

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2021.6.07

动物源性中药材兽药残留检测技术研究进展

许晓辉¹, 李剑勇², 朱仁愿¹, 潘秀丽¹, 李晨曦¹, 王小乔^{1*}

(1. 兰州市食品药品检验检测研究院, 甘肃省种植中药材外源性污染物监测工程研究中心, 兰州 730050;

2. 中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 兰州 730050)

[收稿日期] 2020-10-27 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280(2021)06-0045-08 [中图分类号] S853.72

[摘要] 动物源性中药材兽药残留问题是影响其质量安全的主要风险因子之一, 服用含有兽药残留的动物源性中药材, 不但降低药效, 而且使人体产生过敏反应和抗生素耐药性等问题, 甚至损害人体器官。加强动物源性中药材兽药残留检测, 从源头进行质量控制, 做到早发现、早预警、早处置, 使监管前移, 做好风险预测与研判, 是当前动物源性中药材质量控制急需解决的问题。从动物源性中药材兽药残留检测现状、检测方法研究思路和基质效应评价等方面探讨了兽药残留高通量检测技术的研究与应用, 以期为加强动物源性中药材兽药残留高通量检测研究与质量安全控制提供参考。

[关键词] 动物源性中药材; 兽药残留; 检测技术

Research Progress of Detecting Technology of Veterinary Drug Residues in Animal-Derived Chinese Medicinal Materials

XU Xiao-hui¹, LI Jian-yong², ZHU Ren-yuan¹, PAN Xiu-li¹, LI Chen-xi¹, WANG Xiao-qiao^{1*}

(1. Lanzhou Institute for Food and Drug Control, Gansu Engineering Research Center for Monitoring Exogenous Harmful Residues in Traditional Chinese Medicines, Lanzhou 730050, China;

2. Lanzhou Institute of Husbandry and Pharmaceutical Science of CAAS, Lanzhou 730050, China)

Corresponding author: WANG Xiao-qiao, E-mail: 378510575@qq.com

Abstract: The problem of veterinary drug residues in animal-derived Chinese medicinal materials is one of the main risk factors, which affect the quality and safety. Taking Chinese medicinal materials that contain veterinary drug residues will not only reduce the effect of treatment, but also cause allergic reaction and antibiotic resistance in human body, and even damage human organs. Strengthen the detection of veterinary drug residues in animal-derived Chinese medicinal materials, control quality from the source, make early detection, make early warning, make early disposal, make supervision move forward, and do a good job in risk prediction and

基金项目: 甘肃省药品监督管理局科学技术类(2020GSMPA032)

作者简介: 许晓辉, 工程师, 从事兽药残留检测研究。

通讯作者: 王小乔, E-mail: 378510575@qq.com

judgment, which are urgent problems to be solved in the current quality control of animal - derived Chinese medicinal materials. This paper discusses the research and application of high - throughput detection of multi - veterinary drug residues in animal - derived Chinese medicinal materials from three aspects: the current situation of multi - veterinary drug residues detection, the research ideas of detecting method and evaluation of matrix effect, in order to provide reference for strengthening the high - throughput detection and quality safety control of veterinary drug residue in animal - derived Chinese medicinal materials.

Key words: Chinese medicinal materials of animal origin; veterinary drug residues; detecting technology

兽药广泛用于动物养殖过程中,规范使用兽药可有效减少动物病患,但若违规超剂量超范围使用兽药,将给食品药品安全带来极大风险。目前,政府及社会各界对动物源性食品中兽药残留的安全问题给予高度重视^[1],通过制定一系列国家标准,并每年都进行监督抽检,监控其质量安全^[2]。但对动物源性中药材尚缺乏有效管控,因此,对动物源性中药材兽药残留的问题予以关注,并对其进行有效控制,迫在眉睫。

1 动物源性中药材兽药残留检测现状

动物源性中药材是指来源于动物整体、器官、生理或病理产物等供药用的中药材,是中药材的重要组成部分。我国动物源性中药材应用历史悠久,中医临床常用的 300 余种中药材中,动物源性约占 10%^[3]。目前,大多数动物源性中药材以人工饲养为主,多以农户为单位,缺乏基本养殖常识及科学手段,在养殖过程中,为防治疾病、促进生长、提高饲料转化率,广泛使用了高效、低成本的抗菌剂、抗生素和激素等兽药,甚至使用一些退市的兽药。兽药的不合理使用甚至滥用,致使其难以降解及排泄,在逐渐积累的情况下蓄积在中药材中,导致疗效降低,危害人体健康,更有甚者对人体器官造成不可逆的损害。

当前,动物源性产品兽药残留引发过敏反应和抗生素耐药性问题已成为全球关注的焦点。为保护公共健康,US FDA 于 2015 年 6 月通过兽药饲料指令颁布了管控微生物药物使用的最终规定^[4];欧盟法规 2014/0247(COD)旨在解决抗生素耐药性带来的公共健康风险问题^[5];在我国,为管控动物源性食品中兽药残留,农业农村部、国家

卫生健康委员会和国家市场监督管理总局联合发布了《GB 31650 - 2019 食品安全国家标准 食品中兽药最大残留限量》,该标准规定了动物源性食品兽药残留的最大限值^[6],但是不涉及动物源性中药材,且动物源性中药材兽药残留检测相关研究报道少见。现有动物源性基质中兽药残留检测方法基本以一个类别或一小组相似类别的兽药为主^[7-9],为有效监测兽药残留及保护公共健康,迫切需要开发能够同时进行多类别多组分兽药残留检测的技术^[10]。

近年来,动物源性中药材兽药残留问题逐渐被研究学者所关注,一些研究成果相继被报道,如孙健等人应用 QuEChERS - 超高效液相色谱串联质谱法的离子丰度比定性筛查中药材熊胆粉中多种兽药残留,包括 β -受体激动剂与拮抗剂、青霉素类、头孢菌素类、磺胺类、喹诺酮类、氯霉素类、四环素类、硝基咪唑类、大环内酯类、聚醚类、抗病毒药、驱虫药、甾体激素、非甾体抗炎药和镇静剂^[11],黄胜广等人应用 QuEChERS 结合 UPLC - MS/MS 法测定了梅花鹿鹿茸中的孕激素和镇静剂^[12-13]。另外,国家监管部门对动物源性食品的市场监督抽检结果显示,兽药残留仍是影响其质量安全的重要因素,对于与动物源性食品来源相似的动物源性中药材必然也存在相同问题,因此,开发建立动物源性中药材兽药残留高通量检测技术,是实现动物源性中药材兽药残留全面监控的必然选择。

2 动物源性中药材兽药残留检测

动物源性中药材基质复杂,多含有蛋白质、脂肪和糖类等多种成分,另外,吸收到中药材中的兽

药残留含量甚微,且不同兽药的极性差别大,这些都是兽药残留检测的难点。因此,提高对动物源性中药材中兽药残留问题的认识,加强这方面检测方法的研究,制定国家标准或补充检验方法势在必行,其关键点是前处理方法和仪器检测方法的研究开发及应用。

2.1 高通量前处理方法 样品前处理是分析过程中耗时最长、产生误差最多的一个环节,更是多兽药残留高通量检测要突破的瓶颈之一,而动物源性中药材的基质特点是富含蛋白质与脂肪,目前,已报道的多兽药残留同时检测高效便捷的前处理方法主要包括分散固相萃取法、QuEChERS 法、固相萃取、基质固相分散技术、免疫亲和色谱、加速溶剂提取、在线自动净化等^[14-15],其中应用比较广泛的是分散固相萃取法和 QuEChERS 法^[16-18]。QuEChERS 法主要是提取阶段除杂,去除蛋白质;分散固相萃取法主要是净化阶段除杂,去除脂类,两者结合能便捷快速有效降低动物源中药材中高蛋白高脂肪的基质干扰^[19]。前处理方法优化选择能代表各类别结构的化合物,以方法考察指标考察优化提取净化步骤。包括①提取水相:考察 NaOH 溶液、Na₂EDTA - McIlvaine 缓冲液和 1% 醋酸溶液提取效率等;② 提取有机相:考察乙腈、5% 醋酸乙腈溶液和 15% 醋酸乙腈溶液的提取效率等;③净化材料:因动物源性中药材的基质富含脂肪和蛋白质,且成分复杂,考察 C18(十八烷基键合硅胶)、PSA(乙二胺 - N - 丙基硅烷)、PAX(强阴离子交换)、GCB(石墨化炭)等多种吸附材料及其比例,最终确定适宜比例的吸附材料作为净化材料,实现最大程度的吸附杂质,降低基质效应。如已报道的基于优化的 QuEChERS 前处理技术,利用液质联用法测定鹿茸中多兽药残留,样品以乙腈 - 乙酸乙酯(8:2)为提取剂,以 150 mg PSA、100 mg C18 与 70 mg 的中性氧化铝为净化剂,经方法学考察,该方法符合检测要求。该前处理方法步骤少,简单易操作,使用时间少,快速便捷,能够满足鹿茸中兽药残留高通量筛查的要求^[20]。

2.2 靶向性检测 兽药残留靶向性检测主要基于液相色谱串联三重四级杆质谱(LC - MS/MS)来实现的^[21-22],其高通量筛选采用动态多反应监测模式(d - MRM)或多反应监测模式(MRM),LC - MS/MS 是兽药残留检测的重要工具^[23],但 LC - MS/MS 作为低分辨质谱对采集的点数有限制,当检测采集方法中化合物数量比较多时,受驻留时间限和循环时间限的影响,每个化合物采集点数会减少,导致检测灵敏度会下降^[24]。高通量靶向性检测方法的建立是先建立好仪器检测方法,然后以不同品种动物源性中药材样品为基质对建立的检测方法进行方法学考察实验,当做完某一品种动物源性中药材或做完涵盖很多品种动物源性中药材,通过对数据结果进行比对,筛选出在采集方法条件下对大部分基质都适应的化合物建立检测方法,其检测上百种中药材兽药残留方法建立的筛选流程见图 1。目前,兽药残留靶向性检测不再局限于一个类别或一小组相似类型的兽药,而是一次前处理,一针进样同时检测多类别多组分兽药残留,如黄胜广等^[20]采用 QuEChERS 结合分散固相萃取方法建立了 LC - MS/MS 同时测定梅花鹿鹿茸中磺胺类、激素类、头孢类、镇静剂类等 36 种兽药残留;采用 PSA 与 HLB 组合净化的方法建立了 LC - MS/MS 同时测定梅花鹿鹿茸中四环素类、喹诺酮类等 15 种兽药残留,经方法学验证,检出限、线性范围、准确度、精密度等指标均能满足要求,该研究实现了一针进样同时检测鹿茸中多类别多组分兽药残留,对动物源性中药材兽药残留的靶向性检测研究具有参考价值。Yue jin 等^[25]优化了一种快速、简便、廉价、有效、耐用的 QuEChERS 前处理方法,该前处理方法同时适用于蜂蜜和蜂王浆两种复杂基质样品的前处理,一次样品制备,应用 LC - MS/MS 可同时定量检测蜂蜜和蜂王浆中磺胺类、大环内酯类抗生素、四环素类抗生素、喹诺酮类、硝基咪唑类等 42 种兽药残留,该方法适用于蜜蜂和蜂王浆样品中兽药残留的快速检测。

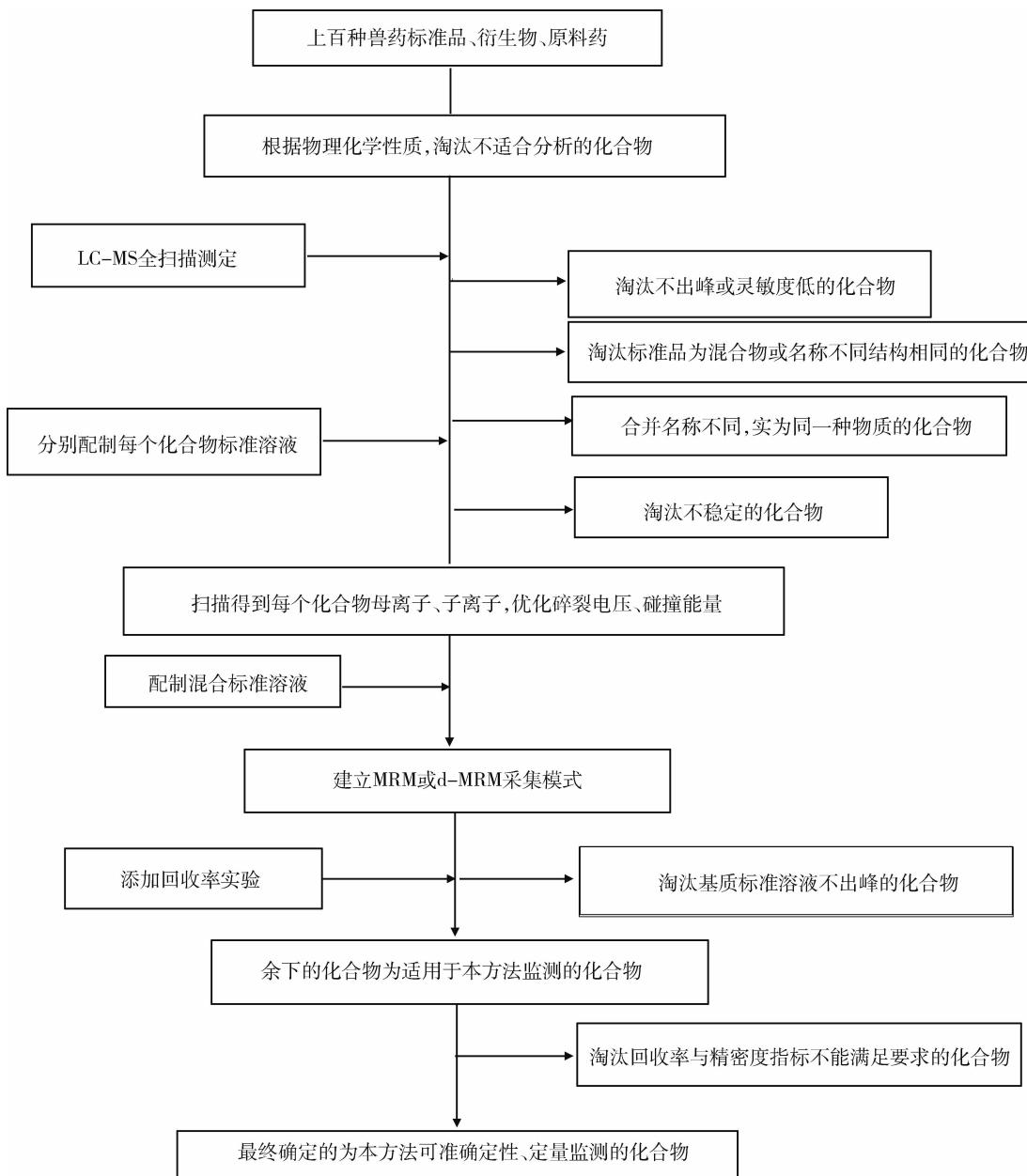


图 1 LC-MS/MS 检测动物源性中药材多兽药残留的方法建立流程

Fig 1 Flow procedure of method establishment for the detection of multi-veterinary drug residues in Chinese medicinal materials of animal origin by LC-MS/MS

2.3 非靶向性检测 非靶向性检测是不设定目标去检测动物源性中药材中兽药残留,其是基于液相 - 四极杆 - 飞行时间质谱或液相 - 四极杆 - 静电场轨道阱质谱实现的^[26-27],对于飞行时间质谱或静电场轨道阱质谱,高通量筛查都是采用全扫描模式,检测时无需考虑待测目标化合物的数量,全扫描高分辨质谱直接采集高准确度质量数,获得的碎

片离子用于最终的定性分析和结构确认,从而使化合物的确证更加准确可靠,具有同时筛查大量目标化合物的能力,样品也无需重复测定^[28-29]。同时,在高分辨率下采集的数据降低了近似质量数的干扰,更好地避免了假阳性和假阴性的发生,因此,高分辨质谱被广泛应用于多兽药残留的筛查与检测中。对于高分辨质谱,通过多级扫描,建立二级谱

图数据库,特别适合高通量的检测筛查,其个人自建筛查数据库(PCDL)构建流程见图 2。基于高分辨全扫描质谱的高通量技术定性分析,主要通过已建立数据库比对待测化合物与数据库收载的该化合物在同等条件下的保留时间、同位素分布、二级碎片和二级质谱图相似度,根据得分综合判断去确定^[30-32]。目前,基于飞行时间质谱或静电场轨道阱质谱非靶向检测的农药标准数据库已广泛建立,如美国国家科学技术研究院质谱库(NIST),Wiley 谱库、中国科学院化学专业数据库等。而对于兽药,已有相关研究建立了部分兽药质谱数据库,如郭杰等^[33]基于 LC-QTOF/MS 的定性优势,进行了 187 种药物的一级质谱和二级质谱分析,并运用 PCDL 软件,依次将 187 种药物标准物的名称、保留时间、分子式、结构式、一级质谱图、二级质谱图等内容导入到 PCDL 数据库中,建立了非靶向性筛查数据库,依据建立的数据库快速筛查人体尿液、血液样品中是否含有 187 种药物,这 187 药物大多数也可以作为兽药用于动物,因此,该研究建立的数据库也同样适用于动物源性中药材兽药残留的非靶向筛查。

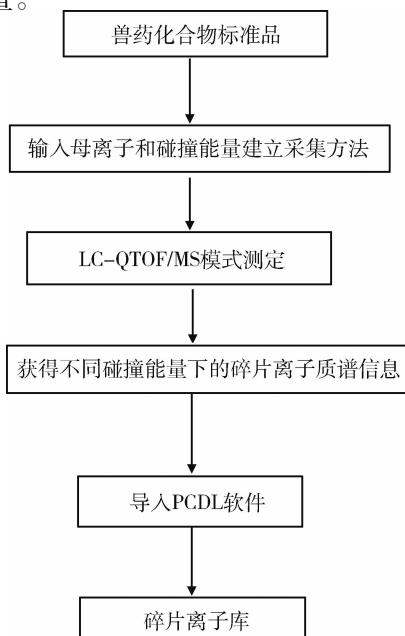


图 2 LC-QTOF/MS 兽药残留筛查数据库构建流程图

Fig 2 Flow chart of building database to screen veterinary drug residues by LC-QTOF/MS

3 基质效应评价

基质效应是指基质的存在导致目标待测物响应产生变化的现象,降低基质效应一般从两个方面考虑,第一是前处理技术,利用前处理技术将干扰组分去除;第二是利用色谱分离使目标分析物与干扰组分进入质谱的时间不同^[34]。但是,现在液质联用都采用超高效液相色谱,分析时间短,干扰组分进入色谱柱,并不能利用流动相将干扰组分冲出,这样会影响色谱柱使用寿命,也影响检测数据的重现性,因此,降低基质效应首先考虑用前处理方法将干扰组分去除干净。基质效应的评价是采用空白样品加标后按前处理方法处理,继而上机测试,比较与同浓度的纯溶剂的响应值^[35-37],具体方法流程见图 3。

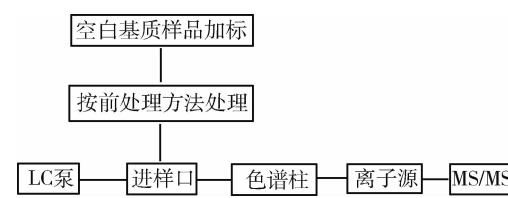


图 3 基质效应评价方法流程

Fig 3 Flow procedure of evaluation method about matrix effect

4 展望

综上所述,动物源性中药材基质复杂,以脂肪和蛋白质为主,有些中药材还要经过炮制后方能药用,这给动物源性中药材中兽药残留高通量检测方法的建立带来不确定因素,因此,开发高通量前处理方法,既要考虑药材属性,也要兼顾药材炮制过程,而高效、自动化的液质联用仪已经为兽药残留高通量检测提供了技术平台,通过对不同品种动物源性中药材进行研究,开发建立专属性强、灵敏度高的高通量液质联用检测技术。随着动物源性中药材中兽药残留问题被研究学者、监管部门等的关注,发展快速、简易、高灵敏度、高通量的多兽药残留检测技术是当前领域的主要研究方向,其可提高分析效率、缩短检测周期、降低成本、减少环境污染。目前,发达国家研究建立了多类别多组分兽药

残留检测和确证方法,而我国研究多兽药残留检测的分析方法虽取得了较大发展,但整体上还存在较大差距,特别是真正用于实际的多兽药残留筛查方法相对匮乏,筛查与确证配套研究不足,影响了兽药组分检测的覆盖面和实际效果,因此,为保障动物源性中药材兽药残留质量安全,需进一步加强动物源性中药材中多兽药残留的研究,实现动物源性中药材兽药残留的全面、高效监控。

参考文献:

- [1] 胡海燕,朱明文,胡昊. 动物源食品中兽药残留监管监测现状及其对策[J]. 中国兽药杂志,2011,45(8): 38–42.
Hu H Y, Zhu M W, Hu H. Status and countermeasures about control and determination of veterinary drug residues in animal derived foods[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2011, 45 (8) : 38 – 42.
- [2] 徐飞,吴小平,江海洋,等. 兽药残留监控体系的现状与展望[J]. 中国兽药杂志,2011,45(5): 47–50.
Xu F, Wu X P, Jiang H Y, et al. Study on the present situation and prospects of veterinary drug residue monitoring system [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2011, 45(5) : 47 – 50.
- [3] 罗亚虹,张治军. 动物类中药材质量控制研究新进展[J]. 海峡药学,2016,28(8):55–57.
Luo Y H, Zhang Z J. New progress in research on quality control of animal Chinese medicinal materials[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2016, 28 (8) ;55 – 57.
- [4] Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 21 CFR Parts 514 and 558, FDA – 2010 – N – 0155[Z].
- [5] European Commission, Proposal for a regulation of the European parliament and of the council on veterinary medicinal products, 2014/0257 (COD)[Z].
- [6] GB 31650 – 2019. 食品安全国家标准 食品中兽药最大残留限量[S].
GB 31650 – 2019. National food safety standard – Maximum residue limits for veterinary drugs in foods[S].
- [7] 曹军,陈勇,杨瑞章,等. 分散固相萃取–高效液相色谱–串联质谱法测定水产品中 19 种喹诺酮类兽药残留[J]. 中国兽药杂志,2011,45(7): 21 – 25.
Cao J, Chen Y, Yang R Z, et al. Simultaneous determination of 19 quinolones residues in aquatic product using DSPE and high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2011, 45 (7) : 21 – 25.
- [8] 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.
- [9] 张鑫,吴剑平,李丹妮,等. UPLC – MS/MS 检测七种动物源食品中四环素类药物残留量的研究[J]. 中国兽药杂志,2015,49(12): 36 – 42.
Zhang X, Wu J P, Li D N, et al. Optimized determination of tetracyclines in seven kinds of animal derived food by UPLC/MS/ MS[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2015, 49 (12) : 36 – 42.
- [10] 班付国,胡兴娟,吴宁鹏,等. 超高效液相色谱–串联质谱法测定猪肉中 66 种兽药残留的研究[J]. 中国兽药杂志,2014,48(6): 40 – 51.
Ban F G, Hu X J, Wu N P, et al. Simultaneous determination of 66 kinds of veterinary drugs in porcine muscle using ultra performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2014, 48(6) : 40 – 51.
- [11] 孙健,胡青,诸艳蓉,等. QuEChERS – 超高效液相色谱串联质谱法定性筛查中药材熊胆粉中 169 种兽药残留[J]. 药学学报,2020,55(1): 113 – 122.
Sun J, Hu Q, Zhe Y R, et al. Qualitative screening of 169 veterinary drug residues in bear bile powder by QuEChERS – ultra high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2020, 55 (1) ;113 – 122.
- [12] 黄胜广,赵卉,罗婧,等. QuEChERS/UPLC – MS/MS 法同时测定梅花鹿鹿茸中 5 种孕激素[J]. 食品科技,2019,44(10): 351 – 356.
Huang S G, Zhao H, Luo J, et al. Determination of 5 kinds of progestерones in antler velvet of *Cervus nippon Temminck* by QuEChERS/UPLC – MS/MS[J]. Food Science and Technology, 2019, 44(10) : 351 – 356.
- [13] 黄胜广,王玉方,赵卉,等. QuEChERS/UPLC – MS/MS 法同时测定梅花鹿鹿茸中 7 种镇静剂[J]. 食品工业科技,2020,41(10): 265 – 270.
Huang S G, Wang Y F, Zhao H, et al. Determination of 7 kinds of sedatives in antler velvet of *cervus nippon temminck* by QuEChERS/UPLC – MS/MS [J]. Science and Technology of

- Food Industry, 2020, 41(10):265–270.
- [14] 陈冬梅,陶燕飞,余欢,等.兽药残留分析中样品前处理技术研究进展[J].化学通报,2009,72(8):713–719.
Chen D M, Tao Y F, Yu H, et al. Progress of sample pre-treatment in analysis of veterinary drug residues [J]. Chemistry, 2009, 72(8):713–719.
- [15] Kinsella B, O'Mahony J, Malone E, et al. Current trends in sample preparation for growth promoter and veterinary drug residue analysis[J]. Journal of Chromatography A, 2009, 1216(46): 7977–8015.
- [16] Masiá A, Suárez-Varela M M, Llopis-González A, et al. Determination of pesticides and veterinary drug residues in food by liquid chromatography–mass spectrometry: A review[J]. Analytica Chimica Acta, 2016, 936(9): 40–61.
- [17] Stubnings G, Bigwood T. The development and validation of a multiclass liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) procedure for the determination of veterinary drug residues in animal tissue using a QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe) approach[J]. Analytica Chimica Acta, 2009, 637(1–2): 68–78.
- [18] Perestrelo R, Silva P, Porto-Figueira P, et al. QuEChERS – Fundamentals, relevant improvements, applications and future trends[J]. Analytica Chimica Acta, 2019, 1070(12): 1–28.
- [19] Slámová T, Sadowska-Rociek A, Fraňková A, et al. Application of QuEChERS – EMR – Lipid – DLLME method for the determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in smoked food of animal origin[J]. Journal of Food Composition and Analysis, 2020, 87(4): 103420.
- [20] 黄胜广,王玉方,赵卉,等. QuEChERS/UPLC–MS/MS 法同时测定梅花鹿茸中 36 种兽药残留[J]. 质谱学报,2020,6: 648–658.
Huang S G, Wang Y F, Zhao H, et al. Determination of 36 Veterinary Drug Residues in Antler Velvet of Cervus nippon Temminck by QuEChERS/UPLC–MS/MS [J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2020, 6: 648–658.
- [21] 王超众,刘信奎,张连成,等. 动物源性食品中 65 种兽药残留的快速检测方法[J]. 食品与生物技术学报,2020,39(4): 102–111.
Wang C Z, Liu X K, Zhang L C, et al. Rapid detection of 65 veterinary drug residues in animal origin foods [J]. Journal of Food Science and Biotechnology, 2020, 39(4): 102–111.
- [22] 张林田,陆奕娜,黄学泓,等. 通过式净化–高效液相色谱–串联质谱法测定动物源性食品中 42 种兽药残留[J]. 分析科学学报,2020,36(1): 81–87.
- Zhang L T, Lu Y N, Huang X H, et al. Determination of 42 kinds of veterinary drug residues in animal-derived products by passing purification–high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry [J]. Journal of Analytical Science, 2020, 36(1): 81–87.
- [23] JadHAV M R, Pudale A, Raut P, et al. A unified approach for high-throughput quantitative analysis of the residues of multi-class veterinary drugs and pesticides in bovine milk using LC–MS/MS and GC–MS/MS[J]. Food Chemistry, 2019, 272(1): 292–305.
- [24] Delatour T, Savoy M, Tarres A, et al. Low false response rates in screening a hundred veterinary drug residues in foodstuffs by LC–MS/MS with analyte-specific correction of the matrix effect [J]. Food Control, 2018, 94(12): 353–360.
- [25] Jin Y, Zhang Z J, Zhao W, et al. Development and validation of a multiclass method for the quantification of veterinary drug residues in honey and royal jelly by liquid chromatography–tandem mass spectrometry[J]. Food Chemistry, 2017, 221(4): 1298–1307.
- [26] 孙清荣,郭礼强,张金玲,等. HPLC–Q–TOF 法筛查鸡肉中 48 种兽药残留[J]. 食品研究与开发,2017,38(4): 127–132.
Sun Q R, Guo L Q, Zhang J L, et al. Screening and determination of 48 veterinary drug residues in chicken by high performance liquid chromatography/quadrupole time of flight mass spectrometry [J]. Food Research and Development, 2017, 38(4): 127–132.
- [27] 李诗言,张海琪,郑重莺,等. 高效液相色谱–四极杆–飞行时间质谱法筛查中华鳖中 42 种兽药残留[J]. 中国渔业质量与标准,2015,5(1): 42–51.
Li S Y, Zhang H Q, Zhen Z Y, et al. Rapid screening and confirmation of 42 veterinary drugs in Chinese soft shell turtle by liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. China Fishery Quality And Standards, 2015, 5(1): 42–51.
- [28] Li X W, Chi Q C, Xia S J, et al. Untargeted multi-residue method for the simultaneous determination of 141 veterinary drugs and their metabolites in pork by high-performance liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography A, 2020, 1634(12): 461671.
- [29] 乔勇升,王俊虎,仇雅静,等. 应用超高效液相色谱–四极杆–飞行时间质谱建立茶叶中农药残留的筛查与确证方法[J]. 色谱,2020,38(12):1402–1420.
Qiao Y S, Wang J H, Qiu Y J, et al. Establishment of screening

- and confirmation method for the analysis of pesticide residues in tea by ultra - performance liquid chromatography - quadrupole time of flight mass spectrometry [J]. Chineses Journal of Chromatography, 2020, 38 (12) : 1402 - 1420.
- [30] 宋伟, 赵暮雨, 韩芳, 等. 超高效液相色谱 - 四极杆飞行时间质谱法测定克氏螯虾中 39 种兽药残留 [J]. 色谱, 2018, 36 (12) : 1261 - 1268.
- Song W, Zhao M Y, Han F, et al. Determination of 39 veterinary drug residues in Procambarusclarkii by ultra high performance liquid chromatography quadrupole time of flight mass spectrometry [J]. Chineses Journal of Chromatography, 2018, 36 (12) : 1261 - 1268.
- [31] Lee S, Ji D, Park M, et al. Development of a comprehensive spectral library of sildenafil and related active analogues using LC - QTOF - MS and its application for screening counterfeit pharmaceuticals [J]. Forensic Science International, 2015, 257 (12) : 182 - 188.
- [32] Zhang Y Q, Liu X M, Li X, et al. Rapid screening and quantification of multi - class multi - residue veterinary drugs in royal jelly by ultra performance liquid chromatography coupled to quadrupole time - of - flight mass spectrometry [J]. Food Control, 2016, 60 (2) : 667 - 676.
- [33] 郭杰, 石辉丽, 商金磊. 利用 Q - TOF LC/MS 建立二级谱图数据库快速检测 187 种药物的研究 [J]. 刑事技术, 2014, 2 : 30 - 36.
- Guo J, Shi H L, Shang J L. Establishment of database and rapid detection of 187 kinds of drug by Q - TOF LC/MS [J]. Forensic Science and Technology, 2014, 2 : 30 - 36.
- [34] Zhao L M, Lucas D, Long D, et al. Multi - class multi - residue analysis of veterinary drugs in meat using enhanced matrix removal lipid cleanup and liquid chromatography - tandem mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography A, 2018, 1549 (5) : 14 - 24.
- [35] Helen S, Thorsten R, Lutz A. Compensation of matrix effects by postcolumn infusion of a monitor substance in multiresidue analysis with LC - MS/MS [J]. Analytical Chemistry, 2009, 81 (6) : 2185 - 2192.
- [36] Gonzalez O, Vliet M, Damen C, et al. Matrix effect compensation in small - molecule profiling for an LC - TOF platform using multicomponent postcolumn infusion [J]. Analytical Chemistry, 2015, 87 (12) : 5921 - 5929.
- [37] OliveiraArias J L, Schneider A, Batista - Andrade J A, et al. Chitosan from shrimp shells: A renewable sorbent applied to the clean - up step of the QuEChERS method in order to determine multi - residues of veterinary drugs in different types of milk [J]. Food Chemistry, 2018, 240 (2) : 1243 - 1253.

(编辑: 侯向辉)