

文章编号:2095-0411(2017)05-0085-08

液质联用分析动物性食物中残留的大环内酯的研究进展

杨晨晔,徐世伟,韩 伟,杜 平

(江苏省农业科学院 中心实验室,江苏 南京 210037)

摘要:大环内酯类抗生素是一种应用广泛的兽药,在动物性食物中的残留引发的危害得到了越来越多的关注。综述了国内外基于液质联用技术分析动物性食品中残留的大环内酯的方法,比较了不同的前处理方法和质谱质量分析器的适用范围。固相萃取法所需溶剂少,方便高效,是针对动物性食品前处理的理想技术。液相色谱串联质谱技术,灵敏度高,检出限低,其中定量检测常用三重四级杆质谱仪的多反应监测模式,定性检测常采用飞行时间质谱仪。最后对大环内酯的分析研究进行了展望。

关键词:大环内酯类;动物性食品;液相色谱串联质谱

中图分类号:O 657.63

文献标志码:A

doi:10. 3969/j. issn. 2095-0411. 2017. 05. 013

Analysis of Macrolide Antibiotics Residues in Animal Derived Food by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry: A Review

YANG Chenye, XU Shiwei, HAN Wei, DU Ping

(Central Laboratory, Jiangsu Academy of Agricultural Science, Nanjing 210037, China)

Abstract: Macrolides are a group of antibiotics that have been widely used as veterinary drugs. Its residues in animal derived food have gained more and more attention, because of their threat to human health. This article presents an overview on the analytical issues of macrolides residues in food, including different pretreatment method and liquid chromatography-mass spectrometry. The main technique that has been used to extract macrolides from food is solid-phase extraction, which is effective and needs less solvent. LC or UPLC coupled to a triple-quadrupole mass spectrometer operated in the multiple-reaction monitoring mode is the first choice for quantification, and TOF or QqTOF is suitable for qualification and identification.

Key words: macrolides; animal derived food; liquid chromatography-mass spectrometry

收稿日期:2017-05-12。

作者简介:杨晨晔(1992—),女,江苏溧阳人,硕士,研究实习员,主要从事质谱研究。通讯联系人:杜平(1974—),
E-mail: dup@jaas.ac.cn

1 动物性食物中的大环内酯

大环内酯类抗生素(macrolide antibiotics, MALs)是一类具有 12~16 个碳内酯环的抗生素类群,以一个大环内酯为母核,通过糖苷键与 1~3 分子糖相连接,针对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌等具有较强的抗菌活性^[1-3]。MALs 为亲脂类化合物,酸度系数为 7.1~9.9,易溶于甲醇、乙腈等有机溶剂^[4],在酸性溶液中有一定的溶解度,但是在强酸强碱性溶液中不稳定。在酸性溶液(pH<4)中,糖苷键可能水解,在碱性溶液(pH>9)中,内酯环可能开裂^[5-7]。大环内酯类抗生素包括 3 大类,分别是 14 元环类,以红霉素为代表;15 元环类,例如阿奇霉素;16 元环类,例如螺旋霉素。这类抗生素因为其良好的抗菌活性和低毒性,被广泛应用于兽药和支原体感染的治疗。

滥用或者不当使用兽药,可能会导致动物性食物中抗生素的残留。通过食物链,进入人体内,在体内积累到一定浓度时,因 MALs 和其代谢产物独特的变异性反应,会对人体的前庭和耳蜗神经造成损害,严重者会对肝肾造成损害甚至导致慢性中毒^[8-9]。因此检测动物性食物中残留的大环内酯具有重要意义。为了保障食品安全和人体健康,各国政府均对动物性食物中的大环内酯类抗生素残留量做出了规定。欧盟和我国农业部 2002 年 235 号公告对此的部分规定见表 1^[10-11]。

常用的 MALs 的检测方法有微生物法、液相色谱法、和液质联用法。微生物学方法难以达到准确的定量定性,尤其是针对复杂介质中抗生素的测定,不能达到满意的分析要求^[2]。液相色谱法是常用的检测抗生素的分析方法,常用的检测器有紫外、荧光、电化学和示差折光检测器,但它们都只能选择性地检测某几种大环内酯。因此需要一种普适的检测器——质谱检测器。液相色谱串联质谱联用法(LC-MS),是目前分析各种基质包括食物基质中 MALs 的有力工具。He Tian 等^[12]利用高效液相色谱串联四级杆质谱对牛奶和奶粉中残留的大环内酯类在内的 61 种抗生素进行了定量分析。同时液质联用技术还可用于分析 MALs 的代谢和降解情况。

表 1 欧盟(EU)和我国农业部(CHA)对于动物性食品中大环内酯最高残留量的规定

化合物	动物种类	最大残留量/($\mu\text{g}/\text{kg}$)											
		肌肉		脂肪		肝脏		肾脏		奶		蛋	
		EU	CHA	EU	CHA	EU	CHA	EU	CHA	EU	CHA	EU	CHA
红霉素	所有物种	200	200	200	200	200	200	200	200	40	40	150	150
	牛	200		300		300		300		200			
螺旋霉素	鸡	200		300		400							
	猪	250		2 000		1 000							
替米考星	家禽 75	75	75	75	1 000	1 000	250	250					
	其他物种	50	100	50	100	1 000		1 000		50	50		
泰乐菌素	所有物种	100	200	100	200	100	200	100	200	50	50	200	200

2 动物性食物基质的前处理方法

动物性食品的样品来源包括:动物组织、蛋、奶和蜂蜜等等。这类样品的前处理一般包括去蛋白,去除脂肪、糖和其他干扰物,富集浓缩等。常用的前处理方法有:液液萃取法(Liquid-liquid extraction, LLE)、固相萃取法(Solid-phase extraction, SPE)、基质固相分散萃取(Matrix solid-phase dispersion, MSPD)等,其中最常用的方法是固相萃取法。

2.1 液液萃取法

液液萃取法利用组分在 2 种不相溶的溶剂中分配系数的不同,从而达到被测物质分离纯化和消除

干扰的目的。由于 MALs 在中性水溶液中比较稳定,并易溶于乙酸乙酯等有机溶剂,为液液萃取净化样品提供了理论支持^[5]。在萃取的过程中,常以超声、震荡、微波等手段帮助提高萃取效率^[13]。例如,周萍等^[5]将 5 g 蜂王浆样品加入 10 mL 水混合后,用 $V(\text{乙腈}):V(\text{氨水})=97:3$ 作为提取液提取 2 次后,针对少量杂质,再以磷酸盐缓冲液和乙酸乙酯反萃取净化一次,提取纯化药物。用乙腈氨水体系,可以提供碱性环境,使得药物稳定,易被乙腈提取;还可以沉淀蛋白,净化样品;另一方面,使得蜂王浆样品中的酸类物质成盐,增加极性,不会被有机溶剂溶解,从而达到净化提纯的目的。用该方法提取样品,以 UPLC-MS/MS 检测,回收率在 76.7%~119%,检出限达到 0.2~0.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

2.2 固相萃取法

固相萃取技术是利用固体吸附剂吸附液体样品中的目标物,再用洗脱液洗脱,从而达到分离,消除基体干扰和富集目标物的目的,大大提高样品的回收率,降低检出限^[14]。为了达到更好的前处理效果,需要根据基质和目标物的性质来选择合适的 SPE 柱^[2]。对于食物类样品,常用的固相萃取柱有 HLB, Strata-X, Bond Elut C18, Bond Elut diol, Bond ELut SCX 等^[10]。其中,HLB 柱是由亲水性的 N-乙烯吡咯烷酮和亲脂性的二乙烯基苯聚合而成的反相吸附剂,由于其良好的稳定性和重复利用性,且在不同酸碱性和极性条件下均可适用,而广泛用于 MALs 的检测^[15-16]。

通常,固相萃取法采用离线的方式,将适量样品用缓冲液溶解后,经 SPE 柱,将待测的大环内酯留在 SPE 柱中,然后用洗脱液洗脱,再蒸干或氮气吹干,用合适体积的溶剂复溶成适合 LC-MS 进样的体积。由于 MALs 在过酸或过碱的水溶液中易被分解,因此溶液需要有合适的 pH^[17]。对于动物性食物样品,在经 SPE 柱萃取之前,应先去除蛋白和脂肪。通常使用有机溶剂来去除蛋白质,常用的溶剂有乙腈、甲醇等。

离线固相萃取法操作比较繁琐,耗时长,近年来发展起来的在线固相萃取-液相色谱联用质谱技术,可以实现半自动化,提高分析的通量和速度^[18]。Xin Li 等^[19]应用在线固相萃取-液质联用技术对食物中残留的阿维菌素进行定量分析。在线固相萃取柱由 BMA 与 EGDMA 的共聚物制成。50 μL 的待处理样品通过自动进样器进入萃取柱,在洗脱过程中,萃取柱与分析柱不相连。经过乙腈洗脱,待测的阿维菌素留在萃取柱中。接着通过六通阀切换,将萃取柱与分析柱连接,流动相将待测物带入 LC-MS 系统中进行分析。再一次通过阀切换,断开萃取柱与分析柱,以乙腈、异丙醇和丙酮清洗萃取柱,将其中残留的可能污染物冲洗干净,以便于下一次的进样。整个分析过程只需 15 min,且在线萃取柱可以重复进行 500 次实验^[19]。

2.3 基质固相分散萃取

基质固相分散萃取技术是在 SPE 技术基础上发展而来。该方法是将样品与 SPE 分散剂填料一同研磨混合成半固态的混合物,装填进空的萃取柱中,然后以溶剂淋洗除去杂质,洗脱出待测组分^[11]。由于采取水作为萃取溶剂,相对成本较低对环境友好。Bogialli 等^[20]利用该法,以热水作为提取剂,提取了牛奶和酸奶中的 MALs。样品首先被分散在沙中,用 5 mL 甲酸酸化的 70℃ 热水从 MSPD 柱中洗脱。经过调解 pH 和过滤后,直接可以进样分析。回收率分别为牛奶中 68%~86%,酸奶中 82%~96%。经过该方法获得的结果灵敏度高,检出限可达 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 级别。

传统的溶剂提取和液液萃取法,虽然方法简单,仪器成本低,但是需要大量有机溶剂,对环境不友好,且杂质较多,对后续检测有影响。SPE 法能提高样品处理通量,减少有机溶剂的消耗,重现性好,而且利于实现自动化,是目前食物基质前处理的首选。但是固相萃取柱价格较高,成本较高。在实际样品的处理中,需要根据实际情况,选择合适的前处理方法。同时也不一定只单一运用一种方法,例如将

SPE 技术与 LLE 技术结合可以提高萃取效率。Draisci R 等^[21]在提取牛组织中的红霉素、替米考星和泰乐菌素时,首先用磷酸盐缓冲液和氯仿做液液萃取,之后经过 Bond Elutdiol 萃取柱萃取。对牛的肌肉、肝脏和肾脏中的这几种 MALs 的回收率分别为 $72.8\% \pm 15.6\%$, $73.5\% \pm 16.3\%$ 和 $70.2\% \pm 15.2\%$ 。

3 液相色谱-质谱联用技术检测大环内酯

液质联用法具有高分离度、高灵敏度、高分辨率的优点,是检测动物性食物中残留大环内酯类药物的有力工具。前处理后的样品,通过液相色谱进行分离,离子源离子化后,进入质谱仪进行分析检测。

3.1 液相色谱-样品的分离

分离大环内酯类药物,最常使用的是反相 C18 柱,它的柱效高、选择性好、不易拖尾。但近年来,用小于 $2\mu\text{m}$ 的小粒径为填料的 C18 柱的超高校液相色谱(UPLC),分辨率更高,分离速度更快,选择性也更好^[22],得到了广泛应用。流动相常采用乙腈或者甲醇,0.1% 甲酸^[23]或 10~20mm 的乙酸铵作为流动相改良剂^[10, 24]。少量的疏水性离子对试剂,如七氟丁酸(HFBA, 0.04%)、三氟乙酸(TFA, 0.02%~0.1%)可以用于改善峰形,延长极性物质例如林可霉素或氨基糖苷类抗生素的保留时间^[25-26]。但是这类离子对试剂会对电喷雾离子化(ESI)造成离子抑制,影响检测,因此为了获得高灵敏度的检测结果,应尽量避免此类试剂的添加。

3.2 离子源-样品的离子化

最常用的离子化方法有电喷雾电离(Electrospray ionization, ESI)和大气压化学电离(Atmospheric pressure chemical ionization, APCI)。ESI 主要适用于极性、大分子有机物的电离,APCI 一般适用于弱极性、小分子有机物。ESI 除了可以与四极杆、离子阱质谱仪匹配外,也可配合飞行时间质谱用于生物大分子的研究。大气压光电离(Atmospheric pressure photoionization, APPI)是一种较新的电离技术,与 APCI 电离源适用范围类似,但可用于更低极性样品的电离^[10],有利于降低基质效应,但在检测 MALs 方面的应用较少。目前分析检测大环内酯类样品的首选是 ESI 电离源。

在 ESI 正离子模式下,MALs 易电离生成带 1 个、2 个或 3 个电荷的离子,例如红霉素、克拉霉素、泰乐菌素等含有 1 个氮的大环内酯,会生成带 1 个正电荷的准分子离子 $[M+H]^+$;阿奇霉素、螺旋霉素、替米考星和罗红霉素等含有 2 个氮的大环内酯,会生成带 1 个电荷的 $[M+H]^+$ 和带 2 个电荷的 $[M+2H]^{2+}$;拖拉菌素等含有 3 个氮的大环内酯,可能会生成带 1 个电荷的 $[M+H]^+$ 和带 2 个电荷的 $[M+2H]^{2+}$ 以及带 3 个电荷的 $[M+2H]^{3+}$ ^[21, 27-29]。

3.3 质谱仪-样品的检测

质谱仪根据质量分析仪可以分为不同的类型,包括单四级杆(Q)、三重四级杆(QqQ)、离子阱(QIT)、线性离子阱(QqLIT)、飞行时间(TOF)、四级杆串联飞行时间(QqTOF)等,每种质谱仪各有优缺点和其适用范围。

3.3.1 单四级杆质谱仪

单四级杆质谱仪可以用全扫模式或者选择离子监测模式(SIM)。例如:Billedeau 等^[30]利用 LC-MS,采用 ESI 电离源对鲑鱼组织中的红霉素进行定量检测。SIM 模式监测 m/z 734.9 的分子离子峰,线性范围为 $12.5 \sim 400\mu\text{g/kg}$ 。但是由于单四级杆质谱仪的特异性较差,目前已逐渐被更高分辨率的质谱或者串联质谱取代。

3.3.2 三重四级杆质谱仪

三重四级杆质谱仪是定量检测大环内酯类抗生素最常用的检测仪器,有4种扫描检测模式:碰撞诱导解离(CID)、多反应监测(MRM)、子离子扫描、母离子扫描、中性丢失。对于定量检测最常采用的是MRM检测模式。

MRM技术在一级扫描下选择特定母离子,扫描其碰撞碎裂后的二级质谱,选择合适的母子离子对,分析特定的子离子。由于母离子和子离子的双重质量筛选,可以去除干扰离子,提高灵敏度和重复性^[31]。LC/MS/MS除了可以用于定量,也可以用于确证。确证需要两对或以上的母子离子对,目标物质与标准品的峰保留时间应一致(通常为 $\pm 2.5\%$),且选择的特征离子的丰度比和标准品一致(丰度比相差应在 $\pm 10\%$)^[10]。例如王浩等^[32],利用液相一串联三重四级杆质谱仪,采用多反应监测正离子或负离子模式,一次性对牛奶中35种包括大环内酯类在内的五类抗生素残留进行定性和定量测定。以红霉素为例,选取 m/z 734.3作为母离子, m/z 576.3和158.0作为子离子,线性范围为0.1~10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$,检出限为0.1 μg 。

母离子扫描,即前体离子扫描,可用于确定某个子离子的母离子。Q3选择特定的碎片离子,Q1在合适的范围内进行扫描,允许所有会产生选定碎片离子的母离子通过。Bogialli等^[20]利用这种模式,测定了酸奶中的红霉素B。Q3选择监测红霉素有关化合物的典型碎片离子 m/z 158,在Q1中找到 m/z 为718的母离子。再结合MRM技术,可以进一步进行定量分析。

3.3.3 离子阱质谱仪

离子阱质谱仪可以产生多级裂解,它通过时间串联(tandem in time)来实现二级质谱和多级质谱(MS/MS和 MS^n),因此QIT质谱仪的占空比较高,相对于QqQ质谱仪的灵敏度更高^[10]。QIT质量分析器也可以用MRM模式进行定量分析,但是不能进行母离子扫描和中性丢失扫描。与QqQ质谱不同,QIT的MRM是时间串联而非空间串联。另外,QIT质谱仪的重复性较差^[33],不利于复杂基质样品的分析。QIT的多级质谱可以提供丰富的谱图信息用于推定MALs的结构。例如利用LC-QIT,Leonard等^[34]对克拉霉素的结构进行了表征,Wang Mingjuan等^[35]对乙酰螺旋霉素的结构进行了表征。

3.3.4 线性离子阱质谱仪

线性离子阱质谱仪是基于QqQ质谱仪基础上发展而来的,由四级杆质谱和离子阱质谱串联组成。QqLIT质谱兼具了QqQ质谱和QIT质谱的优势,它可以实现MRM,子离子扫描,母离子扫描和中性丢失扫描用于定量和定性分析,同时又可以实现 MS^3 用于结构推断。另外QqLIT的增强子离子扫描(EPI)具有离子累积功能,因而可以提高仪器的占空比,与QqQ子离子扫描相比,灵敏度更高,可以用于定量分析和确证^[36]。例如:Hammel等^[26]用LC-QqLIT对蜂蜜中包括大环内酯类在内的多种维生素进行了定量分析。对红霉素选择离子对 m/z 734和56,158;替米考星选择离子对 m/z 869和174,156;泰乐菌素选择离子对 m/z 916和174,156。当目标质量比为20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时,检出限在40~80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

3.3.5 飞行时间和四级杆串联飞行时间质谱仪

TOF和QqTOF质谱仪具有高分辨率、高灵敏度和能提供完整质谱谱图信息的特点,因此可以作为其他类型质谱仪的补充。QqQ和QqLIT质谱仪的MRM模式在定量检测方面表现优秀,但是MRM需要已知或者假定的反应离子信息,有针对性地选择数据进行信号采集,因此在对未知物的定性研究方面,有所欠缺。QqLIT和QIT质谱可以实现多级质谱用于结构推断,但是分辨率不足,不利于定性和确证。而TOF和QqTOF的一级和二级质谱,均能提供高分辨率的质谱结果,在未知物定性、阳性确证、代谢组学等方面均有优势。目前,飞行时间质谱的全扫描模式已经广泛用于多种残留物的筛查。朱万燕等^[37]利用UPLC-QqTOF MS对水产品中包括MALs在内的7类37种兽药进行了快速筛查。在全扫描采集模式下,以准分子离子峰的峰面积定量,以化合物的色谱保留时间和精确质量数定性。而在定

量能力方面,Wang Jian 和 Daniel Leung^[38]利用 LC/MS/MS 以及 UPLC/QqTOF MS 分别对鸡蛋、牛奶和蜂蜜中的 6 种残留 MALs 进行了分析检测。结果表明,三重四级杆质谱仪的 MRM 模式的线性范围更宽,重复性更好,灵敏度更高,但是就定量准确度而言,二者区别不大。

四级杆质谱成本低性能稳定,但是分辨率较低,对于背景复杂的样品容易受干扰;三重四级杆质谱仪的 MRM 模式对于定量分析灵敏度高,结果准确,是 MALs 定量检测中最常用的;离子阱质谱为中一低分辨率的质谱仪,可以实现多级质谱(MS^n)可以用于鉴定 MALs 的结构;线性离子阱兼顾三重四级杆和离子阱的特点,可以用于定量和多级质谱,但成本较高;飞行时间类质谱是高分辨或近高分辨定性分析首选。

4 结 论

大环内酯类抗生素作为一种常用兽药,会通过动物性食物进入人体,危害人类健康。针对动物性食品中大环内酯类抗生素的分析,前处理方法主要有液液萃取和固相萃取,其中固相萃取技术,特别是 HLB 柱进行富集洗脱可以获得理想的结果。在线固相萃取技术与检测仪器联用,有利于实现自动化,提高分析速度和通量,是未来发展的方向。

液相色谱-质谱联用技术,特别是串联质谱(MS/MS)是近年来检测 MALs 的有力工具。用小于 $2\mu m$ 的小粒径为填料的 C18 柱的超高效液相色谱(UPLC),可以缩短分析时间,提高分离效率和灵敏度。以 ESI 为离子源的质谱检测仪相较于紫外、荧光、电化学检测器更具有普适性,更利于复杂基质中多种 MALs 的检测。其中 QqQ 质谱仪的 MRM 模式,常用于定量分析。QIT 质谱可以实现 MS/MS 和 MS^n ,可用于结构分析推断。TOF 或 QqTOF 分辨率高,无论是一级或二级质谱均能提供准确的分子量,是定性检测 MALs 的首选。QqLIT 质谱同时具有 QqQ 和 QIT 质谱的优点,可以同时实现 MRM 和子离子扫描,具有高灵敏度和分辨率,有广阔的应用前景,但由于价格较高,目前应用还较少。为了更快更准确地定量和定性分析出动物性食品中残留的 MALs,应加强样品的前处理净化技术,并开发出更高分辨率和灵敏度的仪器。

参考文献:

- [1] MANKIN A S. Macrolide myths[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2008, 11(5): 414-421.
- [2] 章琴琴,汪昆平,杨林,等.基于液相色谱法分析水环境中大环内酯类抗生素污染的研究进展[J]. *环境化学*, 2012, 31(11): 1787-1795.
- [3] 司良.大环内酯类抗生素的作用机制与应用进展[J]. *现代预防医学*, 2010, 37(22): 4397-4398.
- [4] GOBEL A, MCARDELL C S, SUTER M J, et al. Trace determination of macrolide and sulfonamide antimicrobials, a human sulfonamide metabolite, and trimethoprim in wastewater using liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2004, 76(16): 4756-4764.
- [5] 周萍,徐权华,胡苏萍,等.高效液相色谱-串联质谱法同时测定蜂王浆中林可霉素和大环内酯类药物残留量[J]. *中国蜂业*, 2011, 62(Z4): 79-85.
- [6] NAKAGAWA Y, ITAL S, YOSHIDA T, et al. Physicochemical properties and stability in the acidic solution of a new macrolide antibiotic, clarithromycin, in comparison with erythromycin[J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1992, 40(3): 725-728.
- [7] 朱世超,钱卓真,吴成业,等.水产品中 7 种大环内酯类抗生素残留量的 HPLC-MS/MS 测定法[J]. *南方水产科学*, 2012, 8(1): 54-60.
- [8] 徐锦忠,吴宗贤,杨雯莹,等.液相色谱-电喷雾串联质谱测定蜂蜜中 8 种大环内酯类药物残留[J]. *分析化学*, 2007, 35

- (2):166-170.
- [9]PERITI P, MAZZEI T, MINI E, et al. Adverse effects of macrolide antibacterials[J]. *Drug Safety*, 1993, 9(5):346-364.
- [10]WANG J. Analysis of macrolide antibiotics, using liquid chromatography-mass spectrometry, in food, biological and environmental matrices[J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2009, 28(1):50-92.
- [11]周伟娥, 张元, 李伟青, 等. 动物源性食品中大环内酯类药物前处理及检测方法研究进展[J]. *食品与发酵工业*, 2015, 41(12):241-247.
- [12]TIAN H, WANG J Q, ZHANG Y D, et al. Quantitative multiresidue analysis of antibiotics in milk and milk powder by ultra-performance liquid chromatography coupled to tandem quadrupole mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography B*, 2016, 1033:172-179.
- [13]王凤美, 陈军辉, 林黎明, 等. UPLC-MS/MS 法对动物源性食品中 12 种大环内酯类抗生素残留的测定[J]. *分析测试学报*, 2008, 28(7):784-788.
- [14]孙海红, 钱叶苗, 宋相丽, 等. 固相萃取技术的应用与研究新进展[J]. *现代化工*, 2011, 31(S2):21-26.
- [15]CASTIGLIONI S, BAGNATI R, CALAMARI D, et al. A multiresidue analytical method using solid-phase extraction and high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry to measure pharmaceuticals of different therapeutic classes in urban wastewaters[J]. *Journal of Chromatography A*, 2005, 1092(2):206-215.
- [16]SENTA I, TERZIC S, AHEL M. Simultaneous determination of sulfonamides, fluoroquinolones, macrolides and trimethoprim in wastewater and river water by LC-Tandem-MS[J]. *Chromatographia*, 2008, 68(9):747-758.
- [17]李岩, 邵兵, 徐锁洪. 动物性食品中大环内酯类抗生素残留分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2005, 15(10):1275-1278.
- [18]周志洪, 黄卓尔, 吴清柱, 等. 在线固相萃取-液相色谱-串联质谱法测定环境水体中抗生素[J]. *分析试验室*, 2016, 35(9):1092-1098.
- [19]LI X, WANG M M, ZHENG G Y, et al. Fast and online determination of five avermectin residues in foodstuffs of plant and animal origin using reusable polymeric monolithic extractor coupled with LC-MS/MS[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2015, 63(16):4096-4103.
- [20]BOGIALLI S, DI CORCIA A, LAGANA A, et al. A simple and rapid confirmatory assay for analyzing antibiotic residues of the macrolide class and lincomycin in bovine milk and yoghurt: Hot water extraction followed by liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2007, 21(2):237-246.
- [21]DRAISCI R, PALLESCHI L, FERRETTI E, et al. Confirmatory method for macrolide residues in bovine tissues by micro-liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2001, 926(1):97-104.
- [22]GUILLARME D, NGUYEN D T, RUDAZ S, et al. Recent developments in liquid chromatography—impact on qualitative and quantitative performance[J]. *Journal of Chromatography A*, 2007, 1149(1):20-29.
- [23]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.
- [24]WATKINSON A J, MURBY E J, KOLPIN D W, et al. The occurrence of antibiotics in an urban watershed: from wastewater to drinking water[J]. *Science of The Total Environment*, 2009, 407(8):2711-2723.
- [25]THOMPSON T S, NOOT D K, CALVERT J, et al. Determination of lincomycin and tylosin residues in honey by liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2005, 19(3):309-316.
- [26]HAMMEL Y A, MOHAMED R, GREMAD E, et al. Multi-screening approach to monitor and quantify 42 antibiotic residues in honey by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2008, 1177(1):58-76.
- [27]HORIE M, TAKEGAMI H, TOYA K, et al. Determination of macrolide antibiotics in meat and fish by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2003, 492(1/2):187-197.
- [28]ZHONG D, SHI X, SUN L, et al. Determination of three major components of bitespiramycin and their major active metabolites in rat plasma by liquid chromatography-ion trap mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography B*

- 2003,791(1/2):45-53.
- [29]CHEN B M, LIANG Y Z, CHEN X, et al. Quantitative determination of azithromycin in human plasma by liquid chromatography- mass spectrometry and its application in a bioequivalence study[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2006, 42(4): 480-487.
- [30]BILLEDEAU S M, HEINZE T M, SIITONEN P H. Liquid chromatography analysis of erythromycin A in salmon tissue by electrochemical detection with confirmation by electrospray ionization mass spectrometry[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, 51(6): 1534-1538.
- [31]侯桂雪, 王全会, 刘斯奇. 多重反应监测(MRM): 靶标蛋白质定量的新方法[J]. 中国科学: 化学, 2014, 44(5): 746-752.
- [32]王浩, 赵丽, 杨红梅, 等. 液相色谱-串联质谱法测定牛奶中 35 种四环素类、磺胺类、青霉素类、大环内酯类、氯霉素类抗生素残留[J]. 色谱, 2015, 33(9): 995-1001.
- [33]SOLER C, HAMILTON B, FUREY A, et al. Comparison of four mass analyzers for determining carbosulfan and its metabolites in citrus by liquid chromatography/mass spectrometry[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2006, 20(14): 2151-2164.
- [34]LENOARD S, FERRARO M, ADAMS E, et al. Application of liquid chromatography/ion trap mass spectrometry to the characterization of the related substances of clarithromycin[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2006, 20(20): 3101-3110.
- [35]WANG M J, PENDELA M, HU C Q, et al. Impurity profiling of acetylspiramycin by liquid chromatography-ion trap mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography A, 2010, 1217(42): 6531-6544.
- [36]HAGER J W, LE BLANC J C Y. High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with a new quadrupole/linear ion trap instrument[J]. Journal of Chromatography A, 2003, 1020(1): 3-9.
- [37]朱万燕, 徐文远, 张伟. 超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱法同时快速检测水产品中 37 种兽药残留[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(2): 614-618.
- [38]WANG J, LEUNG D. Analyses of macrolide antibiotic residues in eggs, raw milk, and honey using both ultra-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry and high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2007, 21(19): 3213-3222.

(责任编辑:殷丽莉)

【上接第 77 页】

- [10]BANDRES M A, GUTIERREZ-VEGA J C. Airy-Gauss beams and their transformation by paraxial optical systems [J]. Optics Express, 2007, 15(25):16719-16728.
- [11]沈琦, 王奎龙. 异常空心光束在梯度折射率介质中的传输特性[J]. 杭州师范大学学报(自然科学版), 2015, 14(5): 537-543.
- [12]朱开成, 朱正和, 唐慧琴. 双曲余弦平方高斯光束的传输特性研究[J]. 激光技术, 2002, 26(3): 192-193.
- [13]TANG B, JIANG S B, JIANG C, et al. Propagation properties of hollow sinh-Gaussian beams through fractional Fourier transform optical systems[J]. Optics & Laser Technology, 2014, 59: 116-122.

(责任编辑:李艳)