

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211204

• 短篇论著 •

## 液相色谱-质谱法测定孕妇尿液中3种残留的氯霉素类抗生素

朱平, 吕磊, 丁悦, 陶万茹, 鲍蕾蕾\*

海军军医大学(第二军医大学)第三附属医院药材科, 上海 200438

**[摘要]** **目的** 建立液相色谱-质谱法测定孕妇尿液中3种残留的氯霉素类抗生素, 并进行方法学验证。**方法** 尿液利用 Oasis HLB 固相萃取小柱进行净化和富集, 液相分离采用 SHISEIDO MG-C<sub>18</sub> (100 mm×3.0 mm, 3.0 μm) 色谱柱, 流动相为乙腈-水(含 0.1% 甲酸), 梯度洗脱。质谱采用电喷雾离子源, 选择离子监测模式检测 [M-H]<sup>-</sup>: 氯霉素 *m/z* 320.8、氟苯尼考 *m/z* 355.8、甲砒霉素 *m/z* 353.8、甲苯磺丁脲(内标) *m/z* 268.9。**结果** 尿液中3种残留的氯霉素类抗生素在 5~500 ng/mL 范围内呈良好的线性关系(均  $r>0.999$ ); 批内和批间的精密性及准确度良好(RSD<8.9%, |相对误差(RE)|<9.3%); 提取回收率为 71.4%~108.5%, 稳定性良好(|RE|<11.8%); 几乎没有残留; 稀释不影响测定的精密度和准确度。共检测了 18 份不同孕期(孕早期、孕中期和孕晚期)孕妇的尿样, 大部分样品能检测到氯霉素(但浓度低于最低定量限 5 ng/mL), 其中少量样品能测出氟苯尼考, 完全没有检测到甲砒霉素残留。**结论** 该方法操作简便、重现性好, 适用于尿液中3种氯霉素类抗生素的测定, 可为氯霉素类抗生素的残留与孕妇不良妊娠结局的相关性研究提供方法学基础。

**[关键词]** 液相色谱-质谱法; 氯霉素类抗生素; 孕妇; 尿液; 残留

**[引用本文]** 朱平, 吕磊, 丁悦, 等. 液相色谱-质谱法测定孕妇尿液中3种残留的氯霉素类抗生素[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(2): 233-238. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211204.

## Determination of 3 residual chloramphenicols in urine of pregnant women by liquid chromatography-mass spectrometry

ZHU Ping, LÜ Lei, DING Yue, TAO Wanru, BAO Leilei\*

Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

**[Abstract]** **Objective** To establish and verify a liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) method for the determination of 3 residual chloramphenicols in the urine of pregnant women. **Methods** Urine was purified and concentrated by Oasis HLB solid phase extraction column, and liquid phase separation was performed on a SHISEIDO MG-C<sub>18</sub> (100 mm×3.0 mm, 3.0 μm) column with mobile phase of acetonitrile-water (containing 0.1% formic acid) for gradient elution. Electrospray ionization source was used for MS, and ion monitoring mode was selected for detection [M-H]<sup>-</sup>: chloramphenicol *m/z* 320.8, florfenicol *m/z* 355.8, thiamphenicol *m/z* 353.8, and sulfonamide (internal standard) *m/z* 268.9. **Results** The 3 residual chloramphenicols in urine showed a good linear relationship in the range of 5-500 ng/mL (all  $r>0.999$ ); the precision and accuracy within and between batches were good (relative standard deviation<8.9%, |relative error [RE]|<9.3%); the extraction recoveries ranged from 71.4% to 108.5%, with good stability (|RE|<11.8%), almost with no residue; dilution did not affect the precision and accuracy of the determination. A total of 18 urine samples from pregnant women of different trimesters (first trimester, second trimester, and third trimester) were tested, chloramphenicol was detected in most of the samples (but the concentration was below the minimum quantitation limit of 5 ng/mL), florfenicol was detected in a few samples, and no thiamphenicol residue was detected at all. **Conclusion** The present method is simple, reproducible and suitable for the determination of 3 kinds of chloramphenicols in urine. It can provide a methodological basis for the study of the correlation between chloramphenicol residues and adverse pregnancy outcomes of pregnant women.

**[Key words]** liquid chromatography-mass spectrometry; chloramphenicols; pregnant women; urine; residue

**[Citation]** ZHU P, LÜ L, DING Y, et al. Determination of 3 residual chloramphenicols in urine of pregnant women by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(2): 233-238. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211204.

[收稿日期] 2021-11-30 [接受日期] 2022-03-07

[作者简介] 朱平, 初级药师. E-mail: 920338786@qq.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81875571, E-mail: annabao212@126.com

氯霉素类抗生素主要包括氯霉素、氟苯尼考和甲砒霉素,可通过抑制细菌蛋白质的合成达到抑菌的目的。甲砒霉素和氟苯尼考分别被称为第2代和第3代氯霉素,是常用的兽药与饲料添加物<sup>[1]</sup>。如今抗生素滥用所致的环境污染越来越严重,土壤和水源中均能测出抗生素残留,人们不仅会从家禽的肉类中被动摄入残留的抗生素,也可能会在日常饮用水中接触到抗生素<sup>[2-4]</sup>。抗生素本身就是严格管控的药物,抗生素残留易造成孕妇流产、畸胎,危害极大<sup>[5-6]</sup>。

目前,氯霉素类抗生素的液质联用测定方法多用于食品中残留的测定,针对孕妇这类特殊人群体内抗生素残留的检测方法较少<sup>[7-9]</sup>。因此,建立操作简便、灵敏准确的氯霉素类抗生素尿液浓度质谱分析方法具有重要意义。本研究通过建立液相色谱-质谱法(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)检测孕妇尿液中3种残留的氯霉素类抗生素,并进行方法学验证,为氯霉素类抗生素的残留与孕妇不良妊娠结局的相关性研究提供方法学基础。

## 1 材料

1.1 仪器 Agilent 1100 Series 高效液相色谱仪、Agilent 1946D 单四极杆质谱仪购自美国 Agilent 公司, Mettler AE240 型十万分之一电子天平购自瑞士 Mettler-Toledo 公司, Heal Force 超纯水系统购自香港力康生物医疗科技控股集团, DNA 120 高速溶剂离心浓缩仪、MICRO 17 离心机购自美国 ThermoFisher Scientific 公司, 涡旋仪购自美国 Aoran 科技有限公司, Oasis HLB 96-Well Plate (30  $\mu\text{m}$ , 30 mg) 固相萃取小柱购自美国 Waters 公司, Resolvex™ M10 多道固相萃取仪购自瑞士 Tecan 公司。

1.2 试剂 对照品氯霉素(批号: 130555-201704, 纯度为 99.8%) 购自中国食品药品检定研究院, 对照品氟苯尼考(批号: 12616-2001, 纯度 $\geq 98\%$ )、甲砒霉素(批号: 12620-2001, 纯度 $\geq 98\%$ ) 均购自美国 Sigma-Aldrich 公司, 内标甲苯磺丁脲(批号: I1820190, 纯度 $> 99\%$ ) 购自美国 Aladdin Industrial Corporation 公司, 色谱纯甲酸购自美国 ACS 恩科化学公司, 色谱纯乙腈和甲醇购自美国 Honeywell 公司, 水为超纯水(自制)。

## 2 方法和结果

### 2.1 分析条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 SHISEIDO MG-C<sub>18</sub> (100 mm $\times$ 3.0 mm, 3.0  $\mu\text{m}$ ), 流动相采用乙腈-水(含 0.1% 甲酸), 按 0~10 min 20%~80% 乙腈、10~15 min 80% 乙腈梯度洗脱, 流速为 0.5 mL/min, 分析时间为 15 min, 平衡时间为 5 min; 柱温为 25  $^{\circ}\text{C}$ , 进样量为 2  $\mu\text{L}$ 。

2.1.2 质谱条件 采用电喷雾离子源, 负离子模式。离子源参数: 毛细管电压 3 500 V; 干燥气流速 10 L/min; 雾化器压力 40 psi (1 psi=6.895 kPa); 干燥气温度 350  $^{\circ}\text{C}$ 。选择离子模式检测离子为  $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ : 氯霉素  $m/z$  320.8、氟苯尼考  $m/z$  355.8、甲砒霉素  $m/z$  353.8、甲苯磺丁脲(内标)  $m/z$  268.9, 碎片电压 100 V。

### 2.2 溶液的配制

2.2.1 抗生素标准溶液的配制 精密称取氯霉素、氟苯尼考、甲砒霉素对照品各 1.0 mg, 置于 1.5 mL 棕色离心管中, 用移液器(已校准)加入 1.0 mL 甲醇溶解, 涡旋混匀, 配制成 1.0 mg/mL 的对照品储备液, 平行配制 2 份, 其中 1 份为标准曲线对照品储备液, 另 1 份为质控对照品储备液; 用移液器(已校准)取上述标准曲线对照品储备液适量, 配制成每一种待测物浓度均为 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的混合标准品溶液, 用甲醇逐级稀释, 配制成每一种待测物质量浓度分别为 100、200、400、1 000、2 000、4 000、8 000、10 000 ng/mL 的系列对照品溶液。同法制备质量浓度分别为 100、200、1 000、8 000 ng/mL 的质控对照品溶液, 置于 -20  $^{\circ}\text{C}$  冰箱保存, 待用。

2.2.2 内标标准溶液 精密称取甲苯磺丁脲对照品约 1.0 mg, 置于 1.5 mL 离心管中, 用移液器(已校准)加入 1.0 mL 甲醇溶解, 涡旋混匀, 配制成 1.0 mg/mL 的内标储备液, 用甲醇稀释 5 000 倍, 得质量浓度为 200 ng/mL 的内标溶液, 置于 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱保存, 待用。

2.2.3 标准含药尿样及质控样品溶液 取空白尿液 570  $\mu\text{L}$ , 精密加入按 2.2.1 节制备的系列标准溶液 30  $\mu\text{L}$ , 旋涡混匀, 配制成质量浓度分别为 5、10、20、50、100、200、400、500 ng/mL 的标准含药尿样。同法制备质量浓度分别为 5、10、50、400 ng/mL

的质控样品溶液,待用。

**2.3 尿液样品前处理** 采用固相萃取方法,按以下步骤处理。(1)活化:使用 600  $\mu\text{L}$  甲醇与 600  $\mu\text{L}$  超纯水活化柱子;(2)上样:取 500  $\mu\text{L}$  含药尿样与 100  $\mu\text{L}$  200 ng/mL 内标溶液加入固相萃取小柱上样;(3)淋洗:使用 1 mL 20% 甲醇水溶液淋洗柱子;(4)洗脱:取 1 mL 甲醇进行萃取洗脱,留下萃取液。将萃取液置于 1.5 mL 离心管中,放入离心浓缩仪,加热旋转挥干,取 100  $\mu\text{L}$  50% 甲醇水溶液复溶,旋涡混匀 30 s,以 9 380  $\times g$  高速离心 5 min,取 80  $\mu\text{L}$  上清液放入进样瓶中,进行 LC-MS

分析。

**2.4 尿液样品分析方法验证**

**2.4.1 选择性** 分别取 6 个健康空白尿样(本院健康体检者尿样)、质控样品和实测样品各 500  $\mu\text{L}$ ,按照 2.3 节的前处理方法操作,进样分析,获得空白尿液样品色谱(图 1A)、质控样品色谱(图 1B)和实测样品色谱(图 1C)。氯霉素、氟苯尼考、甲砒霉素和内标甲苯磺丁脲的保留时间分别为 5.8、5.4、3.1 和 8.4 min。结果表明,空白尿液中的内源性成分不干扰氯霉素类抗生素和内标出峰,选择性良好。

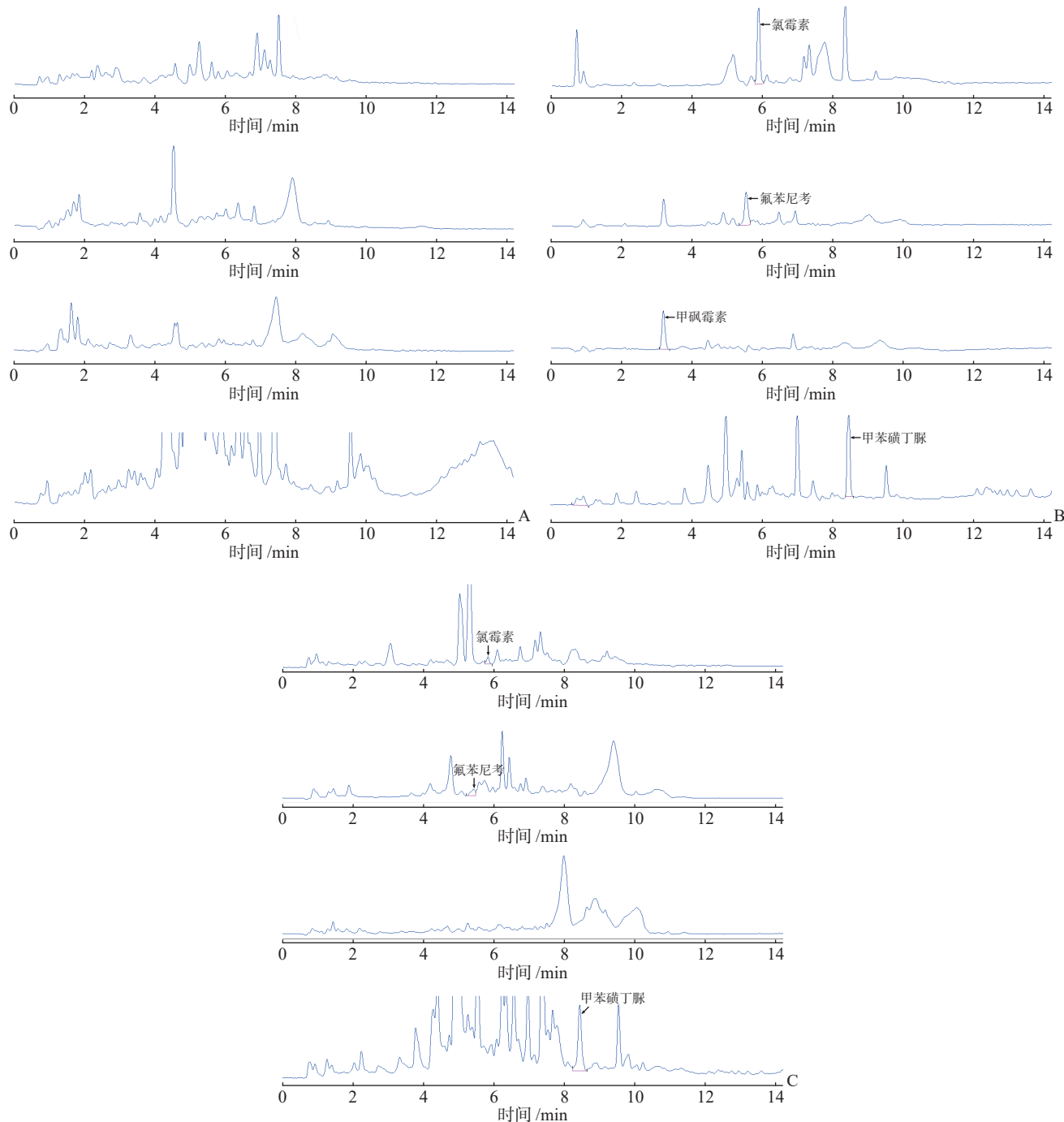


图 1 空白尿液(A)、质控样品(B)、实测样品(C)中3种氯霉素类抗生素的液相色谱-质谱图

2.4.2 标准曲线与定量下限 取 2.2.3 节制备的标准含药尿样 500  $\mu\text{L}$ , 按照 2.3 节的前处理方法操作, 进样分析, 获得色谱图, 以各待测物尿样浓度为横坐标 ( $X$ )、每个待测物与内标峰面积比为纵坐标 ( $Y$ ) 进行回归, 使用  $1/X$  加权, 氯霉素回归方程为  $Y=0.010\ 2X+0.069\ 4$  ( $r=0.999\ 6$ ), 氟苯尼考回归方程为  $Y=0.006\ 7X+0.023\ 3$  ( $r=0.999\ 5$ ), 甲砒霉素回归方程为  $Y=0.005\ 6X-0.009\ 1$  ( $r=0.999\ 2$ )。结果表明, 尿液中的氯霉素、氟苯尼考、甲砒霉素在 5~500  $\text{ng/mL}$  范围内线性关系均良好。以信噪比  $>10$  确定, 定量下限为 5  $\text{ng/mL}$ , 即标准曲线的最低点。

2.4.3 精密度和准确度 按照 2.2.3 节配制氯霉素、氟苯尼考、甲砒霉素 4 个浓度质控样品, 每个浓度平行配制 5 份并建立随行标准曲线, 再按照 2.3 节的前处理方法操作, 进样分析。每天配制质控样品定量下限、低浓度、中浓度、高浓度 (5、

10、50、400  $\text{ng/mL}$ ) 各 5 份, 进样分析, 连续 3 d, 计算批内、批间的精密度和准确度。用 RSD 和相对误差 (relative error, RE) 分别表示精密度和准确度, 结果表明, 氯霉素、氟苯尼考、甲砒霉素批内和批间的 RSD 均  $<8.9\%$ ,  $|RE|$  均  $<9.3\%$ , 符合方法学要求。

2.4.4 基质效应 取 6 个不同来源的空白尿液, 相当于质控样品低、高浓度 (10、400  $\text{ng/mL}$ ) 下进行考察。先按照 2.3 节的前处理方法 (不加内标) 制备萃取液, 然后加入混合标准品溶液及内标标准溶液, 使得其终浓度与处理后的质控样品低、高浓度一致; 同时配制同样浓度不含尿液基质的混合标准品溶液和内标的甲醇溶液, 进样分析。分别计算氯霉素类抗生素和内标的峰面积, 得出基质因子和经内标归一化的基质因子 (表 1)。结果表明, 变异系数 RSD 均  $<15\%$ , 符合方法学要求。

表 1 基质效应的实验结果

化合物	基质因子	内标基质因子	归一化基质因子	变异系数
氯霉素 10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	98.59	82.13	120.56	9.52
氯霉素 400 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	59.24	72.56	81.70	8.76
氟苯尼考 10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	42.50	84.31	50.65	11.12
氟苯尼考 400 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	32.24	72.18	44.51	14.65
甲砒霉素 10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	108.30	84.31	129.44	13.50
甲砒霉素 400 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	83.77	72.18	116.66	9.64

2.4.5 提取回收率 取同一来源的空白尿液, 在相当于质控样品低、中、高浓度 (10、50、400  $\text{ng/mL}$ ) 下进行考察。先按照 2.3 节的前处理方法 (不加内标) 制备萃取液, 然后加入混合标准品溶液及内标标准溶液, 使其终浓度与处理后的质控样品低、中、高浓度一致; 同时按照 2.2.3 节和 2.3 节的方法配制和处理 3 个浓度的质控样品, 每个浓度平行制备 5 份, 分别进样分析, 记录色谱图。通过峰面积计算氯霉素类抗生素的提取回收率 (表 2)。结果表明, 精密度 RSD 均  $<9.2\%$ , 符合方法学要求。

2.4.6 稳定性 配制新鲜的氯霉素、氟苯尼考、甲砒霉素和内标储备液 1.0  $\text{mg/mL}$ , 考察对照品储备液在  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  下避光放置 30 d 的稳定性, 结果表明,  $|RE|$  均  $\leq 2.7\%$ , 储备液稳定性良好。然后在质控样品低、高浓度 (10、400  $\text{ng/mL}$ ) 时分别考察以下 4 种条件下抗生素的稳定性: 室温放置 3 h、冷

藏冰箱 ( $4\text{ }^\circ\text{C}$ ) 放置 24 h、冻融循环 3 次及超低温冰箱 ( $-80\text{ }^\circ\text{C}$ ) 冻存放置 30 d, 每个浓度平行测定 3 份。按照 2.3 节的前处理方法操作, 进样分析, 分别将氯霉素、氟苯尼考、甲砒霉素和内标峰面积的比值代入随行标准曲线, 求得实际浓度并计算 RE 和 RSD, 结果见表 3, 稳定性良好。

表 2 提取回收率的实验结果

化合物	回收率	精密度
氯霉素 10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	83.95	5.67
氯霉素 50 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	90.26	5.68
氯霉素 400 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	88.03	8.06
氟苯尼考 10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	71.37	4.72
氟苯尼考 50 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	98.37	9.13
氟苯尼考 400 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	108.46	8.98
甲砒霉素 10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	86.81	6.68
甲砒霉素 50 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	73.46	8.73
甲砒霉素 400 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	78.85	8.75

表3 稳定性的实验结果

化合物	%, n=3							
	室温放置 3 h		4 °C 放置 24 h		冻融循环 3 次		-80 °C 冻存 30 d	
	RSD	RE	RSD	RE	RSD	RE	RSD	RE
氯霉素 10 ng·mL <sup>-1</sup>	2.58	5.33	5.68	3.56	3.36	2.48	3.11	6.13
氯霉素 400 ng·mL <sup>-1</sup>	1.55	10.63	5.00	4.59	5.24	2.91	5.19	-10.28
氟苯尼考 10 ng·mL <sup>-1</sup>	2.98	3.40	3.73	4.68	2.89	5.53	3.77	11.75
氟苯尼考 400 ng·mL <sup>-1</sup>	4.58	9.87	6.27	4.19	9.62	-1.04	3.59	4.20
甲砒霉素 10 ng·mL <sup>-1</sup>	4.39	5.07	0.49	5.52	2.52	3.82	2.76	11.20
甲砒霉素 400 ng·mL <sup>-1</sup>	3.24	3.98	2.26	2.51	3.79	-4.32	4.31	8.17

RSD:相对标准偏差;RE:相对误差.

2.4.7 残留和稀释可靠性 通过在定量上限 500 ng/mL 测定完成之后立即检测空白样品来评估残留情况。结果显示,分析物保留时间处峰面积小于最低定量限的 20%,内标保留时间处的峰面积小于实际内标的 5%,表明该方法几乎无残留,不影响测定。

通过使用空白基质将高于定量上限 10 倍 (5 µg/mL) 和 100 倍 (50 µg/mL) 浓度的样品稀释至定量范围内 (5~500 ng/mL) 来评估稀释可靠性,每个浓度平行测定 5 份。结果表明,不同浓度、不同抗生素的 RSD 和 |RE| 均 < 15%,符合方法学要求,表明样品稀释不影响测定的精密度和准确度。

2.5 实际孕妇尿液样品测定 按照 2.3 节的前处理方法操作,进样分析,共检测了 18 份不同孕期孕妇的尿液样本 (上海市第一妇婴保健院门诊孕妇尿液样本),包含孕早期、孕中期和孕晚期的尿液样

本各 6 份。结果发现,大部分样品中都能检测到氯霉素,但浓度都低于定量下限。有少量样品能测出氟苯尼考有十几纳克的残留,属于异常值,因样本数量较少并不能下结论。这 18 个样品中完全没有检测到有甲砒霉素的残留。

### 3 讨论

3.1 样品前处理的优化 前处理方案的优化中,比较了不同比例的淋洗液和洗脱液来选择最优方案,如 10%、20%、30% 的甲醇水溶液,结果发现 20% 甲醇水溶液作为淋洗液既不会留下太多杂质,也不会洗掉太多待测物 (表 4)。在洗脱液的选择中选择了 1 mL 甲醇、1 mL 50% 甲醇水溶液及 2 次 1 mL 甲醇,结果发现,1 mL 甲醇作为洗脱液时洗脱能力好并且比 2 次 1 mL 甲醇挥发节约时间 (表 4)。

表4 不同淋洗液的淋洗效果及不同洗脱液的洗脱效果比较

化合物	淋洗效果(峰面积)			洗脱效果(峰面积)		
	10% 甲醇水溶液	20% 甲醇水溶液	30% 甲醇水溶液	1 mL 甲醇	1 mL 50% 甲醇水溶液	2 次 1 mL 甲醇
氯霉素 100 ng·mL <sup>-1</sup>	311 059	321 215	228 427	336 423	290 575	339 542
氟苯尼考 100 ng·mL <sup>-1</sup>	265 477	328 223	256 016	329 156	226 177	330 129
甲砒霉素 100 ng·mL <sup>-1</sup>	228 736	246 082	182 806	256 347	170 615	257 845
甲苯磺丁脲 200 ng·mL <sup>-1</sup>	248 615	265 368	194 193	273 546	177 841	274 586

3.2 液相检测条件的优化 通过查阅文献选择乙腈-水 (含 0.1% 甲酸) 作为流动相。实验中比较了等度洗脱与梯度洗脱,见图 2,结果发现梯度洗脱能将 3 个待测物以及内标很好地分离开来,峰形俱佳,因此选择梯度洗脱作为本实验的洗脱条件。

3.3 实际样品的分析 在收集的孕妇尿液样本中,选取孕早期、孕中期、孕晚期的尿液样本各 6 份,均已排除 2 周内使用过抗生素的孕妇的样本。最终

测得的抗生素的残留量非常小,但我们并不能忽略其危害性。有文献报道,有机磷阻燃剂 pg 级别的残留量也会给孕妇带来危害<sup>[10]</sup>。

综上所述,本研究建立了操作简便、准确、重现性好的测定孕妇尿液中氯霉素、氟苯尼考和甲砒霉素含量的 LC-MS 方法。样品以固相萃取法处理,最低定量限为 5 ng/mL,回收率高,标准曲线线性良好,可为氯霉素类抗生素的残留与孕妇不良妊娠结局的相关性研究提供方法学基础。

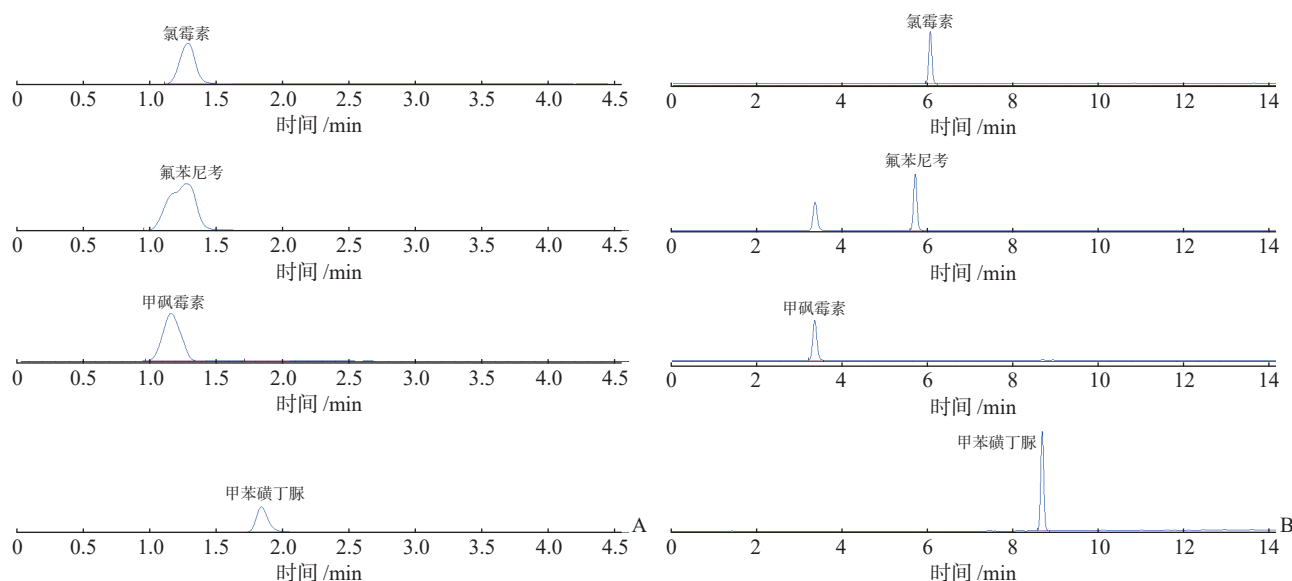


图2 等度洗脱(A)和梯度洗脱(B)测定3种氯霉素类抗生素的液相色谱-质谱图

等度洗脱时,流动相为乙腈-水(含0.1%甲酸);梯度洗脱时,0~10 min 20%~80%乙腈,10~15 min 80%乙腈.

## [参考文献]

- [1] HANEKAMP J C, BAST A. Antibiotics exposure and health risks: chloramphenicol[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 39(1): 213-220. DOI: 10.1016/j.etap.2014.11.016.
- [2] 徐尔希,吴绍婷,袁若兮,等. 抗生素滥用研究综述[J]. *现代商贸工业*, 2019, 40(36): 72. DOI: 10.19311/j.cnki.1672-3198.2019.36.036.
- [3] 陈风云. 抗生素药物滥用对畜禽养殖业的危害[J]. *乡村科技*, 2019(20): 101-102. DOI: 10.19345/j.cnki.1674-7909.2019.20.055.
- [4] SEMIC-JUSUFAGIC A, BELGRAVE D, PICKLES A, et al. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(8): 621-630. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70096-7.
- [5] 李曼玉,尹婕,马良坤. 长期低剂量抗生素的暴露对孕妇及婴幼儿的影响[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(2): 253-256. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2020.02.024.
- [6] 耿梦龙. 孕期低剂量抗生素暴露与胎儿生长发育关联的出生队列研究: 母体甲状腺功能的中介作用[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [7] 仲光凤, 刘晓玲. 蜂蜜中磺胺类和氯霉素类同时测定的前处理方法研究[J]. *安徽农业科学*, 2016, 44(31): 34-36, 39. DOI: 10.13989/j.cnki.0517-6611.2016.31.014.
- [8] 陈其煌. QuEChERS结合高效液相色谱-串联质谱法测定饲料中氯霉素[J]. *福建农业科技*, 2021, 52(3): 46-52. DOI: 10.13651/j.cnki.fjnykj.2021.03.010.
- [9] 赵雅楠, 闫玉杰, 杨赵伟, 等. 超高效液相色谱串联质谱法检测貉子肉中氯霉素、氟甲砜霉素的残留量[J]. *养殖与饲料*, 2019(8): 15-18. DOI: 10.13300/j.cnki.cn42-1648/s.2019.08.006.
- [10] LUO D, LIU W, TAO Y, et al. Prenatal exposure to organophosphate flame retardants and the risk of low birth weight: a nested case-control study in China[J]. *Environ Sci Technol*, 2020, 54(6): 3375-3385. DOI: 10.1021/acs.est.9b06026.

[本文编辑] 尹 茶