



超高效液相色谱 – 四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱 快速分析化妆品中 17 种喹诺酮类药物

廖华勇*, 王景, 李红玉

(广州华鑫检测技术有限公司, 广东 广州 510663)

摘要: 建立了一种水剂、乳液和非蜡基膏霜类化妆品中 17 种喹诺酮类药物的超高效液相色谱 – 四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱(UPLC – Q Orbitrap HRMS)分析方法。样品采用 0.1% 甲酸(体积分数)乙腈混合溶液超声提取, 正己烷液液萃取脱脂, 经 Agilent Poroshell EC C₁₈ (4.6 mm × 150 mm, 2.7 μm) 色谱柱分离后, 以全扫描/二级离子扫描(Full Scan/dd – MS²) 进行定性筛查和定量检测, 内标法定量。结果表明, 17 种喹诺酮类药物均在 0.05 ~ 20.0 μg/L 范围内呈良好的线性关系($r^2 > 0.996 0$), 检出限和定量下限分别为 0.5、1.0 μg/kg。在 2、4、20 μg/kg 3 个加标水平下, 回收率为 82.3% ~ 108%, 相对标准偏差(RSD, $n = 6$) 为 3.5% ~ 8.6%。该方法快速准确, 灵敏度高, 可用于化妆品中喹诺酮类药物的测定。

关键词: 超高效液相色谱(UPLC); 高分辨质谱(HRMS); 化妆品; 喹诺酮

中图分类号: O657.63; TQ358 文献标识码: A 文章编号: 1004-4957(2019)09-1102-06

Rapid Determination of 17 Quinolones in Cosmetics Using Ultra-performance Liquid Chromatography – Quadrupole/Electrostatic Field Orbitrap High Resolution Mass Spectrometry

LIAO Hua-yong*, WANG Jing, LI Hong-yu

(Guangzhou Huaxin Testing Technology Co., Ltd., Guangzhou 510663, China)

Abstract: An ultra-performance liquid chromatography – quadrupole/electrostatic field orbitrap high resolution mass spectrometry(UPLC – Q Orbitrap HRMS) was established for the determination of 17 quinolones in lotions, emulsions and non-wax based cream cosmetics. The samples were ultrasonically extracted with 0.1% formic acid and acetonitrile mixed solvent, purified with *n*-hexane, and then separated with an Agilent Poroshell EC C₁₈ (4.6 mm × 150 mm, 2.7 μm) column. The analytes were detected in Full Scan/dd – MS² mode, and quantified by the internal standard method. Seventeen quinolones showed good linearities in the range of 0.05 – 20.0 μg/L with their correlation coefficients(r^2) larger than 0.996 0. The limits of detection and quantitation for 17 quinolones were 0.5 μg/kg and 1.0 μg/kg, respectively. Average recoveries for 17 quinolones at three spiked levels of 2, 4, 20 μg/kg ranged from 82.3% to 108% with relative standard deviations (RSD, $n = 6$) of 3.5% – 8.6%. The method is rapid, accurate and sensitive, and is suitable for the determination of quinolone antibiotics in cosmetics.

Key words: ultra-performance liquid chromatography (UPLC); high resolution mass spectrometry (HRMS); cosmetics; quinolones

喹诺酮类药物(Quinolones, QNs)是一类具有 4-喹诺酮结构的合成抗菌类药物, 因具有抗菌谱广、杀菌能力强、价格低、与其他抗菌药物无交叉耐药性等特点, 被广泛用于由细菌和支原体引起的人和动物的疾病治疗^[1-2]。化妆品作为人们日常生活的必需品, 一直受到全世界人民的关注。特别是随着生活水平的提高以及消费能力的增强, 越来越多的人群开始注重皮肤保养, 这就对化妆品的质量及功

效提出了更高要求。然而,部分厂家为增强产品祛痘、除螨和抗粉刺的效果,在化妆品中添加喹诺酮类药物。该类药物可通过皮肤微血管和黏膜吸收,长期不当或过量使用可能导致其在人体蓄积,进而破坏皮肤表层菌群,导致皮疹、过敏和病原体产生抗药性等损害。我国《化妆品安全技术规范》(2015年版)^[3]及欧盟化妆品法规(EC)No. 1223/2009^[4]均明确规定不得将抗生素类药物作为化妆品的生产原料及添加组分。因此,建立一种灵敏、快速、准确的化妆品中喹诺酮类药物的检测方法对于保障化妆品质量安全具有重要意义。

目前,喹诺酮类药物的检测方法主要有酶联免疫法(ELISA)^[5]、胶体金免疫层析法(GICA)^[6]、电化学法(EC)^[7]、毛细管电泳-电化学发光法(CE-ECL)^[8]、高效液相色谱法(HPLC)^[9-11]、液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)^[12-15]、液相色谱-高分辨质谱法(LC-HRMS)^[16-18]等。由于化妆品种类多、基质差异大,且违法添加的抗生素药物含量低,这不仅要求样品提取与净化技术具有普适性和高效性,还要求测试方法具有良好的选择性和高灵敏度。上述已报道的ELISA、EC、HPLC、LC-MS/MS等方法虽然可对喹诺酮类化合物进行检测,但在选择性和阳性确证方面仍存在不足。HRMS具有高通量、高选择性和高灵敏度等特点,抗干扰能力强,适用于基质复杂、待测物含量低的样品分析。近年来,液相色谱-高分辨质谱联用法越来越多地应用于化妆品等复杂基质中药物和非法添加物质的多组分分析^[16-18]。本文采用简单的正己烷液液萃取净化结合超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱(UPLC-Q Orbitrap HRMS),建立了一种同时测定水剂、乳液和非蜡基膏霜类化妆品中17种喹诺酮类药物的检测方法。该方法操作简单,定性定量分析准确,适用于化妆品中喹诺酮类药物的安全性评价分析。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Ultimate 3000 超高效液相色谱仪和 Q-Exactive 四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱仪(美国 Thermo 公司); TurboVap LV 氮吹仪(美国 Caliper 公司); KQ-500E 数控超声波清洗器(昆山超声仪器有限公司); KDC-1044 离心机(中科佳仪有限公司); Milli-Q 超纯水器(美国 Millipore 公司); MS3 涡旋仪(德国 IKA 公司)。

标准品:氧氟沙星、恩诺沙星、环丙沙星、诺氟沙星、二氟沙星、培氟沙星、沙拉沙星、司帕沙星、丹诺沙星、氟罗沙星、奥比沙星、麻保沙星、依诺沙星、洛美沙星、加替沙星、西诺沙星和那氟沙星,纯度均大于98%,购自德国 Dr. Ehrenstorfer 公司;内标: D₅-恩诺沙星(纯度大于99%,德国 Witega 公司);乙腈、甲醇、正己烷(色谱纯,德国 Merck 公司);甲酸(色谱纯,美国 Sigma 公司);超纯水(18.2 MΩ·cm,由 Millipore 纯水仪制备)。

样品为随机的市售水剂、乳液和非蜡基膏霜类化妆品。

1.2 标准溶液配制

100 mg/L 单标储备液:分别准确称取各标准品 10 mg 于 100 mL 棕色容量瓶中,以 50% 乙腈溶液(含 1% 甲酸)定容至刻度, -18 °C 储存。

100 μg/L 混合标准工作溶液:准确移取各单标储备液 0.25 mL 于 250 mL 棕色容量瓶中,以 50% 乙腈溶液定容至刻度,使用前现配。

1.0 mg/mL 内标储备溶液:准确称取 D₅-恩诺沙星 10 mg 于 10 mL 棕色容量瓶中,以 50% 乙腈溶液(含 1% 甲酸)定容至刻度, -18 °C 储存。

1.0 mg/L 内标工作溶液:准确移取内标储备溶液 0.1 mL 于 100 mL 棕色容量瓶中,以 50% 乙腈溶液定容至刻度, -18 °C 储存。

1.3 样品前处理

称取试样 1.0 g(精确至 0.001 g),置于 25 mL 具塞比色管中,加入 1.0 mg/L 内标工作溶液 0.1 mL,涡旋混匀,加入 20 mL 0.1% 甲酸乙腈溶液,涡旋振荡 1 min,超声提取 20 min,以 0.1% 甲酸乙腈溶液定容至 25 mL,摇匀。移取 2.0 mL 上述提取液,经 10 000 r/min 高速离心 2 min 后,准确移取 1.0 mL 上清液于 50 °C 水浴中氮吹至近干,用 10% 乙腈溶液定容至 2.0 mL,加入 2 mL 乙腈饱和的正己

烷溶液, 涡旋振荡 1 min 后, 4 000 r/min 离心 2 min, 下层清液经聚四氟乙烯滤膜过滤后待测定。

1.4 检测条件

液相色谱条件: Agilent Poroshell EC C₁₈ (4.6 mm × 150 mm, 2.7 μm) 色谱柱; 柱温: 30 °C; 流动相: A 为 0.1% 甲酸乙腈, B 为 0.1% 甲酸水, 梯度洗脱条件: 0.0 ~ 8.0 min, 10% ~ 30% A; 8.0 ~ 8.1 min, 30% ~ 10% A; 8.1 ~ 12.0 min, 10% A; 流速: 0.3 mL/min; 进样量: 5.0 μL。

质谱条件: 加热电喷雾离子源 (HESI) 温度为 350 °C; 毛细管电压为 3.5 kV; 离子传输管温度为 320 °C; 鞘气压力为 0.276 MPa, 辅助气流速为 3.3 L/min; 全扫描/二级离子扫描 (Full Scan/dd - MS²) 模式: 采集范围为 *m/z* 100 ~ 600, 正离子采集; 一级质谱分辨率为 70 000 FWHM, 二级质谱分辨率为 17 500 FWHM; 归一化碰撞能量 (NCE) 为 17.5、35.0、52.5 eV。其他分析参数见表 1。

表 1 17 种喹诺酮类药物的分析参数
Table 1 Analysis parameters of 17 quinolones

No.	Analyte	Retention time (min)	Theoretical mass [M + H] ⁺	Accurate mass [M + H] ⁺	Error (mDa)	Fragment ions (<i>m/z</i>)
1	Ofloxacin (氧氟沙星)	6.64	362.151 61	362.151 06	-1.5	318.161 23, 261.103 38
2	Enrofloxacin (恩诺沙星)	6.67	360.172 34	360.171 80	-1.4	316.181 97, 245.108 47
3	Ciprofloxacin (环丙沙星)	6.47	332.141 04	332.140 50	-1.5	288.150 67, 245.108 47
4	Norfloxacin (诺氟沙星)	6.30	320.141 04	320.140 50	-1.6	276.150 67, 233.108 47
5	Difloxacin (二氟沙星)	7.92	400.147 27	400.146 72	-1.4	356.156 89, 299.099 05
6	Pefloxacin (培氟沙星)	6.64	334.156 69	334.156 15	-1.6	290.166 32, 233.108 47
7	Sarafloxacin (沙拉沙星)	7.40	386.131 62	386.131 07	-1.4	342.141 25, 299.099 05
8	Sparfloxacin (司帕沙星)	6.98	393.173 82	393.173 27	-1.3	349.183 44, 292.125 59
9	Danofloxacin (丹诺沙星)	6.56	358.156 69	358.156 15	-1.5	314.166 32, 283.124 12
10	Fleroxacin (氟罗沙星)	6.85	370.137 85	370.137 30	-1.6	326.147 47, 269.089 62
11	Orbifloxacin (奥比沙星)	7.38	396.153 50	396.152 95	-1.4	352.163 12, 295.105 27
12	Marbofloxacin (麻保沙星)	6.37	363.146 86	363.146 31	-1.6	320.104 11, 72.080 78
13	Enoxacin (依诺沙星)	6.58	321.136 29	321.135 75	-1.7	277.145 92, 257.139 69
14	Lomefloxacin (洛美沙星)	6.38	352.147 27	352.146 72	-1.6	308.156 90, 265.114 70
15	Gatifloxacin (加替沙星)	7.33	376.167 26	376.166 71	-1.6	332.176 88, 289.134 68
16	Nadifloxacin (那氟沙星)	6.91	361.156 36	361.155 81	-1.6	343.143 89, 283.087 25
17	Cinoxacin (西诺沙星)	8.18	263.066 80	263.066 25	-2.1	235.071 33, 217.060 77
18	D ₅ -Enrofloxacin (氘代恩诺沙星)	6.70	365.203 73	365.203 29	-1.1	245.108 34

2 结果与讨论

2.1 检测条件的优化

2.1.1 色谱柱的选择 考察了 Agilent Poroshell EC C₁₈ (4.6 mm × 150 mm, 2.7 μm)、Waters ACQUITY UPLC BEH (2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm) 和 Thermo Hypersil GOLD C₁₈ (2.1 mm × 100 mm, 1.9 μm) 3 种液相色谱柱对 17 种喹诺酮类化合物的分离效果。结果显示: 后 2 种色谱柱对目标化合物的保留相对较差, 色谱峰的半峰宽较宽, 丹诺沙星、司帕沙星等部分化合物的峰形出现拖尾; 而所有目标化合物在 Agilent Poroshell EC C₁₈ 色谱柱上均能实现有效保留, 且重现性好, 因此选择该色谱柱对样品进行分离。

2.1.2 流动相的选择 喹诺酮类化合物的母核结构为氧代喹啉羧酸, 含有羧基和氮原子, 因此在酸性条件下有利于形成 [M + H]⁺ 峰。为增加化合物响应, 实验所用流动相中均加入 0.1% 甲酸。首先选取 0.1% 甲酸乙腈为有机相, 考察了 0.1% 甲酸水、5 mmol/L 乙酸铵 (含 0.1% 甲酸) 为水相时的分离效果。结果表明: 0.1% 甲酸水和 5 mmol/L 乙酸铵 (含 0.1% 甲酸) 两种水相下化合物的出峰响应相差不大 (5% 以内), 但 0.1% 甲酸水条件下化合物的峰形对称, 因此选择水相为 0.1% 甲酸水溶液, 进一步比较了 0.1% 甲酸乙腈和 0.1% 甲酸甲醇分别为有机相时的分离效果。结果显示, 两种有机相下目标物的质谱响应和峰形相当, 但有机相为乙腈时, 色谱柱柱压低。为有效保护色谱柱, 实验最终选择 0.1% 甲酸乙腈与 0.1% 甲酸水为流动相。在优化条件下, 17 种喹诺酮类化合物的响应和峰形均满足分析要求 (见图 1)。

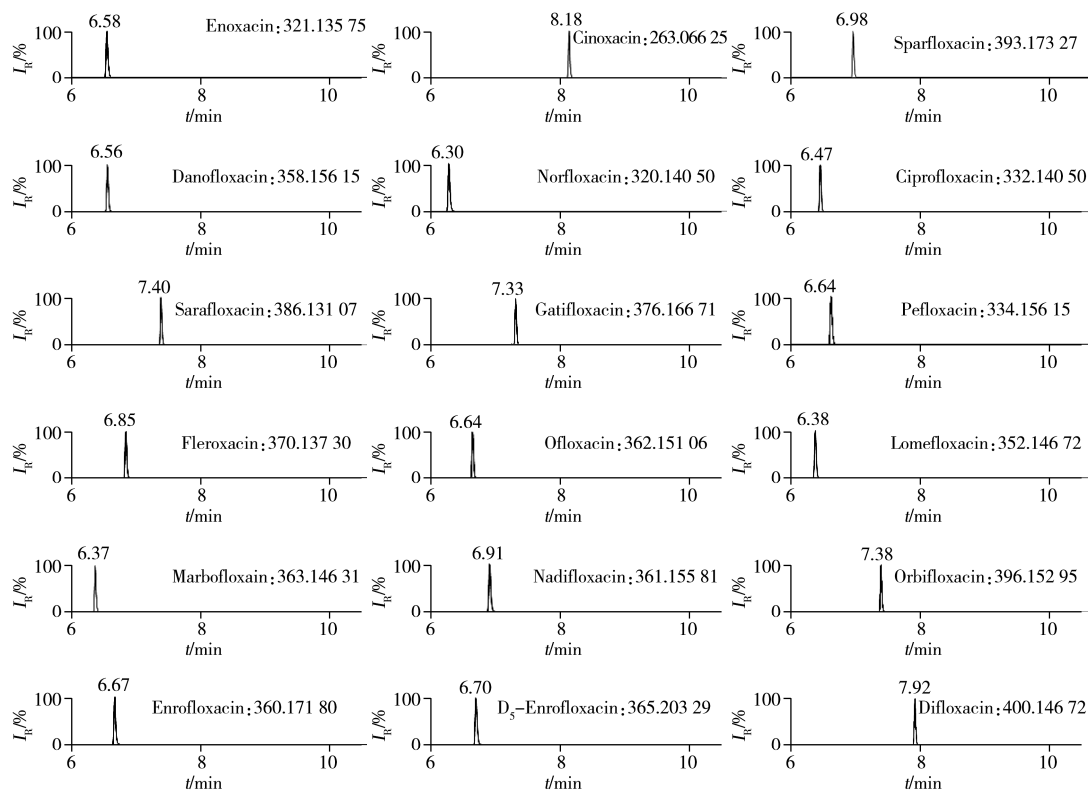


图1 喹诺酮类化合物的提取离子流色谱图
Fig. 1 Extracted ion chromatograms of quinolones

2.2 样品前处理方法的优化

2.2.1 提取方式的优化 常用的化妆品样品提取方式包括超声萃取、涡旋振荡和水平振荡。由于膏霜类化妆品的黏度较大,在涡旋振荡和水平振荡过程中常出现分散不均匀现象。而超声萃取法利用超声波的空化作用、机械效应和热效应来加速样品中各组分的释放,使其有效扩散和溶解于提取溶剂中,从而显著改善提取效果,适合于膏霜类化妆品的前处理。实验考察了不同超声时间(5、10、15、20、30 min)对加标 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的非蜡基膏霜类化妆品中目标物提取效率的影响,结果表明,随着超声时间的延长,目标物的提取率逐渐增加,超声时间为 20 min 时提取率达到最大,继续延长超声时间,提取率无显著提高。因此,选择超声提取 20 min。

2.2.2 提取溶剂的选择 由于喹诺酮类化合物易溶于有机溶剂,可采用乙腈进行萃取。考虑到不同化妆品的基质特点,分别以不同体积分数的乙腈水溶液(100%、80%、50%、20%)作为提取溶剂,对加标 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的非蜡基膏霜类化妆品进行提取。结果显示,提取溶剂中有机相比例 $\geq 80\%$ 时,17 种化合物的提取回收率较高,可达 80% 以上。为便于后续氮吹浓缩,实验选取 100% 乙腈为提取溶剂。此外,根据喹诺酮类化合物的 pK_a 可知,其在酸性溶剂中溶解度更好,因此最终以 0.1% 甲酸乙腈为提取溶剂。

2.2.3 净化方法的选择 喹诺酮类药物的非法添加量一般较小,若提取液直接使用高分辨质谱测定,则化妆品中含有的大量脂类和表面活性剂等物质会对目标化合物的检测产生严重干扰,因此需先对提取液进行净化。目前,化妆品的常用净化方法有正己烷液液萃取脱脂、分散固相萃取净化及固相萃取柱净化等。实验考察了 HLB 固相萃取柱、PSA + C_{18} 分散固相萃取以及正己烷液液萃取脱脂 3 种净化方式对加标 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的非蜡基膏霜类化妆品的提取效果。结果表明,选取 HLB 固相萃取柱净化时,目标化合物的回收率为 80%~110%,但净化步骤繁琐,操作复杂;采用 PSA + C_{18} 分散固相萃取和正己烷液液萃取脱脂净化时,目标化合物的回收率同样能达到 80%~110%,为节约成本和便于操作,最终选择正己烷液液萃取脱脂净化。

2.3 方法验证

2.3.1 线性关系、检出限与定量下限 本实验以 D_5 -恩诺沙星为内标,采用内标法定量,以校正 ESI

离子源在检测样品时出现的基质效应。在优化条件下,采用本方法分别测定质量浓度为 0.05 ~ 20.0 $\mu\text{g/L}$ 的系列混合标准工作溶液,其中 D_5 -恩诺沙星的质量浓度为 4.0 $\mu\text{g/L}$ 。以各化合物与内标物的质量浓度比值为横坐标(x),以化合物与内标物的响应峰面积比值为纵坐标(y)进行线性回归。结果表明,17 种喹诺酮类化合物均在 0.05 ~ 20.0 $\mu\text{g/L}$ 范围内线性关系良好,相关系数(r^2)均大于 0.996 0 (见表 2)。

通过测定质量浓度为 1.0 $\mu\text{g/L}$ 的混合标准溶液响应值,分别以 3 倍信噪比($S/N = 3$)和 10 倍信噪比($S/N = 10$)计算得到各化合物的仪器检出限(ILOD)和仪器定量下限(ILOQ)。结合前处理过程中的稀释倍数(n)和回收率(R),计算得到 17 种喹诺酮类化合物的方法检出限($\text{LOD} = \text{ILOD} \times n/R$)和定量下限($\text{LOQ} = \text{ILOQ} \times n/R$)分别为 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 和 1.0 $\mu\text{g/kg}$ 。

2.3.2 回收率与相对标准偏差 在优化条件下,选取 2 种基质(爽肤水、面霜)的阴性样品进行加标回收实验。每种基质分别添加 2、4、20 $\mu\text{g/kg}$ 3 个浓度,每个浓度平行测定 6 次,计算回收率和相对标准偏差(RSD)。结果表明,3 种加标水平下的回收率为 82.3% ~ 108%,RSD 为 3.5% ~ 8.6% (见表 2)。方法的准确度和精密度均能满足日常检测定量分析的要求。

表 2 17 种喹诺酮类化合物的相关系数(r^2)、加标回收率及相对标准偏差($n = 6$)
Table 2 Correlation coefficients(r^2), spiked recoveries and RSDs of 17 quinolones($n = 6$)

Analyte	r^2	Spiked ($\mu\text{g/kg}$)	Recovery (%)		RSD (%)	
			Lotion	Cream	Lotion	Cream
Ofloxacin	0.997 8	2, 4, 20	95.7, 92.3, 96.3	98.9, 103, 107	7.4, 6.3, 3.9	6.8, 7.4, 4.5
Enrofloxacin	0.998 4	2, 4, 20	94.7, 86.1, 99.3	97.0, 98.7, 100	6.5, 8.2, 7.4	4.3, 3.7, 6.5
Ciprofloxacin	0.997 7	2, 4, 20	101, 96.7, 83.4	103, 89.5, 106	5.8, 7.6, 6.8	7.6, 6.3, 7.9
Norfloxacin	0.996 9	2, 4, 20	91.8, 104, 87.2	97.9, 107, 91.1	6.7, 7.5, 5.9	6.9, 4.0, 8.0
Difloxacin	0.998 4	2, 4, 20	88.0, 103, 96.9	85.2, 104, 85.9	5.8, 7.9, 5.2	5.5, 4.9, 8.1
Pefloxacin	0.999 6	2, 4, 20	84.0, 104, 92.0	88.0, 91.3, 91.8	7.2, 6.8, 3.8	3.5, 5.7, 6.5
Sarafloxacin	0.998 8	2, 4, 20	88.3, 98.0, 98.0	103, 87.8, 106	5.0, 6.5, 4.0	6.0, 4.7, 4.7
Sparfloxacin	0.998 3	2, 4, 20	94.7, 92.0, 97.8	93.6, 102, 84.0	6.9, 3.7, 7.1	5.2, 4.2, 8.6
Danofloxacin	0.999 7	2, 4, 20	83.7, 91.8, 100	85.8, 88.5, 108	4.1, 6.4, 3.6	5.7, 5.1, 6.5
Fleroxacin	0.999 3	2, 4, 20	94.6, 93.5, 99.6	89.2, 96.4, 89.0	6.8, 7.0, 4.0	3.8, 6.0, 7.0
Orbifloxacin	0.998 6	2, 4, 20	83.9, 90.7, 104	99.1, 86.9, 106	6.2, 6.9, 5.6	6.4, 8.2, 8.2
Marbofloxacin	0.999 1	2, 4, 20	90.2, 100, 86.9	90.9, 98.7, 106	8.3, 7.2, 7.5	6.7, 8.4, 7.2
Enoxacin	0.999 6	2, 4, 20	84.1, 98.1, 84.2	99.0, 92.8, 108	3.5, 7.9, 5.7	4.5, 3.6, 8.6
Lomefloxacin	0.998 4	2, 4, 20	96.4, 107, 104	97.2, 95.3, 90.0	4.2, 4.0, 3.9	6.6, 4.5, 7.0
Gatifloxacin	0.997 9	2, 4, 20	98.8, 86.6, 97.3	84.4, 82.3, 96.5	7.9, 3.9, 6.1	6.7, 8.0, 7.7
Cinoxacin	0.996 8	2, 4, 20	86.9, 89.0, 98.4	93.5, 99.1, 95.3	8.3, 8.2, 7.9	7.5, 5.7, 6.8
Nadifloxacin	0.998 3	2, 4, 20	102, 105, 83.5	95.9, 107, 99.9	3.5, 4.6, 4.3	4.9, 5.8, 5.4

2.4 实际样品的测定

为评价该方法的有效性,本实验测定了随机抽取的市售水剂、乳液和非蜡基膏霜类化妆品各 10 份,在 1 份标称具有除痘功效的膏霜样品中检出氧氟沙星,检出量为 1.7 mg/kg ;其他 29 份样品均未检出目标化合物。阳性样品的提取离子色谱图见图 2。

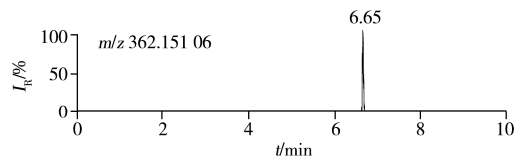


图 2 阳性样品中氧氟沙星的提取离子色谱图
Fig. 2 Extracted chromatogram of ofloxacin in a positive sample

3 结论

本文利用 0.1% 甲酸乙腈进行超声提取,正己烷液液萃取脱脂净化,建立了化妆品中 17 种喹诺酮类化合物的超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱检测方法。通过对色谱柱、流动相等分离条件和样品提取净化条件的优化,得到了良好的加标回收率和精密度,方法检出限和定量下限分别为 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 和 1.0 $\mu\text{g/kg}$ 。该方法前处理简单、适用性好,可为化妆品质量监管和控制提供技术支持。

参考文献:

- [1] Aldred K J, Kerns R J, Osheroff N. *Biochemistry*, **2014**, 53(10): 1565 – 1574.
- [2] The Commission of Pharmacopoeia of the People's Republic of China. *National Standard for Veterinary Drugs (Chemical Drugs, Chinese Veterinary Medicine)*. 1st vol. Beijing: Chemical Industry Press(中国药典委员会. 兽药国家标准(化学药品、中药卷)第1册. 北京: 化学工业出版社), **2013**.
- [3] People's Republic of China State Food and Drug Administration. *Cosmetics Safety Specifications*. 2015 ed. Beijing: China Standard Press(中华人民共和国国家食品药品监督管理总局. 化妆品安全技术规范. 2015版. 北京: 中国标准出版社), **2016**.
- [4] European Parliament and the Council. Regulation(EC) No. 1223/2009 of the European Parliament and the Council of 30 November 2009 on Cosmetic Products. [2009 – 12 – 22]. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&qid=1488848613844&from=en>.
- [5] Huet A C, Charlier C, Tittlemier S A, Singh G, Benrejeb S, Delahaut P. *J. Agric. Food Chem.*, **2006**, 54(8): 2822 – 2827.
- [6] Zong J J, Zhang X J, Yan Z Y, Lu Y B, Li T T, Gao X H, Zhang X. *Phys. Test. Chem. Anal. : Chem. Anal.* (宗婧婧, 张小军, 严忠雍, 卢义博, 李亭亭, 高学慧, 张勋. 理化检验-化学分册), **2018**, 54(5): 591 – 595.
- [7] Kergaravat S V, Gagnetena A M, Hernandezb S R. *Microchem. J.*, **2018**, 141: 279 – 286.
- [8] Chen Z B, Wang X, Yin Y C, Chen G N. *J. Instrum. Anal.* (陈宗保, 王星, 尹月春, 陈国南. 分析测试学报), **2019**, 38(2): 176 – 181.
- [9] Zhang J Y, Liu D H, Shi Y, Sun C, Niu M C, Wang R Y, Hu F, Xiao D L, He H. *J. Chromatogr. B*, **2017**, (1068/1069): 24 – 32.
- [10] Zhang Y H, Jin Y. *J. Instrum. Anal.* (张艳海, 金燕. 分析测试学报), **2014**, 33(10): 1148 – 1153.
- [11] Zhang X D, Wang C C, Yang L Y, Zhang W, Lin J, Li C. *J. Chromatogr. B*, **2017**, 1064: 68 – 74.
- [12] Dong H T, Yao J T, Hao H Y, Li Y Q. *Environ. Chem.* (董恒涛, 姚劲挺, 郝红元, 李月琪. 环境化学), **2018**, 37(6): 1436 – 1439.
- [13] Chen L, Wu Y Q, Zhao Z Y, Zhao X Y, Zhou C Y. *J. Instrum. Anal.* (陈磊, 吴贇琦, 赵志勇, 赵晓燕, 周昌艳. 分析测试学报), **2019**, 38(2): 194 – 200.
- [14] Lu X R, Huo R F, Xu H D, Shen H. *J. Environ. Health* (卢晓蕊, 霍任锋, 许海东, 沈虹. 环境与健康杂志), **2013**, 30(6): 518 – 520.
- [15] Lin L, Zhang Y, Tu X K, Xie L Q, Yue Z F, Kang H N, Wu W D, Luo Y. *Chin. J. Chromatogr.* (林黎, 张毅, 涂小珂, 谢丽淇, 岳振峰, 康海宁, 吴卫东, 罗耀. 色谱), **2015**, 33(3): 275 – 281.
- [16] Meng Z, Shi Z H, Lü Y K, Sun H W. *Chin. J. Anal. Chem.* (孟哲, 石志红, 吕运开, 孙汉文. 分析化学), **2014**, 42(10): 1493 – 1500.
- [17] Morales – Gutiérrez F J, Hermo M P, Barbosa J, Barrón D. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2014**, 92: 165 – 176.
- [18] Hermo M P, Barrón D, Barbosa J. *J. Chromatogr. A*, **2008**, 1201(1): 1 – 14.

(责任编辑: 丁 岩)