

高效液相色谱-串联质谱法同时测定地表水中 33 种药物

李庆山<sup>1</sup>, 卜庆伟<sup>1</sup>, 曹红梅<sup>1</sup>, 洪 宸<sup>1</sup>, 吴晓泽<sup>1</sup>, 郭亚丽<sup>1</sup>, 姜巍巍<sup>2</sup>

1. 中国矿业大学(北京)化学与环境工程学院, 北京 100083
2. 上海城市水资源开发利用国家工程中心有限公司, 上海 200082

**摘 要:**采用固相萃取-高效液相色谱-串联质谱法(SPE-HPLC-MS/MS)建立了地表水中 25 种抗生素类药物和 8 种非抗生素类药物的分析方法。通过重点优化质谱参数、色谱条件、样品 pH、洗脱溶剂组成及用量等确定了最佳分析条件。水样经过滤、固相萃取柱富集净化后,选择 Shim-pack XR-ODS 为色谱柱,以乙腈和 0.2% 甲酸-2 mmol/L 乙酸铵-水溶液为流动相进行梯度洗脱,采用电喷雾电离源,在多反应监测模式下(MRM)分析测定,内标法定量。33 种药物的仪器定量限为 0.012~4.68 ng/L,方法检出限为 0.011~7.60 ng/L,地表水加标回收率为 53.7%~122%,相对标准偏差为 1.22%~32.1%( $n=6$ )。方法成功应用于北京市凉水河 12 个地表水样分析,共检出 32 种药物,检出质量浓度为未检出~239 ng/L。利托那韦(RTV)作为新型冠状病毒诊疗方案中推荐的药物在凉水河检出率为 100%。

**关键词:**固相萃取;高效液相色谱串联质谱;药物;地表水

中图分类号:X83      文献标志码:A      文章编号:1002-6002(2023)05-0206-12  
DOI:10.19316/j.issn.1002-6002.2023.05.21

Simultaneous Determination of 33 Pharmaceuticals in Surface Water Using Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry

LI Qingshan<sup>1</sup>, BU Qingwei<sup>1</sup>, CAO Hongmei<sup>1</sup>, HONG Chen<sup>1</sup>, WU Xiaoze<sup>1</sup>, GUO Yali<sup>1</sup>, JIANG Weiwei<sup>2</sup>

1. School of Chemical & Environmental Engineering, China University of Mining & Technology-Beijing, Beijing 100083, China
2. Shanghai Municipal Water Resource Development and Utilization National Engineering Center CO., Ltd., Shanghai 200082, China

**Abstract:**An analytical method was developed for the determination of 25 antibiotics and 8 non-antibiotic pharmaceuticals in surface water by solid phase extraction coupled high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (SPE-HPLC-MS/MS). The optimum analytical conditions were determined by optimizing mass spectrometry parameters, chromatographic conditions, pH value of surface water samples, composition and volume of elute solvent. The water samples were filtrated and then enriched and cleaned up with SPE cartridges. The targeted pharmaceuticals were separated on a Shim-pack XR-ODS column by gradient elution with acetonitrile and 0.2% formic acid and 2 mmol/L ammonium acetate in water, and then analyzed with an electrospray ionization source and multiple reaction monitoring (MRM) mode. The pharmaceuticals were quantified by internal standard method. Instrument quantification limits and method detection limits for the 33 pharmaceuticals were 0.012-4.68 ng/L and 0.011-7.60 ng/L, respectively. The recovery rates of target pharmaceuticals at three spiked levels were 53.7%-122% with relative standard deviations of 1.22%-32.1%. Using the developed analytical method, 12 surface water samples in the Liangshui River of Beijing were analyzed. The results showed that 32 pharmaceuticals were detected and the concentrations were ND-239 ng/L. The detection rate of ritonavir (RTV) was 100% in the Liangshui River, which is a pharmaceutical against COVID-19 that was recommended by the National Health Commission of the People's Republic of China.

**Keywords:**solid phase extraction; high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry; pharmaceuticals; surface water

药物在疾病预防和治疗、生长发育调节以及代谢功能改善等方面都发挥了巨大的作用,但残留药物的排放也对人体健康和生态环境产生了潜在的危害<sup>[1-3]</sup>。据统计,2013 年我国抗生素总使用量约为 16 万 t<sup>[4]</sup>。进入人体或动物体内的药物有 50% 以上不能被吸收,主要以原药或代谢产物的形式随尿液和粪便排出体外<sup>[5]</sup>,导致药物在地表水、地下水、饮用水、土壤、沉积物、湖泊、海洋等各种环境介质中被广泛检出<sup>[6-8]</sup>。虽然药物在地表水中以 ng/L~μg/L 的痕量水平存在,但药物活性成分在环境中难降解,且能够诱导耐药菌群或抗性基因的产生,长期暴露于含有药物的水环境中还会导致药物在生物体内累积,对水生生物产生繁殖毒性、生长毒性和免疫毒性等危害<sup>[9-10]</sup>。为了获取药物在水环境中的存在水平、环境归趋和生态风险等基础数据,有必要建立环境中各种药物的分析方法。

目前国内外建立的药物分析方法主要基于固相萃取-高效液相色谱-串联质谱法(SPE-HPLC-MS/MS),该方法可有效富集、净化水质样品,并以高灵敏度检出而被广泛应用<sup>[11-12]</sup>。比如,王娅南等<sup>[13]</sup>基于 SPE-HPLC-MS/MS 建立了地表水中 40 种抗生素的分析方法,采用正、负离子模式分别采集,方法检出限为 0.002~0.270 ng/L,测定地表水加标回收率为 61.0%~149%,相对标准偏差为 1.2%~32%。FENG 等<sup>[14]</sup>建立了表层水中 5 类 40 种抗生素的分析方法,加标回收率为 41.3%~112.6%,利用该方法分析长江南京段表层水,共检测到 13 种抗生素,质量浓度为 13.4~780.5 ng/L。ZHOU 等<sup>[12]</sup>建立了 11 类 50 种抗生素在地表水、湖水、污水、沉积物、粪便和污泥中的分析方法,方法定量限分别为 0.52~5.88 ng/L、2.36~65.8 ng/L、1.73~20 ng/L、0.64~6.67 ng/g、1.33~17.4 ng/g、1.50~28.6 ng/g,方法回收率为 50%~150%。MAIA 等<sup>[15]</sup>建立了 7 种喹诺酮类抗生素的分析方法,标准曲线线性范围为 50~1 300 ng/L,方法检出限和定量限分别为 6.7~59.0 ng/L 和 23.3~196.6 ng/L,该方法被应用于污水中抗生素存在水平的分析。上述分析方法主要涵盖磺胺类、四环素类、喹诺酮类、大环内酯类、β-内酰胺类等抗生素类药物,但是除抗生素外受纳环境还会受其他多种药物的影响,比如抗病毒药、消炎药和调节血脂药等<sup>[16-17]</sup>。特别是近年来受新冠疫情的影响,疫情发生区水环境中抗病毒药物的检出率明显

升高<sup>[18]</sup>。此外,不同种类药物的物理化学属性差异较大,为了提高分析方法的准确性,需要重点对前处理条件进行优化,比如固相萃取柱的选择、样品 pH、洗脱溶剂类型及用量等<sup>[19]</sup>。

本研究选择产量大、环境中检出率高、毒性强的化合物及抗新冠药物,确定了 25 种抗生素药物(包括 7 种磺胺类、5 种大环内酯类、4 种四环素类、5 种喹诺酮类、1 种 β-内酰胺类、3 种其他类)和 8 种非抗生素药物(3 种调节血脂药、2 种抗病毒药、1 种抗痉挛药、1 种消炎药、1 种抗寄生虫药)共 33 种目标物。采用 SPE-HPLC-MS/MS 技术,通过优化色谱、质谱条件及前处理方法,建立了测定地表水中 33 种药物的分析方法,并将建立的分析方法应用于北京市凉水河地表水中药物的分析测定。

## 1 研究方法

### 1.1 仪器与试剂

仪器:高效液相色谱-三重四级杆串联质谱仪(Shimadzu LC/MS-8040, LabSolution 色谱工作站,日本);12 孔固相萃取装置(Supelco 公司,美国);旋涡混合器(江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司,中国);超声波清洗仪(江苏昆山舒美超声仪器有限公司,中国);氮吹仪(北京帅恩科技有限责任公司,中国);Oasis HLB 型固相萃取柱(6 mL/500 mg, Waters 公司,美国);0.22 μm PTFE 膜针式过滤器(Millipore, 美国);0.45 μm 玻璃纤维滤膜(直径 142 mm, Millipore, 美国);Shim-pack XR-ODS 反相色谱柱(2 mm×75 mm, 2.2 μm, 岛津公司,日本),pH 计(Mettler Toledo, 瑞士)。

试剂:甲醇、乙腈(色谱纯, Fisher, 美国);甲酸、氨水、氢氧化钠(分析纯, Aladdin, 上海);乙酸铵(分析纯, 麦克林, 上海)。

标准品:磺胺嘧啶(SD)、磺胺二甲嘧啶(SMT)、磺胺甲嘧啶(SMR)、磺胺甲恶唑(SMX)、磺胺间甲氧嘧啶(SMM)、磺胺吡啶(SPD)、甲氧苄啶(TP)、阿奇霉素(ATM)、红霉素(ETM)、林可霉素(LIN)、罗红霉素(RTM)、克拉霉素(CTM)、金霉素(CTC)、多西环素(DC)、四环素(TC)、土霉素(OTC)、环丙沙星(CPX)、恩氟沙星(EFX)、诺氟沙星(NFX)、氧氟沙星(OFX)、培氟沙星(PFX)、氨苄西林(AMP)、氯霉素(CP)、氟苯尼考(FF)、灰黄霉素(GSV)、贝螺杀(NIC)、利

托那韦(RTV)、磷酸氯喹(PCQ)、苯扎贝特(BF)、卡马西平(CBZ)、氯贝酸(CA)、双氯芬酸(DF)、吉非罗齐(GF)、磺胺二甲嘧啶-D4(SMT-D4)、卡马西平-D10(CBZ-D10)、罗红霉素-D7(RTM-D7)、氯霉素-D5(CP-D5)、诺氟沙星-D5(NEX-D5)、去甲基霉素(DMC)。DC、ETM、GF、SMM购自日本Tokyo Chemical Industry公司;CTC购自德国Dr. Ehrenstorfer公司;LIN购自英国Apollo Scientific公司;SMR购自美国Alfa Aesar公司;PCQ购自中国食品药品检定研究院;CP-D5、SMT-D4、NFX-D5购自坛墨质检标准物质中心;RTM-D7、CBZ-D10购自加拿大Toronto Research Chemicals公司;其余标准品均购自北京百灵威科技有限公司。标准品纯度均高于98%,满足定量分析要求。

标准溶液的配制包括标准储备液的配制、混合标准储备液的配制以及混合标准工作液的配制。标准储备液的配制:准确称取10 mg标准品于10 mL色谱标样存储瓶中,喹诺酮类的药物(CPX、EFX、NFX、OFX、PFX)先用0.5 mL NaOH(0.1 mol/L)溶解,再用甲醇定容至10 mL。PCQ直接用去离子水配制,4℃下冷藏一周。其余标准品均用甲醇溶解,配制得到1 mg/mL标准储备液,-20℃冷冻保存,保存时间为3个月。混合标准储备液的配制:分别移取0.1 mL标准储备液于10 mL色谱标样瓶,用甲醇定容,配制得到10 µg/mL的混合标准储备液,-20℃冷冻保存,保存时间为一个月。混合标准工作液的配制:将混合标准储备液稀释至适当浓度的混合标准工作液,使用前配制,现配现用。

## 1.2 分析条件

### 1.2.1 色谱条件

Shim-pack XR-ODS反相色谱柱(2 mm×75 mm,2.2 µm,岛津公司,日本);进样量10 µL;流速0.3 mL/min;柱温30℃;流动相A:0.2%甲酸-2 mmol/L乙酸铵-水溶液,流动相B:乙腈。流动相梯度:0~5 min,10%~15% B;5~7 min,15%~20% B;7~11 min,20%~40% B;11~14 min,40%~60% B;14~16 min,60%~95% B,保持2 min;18~18.1 min,95%~10% B;18.1~22 min,10% B。

### 1.2.2 质谱条件

采用ESI+/ESI-切换,多反应监测模式(MRM),正离子模式下离子源接口电压-3.5 kV,

负离子模式下离子源接口电压4.5 kV,溶剂管温度250℃,加热模块温度400℃,雾化气氮气,流速3 L/min,干燥气为氮气,流速15 L/min,碰撞气为氩气。

## 1.3 样品前处理方法

地表水样采集运回实验室后经0.45 µm玻璃纤维滤膜过滤。准确量取2份2 000 mL子样品,分别用甲酸、氨水调节pH至3.0和9.0,随后加入100 ng定量内标(1 µg/mL),充分混匀,采用HLB固相萃取小柱对水样中的目标物进行富集。固相萃取柱活化条件依次为8 mL甲醇、8 mL高纯水,活化完成后,以大约3~5 mL/min的流速将水样通过固相萃取柱。富集完成后,用8 mL的高纯水淋洗HLB柱,抽真空干燥60 min以去除残余水分。富集pH=3水样的HLB柱用8 mL甲醇洗脱,富集pH=9的水样先用4 mL甲醇洗脱,再用4 mL体积分数5%氨化甲醇进行洗脱。洗脱液分别收集于K-D浓缩器中,用柔和高纯氮气吹至近干,用初始流动相定容至1 mL,涡旋混合后经PTFE膜针式过滤器过滤,置于4℃冰箱内避光保存,待HPLC-MS/MS分析。

## 2 结果与讨论

### 2.1 色谱条件的优化

色谱柱的选择应首先保证目标物的分离度和分析时间,其次是柱容量。柱长影响目标物的分离度和分析时间,柱长越长,分离度越高,但分析时间也会延长。内径越小意味着柱效越高,分离效果越好,但对检测器的灵敏度要求越高<sup>[20-21]</sup>。由于本方法中目标物涵盖了四环素类、喹诺酮类、大环内酯类、磺胺类等抗生素,每一类又包含了数种性质相似的药物,为了保证目标物的有效分离,尽量节省分析时间,我们综合对比了文献中报道的50 mm×2 mm、75 mm×2 mm、75 mm×3 mm和100 mm×2 mm 4种常用的Shim-pack XR-ODS反相色谱柱<sup>[22-23]</sup>,发现75 mm×2 mm可满足本方法的分析要求。在色谱柱粒径的选择上,小粒径液相色谱柱填料具有柱效高、稳定性强等优点,适用于多种抗生素的分析。研究发现,在高效液相色谱系统中2.2 µm颗粒填料比5.0 µm颗粒填料的柱效高3倍<sup>[23]</sup>。综合分析,最终选择Shim-pack XR-ODS色谱柱(2 mm×75 mm,2.2 µm)进行后续实验。

流动相的选择以及梯度程序的优化是色谱条件优化的重要环节<sup>[13]</sup>。单一的流动相组分无法满足多种药物的分离效果,响应强度欠佳。甲醇或乙腈是目前应用最为广泛的有机相组成<sup>[24]</sup>,本研究对比了甲醇和乙腈对目标物的分离效果,发现乙腈的洗脱能力更强,对 33 种目标物的分离效果较好,故选择乙腈作为有机相。以纯水作为无机相时,发现喹诺酮类药物、四环素类药物及 PCQ 有严重的拖尾现象,此外,还发现 DF、DC、CBZ、GF 等药物离子化程度较差导致的响应强度

低。加入甲酸可以促进目标物产生  $[M+H]^+$  分子离子峰,因此考虑向水相中加入甲酸<sup>[13]</sup>,结果发现加入体积分数 0.2% 甲酸能有效提升正离子模式下目标物的响应强度和灵敏度。为了使无机相保持弱酸弱碱盐缓冲体系,并且保证负离子模式下目标物分析的稳定性和准确性,最后向无机相中加入 2 mmol/L 乙酸铵。最终确定流动相的组成:0.2% 甲酸-2 mmol/L 乙酸铵-水溶液(流动相 A)和乙腈(流动相 B)。18 min 内可将 33 种目标物实现有效分离,总离子流色谱图见图 1。

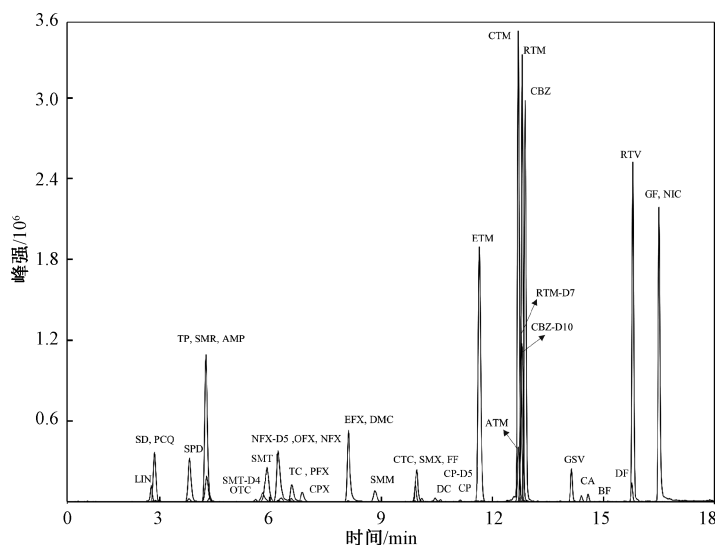


图 1 各目标物及内标物的总离子流色谱图

Fig. 1 Total ion chromatogram of the target compounds and internal standards

## 2.2 质谱条件的优化

将目标物和内标物配制成 100 ng/mL 标准溶液,在 ESI+/ESI-模式下进行全扫,采用一级质谱进行母离子全扫,选择峰强度高、稳定的分子离子作为母离子,依次优化碎裂电压、子离子、碰撞电压。SD、SMT、SMR、SMX、SMM、SPD、TP、CBZ、ATM、ETM、LIN、RTM、CTM、AMP、GSV、RTV、PCQ、CTC、DC、OTC、TC、CPX、EFX、NFX、OFX、PFX、SMT-D4、CBZ-D10、RTM-D7、NFX-D5、DMC 在正离子模式下响应强度较高。BF、CA、DF、GF、CP、FF、NIC、CP-D5 在负离子模式下响应强度较高。33 种目标物的质谱参数、保留时间及内标如表 1 所示。

## 2.3 前处理条件的优化

在前期的研究和文献报道的基础上<sup>[12-13,25]</sup>,本研究选取适用于酸性、碱性和中性化合物的通用型 Oasis HLB 固相萃取柱对样品进行富集和净化。不同药物在 HLB 固相萃取填料上的吸

附程度与药物本身的  $pK_a$  和水样 pH 有关。当酸性药物的样品 pH 高于  $pK_a$  或碱性药物的样品 pH 低于  $pK_a$  时,大多数药物分子会以亲水的离子形式存在,从而不容易被固相萃取柱保留<sup>[26]</sup>。因此,本研究首先考察了样品 pH 对药物回收率的影响。用甲酸和氨水将水样 pH 分别调整为 3.0、7.0、9.0,并向样品中加入 100 ng 定量内标,进行加标回收实验(10 mL 甲醇洗脱),每组 3 个平行,加标量为 100 ng/L,结果见图 2。实验结果表明,样品 pH 对药物回收率结果影响较大。CTC、DC、TC、OTC、AMP、SD 在酸性条件下回收率较好,SMT、CPX、EFX、NFX、OFX、PFX、CA 在碱性条件下回收率较好,其他药物的回收率在不同 pH 条件下没有明显的差异。为了简化样品分析的工作量,后续实验中将 CTC、DC、TC、OTC、AMP、SD 在 pH=3 的条件下分析,其他药物在 pH=9 的条件下分析。



表 1 33 种目标物的质谱参数、保留时间及内标

Table 1 Parameters of mass spectrum ,retention time and internal standard for the 33 target compounds

药物	CAS	相对分子 质量	<i>m/z</i>		Q1 偏差电 压/eV	碰撞电压/ eV	Q3 偏差电 压/eV	保留时间/ min	内标
			母离子	子离子					
SD	68-35-9	250. 3	251. 1	156. 00 <sup>*</sup> , 92. 10	-12	-16, -28	-29, -17	2. 878	SMT-D4
SMT	57-68-1	278. 3	278. 9	186. 05 <sup>*</sup> , 92. 15	-21	-17, -25	-19, -23	5. 912	SMT-D4
SMR	127-79-7	264. 3	265. 1	156. 10 <sup>*</sup> , 172. 0	-20	-17, -18	-29, -17	4. 290	SMT-D4
SMX	723-46-6	253. 3	253. 9	156. 00 <sup>*</sup> , 92. 10	-19	-15, -28	-30, -17	9. 957	SMT-D4
SMM	1220-83-3	280. 3	281. 1	155. 90 <sup>*</sup> , 92. 10	-13	-18, -30	-28, -17	8. 834	SMT-D4
SPD	144-83-2	249. 3	250. 1	156. 00 <sup>*</sup> , 92. 10	-18	-16, -28	-15, -16	3. 815	SMT-D4
TP	738-70-5	290. 3	291. 2	230. 10 <sup>*</sup> , 261. 05	-14	-24, -35	-24, -22	4. 271	SMT-D4
BF	41859-67-0	361. 8	360. 2	274. 15 <sup>*</sup> , 154. 10	18	18, 30	28, 16	14. 582	CBZ-D10
CBZ	298-46-4	236. 3	237. 0	194. 05 <sup>*</sup> , 192. 10	-17	-19, -21	-20, -19	12. 887	CBZ-D10
CA	882-09-7	214. 6	213. 1	127. 05 <sup>*</sup>	23	14	23	14. 402	CBZ-D10
DF	15307-86-5	278. 1	293. 9	250. 10 <sup>*</sup> , 214. 00	22	12, 21	27, 23	15. 768	CBZ-D10
GF	25812-30-0	250. 3	249. 2	121. 20 <sup>*</sup>	27	16	21	16. 463	CBZ-D10
ATM	83905-01-5	748. 9	749. 5	591. 25 <sup>*</sup> , 158. 05	-28	-31, -43	-40, -30	12. 708	RTM-D7
ETM	114-07-8	733. 9	734. 3	158. 15 <sup>*</sup> , 576. 30	-20	-35, -21	-29, -28	11. 645	RTM-D7
LIN	859-18-7	406. 5	407. 4	126. 10 <sup>*</sup> , 359. 10	-11	-29, -19	-23, -17	2. 793	RTM-D7
RTM	80214-83-1	837. 1	837. 5	158. 10 <sup>*</sup> , 679. 30	-32	-39, -24	-30, -32	12. 810	RTM-D7
CTM	81103-11-9	747. 9	748. 4	158. 15 <sup>*</sup> , 590. 40	-28	-34, -21	-28, -30	12. 699	RTM-D7
AMP	69-53-4	349. 4	350. 1	106. 15 <sup>*</sup> , 160. 00	-13	-21, -17	-19, -20	4. 353	CP-D5
CP	56-75-7	323. 1	321. 0	152. 15 <sup>*</sup> , 257. 15	16	17, 11	28, 29	11. 130	CP-D5
FF	73231-34-2	358. 2	356. 1	336. 05 <sup>*</sup> , 185. 10	18	9, 20	24, 19	10. 105	CP-D5
GSV	126-07-8	352. 8	353. 0	215. 05 <sup>*</sup> , 165. 05	-16	-20, -21	-22, -16	14. 141	CP-D5
NIC	50-65-7	327. 1	324. 9	289. 10 <sup>*</sup> , 171. 10	24	17, 30	30, 18	16. 501	CP-D5
RTV	155213-67-5	720. 9	721. 3	296. 10 <sup>*</sup> , 268. 05	-20	-19, -30	-20, -28	15. 960	CP-D5
PCQ	50-63-5	515. 9	320. 2	247. 10 <sup>*</sup> , 142. 20	-23	-21, -23	-26, -26	2. 913	CP-D5
CTC	64-72-2	478. 8	479. 2	462. 00 <sup>*</sup> , 444. 05	-13	-19, -23	-22, -30	9. 905	DMC
DC	24390-14-5	444. 4	445. 2	428. 15 <sup>*</sup> , 413. 30	-12	-19, -34	-29, -15	10. 455	DMC
OTC	79-57-2	460. 4	461. 2	426. 15 <sup>*</sup> , 442. 90	-17	-19, -13	-30, -21	5. 613	DMC
TC	60-54-8	444. 4	445. 2	410. 10 <sup>*</sup> , 427. 10	-12	-20, -14	-28, -30	6. 562	DMC
CPX	85721-33-1	331. 3	332. 2	314. 15 <sup>*</sup> , 231. 00	-16	-22, -18	-21, -30	6. 870	NFX-D5
EFX	93106-60-6	359. 4	360. 2	316. 10 <sup>*</sup> , 342. 20	-17	-20, -22	-15, -25	8. 117	NFX-D5
NFX	70458-96-7	319. 3	320. 2	302. 10 <sup>*</sup> , 230. 95	-15	-21, -17	-21, -18	6. 310	NFX-D5
OFX	82419-36-1	361. 4	362. 1	318. 25 <sup>*</sup> , 261. 10	-13	-20, -30	-21, -17	6. 215	NFX-D5
PFX	70458-92-3	333. 4	334. 3	316. 15 <sup>*</sup> , 302. 15	-16	-19, -19	-22, -20	6. 587	NFX-D5
SMT-D4	1020719-82-7	278. 3	283. 2	186. 10 <sup>*</sup> , 124. 25	-13	-17, -25	-19, -23	5. 806	
CBZ-D10	132183-78-9	246. 3	247. 2	204. 15 <sup>*</sup> , 201. 00	-17	-21, -26	-21, -21	12. 807	
RTM-D7		837. 0	844. 7	158. 15 <sup>*</sup> , 686. 50	-24	-35, -25	-16, -32	12. 773	
CP-D5	202480-68-0	328. 0	326. 0	157. 20 <sup>*</sup> , 262. 30	16	17, 12	16, 28	11. 101	
NFX-D5	1015856-57-1	324. 3	325. 3	307. 20 <sup>*</sup> , 231. 15	-15	-20, -42	-21, -23	6. 213	
DMC	127-33-3	464. 8	465. 2	448. 05 <sup>*</sup> , 430. 00	-22	-19, -21	-30, -21	8. 445	

注：“\*”为定量离子。

本研究中分析的目标物种类较多,理化性质各异,单一的洗脱溶剂无法获得好的洗脱效果,首先对比了甲醇和乙腈对目标物的洗脱效果(洗脱溶剂用量 10 mL),每组 3 个平行,加标量为 100 ng/L。结果显示,乙腈会严重降低喹诺酮类、大环内酯类药物的回收率,回收率范围为 0~66.4%,而甲醇的洗脱效率明显高于乙腈,因此初选甲醇作为洗脱溶剂。根据文献报道发现,向甲醇中加入甲酸或氨水,可以改变目标物在固相萃取柱上的存在形态,降低 HLB 填料与目标物的相互作用

力,增大回收率<sup>[27-28]</sup>。因此,本研究对比了 5%甲酸-甲醇、纯甲醇和 5%氨水-甲醇对目标物的洗脱效率(图 3)。结果表明,对于酸性水样,用 5%甲酸-甲醇或 5%氨水-甲醇作为洗脱溶剂的洗脱效率下降,特别对于四环素类抗生素影响较大,回收率范围为 90.0%~243%,而纯甲醇对四环素类抗生素的洗脱效率明显提升,这主要是由于甲醇的极性高,洗脱能力强,在甲酸、氨水存在的条件下洗脱能力反而变差,回收率降低<sup>[29]</sup>。因此,在酸性条件下选择纯甲醇作为洗脱溶剂。对于碱性水

样,5%氨水-甲醇作为洗脱溶剂会提升 TP、ETM、RTM、CTM、CPX、PFX、GSV、NIC、CBZ、GF 的洗脱效率,相比于甲醇溶剂分别提高了 3.55%、25.1%、35.4%、31.7%、43.8%、7.45%、13.9%、23.3%、7.97%、6.99%,但是会降低 SMX、SMT、

LIN、OFX、PCQ 的洗脱效率。5%甲酸-甲醇作为洗脱溶剂与纯甲醇的洗脱效率相比没有明显的提升。因此,为了进一步提升药物的洗脱效率,在碱性条件下首先用纯甲醇进行洗脱,再用 5%氨化甲醇进行洗脱。

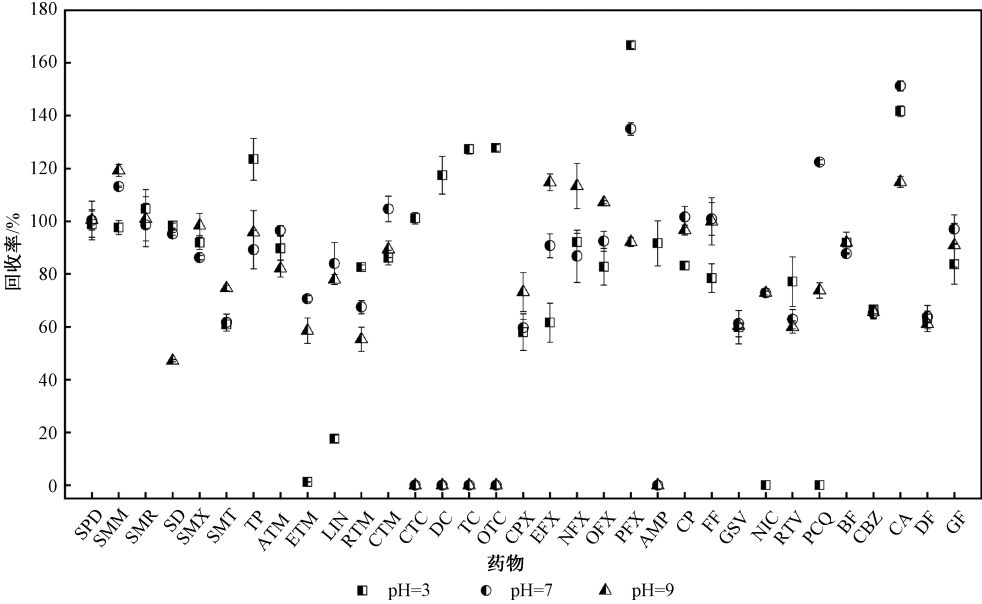


图 2 不同 pH 条件下药物的回收率

Fig. 2 Recoveries of pharmaceuticals under different pH condition of water samples

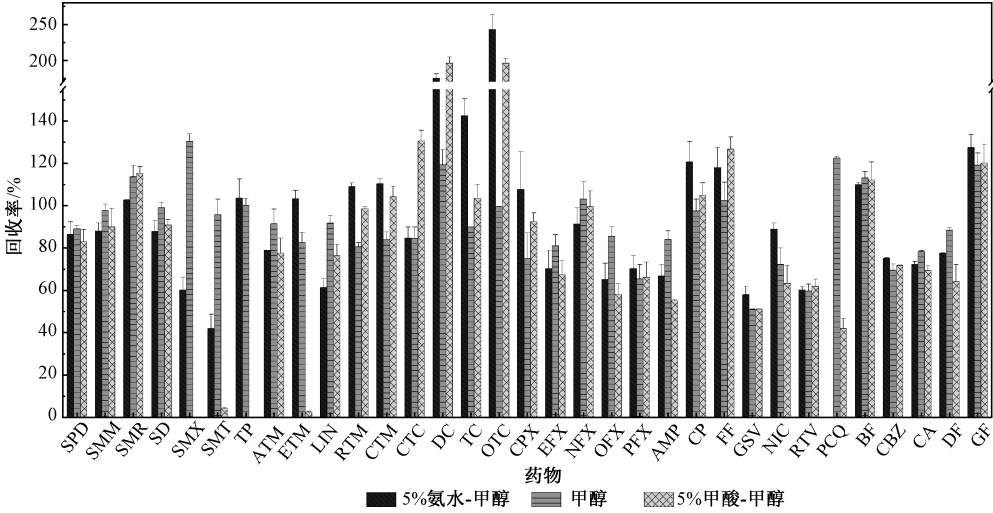


图 3 不同洗脱溶剂类型对药物的回收率影响

Fig. 3 Effect of composition of elute solvent on the recoveries of pharmaceuticals

本研究还考察了洗脱溶剂用量对回收率的影响,pH=3 条件下分别选用 8、10、12 mL 甲醇进行实验。pH=9 条件下分别选用甲醇和体积分数 5%氨化甲醇作为洗脱溶剂依次进行洗脱,两者的体积比为 1 : 1,洗脱溶剂总体积分别选用 8、10、12 mL,洗脱溶剂加入顺序为先加入纯甲醇,再加

入体积分数 5%氨化甲醇进行洗脱,每组 3 个平行,加标量为 100 ng/L,结果如图 4 所示。实验结果表明,无论是酸性水样还是碱性水样,提高洗脱溶剂的体积对于目标物的洗脱效率没有明显提升。为了节省氮吹时间和溶剂用量,最终确定为 8 mL 洗脱溶剂进行实验。

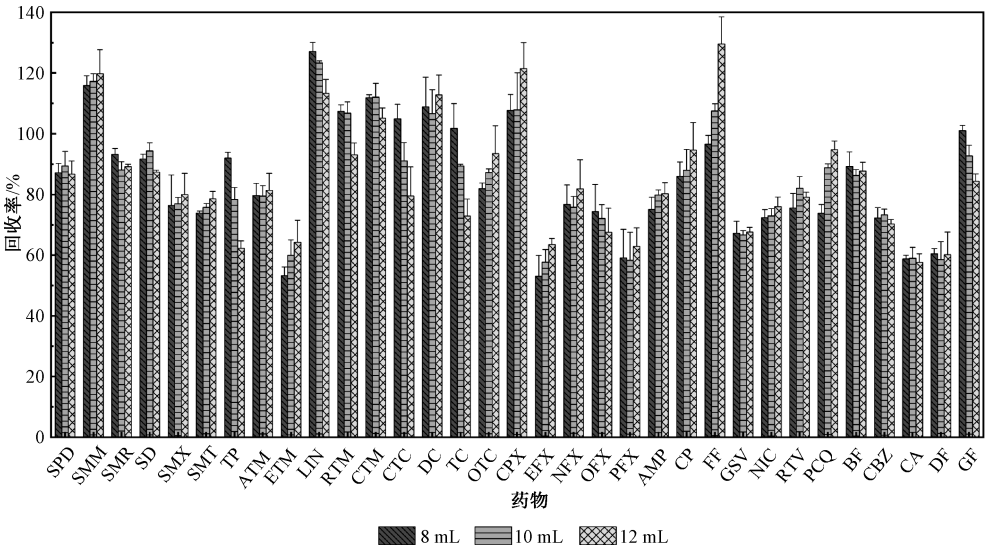


图 4 洗脱溶剂用量对药物回收率影响

Fig. 4 Effect of volume of elute solvent on the recoveries of pharmaceuticals

2.4 质量保证与质量控制

将混合标准储备液(10 μg/mL)稀释成 0.05、0.10、0.20、0.50、1、5、10、50、100、200、250、500 ng/mL 的系列混合标准溶液,并分别向系列混合标准溶液中加入 100 ng 内标进行测定。以目标化合物的峰面积与对应的内标峰面积之比对质量浓度绘图,得到每一个目标药物的标准曲线,均呈现良好的线性关系(相关系数  $r>0.995$ )。取地表水样品为基底,加标浓度考虑低(10 ng)、中(100 ng)、高(500 ng)水平,利用优化的前处理结果对样品进行处理分析,根据加标浓度计算加标回收率及相对标准偏差,加标回收率的计算如式(1)所示,结果见表 2。结果表明,在低、中、高 3 个添加水平下( $n=6$ )考察方法的回收率分别为 55.0%~119%、53.7%~122%、62.7%~116%,相对标准偏差分别为 1.67%~32.1%、1.75%~18.8%、1.22%~12.3%。以 3 倍信噪比( $S/N=3$ )对应的浓度为仪器检出限(LOD),LOD 为 0.001~1.71 ng/L。以 10 倍信噪比( $S/N=10$ )对应的浓度为仪器定量限(LOQ),LOQ 为 0.012~4.68 ng/L。方法检出限(MDL)根据各目标化合物的仪器检出限、回收率和浓缩倍数等确定,其计算公式如式(2)所示<sup>[30]</sup>。MDL 为 0.011~7.60 ng/L,各目标物的质量控制参数见表 2。

$$R = C_e / C_0 \times 100\% \tag{1}$$

式中: $R$  为目标化合物的加标回收率,%; $C_e$  为含有目标物的样品经过前处理后的实测质量浓度,ng/L; $C_0$  为目标物在溶液中的质量浓度,ng/L。

$$MDL = \frac{LOQ \times 100}{R \times M} \tag{2}$$

式中  $M$  为样品浓缩倍数。

3 实际样品分析

使用建立的方法对北京市凉水河 12 个地表水样中的药物浓度进行分析,每种药物的浓度水平如图 5 所示。TC、OPX、RTV、DF 在凉水河的检出率为 100%,AMP 的检出率为 0%,其余药物均有不同程度检出,检出率为 8.33%~91.7%。磺胺类抗生素的平均质量浓度为 14.9 ng/L,四环素类抗生素的平均质量浓度为 5.70 ng/L,喹诺酮类抗生素的平均质量浓度为 29.8 ng/L,大环内酯类抗生素的平均质量浓度为 18.3 ng/L,非抗生素类药物的平均质量浓度为 5.90 ng/L。OFX、TP、NFX 和 CTM 的浓度水平较高,最高质量浓度分别为 239、170、121 和 84.3 ng/L。AMP、SMM、GSV、SMT、OTC、CTC、PCQ、CP、PFX、NIC 和 FF 的浓度水平较低,检出范围分别为 ND(未检出)、ND~0.72 ng/L、ND~1.54 ng/L、ND~1.96 ng/L、ND~2.19 ng/L、ND~2.82 ng/L、ND~2.84 ng/L、ND~2.92 ng/L、ND~3.15 ng/L、ND~3.27 ng/L、ND~4.48 ng/L。值得注意的是,RTV 和 PCQ 作为新冠肺炎诊疗方案中推荐的药物,其中 RTV 在凉水河中 100%检出,质量浓度为 0.67~11.5 ng/L,这可能与疫情期间药物的使用及其自身的持久性有关<sup>[18]</sup>。

表 2 方法检出限、加标回收率、回归方程及相关系数  
Table 2 Detection limits, recoveries, calibration curve and correlation coefficient of the method

药物	线性范围/ (ng/mL)	方法检 出限/ (ng/L)	加标回收率/%			回归方程	r
			20 ng/L (n=6)	100 ng/L (n=6)	500 ng/L (n=6)		
SPD	1~500	1.34	84.2±20.9	96.9±3.95	62.7±3.72	y=0.973 117x-0.050 983	0.999 7
SMM	1~500	0.095	63.3±13.1	78.6±6.65	88.8±5.16	y=0.418 058x+0.015 827	0.999 3
SMR	1~500	3.83	99.7±10.0	93.6±3.80	90.9±8.90	y=0.530 259x-0.012 095	0.999 3
SD	1~500	0.417	84.7±17.1	85.6±7.96	76.5±9.18	y=1.003 37x+0.015 252	0.999 7
SMX	0.05~500	0.116	72.6±15.3	79.0±4.18	70.7±3.08	y=0.560 266x+0.023 787	0.998 4
SMT	1~500	0.157	75.7±4.85	78.1±2.83	67.4±4.57	y=1.529 58x-0.057 816	0.999 5
TP	0.05~250	0.017	62.5±30.0	81.8±2.01	71.4±4.64	y=2.551 01x+0.114 889	0.998 6
ATM	0.1~500	2.47	62.0±24.8	101±4.44	93.0±7.15	y=0.197 212x+0.005 579	0.999 3
ETM	0.05~500	0.112	86.6±20.4	115±8.68	113±4.09	y=1.094 32x+0.001 298	0.999 3
LIN	1~500	2.33	119±23.1	122±9.40	103±5.28	y=0.056 778x-0.001 386	0.999 9
RTM	0.05~500	0.062	91.2±31.1	85.9±9.92	100±3.69	y=1.100 68x+0.032 960	0.998 8
CTM	0.05~500	0.056	105±28.3	88.4±9.09	103±4.22	y=1.609 61x+0.056 139	0.999 2
CTC	1~500	0.208	109±12.7	115±4.75	93.7±3.84	y=0.512 501x-0.235 886	0.998 1
DC	1~500	4.76	78.7±27.4	83.9±7.95	71.6±6.40	y=1.954 16x+0.249 120	0.998 3
TC	1~500	1.16	112±27.7	106±12.5	99.7±3.84	y=2.025 77x-0.208 268	0.998 2
OTC	1~500	1.78	114±18.9	87.2±15.2	89.1±3.84	y=0.998 691x-0.126 972	0.999 4
CPX	1~500	0.993	90.5±14.2	80.9±8.40	82.0±7.58	y=1.490 53x+0.072 040	0.998 0
EFX	0.05~500	0.732	115±6.29	54.8±17.4	101±5.74	y=6.487 51x+0.213 699	0.998 1
NFX	1~500	2.32	111±20.1	76.1±10.3	70.2±5.99	y=0.811 332x-0.024 551	0.998 7
OFX	0.5~200	0.164	90.6±32.1	75.7±15.0	87.1±5.94	y=6.364 12x+0.027 195	0.999 5
PFX	0.5~250	0.668	108±11.7	91.0±8.39	82.2±4.70	y=2.060 62x-0.096 545	0.999 1
AMP	1~500	1.79	94.2±1.67	96.8±11.3	78.7±12.3	y=3.210 03x-1.050 31	0.997 6
CP	1~250	0.198	99.9±21.2	90.7±9.91	87.7±4.80	y=0.767 709x+0.022 363	0.999 5
FF	1~250	0.508	68.6±31.0	92.5±13.4	94.7±10.3	y=1.153 70x+0.074 938	0.999 7
GSV	0.2~200	0.819	55.0±31.9	67.8±5.60	67.2±9.88	y=9.942 14x-0.162 895	0.998 0
NIC	0.1~100	0.025	72.7±16.3	83.3±1.75	77.9±1.22	y=118.325x+1.342 92	0.998 6
RTV	0.05~200	0.618	55.4±9.54	78.9±10.7	78.8±5.67	y=121.426x-1.516 20	0.998 5
PCQ	1~200	3.68	57.6±18.7	88.0±18.8	71.5±7.28	y=28.598 3x-2.241 56	0.997 6
BF	0.05~500	0.011	112±30.7	115±5.33	116±4.14	y=0.027 712x-0.000 103	0.999 4
CBZ	0.05~250	0.037	74.1±14.2	88.6±1.91	66.3±7.19	y=0.910 652x+0.010 927	0.999 3
CA	0.2~500	7.60	114±24.5	118±8.76	108±6.28	y=0.023 111 6x-0.000 506	0.998 7
DF	0.05~250	1.09	117±27.0	76.7±10.2	83.5±7.02	y=0.048 824x-0.000 605	0.998 2
GF	1~500	5.23	97.4±21.6	89.5±5.45	112±3.89	y=0.000 688x-0.000 194	0.999 3

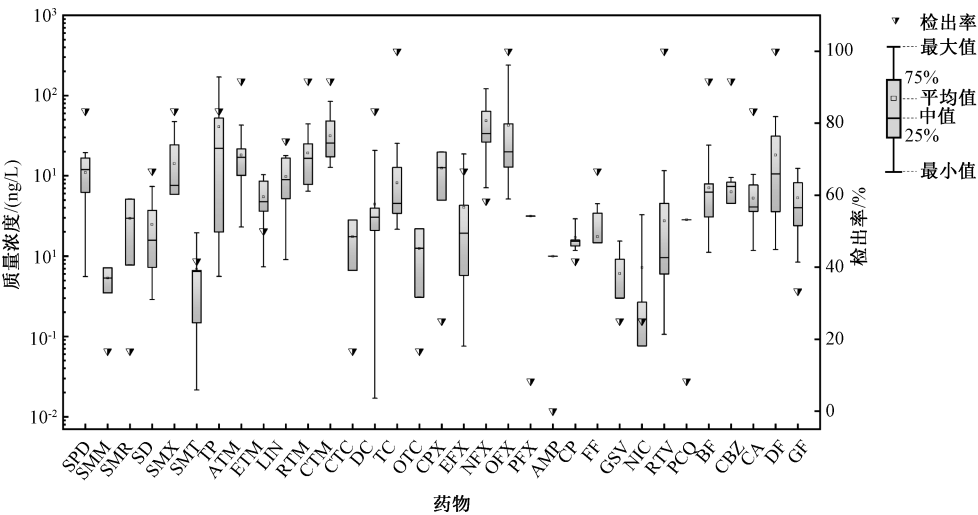


图 5 北京市凉水河中 33 种药物的浓度水平  
Fig. 5 The concentrations of 33 pharmaceuticals in the Liangshui River of Beijing



通过文献分析发现(表 3),凉水河地表水中磺胺类抗生素的浓度水平低于汾河和雄安新区境内河流浓度水平,与常州境内河流浓度水平相似,但要高于长江重庆段和潮汕境内河流浓度水平,这表明凉水河中磺胺类抗生素处于中等污染水平。凉水河中大环内酯类抗生素 ATM、ETM、LIN、RTM 的存在水平与其他地区相似,而 CTM 的质量浓度为 ND~84.3 ng/L,平均质量浓度为 31.5 ng/L,略高于其他地区。CTC、DC 在雄安新区和潮汕地区河流中未检出,在汾河和凉水河中的浓度水平类似。喹诺酮类药物 NFX、OFX 在河流中存在的浓度水平整体偏高,这可能与农田区有机肥料的施用有关,药物通过地表径流进入地表水,此外喹诺酮类药物在环境中半衰期较长,导致其更易于在环境中累积<sup>[31-33]</sup>。AMP 在环境中的存在水平较低,凉水河中未检出,雄安新区境内河流中检出率为 67.0%,质量

浓度为 ND~2.32 ng/L。凉水河中 CP 和 CBZ 与文献中报道的浓度水平类似。

据统计,武汉地区新冠疫情期间,洛匹那韦、利托那韦、磷酸氯喹、利巴韦林、阿比多尔、莫西沙星和甲泼尼龙 7 种抗击新冠病毒的药物使用量约为 2 472 kg(按确诊 50 333 人计算),其中检测到利巴韦林在地表水中的质量浓度为 1.04~52.2 ng/L<sup>[18]</sup>,明显高于本研究中报道的地表水中抗病毒类药物浓度。基于定量构效关系(QSAR)模型计算发现,抗病毒类药物对水藻、水蚤、鱼类和甲壳类动物具有生态毒性效应,其毒性效应与心血管药物、抗焦虑药、安眠药、抗精神病药、胃肠药等相似<sup>[34-35]</sup>。虽然目前对于地表水中抗病毒类药物报道的浓度数据较少,但是随着疫情的常态化发展,导致抗病毒药物的使用量增加,地表水中抗病毒类药物的存在水平、环境归趋和生态风险应该引起足够的重视。

表 3 中国地表水中部分药物浓度水平  
Table 3 The concentrations of some pharmaceuticals in surface waters in China

药物	质量浓度/(ng/L)											
	山西汾河		雄安新区境内河流		常州境内河流		长江重庆段		潮汕境内河流		北京市凉水河	
	范围	均值	范围	均值	范围	均值	范围	均值	范围	均值	范围	均值
SPD	0.05~252	63.08	ND~22.1								ND~19.4	11.0
SMM			ND		0.45~2.21						ND~0.72	0.53
SMR	0.01~83.9	6.20	ND		0.80~3.68		ND	ND			ND~5.14	2.96
SD	0.02~196	36.8	ND~14.1		1.31~2.88		ND	ND			ND~7.37	2.49
SMX	0.25~602	142	ND~60.9		10.4~23.0		0.71~37.7	6.76			ND~47.2	14.2
SMT			ND~0.46		ND~6.34		0.11~122	17.9	0.35~308	29.3	ND~1.96	0.69
TP	0.32~181	49.1	ND~13.7		ND~15.9				0.31~209	16.9	ND~169	40.7
ATM	4.18~68.9	12.2	ND~2.47						0.30~2.22	0.75	ND~42.8	18.1
ETM	7.33~36.8	18.5	ND~0.90		1.81~35.6		14.2~29.9	21.9	1.79~78.5	11.8	ND~10.3	5.46
LIN			ND~63.5		2.27~136						ND~17.8	9.78
RTM	6.53~131	35.4					4.39~4.84	4.65	0.31~5.26	2.03	ND~44.3	19.2
CTM	ND~8.26	0.44	ND~4.95		2.54~7.96						ND~84.3	31.5
CTC	1.56~8.31	4.10	ND						ND	ND	ND~2.82	1.74
DC	3.94~9.68	4.76	ND						ND	ND	ND~20.6	4.42
TC	0.6~7.12	0.47					7.76~10.1	8.38			2.15~25.3	8.16
OTC	0.12~144	13.3					4.61~5.61	4.98			ND~2.19	1.25
CPX	9.90~28.6	14.8					13.0~14.8	13.9	0.32~13.9	2.12	ND~19.8	12.5
EFX	6.39~118	15.4					9.85~10.5	10.1	0.30~1.18	0.44	ND~18.7	4.05
NFX	8.66~53.3	14.9					16.3~26.5	19.3	0.30~9.11	2.02	ND~121	48.6
OFX	1.77~155	7.68									10.3~239	42.6
AMP			ND~2.32								ND	ND
CP	8.25~11.4	9.38			1.08~4.09						ND~2.92	1.71
CBZ					3.80~7.93						ND~9.53	6.29
参考文献	[36]		[37]		[38]		[39]		[40]		本研究	

## 4 结论

本研究采用 SPE-HPLC-MS/MS 技术,通过重点优化目标分析物的色谱条件、质谱条件、样品的 pH、洗脱剂类型及用量等,建立了地表水中 33 种药物同时分析测定方法,方法检出限为 0.011 ~ 7.60 ng/L,地表水加标回收率为 53.7% ~ 122%,相对标准偏差为 1.22% ~ 32.1% ( $n=6$ )。方法成功应用于北京市凉水河地表水药物的分析,共检出 32 种药物,检出质量浓度为 ND ~ 239 ng/L。抗生素类药物在水体中的检出质量浓度为 ND ~ 239 ng/L,非抗生素类药物的检出质量浓度为 ND ~ 54.6 ng/L。其中,磺胺类抗生素的检出质量浓度为 ND ~ 47.2 ng/L,大环内酯类抗生素的检出质量浓度为 ND ~ 84.3 ng/L,四环素类抗生素的检出质量浓度为 ND ~ 25.3 ng/L,喹诺酮类抗生素的检出质量浓度为 ND ~ 239 ng/L,其他类抗生素的检出质量浓度为 ND ~ 4.47 ng/L, $\beta$ -内酰胺类抗生素未检出。该研究结果为地表水典型药物的分析提供了一种高效、准确的分析方法,具有较高的应用价值。

## 参考文献 (References):

- [1] ASHBOLT N J, AMEZQUITA A, BACKHAUS T, et al. Human Health Risk Assessment (HHRA) for Environmental Development and Transfer of Antibiotic Resistance[J]. Environmental Health Perspectives, 2013, 121(9): 993-1 001.
- [2] 刘鹏霄,王旭,冯玲. 自然水环境中抗生素的污染现状、来源及危害研究进展[J]. 环境工程, 2020, 38(5): 36-42.
- LIU Pengxiao, WANG Xu, FENG Ling. Occurrences, Resources and Risk of Antibiotics in Aquatic Environment: A Review [J]. Environmental Engineering, 2020, 38(5): 36-42.
- [3] 王晓洁,赵蔚,张志超,等. 兽用抗生素在土壤中的环境行为、生态毒性及危害调控[J]. 中国科学:技术科学, 2021, 51(6): 615-636.
- WANG Xiaojie, ZHAO Wei, ZHANG Zhichao, et al. Veterinary Antibiotics in Soils: Environmental Processes, Ecotoxicity and Risk Mitigation [J]. Scientia Sinica Technologica, 2021, 51(6): 615-636.
- [4] ZHANG Q Q, YING G G, PAN C G, et al. Comprehensive Evaluation of Antibiotics Emission and Fate in the River Basins of China: Source Analysis, Multimedia Modeling, and Linkage to Bacterial Resistance[J]. Environmental Science and Technology, 2015, 49(11): 6 772-6 782.
- [5] LIU X H, LIU Y, LU S Y, et al. Occurrence of Typical Antibiotics and Source Analysis Based on PCA-MLR Model in the East Dongting Lake, China [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2018, 163: 145-152.
- [6] LIU J L, WONG M H. Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs): A Review on Environmental Contamination in China [J]. Environment International, 2013, 59: 208-224.
- [7] BU Q W, WANG B, HUANG J, et al. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Aquatic Environment in China: A Review [J]. Journal of Hazardous Materials, 2013, 262: 189-211.
- [8] TROGER R, REN H W, YIN D Q, et al. What's in the Water? -Target and Suspect Screening of Contaminants of Emerging Concern in Raw Water and Drinking Water from Europe and Asia [J]. Water Research, 2021, 198: 117 099.
- [9] TKACZYK A, BOWNIK A, DUDKA J, et al. Daphnia Magna Model in the Toxicity Assessment of Pharmaceuticals: A Review [J]. Science of the Total Environment, 2021, 763: 143 038.
- [10] 葛林科,任红蕾,鲁建江,等. 我国环境中新兴污染物抗生素及其抗性基因的分布特征[J]. 环境化学, 2015, 34(5): 875-883.
- GE Linke, REN Honglei, LU Jianjiang, et al. Occurrence of Antibiotics and Corresponding Resistance Genes in the Environment of China [J]. Environmental Chemistry, 2015, 34(5): 875-883.
- [11] GOEURY K, SUNG VO D, MUNOZ G, et al. Assessment of Automated Off-line Solid-Phase Extraction LC-MS/MS to Monitor EPA Priority Endocrine Disruptors in Tap Water, Surface Water, and Wastewater [J]. Talanta, 2022, 241: 123 216.
- [12] ZHOU L J, YING G G, LIU S, et al. Simultaneous Determination of Human and Veterinary Antibiotics in Various Environmental Matrices by Rapid Resolution Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry [J]. Journal of Chromatography A, 2012, 1244: 123-138.
- [13] 王娅南,彭洁,谢双,等. 固相萃取-高效液相色谱-串联质谱法测定地表水中 40 种抗生素[J]. 环境化学, 2020, 39(1): 188-196.
- WANG Yanan, PENG Jie, XIE Shuang, et al.

- Determination of 40 Antibiotics in Surface Water by Solid Phase Extraction-High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry [J]. *Environmental Chemistry*, 2020, 39(1):188-196.
- [14] FENG M J, YANG Z B, ZHANG Q, et al. Simultaneous Determination of Five Types of 40 Antibiotics in Surface Water Using High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry [J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2019, 37(5):525-532.
- [15] MAIA A S, PAIGA P, DELERUE-MATOS C, et al. Quantification of Fluoroquinolones in Wastewaters by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry [J]. *Environmental Pollution*, 2020, 259:113-127.
- [16] DINIZ M S, SALGADO R, PEREIRA V J, et al. Ecotoxicity of Ketoprofen, Diclofenac, Atenolol and Their Photolysis Byproducts in Zebrafish (*Danio Rerio*) [J]. *Science of the Total Environment*, 2015, 505:282-289.
- [17] DU J, FAN Y, QIAN X. Occurrence and Behavior of Pharmaceuticals in Sewage Treatment Plants in Eastern China [J]. *Frontiers of Environmental Science & Engineering*, 2015, 9(4):725-730.
- [18] CHEN X P, LEI L, LIU S T, et al. Occurrence and Risk Assessment of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) against COVID-19 in Lakes and WWTP-River-Estuary System in Wuhan, China [J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 792:148-152.
- [19] ZHOU J L, MASKAOUI K, LUFADJEU A. Optimization of Antibiotic Analysis in Water by Solid-Phase Extraction and High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2012, 731:32-39.
- [20] GILAR M, MCDONALD T S, GRITTI F. Experimental Evaluation of Chromatographic Performance of Capillary and Microfluidic Columns with Linear or Curved Channels [J]. *Journal of Chromatography A*, 2016, 1470:76-83.
- [21] LU Y Y, HAO F R, WANG H H, et al. A Novel Multiple-Channel Apparatus for Packing Capillary Chromatographic Column and Its Application [J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2015, 33(11):1155-1162.
- [22] LAN F, LIU C D. Determination of Cyanamide Residue in Grapes and Cherries by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Coupled with Precolumn Derivatization [J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2018, 36(1):78-82.
- [23] SIRI G, LIU X L, LI T M, et al. Rapid Determination of Bile Acids in Bile from Various Mammals by Ultra-Fast Liquid Chromatography [J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2015, 43(5):675-681.
- [24] ZHANG W Q, HU Q X, ZHANG X, et al. The Selection of Suitable Columns for a Reversed-Phase Liquid Chromatographic Separation of Beta-Lactam Antibiotics and Related Substances Via Chromatographic Column Parameters [J]. *Journal of Chromatography A*, 2014, 1323:87-96.
- [25] 史晓, 卜庆伟, 吴东奎, 等. 地表水中 10 种抗生素 SPE-HPLC-MS/MS 检测方法的建立 [J]. *环境化学*, 2020, 39(4):1075-1083.
- SHI Xiao, BU Qingwei, WU Dongkui, et al. Simultaneous Determination of 10 Antibiotic Residues in Surface Water by SPE-HPLC-MS/MS [J]. *Environmental Chemistry*, 2020, 39(4):1075-1083.
- [26] NARUMIYA M, NAKADA N, YAMASHITA N, et al. Phase Distribution and Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products During Anaerobic Sludge Digestion [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2013, 260:305-312.
- [27] 陈书鑫, 王静, 何士冲, 等. 超高效液相色谱串联质谱法测定水体中 17 种抗生素 [J]. *中国环境监测*, 2020, 36(6):119-126.
- CHEN Shuxin, WANG Jing, HE Shichong, et al. Determination of 17 Antibiotics in Drinking Water Sources in Zhejiang Province by Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry [J]. *Environmental Monitoring in China*, 2020, 36(6):119-126.
- [28] 庞昕瑞, 曾鸿鹄, 梁延鹏, 等. 固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱法测定地表水中 10 种磺胺类抗生素残留 [J]. *分析科学学报*, 2019, 35(4):461-466.
- PANG Xinrui, ZENG Honghu, LIANG Yanpeng, et al. Determination of 10 Sulfonamide Antibiotics in Surface Water by Solid Phase Extraction-Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry [J]. *Journal of Analytical Science*, 2019, 35(4):461-466.
- [29] LI P, LIU J X. Optimization of Enrichment Processes of Pentachlorophenol (PCP) from Water Samples [J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2004, 16(1):17-20.
- [30] 王丹, 隋倩, 吕树光, 等. 黄浦江流域典型药物和个人护理品的含量及分布特征 [J]. *中国环境科学*,

- 2014,34(7):1 897-1 904.
- WANG Dan, SUI Qian, LYU Shuguang, et al. Concentrations and Distribution of Selected Pharmaceuticals and Personal Care Products in Huangpu River [J]. China Environmental Science, 2014,34(7):1 897-1 904.
- [31] 张慧,郭文建,朱晨,等. 山东省主要河流中抗生素污染组成及空间分布特征[J]. 中国环境监测, 2019,35(1):89-94.
- ZHANG Hui, GUO Wenjian, ZHU Chen, et al. Composition and Spatial Distribution Characteristics of Antibiotics in Main Rivers of Shandong Province [J]. Environmental Monitoring in China, 2019, 35 (1):89-94.
- [32] DAI G H, WANG B, FU C C, et al. Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Urban and Suburban Rivers of Beijing, China: Occurrence, Source Apportionment and Potential Ecological Risk [J]. Environmental Science-Processes & Impacts, 2016,18(4):445-455.
- [33] LIU H, HUANG X, YU X L, et al. Dissipation and Persistence of Sulfonamides, Quinolones and Tetracyclines in Anaerobically Digested Biosolids and Compost During Short-Term Storage Under Natural Conditions [J]. Science of the Total Environment, 2019,684:58-66.
- [34] KUMAR M, MAZUMDER P, MOHAPATRA S, et al. A Chronicle of SARs-COV-2: Seasonality, Environmental Fate, Transport, Inactivation, and Antiviral Drug Resistance [J]. Journal of Hazardous Materials, 2021,405:124 043.
- [35] SANDERSON H, JOHNSON D J, REITSMA T, et al. Ranking and Prioritization of Environmental Risks of Pharmaceuticals in Surface Waters [J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2004, 39 (2): 158-183.
- [36] WANG L F, WANG Y F, LI H, et al. Occurrence, Source Apportionment and Source-Specific Risk Assessment of Antibiotics in a Typical Tributary of the Yellow River Basin [J]. Journal of Environmental Management, 2022,305:114 382.
- [37] FU C X, XU B T, CHEN H, et al. Occurrence and Distribution of Antibiotics in Groundwater, Surface Water, and Sediment in Xiong'an New Area, China, and Their Relationship with Antibiotic Resistance Genes [J]. Science of the Total Environment, 2022, 807:151 011.
- [38] DUAN L, ZHANG Y Z, WANG B, et al. Seasonal Occurrence and Source Analysis of Pharmaceutically Active Compounds (PhACs) in Aquatic Environment in a Small and Medium-Sized City, China [J]. Science of the Total Environment, 2021,769:144 272.
- [39] WANG G G, ZHOU S H, HAN X K, et al. Occurrence, Distribution, and Source Track of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes in the Main Rivers of Chongqing City, Southwest China [J]. Journal of Hazardous Materials, 2020,389:122 110.
- [40] XIU C, WANG C C, LU Y L, et al. Distribution Characteristics and Risk Assessment of PPCPs in Surface Water and Aquatic Organisms in Chaoshan Coastal Area Along the South China Sea [J]. Environmental Science, 2020,41(10):4 514-4 524.