

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20240704004

超高效液相色谱-四极杆串联离子阱质谱法同时检测动物源性食品中 26 种新型抗病毒药物

刘瑜^{1*}, 董鸿竺¹, 王悦¹, 耿庆华¹, 李晓东¹, 张彤¹,
姜莉¹, 万建春², 李志远³

(1. 沈阳海关技术中心, 沈阳 110000; 2. 江西海关技术中心, 江西 330000;
3. 上海爱博才思科技有限公司, 北京 100015)

摘要: **目的** 建立一种超高效液相色谱-四极杆串联离子阱质谱法(ultra performance liquid chromatography quadrupole tandem ion trap-mass spectrometry, UPLC-MS/MS)同时检测动物源性食品中多种抗病毒药物的方法。**方法** 样品经三氯乙酸-乙腈(20:80, V:V)溶液提取, Captive EMR-Lipid 净化柱净化, 采用 Waters BEH C₁₈ 色谱柱分离, UPLC-MS/MS 检测, 多反应监测-信息关联扫描-增强子离子扫描(multiple response monitoring-information dependent acquisition-enhanced product ion, MRM-IDA-EPI)确证, 外标法定量。**结果** 26 种抗病毒药物定量限为 0.1~5.0 μg/kg, 相关系数均高于 0.99, 回收率范围为 71%~97%, 相对标准偏差为 1.3%~10.7%。**结论** 采用新型通过型净化技术及四极杆串联离子阱质谱法, 可同时对 26 种抗病毒药物进行定性、定量检测; 采用二级全扫描谱图与谱库检索比对, 实现了化合物的确证分析。

关键词: 抗病毒药物; 超高效液相色谱-四极杆串联离子阱质谱法; 动物源性食品; Captive EMR-Lipid

Simultaneous determination of 26 kinds of antiviral drugs in animal derived foods by ultra performance liquid chromatography quadrupole tandem ion trap-mass spectrometry

LIU Yu^{1*}, DONG Hong-Zhu¹, WANG Yue¹, GENG Qing-Hua¹, LI Xiao-Dong¹,
ZHANG Tong¹, JIANG Li¹, WAN Jian-Chun², LI Zhi-Yuan³

(1. Technical Center of Shenyang Customs, Shenyang 110000, China; 2. Technical Center of Jiangxi Customs, Jiangxi 330000, China; 3 Shanghai AB Sciex Analytical Instrument Trading Co., Ltd., Beijing 100015, China)

ABSTRACT: Objective To establish a method for the simultaneous determination of multiple antiviral drugs in animal derived foods by ultra performance liquid chromatography quadrupole tandem ion trap-mass spectrometry (UPLC-MS/MS). **Methods** The sample was extracted with a solution of trichloroacetic acid acetonitrile (20:80, V:V), purified with Captive EMR Lipid, separated using a Waters BEH C₁₈ chromatographic column, detected by UPLC-MS/MS, confirmed by multiple response monitoring-information dependent acquisition-enhanced product ion

基金项目: 海关总署科研项目(2022HK021)、辽宁省自然科学基金项目(2022MS426)

Fund: Supported by the Projects of the General Administration of Customs (2022HK021), and the National Natural Science Foundation of Liaoning (2022MS426)

*通信作者: 刘瑜, 高级工程师, 主要研究方向为食品安全检测。E-mail: liuyu-0117@163.com

*Corresponding author: LIU Yu, Senior Engineer, Technical Center of Shenyang Customs, No.106, Dongbinhe Road, Shenhe District, Shenyang 110000, China. E-mail: liuyu-0117@163.com

(MRM-IDA-EPI), and quantified by external standard method. **Results** The limits of quantitative of 26 kinds of antiviral drugs were 0.1–5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, with correlation coefficients higher than 0.99. The recovery rates were 71%–97%, and the relative standard deviations were 1.3%–10.7%. **Conclusion** Using a new type of purification technology and quadrupole tandem ion trap mass spectrometry, 26 kinds of antiviral drugs can be qualitatively and quantitatively detected simultaneously; by using a second level full scan spectrogram and comparing it with the spectral library retrieval, the confirmation analysis of compounds can be achieved.

KEY WORDS: antiviral drugs; ultra performance liquid chromatography quadrupole tandem ion trap-mass spectrometry; animal derived food; Captive EMR-Lipid

0 引言

近年来,随着禽流感病毒、新冠病毒的相继出现,抗病毒药物被应用于预防、治疗人和动物的病毒感染^[1-6],一些新型抗病毒药物用于新冠病毒的治疗^[7-12]。然而新型抗病毒药物在动物养殖过程中的滥用,会造成药物残留、病毒抑制或变异等,由于药物在畜禽体内蓄积,再通过食物链、水环境等传递给人类,若食用过多残留这些药物的动物源性产品,人体也很容易产生耐药性,从而降低抗病毒药物的有效性,对人类健康带来潜在的威胁。我国明确规定畜禽养殖中严禁使用抗病毒类药物。

然而养殖户为避免病毒感染引发畜禽死亡而造成经济损失,依然存在在畜禽养殖中滥用抗病毒药物的现象。一些新型抗病毒药物滥用于畜禽养殖的情况往往未受到关注,部分新型抗病毒药物目前还没有合适的检测方法。目前抗病毒药物的定量检测方法样品基质主要为动物源性产品^[13-18]、水体^[19-24]等,检测方法以液相色谱-串联质谱法为主^[25-30],也有免疫层析技术检测的相关报道^[31-32]。液相色谱-串联质谱技术具有定性准确且可同时检测多种抗病毒药物等优点,是目前主要检测方法。但研究对象大部分为常用的利巴韦林、金刚烷胺、奥司他韦等个别药物,同时检测多种抗病毒药物的方法较少,且采用的净化方式多为常规的固相萃取柱。现有检测方法的局限性导致了监管的困难,因此迫切需要建立多指标抗病毒药物和代谢物的检测方法及结构相似物的筛检方法。本研究采用杂质吸附型净化方法(Captive EMR-Lipid),建立畜禽肌肉、肝脏中 26 种抗病毒药物的定性、定量分析方法,并通过离子阱质谱的谱库筛查功能,比对二级全扫描质谱图,对化合物进行筛查和确证。建立的多种新型抗病毒药物检测方法和筛查方法,有助于加大未知物筛查力度,为综合评价药物残留提供数据支持,为动物源食品的安全监控提供有力手段,并为打击此类“多类型”、隐蔽性强的非法使用行为提供技术支撑。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

1.1.1 仪器

LC30A/AB6500 超高效液相色谱-串联质谱仪(日本

岛津公司/美国 AB SCIEX 公司); C_{18} 固相萃取柱(60 mg, 3 mL)(上海安谱实验科技有限公司); PRiME HLB 净化柱(6 mL/200 mg)、Waters BEH C_{18} (100 mm \times 2.1 mm, 1.7 μm)(美国 Waters 公司); Captive EMR-Lipid 分散固相萃取柱(美国安捷伦科技有限公司); PURIST-01 超纯水机(上海乐枫公司); CPA225D 电子天平(精度 0.01 mg, 德国 Sartorius 公司); Z323K 离心机(德国 Hermle 公司); SR-2DS 振荡器(日本 TAITEC 公司)。

1.1.2 材料与试剂

市售鸡肉、鸡肝等动物源性食品购自农贸市场。

26 种待测药物标准品: 扎那米韦、索非布韦、咪喹莫特、阿比多尔、泛昔洛韦、喷昔洛韦、洛匹那韦、利托那韦、磷酸氯喹、沙奎那韦、瑞德西韦、奈非那韦、茚地那韦、伐西洛韦、帕拉米韦、阿巴卡韦、恩替卡韦、奈韦拉平、拉米夫定、金刚烷胺、吗啉胍、金刚乙胺、阿昔洛韦、更昔洛韦、奥司他韦、美金刚(纯度 $\geq 95\%$)、甲酸、乙腈、甲醇(色谱纯)、三氯乙酸、乙酸铵(分析纯)(上海安谱实验科技有限公司)。

1.2 样品的制备

将市售鸡肉、鸡肝等动物源性食品用加工机搅碎,收集于自封袋中, $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ 避光密封保存。

1.3 样品的提取与净化

1.3.1 提取

准确称取 5 g(精确至 0.01 g)样品,置于 50 mL 离心管中,加入 10 mL 三氯乙酸-乙腈(20:80, V:V)溶液,涡旋 1 min,振荡提取 15 min, $0\sim 4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 8000 r/min 离心 10 min。上清液转移至另一离心管中,在残渣加入 10 mL 三氯乙酸-乙腈(20:80, V:V)溶液重复提取一遍,合并两次提取上清液,待净化。

1.3.2 净化

准确吸取上清液 10 mL 过 Captive EMR-Lipid 净化柱,收集流出液,氮吹仪浓缩至近干,1.0 mL 甲醇+0.1%甲酸水(20:80, V:V)溶液复溶后,过 0.22 μm 滤膜后,供超高效液相色谱-串联质谱仪测定。

1.4 仪器条件

1.4.1 色谱条件

色谱柱: Waters BEH C_{18} (100 mm \times 2.1 mm, 1.7 μm); 样品室温度: $4\text{ }^{\circ}\text{C}$; 柱温: $40\text{ }^{\circ}\text{C}$; 进样体积: 10 μL ; 流速:

0.30 mL/min; 流动相梯度: A 为 0.1 mol/L 乙酸铵(含 0.1% 甲酸)溶液, B 为甲醇; 梯度洗脱程序: 0~3 min, 98% A, 3.1~9 min, 40% A, 9.1~11 min, 10% A, 11.1~12 min, 98% A。

1.4.2 质谱条件

离子源: 电喷雾离子源正离子(electro spray ionization, ESI+); 离子源温度: 500 °C; 离子喷雾电压: 5000 V; 入口电压: 10 V; 雾化器: 50 psi; 辅助加热器: 60 psi; 气帘器: 30 psi; 扫描模式: 多反应监测(multiple response monitoring, MRM)和 MRM-信息关联扫描-增强子离子扫描(multiple response monitoring-information dependent acquisition-enhanced production, MRM-IDA-EPI)。

1.5 数据处理

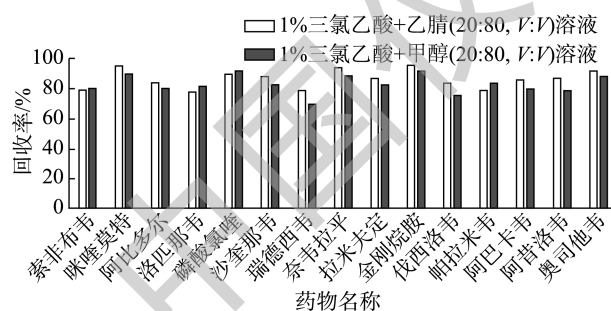
超高效液相色谱-串联质谱仪采集的数据经 Analyst Software 1.6.3 软件进行数据采集和数据分析。采用 Excel 2016 进行表格绘制。

2 结果与分析

2.1 前处理条件优化

2.1.1 提取液的选择

考虑动物源性样品基质特性和抗病毒药物理化性质, 选取 1%三氯乙酸+乙腈(20:80, V:V)溶液和 1%三氯乙酸+甲醇(20:80, V:V)溶液作为提取液, 比较各化合物的回收率(见图 1), 结果表明, 1%三氯乙酸+甲醇(20:80, V:V)溶液作为提取液时, 药物的回收率存在低于 70%, 选用 1%三氯乙酸+乙腈(20:80, V:V)作为提取液时, 回收率有所提高, 所有待测药物回收率范围均在 71%~96%之间。



注: 挑选部分药物进行实验(结构相似的选1种)。

图1 不同提取条件下15种药物的回收率

Fig.1 Recoveries of 15 kinds of drugs under different extraction conditions

由于动物源性样品基质较复杂, 脂肪含量较高, 三氯乙酸和乙腈都具有沉淀蛋白的作用。因此, 选取 1%三氯乙酸+乙腈(20:80, V:V)溶液作为提取溶液。

2.1.2 净化柱的选择

C₁₈ 固相萃取柱可吸附脂肪等非极性干扰物, 但吸附剂对目标化合物的吸附会导致回收率降低, 影响测定结果的准确性。Captive EMR-Lipid 作为一种新型的净化产品,

为选择性去除复杂基质中脂类的独特吸附剂, 可有效去除样品中脂质与蛋白质, 特别是对于动物源性样品中脂类有更好的去除效果, 且 Captive EMR-Lipid 为通过型固相萃取方式, 减少了淋洗、洗脱等操作步骤。

本研究比较了 C₁₈ 固相萃取柱、PRiME HLB 净化柱、Captive EMR-Lipid 净化柱的净化效果。实验结果见图 2, 采用 C₁₈ 固相萃取柱对目标化合物进行富集、洗脱后, 个别化合物的回收率较低; 采用 PRiME HLB 净化柱和 Captive EMR-Lipid 净化方式回收率均能满足标准要求, 其中 Captive EMR-Lipid 净化方式回收率相对较好, 不仅目标化合物的回收率有显著提高, 而且操作简便快捷, 减少了活化、淋洗及洗脱过程, 节省了检测时间和检测试剂, 因此本研究选择 Captive EMR-Lipid 的净化方式。

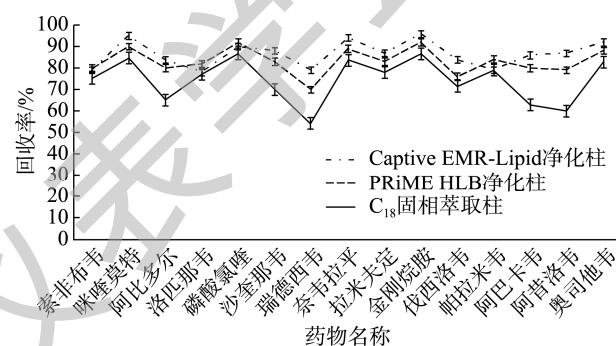


图2 不同净化柱条件下15种药物的回收率

Fig.2 Recoveries of 15 kinds of drugs under different column conditions

2.2 色谱条件的优化

2.2.1 流动相的选择

本研究对比了甲醇-0.1%甲酸、甲醇-0.1 mol/L 乙酸铵(含 0.1%甲酸)溶液作为流动相, 考察化合物色谱行为。结果表明甲醇-0.1%甲酸作为流动相时, 部分化合物的分离度及峰形不好, 选用甲醇-0.1 mol/L 乙酸铵(含 0.1%甲酸)溶液作为流动相时, 26 种化合物的色谱行为均较好, 见图 3。因此, 本研究选择甲醇-0.1 mol/L 乙酸铵(含 0.1%甲酸)溶液作为流动相。

2.2.2 质谱条件的优化

采用甲醇-水(50:50, V:V)分别将 26 种待测药物标准品配制成为质量浓度为 1.0 μg/mL 标准溶液, 经质谱针泵进样, 优化其母离子和子离子, 再在 MRM 模式下优化去簇电压(decustering potential, DP)、碰撞能量(collision energy, CE)、碰撞室出口电压(collision exit potential, CXP)等质谱参数, 如表 1 所示。其中, 索非布韦、喷昔洛韦、瑞德西韦、恩替卡韦一级质谱图中均有 +H⁺峰和 +Na⁺峰, 索非布韦、瑞德西韦 +Na⁺峰响应值高于 +H⁺峰, 喷昔洛韦、恩替卡韦 +H⁺峰响应值高于 +Na⁺峰, 因此索非布韦母离子选 552.1, 喷昔洛韦母离子选 254.1, 瑞德西韦母离子选 625.3, 恩替卡韦母离子选 278.1。

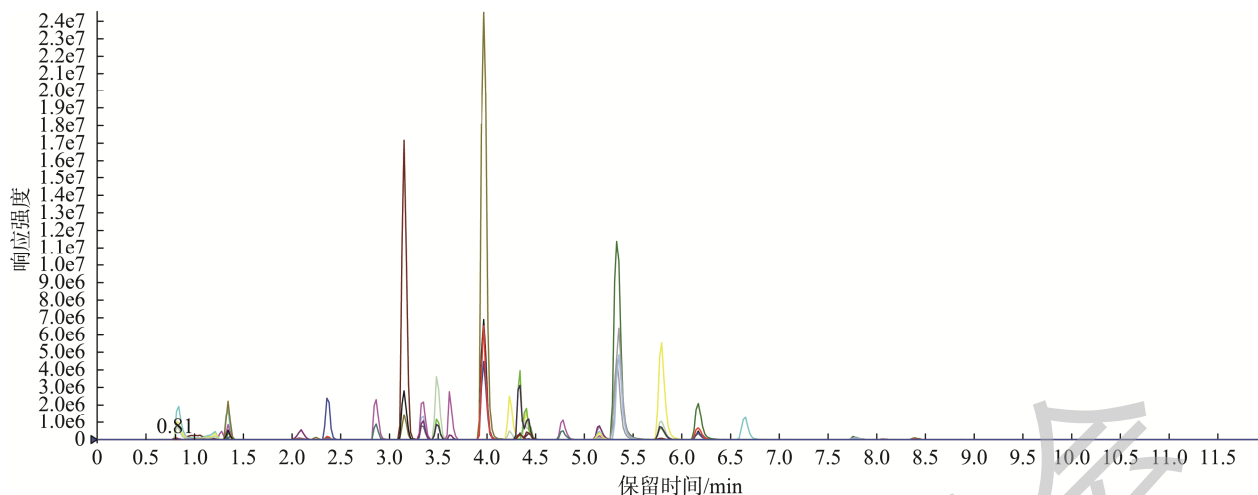


图3 26种抗病毒药物的总离子流图

Fig.3 Total ion chromatogram of 26 kinds of antiviral drugs

表 1 化合物的质谱参数

Table 1 Mass spectrum parameters of compounds

化合物名称	保留时间/min	母离子	子离子	DP/V	CE/V	CXP/V	化合物名称	保留时间/min	母离子	子离子	DP/V	CE/V	CXP/V
扎那米韦	0.81	333.2	121.0*	66	34	14	伐西洛韦	2.09	325.2	152.1*	60	20	16
		333.2	60.0	66	48	12			325.2	135.1	60	54	13
索非布韦	5.15	552.1	532.0*	145	30	31	帕拉米韦	3.49	329.1	270.1*	145	26	15
		552.1	324.9	145	46	17			329.1	100.0	145	35	15
咪唑莫特	3.97	241.1	185.0*	97	31	21	阿巴卡韦	3.15	287.2	191.1*	68	22	17
		241.1	168.0	97	45	18			287.2	150.1	68	42	17
阿比多尔	5.34	477.0	432.1*	51	27	22	恩替卡韦	2.37	278.1	152.0*	103	24	17
		477.0	279.0	51	47	13			278.1	81.0	103	37	10
泛昔洛韦	3.34	322.1	280.2	135	25	14	奈韦拉平	4.23	267.0	226.0*	130	34	21
		322.1	136.0*	135	36	15			267.0	107.0	130	35	13
喷昔洛韦	1.34	254.1	152.1*	128	21	13	拉米夫定	1.37	230.0	112.1*	105	16	13
		254.1	135.1	128	43	13			230.0	94.9	105	51	13
洛匹那韦	8.39	629.4	447.2*	55	19	15	金刚烷胺	3.62	152.1	135.2*	44	23	15
		629.4	155.3	55	67	15			152.1	93.0	44	36	11
利托那韦	7.76	721.4	296.2*	110	24	15	吗啉胍	0.83	172.2	113.2*	70	27	12
		721.4	268.2	110	36	18			172.2	85.0	70	23	13
磷酸氯喹	2.86	320.2	247.1*	105	26	15	金刚乙胺	4.33	180.1	163.1*	38	20	19
		320.2	142.2	105	30	13			180.1	121.2	38	32	14
沙奎那韦	5.79	671.4	570.3*	130	44	37	阿昔洛韦	1.34	226.0	152.1*	44	15	18
		671.4	128.2	130	139	15			226.0	135.1	44	37	13
瑞德西韦	6.17	625.3	230.2	158	41	14	更昔洛韦	1.1	257.0	179.0*	16	5	12
		625.3	352.1*	158	32	21			257.0	100.9	16	15	12
奈非那韦	5.35	568.6	330.1*	138	40	19	奥司他韦	4.4	313.2	166.1	28	23	19
		568.6	467.2	138	36	22			313.2	225.1*	28	13	15
茚地那韦	4.78	614.5	421.1*	140	41	24	美金刚	4.33	180.1	163.1*	50	18	18
		614.5	465.3	140	30	29			180.1	107.0	50	33	13

注: *为定量离子。

再进行 EPI 模式下各化合物的增强子离子扫描, 将不同碰撞电压下的各化合物二级全扫描谱图添加到质谱数据库中。在 MRM 的基础上, 添加 IDA 和 EPI, 建立 MRM-IDA-EPI 扫描方式, 当色谱图中的某个化合物超过 IDA 阈值, 就会自动关联谱库, 进行检索对比, 通过与谱

库中标准品的二级质谱图进行对比, 从而对化合物进行进一步确证。

2.3 基质效应的考察

为了确定基质效应(matrix effect, ME)对检测结果是否有影响。实验以鸡肉为例, 选择 15 种抗病毒药物进行回收

实验, 考察 ME 对回收率的影响。计算公式为 $ME/\% = A2/A1 \times 100\%$, 其中 A1 为标准品溶液的色谱峰面积, A2 为样品基质提取液添加标准溶液后的色谱峰面积。当 $ME < 100\%$ 时, 提示为基质抑制效应, 反之, 则为基质增强效应。结果如图 4 所示, 这 15 种抗病毒药物在鸡肉中均存在一定的基质效应。因此, 本研究采用相对应的空白基质加标工作曲线来对检测结果进行校正, 以克服 ME 所带来的影响。

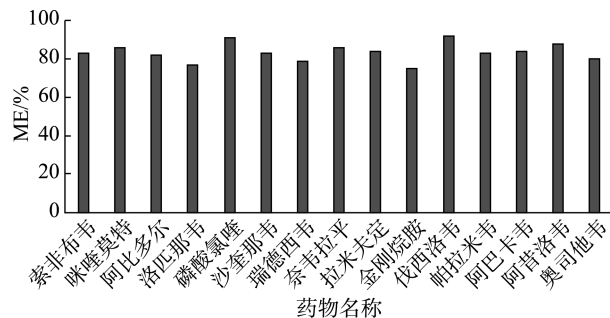


图 4 15 种抗病毒药物在鸡肉中的 MEs

Fig. 4 MEs of 15 kinds of antiviral drugs in chicken

2.4 方法学验证

2.4.1 线性范围

将空白基质按 1.3 处理, 绘制基质加标工作曲线, 26 种抗病毒药物的质量浓度分别为: 0.2、1.0、5.0、20.0、50.0、200.0 ng/mL。以被测组分的质量浓度(X, ng/mL)为横坐标, 被测组分的峰面积(Y)为纵坐标拟合工作曲线, 得到相关系数。结果表明, 26 种抗病毒药物在 0.2~200.0 ng/mL 范围内线性关系良好, 相关系数均大于 0.99。

2.4.2 灵敏度和精密度

向基质空白溶液中添加不同浓度的 26 种抗病毒药物的标准溶液, 并根据信噪比(S/N=10)确定方法的定量限。分别向空白基质中加入其定量限 1 倍、2 倍和 10 倍 3 个水平的混合标准溶液, 制成模拟加标样品, 平行测定 6 次, 测得 26 种抗病毒药物的回收率及相对标准偏差。实验数据详见表 2, 结果表明 26 种抗病毒药物的回收率范围为 71%~97%, 相对标准偏差为 1.3%~10.7%, 定量限为 0.1~5.0 μg/kg。方法的灵敏度、精密度能够满足标准中的要求。

表 2 鸡肉中 26 种抗病毒药物的线性范围、相关系数、定量限、回收率、相对标准偏差

Table 2 Linear ranges, correlation coefficients, limits of quantitation, recoveries, relative standard deviations of 26 kinds of antiviral drugs in muscle

名称	线性范围/(ng/mL)	相关系数	定量限/(μg/kg)	回收率/%	相对标准偏差/%
扎那米韦	0.2~200.0	0.9934	4.0	76~84	2.3~9.4
索非布韦	0.2~200.0	0.9932	1.0	82~94	3.1~5.2
咪唑莫特	0.2~200.0	0.9921	0.1	84~93	4.6~6.9
阿比多尔	0.2~200.0	0.9919	0.1	72~82	3.5~6.3
泛昔洛韦	0.2~200.0	0.9987	0.5	83~91	4.6~7.2
喷昔洛韦	0.2~200.0	0.9993	0.5	82~89	1.5~4.4
洛匹那韦	0.2~200.0	0.9945	4.0	73~80	6.9~9.7
利托那韦	0.2~200.0	0.9926	3.0	84~89	7.1~9.3
磷酸氯喹	0.2~200.0	0.9974	0.5	88~97	1.3~3.8
沙奎那韦	0.2~200.0	0.9924	0.2	84~93	1.3~7.2
瑞德西韦	0.2~200.0	0.9978	0.5	88~90	2.5~5.6
奈非那韦	0.2~200.0	0.9942	0.2	85~94	1.5~4.6
茚地那韦	0.2~200.0	0.9924	1.0	78~90	3.7~5.8
伐西洛韦	0.2~200.0	0.9978	2.0	76~80	5.1~8.6
帕拉米韦	0.2~200.0	0.9997	0.2	85~92	3.1~5.4
阿巴卡韦	0.2~200.0	0.9957	0.1	84~91	1.8~3.9
恩替卡韦	0.2~200.0	0.9933	0.5	83~87	2.3~6.7
奈韦拉平	0.2~200.0	0.9974	0.5	80~92	3.1~5.9
拉米夫定	0.2~200.0	0.9935	3.0	72~79	5.9~9.9
金刚烷胺	0.2~200.0	0.9962	0.5	84~92	2.2~5.1
吗啉胍	0.2~200.0	0.9923	0.5	78~85	2.3~6.8
金刚乙胺	0.2~200.0	0.9924	0.5	84~94	3.3~6.4
阿昔洛韦	0.2~200.0	0.9906	0.5	71~94	2.9~6.8
更昔洛韦	0.2~200.0	0.9933	5.0	71~76	6.7~10.7
奥司他韦	0.2~200.0	0.9916	0.5	87~92	3.5~7.3
美金刚	0.2~200.0	0.9975	0.5	86~92	2.5~6.8

2.5 实际样品检测

应用本方法对市售的鸡肉、猪肉样品进行检测, 结果发现 1 批次鸡肉样品中检出金刚烷胺, 残留量为 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 并采用 MRM-IDA-EPI 进行阳性确证。与 MRM 扫描方式相比, MRM-IDA-EPI 筛查方法, 一方面可通过化合物的二级全扫描谱图对化合物进行进一步确证, 另一方面在没有标准品的情况下, 对于色谱图中的未知峰可关联到质谱数据库进行检索、比对, 对化合物进行定性分析。

3 结论

本研究通过优化提取、净化方式以及色谱、质谱条件, 建立了动物源性食品中 26 种抗病毒药物的超高效液相色谱-四极杆串联离子阱质谱法, 并采用离子阱质谱特有的增强子离子扫描功能, 建立了抗病毒药物的质谱数据库, 及 MRM-IDA-EPI 筛查、确证方法, 使定性更准确。采用通过型 Captive EMR-Lipid 净化技术, 对于脂肪、油脂含量高的样品有较好的净化效果, 有效解决了吸附型固相萃取柱回收率低的技术难题, 可实现 26 种抗病毒药物同时净化。建立的动物源性食品中多种抗病毒药物残留的快速筛查方法, 可以为监控抗病毒药物在动物性产品中的使用情况以降低人用抗病毒药物耐药性提供技术手段。

参考文献

- 王博文, 康文, 孙永涛, 等. 3D 方案(帕里瑞韦/利托那韦/奥比韦联合达塞布韦)治疗初治基因 1b 型慢性丙型肝炎患者的效果分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(6): 1092-1095.
WANG BW, KANG W, SUN YT, *et al.* Clinical effect of 3D regimen (paritaprevir/ritonavir/ombitasvir combined with dasabuvir) in treatment-naïve patients with genotype 1b chronic hepatitis C [J]. *J Clin Hepatol*, 2017, 33(6): 1092-1095.
- 胡伟, 杨乐婷, 蒋学华, 等. HPLC-MS/MS 法同时测定人血浆中替诺福韦艾拉酚胺及其代谢物替诺福韦的浓度和临床应用[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(7): 1200-1206.
HU W, YANG LT, JIANG XH, *et al.* Simultaneous quantitation of tenofovir alafenamide and its metabolite tenofovir in human plasma by HPLC-MS/MS and clinic application [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2019, 39(7): 1200-1206.
- 余爱荣, 范星, 赵燕, 等. 洛匹那韦/利托那韦联合其他抗病毒药治疗新型冠状病毒肺炎的疗效与安全性[J]. 医药导报, 2020, 39(5): 628-632.
YU AIR, FAN X, ZHAO Y, *et al.* Clinical efficacy and safety of lopinavir/ritonavir combined with other antiviral in the treatment of coronavirus disease 2019(COVID-19) [J]. *Herb Med*, 2020, 39(5): 628-632.
- 侯云鹤, 董紫君, 宋洪星, 等. 水源水中 8 种治疗新冠的抗病毒药物的同步检测[J]. 中国给水排水, 2022, 38(22): 130-134.
HOU YH, DONG ZJ, SONG HX, *et al.* Simultaneous detection of 8 antiviral drugs for treatment of COVID-19 in source water [J]. *China Water Wastewater*, 2022, 38(22): 130-134.
- 李莉, 安希钊, 粟斌, 等. 2019-2022 年北京某院 HIV-1 新发感染者抗病毒治疗前耐药情况分析[J]. 现代医药卫生, 2024, 40(12): 1990-1995.
LI L, AN XZ, SU B, *et al.* Analysis of drug resistance in newly infected HIV-1 patients without antiviral therapy of hospital in Beijing from 2019 to 2022 [J]. *J Mod Med Health*, 2024, 40(12): 1990-1995.
- 刘逸枫, 封启明, 朱晓光, 等. 阿兹夫定治疗新型冠状病毒感染高危患者的真实世界研究[J]. 中国急救医学, 2024, 44(7): 622-626.
LIU YF, FENG QM, ZHU XG, *et al.* Real-world efficacy of azvudine in high-risk patients with coronavirus disease 2019 [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2024, 44(7): 622-626.
- 赵海忠, 李良华, 宋忠旭, 等. 动物抗病毒药残留检测方法研究进展[J]. 湖北畜牧兽医, 2019, 40(3): 14-16.
ZHAO HZ, LI LH, SONG ZX, *et al.* Research progress on detection methods of antiviral drug residues in animals [J]. *Hubei J Anim Vet Sci*, 2019, 40(3): 14-16.
- 王振东. 蜂蜜中五种抗病毒类药物残留分析技术的开发与应用[D]. 烟台: 烟台大学, 2020.
WANG ZD. Development and application of residue analysis technology of five antiviral drugs in honey [D]. Yantai: Yantai University, 2020.
- 赵军强, 韩典峰, 田秀慧, 等. 食品中金刚烷胺的危害、检测方法和残留风险研究进展[J]. 中国渔业质量与标准, 2022, 12(3): 64-71.
ZHAO JQ, HAN DF, TIAN XH, *et al.* Research progress for hazards, detection methods and residual risk of amantadine in food [J]. *Chin Fish Qual Stand*, 2022, 12(3): 64-71.
- 武英欣, 邹红艳, 黄跟平. 水中抗病毒药物前处理技术及检测方法的研究进展[J]. 化学试剂, 2022, 44(7): 968-978.
WU YX, ZOU HY, HUANG GP. Recent progress on pretreatment and analytical methods for determining antiviral drugs in water [J]. *Chem Reag*, 2022, 44(7): 968-978.
- 侯云鹤, 董紫君, 宋洪星, 等. 水源水中 8 种治疗新冠的抗病毒药物的同步检测[J]. 中国给水排水, 2022, 38(22): 130-134.
HOU YH, DONG ZJ, SONG HX, *et al.* Simultaneous detection of eight antiviral drugs for treatment of COVID-19 in source water [J]. *China Water Wastewater*, 2022, 38(22): 130-134.
- 郑幸果, 赵珊, 李曦, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定蜂蜜中 4 种抗病毒类药物残留[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(10): 4110-4117.
ZHENG XG, ZHAO S, LI X, *et al.* Simultaneous determination of 4 kinds of antiviral drug residues in honey by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2021, 12(10): 4110-4117.
- 张秀妍, 葛祥武, 王骏, 等. 液质联用法检测牛奶中金刚烷胺的药物残留[J]. 口岸卫生控制, 2020, 25(4): 33-35.
ZHANG XY, GE XW, WANG J, *et al.* Determination of adamantanamine in milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Port Health Control*, 2020, 25(4): 33-35.
- 陈国, 许秀琴. 基于液相色谱串联质谱的禽肉中抗病毒药物多残留检测方法[J]. 浙江农业科学, 2020, 61(10): 2145-2147, 2187.
CHEN G, XU XQ. Detection method of antiviral drug residues in poultry meat based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Zhejiang Agric Sci*, 2020, 61(10): 2145-2147, 2187.
- 张玉昆, 刘振先, 徐歌, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定鱼、虾中 4 种抗病毒药物的残留[J]. 水产科学, 2020, 39(4): 609-614.
ZHANG YK, LIU ZX, XU G, *et al.* Determination of residues of four antiviral drugs in fish and shrimp by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Fish Sci*, 2020, 39(4): 609-614.
- 张柏瑀, 刘瑜, 李晓东, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法检测鸡肉中抗病毒药物残留[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(4): 414-415, 423.
ZHANG BY, LIU Y, LI XD, *et al.* Determination of antiviral drug residues in chicken by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2020, 30(4):

- 414-415, 423.
- [17] 庄玥, 黄艳婷, 蔡霞, 等. 高效液相色谱-串联质谱法同时测定药品中奈玛特韦等 5 种小分子抗病毒药物[J]. 分析科学学报, 2024, 40(1): 65-69.
- ZHUANG Y, HUANG YT, CAI X, *et al.* Simultaneous determination of five small molecule antivirals including nematovir in pharmaceuticals by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Anal Sci*, 2024, 40(1): 65-69.
- [18] 王飞, 俞子萱, 李淑静. Bond Elut PBA 固相萃取柱净化-高效液相色谱-串联质谱法同时测定鸡肉中金刚烷胺和利巴韦林的残留量[J]. 理化检验-化学分册, 2023, 59(2): 172-177.
- WANG F, YU ZX, LI SJ. Simultaneous determination of amantadine and ribavirin residues in chicken by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with Bond Elut PBA solid phase extraction column purification [J]. *Phy Test Chem Anal (Part B: Chem Anal)*, 2023, 59(2): 172-177.
- [19] 姜英杰, 葛子欣, 翟玮玮, 等. EMR-Lipid 固相萃取结合液相色谱串联质谱法快速测定鸡蛋中金刚烷胺和金刚乙胺残留量[J]. 中国食品添加剂, 2022, 33(11): 218-224.
- JIANG YJ, GE ZX, ZHAI WW, *et al.* Rapid determination of amantadine and rimantadine residues in eggs by EMR-Lipid solid phase extraction combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *China Food Addit*, 2022, 33(11): 218-224.
- [20] 葛晓晓, 舒蕊华. 高效液相色谱-串联质谱法同时测定动物源性食品中金刚烷胺、金刚乙胺[J]. 化学分析计量, 2020, 29(5): 95-99.
- GE XX, SHU RH. Simultaneous determination of amantadine and rimantadine in animal-derived foods by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Chem Anal Meter*, 2020, 29(5): 95-99.
- [21] 林胜军, 黄诚. 全自动固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱法测定鸡肉中的金刚烷胺和利巴韦林[J]. 食品安全质量检测学报, 2018, 9(1): 149-154.
- LIN SJ, HUANG C. Determination of amantadine and ribavirin in chicken by automatic solid phase extraction-ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2018, 9(1): 149-154.
- [22] 刘璐, 毛震, 崔倩倩, 等. 超高效液相色谱串联质谱法测定鸡蛋中金刚烷胺和氟虫脲的含量[J]. 现代食品, 2024, 30(3): 182-185.
- LIU L, MAO Z, CUI QQ, *et al.* Determination of amantadine and fipronil in eggs by ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Mod Food*, 2024, 30(3): 182-185.
- [23] 孙玲玲, 霍江莲, 陈冬东, 等. 液相色谱-串联质谱法同时测定鸡蛋中 4 种抗病毒药物残留[J]. 质量安全与检验检测, 2023, 33(5): 6-13, 30.
- SUN LL, HUO JL, CHEN DD, *et al.* Simultaneous determination of four antiviral drug residues in eggs by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Qual Saf Inspect Test*, 2023, 33(5): 6-13, 30.
- [24] 欧阳思雨, 蓝伟, 贾佳, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定鸡肉、鸡蛋中尼卡巴嗪、金刚烷胺、金刚乙胺残留量[J]. 现代食品, 2022, 28(23): 138-141, 147.
- OUYANG SY, LAN W, JIA J, *et al.* Simultaneous determination of nicarbazine, amantadine and rimantadine residues in chicken and eggs by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Mod Food*, 2022, 28(23): 138-141, 147.
- [25] 马丽娜, 赵敏, 张静, 等. QuEChERS-超高效液相色谱串联质谱法同时测定鸡肉中 7 类 42 种兽药残留的研究[J]. 中国家禽, 2021, 43(8): 68-74.
- MA LN, ZHAO M, ZHANG J, *et al.* Simultaneous determination of seven kinds of 42 veterinary drug residues in chicken by QuEChERS-ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *China Poult*, 2021, 43(8): 68-74.
- [26] 王丰存, 端礼钦, 王静, 等. 超声提取-固相萃取-超高效液相色谱串联质谱法同时测定畜禽产品中金刚烷胺及 8 种氟喹诺酮类药物残留[J]. 中国检验检疫, 2022, 30(6): 52-55, 79.
- WANG FC, DUAN LQ, WANG J, *et al.* Simultaneous determination of amantadine and eight fluoroquinolones residues in livestock and poultry products by ultrasonic extraction-solid phase extraction-ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Chin Inspect Body Lab*, 2022, 30(6): 52-55, 79.
- [27] 姜英杰, 葛子欣, 翟玮玮, 等. EMR-Lipid 固相萃取结合液相色谱串联质谱法快速测定鸡蛋中金刚烷胺和金刚乙胺残留量[J]. 中国食品添加剂, 2022, 33(11): 218-224.
- JIANG YJ, GE ZX, ZHAI WW, *et al.* Rapid determination of amantadine and rimantadine residues in eggs by EMR-Lipid solid phase extraction combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *China Food Addit*, 2022, 33(11): 218-224.
- [28] 刘瑜, 房建美, 胡姝, 等. 液相色谱-四极杆串联离子阱复合质谱法检测中药材中 7 种真菌毒素[J]. 福建分析测试, 2022, 31(2): 1-4.
- LIU Y, FANG JM, HU S, *et al.* Determination of seven mycotoxins in Chinese traditional medicines by liquid chromatography-quadrupole tandem ion trap composite mass spectrometry [J]. *Fujian Anal Test*, 2022, 31(2): 1-4.
- [29] 刘瑜, 董宏竺, 金雁, 等. 超高效液相色谱-四极杆串联离子阱复合质谱法同时测定药食同源中药材中 6 种玉米赤霉醇类真菌毒素[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(23): 9021-9026.
- LIU Y, DONG HZ, JIN Y, *et al.* Simultaneous determination of 6 kinds of zearalanol mycotoxins in Chinese medicinal and edible herbs by ultra performance liquid chromatography-quadrupole tandem ion trap composite mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2021, 12(23): 9021-9026.
- [30] 刘瑜, 张柏瑛, 毕孝瑞, 等. 超高效液相色谱-四极杆串联离子阱复合质谱法测定肉制品中非法添加的碱性工业染料[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(16): 6343-6348.
- LIU Y, ZHANG BY, BI XR, *et al.* Determination of illegally added basic industrial dyes in meat products by ultra performance liquid chromatography-quadrupole tandem ion trap composite mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2021, 12(16): 6343-6348.
- [31] 王琳, 王耀, 胡晓飞, 等. 免疫分析技术在金刚烷胺残留检测中的应用[J]. 食品与机械, 2023, 39(4): 205-210.
- WANG L, WANG Y, HU XF, *et al.* Application of immunoassay in amantadine residue detection [J]. *Food Mach*, 2023, 39(4): 205-210.
- [32] 陆彦蓉. 鸡肉组织、鸡蛋中金刚烷胺高灵敏免疫层析残留检测方法的建立[D]. 武汉: 华中农业大学, 2022.
- LU YR. Establishment of a highly sensitive magnetic immunochromatographic method for the determination of amantadine residues in chicken tissues and eggs [D]. Wuhan: Huazhong Agriculture University, 2022.

(责任编辑: 于梦娇 蔡世佳)

作者简介

刘 瑜, 高级工程师, 主要研究方向为食品安全检测。
E-mail: liuyu-0117@163.com