

通过式固相萃取-超高效液相色谱串联质谱法快速测定中兽药制剂中 4 种硝基咪唑类药物

马东杰¹, 艾连峰², 霍惠玲³, 王 敬², 李研东³, 张海超^{2*}

(1. 华北制药金坦生物技术股份有限公司, 石家庄 050035; 2. 石家庄海关技术中心, 石家庄 050051;
3. 河北省兽药监察所, 石家庄 050035)

摘要: **目的** 建立通过式固相萃取-超高效液相色谱串联质谱法(ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)同时快速测定中兽药制剂中 4 种硝基咪唑类药物的方法。**方法** 样品(2.0 g)经乙醇超声提取, 采用 PRiME HLB 固相萃取柱净化, 以 0.1% 甲酸溶液和乙腈为流动相, ACQUITY BEH C₁₈ 色谱柱分离, 电喷雾正离子扫描, 多反应监测模式进行液相色谱串联质谱检测。**结果** 4 种目标化合物在 1~100 ng/mL 范围内线性良好, 相关系数 $r^2 > 0.999$ 。在 3 个加标水平(25、50 和 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$)下, 4 种化合物的平均回收率范围为 70.0%~93.8%, 相对标准偏差范围为 1.2%~13.0%。方法的检出限为 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 定量限为 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。**结论** 该方法操作简便、灵敏度高, 可满足中兽药制剂中硝基咪唑类药物的监测需求。

关键词: 通过式固相萃取; 超高效液相色谱串联质谱法; 中兽药制剂; 硝基咪唑类药物

Rapid and simultaneous determination of 4 nitroimidazoles in traditional Chinese veterinary medicine by pass-through solid phase extraction purification and ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry

MA Dong-Jie¹, AI Lian-Feng², HUO Hui-Ling³, WANG Jing², LI Yan-Dong³, ZHANG Hai-Chao^{2*}

(1. NCPC Genetech Biotechnology Co., Ltd, Shijiazhuang 050000, China; 2. Shijiazhuang Customs Technology Center, Shijiazhuang 050051, China; Hebei Institute of Veterinary Drug Control, Shijiazhuang 050035, China)

ABSTRACT: Objective To establish a method for the rapid and simultaneous determination of 4 nitroimidazoles in traditional Chinese veterinary medicine by pass-through solid phase extraction (SPE) purification with ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). **Methods** The samples (2.0 g) were extracted by ethanol, and then cleaned up with an Oasis PRiME HLB pass-through SPE column. The analytes were separated on a C₁₈ reversed-phase column with 0.1% (V/V) formic acid aqueous solution and acetonitrile as mobile phases and finally analyzed using electrospray ionization in positive ion mode (ESI⁺) with multiple reaction monitoring (MRM) for determination by LC-MS/MS. **Results** The linear ranges of the 4 compounds were from 1 to 100 ng/mL with the correlation coefficients (r^2) more than 0.999. The average recoveries and relative standard deviations were 70.0%-93.8% and 1.2%-13.0% respectively at 3 spiked levels (25, 50 and 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$). The limits of

基金项目: 河北省科技计划项目(19226614D)

Fund: Supported by Hebei Science and Technology Project (19226614D)

*通讯作者: 张海超, 硕士, 工程师, 主要研究方向为食品安全检测技术。E-mail: haichao0602@163.com

*Corresponding author: ZHANG Hai-Chao, Engineer, Shijiazhuang Customs, Shijiazhuang 050051, China. E-mail: haichao0602@163.com

detection and the limits of quantification were 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ respectively for the 4 nitroimidazoles.

Conclusion This method is simple and sensitive, and can meet the monitoring needs of nitroimidazoles in traditional Chinese veterinary medicine.

KEY WORDS: pass-through solid phase extraction; ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry; traditional Chinese veterinary medicine; nitroimidazoles

1 引言

中兽药有着绿色天然、安全低毒、同时兼有营养及药用双重价值的优点,广泛地应用于畜禽生产中^[1]。目前由于我国兽药市场竞争激烈,为提高产品疗效、牟取暴利,一些不法分子在兽药制剂中非法添加化学药物的情况时有发生,使得动物源性食品安全难以得到有效控制。为了规范兽药市场,实现安全用药,农业部不断加大对兽药处方药非法添加的打击力度。国内外对禁用兽药要求的限值也日益严格,国外一些畜禽肉制品的经销商甚至要求中国畜禽养殖企业按照接近动物源性产品的监测限来提供所用兽药中禁用、限用成分的检测结果^[2],这为我国中兽药的发展提出更大的挑战。

硝基咪唑类药物作为一类广泛应用的人工合成的具有 5-硝基咪唑基本结构的抗菌、抗原虫药物,对原虫及各种厌氧细菌具有显著抑制作用,但由于其具有动物致畸致癌性和细胞诱变毒性^[3,4],已被许多国家列为违禁药物。我国农业部和国家药品监督管理局第 227 号公告规定甲硝唑、二甲硝唑及其盐、酯及制剂不准以促进动物生长为目的在所有食品动物饲养过程中使用^[5]。动物源性食品中硝基咪唑类药物残留监测均低至几个 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。但是由于监管的滞后和经济利益的驱使,硝基咪唑类药物被用于动物饲料和动物兽药仍然屡禁不止,为从源头上控制动物源性食品安全,已有大量文献报道饲料中硝基咪唑类药物高灵敏度的检测技术,魏云计等^[6]采用 PSA 净化,液相色谱串联质谱法测定了 4 种硝基咪唑类药物及其代谢物,定量限为 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$;郭礼强等^[7]采用 PCX 净化,液相色谱串联质谱法测定了甲硝唑和二甲硝唑,定量限为 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。而关于中兽药制剂中硝基咪唑类药物的测定方法却鲜见报道,开发一种高效灵敏中兽药制剂中硝基咪唑的检测手段,为从源头彻底控制动物源性食品安全具有重要意义。

目前,我国尚无中兽药制剂中硝基咪唑类药物的检测方法,并且由于中兽药制剂中非法添加化学药物隐蔽性强,中药基质复杂,使得当前兽药中违禁药物的检测存在着一定的困难,常规的检验手段往往难以发现。文献中关于中兽药制剂的非法添加物的检测方法主要有薄层色谱法^[8,9]、免疫层析法^[10]、高效液相色谱法^[11-13]、液相色谱-质谱联用法^[14-16]、气相色谱法^[17]等,这些方法大多选择性差、准确度低、灵敏度差,而液相色谱串联质谱法(liquid

chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)由于其具有高特异性和高灵敏度,已成为了目前检测违禁添加兽药的重要手段。同时,当前中兽药制剂的前处理方法多为提取后稀释进样,这直接导致了分析方法的高检出限,而且易对离子源造成污染。近来,PRiME HLB 固相萃取柱因其通过式净化方式,被广泛用于去除食品基质中的蛋白和脂肪等干扰物^[18-20],对于在中兽药基质中的应用研究还未见报道。本研究首次尝试将 PRiME HLB 固相萃取柱用于中兽药制剂的净化,以有效去除复杂基质成分干扰。以期为中兽药制剂中硝基咪唑类药物的测定提供新的途径。

2 材料与方法

2.1 仪器、试剂与材料

UPLC 30A-8050 超高效液相色谱串联质谱仪(日本 SHIMADZU 公司); Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(2.1 mm \times 100 mm, 1.7 μm)、分析天平(感量 0.0001 g)、天平(感量 0.01 g)、Sigma 3K-15 型离心机(美国 Sigma 公司); N-EVAP112 氮吹仪(美国 Organomation 公司); Vortex-Genie 2 涡旋振荡器(美国 Scientific Industries 公司); Milli-Q 纯化系统(美国 Millipore 公司); 固相萃取装置、0.22 μm 滤膜(德国默克公司)。

异丙硝唑(ipronidazole, IPZ)、洛硝哒唑(ronidazole, RNZ)、甲硝唑(metronidazole, MNZ)、二甲硝咪唑(DMZ)标准品(纯度大于 98%德国, Dr. Ehrenstorfer 公司); 甲醇、乙腈、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、甲酸(色谱纯, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司); 无水硫酸钠(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 水为 Milli-Q 高纯水, PRiME HLB 固相萃取小柱(200 mg/6 mL)。静呼素、感没素 I、荆防解毒散(经检测不含硝基咪唑类药物)(石家庄市永昌兽药有限公司)。

2.2 实验方法

2.2.1 样品前处理

称取(2.00 \pm 0.05) g 样品于 50 mL 具塞离心管中,加入 20 mL 乙醇,于涡旋混合器上快速混匀 30 s,超声提取 20 min,以 10000 r/min 的速率离心 5 min,取适量上清液,过 PRiME HLB 固相萃取柱净化,接流出液 1 mL,40 $^{\circ}\text{C}$ 氮吹近干,1 mL 0.1% 甲酸水-乙腈(9:1, V/V)溶解残渣,过 0.22 μm 滤膜,待检测。

2.2.2 标准溶液的配制

准确称取 4 种硝基咪唑类药物标准品,用乙腈溶解,

配制成 200 μg/mL 的标准储备液。分别移取适量标准储备液, 用乙腈稀释成为 1 μg/mL 的混合标准中间液; 最后用空白基质溶液配制成质量浓度为 1、5、10、50、75 和 100 ng/mL 的系列混合标准工作液。

2.2.3 分析条件

色谱柱: Waters ACQUITY UPLC@BEH C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm); 柱温: 30 °C; 流动相: A 为 0.1% 甲酸溶液, B 为乙腈; 流速: 0.4 mL/min。梯度洗脱程序: 0~1 min, 10% B; 1~4 min, 10%~90% B; 4~6 min, 90% B; 6~6.01min, 90%~10% B; 6.01~8 min, 10% B。进样量为 5 μL。

离子源: 电喷雾电离(ESI)源, 正离子多反应监测(positive multiple reaction monitoring, MRM⁺)模式。离子源温度: 400 °C; 毛细管温度: 250 °C; 加热模块温度: 350 °C; 氮气流速: 3.0 L/min; 干燥气流速: 10.0 L/min; 加热气流速: 10.0 L/min。其他参数见表 1。

3 结果与分析

3.1 定溶液的优化

实验在进样过程中发现, 采用乙醇直接进样可导致多个化合物产生溶剂效应, 色谱峰宽大畸形, 而使初始流动相 0.1%甲酸水-乙腈(9:1, V/V)定容时, 可获得尖锐对称的色谱峰型, 且各化合物灵敏度较高。因此采用流动相 0.1%甲酸水-乙腈(9:1, V/V)定容。

3.2 质谱条件的优化

方法采用不接分析柱的方式向质谱系统注入 1 μg/mL 标准溶液, 进样量为 1 μL。确定各化合物的最佳质谱条件, 包括离子源温度、毛细管温度、加热模块温度、加热气流速、干燥气流速、氮气流速、选择特征离子对、Q1 和 Q3 电压、碰撞能量等质谱分析条件。各化合物的标准溶液和 HPLC 的流动相溶液混合进入 ESI 电离源, 在正负离子同

时扫描方式下进行一级全扫描质谱分析, 其分子离子峰 [M+H]⁺峰响应值最高。在正离子模式下对[M+H]⁺峰进行子离子扫描, 得到主要的子离子, 并选择响应值高的子离子进行碰撞能量的优化, 最终确定多反应监测的离子对及碰撞能量, 建立的质谱参数如表 1 所示。

3.3 前处理条件的优化

3.3.1 提取剂种类的选择

根据硝基咪唑类药物的理化性质以及相关文献报道, 本实验优先比较了乙酸乙酯、乙腈、乙醇、甲醇-丙酮(3:1, V/V)4 种溶剂的提取效率。结果表明, 4 种提取溶剂都有很好的提取效果, 但甲醇-丙酮(3:1, V/V)提取杂质较多, 给后续净化带来一定困难。乙酸乙酯提取液需要转化溶液才可过 PRiME HLB 柱净化, 增加实验操作步骤。乙腈和乙醇提取效率均在 90%~115%之间, 都可满足实验要求。但实验考虑到绿色环保、所需氮含量小, 因此优先用乙醇作为提取溶剂。4 种溶剂对兽药制剂中硝基咪唑类化合物的平均提取回收率见图 1。

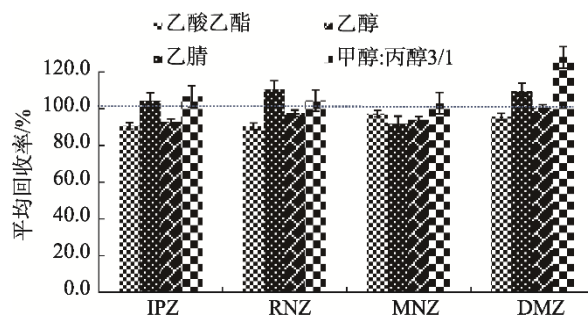


图 1 不同溶剂对兽药制剂中硝基咪唑类化合物提取效果的比较 (n=3)

Fig.1 Comparison of extraction effects of nitroimidazoles from veterinary drug preparations by different solvents(n=3)

表 1 4 种硝基咪唑类药物的保留时间及主要质谱参数
Table 1 Retention times and main mass spectrometry parameters of 4 nitroimidazoles

化合物	时间/min	母离子(m/z)	子离子(m/z)	碰撞能/V
异丙硝唑	3.847	170.15	124.1*	19
			109.1	25
洛硝哒唑	2.574	200.15	140.1*	13
			55.1	23
甲硝唑	2.022	172.15	128.1	17
			82.1*	25
二甲硝咪唑	2.268	142.05	96.1*	17
			81.1	18

*为定量离子

3.3.2 提取次数的优化

实验比较了提取次数对硝基咪唑类化合物回收率的影响。结果表明,提取 1 次和 2 次的回收率相近(RSD<6%),同时增加提取次数会导致后续操作时间延长。因此,本方法最终选用 20 mL 乙醇 1 次提取。

3.3.3 净化条件的选择

中兽药制剂样品成分复杂,含蛋白、油脂等杂质较多,直接提取进样会导致各化合物灵敏度降低,同时造成仪器污染。因此,实验为去除大部分基质干扰、实现样品净化,考察了 C₁₈、HLB 反相固相萃取柱, PXC、MCX、SCX 3 种机制相似的阳离子固相萃取柱以及通过式 PRiME HLB 固相萃取柱对净化效果和回收率的影响。对比采用不同固相萃取柱净化对硝基咪唑类化合物回收率的影响,如图 2 所示。结果表明,常用的 C₁₈ 柱对大多数化合物保留性较弱,上样损失在 19%~27%之间,同时净化效果较差,基质影响较为严重;HLB 柱净化时,IPZ 的平均回收率小于 10%,其余 3 种化合物的平均回收率均在 70%以上;对比 3 种阳离子固相萃取柱发现,DMZ 的平均回收率在 50%左右,IPZ 的平均回收率小于 10%,其余 2 种化合物回收率均在 72.1%~99.0%之间。实验进一步尝试了使用通过式 PRiME HLB 固相萃取柱,结果发现该柱可有效消除基质干扰,平均回收率在 71.4%~90.9%之间,且操作简便快速。所以,本文选择了通过式 PRiME HLB 固相萃取柱净化方式。

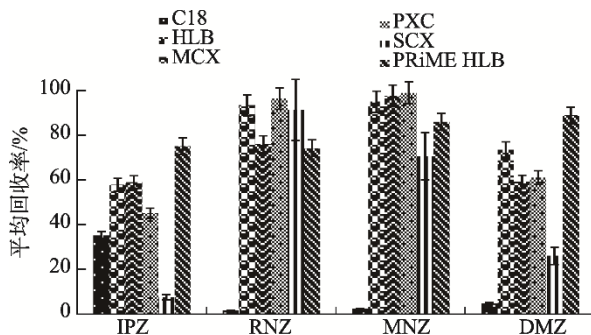


图 2 不同固相萃取柱对兽药制剂中硝基咪唑类化合物净化后平均回收率的比较(n=3)

Fig.2 Comparison of the average recovery of nitroimidazoles in veterinary medicine after purification by different SPE columns(n=3)

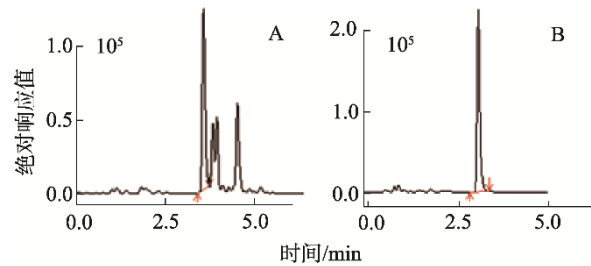
表 2 硝基咪唑类化合物的回归方程、相关系数、检出限和定量限

Table 2 Regression equations, correlation coefficients (r^2), LODs and LOQs of the nitroimidazoles in the different matrixs

化合物	线性范围/(ng/mL)	回归方程	r^2	LOD/($\mu\text{g}/\text{kg}$)	LOQ/($\mu\text{g}/\text{kg}$)
IPZ	1~100	$Y=19902.5X+36651.5$	0.9993	10	25
RNZ	1~100	$Y=9408.04X+26866.0$	0.9995	10	25
MNZ	1~100	$Y=9244.0X+99087.6$	0.9998	10	25
DMZ	1~100	$Y=16222.4X-6600.77$	0.9999	10	25

3.3.4 净化效果的评价

实验将 50 ng/kg 的空白基质加标提取液,于净化前后分别进机检测,以 DMZ 为例,结果发现不经净化直接进样,基质中存在多个干扰峰,对分析方法定量的准确性和灵敏度造成影响。而经过 PRiME HLB 固相萃取柱净化后大大降低了基质干扰,净化效果显著,结果如图 3 所示。



注:A:净化前 DMZ 的 MRM 色谱图;B:净化后 DMZ 的 MRM 色谱图。

图 3 净化前后 DMZ 的 MRM 色谱图

Fig.3 MRM chromatograms of the pre-and post purification for DMZ

3.4 线性范围、线性方程和检出限

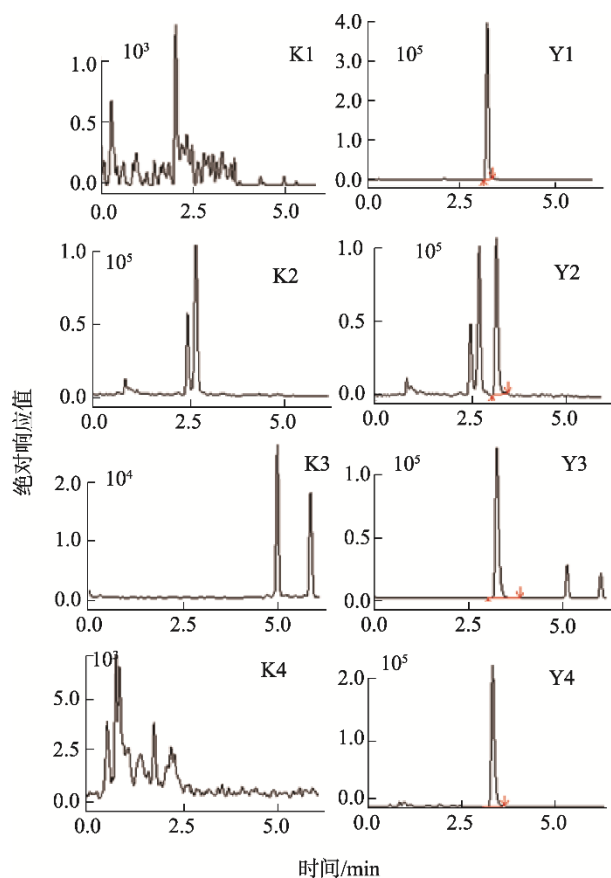
取空白样品按 2.2.2 处理,所得空白基质提取液作为基质溶液使用。配制硝基咪唑类化合物混标浓度为 1、5、10、50、75 和 100 ng/mL 的基质标准工作液。各个硝基咪唑类化合物的线性方程及相关系数见表 2。以信噪比为 3 和 10 时的含量分别为硝基咪唑类药物的检出限与定量限,结果硝基咪唑类药物的检出限和定量限分别为 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

3.5 方法的回收率和精密度

如表 3 所示,取空白样品(检测结果为阴性的中兽药制剂)各 2.0 g,分别加入适量的混合标准品溶液,使最终含量分别为 25、50 和 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$,按 2.2.2 样品制备方法制备供试品溶液,检测含量,每个水平平行试验 6 次,计算回收率。硝基咪唑类药物对 3 种不同的兽药制剂的平均回收率为 70.0%~93.8%,RSD 为 1.2%~13.0%。4 种硝基咪唑类化合物空白样品和加标样品图如图 4 所示。

表 3 4 种硝基咪唑类药物在不同兽药制剂中的加标回收率(n=6)
Table 3 Recoveries of 4 nitroimidazoles in different Chinese veterinary medicines (n=6)

化合物	加标/($\mu\text{g}/\text{kg}$)	兽医预混料		兽医可溶性粉		兽药散	
		回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%
IPZ	25	77.7	3.6	77.6	2.2	72.8	7.4
	50	78.1	8.7	70.2	2.5	70.8	3.9
	250	81.5	8.8	76.9	4.5	71.7	3.6
RNZ	25	71.3	4.9	77.5	1.4	74.1	5.9
	50	70.0	13.0	70.1	4.3	71.9	3.5
	250	71.6	4.5	77.3	4.2	67.9	7.6
MNZ	25	71.3	1.4	71.2	1.2	82.7	11.5
	50	74.9	4.1	79.2	3.7	71.8	2.7
	250	70.8	2.0	78.4	2.9	93.8	6.3
DMZ	25	75.7	7.6	74.6	5.7	72.5	11.1
	50	75.1	5.9	71.8	4.4	70.6	6.8
	250	72.5	3.6	75.5	4.5	76.9	5.3



注: K1, Y1: IPZ; K2, Y2: RNZ; K3, Y3: MNZ; K4, Y4: DMZ。

图 4 4 种硝基咪唑类化合物空白样品(K1-K4)和加标样品(50 $\mu\text{g}/\text{kg}$)(Y1-Y4)的 MRM 色谱图

Fig.4 MRM chromatograms of the blank samples (K1-K4) and the spiked samples (Y1-Y4) (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

3.6 实际样品分析

对送检本实验 20 种不同兽药制剂按照上述优化的实验条件进行测定, 结果均未检出。

4 结论

本研究建立了通过式固相萃取-超高效液相色谱串联质谱法同时快速测定中兽药制剂中 4 种硝基咪唑类药物的方法。首次将 Oasis PRiME HLB 固相萃取柱用于中兽药制剂中硝基咪唑类药物的快速净化。与其他方法相比, 该法绿色环保、准确可靠, 适用于中兽药制剂中非法添加硝基咪唑类药物的快速定性筛查和准确定量。

参考文献

[1] 孙思, 王安波, 杨梅, 等. 超高效液相色谱法在中兽药检测中的应用[J]. 中国畜牧兽医文摘, 2017, 33(4): 65.
Sun S, Wang AB, Yang M, *et al.* Application of ultra-high performance liquid chromatography in detection of veterinary drugs [J]. Chin Animal Husb Veter Abstracts, 2017, 33(4): 65.

[2] 顾进华. 中兽药在动物养殖中的应用及发展趋势研究[J]. 中国兽药杂志, 2017, 51(5): 57-62.
Gu JH. Application and development trend of Chinese veterinary medicine in animal breeding [J]. Chin J Veter Med, 2017, 51(5): 57-62.

[3] 董玲玲, 于晓辉, 范强, 等. 兽药制剂中非法添加化学药物现状及检测技术研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2017, 51(3): 11-14.
Dong LL, Yu XH, Fan Q, *et al.* Advances in research on the status quo of illicit addition of chemical drugs to veterinary drug agents [J]. Chin J Veter Med, 2017, 51(3): 11-14.

[4] Voogdce. On the mutagenicity of nitroimidazoles [J]. Mut Res, 1981, 86(3): 243-277.

- [5] Miller M. Reductive activation of nitroimidazoles in anaerobic microorganisms [J]. *Biochem Pharmacol*, 1986, 35(1): 37-41.
- [6] 魏云计, 朱臻怡, 冯民, 等. 高效液相色谱-串联质谱快速测定饲料中硝基咪唑类药物及其代谢物残留[J]. *分析测试学报*, 2017, 36(3): 377-381.
Wei YJ, Zhu ZY, Feng M, *et al.* Rapid determination of nitroimidazoles and their metabolites residues in feeds by high performance liquid-chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Anal Test*, 2017, 36(3): 377-381.
- [7] 郭礼强, 张金玲, 李凯, 等. HPLC-MS/MS 法测定甲硝唑和二甲硝唑含量[J]. *中国兽药杂志*, 2017, 51(1): 52-56.
Guo LQ, Zhang JL, Li K, *et al.* Determination of metronidazole and dimetridazole in feed by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Chin J Veter Med*, 2017, 51(1): 52-56.
- [8] 郝利华, 董玲玲, 于晓辉, 等. 薄层色谱法快速筛选黄芪多糖注射液中非法添加的化学物质[J]. *中国兽药杂志*, 2012, 46(5): 29-30, 39.
Hao LH, Dong LL, Yu XH, *et al.* Fast screening of illegally added chemicals in astragalus polysaccharide injection by TLC [J]. *Chin J Veter Med*, 2012, 46(5): 29-30, 39.
- [9] 韩立, 班付国, 刘素梅, 等. 高效薄层色谱检测中兽药中添加磺胺类药物[C]. 中国畜牧兽医学动物药理学分会. 兽医药理学-2010 第三届中国兽药大会论文集. 2010.
Han L, Ban FG, Liu SM, *et al.* Application of sulfonamides in veterinary drugs by high efficiency TLC [C]. Chinese animal husbandry and veterinary association animal medicine branch. A proceedings of the third China veterinary drug congress 2010.
- [10] 李敬敏. 兽药及非法添加物免疫层析检测试纸条的研制[D]. 天津: 天津科技大学, 2017.
Li JM. Development of immunochromatographic test strips for veterinary drugs and illicit additives [D]. Tianjin: Tianjin University of Science and Technology, 2017.
- [11] 高婷, 李应超, 王亚芳, 等. 中兽药散剂中非法添加酰胺醇类药物的检测方法研究[J]. *中国兽药杂志*, 2019, 53(9): 49-56.
Gao T, Li YC, Wang YF, *et al.* A Study on detection method of illicit amide alcohol in Chinese veterinary drug powder [J]. *Chin J Veter Med*, 2019, 53(9): 49-56.
- [12] 林仙军, 陆春波, 罗成江, 等. 基于超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法的兽药制剂中非法添加物筛查技术研究[J]. *农产品质量与安全*, 2018, (6): 64-69.
Lin XJ, Lu CB, Luo CJ, *et al.* A study on screening technology of illegal additives in veterinary drug preparations based on ultra-high performance liquid chromatography-quadpole-time of flight mass spectrometry [J]. *Qual Saf Agric Prod*, 2018, (6): 64-69.
- [13] 贾振民, 吴宁鹏, 宋志超, 等. 高效液相色谱法测定中兽药制剂中噻唑啉类药物[J]. *中国兽药杂志*, 2010, 44(3): 13-15.
Jia ZM, Wu NP, Song ZC, *et al.* Determination of quinoxoline in Chinese veterinary drug preparation by high performance liquid chromatography [J]. *Chin J Veter Med*, 2010, 44(3): 13-15.
- [14] 张航俊, 周芷锦, 侯轩, 等. HPLC-MS/MS 检测双黄连注射液中非法添加 13 种喹诺酮类药物的研究[J]. *中国兽药杂志*, 2016, 50(12): 59-64.
Zhang HJ, Zhou ZJ, Hou X, *et al.* HPLC-MS/MS Study on detection of the illicit addition of 13 quinolones in Shuanghuanglian injection [J]. *Chin J Veter Med*, 2016, 50(12): 59-64.
- [15] 乔颖, 刘雪红, 董弘扬, 等. UPLC-MS/MS 法测定 3 种中兽药制剂中非法添加的阿莫西林和氨苄西林[J]. *中国兽药杂志*, 2015, 49(4): 30-34.
Qiao Y, Liu XH, Dong HY, *et al.* UPLC-MS/MS Determination of amoxicillin and ampicillin in three veterinary preparations [J]. *Chin J Veter Med*, 2015, 49(4): 30-34.
- [16] 刘正才, 杨方, 余孔捷, 等. 兽药粉剂中氯霉素类和硝基咪唑类药物的液相色谱-串联质谱分析方法的研究[J]. *中国兽药杂志*, 2011, 45(9): 40-43.
Liu ZC, Yang F, Yu KJ, *et al.* Analysis of chloramphenicol and nitrofurantoin drugs in veterinary powder by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Chin J Veter Med*, 2011, 45(9): 40-43.
- [17] 张立华, 周剑, 王敏. 中兽药散剂中非法添加金刚烷胺的检测方法研究及应用[J]. *化学试剂*, 2015, 37(5): 433-436.
Zhang LH, Zhou J, Wang M. Study and application of detection method for illicit amantadine addition in Chinese veterinary drug powder [J]. *Chem Reagent*, 2015, 37(5): 433-436.
- [18] 张婧雯, 张海超, 范斌, 等. 通过式固相萃取/超高效液相色谱-串联质谱法快速测定动物源性食品中安乃近代谢物残留量[J]. *分析测试学报*, 2019, 38(9): 1114-1119.
Zhang JW, Zhang HC, Fan B, *et al.* Fast determination of amnesic metabolites residues in animal-derived foods by solid-phase extraction/ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Anal Test*, 2019, 38(9): 1114-1119.
- [19] 励炯, 邱红钰, 贾彦博, 等. 通过式固相萃取净化/UPLC-MS/MS 法测定特殊医学用途配方食品中的 13 种非法添加化学成分[J]. *分析测试学报*, 2018, 37(3): 307-312.
Li J, Qiu HY, Jia YB, *et al.* Determination of 13 illegally added chemical constituents in formula foods for special medical uses by solid phase extraction purification/UPLC-MS/MS method [J]. *J Instrum Anal*, 2018, 37(3): 307-312.
- [20] 郭萌萌, 国佼, 吴海燕, 等. 通过式固相萃取-液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱快速筛查鱼肉中全氟化合物及其前体物质[J]. *分析化学*, 2016, 44(10): 1504-1513.
Guo MM, Guo J, Wu HY, *et al.* Rapid screening of perfluorinated compounds and their precursors in fish by solid-phase extraction-liquid chromatography-quadropole/electrostatic field orbital trap high-resolution mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 2016, 44(10): 1504-1513.

(责任编辑: 王 欣)

作者简介



马东杰, 高级工程师, 主要研究方向为医药工程。

E-mail: malab123@163.com



张海超, 硕士, 工程师, 主要研究方向为食品安全检测技术。

E-mail: haichao0602@163.com