

液质联用技术在兽药多类别、多组分残留分析中的应用研究进展

曲斌^{1*}, 陈蓉², 耿士伟¹, 陆桂萍¹, 蒋天梅¹, 邵德佳¹, 姜加华¹

(1. 江苏省畜产品质量检验测试中心, 南京 210036; 2. 中国药科大学理学院, 南京 211198)

摘要: 兽药残留分析是食品安全实验室最广泛开展的的分析项目之一, 液质联用技术已成为兽药残留分析的关键技术和研究手段。除进行少数目标组分的定量测定外, 多类别、多组分兽药的同时同步分析成为近年来兽药残留分析的发展趋势。液相色谱串联三级四极杆质谱和液相色谱串联高分辨质谱在兽药多残留分析中各有其特点和优势, 各国研究者在牛奶、动物组织等动物源性食品中开展了抗生素等多残留的检测研究与应用工作。本文就目前液质联用技术及其在兽药多残留分析中的应用做一概述。

关键词: 液质联用; 兽药残留; 多残留分析; 综述

Liquid chromatography-mass spectrometry in applications of veterinary drugs multi-class and multi-residues analysis

QU Bin^{1*}, CHEN Rong², GENG Shi-Wei¹, LU Gui-Ping¹, JIANG Tian-Mei¹,
SHAO De-Jia¹, JIANG Jia-Hua¹

(1. *Jiangsu Quality Inspection and Testing Center for Animal Products, Nanjing 210036, China;*
2. *College of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China*)

ABSTRACT: Veterinary drug residue analysis (VDRA) was one of the most widely studied subjects in analytical laboratories working in the field of food safety, liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) has been the main technique of choice for VDRA. Except of the quantitative determination of several target compounds, the trend of VDRA was been as mainly simultaneous analysis of multi-class and multi-residuals based on mass spectrometry (MS) screening method in a single analysis. Liquid chromatography tandem triple quadrupole MS (LC-MS/MS) and liquid chromatography tandem high resolution MS (LC-HRMS) had many characteristics and advantages respectively, LC-MS multi-residue methods has been developed and applied to detect such as antibiotics in animal-derived foods by researchers all over the world. This paper was focused on the progress of the current LC-MS methods which applied to the veterinary multi-residue analysis.

KEY WORDS: liquid chromatography-mass spectrometry; veterinary drug residue; multi-residue analysis; review

基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20130644)、江苏省“六大人才高峰”第七批高层次人才资助项目(NY-062)、江苏省第四期“333工程”科研资助项目

Fund: Supported by Youth Fund Project of the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20130644), the Jiangsu Provincial “Six Talent Peaks” High Level Talents of the Seventh Batch (NY-062), the “333 Project” Research Projects of the Fourth Phase of Jiangsu Province

*通讯作者: 曲斌, 博士, 兽医师, 主要研究方向为兽药残留分析新技术新方法。E-mail: qubin2000@hotmail.com

*Corresponding author: QU Bin, Professor, Veterinarian, Jiangsu Quality Inspection and Testing Center for Animal Products, Caochangmen Avenue 124, Nanjing, 210036, China. E-mail: qubin2000@hotmail.com

1 引言

兽药是具有不同化学结构和动物治疗作用的药物, 兽药的不当使用会造成兽药原药或其代谢物在动物源性食品中的残留^[1]。作为一种潜在的具有健康风险的因素, 兽药残留受到消费者的广泛关注^[2]。中国、美国、欧盟等世界各国和国际组织均制定了严格的规章制度以控制兽药的合理使用来保护消费者的健康。各国还通过兽药残留监控计划和例行监测来评价兽药残留的程度和水平。

兽药残留分析是食品安全实验室研究和开展最广泛的分析项目之一。稳健、灵敏的分析方法是有效开展兽药残留检测的关键。在近 20 年的液质联用 (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) 技术在兽药残留分析的研究和日常检测工作的基础上, LC-MS 已成为兽药残留分析的主流工具和手段^[3]。

目前, 兽药残留分析形成两大主要趋势, 一种是在新的基质(如毛发)中测定兽药残留, 这已获得研究者更多的关注和实践^[4], 另一种则是从目标靶向物的定量分析向基于质谱检测的靶向、非靶向化合物的筛选分析转变^[5,6]。通过一次前处理过程, 使用一种检测方法, 同时测定动物源性食品中多类别、多组分兽药残留是提高分析工作效率的现实需求。不论这些化合物属于什么类别, 具有什么样的极性, 都要对它们在含有一定量的水分、蛋白质、多糖和脂肪的食品基质中可靠地鉴定和准确的定量测定。目前还没有通用的方法能够应用到所有的样品基质和所有的兽药中。最接近理想状态的是应用能够囊括多个类别、多种组分的多残留分析方法。LC-MS 因其结合了液相色谱的分离功能和质谱的检测功能, 一方面能对目标化合物定量测定, 另一方面能对目标物、非目标物及未知化合物筛选鉴定分析, 成为现时多残留分析方法的首选技术和工具手段。

2 多残留分析的样品前处理技术

在残留分析中, 样品前处理通常是整个分析过程的瓶颈^[7], Kinsella、Marazuola 等对此作了系统性的综述^[8,9]。典型的样品前处理过程包括提取(液液萃取)、净化(如固相萃取)和浓缩(溶剂蒸发)等步骤, 有时样品前处理过程中会进行衍生化, 这些操作步骤通常是费时费力的, 并且是分析误差的重要来源。

样品前处理过程既依赖于样品基质和被分析物, 也依赖于最终分析测定技术。得益于分析技术在灵敏度和选择性上的性能提高, 目前样品前处理的趋势在于简化前处理过程。多残留分析要求应用简单、通用的样品前处理过程, 使之能够适用于具有不同物理化学特性的多类别组分。稀释-直接测定法(蛋白质沉淀后超滤或固相萃取)和 QuEChERS(Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe)方法是已经被实践过的方法^[8,10]。当设计多类别组分分析

方法时, 稀释-直接测定是最简单的样品处理策略^[11,12]。虽然这种方法的通量高, 提取物的稀释能够在一定程度上减少基质效应, 但是这种粗放的提取方式易造成质谱离子源的污染和检测灵敏度的降低等问题。起源于农药残留分析的 QuEChERS 方法^[13], 也已用于不同食品中多类别兽药组分的测定^[14]。常规的 QuEChERS 方法包括乙腈提取, 通过用氯化钠和硫酸镁盐析的方法移除水分和蛋白质, 以分散固相萃取的方式净化, 最后通过 LC-MS 测定从极性到非极性的所有化合物。正如 QuEChERS 方法由快速(quick)、简单(easy)、便宜(cheap)、高效(effective)、耐用(rugged)和安全(safe)的缩写字母组合所代表的意义一样, QuEChERS 方法具有很多优点和优势, 如简单、快速, 对于宽范围极性的化合物均有较高的回收率。

和基于紫外或荧光检测的方法相比, 质谱的使用大大简化了样品净化过程, 一些研究甚至取消了净化的步骤^[15]。虽然质谱系统基于质荷比的独特选择性可以克服基质中的干扰物影响, 但是在使用电喷雾离子化模式时, 定性定量分析通常会受到基质效应的影响^[16]。因此, 面对复杂的样品基质和低残留限量要求, 在 LC-MS 分析时仍要进行充分有效的样品前处理过程。

3 液相色谱-串联三级四极杆质谱(LC-MS/MS)及其应用

液相色谱串联三级四极杆质谱(LC-MS/MS)已经成为食品中兽药残留定性确证和定量测定的最广泛使用的技术。LC-MS/MS 因其在多反应监测模式(multi-reaction monitoring mode, MRM)下能够显示出出色的灵敏度、稳定性、选择性和线性范围, 成为靶向化合物分析的“主力”。目前应用的大量方法都是靶向物分析, 即在方法限定的检测范围内检测一定数量的已知兽药化合物。在分析过程中, 通过 MS/MS 检测通道获得目标化合物的信息, 主要用于针对特定化合物的定量分析, 而在样品中可能存在的代谢物或其他兽药因未被列入测定范围, 则不可避免地被忽略了。当代谢物被明确地包括在被监测物质名单(如苯并咪唑类化合物)中时, 则需额外关注这些化合物的质谱信息^[6]。

现代的 LC-MS/MS 虽然能够在一次分析进程中通过 MRM 模式进行多残留测定, 但是仪器参数(如母离子、子离子的选择, 碰撞能量等)需要针对每一个化合物进行优化, 因此在方法建立时要消耗很多时间和精力。然而, 最终的结果和方案对于日常开展大量样品分析的食品安全实验室是非常有用和有益的。

目前, 针对食品中多类别、多组分兽药残留分析的实例已有大量的研究与实践。表 1 列出了国内外的代表性文章, 正如样品前处理部分所述, 溶液稀释、有机溶剂(甲醇、乙腈)提取结合固相萃取技术(solid phase extraction, SPE)成为绝大多数样品前处理方式所选。QuEChERS 方法经改进

(酸化)、简化(省略净化步骤)等在兽药残留分析中的作用越来越占据优势。抗生素(磺胺类、氟喹诺酮类、四环素类、大环内酯类等)因其种类多、数量多、使用频率高,成为多残留分析的主要研究对象。

另外, LC-MS/MS 的广泛使用主要还是因其易于操作、常规分析更耐用, 以及相对低的价格^[17,18]。

4 液相色谱-串联高分辨质谱(LC-HRMS)

随着食品安全关注度的提高, 残留分析的显著趋势是开发高通量的筛选方法, 即能够在一次色谱分析过程

中, 尽可能多地同时检测和鉴定化合物。高分辨质谱(high resolution mass spectrometry, HRMS)与液相色谱特别是超高效液相色谱的联用提供了这一可能^[35]。当使用高分辨全扫描方式时, LC-HRMS 通常能在高度复杂的样品提取物中检测超过 100 种化合物^[36]。因此, 理论上, 通过解析被测物的元素组成和基于准确质量数的同位素分布, 样品中存在的所有化合物都能够通过高分辨质谱同时测定到。此外, 在复杂的基质中, 既可以确切检测和鉴定目标残留物, 也可以检测非目标物或者未知化合物。

表 1 LC-MS/MS 测定食物样品中兽药残留的实例
Table 1 The example of determination of veterinary drug residue in food by LC-MS/MS

化合物(数量)	基质	样品前处理方法	分析结果	参考文献
喹诺酮类(4) 磺胺类(2) 大环内酯类(7) 驱虫药(4) 四环素(1) 硝基咪唑类(7) 磺胺类(16) 氟喹诺酮类(12) 氟喹诺酮类(5) 四环素(2) 磺胺类(3) β -内酰胺类(4) 其他(24) 四环素(5) 磺胺类(16) β -内酰胺类(7) 大环内酯类(7) 其他(7) 合成代谢类固醇(22) 氟喹诺酮类(8) 四环素(3) 磺胺类(10) β -内酰胺类(3) 大环内酯类(4) 其他(3) 氟喹诺酮类(4) 四环素(3) 磺胺类(6) 大环内酯类(4)	牛奶 动物组织 鱼组织 蜂蜜 动物组织 肌肉组织 蜂蜜	酸化乙腈 QuEChERS 酸化乙腈 QuEChERS 乙腈提取 磷酸缓冲溶液稀释, 乙腈提取 酶解, 甲醇提取, SPE 净化 加压热水提取 酸化 EDTA 水溶液提取, SPE(HLB)净化	LODs: 1~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$; LOQs: 3~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CC α 0.27~444 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CC β 0.45~487 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LOQs: 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LODs: 24~30 $\mu\text{g}/\text{kg}$; LOQs: 27~80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LOQs: 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LODs: 3~15 $\mu\text{g}/\text{kg}$; LOQs: 10~50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LOQs: 0.3~3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	15 19 20 21 22 23 24

续表 1

化合物(数量)	基质	样品前处理方法	分析结果	参考文献
四环素(7) 氟喹诺酮类(14)	动物组织	EDTA-McIlvaine 缓冲溶液提取, SPE(HLB)净化	LOQs: 0.03~100 $\mu\text{g}/\text{kg}$	25
β -阻断剂(19) 镇静剂(11) 氟喹诺酮类(4) 四环素(3) 磺胺类(4) β -内酰胺类(3) 大环内酯类(4) 其他(5) 驱虫药类(8)	动物组织	乙腈提取, SPE(NH_2)净化	LODs: 0.2~0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$; LOQs: 0.5~2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	26
磺胺类(4) β -内酰胺类(3) 大环内酯类(4) 其他(5) 驱虫药类(8) 四环素类(4) 喹诺酮类(5) 磺胺类(4) 大环内酯类(4) 苯并咪唑类(5) 喹诺酮类(4)	鸡肉	2%三氯乙酸-乙腈提取, 正己烷净化	LODs: 0.1~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$; LOQs: 0.3~60 $\mu\text{g}/\text{kg}$	27
磺胺类(4) 大环内酯类(4) 苯并咪唑类(5) 喹诺酮类(4) 四环素(1) 磺胺类(4) 大环内酯类(4) 阿维菌素类(3) 喹诺酮类(5) 磺胺类(9) 青霉素 V 螺旋霉素	鸡蛋	酸化乙腈 QuEChERS	LOQs: 0.1~5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	28
磺胺类(4) 大环内酯类(4) 阿维菌素类(3) 喹诺酮类(5) 磺胺类(9) 青霉素 V 螺旋霉素	牛奶	酸化乙腈 QuEChERS	LODs: 0.1~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$; LOQs: 1~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	29
磺胺类(12) 喹诺酮类(19) 苯并咪唑类(8) 磺胺类(13) 四环素(4) 喹诺酮类(11) 大环内酯类(4) 氯霉素	牛肉	酸化乙腈 QuEChERS	LODs: 10~100 $\mu\text{g}/\text{kg}$	30
磺胺类(12) 喹诺酮类(19) 苯并咪唑类(8) 磺胺类(13) 四环素(4) 喹诺酮类(11) 大环内酯类(4) 氯霉素	鸡肝	酸化乙腈 QuEChERS	LODs: 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$; LOQs: 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	31
磺胺类(14) 四环素(4) 大环内酯类(4) 喹诺酮类(11) β -内酰胺类(6) 氯霉素	牛奶	乙腈提取	LODs: 0.01~3.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	32
磺胺类(14) 四环素(4) 大环内酯类(4) 喹诺酮类(11) β -内酰胺类(6) 氯霉素	牛肉	乙腈提取	CC α 0.01~229 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CC β 0.02~258 $\mu\text{g}/\text{kg}$	33
磺胺类(18) 喹诺酮类(11) 苯并咪唑类(16)	牛奶	酸化乙腈提取, SPE(MCX)净化	CC α 0.02~115 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CC β 0.03~125 $\mu\text{g}/\text{kg}$	34

飞行时间质谱(time of flight, TOF)是一种高分辨质谱,近年来,以单级或四极杆-飞行时间杂化串联(quadropole hybrid tandem TOF, QTOF)的质谱仪器因仪器性能的提升,在兽药残留分析中的应用逐年增加。当处理复杂基质中的低含量分析物时,分辨率是质谱数据一致性和可靠性的重要参数^[37,38]。在 LC-HRMS 残留筛选方法分析中,质谱质量分辨率依赖于被分析物浓度、基质类型、样品制备方法等多种因素^[39]。

虽然 TOF 仪器的分辨率不断地增加(如 20000 FWHM),但是和其他 HRMS 仪器,如傅里叶变换静电场轨道阱 OrbitrapTM(最高达 140000 FWHM)相比仍相差较大。TOF 这种有限的分辨率在复杂基质中会导致不准确的质量归属,因未分离的基质干扰峰或共流出物的影响,会出现假阴性的结果。

OrbitrapTM 是一种使用傅里叶变换获得质谱数据的静电场轨道离子阱装置。它的高质量准确度(2~5 ppm)和高分

辨能力(最高达 140000 FWHM(Full width half Maximum))能够在复杂背景下区分感兴趣的离子和干扰物。然而,由于其价格高昂,在兽药残留分析的应用还很少。

HRMS 产生大量数据,分析者必须搜索样品中任何可能存在的兽药或其代谢物,因此有必要开发合适的软件和准确质量数据库,来提高目标物和非目标物的鉴定能力和筛选速度。

大多数 LC-HRMS 方法使用 UPLC-TOF,如表 2 所示。一些典型的例子筛选了牛奶^[40,41]、动物组织^[42,43]等样品中超过 100 个兽药化合物(如苯并咪唑类、抗生素、硝基咪唑、驱虫药、 β -受体激动剂、皮质类固醇、非甾体抗炎药等)。在某些情况中,在最大残留限量(MRL)左右浓度,TOF 方法足够准确区分疑似样品和阴性样品。然而,TOF 的使用不能代替充分的样品前处理过程,对于某些困难基质的例子,要求更有效地提取和净化。

表 2 LC-HRMS 测定食物样品中兽药残留的实例
Table 2 The example of determination of veterinary drug residue in food by LC-HRMS

化合物(数量)	基质	样品前处理方法	LC-MS	分析结果	参考文献
苯并咪唑、硝基咪唑、 抗生素、非甾体抗炎药 (>100)	牛奶	乙腈去除蛋白质,稀释, SPE(Strata X)净化	UPLC-TOF	LOQs: <7 $\mu\text{g/L}$	40
阿维菌素、 β -受体激动 剂、硝基咪唑、抗生素、 皮质类固醇(150)	牛奶	0.1%甲酸乙腈去除蛋白质,离 心,超滤	UPLC-TOF	LODs: 0.5~25 $\mu\text{g/kg}$	41
所有相关化合物(>100)	肌肉、肝脏、肾脏	乙腈-McIlvaine 缓冲溶液双极性 萃取, SPE(HLB)净化	UPLC-TOF	肌肉: CC α 30.9~369.8 $\mu\text{g/kg}$ 肝脏: CC α 29.2~1675.4 $\mu\text{g/kg}$ 肾脏: CC α 39.0~1175.1 $\mu\text{g/kg}$	42
苯并咪唑、抗生素、硝 基咪唑、皮质类固醇、 非甾体抗炎药(~100)	鸡蛋、鱼、肉	乙腈-水去除蛋白质,离心,稀 释, SPE(Strata X)净化	UPLC-TOF	CC β 3.0~2119 $\mu\text{g/kg}$	43
抗生素和代谢物(25)	牛奶	乙腈去除蛋白质,离心, 溶剂蒸发,超滤	UPLC-QTOF	LODs: 1~10 $\mu\text{g/L}$	44
驱虫药、非甾体抗炎药 (13)	牛奶、肌肉	乙腈-硫酸铵-抗氧化溶液去除蛋 白质,离心,溶剂蒸发	UPLC-Orbitrap	牛奶: LODs: 0.5 $\mu\text{g/L}$ 肌肉: LOQs: 0.5~2 $\mu\text{g/kg}$	45
所有相关药物(>100)	肾脏、蜂蜜	乙腈-EDTA-硫酸铵-琥珀酸缓冲 溶液去除蛋白质,离心,溶剂蒸 发,稀释, SPE 净化	UPLC-Orbitrap	肾脏: CC α 1~1181.2 $\mu\text{g/kg}$ CC β 1.1~2337.0 $\mu\text{g/kg}$ 蜂蜜: CC α 0.9~327.5 $\mu\text{g/kg}$ CC β 1.1~391.0 $\mu\text{g/kg}$	46
所有相关药物(>100)	牛奶	液液萃取,盐析	UPLC-Q-Orbitrap	LODs: 0.2~20 $\mu\text{g/kg}$	47

通过使用 QTOF 仪器, 在检测原药残留的同时, 有可能检测这些化合物的代谢物。如评价单级和串联质谱数据, 恩诺沙星的几个是似而非的代谢物获得了鉴定, 其中的某些代谢物之前在牛奶中并未观察到^[44]。

应用 UPLC-Orbitrap 的工作已有报道^[45,46]。Kaufmann 通过测定牛奶和鸡肉中的一些驱虫药(包括阿维菌素)和非甾体抗炎药, 展示了 HRMS 的超强灵敏度。特别是, 阿维菌素因组成钠盐, 不易裂解, 通过 HRMS 更容易定量^[45]。

在另一项研究中, Kaufmann 通过测定不同基质(肌肉、肾脏、肝脏和蜂蜜)中超过 100 个兽药, 展示了 UPLC-Orbitrap 方法相比于之前发表的基于 TOF 方法^[36]的分析性能优越性^[46]。这种提高得益于更有效地样品前处理过程、更高的分辨率、Orbitrap 相比于 TOF 更高的质量稳定性及其这些优点的有机结合。

5 结 论

近 10 年, LC-MS 测定食品中的兽药残留发生了显著的变化, 可以清晰地分为两种类型: 基于 LC-MS/MS 的目标靶向物分析方法和基于 LC-HRMS 的目标物、非目标物及未知物筛选方法。根据有关法规和标准的要求, 传统的测定流程包括离线提取和净化, C₁₈柱分离, MRM 模式检测, 这样可以完成绝大多数兽药的目标靶向物确证分析。然而, 针对特定种类药物的定性定量方法正在逐渐地被多类别多组分残留筛选方法所代替。

总之, 如果清晰的限定样品中需要确证和定量的分析物, LC-MS/MS 是理想的工具, LC-HRMS 则提供已知和未知物的具有更高可信度的鉴定工作。LC-MS/MS 和 LC-HRMS 是两种强大的、互补的 LC-MS 技术, 两者均具有多残留分析能力, 两者的有机结合能够覆盖如今动物源性食品中兽药残留测定的主要挑战。

参考文献

- [1] Turnipseed SB, Andersen WC. Veterinary drug residues [J]. *Comp Anal Chem*, 2008, 51: 307–38
- [2] Verbeke W, Frewer LJ, Schloderer J, *et al.* Why consumers behave as they do with respect to food safety and risk information [J]. *Anal Chim Acta*, 2007, 586: 2–7
- [3] De Brabander HF, Noppe H, Verheyden K, *et al.* Residue analysis: future trends from a historical perspective [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216: 7964–7976
- [4] 曲斌, 耿士伟, 姜加华, 等. 动物毛发中兽药残留检测进展[J]. *畜牧与兽医*, 2012, 44(3): 91–96
Qu B, Geng SW, Jiang JH, *et al.* Advances in detection of drug residues in the animal hair [J]. *Anim Husb Vet Med*, 2012, 44(3): 91–96
- [5] Stolker AAM, Zuidema T, Nielen MWF. Residue analysis of veterinary drugs and growth promoting agents [J]. *Trends Anal Chem*, 2007, 26(10): 967–979
- [6] Peters RJB, Stolker AAM, Mol JGJ, *et al.* Screening in veterinary drug analysis and sports doping control based on full-scan, accurate-mass spectrometry [J]. *Trends Anal Chem*, 2011, 29(11): 1250–1268
- [7] De Brabander HF, Naden Bussche J, Verbeke W, *et al.* The economics of residue analysis [J]. *Trends Anal Chem*, 2011, 30(7): 1088–1094.
- [8] Kinsella B, O'Mahony J, Malone E, *et al.* Current trends in sample preparation for growth promoter and veterinary drug residue analysis [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216: 7977–8015.
- [9] Marazuela MD, Bogianni S. A review of novel strategies of sample preparation for the determination of antibacterial residues in foodstuffs using liquid chromatography-based methods [J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 645: 5–17.
- [10] Moreno-Bondi MC, Marazuela MD, Herranz S, *et al.* An overview of sample preparation procedures for LC-MS multiclass antibiotic determination in environmental and food samples [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2009, 395(4): 921–946.
- [11] Yamada R, Kozono M, Ohmori T, *et al.* Simultaneous determination of residual veterinary drugs in bovine, porcine and chicken muscle using liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Biosci Biotech Biochem*, 2006, 70: 54–65.
- [12] Chico J, Ru'bies A, Centrich F, *et al.* High-throughput multiclass method for antibiotic residue analysis by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1213: 189–199.
- [13] Anastassiades M, Lehota SJ, Stajnbaher D, *et al.* Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and dispersive solid phase extraction for the determination of pesticides [J]. *J AOAC Int*, 2003, 86: 412–431.
- [14] 曲斌. QuEChERS 在动物源性食品兽药残留检测中的研究进展[J]. *食品科学*, 2013, 34(5): 327–331
Qu B. Advances in application of QuEChERS for detection of veterinary drug residues in animal-derived foods [J]. *Food Sci*, 2013, 34 (5): 327–331
- [15] Aguilera-Luiz MM, Mart'nez Vidal JL, Romero-Gonz'alez R, *et al.* Multiresidue determination of veterinary drugs in milk by ultra high pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1205: 10–16.
- [16] Truffelli H, Palma P, Famigliani G. An overview of matrix effects in liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Mass Spec Rev*, 2011, 30(3): 491–509.
- [17] Malik AK, Blasco C, Pico' Y. Liquid chromatography-mass spectrometry in food safety [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217: 4018–4040.
- [18] Le Bizec B, Pinel G, Antignac JP. Options for veterinary drug analysis using mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216: 8016–8034.
- [19] Stubbings G, Bigwood T. The development and validation of a multiclass liquid chromatography tandem mass spectrometry procedure for the determination of veterinary drug residues in animal tissue using a QuEChERS (quick, easy, cheap, effective, rugged and safe) approach [J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 637: 68–78.
- [20] Smith S, Giesecker C, Reimschuessel R, *et al.* Simultaneous screening and confirmation of multiple classes of drug residues in fish by liquid chromatography-ion trap mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216: 8224–8232.
- [21] Hammel YA, Mohamed R, Gremaud E, *et al.* Multi-screening approach to monitor and quantify 42 antibiotic residues in honey by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1177: 58–76.
- [22] Blasco C, Van Poucke C, Van Peteghem C. Analysis of meat samples for anabolic steroids residues by liquid chromatography/tandem mass

- spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1154: 230–239.
- [23] Carretero V, Blasco C, Pico Y. Multi-class determination of antimicrobials in meat by pressurized liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1209: 162–173.
- [24] Martinez Vidal JL, Aguilera-Luiz MM, Romero-Gonzalez R, *et al.* Multiclass analysis of antibiotic residues in honey by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57: 1760–1767.
- [25] Shao B, Jia X, Wu Y, *et al.* Multi-class confirmatory method for analyzing trace levels of tetracycline and quinolone antibiotics in pig tissues by ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Comm Mass Spec*, 2007, 21: 3487–3496.
- [26] Zhang J, Shao B, Yin J, *et al.* Simultaneous detection of residues of β -adrenergic receptor blockers and sedatives in animal tissues by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2009, 877: 1915–1922.
- [27] Chiao Chan C, Koesukwivat U, Yudthavorasit S, *et al.* Efficient hydrophilic interaction liquid chromatography tandem mass spectrometry for the multi-class analysis of veterinary drugs in chicken muscle [J]. *Anal Chim Acta*, 2010, 682: 117–129.
- [28] Frenich AG, Aguilera-Luiz MD, Vidal JLM, *et al.* Comparison of several extraction techniques for multi-class analysis of veterinary drugs in eggs using ultra-high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Anal Chim Acta*, 2010, 661(2): 150–160.
- [29] Vidal JLM, Frenich AG, Aguilera-Luiz M M, *et al.* Development of fast screening methods for the analysis of veterinary drug residues in milk by liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 397(7): 2777–2790.
- [30] Blasco C, Masia A, Gabriel-Morillas F, *et al.* Comparison of the effectiveness of recent extraction procedures for antibiotic residues in bovine muscle tissues [J]. *J AOAC Int*, 2011, 94(3): 991–1003.
- [31] 李锋格, 苏敏, 李晓岩, 等. 分散固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱法测定鸡肝中磺胺类、喹诺酮类和苯并咪唑类药物及其代谢物的残留量[J]. *色谱*, 2011, 29(2): 120–125
- Li FG, Su M, Li XY, *et al.* Determination of sulfonamides, quinolones, benzimidazoles and the metabolites of benzimidazoles in chicken livers by dispersive solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Chin J Chromatogr*, 2011, 29(02): 120–125.
- [32] Freitas A, Barbosa J, Ramos F. Development and validation of a multi-residue and multiclass ultra-high-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry screening of antibiotics in milk [J]. *Internat Dairy J*, 2013, 33(1): 38–43
- [33] Freitas A, Barbosa J, Ramos F. Multi-residue and multi-class method for the determination of antibiotics in bovine muscle by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Meat Sci*, 2014, 98(1): 58–64
- [34] Hou XL, Chen G, Zhu L, *et al.* Development and validation of an ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of sulfonamides, quinolones and benzimidazoles in bovine milk [J]. *J Chromatogr B*, 2014, 962: 20–29
- [35] Guillaume D, Schappler J, Rudaz S, *et al.* Coupling ultra-high-pressure-liquid chromatography with mass spectrometry [J]. *Trends Anal Chem*, 2010, 29(1): 15–27.
- [36] Kaufmann A, Butcher P, Maden K, *et al.* Comprehensive comparison of liquid chromatography selectivity as provided by two types of liquid chromatography detectors (high resolution mass spectrometry and tandem mass spectrometry): “Where is the crossover point?” [J]. *Anal Chim Acta*, 2010, 673: 60–72.
- [37] Kellman M, Muenster H, Zomer P, *et al.* Full scan MS in comprehensive qualitative and quantitative residue analysis in food and feed matrices: how much resolving power is required [J]. *J Am Soc Mass Spec*, 2009, 20: 1464–1476.
- [38] Makarov A, Scigelova M. Coupling liquid chromatography to Orbitrap spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217: 3938–3945.
- [39] Van der Heeft E, Bolck YJC, Beumer B, *et al.* Full-scan accurate mass selectivity of ultra performance liquid chromatography combined with time of flight and Orbitrap mass spectrometry in hormone and veterinary drug residue analysis [J]. *J Am Soc Mass Spec*, 2009, 20: 451–63.
- [40] Stolker AAM, Rutgers P, Oosterink E, *et al.* Comprehensive screening and quantification of veterinary drugs in milk using UHPLC-ToF-MS [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2008, 391: 2309–2322.
- [41] Ortelli D, Cognard E, Jan P, *et al.* Comprehensive fast multiresidue screening of 150 veterinary drugs in milk by ultra performance liquid chromatography coupled to time of flight mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2009, 877: 2363–2374.
- [42] Kaufmann A, Butcher P, Maden K, *et al.* Quantitative multiresidue method for about 100 veterinary drugs in different meat matrices by sub 2 μ m particulate high performance liquid chromatography coupled to time of flight mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1194: 66–79.
- [43] Peters RJB, Bolck YJC, Rutgers P, *et al.* Multiresidue screening of veterinary drugs in egg, fish and meat using high resolution liquid chromatography accurate mass time of flight spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216: 8206–8216.
- [44] Turnipseed SB, Storey JM, Clark SB, *et al.* Analysis of veterinary drugs and metabolites in milk using quadrupole time-of-flight liquid chromatography mass spectrometry [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59: 7569–7581.
- [45] Kaufmann A, Butcher P, Maden K, *et al.* Quantification of anthelmintic drug residues in milk and muscle tissues by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry [J]. *Talanta*, 2011, 85: 991–1000.
- [46] Kaufmann A, Butcher P, Maden K, *et al.* Development of an improved high resolution mass spectrometry based multiresidue methods for veterinary drugs in various food matrices [J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 700: 86–94.
- [47] Kaufmann A, Butcher P, Maden K, *et al.* Multi-residue quantification of veterinary drugs in milk with a novel extraction and cleanup technique: Salting out supported liquid extraction (SOSLE) [J]. *Anal Chim Acta*, 2014, 820: 56–68

(责任编辑: 李振飞)

作者简介



曲斌, 博士, 兽医师, 主要研究方向为兽药残留分析新技术新方法。
E-mail: qubin2000@hotmail.com