

生活污水中苯二氮草类药物及其新型策划药分析方法优化及应用

朱珠¹, 张苓荣¹, 赵孟林¹, 张璇¹, 郝芳华¹, 李喜青², 杜鹏^{1*}

1. 北京师范大学水科学研究院, 城市水循环与海绵城市技术北京市重点实验室, 北京 100875

2. 北京大学城市与环境学院, 地表过程分析与模拟教育部重点实验室, 北京 100871

摘要: 近年来苯二氮草类药物 (benzodiazepines, BZDs) 及其新型策划药 (designer benzodiazepines, DBZDs) 在全球范围内的滥用呈现上升趋势. 为实时监测区域苯二氮草类药物及其新型策划药的使用情况, 本文建立了利用固相萃取 (SPE) 前处理、高效液相色谱串联质谱 (LC-MS/MS) 技术检测污水中 BZDs 及其代谢产物的分析方法, 并对前处理条件和仪器参数进行了优化, 前处理优化过程具体包括固相萃取柱类型、淋洗条件、洗脱条件及复溶条件的选择. 最后应用优化后的方法测定北京市 6 家污水处理厂实际进水样品. 结果表明: ①前处理选用 Cleanert PCX 萃取柱, 依次使用 2 mL 2% 甲酸水溶液、2 mL 甲醇淋洗填料, 使用 4 mL 5% 甲醇氨溶液洗脱目标化合物, 氮吹后用 500 μ L 50% 甲醇水溶液复溶残留物时效果最优. ②25 种目标化合物不同浓度梯度加标回收率范围为 85.7%~116.5%, 基质效应、检出限和定量限、标准曲线及线性范围、精密度等指标均满足方法验证要求. ③实际污水进水样品 25 种目标化合物可检出 18 种, 浓度在 0.03~22.4 ng/L 之间, 验证了方法的可靠性. 研究显示, 该分析方法可用于检测生活污水中苯二氮草类药物及其新型策划药, 可为进一步开展该类药物的污水流行病学研究提供参考依据.

关键词: 苯二氮草类药物 (BZDs); 代谢产物; 污水流行病学; 固相萃取 (SPE); 高效液相色谱串联质谱 (LC-MS/MS)

中图分类号: X830.2

文章编号: 1001-6929(2023)08-1554-10

文献标志码: A

DOI: 10.13198/j.issn.1001-6929.2023.06.04

Optimization and Application of Analytical Methods for Benzodiazepines and New Drugs in Domestic Wastewater

ZHU Zhu¹, ZHANG Lingrong¹, ZHAO Menglin¹, ZHANG Xuan¹, HAO Fanghua¹, LI Xiqing², DU Peng^{1*}

1. Beijing Key Laboratory of Urban Hydrological Cycle and Sponge City Technology, College of Water Sciences, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

2. Laboratory of Earth Surface Processes, College of Urban and Environmental Sciences, Peking University, Beijing 100871, China

Abstract: in recent years, the global use of benzodiazepines (BZDs) and designer benzodiazepines (DBZDs) has significantly increased. In order to effectively monitor and control the presence of benzodiazepines in specific regions, a method combining solid phase extraction (SPE), ultra-performance liquid chromatography (UPLC), and triple quadrupole mass spectrometry (MS/MS) was developed. The optimization process involved the pretreatment process and UPLC-MS/MS parameter adjustments. The pretreatment optimization included the selection of appropriate SPE columns, flushing and elution conditions, and resolution conditions. Subsequently, this method was applied to analyze the influent samples from six wastewater treatment plants in Beijing. The results showed that: (1) The most favorable outcomes were achieved using the Cleanert PCX extraction column, along with 2 mL of 2% formic acid solution, 2 mL of methanol for flushing, 4 mL of 5% methanol ammonia solution for elution, and 500 μ L of a 50% methanol-water solution for residue redissolution after evaporation. (2) By using these optimized conditions, the recovery rates of 25 target compounds in various concentration ranges were between 85.7% and 115%. The matrix effect, limits of detection and quantification, linear relationship, precision, and other performance indicators all met validation criteria. (3) The real influent samples showed the detection and quantification of 18 out of the 25 target

收稿日期: 2023-04-18 修订日期: 2023-05-20

作者简介: 朱珠(1998-), 女, 江苏宿迁人, zhuzhu_8598@163.com.

* 责任作者, 杜鹏(1987-), 男, 黑龙江七台河人, 副教授, 博士, 主要从事污水流行病学等研究, dup@bnu.edu.cn

基金项目: 中国科协青年人才托举工程项目 (No.2019QNRC001); 国家自然科学基金面上项目 (No.42171073)

Supported by Young Elite Scientists Sponsorship Program by CAST, China (No.2019QNRC001); National Natural Science Foundation of China (No.42171073)

compounds, with concentrations ranging from 0.03 to 22.4 ng/L. The results indicate that the developed method can detect both BZDs and DBZDs in wastewater samples, which can serve as a valuable tool for further research on BZDs and DBZDs using wastewater-based epidemiology.

Keywords: benzodiazepines (BZDs); metabolites; wastewater-based epidemiology; solid phase extraction (SPE); ultra performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry (LC-MS/MS)

苯二氮草类药物 (benzodiazepines, BZDs) 作为精神科门诊普遍使用的强效镇静安眠药物, 连续使用易形成药物依赖, 在全球范围内已出现普遍的滥用现象^[1-2]. 新型苯二氮草类策划药 (designer benzodiazepines, DBZDs) 则多为常用 BZDs 的结构修饰物, 药效与 BZDs 相似, 但在国内未通过药物监管部门的上市批准. 因缺少法律监管, DBZDs 已成为毒品市场盛行的一类新精神活性物质^[3-4]. 同时, BZDs 和 DBZDs 会通过服用者排泄物经市政管网汇入污水处理厂, 因生活污水中检出 BZDs 和 DBZDs 的报道逐年增多, 有关部门已将依替唑仑等 BZDs 和 DBZDs 作为重点监管对象^[5]. 此外, 污水处理厂未能去除的 BZDs 和 DBZDs 原药或代谢产物随出水排入地表水环境, 因其仍具有较高的生物活性, 给水生生物^[6-7] 和居民饮用水^[8-9] 安全带来了潜在威胁. 针对 BZDs 和 DBZDs 使用造成的社会问题和环境问题, 对此类药物的使用情况进行实时监测, 并估算其使用量, 对禁毒部门制定管控政策和新型污染物健康风险评估具有重要意义^[10-11].

环境分析科学技术的发展催生了基于污水流行病学 (wastewater-based epidemiology, WBE) 的毒品滥用监测手段, 该方法通过对生活污水中目标化合物浓度水平的分析, 获取接近实时的区域毒品滥用水平、时空分布等关键信息^[12-15], 较传统药物滥用调查方法更客观高效. 欧洲^[16-17]、亚洲^[18]、美洲^[19] 等地区已广泛应用 WBE 方法监测其传统和新型毒品的滥用水平. 随着社会对公共健康关注度的不断提高, WBE 的研究对象逐渐转向了与人体健康相关的生物标志物, 如烟草、酒精^[20]、咖啡因^[21] 等合法成瘾性物质, 具有强效镇痛效果的曲马多、阿片类药物^[22], 治疗细菌疾病的抗生素^[23] 以及与糖尿病高血压等常见基础病有关的二甲双胍^[24]、美托洛尔^[25] 等, 以进一步挖掘污水中所包含的人类生活方式及健康状况信息. 此外, 在新型冠状病毒全球大流行的背景下, 以病原体为生物标志物, 污水流行病学在传染病预警、疾病传播动态监测以及社区感染人数预测等方面的作用和价值同样被不断发掘^[26-27]. 然而, 针对治疗失眠、焦虑的 BZDs 和新精神活性物质 DBZDs 的 WBE 研究仍然较为匮乏. Baker 等^[28] 利用高效液相色谱-串联质谱

(LC-MS/MS) 技术建立了污水中 65 种非法药物及处方药的分析方法, 其中包含地西洋、硝西洋等 7 种常用 BZDs 处方药, 并对英国城市污水中 BZDs 进行了检测, 发现该类物质浓度在 11.9~209 ng/L 之间; Yuan 等^[29] 报道了国内阿普唑仑、劳拉西洋及奥沙西洋在北京医疗废水和生活污水中的赋存情况, Wu 等^[8] 对黄浦江及沿江污水厂中地西洋、阿普唑仑、艾司唑仑等 8 种 BZDs 处方药进行监测, 结果表明该类物质在北京、上海各类水体中广泛存在. 由于 BZDs 药物种类繁多, 现有报道中所包含的 BZDs 种类较少, 且多为地西洋、奥沙西洋等常用药物, 缺乏针对尼美西洋、三唑仑等 BZDs 类第三代毒品以及吡唑仑、依替唑仑等非法 DBZDs 的相关研究. 因此, 建立一种涵盖较全种类 BZDs 和 DBZDs 的高灵敏度、高选择性污水分析方法, 可对 BZDs 和 DBZDs 的使用情况进行更为系统全面的监测.

该研究以 25 种 BZDs 和 DBZDs 为研究对象, 利用固相萃取 (SPE) 前处理技术和 LC-MS/MS 实现对污水样品中目标化合物的分析测定, 并对分析方法进行了优化. 通过回收率、基质效应、检出限和定量限、精密度等质量控制指标对分析方法进行评价. 通过对北京市主城区 6 家污水厂进水样品的分析验证了优化后方法的可靠性, 以期对 BZDs 和 DBZDs 的精确监管、来源追溯提供可靠的技术手段, 也为进一步开展该类药物的污水流行病学研究提供技术支持.

1 材料与方法

1.1 试剂与耗材

该试验所用标准样品具体包括: 常用 BZDs 处方药及其代谢产物阿普唑仑 (ALP)、 α -羟基阿普唑仑 (OHALP)、氯硝西洋 (CZP)、7-氨基氯硝西洋 (7ACZP)、地西洋 (DZP)、去甲地西洋 (NDZP)、替马西洋 (TZP)、奥沙西洋 (OZP)、艾司唑仑 (EZM)、劳拉西洋 (LZP)、咪达唑仑 (MZM)、硝西洋 (NZP)、氯甲西洋 (LMZP); BZDs 类第三代毒品氟硝西洋 (FNZP)、尼美西洋 (NMZP) 及其代谢产物 7-氨基尼美西洋 (7ANMZP)、三唑仑 (TZM); 非法 DBZDs 标准样品氯地西洋 (CDZP)、地洛西洋 (DLZP)、氟丙西洋 (FBZP)、甲氯硝西洋 (MCZP)、吡唑仑 (PZM)、依替唑仑 (ETM); 非苯二氮草类新型

安眠药富马酸喹硫平 (QTP) 和唑吡坦 (ZPM) (均为浓度 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的甲醇溶液, 纯度 >99%)。9 种氘代内标 ALP-D₅、OHALP-D₅、DZP-D₅、NDZP-D₅、OZP-D₅、EZM-D₅、LZP-D₄、ETM-D₃ 和 ZPM-D₆ (均为浓度 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的甲醇溶液, 纯度 >99%), 以上标准样品均购自美国 Sigma-Aldrich 公司; 甲醇 (LC-MS 级) 和乙腈 (LC-MS 级) 均购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司; 甲酸、甲酸铵、氨水均购自上海安谱试验科技股份有限公司, 均为 HPLC 级; 超纯水由 MilliQ 系统 (德国 Merck KGaA 公司) 制备; Cleanert PEP 和 Cleanert PCX (60 mg, 3 mL) 固相萃取柱购自天津博纳艾杰尔科技有限公司; 针式过滤器 (1.0 μm , 玻璃纤维) 购自天津市科艺隆试验设备公司; 离心过滤管 (0.2 μm) 购自美国 Costar 公司。

1.2 仪器与设备

超高效液相色谱-串联质谱联用仪 (Triple QuadTM 6500⁺) 购于美国 AB SCIEX 公司; 固相萃取装置 (SBEQ-CG1416)、氮吹仪 (EFAA-DF24) 购于上海安谱实验科技股份有限公司; 涡旋振荡器 (VXMNDG) 购于奥豪斯仪器 (常州) 有限公司; 离心机 (MiniMax17) 购于湖南可成仪器设备有限公司; KQ3200B 型超声波清洗器购于昆山市超声仪器有限公司。

1.3 LC-MS/MS 条件优化

根据目标化合物的性质选择离子源和离子化模式。将浓度为 20 ng/mL 的目标化合物标准溶液通过针泵恒流的进样方式注入质谱, 选取 2 个丰度强且稳定的子离子分别作为定量离子和定性离子。采用多反应监测 (MRM) 模式优化各特征离子的去簇电压 (DP) 和碰撞能量 (CE), 最终根据各目标化合物的保留时间设置分段采集模式以实现最大的响应强度。采用安捷伦 InfinityLad Poroshell HPH C18 液相色谱柱 (2.1 $\text{mm} \times 100 \text{ mm}$, 2.7 μm), 通过优化流动相 pH、添加剂、洗脱梯度等条件, 实现对目标化合物的有效分离并缩短分析周期。

1.4 样品前处理方法

该研究采用固相萃取法 (SPE) 对样品进行浓缩和净化, 固相萃取柱使用前依次向管内加入 3 mL 甲醇、3 mL 超纯水和 3 mL pH=2 的超纯水进行活化。取 50 mL 经 1 μm 滤膜过滤后的污水样品, 添加 100 μL 浓度为 50 ng/mL 的内标混合溶液, 静置 5~10 min 使其与样品混合均匀。调节固相萃取装置使样品以 1 mL/min 的速度均匀加载, 污水加载完成后依次使用 2 mL 2% 甲酸水溶液和 2 mL 甲醇淋洗。待萃取柱填料干燥后使用 4 mL 5% 甲醇氨溶液洗脱, 洗脱液

收集在 10 mL 玻璃试管内, 使用缓和氮气在恒温条件下缓慢将洗脱液吹至干燥。向试管中加入 500 μL 50% 甲醇水溶液复溶管底残留物, 振荡至洗脱物完全溶解, 此时各污水样品内标浓度均为 10 ng/mL 。复溶液经 0.2 μm 离心过滤管过滤后装入专用样品瓶, 4 $^{\circ}\text{C}$ 下保存等待 LC-MS/MS 分析测定。

1.5 质量控制

1.5.1 回收率

分别取 25、125 和 250 μL 浓度为 20 ng/mL 混合标准溶液加入到 50 mL pH=2 的超纯水中配成不同浓度梯度的溶液, 每组设置 3 个平行样品, 并设置一组流程空白。按 1.4 节样品前处理方法处理加标样品并上机测定, 根据流程空白、加标样品的测定数据以及实际加标浓度计算得到经固相萃取后不同浓度 25 种目标化合物的回收率。

1.5.2 基质效应

该试验选取北京肖家河污水处理厂的进水作为基质效应供试水样, 按 1.4 节对供试水样进行样品前处理, 使用前处理后的供试水样配制体积为 500 μL 、浓度范围为 1~10 ng/mL 的加标水样。经 LC-MS/MS 分析测定得到各目标物质在污水样品和不同浓度的加标污水样品、标准样品中的响应峰面积, 比较加标前后目标物质响应的变化, 评价基质对分析仪器响应信号的抑制或增强效应, 计算公式^[30]:

$$\text{ME} = (A_{\text{addition}} - A_{\text{blank}} - A_{\text{standard}}) / A_{\text{standard}} \times 100\% \quad (1)$$

式中: ME 表示基质效应, %; A_{addition} 表示经 LC-MS/MS 分析测定得到的各目标物质响应峰面积; A_{blank} 为污水中目标物质的峰面积; A_{standard} 为目标物质标准样品峰面积。

1.5.3 检出限和定量限

将系列低浓度混合标准溶液 (0.01~0.1 ng/mL) 上机测定, 以信噪比 S/N 为 3 时对应的浓度为仪器检出限 (ILOD, ng/L), S/N 为 10 时对应的浓度为仪器定量限 (ILOQ, ng/L)。方法检出限 (MLOD, ng/L) 和定量限 (MLOQ, ng/L) 分别通过式 (2)(3) 计算:

$$\text{MLOD} = \text{ILOD} \times V_1 / V_2 \quad (2)$$

$$\text{MLOQ} = \text{ILOQ} \times V_1 / V_2 \quad (3)$$

式中: V_1 为上机浓缩液的体积, 取值为 500 μL ; V_2 为前处理所取污水样品的体积, 取值为 50 mL。

1.5.4 标准曲线的线性及范围

该试验对环境样品中目标物质的浓度范围进行估计, 在估计浓度上限的 2~3 倍内配制含甲醇体积 50%、浓度梯度范围为 0.01~10 ng/mL 的系列标准溶

液. 上机测定后拟合标准曲线, 相关系数 (R^2) 应不低于 0.99, 同时满足范围内的标准样品分析定量准确度在 80%~120% 之间.

1.5.5 精密度

采用对同一标准样品连续多次测定结果 ($n=4$) 和多天重复测定结果 ($n=4$) 的相对标准偏差 (RSD) 来评价仪器的日内精密度与日间精密度, 15% 的 RSD 作为方法可接受的标准上限.

1.6 使用量估算

利用污水处理厂日均流量、服务区域常住人口数据等可估算出地区目标物质的人均负荷水平, 进而反向推算出药物使用量, 其计算公式:

$$L = C_{in} \times F_{in} / P \quad (4)$$

$$U = L \times MW_{ratio} / E \quad (5)$$

式中: L 为药物千人均负荷量, $\text{mg}/(1\ 000\ \text{inh} \cdot \text{d})$, 其中 inh 表示 inhabitant; C_{in} 为污水处理厂进水样品浓度, ng/L ; F_{in} 为污水处理厂的平均进水流量, m^3/d ; P 为污水处理厂服务人口数; U 为北京市各 BZDs 的使用量, $\text{mg}/(1\ 000\ \text{inh} \cdot \text{d})$; E 表示目标物质生物标志物的人体排泄率, %; MW_{ratio} 表示目标物质母体与其生物标志物的摩尔质量比值.

2 结果与讨论

2.1 优化后的 LC-MS/MS 条件

25 种目标化合物分子结构中均含氮原子, 且多呈仲胺或叔胺形式, 在 ESI 离子化模式下易与氢离子结合形成带正电荷的母离子 $[M+H]^+$, 因此该研究选择在正离子检测模式下, 采用 MRM 模式对所有目标化合物进行检测. 离子源电压 (IS) 为 4 500 V, 离子源温度 (TEM) 为 450 °C, 气帘气 (CUR) 压力为 25 psi, 干燥气 (GS1) 压力为 65 psi, 辅助气 (GS2) 压力为 55 psi, 碰撞池气压 (CAD) 为 6 psi. 各目标化合物及其相应内标质谱参数见表 1.

BZDs 在酸性条件下易于质子化, 因此该研究选用 10 mmol/L 甲酸铵 (含 0.1% 甲酸) 水溶液 (流动相 A)/乙腈 (流动相 B) 作为流动相体系, 以提高目标化合物的离子化率. 由于多数 BZDs 结构和性质相似, 其在色谱柱上的保留时间较为接近, 故采用梯度洗脱方式提高其分离效果. 同时, 7ACZP、7ANMZP 和 ZPM 的极性较强, 因此设置较低比例的有机相作为初始流动相条件, 以获得较为理想的保留时间. 优化后的洗脱梯度: 0~0.5 min, 10% B 相; 0.5~5 min, 10%~90% B 相; 保持 90% B 相 0.4 min; 5.4~5.8 min, 10%~90% B 相; 保持 10% B 相 2.2 min. 色谱柱温度为 40 °C, 流速 0.4 mL/min,

表 1 质谱检测条件

Table 1 Experimental conditions for mass spectrometry analysis

目标化合物	保留时间/min	母离子		定量离子		定性离子		
		m/z	m/z	DP/V	CE/V	m/z	DP/V	CE/V
ALP	4.6	309.2	281.1	120	33	205.1	120	46
ALP-D ₅	4.9	276.1	140.1	50	39			
OHALP	4.4	325.1	297	90	40	216.2	90	58
OHALP-D ₅	4.4	290.1	226.1	50	38			
CZP	4.6	316	270.1	130	37	241.2	130	45
7ACZP	3.5	286.1	222	120	37	250.2	120	28
DZP	5.2	285.1	193.2	90	45	222.1	90	35
DZP-D ₅	5.2	292.1	246.1	50	35			
NDZP	4.9	271	140.1	100	39	208.1	100	39
NDZP-D ₅	4.9	300.1	272.2	50	36			
TZP	4.9	301.2	255.1	100	34	283.1	100	21
OZP	4.5	287.1	241.1	50	35	231.1	50	34
OZP-D ₅	4.5	314	234.9	100	49			
EZM	4.5	295.1	267.1	110	30	205.1	110	47
EZM-D ₅	4.6	314.1	286.1	50	38			
FNZP	4.8	314.1	268.1	110	35	239.1	110	42
LMZP	4.9	335.2	289	60	30	262	60	37
LZP	4.6	321	275.2	80	34	229	80	39
LZP-D ₄	4.6	325.1	279.1	50	38			
MZM	4.2	326.1	291.1	130	35	249.1	130	46
NMZP	4.8	296.2	250.2	90	36	221	90	44
7ANMZP	3.5	266.1	135.1	110	40	208.2	110	44
NZP	4.5	282.1	236.1	120	35	180.1	120	35
TZM	4.6	343	308	100	41	315.1	100	38
CDZP	5.3	319.1	227.1	120	41	154.2	120	41
DLZP	4.9	305.2	140	70	36	206.1	70	45
ETM	4.8	343.1	314.1	50	40	259	50	47
ETM-D ₃	4.8	346.2	292.3	50	30			
FBZP	4.9	333.1	226.1	100	43	184.1	100	48
MCZP	4.9	330.3	284.2	70	38	214.2	70	52
PZM	3.9	354.1	206.1	110	44	167.1	110	49
QTP	4.1	384.3	253	80	30	279.2	80	40
ZPM	3.7	308.1	235.2	100	39	263.1	100	26
ZPM-D ₆	3.7	330.2	302.1	50	39			

进样体积为 2 μL . 图 1 为优化后 25 种目标化合物的色谱图, 该方法能够在 5.4 min 内实现对所有物质的有效分离, 显著缩短了分析周期, 同时提高了仪器对目标化合物的灵敏度.

2.2 前处理条件的优化

2.2.1 固相萃取柱的选择

该研究选择 SPE 技术对样品进行净化与富集, 并比较 Cleanert PCX 和 Cleanert PEP 固相萃取柱 (分

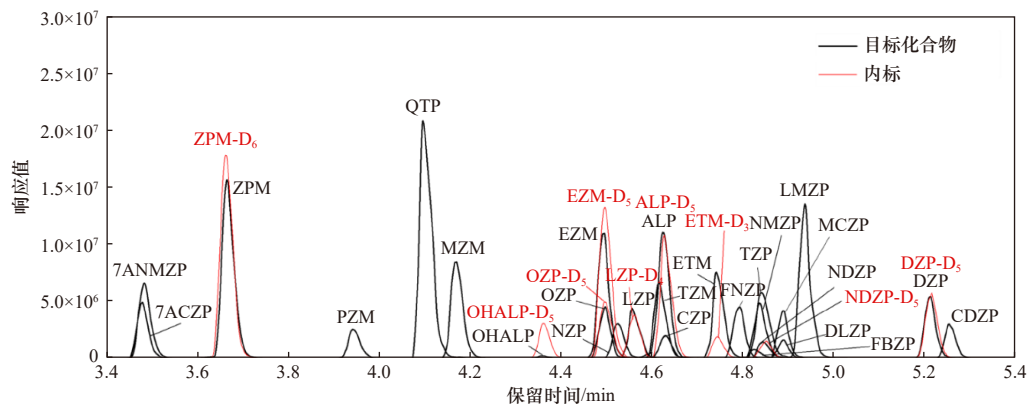


图1 目标化合物高效液相色谱图

Fig.1 Ultra-performance liquid chromatography chromatograms of all target compounds

别简称“PEP柱”和“PCX柱”)对25种目标化合物的净化回收效果,2种柱子均按照1.4节方法对污水样品进行前处理,具体回收率如图2所示。两种萃取柱均采用聚苯乙烯/二乙烯苯为填料,PEP柱表面同时具有亲水性和憎水性基团,对各类极性、非极性物质具有较为均衡的吸附作用;PCX柱则兼有阳离子

交换和反相吸附混合作用力。试验结果表明,PEP柱无法实现对OHALP的吸附,对FNZP、MCZP、MZM、7ANMZP等物质的回收率低于60%,对OZP、PZM、LMZP、NMZP等物质的回收率则超过了200%;PCX柱对25种目标物质均有较好的吸附和净化效果,因此该研究选用PCX柱进行SPE前处理。

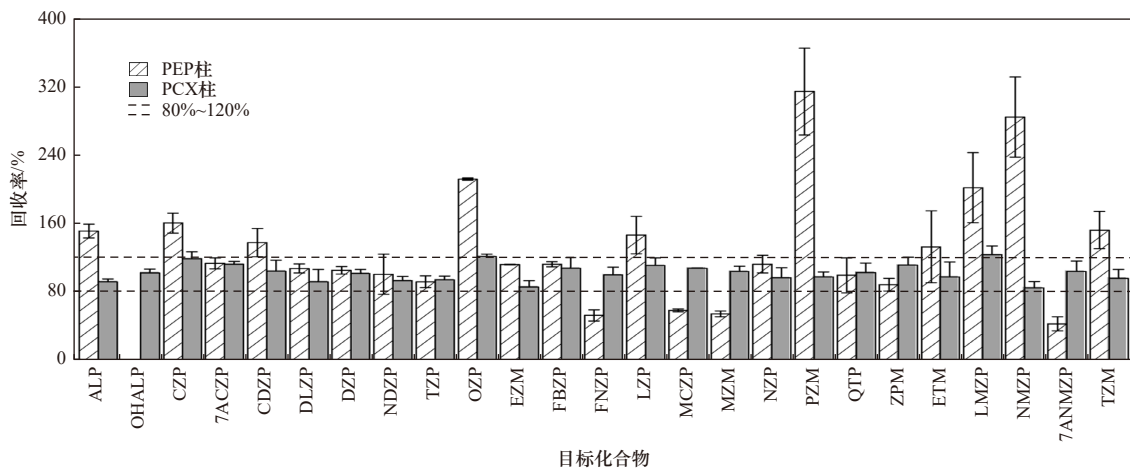


图2 不同SPE柱待测目标化合物回收率比较

Fig.2 Comparison of recoveries using different SPE columns

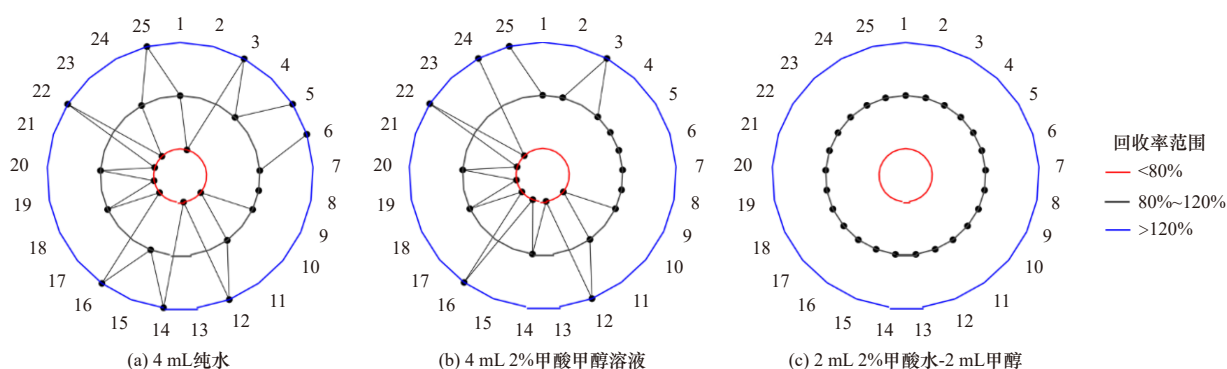
2.2.2 淋洗条件的优化

PCX柱在前处理过程中会吸附污水基质中的部分干扰组分,因此需要加入淋洗步骤降低基质组分对准确定量的影响。BZDs多为中等或弱极性化合物,易溶于甲醇、乙腈等试剂,不易溶于水。该研究在污水样品加载完成后设置4 mL纯水、4 mL 2%甲酸甲醇溶液和2 mL 2%甲酸水溶液-2 mL甲醇3种淋洗条件并比较其净化效果。如图3所示,使用4 mL纯水淋洗时多数目标化合物的损失较少,但对非极性干扰组分净化效果不佳;使用4 mL 2%甲酸甲醇溶液淋洗时对基质中干扰组分去除效果较好,但导致FNZP、

MCZP、NZP等物质损失较多,回收率低于80%;使用2 mL 2%甲酸水溶液-2 mL甲醇淋洗时,25种目标化合物回收率均在80%~120%之间,净化效果较为理想。导致这一结果的原因为甲酸水能够促进目标化合物质子化,使得萃取小柱对药物的保留作用更稳定,而甲醇能有效去除干扰性基质,因此该研究选用2 mL 2%甲酸水溶液-2 mL甲醇作为前处理的淋洗溶液。

2.2.3 洗脱和复溶条件的优化

BZDs经样品加载后以质子化形式吸附于萃取柱,因其多为弱碱性化合物,在碱性条件下更易被洗



注: 1—ALP; 2—OHALP; 3—CZP; 4—7ACZP; 5—CDZP; 6—DLZP; 7—DZP; 8—NDZP; 9—TZP; 10—OZP; 11—EZM; 12—FBZP; 13—FNZP; 14—LZP; 15—MCZP; 16—MZM; 17—NZP; 18—PZM; 19—QTP; 20—ZPM; 21—ETM; 22—LMZP; 23—NMZP; 24—7ANMZP; 25—TZM. 下同。

图3 不同淋洗条件下待测目标化合物的回收率比较

Fig.3 Comparison of recoveries using different flushing conditions

脱溶液提取. 该研究选择在甲醇中加入适量氨水来增加洗脱溶液的 pH, 以提高目标化合物的洗脱效率. 结果表明, 连续分批加入体积为 1 mL 的洗脱溶液时, 初始流出液中多数物质洗脱率高于 40%, 随着洗脱液体积的增加, 在第 4、第 5 批次洗脱流出液中多数目标化合物洗脱率低于 1%, 因此该研究选择 4 mL 5% 甲醇氨溶液作为洗脱液. 对于复溶过程, 该研究分别

考察了 30%、50%、80% 3 种不同体积分数甲醇水溶液的复溶效果. 结果显示, 在 30% 甲醇水溶液复溶条件下 CDZP、MZM、QTP 等物质未能实现较好的回收效果, 而甲醇体积分数为 80% 时将削弱 2.3.2 节淋洗步骤对萃取柱的净化功效, 使用 50% 甲醇水溶液复溶则能够保证目标药物的充分复溶和净化效果, 因此该研究选用 50% 甲醇水溶液作为复溶溶液 (见图 4).

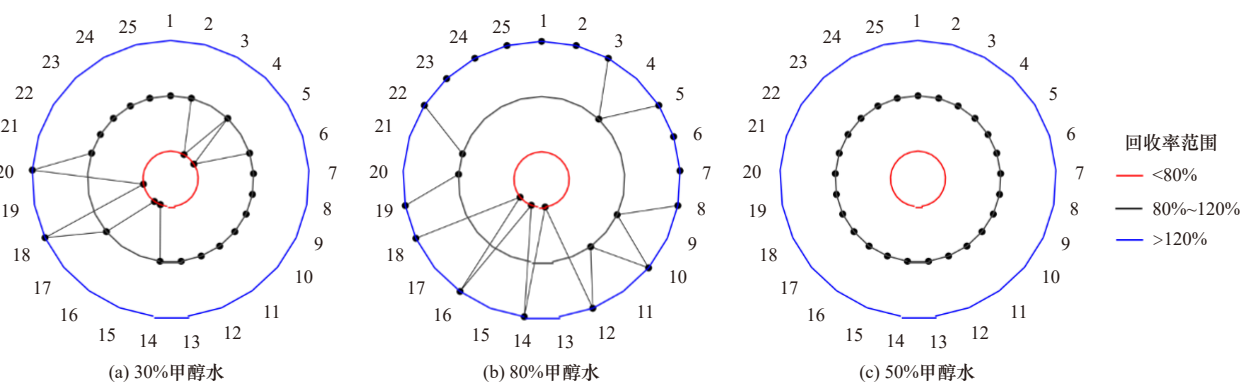


图4 不同复溶条件下待测目标化合物的回收率比较

Fig.4 Comparison of recoveries using different re-solvents

2.3 已优化方法的评价

2.3.1 回收率和基质效应

如表 2 所示, 经 PCX 柱固相萃取后, 25 种目标化合物在不同浓度梯度下的回收率均在 80%~120% 之间, 基质效应 (ME) 在 -20%~20% 之间, 满足检测要求.

2.3.2 检出限、定量限、标准曲线线性、仪器准确度及精密度

如表 3 所示, 25 种目标化合物的方法检出限和方法定量限在 0.02~3.7 ng/L 之间, 标准曲线在 10~10 000 ng/L 范围内线性表现良好 ($R^2 > 0.99$), 不同浓度标准样品

定量准确度在 80%~120% 之间. 此外, 仪器日内和日间精密度 $RSD(n=4)$ 在 1%~13% 之间, 均小于 15%, 仪器稳定性可达到试验要求. 因此, 该研究所采用的分析方法能够满足多种 BZDs 和 DBZDs 的同步定量分析.

2.4 分析方法在实际污水样品中的应用

该研究于 2020 年 12 月—2021 年 1 月对北京市 6 家市政污水处理厂 (WWTP-1~WWTP-6) 的进水进行采样 (24 h 混合水样), 生活污水比例均高于 90%, 具体运行数据见表 4. 采用上述优化方法对样品进行前处理和分析测定.

表2 优化方法后目标化合物的回收率和基质效应

Table 2 Recoveries and matrix effects of all target compounds using optimization method

目标化合物	回收率			基质效应		
	1 ng/mL	5 ng/mL	10 ng/mL	1 ng/mL	5 ng/mL	10 ng/mL
ALP	92.9%±8.4%	91.8%±3.5%	95.4%±4.2%	-9.1%±3.2%	-9.3%±7.0%	-12.6%±7.2%
OHALP	91.8%±11.9%	87.5%±11.9%	93.9%±12.5%	-15.4%±20.8%	-5.3%±6.3%	-9.4%±14.3%
CDZP	105.6%±13.6%	104.4%±12.9%	90.5%±7.5%	10.5%±7.0%	6.5%±4.1%	2.3%±3.9%
CZP	95.6%±7.7%	114.4%±4.5%	105.0%±5.4%	17.0%±4.5%	12.5%±7.7%	12.1%±4.1%
7ACZP	97.7%±1.1%	100.4%±2.3%	98.7%±8.4%	11.7%±8.9%	8.0%±2.3%	8.0%±10.7%
DLZP	102.3%±11.9%	92.0%±14.4%	95.6%±4.1%	-2.1%±12.4%	-20.9%±8.6%	-10.6%±1.5%
DZP	111.0%±6.4%	101.8%±4.6%	102.1%±4.7%	-10.0%±5.5%	-14.6%±6.1%	-21.3%±3.5%
NDZP	92.4%±13.4%	93.2%±5.1%	94.6%±3.6%	-14.4%±23.0%	-19.0%±4.6%	-27.5%±7.0%
TZP	107.7%±9.8%	94.3%±4.2%	91.1%±6.8%	2.4%±13.7%	9.0%±6.6%	-1.9%±2.2%
OZP	106.8%±10.8%	94.5%±14.2%	93.5%±7.2%	14.9%±7.9%	5.0%±16.1%	5.4%±7.2%
EZM	113.3%±14.4%	98.4%±1.7%	95.5%±3.0%	2.1%±4.5%	4.2%±13.4%	7.2%±3.8%
ETM	100.9%±4.3%	97.5%±17.8%	89.1%±7.0%	-17.2%±10.8%	-14.6%±8.6%	-10.7%±5.8%
FBZP	89.2%±1.7%	107.6%±12.5%	97.4%±16.2%	-3.4%±12.5%	-18.0%±5.7%	-22.1%±2.2%
FNZP	116.5%±9.9%	100.1%±9.1%	91.7%±8.3%	-9.7%±12.1%	-8.6%±5.6%	-15.4%±3.5%
LMZP	113.4%±12.4%	107.6%±0.5%	89.6%±11.2%	-16.7%±7.5%	-20.2%±7.8%	-17.9%±5.9%
LZP	100.5%±7.8%	95.7%±5.4%	97.1%±4.2%	-14.2%±2.8%	-2.7%±2.7%	-9.3%±4.8%
MCZP	87.3%±13.4%	113.7%±10.1%	111.7%±16.7%	-1.7%±8.5%	-10.7%±8.0%	-12.6%±2.0%
MZM	93.5%±2.5%	104.0%±6%	96.7%±10.3%	-6.5%±6.5%	-10.9%±9.4%	-18.5%±2.2%
NMZP	97.6%±10.4%	98.2%±2.7%	94.9%±2.8%	-10.0%±12.7%	-3.4%±9.4%	-7.3%±3.0%
7ANMZP	103.6%±1.1%	104.1%±12%	98.4%±1.9%	20.0%±1.7%	12.0%±15.1%	17.0%±11.7%
NZP	115.0%±16.1%	95.3%±6.4%	97.9%±6.5%	-7.8%±11.5%	-11.6%±9.0%	-16.9%±4.1%
PZM	103.5%±10.6%	97.8%±5.6%	102.0%±7.2%	4.8%±10.1%	6.3%±10.1%	1.6%±3.0%
TZM	100.6%±8.2%	95.8%±10.7%	91.1%±5.3%	-9.9%±7.2%	-11.5%±11.1%	-9.4%±7.1%
QTP	102.6%±8.3%	102.8%±11.0%	85.7%±8.1%	-3.3%±8.2%	-4.1%±6.3%	-18.4%±3.3%
ZPM	101.0%±8.6%	111.4%±9.0%	108.6%±5.5%	-8.9%±7.5%	-12.9%±5.4%	-13.6%±3.3%

表3 优化方法后目标化合物的检出限、定量限、线性范围及精确度

Table 3 MLOD, MLOQ, linearity and precision of all target compounds using optimization method

目标化合物	检出限/(ng/L)	定量限/(ng/L)	标准曲线相关系数(R^2)	线性范围/(ng/L)	精确度($n=4$)	
					日内	日间
ALP	0.02	0.1	0.998	10 ~ 10 000	107.3%±5.0%	104.3%±1.0%
OHALP	0.8	1.7	0.988	100 ~ 10 000	107.1%±12.0%	103.5%±10.0%
CDZP	0.03	0.1	0.998	10 ~ 10 000	103.6%±1.0%	112.2%±9.0%
CZP	0.3	1	0.999	10 ~ 10 000	104.0%±1.0%	98.0%±5.0%
7ACZP	0.09	0.3	0.997	10 ~ 10 000	104.0%±4.0%	101.0%±4.0%
DLZP	0.1	0.3	0.998	20 ~ 10 000	103.5%±3.0%	88.9%±9.0%
DZP	0.03	0.1	0.999	10 ~ 10 000	103.0%±1.0%	99.9%±3.0%
NDZP	0.2	0.3	0.997	10 ~ 10 000	103.0%±2.0%	99.8%±1.0%
TZP	0.3	1	0.997	20 ~ 10 000	103.6%±2.0%	110.7%±4.0%
OZP	0.1	0.4	0.998	10 ~ 10 000	101.9%±1.0%	102.3%±5.0%
EZM	0.2	0.6	0.997	10 ~ 10 000	106.3%±3.0%	101.5%±3.0%
ETM	0.1	0.3	0.992	10 ~ 10 000	100.7%±2.0%	96.6%±8.0%
FBZP	0.2	0.9	0.994	80 ~ 10 000	102.7%±6.0%	78.2%±13.0%

续表

目标化合物	检出限/(ng/L)	定量限/(ng/L)	标准曲线相关系数(R^2)	线性范围/(ng/L)	精确度($n=4$)	
					日内	日间
FNZP	0.2	0.6	0.997	20 ~ 10 000	102.7%±2.0%	91.3%±10.0%
LMZP	0.2	0.7	0.998	10 ~ 10 000	99.6%±3.0%	115.7%±6.0%
LZP	0.3	3.7	0.996	20 ~ 10 000	99.5%±4.0%	98.2%±2.0%
MCZP	0.2	0.5	0.997	10 ~ 10 000	104.6%±3.0%	97.3%±4.0%
MZM	0.03	0.1	0.993	10 ~ 10 000	102.6%±2.0%	106.1%±1.0%
NMZP	0.2	0.5	0.998	10 ~ 10 000	102.8%±3.0%	88.1%±6.0%
7ANMZP	0.03	0.1	0.997	10 ~ 10 000	104.3%±1.0%	116.9%±4.0%
NZP	0.3	1.2	0.998	10 ~ 10 000	104.3%±5.0%	90.9%±11.0%
PZM	0.1	0.5	0.997	10 ~ 10 000	103.0%±1.0%	103.8%±11.0%
TZM	0.2	0.5	0.994	10 ~ 10 000	103.6%±2.0%	103.2%±1.0%
QTP	0.03	0.1	0.987	10 ~ 10 000	104.5%±4.0%	103.3%±6.0%
ZPM	0.1	0.1	0.996	10 ~ 10 000	103.3%±1.0%	101.5%±5.0%

表 4 北京市 6 家污水处理厂的基本情况

Table 4 Basic information on the six WWTPs in Beijing

污水处理厂编号	平均流量/(m ³ /d)	服务人口数量/(10 ⁴ 人)
WWTP-1	210 000	68.5
WWTP-2	650 000	333.9
WWTP-3	550 000	152.0
WWTP-4	910 000	357.2
WWTP-5	100 000	28.5
WWTP-6	20 000	18.6

检测结果显示,进水样品中 18 种目标化合物被检出. ALP、DZP、NDZP、OZP、EZM、NMZP、MZM、QTP、ZPM 检出率为 100%, TZP 检出率高于 90%, 表明 BZDs 在北京地区被广泛使用. 其中 OZP 在 6 个污水厂进水中平均检出浓度最高, 范围为 (15.1±1.4)~(22.4±3.8) ng/L, 其次为 QTP[(10.1±1.4)~(18.5±1.5) ng/L]、NMZP[(7.5±1.9)~(16.8±1.8) ng/L]、DZP[(2.9±0.2)~(7.1±2.0) ng/L]、EZM[(2.6±0.8)~(4.9±0.7) ng/L]和 LZP[(3.1±3.9)~(8.8±7.4) ng/L], 其余目标化合物浓度均小于 4 ng/L(见表 5). 值得注意的是, 18 种检出物质中有 4 种属于 DBZDs(见表 5), 分别为 CDZP、ETM、FBZP 和 MCZP, 其浓度范围为 (0.03±0.1) ng/L (ETM) ~ (0.3±0.7) ng/L (MCZP). 在我国, DBZDs 未得到药物监管部门的生产使用许可, 无法通过合法途径获取. 此外, 由于以上 4 种 DBZDs 结构或取代基团的特殊性, 无法通过合法 BZDs 代谢或降解生成. 因此, 采样污水处理厂服务区内可能存在 DBZDs 滥用现象, 应加强对此类药物的检测与管控.

以药物母体或代谢产物作为生物标志物, 利用 1.6 节式 (3)(4) 估算北京地区检出率较高的几种常用

表 5 目标 BZDs 和 DBZDs 在北京污水处理厂进水中的平均浓度

Table 5 Concentrations of target BZDs and DBZDs in influences of Beijing wastewater treatment plants

目标化合物	检出率/%	污水处理厂平均检出浓度/(ng/L)						
		WWTP-1	WWTP-2	WWTP-3	WWTP-4	WWTP-5	WWTP-6	
ALP	100.0	1.0±0.1	0.7±0.3	0.7±0.1	0.6±0.3	0.9±0.1	0.8±0.1	
OHALP	16.7	<MLOD	1.5±2.9	<MLOD	1.5±2.9	3.3±6.5	1.5±2.9	
CDZP	8.3	<MLOD	<MLOD	<MLOD	0.1±0.1	<MLOD	0.1±0.2	
7ACZP	37.5	0.2±0.3	1.0±0.7	0.5±0.3	0.3±0.5	<MLOD	0.3±0.6	
DZP	100.0	3.8±0.6	3.8±0.2	2.9±0.2	3.2±0.2	7.1±2.0	3.1±0.6	
NDZP	100.0	0.7±0.1	1.1±0.3	0.6±0.1	1.1±0.3	1.0±0.1	0.7±0.1	
OZP	100.0	16.0±5.7	22.4±3.8	15.7±3.8	18.2±6.1	15.1±1.4	20.6±7.8	
TZP	91.7	0.8±0.7	1.4±0.1	0.9±0.5	1.5±0.7	1.5±0.3	1.0±0.9	
EZM	100.0	3.8±1.1	4.9±0.7	2.6±0.8	3.7±0.3	4.2±0.7	4.4±1.2	
ETM	4.2	0.03±0.1	<MLOD	<MLOD	<MLOD	<MLOD	<MLOD	
FBZP	4.2	<MLOD	0.1±0.2	<MLOD	<MLOD	<MLOD	<MLOD	
LZP	20.1	<MLOD	8.8±7.4	3.1±3.9	<MLOD	<MLOD	<MLOD	
MCZP	4.2	<MLOD	<MLOD	0.3±0.7	<MLOD	<MLOD	<MLOD	
MZM	100.0	0.3±0.1	0.5±0.1	0.2±0.1	0.7±0.2	0.3±0.1	0.6±0.2	
NMZP	100.0	10.8±3.1	8.9±0.9	10.7±2.7	9.7±3.1	16.8±1.8	7.5±1.9	
NZP	4.2	<MLOD	<MLOD	0.1±0.3	<MLOD	<MLOD	<MLOD	
QTP	100.0	10.1±1.4	17.4±3.1	13.0±1.5	18.5±1.5	17.7±10.5	18.0±4.2	
ZPM	100.0	0.8±0.2	1.0±0.1	0.7±0.1	1.2±0.1	1.3±0.3	1.1±0.1	

BZDs 的使用量. 结果显示, QTP[(401.8±198.7) mg/(1 000 inh·d)], NMZP[(301.1±177.0) mg/(1 000 inh·d)], MZM[(68.0±32.6) mg/(1 000 inh·d)], ZPM[(36.0±14.9) mg/(1 000 inh·d)]及 EZM[(24.7±9.1) mg/(1 000 inh·d)]的使用量远高于 OZP[(7.4±2.5) mg/(1 000 inh·d)], ALP[(4.0±4.9) mg/(1 000 inh·d)]和 DZP[(3.5±1.5) mg/(1 000 inh·d)]. 该研究结果低于 2014 年 Wang 等^[31]

对北京地区 DZP 使用量的估算值[(7.6~10.6) mg/(1 000 inh·d)],这可能与药物生物标志物的选择、居民用药习惯的改变等因素有关。

3 结论

a) 该研究对污水样品前处理方法和仪器条件进行了优化,结果表明前处理过程应选用 Cleanert PCX 萃取柱,依次使用 2 mL 2% 甲酸水溶液、2 mL 甲醇淋洗填料,使用 4 mL 5% 甲醇氨溶液洗脱目标化合物,氮吹后用 500 μ L 50% 甲醇水溶液复溶残留物。

b) 该试验方法验证结果表明,25 种目标化合物在回收率、基质效应、检出限与定量限、线性范围等方面符合试验要求,该方法能够实现超痕量目标化合物的准确、高效检测。

c) 对北京市 6 家污水处理厂进水样品的测定说明该方法能够满足实际样品的分析测定要求。BZDs 在北京市生活污水中广泛存在,虽然 DBZDs 检出率较低,但可能存在滥用现象,需加强对此类药物的监测。

d) 由于未考虑 BZDs 在污水管网中的稳定性,因此该研究对北京地区 BZDs 使用量估算存在一定不确定性。未来可开展 BZDs 稳定性相关研究,从方法学上提高其估算结果的准确性。

参考文献 (References):

- [1] 陈志芳.二类精神药品的应用及合理性分析[J].临床合理用药杂志,2018,11(31):9-11.
CHEN Z F.Application analysis and rationality evaluation of the second class of psychotropic drugs[J].Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use,2018,11(31):9-11.
- [2] 芮茗,韩娜.近代安眠药的研究与开发简史[J].中国药物化学杂志,2021,31(6):460-469.
RUI M,HAN N.A brief history of hypnotics' research and discovery [J].Chinese Journal of Medicinal Chemistry,2021,31(6):460-469.
- [3] 王一恒.迷奸药用于性侵犯罪的防范难点与对策[J].西部学刊,2023(1):47-52.
WANG Y H.Difficulties and countermeasures of using rape drugs in sexual assault crime[J].Journal of Western,2023(1):47-52.
- [4] 刘斌,吕家麟,尹若云,等.吸毒人员医用麻精药品滥用风险研究[J].中国药物警戒,2020,17(11):828-832.
LIU B,LV J L,YIN R Y,et al.Risk of narcotics and psychotropic substances abuse among drug abusers[J].Chinese Journal of Pharmacovigilance,2020,17(11):828-832.
- [5] 沈敏.新精神活性物质的应对与挑战[J].法医学杂志,2021,37(4):453-458.
SHEN M.The response and challenge of new psychoactive substances[J].Journal of Forensic Medicine,2021,37(4):453-458.
- [6] CERVENY D,BRODIN T,CISAR P,et al.Bioconcentration and behavioral effects of four benzodiazepines and their environmentally relevant mixture in wild fish[J].[Science of the Total Environment](#),2020,702:134780.
- [7] 陈宇,王涌涛,黄天寅,等.骆马湖水体中药品及个人护理品的污染特征及风险评估[J].环境科学研究,2021,34(4):902-909.
CHEN Y,WANG Y T,HUANG T Y,et al.Pollution characteristics and risk assessment of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Luoma Lake[J].[Research of Environmental Sciences](#),2021,34(4):902-909.
- [8] WU M H,XIANG J J,QUE C J,et al.Occurrence and fate of psychiatric pharmaceuticals in the urban water system of Shanghai, China[J].[Chemosphere](#),2015,138:486-493.
- [9] 李想,蒋可心.饮用水中苯二氮卓类药物残留研究现状[J].中国初级卫生保健,2010,24(7):60-62.
LI X,JIANG K X.Research status of benzodiazepines residues in drinking water[J].[Chinese Primary Health Care](#),2010,24(7):60-62.
- [10] 温有越,于云江,孙强,等.我国污染物健康风险毒性数据库构建研究[J].环境科学研究,2022,35(11):2608-2617.
WEN Y Y,YU Y J,SUN Q,et al.Study of construction of health risk and toxicity database of pollutants in China[J].[Research of Environmental Sciences](#),2022,35(11):2608-2617.
- [11] 韦正峥,向月皎,郭云,等.国内外新污染物环境管理政策分析与建议[J].环境科学研究,2022,35(2):443-451.
WEI Z Z,XIANG Y J,GUO Y,et al.Analysis and suggestions of environmental management policies of new pollutants at home and abroad[J].[Research of Environmental Sciences](#),2022,35(2):443-451.
- [12] ZUCCATO E,CHIABRANDO C,CASTIGLIONI S,et al.Cocaine in surface waters:a new evidence-based tool to monitor community drug abuse[J].[Environmental Health:a Global Access Science Source](#),2005,4:14.
- [13] ZUCCATO E,CHIABRANDO C,CASTIGLIONI S,et al. Estimating community drug abuse by wastewater analysis[J].[Environmental Health Perspectives](#),2008,116(8):1027-1032.
- [14] 谷得明,郭昌胜,冯启言,等.精神活性物质在北京市某污水处理厂中的污染特征与生态风险[J].环境科学研究,2020,33(3):659-667.
GU D M,GUO C S,FENG Q Y,et al.Occurrence and ecological risk of psychoactive substances in a wastewater treatment plant in Beijing[J].[Research of Environmental Sciences](#),2020,33(3):659-667.
- [15] DU P,ZHOU Z L,BAI Y,et al.Estimating heroin abuse in major Chinese cities through wastewater-based epidemiology[J].[Science of the Total Environment](#),2017,605/606:158-165.
- [16] CAUSANILLES A,BAZ-LOMBA J A,BURGARD D A,et al. Improving wastewater-based epidemiology to estimate cannabis use:focus on the initial aspects of the analytical procedure[J].[Analytica Chimica Acta](#),2017,988:27-33.
- [17] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Wastewater analysis and drugs:a European multi-city study[R]. Brussels:Publications Office of the European Union,2023.
- [18] GAO J F,BURGARD D A,TSCHARKE B J,et al.Refining the

- estimation of amphetamine consumption by wastewater-based epidemiology[J]. *Water Research*,2022,225:119182.
- [19] LAIMOU-GERANIOU M,HEATH D,HEATH E.Analytical methods for the determination of antidepressants,antipsychotics, benzodiazepines and their metabolites through wastewater-based epidemiology[J]. *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, 2023,37:e00192.
- [20] GAO J F,ZHENG Q D,LAI F Y,et al.Using wastewater-based epidemiology to estimate consumption of alcohol and nicotine in major cities of China in 2014 and 2016[J]. *Environment International*,2020,136:105492.
- [21] TOMSONE L E,PERKONS I,SUKAJEVA V,et al.Consumption trends of pharmaceuticals and psychoactive drugs in Latvia determined by the analysis of wastewater[J]. *Water Research*,2022, 221:118800.
- [22] DU P,ZHOU Z L,WANG Z L,et al.Analysing wastewater to estimate fentanyl and tramadol use in major Chinese cities[J]. *Science of the Total Environment*,2021,795:148838.
- [23] HAN S,LI X Y,HUANG H M,et al.Simultaneous determination of seven antibiotics and five of their metabolites in municipal wastewater and evaluation of their stability under laboratory conditions[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*,2021,18(20):10640.
- [24] ZHENG Q D,DU P,WANG Z,et al.Nation-wide wastewater-based epidemiology assessment of metformin usage in China: 2014-2020[J]. *ACS ES&T Water*,2023,3(1):195-202.
- [25] HOU C Z,ZHONG Y L,ZHANG L,et al.Estimating the prevalence of hypertension in 164 cities in China by wastewater-based epidemiology[J]. *Journal of Hazardous Materials*,2023,443: 130147.
- [26] AHMED W,ANGEL N,EDSON J,et al.First confirmed detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewater in Australia:a proof of concept for the wastewater surveillance of COVID-19 in the community[J]. *Science of the Total Environment*,2020,728: 138764.
- [27] 侯敏,谢玉为,毛怡心,等.污水新型冠状病毒监测研究进展及启示[J]. *环境科学研究*,2022,35(12):2647-2656.
HOU M,XIE Y W,MAO Y X,et al.Research progress and implication of wastewater surveillance of SARS-CoV-2[J]. *Research of Environmental Sciences*,2022,35(12):2647-2656.
- [28] BAKER D R,BARRON L,KASPRZYK-HORDERN B.Illicit and pharmaceutical drug consumption estimated via wastewater analysis.Part A:chemical analysis and drug use estimates[J]. *Science of the Total Environment*,2014,487:629-641.
- [29] YUAN S L,JIANG X M,XIA X H,et al.Detection,occurrence and fate of 22 psychiatric pharmaceuticals in psychiatric hospital and municipal wastewater treatment plants in Beijing,China[J]. *Chemosphere*,2013,90(10):2520-2525.
- [30] LÓPEZ-GARCÍA E,MASTROIANNI N,PONSÀ-BORAU N,et al. Drugs of abuse and their metabolites in river sediments:analysis, occurrence in four Spanish River Basins and environmental risk assessment[J]. *Journal of Hazardous Materials*,2021,401:123312.
- [31] WANG C C,HOU L L,LI J,et al.Occurrence of diazepam and its metabolites in wastewater and surface waters in Beijing[J]. *Environmental Science and Pollution Research*,2017,24(18): 15379-15389.

(责任编辑:张 蕊)