

DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2015.08.2014121001

张金, 宗栋良, 常爱敏, 等. 水环境中典型抗生素 SPE-UPLC-MS/MS 检测方法的建立[J]. 环境化学, 2015, 34(8): 1446-1452
ZHANG Jin, ZONG Dongliang, CHANG Aimin, et al. Determination of common antibiotics in aquatic environment by solid-phase extraction and ultra pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) [J]. Environmental Chemistry, 2015, 34(8): 1446-1452

水环境中典型抗生素 SPE-UPLC-MS/MS 检测方法的建立*

张 金^{1,2} 宗栋良³ 常爱敏³ 孟凡花^{1,3} 王 路³ 邓吴斌³ 管运涛^{1,2**}

(1. 清华大学深圳研究生院, 深圳, 518000; 2. 清华大学环境学院, 北京, 100084;
3. 深圳水质检测中心, 深圳, 518000)

摘 要 应用固相萃取(SPE)及超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)技术,建立了快速提取测定水环境中 4 种四环素类抗生素(四环素、土霉素、强力霉素、金霉素)和 6 种磺胺类抗生素(磺胺嘧啶、磺胺甲基嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺甲噁唑和磺胺噻唑)的方法.水样经过 HLB 小柱浓缩萃取之后以 C18 柱为分析柱,乙腈和 0.1% 甲酸水溶液为流动相,采用 UPLC-MS/MS 多反应监测(MRM)离子模式进行分析.纯水和城市生活污水中抗生素物质检出限分别为 0.015—0.12 ng·L⁻¹、0.03—0.09 ng·L⁻¹,平均回收率分别为 88.7%—113.5%、73.7%—94.5%,相对标准偏差均在 2.6%—10.6%之间(*n* = 8).方法操作简单、定性定量准确,检出限低,能够满足测定各类水环境中四环素类和磺胺类抗生素痕量残留的分析要求.
关键词 四环素类抗生素, 磺胺类抗生素, 固相萃取, 超高效液相色谱-串联质谱.

Determination of common antibiotics in aquatic environment by solid-phase extraction and ultra pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS)

ZHANG Jin^{1,2} ZONG Dongliang³ CHANG Aimin³ MENG Fanhua^{1,3} WANG Lu³
DENG Wubin³ GUAN Yuntao^{1,2**}

(1. Graduate School at Shenzhen, Tsinghua University, Shenzhen, 518000, China;
2. School of Environment, Tsinghua University, Beijing, 100084, China;
3. Shenzhen Water Quality Testing Center, Shenzhen, 518000, China)

Abstract: A rapid analysis method for the determination of 4 tetracycline (TCs) antibiotics including tetracycline, oxytetracycline, doxycycline and chlortetracycline, and 6 sulfanilamide (Sul) antibiotics including sulfadiazine, sulfamerazine, sulfamethazine, sulfamethoxazole, sulfathiazole and sulfadimethoxine has been developed by using solid-phase extraction (SPE) and ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). Sample were passed through HLB cartridges in order to extract and purify the antibiotics in water, and the target antibiotics were separated on a C18 column using acetonitrile and water with 0.1% (V:V) formic acid as the mobile phase. The antibiotics were quantified under UPLC-MS/MS multiple reaction monitoring(MRM) mode. The detection limits were 0.015—0.12 ng·L⁻¹ in pure water and 0.03—0.09 ng·L⁻¹ in sewage influent, while the recoveries were 88.7%—113.5% in pure water and 73.7%—94.5% in sewage influent and the relative standard deviations ranged 2.6%—10.6%. The method is simple, accurate and has low detection limit. The proposed method has been applied

2014 年 12 月 10 日收稿.
* 深圳市水务科技创新一般专题项目、深圳市科技计划(GJHZ20140416153751129)资助.
* * 通讯联系人, E-mail: guanyt@tsinghua.edu.cn

successfully to the analysis of 4 tetracycline and 6 Sulfanilamide antibiotics in the effluents of sewage treatment plant.

Keywords:tetracycline antibiotics, sulfanilamide antibiotics, solid-phase extraction (SPE), ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS).

近年来,由抗生素的滥用而导致的大量耐药性致病菌的出现引起了人们对抗生素的广泛关注^[1-2].研究发现,人和动物摄取的抗生素有高达 85%的量以原形化合物的形式随动物的粪尿排出^[3, 4].抗生素物质半衰期不长,但由于其被频繁地使用并进入环境,导致其形成“假持续”现象^[5],环境中抗生素物质的存在对人体健康以及整个生态系统构成长期潜在的危害^[6],从土壤到河流甚至地下水中均已检测到了抗生素^[7-10].

目前我国还没有建立全面的抗生素检测的标准方法,而且现有报道的检测方法大多不能实现多种物质的同时检测,导致实验耗时较长较为繁琐.目前实验室常用的抗生素检测方法有传统生物抑制试验法(MIT)、免疫分析法、色谱法等^[9, 11-15].其中 MIT 法培养菌耗时长,灵敏度低;免疫分析法处理较为困难,部分方法费用较高;色谱法包括高效液相色谱(HPLC)、气相色谱(GC)、气/液相色谱质谱联用(LC/GC-MS)、液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)等,其中 GC 方法只能分析气态物质和具有挥发性的有机物,应用具有局限性;LC/GC-MS 对于成分较复杂的样品不能实现每种成分的定性和定量;与上述几种方法相比较,LC-MS/MS 能够很好地解决以上问题,LC 与高选择性、高灵敏度的 MS/MS 相结合,可对复杂的样品进行快速的分析,准确定性定量目标化合物,显著提高信噪比和灵敏度.目前应用较为广泛的样品前处理包括液液萃取(LLE)和固相萃取(SPE),其中传统方法 LLE 操作较为繁琐,处理时间长、劳动强度大,人为影响因素较多,回收率较低且不稳定,相比较而言,SPE 操作简单,人为影响因素少,选择性高且回收率好.

近年来,国内对抗生素的研究开始使用灵敏度和选择性更高 UPLC-MS/MS 方法,秦宏兵和顾海东^[16]运用该技术对饮用水源水中 6 种磺胺类抗生素物质进行了检测,检出限低至 0.03 ng·L⁻¹,回收率约 60%—70%;Bingli^[17]等对污水中 21 种中抗生素物质进行检测,检出限低至 0.3 ng·L⁻¹,回收率高达 60.5%—109.7%;除此之外,研究人员使用该技术对土壤^[18]、粪便^[19]以及食品^[20]等中的抗生素残留进行了有效的检测.

本文运用 SPE 和 UPLC-MS/MS 技术,建立了同时检测四环素(Tetracycline TC)、土霉素(Oxytetracycline OTC)、强力霉素(Doxycycline DOC)、金霉素(Chlortetracycline CTC)、磺胺嘧啶(Sulfadiazine SD)、磺胺甲基嘧啶(Sulfamerazine SM)、磺胺二甲嘧啶(Sulfamethazine SM2)、磺胺甲恶唑(Sulfamethoxazole SMZ)、磺胺噻唑(Sulfathiazole ST)、磺胺二甲氧嘧啶(Sulfadimethoxine SDM)等 10 种抗生素物质的快速检测方法,相比较而言,该方法检出限更低,回收率更高,并且检测运行时间较短,为抗生素物质的残留提供了更好的定性和定量技术手段.

1 材料与方法

1.1 实验仪器与材料

美国 Waters ACQUITY TQD 超高效液相色谱-三重四极杆质谱系统 UPLC-MS/MS;法国 Gilson 公司 ASPEC XL4 型固相萃取工作站;美国 Zymark 公司 TurboVap LV 型浓缩仪;美国 Milliore 公司 Milli-Q Integral 3 型超纯水系统;必能信超声有限公司 B5200S-DT 型超声波清洗机;德国 Sorvall 公司 Legend T 型离心机;美国 Waters Oasis HLB 固相萃取小柱(6 cc,500 mg,);英国 Whatman 玻璃纤维滤膜(直径:47 mm,孔径:0.45 μm,0.22 μm).

标准试剂:TC、OTC、DOC、CTC、SD、SM、SM2、SMZ、ST、SDM 标准品(100 μg·mL⁻¹,农业部环境保护科研检测所).

普通试剂:乙腈、甲醇、甲酸、丙酮、磷酸(分析纯);抗坏血酸(纯度>99.0%,上海 aladdin);Na₂EDTA(99.0%,北京百灵威科技有限公司).

标准溶液的配制:分别准确量取 1 mL 的 TC、OTC、DOC、CTC、SD、SM、SM2、SMZ、ST、SDM 标准品 ($100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 于 25 mL 容量瓶中,用甲醇稀释,配制成质量浓度均为 $4\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的混标储备溶液.所有溶液于 $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下密封、避光存储.

1.2 样品前处理

取 1000 mL 水样首先经过 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 玻璃纤维滤膜(实验证明该材质不会吸附目标物质)过滤除去大颗粒杂质,水样加入 $0.2\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}\text{ Na}_2\text{EDTA}$ 以去除水中金属离子的影响,加入 $0.2\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 抗坏血酸去除水中余氯的影响,再过 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 玻璃纤维滤膜,用磷酸调节 $\text{pH}=3$,加入 2% 样品体积的甲醇溶液,待进样.

HLB 萃取小柱使用前依次用 5 mL 丙酮、5 mL 甲醇、5 mL 纯水进行活化,将样品按 $4\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的流速通过 HLB 小柱,待所有的样品过柱后,用 5 mL 纯水淋洗,真空干燥 5 min 后,用 6 mL 甲醇洗脱,在水浴 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下,用氮气气流进行吹脱至近干,用体积比 1:9 的甲醇-水定容至 1 mL,待 UPLC-MS/MS 分析.

1.3 分析条件

色谱条件:Waters ACQUITY UPLC BEH C18 色谱柱 ($1.7\text{ }\mu\text{m}$, $2.1\text{ mm}\times 50\text{ mm}$);流动相 A:0.1% 甲酸水溶液,流动相 B:乙腈溶液,梯度程序:0—1 min A 由 90% 降为 50%,1—2 min A 由 50% 升到 90%,2—3 min A 由 90% 降为 50%,3—4 min A 由 50% 升为 90%,保持 1 min.流速为 $0.3\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,进样体积为 $10\text{ }\mu\text{L}$.

质谱条件:正离子模式 (ESI+) 扫描,毛细管电压为 2.5 kV,透镜电压 (RF) 为 0.2 V,脱溶剂温度 $350\text{ }^{\circ}\text{C}$,离子源温度 $120\text{ }^{\circ}\text{C}$,辅助气流速 $700\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$,锥孔气 N_2 流速 $50\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$,碰撞气 Ar 流速 $0.16\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$;

检测模式:多反应监测 (MRM) 扫描模式,优化得到 10 种抗生素在正离子模式下的串联质谱检测参数,见表 1.

表 1 目标抗生素的串联质谱检测参数
Table 1 Tandem mass spectrometric parameters for target antibiotics

抗生素	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	锥孔电压/V	碰撞电压/V	驻留时间/s
SDM	310.97	155.8 *	44	20	0.025
		91.95		30	
SM2	278.92	185.93 *	44	16	0.025
		91.95		30	
SM	264.90	91.89 *	38	28	0.025
		155.89		16	
SD	250.89	91.94 *	34	26	0.025
		155.88		16	
SMZ	253.96	155.88 *	34	16	0.025
		92.01		26	
ST	255.85	155.89 *	34	16	0.025
		91.95		24	
DOC	445.03	428.00 *	35	18	0.025
		153.90		34	
TC	445.09	410.30 *	36	18	0.025
		428.20		18	
OT	461.09	426.06 *	34	18	0.025
		200.95		34	
CTC	479.03	444.01 *	38	22	0.025
		462.00		24	

注: * 表示主离子

2 结果与讨论

2.1 固相萃取条件优化

本研究分别对 pH、添加剂、进样流速和洗脱剂等几种可能会影响固相萃取效果的因素进行了考察.

结果表明,在酸性条件下,四环类抗生素和磺胺类抗生素有较高的回收率,但是强酸会导致四环素类抗生素降解为脱水产物^[21],因此,本实验确定在萃取前,用磷酸调节水样 pH 值为 3.0.对水样中加入 Na₂EDTA可阻止进水离子同目标物可能产生的螯合作用,抗坏血酸的加入有效地降低水中余氯的影响,提高了萃取效率和回收率,平均回收率约提高 13.6%.此外,实验数据显示在水样中加入一定量的甲醇溶液可提高抗生素物质的回收率,图 1 是加入不同体积甲醇溶液对回收率的影响.实验对比了分别加入 1%、2%和 3%样品体积的甲醇溶液进行处理,结果表明加入 2%水样体积的甲醇溶液回收率最佳在 74.0%—114.7%之间,相对标准偏差为 0.8%—6.7%,甲醇添加量为 1%和 3%时,回收率分别为 72.3%—92.3%、70.1%—101.5%,相对标准偏差分别为 1.2%—7.7%、0.9%—7.1%.水样过柱流速过高会影响萃取效果,流速在 5 mL·min⁻¹内时,对回收率影响不大,考虑到萃取时间,本实验控制样品流速在 4 mL·min⁻¹左右.SPE 小柱富集抗生素目标物且经干燥后,使用多于 5 mL 的甲醇即可将目标物完全洗脱,本实验使用甲醇的洗脱体积为 6 mL.

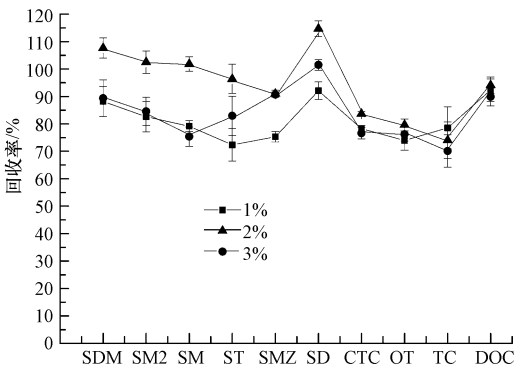


图 1 不同体积甲醇溶液对回收率的影响(n=4)
Fig.1 Influence of methanol volume on recoveries(n=4)

2.2 LC-MS/MS 条件优化

已有研究表明^[22-23],在流动相中加入少量甲酸有利于子离子的生成.实验比较了 0.05%、0.1%、0.15%、0.2%的甲酸溶液以及纯水作为流动相对 10 种抗生素分离效果的影响,结果表明,0.1%甲酸溶液分离效果最佳,峰形较好,没有明显的拖尾现象.10 种抗生素物质多反应监测(MRM)色谱图如图 2 所示.从图 2 中可以看出,10 种抗生素物质的保留时间集中在 1.87—2.19 min 内,并且在相同的进样浓度下,磺胺类抗生素物质较四环素类抗生素物质响应值高,为保证每一次进样数据的稳定和准确,要确保上一样品出峰完全,因此运行时间至少为主峰保留时间的 2 倍,本研究设置运行时间为 5 min.

2.3 线性范围、检出限、重现性和回收率

准确量取混合标准储备液配制 1、10、50、100、200、400、600、800、1000 μg·L⁻¹的系列工作标液,绘制标准工作曲线.10 种抗生素物质在 1—1000 μg·L⁻¹范围内与其相对应的峰面积呈良好的线性关系,R²>0.99.10 种抗生素的回归方程、相关系数见表 2.

表 2 抗生素的保留时间回归方程和相关系数
Table 2 The retention times, regression equations and correlation coefficients of antibiotics

抗生素	保留时间/min	线性方程	R ²
SDM	2.19	Y= 1352.61X+62063.6	0.9991
SM2	1.99	Y= 646.706X+28429.9	0.9991
SM	1.94	Y= 543.204X+27328.5	0.9992
ST	1.89	Y= 598.851X+23082.7	0.9983
SMZ	2.10	Y= 671.78X+18812.4	0.9981
SD	1.87	Y= 271.547X+1647.67	0.9969
CTC	1.94	Y= 91.9038X+1647.67	0.9981
OT	1.64	Y= 39.7208X+1084.73	0.9988
TC	1.73	Y= 136.108X+3784.84	0.9982
DOC	1.98	Y= 180.796X+4987.76	0.9990

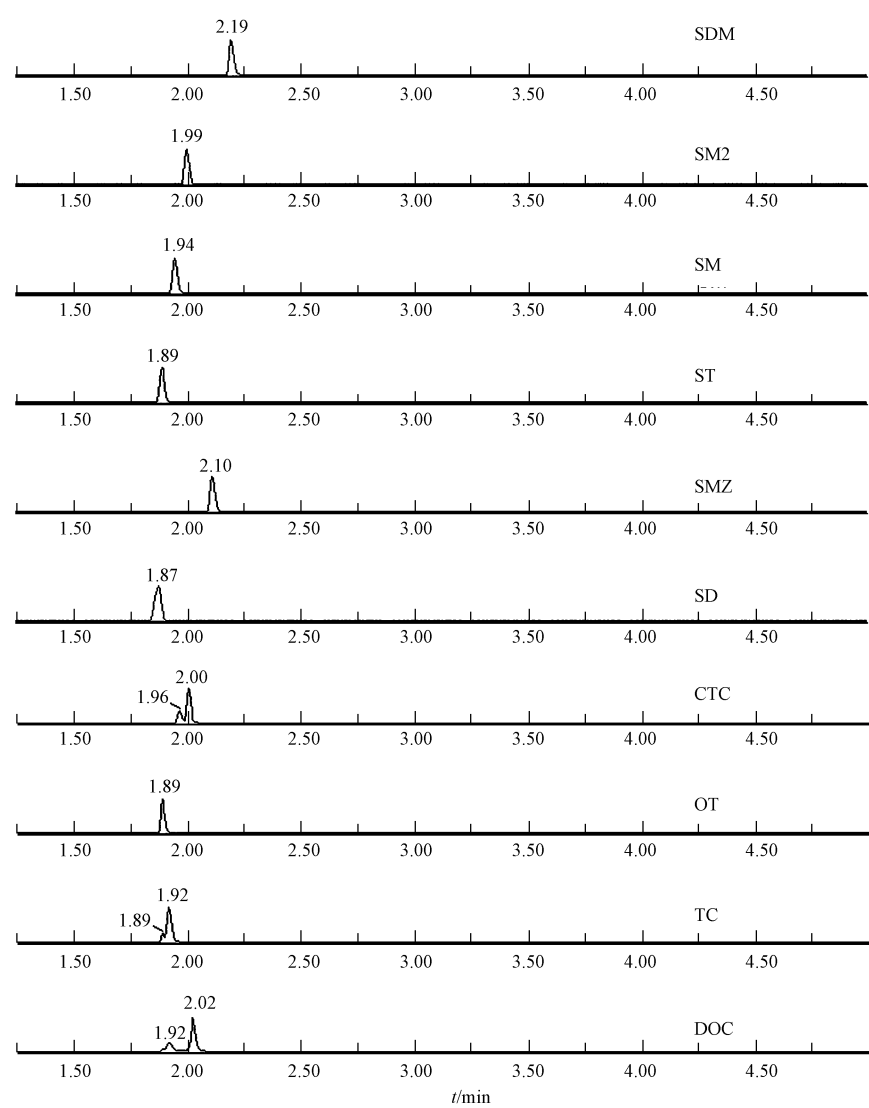


图 2 10 种抗生物质多反应监测(MRM)色谱图

Fig.2 MRM chromatograms of 10 antibiotics

取纯水样品 8 个和污水样 8 个为基底,分别加入抗生素标样(每种化合物 800 ng·L⁻¹),并设置空白即不加入抗生素标样的水样作为对照,使用相同的方法进行处理分析,根据加标后浓度、空白浓度计算得各种抗生素在纯水和污水中的平均回收率、检出限和相对标准偏差(RSD),结果见表 3.

表 3 纯水和污水样品中抗生素回收率、检出限及相对标准偏差

抗生素	回收率/%		检出限/(ng·L ⁻¹)		定量限/(ng·L ⁻¹)		相对标准偏差/%	
	纯水	污水	纯水	污水	纯水	污水	纯水	污水
SDM	99.1	90.4	0.015	0.03	0.05	0.1	3.8	6.2
SM2	102.4	94.5	0.03	0.03	0.1	0.1	2.7	4.4
SM	99.5	78.0	0.03	0.03	0.1	0.1	2.6	4.2
ST	88.7	84.9	0.03	0.06	0.1	0.2	4.3	5.9
SMZ	97.7	76.9	0.03	0.03	0.1	0.1	7.0	4.7
SD	109.6	82.8	0.03	0.06	0.1	0.2	3.5	7.8
CTC	113.5	73.7	0.09	0.09	0.3	0.3	10.1	9.7
OT	97.3	82.1	0.09	0.09	0.3	0.3	7.5	6.8
TC	98.4	83.5	0.12	0.09	0.4	0.3	9.3	10.6
DOC	92.9	76.7	0.09	0.06	0.3	0.2	6.9	9.2

从表 3 中可以看出,纯水中各抗生素的平均回收率在 88.7%—113.5%之间,相对标准偏差(RSD)在 2.6%—10.1%之间,根据信噪比(S/N)为 3 对应的浓度估算方法的检出限^[17]为 0.015—0.12 ng·L⁻¹,其中磺胺二甲氧嘧啶由于其较高的灵敏度而具有较低的检出限 0.015 ng·L⁻¹;根据信噪比(S/N)为 10 对应的浓度估算方法的定量限^[24]为 0.05—0.4 ng·L⁻¹;污水中各抗生素的平均回收率水平在 73.7%—94.5% 之间,相对标准偏差(RSD)在 4.2%—10.6%之间,方法检出限为 0.03—0.09 ng·L⁻¹,定量限为 0.1—0.3 ng·L⁻¹.结果可以看出,在纯水中 10 种抗生素的回收率较污水中偏高,主要是因为污水中含有大量的污染物杂质,影响萃取效果.目前,水环境中抗生素的污染浓度为 ng·L⁻¹—μg·L⁻¹水平^[25],该方法中 10 种抗生素物质检出限均<0.2 ng·L⁻¹,定量限<0.5 ng·L⁻¹,且回收率大多在 80.0%以上,重现性较好,因此表明该方法测定水环境中抗生素含量是可行的.

2.4 实际水样分析

于 2014 年 4 月采集深圳市滨河污水处理厂各处理工艺出水水样,根据 1.2 节中描述的实验方法进行分析,10 种抗生素目标物均有检出,测定结果见表 4.深圳市滨河污水处理厂服务面积约 27.5 km²,服务人口约 54 万人,日处理污水量 30 万吨.由表 4 中数据结果可知,在污水厂进水中 10 种抗生素的检出率为 100%,出水中 10 种抗生素的检出率为 90%,进、出水中抗生素浓度分别为 4.78—345.0 ng·L⁻¹和 nd—253.2 ng·L⁻¹,其中四环素类抗生素进、出水浓度较高,磺胺类抗生素进、出水浓度相对较低,10 种抗生素进水检出浓度大小依次为:DOC>TC>SD>OT>CTC>SMZ>SM>ST>SDM>SM2.整个污水处理系统对 10 种抗生素的去除率在-36.0%—100.0%之间,且进水浓度越高,去除率越低.其中去除率为负值的原因可能是在处理过程中,吸附在固体颗粒上的抗生素物质解析到水中去^[26],导致水体中浓度升高,去除率呈负值,或者是因为水样处理的时间间隔问题,导致采样的各工艺水样并非同一批次,而导致出水浓度高于进水浓度.

表 4 污水处理厂出水样品测定

Table 4 Analytical results of sewage treatment plant effluents										
样品	SDM	SM2	SM	ST	SMZ	SD	CTC	OT	TC	DOC
总进水/(ng·L ⁻¹)	5.8	4.78	99.4	12.4	154.7	269.7	218.7	266.7	276.5	345.0
预处理出水/(ng·L ⁻¹)	5.1	10.6	60.3	11.8	93.8	297.6	201.0	279.4	322.3	597.9
初沉池出水/(ng·L ⁻¹)	13.7	18.6	15.7	2.14	256.6	347.1	150.7	278.1	237.0	676.5
生物池出水/(ng·L ⁻¹)	9.9	5.2	23.9	nd	115.1	195.5	293.7	274.6	348.4	154.9
二沉池出水/(ng·L ⁻¹)	2.9	3.8	17.6	nd	67.2	274.3	206.1	277.4	316.8	73.2
总出水/(ng·L ⁻¹)	2.0	6.5	11.7	nd	99.1	253.2	198.7	244.0	217.2	215.2

注:nd 表示未检出.

3 结论

(1)采用 SPE-UPLC-MS/MS 的方法对水环境中 TC、OTC、DOC、CTC、SD、SM、SM2、SMZ、ST、SDM 等 10 种抗生素物质残留进行直接净化、萃取和快速的测定,实验方法操作简单、回收率好和重现性高,纯水和污水中回收率大多在 80.0%以上,相对标准偏差(RSD)大多小于 10.0%,符合实验分析要求.

(2)实验方法对纯水和城市生活污水中抗生素物质检出限可低至 0.015 ng·L⁻¹和 0.03 ng·L⁻¹,符合水环境中抗生素痕量分析的要求.

(3)深圳市滨河污水处理厂进、出水中 10 种抗生素几乎均有检出,出水中 10 种抗生素检出的质量浓度在 0—253.2 ng·L⁻¹之间,去除率在-36.0%—100.0%之间,污水处理系统中进水浓度越高去除率越低.

参 考 文 献

[1] 胡洪营,王超,郭美婷.药品和个人护理用品(PPCPs)对环境的污染现状与研究进展[J].生态环境,2005,14(6):947-952

[2] Barton M D. Does the use of antibiotics in animals affect human health? [J]. Australian veterinary journal, 1998,76(3):177-180

[3] Halling-Sørensen B, Nielsen S N, Lanzky P F, et al. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A

- review[J]. *Chemosphere*, 1998,36(2):357-393
- [4] 郭丽,王淑平. 兽用抗生素在土壤中运移规律研究进展[J]. *环境科学与技术*, 2014,S2:237-246
- [5] 安婧,周启星. 药品及个人护理用品(PPCPs)的污染来源,环境残留及生态毒性[J]. *生态学杂志*, 2009,28(9):1878-1890
- [6] Smith D L, Harris A D, Johnson J A, et al. Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002,99(9):6434-6439
- [7] 姜蕾,陈书怡,杨蓉,等. 长江三角洲地区典型废水中抗生素的初步分析[J]. *环境化学*, 2008,27(3):371-374
- [8] Ye Z, Weinberg H S, Meyer M T. Trace analysis of trimethoprim and sulfonamide, macrolide, quinolone, and tetracycline antibiotics in chlorinated drinking water using liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry[J]. *Analytical chemistry*, 2007,79(3):1135-1144
- [9] Renew J E, Huang C. Simultaneous determination of fluoroquinolone, sulfonamide, and trimethoprim antibiotics in wastewater using tandem solid phase extraction and liquid chromatography-electrospray mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2004,1042(1):113-121
- [10] Chang X, Meyer M T, Liu X, et al. Determination of antibiotics in sewage from hospitals, nursery and slaughter house, wastewater treatment plant and source water in Chongqing region of Three Gorge Reservoir in China[J]. *Environmental pollution*, 2010,158(5):1444-1450
- [11] Guitart C, Readman J W. Critical evaluation of the determination of pharmaceuticals, personal care products, phenolic endocrine disrupters and faecal steroids by GC/MS and PTV-GC/MS in environmental waters[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2010,658(1):32-40
- [12] 丁志刚,王静,高红梅. 抗生素残留检测技术的研究进展[J]. *食品与发酵工业*, 2005,31(6):112-116
- [13] Posyniak A, Zmudzki J, Niedzielska J. Sample preparation for residue determination of gentamicin and neomycin by liquid chromatography[J]. *Journal of Chromatography A*, 2001,914(1):59-66
- [14] 谢孟峡,刘媛,邱月明,等. 固相萃取-气相色谱质谱测定动物组织中氯霉素的残留量[J]. *分析化学*, 2005,33(1):1-4
- [15] Gros M, Petrović M, Barceló D. Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters[J]. *Talanta*, 2006,70(4):678-690
- [16] 秦宏兵,顾海东. 超高效液相色谱-串联质谱法测定饮用水源水中磺胺类抗生素[J]. *中国环境监测*, 2013,29(1):98-102
- [17] Li B, Zhang T, Xu Z, et al. Rapid analysis of 21 antibiotics of multiple classes in municipal wastewater using ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2009,645(1-2):64-72
- [18] Yuan X, Qiang Z, Ben W, et al. Rapid detection of multiple class pharmaceuticals in both municipal wastewater and sludge with ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2014,26(9):1949-1959
- [19] 沈颖,魏源送,郭睿,等. 超高效液相色谱串联质谱检测猪粪中残留的四环素类抗生素[J]. *环境化学*, 2009,28(5):747-752
- [20] Junza A, Dorival-García N, Zafra-Gómez A, et al. Multiclass method for the determination of quinolones and β -lactams, in raw cow milk using dispersive liquid-liquid microextraction and ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2014,1356:10-22
- [21] 张艺,李瑞萍,张兴华,等. 固相萃取-亲水作用色谱法测定废水中四环素类抗生素[J]. *分析化学*, 2009,37(6):840-844
- [22] Castiglioni S, Bagnati R, Calamari D, et al. A multiresidue analytical method using solid-phase extraction and high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry to measure pharmaceuticals of different therapeutic classes in urban wastewaters[J]. *Journal of Chromatography A*, 2005,1092(2):206-215
- [23] 邹世春,徐维海,刘玉春,等. 固相萃取-液相色谱/串联质谱法分析河水中痕量抗生素[M]. 第三届全国环境化学学术大会论文集, 2005
- [24] Löffler D, Ternes T A. Determination of acidic pharmaceuticals, antibiotics and ivermectin in river sediment using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2003,1021(1):133-144
- [25] 刘小云,舒为群. 水中抗生素污染现状及检测技术研究进展[J]. *中国卫生检验杂志*, 2005,15(8):1011-1014
- [26] 王朋华,袁涛. 污水厂头孢类抗生素去除规律及潜在风险评估[J]. *上海交通大学学报*, 2010,44(11):1550-1555