

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.09.08

# 超高效液相色谱串联高分辨四极杆飞行时间质谱法快速筛选鉴别猪血浆中的大环内酯类抗生素

吴家鑫<sup>1</sup>, 刘敏<sup>2</sup>, 尚飞<sup>3</sup>, 宋敏<sup>1</sup>, 张传良<sup>1</sup>, 张刚<sup>1</sup>,  
徐金雷<sup>1</sup>, 齐鹏<sup>1</sup>, 肖进<sup>1</sup>, 郭丽清<sup>1</sup>

(1. 中牧实业股份有限公司/农业部兽用生物制品与化学药品重点实验室/北京市兽用多肽疫苗设计与制备工程技术研究中心, 北京 100095;

2. 北京化工大学生命科学与技术学院/北京市生物加工过程重点实验室, 北京 100029; 3. 北京化工大学分析测试中心, 北京 100029)

[收稿日期] 2017-12-05 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 09-0046-07 [中图分类号] S859.83

**[摘要]** 采用超高效液相色谱串联高分辨四极杆飞行时间质谱法(UPLC-Q-TOP-MS)结合大环内酯类抗生素数据库,建立快速筛查鉴别猪血浆中常见大环内酯类抗生素的方法。猪血浆经甲醇提取,通过 UPLC-Q-TOP-MS 正离子模式全扫描分析,采用 Agilent Extend-C18 色谱柱(50×2.1 mm, 1.8 μm)分离,以乙腈-2 mmol/L 乙酸铵水溶液(含 0.1% 甲酸)为流动相梯度洗脱,流速 0.4 mL/min,柱温 40 ℃,得到猪血浆中大环内酯类抗生素准分子离子峰精确质量数、主要碎片峰的精确质量数和保留时间后,结合大环内酯类抗生素数据库筛查,实现猪血浆中大环内酯类抗生素的快速定性识别。所建数据库包含 26 种常见猪血浆中大环内酯类抗生素的准分子离子峰精确质量数、主要碎片峰的精确质量数和保留时间,其中 13 种常见大环内酯类抗生素的检测限在 1.00~8.00 ng/g 范围内。该方法分离度高、检测灵敏,可以作为快速筛查鉴别猪血浆中大环内酯类抗生素的有效方法。

**[关键词]** 超高效液相色谱;高分辨四极杆飞行时间质谱;猪血浆;大环内酯类抗生素;筛选;鉴别

## Rapid Screening, Identification of Macrolides Antibiotics in Swine Plasma Using Ultra-performance Liquid Chromatography-tandem High Resolution Quadrupole-time-of-flight Mass Spectrometry

WU Jia-xin<sup>1</sup>, LIU Min<sup>2</sup>, SHANG Fei<sup>3</sup>, SONG Min<sup>1</sup>, ZHANG Chuan-liang<sup>1</sup>, ZHANG Gang<sup>1</sup>,  
XU Jin-lei<sup>1</sup>, QI Peng<sup>1</sup>, XIAO Jin<sup>1</sup>, GUO Li-qing<sup>1</sup>

(1. Key Laboratory of Biological Products and Chemical Drugs for Animals, Ministry of Agriculture, Beijing Engineering Research Center of Design and Development of Synthetic Peptide Vaccines for Animals, China Animal Husbandry Industry Co Ltd, Beijing 100095, China;

2. Beijing Key Laboratory of Bioprocess, College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China;

3. Analysis and Testing Center, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

**Abstract:** A method was developed for rapid screening and identification of common macrolide antibiotics in swine plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem high resolution quadrupole-time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOP-MS) combined with macrolide antibiotics database. The swine plasma sample was extracted with methanol, and then the extracts were analyzed by UPLC-Q-TOP-MS in positive full scan modes. The best detection conditions were as follows: Agilent Extend-C18 chromatographic column (50×2.1 mm, 1.8 μm) was used for separation, with acetonitrile and 2 mmol/L ammonium acetate aqueous solution (containing 0.1% formic acid) as mobile phases. The flow rate was 0.4 mL/min and the temperature of column was set at 40 °C. The accurate-mass of quasi-molecular ion peak, accurate-mass of main fragment ion peaks and retention time of macrolide antibiotics in swine plasma were acquired and the macrolide antibiotics in swine plasma could be successfully qualitative identification by database screening. The created database includes accurate-mass of quasi-molecular ion peak, accurate-mass of main fragment ion peaks and retention time of 26 common macrolide antibiotics. The limits of detection (LOD) of 13 macrolide antibiotics were in the range of from 1.00 to 8.00 ng/g. The results showed that the proposed UPLC-Q-TOP-MS method was sensitive and had the high separation efficiency. The method was a useful tool for the rapid screening and qualitative identification of common macrolide antibiotics in swine plasma.

**Key words:** ultra-performance liquid chromatography; high resolution quadrupole-time-of-flight mass spectrometry; swine plasma; macrolides antibiotics; screening; identification

大环内酯类抗生素 (Macrolide antibiotics) 是一类具有大环内酯环这种基本化学结构和相似抗菌谱的弱碱性抗菌化合物<sup>[1]</sup>, 通常为 14~16 元环, 在大环上通过羟基, 以苷键与 1~3 个去氧氨基糖或二甲氨基糖缩合成碱性苷<sup>[2]</sup>, 其对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、支原体属、衣原体属等病原体都具有较强的抑制能力, 广泛应用于畜牧养殖业<sup>[3-5]</sup>。大环内酯类抗生素通过干扰细菌蛋白质的合成起到抑菌和杀菌作用<sup>[6-7]</sup>。在蛋白质的转录过程中, 大环内酯类抗生素与 50s 核糖体亚基实现可逆结合, 从而阻止肽链延伸<sup>[8-9]</sup>。由于大环内酯类抗生素在畜牧业中的大量使用, 因此, 建立一种快速筛选鉴别动物体内大环内酯类抗生素的方法具有重要意义。超高效液相色谱 (UPLC) 技术具有超高压、超高灵敏度、超高分离度等特点<sup>[10-11]</sup>。高分辨四级杆飞行时间质谱 (Q-TOF-MS) 具有选择性高、受基质干扰小、方法建立过程简单等特点<sup>[12]</sup>, 可以同时获取母离子及其二级质谱碎片离子的精确质量数, 准确推算可能的分子式, 从而对化合物的结构和裂解规律加以确证<sup>[13-15]</sup>。超高效液相色谱-

高分辨率四级杆飞行时间质谱 (UPLC-Q-TOP-MS) 不仅可以有效提高抗生素快速定性筛查的可靠性, 还可以获得较高灵敏度的定量结果<sup>[16-18]</sup>。

本研究采用超高效液相色谱串联高分辨四级杆飞行时间质谱, 同时检测猪血浆中常见大环内酯类抗生素的母离子及其二级质谱分析碎片离子的精确质量数、保留时间, 建立数据库, 快速筛查鉴别猪血浆中的大环内酯类抗生素。本方法实用性强, 后期可对数据库进行扩充, 对大环内酯类抗生素的快速筛查鉴别具有重要意义。

## 1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 Agilent 7890B 超高效液相色谱仪, 配备二元梯度泵, 真空在线脱气机, 自动进样器, Agilent 6540Q-TOF 质谱仪; 仪器控制、数据采集软件及数据分析软件采用 Agilent 公司的 Mass Hunter 系统。

螺旋霉素, Dr Ehrenstorfer GmbH; 麦迪霉素, 中国药品生物制品检定所; 地红霉素、罗红霉素、交沙霉素、阿奇霉素、克拉霉素, 中国食品药品检定研究院; 红霉素、替米考星、泰乐菌素、吉他霉素, 中国兽

医药品监察所;泰万菌素、泰地罗新、加米霉素、泰拉霉素,中牧实业股份有限公司自制对照品(经核磁鉴定);甲酸, Fisher 公司, 色谱纯;乙腈, Fisher 公司, 质谱纯。

1.2 超高效液相色谱-高分辨四极杆飞行时间质谱检测方法 超高效液相色谱条件:Agilent Extend-C18 色谱柱(50×2.1 mm,1.8 μm),柱温 40 ℃。流动相:A 相为 0.1%甲酸水溶液(含 2 mmol/L 乙酸铵),B 相为乙腈;流速 0.4 mL/min。进样体积为 3 μL;梯度洗脱程序:0.00→1.00 min,95%→95% A;1.00→10.00 min,95%→50% A;10.00→10.10 min,50%→95% A;10.10→13.00 min,95%→95% A。

质谱条件:电喷雾正离子源(ESI+),电压 3500 V,干燥气温度 300 ℃,锥孔电压 65 V,鞘气温度 350 ℃,干燥气和鞘气流量分别为 8、11 L/min,雾化气压力 35 psi,全扫描模式(10~2000 amu)。

### 1.3 溶液配制

1.3.1 对照品溶液的配制 取上述各抗生素对照品适量,利用甲醇将其溶解。再将各抗生素甲醇溶液混合制成抗生素对照品储备溶液。

1.3.2 样品溶液的制备 准确称量 2.50 g 猪血浆,加入甲醇稀释定容至 5.00 mL,漩涡振荡 30 s,待混合均匀后超声提取 15 min,14000 r/min 离心 10 min,取上层清液,过 0.45 μm 有机滤膜到进样瓶中,供检测使用。

## 2 结果与分析

2.1 UPLC-Q-TOF-MS 检测大环内酯类抗生素数据库的建立 数据库收录了常见的大环内酯类抗生素的(共计 26 种化合物)相关信息,包括大环内酯类抗生素类化合物的分子式、精确相对分子质量数、准分子离子峰精确质量数、主要碎片峰的精确质量数和保留时间(表 1)。

表 1 26 种大环内酯类抗生素类化合物的分子式、精确相对分子质量数、准分子离子峰精确质量数、保留时间以及主要碎片峰的精确质量数

Tab 1 Formula,accurate mass,accurate-mass of quasi-molecular ion, retention time and accurate-mass of main fragment ion of 26 common macrolide antibiotics

| 大环内酯类抗生素名称<br>Macrolide antibiotics name | 分子式<br>Formula                                                 | 精确分子量<br>Accurate mass                           | 保留时间/min<br>Retention time | [M+H] <sup>+</sup> ( <i>m/z</i> )<br>Accurate-mass of<br>quasi-molecular ion | Q-TOP/MS 主要碎片( <i>m/z</i> )<br>Accurate-mass<br>of main fragment ion |                             |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 阿奇霉素 Azithromycin                        | C <sub>38</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> | 748.5085                                         | 4.423                      | 749.5162                                                                     | 158.1178, 116.1074, 83.0496,                                         |                             |
| 克拉霉素 Clarithromycin                      | C <sub>38</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>13</sub>               | 747.4769                                         | 7.061                      | 748.4842                                                                     | 158.1174, 83.0493, 116.1069                                          |                             |
| 地红霉素 Dirithromycin                       | C <sub>42</sub> H <sub>78</sub> N <sub>2</sub> O <sub>14</sub> | 834.5453                                         | 5.225                      | 835.5527                                                                     | 158.1171, 116.1067, 83.0490                                          |                             |
| 红霉素 Erythromycin                         | C <sub>37</sub> H <sub>67</sub> NO <sub>13</sub>               | 733.4612                                         | 5.952                      | 734.4705                                                                     | 158.1175, 83.0491, 116.1068                                          |                             |
| 加米霉素 Gamithromycin                       | C <sub>40</sub> H <sub>76</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> | 776.5398                                         | 4.890                      | 777.5481                                                                     | 158.1173, 116.1068, 83.0492                                          |                             |
| 交沙霉素 Josamycin                           | C <sub>42</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>15</sub>               | 827.4667                                         | 7.621                      | 828.4743                                                                     | 109.0649, 174.1124, 229.1431                                         |                             |
| A1                                       | C <sub>40</sub> H <sub>67</sub> NO <sub>14</sub>               | 785.4562                                         | 7.324                      | 786.4634                                                                     | 109.0648, 174.1123, 83.0493                                          |                             |
| A3                                       | C <sub>42</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>15</sub>               | 827.4667                                         | 7.629                      | 828.4732                                                                     | 109.0649, 174.1125, 229.1434                                         |                             |
| A4                                       | C <sub>41</sub> H <sub>67</sub> NO <sub>15</sub>               | 813.4511                                         | 7.188                      | 814.4583                                                                     | 109.0647, 174.1122, 88.0755,                                         |                             |
| A5                                       | C <sub>39</sub> H <sub>65</sub> NO <sub>14</sub>               | 771.4405                                         | 6.816                      | 772.4480                                                                     | 109.0651, 174.1128, 83.0759                                          |                             |
| A6                                       | C <sub>40</sub> H <sub>65</sub> NO <sub>15</sub>               | 799.4354                                         | 6.647                      | 800.4426                                                                     | 109.0649, 174.1125, 83.0493                                          |                             |
| 吉他霉素<br>Kitasamycin                      | A7                                                             | C <sub>38</sub> H <sub>63</sub> NO <sub>14</sub> | 757.4249                   | 6.309                                                                        | 758.4324                                                             | 109.0651, 174.1127, 83.0496 |
| A8                                       | C <sub>39</sub> H <sub>63</sub> NO <sub>15</sub>               | 785.4198                                         | 6.216                      | 786.4272                                                                     | 109.0649, 174.1128, 83.0494                                          |                             |
| A9                                       | C <sub>37</sub> H <sub>61</sub> NO <sub>14</sub>               | 743.4092                                         | 5.841                      | 744.4156                                                                     | 109.0647, 174.1123, 83.0493                                          |                             |
| A13                                      | C <sub>41</sub> H <sub>69</sub> NO14                           | 799.4718                                         | 7.954                      | 800.4793                                                                     | 109.0648, 174.1123, 83.0492                                          |                             |
| U                                        | C37H61NO14                                                     | 743.4092                                         | 5.613                      | 744.4168                                                                     | 174.1123, 101.0599, 83.0493                                          |                             |
| V                                        | C35H69NO13                                                     | 701.3986                                         | 5.205                      | 702.4061                                                                     | 174.1124, 101.0598, 83.0492                                          |                             |

续表

| 大环内酯类抗生素名称<br>Macrolide antibiotics name | 分子式<br>Formula | 精确分子量<br>Accurate mass | 保留时间/min<br>Retention time | [M+H] <sup>+</sup> ( <i>m/z</i> )<br>Accurate-mass of<br>quasi-molecular ion | Q-TOP/MS 主要碎片( <i>m/z</i> )<br>Accurate-mass<br>of main fragment ion |
|------------------------------------------|----------------|------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 麦迪霉素 Midecamycin                         | C41H67NO15     | 813.4511               | 7.190                      | 814.4587                                                                     | 109.0649, 174.1124, 83.0493                                          |
| 罗红霉素 Roxithromycin                       | C41H76N2O15    | 836.5246               | 7.251                      | 837.5318                                                                     | 158.1182, 116.1079, 83.0495                                          |
| 螺旋霉素 Spiramycin                          | C43H74N2O14    | 842.5140               | 4.494                      | 843.5227                                                                     | 174.1120, 101.0594, 142.1220                                         |
| 泰地罗新 Tildipirosin                        | C41H71N3O8     | 733.5241               | 2.598                      | 734.5328                                                                     | 98.0968, 174.1125, 132.1020                                          |
| 替米考星 Tilmicosin                          | C46H80N2O13    | 868.5660               | 5.340                      | 869.5734                                                                     | 174.1126, 696.4675, 132.1020                                         |
| 泰拉霉素 A<br>Tulathromycin                  | C41H78N3O12    | 805.5664               | 3.553                      | 806.5737                                                                     | 577.4055, 72.0810, 230.1744                                          |
| B                                        | C41H78N3O12    | 805.5664               | 2.549                      | 806.5737                                                                     | 577.4041, 230.1747, 72.0812                                          |
| 泰乐菌素 A TylosinA                          | C46H77NO17     | 915.5192               | 6.505                      | 916.5266                                                                     | 174.1123, 101.0598, 132.1018                                         |
| 泰万菌素 Tylvalosin                          | C53H87NO19     | 1041.5872              | 8.603                      | 1042.5937                                                                    | 109.0650, 174.1127, 814.4603                                         |

交沙霉素二级质谱电压为 35 V,其余二级质谱电压为 40 V

2.2 猪血浆中大环内酯类抗生素精确质量数快速筛查及初步鉴别 本研究建立了多种大环内酯类抗生素精确质量数的数据库。通过对 UPLC-Q-TOF-MS 分析得到的精确质量数对猪血浆中大环内酯类抗生素进行快速筛查。高分辨质谱可以在全扫描模式下以较小的离子窗口提取离子,从而有效降低背景噪音,提高信噪比<sup>[19]</sup>。本研究以±25 mDa 为质量窗口,以[M+H]<sup>+</sup>为目标离子进行猪血浆中大环内酯类抗生素的筛选。

对一份猪血浆样品进行 UPLC-Q-TOF-MS 分析,获得正离子模式总离子流图,然后通过数据库的泰地罗新和红霉素精确相对分子质量对总离子流图进行信号提取,以±25 mDa 为质量窗口信号(分别为 *m/z*734.50~734.55 和 *m/z*734.45~734.45)提取得到图 1~图 3。图 1 中有明显的提取离子流峰,保留时间为 2.598 min,其对应[M+H]<sup>+</sup>峰为*m/z* 734.5327(图 2),以 Mass hunter 软件进行匹配度分析,泰地罗新的实际测量值与理论计算值匹配良好。图 3 中有明显的提取离子流峰,保留时间为 5.952 min,其对应[M+H]<sup>+</sup>峰为 *m/z*734.4705(图 4),以 Mass hunter 软件匹配度分析,红霉素的实际测量值与理论计算值匹配良好。由此可见 UPLC-Q-TOF-MS 通过选取较小的离子窗口提取离子,可以将相对分子质量较为接近的物质进行区分。以上结果可以看出,通过高分辨质谱对精确质量数进行

分析,可以完成对猪血浆中大环内酯类抗生素的快速筛查及初步鉴定。

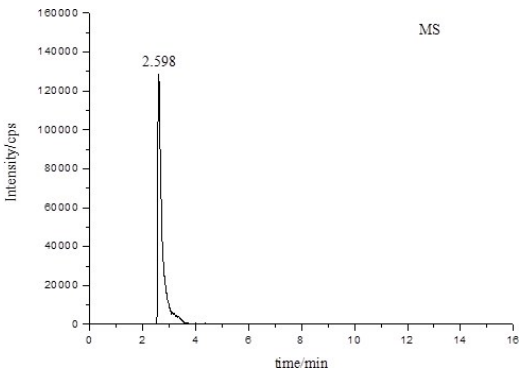


图 1 泰地罗新提取离子流谱图

Fig 1 Extracted ion flow chart of Tildipirosin

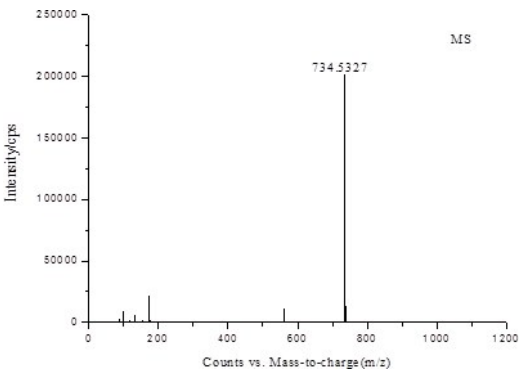


图 2 泰地罗新一级质谱质谱图

Fig 2 MS mass chromatogram of Tildipirosin

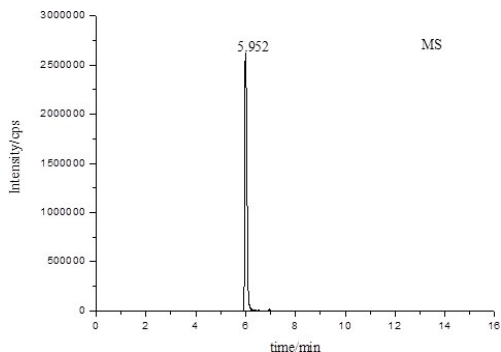


图3 红霉素提取离子流谱图

Fig 3 Extracted ion flow chart of Erythromycin

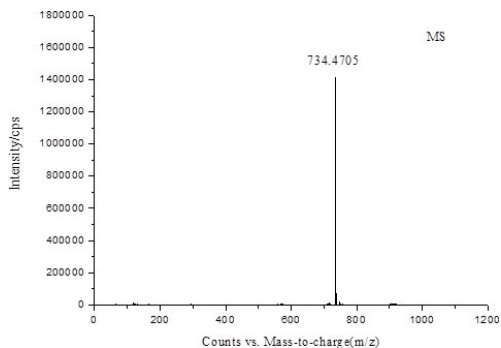


图4 红霉素一级质谱质谱图

Fig 4 MS mass chromatogram of Erythromycin

2.3 通过保留时间及二级质谱碎片分析进行确认鉴别 UPLC-Q-TOF-MS 通过对精确质量数筛选,实现了对猪血浆中大环内酯类抗生素的初步筛查鉴定,在此基础上可以使用标准品通过保留时间进一步确认。但是,某些大环内酯类抗生素具有多个组分,例如吉他霉素具有 11 个组分<sup>[20]</sup>,缺少单一组分的标准品。甚至某些大环内酯类抗生素存在组分之间的相互转化<sup>[21]</sup>,例如泰拉霉素,同样缺少单一组分的标准品。对于这些缺少标准品的大环内酯类抗生素可以通过二级质谱分析获得化合物的碎片信息进行确认鉴别。UPLC-Q-TOF-MS 可以同时获取整个色谱分离阶段的每个可检测峰中的所有母离子及其二级质谱碎片离子的精确质量数、保留时间,配合数据软件的高通量数据分析,可以有效简化化合物的筛查和确证过程<sup>[19]</sup>。对于已经筛选到的两种大环内酯类抗生素,通过保留时间的对比进一步确定为泰地罗新和红霉素。在正离

子模式下对这两个化合物进行了二级质谱分析,其二级质谱特征碎片离子存在明显的差异,泰地罗新二级质谱图(图 5)中的碎片按照丰度由高到低为  $m/z$  98.0968、174.1125 和 132.1020,而红霉素二级质谱图(图 6)中的碎片按照丰度由高到低为  $m/z$  158.1175、83.0491 和 116.1068,由此可见通过二级质谱分析在没有标准品的条件下也可以对大环内酯类抗生素进行进一步鉴别和区分。

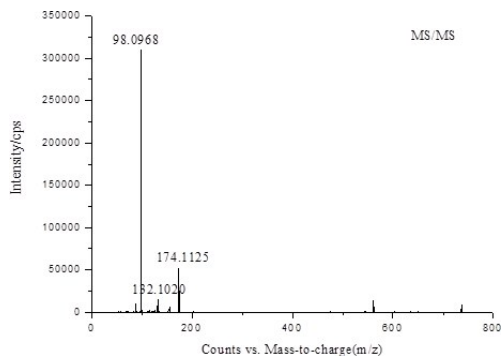


图5 泰地罗新二级质谱质谱图

Fig 5 MS/MS mass chromatogram of Tildipirosin

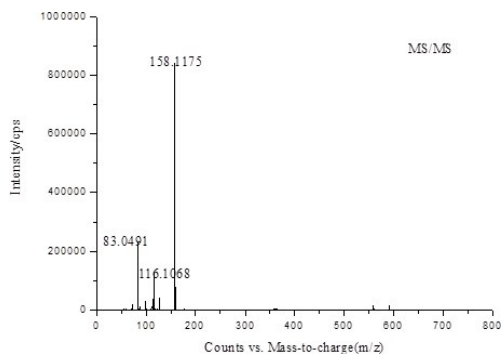


图6 红霉素二级质谱质谱图

Fig 6 MS/MS mass chromatogram of Erythromycin

2.4 重复性及灵敏度 在最佳仪器条件下,以大环内酯类抗生素的提取离子流峰面积为考察指标,对 UPLC-Q-TOF-MS 方法的重复性进行了验证。重复进样 6 次,结果表明,提取离子流峰面积的  $RSD$  值均低于 5.53%;保留时间的  $RSD$  值均低于 4.82%,说明该方法的重复性良好。由于吉他霉素的 11 种组分缺少相应标准品,泰拉霉素的 2 种组分存在相互转化的现象,因此,只能对剩余的 13 种

抗生素进行检测限分析。以信噪比  $S/N=3$  为检测限(LOD), 剩余 13 种大环内酯类抗生素的检测限在  $1.00\sim 8.00\text{ ng/g}$  范围内(表 2), 该方法可以满足猪血浆中大环内酯类抗生素快速筛选的需要。

表 2 13 种抗生素检测限

Tab 2 Limit of detection(LOD) of 13 macrolide antibiotics

| 大环内酯类抗生素名称<br>Macrolide antibiotics name | 检测限/(ng · g <sup>-1</sup> )<br>Limit of detection |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 阿奇霉素 Azithromycin                        | 1.35                                              |
| 克拉霉素 Clarithromycin                      | 7.00                                              |
| 地红霉素 Dirithromycin                       | 6.85                                              |
| 红霉素 Erythromycin                         | 1.29                                              |
| 加米霉素 Gamithromycin                       | 1.62                                              |
| 交沙霉素 Josamycin                           | 2.01                                              |
| 麦迪霉素 Midecamycin                         | 6.80                                              |
| 罗红霉素 Roxithromycin                       | 7.52                                              |
| 螺旋霉素 Spiramycin                          | 6.73                                              |
| 泰地罗新 Tildipirosin                        | 3.55                                              |
| 替米考星 Tilmicosin                          | 2.51                                              |
| 泰乐菌素 A TylosinA                          | 3.22                                              |
| 泰万菌素 Tylvalosin                          | 4.80                                              |

3 结 论

本研究利用超高效液相色谱串联高分辨四极杆飞行时间质谱同时获取猪血浆中常见大环内酯类抗生素的母离子及其二级质谱分析碎片离子的精确质量数、保留时间三种信息, 建立相关数据库, 快速筛查鉴别猪血浆中的大环内酯类抗生素。随着兽药科学的不断发展, 新的大环内酯类抗生素会不断涌现, 因此, 本研究建立的猪血浆的大环内酯类抗生素数据库需要逐步进行补充, 以满足今后检测的实际需求。

参考文献:

[1] 雷晓宁, 方小丹, 鲁建江, 等. HPLC-ESI-MS/MS 检测典型废水与活性污泥中 4 种大环内酯类抗生素[J]. 分析测试学报, 2013, 32(6): 715-720.

Lei X N, Fang X D, Lu J J, *et al.* Determination of 4 macrolide antibiotics in typical waste water and activated sludge using HPLC

-ESI-MS/MS[J]. Journal of Instrumental Analysis, 2013, 32(6): 715-720.

[2] 王 敏, 林维宣, 郭德华, 等. 高效液相色谱-串联质谱法同时检测动物性食品中多种大环内酯类药物[J]. 分析测试学报, 2007, 26(5): 675-678.

Wang M, Lin W X, Guo D H, *et al.* Determination of macrolides in animal origin food by HPLC-MS/MS[J]. Journal of Instrumental Analysis, 2007, 26(5): 675-678.

[3] 张曙光, 刘 东, 刘红冉, 等. 在线固相萃取净化-液相色谱-串联质谱法测定猪肉中 10 种大环内酯类抗生素[J]. 色谱, 2017, 35(10): 1055-1061.

Zhang X G, Liu D, Liu H R, *et al.* Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determination of 10 macrolide antibiotics in pork samples using on-line solid phase extraction purification[J]. Chinese Journal of chromatography, 2017, 35(10): 1055-1061.

[4] 徐锦忠, 吴宗贤, 杨雯笙, 等. 液相色谱-电喷雾串联质谱法测定蜂蜜中 8 种大环内酯类药物残留[J]. 分析化学, 2007, 35(2): 166-170.

Xu J Z, Wu Z X, Yang W Q, *et al.* Determination of eight macrolide antibiotic residues in honey by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2007, 35(2): 166-170.

[5] 高 玲, 张 丹, 曹 军, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定水产品中大环内酯类药物残留[J]. 中国兽药杂志, 2012, 46(4): 29-33.

Gao L, Zhang D, Cao J, *et al.* Determination of macrolide antibiotics residue in aquatic products using high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2012, 46(4): 29-33.

[6] Jain R, Danziger I H. The macrolide antibiotics: a pharmacokinetics and pharmacodynamic overview[J]. Current Pharmaceutical Design, 2004, 10(25): 3045-3053.

[7] Wu J X, Zhang G, Song M, *et al.* Determination of gamithromycin in an injection by ultra-performance liquid chromatography-tandem quadrupole-time-of-flight mass spectrometry[J]. Pharmazie, 2016, 71(7): 378-381.

[8] Schlünzen F, Zarivach R, Harms J, *et al.* Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria[J]. Nature, 2001, 413(6858): 814-821.

[9] Wu J X, Liu M, Shang F, *et al.* Qualitative and quantitative analysis of tildipirosin by ultra-performance hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem high resolution quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. Chiang Mai Journal of Science,

- 2017, 44(3): 956-964.
- [10] Li L, Luo G A, Liang Q L, *et al.* Rapid qualitative and quantitative analyses of Asian ginseng in adulterated American ginseng preparations by UPLC/Q-TOF-MS[J]. Journal Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2010, 52(1): 66-72.
- [11] 吴家鑫, 尚 飞, 张国栋, 等. UPLC-Q-TOF-MS 测定酒石酸泰万菌素可溶性粉中的泰万菌素[J]. 中国兽医杂志, 2016, 52(9): 108-110.
- Wu J X, Shang F, Zhang G D, *et al.* Determination of tylvalosin in tylvalosin tartrate soluble powder by UPLC-Q-TOF-MS[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2016, 52(9): 108-110.
- [12] 姚 婷, 秦玉昌, 吴宁鹏, 等. 玉米 DDGS 中抗生素残留分析[J]. 中国农业科学, 2014, 47(5): 995-1005.
- Yao T, Qin Y C, Wu N P, *et al.* Analysis of Antibiotic Residues Detection in Corn DDGS[J]. Scientia Agricultura Sinica, 2014, 47(5): 995-1005.
- [13] 孟 哲, 石志红, 吕运开, 等. 超高效液相色谱-高分辨四级杆飞行时间质谱法快速筛查乳制品中磺胺类与氟喹诺酮类药物[J]. 分析化学, 2014, 42(10): 1493-1500.
- Meng Z, Shi Z H, Lv Y K, *et al.* Rapid screening of fluoroquinolones and sulfonamides in dairy products using ultra performance liquid chromatography coupled to high resolution quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2014, 42(10): 1493-1500.
- [14] 谷 旭, 刘义明, 姚 婷, 等. 超高压液相色谱-飞行时间质谱法对比分析沙丁胺醇在猪尿液和血浆中的代谢产物[J]. 分析化学, 2014, 42(11): 1692-1696.
- Gu X, Liu Y M, Yao T, *et al.* Identification of major metabolites of salbutamol in swine urine and plasma using ultra-high performance liquid chromatography-electrospray-time of flight-mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2014, 42(11): 1692-1696.
- [15] 吴家鑫, 刘 敏, 尚 飞, 等. 利用超高效液相色谱-高分辨四级杆飞行时间质谱鉴别预混剂中黄霉素[J]. 中国兽药杂志, 2016, 50(5): 24-28.
- Wu J X, Liu M, Shang F, *et al.* Identification of flavomycin in premix by ultra-performance liquid chromatography-tandem high resolution quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2016, 50(5): 24-28.
- [16] Chen Y S, Schwack W. Planar chromatography mediated screening of tetracycline and fluoroquinolone antibiotics in milk by fluorescence and mass selective detection[J]. Journal of Chromatography A, 2013, 1312(17): 143-151.
- [17] Turnipseed S B, Andersen W C, Karbiwnyk C M, *et al.* Multi-class, multi-residue liquid chromatography/tandem mass spectrometry screening and confirmation methods for drug residues in milk[J]. Rapid communications in mass spectrometry, 2010, 22(10): 1467-1480.
- [18] 彭 丽, 吴宁鹏, 张崇威, 等. 超高压液相色谱-四级杆飞行时间质谱法筛查牛奶中 55 种药物[J]. 中国兽药杂志, 2014, 48(9): 45-52.
- Peng L, Wu N P, Zhang C W, *et al.* Screening method for 55 kinds of drugs in milk by ultra performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2014, 48(9): 45-52.
- [19] 李兆永, 陈军辉, 李 鑫, 等. 基于精确质量数筛选的亲水作用色谱-高分辨质谱法快速鉴别赤潮中的麻痹性贝毒素[J]. 分析化学, 2013, 41(7): 979-985.
- Li Z Y, Chen J H, Li X, *et al.* Rapid screening, identification of paralytic shellfish poisoning toxins in red tide algae using hydrophilic interaction chromatography-high resolution mass spectrometry with an accurate-mass database[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2013, 41(7): 979-985.
- [20] 杨 清, 马仕洪, 胡 敏, 等. 高效液相色谱法测定吉它霉素组分含量[J]. 分析化学, 2006, 34(1): 95-99.
- Yang Q, Ma S H, Hu M, *et al.* Determination of active Ingredients of kitasamycin by high performance liquid chromatography[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2006, 34(1): 95-99.
- [21] Benchaoui H A, Nowakowski M, Sherington J, *et al.* Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine[J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2004, 27(4): 203-210.

(编辑:侯向辉)