

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20250120008

引用格式: 安瑜, 王伟铭, 康婕, 等. 乳制品中磺胺类药物残留检测研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(11): 123-130.

AN Y, WANG WM, KANG J, *et al.* Research progress on the detection of sulfonamide drug residues in dairy products [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2025, 16(11): 123-130. (in Chinese with English abstract).

乳制品中磺胺类药物残留检测研究进展

安瑜¹, 王伟铭², 康婕¹, 樊成^{1*}, 张荣², 贾玮^{2*}

(1. 陕西省产品质量监督检验研究院, 西安 710048; 2. 陕西科技大学食品科学与工程学院, 西安 710021)

摘要: 磺胺类药物作为常用的兽用抗菌药, 检测其在乳制品中的残留对保障食品安全和公众健康至关重要。色谱-质谱技术因其高灵敏度和优异的选择性, 是乳制品中磺胺类药物检测的主要方法。本文综述了该技术在磺胺类药物检测中的应用进展, 重点讨论了样品前处理方法、色谱条件优化及质谱分析技术的改进。此外, 结合微流体技术、分子印迹聚合物以及3D打印技术等新兴手段, 探索了这些技术如何在提高检测效率、降低成本和简化操作方面发挥作用。未来对于药物残留检测的研究重点在于低成本的快速方便检测, 本文对该领域的研究提供了一定的参考思路。

关键词: 磺胺类药物; 乳制品检测; 色谱-质谱技术; 样品处理; 固相萃取

Research progress on the detection of sulfonamide drug residues in dairy products

AN Yu¹, WANG Wei-Ming², KANG Jie¹, FAN Cheng^{1*}, ZHANG Rong², JIA Wei^{2*}

(1. Shaanxi Provincial Product Quality Supervision and Inspection Institute, Xi'an 710048, China;
2. School of Food Science and Engineering, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

ABSTRACT: As widely used veterinary antimicrobials, sulfonamides are essential to detect in dairy products to protect public health and food safety. Chromatography-mass spectrometry is the main technique for detecting sulfonamides in dairy products because of its high sensitivity and excellent selectivity. This paper reviewed the development of this technique in sulfonamide detection, focused on improvements in sample pretreatment methods, chromatographic condition optimization and advancements in mass spectrometry techniques. It also examined the roles of emerging technologies like microfluidics, molecularly imprinted polymers and 3D printing in improving detection efficiency, cutting costs and streamlining operations. Future research in drug residue detection will be centered on quick and economical methods, and this review offered useful information for that research field.

KEY WORDS: sulfonamide drugs; dairy product detection; chromatography-mass spectrometry; sample pretreatment; solid phase extraction

收稿日期: 2025-01-20

基金项目: 2024年度陕西省市场监督管理局科技计划项目(2024KY03); 国家资助博士后研究人员计划项目(GZC20231513)

第一作者: 安瑜(1985—), 女, 高级工程师, 主要研究方向为药物残留检测。E-mail: 94527025@qq.com

*通信作者: 樊成(1973—), 男, 正高级工程师, 主要研究方向为食品质量检测。E-mail: 1455928059@qq.com

贾玮(1986—), 男, 教授, 主要研究方向为食品质量安全。E-mail: jiawei@sust.edu.cn

0 引言

乳制品作为人类饮食中的重要组成部分,不仅提供丰富的蛋白质、脂肪和糖类等营养成分,还因其独特的口感和风味深受人们喜爱。然而,随着乳制品消费的普及,其质量问题也日益成为公众关注的焦点。抗菌药物的残留,尤其是磺胺类药物的残留,已成为乳制品安全隐患之一。

磺胺类药物自 1932 年由德国化学家 G. Domagk 首次发现以来,广泛应用于治疗由细菌引起的感染^[1]。近年来,随着畜牧业的迅速发展,磺胺类药物已成为预防和治疗动物疾病的主要抗菌药之一。为了提高生产效率并减少经济损失,磺胺类药物被广泛使用。然而,若操作不当或过量使用,这些药物会在动物体内残留,随后进入乳制品,进而对食品安全构成威胁^[2-3]。人类摄入过量的磺胺类药物,可能引发过敏反应、激素水平异常、加重肝脏和肾脏的负担,甚至导致胎儿畸形或发育异常等健康问题^[4]。

磺胺类药物进入动物体内不能被完全代谢,大约有 50%~70% 会进入代谢系统,以尿液、粪便和乳汁的形式排泄到环境中^[5]。国家农业农村部、国家卫生健康委员会和国家市场监督管理总局于 2019 年 9 月 6 日联合发布了 GB 31650—2019《食品安全国家标准 食品中兽药最大残留限量》,其中明确规定了牛/羊奶中磺胺类(除磺胺二甲嘧啶)药物最大残留量为 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$;磺胺二甲嘧啶在牛奶中最大残留量为 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

为确保食品中药物残留符合安全标准,检测技术的不断创新和发展至关重要。这些技术能够实现对食品中各种有害残留的快速、高效和痕量检测。随着仪器检测的进步,利用色谱仪、质谱仪的检测方法已成为药物残留检测的主要手段。本文旨在回顾近年来仪器检测乳制品中磺胺类药物残留中各部分的优化环节,特别在样品的萃取提纯方面汇总了近年来国内外的新兴技术,并探讨新兴技术和现有检测方法的结合,为未来检测方法的发展提供参考。

1 乳制品中磺胺类药物及其残留

1.1 磺胺类药物概述

磺胺类药物作为一种广谱抗菌药物在畜牧行业中广泛使用,常用于预防和治疗由细菌引起的感染,它能够通过干扰细菌的叶酸代谢抑制细菌的生长和繁殖。细菌体内通过二氢叶酸合成酶的作用将对氨基苯甲酸($\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$)催化合成为二氢叶酸,二氢叶酸再经过二氢叶酸还原酶的作用形成四氢叶酸(tetrahydrogen folic acid, FH_4),该物质在细菌体内起重要作用,是许多生物反应所必需的酶,也是合成 DNA、RNA 和蛋白质的必要原料^[6]。磺胺类药物的化学结构与对氨基苯甲酸相似,能够在二氢叶酸合成酶的活性位点与对氨基苯甲酸竞争结合。通过以上作用阻断细菌

的生长繁殖,达到杀菌效果^[7]。

根据 GB/T 22966—2008《牛奶和奶粉中 16 种磺胺类药物残留量的测定 液相色谱-串联质谱法》中列出了 16 种牛奶和奶粉中可检测磺胺类药物,包括:磺胺乙酰(sulfacetamide, SA)、甲氧苄胺嘧啶(trimethoprim, TMP)、磺胺嘧啶(sulfadiazine, SD)、磺胺噻唑(sulfathiazole, ST)、磺胺吡啶(sulfapyridine, SPD)、磺胺甲基嘧啶(sulfamerazine, SM1)、磺胺对甲氧嘧啶(sulfamethoxydiazine, SMT)、磺胺甲噻二唑(sulfamethizole, SMTZ)、磺胺二甲嘧啶(sulfamethazine, SM2)、磺胺甲氧吡嗪(sulfamethoxypyridazine, SMP)、磺胺甲基异噁唑(sulfamethoxazole, SMZ)、磺胺-6-甲氧嘧啶(sulfamonomethoxine, SMM)、磺胺二甲异噁唑(sulfisoxazole, SIZ)、磺胺氯吡嗪(sulfachloropyridazine, SCP)、磺胺邻二甲氧嘧啶(sulfadimoxine, SDX)、磺胺喹噁啉(sulfaquinolone, SFX),见图 1。

1.2 磺胺类药物的代谢途径

磺胺类药物常用于治疗牛乳腺炎,因此容易在乳腺中累积^[8]。当药物进入动物体内,主要通过肝脏代谢,代谢产物随血液循环进入乳腺,并通过乳腺分泌到奶液中。磺胺类药物通常具有良好的水溶性和一定的脂溶性,在乳汁中能较为稳定存在,不易被分解或代谢。因此能够在乳制品中长时间存留,尤其在药物治疗期间和停药后的一段时间内,这些物质的浓度会大大提升。有研究发现,羊乳腺乳汁中的磺胺浓度较高,这可能与羊乳腺乳汁较高的 pH 有关,同时也发现一些磺胺类药物在牛奶中的浓度要高于动物血液和尿液^[9]。

当乳制品中的磺胺类药物残留进入人体后,主要在肝脏中发生氧化代谢,Ⅰ级氧化和Ⅱ级乙酰化是产生 N^1 和 N^4 非活性衍生物的主要途径,此过程中,药物通过细胞色素 P450C9/8 N^4 羟化作用而生成羟胺代谢物和无活性的 N^4 -乙酰化衍生物,后者通过自发氧化反应生成亚硝酸盐中间体^[10]。亚硝磺酰胺类化合物具有高亲电性,因此在溶液中不稳定,可能会进一步氧化硝基代谢物^[11],进而通过硫醇介导的反应生成半加合物,最终硫醇与亚硝磺酰胺和羟胺共轭形成偶氮氧和偶氮二聚体^[12]。代谢产物会根据与蛋白质的结合程度不同,以游离态和结合态在血浆中形成动态平衡^[13]。如果磺胺类药物及其代谢物在人体内长期累积可能会造成过敏反应以及肝肾的损伤。

2 基于色谱-质谱技术的磺胺类药物残留检测

传统的免疫学检测方法虽然具有一定的应用价值,但精确度较低,通常仅限于定性检测。QuEChERS(快速、简单、廉价、高效、可靠、安全)方法在牛奶检测中迅速成熟,但与高精度分析仪器连接时,残留基质组分会造成大量干扰^[14]。对于药物残留量的精确检测仍需要依赖仪器分析检测^[15]。基于色谱-质谱技术的检测方式因其高灵敏度、

高自动化程度和快速检测的优势, 已成为目前乳制品中磺胺类药物定量检测的主要手段, 例如高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)、液相色谱-质谱技术(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)等^[16]。随着仪器技术的不断发展, 样品前处理方法对检测效果的影响变得愈加显著。在这一背景下, QuEChERS 样品处理方法已成为主流趋势。同时, 成熟的数据分析技术也为检测的精确性和高效性提供了保障。当前, 多种新技

术的不断发展为乳制品中磺胺类药物的检测提供了更高效、便捷的选择^[17]。

对乳制品中磺胺类药物残留的检测流程(图 2)主要包括样品准备、固相萃取、色谱分离、质谱检测、数据分析等环节。其中固相萃取技术的发展是提升检测灵敏性的关键, 近年来国内外已开发了多种具有高吸附性能的萃取材料。此外, 利用高效准确的数据处理技术能大大缩减人工和时间成本。

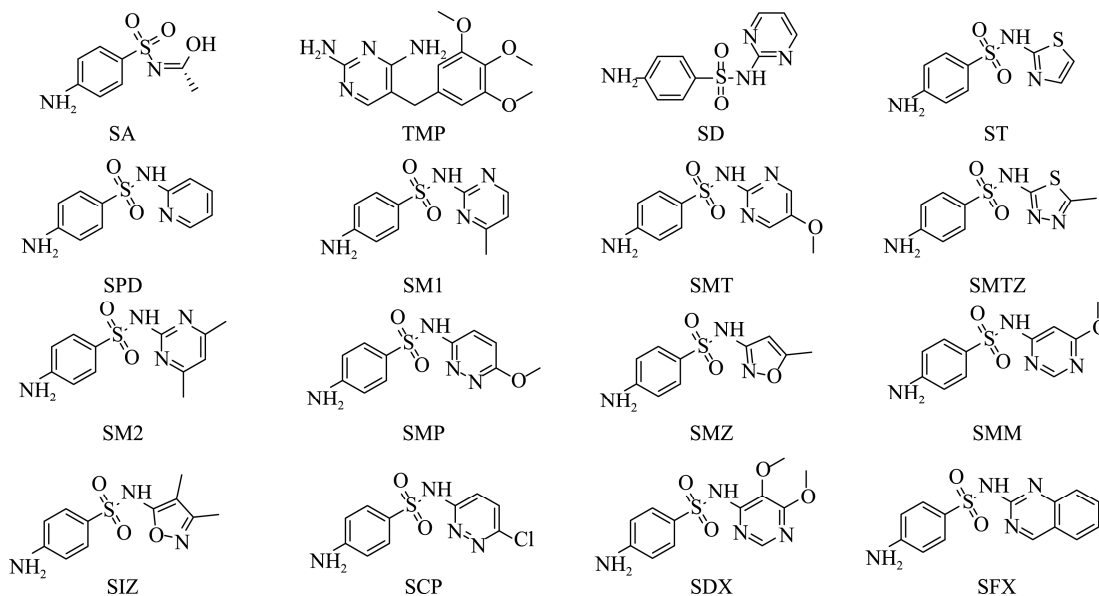
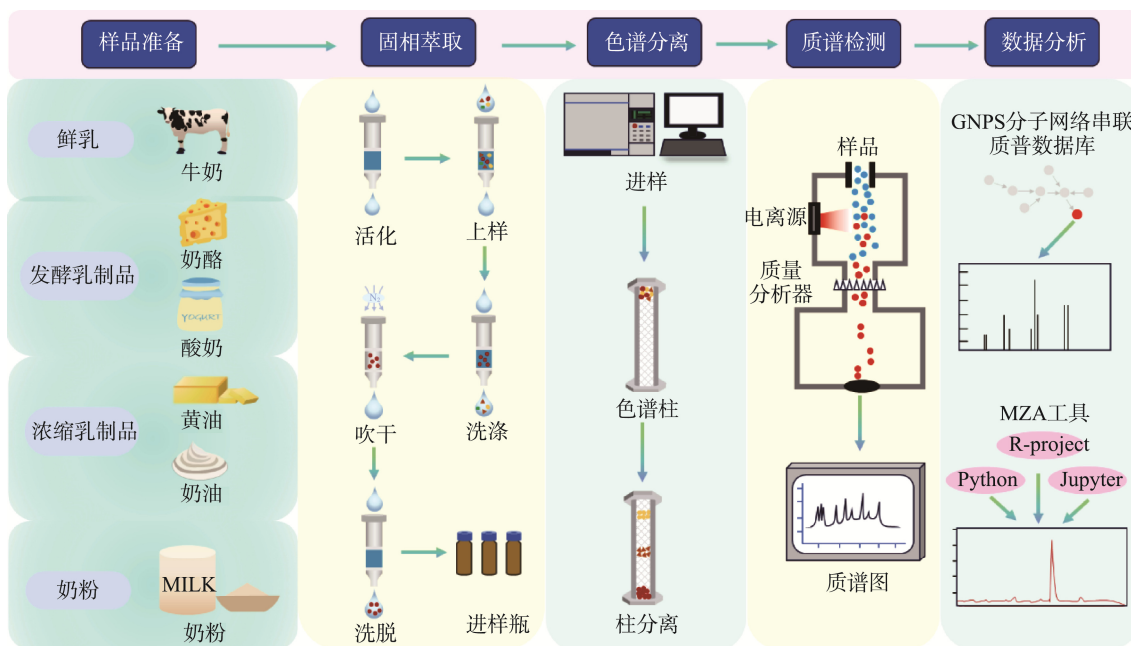


图1 GB/T 22966—2008牛奶和奶粉中16种可检测磺胺类药物

Fig.1 The 16 kinds of detectable sulfonamides in milk and milk powder of GB/T 22966—2008



注: 全球天然产物社会分子网络串联质谱数据库平台(global natural products social molecular networking, GNPS); R-project、Python、Jupyter 均为可协助进行质谱数据处理的计算机编程语言。

图2 磺胺类药物的残留检测流程

Fig.2 Residue detection process of sulfonamide drugs

2.1 样品前处理技术的研究进展

高效的样品前处理是提升仪器检测精度的关键。目前,固相萃取(solid phase extraction, SPE)技术已成为乳制品中磺胺类药物残留提取的主要方法,提纯后的样品通过色谱-质谱进行精确检测。除仪器本身的影响因素外,样品处理的质量直接决定了检测过程能否实现快速、高效和环保。因此,对提取技术的研究已成为分析检测领域的热点。SPE 被广泛用于消除样品中其他杂质和极性分子干扰,其优点包括较高的可重复性、更好的基质去除率以及减少有机溶剂消耗和环境污染^[18-19]。URAIRAT 等^[20]设计了测定牛奶中各类抗菌药的实验,利用 SPE 结合 LC-电喷雾离子化-MS (LC-electrospray ionization-MS, LC-ESI-MS)方法显示出了较高的选择性、灵敏度、准确性和回收率。NEBOT 等^[21]提出了一种同时提取、鉴定和定量牛乳样品中 9 种磺胺类药物的方法。通过简单的提取程序,结合 HPLC-MS/MS 对磺胺类药物直接进行鉴定和定量,其结果符合欧盟标准。该方法优势在于显著缩短分析时间,不使用 SPE 小柱也降低了分析成本。SPE 和 LC-MS 程序简单,适用于牛奶的常规分析以及多残留确认^[21]。传统固相萃取技术同时存在操作流程烦琐,吸附能力有限,溶剂消耗过高等问题,为了在样品前处理中提升效果,减少成本,目前开发了许多新型技术和材料。

2.1.1 磁性纳米材料萃取

在样品前处理中利用磁性纳米材料例如磁性多孔碳(magnetic porous carbon, MPC)、磁性氧化石墨烯纳米带(magnetic graphene oxide nanoribbons, Mag-GONRs),可简化操作过程,提高提取效率,并显著缩短处理时间。磁性固相萃取(magnetic solid phase extraction, MSPE)对不同类型的痕量残留物具有优异的吸附能力,磁性改性使吸附剂能通过磁铁轻松收集,无需过滤和离心步骤,从而简化操作程序并节省时间^[22]。ZHANG 等^[23]基于柠檬酸钠热解产生多孔碳(porous carbon, PC),并通过热处理法合成磁性多孔碳(MPC-Fe₃O₄),用于分离和检测环境水样中的 6 种磺胺类药物,该方法克服了样品中痕量残留检测的困难。然而其局限性在于采用溶剂热法将 Fe₃O₄ 颗粒负载在 PC 上可能导致负载不均匀,部分弱磁性复合材料在萃取过程中流失,导致萃取效率降低。金属有机框架(metal-organic framework, MOF)材料在吸附和分离领域展现出优良性能。具有 Zr 基有机框架的 UiO-66 型 MOF 因其大比表面积和高孔隙率而对磺胺类抗菌药表现出优异的吸附能力^[24]。但 MOF 对分析物的强吸附能力使其难以被各种有机溶剂洗脱,导致检测回收率不理想。WANG 等^[25]采用溶剂热反应的模板-有机配体控制方法制备了粒径为 50 nm 的超细 Zr-MOF(UP/UiO-66)。UP/UiO-66 可选择性地吸附磺胺,无需洗脱和富集,然后与抗原发生间接竞争反应,可用于酶联反应吸附实验定量检测。通过切割碳纳米管而获得的氧

化石墨烯纳米带(graphene oxide nanoribbons, GONR)具有丰富的含氧基团,展现出良好的亲水性、分散性和吸附能力^[26],氢键、静电相互作用和 π - π 共轭是 Mag-GONRs 吸附 SAs 的主要驱动力。ZHANG 等^[27]纵向切割多壁碳纳米管制备了 GONRs。采用 Fe₃O₄ 修饰纳米颗粒,形成 Mag-GONRs 复合材料,具有高效的磁性固相吸附能力,可用于提取牛奶中残留的磺胺类药物,建立了 Mag-GONRs-MSPE-HPLC-UV 分析测定牛奶中 SPD 等 5 种磺胺类药物残留回收率在 79.6%~114.6%。Mag-GONRs 在水溶液中的优异分散性和稳定性使提取时间显著缩短,展示了在分析食品样品中痕量药物残留的广阔前景。

2.1.2 新材料应用

新型材料普遍具有高比表面积和良好吸附性,在对溶剂中微量药物残留的吸附上表现良好。MIL-68(Al)是一种新型 MOF,由铝离子(Al³⁺)和对苯二甲酸(p-phthalic acid, BDC)或其衍生物组成,具有高度有序的孔隙结构和大表面积^[28]。ZHANG 等^[29]研究设计了一种名为壳聚糖/ β -环糊精/MIL-68(Al) [chitosan/ β -cyclodextrin/MIL-68(Al), CS/ β -CD/MIL-68(Al)]的圆柱形聚合物泡沫柱作为 SPE 装置。通过将 MIL-68(Al)嵌入包含交联 CS 和 β -CD 的聚合物基质中,采用冰模板冷冻干燥技术制得泡沫柱。该设计综合利用了 MIL-68(Al)、CS 和 β -CD 的优势实现对磺胺类药物的高效吸附。基于 CS/ β -CD/MIL-68(Al)泡沫柱的 SPE-HPLC 方法,吸收牛奶中磺胺类药物得到的回收率在 87.4%~100.9%。其多孔结构降低了传统 SPE 相关的压力,无需施加任何外力或特殊设备即可使样品通过色谱柱,具备经济实惠、易于制备、无需专用设备和溶剂经济性的优点,在水性样品的预处理过程中具有广泛的应用前景。

共价有机框架(covalent organic framework, COF)材料是由碳、氢、氧和氮元素组成,通过共价键互相链接的有序多孔聚合物。其高孔隙率、化学稳定性和较大的比表面积,使其在吸附、有机合成和污染物去除等多领域中极具前景。COF 材料能通过金属离子和有机配体之间的螯合,轻松连接到氧化铁颗粒的表面^[30]。由于磺胺类药物中含有较多的氧原子和氮原子,QIAO 等^[31]基于此设计了一种可重复使用的磁性纳米材料 Fe₃O₄-SiO₂-MPA-TAPA-COF 作为 MSPE 材料。该材料利用 Fe₃O₄ 纳米材料作为磁芯,5-溴苯-1,3-二甲醛和三(4-氨基苯基)胺为 COF 壳层,可有效吸收提取各种样品中痕量的磺胺类药物残留,并且 COF 的多孔性能提供了更多的活性位点,避免了 Fe₃O₄ 的积累。利用 Fe₃O₄-SiO₂-MPA-TAPA-COF 与高效液相色谱-串联质谱(ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)结合建立了一种快速、简单、高灵敏度的 SAs 分析方法对水和牛奶中 SDT 等 12 种磺胺类药物检测,回收率在 60.38%~102.94%之间。

2.1.3 分散移液器萃取

分散移液器萃取(dispersion pipette extraction, DPX)是

一种将液体样品中目标化合物提取到萃取剂中的技术, 吸附剂填充在移液器吸头中, 当样品被吸入移液管中, 目标化合物通过物理或化学作用与萃取材料发生作用, 溶解或吸附在材料上, 完成萃取后, 用适当的溶剂将目标化合物从移液管中的萃取材料中洗脱出来, 获得清洁的萃取液。DPX 技术操作简单, 快速, 可以同时处理多个样品, 相比于传统的 SPE 技术操作步骤更加简化。尽管目前 DPX 技术在检测方面的应用还较少, 但开发适用于 DPX 的优良吸附剂具有重要研究价值^[32-33]。由 MOF 和纤维素微球 (cellulose microspheres, CM) 制备的复合材料作为 DPX 吸附剂具有优良性能。MOF 中多种官能团能与样品间产生配位效应、疏水效应、氢键和 π - π 堆叠等相互作用, 有助于提取具有不同极性和基团的分析物。将微小的 MOF 加载到 CM 上, 不仅可以避免 DPX 过程中 MOF 的损失, 还能利用 CM 结构较大的空隙, 为进一步修饰提供丰富位点^[34]。LI 等^[35]利用金属有机骨架材料 MIL-88B(Fe) 制造了 MIL-88B(Fe)/CM 复合材料作为 DPX 吸附剂, 用于在 UPLC-MS/MS 之前提取牛奶样品中的磺胺类药物。MIL-88B(Fe) 以氧原子为中心的金属八面体和对苯二甲酸配体组成三维骨架, 形成微孔孔道和孔笼结构, 这些结构有助于样品溶剂中的萃取。加入 CM 后成功克服了 MOF 材料在 DPX 过程中的损失问题, 同时该复合材料还具备高通量和操作简便的优势。借助 MOF/CM 复合材料的 DPX 技术不仅实现了高效、简便的样品预处理, 还为开发新型萃取材料和拓展其多样化应用前景提供了坚实支撑。

2.2 色谱条件及质谱技术的优化

2.2.1 色谱条件的优化

样品经过前处理后, 优化仪器检测条件是确保最终检测准确性的关键。由于不同物质的化学性质不同, 选择适当的流动相和色谱柱, 同时避免杂质污染。常见的乳制品前处理方法是利用乙腈、甲醇、三氯乙酸和六氟合铁(II)酸钾-乙酸锌等沉淀乳制品中蛋白质。离心后上清液供 LC-MS 测定。磺胺类化合物是弱极性化合物, 易被有机溶剂(如酸化乙腈、乙腈、甲醇和乙酸乙酯)提取, 亢美娟等^[36]发现三氯乙酸作为沉淀剂时, 样品溶液体系的酸度过高, 会对 HPLC 分离产生不利影响; 而采用六氟合铁(II)酸钾-乙酸锌沉淀蛋白质会引入其他元素和基团, 干扰色谱分离结果; 如果以乙腈为萃取溶剂相比其他溶剂对磺胺类药物的提取效率更高, 同时乙腈比甲醇沸点更低, 有利于氮吹浓缩。色谱仪中常采用甲醇、乙腈、甲酸和水等配制流动相。在吴燕等^[37]的实验中考察了甲醇-水、乙腈-水、甲醇-4 mmol/L 乙酸铵溶液和甲醇-0.1%甲酸溶液这 4 种流动相体系的分离效果, 结果表明, 乙酸铵和甲酸能有效促进正离子扫描模式下多种磺胺类药物的电离, 从而显著提高了检测灵敏度。特别是加入乙酸铵后, 不仅峰形获得显著改善, 定量结果的准确度也得以提升。

2.2.2 质谱检测技术

磺胺类药物通常具有含氨基(-NH₂)、磺酰基(-SO₂NH₂)等极性基团, 这使得它们在 ESI 条件下易于生成正离子, 因此质谱条件一般选用 ESI 正离子扫描模式, 能有效对样品离子化。采用正离子模式不仅能够增强极性化合物的响应信号, 同时也有利于降低基质干扰, 提高定性和定量分析的灵敏度。刘楚君等^[38]设计的液相色谱-四极杆线性离子阱质谱法测定牛奶中磺胺类和喹诺酮类药物残留, 结合了四极杆的高选择性和线性离子阱的高碎裂效率, 采用简单的液-液萃取完成样品检测。该方法不仅简化了样品前处理, 也降低了对技术人员的要求, 同时回收率达到了 77.39%~119.44%。采用 ESI 正离子模式结合四极杆和线性离子阱的质谱技术, 通过优化离子源参数和仪器工作条件, 提升磺胺类药物的离子化效率, 在降低背景干扰、提高碎片信息解析及检测灵敏度方面均取得显著效果。为牛奶及其他乳制品中药物残留的快速、准确检测提供了有力支持。

2.2.3 数据处理技术

质谱数据处理依赖于数据库比对确定被测物质, 近年来随着人工智能的发展, 质谱数据结合计算机大数据分析的应用日益广泛。全球天然产物社会分子网络串联质谱数据库能通过比对质谱碎片数据, 将具有相似质谱特征的分子连接在一起构建分子网络, 从而高效分析质谱数据。这一技术不仅能实现对药物残留的快速分析, 还能检测到一些未被发现的微量成分^[39]。王伟等^[40]利用全球天然产物社会分子网络串联质谱数据库平台迅速分析食品中的类似化合物家族的分子网络, 并能对未知物质组成的样品自动收集整理二级质谱谱图。而对于复杂样品的检测往往会获得大量数据, 原始谱图通常需要以供应商专有的格式存储, 且仅能通过供应商提供的软件库进行访问, 这对现有的数据存储和访问技术带来了诸多不便。BILBAO 等^[41]开发了 MZA 工具, 这是一种通用的质荷比(m/z)数据存储与访问工具, 由一个数据转换工具和一个基于 HDF5 格式的简单存储文件结构组成, 可以有效存储大量原始质谱数据, 并能够快速随机的高效访问读取。同时, 该工具支持使用数据科学和人工智能编程语言(例如 Python 和 R), 便于快速处理和开发新工具。软件可执行文件以及 Python 和 R 脚本可在 <https://github.com/PNNL-m-q/mza> 免费获得。随着计算机科学的进步, 利用网络数据库和编程工具可以实现对质谱数据的快速可视化分析, 解决了大量数据处理困难的问题。

2.3 新兴检测技术的应用

微流体技术具有高表面积与体积比、更强的表面张力、层流和毛细管效应增强, 能够在几平方厘米的芯片空间内实现样品制备、反应、分离和检测的小型化, 因此在便携性分离、检测和分析方面表现出巨大的潜力^[42]。CAROLINA-RAFANHIN 等^[43]设计了一种简单、快速、便

携且低成本的微流体纸质分析设备 (microfluidic paper-based analytical device, μ PAD), 该设备通过抑制碳酸酐酶 (carbonic anhydrase, CA) 和 4-硝基苯乙酸酯 (4-nitrophenyl acetate, NphOAc) 之间的比色反应, 并结合计算机软件分析每个像素点的颜色, 实现对牛奶中的磺胺类药物残留的定量检测。通过抑制 CA、NphOAc 和分析物之间的酶促反应, 即使在高度复杂的基质中也能精确识别磺胺类药物而不产生明显的干扰。 μ PAD 显著降低了分析成本, 具有高度便携性且操作简便。CHEN 等^[44]构建了一个具有两个旋转轴的离心微流控平台, 可以简单实现包括液体输送、顺序释放和混合在内的基本液体操作, 并配备荧光检测系统用于信号记录。该平台可用于同时筛选和定量牛奶样品中的抗生素残留, 包括氯霉素 (chloramphenicol, CAP)、四环素 (tetracycline, TCs)、恩诺沙星 (enrofloxacin, ENR)、头孢氨苄 (cefalexin, CEX)、磺胺类药物和三聚氰胺 (melamine, MEL)。实验表明本方法可以在 17 min 内成功检测 4 个牛奶样品中的 6 种污染物, 并获得可靠结果, 极大提高了检测效率。

分子印迹聚合物 (molecularly imprinted polymer, MIP) 是一类基于分子识别原理运行, 具有高选择性和特异性的分析方法。通过在聚合物材料中合成复杂的孔隙结构来实现靶向分子识别。由于其特定的孔结构而表现出高度选择性识别和捕获目标分子的能力^[45]。MIP 利用目标分子 (模板分子) 的特定空间结构, 使得该聚合物能够在后续的分析中选择性地识别并结合与模板分子结构相似的分子。在磺胺药物的检测中, 可制备对应的 MIP^[46-47]。MOHAMED-NAGEIB 等^[48]以甲基丙烯酸 (methyl acrylic acid, MAA) 和丙烯酰胺 (acrylic amide, AA) 作为聚合物材料, 合成磺胺甲噁唑 (sulfamethoxazole, SMX) 的 MIP。根据实验验证了 MAA 对于 SMX 具有更良好的亲和性, 使用 MAA 作为单体合成的 MIP 可作为传感器中的识别元件^[45], 进行 SMX 的选择性检测。与 GC-MS 和 HPLC 等常规检测方法相比, 该方法简单稳定且成本低。DAI 等^[49]制备了以聚多巴胺 (polydopamine, PDA) 为中间体的新型分子印迹间苯二酚-甲醛树脂纳米纤维垫 (molecularly imprinted resorcinol-formaldehyde resin nanofibers, MIRF NFs)。MIRF NFs 具有高比表面积和良好的可用性。基于 MIRF NFs 的 SPE 显示出极高的提取效率, 尤其在检测动物源性食品中痕量 SAs 残留方面具有巨大的应用潜力。KHONGKLA 等^[50]制备了一种对于磺胺类药物具有高选择性的杂化吸附剂 $ZnO/Fe_3O_4@SiO_2-NH_2/MIP/alginate$, 采用 Fe_3O_4 作为 MOFs, 并基于藻酸盐制备的复合 MIP 海藻酸盐水凝胶珠, 海藻酸盐具有无毒、稳定且可生物降解的优点, 加入 ZnO 纳米材料后, 能够通过氢键吸附磺胺类药物, 从而提高其吸附性和特异性, 并且可重复使用 10 次以上。经过高效液相色谱-二极管阵列检测 (high performance liquid chromatography-

diode array detection, HPLC-DAD) 对 SMT 和 SDM 两种磺胺类药物检测, 其回收率在 93.8%~97.0%, 具有制备简单、提取高效、特异性强以及能重复使用的优点。

3D 打印技术能够通过灵活设计和定制结构以及选择材料, 能够快速制备用于药物检测的特异性传感器、SPE 小柱和微流控芯片^[51]。近年来, 3D 打印在分析化学中的适用性显著增加。这使得使用计算机辅助数字设计 (computer aided digital, CAD) 和随后的立体光固化成型技术 (stereo lithography apparatus, SLA) 的协作下, 能够实现逐层光聚合打印的精确设计。BARZALLO 等^[52]开发了一种基于 3D SLA 打印的载体, 该载体覆盖有反相混合阳离子交换 (reverse phase mixed cation exchange, Oasis MCX) 树脂, 用于现场和实验室提取样品中的磺胺类药物。该方法克服了传统 SPE 小柱中高高压的缺点, 避免了大体积样品的运输和储存, Oasis MCX 能够从单个样品中预浓缩 7 种磺胺类药物, 并通过带 DAD 的 HPLC 仪器同时进行分析。

3 结束语

乳制品中磺胺类药物残留的检测是保障食品安全的重要环节。色谱-质谱技术凭借其高灵敏度、优异的选择性及对复杂基质的强大解析能力, 已成为该领域最高效的检测手段。近年来, 随着样品前处理技术的革新与仪器分析方法的不断优化, 检测水平也显著提升。在前处理方面, SPE 技术通过引入 MOFs、COFs 和 MIPs 等新型吸附材料, 显著提高了萃取效率与选择性; 在仪器分析方面, LC-MS/MS 等技术的广泛应用, 不断推动检测限降低和准确性提升。此外, 微流控技术与 3D 打印等新兴技术的交叉融合, 也为检测方法的创新开辟了新路径。

但当前检测技术仍面临多重挑战。乳制品基质成分复杂, 对目标物的提取与识别干扰显著; 高端检测设备成本高、操作复杂, 难以在基层监管和企业自检中广泛应用; 同时, 现有方法在样品前处理阶段仍较繁琐, 难以满足现场快速检测的需求。针对上述问题, 未来研究应重点聚焦 3 个方向: 一是开发新型功能化吸附材料, 深入研究其性能调控机制, 探索复合材料的协同增效作用, 以提升材料的吸附容量与选择性; 二是研制智能化、便携式检测设备, 结合人工智能算法、微流体芯片及 3D 打印技术构建集成化、一体化的小型检测平台, 实现样品处理与结果分析的自动化; 三是完善标准化检测体系, 制定统一的方法验证流程和质量控制标准, 提升检测结果的可比性与可靠性, 并建设共享数据库平台, 推动检测数据的互联互通。

随着材料科学、分析化学与工程技术的进步, 乳制品中磺胺类药物残留的检测将朝着更高效、更精准、更便捷的方向持续发展。通过不断的技术创新与方法优化, 最终有望建立一套完善的快速检测技术体系, 为食品安全风险监测提供坚实技术支撑, 切实保障乳制品质量安全与公众

健康。实现这一目标不仅依赖科研人员的持续努力, 更需监管部门、生产企业与技术机构的协同合作, 推动检测技术的转化应用与行业标准的持续完善。

参考文献

- [1] LEES P, PELLIGAND L, GIRAUD E, *et al.* A history of antimicrobial drugs in animals: Evolution and revolution [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2021, 44(2): 137–171.
- [2] KECHAGIA M, SAMANIDOU V. Trends in microextraction-based methods for the determination of sulfonamides in milk [J]. *Separations*, 2017, 4(3): 23.
- [3] 孙德军. 畜产品中磺胺类药物残留危害及检测技术的研究进展[J]. *饲料工业*, 2023, 44(9): 73–79.
SUN DJ. Research progress on the hazards of sulfonamide residues in livestock products and detection techniques [J]. *Feed Industry*, 2023, 44(9): 73–79.
- [4] 邱少思. 磺胺类药物在动物性食品中的残留现状及其影响研究[J]. *食品安全导刊*, 2023, 8: 162–164.
QIU SS. Study on the status and influence of sulfonamides residues in animal food [J]. *China Food Safety Magazine*, 2023, 8: 162–164.
- [5] ALICHI M, MOVASSAGHGAZANI M, AFSHAR-MOGADDAM MRA. Dispersive solid phase extraction of some sulfonamide antibiotics from milk combined with dispersive liquid-liquid microextraction [J]. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2024, 135: 106631.
- [6] XIE M, XU J, FEI D, *et al.* Determination of sulfonamide antibiotics in forage grasses by an improved QuEChERS and multi-plug filtration cleanup method combined with UHPLC-MS/MS [J]. *RSC Advances*, 2024, 14(46): 34261–34269.
- [7] OVUNG A, BHATTACHARYYA J. Sulfonamide drugs: Structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions [J]. *Biophysical Reviews*, 2021, 13(2): 259–272.
- [8] MESFIN YM, MITIKU BA, TAMRAT-ADMASU H. Veterinary drug residues in food products of animal origin and their public health consequences: A review [J]. *Veterinary Medicine and Science*, 2024, 10(6): e70049.
- [9] RICHARDS ED, MARTIN KL, DONNELL CE, *et al.* Antibacterial drug residues in small ruminant edible tissues and milk: A literature review of commonly used medications in small ruminants [J]. *Animals*, 2022, 12(19): 2607.
- [10] ASYRAF PA, KUSNADI IF, STEFANUS J, *et al.* Clinical manifestations and genetic influences in sulfonamide-induced hypersensitivity [J]. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 2022, 14: 113–124.
- [11] BIST I, BHAKTA S, JIANG D, *et al.* Evaluating metabolite-related DNA oxidation and adduct damage from aryl amines using a microfluidic ECL array [J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(22): 12441–12449.
- [12] RANI R, GRANCHI C. Bioactive heterocycles containing endocyclic N-hydroxy groups [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 97: 505–524.
- [13] JIA W, ZHANG M, ZHU J, *et al.* Strategies for studying *in vivo* biochemical formation pathways and multilevel distributions of sulfanilamide metabolites in food (2012–2022) [J]. *Food Chemistry*, 2022, 388: 133039.
- [14] WANG J, YANG HY, WANG XD, *et al.* Application of QuEChERS for analysis of contaminants in dairy products: A review [J]. *Journal of Food Protection*, 2025(88): 100453.
- [15] VERCELLI C, AMADORI M, GAMBINO G, *et al.* A review on the most frequently used methods to detect antibiotic residues in bovine raw milk [J]. *International Dairy Journal*, 2023, 144: 105695.
- [16] HAN CN, LI XQ, JIAO H, *et al.* Accurate determination, matrix effect estimation, and uncertainty evaluation of three sulfonamides in milk by isotope dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Food Quality*, 2021, 2021: 1–7.
- [17] 林天野, 张俊鸿, 陈溪, 等. UGPLC-Q-TOF-MS 法快速检测牛奶中 21 种磺胺类药物[J]. *化学分析计量*, 2019, 28(6): 98–104.
LIN TY, ZHANG JH, CHEN X, *et al.* Rapid detection of 21 sulfonamides in milk by UGPLC-Q-TOF-MS / MS [J]. *Chemical Analysis and Meterage*, 2019, 28(6): 98–104.
- [18] GHAREGHANI S, GOUDARZI S, AMIRAHMADI M, *et al.* Development and validation of a multi-residue method for determination of antimicrobial sulfonamides, macrolides and quinolones in iranian feta cheese by SPE clean-up and LC-MS/MS [J]. *International Dairy Journal*, 2023, 137: 105506.
- [19] 孙千然, 刘俊, 苟圆, 等. QuEChERS 分散固相萃取-高效液相色谱-串联质谱法测定动物源性食品中 3 种新型兽药残留[J]. *食品安全质量检测学报*, 2024, 15(16): 185–194.
SUN QR, LIU J, GOU Y, *et al.* Determination of 3 kinds of novel veterinary residues in foods of animal origin by QuEChERS dispersive solid-phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2024, 15(16): 185–194.
- [20] URAIRAT K, JAYANTA S, LEEPIPATIBOON N. Validation of a liquid chromatography-mass spectrometry multi-residue method for the simultaneous determination of sulfonamides, tetracyclines, and pyrimethamine in milk [J]. *Journal of Chromatography A*, 2007(1140): 147–156.
- [21] NEBOT C, REGAL P, MIRANDA JM, *et al.* Rapid method for quantification of nine sulfonamides in bovine milk using HPLC/MS/MS and without using SPE [J]. *Food Chemistry*, 2013, 141(3): 2294–2299.
- [22] ANSARI S, KARIMI M. Recent configurations and progressive uses of magnetic molecularly imprinted polymers for drug analysis [J]. *Talanta*, 2017, 167: 470–485.
- [23] ZHANG M, YANG H, YANG K, *et al.* Determination of sulfonamide antibiotics by magnetic porous carbon solid-phase extraction coupled with capillary electrophoresis [J]. *Journal of Chromatography A*, 2024, 1725: 464926.
- [24] AZHAR MR, ABID HR, PERIASAMY V, *et al.* Adsorptive removal of antibiotic sulfonamide by UiO-66 and ZIF-67 for wastewater treatment [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2017, 500: 88–95.
- [25] WANG S, ZHANG L, YANG H, *et al.* The effects of UiO-66 ultrafine particles on the rapid detection of sulfonamides in milk: Adsorption performance and mechanism [J]. *Food Chemistry*, 2023, 417: 135878.
- [26] ASGHAR F, SHAKOOR B, FATIMA S, *et al.* Fabrication and prospective applications of graphene oxide-modified nanocomposites for wastewater remediation [J]. *RSC Advances*, 2022, 12(19): 11750–11768.
- [27] ZHANG Y, WANG S, QIN L, *et al.* Extraction and detection of sulfonamide antibiotics in milk using magnetic solid-phase adsorbent based on molecular mechanics and DFT calculations [J]. *Microchemical*

- Journal, 2024, 206: 111556.
- [28] HALEEM A, SHAFIQ A, CHEN SQ, *et al.* A comprehensive review on adsorption, photocatalytic and chemical degradation of dyes and nitro-compounds over different kinds of porous and composite materials [J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1081.
- [29] ZHANG Y, WANG J, LIU F, *et al.* Preparation of cylindrical chitosan/ β -cyclodextrin/MIL-68(Al) foam column for solid-phase extraction of sulfonamides in water, urine, and milk [J]. *Journal of Chromatography A*, 2024, 1730: 465130.
- [30] LI N, WU D, LIU J, *et al.* Magnetic covalent organic frameworks based on magnetic solid phase extraction for determination of six steroidal and phenolic endocrine disrupting chemicals in food samples [J]. *Microchemical Journal*, 2018, 143: 350–358.
- [31] QIAO Y, WANG M, GUO E, *et al.* Fe₃O₄@SiO₂/MPA-TAPA-COF as a novel sorbent in magnetic solid-phase extraction coupling with UPLC-MS/MS for determining 12 sulfonamides in water and milk [J]. *Microchemical Journal*, 2024, 200: 110293.
- [32] CARASEK E, MORÉS L, HUELSMANN RD. Disposable pipette extraction: A critical review of concepts, applications, and directions [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2022, 1192: 339383.
- [33] COMELLI H, WILL C, MORÉS L, *et al.* Disposable pipette extraction (DPX) coupled to HPLC-DAD as an alternative for the determination of phthalic monoesters in urine samples [J]. *Separations*, 2022, 9(10): 294.
- [34] LUO X, ZHANG L. Creation of regenerated cellulose microspheres with diameter ranging from micron to millimeter for chromatography applications [J]. *Journal of Chromatography A*, 2010, 1217(38): 5922–5929.
- [35] LI L, ZHANG H, ZHANG M, *et al.* MIL-88B(Fe)/cellulose microspheres as sorbent for the fully automated dispersive pipette extraction towards trace sulfonamides in milk samples prior to UPLC-MS/MS analysis [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2022, 1232: 340420.
- [36] 亢美娟, 宋戈, 王剑飞. 超高效液相色谱法测定乳及乳制品中多种磺胺类药物残留[J]. *中国乳品工业*, 2013, 41(6): 46–48
KANG MJ, SONG G, WANG JF. Determination of various sulfonamide residues in milk and dairy products by ultra performance liquid chromatography [J]. *China Dairy Industry*, 2013, 41(6): 46–48.
- [37] 吴燕, 孙晓杰, 邢丽红, 等. 高效液相色谱-串联质谱同位素内标法测定水产品中 19 种磺胺类药物及其 2 种增效剂[J]. *分析科学学报*, 2024, 40(6): 662–668.
WU Y, SUN XJ, XING LH, *et al.* Determination of 19 sulfonamides and 2 sulfonamide synergist residues in aquatic products by HPLC-MS/MS [J]. *Journal of Analytical Science*, 2024, 40(6): 662–668.
- [38] 刘楚君, 谢洁, 屈子裕, 等. 液相色谱-四极杆形离子阱质谱法快速检测牛奶中磺胺类和喹诺酮类药物残留[J]. *中国兽医杂志*, 2024, 60(12): 20–29.
LIU CJ, XIE J, QU ZY, *et al.* Rapid detection of sulfonamides and quinolones residues in milk using liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap mass spectrometry [J]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 2024, 60(12): 20–29.
- [39] AKSENOV AA, LAPONOGOV I, ZHANG Z, *et al.* Auto-deconvolution and molecular networking of gas chromatography–mass spectrometry data [J]. *Nature Biotechnology*, 2021, 39(2): 169–173.
- [40] 王伟, 任丽秋, 方志娟, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合 GNPS 分子网络技术检测抗生素类兽药残留方法研究[J]. *食品与发酵工业*, 2024. <https://doi.org/10.13995/j.cnki.11-1802/ts.039835>
WANG W, REN LQ, FANG ZJ, *et al.* Research on detection method of antibiotic veterinary drug residues based on UPLC-Q-TOF-MS/MS combined with GNPS molecular network [J]. *Food and Fermentation Industries*, 2024. <https://doi.org/10.13995/j.cnki.11-1802/ts.039835>
- [41] BILBAO A, ROSS DH, LEE JY, *et al.* MZA: A data conversion tool to facilitate software development and artificial Intelligence research in multidimensional mass spectrometry [J]. *Journal of Proteome Research*, 2023, 22(2): 508–513.
- [42] JIANG W, TANG Q, ZHU Y, *et al.* Research progress of microfluidics-based food safety detection [J]. *Food Chemistry*, 2024, 441: 138319.
- [43] CAROLINA-RAFANHIN SA, NASCIMENTO MC, CANNIATTI-BRAZACA L, *et al.* A colorimetric microfluidic paper-based analytical device for sulfonamides in cow milk using enzymatic inhibition [J]. *Food Chemistry*, 2021, 356: 129692.
- [44] CHEN Y, ZHU Y, SHEN M, *et al.* Rapid and automated detection of six contaminants in milk using a centrifugal microfluidic platform with two rotation axes [J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91(12): 7958–7964.
- [45] PAN YC, LIU J, WANG JP, *et al.* Invited review: Application of biosensors and biomimetic sensors in dairy product testing [J]. *Journal of Dairy Science* 2024, 107: 7533–7548.
- [46] HASANAH AN, SUSANTI I. Molecularly imprinted polymers for pharmaceutical impurities: Design and synthesis methods [J]. *Polymers*, 2023, 15(16): 3401.
- [47] PARISI OI, FRANCOMANO F, DATTILO M, *et al.* The Evolution of molecular recognition: From antibodies to molecularly imprinted polymers (MIPs) as artificial counterpart [J]. *Journal of Functional Biomaterials*, 2022, 13(1): 12.
- [48] MOHAMED-NAGEIB A, ABDUL-HALIM A, NURASHIKIN-NORDIN A, *et al.* Computational modelling analysis and synthesis of molecularly imprinted polymers (MIPs) with two functional monomers using bulk polymerization [J]. *Materials Today: Proceedings*, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.04.680>
- [49] DAI Y, WU N, LIU LE, *et al.* Simple and efficient solid phase extraction based on molecularly imprinted resorcinol–formaldehyde resin nanofibers for determination of trace sulfonamides in animal-origin foods [J]. *Food Chemistry*, 2023, 404: 134671.
- [50] KHONGKLA S, JULLAKAN S, SAEUI S, *et al.* A composite zinc oxide and magnetic molecularly imprinted polymer hydrogel adsorbent for the extraction of sulfonamides in milk [J]. *Microchemical Journal*, 2023, 191: 108865.
- [51] ELBADAWI M, MCCOUBREY LE, GAVINS FKH, *et al.* Harnessing artificial intelligence for the next generation of 3D printed medicines [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 175: 113805.
- [52] BARZALLO D, PALACIO E, MARCH J, *et al.* 3D printed device coated with solid-phase extraction resin for the on-site extraction of seven sulfonamides from environmental water samples preceding HPLC-DAD analysis [J]. *Microchemical Journal*, 2023, 190: 108609.

(责任编辑: 蔡世佳 韩晓红)