

李帅鹏, 黄显会, 许颖, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定牛(羊)奶中阿莫西林的残留[J]. 华南农业大学学报, 2014, 35(4): 16-21.

高效液相色谱-串联质谱法测定牛(羊)奶中阿莫西林的残留

李帅鹏, 黄显会, 许颖, 郭春娜, 孔祥凯

(华南农业大学, 国家兽药残留基准实验室, 广东 广州 510642)

摘要:【目的】建立奶中阿莫西林残留检测的高效液相色谱-串联质谱方法.【方法】2 g 样品经乙醇沉淀蛋白质后, 转入梨形瓶中旋转蒸发浓缩至约 0.5 mL 左右, 用 pH 4.5 乙酸铵溶液定容, 净化后检测. 流动相为乙腈和体积分数 0.1% 甲酸水溶液, 梯度洗脱, 经 Luna 5 μm C₁₈ 色谱柱分离, 采用电喷雾电离, 多反应监测正离子模式对阿莫西林进行定量分析.【结果和结论】采用基质匹配法对奶中阿莫西林的含量进行标准校正, 在阿莫西林质量浓度为 1 ~ 400 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内呈现良好的线性关系, 相关系数 > 0.999 ; 奶中加标样品的检出限(按信噪比 $S/N \geq 3$ 计)为 1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 定量限(按信噪比 $S/N \geq 10$ 计)为 2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$. 在定量限、1/2 最高残留限量(5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、最高残留限量(10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、2 倍最高残留限量(20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)添加水平下, 奶中阿莫西林的平均回收率为 75.6% ~ 91.0%, 相对标准偏差为 1.6% ~ 10.2%.

关键词: 高效液相色谱-串联质谱; 阿莫西林; 奶; 残留检测

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1001-411X(2014)04-0016-06

Determination of amoxicillin residues in milk by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry

LI Shuaipeng, HUANG Xianhui, XU Ying, GUO Chunna, KONG Xiangkai

(National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues(SCAU), South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

Abstract:【Objective】An analytical method was developed for the determination of amoxicillin residues in milk by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS).【Method】A two-gram milk sample was deproteinized by ethanol. The supernatant was transferred into a pear-shaped bottle to be evaporated to about 0.5 mL, and the residue was dissolved with ammonium acetate solution. The sample was determined by HPLC-MS/MS after the purification. The chromatographic separation was achieved on a Luna 5 μm C₁₈ column using 0.1% formic acid in water and acetonitrile as mobile phases with gradient elution. The identification of amoxicillin was carried out by MS/MS equipped with electrospray ionization in positive scanning and multiple reaction monitoring (MRM) modes.【Result and conclusion】Matrix-matched calibration standard was used for the quantification. The calibration curve showed perfect linearity in the range of 1 ~ 400 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, with the correlation coefficient being more than

收稿日期: 2013-02-21 优先出版时间: 2014-06-03

优先出版网址: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.7671/j.issn.1001-411X.2014.04.004.html>

作者简介: 李帅鹏(1988—), 男, 硕士研究生, E-mail: 1632762954@qq.com; 通信作者: 黄显会(1969—), 男, 高级兽医师, 博士, E-mail: xhhuang@scau.edu.cn

基金项目: 农业行业标准制定计划(2009)

<http://xuebao.scau.edu.cn>

0.999. The limit of detection (LOD, $S/N \geq 3$) was $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ in milk, and the limit of quantification (LOQ, $S/N \geq 10$) was $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$. The mean recoveries varied from 75.6% to 91.0% at the four spiked levels of LOQ, 1/2MRL (the maximum residue limit: $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), MRL ($10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), and 2MRL ($20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) with the relative standard deviations of 1.6% – 10.2%.

Key words: high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS); amoxicillin; milk; residue determination

阿莫西林(Amoxicillin)又名羟氨苄青霉素,是一种最常用的青霉素类广谱 β -内酰胺类抗生素,具有杀菌能力强,口服吸收好,血药浓度高,且不受食物影响的特点^[1],医学和兽医临床应用广泛.阿莫西林对金黄色葡萄球菌、链球菌、炭疽杆菌、胸膜肺炎放线杆菌等几种常见的致病菌具有较强的抗菌活性,广泛应用于治疗各种动物泌尿道、呼吸道和皮肤的敏感菌感染^[2].国外已批准用于治疗牛、犬和猫的疾病,国内已批准使用阿莫西林治疗牛、猪和家禽的敏感菌感染.其作用机理是与细菌胞质膜上的青霉素结合蛋白(PBPs)结合,使其失去活性,导致细胞壁合成受阻,最终使细菌裂解而死亡^[3].

奶中阿莫西林的残留,会引起敏感人群的过敏反应和细菌耐药性的增加,导致奶制品质量和产量下降,给乳品加工业带来巨大经济损失.阿莫西林残留是当前欧盟和北美等国家对进口动物食品的必检项目之一^[4].为确保消费者健康,避免消费者受到阿莫西林残留的危害,许多国家规定了阿莫西林的最高残留限量(Maximum residue limit, MRL).欧盟规定牛奶中阿莫西林的最高残留限量为 $4 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[5],农业部第235号公告规定食品动物中靶组织的最高残留限量分别是50(肌肉、脂肪、肝脏、肾脏)和10(奶) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[6].

奶、蜂蜜和组织中阿莫西林的检测方法目前报道的有微生物检测法^[7-8]、酶联免疫分析法^[9]、高效液相色谱与荧光检测器^[1]、紫外检测器^[2,4,10-11]和质谱检测器^[12-21]联用.高效液相色谱法的灵敏度低,样品处理通过衍生化和SPE柱净化来实现,操作繁琐;高效液相色谱-质谱联用法多为 β -内酰胺类抗生素多残留检测,对奶中阿莫西林残留检测的专属性不强,且均需要SPE柱净化,成本较高.本研究采用高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)分析奶中阿莫西林残留,通过乙醇提取,正己烷净化来实现对目标物的处理,该方法操作简单快速,避免了衍生化和SPE柱净化的繁琐步骤,成本较低,灵敏度高,

精密度和重复性好.

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

API 4000 电喷雾-串联四极杆质谱仪,配 Analyst 4.1.5 软件(美国应用生物系统公司);Agilent 1200 型液相色谱仪(美国安捷伦公司);旋转蒸发仪(瑞士 BUCHI 公司);Milli-Q 纯水机(美国 Millipore 公司);Mach1.6 R 冷冻型离心机(美国 Thermo 公司);Luna 5 μm C₁₈ 色谱柱(美国 Phenomenex 公司).阿莫西林标准品:质量分数为 86.4%,批号 K0221206,为中国兽医药品监察所产品;甲酸和乙腈为色谱纯(德国 CNW 公司);乙醇、正己烷、乙酸铵均为国产分析纯.

1.2 溶液的配制

$500 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 阿莫西林标准溶液:精密称取 5.79 mg 阿莫西林标准品,置于 10 mL 容量瓶中,用体积分数为 50% 甲醇乙腈溶液溶解并定容至刻度,配成 $500 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 标准溶液,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中避光保存.临用前用 pH 4.5 的乙酸铵溶液稀释成阿莫西林系列标准工作溶液. $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乙酸铵溶液:精密称取乙酸铵 0.154 g,用纯水溶解并定容至 200 mL,冰醋酸调 pH 至 4.5.

1.3 样品前处理方法

称取 2 g 空白奶样品于 15 mL EP 管中,加入 8 mL 乙醇,旋涡混匀 1 min,以 $10\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ (温度低于 4 $^{\circ}\text{C}$) 离心 15 min;转移上清液至梨形瓶中,37 $^{\circ}\text{C}$ 条件旋转蒸发至约 0.5 mL,取下梨形瓶,立即加入乙酸铵溶液 1 mL,旋涡混匀 1 min,转移溶液至另一 15 mL EP 管中,用乙酸铵溶液定容至 2 mL;取 1 mL 上述溶液于 2 mL EP 管中,加入正己烷 0.8 mL 除脂,涡旋混匀,以 $10\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ (温度低于 4 $^{\circ}\text{C}$) 离心 10 min,弃去上层正己烷,下层水相过 0.22 μm 水相滤膜,供 HPLC-MS/MS 检测.

1.4 标准曲线的制作

精密称取 2 g 空白奶样品于 15 mL EP 管中,按“1.3”方法处理样品,用所得空白基质液将阿莫西林标准工作液稀释成 1、2.5、10、50、100、400 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,用 HPLC-MS/MS 进行检测.每一水平设 5 个平行样品同日检测,连续测定 5 日.以测得阿莫西林峰面积平均值为纵坐标(y),质量浓度($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)为横坐标(x)绘制标准曲线,求得其回归方程和标准曲线.

1.5 方法的灵敏度

精密称取空白奶样品 2 g,依次加入不同质量浓度的阿莫西林标准工作液 100 μL ,涡旋混匀,使得样品中阿莫西林的添加质量浓度分别为 0.5、1.0、2.0、5.0、10.0 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,按“1.3”方法处理样品.以信噪比 $S/N \geq 3$ 确定检出限(LOD),以信噪比 $S/N \geq 10$ 确定定量下限(LOQ).

1.6 回收率和精密度的测定

回收率和精密度的计算,采用在空白奶样品中添加标准溶液的方法进行检测.根据农业部对阿莫西林制定的 MRL 及残留控制要求,在 LOQ、1/2MRL、MRL、2MRL 4 个添加水平,2 g 空白奶样品中分别添加 40、100、200、400 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的阿莫西林标准工作液 100 μL ,即奶中添加质量分数为 2、5、10、20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,旋涡混匀,按“1.3”方法处理样品,每一水平设 5 个平行样品同日检测,连续测定 5 日.求得空白奶中添加阿莫西林回收率的平均值(X)和标准差(SD),同时计算日内和日间相对标准偏差.

1.7 抽样检测

从市场购买新鲜牛奶和羊奶 100 mL,牛奶和羊奶样品各取 15 份,共抽检 30 份样品,每份样品 2 个重复,按“1.3”方法进行制样和检测.

1.8 色谱-质谱条件

1.8.1 色谱分离条件 Luna 5 μm C_{18} 色谱柱(150 mm $\times$ 2.1 mm,5 μm ;美国 Phenomenex 公司);流动相 A 为乙腈,流动相 B 为体积分数 0.1% 甲酸水溶液,梯度洗脱程序:0 ~ 1 min,0 ~ 40% A;1 ~ 3.5 min,40% A;3.5 ~ 4 min,40% ~ 0 A;4 ~ 10 min,0 A;流速:0.25 mL/min;柱温:35 $^{\circ}\text{C}$;进样量:5 μL .

1.8.2 质谱条件 ESI 正离子模式扫描(ESI⁺),多反应监测(MRM)采集方式;离子源温度 700 $^{\circ}\text{C}$,电喷雾电压 4 kV,雾化气压力 55 kPa,辅助气压力 35 kPa,气帘气压力 15 kPa.阿莫西林的多反应监测质谱检测参数:母离子 m/z 为 366.3,子离子 m/z 为 349.2、208.2,其中 m/z 366.3/349.2 为定量离子对;

碰撞能量(CE)13 eV/19 eV;去簇电压(DP)58/45 V;碰撞室射出电压(CXP)10 V;射入电压(EP)10 V.

2 结果与分析

2.1 质谱参数的确定

阿莫西林标准溶液(1 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)分别在正离子和负离子模式下全扫描,发现阿莫西林在正离子模式下的响应值更高.阿莫西林标准溶液(1 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)在正离子模式下全扫描,得到 $[\text{M} + \text{H}]^{+}$ (m/z 366.3)准分子离子峰.对 m/z 366.3 进行二级质谱全扫描,得到阿莫西林二级全扫描质谱图.阿莫西林的质谱行为较简单,主要为分子脱 NH_3 生成的 $[\text{M} - \text{NH}_3 + \text{H}]^{+}$ (m/z 349.2)和 β -内酰胺断裂生成的 m/z 208.2、113.9 和 160.0.在多反应监测正离子模式下,改变碰撞能量,其中 m/z 349.2 和 208.2 的强度相对较大,干扰较小,选择 m/z 208.2 为辅助定性离子, m/z 349.2 为定量离子.

2.2 标准曲线和线性范围

按“1.4”方法进行操作,得牛奶中阿莫西林的回归方程 $y = 3\,868.9x + 546.4$,相关系数 $r = 0.999\,8$;羊奶中阿莫西林的回归方程 $y = 4\,041.8x + 1\,254.0$,相关系数 $r = 0.999\,4$.

2.3 方法的灵敏度

以信噪比 $S/N \geq 3$ 确定检出限(LOD),以信噪比 $S/N \geq 10$ 确定定量下限(LOQ).得出阿莫西林在奶中的检出限为 1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,定量下限为 2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,满足残留检测的要求.

2.4 回收率和精密度

回收率和精密度的计算,采用在空白奶样品中添加标准溶液的方法进行检测,其多反应监测质谱图如图 1 所示.由表 1 可知,阿莫西林在奶中的平均回收率介于 75.6% ~ 91.0%,日内相对标准偏差为 1.6% ~ 10.2%,日间相对标准偏差为 3.5% ~ 8.2%,满足兽药残留检测方法的要求.

2.5 抽样检测

抽样(牛、羊奶各 15 份)检测结果显示,2 份牛奶检测出 6 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的残留(未超过残留限量,阿莫西林在奶的 MRL 为 10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$),1 份羊奶检测出 15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的阿莫西林残留(超过了残留限量),其余样品未检测出阿莫西林残留.表明该方法可检测牛奶和羊奶中阿莫西林的残留量,在生产实际中可用于检测奶中阿莫西林的残留.

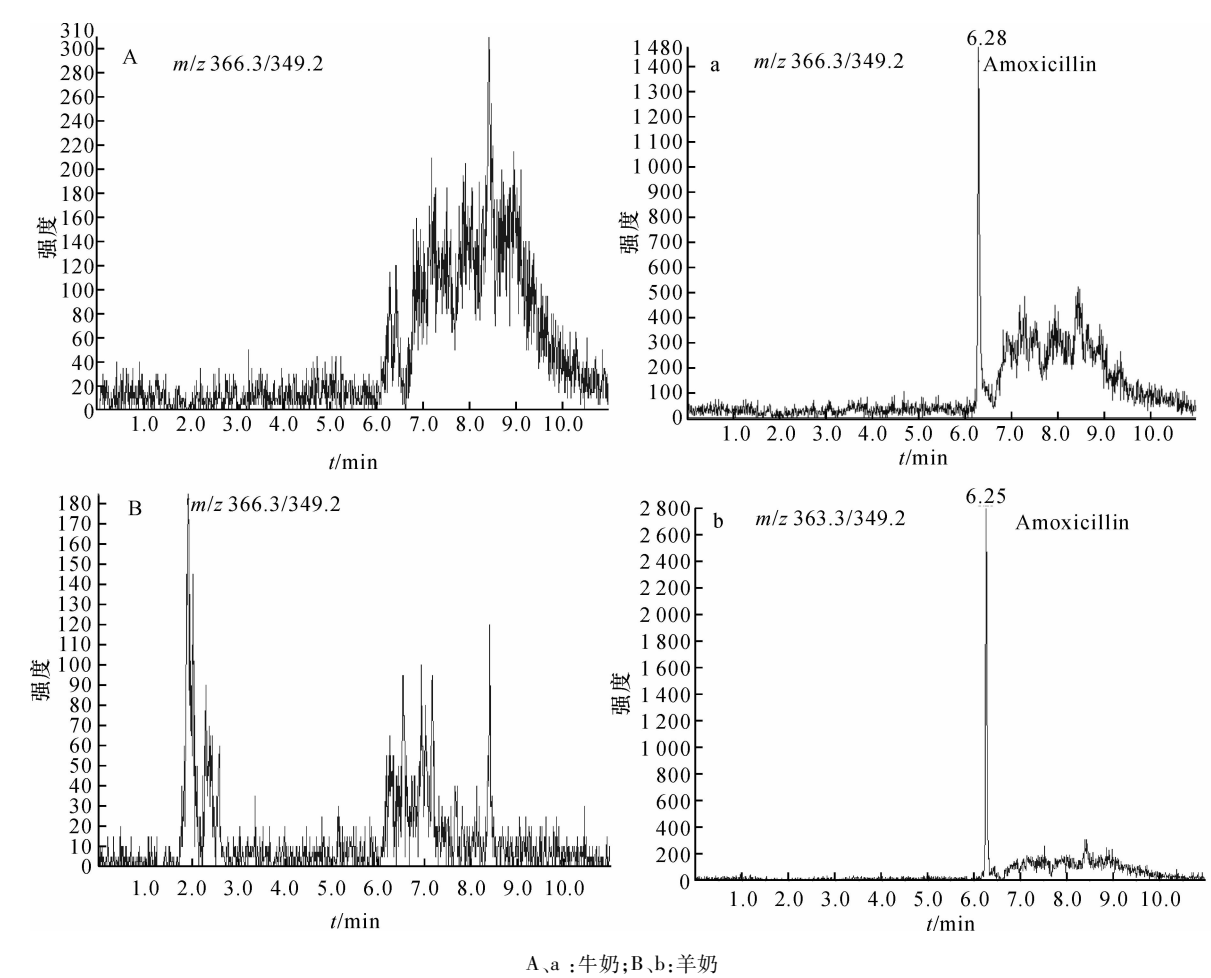


图1 空白(A、B)和空白添加阿莫西林(a、b,2 μg · kg⁻¹)奶样品的多反应监测质谱图

Fig.1 MRM chromatogram of blank milk samples (A,B) and spiked with amoxicillin at 2 μg · kg⁻¹ (a,b)

表1 奶中阿莫西林的加标回收率及相对标准偏差 (n =5)

Tab.1 Recoveries and relative standard deviations(RSD) of amoxicillin spiked in milk (n =5)

样品	$\rho_{\text{添加}} / (\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	回收率 ($\bar{x} \pm \text{SD}$) / %	日内相对标准偏差 / %	日间相对标准 偏差 / %
牛奶	2	78.5 ± 6.4	10.2、7.7、4.6、9.4、8.5	8.2
	5	86.5 ± 3.7	4.2、4.6、3.4、2.6、3.2	4.2
	10	88.9 ± 3.5	2.1、3.3、3.5、4.1、2.8	3.9
	20	82.9 ± 6.1	1.9、9.3、6.3、7.5、5.4	7.3
羊奶	2	75.6 ± 4.0	6.3、3.5、2.8、5.9、5.4	5.3
	5	85.0 ± 3.1	1.6、3.1、3.6、3.8、1.9	3.6
	10	85.6 ± 3.0	3.6、3.1、1.7、4.1、3.4	3.5
	20	91.0 ± 3.9	4.9、4.5、3.6、2.6、1.8	4.3

3 讨论与结论

3.1 色谱条件的优化

阿莫西林的极性较小,是有机弱酸性物质,在C₁₈色谱柱上能较好地保留. 研究考察了 Gemini C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 粒径 3.5 μm) 和 Luna C₁₈ (2.1 mm × 150 mm, 粒径 5 μm) 2 种色谱柱的分离效果,

发现在 Gemini C₁₈ 色谱柱上药物峰形宽大,分离效果差,而且柱压较高,不予采用,因此采用 Luna C₁₈ (2.1 mm × 150 mm, 粒径 5 μm) 色谱柱. 本试验流动相的有机相成分为乙腈,在水相中加入体积分数为 0.1% 的甲酸^[22]使阿莫西林的响应值更高,峰形尖锐,分离度更好. 说明甲酸促进了阿莫西林的离子化.

3.2 样品前处理方法的优化

分析样品中阿莫西林残留的方法有微生物测定法、免疫分析法、高效液相色谱法和液相色谱-串联质谱法等。通过文献对比发现:微生物法由于动物源性食品中干扰物质多,且具备抑菌作用的抗生素种类繁多,使其结果假阳性率较高,准确性较差,而且缺乏特异性。高效液相色谱法测定青霉素类药物残留通常用反相液相色谱法,紫外检测器进行定量。但由于测定波长在 200 ~ 235 nm,基体干扰明显,无法应用于实际样品中药物含量测定。人们开发了测定衍生化青霉素的方法,通过提高检测波长来消除基体干扰^[4]。但实际样品中阿莫西林残留分析之前,都要经过繁琐费时的衍生化^[1-2,4,10-11]过程。液相色谱-串联质谱法采用多离子通道系统进行药物分析,分离能力强,精确可靠,用于测定阿莫西林的残留时避免了衍生化的繁琐步骤,但都要用 SPE 柱进行净化^[13-18,20-21],所需试剂的种类和数量较多,成本较高。本研究运用高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)检测奶中阿莫西林的残留,通过 8 mL 乙醇提取,旋转蒸发至 0.5 mL 后用乙酸铵溶液定容,正己烷净化来实现对目标物的处理,该方法操作简单快速,避免了衍生化和 SPE 柱净化的繁琐步骤,前处理过程仅需要乙醇、乙酸铵和正己烷 3 种试剂,成本较低,效率高(单个样品前处理时间在 40 min 左右),适用于生产实践中大批量样品的快速检测。

3.3 提取液的选择

已报道的文献资料中,用来沉淀牛奶中蛋白质的有机溶剂主要有乙腈^[1,12,17-18]和三氯乙酸^[2,10],也有采用乙酸铅^[14]的报道。这些报道的样品前处理方法中,大部分都包含了操作繁琐的固相萃取(SPE)净化步骤。本试验采用乙腈、甲醇和乙醇^[19]来去除奶中的蛋白质。结果显示乙醇沉淀蛋白质的效果最好,阿莫西林的回收率较高(75% 以上),而乙腈和甲醇沉淀蛋白质后阿莫西林的回收率在 60% 左右。由于阿莫西林不稳定,为了防止目标物降解,在旋转蒸发至约 0.5 mL 后,分别加入 pH 为 3.0、4.5、5.0、6.0 的乙酸铵溶液,考察其提取效果,试验结果表明阿莫西林在 pH 4.5 的乙酸铵溶液中最稳定,回收率最高。由于离子浓度对阿莫西林有一定影响,比较了 10 与 50 mmol · L⁻¹ 乙酸铵溶液提取结果的回收率,发现 10 mmol · L⁻¹ 乙酸铵溶液回收率高于 50 mmol · L⁻¹ 乙酸铵溶液。样品提取溶液经过高速低温离心和 0.22 μm 微孔滤膜过滤后进行 HPLC-MS/MS 分析,检测结果表明样品提取溶液足够干净,不会对阿莫西林的检测产生显著的干扰。

3.4 浓缩条件的选择

本试验运用旋转蒸发的方式去除提取溶液中的乙醇,对阿莫西林进行浓缩。阿莫西林本身不稳定,在溶液条件下会加速阿莫西林的降解,提高蒸发浓缩的温度会加快乙醇的挥发,同时也会加速阿莫西林的降解。因此选择在 30、37 和 40 °C 条件下进行对比试验。发现在 37 °C 条件下浓缩效率高(单个样品蒸发浓缩至 0.5 mL 需要 6 min),方法的回收率也较高(75% 以上)。本试验同时尝试将提取液完全吹干,由于耗时较长,阿莫西林的降解导致方法回收率降低(回收率只有 50% ~ 60%),处理方法上采用了在 37 °C 条件下蒸发浓缩至 0.5 mL 的方式。

3.5 基质效应的消除

样品基质溶液对目标物的电喷雾离子化有很大影响,可增强或抑制信号响应,进而影响测定结果的准确度与精密度^[23]。本试验通过在空白奶基质提取液中添加低、中、高 3 个质量浓度即 5、50、200 μg · L⁻¹ 的阿莫西林标准溶液,与纯溶剂中的信号强度进行比较,奶基质峰面积与纯溶剂的峰面积比值为 70% ~ 86%,说明牛奶和羊奶基质对阿莫西林检测均有抑制效应。为消除样品基质效应的影响,采用空白基质匹配标准溶液法^[24]进行校准。

3.6 结论

本文建立了 HPLC-MS/MS 法测定奶中阿莫西林残留量的分析方法。样品经乙醇提取,提取液经旋转蒸发浓缩后用乙酸铵溶液复溶,复溶液用正己烷去除脂肪后,经液相色谱-串联质谱分析。本方法前处理操作简便易行,不需要 SPE 柱净化,所需试剂较少,成本较低;同 HPLC 法相比,HPLC-MS/MS 法避免了衍生化和 SPE 柱净化的繁琐步骤,而且精密度和重复性好,灵敏度高,定量限低于欧盟对奶中阿莫西林制定的最高残留限量,适用于奶中阿莫西林的残留检测。

参考文献:

- [1] 谢恺舟,陈学森,徐东,等. 高效液相色谱荧光检测法检测鸡蛋中阿莫西林残留[J]. 食品科学,2012,33(22): 264-268.
- [2] 侯东军,吴银良,刘素英. 牛奶中阿莫西林残留的检测及消除规律的研究[J]. 中国兽药杂志,2005,9(12): 18-19.
- [3] 陈杖榴. 兽医药理学[M]. 北京:中国农业出版社,2001:198-199.
- [4] 刘媛,丁岚,谢孟峡,等. 动物组织中阿莫西林残留的液相色谱分析方法研究[J]. 色谱,2003,21(6):541-544.
- [5] The European Commission. Commission regulation (EU)

- No 37/2010 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin[S/OL]. [S. l.]: Official Journal of the European Union[2010-01-20]. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/reg_2010_37/reg_2010_37_en.pdf.
- [6] 农业部. 中华人民共和国农业部公告第 235 号: 动物源性食品中兽药最高残留限量[S/OL]. [2002-12-24]. <http://www.doc88.com/p-54762395942.html>.
- [7] 李延华, 王伟军, 张兰威, 等. 微生物法检测牛乳中 β -内酰胺类抗生素残留的对比研究[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(1): 63-65.
- [8] NAGEL O, MOLINA P, ALTHAUS R. Microbial system for identification of antibiotic residues in milk [J]. J Food Drug Anal, 2011, 19(3): 369-375.
- [9] 魏东, 王存连, 梁淑珍, 等. 牛奶中阿莫西林残留检测方法的研究[J]. 江苏农业科学, 2009(2): 268-269.
- [10] 郁杰, 王一萍, 葛竹兴, 等. 乳乃康有效成分阿莫西林在牛奶中残留量的动态变化[J]. 中国兽医科学, 2011, 41(4): 418-421.
- [11] 肖飞. 阿莫西林、硫酸黏杆菌素注射液的制备及其在肉鸡的药动学与残留检测研究[D]. 武汉: 武汉工业学院, 2009.
- [12] 秦峰, 郑文捷, 陈桂良, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定牛奶中 6 种青霉素类药物的残留量[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(6): 348-351.
- [13] 许蔚, 张晓燕, 吴斌, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定蜂蜜中阿莫西林残留量[J]. 色谱, 2012, 30(10): 1089-1092.
- [14] 毕言锋, 汪霞, 何家康, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定动物组织中阿莫西林与多黏菌素 E 的残留量[J]. 分析测试学报, 2011, 30(8): 863-867.
- [15] HELLER D N, HGOH M A. Electrospray ionization and tandem ion trap mass spectrometry for the confirmation of seven beta-lactam antibiotics in bovine milk [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 1998, 12(24): 2031-2040.
- [16] RIEDKER S M, STADLER R H. Simultaneous determination of five β -lactam antibiotics in bovine milk using liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. Anal Chem, 2001, 73(7): 1614-1621.
- [17] 黄百芬, 任一平, 蔡增轩, 等. LC-MS/MS 测定牛奶中 6 中青霉素类药物的残留[J]. 中国食品卫生杂志, 2007, 19(1): 31-35.
- [18] LI Hui, XIA Xi, XUE Yanan, et al. Simultaneous determination of amoxicillin and prednisolone in bovine milk using ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2012, 900: 59-63.
- [19] LIU Chuangji, WANG Hai, JIANG Yanbin, et al. Rapid and simultaneous determination of amoxicillin, penicillin G, and their major metabolites in bovine milk by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2011, 879(7/8): 533-540.
- [20] VAN HOLTHOON F, MULDER P P J, VAN BENNEKOM E O, et al. Quantitative analysis of penicillins in porcine tissues, milk and animal feed using derivatisation with piperidine and stable isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. Anal Bioanal Chem, 2010, 396(8): 3027-3040.
- [21] KARAGEORGOU E G, SAMANIDOU V F, PAPADOYAN-NIS I N. Ultrasound-assisted matrix solid phase dispersive extraction for the simultaneous analysis of β -lactams (four penicillins and eight cephalosporins) in milk by high performance liquid chromatography with photodiode array detection [J]. J Sep Sci, 2012, 35(19): 2599-2607.
- [22] 杨刚, 黄显会, 方秋华, 等. 高效液相色谱-串联质谱法检测奶中克拉维酸残留[J]. 色谱, 2012, 30(6): 568-571.
- [23] 方秋华, 黄显会, 郭春娜, 等. 高效液相色谱-串联质谱法检测羊奶中乙酰孕激素多残留研究[J]. 分析测试学报, 2012, 31(10): 1314-1318.
- [24] 贺利民, 刘祥国, 曾振灵. 气相色谱分析农药残留的基质效应及其解决方法[J]. 色谱, 2008, 26(1): 98-104.

【责任编辑 柴 焰】