

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2024.04.07

超高效液相色谱 - 串联质谱法检测畜禽肉中 199 种药物及代谢物残留

王亦琳, 叶妮, 尹晖, 陈超超, 张骊, 孙红洋, 王鹤佳, 孙雷*

(中国兽医药品监察所(农业农村部兽药评审中心), 北京 100081)

[收稿日期] 2023-09-26 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280(2024)04-0050-12 [中图分类号] S859.84

[摘要] 建立了一种可检测猪肉、鸡肉、牛肉和羊肉四种畜禽肉中 199 种药物及代谢物残留的超高效液相色谱 - 串联质谱法。样品经 McIlvaine - Na₂EDTA 缓冲液和 2% 甲酸乙腈溶液提取后, 高速离心去除蛋白质等杂质, 用 captiva EMR - Lipid 小柱净化。以 0.1% 甲酸乙腈溶液和 0.1% 甲酸溶液为流动相洗脱, 在 C₁₈ 色谱柱上分离。ESI 离子源正负离子模式同时扫描, 并采用多反应监测模式(MRM)检测, 基质匹配标准溶液外标法定量。结果表明: 各药物及代谢物在空白猪肉、鸡肉、牛肉和羊肉基质匹配系列浓度范围内均呈现良好的线性关系, 相关系数(*r*)均大于 0.990; 在 4 种基质中的定量限范围在 0.5 ~ 20 μg/kg 之间; 在定量限 ~ 200 μg/kg 添加浓度上的回收率范围为 60% ~ 120%, 批内与批间相对标准偏差均小于 20%。该方法具有简便快捷、选择性好、定性准确, 重复性好等特点, 可进行多种类药物及代谢物残留的同步处理和同时检测。对提高实际样品检测工作效率, 更好的确保动物性食品安全, 保护人类健康具有重要意义。

[关键词] 超高效液相色谱 - 串联质谱; 畜禽肉; 兽药残留

The Research of 199 Drugs and Metabolites Residues in Livestock And Poultry Muscle by UPLC - MS/MS

WANG Yi - lin, YE Ni, YIN Hui, CHEN Chao - chao, ZHANG Li, SUN Hong - yang,

WANG He - jia, SUN Lei*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding authors: SUN Lei, E - mail: 57469032@qq.com

Abstract: A UPLC - MS/MS method was established for the determination of 119 drugs and metabolites residues in livestock and poultry muscle. The samples were extracted with McIlvaine - Na₂EDTA buffer and acetonitrile (2% formic acid), and the protein was deposited by high - speed centrifugation. Then the sample solutions were purified with EMR - Lipid extraction column. The mobile phase were water (0.1% formic acid) and acetonitrile

作者简介: 王亦琳, 高级兽医师, 从事兽药残留和食品安全方面的研究工作。

通讯作者: 孙雷。E - mail: 57469032@qq.com

(0.1% formic acid), and the samples were separated by C_{18} chromatography column. Ionization was performed using both positive and negative ion electrospray ionization (ESI^+/ESI^-) at the same time, applying the detection mode of multiple reaction monitoring (MRM). The method was quantified by matrix matched standard curves. Good linearities of the calibration curves were obtained with the range of matrix matched standard curves in blank pig, chicken, cattle and sheep muscle, the correlation coefficients (r) > 0.990. The limits of detection of the method were 0.5 ~ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The recoveries were 60% ~ 120% at the concentrations of LOQ ~ 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The intra- and inter-batch variation coefficients were both less than 20%. With good selectivity, accuracy and repeatability, the method can be used for simultaneous treatment and simultaneous detection of various drug residues. It will be of great significance to improve the efficiency of actual sample detection, better ensure the safety of animal food and protect human health.

Key words: UPLC-MS/MS; livestock and poultry muscle; veterinary drug residues

兽药作为发展现代畜牧业的重要物质基础,在降低畜禽的发病率与死亡率、改善动物源食品品质等方面起到了重要的作用。我国兽医临床目前使用的或者曾经使用过的兽药种类主要包括喹诺酮类、磺胺类及其增效剂等化学合成抗菌药物, β -内酰胺类、大环内酯类、林可胺类、四环素类、酰胺醇类等抗生素类药物,硝基咪唑类、阿维菌素类、有机磷类、抗球虫类等抗体内外寄生虫药物,金刚烷胺、金刚乙胺等抗病毒类药物,还有解热镇痛类、糖皮质激素类、镇静剂类、性激素等其他功能类药物^[1-2]。根据我国畜禽养殖现状,一些养殖场(户)的相关人员缺乏科学用药知识,或受经济利益的驱使,非法使用禁用药物、停用药物,不遵守休药期规定、乱用滥用药物,进而造成动物性食品中兽药残留超标的情况仍有发生。兽药残留问题已成为影响我国动物性食品质量安全的重要因素之一。兽药残留除了直接危害人体健康外,还有其他毒副作用,如硝基咪唑类、硝基咪唑类等多种药物已证明有“三致”作用^[3];磺胺二甲嘧啶等一些磺胺类药物可诱发啮齿动物甲状腺增生,并有致肿瘤倾向^[4]。一些抗菌药物如磺胺类、青霉素类、四环素类及某些氨基糖苷类药物能使部分人群发生过敏反应^[5-7],轻者表现为麻疹、发热、关节肿痛及蜂窝织炎等,严重时可出现过敏性休克,甚至危及生命。人们长期食用含低剂量激素的动物性食品,激素会蓄积在人体内,干扰机体的激素分泌机能,影响人

体正常激素水平和功能^[8]。抗菌药物残留于动物性食品中,使人长期与药物接触,一方面可使引起人兽共患病的病原菌大量增加,另一方面动物病原菌的耐药性可传递给人类病原菌,当人体发生疾病时,会给临床治疗带来很大的困难^[9]。另外,因兽药残留超标而造成出口贸易受阻,不仅给我国动物性食品生产企业造成了巨大经济损失,而且严重影响了我国食品的国际声誉。

动物性食品中的兽药残留具有待测物浓度低、浓度范围波动大、样品基质复杂、干扰物质多等特点,进而决定了兽药残留检测方法需具有灵敏度高、特异性强和线性范围宽等特点。兽药残留检测属于复杂基质中痕量组分的分析技术,现有的兽药残留检测分析方法,药物种类偏少,一般是单一品种的药物,或者单一种类的药物。总体而言,已发布的兽药残留检测方法标准能够检测的药物种类不多,药物数量偏少,针对多种类超过 100 种以上的兽药残留同时检测分析的方法更少。因此,在实际抽检任务的实施过程中,对于同一批样品如果要检测不同种类的药物,仍要采用不同种类药物的方法标准,分门别类的逐一进行检测,耗费大量的人力、物力、财力和时间,造成工作的重复、低效。本文针对实际抽检任务中的这一现象,参考国内外兽药残留检测^[10-14]的多种类药物检测方法标准,以主流消费的猪肉、鸡肉、牛肉和羊肉四种畜禽肉为研究对象,以我国兽医临床上目前使用的或者曾经

使用的、有可能使用的兽药为监测药物,制定了多种类兽药残留同步前处理、同步上样检测的液相色谱-串联质谱方法。该方法可为市场主流消费的畜禽肉中多种类兽药残留监控监测提供简便、灵敏、精确的分析手段,对提高实际样品检测工作效率,更好的确保动物性食品安全,保护人类健康具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 仪器 日本岛津公司 Shimadzu 30A 超高效液相色谱仪-美国 AB SCIEX 公司 QTrap 6500 质谱仪(配电喷雾离子源);AE260 电子天平, Mettler Toledo 公司; SIR4 涡旋混合器, IKA 公司, Biofuge Strators 高速冷冻离心机, Heraeus 公司;固相萃取装置, Waters 公司。

1.2 药品和试剂 199 种药物及代谢物标准品,纯度均 $\geq 99.0\%$,购自于天津阿尔塔科技有限公司,化合物具体信息见表 1。甲醇、乙腈、甲酸均为色谱纯, Fisher 公司;乙二胺四乙酸二钠、磷酸氢二钠、柠檬酸和氢氧化钠为分析纯,国药集团化学试剂有限公司; Captiva EMR-Lipid 固相萃取柱:300 mg/3 mL, 美国 Agilent 公司;100/ μ k 陶瓷均质子, 美国 Agilent 公司;所用水为超纯水。

1.3 空白样品来源 从北京市区超市采购了几种不同品牌的猪肉、鸡肉、牛肉和羊肉样品,用本文所述检测方法进行筛查后,选择无药物残留,且基质背景较为干净的样品作为空白基质样品。

1.4 标准溶液配制

1.4.1 标准储备液 精密称取喹诺酮类、磺胺类、 β -内酰胺类、大环内酯类、四环素类、酰胺醇类、硝基咪唑类、抗病毒类、苯并咪唑类、阿维菌素类、有机磷类、抗球虫类、性激素类、糖皮质激素类、解热镇痛类、镇静剂类各种标准品约 10 mg,分类置于不同的容量瓶中,用甲醇溶解(喹诺酮类先用碱性溶液溶解后用甲醇稀释)并定容至 10 mL 容量瓶中,配制成浓度为 1 mg/mL 的标准储备液。 $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下保存,有效期 12 个月(β -内酰胺类和四环素类有效期 1 个月)。

1.4.2 混合标准工作液 精密量取 1 mg/mL 的混

合标准储备液 100 μ L,于 10 mL 容量瓶中,用甲醇稀释至刻度,配制成浓度为 10 μ g/mL 的标准工作液。 $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下保存,有效期 6 个月(β -内酰胺类和四环素类有效期 1 个月)。

1.5 样品前处理

1.5.1 样品的提取 称取试料 5 (± 0.05) g,于 50 mL 离心管内,加 McIlvaine-Na₂EDTA 缓冲液 2.0 mL、2% 甲酸乙腈溶液 8.0 mL,再加入陶瓷均质子,涡旋混匀 1 min,10000 r/min 离心 10 min,上清液备用。

1.5.2 样品的净化 取 2.4 mL 备用液直接过 Captiva EMR-Lipid 小柱,自然流下,流出液全部接于 10 mL 玻璃试管中,之后再加入 80% 乙腈溶液 0.6 mL,洗脱于同一玻璃试管中,抽干,涡旋后取 0.5 mL,加入 0.5 mL 超纯水,混匀后,过 0.22 μ m 微孔滤膜,供超高效液相色谱-串联质谱仪测定。

1.6 仪器条件

1.6.1 色谱条件 色谱柱为 ZORBAX Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱(100 mm \times 2.1 mm,粒径 1.8 μ m),流动相 A 相为 0.1% 甲酸溶液, B 相为 0.1% 甲酸乙腈溶液,梯度洗脱:0~1.0 min 保持 5% B;1.0~8.0 min,5% B 线性变化到 30% B;8.0~17.0 min 30% B 线性变化到 95% B;17.0~21.0 min 保持 95% B;21.0~21.1 min 95% B 线性变化到 5% B;21.1~24.0 min 保持 5% B。流速:0.5 mL/min;柱温:40 $^{\circ}\text{C}$;进样量:5 μ L。

1.6.2 质谱条件 电喷雾离子源(ESI),除氯霉素、甲砒霉素、氟苯尼考、地克珠利、托曲珠利砒、莫奈泰尔砒和双氯酚酸等 7 个药物为 ESI- 外,其余药物均为 ESI+;电喷雾电压为 5500 V(ESI+)、-4500 V(ESI-);离子源温度为 550 $^{\circ}\text{C}$;辅助气 1 为 50 psi;辅助气 2 为 60 psi;气帘气为 30 psi;离子源温度为 550 $^{\circ}\text{C}$;辅助气 1 为 50 psi;辅助气 2 为 60 psi;气帘气为 30 psi;碰撞气为 Medium;检测方式为分时段多反应监测模式(sMRM)。199 种药物定性、定量离子对及对应的去簇电压、碰撞能量见表 1。

1.7 基质匹配标准曲线的制备 精密量取混合标准工作液适量,用空白样品经 1.5 项样品前处理后

的流出液经超纯水 1:1 稀释后的溶液,配制成浓度为 0.5、1、2、5、10、20、50、100 ng/mL 的系列基质匹配标准溶液(根据不同药物的最大残留限量或判定限选取合适的系列浓度),供液相色谱-串联质谱仪测定。以待测药物特征离子质量色谱峰面积为纵坐标,相应的基质匹配标准溶液浓度为横坐标,绘制标准工作曲线,并计算回归方程及相关系数。

1.8 方法灵敏度确定 根据药物批准使用情况以及现行有效的最大残留限量规定,添加适量浓度的混合标准工作液于 5 g 空白猪肉、鸡肉、牛肉和羊肉样品中,经前处理后测定,观察药物特征离子质量

色谱峰信噪比(S/N)和对应药物浓度,以 $S/N \geq 10$ 作为方法的定量限(LOQ)。

1.9 方法准确度及精密度的测定 采用标准添加法,将适宜浓度的混合标准工作液添加于空白猪肉、鸡肉、牛肉和羊肉样品中,分别制得定量限、100 ng/g 和 200 ng/g 三个添加浓度的样品,进行回收率试验。每种浓度 5 个样品平行试验,重复 3 次,按照 1.5 样品前处理方法处理之后上机测定,基质匹配标准溶液外标法定量,计算回收率、批内、批间变异系数。

表 1 199 种药物及代谢物的名称、保留时间、质谱参数和定量限(LOQ)

Tab 1 Compound names, retention time, mass parameters and LOQ for 199 drugs and metabolites

序号	名称	保留时间 /min	母离子	子离子	去簇 电压/V	碰撞 能量/eV	LOQ /($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)
1	氟甲喹(Flumequin)	9.41	262.1	244.1, 202.2	77	23, 42	5
2	噁唑酸(Oxolinic acid)	7.3	262	244.1, 16.1	70	26, 40	5
3	萘啶酸(Nalidixic acid)	8.98	233	215, 187	68	18, 34	5
4	恩诺沙星(Enrofloxacin)	5.17	360.1	316.1, 245.1	80	28, 36	5
5	环丙沙星(Ciprofloxacin)	4.65	332.1	288.1, 245.1	80	25, 33	5
6	洛美沙星(Lomefloxacin)	4.9	352	265, 308.1	80	33, 28	0.5
7	氧氟沙星(Ofloxacin)	4.5	362.2	318.1, 261.1	80	26, 38	0.5
8	诺氟沙星(Norfloxacin)	4.46	320.1	276.1, 233.1	80	26, 35	1
9	沙拉沙星(Sarafloxacin)	5.66	386	342.3, 299	80	25, 38	5
10	二氟沙星(Difloxacin)	5.76	400.1	356.1, 299.1	80	28, 41	5
11	达氟沙星(Danofloxacin)	5.01	358.1	340.1, 314.1	77	30, 24	5
12	西诺沙星(Cinoxacin)	6.54	263.1	217.1, 245	60	30, 22	5
13	氟罗沙星(Fleroxacin)	4.4	370	326.1, 269.2	80	27, 35	5
14	加替沙星(Gatifloxacin)	5.52	376.2	261, 289	41	41, 29	5
15	吉米沙星(Gemifloxacin)	6.38	390.1	313.1, 372.1	80	38, 26	5
16	马波沙星(Marbofloxacin)	4.18	363.1	320, 345.1	111	21, 28	5
17	莫西沙星(Moxifloxacin)	6.4	402.2	384.2, 358.2	80	30, 27	5
18	奥比沙星(Orbifloxacin)	5.28	396	352, 295.2	80	24, 32	5
19	司帕沙星(Sparfloxacin)	5.87	393	349.2, 292	80	30, 38	5
20	妥舒沙星(Tosufloxacin)	6.4	405.1	387.1, 344.1	80	30, 31	5
21	培氟沙星(Pefloxacin)	4.58	334.1	316.1, 290.1	80	27, 25	5
22	磺胺二甲嘧啶(Sulfamethazine)	4.57	279.1	186.1, 156	60	23, 27	5
23	磺胺甲基嘧啶(Sulfamerazine)	3.69	265.2	156.1, 172.1	82	25, 25	5
24	磺胺吡啶(Sulfapyridine)	3.4	250.1	156.1, 108	40	23, 32	5

续表

序号	名称	保留时间 /min	母离子	子离子	去簇 电压/V	碰撞 能量/eV	LOQ /($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)
25	磺胺甲氧吡嗪(Sulfamethoxy pyridazine)	4.84	281	156, 126.1	75	25, 27	5
26	磺胺甲噁唑(Sulfamethoxazole)	6.16	254.1	156, 108	65	22, 36	5
27	磺胺邻二甲氧嘧啶(Sulfadoxine)	6.26	311.1	156, 108.2	70	30, 37	5
28	磺胺噻唑(Sulfathiazole)	3.25	256	156, 108	40	22, 32	5
29	磺胺甲噻二唑(Sulfamethizole)	4.69	271	156.1, 108	65	21, 36	5
30	磺胺异噁唑(Sulfisoxazole)	6.74	268.1	156, 113.3	82	22, 25	5
31	苯甲酰磺胺(Sulfabenzamide)	7.36	277.1	156, 108	60	19, 32	5
32	磺胺苯吡唑(Sulfaphenazole)	8.05	315	156, 108	90	27, 40	5
33	磺胺嘧啶(Sulfadiazine)	2.65	251.1	156, 92	40	22, 38	5
34	磺胺喹噁啉(Sulfaquinoxaline)	7.99	301.1	156, 108	80	24, 36	5
35	磺胺氯吡嗪(Sulfachloropyridazine)	5.65	285.1	156, 108.1	65	22, 37	5
36	磺胺对甲氧嘧啶(Sulfameter)	4.69	281.1	156, 108.1	70	25, 35	5
37	磺胺二甲异嘧啶(Sulfisomidine)	4.56	279.1	124, 186.1	60	30, 23	5
38	磺胺间甲氧嘧啶(Sulfamonomethoxine)	5.48	281.1	156, 126.1	75	25, 30	5
39	磺胺间二甲氧嘧啶(Sulfadimethoxine)	7.88	311.1	156.1, 218	70	28, 28	5
40	磺胺硝苯(Sulfanitran)	9.74	336	155.9, 293.9	90	16, 23	5
41	磺胺吡唑(Sulfapyrazole)	8.71	329.1	172.1, 145.1	80	35, 54	5
42	甲氧苄啶(Trimethoprim)	4.02	291.1	230.1, 123.1	95	33, 34	5
43	二甲氧苄啶(Diaveridine)	3.54	261	245, 123	90	35, 31	5
44	阿莫西林(Amoxicillin)	1.53	366.2	349.1, 114.1	46	13, 30	10
45	氨苄西林(Ampicillin)	3.94	350.3	192.1, 106.1	55	23, 26	10
46	青霉素 V(Penicillin V)	9.73	351.2	160.1, 192	55	16, 16	5
47	氯唑西林(Cloxacillin)	10.68	436.2	160.1, 277.1	60	18, 18	5
48	氮卓咪青霉素(Mecillinam)	4.94	326.2	167.1, 139.1	80	30, 40	5
49	匹氨西林(Pivampicillin)	9.63	464.2	274.1, 218.1	80	15, 23	5
50	青霉素 G(Penicillin G)	8.98	335.2	160.1, 176.2	60	18, 18	5
51	苯唑西林(Oxacillin)	10.2	402.2	160.1, 243.1	60	18, 18	5
52	双氯青霉素(Dicloxacillin)	11.34	470.1	160.1, 311.1	60	21, 21	5
53	苯咪青霉素(Azlocillin)	7.88	462.1	218.1, 246.2	80	28, 16	5
54	美替西林(Methicillin)	8.41	381.3	165.1, 150	80	26, 61	5
55	非奈西林(Phenethicillin)	10.2	365.2	160.1, 114	80	16, 46	5
56	哌拉西林(Piperacillin)	8.82	518.1	143.1, 160.1	80	25, 14	5
57	萘夫西林(Nafcillin)	10.96	415.2	199.1, 256.1	64	20, 51	5
58	舒他西林(Sultamicillin)	8.07	595.2	405.1, 216	60	25, 35	5
59	头孢氨苄(Cephalexin)	4.03	347.9	157.9, 174	55	13, 21	10
60	头孢克洛(Cefaclor)	3.4	367.9	174, 105.9	55	19, 27	10
61	头孢匹林(Cefapirin)	3.04	424.1	292, 152	45	21, 29	10
62	头孢他美酯(Cefetamet pivoxyl)	10.57	511.9	240.9, 125.9	50	25, 59	10
63	头孢羟氨苄(Cefadroxil)	2.14	364	208, 114	40	13, 25	10

续表

序号	名称	保留时间 /min	母离子	子离子	去簇 电压/V	碰撞 能量/eV	LOQ /($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)
64	头孢地嗪(Cefodizime)	6.4	585	396.1, 324	80	20, 25	10
65	头孢硫脒(Cefathiamidine)	5.88	473.2	201.1, 159.1	80	30, 38	10
66	头孢地尼(Cefdinir)	3.71	396.1	227.1, 126	80	17, 31	10
67	红霉素(Erythromycin)	8.82	734.4	576.2, 158.1	116	27, 33	5
68	替米考星(Tilmicosin)	7.81	869.5	696.5, 174.2	100	52, 52	5
69	泰乐菌素(Tylosin)	9.37	916.6	174, 772.5	150	47, 43	5
70	螺旋霉素(Spiramycin)	6.53	843.3	174.2, 142.2	60	50, 48	5
71	吉他霉素(Kitasamycin)	9.72	772.4	174.2, 558.4	80	39, 34	5
72	泰万菌素(Tylvalosin)	11.1	1042.4	109.1, 814.3	141	85, 47	10
73	3-O-乙酰泰乐菌素(Tylosin 3-Acetate)	9.89	958.5	174.1, 772.3	100	47, 44	5
74	加米霉素(Gamithromycin)	7.16	777.7	619.3, 158.1	50	35, 45	5
75	泰地罗新(Tildipirosin)	8.82	734.5	576.5, 158.1	60	26, 36	5
76	林可霉素(Lincomycin)	3.45	407.3	126.1, 359.2	30	32, 27	5
77	克林霉素(Clindamycin)	6.84	425.3	126.1, 377.1	50	32, 27	5
78	四环素(Tetracycline)	4.77	445.1	410.2, 427.1	80	24, 19	5
79	土霉素(Oxytetracycline)	4.41	461.2	426.2, 443.2	80	25, 17	5
80	金霉素(Chlortetracycline)	6.32	479.1	444, 462	80	28, 24	5
81	多西环素(Doxycycline)	6.83	445	428.1, 154.1	80	24, 35	5
82	氯霉素(Chloramphenicol)	7.14	321	152.1, 256.9	-75	-24, -17	5
83	甲砜霉素(Thiamphenicol)	4.38	353.9	289.9, 184.9	-75	-18, -28	5
84	氟苯尼考(Florfenicol)	6.38	356	119, 185	-80	-23, -16	5
85	氟苯尼考胺(Florfenicol amine)	6.08	248.2	230.1, 130.1	50	16, 30	20
86	甲硝唑(Metronidazole)	1.9	172.2	127.9, 82	50	20, 37	1
87	地美硝唑(Dimetridazole)	2.29	142.2	96, 81	65	21, 36	1
88	洛硝唑(Ronidazole)	2.47	201.2	140, 55	50	15, 27	1
89	异丙硝唑(Ipronidazole)	6.08	170.3	124, 109	50	25, 33	1
90	羟基异丙硝唑(Hydroxy ipronidazole)	4.62	186.1	121, 122	120	37, 28	1
91	金刚烷胺(Amantadine)	3.95	152.1	135, 93	70	25, 38	0.5
92	金刚乙胺(Rimantadine)	6.49	180.2	163.1, 81	60	20, 20	0.5
93	美金刚(Memantine)	6.76	180.2	163.1, 107.1	55	20, 20	0.5
94	咪喹莫特(Imiquimod)	6.34	240.9	185.1, 168.1	120	46, 48	0.5
95	奥司他韦(Oseltamivir)	7.1	313.2	225.2, 166	60	17, 15	0.5
96	盐霉素(Salinomycin)	15.69	773.5	431.2, 265.2	135	70, 70	5
97	甲基盐霉素(Narasin)	16.18	787.4	431.4, 531.4	80	70, 60	1
98	莫能菌素(Monensin)	18.01	693.4	461.3, 479.3	80	70, 70	1
99	马杜米星铵(Maduramycin ammonium)	19.14	939.5	877.4, 895.5	80	45, 65	5
100	常山酮(Halofuginone)	6.78	414	100, 120.1	90	46, 28	5
101	氯羟吡啶(Clopidol)	2.85	192.2	100.9, 86.9	80	35, 42	5
102	氨丙啉(Amprolium)	0.46	243.2	150.1, 94.1	50	15, 15	5

续表

序号	名称	保留时间 /min	母离子	子离子	去簇 电压/V	碰撞 能量/eV	LOQ /($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)
103	氯苯胍 (Robenidine)	10.51	334	137.8, 154.8	110	30, 30	5
104	癸氧喹酯 (Decoquinatate)	14.58	418.3	204.1, 372.2	100	54, 30	5
105	地克珠利 (Diclazuril)	12.59	405	334, 355	-40	-24, -33	5
106	托曲珠利砜 (Punazaril)	9.72	456	456	-10	-10	5
107	芬苯达唑 (Fenbendazole)	10.19	300.2	268, 158.9	100	30, 46	5
108	芬苯达唑砜 (Fenbendazole sulfone)	8.62	332.1	300.1, 159.1	80	30, 50	5
109	氟苯达唑 (Flubendazole)	9.27	314.1	282, 123	90	32, 48	1
110	2-氨基氟苯达唑 (2-Aminoflubendazole)	6.32	256.1	123, 95	80	35, 44	5
111	甲苯咪唑 (Mebendazole)	8.72	296.3	264.1, 77.1	100	32, 76	5
112	5-羟基甲苯咪唑 (5-Hydroxylmebendazole)	5.99	298.0	266, 160	96	33, 47	5
113	氨基甲苯咪唑 (Mebendazole - amine)	5.89	238.1	77, 105	80	38, 33	5
114	阿苯达唑 (Albendazole)	8.62	266.3	234, 190.9	90	28, 44	5
115	阿苯达唑砜 (Albendazole Sulfone)	6.68	298.0	266, 159	86	29, 49	5
116	阿苯达唑亚砜 (Albendazole sulfoxide)	5.24	282.1	240, 208	70	19, 34	5
117	奥芬达唑 (Oxfendazole)	6.87	316.2	159, 191.1	70	43, 27	5
118	噻苯哒唑 (Thiabendazole)	3.49	202.2	175, 130.9	60	37, 48	5
119	坎苯达唑 (Cambendazole)	6.48	303.1	217, 261	100	37, 25	5
120	丙氧苯咪唑 (Oxibendazole)	6.71	250.1	218.1, 176	100	25, 35	5
121	阿维菌素 (Abamectin)	16.01	895.5	751.2, 449.2	100	60, 62	5
122	依维菌素 (Ivermectin)	17.39	897.5	753.2, 329.2	50	55, 70	2
123	乙酰氨基阿维菌素 (Eprinomectin)	15.21	936.5	490.2, 368.2	120	71, 75	5
124	多拉菌素 (Doramectin)	16.63	921.5	777.2, 448.9	120	60, 65	2
125	敌百虫 (Trichlorfon)	5.09	256.9	109, 221	50	22, 15	5
126	敌敌畏 (Dichlorvos)	8.61	221	109, 127	70	23, 25	5
127	二嗪农 (Diazinon)	13.68	305	169, 153	80	27, 28	5
128	倍硫磷 (Fenthion)	13.5	279.1	247, 169	78	18, 23	5
129	倍硫磷亚砜 (Fenthion sulfoxide)	9.75	295.1	280, 127	37	23, 40	5
130	倍硫磷砜 (Fenthion sulfone)	10.99	311	124.8, 278.9	100	25, 23	5
131	辛硫磷 (Phoxim)	14.01	299.1	129, 77	67	16, 46	5
132	胺丙畏 (Propetamphos)	12.84	282	156, 138	71	17, 21	5
133	马拉硫磷 (Malathion)	12.65	331	127, 99	64	17, 31	5
134	氟胺氰菊酯 (Fluvalinate)	16.58	503	181, 208	92	40, 17	2
135	氟氯苯菊酯 (Flumethrin)	10.57	512.2	241.1, 168	86	31, 59	2
136	左旋咪唑 (Levamisoleamisole)	2.92	205.1	178, 123	85	29, 39	1
137	氮胺菲啉 (Isometamidium)	6.64	460	313, 69	30	35, 25	5
138	地昔尼尔 (Dicyclanil)	1.32	191.2	150.1, 109.1	50	26, 33	5
139	咪多卡 (Imidocarb)	3.04	349.2	187.9, 162	40	30, 30	5
140	氟佐隆 (Fluazuron)	14.8	506.2	158.2, 141.2	80	27, 61	5
141	莫西克丁 (Moxidectin)	16.89	640	528.2, 498.2	45	11, 16	2

续表

序号	名称	保留时间 (min)	母离子	子离子	去簇 电压(V)	碰撞 能量(eV)	LOQ /($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)
142	莫奈太尔砞(Monepantel Sulfone)	13.4	504	186, 166	-60	-25, -64	5
143	对乙酰氨基酚(Acetaminophen)	6.9	152.1	110, 93	76	23, 31	20
144	双氯芬酸(Diclofenac)	12.3	295.9	252, 214	-50	-16, -30	5
145	非那西丁(Phenacetin)	6.91	180.1	138, 110	71	21, 27	5
146	安替比林(Antipyrine)	4.99	189	56, 77	60	27, 37	5
147	萘普生(Naproxen)	10.89	231.1	185, 170	60	20, 25	5
148	酮洛芬(Ketoprofen)	10.85	255.2	209.1, 76.9	66	20, 60	5
149	卡洛芬(Carprofen)	11.93	274.2	228.1, 193.2	88	19, 38	5
150	氯丙嗪(Chlorpromazine)	9.89	319	58, 86.1	66	67, 23	0.5
151	异丙嗪(Promethazine)	8.81	285.2	86.1, 198.1	50	25, 31	0.5
152	安眠酮(Methaqualone)	10.01	251.1	132, 91	80	36, 58	0.5
153	地西洋(Diazepam)	11.04	285.1	193, 154	80	40, 36	0.5
154	氮哌醇(Azaperol)	4.22	330.2	121.1, 149.1	100	31, 33	0.5
155	氮哌酮(Azaperone)	4.95	328.2	165, 147	90	28, 28	0.5
156	赛拉嗪(Xylazine)	5.1	221.1	164, 121	80	30, 35	0.5
157	氟哌啶醇(Haloperidol)	8.81	376.1	165.1, 123	80	30, 46	0.5
158	泼尼松(Prednisone)	8.56	359.2	147.2, 341.2	80	35, 15	5
159	可的松(Cortisone)	8.77	361.2	163.2, 121.1	80	34, 47	5
160	氢化可的松(Hydrocortisone)	8.67	363.2	121.1, 105	80	31, 68	5
161	泼尼松龙(Prednisolone)	8.56	361.2	343.2, 147.2	80	14, 34	5
162	甲基泼尼松龙(Methylprednisolone)	9.51	375.2	339.2, 161.2	66	14, 28	5
163	氟米松(Flumethasone)	9.72	411.3	253.2, 121	80	22, 50	5
164	地塞米松(Dexamethasone)	9.71	393.2	373.4, 355.2	80	15, 15	0.5
165	氟氢可的松(Fludrocortisone)	10.54	423.2	239.2, 343.2	80	34, 31	5
166	倍氯米松(Beclomethasone)	9.94	409.2	391.2, 279.3	80	15, 29	5
167	曲安奈德(Triamcinolone)	10.11	435.2	415.2, 397.2	80	15, 15	5
168	氟轻松(Fluocinolone acetone)	10.3	453.2	413.2, 121.1	80	17, 46	5
169	氟米龙(Fluorometholone)	10.5	377.2	279.2, 321.2	80	23, 17	5
170	布地奈德(Budesonide)	11.29	431.2	413.2, 147.1	80	15, 42	5
171	氯倍他索丙酸酯(Clobetasol 7 - propionate)	12.95	467.2	373.2, 355.2	80	13, 18	5
172	群勃龙(Trenbolone)	10.04	271.1	199.1, 115	80	30, 87	1
173	诺龙(Nortestosterone)	10.48	275.2	109.1, 239.2	80	31, 23	2
174	睾酮(Testosterone)	10.95	289.2	97.2, 109.1	60	27, 32	1
175	甲基睾酮(Methyltestosterone)	11.39	303.2	109, 97	106	30, 28	1
176	17 α -甲基异睾酮 (17 α -Methyl - - testosterone)	11.96	303.2	201.1, 97.1	80	25, 30	2
177	氟甲睾酮(Fluoxymesterone)	9.86	337.1	241, 223.2	101	33, 37	5
178	去氢睾酮(Boldenone)	10.32	287.1	121, 135	85	25, 19	1
179	美睾酮(Mesterolone)	12.26	305.2	229.2, 269.2	80	26, 22	5
180	美雄酮(Methandienone)	10.72	301.3	121.3, 283.3	50	35, 17	0.5

续表

序号	名称	保留时间 /min	母离子	子离子	去簇 电压/V	碰撞 能量/eV	LOQ /($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)
181	表雄酮(Epiandrosterone)	11.89	291.1	255.2, 91	80	21, 68	5
182	脱氢表雄酮(Dehydroepiandrosterone)	10.73	301.3	121.3, 283.3	50	35, 17	0.5
183	司坦唑醇(Stanozolol)	10.37	329.5	121.1, 81	100	48, 79	1
184	达那唑(Danazol)	13.08	338.3	310.2, 91.1	120	28, 76	0.5
185	雄烯二酮(Androstenedione)	11.44	287.1	97.1, 109	110	29, 33	1
186	去甲雄烯二酮(Norandrostenedione)	10.93	273.1	109.1, 197.1	84	32, 24	1
187	雌二醇(Estradiol)	10.71	255.1	159.1, 133.2	30	24, 22	5
188	雌酮(Estrone)	10.04	271.1	91, 77	80	66, 84	5
189	烯丙孕素(Altrenogest)	11.87	311	227, 269	60	32, 21	0.5
190	炔诺酮(Norethindrone)	11.06	299.2	109.1, 231.2	140	34, 27	1
191	去氧皮质酮(Desoxycorticosterone)	11.6	331.2	97.1, 109.1	80	29, 29	1
192	17 α -羟孕酮(17 α -Hydroxyprogesterone)	11.2	331.2	97, 109	80	29, 29	1
193	D-(-)-炔诺孕酮(D-(-)-norgestrel)	11.92	313	245.2, 109	80	25, 39	1
194	甲羟孕酮(Medroxyprogesterone)	12.29	345.1	123.1, 97.1	101	35, 39	1
195	甲地孕酮(Megestrol)	13.01	385.3	267.1, 325.2	100	30, 30	1
196	孕酮(Progesterone)	13.01	315.3	97.1, 109.1	80	32, 36	1
197	醋酸氯地孕酮(Chlormadinone Acetate)	13.18	405.2	309.2, 345.2	100	21, 17	1
198	醛固酮(Aldosterone)	11.44	287.2	109, 97	110	30, 27	1
199	卡拉洛尔(Carazolol)	6.76	299.2	116.2, 222.1	100	26, 25	0.5

1.10 基质效应的考察 取空白猪肉、鸡肉、牛肉和羊肉样品,按 1.5 项进行样品前处理,用过柱得到的流出液经超纯水 1:1 稀释后的溶液配制成各药物浓度为 LOQ, 20 ng/mL 和 40 ng/mL 的标准溶液,作为基质匹配标准溶液,每个浓度 6 份。用初始流动相配制成各药物浓度分别与上述浓度相对应的标准工作液,作为基质效应考察的参照溶液。对上述样品进样分析,记录各药物的峰面积并计算基质效应。

基质效应计算公式:基质效应% = 基质匹配标准溶液的峰面积/纯溶剂标准溶液的峰面积 \times 100%。

2 结果与分析

2.1 液质分析色谱图 空白猪肉添加标准溶液后的提取离子流色谱图(XIC)见图 1。

2.2 基质匹配标准曲线 以 199 种药物及代谢物各自的特征离子质量色谱峰面积与其对应的基质

匹配标准溶液浓度作图,得到相应的基质匹配标准曲线。各药物在空白猪肉、鸡肉、牛肉和羊肉基质匹配系列浓度范围(LOQ ~ 100 ng/mL)内均呈现良好的线性关系,相关系数(r)均大于 0.990。

2.3 方法灵敏度 按 1.8 项中所述方法进行处理,依据各个药物特征离子质量色谱峰信噪比 $S/N \geq 10$ 为方法的 LOQ。199 种药物及代谢物的 LOQ 见表 1。

2.4 方法准确度及精密度 在空白猪肉、鸡肉、牛肉和羊肉中各添加 3 个不同浓度的混合标准工作液进行回收率试验。试验结果表明,在四种畜禽肉中,各药物在 LOQ ~ 200 ng/g 添加浓度内的回收率为 60% ~ 120%,批内 RSD 小于 15%,批间 RSD 小于 20%。结果表明本方法定量准确,重复性好。

2.5 基质效应考察结果 按照 1.10 项所述方法对基质效应进行评价,结果表明四种基质中各个药物的基质效应均在 80% ~ 120% 之间,基质效应较为微弱。

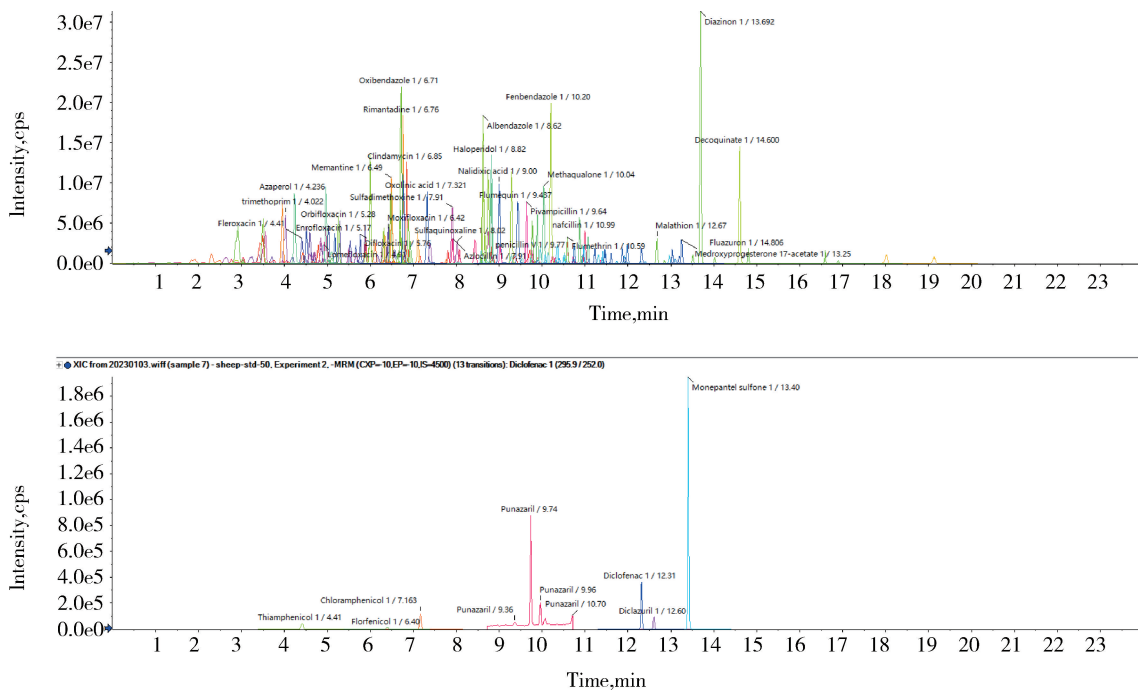


图 1 200 μg/kg 空白猪肉添加样品得到的 199 种药物及代谢物的提取离子流色谱图

Fig 1 Extracted ion chromatogram of 199 drugs and metabolites 200 μg/kg added in blank pig muscle

3 讨论与小结

3.1 液相色谱参考条件的确定 本文采用目前常用的超高效液相色谱 - 串联质谱仪, 使用常见的 C₁₈ 色谱柱和常规的流动相进行梯度洗脱分离, 使本方法具有良好的适用性。流动相中加入 0.1% 的甲酸能够明显提高正离子模式下药物的离子化效率, 同时可以改善药物峰型, 提高药物间的分离度。虽然加入甲酸会导致大多数负离子模式下药物, 如氯霉素等的灵敏度降低, 但下降程度可以接受, 仍能满足残留检测的要求。因此从 199 种药物的整体考虑, 确定了 0.1% 甲酸溶液 - 0.1% 甲酸乙腈溶液的流动相体系。

3.2 串联质谱参考条件的确定 串联质谱条件的优化主要包括合适的源温、气速、电压、一级质谱母离子、二级质谱子离子、去簇电压和碰撞能量等, 针对不同种类的药物, 充分优化后确定合适的离子对, 采用 ESI⁺ 和 ESI⁻ 两种模式离子源同时切换的形式, sMRM 模式进行检测。此外, 质谱在扫描速度一定的情况下, 多种类药物残留检测必然会使药物扫描点数减少, 进而影响准确定量, 因此本方法

检测时液相色谱部分采用了较长的 C₁₈ 色谱柱, 串联质谱部分采用了分段扫描的方式, 以便最大程度地保证药物的有效分离和足够的扫描点数, 确保所检测的 199 种药物及代谢物的准确定量和定量。

3.3 提取条件的确定 现有的药物多残留检测方法文献中^[15-17], 样品前处理使用的提取溶剂主要有甲醇、乙腈或者与 EDTA 等其他提取溶剂的结合。乙腈的溶解度较大, 粘度系数较低, 能有效脱蛋白、脱脂和释放结合态的药物, 乙腈与水互溶, 可以提高样品在提取溶剂中浸润效果, 增大提取效率, 对油脂、色素的溶解度小, 共提物的干扰物质较少。甲醇也具有较好的沉淀蛋白及提取目标化合物的能力, 然而甲醇提取时会带入更多的极性基质干扰物, 增加后续的净化难度。从药物的性质中可以看出磺胺类药物、喹诺酮类药物、林可胺类药物、大环内酯类药物、硝基咪唑类药物、喹噁啉类药物等可以用乙腈提取, 酰胺醇类可以用乙腈提取, 也可以用乙酸乙酯提取, 四环素类可以用乙腈提取, 也可以用水提取。β-内酰胺类可以用乙腈提取, 也可以用水提取。综上可知, 乙腈 - 水可作为大部

分药物的提取溶剂。有文献报道^[18-19]当提取溶剂中加入适量酸时,磺胺及增效剂、性激素、抗病毒类等药物的提取效果会比较理想;由于四环素类药物容易与样品基质或试剂中 Mg^{2+} 等重金属离子形成稳定的配合物,影响其有效提取,而加入 EDTA 可螯合样品中的 Mg^{2+} 等重金属离子,形成稳定的配合物,提高四环素类药物的回收率^[20]。本试验比较了 80% 乙腈溶液及加入酸和 EDTA 的提取效果,发现 5 g 试料样品中加 McIlvaine - Na₂EDTA 缓冲液 2.0 mL、2% 甲酸乙腈溶液 8.0 mL 混合提取,对本方法所包括的不同种类药物的提取均获得满意的结果。

3.4 净化条件的确定 与肝脏、肾脏等可食组织的基质比较,畜禽肉的基质相对不太复杂,但检测项目需涵盖多种类的药物 199 个,这种情况要兼顾不同理化性质的药物,一般可采用 QuEChERs 法或通透型的固相萃取方法。QuEChERs 常用的净化剂一般为 C₁₈ 和 PSA^[19],但 C₁₈ 和 PSA 会对一部分药物产生吸附作用^[13],因此本试验选用通透型的固相萃取净化方法,结果显示,通透型的 EMR 小柱对所检测的目标化合物都有较高的回收率,且去除脂类等杂质的效果较好;但是对于聚醚类药物及部分农药类兽药过柱后填料上仍有部分药物吸附,需要再用 80% 乙腈溶解做进一步的洗脱;考虑到液相色谱 - 串联质谱溶剂效应的影响,对于净化后的试样溶液又用水进行了 1:1 稀释,以满足仪器检测的需要,同时也获得了较好的峰型和定量结果。

3.5 基质效应 基质效应主要是质谱离子源中样品离子化过程中,由内源性或外源性基质物质与目标化合物相互竞争电离,导致目标化合物的质谱信号强度有不同程度的增强或减弱的一种常见现象。本研究按 1.10 项所述方法考察基质效应,结果显示各药物在四种畜禽肉中的基质效应均较为微弱,原因可能为在前处理中已将样品流出液用超纯水进行 1:1 稀释,显著降低了基质浓度。但考虑到实际样品检测中可能会面对更为复杂的样品状态,为了尽可能降低基质效应对质谱灵敏度和重复性产生的影响,在定量方法选择时仍然采用了基质匹配

标准溶液法进行定量,提升检测结果的准确性。

本文建立了可同时快速检测猪肉、鸡肉、牛肉和羊肉四种畜禽肉中 199 种药物及代谢物残留的超高效液相色谱 - 串联质谱分析方法。该方法快速、便捷,具有良好的可操作性和重现性,方法灵敏度、准确度和精密度均能满足药物残留分析方面的要求,极大的提高了兽药残留检测的工作效率,具有良好的应用前景。

参考文献:

- [1] Wang B, Xie K, Lee K. Veterinary Drug Residues in Animal - Derived Foods: Sample Preparation and Analytical Methods[J]. Foods. 2021,10(3):555.
- [2] 岳振峰. 食品中兽药残留检测指南[M]. 北京:中国标准出版社, 2010.
Yue Z F. Guide for the detection of veterinary drug residues in food[M]. Beijing: Standards Press of China, 2010.
- [3] 姚建花, 邵国健, 余娟, 等. 超高效液相色谱 - 三重四极杆/复合线性离子阱质谱法快速测定动物源性食品中 5 种硝基咪唑类药物残留[J]. 中国食品卫生杂志, 2022, 34(06): 1212 - 1217.
Yao J H, Shao G J, Yu J, et al. Fast determination of five nitroimidazole drug residue in animal - derived foods by ultraperformance liquid chromatography - triple quadrupole/linear ion trap mass spectrometry[J]. Chinese Journal of food Hygiene, 2022, 34(06): 1212 - 1217.
- [4] 孙德军. 畜产品中磺胺类药物残留危害及检测技术的研究进展[J]. 饲料工业, 2023, 44(09): 73 - 80.
Sun D J. Research Progress on The Hazards of Sulfonamide Residues in Livestock Products and Detection Techniques[J]. Feed Industry, 2023, 44(09): 73 - 80.
- [5] Zeuko' o E M, Bronhilda L N, Stella S A T, et al. Antibiotic residues in food animals: Public health concern[J]. Acta Ecologica Sinica, 2019, 39(5): 411 - 415.
- [6] Chopra I, Roberts M. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance [J]. Microbiology & Molecular Biology Reviews, 2001, 65(2): 232 - 260.
- [7] Childs - Kean L M, Shaer K M, Gupta S V, et al. Aminoglycoside Allergic Reactions[J]. Pharmacy: Journal of Pharmacy Education and Practice, 2019, 7(3): 124 - 135.
- [8] Jeong S H, Kang D, Lim M W, et al. Risk assessment of growth

- hormones and antimicrobial residues in meat[J]. *Toxicological Research*, 2010, 26(4):301-313.
- [9] 陈春林, 翟少钦, 付利芝. 细菌耐药现状、危害及应对措施[J]. *畜禽业*, 2018, 29(04):47-48.
Chen C L, Zhai S Q, Fu L Z. Current situation, harm and countermeasures of bacterial drug resistance[J]. *Livestock and Poultry Industry*, 2018, 29(04):47-48.
- [10] Wang H, Tian H, Ai L F, *et al.* Screening and quantification of 146 veterinary drug residues in beef and chicken using QuEChERS combined with high performance liquid chromatography - quadrupole orbitrap mass spectrometry [J]. *Food Chemistry*, 2023, 408:135207.
- [11] Guo X, Tian H, Yang F, *et al.* Rapid determination of 103 common veterinary drug residues in milk and dairy products by ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 22(9):879518.
- [12] Hajrulai - Musliu, Z., Uzunov, R., Jovanov, S, *et al.* A new LC - MS/MS method for multiple residues/contaminants in bovine meat[J]. *BMC Chemistry*, 2021, 15(1):62.
- [13] 刘迪, 韩莉, 江丰, 等. 液相色谱 - 串联质谱法高通量定性筛查畜禽肉中 221 种兽药残留[J]. *现代食品科技*, 2023, 39(05):290-303.
Liu D, Han L, Jiang F, *et al.* High - throughput Qualitative Screening of 221 Veterinary Drug Residues in Livestock and Poultry Meat by Liquid Chromatography - tandem Mass Spectrometry [J]. *Modern Food Science and Technology*, 2023, 39(05):290-303.
- [14] 孙雷, 王亦琳, 叶妮, 等. 猪肉中 92 种兽药残留的 UPLC - Qtrap 高通量筛查和定量方法的研究[J]. *中国兽药杂志*, 2017, 51(09):36-42.
Sun L, Wang Y L, Ye N, *et al.* The Study on High - throughput Screening and Quantitative Method for 92 Veterinary Drugs Residues in Pig Muscle by UPLC - Qtrap[J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2017, 51(09):36-42.
- [15] Zhao W, Jiang R, Guo W, *et al.* Screening and analysis of multi-class veterinary drug residues in animal source foods using UPLC - Q - Exactive orbitrap/MS[J]. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 2021, 107:228 - 238.
- [16] 卞华, 秦宇, 虞成华, 等. 复合式提取净化体系结合超高效液相色谱 - 串联质谱法检测畜禽肉中 120 种抗生素药物残留[J]. *色谱*, 2019, 37(02):162-176.
Bian H, Qin Y, Yu C H, *et al.* Simultaneous determination of 120 veterinary antibiotics in meat by combined pretreatment system coupled with ultra - performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry[J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2019, 37(02):162-176.
- [17] Desmarchelier A, Bessaire T, Savoy MC, *et al.* Screening of 154 veterinary drug residues in foods of animal origin using LC - MS/MS: first action [J]. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*, 2021, 104(3):650-681.
- [18] Rejczak T, Tuzimski T. Recent Trends in Sample Preparation and Liquid Chromatography/Mass Spectrometry for Pesticide Residue Analysis in Food and Related Matrixes[J]. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*, 2015, 98(5):1143-1162.
- [19] 秦立得, 赵思俊, 宋翠平. QuEChERS 法在兽药残留检测中的优化与应用[J]. *中国动物检疫*, 2020, 37(12):98-107.
Qin L D, Zhao S J, Song C P. Optimization and Application of QuEChERS in Detection of Veterinary Drug Residues[J]. *China Animal Health Inspection*, 2020, 37(12):98-107.
- [20] 高馥蝶, 赵妍, 邵兵, 等. 超高效液相色谱 - 四极杆 - 飞行时间质谱法快速筛查牛奶中的农药和兽药残留[J]. *色谱*, 2012, 30(06):560-567.
Gao F D, Zhao Y, Shao B, *et al.* Determination of residues of pesticides and veterinary drugs in milk by ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole - time of flight mass spectrometry[J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2012, 30(06):560-567.

(编辑:侯向辉)