

液相色谱-四极杆飞行时间质谱法同时测定 动物源性食品中的5种抗病毒类药物

王柯, 陈燕, 李晓雯, 刘畅*

(上海市食品药品检验所, 上海 201203)

摘要: **目的** 建立同时测定动物源性食品中金刚烷胺、金刚乙胺、美金刚、奥司他韦和吗啉胍5种抗病毒类药物残留的液相色谱-四极杆飞行时间质谱(liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry, HPLC-Q-TOF-MS)分析方法。**方法** 样品经醋酸铵缓冲溶液与乙腈提取, 采用 QuEChERS 方法前处理, 经 C₁₈ 粉、无水硫酸镁净化。HPLC 采用 Agilent Eclipse XDB-C₁₈ 柱进行分离, 采用电喷雾正离子模式(electrospray ionization, ESI+)进行 Q-TOF-MS 检测, 以分子离子精确质量数提取色谱峰面积进行定量。建立5种抗病毒药物的质谱数据库, 并通过碎片离子的精确质量数推测碎片结构。**结果** 猪肉、鸡肉、鱼肉、牛奶中吗啉胍的定量限为 5~20 μg/kg, 金刚烷胺、金刚乙胺、美金刚、奥司他韦的定量限为 0.5~1 μg/kg, 所有化合物线性相关系数 $r > 0.99$ 。在低、中、高3个加标水平下, 化合物回收率在 72.5%~115.5%之间, 相对标准偏差在 1.2%~9.6%之间($n=6$)。**结论** 该方法操作简单、高效, 可适用于动物源性食品中5种抗病毒药物残留的检测。

关键词: 液相色谱-四极杆飞行时间质谱法; 抗病毒类药物; 动物源性食品

Simultaneous determination of 5 kinds of antiviral drug residues in animal-derived food by high performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight mass spectrometry

WANG Ke, CHEN Yan, LI Xiao-Wen, LIU Chang*

(Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: Objective To establish a method for simultaneous determination of amantadine, rimantadine, memantine, oseltamivir and moroxydine in animal-derived foods by high performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight mass spectrometry (HPLC-Q-TOF-MS). **Methods** Samples were extracted with acetonitrile and ammonium acetate buffer, prepared by QuEChERS method, and cleaned up by dispersive solid phase extraction using C₁₈ sorbent and MgSO₄, and then 5 kinds of antiviral drugs were separated with Agilent Eclipse XDB-C₁₈ column by HPLC, and analyzed by Q-TOF-MS with positive electrospray ionization mode (ESI+). The quantitation analysis was carried out by extracting peak area with accurate mass, and the confirmatory analysis of target compounds were performed with qualitative fragments. An accurate mass database was established for 5 kinds of antiviral drugs, and the structures of product ions were inferred by their accurate masses. **Results** The results showed that the limits of quantification (LOQs) for moroxydine were in the range of 5~20 μg/kg, and LOQs for the other 4 validated compounds were in the range of 0.5~1 μg/kg in pork, chicken, fish and milk. The regression

*通讯作者: 刘畅, 副主任药师, 主要研究方向食品检测与食品安全。E-mail: cible@sina.cn

*Corresponding author: LIU Chang, Associate Chief Pharmacist, Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China. E-mail: cible@sina.cn

coefficients (r) were larger than 0.99. The average recoveries spiked at low, medium and high levels were in the range of 72.5 %~115.5 % with relative standard deviations (RSD) of 1.2 %~9.6 % ($n=6$). **Conclusion** The method is simple and efficient, which is suitable for the analysis of 5 kinds of antivirus drugs in animal-derived foods.

KEY WORDS: high performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight mass spectrometry; antivirus drugs; animal-derived foods

1 引言

金刚烷胺、金刚乙胺、美金刚、吗啉胍和奥司他韦作为抗病毒药物,常用于治疗与预防由流感病毒引起的感染性疾病,并对禽流感、猪传染性胃炎等也有一定防治效果,但其导致精神异常的副作用以及日益增加的耐药性对消费者存在较大的安全风险^[1-3]。我国农业部 560 号公告中已明确规定将抗病毒药物列为禁用兽药^[4],但因其价格低廉,不法分子仍将这些药物用于养殖环节^[5]。

目前报道抗病毒类药物的检验方法主要包括气相色谱法(gas chromatography, GC)^[6,7],液相色谱法(liquid chromatography, LC)^[8,9]以及液相色谱-串联质谱法(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)^[10-15]。这些方法或只针对金刚烷胺类药物进行检测^[5,10-12],或涉及的食品基质比较单一^[2],且前处理方法繁琐。本研究根据金刚烷胺、金刚乙胺、美金刚、奥司他韦和吗啉胍的分子结构、化学性质,采用 QuEChERS 净化方法对样品进行净化,利用基质匹配标准溶液校准法对其进行定量,建立动物源性食品中超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱检测方法。

2 材料与方 法

2.1 仪器与试剂

TripleTOF™ 5600 质谱仪(美国 SCIEX 公司); LC-30A 高效液相色谱仪(日本岛津公司); Sorvall ST 40R 型高速离心机(美国 Thermo 公司); Milli-Q 超纯水器(美国 Millipore 公司); 多位氮气浓缩仪(美国 Organomation Associates 公司)。

乙腈和甲酸(色谱级,德国 Merck 公司); QuEChERS 萃取粉包(包含柠檬酸三钠二水结晶盐 1 g、柠檬酸氢二钠半水结晶盐 0.5 g、硫酸镁 4 g 和氯化钠 1 g,美国 Agilent 公司); ODS-C₁₈ 粉末(美国 Agela 公司); 无水硫酸镁(国药集团化学试剂有限公司); 实验室用水由 Milli-Q 超纯水系统制得。

金刚烷胺、金刚乙胺、美金刚,均购自美国 Sigma 公司; 奥司他韦和吗啉胍,均购自中国食品药品检定研究院。

2.2 试验方法

2.2.1 标准溶液的配制

精密称取金刚烷胺、金刚乙胺、美金刚、奥司他韦和

吗啉胍标准品约 10 mg,置 100 mL 容量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,得到浓度为 100 μg/mL 标准储备液。使用时用水稀释成适当浓度标准工作液,现用现配。

2.2.2 样品前处理

准确称取 2 g 试样置 50 mL 离心管中,加入 0.25 mol/L 醋酸铵缓冲液(pH 4.8)5 mL,涡旋振荡 1 min,加入乙腈 10 mL,QuEChERS 方法萃取。振荡 10 min 后以 4600 r/min 离心 10 min,取上清液至 15 mL 离心管中(预先称取 C₁₈ 粉 200 mg,无水硫酸镁 900 mg),涡旋振荡 3 min,以 4600 r/min 离心 10 min,取上清液至另一 15 mL 离心管中,于 45 °C 氮吹浓缩至干。精密加入 1.0 mL 含 0.1 %甲酸的甲醇-水(1:9, V:V)溶液至残渣中,涡旋震荡使残渣溶解,经 0.22 μm 的滤膜过滤,上机测定。

2.2.3 液相色谱-串联质谱条件

(1) 液相色谱条件

安捷伦 Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5.0 μm); 流动相: 含 0.1 %甲酸的 5 mmol/L 乙酸铵水溶液(A),乙腈(B); 梯度洗脱程序: 0~2 min, 5%A; 2~10 min, A 线性增至 20 %, 保持 1 min; 11~11.1 min, A 线性降至 5 %, 并保持 3 min; 流速: 500 μL/min; 进样体积: 5 μL; 柱温: 40 °C。

(2) 质谱条件

离子源: 电喷雾离子源(electrospray ionization, ESI)正离子模式扫描; 全离子扫描: 扫描范围 m/z 100~800; 扫描时间: 0.25 s; 电喷雾电压: 5500 V; 雾化气压力和辅助气压力均为 55 L/h; 气帘气压力 35 L/h; 离子源温度: 550 °C。去簇电压: 80 V; 碰撞能量: 10 V。信息相关扫描: 监测响应值超过 100 的化合物, 扫描范围: m/z 50~450; 去簇电压: 80 V; 碰撞能量: 30 V; CES: 15 V, 扫描时间: 0.1 s。

一级全扫描获得的高质量精度数据用于筛选及定量分析,信息相关全扫描获得的二级碎片离子信息用于定性确证。

3 结果与分析

3.1 质谱条件优化

本方法采用 Agilent Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱对化合物进行分离,以乙腈-含 0.1 %甲酸的 5 mmol/L 乙酸铵水溶液作为流动相。通过精确相对分子质量对总离子流图进行信号提取,该色谱柱能将试验中绝大部分化合物分离完全,且峰形良好。各化合物质量偏差均小于 5×10^{-6} , 结

果见表 1。

由于本研究待测物中包括了一组同分异构体(美金刚与金刚乙胺),仅通过精确相对分子质量无法对化合物进行定性,需通过保留时间进行判断。通过优化流动相梯度,最终使美金刚与金刚烷胺分离,从而满足准确定量与定性要求,如图 1 所示。

3.2 前处理条件优化

3.2.1 提取条件优化

动物源性食品含有大量蛋白质、脂肪和碳水化合物等杂质,需要做进一步净化处理。考虑到 C_{18} 可有效除去脂类、糖类亲脂性杂质,PSA 粉可去除基质中的脂肪酸和甾醇类干扰物,无水硫酸镁可去除基质中的水分^[16],本实验对 C_{18} 粉、PSA 粉及无水硫酸镁的净化效果进行了考察。结果表明,PSA 粉对待测化合物有较大吸附作用,而使用 C_{18} 粉净化时,除吗啉胍回收率 < 50% 外,其余化合物损失较小,回收率均在 80% 以上。考察了 50~900 mg C_{18} 粉、600~1200 mg 无水硫酸镁不同组合对

样品的净化效果。结果发现,当 C_{18} 粉的用量在 50~300 mg 时对基质效应改善效果较好,且吸附作用较小。当 C_{18} 粉用量超过 600 mg 时,其吸附作用增强,各化合物回收率下降至 70% 以下,吗啉胍回收率仅为 30%。综合考虑对溶液的净化效果及实验成本,最终确定 C_{18} 粉用量为 200 mg、硫酸镁用量为 900 mg。

3.2.2 分析方法的选择

首先采用纯品的标准曲线对各化合物进行定量,发现不同基质间差异较大,为了减小基质效应带来的误差,本实验选用与基质匹配的随性线性进行定量。

3.3 精确相对分子质量数据的建立

数据库收录了本实验涉及的 5 种化合物的分子式及其理论相对分子质量,详见表 1。并通过对化合物标准品进行分析,获得保留时间及二级碎片离子等信息,用于进一步的定性确证。得到的高分辨质谱数据由 PeakViewTM 软件进行筛选。当筛选结果为阳性时,通过二级特征碎片离子对化合物进行确证。

表 1 5 种抗病毒药物的质谱信息

Table 1 The mass information of 5 kinds of antivirus drugs

名称	英文名	CAS 号	分子式	保留时间 min	[M+H] ⁺	质量偏差×10 ⁻⁶	子离子 m/z	质量偏差 ×10 ⁻⁶
金刚烷胺	amantadine	768-94-5	C ₁₀ H ₁₇ N	6.1	152.1434	-1.3	135.1168	-2.2
美金刚	memantine	19982-08-2	C ₁₂ H ₂₁ N	8.4	180.1747	0.3	163.1481	-0.6
奥司他韦	oseltamivir	196618-13-0	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₄	8.6	313.2122	-2.5	166.0863	0.5
金刚乙胺	rimantadine	1501-84-4	C ₁₂ H ₂₁ N	8.2	180.1747	0.5	163.1481	1.2
吗啉胍	moroxydine	3731-59-7	C ₆ H ₁₃ N ₅ O	1.1	172.1193	-0.6	113.0709	1.8

Moroxydine: 172.1193 from S6

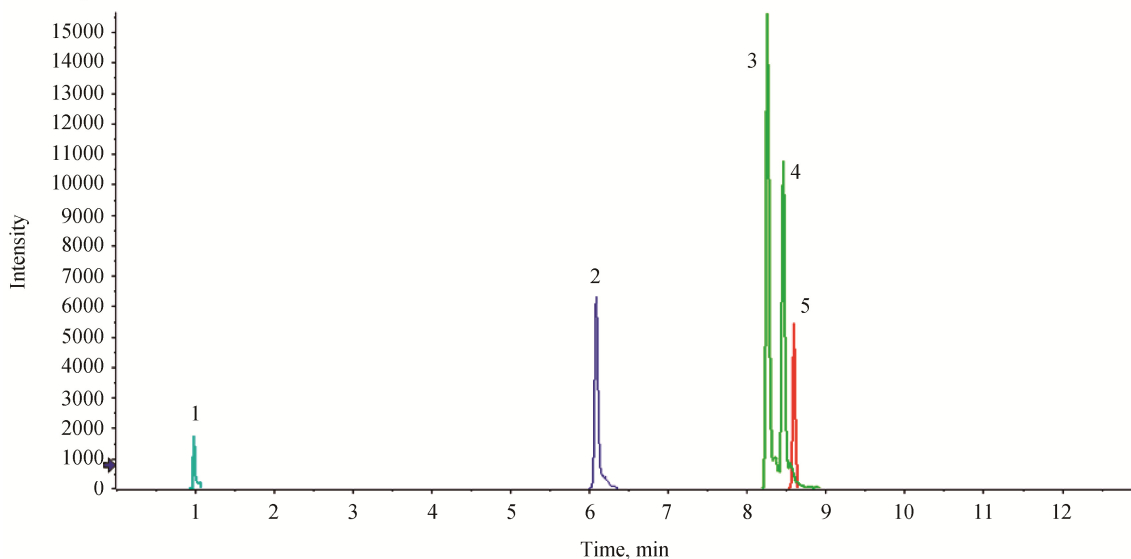


图 1 5 种抗病毒类药物基质加标提取离子流色谱图

Fig.1 Extract ion flow chromatogram of 5 kinds of antivirus drugs in spiked samples

注:1.吗啉胍、2.金刚烷胺、3.金刚乙胺、4.美金刚、5.奥司他韦

将各化合物碎片离子的精确分子质量通过软件计算, 结果表明, 金刚烷胺、美金刚、金刚乙胺的碎片离子均与其母离子相差 NH_2 , 故推测金刚烷胺类化合物的碎片离子为母离子脱去 NH_2 而得。而奥司他韦得到精确分子质量为 225.1234 的子离子, 经软件分析分子式为 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$, 推测为奥司他韦母离子脱去 3 号位官能团 1-丙氧乙酯而得, 另一子离子 166.0863 的分子式为 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$, 推测为 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 离子进一步失去乙酰基和氨基所得, 如图 2 所示。吗啉胍碎片离子为 113.0709, 经软件分析分子式为 $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$, 推测为吗啉胍母离子脱去胍基所得。

3.4 方法学考察

3.4.1 定量限(limit of quantification, LOQ)

取猪肉、鸡肉、鱼肉和牛奶空白样品, 分别加入不同体积的混合标准溶液制备成浓度为 0.1、0.25、0.5、1.0、2.5、5.0、10、20 和 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的样品, 涡旋混匀, 避光静置 30 min 使其接触充分, 按样品前处理同法制备, 进样后计算信噪比。以信噪比 ≥ 10 时的检出浓度作为 LOQ。结果表明, 本方法中金刚烷胺、金刚乙胺、美金刚、奥司他韦在猪肉、鸡肉、鱼肉和牛奶中的定量限为 0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 吗啉胍为 5~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 能够满足日常检测需求, 详见表 2。

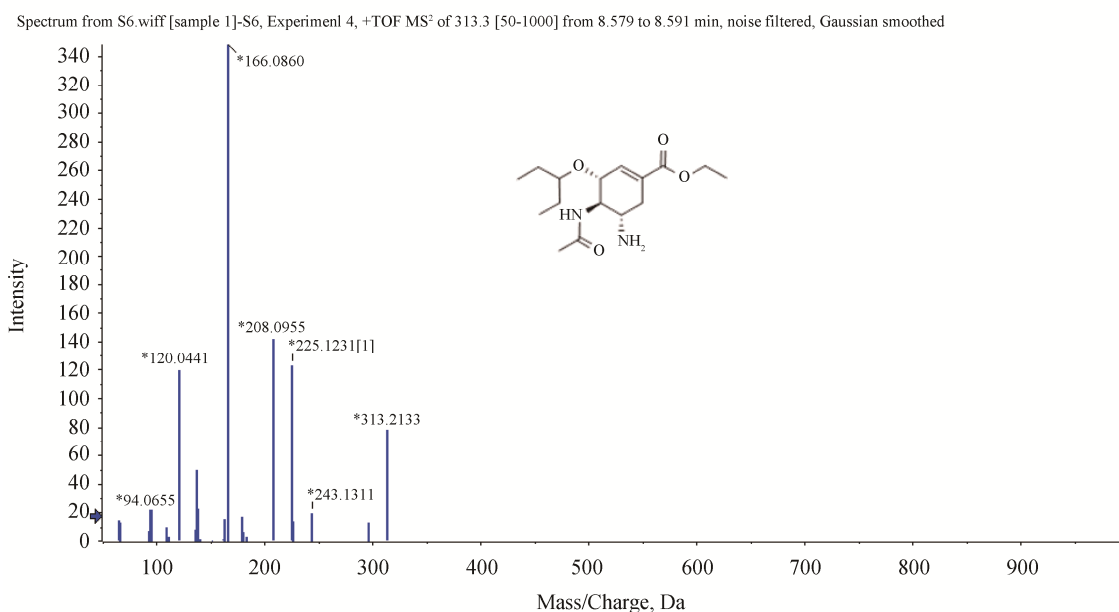


图 2 奥司他韦二级碎片离子图

Fig. 2 The MS/MS full scan spectra of oseltamivir

表 2 各化合物的 LOQ、线性方程、相关系数 r 、线性范围

Table 2 The LOQs, linear equations, correlation coefficients and linear ranges for 5 compounds

样品	组分	线性方程	相关系数 r	线性范围 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	定量限 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
猪肉	金刚烷胺	$Y = 252.63538 X + 20.09580$	0.99889	1~500	0.5
	美金刚	$Y = 461.91911 X + 32.35025$	0.99915	1~500	0.5
	奥司他韦	$Y = 221.08324 X + 57.87487$	0.9957	1~500	0.5
	金刚乙胺	$Y = 540.58821 X + 257.48722$	0.99871	1~500	0.5
	吗啉胍	$Y = 5.18687 X + 186.18737$	0.99458	50~100	20
鸡肉	金刚烷胺	$Y = 1716.65425 X - 5185.39150$	0.99665	5~150	0.5
	美金刚	$Y = 1470.23374 X - 5052.12271$	0.99907	5~150	0.5
	奥司他韦	$Y = 544.55188 X + -1819.16862$	0.99849	5~150	1
	金刚乙胺	$Y = 1685.99215 X - 5670.07176$	0.99936	5~150	0.5
	吗啉胍	$Y = 179.34949 X + 3427.94178$	0.99934	20~500	5

续表 2

样品	组分	线性方程	相关系数 r	线性范围 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	定量限 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
鱼肉	金刚烷胺	$Y = 896.23426 X + 1164.32862$	0.99980	0.5~100	0.5
	美金刚	$Y = 842.78864 X + 382.24681$	0.99963	0.5~100	0.5
	奥司他韦	$Y = 281.34268 X + 283.11372$	0.99941	0.5~100	0.5
	金刚乙胺	$Y = 969.16554 X + 1504.97208$	0.99980	0.5~100	0.5
	吗啉胍	$Y = 149.28604 X - 2477.95238$	0.99399	50~500	20
牛奶	金刚烷胺	$Y = 2232.95612 X + 790.90255$	0.99976	1~150	0.5
	美金刚	$Y = 2013.00042 X + 757.59842$	0.99990	1~150	1
	奥司他韦	$Y = 860.85506 X + 131.50428$	0.99966	1~150	0.5
	金刚乙胺	$Y = 2306.39982 X + 1030.51113$	0.99987	1~150	0.5
	吗啉胍	$Y = 537.29043 X - 3748.46483$	0.99570	20~500	20

3.4.2 线性范围

称取与试样基质相应的空白样品各 2 g(精确至 0.01 g) 置 50 mL 离心管中, 分别加入标准使用溶液适量, 按供试品溶液的制备同步进行提取、净化, 制备浓度为 0.5、1、5、20、50、100、150、200、300 和 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的混合系列标准工作液进样, 以化合物峰面积为纵坐标, 以化合物浓度为横坐标绘制标准工作曲线。结果表明, 各化合物在一定浓度范围内呈良好的线性关系, 相关系数均大于 0.99(见表 2)。

3.4.3 精密度与回收率试验

取猪肉、鸡肉、鱼肉、牛奶各基质空白样品 2.0 g 若干份, 分别添加一定量的目标化合物, 配制一定质量浓度的质控样品, 各 6 份, 按样品同法制备测定, 计算精密度, 结果见表 3。化合物的精密度在 10%之内, 各浓度回收率均在 70%以上, 符合实际检测要求, 结果令人满意。

表 3 各化合物回收率及精密度 ($n=6$)Table 3 Recoveries and RSD of compounds ($n=6$)

样品	组分	添加浓度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	平均加标回收率(%)	精密度 (% , $n=6$)
猪肉	金刚烷胺	1	88.6	2.7
		50	96.1	3.5
		500	94.1	5.2
	美金刚	1	100.1	2.2
		50	99.1	5.4
		500	100.6	1.8
	奥司他韦	1	85.9	3.8
		50	85.4	1.2
		500	109.1	3.0
	金刚乙胺	1	72.5	1.5
		50	99.7	4.2
		500	103.2	4.8
	吗啉胍	50	96.1	4.6
		100	100.8	6.2
		500	94.1	5.9
鸡肉	金刚烷胺	5	100.7	3.6
		50	115.5	5.2
		150	93.1	4.7
	美金刚	5	108.0	3.0
		50	97.1	6.8
		150	93.1	4.1
	奥司他韦	5	102.9	4.8
		50	103.7	2.8
		150	94.6	3.1
	金刚乙胺	5	104.5	4.0
		50	105.1	4.8
		150	97.2	2.5
	吗啉胍	20	103.4	3.1
		100	109.3	4.9
		500	97.7	6.1
鱼肉	金刚烷胺	0.5	87.5	3.4
		20	98.0	5.5
		100	99.2	4.9
	美金刚	0.5	98.1	3.9
		20	104.0	4.1
		100	101.6	3.6
	奥司他韦	0.5	105.6	4.0
		20	97.1	2.1
		100	104.3	3.6
	金刚乙胺	0.5	97.2	3.0
		20	100.8	1.8
		100	98.5	6.4
	吗啉胍	50	104.6	4.8
		100	96.2	5.7
		500	111.7	4.3

续表 3

样品	组分	添加浓度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	平均加标 回收率(%)	精密度 (%, $n=6$)
	金刚烷胺	1	113.6	1.3
		20	96.5	2.6
		150	100.5	2.7
	美金刚	1	102.4	4.3
		20	102.0	3.6
		150	100.9	6.4
牛奶	奥司他韦	1	110.9	5.5
		20	97.0	4.8
		150	101.1	6.1
	金刚乙胺	1	101.2	6.5
		20	102.2	3.4
		150	98.7	4.8
	吗啉胍	20	87.0	2.3
		50	102.5	4.7
		500	112.9	3.6

3.5 实际样品测定

对上海某些超市以及菜市场购的新鲜猪肉、鸡肉、鱼肉及牛奶进行测定, 按方法 2.2.2 处理后进行检测, 结果均未发现 5 种抗病毒药物残留。

4 结 论

本研究建立了动物源性食品中金刚烷胺、金刚乙胺、美金刚、奥司他韦和吗啉胍 5 种抗病毒类药物残留量的高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱检测方法。在样品前处理中, 采用 QuEChERS 净化, 前处理步骤简单。本研究采用基质随性线性进行定量, 可消除基质效应, 保证了方法的准确性。该方法具有前处理简单、高效, 定量灵敏度高等优点, 可适用于禽畜肉中抗病毒类药物残留量的检测。

参考文献

- [1] 刘正才, 杨方, 余孔捷, 等. 液相色谱-电喷雾串联质谱法同时检测鸡组织中 5 种抗病毒类药物的残留量[J]. 色谱, 2012, 30(12): 1253-1259. Liu ZC, Yang F, Yu KJ, *et al.* Multi-residue determination of five antiviral drugs in chicken tissues by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. Chin J Chromatogr, 2012, 30(12): 1253-1259.
- [2] 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, 2015, 49(9): 45-50. Zhang X, Wu JP, 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]. Chin J Vet Drug, 2015, 49(9): 45-50.
- [3] 吴银良, 赵健, 叶宇飞, 等. 同位素稀释液相色谱-串联质谱法测定鸡蛋中金刚烷胺类药物残留量[J]. 分析测试学报, 2014, 33(8): 905-910. Wu YL, Zhao J, Ye YF, *et al.* Simultaneous determination of amantadine, rimantadine and memantine residues in eggs by liquid chromatography with tandem mass spectrometry [J]. J Instrum Anal, 2014, 33(8): 905-910.
- [4] 中华人民共和国农业部. 农业部 560 号公告[Z]. Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. The Ministry of Agriculture Bulletin of PRC560 [Z].
- [5] 陈慧华, 韦敏珏, 周炜, 等. 液相色谱-串联质谱法测定动物组织中金刚烷胺和金刚乙胺的残留量[J]. 质谱学报, 2013, 34(4): 226-232. Chen HH, Wei MJ, Zhou W, *et al.* Simultaneous determination of amantadine and rimantadine residue in animal tissues by LC-MS/MS [J]. J Chin Mass Spectr Soc, 2013, 34(4): 226-232.
- [6] 楼永军, 陈爽, 陶巧凤. 毛细管气相色谱法测定盐酸金刚烷胺有关物质[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(3): 493-495. Lou YJ, Chen S, Tao QF. GC determination and identification of related substances of amantadine hydrochloride [J]. Chin J Pharm Anal, 2011, 31(3): 493-495.
- [7] 韩加怡, 傅红云. 毛细管气相色谱法测定复方盐酸金刚乙胺胶囊中的盐酸金刚乙胺[J]. 色谱, 2005, 23(6): 683. Han J Y, Fu H Y. Determination of rimantadine hydrochloride in compound rimantadine hydrochloride capsules by capillary gas chromatography [J]. Chin J Chromatogr, 2005, 23(6): 683.
- [8] Yasuhiko H, Izumi U, Youichi F. Simultaneous determination of amantadine and rimantadine by HPLC in rat plasma with pre-column derivatization and fluorescence detection for pharmacokinetic studies [J]. Biomed Chromatogr, 2005, 19(9): 655-662.
- [9] Duh TH, Wu HL, Pan CW, *et al.* Fluorimetric liquid chromatographic analysis of amantadine in urine and pharmaceutical formulation [J]. J Chromatogr A, 2005, 1088: 175-181.
- [10] 徐芹, 耿士伟, 蒋天梅, 等. 分散固相萃取结合 LC-MS/MS 快速测定鸡蛋中的金刚烷胺[J]. 中国家禽, 2014, 36(24): 27-29. Xu Q, Geng SW, Jiang TM, *et al.* Rapid determination of amantadine in eggs by LC-MS/MS and dispersive solid-phase extraction [J]. China Poultry, 2014, 36(24): 27-29.
- [11] 艾连峰, 马育松, 陈瑞春, 等. 在线净化液相色谱串联质谱法测定动物源性食品中金刚烷胺的残留[J]. 分析化学, 2013, 41(8): 1194-1198. Ai LF, Ma YS, Chen RC, *et al.* Determination of amantadine residues in foods of animal origin by on-line clean up liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Chin J Anal Chem, 2013, 41(8): 1194-1198.
- [12] 易锡斌, 裴立群, 刘世琦, 等. 液相色谱-串联质谱同时测定禽肉组织中盐酸金刚烷胺、盐酸金刚乙胺、地塞米松替米考星及唑乙醇代谢物的残留量[J]. 分析测试学报, 2015, 34(3): 346-351. Yi XB, Qiu LQ, Liu SQ, *et al.* Simultaneous determination of amantadine hydrochloride, rimantadine hydrochloride, dexamethasone, tilmicosin and olaquinox metabolite residues in poultry tissues by high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. J Instrum Anal, 2015, 34(3): 346-351.
- [13] 胡丽芳, 张金艳, 罗林广. 超高效液相色谱-电喷雾串联质谱法测定猪尿中金刚烷胺与金刚乙胺的残留量[J]. 分析测试学报, 2014, 33(6): 678-682. Hu LF, Zhang JY, Luo LG. Simultaneous determination of amantadine and

- rimantadine residues in swine urine by LC-MS/MS [J]. *J Instrum Anal*, 2014, 33(6): 678–682.
- [14] Wang P, Liang YZ, Chen BM, *et al.* Quantitative determination of amantadine in human plasma by liquid chromatography–mass spectrometry and the application in a bioequivalence study [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 43(4): 1519–1525.
- [15] Chan D, Tarbin J, Shaman M, *et al.* Screening method for the analysis of antiviral drugs in poultry tissues using zwitterionic hydrophilic interaction liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 700(1/2): 194–200.
- [16] 张毅, 岳振峰, 蓝芳, 等. 分散固相萃取净化与液相色谱/串联质谱法测定牛奶中8类禁用药物残留[J]. *分析化学*, 2012, 40(5): 724–729.
Zhang Y, Yue ZF, Lan F, *et al.* Determination of 8 species of banned drugs in bovine milk by using QuEChERS cleanup approach and liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Chin J Anal Chem*, 2012, 40(5): 724–729.

(责任编辑: 姚 菲)

作者简介



王 柯, 主任药师, 主要研究方向为食品化妆品质量与安全。
E-mail: wksifdc@163.com



刘 畅, 副主任药师, 主要研究方向为食品检测与食品安全。
E-mail: cible@sina.cn