

气相色谱-离子阱串联质谱法同时测定猪肌肉中硝基咪唑类药物残留量

汪纪仓^{1,2}, 马素英^{1,3}, 王大菊^{1*}, 韩鹤友¹, 刘登才¹

(1. 华中农业大学国家兽药残留基准实验室/农业部食品安全评价重点开放实验室, 武汉 430070;
2. 河南科技大学动物科技学院, 洛阳 471003; 3. 新乡医学院药学院, 新乡 453003)

摘要: 旨在建立测定猪肌肉中地美硝唑、洛硝唑、噻克硝唑、甲硝唑和奥硝唑等硝基咪唑类药物残留的气相色谱-离子阱串联质谱测定法。样品用二氯甲烷提取, 盐酸反萃取。盐酸萃取液用磷酸氢二钾碱化, 再用二氯甲烷反萃取, 萃取液于 40 °C 水浴中旋转真空蒸干。残余物用 3 mL 乙酸乙酯溶解, 于 40 °C 水浴氮气吹干, 加入 N,O-双(三甲基硅烷基)乙酰胺和异辛烷各 50 μ L, 50 °C 衍生 60 min, 进样分析, GC-MS/MS 检测, 外标法定量。结果表明, 5 种药物标准液浓度在 0.005~1.6 μ g/mL 时, 与响应值呈良好线性关系, 相关系数均大于 0.998。洛硝唑的检测限可达 0.2 μ g/kg, 噻克硝唑为 0.5 μ g/kg, 地美硝唑、甲硝唑和奥硝唑为 1.0 μ g/kg。空白肌肉组织样品中添加药物浓度在 0.2~4.0 μ g/kg 时, 5 种药物的回收率为 74%~82%, 日间变异系数均小于 13%。表明所建立方法灵敏、准确, 可用于检测猪肌肉中硝基咪唑类药物残留。

关键词: 硝基咪唑类药物; 猪; 肌肉; 残留; 气相色谱-离子阱串联质谱法

中图分类号: S859.84

文献标识码: A

文章编号: 0366-6964(2008)12-1772-07

Simultaneous Determination of Nitroimidazole Residues in Swine Meat by Gas Chromatography-Ion Trap Tandem Mass Spectrometry

WANG Ji-cang^{1,2}, MA Su-ying^{1,3}, WANG Da-ju^{1*}, HAN He-you¹, LIU Deng-cai¹

(1. National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues/MOA Key Laboratory of Food Safety Evaluation, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China; 2. College of Animal Science and Technology, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China; 3. Pharmacy College, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)

Abstract: A gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry method was developed for the determination of DMZ, RNZ, SNZ, MNZ and ONZ residues in swine muscle. The nitroimidazole residues were extracted with dichloromethane, followed by reextracted with hydrochloric acid. The acid extract was made basified with K_2HPO_4 , followed by extracted with dichloromethane. The final solution was carefully evaporated just to dryness with a vacuum evaporator (water bath at 40 °C). The remaining residues was dissolved with 3 mL ethyl acetate. The solution was transferred into a derivation tube, evaporated to dryness under a weak nitrogen stream and derivatised with a solution of 50 μ L of BSA-50 μ L of i-octane for 60 min at 50 °C to produce trimethylsilyl-derivatives (TMS-derivatives). The resulting mixture was directly injected into the GC-MS/MS system. It was shown that the calibration curves were linear with a correlation coefficients (r) over 0.998 in range of 0.005-1.6 μ g/mL. The limits of detection were 0.2 μ g/kg for

收稿日期: 2007-08-16

基金项目: 农业部兽药残留专项农办牧[2003]76号

作者简介: 汪纪仓(1977-), 男, 河南南阳人, 讲师, 博士, 主要从事兽医药理学与毒理学研究, E-mail: wangjicang1977@yahoo.com.cn

* 通讯作者: 王大菊, 教授, E-mail: chinahwbdj@mail.hzau.edu.cn

RNZ, 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for SNZ, 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for DMZ, MNZ and ONZ. Recoveries of five nitroimidazoles in tissues spiked at 0.2-4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ were 74%-82%, the inter-day relative standard deviation was less than 13%. These results suggested that the developed method was a sensitive and accurate method for the determination of nitroimidazole residues in swine muscle.

Key words: nitroimidazole; swine; muscle; residues; gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry

硝基咪唑类药物(Nitroimidazoles)是一类抗厌氧菌和抗原虫感染的药物,包括地美硝唑(Dimetridazole, DMZ)、洛硝唑(Ronidazole, RNZ)、甲硝唑(Metronidazole, MNZ)、塞克硝唑(Secnidazole, SNZ)和奥硝唑(Ornidazole, ONZ)等。MNZ、DMZ和RNZ常用于预防和治疗鸡组织滴虫病、猪密螺旋体性痢疾,肠道和全身的厌氧菌感染。但它们有致癌、致突变及潜在毒性^[1-2],在欧盟, RNZ、DMZ和MNZ分别在1993年、1995年和1998年被禁用于食品动物^[3-6],2002年美国食品与药物管理局(FDA)公布了禁止在进口动物源性食品中使用11种药物,其中包括DMZ及其它硝基咪唑类药物^[7]。我国禁止MNZ、DMZ及其盐、酯及制剂作为促生长剂用于所有食品动物^[8],因此有必要制定食品动物组织中硝基咪唑类药物残留的检测方法。

SNZ和ONZ是继MNZ之后疗效更高、耐受性更好、不良反应较少的药物,未见各国对这2种药物在动物组织中的使用和残留量做规定,因此实际生产中它们有可能替代MNZ和DMZ等应用于兽医临床,而它们也可能具有其它硝基咪唑类药物的毒副作用,因此研究也将SNZ和ONZ包括在内。

国外建立了多种检测动物组织中硝基咪唑类药物的方法,主要有高效薄层色谱法(HPTLC)^[9]、气相色谱法(GC)^[10]、高效液相色谱-电化学检测法(HPLC-ECD)^[11-12]、高效液相色谱-紫外法(HPLC-UV)^[13-14]、气相色谱-质谱法(GC-MS)^[15-18]、液相色谱-质谱法(HPLC-MS)^[19-22]和酶联免疫吸附法(ELISA)^[23]等。国内王大菊等^[24]建立了高效液相色谱法测定鸡体内的替硝唑后,相继建立了鸡蛋、牛奶、鱼和蜂产品中硝基咪唑类药物单残留或多残留的检测方法^[25],并通过动物试验检验了方法的适用性。谢凯舟等^[26]用HPLC测定DMZ在肉鸡组织中的残留,沈建忠等^[27]建立了检测家禽肌肉组织中硝基咪唑类药物的液相色谱法。国内未见检测硝基咪唑类药物的气相色谱-质谱确证法,研究旨在建立

猪肌肉组织中DMZ、RNZ、SNZ、MNZ和ONZ残留的气相色谱-离子阱串联质谱测定法。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 药品与试剂 DMZ、RNZ、MNZ和ONZ均购自Sigma公司;SNZ由湖北省医药工业研究院提供,纯度>99%;N,O-双(三甲基硅烷基)乙酰胺(N,O-bis-(Trimethylsilyl)acetamid(BSA))纯度>95%,购自德国Fluka公司。

甲醇、二氯甲烷、无水硫酸钠、磷酸氢二钾和二甲基亚砜(DMSO)均为分析纯。

1.1.2 仪器设备 气相色谱-质谱联用仪(Varian-Saturn2200,美国Varian公司);旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂)等。

气相色谱条件:色谱柱,Varian VF-5MS, 30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm ;载气,氦气;进样方式,不分流进样;进样体积2 μL ;进样口温度250 $^{\circ}\text{C}$ 。

升温程序:起始温度100 $^{\circ}\text{C}$;10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 升到180 $^{\circ}\text{C}$,保持1 min;20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 升到280 $^{\circ}\text{C}$,保持2 min。

质谱条件:EI源,70 eV(内置式);阱温150 $^{\circ}\text{C}$;灯电流10 μA ;电子倍增管电压1 650 V。选择离子如表1。

1.2 方 法

1.2.1 标准贮备液的配制 准确称取DMZ、RNZ、SNZ、MNZ和ONZ各10 mg,用甲醇溶解并定容,配成10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的贮备液,4 $^{\circ}\text{C}$ 保存,备用。

1.2.2 标准工作液的配制 准确量取适量的标准贮备液,用甲醇稀释成适宜浓度的标准工作液。

1.2.3 样品的提取和净化 称取5 g肌肉放入50 mL离心管中,加入8 g无水 Na_2SO_4 、20 mL二氯甲烷,旋涡混合5 min,3 600 r/min离心10 min,取有机层置50 mL离心管中,组织用15 mL二氯甲烷重复萃取1次,合并2次萃取液。萃取液中分别加入1 mol/L HCl 10 mL和5 mL并振摇,3 600

表 1 硝基咪唑类药物(或其衍生物)的监测离子

Table 1 Selected ion monitoring for the (derivatives of) nitroimidazoles

药物 Drug	保留时间 Time/min	母离子 Mother ion	特征离子 Characteristic ion	定量离子 Quantification ion
DMZ	5.93	141	95,111,112,142	95,142
RNZ	8.38	214	153,167,168,214	167,168,214
SNZ	9.05	181	112,140,182	112,140
MNZ	9.18	182	112,140,167,182	140,167
ONZ	10.55	276	215,229,230,276	215,230,276

r/min离心 10 min,取上层溶液加入 15 g K_2HPO_4 ,混合使之完全溶解,分 2 次分别加入 10 mL 二氯甲烷,混合离心取出上层溶液置旋转蒸发瓶中,并加入 10% DMSO 甲醇溶液 25 μ L,置 40 $^{\circ}C$ 水浴中减压旋转蒸发至干;残余物用 3 mL 乙酸乙酯溶解,并转至生化试管,于 40 $^{\circ}C$ 水浴中弱氮气流吹干。残余物中加入 BSA 和异辛烷各 50 μ L,50 $^{\circ}C$ 衍生 60 min (DMZ 不参与衍生),进样分析。

1.2.4 标准曲线的制备 配制 DMZ 为 0.025、0.05、0.1、0.2、0.4、0.8 和 1.6 μ g/mL, RNZ 为 0.005、0.01、0.02、0.04 和 0.08 μ g/mL, SNZ 为 0.012 5、0.025、0.05、0.1、0.2、0.4 和 0.8 μ g/mL, MNZ 为 0.025、0.05、0.2、0.4 和 0.8 μ g/mL, ONZ 为 0.025、0.05、0.1、0.2 和 0.4 μ g/mL 的溶液,各量取 100 μ L,并加入 10% DMSO 甲醇溶液 25 μ L,40 $^{\circ}C$ 氮气吹干,加入 BSA 和异辛烷各 50 μ L,漩涡混合,50 $^{\circ}C$ 衍生 60 min,进样分析,以峰面积与浓度做线性回归方程。

1.2.5 检测限的测定 取匀浆后的空白肌肉样品 20 份,按 1.2.1 项的样品前处理方法,测得基线噪音值,按照信噪比 $S/N=3$ 为检测限。

1.2.6 添加回收率和精密度的测定 用空白肌肉组织样品添加硝基咪唑类药物工作溶液,配成组织中 DMZ、MNZ、ONZ 浓度为 1.0、2.0、4.0 μ g/kg, RNZ 浓度为 0.2、0.4、0.8 μ g/kg, SNZ 浓度为 0.5、1.0、2.0 μ g/kg 的各 3 种浓度组织样品,每个浓度设 5 个平行样品,按 1.2.1 处理样品,连做 5 d,计算样品的药物回收率和变异系数。

2 结果

2.1 标准曲线

标准品浓度为 0.005 ~ 1.6 μ g/mL 时,由 DMZ、RNZ、SNZ、MNZ、ONZ 的线性回归方程和相

关系数可知,各药物在测定浓度范围内时,药物浓度与相应峰面积线性关系良好,相关系数 r 均大于 0.998,详细结果见表 2。

表 2 硝基咪唑类药物标准曲线方程与相关系数

Table 2 The calibration curves and correlation coefficients of nitroimidazoles

药物 Drug	标准曲线方程 Linear equation	相关系数(r) Correlation coefficient
DMZ	$y=4\ 147.3x-113.58$	0.999
RNZ	$y=139\ 294x-398.85$	0.998
SNZ	$y=11\ 204x-48.425$	0.999
MNZ	$y=689.04x+101.93$	0.999
ONZ	$y=4\ 581.5x+31.265$	0.998

2.2 检测限

在 DMZ、MNZ、ONZ 添加水平为 1.0 μ g/kg, RNZ 为 0.2 μ g/kg, SNZ 为 0.5 μ g/kg 时,5 种药物响应最弱的离子色谱峰的信噪比均大于 3,说明 DMZ、MNZ、ONZ 的检测限为 1.0 μ g/kg, RNZ 为 0.2 μ g/kg, SNZ 为 0.5 μ g/kg。

2.3 回收率

如表 3 所示,5 种药物添加浓度为 0.2 ~ 4.0 μ g/kg 时,回收率为 74% ~ 82%,变异系数为 8% ~ 13%。空白肌肉组织及加药空白肌肉组织的提取离子色谱图见图 1 ~ 5。

3 讨论

3.1 质谱分析条件的优化和选择离子的确定

试验采用正离子方式检测,样品一级总离子色谱图经提取离子后,杂质对于低浓度的药物干扰很强,为了获得最佳灵敏度和选择性,因此对其进行二级质谱分析,选择一级质谱中较强的离子作为二级质谱的母离子。这样有效地去除了基质离子的干扰,显著提高了选择性。由于二级 MS 的过程中将

表 3 肌肉组织中 DMZ、RNZ、SNZ、MNZ 和 ONZ 的回收率

Table 3 Recoveries of DMZ, RNZ, SNZ, MNZ and ONZ spiked in control swine muscle

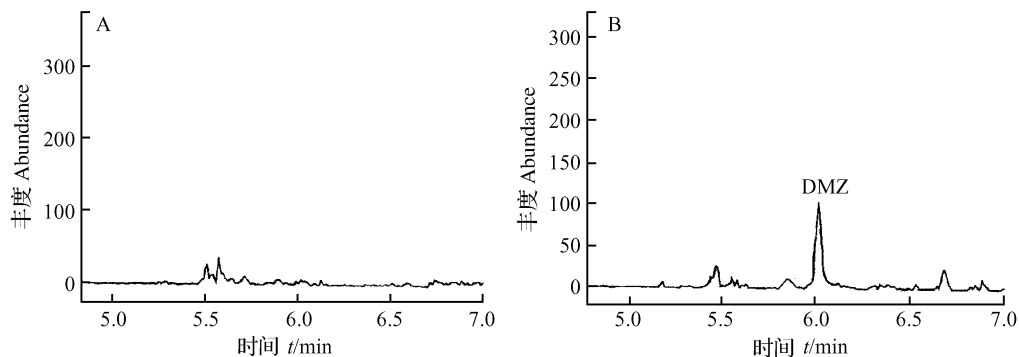
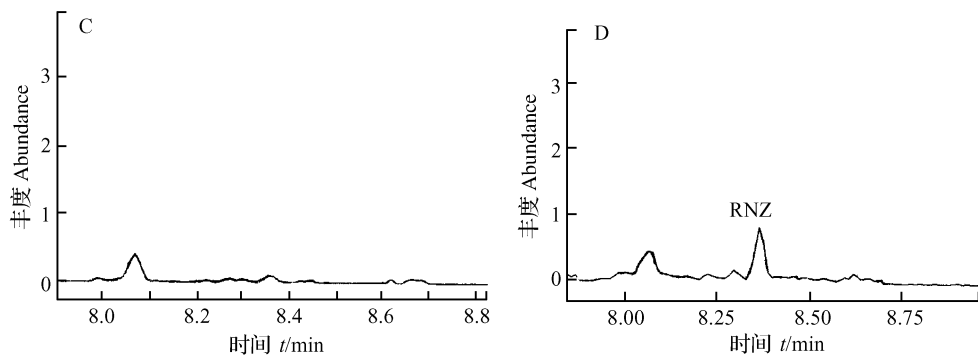
药物 Drug	浓度/($\mu\text{g}/\text{kg}$) Concentration	回收率/% Recovery	变异系数/% CV
DMZ	1.0	74.6 \pm 8.9	12.0
	2.0	76.1 \pm 7.3	9.6
	4.0	75.8 \pm 7.3	9.5
RNZ	0.2	74.6 \pm 8.9	12.0
	0.4	78.2 \pm 8.2	10.5
	0.8	81.5 \pm 6.4	7.9
SNZ	0.5	75.7 \pm 8.6	11.4
	1.0	75.4 \pm 9.3	12.4
	2.0	77.6 \pm 8.9	11.5
MNZ	1.0	75.5 \pm 8.2	10.9
	2.0	78.2 \pm 9.1	11.6
	4.0	77.8 \pm 10.5	13.5
ONZ	1.0	74.9 \pm 7.1	9.5
	2.0	76.9 \pm 7.6	9.8
	4.0	80.0 \pm 8.0	10.0

基质和其它干扰物去除使得谱图比较简洁,有利于对化合物的识别和定量。

采用共振碰撞诱导解离(CID)模式使母离子裂解产生子离子,使用仪器软件包中自带的自动方法开发(AMD)功能,对分析物的 CID 电压进行优化和选择。以保留时间和丰度大、特异性强的二级特征碎片离子进行定性,采用提取离子色谱峰面积外标法进行定量计算。

3.2 样品的衍生

DMZ 不能衍生化,典型离子的 m/z 为 111、141、142 等,RNZ、MNZ、SNZ 和 ONZ 带有羟基,极性较强,热稳定性差,需将羟基通过活泼氢反应生成极性较弱的衍生物,从而改善挥发性和热稳定性等。试验证明 BSA 与硝基咪唑类药物反应产率稳定,效率高,且 BSA 价格低廉,应用成本低。反应中加入过量的衍生化试剂,衍生化反应后样品直接测定或通过吹气的方法将其除去,但 DMZ 在吹气过程中容易挥发损失,因此衍生化反应后直接测定。

图 1 空白肌肉样品(A)及其添加 DMZ(2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$,B)提取离子色谱图Fig. 1 Extracted ions chromatogram of blank muscle sample (A) and spiked muscle sample (2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, B)图 2 空白肌肉样品(C)及其添加 RNZ(0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$,D)提取离子色谱图Fig. 2 Extracted ions chromatogram of blank muscle sample (C) and spiked muscle sample (0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, D)

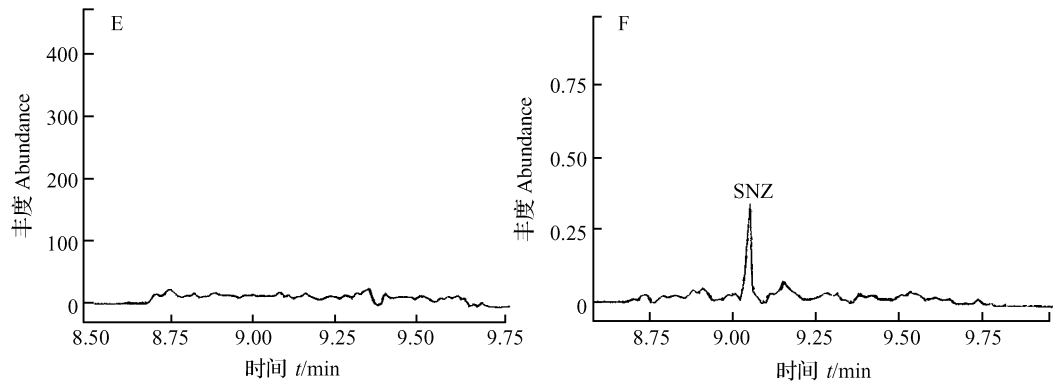


图 3 空白肌肉样品(E)及其添加 SNZ(1.0 µg/kg,F)提取离子色谱图

Fig. 3 Extracted ions chromatogram of blank muscle sample (E) and spiked muscle sample (1.0 µg/kg, F)

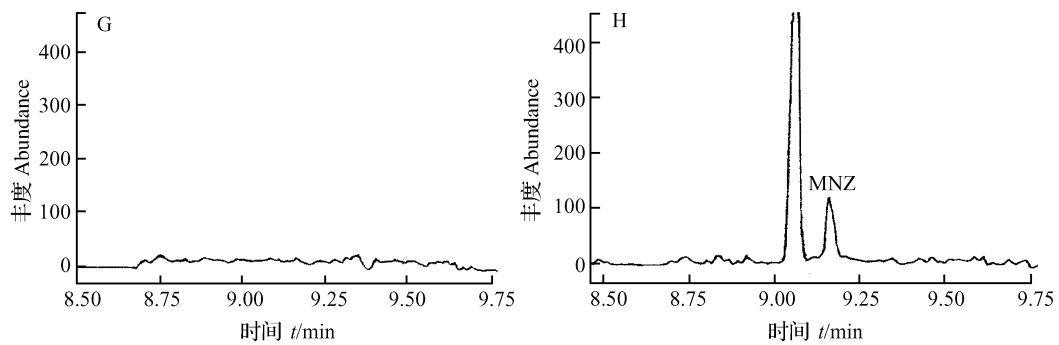


图 4 空白肌肉样品(G)及其添加 MNZ(2.0 µg/kg,H)提取离子色谱图

Fig. 4 Extracted ions chromatogram of blank muscle sample (G) and spiked muscle sample (2.0 µg/kg, H)

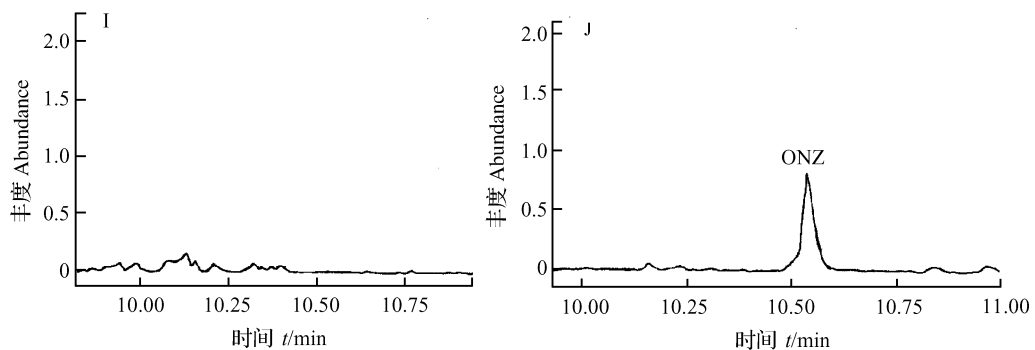


图 5 空白肌肉样品(I)及其添加 ONZ(2.0 µg/kg,J)提取离子色谱图

Fig. 5 Extracted ions chromatogram of blank muscle sample (I) and spiked muscle sample (2.0 µg/kg, J)

DMZ 和 RNZ 的 2 位代谢物均为羟甲基甲硝唑 (HMMNI), HMMNI 的 2 位羟甲基和 BSA 反应生成的产物和 RNZ 的酰氨基与 BSA 发生衍生化反应生成的产物一样(图 6), 因此用这种方法不能将

HMMNI 和 RNZ 分离开, 但它们都属于非允许残留药物, 试验证明 HMMNI 和 RNZ 的衍生化产率基本相同, 所以用这种方法检测 HMMNI 的残留仍是可行的。

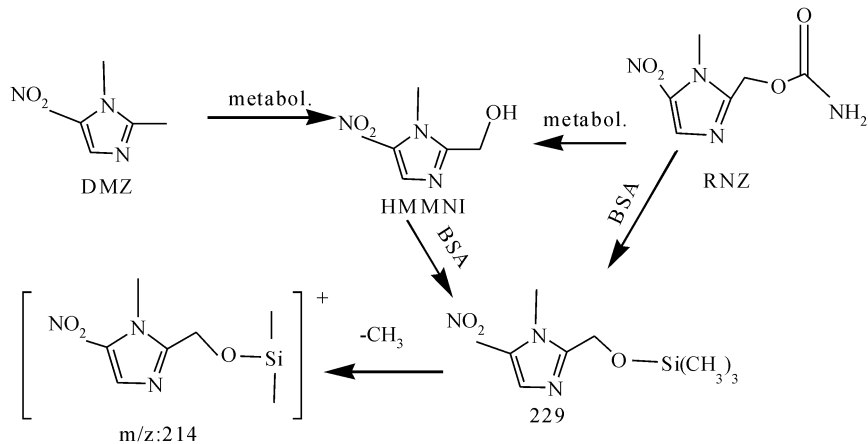


图 6 DMZ 和 RNZ 的代谢及衍生化产物

Fig. 6 Metabolisation and derivatisation of DMZ and RNZ

3.3 提取和净化

文献报道的萃取硝基咪唑类药物常用乙腈、乙酸乙酯、二氯甲烷等有机溶剂。本试验选用极性较低的二氯甲烷萃取,再经 2 次液液反萃,样品净化效果很好,药物回收率和变异系数都可达到要求,且二氯甲烷沸点低为 39.8 °C,很容易旋转蒸发至干。

萃取过程加入无水硫酸钠可吸去组织中的部分水分,使组织密度升高,离心时完全沉淀到试管底部,容易萃取,并且硫酸钠的盐析作用可提高回收率。

硝基咪唑类药物是光敏物质,见光易分解,Polzer 等^[15]报道在室温时它们在生物基质中的降解速度很快,并且大于此类药物对光的降解速度,因此样品应在避光处快速处理。

3.4 DMSO 的作用

DMZ 的蒸汽压较高,为 7.44×10^{-2} Pa,样品处理后含药物的二氯甲烷溶液无论是真空旋转蒸发至干还是氮气吹干,都将使溶剂挥发过程中 DMZ 损失,损失量可达 30% 以上。因此二氯甲烷蒸干时加入 2.5 μ L 高沸点、具有较低的蒸汽压的 DMSO 降低蒸汽压,防止 DMZ 挥发。

3.5 灵敏度

本试验以外标法定量,检测限以空白样品在标准品保留时间的基线噪音的 3 倍为依据,当组织样品量为 5 g 时,DMZ、MNZ、ONZ 的检测限为 1.0 μ g/kg,RNZ 为 0.2 μ g/kg,SNZ 为 0.5 μ g/kg,表明该方法的检测限低,灵敏度高。

参考文献:

[1] VOOGD C E. On the mutagenicity of nitroimidazoles

[J]. *Mutat Res*, 1981,86(3): 243-247.

[2] PAPA KOSTANTINO U GAROUFALIAS S S, TODOULOU O G, FILIPPATOS E C, et al. *Forsch [J]. Drug Res*, 1998, 48:75.

[3] Commission Regulation (EEC) No. 2377/90[M]. *Off J Eur Commun.*, 1990:L224/1.

[4] Commission Regulation (EC) No. 3426/93[M]. *Off J Eur Commun.*, 1993:L312/15.

[5] Commission Regulation (EC) No. 1798/95[M]. *Off J Eur Commun.*, 1995:L174/20.

[6] Commission Regulation (EC) No. 613/98[M]. *Off J Eur Commun.*, 1998:L82/14.

[7] 朱其太. 部分国家对兽药使用的规定[J]. *中国检验检疫*, 2003, 6:49.

[8] 中华人民共和国农业部第 193 号公告[S].

[9] GAUGAIN M, ABJEAN J P. High-performance thin-layer chromatographic method for the fluorescence detection of three nitroimidazole residues in swine and poultry tissue[J]. *Journal of Chromatography A*, 1996, 737(2): 343-346.

[10] NEWKIRK D R, RIGHTER H F, SCHENCK F J, et al. Gas chromatographic determination of incurred dimetridazole residues in swine tissue[J]. *Journal of Association of Official Analytical Chemists*, 1990, 73(5):702-704.

[11] CARIGNAN G, SKAKUM W, SVED S. Dimetridazole residues in pork tissue. I. Assay by liquid chromatography with electrochemical detector [J]. *Journal of Association of Official Analytical Chemists*, 1988, 71(6):1 141-1 145.

[12] CARIGNAN G, MACINTOSH A I, SKAKUM W, et al. Dimetridazole residues in pork tissue. II. Ap-

- plication of liquid chromatographic method to monitor elimination of drug and its major metabolite[J]. Journal of Association of Official Analytical Chemists, 1988,71(6):146-149.
- [13] SERENSEN LK, HANSEN H. Determination of metronidazole and hydroxymetronidazole in trout by a high-performance liquid chromatographic method[J]. Food Additives and Contaminants, 2000,17(3):197-203.
- [14] SEMENIUK S, POSYNIK A, NIEDZIELSKA J, et al. Determination of nitroimidazole residues in poultry tissues, serum and eggs by high-performance liquid chromatography[J]. Biomedical Chromatography, 1995, 9(5): 238-242.
- [15] POLZER J, GOWIK P. Validation of a method for the detection and confirmation of nitroimidazoles and corresponding hydroxy metabolites in turkey and swine muscle by means of gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography B (Biomed Sci Appl), 2001, 761(1): 47-60.
- [16] HO C, SIN D W M, WONG K M, et al. Determination of dimetridazole and metronidazole in poultry and porcine tissues by gas chromatography-electron capture negative ionization mass spectrometry[J]. Analytica Chimica Acta, 2005, 530(6): 23-31.
- [17] MORRIS W J, NANDREA G J, ROYBAL J E, et al. Quantitative confirmation of dimetridazole and ipronidazole in swine feed by capillary gas chromatography/mass spectrometry with multiple ion detection [J]. Journal of Association of Official Analytical Chemists, 1987, 70(4): 630-644.
- [18] GARLAND W A, HODSHON B J, CHEN G, et al. Determination of ipronidazole and its principal metabolite in turkey skin and muscle by combined gas-negative chemical ionization mass spectrometry-stable isotope dilution [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1980, 28: 273-277.
- [19] HURTAUD-PESSEL D, DELEPINE B, LAURENTIE M. Determination of four nitroimidazole residues in poultry meat by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography A, 2000, 882(1-2):89-98.
- [20] CAPITAN-VALLVEY L F, ARIZA A, CHECA R, et al. Determination of five nitroimidazoles in water by liquid chromatography-mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography A, 2002, 978(1-2): 243-248.
- [21] CANNAVAN A, KENNEDY D G. Determination of dimetridazole in poultry tissues and eggs using liquid chromatography-thermospray mass spectrometry[J]. Analyst, 1997, 122: 963-966.
- [22] MATUSIK J E, LEADBETTER M G, BARNES C J, et al. Identification of dimetridazole, ipronidazole, and their alcohol metabolites in turkey by thermospray tandem mass spectrometry[J], Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1992, 40: 439-443.
- [23] HUET A C, MORTIER L, DAESELEIRE E, et al. Development of an ELISA screening test for nitroimidazoles in egg and chicken muscle [J]. Analytica Chimica Acta, 2005,534:157-162.
- [24] 王大菊,王旭,邱银生,等. 高效液相色谱法测定鸡体内的替硝唑[J]. 中国兽医学报,2002, 22(3):284-286.
- [25] 王大菊,王旭,刘书庆,等. 动物性食品中硝基咪唑类药物残留的检测方法[J]. 毒理学杂志,2005,19(3)(增刊):330-331.
- [26] 谢凯舟,张雨梅,曹永忠,等. 二甲硝咪唑在肉鸡组织中残留的研究[J]. 江苏农业研究,2000,21(4):22-26.
- [27] 沈建忠,项新华,张跃,等. 家禽鸡肉组织中硝基咪唑类药物残留高效液相色谱法研究[J]. 中国农业科学,2003,36(6):700-703.