

doi:10. 11751/ISSN. 1002 – 1280. 2022. 12. 04

中兽药口服液中隐性药物筛查高分辨质谱方法的建立

霍宁宁¹, 李肖莉², 邢骞文², 李研东^{2*}, 艾连峰³, 刘华格²
(1. 河北科技大学食品与生物学院, 石家庄 050018; 2. 河北省兽药饲料工作总站, 石家庄 050035; 3. 石家庄海关技术中心, 石家庄 050000)
[收稿日期] 2022 – 08 – 25 [文献标识码] A [文章编号] 1002 – 1280 (2022) 12 – 0025 – 12 [中图分类号] S859. 2

[摘 要] 建立了测定中兽药口服液中 170 种隐性药物的超高效液相色谱 – 四极杆静电场轨道阱质谱 (HPLC – Q – Exactive Focus/MS) 高通量筛查方法。通过构建药物筛查数据库并与样品中未知物信息进行比对, 从而实现快速筛查中兽药口服液中隐性药物的种类和含量。数据库包括磺胺类、喹诺酮类、 β – 受体激动剂类、硝基咪唑类、苯并咪唑类、蛋白同化激素类、糖皮质激素类、喹噁啉类、四环素类、抗病毒类、酰胺醇类和真菌毒素类等 12 类 170 种药物的筛查参数。样品中人为添加化学药物, 经 1% 甲酸乙腈提取, QuEChERS 净化, 氮气吹干, 0.2% 甲酸水复溶上机, 正负模式扫描, TraceFinder 软件筛查定性, 当药物添加浓度为 400 ng/g 时, 170 种添加药物的检出率约为 92.8%, 随着药物浓度逐步提高至 1 μ g/g 时, 所有添加药物均可检出。结果表明, 该方法可满足中兽药口服液中隐性药物高通量快速筛查的需要, 为打击畜禽养殖投入品中非法使用化学药物的行为提供技术支持和数据支撑。

[关键词] 中兽药口服液; 隐性药物; 筛查; 高分辨质谱

Establishment of High Resolution Mass Spectrometry Method for Screening Recessive Drugs in Traditional Chinese Veterinary Medical Oral Liquid

HUO Ning – ning¹, LI Xiao – li², XING Qian – wen², LI Yan – dong^{2*}, AI Lian – feng³, LIU Hua – ge²
(1. College of Food and Biology, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018, China; 2. Hebei Provincial Station of Veterinary Drug and Feed, Shijiazhuang 050035, China; 3. Shijiazhuang Customs Technology Center, Shijiazhuang 050011, China)
Corresponding author: LI Yan – dong, E – mail: 3690564@qq. com

Abstract: An ultra performance liquid chromatography – quadrupole electrostatic field orbitrap mass spectrometry (HPLC – Q – Exactive Focus / MS) high – throughput screening method was developed for the determination of 170 recessive drugs in traditional chinese veterinary medical oral liquid. By constructing a drug screening database and comparing with the unknown information in the sample, the type and content of recessive drugs in veterinary oral liquid can be quickly screened. The database includes screening parameters for 170 drugs in 12 classes,

基金项目: 河北省农业高质量发展关键共性技术攻关专项(20327502D)
作者简介: 霍宁宁, 硕士研究生, 研究方向为食品安全检测。
通讯作者: 李研东, E – mail: 3690564@ qq. com

including sulfonamides, quinolones, β - agonists, nitroimidazoles, benzimidazoles, protein - assimilating hormones, glucocorticoids, quinoxalines, tetracyclines, antivirals, amide alcohols and mycotoxins. The sample was artificially added with chemical drugs, extracted with 1% formic acid acetonitrile, purified by QuEChERs, dried by nitrogen, reconstituted in 0.2% formic acid water, scanned in positive and negative modes, screened and identified by TraceFinder software. When the drug concentration was 400 ng/g, the detection rate of 170 added drugs was about 92.8%. As the drug concentration gradually increased to 1 μ g/g, all added drugs could be detected. The results indicated that this method could meet the needs of high - throughput rapid screening of recessive drugs in traditional Chinese veterinary medical oral liquid, It could also improve technical support and data support for combating illegal use of chemical drugs in livestock and poultry products.

Key words: traditional Chinese veterinary medical oral liquid; recessive drugs; screening; high - resolution mass spectrometry

隐性药物是添加于常规药物中但未在药品配方中明确标识的系列药物总称。随着农业农村部第 194 号公告^[1]的实施,我国养殖业“减抗、替抗”时代已到来,中兽药产品因其自身特点受到研制从业者的追捧,销量大增。但同时也出现了中兽药中非法添加多种违禁药物的现象,不仅扰乱了市场秩序,还对动物和人的身体健康造成不良后果。中兽药见效较慢,不法分子为了追求利益,在中兽药中添加非法药物成分以达到快速见效的目的往中兽药产品或者兽药原料中添加化学药物、激素、抗生素等,手法隐蔽,不经专业检测很难发现,直到肉、蛋、奶等产品检出药物残留,追根溯源时才发现使用的中兽药中有隐性药物的非法添加,给养殖者造成非常大的经济损失,给食品安全带来巨大隐患。目前农业农村部关于兽药中非法添加物筛查的公告和方法,除了中国兽药典规定的相关检验方法外,只要涉及农业部第 2395、2398、2448、2451、2494、2571 等号公告^[2-3]共计 51 个检查方法可供使用。这些方法均是基于紫外分光光度法、薄层色谱、显微镜检查、液相色谱法等方法及设备,针对样品单一,方法单一、设备单一,通量低,适用范围窄。因此在应用和实际检验中往往出现方法不适应的情况,给检验和执法带来很大困难。当前多采用的比较先进的筛查方法多为液相色谱串联质谱^[4-9],而本文使用高分辨质谱建立的筛查方法报道较少。随着高分辨质谱应用越来越广^[10-14],以此为基础

开发的分析检测技术,以其高灵敏度、高分辨率,能够对多种未知化合物同时进行高通量筛查的优势愈加凸显^[11]。

中兽药样品前处理方法多用酸化乙腈和甲醇处理^[5-9],净化柱净化后过膜上机,所检种类多为某一类药物检测,对高通量的上百种化学药物还未见报道。结合日本、美国、欧盟及我国违禁药物的种类进行归纳分类,有抗病毒的药物、硝基呋喃类、酰胺醇类、氟喹诺酮类、磺胺类、咪唑和呋喃类等有十几类,故本试验采用 1% 甲酸乙腈对样品中的十几大类目标物进行提取,将提取液过净化管净化后,在超高效液相色谱 - 四极杆静电场轨道阱质谱进行检测分析,建立小分子筛查数据库,结合 Thermo TraceFinder 筛查软件分析,建立一种高通量的 170 种隐性药物的筛查检测,前处理方法简单,具备准确、高效、快速和高通量的优势,适用于具备仪器条件的政府监管部门和第三方检测机构,为进一步优化完善中兽药高通量检验方法,拓展更多兽用药物和非法添加物的筛查途径提供数据支撑,更好的为有需要的企业提供诸如原材料质量风险控制、成品监督及相关检验需求提供方法借鉴。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂 170 种兽药对照品,First Standard,阿尔塔公司;乙腈(色谱纯),默克;蒸馏水,屈臣氏;甲酸,赛默飞世尔科技公司。

1.2 仪器与设备 UltiMate 3000 - Q - Exactive Focus 超高效液相色谱—串联离子阱轨道高分辨质谱联用仪,配有电喷雾离子源(美国 Thermo 公司);BTOFUGE STRATOS 型号冷冻离心机(美国 Thermo 公司);JJ200 型电子天平(美国双杰兄弟公司);GenPureUV - TOC 型高纯水发生器(美国 Thermo 公司);KQ - 500DV 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);MS3DS25 型涡旋振荡器(IKA 公司);N - EVAP112 型氮气吹干仪(带加热装置),温度可控制在(0 ~ 100)℃(美国 Jnc 公司);Arium 611uV 型超纯水制备器(赛多利斯公司)。

1.3 试样溶液制备 称取中兽药口服液样品 1 g(精确至 0.02 g),置于 50 mL 离心管中,加入 20 mL 1% 甲酸乙腈溶液,加入 3 g 氯化钠,涡旋混匀 3 min,超声提取 20 min。12000 r/min 离心 10 min;取上清液 1.4 mL,加入净化管(PSA 50 mg、C₁₈ 50 mg、MgSO₄ 150 mg)中净化,10000 r/min 离心 5 min后,取上清 1 mL 氮吹至近干替换复溶液为 0.2% 甲酸水,用 0.2 μm 微孔滤膜过滤后,供质谱分析用。

1.4 液相色谱条件 色谱柱:Accucore RP - MS 柱,(100 mm × 2.1 mm,粒径 2.6 μm);柱温:30℃。流动相:A:0.05% 甲酸水;B:甲醇;流速:0.3 mL/min;进样量:5 μL。梯度洗脱条件见表 1。

表 1 梯度洗脱程序

Tab 1 Gradient elution program			
时间/min	Time	流速/(mL/min)	Flow velocity
A			
0	0.3	98	2
2.5	0.3	95	5
5.8	0.3	90	10
6.5	0.3	85	15
7.5	0.3	80	20
9.5	0.3	70	30
10.5	0.3	60	40
12	0.3	55	45
14	0.3	45	55
18	0.3	5	95
21	0.3	5	95
22.5	0.3	98	2
25	0.3	98	2

1.5 质谱条件 采用电喷雾离子源(ESI 源),正

负离子检测模式(ESI +、ESI -)同时扫描,扫描方式为一级全扫描/数据依赖型二级质谱扫描(Full MS/ddMS²),源区主要参数设置:鞘气流速为 9 arb,喷雾电压为 3 kV,毛细管(离子传输管)温度 320℃,S - lens 电压 55 kV,辅助气加热温度 30℃。质谱一级扫描模式 Full MS,扫描范围(*m/z*)100 ~ 900,一级分辨率 70000,进入 C - Trap 的离子数目 1e⁶,离子最大注入时间:100 ms;二级扫描模式 ddMS²模式,二级分辨率 35000,顶点激发时间 3 ~ 6 s,设置阶梯碰撞能 20 kV、35 kV 和 50 kV,动态排除时间 8 s。采集数据前使用正负离子校正液进行质量轴校正。质谱采集数据通过 Xcalibur 软件提取化合物碎片离子信息,通过 Trace Finder 建立筛查数据库(表 2)。

1.6 筛查结果判定 根据欧盟 2002/657/EC^[15] 准则,应用高分辨质谱对目标化合物进行分析时,筛查规则中提出,有 1 个母离子和 1 个子离子、或 2 个子离子匹配则确证分析的样品含有该化合物。对于疑似阳性样品,进一步在 ddMS²模式下针对疑似含有的化合物进行二级特征碎片离子扫描,当有 2 个或 2 个以上丰度较高的碎片离子与标准谱图中相应的碎片离子精确质量数偏差小于 10⁵且碎片离子的相对丰度比在最大允许偏差范围内时,确证含有该化合物。对供试品溶液进行 Full MS/ddMS²全扫描,根据建立的标准筛查数据库中的 *m/z* 的精确质量数和保留时间对目标化合物进行筛查。当未知物出峰时间偏差在 ±0.5 min 内,母离子响应值在 10⁵ 及以上,精确质量数偏差在 5 ppm 范围内,子离子响应值在 10⁴ 及以上、精确质量数偏差在 5 ppm 范围内,同位素丰度比范围在 70% 范围内,上述条件全部符合通过的为确认阳性样品,有非法添加化学药物存在,否则判定为阴性样品。

2 结果与分析

2.1 筛查结果分析 在对空白添加样品进行快速筛查时,根据与筛查数据库比对,当药物上机浓度 5 ng/mL 时药物检出率为 77.33%,药物上机浓度 20 ng/mL 时药物检出率为 92.18%,方法可基本满足中兽药口服液中非法添加化合物的高通量快速

表 2 筛查数据库信息

Tab 2 Screening database information

序号 Number	中文名 Chinese name	分子式 Molecular formula	CAS 号	母离子/(<i>m/z</i>) Target Peak	子离子/(<i>m/z</i>) Fragment	保留时间/min Retention time
1	盐酸莱克多巴胺	C ₁₈ H ₂₃ NO ₃	90274-24-1	302.1751	107.0495/164.1070/91.0548	10.40
2	半硫酸沙丁胺醇	C ₁₃ H ₂₁ NO ₃	51022-70-9	240.1594	148.0757/91.0550/121.0651	4.46
3	硫酸特布他林	C ₁₂ H ₁₉ NO ₃	23031-32-5	226.1438	152.0706/125.0599/107.0496	4.94
4	西马特罗	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O	54239-37-1	220.1444	116.0499/143.0604/160.0869	4.25
5	盐酸克伦特罗	C ₁₂ H ₁₈ C ₁₂ N ₂ O	21898-19-1	277.0869	132.0683/168.0448/203.0136	10.86
6	盐酸妥布特罗	C ₁₂ H ₁₈ ClNO	56776-01-3	228.1150	118.0655/154.0418/91.0548	11.72
7	喷布特罗	C ₁₈ H ₂₉ NO ₂	36507-48-9	292.2271	236.1644/74.0608/201.1274	16.58
8	盐酸普萘洛尔	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂	318-98-9	260.1645	116.1073/183.0805	13.57
9	氯丙那林	C ₁₁ H ₁₆ ClNO	3811-25-4	214.0993	154.0418/196.0889/91.0548	10.37
10	盐酸苯氧丙酚胺	C ₁₈ H ₂₃ NO ₃	579-56-6	302.1751	284.1644/107.0496/133.0649	12.15
11	盐酸马布特罗	C ₁₃ H ₁₈ ClF ₃ N ₂ O	54240-36-7	311.1133	237.0399/217.0338	11.98
12	盐酸马贵特罗	C ₁₄ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O	54238-51-6	325.1289	237.0399/217.0338/202.0711	12.89
13	班布特罗	C18H29 N3O5	81732-65-2	368.2180	294.1445/72.0452	12.38
14	福莫特罗	C19H24 N2O4	73573-87-2	345.1809	121.0650/149.0961/91.0550	11.28
15	齐帕特罗	C14H19 N3O2	117827-79-9	262.1550	185.0709/202.0974/244.1443	4.96
16	西布特罗	C13H19 N3O	54239-39-3	234.1601	160.0869/216.1496	6.73
17	克伦普罗	C11H16Cl2 N2O	38339-11-6	263.0712	132.0683/168.0448/203.0137	9.35
18	利托君	C17H21 NO3	26652-09-5	288.1594	150.0914/121.0650	8.25
19	克伦赛罗	C14H20Cl2 N2O2	157877-79-7	319.0975	203.0136/301.0866	8.56
20	沙美特罗	C25H37 NO4	89365-50-4	416.2795	91.0548/380.2583/232.1696	16.42
21	拉贝特罗	C19H24 N2O3	36894-69-5	329.1860	91.0548/162.0549/311.1751	12.69
22	阿福特罗	C19H24 N2O4	67346-49-0	345.1809	118.0654/150.0914	13.51
23	苯甲酰磺胺	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	127-71-9	277.0641	156.0113/108.0448/92.0500	11.61
24	磺胺醋酰	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	144-80-9	215.0485	156.0114/92.0501/65.0394	3.30
25	磺胺氯哒唑	C ₁₀ H ₉ ClN ₄ O ₂ S	80-32-0	285.0208	108.0448/92.0501/156.0114	10.26
26	磺胺氯吡唑	C ₁₀ H ₉ ClN ₄ O ₂ S	102-65-8	285.0208	92.0501/108.0449/130.0168	12.29
27	磺胺嘧啶	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	68-35-9	251.0597	108.0448/156.0113/92.0500	5.35
28	磺胺间二甲氧嘧啶	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	122-11-2	311.0809	156.0768/108.0448/92.0500	12.69
29	磺胺二甲基嘧啶	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	57-68-1	279.0910	124.0871/204.0437/149.0233	5.97
30	磺胺邻二甲氧嘧啶	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	2447-57-6	311.0809	108.0448/156.0113/140.0455	11.06
31	磺胺脒	C ₇ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	57-67-0	215.0597	156.0113/108.0448	1.17
32	磺胺甲基嘧啶	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	127-79-7	265.0754	108.0448/156.0113/190.0281	7.95
33	磺胺对甲氧嘧啶	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	651-06-9	281.0703	126.0664/108.0449/156.0114	10.75
34	磺胺甲噻二唑	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂	144-82-1	271.0318	156.0113/108.0448/92.0500	9.52
35	磺胺甲基异噁唑	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	723-46-6	254.0594	108.0448/156.0114/92.0500	10.60
36	磺胺甲氧哒唑	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	80-35-3	281.0703	108.0448/92.0500/156.0113	9.92
37	磺胺间甲氧嘧啶	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	1220-83-3	281.0703	156.0113/108.0448/92.0500	9.24
38	磺胺恶唑	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	729-99-7	268.0750	108.0448/113.0713/156.0113	11.32
39	磺胺苯吡唑	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	526-08-9	315.0910	158.0713/156.0114/131.0607	12.29
40	磺胺吡啶	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	144-83-2	250.0645	108.0448/156.0114/184.0870	7.29
41	磺胺喹恶琳	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	59-40-5	301.0754	156.0113/108.0448/92.0500	13.00
42	磺胺噻唑	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	72-14-0	256.0209	156.0113/108.0448/92.0500	6.89
43	磺胺二甲异嘧啶	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	515-64-0	279.0910	149.0233/156.0113/108.0448	9.49
44	磺胺异恶唑	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	127-69-5	268.0750	113.0713/108.0448/156.0113	9.38
45	甲氧苄氨嘧啶	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	738-70-5	291.1452	123.0668/230.1162/261.0981	9.35

续表

序号 Number	中文名 Chinese name	分子式 Molecular formula	CAS 号	母离子/(<i>m/z</i>) Target Peak	子离子/(<i>m/z</i>) Fragment	保留时间/min Retention time
46	西诺沙星	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₅	28657-80-9	263.0662	189.0293/245.0561/217.0606	12.29
47	环丙沙星	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃	85721-33-1	332.1405	288.1506/245.1085/98.9846	10.32
48	双氟沙星盐酸盐	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃	91296-86-5	400.1467	299.0989/356.1566/382.1389	10.98
49	依诺沙星	C ₁₅ H ₁₇ FN ₄ O ₃	74011-58-8	321.1357	234.1036/206.0719/257.1395	9.86
50	恩诺沙星	C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₃	93106-60-6	360.1718	316.1816/245.1083/342.1630	10.55
51	氟罗沙星	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃	79660-72-3	370.1373	269.0895/326.1473/352.1272	9.46
52	氟甲喹	C ₁₄ H ₁₂ FNO ₃	42835-25-6	262.0874	244.0769/220.0402/202.0295	14.94
53	加替沙星	C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₄	112811-59-3	376.1667	261.1031/289.1342/332.1765	11.49
54	吉米沙星甲磺酸盐	C ₁₈ H ₂₀ FN ₅ O ₄	210353-53-0	390.1572	328.1201/372.1483/285.1147	12.58
55	盐酸洛美沙星	C ₁₇ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃	98079-52-8	352.1467	265.1147/308.1567/251.0990	10.66
56	马波沙星	C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ O ₄	115550-35-1	363.1463	72.0815/320.1039/345.1350	9.35
57	莫西沙星盐酸盐	C ₂₁ H ₂₄ FN ₃ O ₄	186826-86-8	402.1824	261.1033/384.1717/358.1918	12.15
58	萘啶酸	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	389-08-2	233.0921	187.0502/215.0814/159.0551	14.45
59	甲氧苄啶酯	C ₂₂ H ₂₃ NO ₄	13997-19-8	366.1700	334.146/201.0420/91.0549	18.51
60	诺氟沙星	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃	70458-96-7	320.1405	233.1084/276.1507/302.1282	10.06
61	氧氟沙星	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₄	82419-36-1	362.1511	261.1032/318.1610/344.1393	9.89
62	奥比沙星	C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₃	113617-63-3	396.1530	295.1051/352.1630/267.0750	10.78
63	恶喹酸	C ₁₃ H ₁₁ NO ₅	14698-29-4	262.0710	216.0293/244.0603/160.0398	12.86
64	甲磺酸培氟沙星	C ₁₇ H ₂₀ FN ₃ O ₃	70458-95-6	334.1561	290.1662/316.1450/233.1083	9.92
65	沙拉沙星盐酸盐	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃	91296-87-6	386.1311	342.1411/299.0989/368.1216	11.21
66	司帕沙星	C ₁₉ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₃	110871-86-8	393.1733	292.1254/149.0509/251.0862	11.86
67	达氟沙星	C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O ₃	112398-08-0	358.1561	340.1611/82.0658/255.0571	10.58
68	群勃龙	C ₁₈ H ₂₂ O ₂	10161-33-8	271.1693	253.1585/199.1118/227.1428	17.19
69	睾酮	C ₁₉ H ₂₈ O ₂	58-22-0	289.2162	97.0653/109.0652/253.1947	17.75
70	甲基睾丸酮	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	58-18-4	303.2319	97.0654/109.0652/285.2216	18.09
71	诺龙	C ₁₈ H ₂₆ O ₂	434-22-0	275.2006	109.0652/257.1899/145.1010	17.42
72	乙酸甲地孕酮	C ₂₄ H ₃₂ O ₄	595-33-5	385.2373	325.2161/267.1745/224.1559	18.25
73	泼尼松	C ₂₁ H ₂₆ O ₅	53-03-2	359.1853	341.1758/147.0804/313.1797	15.16
74	泼尼松龙	C ₂₁ H ₂₈ O ₅	50-24-8	361.2010	343.1892/147.0805/307.1686	15.33
75	氢化可的松	C ₂₁ H ₃₀ O ₅	50-23-7	363.2166	121.0650/147.1168/171.1167	15.73
76	甲基泼尼松龙	C ₂₂ H ₃₀ O ₅	83-43-2	375.2166	161.0960/121.0649/147.0803	16.72
77	地塞米松	C ₂₂ H ₂₉ FO ₅	50-02-2	393.2072	147.0804/355.1904/237.1273	16.60
78	可的松	C ₂₁ H ₂₈ O ₅	53-06-5	361.2010	163.1118/121.0650/145.1010	15.76
79	氟米松	C ₂₂ H ₂₈ F ₂ O ₅	2135-17-3	411.1977	121.0651/253.122/235.1114	16.44
80	曲安奈德	C ₂₄ H ₃₁ FO ₆	76-25-5	435.2177	339.1591/397.2000/213.1273	16.91
81	呋喃苯烯酸钠	C ₁₃ H ₈ NNaO ₅	54992-23-3	258.0397	108.0199/184.0517/214.0497	16.92
82	倍氯米松	C ₂₂ H ₂₉ ClO ₅	4419-39-0	409.1776	279.1741/337.1800/391.1670	16.80
83	醋酸氯地孕酮	C ₂₃ H ₂₉ ClO ₄	302-22-7	405.1827	345.1615/309.1843/301.1353	18.25
84	醋酸可的松	C ₂₃ H ₃₀ O ₆	50-04-4	403.2115	163.1117/343.1905/361.2011	16.83
85	醋酸氟氢可的松	C ₂₃ H ₃₁ FO ₆	514-36-3	423.2177	239.1429/325.1814/343.1891	16.74
86	甲基炔酮	C ₂₁ H ₂₈ O ₂	797-63-7	313.2162	245.1902/109.0653/295.2057	17.95
87	醋酸甲羟孕酮	C ₂₄ H ₃₄ O ₄	71-58-9	387.253	285.2210/327.2317	18.31
88	醋酸美伦孕酮	C ₂₅ H ₃₂ O ₄	2919-66-6	397.2373	337.2163/279.1744/236.1557	18.37
89	苯丙酸诺龙	C ₂₇ H ₃₄ O ₃	62-90-8	407.2581	105.0703/257.1899/133.0649	19.60
90	炔诺酮	C ₂₀ H ₂₆ O ₂	68-22-4	299.2006	109.0652/231.1741/281.1892	17.45

续表

序号 Number	中文名 Chinese name	分子式 Molecular formula	CAS 号	母离子/(<i>m/z</i>) Target Peak	子离子/(<i>m/z</i>) Fragment	保留时间/min Retention time
91	孕酮	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	57-83-0	315.2319	109.0652/97.0653/297.2210	18.45
92	丙酸睾丸素	C ₂₂ H ₃₂ O ₃	57-85-2	345.2424	97.0653/109.0652/271.2049	19.21
93	美雄酮	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	72-63-9	301.2162	121.0649/283.2053/149.1325	17.59
94	司坦唑醇	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O	10418-03-8	329.2587	81.0455/121.1014	18.68
95	脱氢表雄酮	C ₁₉ H ₂₈ O ₂	53-43-0	289.2162	253.1497/213.1638	17.75
96	表雄酮	C ₁₉ H ₃₀ O ₂	481-29-8	291.2319	105.0708/145.1018/93.0709	18.26
97	黄体酮	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	57-83-0	315.2319	97.0653/109.0651	18.48
98	己二烯雌酚	C ₁₈ H ₁₈ O ₂	84-17-3	265.1223	249.0907/235.0753	17.66
99	美金刚	C ₁₂ H ₂₁ N	19982-08-2	180.1747	163.1480/107.0860/13.7000	13.73
100	奥司他韦	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₄	196618-13-0	313.2122	166.0863/208.0967	13.93
101	咪唑莫特	C ₁₄ H ₁₆ N ₄	13297-17-1	241.1448	185.0822/186.0659	12.44
102	2-氨基氟苯达唑	C ₁₄ H ₁₀ FN ₃ O	82050-13-3	256.0881	123.0243/108.0447/133.0642	12.77
103	5-羟基甲苯咪唑	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	60254-95-7	298.1186	266.0923/220.0880/160.0508	12.69
104	5-羟基噻苯哒唑	C ₁₀ H ₇ N ₃ OS	948-71-0	218.0383	191.0274/147.0550/108.0447	8.44
105	阿苯达唑	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	54965-21-8	266.0958	234.0694/191.0147/192.0223	15.93
106	阿苯达唑-2-氨基砒	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	80983-34-2	240.0801	198.0332/133.0635/165.0533	8.38
107	阿苯达唑砒	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	75184-71-3	298.0856	266.0592/224.0123/159.0424	12.77
108	阿苯达唑亚砒	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	54029-12-8	282.0907	208.0175/240.0435/191.0150	12.26
109	坎苯达唑	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	26097-80-3	303.0910	217.0542/261.0440/243.0333	13.32
110	二甲硝咪唑	C ₅ H ₇ N ₃ O ₂	551-92-8	142.0611	95.0608/81.0454/96.0690	5.17
111	芬苯达唑	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	43210-67-9	300.0801	268.0538/159.0427/190.0072	17.28
112	氟苯达唑	C ₁₆ H ₁₂ FN ₃ O ₃	31430-15-6	314.0935	282.0671/123.0242/226.0774	16.12
113	异丙硝唑	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₂	14885-29-1	170.0924	124.0997/109.0764/123.0918	11.29
114	甲苯咪唑	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	31431-39-7	296.1030	264.0768/105.0340/186.0298	15.59
115	氨基甲苯咪唑	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O	52329-60-9	238.0975	77.0398/105.0339/133.0636	12.46
116	甲硝唑	C ₆ H ₉ N ₃ O ₃	443-48-1	172.0717	128.0456/82.0532/111.0429	4.37
117	羟基甲硝唑	C ₆ H ₉ N ₃ O ₄	4812-40-2	188.0666	123.0555/126.0300/144.0404	2.69
118	奥芬达唑	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	53716-50-0	316.0750	159.0425/191.0325/223.0587	13.80
119	芬苯达唑砒	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	54029-20-8	332.0700	300.0436/159.0427/191.0325	14.31
120	丙氧苯咪唑	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃	20559-55-1	250.1186	218.0924/176.0454/219.0956	13.38
121	罗硝唑	C ₆ H ₈ N ₄ O ₄	7681-76-7	201.0618	140.0454/55.0426/54.0346	4.77
122	噻苯哒唑	C ₁₀ H ₇ N ₃ S	148-79-8	202.0433	175.0324/131.0604/65.0398	9.18
123	替硝唑	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	19387-91-8	248.0700	121.0320/128.0456/93.0011	7.78
124	三氯苯咪唑	C ₁₄ H ₉ C ₁₃ N ₂ OS	68786-66-3	358.9574	343.9339/273.9961/196.9937	18.73
125	氯霉素	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₅	56-75-7	321.0040	152.0342/257.0338	12.39
126	氟苯尼考	C ₁₂ H ₁₄ C ₁₂ FN ₄ O ₄ S	73231-34-2	355.9921	185.0268/335.9870/119.0488	10.70
127	氟苯尼考胺	C ₁₀ H ₁₄ FN ₃ O ₃ S	76639-93-5	248.0751	230.0644/129.9950/131.0737	1.26
128	甲砒霉素	C ₁₂ H ₁₅ C ₁₂ NO ₃ S	15318-45-3	353.9964	185.0269/227.0378	8.71
129	喹噁啉-2-羧酸	C ₉ H ₆ N ₂ O ₂	879-65-2	175.0502	129.0450/104.0501	10.32
130	3-甲基喹噁啉-2-羧酸	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂	74003-63-7	189.0659	145.0760/143.0604/77.2648	10.37
131	地克珠利	C ₁₇ H ₉ C ₁₃ N ₄ O ₂	101831-37-2	404.9707	333.9713/334.9713	18.13
132	氯羟吡啶	C ₇ H ₇ Cl ₂ NO	2971-90-6	191.9977	174.0316/101.0157	6.95
133	二硝托胺	C ₈ H ₇ N ₃ O ₅	148-01-6	224.0302	181.0245/77.0380/166.0137	9.59
134	乙氧酰胺苯甲酯	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄	59-06-3	238.1074	206.0812/136.0394/164.0705	13.94
135	尼卡巴嗪	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₅	330-95-0	301.0568	137.0342/107.0362	17.68

续表

序号 Number	中文名 Chinese name	分子式 Molecular formula	CAS 号	母离子/(<i>m/z</i>) Target Peak	子离子/(<i>m/z</i>) Fragment	保留时间/min Retention time
136	咪唑心安	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂	57775-29-8	299.1754	116.1072/222.0913/194.0962	12.24
137	氟哌啶醇	C ₂₁ H ₂₃ ClFNO ₂	52-86-8	376.1474	165.0710/123.0242/358.1364	14.60
138	氮哌醇	C ₁₉ H ₂₄ FN ₃ O	2804-5-9	330.1976	121.0762/149.0761	9.81
139	氮哌酮	C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O	1649-18-9	328.1820	121.0763/165.0711/123.0243	10.80
140	4-氨基安替比林	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O	83-07-8	204.1131	189.0898/105.935/130.065	6.55
141	4-甲基氨基安替比林	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O	519-98-2	218.1288	56.0504/97.0765/187.0864	6.26
142	乙酰丙嗪马来酸酯	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ OS	3598-37-6	327.1526	239.0755/254.0629/282.0945	15.05
143	卡巴多	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₄	6804-7-5	263.0775	231.0512/130.0528/203.0566	10.83
144	氯丙嗪	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ S	50-53-3	319.1030	86.0971/246.0136/58.0660	16.46
145	氨苯砜	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	80-08-0	249.0692	108.0448/92.0501	9.35
146	脱氧卡巴氧	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₂	55456-55-8	231.0877	143.0604/199.0614/171.0664	13.75
147	氟尼辛葡甲胺	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂	42461-84-7	297.0845	279.0738/264.0504	17.72
148	双咪苯脒	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O	27885-92-3	349.1771	188.0818/162.1025/145.0400	8.75
149	喹乙醇	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₄	23696-28-8	264.0979	143.0605/212.0819/221.0556	4.80
150	丙酰二甲氨基丙吩噻嗪盐酸盐	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ OS	7681-67-6	341.1682	86.0971/58.0660	16.15
151	盐酸沃尼妙林	C ₃₁ H ₅₂ N ₂ O ₅ S	133868-46-9	565.3670	263.1423/164.0739	16.94
152	玉米赤霉酮	C ₁₈ H ₂₄ O ₅	5975-78-0	321.1697	205.0852/161.0597	17.50
153	玉米赤霉烯酮	C ₁₈ H ₂₂ O ₅	17924-92-4	319.1540	175.0752/185.0598/187.0754	17.61
154	2,4-二甲苯胺	C ₈ H ₁₁ N	95-68-1	122.0964	105.0703/107.0734/103.0547	7.00
155	金刚烷胺	C ₁₀ H ₁₇ N	768-94-5	152.1434	135.1169/79.0550/93.0706	9.86
156	盐酸赛庚啶	C ₂₁ H ₂₁ N	969-33-5	288.1747	191.0855/96.0813/215.0861	15.53
157	间氨基苯乙醚	C ₈ H ₁₁ NO	621-33-0	138.0913	110.0605/109.0526	6.89
158	N-乙酰氨苯砜	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	565-20-8	291.0798	156.0113/198.0219	11.41
159	硝呋烯腙盐酸盐	C ₁₄ H ₁₂ N ₆ O ₆	2315-20-0	361.0891	222.0625/58.0409	14.00
160	利福霉素 S	C ₃₇ H ₄₅ NO ₁₂	13553-79-2	696.3015	151.0756/123.0808/272.0555	18.59
161	盐酸金刚乙胺	C ₁₂ H ₂₁ N	1501-84-4	180.1747	163.1480/81.0706/79.0550	13.38
162	盐酸安普乐定	C ₉ H ₁₀ C ₁₂ N ₄	73218-79-8	245.0355	209.0590/174.0902/228.0086	3.20
163	溴莫尼定	C ₁₁ H ₁₀ BrN ₅	59803-98-4	292.0192	212.0931	5.57
164	盐酸替扎尼定	C ₉ H ₈ ClN ₅ S	64461-82-1	254.0262	185.9890/209.9881	5.77
165	全氟辛酸	C ₈ HF ₁₅ O ₂	335-67-1	412.9653	118.9911/218.9856/168.9882	18.07
166	异丙硝唑	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₂	14885-29-1	170.0924	123.0919/109.0765/84.0815	11.29
167	羟甲基甲硝唑	C ₅ H ₇ N ₃ O ₃	936-05-0	158.0560	55.0426/140.0455/110.0479	3.50
168	苯硝咪唑	C ₇ H ₅ N ₃ O ₂	94-52-0	164.0455	118.0529/134.0476/150.0483	6.52
169	5-氯-1-甲基-4-硝基咪唑	C ₄ H ₄ ClN ₃ O ₂	4897-25-0	162.0065	116.9722/145.0039/131.0009	6.55
170	2-甲基-5-硝基咪唑	C ₄ H ₅ N ₃ O ₂	88054-22-2	128.0455	98.0480/111.0431	2.40

检测。根据实际样品检测结果,目标物出峰周围无杂峰干扰,如图 1 所示的实际样品在 1% 甲酸乙腈提取液下的部分目标化合物离子的提取色谱图,且部分待确证的未筛出化合物多为二级碎片离子响应值未能达到设定范围,即浓度添加较低灵敏度低,故为未筛出项,此项需要进一步使用普通四级杆进行定性定量进行确证可疑添加物。总体上,该

方法可将样品中绝大部分添加的化学物质筛查出,故应用该方法处理样品采集数据并进行分析,具备准确、高效、快速和高通量的优势,能够应用于多种口服液样品中非法添加未知药物的快速筛查工作,其准确率较高。图 2 所示为不同添加浓度在不同提取液下的提取效果图。

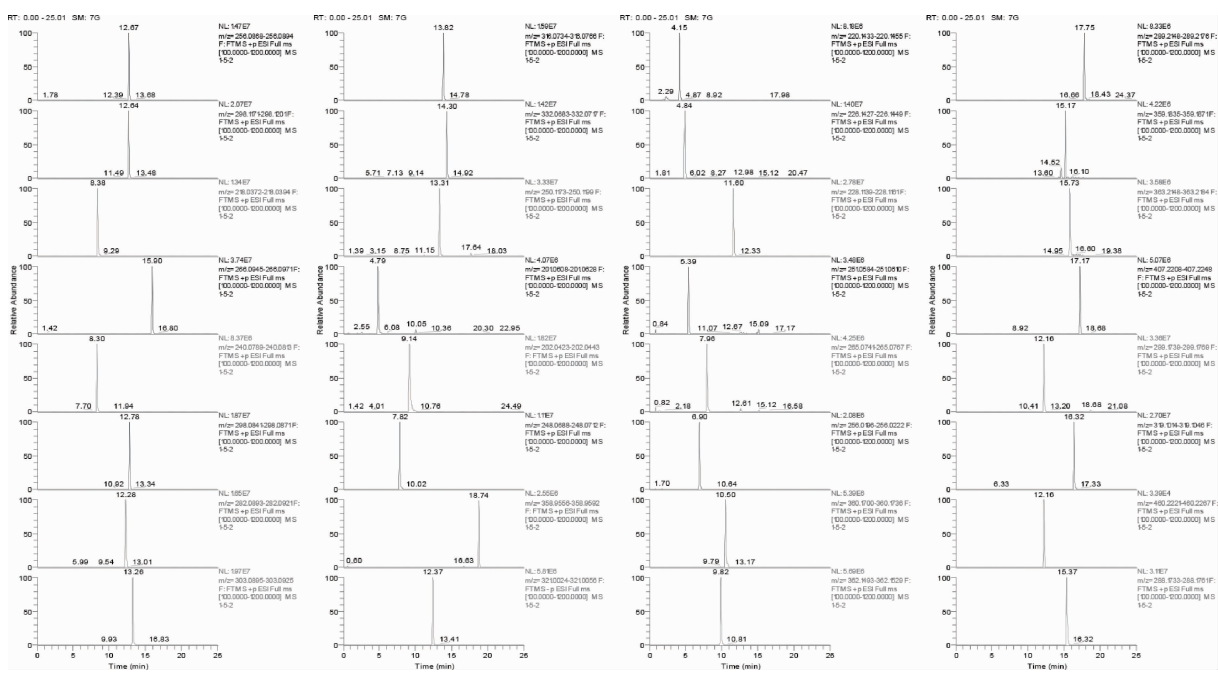


图 1 在 1% 甲酸乙腈提取液下的部分目标化合物离子的提取色谱图

Fig 1 Extraction chromatogram of some target compound ions under 1 % formic acid acetonitrile extract

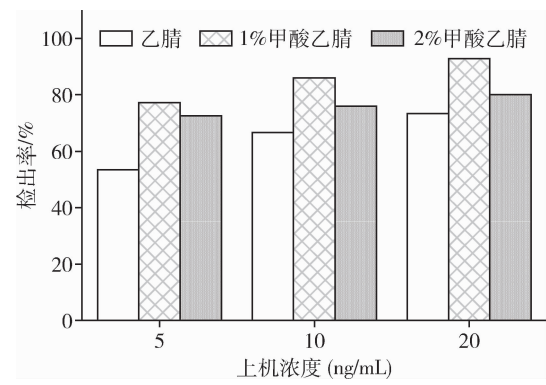


图 2 不同添加浓度在不同提取液下的提取效果
Fig. 2 Extraction effect of different concentration in different extracting solution

2.2 仪器方法优化 液相色谱条件和质谱参数对目标物的分离和离子化均有影响。实验以有机相:水相(2:98)为初始比例,比较 0.05% 甲酸乙腈 - 0.05% 甲酸水、乙腈 - 0.1% 甲酸乙腈、甲醇 - 水和甲醇 - 0.05% 甲酸水四组流动相组分的分离能力,从峰形、分离程度、响应强度比较,如图 3 所示,喹诺酮类药物的出峰比较,在甲醇中的结果要优于乙腈,甲醇相比较乙腈,具有更强的极性,对药物的分

离起到明显的促进作用,对分离其他同分异构体可提供参考。质谱方法优化中加入 inclusion 列表,主要包含了目标物的分子信息,使得在离子阱中可以使更加精准的使目标物离子化得到碎片信息,提高筛查方法的定性能力,除此之外优化了质谱扫描动态排除时间,优化时间从 8 ~ 15 s,排除了质谱重复采集强度占优势的某一质荷比的母离子的二级质谱,影响其他母离子的二级谱图采集的情况。

2.3 前处理优化 提取液提取效率对目标物的回收率具有明显影响。根据前人报道多采用乙腈对目标物进行提取,且分别使用了不同酸度乙腈对目标物提取,因此,本试验采用五组不同酸度的乙腈,分别为乙腈、0.1% 甲酸乙腈、0.5% 甲酸乙腈、1% 甲酸乙腈、2% 甲酸乙腈;采用通过式固相萃取小柱 PRIME HLB 柱和净化管进行净化,比较查看提取效果,将绝大部分的目标物进行单标校准查看在净化管中的回收率如图 4 所示。在图中可以看出,1% 甲酸乙腈作为提取液,在净化管净化条件下,绝大部药物回收率在 60% 左右,由于存在基质效应,此次在溶剂标校准的回收率下基本满足试验要求,

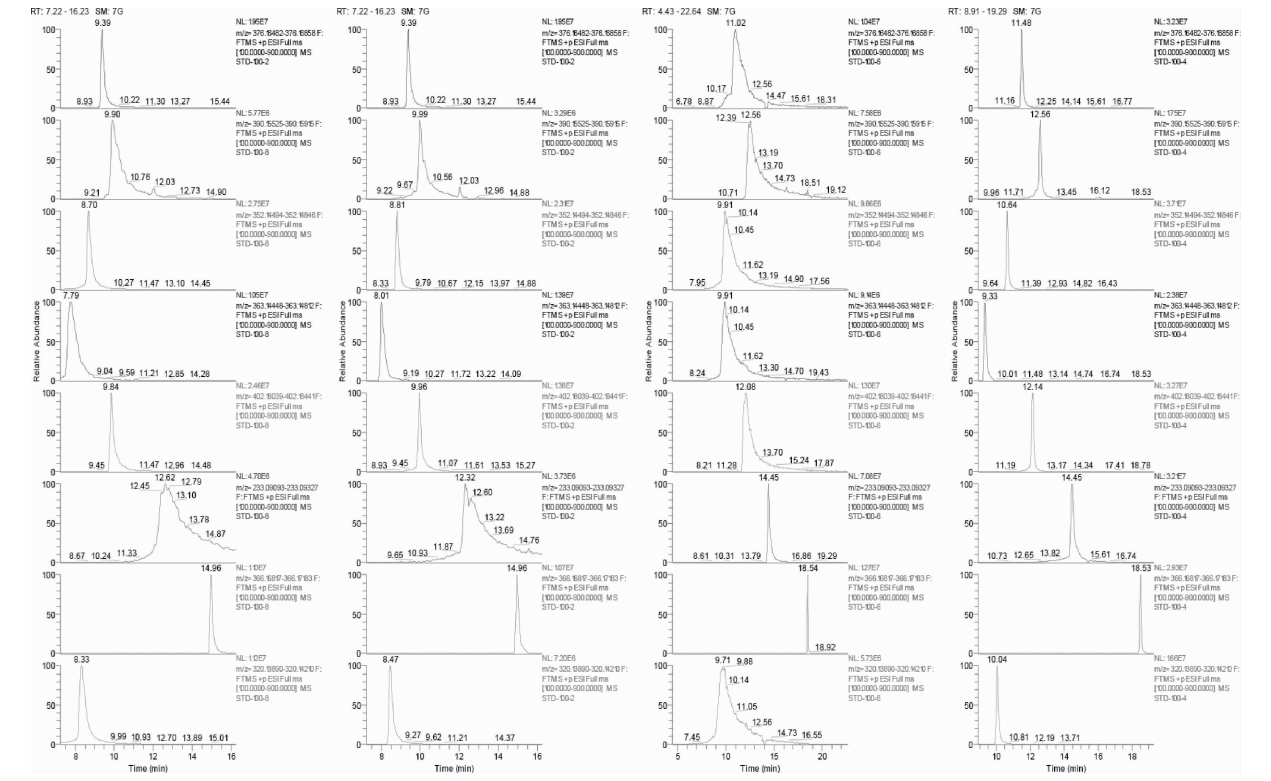


图 3 四组流动相对喹诺酮类药物出峰比较

Fig 3 Comparison of four groups of mobile relative quinolones peak

注:由左至右依次为乙腈-0.1%甲酸水、0.05%甲酸乙腈-0.05%甲酸水、甲醇-水和甲醇-0.05%甲酸水

基质标校准情况下回收率大于 60%。试验发现,在 PRIME HLB 柱净化后,不同酸度提取液样品中的目标物检出率相近。通过用标液验证 PRIME HLB 柱对绝大部分目标物无吸附和保留,可知 pH 值对提取液的提取效果无明显影响。1% 甲酸乙腈提取液经 PRIME HLB 柱净化后的效果与净化管相近,但大部分目标物回收率要低于吸附剂净化的效果。并且查阅资料得知,由于 PSA 是一种极性吸附剂,对大多数基质净化效果较好,多用于去除极性糖类、脂肪酸、亲脂色素等极性基质,但 PSA 是一种碱性吸附剂,仅对酸性药物有吸附作用,因此使用时需添加一定的酸以减少兽药及残留的损失;而 C₁₈ 对非极性组分有很强的吸附作用,适合吸附从非极性到中等极性的脂类、糖类等亲脂型化合物,但过量的 C₁₈ 同时会吸附亲脂性较强药物,因此,综合考虑到检出率和回收率的情况下,在 QuEChERS 净化 (PSA50 mg、C₁₈50 mg、MgSO₄ 150 mg) 中此含量的

吸附剂下,1% 甲酸乙腈提取效果要好。

3 讨论与结论

3.1 前处理方法比较 中兽药样品的隐性药物的筛查工作,其难点在于样品的前处理过程。中药基质成分多为多糖、植物源性纤维、色素等物质,其中多糖和色素是除杂优化的主要目标。传统的兽药检测一般是稀释或简单的有机溶剂提取,达不到本试验快速分离和净化基质的目的。且有学者在净化时采用 PRIME HLB 柱和 HLB 柱净化,净化后的回收率低。因此,本次试验选择相对简单的基质进行初步试验,经查阅资料和试验研究发现,中兽药中的色素和糖分在水中极易分解,故在选择提取液时,排除了添加水分的提取液,并在提取过程中加入了除水剂 NaCl,使得绝大部分药物提取到有机相中。其中纯有机相中加入甲酸改变 pH 值,可以影响净化效果,并且 PSA 对 pH 要求呈酸性,因此在提取液中加入适量的甲酸,使得检出率和回收率均

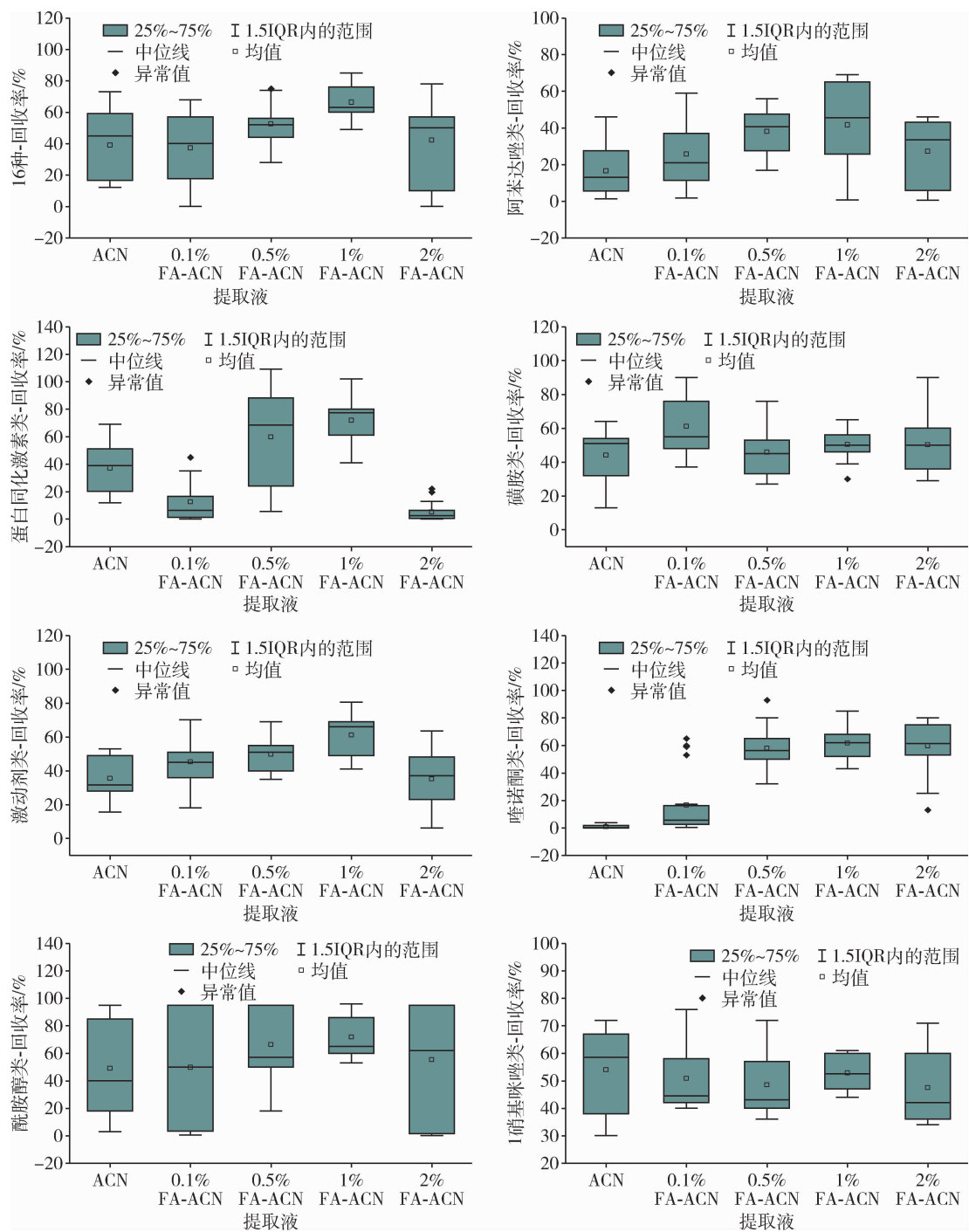


图 4 药物在不同提取液中的回收率分布

Fig 4 Recovery distribution of drugs in different extracts

为最优,考虑到综合情况,最终试验加入 1% 甲酸的乙腈。与前人研究相比较,该试验方法前处理步骤简单、易于操作,没有繁琐的活化、洗脱固相萃取

柱、浓缩旋蒸、水解等步骤,提取步骤采用酸化有机溶剂提取,净化步骤采用 QuEChERS 管直接除杂,能够缩短常规净化方式的时间,提高实验的时效

性,及时发现有问题样品,使监管前移,同时该方法去除基质效果良好,灵敏度和准确度能够满足检测要求。因此,本试验在充分考虑检出率和回收率的条件下建立的筛查方法对中兽药的其他复杂基质具有一定的参考意义。

3.2 筛查方法的比较 在本试验中使用了分辨率高、选择性强、准确度和优势明显的轨道阱质谱^[5],可同时进行高通量的上百种隐性药物的筛查检测,一定程度上扩充了药物筛查种类和数量,与前人做相关研究的筛查药物浓度相比较低,筛查目标物的二级离子信息匹配由多数的 1 个碎片信息满足定性到该方法的 2 个碎片信息。又因中药口服液的样品特性相对中药散粉等其他剂型相对简单,因此,本试验仅先就口服液进行试验,在前处理去除部分杂质干扰的前提下,选择在实际样品(兽药产品)中做外源添加药物添加,模拟多药物并存情况下的极限分离效果。并采用 Trace Finder 筛查软件建立了 170 种隐性药物的高分辨质谱数据库,样品上机结果与筛查数据库进行信息比对,包括母离子、两个子离子、保留时间与同位素信息的对比,全部符合定性条件即判定为检出,检出率满足分析测定要求。因此本试验所建立的筛查方法结果,相对而言更为准确、可靠。

3.3 改进计划 目前筛查方法基于检验的隐性药物筛查数据库仍在进一步扩充,数据库药物种类和数量陆续增加和完善,前处理方法也会因药物种类的增加而进一步优化,拓宽基质考察范围,优化前处理条件,开发兼容性更强、更高通量的前处理方法是下一步的目标。本次试验方法的建立对提取液和净化方法进行了初步优化,对于某些特殊药物、特殊基质的样品会在今后的实验中进一步开发和增加进来,进一步提高实验的灵敏度和精确度也是需要考虑的,以更加充分发挥高分辨质谱的优势。

本试验研究建立了一种可应用于中兽药口服液中 170 种隐性药物高通量筛查的快速、准确的定性检验方法。该方法可快速锁定待测样品中隐性

药物的种类,达到对中兽药口服液中隐性药物的定性信息,高通量液相色谱-静电场轨道阱高分辨质谱法筛查水产品药物残留可为兽药企业监控兽药制剂的质量,更为管理部门加强兽药质量监控,震慑不法掺假分子提供技术保障,从源头上保证动物源性食品的安全。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国农业农村部,2019. 农业农村部公告第 194 号 [Z/OL]. http://www.xmsyj.moa.gov.cn/zcjd/201907/t20190710_6320678.htm.
Notice of Ministry of Agricultural and Affairs, PRC (NO. 194) [Z/OL]. 2019. http://www.xmsyj.moa.gov.cn/zcjd/201907/t20190710_6320678.htm.
- [2] 中华人民共和国农业农村部,2016. 农业部公告第 2395、2398、2448、2451 号 [Z/OL]. http://www.moa.gov.cn/nybgb/2016/diwuqi/201711/t20171127_5920861.htm. http://www.moa.gov.cn/gk/tzgg_1/gg/201605/t20160516_5138347.htm. http://www.moa.gov.cn/gk/tzgg_1/gg/201609/t20160922_5282118.htm. http://www.moa.gov.cn/govpublic/SYJ/201610/t20161011_5302128.htm.
Notice of Ministry of Agricultural and Affairs, PRC (NO. 2395、2398、2448、2451) [Z/OL]. 2016. http://www.moa.gov.cn/nybgb/2016/diwuqi/201711/t20171127_5920861.htm. http://www.moa.gov.cn/gk/tzgg_1/gg/201605/t20160516_5138347.htm. http://www.moa.gov.cn/gk/tzgg_1/gg/201609/t20160922_5282118.htm. http://www.moa.gov.cn/govpublic/SYJ/201610/t20161011_5302128.htm.
- [3] 中华人民共和国农业农村部,2017. 农业部公告第 2494、2571 号 [Z/OL]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/SYJ/201702/t20170210_5473051.htm. http://www.moa.gov.cn/gk/zcfg/nybgz/201708/t20170829_5797329.htm.
Notice of Ministry of Agricultural and Affairs, PRC (NO. 2494、2571) [Z/OL]. 20/7. http://www.moa.gov.cn/govpublic/SYJ/201702/t20170210_5473051.htm. http://www.moa.gov.cn/gk/zcfg/nybgz/201708/t20170829_5797329.htm.
- [4] 赵义良,赵兴鑫,田梅,等. 中兽药散剂中隐性药物检测技术的研究现状及进展[J]. 食品安全质量检测学报,2021,12(02):452-458.
Zhao Y L,Zhao X X,Tian M. Research Status and Progress of Detection Technology of Cryptic Drugs in Chinese Veterinary Pow-

- der[J]. Journal of Food Safety and Quality, 2021, 12 (02): 452 - 458.
- [5] 辜慧,杜钢,李澍才,等. UPLC-MS/MS 法检测中药制剂中的 27 种非法添加化学成分[J]. 中国测试, 2021, 47 (07): 49 - 54.
- Gu H, Du G, Li P C. Determination of 27 Illegally Added Chemical Components in Traditional Chinese Medicine Preparations by UPLC-MS/MS[J]. China Measurement Test, 2021, 47 (07): 49 - 54.
- [6] 汪瑾彦,梁祈,庄玥,等. UPLC-MS/MS 法测定止咳平喘中药制剂中 16 种非法添加化学药物[J]. 中成药, 2022, 44 (01): 127 - 131.
- Wang J Y, Lang Q, Zhuang Y. Determination of 16 Illegally Added Chemicals in Antitussive and Antiasthmatic TCM Preparations by UPLC-MS/MS[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2022, 44 (01): 127 - 131.
- [7] 张娜,陈静,张培训,等. 高效液相色谱-串联质谱法快速测定麻杏石甘口服液中喹诺酮类、磺胺类等 17 种药物[J]. 中国兽药杂志, 2022, 56 (05): 35 - 44.
- Zhang N, Chen J, Zhang P X. Rapid Determination of 17 Drugs such as Quinolones and Sulfonamides in Moxing Shigan Oral Liquid by High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2022, 56 (05): 35 - 44.
- [8] 曹秀,刘秀娟,冯慧慧,等. 高效液相色谱-串联质谱法快速测定兽药制剂中喹诺酮类、磺胺类等 26 种药物[J]. 中国兽药杂志, 2021, 55 (11): 29 - 39.
- Cao X, Liu X J, Feng H H. Rapid Determination of 26 Drugs Including Quinolones and Sulfonamides in Veterinary Preparations by High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2021, 55 (11): 29 - 39.
- [9] 张海超,贾海涛,张婧雯,等. 固相萃取/液相色谱-串联质谱法测定兽药制剂中非法添加 8 种硝基咪唑类药物[J]. 现代畜牧兽医, 2021, (10): 20 - 24.
- Zhang H C, Jia H T, Zhang J W. Determination of 8 Nitroimidazoles Illegally Added in Veterinary Drugs by Solid Phase Extraction / Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry[J]. Modern Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2021, (10): 20 - 24.
- [10] 迟秋池,潘颖,吴悠,等. 高通量液相色谱-静电场轨道阱高分辨质谱法筛查水产品药物残留[J]. 上海预防医学, 2022, 34 (06): 526 - 532.
- Chi Q C, Pan Y, Wu Y. Screening of Drug Residues in Aquatic Products by High Throughput Liquid Chromatography-Electrostatic Field Orbitrap High Resolution Mass Spectrometry[J]. Shanghai Preventive Medicine, 2022, 34 (06): 526 - 532.
- [11] 郑耀林,林秋凤,杨乐,等. 液相色谱-高分辨质谱技术在兽药残留检测中的研究进展[J]. 食品科学, 2022, 1 - 12.
- Zheng Y L, Lin Q F, Yang L. Research Progress of Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry in Detection of Veterinary Drug Residues[J]. Food Science, 2022, 1 - 12.
- [12] 欧阳少伦,蓝草,陈文锐,等. 在线净化/液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱法快速筛查水产品中 123 种兽药残留[J]. 分析测试学报, 2022, 41 (03): 309 - 318.
- Ouyang S L, Lan C, Chen W Y. Rapid Screening of 123 Veterinary Drug Residues in Aquatic Products by On-line Purification / Liquid Chromatography-Quadrupole / Electrostatic Field Orbitrap High Resolution Mass Spectrometry[J]. Journal of Analytical Testing, 2022, 41 (03): 309 - 318.
- [13] 郭添荣,万渝平,孙利,等. 通过式固相萃取结合超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱快速筛查禽肉中 108 种兽药残留[J]. 分析化学, 2022, 50 (02): 271 - 289.
- Guo T R, Wan Y P, Sun L. Rapid Screening of 108 Veterinary Drug Residues in Livestock and Poultry Meat by Solid Phase Extraction Coupled with Ultra Performance Liquid Chromatography-Quadrupole / Electrostatic Field Orbitrap High Resolution Mass Spectrometry[J]. Analytical Chemistry, 2022, 50 (02): 271 - 289.
- [14] 覃翔,廖强. 静电场轨道阱高分辨质谱技术在中药分析中的应用进展[J]. 中国药师, 2022, 25 (07): 1240 - 1245.
- Fu X, Liao Q. Application Progress of Electrostatic Field Orbital Trap High Resolution Mass Spectrometry in the Analysis of Traditional Chinese Medicine[J]. Chinese Pharmacists, 2022, 25 (07): 1240 - 1245.
- [15] 2002/657/EC. Commission Decision Implementing Council Directive 96/23/EC Concerning the Performance of Analytical Methods and the Interpretation of Results.

(编辑:侯向辉)