

实时直接分析-高分辨质谱法 快速筛查乳粉中抗生素残留

杨帆¹, 张璐琪², 张鸿伟², 纪仁春³, 张晓梅²,
许辉², 王凤美², 王妍婷², 宫小明⁴, 徐杰¹

(1. 中国海洋大学食品科学与工程学院, 山东 青岛 266003; 2. 青岛海关技术中心, 山东 青岛 266002;
3. 西双版纳海关综合技术中心, 云南 景洪 666100; 4. 潍坊海关技术中心, 山东 潍坊 261041)

摘要:建立了实时直接分析-高分辨质谱(DART-Q-Orbitrap HRMS)法快速检测乳粉中抗生素残留。通过优化 DART 载气类型、离子化温度、进样速度等条件,采用 QuickStrip (QS)样品卡模块,以氦气作为载气,离子化温度 400 °C,进样速度 1 mm/s,使用四极杆-离子回旋轨道阱高分辨质谱仪(Q-Orbitrap)在正离子模式下直接进样分析。结果表明,该方法能够完成 16 种常见磺胺类、喹诺酮类和大环内酯类抗生素的筛查检测,筛查限浓度水平为 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$,回收率在 72.5%~106.7%之间,假阴性率 $\leq 5\%$,且通过实际样品检测验证了此筛查方法的可行性。该方法前处理简单、分析速度快、结果可靠,能够满足乳粉中抗生素残留快速筛查分析的要求。

关键词:乳粉;抗生素残留;实时直接分析(DART);高分辨质谱;筛查

中图分类号:O657.63 **文献标志码:**A **文章编号:**1004-2997(2021)06-1014-11
doi:10.7538/zpxb.2020.0119

Rapid Screening of Antibiotic Residues in Milk Powder Using Direct Analysis in Real Time High Resolution Mass Spectrometry

YANG Fan¹, ZHANG Lu-qi², ZHANG Hong-wei², JI Ren-chun³,
ZHANG Xiao-mei², XU Hui², WANG Feng-mei², WANG Yan-ting²,
GONG Xiao-ming⁴, XU Jie¹

(1. College of Food Science and Engineering,
Ocean University of China, Qingdao 266003, China;
2. Technology Center of Qingdao Customs District, Qingdao 266002, China;
3. Technology Center of Xishuangbanna Customs District, Jinghong 666100, China;
4. Technology Center of Weifang Customs District, Weifang 261041, China)

Abstract: Antibiotic residues in milk powder are public focusing concerns relevant to food safety. Long-term exposure to antibiotic residues will lead to drug-resistant strains in human body, reduce body's immunity, and bring health hazards to consumers. Sul-

fonamides, (fluoro) quinolones and macrolides are high-frequency detecting antibiotic residues in matrix of milk powder. Rapid screening analysis of these residues and simultaneous confirmation with high confidence are valuable in practical scenarios of investigation testing, special monitoring program and so on. The direct analysis in real time (DART) ion source is an emerging technology of ambient pressure desorption ionization, it can directly complete the analysis of sample ionization and injection at the ambient pressure and open experimental environment, without changing the properties of the analyte itself. It became possible to analyze samples directly with minimal sample preparation steps or even without any sample pretreatment procedure with DART ion source. A hybrid high resolution mass spectrometry, quadrupole-orbitrap high resolution mass spectrometry (Q-Orbitrap HRMS) is a powerful tool in veterinary drug residue analysis with superior specificity, accuracy and sensitivity. In present study, DART ion source was hyphenated to Q-Orbitrap HRMS to perform rapid screening analysis and simultaneously unambiguous identification of the above-mentioned antibiotic residues in milk powder. Sample was diluted in water and fast purified by filtering solid phase extraction column and then the filtrate was subjected to DART-Q-Orbitrap HRMS analysis. Several key parameters of the DART ion source, such as ionization type and temperature, as well as injection speed of DART ion source were optimized to enhance the performance of the method. Then, a QuickStrip (QS) Module was selected with the helium as carrier gas and ionization temperature as well as injection speed were set to 400 °C and 1 mm/s, respectively. The DART ion source with optimized settings coupled to Q-Orbitrap HRMS was finally applied to screening analysis. Results showed that 16 common-encountered antibiotic residues including sulfonamides, (fluoro)quinolones and macrolides can be effectively detected with the screening concentration of 100 µg/kg. Recoveries of the analytes ranged from 72.5% to 106.7% and the false negative rates were all less than 5%. Real-life sample analysis was finally conducted by the proposed method with an expected method performance, evidencing the potency of the developed method in risk monitoring in milk powder for veterinary drug screening analysis. It should be mentioned here that the screening concentration of 100 µg/kg is a compromised concentration for the sake of some less sensitive analytes to provide reliable determination of the antibiotic residues with the proposed procedures. It is, however, quite meaningful concentration to indicate the existence of high risk level of corresponding antibiotic residues which need to take actions. In total, the proposed method can play a role in risk monitoring laboratories and relevant industry institutions.

Key words: milk powder; antibiotic residue; direct analysis in real time (DART); high resolution mass spectrometry; screening analysis

兽药被广泛用于动物疾病的预防和治疗、促进动物生长等方面,其种类繁多,抗生素是兽药残留分析中最常见的残留类别^[1]。乳粉中含有大量对人体生长发育有重要作用的营养元素,是生活中常见的食品,婴幼儿、儿童和老人是乳粉的主要受众群体。乳粉中抗生素残留一直是食

品安全关注的重点,长期食用含有抗生素残留的乳粉会使人体内产生耐药菌株^[2],降低机体免疫力^[3-4],给消费者带来健康隐患。在乳粉抗生素残留分析中,磺胺类、喹诺酮类及大环内酯类药物类属高频次检测项目^[5],建立这些药物残留的快速筛查分析方法有利于提高日常筛查分析通

量,增进风险监测效能,完善乳粉产品质量安全控制的技术支持体系。

实时直接分析(direct analysis in real time, DART)是一种新型的敞开式常压原位电离技术,可在大气压和开放式实验环境中,不改变被分析物本身性质的前提下,直接完成对样品的离子化以及进样分析^[6-8]。该技术的优点在于大幅简化样品制备过程,使无样品制备而直接分析成为可能。DART 已经被成功应用于药物研发与监管^[9-10]、环境监测^[11]、化妆品监测^[12-13]、食品分析^[14-15]、复杂样品分析及法医科学等领域^[16-17]。在食品分析领域,Al-Balaa 等^[18]利用实时直接分析-飞行时间质谱(DART-TOF MS)快速定性和半定量分析干鸡蛋和鸡蛋面食中胆固醇;Farre 等^[19]利用实时直接分析-高分辨质谱(DART-HRMS)法实现了苹果、梨、柠檬果皮上的氧化剂、杀菌剂以及糖类物质残留的定性定量分析;李伟丽等^[20]利用直接分析质谱(DART-MS/MS)法快速检测辣椒及其制品中的辣椒素类物质,并进行了方法学验证。在化学危害物残留分析领域,齐春艳等^[21]利用实时直接分析-四极杆-离子回旋轨道阱质谱(DART-Q-Orbitrap MS)法检测了南美白对虾中 15 种磺胺类药物;Vaclavik 等^[22]利用实时直接分析-飞行时间质谱法检测了奶粉、炼乳、乳酪等奶制品中三聚氰胺和氰尿酸;Zhang 等^[23]利用实时直接分析-四极杆-飞行时间质谱(DART-Q-TOF MS/MS)法实现了对奶粉中双氰胺的定性定量分析。

本实验拟将 DART 离子源与四极杆-离子回旋轨道阱高分辨质谱仪(DART-Q-Orbitrap HRMS)联用,快速筛查乳粉中磺胺类、喹诺酮类和大环内酯类等 16 种常见抗生素的残留,并对分析条件进行优化,希望建立相关药物残留的筛查方法。

1 实验部分

1.1 主要仪器与装置

DART 实时直接分析离子源:美国 Ion-Sense 公司产品;Q-Exactive Orbitrap 高分辨质谱仪:美国 Thermo Scientific 公司产品,配有 Xcalibur1.2 工作站;CR22G II 高速冷冻离心机:日本日立公司产品;Mettler PL202-L 型

电子分析天平:瑞士美特勒-托利多公司产品;Turbo Vap® LV 型高通量水浴氮吹浓缩仪:美国 Caliper 公司产品;MMV-1000W 站立式振荡器:日本 EYELA 公司产品;MS3 型涡旋混匀器:美国 IKA 公司产品;KQ-100E 台式超声波仪:昆山市超声仪器有限公司产品;Captiva ND lipids 固相萃取柱、EMR-Lipid 净化管:美国 Agilent 公司产品。

1.2 主要材料与试剂

乙腈(质谱纯):美国 Fisher Scientific 公司产品;甲酸(质谱纯):美国 Fluka 公司产品。

磺胺嘧啶、磺胺-5-(对)甲氧嘧啶、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺甲基嘧啶、磺胺吡啶、甲氧苄啶(纯度 $\geq 99.0\%$):德国 Dr. Ehrenstorfer 公司产品;磺胺二甲嘧啶(纯度 $\geq 98.0\%$):美国 Sigma Aldrich 公司产品;丹诺沙星、西诺沙星、双氟沙星、司帕沙星、萘啶酸、氟甲喹、奥比沙星(纯度 $\geq 98.0\%$)、替米考星、交沙霉素(纯度 $\geq 80.0\%$):中国 First Standard 公司产品。

1.3 实验条件

1.3.1 DART 离子源条件 正离子模式,载气为氦气,选择 QuickStrip (QS)样品卡模块进样,进样速度 1 mm/s,离子化温度 400 °C。

1.3.2 质谱条件 采集方式:Full MS-ddMS²(正离子模式扫描),其中 Full MS 母离子扫描质谱分辨率设定为 70 000,子离子质谱依赖性扫描分辨率设定为 17 500(3 级碰撞能量分别设定 20、40、60 eV);喷雾电压 3.0 kV;毛细管温度 350 °C;鞘气流速 30 L/min;辅助气流速 3.3 L/min;反吹气流量 0;质量扫描范围 m/z 100~500。

1.4 标准储备液与混合标准工作液的配制

标准储备液(1 g/L)的配制:分别称取 10 mg(精确到 0.1 mg)标准品于 10 mL 容量瓶中,用乙腈溶解并定容,-20 °C 可保存 6 个月。

混合标准工作溶液(1 mg/L)的配制:分别移取 10 μ L 相应标准储备液于 10 mL 容量瓶中,用 50% 乙腈-水溶液定容,-20 °C 可保存 1 个月。

1.5 实验方法

称取(2.00 $\pm$ 0.02) g 乳粉于 50 mL 离心管中,用 4 mL 水溶解,混匀,加入 12 mL 乙腈,涡旋振荡 10 min,以 10 000 r/min 离心 10 min,取 4 mL 上清液,过 Captiva ND lipids 固相萃取柱,收集滤出液,40 °C 下氮吹至近干,准

确加入 2 mL 0.3% 甲酸-5% 乙腈-水溶液复溶残渣,涡旋并超声 5 min,过 0.22 μm 滤膜,作为待测液备用。

吸取 4 μL 待测液,将其滴至 QS 样品卡的金属筛网进样点处,放置在通风橱中使其蒸发至近干,然后将其固定在 DART 离子源和 Q-Exactive Orbitrap 高分辨质谱仪之间的滑动轨道上进行检测。

2 结果与讨论

2.1 载气类型和进样模块的选择

高纯度的氮气和氦气是 DART 离子源最常用的载气,氦气由于其激发态离子能量比氮气高且灵敏度高,因此能电离的化合物较多。

由于氦气可电离大分子质量化合物,且副反应较小,可用于相对较大的大分子质量抗生素的检测^[24],因此本实验选择氦气作为载气。但由于氦气和氮气相比价格昂贵,故在样品分析前后和实验准备期间选择氮气作为辅助气体。

本实验尝试了用 Dip-It 玻棒模块进样,但出现了挂在玻棒上的样品液滴不稳定,导致质谱峰响应低且出现拖尾现象,因此选用 QS 样品卡模块进样。

2.2 载气温度的选择

对于 DART 离子源,温度对其敏感度的影响很大。本实验分别考察了 300、350、400 $^{\circ}\text{C}$ 下氦气的离子化效果,并与扣除空气背景后的质谱图进行对比,结果示于图1。可见,离子化温

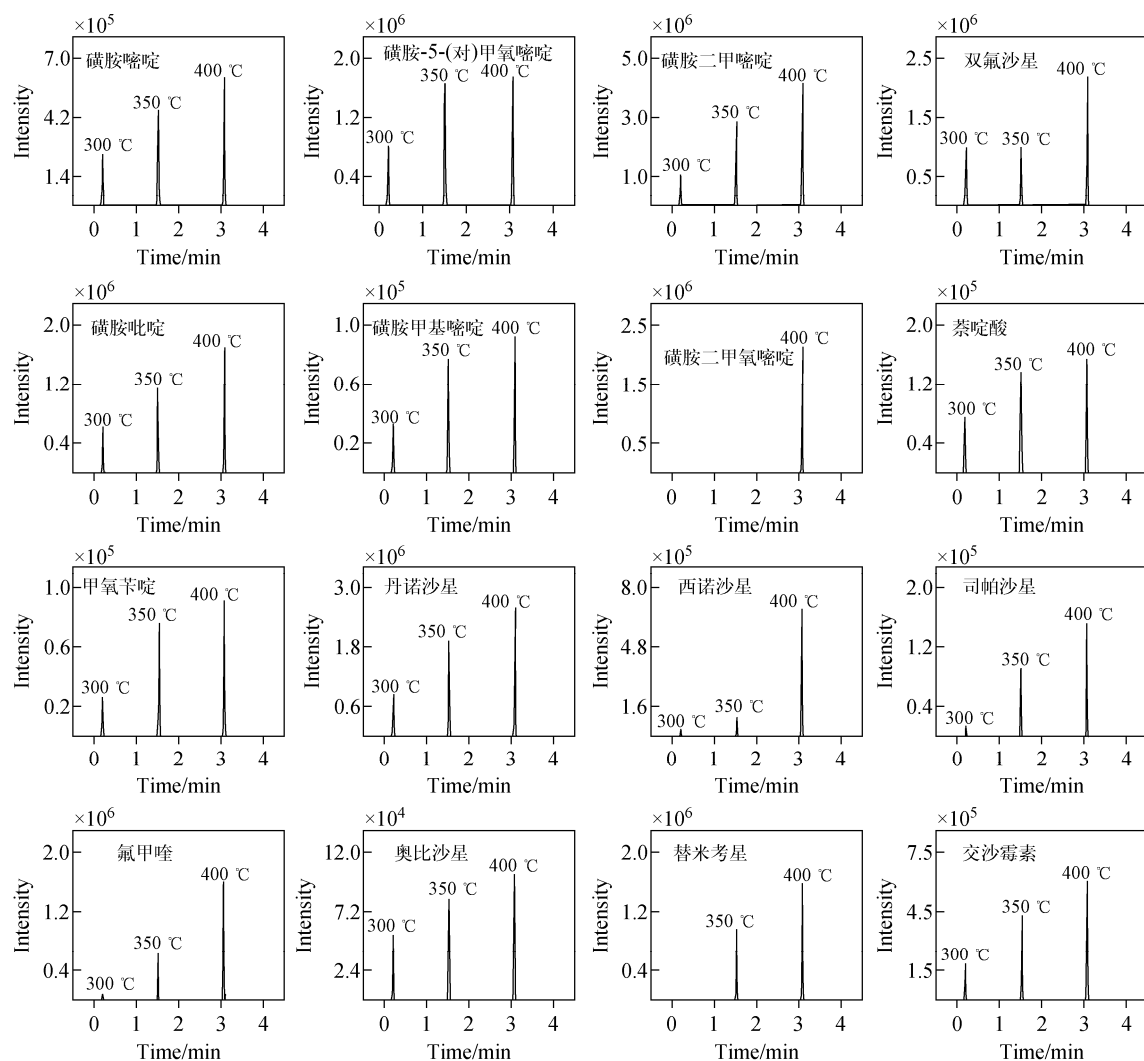


图1 在 300、350、400 $^{\circ}\text{C}$ 温度下,各目标分析物的离子化效果对比图

Fig. 1 Ionization effect of the analytes in DART ion source at the temperature of 300, 350, 400 $^{\circ}\text{C}$

度过低,会减少离子进入质谱仪的数量;离子化温度越高,离子化效果越好,背景干扰越小,灵敏度越高。实验还验证了 450 ℃ 的离子化效果,发现出峰率和响应较低,离子化效果不理想,这是由于温度过高容易使残留药物分子分解,液体样品挥发过快而导致目标物在进样模块网格中扩散。因此,本实验选择 400 ℃ 作为载气温度。

2.3 进样速度的选择

QS 样品卡的移动速度对 DART 离子源灵敏度的影响较大,本实验分别考察进样速度为 0.4、0.6、0.8、1.0、1.5 mm/s 时的离子化效果。经分析可知,进样速度过慢时,质谱峰会有峰型拖尾、出现双峰或三峰的情况;进样速度过快时,离子进入质谱的数量减少,从而导致响应过低甚至无响应。因此本实验选择 1.0 mm/s 的速度进样。

需要指出的是,采用 DART-Q-Orbitrap HRMS 分析时经常出现双峰现象,使用优化的进样速度和载气温度,点样时把握好液滴在样品卡上的位置和液滴大小,控制液滴干燥程度不要过干,可以有效地避免双峰、拖尾及影响目标分析物响应等现象。

2.4 方法验证

2.4.1 定性分析指标 本研究以目标分析物的准分子离子峰作为筛查定性离子,采用准分子离子和高分辨碎片离子库匹配的方式进行准确定性,具体如下:1) 准分子离子峰的质量准确度 $\leq 5 \times 10^{-6}$;2) 具有与准分子离子峰相似的同位素分布;3) 与标准品谱库相比存在 2 个质量准确度 $\leq 5 \times 10^{-6}$ 的特征碎片离子^[25-26]。本实验对空白样品进行添加(100 $\mu\text{g}/\text{kg}$),使用 DART-Q-Orbitrap HRMS 系统进行正离子一级质谱全扫描,检测得到了 16 种目标分析物的准分子离子峰质量数与理论值,以及主要特征碎片离子,列于表 1。可知,相对误差均在 5×10^{-6} 以下,特征碎片离子与实验室利用标准溶液自建数据库匹配较好,可以实现相关残留物质的准确定性分析。

2.4.2 筛查限浓度水平和回收率 选取 20 个空白乳粉样品,每个样品各称取 4 份,1 份作为空白样品,另 3 份作为加标样品,加标水平分

别为 10、50、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$,每个样品均进行平行测定,各分析目标物前体离子在空白样品中响应的最大值不小于加标样品中响应的最小值时为假阴性。在 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 浓度水平下,除双氟沙星和替米考星外,其余所有分析物的假阴性率均为零,双氟沙星和替米考星在 20 次测定中各有 1 次出现了提取前体离子窗口无响应的情况,推测这两种分析物对点样要求较高,液滴过干会影响其响应,将添加回收样品重新点样后响应正常,因此实验要控制样滴在样品卡上的干燥情况,结果列于表 2。根据欧盟关于筛查方法在筛查限浓度水平下假阴性率的要求^[27],本实验各目标分析物在 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 浓度下的假阴性率均 $\leq 5\%$,故将本方法的筛查限浓度水平确定为 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。鉴于高分辨质谱无法使用信噪比推算分析物的方法检出限(LOD),因此,各分析物的检出限按照加标水平提取离子的响应情况(在相应加标水平的所有样品中有明显且稳定的响应)进行标示,结果列于表 3。

按 1.5 节方法对乳粉空白基质进行前处理,获得基质空白提取液,制备相当于样品分析物水平为 20、50、100、150、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的标准溶液,并进行 6 个重复样品的添加回收实验,使用制备的基质标准曲线进行定量分析,标准曲线决定系数 r^2 为 0.992 1~0.998 8,各分析目标物的回收率在 72.5%~106.7% 之间,典型的离子流图示于图 2。

需要指出的是,回收率不是筛查方法必须考察的指标,回收率的引入可作为后续确证定量分析浓度范围的参考。

2.5 实际样品检测

使用本方法快速筛查 193 份市售乳粉产品中 16 种常见抗生素,结果筛查出 1 例甲氧苄啶阳性样品,其一级全扫描离子流图和二级质谱图分别示于图 3 和图 4。

由图 3 可见,在 DART-Q-Orbitrap HRMS 一级质谱正离子全扫描模式下,发现存在 m/z 291.145 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 准分子离子峰,其质谱依赖性二级质谱子离子扫描得到了 m/z 123.066、261.097 特征碎片离子,对照已建立的甲氧苄啶二级高分辨质谱信息库,确定样品中含有甲氧苄啶。

表 1 16 种目标分析物分子质量理论与实测值对比及特征碎片离子
Table 1 Theoretical and measured molecular weights of 16 analytes and characteristic fragment ions

序号 No.	目标分析物 Analyte	分子式 Formula	化学文摘号 CAS	[M+H] ⁺ 理论值 Theoretical (m/z)	[M+H] ⁺ 实测值 Measured (m/z)	相对误差 Relative error/ $\times 10^{-6}$	碎片离子 Fragment ion (m/z)
1	磺胺嘧啶 Sulfadiazine	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	68-35-9	251.05972	251.05901	-2.83	176.0117, 156.0118
2	磺胺-5-(对)甲氧嘧啶 Sulfamethoxydiazine	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	651-06-9	281.07029	281.06960	-2.45	156.0118, 108.0444
3	磺胺二甲嘧啶 Sulfamethazine	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	57-68-1	279.09102	279.09068	-1.23	204.0444, 149.0231
4	磺胺二甲氧嘧啶 Sulfadimethoxine	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	122-11-2	311.08085	311.08029	-1.80	245.1033, 218.0223
5	甲氧苄啶 Trimethoprim	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	738-70-5	291.14517	291.14453	-2.20	261.0978, 123.0667
6	磺胺吡啶 Sulfapyridine	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	144-83-2	250.06447	250.06401	-1.84	184.0869, 156.0118
7	磺胺甲基嘧啶 Sulfamerazine	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	127-79-7	265.07537	265.07493	-1.66	190.0274, 156.0118
8	丹诺沙星 Danofloxacin	C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O ₃	112398-08-0	358.15615	358.15564	-1.42	314.1663, 283.1206
9	西诺沙星 Cinoxacin	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₅	28657-80-9	263.06625	263.06563	-2.36	217.0608, 207.0400
10	双氟沙星 Difloxacin	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃	98106-17-3	400.14672	400.14624	-1.20	356.1569, 299.0979
11	司帕沙星 Sparfloxacin	C ₁₉ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₃	110871-86-8	393.17327	393.17272	-1.40	292.1245, 251.0855
12	萘啶酸 Nalidixic acid	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	389-08-2	233.09207	233.09145	-2.70	205.0608, 187.0502
13	氟甲唑 Flumequine	C ₁₄ H ₁₂ FN ₃ O ₃	42835-25-6	262.08740	262.08686	-2.06	220.0393, 202.0287
14	奥比沙星 Orbifloxacin	C ₁₉ N ₂₀ F ₃ N ₃ O ₃	113617-63-3	396.15295	396.15241	-1.36	295.1041, 233.0510
15	替来考星 Tilmicosin	C ₄₆ H ₈₀ N ₂ O ₁₃	108050-54-0	869.57332	869.57260	-0.83	696.4678, 174.1125
16	交沙霉素 Josamycin	C ₄₂ H ₆₉ NO ₁₅	16846-24-5	828.47400	828.47322	-0.94	600.3378, 229.1434

表 2 16 种目标分析物残留筛查测定假阴性率

Table 2 False negative rates of 16 analytes with optimized method

序号 No.	目标分析物 Analyte	样品数量 Number of sample	空白样品检出数 Detected number of blank sample	加标回收样品检出数 Detected number of spiked sample	假阴性率 False negative rate/%
1	磺胺嘧啶	20	0	20	0
2	磺胺-5-(对)甲氧嘧啶	20	0	20	0
3	磺胺二甲嘧啶	20	0	20	0
4	磺胺二甲氧嘧啶	20	0	20	0
5	甲氧苄啶	20	0	20	0
6	磺胺吡啶	20	0	20	0
7	磺胺甲基嘧啶	20	0	20	0
8	丹诺沙星	20	0	20	0
9	西诺沙星	20	0	20	0
10	双氟沙星	20	0	19	5
11	司帕沙星	20	0	20	0
12	萘啶酸	20	0	20	0
13	氟甲喹	20	0	20	0
14	奥比沙星	20	0	20	0
15	替米考星	20	0	19	5
16	交沙霉素	20	0	20	0

表 3 16 种目标分析物在筛查限浓度水平下的平均回收率及检出限

Table 3 Average recoveries of 16 analytes at the level of screening concentration and limits of detection

序号 No.	目标分析物 Analyte	平均回收率 Average recovery/%	相对标准偏差 Relative standard deviation/%	检出限 Limit of detection/($\mu\text{g/kg}$)
1	磺胺嘧啶	77.6	15.3	100
2	磺胺-5-(对)甲氧嘧啶	78.3	16.7	50
3	磺胺二甲嘧啶	74.5	16.4	50
4	磺胺二甲氧嘧啶	81.8	16.2	50
5	甲氧苄啶	75.3	15.8	100
6	磺胺吡啶	74.0	17.5	50
7	磺胺甲基嘧啶	106.7	15.4	10
8	丹诺沙星	79.0	16.8	10
9	西诺沙星	74.3	15.4	10
10	双氟沙星	72.5	15.7	50
11	司帕沙星	78.2	15.6	100
12	萘啶酸	75.8	16.7	100
13	氟甲喹	76.7	16.8	50
14	奥比沙星	80.4	17.0	100
15	替米考星	77.2	15.9	10
16	交沙霉素	90.1	15.5	100

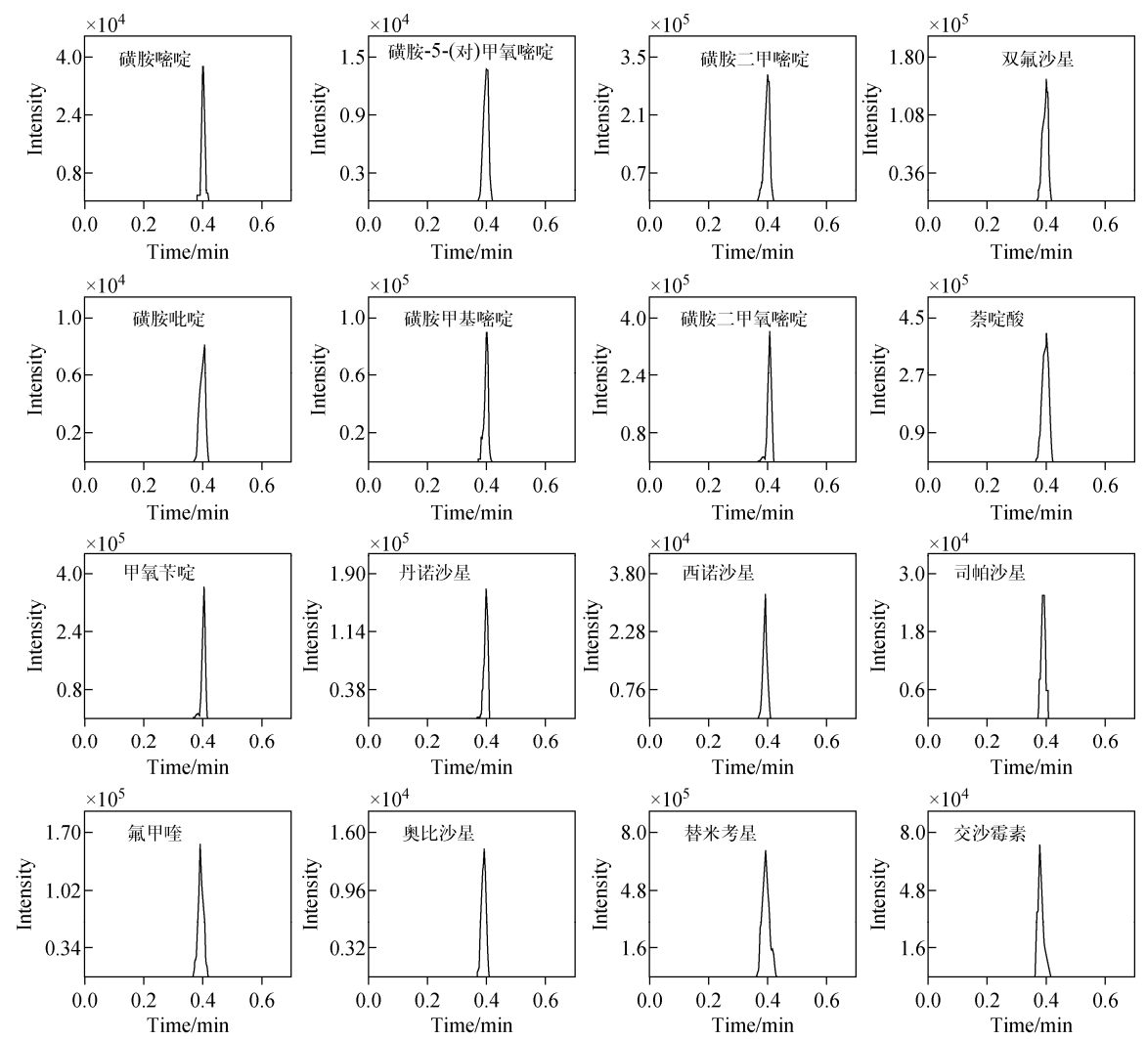


图 2 空白加标回收乳粉样品中 16 种目标分析物残留的提取离子流图

Fig. 2 Extracted ion chromatograms of 16 analytes residues in the spiked milk powder samples

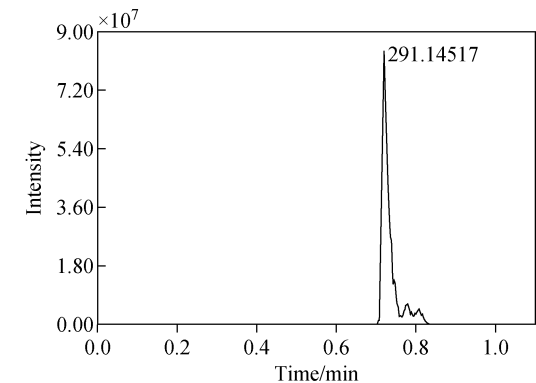


图 3 市售 51 号乳粉样品中目标化合物的检测结果

Fig. 3 Analysis result of No. 51 milk powder sample

3 结论

本研究建立了敞开式常压离子化技术-实时直接分析离子源结合四极杆-回旋轨道阱高分辨质谱法快速筛查乳粉样品中 16 种常见抗生素残留。通过优化 DART 离子源参数,借助 Q-Orbitrap 质谱仪高分辨率及 Full MS-ddMS² 数据采集方法,使用高通量通用性前处理有效地控制乳粉样品的基质影响,实现乳粉中 16 种常见抗生素残留的快速有效筛查。

通过验证实验确定了方法的筛查限浓度水平、假阴性率等关键指标,并使用基质标准曲线考察方法在筛查限浓度水平的回收率,方法指标满足筛查分析要求,实际样品检测结果表明,该方法可有效完成乳粉中相关残留的风险监测

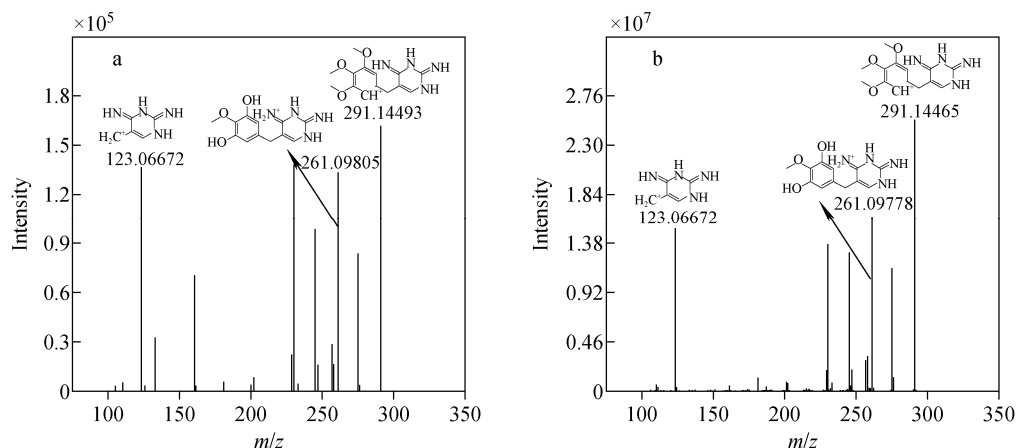


图4 51号乳粉样品(a)和甲氧苄啶标准品(b)的二级质谱图

Fig. 4 Mass spectra of No. 51 milk powder sample (a) and trimethoprim standard (b)

分析。虽然该方法存在筛查限浓度水平相对较高的情况,但对于相关抗生素高水平风险残留有实际的筛查意义和效果,且其前处理简单、定性分析准确、假阴性率低,可为风险监测实验室和相关行业机构提供一种快速可靠的筛查分析技术。

参考文献:

- [1] 张璐琪,张鸿伟,梁成珠,张晓梅,鲍蕾,王培锋. 乳制品中兽药多种类残留的液相色谱-质谱分析研究进展[J]. 分析测试学报, 2017, 36(7): 941-948.
- ZHANG Luqi, ZHANG Hongwei, LIANG Chengzhu, ZHANG Xiaomei, BAO Lei, WANG Peifeng. Research progress on liquid chromatography-mass spectrometric analysis of multiclass veterinary drugs residues in dairy products[J]. Journal of Instrumental Analysis, 2017, 36(7): 941-948(in Chinese).
- [2] ZHAO H, ZULKOSKI J, MASTOVSKA K. Development and validation of a multiclass, multi-residue method for veterinary drug analysis in infant formula and related ingredients using UHPLC-MS/MS[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017, 65(34): 7 268-7 287.
- [3] WATTUM J J, LEFERINK T M, WILFFERT B, HORST P. Antibiotics and lactation: an overview of relative infant doses and a systematic assessment of clinical studies[J]. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2019, 124(1): 5-17.
- [4] ROMERO-GONZÁLEZ R, AGUILERA-LUIZ M M, PLAZA-BOLAÑOS P, FRENICH A G, VIDAL J L. Food contaminant analysis at high resolution mass spectrometry: application for the determination of veterinary drugs in milk[J]. Journal of Chromatography A, 2011, 1 218(52): 9 353-9 365.
- [5] 李娜思. 超高效液相色谱-串联质谱法在牛奶抗生素残留及双氰胺检测中的应用[D]. 上海:华东理工大学, 2014.
- [6] 刘喆,迟鸿悦,赵彩秀,黄鑫,郭云龙,刘淑莹. DART-Q-Orbitrap MS法快速检测豆制品中碱性橙 II 和金胺 O[J]. 质谱学报, 2019, 40(1): 42-49.
- LIU Zhe, CHI Hongyue, ZHAO Caixiu, HUANG Xin, GUO Yunlong, LIU Shuying. Rapid qualitative and quantitative analysis of basic orange II and auramine O in bean products by DART-Q-Orbitrap MS[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2019, 40(1): 42-49 (in Chinese).
- [7] 张佳玲,霍飞凤,周志贵,白玉,刘虎威. 实时直接分析质谱的原理及应用[J]. 化学进展, 2012, 24(1): 101-109.
- ZHANG Jialing, HUO Feifeng, ZHOU Zhigui, BAI Yu, LIU Huawei. The principles and applications of an ambient ionization method-direct analysis in real time (DART)[J]. Progress in Chemistry, 2012, 24(1): 101-109(in Chinese).
- [8] BUSMAN M, LIU J, ZHONG H, BOBELL J R, MARAGOS C M. Determination of the aflatoxin AFB1 from corn by direct analysis in real

- time-mass spectrometry (DART-MS)[J]. Food Additives & Contaminants: Part A, 2014, 31(5): 932-939.
- [9] ZHU H, WANG C, QI Y, SONG F, LIU Z, LIU S. Rapid quality assessment of radix aconiti preparata using direct analysis in real time mass spectrometry[J]. Analytica Chimica Acta, 2012, 752: 69-77.
- [10] SRBEK J, KLEJDUS B, DOUŠA M, BŘICHÁČ J, STASIAK P, REITMAJER J, NOVÁKOVÁ L. Direct analysis in real time-high resolution mass spectrometry as a valuable tool for the pharmaceutical drug development[J]. Talanta, 2014, 130: 518-526.
- [11] WANG X, LIU J, LIU C C, ZHANG J, SHAO B, LIU L, ZHANG N. Rapid quantification of highly polar trimethyl phosphate in wastewater via direct analysis in real-time mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography A, 2014, 1333: 134-137.
- [12] 姜涛,杜连云,朱爽,王欢,战宇,俞萍,张哲,王恩鹏,陈长宝. 实时直接分析电离质谱法快速检测化妆品中的3种成分[J]. 应用化学, 2020, 37(11): 1333-1339.
- JIANG Tao, DU Lianyun, ZHU Shuang, WANG Huan, ZHAN Yu, YU Ping, ZHANG Zhe, WANG Enpeng, CHEN Changbao. Rapid determination of 3 components in cosmetics by using direct real-time analysis ionization mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Applied Chemistry, 2020, 37(11): 1333-1339 (in Chinese).
- [13] 蓝草,邵琳智,陈思敏. 实时直接分析-高分辨质谱法快速检测化妆品中的氯霉素[J]. 分析测试学报, 2019, 38(12): 1503-1506.
- LAN Cao, SHAO Linzhi, CHEN Simin. Rapid determination of chloramphenicol in cosmetics using direct real-time analysis-high resolution mass spectrometry[J]. Journal of Instrumental Analysis, 2019, 38(12): 1503-1506 (in Chinese).
- [14] RAJCHL A, DRGOVÁ L, GRÉGOVÁ A, CÍŽKOVÁ H, SEVČÍK R, VOLDŘICH M. Rapid determination of 5-hydroxymethylfurfural by DART ionization with time-of-flight mass spectrometry[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2013, 405(14): 4737-4745.
- [15] ROCHA T, AMARAL J S, OLIVEIRA M B P. Adulteration of dietary supplements by the illegal addition of synthetic drugs: a review[J]. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2016(1): 43-62.
- [16] PAVLOVICH M J, MUSSELMAN B, HALL A B. Direct analysis in real time-mass spectrometry (DART-MS) in forensic and security applications[J]. Mass Spectrometry Reviews, 2018, 37(2): 171-187.
- [17] 陈航,张清华,施妍,向平,沈保华,沈敏. DART-Q-Exactive 快速分析案件可疑物中新精神活性物质[J]. 分析试验室, 2018, 37(10): 1143-1147.
- CHEN Hang, ZHANG Qinghua, SHI Yan, XIANG Ping, SHEN Baohua, SHEN Min. Rapid analysis of new psychoactive substances in suspicious samples by DART-Q-Exactive: AMB-FUBINACA as an example[J]. Chinese Journal of Analysis Laboratory, 2018, 37(10): 1143-1147 (in Chinese).
- [18] AL-BALAA D, RAJCHL A, GRÉGOVÁ A, ŠEVČÍK R, ČÍŽKOVÁ H. DART mass spectrometry for rapid screening and quantitative determination of cholesterol in egg pasta[J]. Journal of Mass Spectrometry, 2014, 49(9): 911-917.
- [19] FARRÉ M, PICÓ Y, BARCELÓ D. Direct peel monitoring of xenobiotics in fruit by direct analysis in real time coupled to a linear quadrupole ion trap-orbitrap mass spectrometer[J]. Analytical Chemistry, 2013, 85(5): 2638-2644.
- [20] 李伟丽,刘玉淑,伍姚,喻卉,任艳娇,周文化,车振明,吴韬. 实时直接质谱对辣椒及其制品中辣度的快速评价[J]. 食品与发酵工业, 2019, 45(15): 273-278.
- LI Weili, LIU Yushu, WU Yao, YU Hui, REN Yanjiao, ZHOU Wenhua, CHE Zhenming, WU Tao. Rapid real-time determination of capsaicinoids in capsicum and its products based on DART-MS/MS[J]. Food and Fermentation Industries, 2019, 45(15): 273-278 (in Chinese).
- [21] 齐春艳,王立亚,曾雪芳,刘嘉飞,叶靖怡,林洁纯,洗燕萍. 实时直接分析质谱法快速筛查南美白对虾中磺胺类药物[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(23): 8048-8055.
- QI Chunyan, WANG Liya, ZENG Xuefang,

- LIU Jiangfei, YE Jingyi, LIN Jiechun, XIAN Yanping. Rapid screening of sulfonamides in *penaeus vannamei* by using direct analysis in real time coupled to Q-Orbitrap mass spectrometry [J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2019, 10(23): 8 048-8 055(in Chinese).
- [22] VACLAVIK L, ROSMUS J, POPPING B, HAJŠLOVA J. Rapid determination of melamine and cyanuric acid in milk powder using direct analysis in real time-time-of-flight mass spectrometry [J]. *Journal of Chromatography A*, 2010, 1 217(25): 4 204-4 211.
- [23] ZHANG L, YONG W, LIU J, SAI W, CHEN Q, GUO T, ZHANG J, TAN T, SU H, DONG Y. Determination of dicyandiamide in powdered milk using direct analysis in real time quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *American Society Mass Spectrometry*, 2015, 26 (8): 1 414-1 422.
- [24] 张百乐. 实时直接分析串联质谱快速筛查土壤中农药和汤料中罂粟壳的方法研究[D]. 兰州: 西北师范大学, 2018.
- [25] CASADO J, BRIGDEN K, SANTILLO D, JOHNSTON P. Screening of pesticides and veterinary drugs in small streams in the European Union by liquid chromatography high resolution mass spectrometry [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 670: 1 204-1 225.
- [26] EU Reference Laboratories for Residues of Pesticides[EB/OL]. [2020-01-01]. https://www.eurl-pesticides.eu/userfiles/file/EurlALL/AqcGuidance_SANTE_2019_12682.pdf.
- [27] 管恩平. 欧盟食品中残留物监控技术[M]. 2010版. 北京: 中国农业科学技术出版社, 2010.
(收稿日期: 2020-10-21; 修回日期: 2020-12-21)