

色谱法检测动物源食品中喹诺酮类药物残留研究进展

李佩佩, 郭远明, 陈雪昌*, 张小军, 梅光明, 龙 举
(浙江省海洋水产研究所, 浙江省海水增养殖重点实验室, 浙江 舟山 316100)

摘要: 喹诺酮类药物是一类广谱高效抗菌药物, 广泛应用于畜禽和水产养殖。喹诺酮类药物在动物源食品中的残留会对人体健康造成危害。目前动物组织中喹诺酮类药物残留检测方法有很多, 其中高效液相色谱(HPLC)和高效液相串联质谱法(HPLC-MS-MS)是主要方法。色谱法检测喹诺酮类药物的一般步骤为样品提取、净化、浓缩, 进HPLC柱或HPLC-MS-MS柱定量检测。本文对色谱法检测动物源食品中喹诺酮类药物残留研究做简要综述, 以期食品中喹诺酮类的多残留检测提供一定的参考。

关键词: 喹诺酮类; 残留; 检测; 动物源食品; 高效液相色谱; 质谱

Chromatographic Detection of Quinolones Residues in Animal Tissues

LI Pei-pei, GUO Yuan-ming, CHEN Xue-chang*, ZHANG Xiao-jun, MEI Guang-ming, LONG Ju
(Zhejiang Province Key Laboratory of Mariculture and Enhancement, Marine Fishery Research Institute of Zhejiang, Zhoushan 316100, China)

Abstract: Quinolones is a kind of antibacterial agents with broad-spectrum antibacterial capability. It is widely applied in animal and aquaculture. The residues of quinolones in animal-derived foods can be dangerous for human health. HPLC (high performance liquid chromatography) and HPLC-MS-MS are major methods to analyze quinolones residues. The general steps of HPLC and HPLC-MS-MS for quinolones detection including sample extraction, purification, condensation and final quantitative detection have been reviewed in this paper.

Key words: quinolones; residues; detection; animal-derived food; HPLC; MS

中图分类号: TS207.3; O657

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2013)03-0303-05

喹诺酮类(quinolones, QNs)是一大类具有1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸结构的人工合成抗菌药物, 对革兰氏阴性菌和阳性菌有抑制作用, 因具有高效低毒、抗菌谱广、价格低廉、与其他抗菌药物无交叉耐药性等优点而广泛用于临床诊疗、动物疾病预防及促生长^[1]。QNs在动物源食品中的过量或不当使用会引起食用者产生潜在“三致”(致癌、致畸、致突变)作用, 诱导致病菌产生耐药性, 从而威胁人类健康^[2], 因此许多国家和组织都限制其使用并制订出相应的最高残留限量(MRLs): 欧盟规定动物肌肉、肝脏和肾脏中达氟沙星、二氟沙星、恩诺沙星(环丙沙星与恩诺沙星量之和)、麻保沙星、沙拉沙星等的MRLs为0.01~1.9mg/kg; 美国禁止在食用动物养殖中使用FQNs; 我国于2002年规定了环丙沙星、单诺沙星、恩诺沙星、沙拉沙星、二氟沙星、恶喹酸和氟甲喹等7种QNs药物在动物肌肉组织中的最高残留限量为10~500 μ g/kg。

收稿日期: 2012-01-05

基金项目: 浙江省重点科技创新团队项目(2010R50028); 浙江省科技计划项目(20120F30021)

作者简介: 李佩佩(1986—), 女, 硕士, 研究方向为水产品药物残留检测。E-mail: liwanzhao999@163.com

*通信作者: 陈雪昌(1970—), 男, 高级工程师, 硕士, 研究方向为水产品质量安全。E-mail: 13567679178@163.com

QNs的多残留分析是当今研究的热点。Carlucci^[3]综述了1998年以前关于QNs残留研究的近250篇文献, Hernández-Arteseros等^[4]总结了2001年以前的100多篇文献, Andreu等^[5]总结比较了2002—2006年食品和环境中的QNs类残留的前处理和测定方法。国内最早的报道为1994年邱银生等^[6]对猪和鸡的肝、肾和肌肉中的烟酸诺氟沙星残留研究。目前QNs的检测方法主要有高效液相色谱法(HPLC)^[7]、高效液相-串联质谱法(HPLC-MS-MS)^[8-9]、酶联免疫法(ELISA)^[10]、微生物法^[11-12]、高效毛细管电泳分析法^[13-14]等。酶联免疫法可能造成样品假阳性, 不适合作残留确证, 适用于大量样品的快速筛选; 微生物法检测限过高, 特异性不强; 高效毛细管电泳分析法的检测限也较高; HPLC法特异性强、定量准确, 缺点是测定种类少、不能作定性分析、检出限难以进一步降低; HPLC-MS-MS法灵敏度高、检测限低、测定种类多、集高效分



离和结构鉴定于一体, 该仪器在我国检测机构中的配置也较为普遍, 已成为复杂混合物中痕量组分定性和定量的有力工具, 国家标准中近一半方法为液质方法。色谱法检测QNs残留包括样品前处理和色谱测定2大步骤, 本文从这两方面总结动物源食品中QNs残留的色谱测定有关内容。

1 样品提取

1.1 提取溶剂

QNs为极性化合物, 易溶于极性和水溶性有机溶剂、稀酸和碱溶液, 不溶于非极性溶剂。动物源食品中QNs的提取剂大致可归纳为4种^[15-16]: 1)水不溶性有机溶剂, 如二氯甲烷和三氯甲烷; 2)强极性有机溶剂, 如乙腈、甲醇、乙醇、丙酮和乙酸乙酯; 3)水溶性有机溶剂和酸、碱的混合液, 如盐酸/磷酸/乙酸/三氯乙酸/氨水-乙腈、乙酸/三氯乙酸-甲醇等; 4)缓冲溶液, 如磷酸和柠檬酸缓冲溶液等。

早期QNs残留提取常用乙酸乙酯、二氯甲烷、三氯甲烷^[17-19]。由于乙酸乙酯和二氯甲烷对人体和环境有较大危害, 释放药物能力差, 现已不常用。目前酸性喹诺酮大多用碱性溶液提取, 含哌嗪基的喹诺酮(PQs)一般用pH值接近于7的溶液提取, 如刘丽贞等^[20]用丙酮和0.1mol/L氢氧化钠体积比为10:1来提取鱼肉中的诺氟沙星、环丙沙星和恩诺沙星残留。

直接提取试剂首选乙腈, 其溶解强度大、黏度系数低, 可有效沉淀蛋白。甲醇、丙酮因蛋白沉淀效果差、提取液杂质含量高而不常用。生物样品大多含有一定水分, 有机溶剂提取时一般加入无水 Na_2SO_4 来促进盐析和提高回收率。乙腈、甲醇中混入少量的磷酸、盐酸、乙酸、三氯乙酸、氢氧化钠、氨水等对QNs具有良好的组织渗透性、脱蛋白质和释放药物作用, 可大幅度提高回收率, 是QNs残留分析常用的提取方法。用酸化乙腈提取时一般也加入5~30g的无水 Na_2SO_4 (以5g样品计)。Bailac等^[21]曾比较了二氯甲烷和酸化乙腈V(0.3%磷酸):V(乙腈)=25:75 2种提取剂对鸡肉中QNs的提取效果, 发现虽然使用二氯甲烷提取的样品杂质少, 但使用酸化乙腈提取的样品分析时间短, 检出限低。有机溶剂中添加酸或碱的浓度、种类和比例对样品提取效率均有较大影响。施冰等^[22]分析鱼肉等组织时研究了乙腈和0.1%甲酸的比例对去除蛋白效果的影响: 当乙腈含量低于50%时, 蛋白质不易沉淀, 提取液离心无法澄清; 乙腈含量提高, 去除蛋白的能力增强; 乙腈和0.1%甲酸体积比为80:20时的提取效果好于乙腈和冰乙酸体积比为100:1时。刘莉莉^[23]考察了不同配比的磷酸-乙腈对草鱼体内蛋白去除和QNs提取效果的影响, 最终确定磷酸和乙腈体

积比为25:75时为最佳条件。Posyniak等^[24]研究了不同比例的乙腈-三氯乙酸(TCA)对鸡肉中恩诺沙星、环丙沙星、二氟沙星、沙拉沙星4种药物的提取效率, 研究表明5% TCA和乙腈的比例为8:2或7:3时, 4种QNs的回收率最高(高于80%), 9:1时最低(低于75%); 保持TCA和乙腈的比例为8:2不变, 研究了不同浓度的TCA溶液对脱蛋白的效果, 最后确定10% TCA和乙腈比例为8:2时, 具有最好的回收率和脱蛋白效果。

很多研究者也使用缓冲溶液作为提取剂。如董琳琳等^[25]用不同pH值的磷酸二氢钾缓冲溶液匀浆提取了鸡的肌肉、皮脂、肝和肾4种组织中的4种QNs残留; 赵思俊等^[26]用pH7.0的0.01mol/L的磷酸盐缓冲液提取鸡肉和猪肉中的7种QNs残留; 刘媛^[27]、林玲^[28]等分别用pH7.0的磷酸盐缓冲液提取了禽蛋中的QNs残留。

1.2 提取量和提取方式

提取时一般取1~5g样品, 每1g样品约需用5~10mL的提取液, 多次重复提取。提取过程采用高速匀质、机械振荡或超声。Heramo等^[29]引进微波辅助提取(MAE)技术提取猪肉中的QNs, 提取后的样品比常规方法含有的干扰物质更少, 且快速简单, 适用于分析大量样品。

2 样品净化

目前QNs的净化方法主要为液-液萃取(LLE)和固相萃取(SPE), 具体实验中需依据样品基质和提取溶剂选择适宜的净化方法。

LLE是净化QNs的基本方法。调节pH值使QNs在两相间分配, 或利用不互溶的溶剂对杂质和待测组分溶解性的差别进行分配。乙腈作为提取剂时一般用极性较小的正己烷除脂。由于乙腈和正己烷有一定的互溶性而影响回收率, 有时也用乙腈饱和的正己烷^[30]。为达到更好的除杂效果, 研究者在提取液旋蒸后用乙腈溶解后再在离心管中加1~2mL的正己烷通过漩涡混合进行小体积的液-液分配^[31]。LLE由于存在操作费时、消耗高纯溶剂多以及样品易乳化等不足已逐步被SPE代替。

SPE消耗溶剂少、不产生乳化现象, 是净化QNs最常用的方法, 约占QNs净化方法的70%, 主要用于极性溶剂和缓冲溶液提取QNs之后。QNs常用的SPE柱主要为硅胶键合 C_{18} 或 C_8 的反相柱和硅胶键合苯磺酸基或丙酸基等基团的离子交换柱(如SCX、PRS、MPC), 聚合物基质的SPE柱使得SPE技术应用更为广泛, 如HLB柱和ENV柱^[32]。Bailac等^[33]比较了Oasis HLB、Oasis MAX 和SDB-RPS 3种SPE柱对鸡肉样品的净化效果, 实验表明经Oasis MAX柱净化的样品中环丙沙星的回收率低于25%, 经HLB柱净化后的样品谱图中达氟沙星目标峰处有杂质干扰, 因此在这3种柱回收率都较高的情况下选择了



SDB-RPS柱作为净化柱。赵思俊^[16]将制备的免疫亲和柱应用在13种QN的净化上并取得了较好的效果。对于同一种SPE柱,上样液和淋洗液的体积以及洗脱液的强度对回收率均有影响;不同品牌的同种SPE柱对回收率也有影响^[25]。反相柱的淋洗液通常使用水、含有较低浓度有机溶剂(如甲醇、乙腈)或弱酸性的水溶液,洗脱液常用纯甲醇(或乙腈)以及甲醇(或乙腈)比例大于75%以上的酸或碱性溶液。离子交换柱的淋洗液一般使用缓冲溶液,洗脱液常用含有高浓度有机溶剂的酸或碱性溶液,如甲醇-NH₃·OH^[34]、乙腈-2%~4%的三氟乙酸水溶液^[32-33]。对于杂质含量较多的动物组织,有研究者还采用两步SPE净化或者先正己烷除脂再SPE净化的方法^[35]。SPE方法的缺点是SPE柱价格相对昂贵、结果重现性差、目标化合物的回收率和精密度比LLE低^[36]。

目前,基质固相分散萃取、超临界流体萃取、固相微萃取、加速溶剂萃取和分子印迹固相萃取等较新的方法也应用到QN残留分析中。基质固相分散技术适用于萃取对固体、半固体和高黏稠的生物样品中的分析物。如乔凤霞等^[37]采用基质固相分散-HPLC法分析了牛奶、蜂蜜中的多种QN。蜂蜜的检出限为0.125μg/kg;申京宇等^[38]利用超临界流体萃取-HPLC法检测了鸡肉中的4种QN。

3 样品浓缩

样品净化后的浓缩方法通常为真空旋转蒸发和氮气水浴吹干。当样品量大于10mL时前者比较简便快速。旋蒸过程中易产生爆沸、蒸干后溶解不充分会导致回收率比氮吹低。刘莉莉^[23]比较了旋蒸温度为45、50、55℃对回收率的影响,发现温度对回收率变化的影响不大。

4 HPLC法检测

4.1 色谱柱的选择

QN的叔胺基和羧基官能团在水中解离会导致色谱柱填料表面残留的硅醇基(硅羟基)和金属杂质通过氢键或离子交换作用强烈吸附QN,造成色谱峰拖尾、峰形异常和分离度下降等现象,因此QN残留分析多采用以高纯硅胶为基质并经端基封闭处理的色谱柱,如C₁₈、C₈柱、苯基柱。非硅胶基质的聚合物柱也有应用。一般柱的规格为(250mm×4.6mm, 5μm);UPLC的柱填料粒径小于2μm。

4.2 流动相的选择

流动相一般由有机试剂、酸性溶液、离子对试剂(如三乙胺或四丁基溴化铵)三部分组成。QN药物具有可质子化的氮原子和离解的羟基,经反相色谱柱测定时会出峰拖尾现象,加入离子对试剂可改善QN的峰形和提

高分离度。有研究发现三乙胺作为离子对试剂不能有效地分离氧氟沙星和诺氟沙星^[39]。流动相的pH值对QN的分离和保留也有显著影响:QN是酸碱两性化合物,其解离状态和在流动相中的溶解性随pH值变化;硅胶键合固定相表面残余硅醇基的解离程度与流动相pH值也有关^[40],pH>3即完全解离。而当pH值过低(<2.0)时个别QN不能有效分离^[16],在流动相比例不变的情况下,过低的pH值会导致QN的保留时间延长,且低酸度也会影响色谱系统寿命,因此流动相的pH值一般调节为2.0~3.0。我国农业部标准^[41]中测定3种QN采用的流动相为乙腈和四丁基溴化铵溶液(磷酸调pH值为3.0)体积比为5:95,很多文献中也使用此流动相。此外,乙腈-磷酸(三乙胺调节pH值)也有应用。磷酸盐、柠檬酸盐与乙腈混合时易产生结晶而引起色谱管路堵塞,且灵敏度也较低,故研究者对流动相做了改进:以甲酸或乙酸来代替缓冲盐,如赵思俊等^[20]用0.1%甲酸-甲醇作为流动相检测动物肌肉组织中7种QN;乙腈-甲醇-水(或弱酸)作为流动相也可使分离更快速和灵敏^[20],如V(乙腈):V(甲醇):V(0.1%三氟乙酸)=20:8:72。当测定的QN种类较多时,采用梯度条件洗脱、程序波长荧光检测器检测可提高分离效果和灵敏度。

4.3 流速和柱温

流速和柱温对保留时间和峰型都有影响。增大流速和升高柱温会缩短保留时间,使峰型更加尖锐,但流速太大、柱温太高会损害色谱柱,造成峰重叠,因此需要根据具体实验情况确定合适的流速和柱温。柱温一般选择30~40℃,流速为0.8~1.0mL/min。

4.4 检测器的选择

QN具有较强的紫外吸收和荧光性质,动物组织中QN残留既可用紫外也可用荧光检测器检测。

4.4.1 紫外检测(UV)

UV应用不多,检测波长通常为254~280nm,主要用于检测体液和饲料中的QN。陈辉华等^[42]用UV同时测定了鱼肉中的5种FQs(沙拉沙星、恩诺沙星、达氟沙星、环丙沙星、单氟沙星)。二极管阵列检测器(DAD)也有应用,孟勇等^[40]应用反相高效液相色谱法配二极管阵列检测器在波长279nm处测定了中华绒螯蟹肝脏中诺氟沙星、环丙沙星和恩诺沙星的残留量。Cinquina等^[43]分析了羊奶中的恩诺沙星及其代谢物环丙沙星,奶样用磷酸盐缓冲液提取,C₁₈SPE柱纯化,在277nm波长处用HPLC-DAD分析,定量检出限为20μg/kg。

4.4.2 荧光检测

荧光检测器较UV灵敏度高2~3个数量级,因此绝大多数QN残留分析使用荧光检测器。QN分子结构复杂、荧光特性各异。含有哌嗪环的QN(绝大部分的FQs,如诺氟沙星、环丙沙星、恩诺沙星、二氟沙星等)和不含哌嗪环的QN(如噁喹酸、氟甲喹等)具有不同的荧光光

谱特性,前者激发波长(λ_{ex})一般采用285、280、278、297nm,对应的发射波长(λ_{em})为460、450、446~465、515nm;后者(λ_{ex})为320nm, (λ_{em})为365nm。使用荧光检测法进行QNs多残留检测时采用程序波长检测法可提高检测灵敏度和选择性。

4.5 检测限

近几年来分析较多的动物源食品是肌肉组织,其次是肝、肾、皮肤、脂肪。由于检测的靶组织、QNs种类以及样品前处理和检测条件不同,动物源食品中QNs残留的检测限也各有不同。目前水产品中HPLC法检测QNs的检出限一般为0.2~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。检测限较低的研究有:Schneider等^[44]等用HPLC-FLU法测定了鸡肉中的多种QNs残留,其中达氟沙星、环丙沙星和恩诺沙星、二氟沙星、沙拉沙星的检测限分别为0.5、1.0、2.0、5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。刘慧慧等^[45]对鱼肉中恩诺沙星、环丙沙星、沙拉沙星和二氟沙星进行了检测,其检测限分别是1.0、0.3、0.2、0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。赵思俊等^[26]对鸡肉和猪肉中环丙沙星、单诺沙星等7种QNs进行了检测,检出限为0.1~0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$,定量限为0.3~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。刘波静^[46]分析了鸡肉、脂肪、鸡肝和鸡肾中的氧氟沙星、诺氟沙星、环丙沙星和恩诺沙星,检测限均为0.92 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。李娟^[15]同时检测了牛肉、猪肉、猪肝和猪肾4种组织中的QNs残留,最低检测限和定量限在牛肉中分别为0.2~6.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和0.7~21.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$,在猪肉中为0.2~6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和0.8~20.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$,在猪肝中为0.3~10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和1.2~33.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$,在猪肾中为0.3~8.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和0.9~27.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

5 HPLC-MS-MS检测

目前约60%的QNs检测使用HPLC-MS-MS。Hermo等^[32]研究发现使用MS测定的QNs检出限比LC-UV低35倍。李雅丽等^[47]等研究发现MS的检测灵敏度比荧光检测器高5~10倍。由于采用MS分析,不能使用难于气化的磷酸盐等缓冲液流动相体系,因此HPLC-MS-MS的流动相多为0.1%的甲酸(或三氟乙酸或乙酸铵)溶液-乙腈(或甲醇、0.1%甲酸乙腈、0.1%甲酸甲醇)。因测定药物种类多,为达到不同药物的最佳检测条件,流动相均采用梯度洗脱程序。一般使用电喷雾离子源(ESI)和多反应监测模式(MRM)。Toussaint等^[48]用LC-MS-MS对猪肾脏中的11种QNs同时定量和确证,检测限均小于或等于50 $\mu\text{g}/\text{kg}$;Bailac等^[21]检测了鸡肉中的7种QNs,检测限为0.15~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$;Johnston等^[49]用LC-MS-MS同时分析了鲑鱼、对虾和鲍鱼中的8种喹诺酮和氟喹诺酮类药物的残留量,所有分析样品在12min内出峰,检测限为1~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$;岳振峰等^[50]测定了鸡肉、鸡肝、鱼肉中的16种QNs,所有药物在9min内全部出峰,测定低限均为10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。李雅

丽等^[47]等建立了鸡和鱼肌肉组织中19种QNs的HPLC-ESI-MS-MS检测法,检出限为0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。田媛等^[51]等用内标法测定了鸡蛋中氟喹诺酮类药物残留,定量限为1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。黄优生等^[52]建立了快速测定鱼肉中4种氟喹诺酮类药物残留的HPLC-MS法,检出限为0.1~0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$,定量限为0.3~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。魏伯平等^[53]采用RP-HPLC-MS-MS法同时测定了鸡肉中7种QNs,检测限为0.25~1.07 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。施冰等^[22]建立了鳗鱼、虾、鱼肉中7种氟喹诺酮类药物残留的LC-ESI-MS-MS定量检测和确证方法,定量限为1.8~9.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。HPLC-MS-MS法还可实现包括QNs类药物在内的多种药物的同时测定。如李峰格等^[54]利用分散固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱技术测定了鸡肝中12种磺胺类、19种喹诺酮类和8种苯并咪唑类药物及其代谢物残留,39种药物的检出限均为5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

6 结语

HPLC和HPLC-MS-MS法是测定QNs的主要方法,在具体实验中需根据所测靶动物和QNs的种类以及检测要求选择适宜的前处理和色谱条件。未来HPLC-MS-MS法的发展方向是在定量检测药物的同时能提供物质的结构信息以及对未知药物给予确证。

参考文献:

- [1] 李俊锁,邱月明,王超.兽药残留分析[M].上海:上海科学技术出版社,2002:256-299.
- [2] 钱卓真.动物性食品中喹诺酮类药物残留检测技术研究进展[J].福建水产,2007(4):61-65.
- [3] CARLUCCI G. Analysis of fluoroquinolones in biological fluids by high-performance liquid chromatography[J]. Journal of Chromatography A, 1998, 812(1/2): 343-367.
- [4] HERMANDEZ-ARTESORTS J A, BARBOSA J, COMPANO R, et al. Analysis of quinolone residues in edible animal products[J]. Journal of Chromatography A, 2002, 945(1/2): 1-24.
- [5] ANDREU V, BLASCO C, PICO Y. Analytical strategies to determine quinolone residues in food and the environment[J]. Trends in Analytical Chemistry, 2007, 26(6): 534-556.
- [6] 邱银生,朱式欧,郝玉萍,等.烟酸诺氟沙星在猪、鸡体内的组织残留研究[J].中国兽医杂志,1994,28(3):10-12.
- [7] 李存,江海洋,吴银良,等.高效液相色谱-荧光-紫外法测定动物肌肉组织中多类药物残留[J].分析化学,2009,37(8):1102-1106.
- [8] 杨方,庞国芳,刘正才.液相色谱-串联质谱法检测水产品中15种喹诺酮类药物残留量[J].分析实验室,2008,27(12):27-33.
- [9] SAMANIDOU V, EVAGGELOPOULOU E, TRÖTZMÜLLER M, et al. Multi-residue determination of seven quinolones antibiotics in gilthead seabream using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography A, 2008, 1203(2): 115-123.
- [10] 郑晶,黄晓蓉,李耀平,等.鳗鱼中恩诺沙星残留量的酶联免疫检测方法[J].食品科学,2004,25(10):247-250.
- [11] da SILVEIRA EV L, SCHAPOVAL E E S. Microbiological assay for determination of ofloxacin injection[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2002, 27(1/2): 91-96.

- [12] 黄晓蓉, 郑晶, 李寿崧, 等. 鳊鱼及其制品中喹诺酮类药物残留的微生物快速检测方法[J]. 淡水渔业, 2005, 35(4): 3-6.
- [13] SCHMITT-KOPPLIN P, BURHENNE J, FREITAG D, et al. Development of capillary electrophoresis methods for the analysis of fluoroquinolones and application to the study of the influence of humic substances on their photodegradation in aqueous phase[J]. Journal of Chromatography A, 1999, 837(1/2): 253-265.
- [14] 饶钦雄, 刘慧慧, 刘向明, 等. 鱼组织中氟喹诺酮类药物的HPCE多残留检测方法的建立[J]. 中国农学通报, 2007, 23(2): 93-97.
- [15] 李娟. 动物组织中11种喹诺酮类药物多残留的HPLC法研究[D]. 雅安: 四川农业大学, 2007.
- [16] 赵思俊. 动物组织中喹诺酮类药物多残留检测方法的研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2007.
- [17] 杜黎明, 卫洪清, 张俊燕, 等. 高效液相色谱法测定氟喹诺酮类药物[J]. 分析化学, 2003, 31(5): 637.
- [18] WAGGONER T B, BOWMAN M C. Spectrofluorometric determination of BAY Vp 2674 residues in poultry tissues[J]. Journal of the Association of Official Analytical Chemists, 1987, 70: 813-818.
- [19] 谢恺舟, 张军, 龚道清, 等. 鸡组织中环丙沙星残留的HPLC法测定研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2001, 11(6): 651-653.
- [20] 刘丽贞, 周婉苹, 薛冰. 高效液相色谱-荧光检测法同时测定鱼肉组织中的诺氟沙星、环丙沙星和恩诺沙星残留[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 18(7): 1297-1307.
- [21] BAILAC S, BARRON D, BARBOSA J. New extraction procedure to improve the determination of quinolones in poultry muscle by liquid chromatography with ultraviolet and mass spectrometric detection[J]. Analytica Chimica Acta, 2006, 580: 163-169.
- [22] 施冰, 张志刚, 吴抒怀, 等. LC-MS-MS测定水产品中7种氟喹诺酮类抗菌素残留量的方法研究[J]. 检验检疫科学, 2004, 14(增刊2): 25-30.
- [23] 刘莉莉. 草鱼体内3种氟喹诺酮类药物的残留检测研究[D]. 重庆: 西南大学, 2008.
- [24] POSYNIK A, ZMUDZKI J, SEMENIUK S. Effects of the matrix and sample preparation on the determination of fluoroquinolone residues in animal tissues[J]. Journal of Chromatography A, 2001, 914: 89-94.
- [25] 董琳琳, 刘艳华, 汪霞, 等. 反相高效液相色谱法同时测定4种氟喹诺酮类药物在鸡可食性组织中的残留[J]. 色谱, 2005, 23(3): 285-288.
- [26] 赵思俊, 李存, 江海洋, 等. 高效液相色谱检测动物肌肉组织中7种喹诺酮类药物的残留[J]. 分析化学, 2007, 35(6): 786-790.
- [27] 刘琰, 谢孟峡, 丁岚, 等. 高效液相色谱同时测定鸡蛋中4种氟喹诺酮类药物残留[J]. 分析化学, 2004, 32(3): 352-355.
- [28] 林玲, 杨春亮, 查玉兵, 等. 高效液相色谱法同时测定禽蛋中4种氟喹诺酮类药物残留量[J]. 分析仪器, 2010(2): 17-20.
- [29] HERMO M P, BARRON D, BARBOSA J. Determination of residues of quinolones in pig muscle: comparative study of classical and microwave extraction techniques[J]. Analytica Chimica Acta, 2005, 539(1/2): 77-82.
- [30] 彭涛, 雍炜, 安娟, 等. 反相高效液相色谱/质谱法同时测定鸡肉中5种喹诺酮类药物残留[J]. 分析化学, 2006, 34(9): 10-14.
- [31] 占春瑞, 温志海, 卜延刚, 等. 鸡肉中多种喹诺酮类兽药残留量的高效液相色谱测定研究[J]. 2005, 26(10): 172-176.
- [32] HERMO M P, BARRON D, BARBOSA J. Development of analytical methods for multiresidue determination of quinolones in pig muscle samples by liquid chromatography with ultraviolet detection, liquid chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography A, 2006, 1104(1/2): 132-139.
- [33] BAILAC S, BALLESTEROS O, JIMENEZ-LOZANO E, et al. Determination of quinolones in chicken tissues by liquid chromatography with ultraviolet absorbance detection[J]. Journal of Chromatography A, 2004, 1029(1/2): 145-151.
- [34] 李娟, 肖国生, 陈一资, 等. 可食用动物组织中喹诺酮类药物的多残留分析-前处理方法[J]. 卫生研究, 2007, 36(9): 646-651.
- [35] 惠芸华, 沈晓盛, 冯兵, 等. 固相萃取-高效液相色谱法测定水产品中7种氟喹诺酮类药物残留[J]. 农药学报, 2009, 11(4): 462-466.
- [36] 王立, 汪正范. 色谱分析样品处理[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006: 72.
- [37] 乔凤霞, 孙汉文, 刘广宇, 等. 基质固相分散-牛奶、蜂蜜中喹诺酮的多残留分析[J]. 河北大学学报: 自然科学版, 2008, 28(6): 620-624.
- [38] 申京宇, 尹花仙, 沈在漠. 超临界流体萃取和高效液相色谱同时测定鸡肉中4种氟喹诺酮类药物残留[J]. 食品科技, 2007(10): 210-212.
- [39] 杨长志, 刘永, 孟冰冰, 等. 动物源性食品中五种氟喹诺酮类药物残留量的同时测定[J]. 分析实验室, 2008, 27(9): 82-85.
- [40] 孟勇, 吴光红, 朱晓华, 等. RP-HPLC同时测定中华绒螯蟹肝脏中诺氟沙星、环丙沙星和恩诺沙星残留[J]. 中国水产科学, 2005, 12(6): 772-778.
- [41] 全国水产标准化技术委员会水产品加工分技术委员会. 农业部783号公告-2—2006 水产品中诺氟沙星、盐酸环丙沙星、恩诺沙星残留量的测定 液相色谱法[S]. 北京: 中国农业出版社, 2006.
- [42] 陈辉华, 戴军, 王洪新, 等. HPLC对鱼肉中3种四环素类和5种氟喹诺酮类兽药残留的同时测定[J]. 分析测试学报, 2008, 27(9): 951-955.
- [43] CINQUINA A L, ROBERTI P, GIANNETTI L, et al. Determination of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in goat milk by high performance liquid chromatography with diode-array detection, optimization and validation[J]. Journal of Chromatography A, 2003, 987(1/2): 221-226.
- [44] SCHNEIDER M J, BRADEN S E, REYES-HERRERA I, et al. Simultaneous determination of fluoroquinolones and tetracyclines in chicken muscle using HPLC with fluorescence detection[J]. Journal of Chromatography B: Anal Technol Biomed Life Sci, 2007, 846(1/2): 8-13.
- [45] 刘慧慧, 饶钦雄, 刘向明, 等. 鱼肉中氟喹诺酮类药物多残留检测方法的建立及恩诺沙星在鲫鱼体内残留消除规律的研究[J]. 中国兽医杂志, 2007, 43(1): 74-76.
- [46] 刘波静. 4种氟喹诺酮类药物在肉鸡组织中残留的研究[J]. 中国畜牧兽医, 2007, 34(1): 112-115.
- [47] 李雅丽, 郝晓蕾, 冀宝庆, 等. HPLC-ESI-MS/MS测定动物性食品中19种喹诺酮类药物残留的研究[J]. 食品科学, 2008, 29(8): 502-506.
- [48] TOUSSAINT B, BORDIN G, JANOSI A, et al. Validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of 11(fluoro)quinolone antibiotics in swine kidney[J]. Journal of Chromatography A, 2002, 976(1/2): 195-206.
- [49] JOHNSTON L, MACKAY L, CROFT M. Determination of quinolones and fluoroquinolones in fish tissue and seafood by high performance liquid chromatography with electrospray ionisation tandem mass spectrometric detection[J]. Journal of Chromatography A, 2002, 982: 97-109.
- [50] 岳振峰, 林秀云, 唐少冰, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定动物组织中的16种喹诺酮类药物残留[J]. 色谱, 2007, 25(4): 491-495.
- [51] 田媛, 张尊建, 李静, 等. 固相萃取-LC-MS-MS测定鸡蛋中氟喹诺酮类药物残留[J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(1): 60-65.
- [52] 黄优生, 刘波平, 朱筱玲, 等. 高效液相色谱-串联质谱法快速测定鱼肉中4种氟喹诺酮类药物残留[J]. 食品科学, 2010, 31(2): 127-130.
- [53] 魏伯平, 徐丽华, 袁军, 等. LC-MS-MS同时测定鸡肉中7种喹诺酮类药物的残留[J]. 华西药理学杂志, 2010, 25(1): 68-69.
- [54] 李锋格, 苏敏, 李晓岩, 等. 分散固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱法测定鸡肝中磺胺类喹诺酮类和苯并咪唑类药物及其代谢物的残留量[J]. 色谱, 2011, 29(2): 120-125.