋喃类残留问题而遭受欧盟和日本等国家退货罚款, 但 2006 年 10 月发生在国内的“多宝鱼”事件, 不但致使硝基呋喃残留问题彻底暴露在普通民众面前, 而且重创我国北方的水产养殖支柱产业—大菱鲆养殖, 造成了恶劣影响。前期研究发现, 残留在大菱鲆肌肉组织内的硝基呋喃类抗生素中呋喃西林 (nitrofurazone, NFZ) 和呋喃唑酮 (furazolidone, FZD) 的代谢物氨基脒 (Semicarbazide, SEM) 和 3-氨基-2-噁唑烷基酮 (3-amino-2-oxazolidinone, AOZ) 的最高质量分数可达 $111.66 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $1201.93 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 消除半衰期超过数十天, 甚至经过长达半年的消除后, 这两类代谢物的残留量仍远远高于检出限^[4], 严重影响了相关从业者的经济收入。因此, 本实验选择食品消毒剂苯扎溴胺及一类芳草中药作为外源添加剂, 研究在这两类物质的作用下, 含药大菱鲆组织中 SEM 和 AOZ 消除速率的变化规律, 期望为指导合理用药, 加速水产品中硝基呋喃类代谢物的消除提供科学方法和依据。

1 材料与方法

1.1 材料

本实验采用质量约 $(400.0 \pm 50.0) \text{ g}$ 的健康大菱鲆, 购于黄海水产研究所烟台海阳实验基地, 实验条件下暂养两周后用于实验。实验期间不间断充气, 水温保持在 $(17 \pm 1) ^\circ\text{C}$ 。所用海水与基地大菱鲆养殖用海水一致。

苯扎溴胺为食品级消毒剂, 芳草中药由成都芳草药业有限公司生产, 主要成分为三黄散 (大黄、黄芩、黄柏) 和芳草多维。NFZ 和 FZD 原药由基

地提供, 纯度 $>99\%$ 。SEM 和 AOZ 标准品及内标物购于 sigma 公司。其它试剂除做特殊说明外, 均为色谱纯试剂。

1.2 方法

1.2.1 暴露实验 实验在 1 000 L 工厂化养殖容器中进行, 每个容器随机放入约 100 ~ 120 尾大菱鲆。其中 NFZ 采用药浴方式给药, 药浴质量浓度为 $20 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; FZD 采用药饵给药, 给药剂量为 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 具体设置如下:

(1) 苯扎溴胺处理组: 分为实验组和对照组, 每组 5 个重复。两组均采用单药给药方式投喂相同 FZD 药饵, 每天投喂 2 次, 静水投喂。投喂后将海水和饵料残渣排出, 加入正常海水饲养, 连续投喂 5 d。然后进行消除试验, 消除实验过程中对照组投喂空白饵料直至试验结束; 实验组投喂苯扎溴胺药饵, 投喂量为 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每天投喂 2 次, 连续 2 个月, 然后改投空白饵料, 直至实验结束。

(2) 芳草中药处理组: 本处理组除对大菱鲆同时采用 NFZ 药浴和 FZD 药饵给药外其它均与 (1) 相同。消除实验过程中对照组投喂空白饵料直至实验结束, 实验组投喂芳草中药饵料 (每千克饵料中含有 1.5 g 三黄散和含有 1.5 g 芳草多维), 每天投喂 2 次, 连续投喂 2 个月, 然后改投空白饵料, 直至实验结束。

1.2.2 样品采集 消除实验共持续 185d, 各组分别采集肌肉、肝脏和血液样品。其中对照组肌肉和肝脏样品在消除过程中的第 1、2、4、8、12、16、22、28、36、44、54、64、74、84、94、104、114、124、134、155、170、185 天采集, 血液样品分别在第 1、2、4、8、12、16、22、28、36、44、54、64、74、84、94、104 天采集。实验组从消除实验的第 4 天起开始采样, 采样时间与对照组一致。每一时间点共取 5 个平行样品, 肌肉和肝脏样品进行均质, 血液样品自然凝固后以 3000 r/min 离心取血清, 冰箱 $-18 ^\circ\text{C}$ 冷冻保存以待检测。

1.2.3 样品测试 称取 2.0 g 样品于 50 mL 离心管中, 加入 5 ng (0.05 mL) AOZ 和 SEM 的内标混

合工作溶液, 静止 10 min 后, 加入 5 mL $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液和 0.15 mL $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 2-硝基苯甲醛溶液, 漩涡振荡 50 s, 避光置于 37°C 恒温水浴振荡器中过夜 (约 16 h)。取出并冷却至室温, 加入 3~4 mL $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的磷酸氢二钾溶液, 调节 pH 值至 7.0~7.5, 加入 8 mL 乙酸乙酯, 漩涡振荡 50 s, 4 000 r/min 离心 10 min。取上层清液转移至 10 mL 玻璃离心管中, 40°C 氮气吹干。精确加入 1.0 mL 甲醇水 ($V_{\text{甲醇}}:V_{\text{水}}=5:95$) 溶液溶解残留物, 过 $0.45 \mu\text{m}$ 滤膜, 待测。

色谱条件: 色谱柱采用 C18 反相色谱柱, 室温条件下进样, 流通相为 $0.002 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 醋酸铵溶液 (A) 和甲醇 (B), 梯度洗脱比例见表 1。

表 1 流动相梯度
Table 1 The mobile phase

时间/min	A/%	B/%	流速/ ($\mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$)
0	80	20	250
3.0	20	80	250
5.0	20	80	250
5.1	80	20	250
7.0	80	20	250

质谱条件: 离子源为大气压电喷雾离子化 (ESI), 采用正离子模式, 喷雾电压为 4 100 V; 鞘气压力 35; 辅助气压力 8; 离子传输毛细管温度 350°C ; 源内碰撞诱导解离电压 10 V; 选择反应监测 (SRM) 扫描模式。

表 2 选择反应检测模式下目标物母离子及子离子

Table 2 Parent and fragment ion combination used for selected reaction monitoring

目标化合物	母离子, m/z	子离子, m/z	碰撞能/V
AOZ	236	104	19
	236	134 *	22
AOZ-D ⁴	240	134 *	14
SEM	209	166 *	11
	209	192	13
SEM- ¹³ C- ¹⁵ N ₂	212	168 *	10

* 为定量碎片离子

1.3 数据处理

所有数据均通过 SPSS 处理, 对每个时间点 5 个数据进行平均值和标准偏差计算, 然后根据所得数据做时间-质量分数曲线图, 以探讨 SEM 和 AOT 在大菱鲃肌肉、肝脏和血液中的消除规律; 并对这两类代谢物在大菱鲃组织中的消除曲线进行

拟合, 以观察是否符合下列公式:

$$c_{(t)} = \sum_{i=1}^n C_i e^{-\lambda_i t}$$

其中 $C_{(t)}$ 为时间 t 的质量分数 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), C_i 表示 y 轴截矩, λ_i 为系数, 那么消除半衰期 ($t_{1/2}$) 为: $t_{1/2} = 0.693/\lambda_i$ 。

2 结果

2.1 实验过程中大菱鲃生理活性变化的观察

由于苯扎溴胺组和中药组中的大菱鲃采用不同的暴露方式, 其生理活性变化也出现一定的差异。累积过程中, 投喂 FZD 药饵时, 大菱鲃出现一定的拒食现象, 而投喂苯扎溴胺药饵后, 大菱鲃不但表现出较强烈的拒食行为, 而且活性较中药组弱, 出现严重的白化和死亡现象。同时暴露于 NFZ 和 FZD 的大菱鲃在累积实验阶段反应较剧烈, 摄食量少, 也出现死亡现象; 投喂中药药饵后, 虽然初期也出现一定拒食现象, 但很快恢复正常, 随着投喂中药药饵时间的延长, 大菱鲃体色和活性均优于对照组和苯扎溴胺组, 未出现死亡现象。

2.2 苯扎溴胺对大菱鲃组织中 AOZ 消除速率的影响

图 1 表明苯扎溴胺作用下, 大菱鲃组织中 AOZ 消除速率的变化。首先, FZD 能够累积在大菱鲃的肌肉、肝脏和血液等组织中, 其代谢物 AOZ 在这 3 种组织中的最高质量分数可分别达到 $1\,201.93 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $6\,125.14 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $1\,672.36 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。随着消除实验的进行, AOZ 质量分数急剧降低, 然后消除速率逐渐平缓并持续较长时间, 至实验结束时, 3 种组织中都仍有较高量的 AOZ 残留, 均高于检出限 ($0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。

与对照组相比, 投喂苯扎溴胺药饵组的大菱鲃组织中 AOZ 质量分数表现出一定差异性: 消除实验初始阶段, AOZ 质量分数远高于对照组大菱鲃, 如第 4 天时, 对照组肌肉中 AOZ 的质量分数为 $(657.81 \pm 12.31) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 而苯扎溴胺组则为 $(799.33 \pm 24.96) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 随着实验进行, 苯扎溴胺组 AOZ 出现一个较快的消除趋势, 至进行到第 16 天左右时, 苯扎溴胺组 AOZ 质量分数已低于对照组质量分数, 分别为 $(402.90 \pm 19.74) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $(441.48 \pm 9.66) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 然而, 在消除实验的最后阶段, 苯扎溴胺组 AOZ 质量分数又高于对照组质量分数, 直至实验结束。

2.3 芳草中药对大菱鲃组织中 AOZ 消除速率的影响

比较图 1 可知, 无论采用咪唑唑酮单药给药还

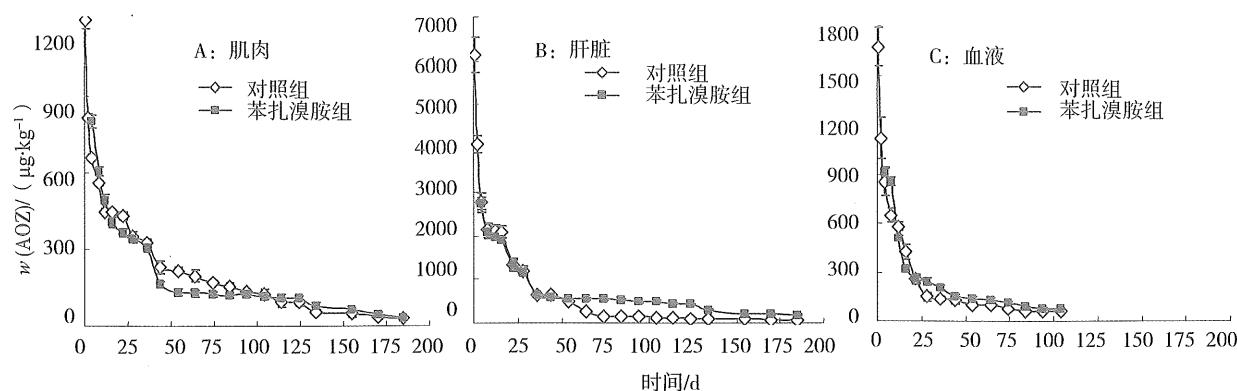


图 1 苯扎溴胺对大菱鲆组织中 AOZ 消除速率的影响

Fig. 1 The varieties of 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ) in tissues of turbot after being exposed to bromogermine for two months

是与呋喃西林共同给药的方式, AOZ 都表现出相似的消除规律: 在实验的前期阶段质量分数急剧下降, 然后消除速率逐渐平缓并持续较长时间, 至实验结束时, 3 种组织中都仍有较高含量的 AOZ 残留。同样, AOZ 在大菱肝脏中的富集能力最高, 其次为肌肉和血液, 而且单药时富集的质量分数也高于共同给药的质量分数。

芳草中药作用下, 大菱鲆组织中 $w(\text{AOZ})$ 出现一个较快的下降趋势。同样在实验进行到第 4 天时, 中药组大菱鲆 3 种组织中的 $w(\text{AOZ})$ 均高于对

照组大菱鲆, 然而随着继续投喂中药药饵, 中药组大菱鲆 $w(\text{AOZ})$ 急剧下降, 并同样在第 8-16 天左右时降低到对照组以下。与苯扎溴胺作用下的 AOZ 消除规律不同的是, 中药作用下, 大菱鲆组织中的 $w(\text{AOZ})$ 未出现再次高于对照组的现象。而随着停止投喂中药药饵, 大菱鲆组织中的 AOZ 消除速率不再加快, 至实验结束时, 3 种组织中的 $w(\text{AOZ})$ 仍均高于检出限。不过本实验结果表明, 芳草中药对大菱鲆组织中的 AOZ 消除具有一定的促进作用。

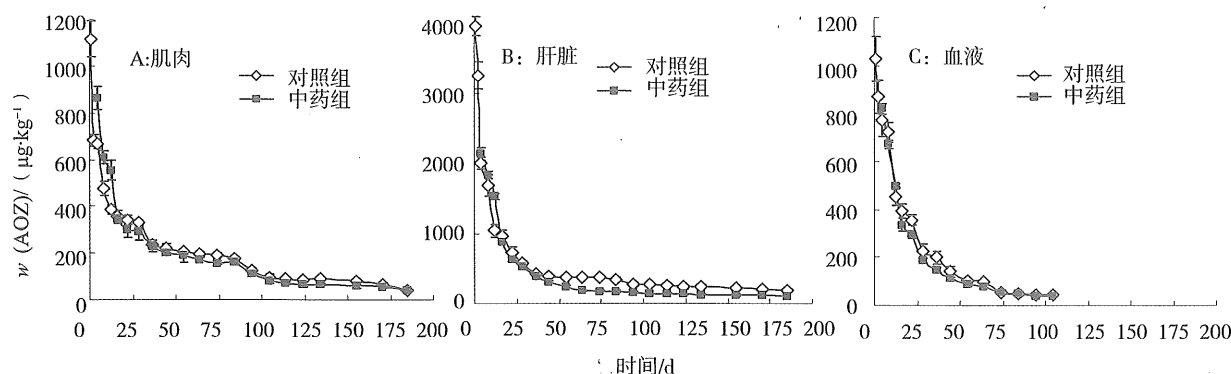


图 2 芳草中药对大菱鲆组织中 AOZ 消除速率的影响

Fig. 2 The varieties of 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ) in tissues of turbot after being exposed to Chinese herbs for two months

2.4 芳草中药对大菱鲆组织中 SEM 消除速率的影响

虽然 NFT 和 FZD 的给药方式不同, 但同时给药时, 两种抗生素代谢物在大菱鲆组织具有相似的消除规律: 3 种组织中的 SEM 在消除实验的初期阶段均表现出急剧下降的趋势, 然后消除速率逐渐平缓并持续较长时间, 至实验结束时, 3 种组织中

均仍有一定质量分数的 SEM 残留。不过, SEM 在大菱鲆组织的最高富集质量分数远低于 AOZ, 仅分别为 $54.89 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $88.48 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $49.65 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。另外, 图 3 结果还表明, 芳草中药作用下, 大菱鲆组织中 SEM 消除速率和趋势与对照组相比没有显著的差异, 说明芳草中药对于 SEM 在大菱鲆组织中的消除未表现出显著的促进作用。

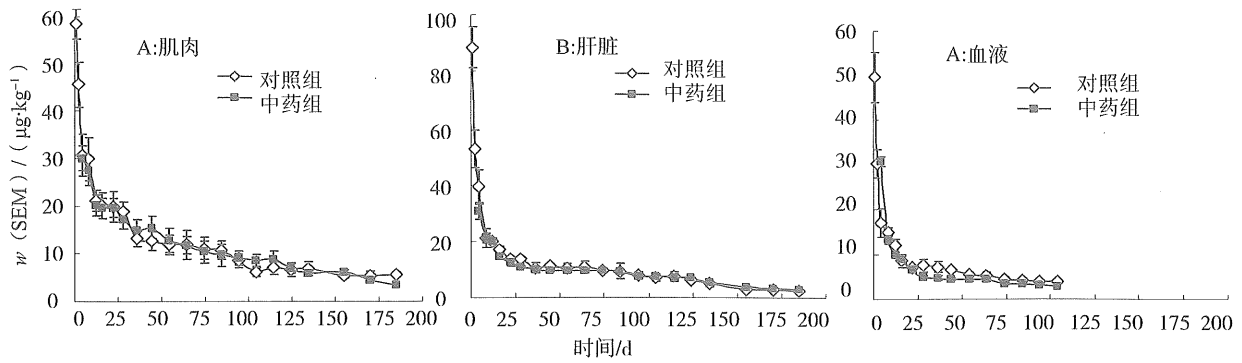


图3 芳草中药对大菱鲆组织中 SEM 消除速率的影响

Fig. 3 The varieties of semicarbazide (SEM) in tissues of turbot after being exposed to Chinese herbs for two months

2.5 AOZ 和 SEM 的消除半衰期

分别比较苯扎溴胺和芳草中药作用下, 消除曲线拟合后所得大菱鲆组织中 SEM 和 AOZ 的消除半衰期 ($t_{1/2}$) (表 3), 从中可看出, 苯扎溴胺作用下, 大菱鲆肌肉、肝脏和血液组织中的 AOZ 消除半衰期未表现出显著的降低, 说明苯扎溴胺对 AOZ 的消除没有明显的促进作用; 而芳草中药作用下, 虽然实验组 AOZ 的消除半衰期与对照组相比并没有显著缩小, 但仍然表现出一定的降低, 说明芳草中药对于 AOZ 的消除具有一定的潜在促进

作用; 与 AOZ 相反, 芳草中药作用下, SEM 消除半衰期不但未缩短, 反而比对照组有较大幅度的增加, 因而芳草中药对 SEM 的消除没有促进作用。

3 讨论

研究已表明, NFZ 和 FZD 能够富集到畜禽和水产生物组织中, 并在数小时内分别被代谢成 SEM 和 AOZ, 但由于代谢物能够与蛋白质结合, 因此很难被消除, 具有很长的消除半衰期^[5]。为了降低这类化合物的危害性, 目前已有有人对水产品

表3 大菱鲆组织中 AOZ 和 SEM 消除半衰期 ($t_{1/2}$)Table 3 The depuration half-life ($t_{1/2}$) of AOZ and SEM in tissues of turbot

处理药物	硝基呋喃代谢物	组织	组别	方程	相关系数 R^2	消除半衰期 $t_{1/2}/d$
苯扎 溴胺	AOZ	肌肉	对照组	$y = 61.87e^{-0.0174x}$	0.965 9	39.8
			实验组	$y = 498.5e^{-0.0147x}$	0.902 2	47.1
		肝脏	对照组	$y = 2356.6e^{-0.0254x}$	0.903 5	27.3
			实验组	$y = 2245.6e^{-0.0218x}$	0.828 5	31.8
		血液	对照组	$y = 737.37e^{-0.0298x}$	0.952 5	23.3
			实验组	$y = 594.73e^{-0.023x}$	0.868 9	30.1
中药	AOZ	肌肉	对照组	$y = 532.39e^{-0.014x}$	0.913 0	49.5
			实验组	$y = 500.35e^{-0.015x}$	0.926 3	46.2
		肝脏	对照组	$y = 294.6e^{-0.0133x}$	0.719 9	52.1
			实验组	$y = 922.06e^{-0.0152x}$	0.756 6	45.6
		血液	对照组	$y = 744.52e^{-0.0318x}$	0.952 7	21.8
			实验组	$y = 678.56e^{-0.035x}$	0.946 2	19.8
	SEM	肌肉	对照组	$y = 27.941e^{-0.011x}$	0.839 6	63.0
			实验组	$y = 24.506e^{-0.0102x}$	0.966 4	67.9
		肝脏	对照组	$y = 28.817e^{-0.0139x}$	0.826 2	49.8
			实验组	$y = 18.946e^{-0.0115x}$	0.889 3	60.3
		血液	对照组	$y = 17.931e^{-0.0182x}$	0.718 5	38.1
			实验组	$y = 12.538e^{-0.0165x}$	0.706 4	42.0

等食用动物可食组织中硝基呋喃代谢物的消除进行了研究,发现常规烹调方式如炒、炸、蒸、微波等都无法将其有效消除^[6],虽然高能量的电子束照射对于去除这类药物残留具有很好的效果^[7],但局限于非活体生物的可食组织,无法直接应用于活体生物中的药物消除。

本实验所选苯扎溴胺作为一种常见的消毒剂,具有抗菌、杀菌的作用,常用于水产品加工。结果表明,虽然刚开始投喂苯扎溴胺药饵时,实验组 AOZ 出现一个较快的消除速率,且质量分数很快降低到对照组以下,但随之实验组 AOZ 含量又逐渐高于对照组含量,出现一种质量分数上的反复。

苯扎溴胺作为一种异源性物质,在初时阶段可能对大菱鲆药物代谢酶具有一定的刺激和诱导作用,在一定程度上加速了 AOZ 的消除速率。然而连续的投喂可能对酶活性产生了一定的抑制作用,从而又延缓了 AOZ 的消除;另外,从实验过程中大菱鲆的生理活性变化来看,苯扎溴胺对大菱鲆具有一定的毒性作用,因而长时间作用下对大菱鲆药物代谢酶产生了抑制作用,从而导致实验组大菱鲆体内的 AOZ 在后期阶段消除速率降低。因此,苯扎溴胺未表现出具有促进 AOZ 消除速率的作用,不能用于这类药物的加速消除。

中草药具有抗菌抑毒、增强免疫功能等作用,目前已逐步应用在水产养殖中。本实验中芳草中药作用下的 AOZ 和 SEM 消除规律表现出显著的差异性:AOZ 在芳草中药作用下,其消除速率有了一定程度的提高,其消除半衰期也相应缩短;然而 SEM 的消除速率与对照相比却未出现显著变化,虽然其质量分数在初始阶段也具有一定程度的快速下降趋势,然而降低到与对照组相近的质量分数时,实验组 SEM 质量分数却不再下降,甚至消除半衰期大大延长。虽然中草药能够影响药物代谢酶的活性^[8],在一定程度上能够改变药物的消除速率。但本实验中,由于采用 NFZ 和 FZD 同时给药的方式,可能对芳草中药加速这两类物质代谢物消除作用产生了影响,从而使其表现出一定的专一性。从两类代谢物的对照组相比较也可以知道,正常状况下 SEM 的消除半衰期远高于 AOZ 的消除半衰期,芳草中药的添加进一步加剧了这种趋势:使 AOZ 的消除半衰期进一步缩小,而加大了 SEM 的消除半衰期。因而,本实验结果表明药物代谢的速率不但取决于药酶诱导剂的类型和剂量,还可能与残留药物的类型、性质和给药方式有关。

硝基呋喃类抗生素代谢物在水产生物中的残留

时间可持续数月,大大影响了水产品的上市时间,对于我国水产品对外贸易产生了极为不利的影响。本实验结果苯扎溴胺和芳草中药对于加速硝基呋喃类代谢物的消除速率具有显著的差异,可能与给药方式、剂量以及药物配比具有一定的关系。由于中草药具有抗菌抑毒和增强免疫力的作用,因此进一步加强中草药在加速药物代谢方面的研究,对于替代药物的研究及水产品安全生产具有重要意义。

参考文献:

- [1] Commission Regulation (EC) No. 1442/95, Official Journal of the European Communities, 1995, 143, 26-30.
- [2] COOPER K M, CADDELL A, ELLIOTT C T, et al. Production and characterisation of polyclonal antibodies to a derivative of 3-amino-2-oxazolidinone, a metabolite of the nitrofurans furazolidone[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2004, 520:79-86.
- [3] 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.
- [4] 谭志军,翟毓秀,冷凯良,等.呋喃西林和呋喃唑酮代谢物在大菱鲆组织中的消除规律研究[J]. *中山大学学报:自然科学版*, 2008, 47(sup):63-69.
TAN Zhijun, ZHAI Yuxiu, LENG Kaijiang, et al. Study on the depuration rules of the metabolites of furazolidone and nitrofurazone in Turbot *Scophthalmus maximus* [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2008, 47:63-69.
- [5] COOPER K M, MULDER P P J, RHIJN J A, et al. Depletion of four nitrofurans antibiotics and their tissue-bound metabolites in porcine tissues and determination using LC-MS/MS and HPLC-UV[J]. *Food Additives and Contaminants*, 2005, 22(5):406-414.
- [6] MCCracken R J, MCCOY M A, KENNEDY D G. The prevalence and possible causes of bound and extractable residues of the furazolidone metabolite 3-amino-2-oxazolidinone in porcine tissues[J]. *Food Additives and Contaminants*, 1997, 14:287.
- [7] LIU Z T, ZHANG H Y, LIU Y H. Effect of electron irradiation on nitrofurans and their metabolites[J]. *Radiation Physics and Chemistry*, 2007, 76:1903-1905.
- [8] 杨秀芬,王乃平,曾繁典.中药有效成分对药物代谢酶的影响[J]. *中国中药杂志*, 2002, 27(5):325-327.
YANG Xiufen, WANG Naiping, ZENG Fandian. Effects of the active components of some Chinese herbs on drug metabolizing-enzymes[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2002, 27(5):325-327.