# 固相微萃取技术及其在药物分析中的应用

杜文哲[1,2]，林丽娅[2*]，张福利[2]，徐嘉健[2]
（1. 上海工程技术大学化学化工学院，上海 201620；2. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院有限公司，上海 201203）

**摘要：**固相微萃取（SPME）技术作为一种样品前处理方法，能够对样品中的痕量分析物进行富集，具有操作简单、高通量、有机溶剂用量少、易自动化的特点。该技术集提取、浓缩、进样于一体，大幅提高了萃取效率。该研究在介绍 SPME 技术的基础上，综述了近年来 SPME 在药物分析领域的应用，并简要探讨其局限性与发展前景，为复杂基质中的痕量组分检测提供了参考。

**关键词：**固相微萃取；样品前处理；痕量分析
**中图分类号：**R917　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2023)01-0029-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.01.003

# Solid Phase Microextraction and Its Application in Pharmaceutical Analysis

DU Wenzhe[1,2], LIN Liya[2*], ZHANG Fuli[2], XU Jiajian[2]
(*1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Technology, Shanghai 201620;*
*2. Shanghai Pharmaceutical Industry Research Institute Co., Ltd., China National Pharmaceutical Industry Research Institute, Shanghai 201203*)

**ABSTRACT**: As a sample pretreatment method, solid phase microextraction (SPME) technology is used to enrich trace analytes in samples. It has the characteristics of simple operation, high throughput, low consumption of organic solvents, and automation. The extraction, concentration and injection are integrated into one procedure by this technology, which greatly improves the extraction efficiency. Based on the introduction of SPME technology, this paper reviews the application of SPME in the field of pharmaceutical analysis in recent years, and briefly discusses its limitations and development prospects, which provides a reference for the detection of trace components in complex substrates.

**Key Words**: solid phase microextraction; sample pretreatment; trace analysis

一个完整的药物分析过程可以概括为以下 4 个步骤，即采样、样品前处理、分析检测以及数据处理。样品前处理作为非常关键的一个步骤，用于将分析物从复杂基质中提取、富集出来，或制备为与分析仪器兼容的形式以提高检测灵敏度。如果样品前处理工作没有做好，将会直接影响分析仪器对目标化合物的检测能力。相较于通过优化分析方法来提升分析仪器的检测能力，选择适合的样品前处理方法能更有效地提升仪器对目标分析物的选择性和灵敏度，对整个分析过程具有重要意义[1]。

一个理想的样品制备技术应具有简单、高效、无污染、价廉且回收率高的特点。为了达成这个目的，各种样品前处理方法被开发出来，如液 - 液萃取（liquid-liquid extraction，LLE）、液相微萃取（liquid phase microextraction，LPME）、固相萃取（solid phase extraction，SPE）和固相微萃取（solid phase microextraction，SPME）等。LLE 和 SPE 是简便、易行的化合物富集方法，但 LLE 需要较长的萃取时间和过量的有机溶剂等，而 SPE 的问题则在于较长的萃取时间和较低的选择性。LPME 虽然解决了有机溶剂的用量问题，也更高效，但同样存在萃取溶

**收稿日期：**2022-08-23
**作者简介：**杜文哲(1997—)，男，硕士研究生，专业方向：药物质量评价。
**通信作者：**林丽娅(1983—)，女，副研究员，从事药物质量的研究与开发。
E-mail：lly3008@163.com

剂选择受限的问题。20 世纪 90 年代，ARTHUR 等[2]首次提出 SPME 技术，仅需少量溶剂就能将分析物从样品体系中萃取出来，不会破坏样品，相较于其他萃取方式成本更低且更高效，而且可直接与分析仪器进样口连接，大幅提高了自动化程度。

SPME 技术集分离、萃取、富集、进样于一体，能快速、高效地分离和富集复杂样品基质中的挥发性和非挥发性分析物，提高试验的灵敏度，且前处理过程中仅使用微量有机溶剂（或无需溶剂），绿色环保，且装置轻便易携，目前已在药品、食品、环境检测等方面得到广泛应用[3—6]，成为分析试验样品前处理的首要选择。限制该技术发展的主要问题在于萃取涂层，目前的石英纤维质地较脆，商业化涂层的选择性和价格还有较大改善空间。

上述 LLE、SPE、LPME 和 SPME 技术的优劣势汇总于表 1。本研究概述了近 10 年来 SPME 在药物分析领域中的应用，并展望其应用前景，以期为复杂基质中痕量组分的检测提供参考。

## 1　SPME 技术概述

### 1.1　SPME 技术的操作过程及原理

SPME 是根据平衡萃取和选择性吸附的原理将目标分析物从样品中转移至萃取涂层中的。第一步是将萃取涂层置于样品中，由于选择性涂层对分析物有强亲和性，因而分析物能被选择性地萃取出来；第二步是将纤维涂层上被萃取出来的物质直接在分析仪器中解吸，无需额外的清洗步骤。并且，采用 SPME 技术无需完全萃取，只需萃取涂层上的分析物与样品中的分析物达到萃取平衡即可检测，能大幅缩减萃取时间。

SPME 装置的示意图如图 1 所示。萃取探针是由熔融的石英纤维及其表面涂覆的色谱固定相组成的。探针被放置在注射器状支架的针头内，使用时只需推出并插入样品基质中，待分析物达到吸附平衡，再根据吸附平衡理论计算出被萃取分析物的量。其中，分析物在萃取纤维涂层中的量可用萃取平衡公式（式①）来表示[14]。

$$n=K_{es}\times V_e\times c_s\times V_s/(K_{es}\times V_e+V_s) \qquad ①$$

式中，$n$ 为分析物在纤维萃取涂层的吸附量；$K_{es}$ 为分析物在样品与纤维萃取涂层之间的分配系数，$c_s$ 为分析物的初始浓度；$V_e$ 和 $V_s$ 分别为纤维萃取涂层与样品的体积。

当样品体积较大时，即 $V_s$ 远大于 $K_{es}\times V_e$ 时，式①可表达为式②，再化简得式③。

$$n=K_{es}\times V_e\times c_s\times V_s/V_s \qquad ②$$

$$n=K_{es}\times V_e\times c_s \qquad ③$$

由式③可见，当 $V_s$ 远大于 $K_{es}\times V_e$ 时，$n$ 仅与 $c_s$ 和 $K_{es}$ 相关，即仅需检测纤维萃取涂层的吸附量 $n$ 便可求得分析物的初始浓度 $c_s$。

### 1.2　SPME 的操作方式

SPME 的操作方式主要有 3 种，即直接萃取（DI-SPME）、顶空萃取（HS-SPME）和膜保护萃取，具体如图 2 所示。具体使用时可根据试验需求选择合适的萃取方式。

DI-SPME 是将萃取探针直接插入样品中进行萃取、富集，等待一段时间后将待测物质转入分析仪器中进行分析检测，适用于干净的水样或者空气样品[15—16]。

HS-SPME 只需将萃取探针暴露在样品基质上方，避免了萃取探针与样品的直接接触，可延长萃取装置的寿命，还避免了基质对分析的干扰，使试

**表 1　4 种常用的样品前处理方法的优缺点**

Tab.1　Advantages and Disadvantages of Four Common Sample Pretreatment Methods

| 样品前处理方法 | 优点 | 缺点 | 参考文献 |
|---|---|---|---|
| LLE | 操作简单，回收率高 | 需要大量有机溶剂，萃取时间较长，分析成本较高，不适用于亲水性化合物，可能出现乳化现象 | [7—8] |
| SPE | 有机溶剂用量少，重现性良好，成本较低 | 样品制备复杂，萃取时间较长，成本较高且易堵塞 | [7,9] |
| LPME | 装置简单，提取时间短，基质干扰较小，有机溶剂用量少 | 对于极性较大的化合物提取效率较低 | [10—11] |
| SPME | 可自动化，不易堵塞，选择性较高，萃取效率较快 | 石英纤维的质地较脆 | [12—13] |

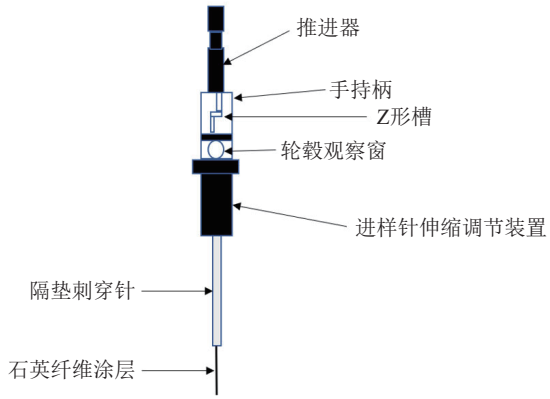



**图 1 SPME 探针的结构示意图**

Fig.1 Schematic Diagram of SPME Probe

验结果更加精准，更适用于挥发性和半挥发性分析物的检测[17]。

膜保护萃取是在萃取探针外增加了一个中空纤维保护膜，可在萃取过程中将干扰物隔绝开，增加了试验的灵敏度，但也因此增加了萃取平衡时间，适用于复杂基质样品的检测[16]。

### 1.3 SPME 的影响因素

对于 SPME 来说，最关键的是选择合适的固定相涂层，因为这将决定该方法的灵敏度和准确性[18]。涂层主要按照涂层极性、涂层厚度以及涂层吸附机制（吸收或吸附）等进行分类。通过调节极性可增加涂层对目标分析物的选择性。除极性外，膜的厚度也会影响目标分析物的保留和分离行为，随着膜厚度的增加，萃取所得的目标分析物也会增加，使分析物峰形尖锐，但达到萃取平衡所需的时间也会随之增加，从而降低分析速度。目前所用的大多数纤维涂层都基于吸附原理，因而复杂样品中不同组分的吸附竞争现象可能会导致目标分析物的提取效率降低[19]。

选择固定相涂层应根据分析物在样品和涂层中的分配系数以及分析物的极性、挥发性和相对分子质量等参数进行综合考量，筛选出材料、长度及膜厚度合适的萃取涂层，在确保能对分析物有良好富集能力的同时，不受其他组分的影响。同时需要有合适的微观结构，使分析物能在其中快速扩散、吸附和脱附。此外，由于石英纤维的质地较脆，还要考虑该基体能承受的涂层的种类和膜厚度问题[18]。

目前广泛用于 SPME 的吸附材料包括气凝胶[20]、离子液体[21]、纳米颗粒[22]、碳基吸附剂[23]、硅基吸附剂[24]、分子印迹聚合物[25]、共价有机骨架[26]和金属有机骨架[27]等，使用复合涂料也可提升涂层的性能[28]。

除萃取涂层外，温度、时间、无机盐和 pH 值等因素也会影响萃取效率。加热样品可加速分子运动，使萃取快速达到平衡，尤其对于 HS-SPME，可增加分析样品的蒸汽压，提高反应灵敏度；但应注意萃取探针固定相的吸附能力随温度变化的情况[29]。萃取时间指达到吸附平衡所需的时间；分析物的分配系数和扩散速度、样品的体积和温度、

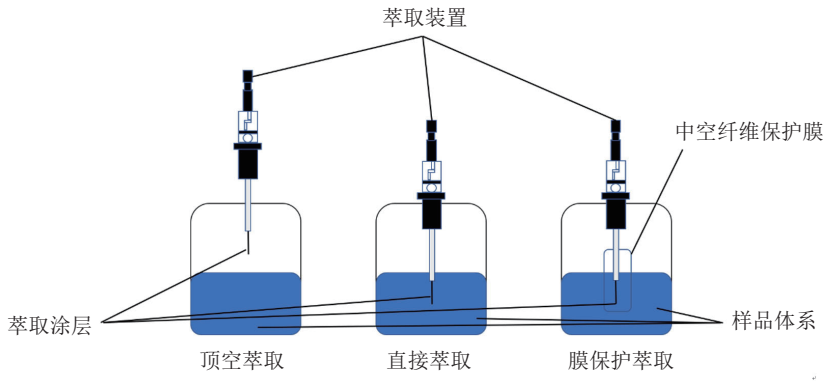



**图 2 SPME 的 3 种萃取方式**

Fig.2 Three Extraction Methods of SPME

涂层厚度等均会影响萃取时间，且萃取速度随时间的延长会迅速降低[29]。向样品基质中加入硫酸铵、氯化钠、碳酸钾等无机盐可增加溶液的离子强度，降低有机物在水中的溶解度以提高萃取速率[29—30]。萃取酸性和碱性物质时，可通过调节 pH 值来改变分析物在萃取相和溶液中的分配系数，在某些体系中还可防止分析物离子化，提高萃取速率[30]。具体试验时应根据需求进行筛选。

**1.4** SPME 的类型

SPME 在各领域的应用广泛，SPME 探针的萃取形式也呈多样化，包括纤维、薄膜、管内纤维、搅拌棒，以及在此基础上发展出的衍生化 SPME 等。

**1.4.1** 纤维萃取

纤维萃取是以熔融的石英纤维为基体，在其表面涂覆固定相，对样品中的待测物质进行富集，是 SPME 最常用的类型。

**1.4.2** 薄膜萃取[14]

薄膜萃取是将萃取涂层制成薄膜状，相较于纤维萃取，其优势在于当样品体积较大时，薄膜萃取可通过加大萃取涂层的比表面积而非增加膜厚，来提高萃取效率和分析灵敏度，解决了传统纤维萃取效率低的问题，适用于快速分析，灵敏度高且无样品体积限制。

**1.4.3** 管内纤维萃取[31]

管内纤维萃取则是以石英毛细管为基体，将萃取涂层涂覆在毛细管内壁，主要是为了解决 SPME 与液相色谱仪器的自动化问题。管内纤维萃取能够将分析物萃取到毛细管内表面，使用微量的溶剂就能将分析物从管内解吸溶出，使萃取和分析过程能够全自动、高效地在液相仪器内完成，最大程度地减少人为干扰，重现性良好。但如果样品基质较为复杂，可能会发生管内堵塞的问题。

**1.4.4** 搅拌棒萃取[32]

典型的搅拌棒由聚二甲基硅氧烷（PDMS）组成，该聚合物具有良好的扩散和热稳定性，可重复使用。搅拌棒萃取的温度范围较宽，具有检出限低、回收率稳定的特点，缺点在于其对磁力搅拌有较强的依赖性。

**1.4.5** 衍生化萃取[33]

衍生化指利用化学变化将化合物转变为化学结构类似的物质，使新得到的物质的某些化学性质发生改变，便于分离和量化。在样品前处理过程中，某些极性化合物挥发性较低，很难从样品基质中萃取出来，通过向样品溶液或萃取探针上加入衍生化试剂，使分析物转化为弱极性、非极性的化合物或易挥发的化合物，可有利于萃取分离。

在仪器分析中，若分析物与色谱固定相不兼容，会导致灵敏度和分辨率下降、色谱峰拖尾等现象，通过选择合适的衍生化试剂可使分析物获得更好的分析效果。然而，衍生化在样品制备中增加了额外的步骤，并且为了使衍生化反应较为完全，通常会使用相对较多的衍生化试剂，可能会对分析结果造成干扰。此外，由于衍生化试剂直接与萃取探针接触，可能会减少萃取探针的使用寿命。

**1.5** SPME 与其他仪器联用

SPME 的微型化装置使其可以灵活地与其他仪器联用，较常见的是与气相色谱（GC）和液相色谱（LC）联用。与 GC 联用时，可采用顶空法吸附挥发性和半挥发性的化合物，再转移至 GC 的气化室脱附分析，缺点是不适用于分析弱挥发性、非挥发性的物质，生物大分子，以及对温度敏感的物质[34]。与 LC 联用则能检测非挥发性物质，但需要洗脱剂具有较好的洗脱效率，否则可能会因为洗脱速度太慢而造成峰展宽、分辨率下降的问题[35]。

此外，SPME 也能与超高效液相色谱（UPLC）[36]、毛细管电泳（CE）[37]、拉曼光谱[38]等联用，还可根据需要与不同的检测器连接，如氢火焰离子化检测器（FID）[27,39]、二极管阵列检测器（DAD）[40]等。

## 2 SPME 技术在药物分析领域的应用

**2.1** 检测水中的残留药物

水是重要的资源。由于世界各地大量使用农药以及不合理排放污水，目前水质已受到严重污染。因此，检测水中残留的各类药物是非常有必要的。SPME 技术在检测水体残留药物中的部分应用研究归纳于表 2。

氯酚类化合物是一类广泛存在于水环境中的有

**表 2 采用 SPME 技术检测水中残留药物的研究**

Tab.2 Researches on Detection of Residual Drugs in Water by SPME Technology

| 分析物 | 萃取涂层 | 检测方式 | 检测限(LOD) | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|
| 氯酚 | 聚苯乙烯/二乙基苯 | HPLC-DAD | 0.007～0.012 mg/L | [41] |
| 2- 氯苯酚、4- 氯苯酚等 7 种氯酚和 4 种溴苯酚 | 碳分子筛/PDMS | 衍生化GC-MS | 8.8～14.6 ng/L | [42] |
| 苯酚 | PDMS | GC-MS | 1～800 ng/L | [43] |
| 酮洛芬、双氯芬酸、甲灭酸和吉非罗齐 | 碳纳米管(CTN) | HPLC-DAD | 0.02～0.05 μg/L | [40] |
| 硝苯地平、呋塞米、氢氯噻嗪、缬沙坦、普伐他汀钠、瑞舒伐他汀钙盐和吉非罗齐 | 聚苯乙烯/聚乙二醇二丙烯酸酯 | LC-MS/MS | 1.7～11.7 ng/L | [44] |
| 涕灭威、涕灭砜、涕灭威亚砜、呋喃丹、呋喃丹 -3- 羟基、西维因、甲硫脲、甲基萘、噁唑甲酰胺和丙氧嘧啶 | 以四（4- 甲酰基苯基）甲烷（TFPM）和 1,4- 亚苯基二乙腈（PDAN）为单体合成的球形共轭微孔聚合物 | UPLC-MS/MS | 0.000 6～0.017 ng/mL | [45] |
| 六氯苯、七氯、反式氯丹、顺式氯丹、*o*,*p*'- 滴滴涕、*p*,*p*'- 滴滴涕和灭蚁灵 | 基于六核锆簇的介孔共价有机骨架（NU-1000） | GC-MS | 0.011～0.058 ng/L | [46] |
| 尼美舒利和塞来昔布 | 氧化石墨烯 | HPLC | 0.5和2.5 ng/mL | [47] |
| 多环芳烃、多氯联苯和有机氯农药等 102 种污染物 | PDMS | GC-TOF-MS | 0.02～18 ng/L | [48] |
| 农药、多环芳烃和多氯联苯等 53 种化合物 | PDMS/二乙烯基苯 | GC-HRMS | 0.1～50 ng/L | [49] |

机污染物。这类物质曾长期在世界范围内被作为杀虫剂、除草剂、防腐剂、消毒剂广泛使用，性质较稳定，能够在环境中相对持久地存在，对人类和野生动物的健康造成不利影响，包括慢性毒性、致癌性、致突变性等。美国国家环境保护局和我国生态环境部均将多种氯酚类化合物列入优先控制的毒性污染物名单。对于酚类化合物，使用 LC 就能较方便地进行检测，但 GC 通过在线衍生化能将检测灵敏度提高 18 ～ 31 倍。YUAN 等 [42] 通过 HS-SPME 结合在线衍生化 GC-MS 对 11 种酚类化合物进行分析，使用双（三甲基甲硅烷基）三氟乙酰胺作为衍生化试剂，选择 DB-5MS 柱（0.25 mm×30 m×0.25 μm）作为气相分析柱；经筛选，优化条件为：HS-SPME 提取温度 80 ℃，提取时间 30 min，pH 2 ～ 3，在线衍生化时间 10 min。结果显示，11 种目标分析物在 50 ～ 1 000 ng/L 内均有良好的分析效果，LOD 为 8.8 ～ 14.6 ng/L，适用于水体的日常监测。

商品化涂层 PDMS 常用于萃取水中的酚类、多环芳烃和有机氯农药等非极性化合物，成本较低且使用寿命较长。相较于传统的商用涂层，CTN 具有更大的比表面积、良好的机械强度和更出色的扩散速度。ABUJABER 等 [40] 以 CTN 作为萃取涂层，使用搅拌棒 SPME 结合 HPLC-DAD 检测水中残留的抗炎药酮洛芬、双氯芬酸、甲灭酸和降脂药吉非罗齐，利用 CTN 较大的比表面积及优良的化学性质实现了对目标分析物的高效富集，LOD 为 0.02 ～ 0.05 μg/L，定量限（LOQ）为 0.08 ～ 0.165 μg/L，相较于已建立的微萃取方法，在 LOD 相近的情况下，该法缩短了萃取时间（缩短为原来的 1/5），同时减少了萃取溶剂用量（溶剂用量减少 90% 以上）。

**2.2** 检测生物组织中的残留药物

复杂生物基质中的药物及其代谢物分析对于新药开发、生物监测、法医诊断等工作有重要意义，因此有必要建立可靠的定性和定量方法。

BAKHSHIZADEH 等 [22] 首次制备了碳化纤维素纳米颗粒并将其作为萃取涂层，采用 SPME 技术检测植物组织中的残留药物。通过“分散固相萃取”（将萃取涂层制备为颗粒，分布在样品溶液中，再通过搅拌等手段加速萃取过程，最后富集颗粒进行检测。该法属于对固相微萃取的改良）结合 GC-FID 检测蔬菜和果汁中的烯唑醇、炔草酯、噁草酮和氯吡硫磷等农药残留。使用分散固相萃取法能增强富集因子并获得更低的 LOD(0.2 ～ 1.2 μg/L）和良好的重现性。此外，若使用乙腈 1 mL 和去离子水 5 mL 反复冲洗，可有效延长涂层寿命，同时不影响分析物的提取效率；相较于其他分析方法 [50]，该法具有更宽的线性范围以及更低的 LOD。

此外，对于动物组织中的药物残留分析同样是有必要的，KHALED 等 [51] 使用涂有聚丙烯腈涂层

的不锈钢棒作为萃取探针，以 SPME 技术和实时串联质谱（SPME-DART-MS/MS）直接检测牛肌肉中的残留兽药，全自动操作流程下每份样品的萃取和分析时间总共只需 1 min。采用该方法对 2- 氨基氟苯达唑、5- 羟基噻苯达唑、6- 苯基硫氧嘧啶和乙酰丙嗪等 52 种化合物残留进行检测，结果显示所有残留药物的定量限均为加拿大卫生部发布的最大残留限度的 1/4 至 3/4。

SPME 技术在检测生物组织中残留药物的部分应用研究见表 3。

**2.3** SPME 技术检测药物中的杂质

对于药物中的杂质含量，各国药典及药品监管机构均有较高要求。对此，应开发灵敏的分析方法以严格控制。ZHAO 等[60] 制备了共价有机纳米球（covalent organic nanospheres，CONs）作为纤维涂层，使用 SPME 技术从药物活性成分中萃取具有遗传毒性的 2 种类型杂质，即烷基卤化物（1- 碘辛烷、1- 氯苯、1- 溴十二烷、1,2- 二氯苯、1- 溴辛烷、1- 氯己烷、1,8- 二溴辛烷）和磺酸酯（对甲苯磺酸甲酯、对甲苯磺酸乙酯），并结合 GC-MS 进行检测。结果表明，CONs 具有优越的热稳定性和高耐酸、耐碱性，能够改进分析物在 GC 及复杂基质中的分析效果。试验中还将 CONs 与其他商用纤维进行比较，结果表明，CONs 的萃取性能优于其他材料，如富集因子为 PDMS 的 2.04 ～ 6.30 倍、PDMS/ 二乙烯基苯的 1.88 ～ 4.60 倍、聚丙烯酸酯的 2.00 ～ 9.43 倍。该检测方法在 0.2 ～ 200 ng/g 内线性关系良好，LOD 为 0.04 ～ 2.0 ng/g，能准确测定药物中遗传毒性杂质的含量。

## 3　讨论和展望

SPME 作为一种较成熟的技术，具有操作简单、萃取涂层使用寿命长、成本易控制等优点，适用于各种复杂基质中痕量药物的检测，具有绿色、小型化、自动化、高通量、使用溶剂少（微升级）且便于与其他仪器联用的特点。不同的操作模式，如直接萃取、顶空萃取和膜保护萃取，与传统前处理方法相比更高效，已被广泛用于水样、土壤、空气、生物组织样品中痕量分析物的提取。但该技术仍然存在一些问题需要解决，例如更高选择性和更高萃取效率的涂层材料的发现与合成、在药物中痕量杂质（致癌、致畸变杂质）分析检测方面的进一步应用以及在活体检测中使用的可行性研究等。

**表 3　采用 SPME 技术检测生物组织中的残留药物的研究**

Tab.3　Researches on Detection of Residual Drugs in Biological Tissues by SPME Technology

| 样品 | 分析物 | 萃取涂层 | 检测方式 | LOD | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|---|
| 橘子、葡萄、石榴、桃汁、黄瓜和洋葱汁 | 烯唑醇、炔草酯、噁草酮、氯吡硫磷、甲氰菊酯和精噁唑禾草灵 | 碳化纤维素纳米颗粒 | GC-FID | 0.2～1.2 μg/L | [22] |
| 小麦 | 二嗪磷和氯吡硫磷 | 锌基（Ⅱ）金属有机骨架 | GC-FID | 4.0、20 μg/L | [27] |
| 牛肌肉 | 2- 氨基氟苯达唑、5- 羟基噻苯达唑、6- 苯基硫氧嘧啶和乙酰丙嗪等 52 种化合物残留 | 聚丙烯腈 | DART-MS/MS | 加拿大卫生部发布的最大残留限度的 1/4 ～ 3/4 | [51] |
| 兔血浆 | 佐米曲普坦 | $Fe_3O_4$/FeOOH | HPTLC | 12 ng/mL | [52] |
| 人尿液 | 邻二甲苯、2,6- 二甲基苯酚、2,3- 二甲基苯酚和 3,4- 二甲基苯酚 | 多孔生物炭 | GC-MS | 0.091～1.65 ng/mL | [53] |
| 人血浆 | 氯胺酮和咪达唑仑 | 聚吡咯 | IMS | 8.9、52 μg/L | [54] |
| 人尿液 | 丙戊酸、苯巴比妥、左乙拉西坦和普瑞西林 | $Fe_3O_4$@$SiO_2$ 磁性纳米粒子 | GC-MS | 0.1～0.4 ng/mL | [55] |
| 人血浆 | 拉莫三嗪、奥卡西平和卡马西平 | 希夫碱网络 -1 | HPLC | 0.2 ng/mL | [56] |
| 人尿液 | 利多卡因、瑞芬太尼、地西泮和氯胺酮 | PDMS/聚酰胺 | GC-NPD（氮磷检测器） | 0.01～1.5 ng/mL | [57] |
| 骨髓抽吸物 | 阿普唑仑、阿米替林和溴西泮等25种精神类药物 | $C_{18}$ | LC-TOF-MS | 1.87～14.27 ng/mL | [15] |
| 猪肉和鸡肉 | 苯并咪唑 | 共价有机骨架 | MS | 0.55～0.91 ng/g | [58] |
| 人血浆 | 花生四烯酰乙醇酰胺和 2- 花生四烯酰甘油 | 聚合物离子液体 | UHPLC-MS/MS | 0.1、0.05 ng/mL | [59] |

## 参考文献：


[1] KANG J Y, SHI Y P. Recent advances and application of carbon nitride framework materials in sample preparation [J]. *TrAC Trends Anal Chem*, 2022, **153**: 116661.

[2] ARTHUR C L, PAWLISZYN J. Solid phase microextraction with thermal desorption using fused silica optical fibers [J]. *Anal Chem*, 1990, **62**: 2145-2148.

[3] DARVISHNEJAD F, RAOOF J B, GHANI M. *In-situ* synthesis of nanocubic cobalt oxide @ graphene oxide nanocomposite reinforced hollow fiber-solid phase microextraction for enrichment of non-steroidal anti-inflammatory drugs from human urine prior to their quantification via high-performance liquid chromatography-ultraviolet detection [J]. *J Chromatogr A*, 2021, **1641**: 461984.

[4] ASADI S, MADDAH B. Rapid screening of chemical warfare agents (nerve agents) using dimethyl methylphosphonate as simulant substances in beverages by hollow fiber membrane-protected solid phase microextraction followed by corona discharge ion mobility spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2022, **1661**: 462704.

[5] HAN M, KONG J, WANG Y, *et al*. ZIF-8/h-BN coated solid-phase microextraction fiber via physical coating technology and sol-gel technology for the determination of nitro polycyclic aromatic hydrocarbons from water samples [J]. *Microchem*, 2022, **179**: 107471.

[6] CHEN T, HU J, CHEN Y, *et al*. Tracking the environmental fate of fipronil and three of its metabolites in garlic based on sampling rate-corrected *in vivo* solid phase microextraction combined with gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Anal Chim Acta*, 2022, **1190**: 339263.

[7] CHU C, ZANG Y, YANG F, *et al*. A simple and sensitive preconcentration strategy by coupling salting-out assisted liquid-liquid extraction with online three-step stacking for the determination of potent anti-tumour compound vinblastine and its precursor in biological samples by capillary electrophoresis [J]. *J Chromatogr A*, 2022, **1664**: 462794.

[8] TEHRANIROKH M, VAN DEN BRONK M, SMITH P, *et al*. Automated liquid-liquid extraction of organic compounds from aqueous samples using a multifunction autosampler syringe [J]. *J Chromatogr A*, 2021, **1642**: 462032.

[9] LI Y, LI B, QI Y, *et al*. Synthesis of metal-organic framework @molecularly imprinted polymer adsorbents for solid phase extraction of organophosphorus pesticides from agricultural products [J]. *J Chromatogr B*, 2022, **1188**: 123081.

[10] SANTIAGO M A P A, DOS ANJOS J P, NASCIMENTO M M, *et al*. A miniaturized simple binary solvent liquid phase microextraction (BS-LPME) procedure for pesticides multiresidues determination in red and rosè wines [J]. *Microchem*, 2021, **167**: 106306.

[11] 王艺霞, 杨琳燕, 黄 迪, 等. 泡腾辅助液相微萃取/高效液相色谱法检测蜂蜜中7种喹诺酮类药物[J]. 分析测试学报, 2022, **41**(3): 327-333.

[12] SARAJI M, NOBAKHT G. Sponge-like porous manganese (Ⅱ, Ⅲ) oxide as a coating for solvent-assisted solid-phase microextraction of polycyclic aromatic hydrocarbons followed by gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2022, **1669**: 462947.

[13] GODAGE N H, GIONFRIDDO E. Biocompatible SPME coupled to GC/MS for analysis of xenobiotics in blood plasma [J]. *J Chromatogr B*, 2022, **1203**: 123308.

[14] BRUHEIM I, LIU X, PAWLISZYN J. Thin-film microextraction [J]. *Anal Chem*, 2003, **75**(4): 1002-1010.

[15] MAJDA A, MROCHEM K, WIETECHA-POSLUSZNY R, *et al*. Fast and efficient analyses of the post-mortem human blood and bone marrow using DI-SPME/LC-TOFMS method for forensic medicine purposes [J]. *Talanta*, 2020, **209**: 120533.

[16] LI S, FENG S, VAN SCHEPDAEL A, *et al*. Hollow fiber membrane-protected amino/hydroxyl ifunctional microporous organic network fiber for solid-phase microextraction of bisphenols A, F, S, and triclosan in breast milk and infant formula [J]. *Food Chem*, 2022, **390**: 133217.

[17] LIANG D, HU C, CHOUPANI C K, *et al*. Volatile components analysis of Camellia oleifera shells and related products based on HS-SPME-GC-MS [J]. *Microchem*, 2022, **181**: 1-6.

[18] SPIETELUN A, PILARCZYK M, KLOSKOWSKI A, *et al*. Current trends in solid-phase microextraction (SPME) fibre coatings [J]. *Chem Soc Rev*, 2010, **39**(11): 4524-4537.

[19] DELINSKA K, MACHOWSKI G, KLOSKOWSKI A. Development of SPME fiber coatings with tunable porosity for physical confinement of ionic liquids as an extraction media [J]. *Microchem*, 2022, **178**: 107392.

[20] NAZARI S F, HASHEMI P, RASOLZADEH F, *et al*. Magnetic fiber headspace solid-phase microextraction of

*Ferulago angulata* volatile components using Preyssler-type polyoxometalate/metal-organic framework/silica aerogel sorbent［J］. *Food Chem*, 2022, **373**: 131423.

［21］ ALTINISIK T A, EEDEM P, SEYHAN B S, *et al*. Utilization of montmorillonite nanocomposite incorporated with natural biopolymers and benzyl functionalized dicationic imidazolium based ionic liquid coated fiber for solid-phase microextraction of organochlorine pesticides prior to GC/MS and GC/ECD［J］. *Anal Chim Acta*, 2021, **1185**: 339075.

［22］ BAKHSHIZADEH A M, FARAJZADEH M A, AFSGAR M M R. Facile preparation of carbonized cellulose nanoparticles and their application for the dispersive solid phase extraction prior to dispersive liquid-liquid microextraction of pesticide residues from vegetable and fruit juices［J］. *J Food Compos Anal*, 2022, **110**: 104527.

［23］ REZAEEFAR A, NEMATI M, FARAJZADEH M A, *et al*. Development of N and S doped carbon sorbent-based dispersive micro solid phase extraction method combined with dispersive liquid-liquid microextraction for selected mycotoxins from soymilk samples［J］. *Microchem*, 2022, **173**: 107039.

［24］ DINALI L A F, DE O H L, TEIXEIRA L S, *et al*. Mesoporous molecularly imprinted polymer core@shell hybrid silica nanoparticles as adsorbent in microextraction by packed sorbent for multiresidue determination of pesticides in apple juice［J］. *Food Chem*, 2021, **345**: 128745.

［25］ HAN W S, HUAN Z X, HUA Z S, *et al*. Determination of benzimidazoles in beef by molecularly imprinted boron nitride composite based dispersive solid phase microextraction and ultra performance liquid chromatography［J］. *Microchem J*, 2022, **179**: 107523.

［26］ HUANG W, SHAO W, JI Y, *et al*. Covalent organic framework-based solid phase microextraction coupled with electrospray ionization mass spectrometry for sensitive screening and quantitative evaluation of carbamazepine and its metabolite in mice［J］. *Talanta*, 2022, **243**: 123341.

［27］ ALIZADEH R, ARBANDI F, KASHEFOLGHETA S, *et al*. A new generation of solid-phase microextraction based on breathing of metal organic framework nanorods MOF-508 for the determination of diazinon and chlorpyrifos in wheat samples［J］. *Microchem*, 2021, **171**: 106876.

［28］ GAO W, CHENG J, YUAN X, *et al*. Covalent organic framework-graphene oxide composite: a superior adsorption material for solid phase microextraction of bisphenol A［J］. *Talanta*, 2021, **222**: 121501.

［29］ CHANG S H, HO H Y, CHANG C C, *et al*. Evaluation and optimization of a HS-SPME-assisted GC-MS/MS method for monitoring nitrosamine impurities in diverse pharmaceuticals［J］. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, **221**: 115003.

［30］ ALONSO M L, SAN R I, BARTOLOME L, *et al*. Multiple headspace solid-phase microextraction (MHS-SPME) methodology applied to the determination of volatile metabolites of plasticizers in human urine［J］. *Microchem*, 2022, **180**: 107567.

［31］ EISERT R, PAWLISZYN J. Automated in-tube solid-phase microextraction coupled to high-performance liquid chromatography［J］. *Anal Chem*, 1997, **69**(16): 3140-3147.

［32］ BALTUSSEN E, SANDRA P, CRAMERS C. Stir bar sorptive extraction (SBSE), a novel extraction technique for aqueous samples: theory and principles［J］. *J Microcolumn Sep*, 1999, **11**(10): 737-747.

［33］ SARRION M N, SANTOS F J, GALCERAN M T. Solid-phase microextraction coupled with gas chromatography-ion trap mass spectrometry for the analysis of haloacetic acids in water［J］. *J Chromatogr A*, 1999, **859**: 159-171.

［34］ 赵子青, 杨青华, 林勤保, 等. 固相微萃取-气相色谱-质谱联用法分析石蜡中的挥发性成分[J]. 包装与食品机械, 2022, **40**(4): 39-43.

［35］ ARESTA A, BIANCHI D, CALVANO C D, *et al*. Solid phase microextraction-liquid chromatography (SPME-LC) determination of chloramphenicol in urine and environmental water samples［J］. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, **53**(3): 440-444.

［36］ LIAN X, WANG N, MA L, *et al*. Determination of aucubin by supramolecular solvent-based dispersive liquid-liquid microextraction and UPLC-MS/MS: application to a pharmacokinetic study in rats with type 1 diabetes［J］. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, **186**: 113301.

［37］ FOROUGH M, FARHADI K, MOLAEI R, *et al*. Capillary electrophoresis with online stacking in combination with AgNPs@MCM-41 reinforced hollow fiber solid-liquid phase microextraction for quantitative analysis of capecitabine and its main metabolite 5-fluorouracil in plasma samples isolated from cancer patients［J］. *J Chromatogr B*, 2017, **1040**: 22-37.

[38] QIU L, LIU Q, ZENG X, *et al*. Sensitive detection of bisphenol A by coupling solid phase microextraction based on monolayer graphene-coated Ag nanoparticles on Si fibers to surface enhanced Raman spectroscopy [J]. *Talanta*, 2018, **187**: 13-18.

[39] MIRZAJANI R, KARDANI F, RAMEZANI Z. Fabrication of UMCM-1 based monolithic and hollow fiber-metal-organic framework deep eutectic solvents/molecularly imprinted polymers and their use in solid phase microextraction of phthalate esters in yogurt, water and edible oil by GC-FID [J]. *Food Chem*, 2020, **314**: 126179.

[40] ABUJABER F, AHMAD S M, NENG N R, *et al*. Bar adsorptive microextraction coated with multi-walled carbon nanotube phases-application for trace analysis of pharmaceuticals in environmental waters [J]. *J Chromatogr A*, 2019, **1600**: 17-22.

[41] AI-JANABI K W, ALAZAWI F N, IBRAHIM M M, *et al*. Chlorophenols in Tigris River and drinking water of Baghdad, Iraq [J]. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2011, **87**(2): 106-112.

[42] YUAN S F, LIU Z H, LIAN H X, *et al*. Simultaneous determination of eleven estrogenic and odorous chloro- and bromo-phenolic compounds in surface water through an automated online headspace SPME followed by on-fiber derivatization coupled with GC-MS [J]. *Anal Methods*, 2017, **9**(33): 4819-4827.

[43] QUINTANA J B, RODIL R, MUNIATEGUI-LORENZO S, *et al*. Multiresidue analysis of acidic and polar organic contaminants in water samples by stir-bar sorptive extraction-liquid desorption-gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2007, **1174**: 27-39.

[44] WANG Y, JIE Y, HU Q, *et al*. A polymeric solid-phase microextraction fiber for the detection of pharmaceuticals in water samples [J]. *J Chromatogr A*, 2020, **1623**: 461171.

[45] WANG R, SUN X, WANG X, *et al*. Spherical conjugated microporous polymers for solid phase microextraction of carbamate pesticides from water samples [J]. *J Chromatogr A*, 2020, **1626**: 461360.

[46] GONG X, XU L, HUANG S, *et al*. Application of the NU-1000 coated SPME fiber on analysis of trace organochlorine pesticides in water [J]. *Anal Chim Acta*, 2022, **1218**: 339982.

[47] 刘 彦, 律 涛, 高飞萌, 等. 氧化石墨烯/中空纤维-固相微萃取分析环境水中非甾体抗炎药的残留[J]. 分析实验室, 2020, **39**(2): 236-239.

[48] PINTADO-HERRERA M G, GONZALEZ-MAZO E, LARA-MARTIN P A. Atmospheric pressure gas chromatography-time-of-flight-mass spectrometry (APGC-ToF-MS) for the determination of regulated and emerging contaminants in aqueous samples after stir bar sorptive extraction (SBSE) [J]. *Anal Chim Acta*, 2014, **851**: 1-13.

[49] DOMINGUEZ I, ARREBOLA F J, ROMERO-GONZALEZ R, *et al*. Solid phase microextraction and gas chromatography coupled to magnetic sector high resolution mass spectrometry for the ultra-trace determination of contaminants in surface water [J]. *J Chromatogr A*, 2017, **1518**: 15-24.

[50] DONG J, FENG Z, KANG S, *et al*. Magnetic solid-phase extraction based on magnetic amino modified multiwalled carbon nanotubes for the fast determination of seven pesticide residues in water samples [J]. *Anal Methods*, 2020, **12**(21): 2747-2756.

[51] KHALED A, BELINATO J R, PAWLISZYN J. Rapid and high-throughput screening of multi-residue pharmaceutical drugs in bovine tissue using solid phase microextraction and direct analysis in real time-tandem mass spectrometry (SPME-DART-MS/MS) [J]. *Talanta*, 2020, **217**: 121095.

[52] KHASHABA P Y, RAGEH A H, ATIA N N, *et al*. Vortex-assisted dispersive solid phase microextraction using $Fe_3O_4$/FeOOH magnetic nanocomposites for high-performance thin-layer chromatographic determination of zolmitriptan in rabbit plasma samples [J]. *J Chromatogr A*, 2021, **1651**: 462276.

[53] XIE X, YANG H, HAN J, *et al*. Nitrogen, oxygen-codoped hierarchically porous biochar for simultaneous enrichment and ultrasensitive determination of *o*-xylene and its hydroxyl metabolites in human urine by solid phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Microchem*, 2022, **178**: 107384.

[54] NAKHODCHO S, ALIZADEH N. Rapid simultaneous determination of ketamine and midazolam in biological samples using ion mobility spectrometry combined by headspace solid-phase microextraction [J]. *J Chromatogr A*, 2021, **1658**: 462609.

[55] MOHAMMADI P, MASROURNIA M, EEHAGHI Z,

*et al*. Determination of four antiepileptic drugs with solvent assisted dispersive solid phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry in human urine samples [J]. *Microchem*, 2020, **159**: 105542.

[56] WANG R, WAN T, LI W, *et al*. Schiff base network-1 incorporated monolithic column for in-tube solid phase microextraction of antiepileptic drugs in human plasma [J]. *Talanta*, 2021, **226**: 122098.

[57] RAIKOS N, THEODORIDIS G, AALEIADOU E, *et al*. Analysis of anaesthetics and analgesics in human urine by headspace SPME and GC [J]. *J Sep Sci*, 2009, **32**(7): 1018-1026.

[58] WU F, LI L, GUAN P, *et al*. Simultaneous enrichment and analysis of benzimidazole by in-tube SPME-MS based on poly(3-acrylamidophenylboronic acid-co-divinylbenzene-*co*-*N*,*N*'-methylenebisacrylamide) monolithic column [J]. *Talanta*, 2021, **224**: 121402.

[59] SOUZA I D, HANTAO L W, QUEIROZ M E C. Polymeric ionic liquid open tubular capillary column for on-line in-tube SPME coupled with UHPLC-MS/MS to determine endocannabinoids in plasma samples [J]. *Anal Chim Acta*, 2019, **1045**: 108-116.

[60] ZHAO Y, LI J, XIE H, *et al*. Covalent organic nanospheres as a fiber coating for solid-phase microextraction of genotoxic impurities followed by analysis using gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J Pharm Anal*, 2021, **12**(4): 583-589.

## 广告索引

**封二**：《中国医药工业杂志》征订信息

**封底**：苏州海顺包装材料有限公司

**封三**：鲁南厚普制药有限公司

**47 页**：公益广告