

实验技术与方法

HPLC-MS/MS法检测动物源性食品中喹诺酮类药物的基质效应及其补偿措施研究

李道霞^{1,2},黄丽娟^{1,2},辜慧^{1,2},蒋燕舒^{1,2},余晓琴^{1,2},李澍才^{1,2}

(1. 四川省食品检验研究院,四川成都 610097;

2. 国家市场监督管理总局重点实验室白酒监管技术,四川成都 610097)

摘要:目的 研究高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)测定动物源性食品中15种喹诺酮类化合物的基质效应及其补偿措施。方法 以鱼肉、猪肉和鸡肉作为典型基质,采用提取后加入法和动态多反应监测方式评价基质效应。结果 在三种基质中,60%以上化合物受到中等及强的基质效应,恩诺沙星、培氟沙星和达氟沙星受到强的基质增强效应;氟罗沙星受到强的抑制效应。前处理方法、基质种类、化合物种类以及质量浓度是影响喹诺酮类化合物基质效应的主要因素。结论 日常监测过程中,在不改变检测标准前处理的条件下,采取基质匹配标准曲线、同位素内标、稀释样品以及改善分离度并结合动态多反应监测方式能有效补偿喹诺酮类化合物的基质效应,提高其检测结果的可靠性和准确性。

关键词:喹诺酮类;基质效应;动态多反应监测;基质效应评价;高效液相色谱-串联质谱法;基质效应补偿

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2022)04-0693-07

DOI:10.13590/j.cjfh.2022.04.010

Matrix effects and compensation measures of quinolones detection in animal derived food by HPLC-MS/MS

LI Daoxia^{1,2}, HUANG Lijuan^{1,2}, GU Hui^{1,2}, JIANG Yanshu^{1,2}, YU Xiaoqin^{1,2}, LI Shuca^{1,2}

(1. Sichuan Institute of Food Inspection, Sichuan Chengdu 610097, China; 2. Key Laboratory of Baijiu Supervising Technology for State Market Regulation, Sichuan Chengdu 610097, China)

Abstract: Objective To study the matrix effects (MEs) and the compensation measures of 15 quinolones (QNs) determination in animal derived food by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). **Methods** Fish, pork and chicken as typical substrates were tested by post-extraction spiking method and dynamic multiple reaction monitoring to evaluate matrix effects. **Results** More than 60% of the quinolones suffered moderate and strong matrix effects in the three samples. Enrofloxacin, pefloxacin and dalfoxacin had strongly matrix enhancement effect, and fleroxacin was strongly inhibited. Pretreatment methods, matrix species, compound species and mass concentration were the main factors affecting the matrix effect of quinolones. **Conclusion** In the process of daily monitoring which the pretreatment method specified in the test standard cannot be changed casually, matrix matching standard curve, isotope internal standard, diluted sample and improving chromatography resolution combined with dynamic multi reaction monitoring could effectively compensate the matrix effect of quinolones and improve the reliability and accuracy of the detection results.

Key words: Quinolones; matrix effects; dynamic multi reaction monitoring; matrix effect evaluation; high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; matrix effect compensation

喹诺酮类药物(Quinolones, QNs)是一类合成抗

生素,因抗菌谱广、活性高等优点,在畜牧业中广泛

应用^[1]。但使用过程中存在滥用、误用和不遵守休药期等现象,导致喹诺酮类药物及其代谢物在动物体内残留过多,长期食用此类食品会严重危害人类健康^[2]。近年来,我国对动物源性食品中喹诺酮类药物残留的监管力度持续加强,GB 31650—2019^[3]中对喹诺酮类化合物的最高残留限量作了严格规定。近年来的食品抽检数据显示喹诺酮类药物残留情况一直存在,其中恩诺沙星检出率和不合格

收稿日期:2022-01-06

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1601300)

作者简介:李道霞 女 主管药师 研究方向为食品安全检测与标准研究 E-mail: 398090516@qq.com

通信作者:李澍才 男 主管药师 研究方向为食品理化检验与标准研究 E-mail: 506814997@qq.com

率最高,其次是氧氟沙星、诺氟沙星,检出食品种类主要鸡肉、鱼肉和蜂产品等。

我国目前已发布三十多个喹诺酮类药物的检测标准,包括液相色谱法、液相色谱-串联质谱法和酶联免疫法等,其中大部分标准采用高效液相色谱-串联质谱(High performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS)法进行定量检测。HPLC-MS/MS法因其高灵敏度和高选择性的优势,已成为检测动物源性食品中兽药残留的首选方法^[4]。在近几年我国食品抽检检测过程中使用的喹诺酮类化合物检测标准主要有 GB/T 21312—2007^[5]、GB/T 20366—2006^[6]、SN/T 1751.2—2007^[7]和农业部 1077 号公告-1—2008^[8]等,均为质谱法。由于食品基质复杂,经提取净化后并不能完全去除干扰物,使得目标化合物的离子化效率受到很大影响,基质效应成为影响质谱法检测结果准确性的关键因素^[9]。

基质效应是待检测溶液中除目标分析物以外其他物质对分析过程产生的影响和干扰的总称^[10],其强弱与样品种类、待测物的理化性质以及仪器种类等密切相关^[11]。随着各界对食品安全关注度的提高,兽药残留检测过程中的基质效应与改进措施成为检测行业研究的重点。据报道,弥补和消除基质效应的方法主要有基质匹配标准溶液^[12]、同位素内标法^[13]、统计校正因子法^[14]等。此外,改进前处理技术、优化色谱条件等方法也可以改变基质效应的影响^[15]。虽然研究喹诺酮类药物检测方法的报道众多,如固相萃取法^[16-17]、QuEChERS法^[18-19]等,但对于 HPLC-MS/MS 法检测动物源性食品中喹诺酮类药物残留的基质效应及改善措施还未见详细报道,而我国动物源性食品中喹诺酮类药物残留情况较为普遍,因此研究 HPLC-MS/MS 法检测喹诺酮类化合物的基质效应及补偿措施具有重要意义。

本研究采用 HPLC-MS/MS 技术,以猪肉、鸡肉和鱼肉为典型基质,采用 GB/T 21312—2007^[5](以下简称 GB/T 法)和 SN/T 1751.2—2007^[7](以下简称 SN/T 法)的前处理方法,研究 15 种喹诺酮类药物的基质效应、影响因素和补偿措施,为补偿 HPLC-MS/MS 法检测食品中喹诺酮类药物的基质效应提供重要依据,同时对其他兽药残留检测的基质效应研究也具有参考价值。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要仪器与试剂

HPLC-MS/MS 仪,配有电喷雾离子源,色谱柱为

Waters ACQUITY UPLCTM BEH C₁₈(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm)(美国 Angilent 公司);漩涡振荡器(德国 IKA 公司);Milli-Q 高纯水发生器(美国 Millipore 公司);离心机(德国 SIGMA 公司);氮吹仪(中国杭州奥盛科学仪器有限公司);滤膜(0.22 μm,北京泰科瑞迪国际贸易);均质仪(Tomtec 公司,美国)。

猪肉、鸡肉、鱼肉均为市售。乙腈、甲醇、甲酸(色谱纯,德国默克公司);乙腈、甲醇、柠檬酸、磷酸氢二钠、乙二胺四乙酸二钠、氢氧化钠、正己烷、甲酸、乙酸(分析纯,成都市科隆化学品有限公司);实验所用水均为超纯水(GB/T 6682—2008 规定的一级水);PEP 固相小柱(500 mg/6 mL,天津博纳艾杰尔科技有限公司)。

1.1.2 标准品

依诺沙星(Enoxacin, Eno)、氟罗沙星(Fleroxacin, Fle)、诺氟沙星(Norfloxacin, Nor)、氧氟沙星(Ofloxacin, Oflo)、培氟沙星(Pefloxacin, Pef)、环丙沙星(Ciprofloxacin, Cip)、洛美沙星(Lomefloxacin, Lom)、达氟沙星(Danofloxacin, Dan)、恩诺沙星(Enrofloxacin, Enr)、奥比沙星(Orbifloxacin, Orb)、沙拉沙星(Sarafloxacin, Sar)、双氟沙星(Difloxacin, Dif)、司帕沙星(Sparfloxacin, Spa)、噁喹酸(Oxolinic acid, Oxo)、氟甲喹(Flumequine, Flu)、D₅恩诺沙星(D₅-Enrofloxacin)、D₅-诺氟沙星(D₅-Norfloxacin)、D₈-环丙沙星(D₈-Ciprofloxacin)纯度≥90%,均购自德国 Dr. Ehrenstorfer GmbH 公司。

1.2 方法

1.2.1 溶剂配制

EDTA-McIlvaine 缓冲溶液(0.1 mol/L)按 GB/T 21312—2007^[5]中方法配制。

1.2.2 标准溶液配制

标准储备液(1.0 mg/mL)的配制:取喹诺酮类标准品,用 1% 甲酸乙腈配制 1.0 mg/mL 的标准储备液。

混合标准溶液(1.0 μg/mL)的配制:分别移取适量的标准储备液,用甲醇配制成 1.0 μg/mL 的混合标准溶液。

标准工作溶液(4~400 ng/mL)的配制:分别移取混合标准溶液适量,氮气挥去溶剂后,用复溶液(含 0.1% 甲酸的 15% 乙腈水溶液)或空白基质溶解,即得溶剂或基质匹配标准系列工作溶液。

1.2.3 样品前处理

1.2.3.1 GB/T 法处理

称取均质样品 5.0 g,置 50 mL 离心管中,加入 EDTA-McIlvaine 缓冲溶液 20 mL,涡旋混匀 1 min,超声提取 10 min,4 °C 10 000 r/min 离心 5 min,提

取3次,合并所有上清液。

将上述上清液以约2 mL/min的流速全部通过PEP柱(使用前依次用6 mL甲醇、6 mL水活化),用2 mL 5% 甲醇水溶液淋洗,弃去淋洗液,抽干,用6 mL甲醇洗脱并收集洗脱液,45 °C氮吹至近干,精密加入5.0 mL复溶液溶解,过0.22 μm滤膜。

1.2.3.2 SN/T法处理

称取均质样品5.0 g,置50 mL离心管中,加入15 mL 1% 乙酸乙腈,涡旋混匀1 min,在15 °C以下超声提取15 min,4 °C 4 000 r/min离心5 min,重复提取两次,合并所有上清液。于上清液中加入15 mL正己烷,混合1 min,4 °C 4 000 r/min离心5 min,弃去正己烷层,乙腈层加入5 mL异丙醇,混匀后于45 °C水浴氮吹至近干。加入复溶液溶解,加入5 mL正己烷,混合1 min,4 °C 4 000 r/min离心5 min,弃去正己烷层,下层溶液用复溶液定容至5 mL后过0.22 μm滤膜。

1.2.4 液相色谱-串联质谱参考条件

1.2.4.1 色谱条件

色谱柱:Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ (2.1×50 mm,1.7 μm);柱温:40 °C;流速:0.25 mL/min;进样体积:2 μL。流动相:A-0.1% 甲酸水溶液,B-0.1% 甲酸乙腈。洗脱程序(B%):0~3.0 min,10%;3.0~8.0 min,10%~30%;8.0~10.0 min,30%;10.0~10.5 min,30%~95%;10.5~13.0 min,95%;13.0~15.0 min,95%~10%。

1.2.4.2 质谱条件

监测模式:电喷雾离子源,正模式多反应监测;喷雾电压4 000 V;辅助气温度300 °C;鞘气流速11 L/min;鞘气温度300 °C;干燥气流速10 L/min。

质谱参数见表1。

1.2.5 基质效应评价方法

本研究采用提取后基质匹配添加法评价基质效应。

斜率法^[9]:ME=基质标准曲线斜率/溶剂标准曲线斜率。

峰面积法^[11]:ME=基质标准溶液峰面积平均值/溶剂标准溶液峰面积平均值。

若ME=1,表示不存在基质效应;ME>1(或ME-1>0),为增强效应;ME<1.0(或ME-1<0),为抑制效应。若0.8≤ME≤1.2时,为弱基质效应,当0.5<ME<0.8或1.2<ME<1.5时,为中等基质效应;当ME<0.5或ME>1.5时,为强基质效应^[20]。

1.2.6 基质效应补偿效果评价方法

通过比较不同措施前后化合物在该基质中的ME值进行评价,当处理后的ME值较处理前更接近于1,则说明该方式能够弥补部分基质效应^[21]。

1.3 统计学分析

原始数据采用Excel 2017和SPSS 20.0进行统计分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基质效应评价

2.1.1 不同食品的基质效应评价

采用GB/T法分别制备猪肉、鸡肉及鱼肉的空白基质,考察4~400 ng/mL浓度范围内15种喹诺酮类化合物的基质效应。图1为15种喹诺酮类化合物在三种基质中基质效应的分布情况。如图1所示,喹诺酮类化合物在三种基质中均受到一定程度的基质效应,但不同基质效应强弱的化合物个数

表1 15种喹诺酮类药物与3种内标药物的主要质谱参数

Table 1 Mass spectrum parameters of 15 QNs and 3 isotope internal standards

| 化合物 | 离子对(m/z) | 碰撞电压/V(碰撞能eV) |
|--------------------------|---------------------------|------------------|
| 依诺沙星(Enoxacin, Eno) | 321.1(303.3*,234,231.8) | 159(16,24,40) |
| 氟罗沙星(Fleroxacin, Fle) | 370.14(326*,268.9) | 150(20,24) |
| 诺氟沙星(Norfloxacin, Nor) | 320.1(302.1,276*,233.2) | 150(25,25,40) |
| 氧氟沙星(Ofloxacin, Ofi) | 362.2(318.2*,261.1) | 149(20,40) |
| 培氟沙星(Pefloxacin, Pef) | 334.2(316*,290.1,233.1) | 174(16,16,28) |
| 环丙沙星(Ciprofloxacin, Cip) | 332.1(314,288*,245,231) | 149(20,20,30,48) |
| 洛美沙星(Lomefloxacin, Lom) | 352.2(334,308.2,265*) | 159(20,16,25) |
| 达氟沙星(Danofloxacin, Dan) | 358.2(340.1*,283,82.1) | 151(20,20,48) |
| 恩诺沙星(Enrofloxacin, Enr) | 360.2(342.2,316.2*,245.1) | 156(20,16,32) |
| 奥比沙星(Orbifloxacin, Orb) | 396.2(352.1*,295.1,267) | 159(16,28,39) |
| 沙拉沙星(Sarafloxacin, Sar) | 386.1(368.1,342.1*,299.1) | 150(20,20,40) |
| 双氟沙星(Difloxacin, Dif) | 400.1(382.1,356.2*,299.1) | 156(20,16,32) |
| 司帕沙星(Sparfloxacin, Spa) | 393.2(375.2,349*,292.1) | 164(20,20,28) |
| 噁唑酸(Oxolinic acid, Oxo) | 262.07(243.9*,216,159.9) | 114(20,20,45) |
| 氟甲喹(Flumequine, Flu) | 262.1(244.1*,202) | 108(12,32) |
| D5-Enrofloxacin | 365.1(321) | 110(32) |
| D5-Norfloxacin | 325(307) | 110(20) |
| D8-Ciprofloxacin | 340(322) | 110(20) |

注:“*”表示定量离子

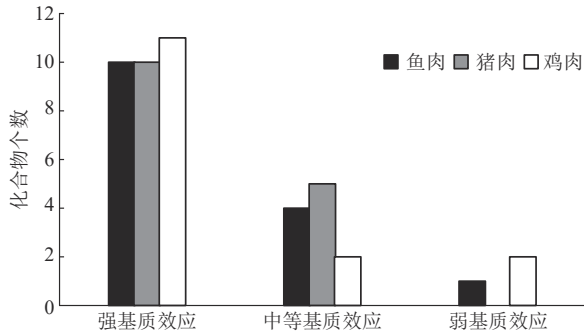


图1 3种基质中15种喹诺酮类化合物的基质效应

Figure 1 Matrix effects of 15 QNs in 3 matrices

存在差异。这可能是由于三种基质中蛋白质、脂肪等组成存在差异,导致在同样的前处理条件下,净化效果不一致,进而产生不同的基质效应。

2.1.2 同一种基质在不同前处理方式的基质效应评价

实验以鱼肉为基质,比较了经1.3.3中两种方法所得基质匹配标准溶液(4~400 ng/mL)中15种喹诺酮类化合物的基质效应。结果如图2所示,15种化合物在两种基质溶液中均受到不同程度的基质效应,GB/T法中受到强基质效应的化合物比例(占66.7%,10/15)高于SN/T法(占26.7%,4/15)。这可能是由于不同前处理方式的净化效果和去除杂质种类不一致,导致目标化合物受到的基质干扰程度存在差异。此外,鱼肉中含有大量蛋白质,SN/T法中乙腈沉淀蛋白的效果较好也可能是导致差异的原因之一。图3为鱼肉基质在不同前处理条件下对15种化合物的基质效应,培氟沙星、达氟沙星和恩诺沙星在两种前处理条件下均表现为强的增强效应,而氟罗沙星则均为强的抑制效应。结果表明同一种基质经不同的方式净化后,对喹诺酮类化合物产生不同的基质效应。

2.1.3 同一基质中不同化合物的基质效应评价

对15种化合物在经GB/T法处理的鱼肉基质

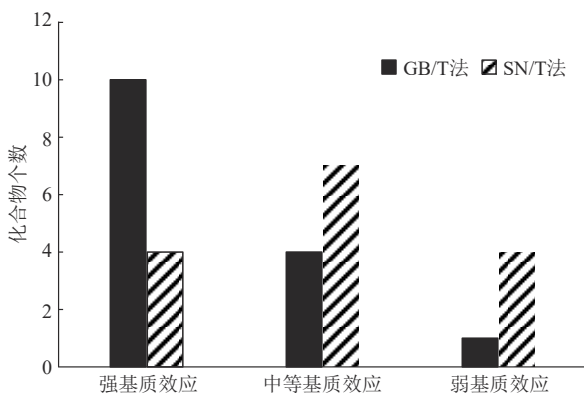


图2 不同前处理方法中15种喹诺酮类化合物的基质效应分布图

Figure 2 Matrix effects of different pretreatments for 15 QNs

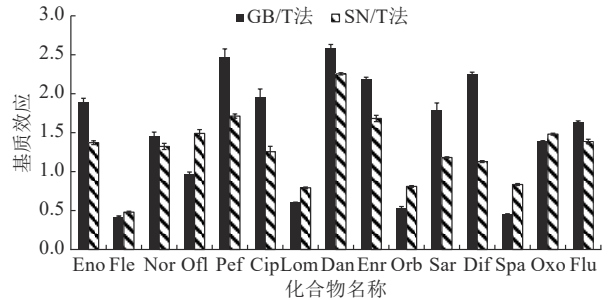


图3 不同前处理方法中15种喹诺酮类化合物的基质效应 (n=3)

Figure 3 Matrix effects of 15 QNs in the processing of different pretreatments (n=3)

中的基质效应进行了考察(斜率法)。如图4所示,15种化合物在鱼肉中均受到不同的基质效应,其中依诺沙星、恩诺沙星等10种为增强效应,氟罗沙星、洛美沙星等5种为抑制效应;达氟沙星受到的最强的增强效应,氧氟沙星为最弱的抑制效应;依诺沙星、恩诺沙星等10种具有强基质效应,占66.7%。喹诺酮类化合物基本骨架均为氮杂双并环,但不同化合物的分子和空间结构存在一定差异,可能导致其受到基质影响不同。

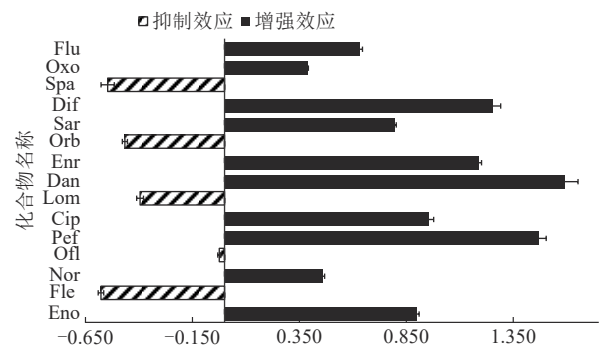


图4 15种喹诺酮类化合物在鱼肉中的基质效应(n=3)

Figure 4 Matrix effects of 15 QNs in fish (n=3)

2.1.4 不同基质中的同一化合物基质效应评价

研究对15种化合物在猪肉、鸡肉和鱼肉中受到的基质效应进行了评价(斜率法),GB/T法研究结果如图5所示。研究表明,同一种化合物在3种基质中受到的基质效应存在差异。除氧氟沙星外,其余化合物在3种基质中增强或抑制效应趋势基本一致,培氟沙星、达氟沙星和恩诺沙星等5种化合物在3种基质中均表现为强的增强效应,而氟罗沙星和司帕沙星在3种基质中均为强的抑制效应。

2.1.5 质量浓度对基质效应的影响

研究采用峰面积法对4、20、40、100、200、400 ng/mL六个质量浓度水平条件下15种化合物的基质效应进行了考察。以GB/T法制备的鱼肉基质为例,研究结果如图6所示。结果显示,随着质量浓度增大,大部分具有增强效应的化合物的基质

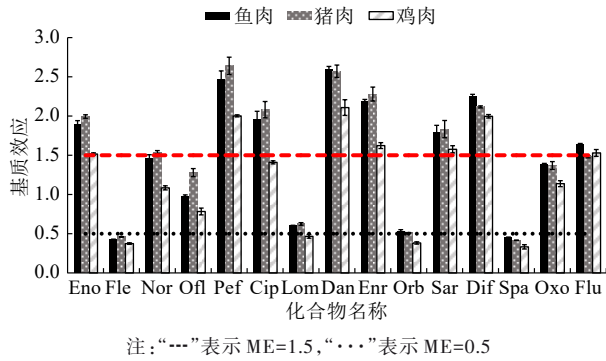


图5 15种喹诺酮类化合物在不同基质中的基质效应(n=3)

Figure 5 Matrix effects of 15 QNs in different meat products (n=3)

效应逐渐减弱,而受到抑制效应的化合物的基质效应变化不大,可能是由于基质产生增强和抑制效应的原理不同而导致两种效应受浓度变化的影响程度有差异。4 ng/mL浓度时依诺沙星、培氟沙星等8种化合物的基质增强效应显著高于其他浓度,可能是该浓度下,样品基质相对于化合物含量而言显著高于其他浓度,导致该浓度下基质效应较强。

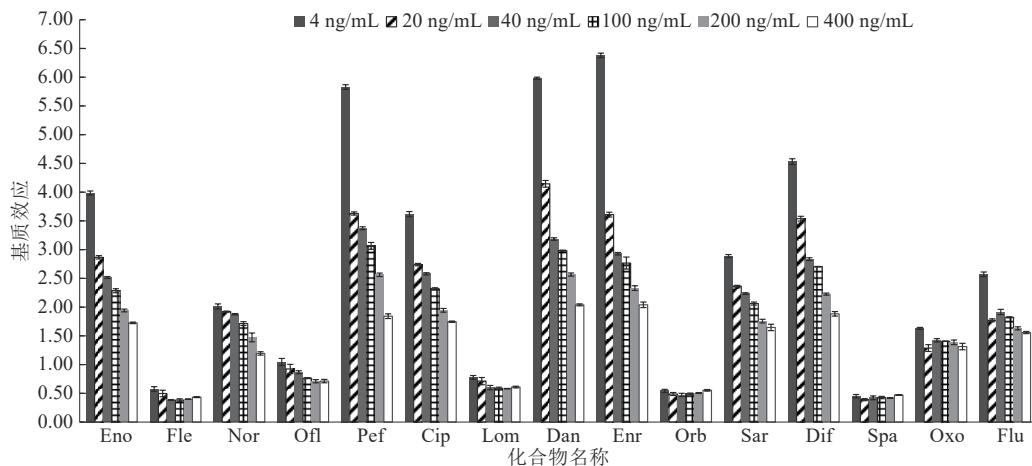


图6 15种喹诺酮类化合物在鱼肉基质中不同浓度时的基质效应(n=3)

Figure 6 Matrix effects of 15 QNs in different concentrations fish (n=3)

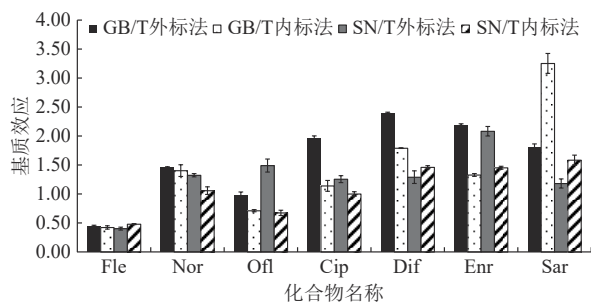


图7 同位素内标对基质效应的补偿效果(n=3)

Figure 7 Effect of isotope internal standards on matrix effects (n=3)

2.2.2 稀释样品的补偿效果

按GB/T法制备鱼肉空白基质,用复溶液分别稀释2.5、5、10、20倍后配制100 ng/mL的基质配

2.2 喹诺酮类化合物基质效应的补偿措施研究

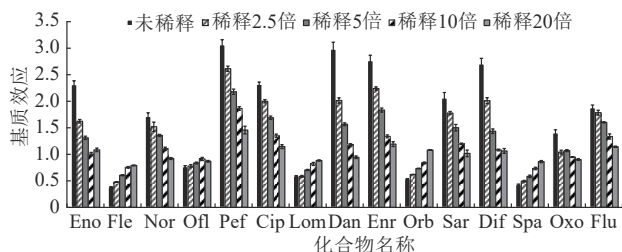
2.2.1 同位素内标的补偿效果

实验对同位素内标的基质效应补偿效果进行了研究。图7中列举了D₅-诺氟沙星、D₈-环丙沙星和D₅-恩诺沙星三种内标对鱼肉中诺氟沙星、氧氟沙星等7种化合物的补偿效果,其中,氟罗沙星、诺氟沙星和氧氟沙星以D₅-诺氟沙星为内标;环丙沙星和达氟沙星以D₈-环丙沙星为内标;恩诺沙星和沙拉沙星以D₅-恩诺沙星为内标。结果表明,同位素内标能在一定程度上补偿基质效应,但采用非对应的同位素内标进行校正时可能会进一步加强基质效应。这可能是由于对应的同位素内标因其理化性质与待测物基质一致,在前处理及离子化过程中受到的影响类似,因而二者响应的比值不变,故对应的同位素可以很好地弥补基质效应;而非对应的同位素内标应与待测物受到的影响存在差异,导致其响应比值变化,进而引起更为复杂的影响。因此,实际检测过程中应尽可能采用对应的同位素内标进行校正。

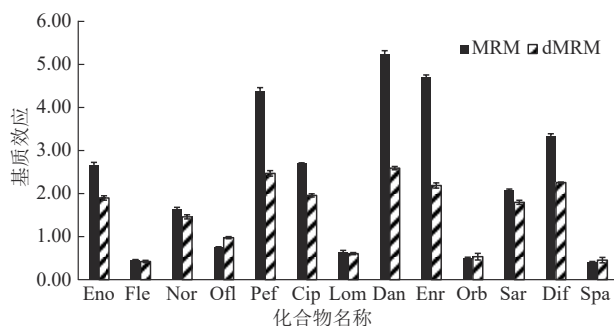
标准溶液,峰面积法评价基质效应补偿效果,结果如图8所示。研究表明,随着稀释倍数的增加,基质效应明显减弱。当稀释20倍时,除培氟沙星(ME为1.46)外,其余14种化合物的ME值在0.79~1.14之间,基质效应得到显著改善。因此实际检测过程中,在仪器响应能够满足标准规定检出限时,稀释样品溶液能够有效弥补基质效应。

2.2.3 改善色谱分离度结合dMRM采集方式的补偿效果

实验考察了调整色谱条件结合dMRM采集方式对喹诺酮类化合物基质效应的补偿效果(斜率法),如图9所示。结果表明,改善色谱分离条件并结合dMRM采集能够有效改善大部分喹诺酮类化合物的

图8 稀释对基质效应的影响($n=3$)Figure 8 Effect of dilution on matrix effects ($n=3$)

基质效应。dMRM 是一种特殊的多反应监测方式,采用该方法采集数据时,仪器仅在设定的时间窗口内获取相应的 MRM 数据,并结合有效色谱分离,使进入离子源的共物流减少,能够有效弥补基质效应。

图9 dMRM 采集方式对基质效应的影响($n=3$)Figure 9 Effect of dMRM on matrix effects ($n=3$)

3 结论

经研究,用 HPLC-MS/MS 法检测动物源性食品中喹诺酮类化合物时普遍存在基质效应,样品种类、前处理方法、质量浓度以及化合物种类均为主要的影响因素。在考察的 15 种喹诺酮类化合物中,60% 以上具有中等及强基质效应。其中恩诺沙星和环丙沙星表现为强的基质增强效应;诺氟沙星为中等的增强效应;氧氟沙星在不同的方法中基质效应表现不同。喹诺酮类为近年来食品安全监测过程中检出率最高的兽药残留指标,其中以恩诺沙星(以恩诺沙星和环丙沙星之和计)检出率 and 不合格率最高,基质效应是影响其检测准确性和可靠性的重要原因,在检测过程中需密切关注。

通过基质匹配标准曲线、同位素内标、稀释样品溶液以及优化色谱条件和采集方式均能够有效地补偿喹诺酮类化合物的基质效应。食品安全监督抽检过程中,在不能改变检测标准前处理的情况下,上述几种补偿方法的研究对改善喹诺酮类化合物基质效应具有重要意义。为确保分析结果的准确性,需要综合考虑前处理方法、分离检测条件、同位素内标及化合物种类等多种因素,同时还需注意方法间的相互干扰,采取有效措施降低基质效应的影响。

参考文献

- [1] 王晶晶, 许常旭, 黄华国, 等. 氟喹诺酮类残留检测方法的研究进展[J]. 检验检疫学刊, 2014, 24(1): 73-76, 72.
WANG J J, XU C X, HUANG H G, et al. Progress in fluoroquinolones residue detection methods[J]. Journal of Inspection and Quarantine, 2014, 24(1): 73-76, 72.
- [2] 宋亚宁, 胡超琼, 王冲, 等. 核酸适配体生物传感器在食品中氟喹诺酮类兽药残留检测中的应用[J]. 中国食品学报, 2021, 21(8): 409-419.
SONG Y N, HU C Q, WANG C, et al. Application of aptamer biosensor in the determination of fluoroquinolones residues in food [J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2021, 21(8): 409-419.
- [3] 中华人民共和国农业农村部, 国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 食品安全国家标准 食品中兽药最大残留限量: GB 31650—2019[S]. 北京: 中国标准出版社, 2019.
Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China, National Health Commission, State Administration for Market Regulation. National food safety standard-Maximum residue limits for veterinary drugs in foods: GB 31650—2019[S]. Beijing: Standards Press of China, 2019.
- [4] 尹华丁, 张蕾, 丁亚平, 等. 水产品中氟喹诺酮类药物残留检测技术研究进展[J]. 今日畜牧兽医, 2020, 36(11): 3-4.
YIN H D, ZHANG L, DING Y P, et al. Research progress of fluoroquinolones residue detection technology in aquatic products[J]. Hebei Xumu Shouyi, 2020, 36(11): 3-4.
- [5] 国家质量监督检验检疫总局. 动物源性食品中 14 种喹诺酮类药物残留检测方法液相色谱-质谱/质谱法: GB/T 21312—2007[S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.
General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China. Analysis of fourteen quinolones in food of animal origin by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: GB/T 21312—2007[S]. Beijing: Standards Press of China, 2008.
- [6] 国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 动物源产品中喹诺酮类残留量的测定 液相色谱-串联质谱法: GB/T 20366—2006[S]. 北京: 中国标准出版社, 2006.
General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China, Standardization Administration of the People's Republic of China. Method for the determination of quinolones in animal tissues—LC-MS/MS method: GB/T 20366—2006[S]. Beijing: Standards Press of China, 2006.
- [7] 国家质量监督检验检疫总局. 进出口动物源食品中喹诺酮类药物残留量检测方法 第 2 部分: 液相色谱-质谱/质谱法: SN/T 1751.2—2007[S]. 北京: 中国标准出版社, 2007.
General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China. Determination of multi-residues of quinolones in food of animal origin for import and export-Part 2: LC-MS/MS method: SN/T 1751.2—2007[S]. Beijing: Standards Press of China, 2007.
- [8] 中华人民共和国农业部. 中华人民共和国农业部公告第 1077 号[J]. 中国兽药杂志, 2008, 42(9): 39.
Ministry of Agriculture of the People's Republic of China.

- Announcement No. 1077 of the Ministry of agriculture of the people's Republic of China [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2008, 42(9): 39.
- [9] KITTLAUS S, SCHIMANKE J, KEMPE G, et al. Assessment of sample cleanup and matrix effects in the pesticide residue analysis of foods using postcolumn infusion in liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography A, 2011, 1218 (46): 8399-8410.
- [10] 侯健萌. 生命科学实验指南系列:液相色谱-质谱(LC-MS)生物分析手册 最佳实践、实验方案及相关法规[M]. 北京: 科学出版社, 2017.
- HOU J M. Handbook of LC-MS Bioanalysis: Best Practices, Experimental Protocols, and Regulations [M]. Beijing: Science Press, 2017.
- [11] MARCHI I, VIETTE V, BADOUD F, et al. Characterization and classification of matrix effects in biological samples analyses [J]. Journal of Chromatography A, 2010, 1217(25): 4071-4078.
- [12] YANG P, CHANG J S, WONG J W, et al. Effect of sample dilution on matrix effects in pesticide analysis of several matrices by liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015, 63 (21): 5169-5177.
- [13] BODNAR-BRONIARCZYK M, PAWIŃSKI T, KUNICKI P K. Isotope-labeled versus analog internal standard in LC-MS/MS method for tacrolimus determination in human whole blood samples-A compensation of matrix effects [J]. Journal of Chromatography B, 2019, 1104: 220-227.
- [14] XU F, GONG B L, XU Z X, et al. Reverse-phase/phenylboronic-acid-type magnetic microspheres to eliminate the matrix effects in amatoxin and phallotoxin determination via ultrahigh-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Food Chemistry, 2020, 332: 127394.
- [15] 杨总. 同位素稀释质谱法测定奶粉基体中药物残留的基质效应研究[D]. 北京: 中国计量科学研究院, 2013.
- YANG Z. Research of matrix effect in isotope dilution mass spectrometry based on quantitative analysis of drug residues in milk powder [D]. Beijing: National Institute of Metrology, China, 2013.
- [16] 张居舟, 李静. 在线固相萃取-同位素稀释/超高效液相色谱-串联质谱法测定蜂蜜中 26 种喹诺酮类化合物 [J]. 分析测试学报, 2021, 40(10): 1417-1424.
- ZHANG J Z, LI J. Simultaneous determination of 26 quinolones in honey by UPLC-MS/MS with on-line solid-phase extraction and isotope dilution [J]. Journal of Instrumental Analysis, 2021, 40 (10): 1417-1424.
- [17] 梁思慧, 戴海蓉, 张铎尹, 等. 聚多巴胺纳米纤维膜固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱检测淡水鱼中四环素类和氟喹诺酮类药物残留 [J]. 色谱, 2021, 39(6): 624-632.
- LIANG S H, DAI H R, ZHANG H Y, et al. Determination of tetracycline and fluoroquinolone residues in fish by polydopamine nanofiber mat based solid phase extraction combined with ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Chinese Journal of Chromatography, 2021, 39(6): 624-632.
- [18] 王杰, 裴斐, 李彭, 等. 不同前处理方法对猪组织中喹诺酮类兽药残留检测效果对比 [J]. 食品科学, 2018, 39(18): 309-314.
- WANG J, PEI F, LI P, et al. Comparison of different sample pretreatments for the analysis of quinolone residues in porcine tissues [J]. Food Science, 2018, 39(18): 309-314.
- [19] 徐媛原, 林敏霞, 李凯华, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定水产品中 50 种兽药残留 [J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(16): 6384-6392.
- XU Y Y, LIN M X, LI K H, et al. Determination of 50 kinds of veterinary drug residues in aquatic products by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2021, 12(16): 6384-6392.
- [20] 刘进玺, 秦珊珊, 冯书惠, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定食用菌中农药多残留的基质效应 [J]. 食品科学, 2016, 37 (18): 171-177.
- LIU J X, QIN S S, FENG S H, et al. Matrix effects in the analysis of pesticides residues in edible fungi by HPLC-MS/MS [J]. Food Science, 2016, 37(18): 171-177.
- [21] GONZÁLEZ O, BLANCO M E, IRIARTE G, et al. Bioanalytical chromatographic method validation according to current regulations, with a special focus on the non-well defined parameters limit of quantification, robustness and matrix effect [J]. Journal of Chromatography A, 2014, 1353: 10-27.