

DOI:10.7524/j.issn.0254-6108.2023042403

CSTR:32061.14.hjhx.2023042403

林潇, 韩林学, 张海婧, 等. 自动固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱法测定人尿中15种防晒剂和防腐剂[J]. 环境化学, 2024, 43(10): 3306-3316.

LIN Xiao, HAN Linxue, ZHANG Haijing, et al. Determination of 15 UV absorbers and preservatives in human urine by automated solid-phase extraction-ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Environmental Chemistry, 2024, 43(10): 3306-3316.

## 自动固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱法测定 人尿中15种防晒剂和防腐剂\*

林 潇 韩林学 张海婧 张 续 邱 天 胡小键 朱 英\*\*

(中国疾病预防控制中心环境与人群健康重点实验室, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所, 北京, 100021)

**摘 要** 本文建立了同时快速测定人尿液中15种防晒剂和防腐剂的高通量自动固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱测定方法(automatic SPE-UPLC-MS/MS)。人尿液经 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶过夜酶解后,以Waters HLB 96-well Plate (30 mg, 30  $\mu$ m)为基础,使用全自动固相萃取装置进行前处理,经25%乙腈溶液淋洗,甲醇-乙腈溶液( $V:V=1:1$ )洗脱,氮吹至近干,20%乙腈溶液复溶后,采用Waters Acquity BEH C<sub>18</sub>色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7  $\mu$ m)、二元梯度洗脱系统(流动相A为水,流动相B为乙腈)进行色谱分离。质谱方法采用多反应监测(MRM)模式、电喷雾电离负离子模式和稳定同位素内标法进行数据采集和定量分析。15种分析物在相应线性范围内的线性相关系数( $r$ )均大于0.999,3个加标水平的加标回收率为89.1%—110%,日内和日间精密度分别为0.9%—13%和3.1%—14%,样本稳定性、提取液稳定性、上样周期稳定性和反复冻融稳定性的相对标准偏差均在10%之内。将本方法应用于300名志愿者随机尿液的测定,结果显示该人群尿液的主要检出成分为4种防腐剂,分别是羟苯甲酯(MP)、羟苯乙酯(EP)、羟苯丙酯(PP)和对氯间二甲苯酚(PCMX),检出率分别为100%、92%、82%和64%,中位浓度分别为11.5、0.53、0.65、2.09 ng $\cdot$ mL<sup>-1</sup>。综上,本方法可应用于人尿液中15种防晒剂和防腐剂的快速提取、净化和定量分析,具有操作简便、灵敏度高、效率高、人员友好和绿色环保等优势,适用于大批量样品的检测应用。

**关键词** 96孔板固相萃取,超高效液相色谱-三重四级杆串联质谱,尿液,防晒剂,防腐剂。

中图分类号 X-1;O6 文献标识码 A

### Determination of 15 UV absorbers and preservatives in human urine by automated solid-phase extraction-ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry

LIN Xiao HAN Linxue ZHANG Haijing ZHANG Xu  
QIU Tian HU Xiaojian ZHU Ying\*\*

(China CDC Key Laboratory of Environment and Population Health, National Institute of Environmental Health,  
Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing, 100021, China)

**Abstract** A high-throughput automated solid-phase extraction-ultra performance liquid

2023年4月24日收稿(Received: April 24, 2023).

\* 环境化学与生态毒理学国家重点实验室开放基金(KF2020-17)资助。

Supported by State Key Laboratory of Environmental Chemistry and Ecotoxicology, Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences (KF2020-17).

\*\* 通信联系人 Corresponding author, Tel: 010-50930161, E-mail: zhuying@nieh.chinacdc.cn

chromatography-tandem mass spectrometry (Automatic SPE-UPLC-MS/MS) method was developed for the simultaneous and rapid determination of 15 UV absorbers and preservatives in human urine. After overnight digestion by  $\beta$ -glucuronidase, human urine was extracted with a Waters HLB 96-well Plate (30 mg, 30  $\mu$ m) using a fully automated solid-phase extraction device. The sample was washed with 25% acetonitrile solution and eluted with methanol: acetonitrile ( $V:V=1:1$ ) solution. The eluate was evaporated to dryness under a gentle stream of nitrogen and reconstituted with 20% acetonitrile solution. The chromatographic separation was performed on a Waters Acquity BEH C<sub>18</sub> column (100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7  $\mu$ m) with a binary gradient elution system (water as mobile phase A and acetonitrile as mobile phase B). The mass spectrometry was operated in multiple reaction monitoring (MRM) mode and negative electrospray ionization mode. Stable isotope internal standard was adopted for quantification. The linear correlation coefficients ( $r$ ) of 15 target analytes were all greater than 0.999 in the corresponding linear ranges. The recovery rates at three spiked levels ranged from 89.1% to 110%. The intra-day and inter-day precisions were 0.9%—13% and 3.1%—14%, respectively. The deviations of sample stability, extract stability, auto-sampler stability, and freeze-thaw stability were found to be within 10%. This method was applied to 300 urine samples collected from volunteers, and found methyl paraben (MP), ethyl paraben (EP), propyl paraben (PP), and chloroxylenol (PCMX) had the highest detection rates (100%, 92%, 82%, and 64%, respectively). The median concentrations were 11.5, 0.53, 0.65, and 2.09 ng $\cdot$ mL<sup>-1</sup> for MP, EP, PP, and PCMX, respectively. In conclusion, this method can be applied to the rapid extraction, purification, and quantitative of 15 UV absorbers and preservatives in human urine. The method had the advantages of easy operation, high sensitivity, high efficiency, personnel-friendly, and eco-friendly. It is suitable for the application of detecting samples on a large scale.

**Keywords** 96-well plate solid phase extraction, ultra performance liquid chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometry, urine, UV absorbers, preservatives.

二苯酮类化合物常用作个人护理品中的防晒剂以保护人体皮肤和头发免受紫外线照射,还被用作塑料表面涂层中的紫外线稳定剂<sup>[1]</sup>。人们可以通过皮肤和口服途径接触到该类防晒剂,研究表明在使用含有二苯酮-3(BP-3)的防晒乳液后 10 h 内,大约有 1%—2% 的 BP-3 可穿透表皮屏障并进入血液<sup>[2]</sup>。动物实验表明二苯酮类化合物具有多激素效应,其中二苯酮-1(BP-1)和 BP-3 具有较强的雌激素和抗雄激素效应<sup>[3]</sup>,BP-3 还具有致突变效应可使小鼠卵巢细胞姐妹染色体交换和染色体畸变<sup>[4]</sup>。羟苯酯类化合物<sup>[5]</sup>是对羟基苯甲酸的烷基酯,由于其成本低、无异味、稳定性好等优点<sup>[6]</sup>,常被添加于化妆品、药品和食品中用作防腐剂。越来越多的证据表明,这些化合物可以干扰激素信号通路,具有潜在的致畸和诱变作用<sup>[7]</sup>,并且还可能与多种生殖、免疫和呼吸系统疾病相关,如哮喘和乳腺癌<sup>[8-10]</sup>等,对人类的健康构成威胁。三氯生(TCS)和三氯卡班(TCC)常被添加于个人护理品中,用作防腐抗菌剂,包括洗手液、手部消毒剂、洗发水和沐浴露等,但其亚致死浓度会增加细菌的抗性<sup>[11]</sup>。流行病学研究显示,慢性的 TCS<sup>[12]</sup>和 TCC<sup>[13]</sup>暴露可能导致生育率下降、身体发育减缓以及内源性荷尔蒙活动的改变。近期的研究显示,无论是 TCS<sup>[14]</sup>还是 TCC<sup>[15]</sup>,都无法有效减少传染病菌或细菌的数量。在世界各地,这两种防腐抗菌剂正逐渐被淘汰或者禁用,与此同时,替代品的使用正在增加,如对氯间二甲苯酚(PCMX)。和早期的防腐抗菌剂一样,PCMX 也被认为是安全无毒的。目前,世界各地的河流<sup>[16]</sup>和废水<sup>[17]</sup>中都检出高浓度的 PCMX,而研究显示,环境中 PCMX 的慢性暴露会引发水生生物毒性<sup>[18-19]</sup>。体内实验显示,慢性暴露于 PCMX 会延迟或抑制斑马鱼和虹鳟鱼的孵化,造成胚胎死亡、形态畸形,影响基因表达,并造成红细胞 DNA 损伤和神经毒性<sup>[18-19]</sup>。此外,由于 2019 年冠状病毒的大流行大大增加了全球抗菌产品的消费量,从而大幅增加人类接触 PCMX 的频率和程度。

人类接触这些化学物质的主要途径是通过摄入或皮肤接触,最重要的来源是食物和个人护理产品<sup>[20-22]</sup>。这些化学物质的代谢途径主要是通过尿液排出体外<sup>[23]</sup>,因此,通常使用尿液中可测量的生物标

志物进行内暴露评估. 人体生物监测被广泛应用于风险评估工作中, 是国内外公认的有效评估化学物质暴露水平的方法, 尤其是全国性的人体生物监测项目, 具有系统性、专业性和大样本等特征, 被视为人体环境污染物暴露评估的金标准<sup>[24]</sup>. 因此, 需要高效准确的高通量前处理方法来更好地满足人体生物监测项目大批量样本的检测需求.

本课题组提出了固相萃取-高效液相色谱-质谱法同时测定人尿中 12 种个人护理品的检测方法<sup>[25]</sup>, 基于该项研究基础, 本研究拓展了重点关注指标, 新增二苯酮-6(BP-6)、PCMX 和羟苯庚酯(HepP), 同时优化了前处理方法, 提出了 96 孔板酶解尿样, 96 孔板全自动固相萃取的高通量高效率前处理方法. 与文献报道的方法<sup>[26-31]</sup>相比较, 本方法尿液样品需求量少, 仅需要 1 mL 尿液, 浓缩倍数为 1 倍; 前处理部分全程采用 96 孔板酶解并全自动固相萃取, 耗时短效率高, 能够适应大批量样本的检测, 同时减少了检测人员与有机溶剂的接触, 对环境和检测人员更友好; 方法检出限(LOD)较低, 灵敏度和精密度较高; 此外, 新纳入的分析物 PCMX, 作为替代性抗菌剂的使用正在增加, 研究表明其并非安全无毒, 因此开展该物质的暴露评估刻不容缓, 本方法为其进一步深入研究提供方法学支撑.

## 1 实验部分(Experimental section)

### 1.1 仪器、试剂与材料

TQ-XS 液相色谱-串联质谱仪(美国 Waters 公司); 全自动固相萃取装置(德国 Biotage 公司); NDK200-1A 96 孔板氮吹仪(杭州米欧仪器公司); 96 孔板离心机(北京鼎昊源科技有限公司); 恒温水浴摇床(中国莱伯泰科仪器股份有限公司); Oasis HLB 96 孔板(30 mg, 美国 Waters 公司).

6 种二苯酮类化合物标准品, 其中 BP-1、二苯酮-2(BP-2)、二苯酮-8(BP-8)和 4-羟基二苯甲酮(4-OHBP)购自加拿大 TRC 公司, 纯度均为 98%, BP-3 购自美国 CIL 公司, 纯度高于 98%, BP-6 购自坛墨质检科技股份有限公司, 浓度为 1 mg·mL<sup>-1</sup>. 6 种羟苯酯类防腐剂标准品, 包括羟苯甲酯(MP)、羟苯乙酯(EP)、羟苯丙酯(PP)、羟苯丁酯(BP)、羟苯苄酯(BzP)和 HepP, 购自加拿大 TRC 公司, 纯度均为 98%. 3 种抗菌剂标准品, 其中 TCS 购自美国 Accustandard 公司, 纯度为 99.5%, TCC 和 PCMX 购自加拿大 TRC 公司, 纯度均为 98%. 14 种稳定同位素内标(MP-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>、EP-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>、PP-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>、BP-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>、BzP-D<sub>7</sub>、HepP-D<sub>4</sub>、BP-1-D<sub>5</sub>、BP-2-D<sub>4</sub>、BP-3-D<sub>3</sub>、BP-8-D<sub>3</sub>、4-OHBP-D<sub>4</sub>、TCC-D<sub>4</sub>、TCS-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>、PCMX-D<sub>6</sub>)均购自加拿大 TRC 公司, 纯度高于 97%, 其中 BP-6 未购得对应稳定同位素内标, 考虑到其保留时间与 TCC-D<sub>4</sub> 的保留时间比较接近, 因此选择 TCC-D<sub>4</sub> 作为其定量内标.

甲醇、乙腈均为 MS 级(德国 Merck 公司); 乙酸和乙酸铵均为 MS 级(美国 Thermo Fisher 公司);  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶(>85000 units·mL<sup>-1</sup>, 美国 Sigma aldrich 公司); NIST SRM 3672 和 NIST SRM 3673(美国国家标准与技术研究院).

### 1.2 色谱和质谱条件

本方法中色谱和质谱条件可参照文献方法<sup>[25]</sup>, 表 1 为 BP-6、PCMX 和 HepP 及其稳定同位素内标的详细质谱参数.

表 1 BP-6、HepP 和 PCMX 及其稳定同位素内标的质谱参数

Table 1 Mass spectrometric parameters of BP-6, HepP, PCMX and their stable isotope internal standards

分析物 Analyte	缩写 Abbreviation	保留时间/ min $t_R$	母离子(m/z) Precursor ion	子离子/(m/z) Product ions	锥孔电压/V Cone voltage	碰撞能/eV Collision energy	内标 Internal Standard
2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenone	BP-6	11.28	272.97	122.94*, 107.91	14	18, 38	TCC-D <sub>4</sub>
Heptyl paraben	HepP	13.83	235.05	92.13*, 136.32	6	26, 20	HepP-D <sub>4</sub>
Chloroxylenol	PCMX	9.70	154.88, 157.10	34.90*, 37.10	4	18, 24	PCMX-D <sub>6</sub>
HepP-D <sub>4</sub>	—	13.83	239.17	95.88	14	28	—
PCMX-D <sub>6</sub>	—	9.66	160.85	34.91	8	16	—

\*. Quantitative ion分析物的定量离子.

### 1.3 溶液配制

用甲醇配制浓度为  $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  和  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的标准和内标储备液, 其中标准 MP、BP-3 和 PCMX 的质量浓度为  $40 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 低温冷藏保存. 内标储备液临用时稀释至  $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  作为混合内标工作液. 参照文献 [25] 方法配制浓度为 400、200、100、50、20、10、5、2  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的系列标准工作溶液 (MP、BP-3 和 PCMX 为该浓度的 4 倍).

### 1.4 样品前处理

从低温冰箱取出尿样, 于  $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱中解冻过夜后放置至室温. 涡旋混匀后, 移取 1 mL 尿样至 96 孔板盘中, 加入 500  $\mu\text{L}$  乙酸铵-酶缓冲溶液 ( $500 \text{ units}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 和 75  $\mu\text{L}$  混合内标工作液 (7.5 ng), 用聚丙烯盖垫密封. 涡旋混匀后, 在  $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$  下水浴酶解过夜. 样品盘放置至室温后离心 ( $4000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ) 10 min, 用多道移液器吸取上清液至新的样品盘中, 放置于全自动固相萃取仪中, 进行自动固相萃取. 萃取流程为: 依次采用 1.5 mL 甲醇和 1 mL 水活化平衡 Oasis HLB 96 孔固相萃取柱, 之后分两次移取样品上清液至固相萃取柱, 设置压力梯度 ( $0.8 \text{ bar } 2 \text{ min} \rightarrow 2 \text{ bar } 30 \text{ s} \rightarrow 5 \text{ bar } 30 \text{ s}$ ) 使其顺利过柱, 1 mL 25% 乙腈水溶液快速淋洗, 使用强压 (5 bar) 使淋洗液完全过柱并干燥. 最后 1.5 mL 甲醇-乙腈 ( $V:V=1:1$ ) 溶液分 2 次缓慢洗脱 (0.6 bar) 2 min. 萃取完成后, 置于氮吹仪中氮气 ( $\text{N}_2$ ) 吹至近干, 用 20% 乙腈水溶液复溶至 0.5 mL, 离心 ( $4000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ) 10 min 后待 UPLC-MS/MS 测定.

### 1.5 质量控制

按照文献方法进行质量控制 [25], 每批样品的测定序列包含 2 个过程空白样, 1 个 NIST SRM 3672 和 1 个 NIST SRM 3673 质控样和 3 个平行样. 测定前均对标准品和内标的响应值进行评估, 保证响应值不低于正常值的 50%. 过程空白的测定值应低于方法检出限 (LOD), NIST 质控样中各分析物的测定值与证书参考值的比值应在 0.8—1.2 之间. 平行样 ( $n=2$ ) 结果采用相对偏差 (RD) 进行评估, RD 应低于 5%, 平行样 ( $n>2$ ) 结果采用相对标准偏差 (RSD) 评估, RSD 应低于 10%.

## 2 结果与讨论 (Results and discussion)

### 2.1 实验条件优化

#### 2.1.1 酶解条件优化

为提高样品前处理效率, 本方法采用 96 孔板进行酶解. 前期研究中本课题组分别对酶的种类、酶解当量、酶解时间和酶解 pH 值等条件进行优化 [25], 在此基础上, 本方法进一步比较水浴和空气浴两种加热方式对酶解效率的影响, 采用加标回收率评估. 结果表明, 15 种分析物水浴和空气浴的绝对回收率相差不大 (50%—70%), 在内标的校正作用下, 相对回收率可稳定在 80%—120%. 但是, 空气浴条件下, 结果的重复性不如水浴, RSD 未能保证在 10% 以内, 这表明空气浴可能无法保证 96 孔板均匀受热, 因此本方法选择水浴加热.

#### 2.1.2 固相萃取柱的选择

本方法分别收集实验过程中的样品过滤液、淋洗液和洗脱液, 通过加标回收实验结果评估不同固相萃取柱对分析物的保留和净化效果. 前期研究中本课题组分别比较了 Waters Oasis HLB、Agilent Bond Elut NEXUS 和 Waters Sep-Pak  $\text{C}_{18}$  等 3 种固相萃取柱 [25], 最终确定最优固相萃取柱为 Waters Oasis HLB. 本方法在此基础上, 进一步比较 Waters Oasis HLB 和 Prime HLB 柱. 结果表明, 在 Prime HLB 柱样品过滤液中可检出约 40% 的 MP, 表明 Prime HLB 柱对 MP 的保留效果较差, HLB 柱对分析物有更好的保留, 推断是由于 HLB 柱比 Prime HLB 柱有更好的极性化合物保留性能. 采用 25% 乙腈水溶液进行淋洗, HLB 和 Prime HLB 柱都可以很好地保留分析物. 最终, 评估两种萃取柱的洗脱液中分析物的回收率, 发现 HLB 柱的相对回收率可以稳定保持在 90%—110%, 而 Prime HLB 柱仅能达到 70%. 综合考虑 HLB 柱的高保留和高回收性, 本研究最终选择 HLB 柱作为固相萃取柱.

#### 2.1.3 洗脱条件优化

考察了常用洗脱溶剂甲醇、乙腈和甲醇-乙腈 ( $V:V=1:1$ ) 的洗脱效果. 结果显示, 3 种溶剂绝对回收率为甲醇-乙腈 ( $V:V=1:1$ ) > 甲醇 > 乙腈, 其中前两者较为接近 (50%—80%), 进一步比较信噪比 (S/N), 结



果显示, 仅 PP 和 BP 等个别物质表现为甲醇和甲醇-乙腈 ( $V:V=1:1$ ) 相差不大外, 其余物质甲醇-乙腈 ( $V:V=1:1$ ) 均显示出较高信噪比, 且峰形良好。

进一步优化洗脱液体积和洗脱次数等条件. 分别选用甲醇、乙腈和甲醇-乙腈 ( $V:V=1:1$ ) 分 4 次洗脱分析物, 单次洗脱体积为 750  $\mu\text{L}$ , 共计 3 mL, 按照公式(1)计算单次洗脱效率. 结果如图 1 所示, 洗脱液为甲醇和乙腈时均无法保证各分析物在 1.5 mL ( $750 \mu\text{L} \times 2$ ) 内的洗脱效率为 90% 以上, 而使用甲醇-乙腈 ( $V:V=1:1$ ) 时, 除 BP-2、TCC 和 TCS 外, 其余化合物使用 750  $\mu\text{L}$  洗脱, 洗脱效率即可达 90% 以上, 1.5 mL 洗脱效率为 98% 以上. 对于 BP-2、TCC 和 TCS, 在洗脱体积为 1.5 mL 时, 洗脱效率也在 90% 以上, 因此最终确定选择甲醇-乙腈 ( $V:V=1:1$ ) 作为洗脱液, 1.5 mL 洗脱液分两次缓慢洗脱。

$$\text{单次洗脱效率} = \frac{\text{单次洗脱各目标物的定量离子峰面积}}{\text{四次洗脱各目标物的总定量离子峰面积}} \times 100\% \quad (1)$$

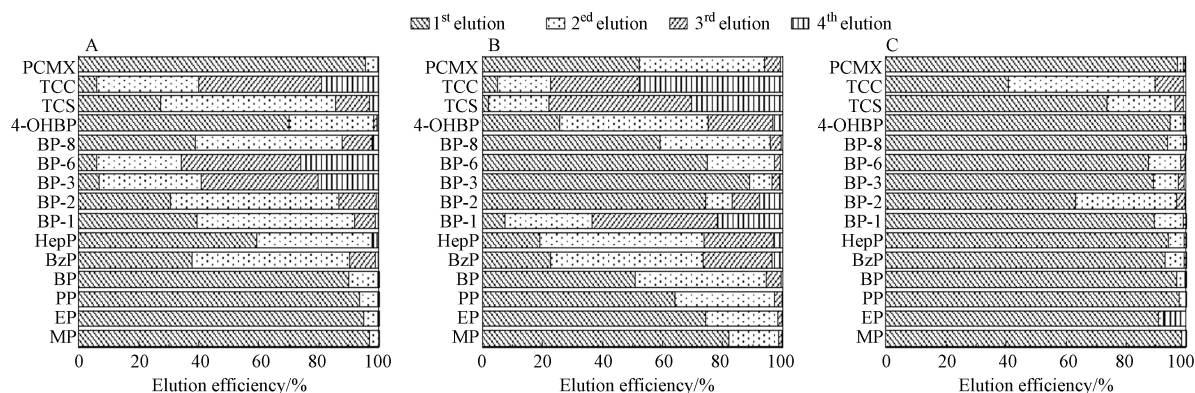


图 1 不同洗脱液和洗脱次数对 15 种 PCPs 洗脱效率的影响

(A) 甲醇, (B) 乙腈, (C) 甲醇-乙腈 ( $V:V=1:1$ )

Fig.1 Effects of different eluents and elution times on the elution efficiency of 15 PCPs

(A) methanol, (B) acetonitrile, (C) methanol-acetonitrile ( $V:V=1:1$ )

#### 2.1.4 色谱柱的选择

前期研究对  $C_{18}$  和  $T_3$  色谱柱进行比较, 结果显示各分析物在  $C_{18}$  柱上峰形良好且保留时间较短, 因此确定  $C_{18}$  柱为该方法的色谱柱, 本方法在此基础上进一步考察了不同品牌的  $C_{18}$  柱对分析物色谱峰形和保留时间的影响, 包括 Acquity BEH  $C_{18}$  柱 (100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7  $\mu\text{m}$ )、Poroshell 120 EC- $C_{18}$  柱 (100 mm $\times$ 4.6 mm, 2.7  $\mu\text{m}$ ) 和 Accucore  $C_{18}$  柱 (100 mm $\times$ 4.6 mm, 2.6  $\mu\text{m}$ ). 结果显示, 在标准溶液和实际样品中, 分析物经各色谱柱分离的灵敏度和信噪比 (S/N) 均表现为 Poroshell 120 EC- $C_{18}$  柱显著低于 Accucore  $C_{18}$  柱和 Acquity BEH  $C_{18}$  柱, 其中, 除 EP、BP-1 等个别物质外 Acquity BEH  $C_{18}$  柱响应值均略高于 Accucore  $C_{18}$  柱. 对比分析物的峰形, 三者均出现右拖尾现象, 但 Accucore  $C_{18}$  柱拖尾严重, 且在实际样品中出现干扰峰, 如图 2 所示, 因此综合考虑最终选择 Acquity BEH  $C_{18}$  柱作为本方法的分离柱。

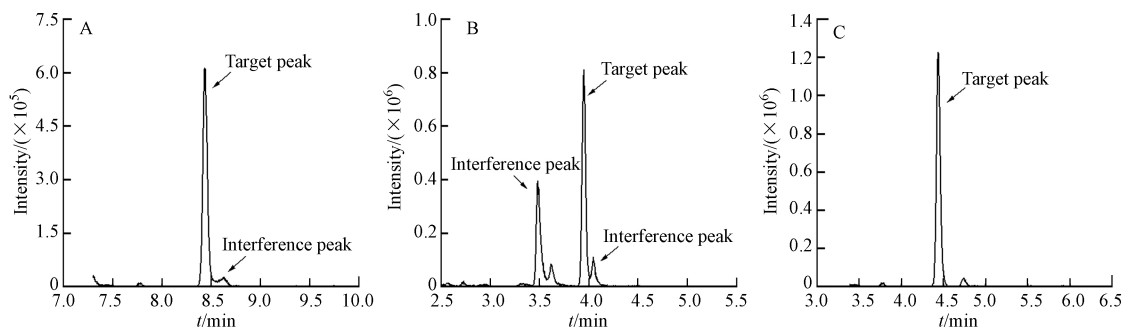


图 2 实际样品中 MP 定量离子在 (A) Poroshell 120 EC- $C_{18}$  柱、(B) Accucore  $C_{18}$  柱和 (C) Acquity BEH  $C_{18}$  柱上的色谱图

Fig.2 Chromatogram of MP quantification ion in a real urine sample on (A) Poroshell 120 EC- $C_{18}$  column, (B) Accucore  $C_{18}$  column and (C) Acquity BEH  $C_{18}$  column

## 2.2 稳定性评价

### 2.2.1 反复冻融稳定性

生物样品的采集量通常不仅用于一次样品测定, 因此需要考虑其反复冻融的稳定性. 将尿液样品放入-20 ℃ 冷冻, 反复冻融 3 次, 测定结果如下表 2 所示. 结果显示, 尿液样品反复冻融 3 次后除 BP-6 的 RSD 为 18% (<20%) 以外, 其余 14 种分析物 RSD 均低于 10%, 说明样品经反复冻融 3 次并不影响结果, 反复冻融稳定性良好.

表 2 15 种目标分析物反复冻融稳定性评估

Table 2 Repeated freeze-thaw stability assessment of 15 target analytes

分析物 Analyte	测定值/(ng·mL <sup>-1</sup> ) Experimental result			相对标准偏差/% RSD
	第1次 1 <sup>st</sup>	第2次 2 <sup>nd</sup>	第3次 3 <sup>rd</sup>	
BP-1	14.0	14.0	13.7	1.2
BP-2	20.2	19.0	19.3	3.0
BP-3	5.83	5.76	5.62	1.9
BP-6	3.11	4.45	4.03	18
BP-8	12.7	12.0	10.7	9.0
4-OHBP	14.2	14.7	14.0	2.6
MP	66.3	62.3	64.7	3.1
EP	21.8	21.3	22.3	2.4
PP	23.3	23.5	23.2	0.65
BP	18.8	19.6	19.3	2.2
BzP	16.3	15.9	16.3	1.5
HepP	9.31	8.84	7.69	9.7
TCS	6.83	6.36	6.02	6.3
TCC	7.24	7.15	7.00	1.7
PCMX	205	202	212	2.5

### 2.2.2 提取液稳定性

前处理后的样品可能会因某些不可抗因素无法立即进行测定, 需对提取液进行保存. 因此, 有必要评估提取液在冷藏条件下的稳定性. 本研究对同一实际样品进行前处理, 收集提取液分装成 5 份, 放置于 4 ℃ 冰箱保存, 分别于第 1、2、3、5、7 天进行测定, 通过比较不同时间测得的分析物定量离子、同位素内标峰面积以及浓度值, 评估其稳定性. 结果显示, 峰面积随储存时间的延长出现逐渐下降趋势, 但整体相对稳定 (RSD 在 10%—20% 之间). 内标校正后, 实际样品浓度值的 RSD 在 1.0%—8.9% 范围内, 样品浓度下降率在 5% 以内, 表明提取液在冷藏条件下 (4 ℃) 保存 1 周不影响结果.

### 2.2.3 上样周期稳定性

由于 96 孔板的进样时间较长, 需考虑样品是否会在进样过程中降解. 将样品处理后, 立即进样分析, 在放置进样室中 30 h 之后再重复进样 1 次, 比较两次测定的定量离子峰面积和分析物浓度值, 考察是否会产生降解. 结果如表 3 所示, 15 种分析物在进样过程中并未发生明显降解, 结果较稳定.

## 2.3 基质效应评价

选用 5 个不同来源的尿样 (含 1 份混合尿样), 按 1.4 节进行前处理并收集洗脱液. 将 5 份尿样洗脱液和甲醇溶液作为基质, 按 1.3 节配制 6 条基质标准溶液上机测定. 按照文献方法<sup>[30]</sup> 评估基质效应, 结果如图 3A 显示, 多数物质均属于弱基质效应, 仅 MP、EP 和 BP-2 表现为强基质效应. 采用稳定同位素内标校正后, 基质效应得到有效抵消 (如图 3B 所示).

表 3 15 种目标分析物上样周期(30 h)稳定性

Table 3 Stability of the 15 target analytes at sampling intervals (30 h)

分析物 Analyte	定量离子峰面积 Peak area ratio of quantitative ion		测定值/(ng·mL <sup>-1</sup> ) Experimental result		
	0 h	30 h	0 h	30 h	相对偏差/% Relative deviation
BP-1	7.29×10 <sup>5</sup>	7.65×10 <sup>5</sup>	15.4	14.8	2.1
BP-2	1.14×10 <sup>6</sup>	1.19×10 <sup>6</sup>	21.0	21.7	1.6
BP-3	7.44×10 <sup>3</sup>	7.58×10 <sup>3</sup>	10.2	9.80	2.1
BP-6	1.80×10 <sup>5</sup>	1.95×10 <sup>5</sup>	19.8	21.7	4.5
BP-8	9.86×10 <sup>3</sup>	1.02×10 <sup>4</sup>	12.8	12.1	2.7
4-OHBP	3.57×10 <sup>5</sup>	3.74×10 <sup>5</sup>	15.5	15.7	0.7
MP	2.60×10 <sup>6</sup>	2.48×10 <sup>6</sup>	64.8	64.5	0.2
EP	5.87×10 <sup>5</sup>	5.95×10 <sup>5</sup>	22.5	22.6	0.3
PP	1.04×10 <sup>6</sup>	1.11×10 <sup>6</sup>	25.0	25.4	0.8
BP	1.00×10 <sup>7</sup>	1.04×10 <sup>6</sup>	20.2	20.7	1.0
BzP	6.70×10 <sup>5</sup>	7.03×10 <sup>5</sup>	16.1	16.5	1.1
HepP	3.46×10 <sup>5</sup>	3.11×10 <sup>5</sup>	12.6	12.3	1.2
TCS	1.65×10 <sup>2</sup>	2.82×10 <sup>2</sup>	8.11	7.89	1.4
TCC	3.94×10 <sup>5</sup>	3.38×10 <sup>5</sup>	8.83	8.10	4.3
PCMX	1.12×10 <sup>5</sup>	1.26×10 <sup>5</sup>	206	205	0.02

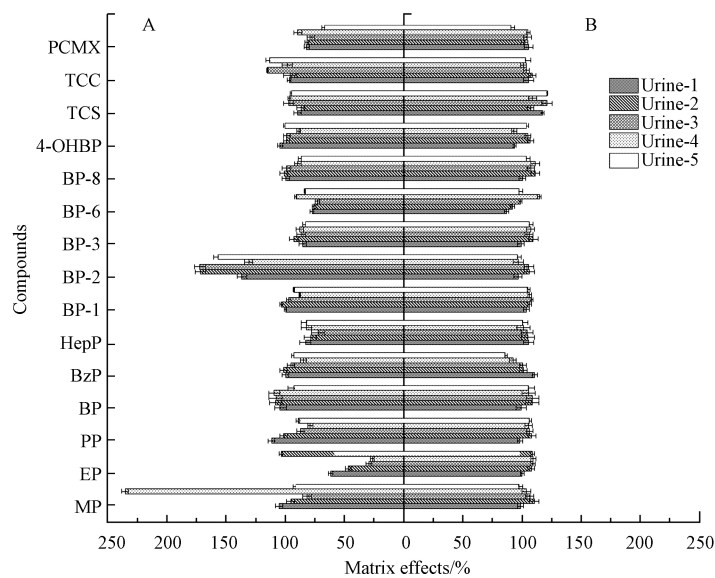


图 3 15 种 PCPs 采用稳定同位素内标法(A)校正前和(B)校正后的基质效应。

Fig.3 Matrix effects of fifteen PCPs (A) before and (B) after correction by stable isotopic internal standardization.

## 2.4 方法学评价

### 2.4.1 线性范围、检出限和定量限

以分析物定量离子峰面积与内标离子峰面积之比( $y$ )与对应质量浓度( $x$ , ng·mL<sup>-1</sup>)绘制校准曲线,结果显示,MP、BP-3 和 PCMX 在 8.00—1600 ng·mL<sup>-1</sup>, TCS 在 5.00—400 ng·mL<sup>-1</sup>,其余分析物在 2.00—400 ng·mL<sup>-1</sup> 范围内线性关系良好,相关系数( $r$ )均大于 0.999,对于低浓度的样品,采用回归方程加权的方法使得检测结果更加准确.本方法采用美国环保署(USEPA)的检出限测定程序文件第二版(EPA 821-R-16-006)<sup>[31]</sup>计算方法 LOD 和 LOQ.由于实验过程中严格控制实验空白,15 种分析物中仅 MP 和 PCMX 存在空白干扰.对有空白干扰的 2 种分析物进行 7 次过程空白实验,计算过程空白的平

均值( $X$ )及标准偏差( $SD$ ), 获得  $X+3SD$  和  $X+10SD$  结果, 将该结果与通过加标方式获得的 LOD 和 LOQ 进行比较, 较大者作为该物质的 LOD 和 LOQ. 其余物质均采用加标方式确定, 详细结果可见表 4.

表 4 15 种目标分析物的线性范围、方法检出限和方法定量限

Table 4 Linear range, correlation coefficient, limit of detection(LOD), and limit of quantification(LOQ) for 15 kinds of target analytes

分析物 Analyte	线性范围/(ng·mL <sup>-1</sup> ) Linear range	相关系数 Correlation coefficient( $r$ )	检出限/(ng·mL <sup>-1</sup> ) LOD	定量限/(ng·mL <sup>-1</sup> ) LOQ
BP-1	2—400	0.9994	0.01	0.04
BP-2	2—400	0.9994	0.01	0.04
BP-3	8—1600	0.9998	0.08	0.26
BP-6	2—400	0.9997	0.02	0.05
BP-8	2—400	0.9997	0.04	0.12
4-OHBP	2—400	0.9994	0.01	0.04
MP	8—1600	0.9995	0.35	0.72
EP	2—400	0.9998	0.02	0.05
PP	2—400	0.9996	0.01	0.04
BP	2—400	0.9998	0.01	0.02
BzP	2—400	0.9998	0.01	0.02
HepP	2—400	0.9996	0.01	0.02
TCS	5—400	0.9992	0.21	0.69
TCC	2—400	0.9992	0.03	0.10
PCMX	8—1600	0.9991	1.20	2.50

$y$ , peak area ratio of quantitative ion and isotope internal standard 定量离子与同位素内标的峰面积比;  $x$ , mass concentration 质量浓度

#### 2.4.2 回收率和精密度

方法的准确度和精密度分别用相对回收率和 RSD 表示. 结果如表 5 所示, 在低、中、高 3 个加标浓度下, 所有分析物的加标回收率为 89.1%—110%, 日内和日间精密度分别为 0.9%—13% 和 3.1%—14%. 回收率和 RSD 均在可接受范围内.

表 5 15 种目标分析物在低浓度、中浓度和高浓度条件下的加标回收率和相对标准偏差、日内精密度和日间精密度

Table 5 Spiked recoveries, relative standard deviations (RSD) of intra-day and inter-day for 15 kinds of target analytes at low, medium and high concentrations

分析物 Analyte	低浓度回收率/% Low concentration recovery	中浓度回收率/% Medium concentration recovery	高浓度回收率/% High concentration recovery	日内精密度/% Intra-day RSD	日间精密度/% Inter-day RSD
BP-1	89.5	99.5	101	1.1	4.2
BP-2	99.7	105	97.1	3.9	3.9
BP-3	89.8	91.0	99.0	2.4	7.1
BP-6	108	110	108	3.1	3.1
BP-8	105	101	104	2.8	7.1
4-OHBP	100	103	106	3.0	3.7
MP	93.2	101	107	2.1	4.9
EP	95.4	97.8	104	2.3	3.7
PP	97.1	97.1	104	4.6	4.4
BP	94.7	100	102	2.0	3.8
BzP	104	105	108	2.3	4.2
HepP	89.1	94.5	97.0	0.9	4.6
TCS	94.8	99.9	101	13	14



续表 5

分析物 Analyte	低浓度回收率/% Low concentration recovery	中浓度回收率/% Medium concentration recovery	高浓度回收率/% High concentration recovery	日内精密度/% Intra-day RSD	日间精密度/% Inter-day RSD
TCC	99.7	95.1	98.0	3.2	4.3
PCMX	98.6	103	102	4.7	5.8

注: 加标浓度水平: 0.5、10、50 ng·mL<sup>-1</sup> (MP、BP-3和PCMX 为2、40、200 ng·mL<sup>-1</sup>).Note: the spiked concentration at three levels are 0.5, 10, 50 ng·mL<sup>-1</sup> (2, 40, 200 ng·mL<sup>-1</sup> for MP, BP-3 and PCMX).

### 2.4.3 准确度评价

采用标准物质 NIST SRM 3672 和 NIST SRM 3673, 评估不同浓度水平的方法准确度. 如表 6 所示, 7 次测定结果的 RSD 分别为 2.0%—8.1% 和 1.1%—12%, 参照文献<sup>[26-29]</sup> 结果满足测定要求.

表 6 NIST SRM 3672 和 3673 测定值与参考值比较( $n=7$ )Table 6 Comparison of experimental results and reference values of NIST SRM 3672 and 3673 ( $n=7$ )

分析物 Analyte	NIST SRM 3672			NIST SRM 3673		
	参考值/( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) Reference value	测定值/( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) Experimental result	相对标准 偏差/% RSD	参考值/( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) Reference value	测定值/( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) Experimental result	相对标准 偏差/% RSD
BP-3	186—196	200±10	2.0	267—281	299±8	2.1
MP	111—115	106±4	2.7	77.4—81.6	78.0±1.3	1.1
EP	7.92—8.32	8.09±0.18	3.1	10.0—10.6	9.9±0.4	2.9
PP	17.3—17.9	17.1±0.6	2.5	21.0—22.2	21.1±0.7	2.2
BP	10.9—11.3	10.9±0.2	3.3	1.08—1.14	1.14±0.05	2.8
TCS	17.2—18.2	16.0±0.9	8.1	5.95—6.59	5.86±0.73	12

### 2.5 实际样品测定

采用本方法对 300 份尿液样本进行测定, 结果如表 7 所示. 其中检出率较高的防晒剂为 BP-1 (53%) 和 BP-3 (47%), 其中位浓度为 0.02 ng·mL<sup>-1</sup> 和 <LOD, 检出率较高的防腐剂包括 MP (100%)、EP (92%)、PP (82%) 和 PCMX (64%), 中位值分别为 11.5、0.53、0.65、2.09 ng·mL<sup>-1</sup>. 值得关注的是, MP 和 PCMX 的第 95 百分位数检出浓度可达 375 ng·mL<sup>-1</sup> 和 459 ng·mL<sup>-1</sup>, 是中位浓度的几十倍, 可见个别人群存在 MP 和 PCMX 的高暴露情况, 需进一步开展大样本研究进行证实.

表 7 15 种内分泌干扰物在实际人群尿液中的测定值

Table 7 Concentrations of 15 endocrine disruptors in human urine

分析物 Analyte	检出率/% DF	几何均值/ (ng·mL <sup>-1</sup> ) GM	浓度值/(ng·mL <sup>-1</sup> ) Concentrations				
			第5百分位数	第25百分位数	第50百分位数	第75百分位数	第95百分位数
			P <sub>5</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>95</sub>
BP-1	53	0.05	ND	ND	0.02	0.26	2.50
BP-2	1.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
BP-3	47	0.26	ND	ND	ND	1.03	10.2
BP-6	27	0.03	ND	ND	ND	0.04	0.86
BP-8	0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4-OHBP	21	ND	ND	ND	ND	ND	0.26
MP	100	16.6	1.81	4.63	11.5	51.08	375
EP	92	0.67	ND	0.12	0.53	3.82	58.8
PP	82	0.64	ND	0.05	0.65	5.98	99.4
BP	2.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND
BzP	0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
HepP	0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND

续表 7

分析物 Analyte	检出率/% DF	几何均值/ (ng·mL <sup>-1</sup> ) GM	浓度值/(ng·mL <sup>-1</sup> ) Concentrations				
			第5百分位数	第25百分位数	第50百分位数	第75百分位数	第95百分位数
			P <sub>5</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>95</sub>
TCS	48	0.44	ND	ND	ND	0.95	11.8
TCC	9.8	ND	ND	ND	ND	ND	0.17
PCMX	64	3.95	ND	ND	2.09	8.30	459

DF., detection frequency检出率; ND., no detectable 未检出; P<sub>5</sub>, P<sub>25</sub>, P<sub>50</sub>, P<sub>75</sub> and P<sub>95</sub> ., the mass concentration of targeted analytes of 5th, 25th, 50th, 75th and 95th percentile第5、25、50、75和95百分位数.

与近几年国内外的研究进行比较,发现伊朗女性<sup>[32]</sup>体内的PBs暴露值远高于本研究,MP、EP、PP和BP的中位检出浓度分别为5195、2502、3320、3700 ng·mL<sup>-1</sup>.印度女性<sup>[33]</sup>体内的MP和PP的暴露浓度中位值高于本研究,分别为108 ng·mL<sup>-1</sup>和37.1 ng·mL<sup>-1</sup>,而EP的暴露浓度中位值(0.11 ng·mL<sup>-1</sup>)比较低.在我国人群中,一项深圳成年人的研究<sup>[34]</sup>显示,除MP的暴露浓度中位值(5.78 ng·mL<sup>-1</sup>)略低外,其他暴露浓度中位值与本研究相当.在一项广东人群的研究<sup>[35]</sup>中,除EP中位值与本研究相当外,其余物质中位值均高于本研究,且BP-6、TCS和TCC分别有92%、94%和92%的检出率.一项北京男性的研究<sup>[36]</sup>显示,MP、EP和PP值均高于本研究,分别为15.4、2.08、5.87 ng·mL<sup>-1</sup>.有关PCMX暴露的文献十分有限,Tan等<sup>[37]</sup>报道的广州儿童和孕妇PCMX浓度的GM分别为21.6 ng·mL<sup>-1</sup>和31.9 ng·mL<sup>-1</sup>,远高于本研究PCMX浓度(GM: 3.95 ng·mL<sup>-1</sup>).综合可见,PCPs在全球人群中暴露广泛,系统性开展人群中的暴露评估工作具有重要的现实意义,本方法能为该项工作提供有力的技术保障.

### 3 结论(Conclusion)

本文通过对前处理、色谱和质谱条件进行优化,建立了一种同时测定人尿中15种防晒剂和防腐剂的分析方法,该方法前处理过程快速简便,有效实现高通量检测,方法线性范围宽,灵敏度高,对环境和工作人员友好,可有效应用于尿液样品中15种防晒剂和防腐剂的大批量检测.

#### 参考文献 (References)

- [ 1 ] CALAFAT A M, WONG L Y, YE X Y, et al. Concentrations of the sunscreen agent benzophenone-3 in residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003: 2004[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2008, 116(7): 893-897.
- [ 2 ] HAYDEN C G, ROBERTS M S, BENSON H A. Systemic absorption of sunscreen after topical application[J]. *The Lancet*, 1997, 350(9081): 863-864.
- [ 3 ] SCHREURS R H M M, SONNEVELD E, JANSEN J H J, et al. Interaction of polycyclic musks and UV filters with the estrogen receptor (ER), androgen receptor (AR), and progesterone receptor (PR) in reporter gene bioassays[J]. *Toxicological Sciences*, 2005, 83(2): 264-272.
- [ 4 ] FRENCH J E. NTP technical report on the toxicity studies of 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone (CAS No. 131-57-7) Administered Topically and in Dosed Feed to F344/N Rats and B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> Mice[J]. *Toxicity Report Series*, 1992, 21: 1-14.
- [ 5 ] GUO Y, KANNAN K. A survey of phthalates and parabens in personal care products from the United States and its implications for human exposure[J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(24): 14442-14449.
- [ 6 ] HONDA M, ROBINSON M, KANNAN K. Parabens in human urine from several Asian countries, Greece, and the United States[J]. *Chemosphere*, 2018, 201: 13-19.
- [ 7 ] BŁĘDZKA D, GROMADZIŃSKA J, WĄSOWICZ W. Parabens. From environmental studies to human health[J]. *Environment International*, 2014, 67: 27-42.
- [ 8 ] FARHAAN H, HOWARD M. An overview of parabens and allergic contact dermatitis[J]. *Skin Therapy Letter*, 2013, 18(5): 5-7.
- [ 9 ] JUNGE K M, BUCHENAUER L, STRUNZ S, et al. Effects of exposure to single and multiple parabens on asthma development in an experimental mouse model and a prospective cohort study[J]. *Science of the Total Environment*, 2022, 814: 152676.
- [ 10 ] KRISTIN V H, CECILIE S, LÅSTAD L S H, et al. Exposure to environmental phenols and parabens, and relation to body mass index, eczema and respiratory outcomes in the Norwegian RHINESSA study[J]. *Environmental Health: a Global Access Science Source*, 2021, 20(1): 81.
- [ 11 ] DRURY B, SCOTT J, ROSI-MARSHALL E J, et al. Triclosan exposure increases triclosan resistance and influences taxonomic composition of benthic bacterial communities[J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(15): 8923-8930.
- [ 12 ] WEATHERLY L M, GOSSE J A. Triclosan exposure, transformation, and human health effects[J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, 2017, 20(8): 447-469.

- [13] ROCHESTER J R, BOLDEN A L, PELCH K E, et al. Potential developmental and reproductive impacts of triclocarban: A scoping review[J]. *Journal of Toxicology*, 2017, 2017: 1-15.
- [14] KIM S A, MOON H, LEE K, et al. Bactericidal effects of triclosan in soap both *in vitro* and *in vivo*[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2015, 70(12): 3345-3352.
- [15] KIM S A, RHEE M S. Microbicidal effects of plain soap vs triclocarban-based antibacterial soap[J]. *The Journal of Hospital Infection*, 2016, 94(3): 276-280.
- [16] DSIKOWITZKY L, STRÄTER M, ARIYANI F, et al. First comprehensive screening of lipophilic organic contaminants in surface waters of the megacity Jakarta, Indonesia[J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2016, 110(2): 654-664.
- [17] SMITH A J, MCGOWAN T, DEVLIN M J, et al. Screening for contaminant hotspots in the marine environment of Kuwait using ecotoxicological and chemical screening techniques[J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2015, 100(2): 681-688.
- [18] CAPKIN E, OZCELEP T, KAYIS S, et al. Antimicrobial agents, triclosan, chloroxylenol, methylisothiazolinone and borax, used in cleaning had genotoxic and histopathologic effects on rainbow trout[J]. *Chemosphere*, 2017, 182: 720-729.
- [19] SREEVIDYA V S, LENZ K A, SVOBODA K R, et al. Benzalkonium chloride, benzethonium chloride, and chloroxylenol - Three replacement antimicrobials are more toxic than triclosan and triclocarban in two model organisms[J]. *Environmental Pollution*, 2018, 235: 814-824.
- [20] FERGUSON K K, COLACINO J A, LEWIS R C, et al. Personal care product use among adults in NHANES: Associations between urinary phthalate metabolites and phenols and use of mouthwash and sunscreen[J]. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 2017, 27(3): 326-332.
- [21] PHILIPPAT C, BENNETT D, CALAFAT A M, et al. Exposure to select phthalates and phenols through use of personal care products among Californian adults and their children[J]. *Environmental Research*, 2015, 140: 369-376.
- [22] YE X Y, BISHOP A M, REIDY J A, et al. Temporal stability of the conjugated species of bisphenol A, parabens, and other environmental phenols in human urine[J]. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 2007, 17(6): 567-572.
- [23] LIAO C Y, KANNAN K. Widespread occurrence of benzophenone-type UV light filters in personal care products from China and the United States: An assessment of human exposure[J]. *Environmental Science & Technology*, 2014, 48(7): 4103-4109.
- [24] 孙玮奇, 邹春华, 周志俊. 全国性人体生物监测项目研究进展[J]. *职业卫生与应急救援*, 2021, 39(2): 230-235.
- SUN W Q, WU C H, ZHOU Z J. Research progress of national human biological monitoring project[J]. *Occupational Health and Emergency Rescue*, 2021, 39(2): 230-235 (in Chinese).
- [25] 韩林学, 张续, 胡小键, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定人尿中 12 种典型个人护理品[J]. *色谱*, 2023, 41(4): 312-322.
- HAN L X, ZHANG X, HU X J, et al. Determination of 12 typical personal care products in human urine by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2023, 41(4): 312-322 (in Chinese).
- [26] DEWALQUE L, PIRARD C, DUBOIS N, et al. Simultaneous determination of some phthalate metabolites, parabens and benzophenone-3 in urine by ultra high pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography B*, 2014, 949/950: 37-47.
- [27] REN L, FANG J Z, LIU G H, et al. Simultaneous determination of urinary parabens, bisphenol A, triclosan, and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine by liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2016, 408(10): 2621-2629.
- [28] GAVIN Q W, RAMAGE R T, WALDMAN J M, et al. Development of HPLC-MS/MS method for the simultaneous determination of environmental phenols in human urine[J]. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 2014, 94(2): 168-182.
- [29] Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Environmental Health. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals[EB/OL]. [2023-04-19].
- [30] 黎娟, 乔庆东, 庄景新, 等. 改进的高效液相色谱-串联质谱方法同时测定动物性食品中 4 种  $\beta_2$ -受体激动剂残留[J]. *色谱*, 2016, 34(2): 170-175.
- LI J, QIAO Q D, ZHUANG J X, et al. Simultaneous determination of the residues of four  $\beta_2$ -agonists in animal foods by modified high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2016, 34(2): 170-175 (in Chinese).
- [31] United States Environmental Protection Agency. Definition and procedure for the determination of the method detection limit revision 2[EB/OL]. [2022-10-18].
- [32] MALAKOOTIAN M, CHAVOSHANI A, HASHEMI M, et al. Concentrations of urinary parabens and reproductive hormones in Iranian women: Exposure and risk assessment[J]. *Toxicology Reports*, 2022, 9: 1894-1900.
- [33] JALA A, VARGHESE B, DUTTA R, et al. Levels of parabens and bisphenols in personal care products and urinary concentrations in Indian young adult women: Implications for human exposure and health risk assessment[J]. *Chemosphere*, 2022, 297: 134028.
- [34] ZHAO Y, LIU Y L, CHEN Y N, et al. Exposure to parabens and associations with oxidative stress in adults from South China[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 774: 144917.
- [35] ZHANG H, LI J X, CHEN Y F, et al. Profiles of parabens, benzophenone-type ultraviolet filters, triclosan, and triclocarban in paired urine and indoor dust samples from Chinese university students: Implications for human exposure[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 798: 149275.
- [36] YU L J, PENG F D, YUAN D, et al. Correlation study of parabens in urine, serum, and seminal plasma of adult men in Beijing, China[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2021, 28(30): 41120-41126.
- [37] TAN J H, KUANG H X, WANG C C, et al. Human exposure and health risk assessment of an increasingly used antibacterial alternative in personal care products: Chloroxylenol[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 786: 147524.