

亲水液相色谱-串联质谱法测定羊肌肉组织中安乃近代谢物的残留量

张 崇^{1,2}, 薛飞群², 张丽芳², 张晓晓², 王霄旻², 江善祥^{1,*}

(1.南京农业大学动物医学院, 兽医药理与毒理实验室, 江苏 南京 210095;

2.中国农业科学院上海兽医研究所, 兽药安全评价与兽药残留重点开放实验室, 上海 200241)

摘 要:建立了羊肌肉组织中安乃近4种主要代谢物——4-甲氨基安替比林、4-氨基安替比林、4-甲酰氨基安替比林和4-乙酰氨基安替比林的亲水液相色谱-串联质谱分析方法。肌肉样品均质后, 用体积分数为5%的氨水乙腈提取, 提取液用Cleanert PSA初步净化, 60℃氮气吹干, 乙腈复溶后过MAX (SPE)柱净化, 采用亲水液相色谱-串联质谱测定, 4种物质均采用外标法定量。结果显示: 4-甲氨基安替比林、4-甲酰氨基安替比林和4-乙酰氨基安替比林在添加量为4~200 µg/kg范围内线性良好; 4-氨基安替比林在添加量为40~2 000 µg/kg范围内线性良好。在5、50、100、1 000 µg/kg 4个添加量, 回收率在75.02%~116.2%范围内。日内变异系数为1.63%~15.12% ($n=5$), 日间变异系数均小于11% ($n=15$)。4-甲氨基安替比林、4-甲酰氨基安替比林和4-乙酰氨基安替比林的检测限均为0.5 µg/kg, 4-氨基安替比林的检测限为5 µg/kg。该方法灵敏度高、重复性好, 适用于羊肌肉组织中安乃近4种主要代谢物的大批量样品检测。

关键词: 羊肌肉; 安乃近代谢物; 亲水液相色谱-串联质谱法

Simultaneous Determination of Residues of Four Dipyrone Metabolites in Goat Muscle by Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography-Mass Spectrometry

ZHANG Chong^{1,2}, XUE Fei-qun², ZHANG Li-fang², ZHANG Xiao-xiao², WANG Xiao-yang², JIANG Shan-xiang^{1,*}

(1. Laboratory of Veterinary Pharmacology and Toxicology, College of Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China; 2. Key Laboratory of Veterinary Drug Safety Evaluation and Residue Research, Shanghai Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Shanghai 200241, China)

Abstract: A hydrophilic interaction liquid chromatography-mass spectrometry (HILIC-MS) method was developed for the determination of four dipyrone metabolites, namely 4-methylaminoantipyrine (MAA), 4-aminoantipyrine (AA), 4-formylaminoantipyrine (FAA), and 4-acetylaminoantipyrine (AAA) in goat muscle. These metabolites were extracted with acetonitrile mixed with 5% ammonia. The extracts were cleaned up with Cleaner PSA, and then blow-dried by nitrogen gas, re-dissolved in acetonitrile and re-cleaned up using MAX (SPE) cartridge. After chromatographic separation, the analytes were quantified by the external standard method. The calibration curves were linear between 4 and 200 µg/kg matrix equivalent concentrations for MAA, FAA, and AAA, and between 40 and 2 000 µg/kg for AA. The mean recoveries in blank samples at four spike levels (5, 50, 100, and 1 000 µg/kg) ranged between 75.02% and 116.2%. The intra-day coefficient of variation (CV) was 1.63% to 15.12% ($n=5$), and the inter-day CV was less than 11% ($n=15$). The detection limits were 0.5 µg/kg for MAA, FAA and AAA and 5 µg/kg for AA. The proposed method is sensitive and repeatable, allowing analysis of a large number of samples in a working day.

Key words: goat muscle; dipyrone metabolites; hydrophilic interaction liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry

中图分类号: S859.84

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2014) 10-0158-05

doi:10.7506/spkx1002-6630-201410029

收稿日期: 2013-09-16

基金项目: 2013年农业部农业行业标准制修订项目 (2013-550)

作者简介: 张崇 (1987—), 男, 硕士, 研究方向为基础兽医学。E-mail: CQ1301@126.com

*通信作者: 江善祥 (1966—), 男, 教授, 博士, 研究方向为新兽药及制剂。E-mail: navy@sina.com

安乃近(dipyrone)1922年最早在德国上市,是临床常用的解热镇痛药之一,属于吡唑酮类非甾体抗炎药^[1]。安乃近被归类为一种典型的前体药物,经口摄入后,被迅速水解成4-甲基氨基安替比林(4-methylaminoantipyrine, MAA),经过一系列的酶促反应吸收、转化发挥主要的药理作用。在肝脏中MAA被进一步氧化为4-甲酰氨基安替比林(4-formylaminoantipyrine, FAA),去甲基化为4-氨基安替比林(4-aminoantipyrine, AA)。AA又可进一步甲酰化为FAA或乙酰化为4-乙酰氨基安替比林(4-acetylaminoantipyrine, AAA)^[2]。安乃近及其代谢物结构如图1所示。

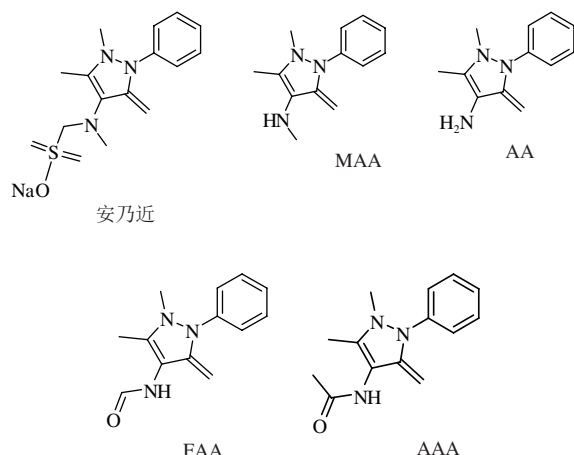


图1 安乃近及其代谢物的化学结构

Fig.1 Chemical structures of dipyrone and metabolites

在兽医领域,安乃近主要作为一些严重疾病的辅助对症药物。由于其解热镇痛疗效确切,价廉易得,经常被长期过量使用,且由于不严格遵守休药期等原因,容易在动物体内产生蓄积残留,进而危害人类的生命健康。

安乃近不良反应主要包括导致粒细胞减少、再生障碍性贫血、严重的过敏反应和休克虚脱等^[3-4]。鉴于其严重的毒性作用,美国食品药品监督管理局1977年取消了含安乃近的人用药物制品的批准上市,随后包括加拿大,瑞典在内的一些西方国家也颁布了关于禁止安乃近应用于食源性动物的规定^[5-6]。中华人民共和国农业部公告第235号文件规定,安乃近在食源动物(包括牛、猪、马)的肌肉组织中的最高残留限量为200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以MAA为残留标示物计算)^[7],欧洲药品管理局规定食源动物(包括牛、猪、马)的肌肉组织中安乃近的最高残留限量为100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以MAA为残留标示物计算)^[8]。关于羊肌肉组织中最高残留限量,中外都没有规定。已报道的安乃近检测方法中,国内主要有液相色谱-串联质谱法^[9-11]、液相色谱法^[12-14]、差示分光光度法^[15]等,国外主要有液相色谱-串联质谱法^[16-17]、液相色谱二极管阵列法^[5]、分光光

度法^[18]等,检测对象主要是药品制剂,城市废水,牛、猪肌肉组织,牛奶等。对于安乃近在羊可食性组织中的残留检测未见有报道。随着社会经济的发展,人们越来越关注肉类膳食的营养和保健作用,国民的肉食结构重心逐渐向味美、质优、滋补的羊肉转移。为完善我国的食品安全建设,更好的保障人民的生命健康,本实验进行了羊肌肉组织中安乃近4个代谢物——MAA、AA、FAA、AAA残留的液相色谱-串联质谱法测定方法研究。

近年来,亲水液相色谱(hydrophilic interaction liquid chromatography, HILIC)技术作为反相柱的补充,被越来越多的应用于极性和亲水性化合物的分离,该类型的柱子能够为极性化合物提供良好的保留,从而有效的提高质谱检测器的灵敏度^[19]。因此本实验尝试采用Waters Atlantis HILIC色谱柱对待测物质进行分离,并达到了很好的定量效果。该方法快速、稳定,灵敏度高,回收率和精密度等各项指标均符合残留分析要求。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

羊肉 市购; MAA、AA、FAA、AAA和4-异丙基氨基安替比林标准品(纯度>99%) 德国Witega公司; 甲醇、乙腈(色谱纯) 美国Thermo Fisher公司; N-丙基乙二胺(primary secondary amine, PSA) 北京Agela Technology公司; Waters OASISTM MAX-MCX固相萃取柱(solid phase extraction cartridge, SPE) (30 mg/cm³) 美国Waters公司; 其余试剂均为分析纯 国药集团化学试剂公司。

1.2 仪器与设备

2695液相色谱仪(配有Atlantis HILIC 色谱柱) 美国Waters公司; Quattro Micromass MS-MS(配有电喷雾离子源) 英国Waters公司; 电子天平 意大利梅特勒-托利多公司; 氮吹仪 美国Organomation公司; 涡旋混合器 美国Scientific Industries公司; 高速匀浆机 美国Waring公司。

1.3 方法

1.3.1 标准溶液的配制

准确称取5.0 mg的各种安乃近代谢物标准物质,用甲醇定容至10 mL棕色容量瓶中,配制成质量浓度为500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准储备溶液,避光-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。

1.3.2 标准曲线工作液的配制

准确量取一定量的MAA、AA、FAA和AAA标准储备溶液,用甲醇定容于10 mL棕色容量瓶中,配制成MAA、FAA和AAA质量浓度为0.08、0.1、0.4、1、2、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$; AA质量浓度为0.8、1、4、10、20、40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合标准曲线工作液。

1.3.3 色谱条件

Atlantis HILIC Silica HPLC 色谱柱 (2.1 mm×100 mm, 3 μm); 柱温30℃; 进样量10 μL; 流动相为梯度洗脱流动相, 条件如表1所示。

表1 液相分离梯度洗脱条件
Table 1 Mobile phase composition for gradient elution

时间/ min	流动相体积配比/%		流速/ (mL/min)
	1 g/L 甲酸铵+体积分数 0.1% 甲酸溶液	乙腈	
0.00	5.0	95.0	0.20
5.00	5.0	95.0	0.20
5.10	40.0	60.0	0.20
8.00	40.0	60.0	0.20
8.10	5.0	95.0	0.20
25.00	5.0	95.0	0.20

1.3.4 质谱条件

电喷雾正离子多反应监测; 毛细管电压3.2 kV; 碰撞气: 氩气; 雾化气: 氮气; 雾化气流速400 L/h; 雾化气温度300℃; 离子源温度120℃。各组分的定性离子对、定量离子对、采集时间、碰撞能量和锥孔电压见表2。

表2 安乃近残留代谢物的保留时间和质谱条件
Table 2 Retention times of dipyron metabolites and MS-MS condition

待测物	保留时 间/min	定性离 子(<i>m/z</i>)	定量离 子(<i>m/z</i>)	驻留 时间/s	锥孔电 压/V	碰撞能 量/eV
AA	4.82	204/111.0	204/159.0	0.1	20.0	10.0
		204/159.0				12.0
FAA	5.57	232/82.8	232/82.8	0.1	20.0	20.0
		232/103.8				20.0
MAA	6.76	218/55.7	218/55.7	0.1	20.0	18.0
		218/96.9				15.0
AAA	8.67	246/82.8	246/82.8	0.1	20.0	25.0
		246/228.0				15.0

1.3.5 样品前处理

称取 (2.00±0.01) g 肌肉组织, 置于50 mL 具塞玻璃离心管中, 加入10 mL 乙腈, 500 μL 氨水, 1 g 氯化钠, 5 g 无水硫酸钠, 涡旋混合30 s, 超声提取10 min, 4 000 r/min 离心10 min, 将上层提取液转移至另一50 mL 具塞玻璃离心管中, 加入200 mg PSA, 涡旋混匀10 s, 4 000 r/min 离心10 min, 转移提取液至15 mL 试管中, 60℃ 恒温水浴氮气吹干, 复溶至2 mL 乙腈中。上MAX 固相萃取柱 (预先将MAX 固相萃取柱用2 mL 甲醇活化), 2 mL 乙腈洗涤, 收集合并滤液, 60℃ 恒温水浴氮气吹干, 用1.0 mL *V* (0.1% 甲酸+1 g/L 甲酸铵溶液):*V* (乙腈)=5:95 溶液定容, 0.22 μm 针式滤膜过滤, 10 μL 进样供液相色谱-串联质谱测定。

2 结果与分析

2.1 样品提取条件的优化

采用乙腈+氨水、乙酸乙酯+氨水、乙腈+甲酸等

溶液对组织中的4种安乃近代谢物进行提取, 结果表明, 采用乙腈+氨水一组提取时, 效果明显好于其他两组。而且提取次数的增加并不会引起明显的提取率升高, 因此只用乙腈+氨水一组提取一次, 简化前处理方法。此外, 组织中的水分被无水硫酸钠吸收, 氯化钠的加入增强了无水硫酸钠的吸水效果, 减少了氮气吹干时间。

2.2 样品净化条件的优化

考虑到Cleanert PSA 填料可以有效的去除有机酸、色素等, 对提取液起到一定的净化作用。本实验也比较了加入200 mg Cleanert PSA 与否对净化的影响。结果表明, 加入200 mg Cleanert PSA 一组4种待测物的信号强度明显强于未加组。

由于固相萃取小柱具有良好的净化效果, 本实验选用固相萃取法对提取液进行净化。Waters Oasis MCX 和 MAX SPE 柱均属于混合型 (离子交换和反相吸附) 固相萃取柱, 前者采用阳离子交换反相吸附剂, 对碱性化合物有高的选择性; 后者采用阴离子交换反相吸附剂, 对酸性化合物有强的吸附性。考虑到4种待测物均属于碱性化合物, 可以通过MCX SPE 柱吸附碱性药物, 再洗脱; 通过MAX SPE 柱吸附酸性和中性杂质, 两种方法达到净化目的。因此, 本实验比较了MAX、MCX 固相萃取柱的富集和净化效果。过柱的过程分别为: MAX 柱一组经甲醇活化后直接上样穿透, 并用2 mL 乙腈清洗; MCX 组则按照说明书操作规程进行操作: 将MCX 柱用2 mL 甲醇活化, 2 mL 体积分数为2% 甲酸水平衡后, 上样, 用2 mL 乙腈洗涤, 最后用2 mL 体积分数为5% 氨水乙腈溶液洗脱, 收集最后的洗脱液。结果表明各待测物过柱后的回收率均比较理想, 残留标示物MAA 经MAX 柱净化后信号强度稍高于MCX 组。考虑到采用MAX 柱相比MCX 柱可以减少平衡、清洗、洗脱等步骤, 有效的节省了材料和前处理时间。故本实验采用Waters OASIS MAX 柱对样品进行净化。

2.3 LC-MS-MS 条件优化

本实验以AA、FAA、MAA 和AAA 标准溶液在正离子模式下进行母离子扫描, 确定AA、FAA、MAA 和AAA 的分子离子分别为: *m/z* 204、232、218 和246, 然后分别以这些离子作为母离子对其子离子进行扫描。分别选择各物质丰度最强的两个子离子作为监测离子, 优化锥孔电压、碰撞能量、脱溶剂温度和离子源温度等质谱条件。

本实验比较了Waters X-terra C₁₈ 色谱柱和Waters Atlantis HILIC 色谱柱对待测物质分离效果。结果发现, HILIC 柱对待测物质有较好地分离效果, 且同质量浓度的标准工作液, 经两种色谱柱分离后, HILIC 色谱柱组各待测物质信号强度远高于C₁₈ 柱组。故本实验采用Waters Atlantis HILIC 色谱柱对样品进行分离。

采用正离子模式进行质谱监测时, 在流动相中加入一

定的酸度可以使待测物容易质子化而带上正电荷。为了增强待测物在HILIC色谱柱上的保留,改善峰形,通常在流动相中加入缓冲盐(如甲酸铵、乙酸铵等)。本实验通过优化液相分离条件,发现流动相选择(1 g/L甲酸铵+0.1%甲酸)溶液-乙腈,采用梯度洗脱程序进行分离,各待测物质得到了较好地分离,且在质谱上有较强的响应。

2.4 定量方法的选择

实验发现参考沈金灿等^[12]的定量方法,采用MAA的结构类似物4-异丙氨基安替比林作为内标对待测物进行定量时,在本实验的条件下,4-异丙氨基安替比林始终对AA的出峰有干扰,并影响AA的定量。因此,本实验尝试外标法作为定量方法,结果如表3所示,4种待测物均得到较好的定量效果。

2.5 专属性

分别按照1.3.5节前处理方法对空白羊肌肉组织和空白添加标样的样品提取制备后进行测定,由图2可知,在4种待测物质的保留时间区域内均没有明显的干扰物质出现,该结果表明本方法的专属性良好。

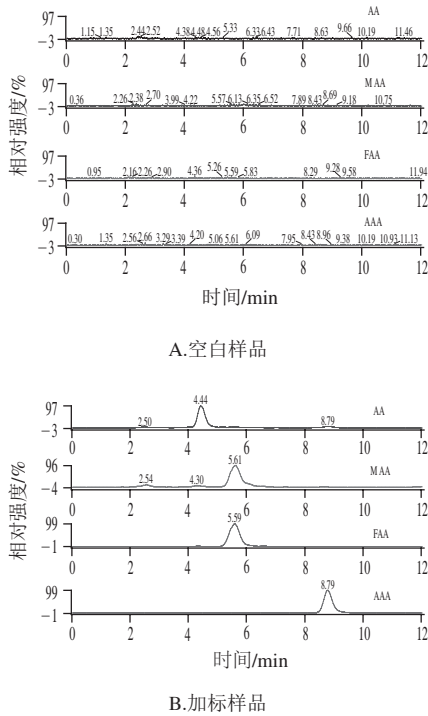


图2 空白样品和加标样品的多反应监测色谱图

Fig.2 MRM chromatograms of blank goat muscle and spiked blank goat muscle

2.6 线性关系和定量限

为了消除基质效应对定量结果的影响,本实验选择了空白添加标准曲线作为线性校正曲线。将各浓度的标准工作溶液100 μ L分别加入2 g空白匀浆羊肌肉组织中,配制含量为AA: 40、50、200、500、1 000、2 000 μ g/kg; FAA、MAA、FAA: 4、5、20、50、100、200 μ g/kg的羊组织样品,按1.3.5节提取测定。以峰面积为纵坐标,相

应肌肉组织中各物质的添加量为横坐标进行线性回归并绘制标准曲线,结果显示4种待测物质浓度与其对应的峰面积值呈现良好的线性关系(表3)。以3倍信噪比条件下确定检测限,10倍信噪比条件下确定定量限。得出MAA、FAA和AAA在肌肉组织中的检测限为0.5 μ g/kg,定量限为1 μ g/kg; AA在肌肉组织中的检测限为5 μ g/kg,定量限为10 μ g/kg。图2为空白羊肌肉组织和添加1 μ g/kg的MAA、FAA和AAA,10 μ g/kg的AA时得到的各待测物定量离子对的色谱图。

表3 4种待测物的线性关系
Table 3 Calibration curve of four analytes

待测物	线性方程	R^2
MAA	$y=684.1x-2\ 811.6$	0.994 5
FAA	$y=540.47x+2\ 536.4$	0.997 4
AAA	$y=693.23x+2\ 004.9$	0.999 6
AA	$y=61.906x+551.34$	0.997 8

2.7 准确度和精密度

表4 羊肌肉组织中安乃近4种代谢物的回收率和批内批间精密度的测定
Table 4 Recoveries and precision (RSD) of dipyrone metabolites in goat muscle

药物	添加量/ (μ g/kg)	批次	实测值/ (μ g/kg)	回收率/%	日内 RSD/%	日间 RSD/%
MAA	5	1	5.20	104.08	6.72	
		2	5.39	107.88	11.88	10.06
		3	5.81	116.16	9.23	
	50	1	44.67	89.34	7.45	
		2	45.53	91.07	4.93	5.83
		3	45.14	90.28	6.10	
	100	1	101.25	101.25	11.07	
		2	102.95	102.95	5.85	8.42
		3	103.51	103.51	9.44	
FAA	5	1	4.64	92.72	5.76	
		2	3.77	75.44	13.88	12.03
		3	4.51	90.24	4.87	
	50	1	53.45	106.91	4.44	
		2	53.68	107.35	5.28	4.58
		3	51.86	103.72	4.08	
	100	1	110.26	110.26	7.10	
		2	111.63	111.63	5.20	6.38
		3	103.11	103.11	4.34	
AAA	5	1	4.93	98.52	4.15	
		2	4.43	88.64	12.58	8.55
		3	4.88	97.68	3.91	
	50	1	52.71	105.42	1.97	
		2	50.35	100.70	3.08	3.41
		3	51.32	102.64	3.78	
	100	1	105.65	105.65	5.76	
		2	106.20	106.20	1.63	4.09
		3	101.70	101.70	2.94	
AA	50	1	43.14	86.27	12.78	
		2	46.39	92.78	15.12	15.65
		3	37.51	75.02	12.96	
	500	1	476.88	95.38	10.22	
		2	529.36	105.87	8.82	9.30
		3	540.22	108.04	4.58	
	1 000	1	1 095.25	109.53	9.87	
		2	1 100.38	110.04	10.64	9.91
		3	1 029.70	102.97	9.94	

本检测方法的准确度采用相对回收率来评价。取空白羊肌肉组织2.00 g, 选择4种代谢物3个不同的添加量(AA为50、500、1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, MAA、FAA、AAA为5、50、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 每个添加量5个重复, 添加到空白组织中按照1.3.5节样品前处理方法处理后进行检测。样品的相对回收率按2.6节方法制备的基质添加标准曲线进行定量。

本方法的精密度包括日内精密度和日间精密度, 都采用相对标准偏差来评价。选择4种代谢物3个不同的添加量(AA为50、500、1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, MAA、FAA、AAA为5、50、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 每个添加量5个重复, 连续测定3 d, 并用当天的空白基质添加标准曲线来计算得到实测值, 再分别计算日内精密度和日间精密度。

准确度和精密度的结果见表4。结果显示, 添加5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 实验, 待测物的回收率在75.44%~116.16%之间; 添加50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 实验, 回收率在75.02%~107.35%之间; 添加500、1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 实验, 回收率在95.38%~110.04%之间。4种待测物在5、50、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 添加实验, 日内相对标准偏差 $\leq 16\%$, 日间相对标准偏差 $\leq 16\%$; 添加500、1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 实验, 日内相对标准偏差 $\leq 11\%$, 日间相对标准偏差 $\leq 10\%$ 。本方法的准确度和精密度完全符合国内外相关法律法规的要求。

3 结 论

该实验成功建立了羊肌肉组织中安乃近的4种主要代谢物的HPLC-MS-MS检测方法。用HILIC色谱柱分离, 有效的提高了质谱的灵敏度。对比Piotr^[16]和Lisa^[17]等报道的方法, 本研究具有较低的检测限, 与沈金灿等^[11]报道的研究相比, 本方法在具有相近灵敏度的前提下, 极大的简化了前处理过程, 实现了一个工作日内对大批量样品的检测。方法的回收率和精密度均符合SN/T 0005—1996《出口商品中农药、兽药残留量及生物毒素检验方法标准编写的基本规定》^[20]。方法的定量限低, 重复性好, 前处理方法经济、高效, 可用于大批量实际样品的残留检测。

参考文献:

- [1] LEVY M, ZYLBER K E, ROSENKRANZ B. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites[J]. Clin Pharmacokinet, 1995, 28(3): 216-234.
- [2] TOBIAS R, CHRISTIAN S, AGNES P, et al. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol)[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2012, 20(1): 101-107.
- [3] SABBAGA J, OSAWA C, PAUL F H. Acute agranulocytosis after prolonged high-dose usage of intravenous dipyrone-adifferent mechanism of dipyrone toxicity[J]. Annals of Hematology, 1993, 66(3): 153-155.
- [4] MARIA J G, CARLA S, MILAGROS M, et al. Photodegradation study of three dipyrone metabolites in various water systems: Identification and toxicity of their photodegradation products[J]. Water Research, 2008, 42(10): 2698-2706.
- [5] SALMERON G A, NAVAS N, MARTIN A, et al. Determination of tramadol, metamizole, ropivacaine, and bupivacaine in analgesic mixture samples by HPLC with DAD detection[J]. Journal of Chromatographic Science, 2009, 47(3): 231-237.
- [6] BENSENOR I M. To use or not to use dipyrone? Or maybe, central station versus ER? That is the question[J]. Sao Paulo Medical Journal, 2001, 119(6): 190-191.
- [7] 农业部. 公告第235号文件 动物性食品中兽药最高残留限量[S]. 2002.
- [8] European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA/MRL/878/03-FINAL, Metamizole summary report[R]. European: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2003.
- [9] 沈金灿, 肖陈贵, 谢丽琪, 等. 牛奶中4种安乃近代谢物的液相色谱-串联质谱分析[J]. 食品科学, 2010, 31(4): 161-165.
- [10] 张骊, 孙雷, 刘琪, 等. 猪肉中氨基比林、安替比林和安乃近代谢物残留检测超高效液相色谱-串联质谱法研究[C]//中国畜牧兽医学动物药品学分会第四届全国会员代表大会暨2011学术年会论文集. 石家庄: 中国畜牧兽医学动物药品学分会, 2011: 283-291.
- [11] 沈金灿, 庞国芳, 谢丽琪, 等. 牛和猪肌肉组织中安乃近代谢物残留的液相色谱-串联质谱分析[J]. 分析化学, 2007, 35(11): 1565-1569.
- [12] 沈金灿, 庞国芳, 谢丽琪, 等. 高效液相色谱法分析牛和猪肌肉组织中残留的安乃近药物的三种代谢物[J]. 色谱, 2007, 25(6): 844-847.
- [13] 崔景斌, 奚念朱, 蒋新国. 安乃近代谢物4-甲氨基安替比林的HPLC测定及其鼻腔滴剂在人体的相对生物利用度[J]. 药学报, 1997, 32(1): 65-68.
- [14] 梁选革, 张春燕. HPLC测定安乃近片中的安乃近和4-N-去甲安乃近[J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(2): 211-213.
- [15] 刘燕, 张宏祥. 差示分光光度法测定安乃近片的含量[J]. 中国药房, 2012, 23(5): 450-451.
- [16] PIOTR J, TERESA S J, MALGORZATA O, et al. Determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs residues in animal muscles by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Analytica Chimica Acta, 2010, 672(1): 85-92.
- [17] LISA P, CARALEE B, BERGERON C, et al. Simultaneous determination of residues of dipyrone and its major metabolites in milk, bovinemuscle, and porcine muscle by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. Journal of AOAC International, 2005, 88(2): 496-504.
- [18] ERDAL D, FEYYAZ O. Application of a new spectrophotometric method for the analysis of a ternary mixture containing metamizol, paracetamol and caffeine in tablets[J]. Analytica Chimica Acta, 1998, 359(1): 93-106.
- [19] 罗浩师. 动物性食品中甲氧苄啶和二氧苄啶残留量的测定[D]. 北京: 中国农业科学院, 2013.
- [20] 中华人民共和国国家进出口商品检验局. SN/T 0005—1996 出口商品中农药、兽药残留量及生物毒素检验方法标准编写的基本规定[S]. 北京: 中国标准出版社, 1996.