

主要抗生素的太赫兹光谱检测与分析研究进展

李 斌, 赵旭婷, 张永珍, 陈怡每

北京农业信息技术研究中心, 北京 100097

摘 要 抗生素具有治疗各种细菌感染或致病微生物感染类疾病的作用, 获得主要抗生素的吸收特性可对抗生素添加进行有效的定性定量监测和控制, 在医药、畜牧和水产业等领域都有重要意义和使用价值。太赫兹光谱技术作为一种无损、高效、便捷的新型光谱探测技术, 在国防安全、信息通信、材料、环境生物医学、农业和食品安全等领域有良好的应用前景。文章介绍了太赫兹时域光谱技术(THz-TDS)检测系统的组成结构和工作原理, 综述了现阶段太赫兹时域光谱技术在常用抗生素方面检测与分析的主要研究进展, 重点归纳了 β -内酰胺类、氨基糖苷类、四环素类、喹诺酮类、大环内脂类和磺胺类等主要抗生素的太赫兹定性识别与定量分析研究, 给出了太赫兹时域光谱技术在主要抗生素检测方面的研究潜力和存在问题, 为太赫兹技术未来用于主要抗生素定性定量快速检测仪器设备研发提供参考。

关键词 太赫兹时域光谱; 抗生素; 吸收系数; 折射率

中图分类号: O657.3 **文献标识码:** R **DOI:** 10.3964/j.issn.1000-0593(2019)12-3659-08

引 言

太赫兹(Terahertz, THz)是对一个特定波段电磁辐射的

统称^[1], 其频率介于0.1~10 THz(1 THz=10¹² Hz), 对应波长在3 mm~30 μ m之间, 对应波数在3.3~330 cm⁻¹范围内^[2]。它在电磁波谱上位于微波和远红外之间, 是电子学向光子学过渡的特殊区域^[3-4]。

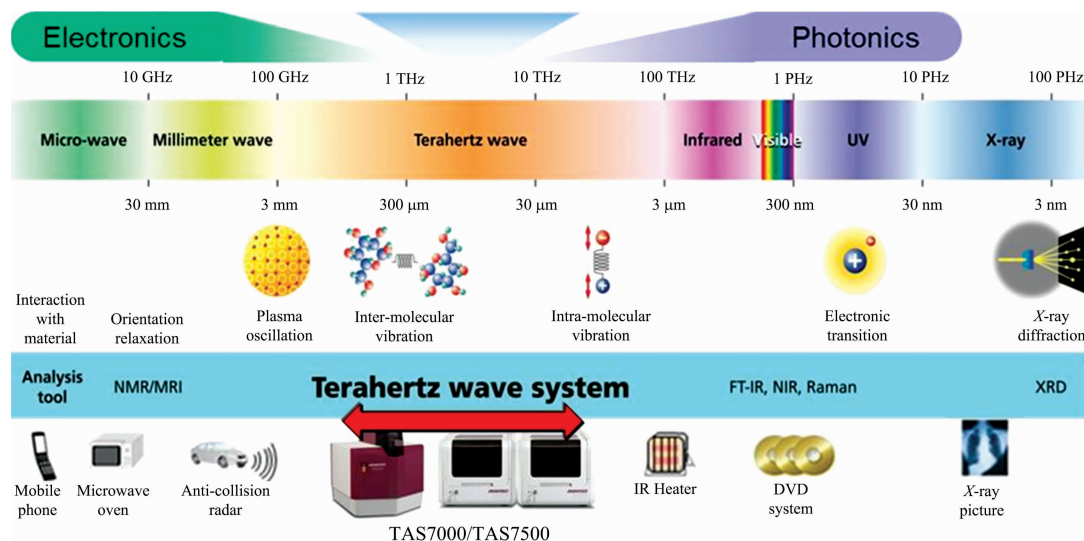


图 1 太赫兹波段在电磁波谱中的位置^[5]

Fig. 1 Position of Terahertz band in electromagnetic spectrum

收稿日期: 2018-10-22, 修订日期: 2019-02-19

基金项目: 北京市农林科学院创新能力建设专项(KJXC20180421), 国家自然科学基金项目(61601034), 动物营养学国家重点实验室开放课题(2004DA125184F1723)资助

作者简介: 李 斌, 1983年生, 北京市农林科学院副研究员 e-mail: lib@nrcita.org.cn

随着现代科学技术的不断发展,人们对微波和红外波的研究不断深入,其硬件设备和应用技术日趋成熟,形成了微波和红外光学两大研究和应用领域^[6-9]。然而,处于微波和红外波之间的太赫兹频谱区域,由于缺乏高效的太赫兹辐射源、探测器及相关功能器件,丰富的太赫兹频谱资源尚未被充分开发利用,进而成为当前国内外学术研究的热点领域。目前,太赫兹技术的研究应用方向主要集中在太赫兹光谱、太赫兹成像和太赫兹通信等方面。太赫兹时域光谱(Terahertz time-domain spectroscopy, THz-TDS)技术是当前常用的测量方式,它是基于飞秒超快激光获取太赫兹脉冲,该脉冲在样品上透射或反射,可直接获取样品的时域波形,然后通过傅里叶变换得到其相应的频域分布波形,通过分析和计算该频谱的相关数据,就可以得到被测样品的光学参数(如吸收系数、折射率等)^[10-12]。

一般来讲,抗生素是指由微生物(包括细菌、真菌、放线菌属)或高等动植物在生活过程中所产生的具有抗病原体或其他活性的一类次级代谢产物或人工合成的类似物^[13],它可以帮助人畜抵抗细菌的感染或其他病原微生物的感染。作为一种抗菌药物,它为人畜的健康提供了保障,但是服用过量的抗生素药物会导致人畜体内抗生素的残留,会增加耐药性细菌产生的风险,并且也会随着人畜排泄进入环境,造成环境的污染。抗生素在动物疾病防治^[14-15],畜牧业^[16-17]和水产养殖^[18-19]等多个领域应用广泛,据统计,目前我国抗生素总产量为 20 万吨,约占全球一半的用量,其中用于畜牧及饲料行业的就高达 9.7 万吨,约占 54%^[20]。因此,快速地对抗生素用药种类进行鉴别、质量进行检测以及用量进行监控具有重要意义。

传统的抗生素检测方法,主要有微生物学检测方法^[21-23]、免疫分析法^[24-26]等,存在检测过程复杂、耗时较长、产生破坏性等缺点。近几年来,使用光谱技术实现对药物检测的方法逐渐发展起来,目前,已有学者采用拉曼光

谱^[27-33]、近红外光谱^[34-38]对抗生素类药物检测进行了一些研究。相对于这些技术,太赫兹光谱技术因它与生物大分子有明显的相互作用特点,大分子物质对太赫兹波的特征吸收存在差异,并且能够对其细微差别做出鉴别。国内外相关学者已开展该技术用于主要抗生素类药物的检测和分析研究^[39-42],通过“指纹峰”和“折射率”,有效区分主要抗生素种类,并检测其含量。太赫兹光谱技术作为一种新型检测方法,已经被预测在检测抗生素方面有很好的前景。

近年来,太赫兹光谱技术在农兽药残留等食品安全领域的应用研究受到越来越多关注,国内外也涌现出诸多研究成果,可对主要抗生素快速检测手段的进一步探索提供借鉴和指导。鉴于此,本文按照抗生素结构的不同进行分类,分析了不同种类的抗生素在太赫兹波段呈现的吸收特性及主要分析研究进展,从而为太赫兹时域光谱技术在主要抗生素快速检测的应用研究提供参考。

1 太赫兹时域光谱技术

太赫兹时域光谱技术源于 20 世纪 80 年代,是由美国 AT&T 通信公司的 Bell 实验室和美国 IBM 公司的 T J Watson 研究中心提出并发展起来的^[43]。太赫兹时域光谱系统的典型光路主要有 4 种^[44-45]:透射型光路、反射型光路、差异型光路和啁啾展宽型光路,其中透射型太赫兹时域光谱系统是应用最早、使用最广泛的太赫兹时域光谱技术^[46],其基本装置如图 2 所示,飞秒激光脉冲经过分光镜,被分为泵浦脉冲和探测脉冲。在经过光学斩波器调制之后聚焦于太赫兹发射器,发射出亚皮秒级太赫兹脉冲。所产生的太赫兹脉冲用两个抛物面镜来聚焦于探测器。通过一个光学延迟平移台来改变泵浦脉冲和探测脉冲的时间延迟,太赫兹波的全部时域分布就可以被追踪到^[47]。系统可获得样品的复介电常数、复折射率、吸收系数和电导率等参数。

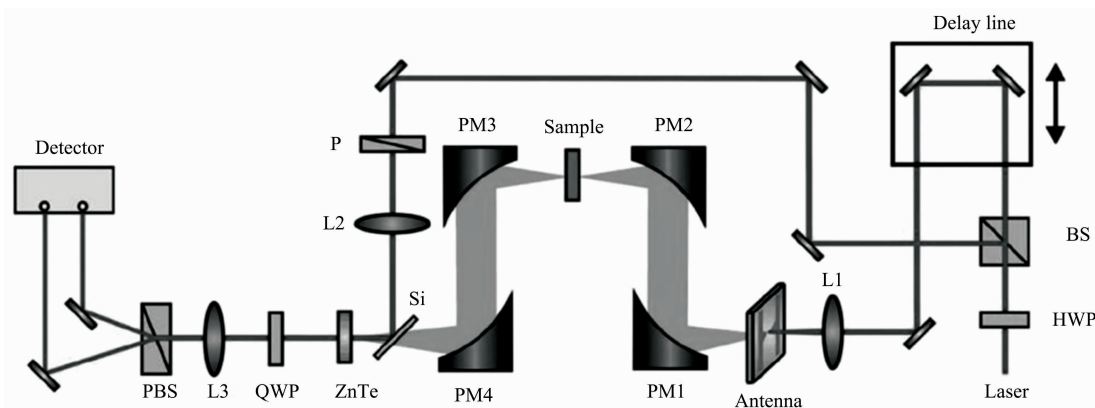


图 2 透射型太赫兹时域光谱仪结构^[48]

Fig. 2 Structure of THz time-domain spectrometer (transmission)

2 主要抗生素分类及太赫兹光谱研究现状

一般来讲,抗生素按照结构主要分为: β -内酰胺类、四

环素类、喹诺酮类、氨基糖苷类、大环内脂类、氯霉素类多肽类和磺胺类等^[49]。如表 1 所示,本文主要对使用 THz-TDS 技术检测抗生素进行了综述。

表 1 抗生素的分类
Table 1 Classification of antibiotics

种类	代表性药物名称
β-内酰胺类	青霉素类 青霉素钠、青霉素钾、阿莫西林、青霉素 V 钾等
	头孢菌素类 头孢氨苄、头孢拉定、头孢羟氨苄等
	其他 单环药物, 如氨基曲南等
氨基糖苷类	链霉素、庆大霉素、卡那霉素、阿米卡星等
四环素类	四环素、土霉素、多西环素等
大环内酯类	红霉素、硫乙红霉素、罗红霉素、乙酰螺旋霉素、麦迪霉素
林可霉素类	林可霉素、克林霉素等
氯霉素类	氯霉素等
其他主要抗细菌的抗生素	万古霉素、磷霉素、卷曲霉素等
人工合成抗生素	喹诺酮类 诺氟沙星、恩氟沙星、氧氟沙星、那氟沙星、培氟沙星等
	磺胺类 磺胺嘧啶、磺胺嘧啶银等
	其他合成抗菌药 甲硝唑、替硝唑、呋喃妥因、呋喃唑酮等

2.1 β-内酰胺类

β-内酰胺类抗生素含有青霉核环或头孢烯核, 最初是由真菌产生的, 主要作用于革兰氏阳性菌, 抑制其活性。其特点是: 杀菌活性强、抗菌谱广、毒性低以及临床效果好且安全, 主要包括青霉素类和头孢菌素类两类。

2.1.1 青霉素类

青霉素类抗生素是指分子中含有青霉烷、能破坏细菌的细胞壁并在细菌细胞的繁殖期起杀菌作用的一类抗生素, 一般是由青霉菌中提炼出的抗生素。该类抗药物主要使用在呼吸道、皮肤软组织、泌尿生殖道感染等, 其特点是杀菌作用强、毒副作用少、孕妇及儿童使用安全, 不影响肝功能等^[50]。常见的青霉素有阿莫西林、青霉素钠、磺苄西林、舒他西林、美洛西林和替卡西林等。

李宁等^[51]应用太赫兹光谱技术对 3 个不同厂家生产的阿莫西林胶囊进行了测试分析, 结果显示三种药品在相同的峰位上有吸收峰, 即在 0.94 和 1.14 THz 附近均存在两个明显的吸收峰, 在 1.32, 1.42 和 1.52 THz 附近存在三个弱的吸收峰, 三者折射率也存在一定差异, 研究表明使用太赫兹技术, 通过对比吸收谱和折射率谱可鉴别出不同厂家的同种药品。

戴浩等^[52]应用 THz-TDS 技术对青霉素钠样品做了实验, 观察到青霉素钠在 0.85, 1.18, 1.49 和 1.61 和 1.81 THz 有多个吸收峰, 尤其在 0.85 THz 处的吸收峰值相对于其他峰值比较强烈且比较尖锐。同时, 该实验利用了量子化学的计算方法, 通过 Gaussian 03 软件包, 选用透算方法 Hartree-Fock 和 6-31G 基组, 对青霉素钠分子进行了理论计算, 指出在 1.49 和 1.61 THz 附近的吸收峰由于分子间振动造成, 而在 0.85, 1.18 和 1.81 THz 的吸收峰是源于分子骨架的弯曲和扭转振动模式, 进一步表明了使用 THz-TDS 技术在对抗生素类药物检测和鉴别的应用前景。

徐贤海等^[53]通过实验得到了在 0.2~1.7 THz 波段内药物阿莫西林和青霉素钠的吸收谱和折射谱, 测量结果与沈京玲等测量的阿莫西林、戴浩等人测量的青霉素钠的太赫兹光谱曲线非常吻合, 进一步验证了 THz-TDS 技术鉴别抗生素类药物的可行性。

朱思源等^[54]采用 Dorney 和 Duvallart 等^[55-56]提出的 THz-TDS 时域光谱技术提取材料光学参数模型, 得到了磺苄西林、舒他西林、美洛西林和替卡西林吸收系数和折射率, 获得了它们各自的吸收峰值, 结果显示, 磺苄西林有 3 个明显的吸收峰, 分别在 1.143, 1.260 和 1.406 THz 附近; 舒他西林分别在 0.981, 1.348 和 1.450 THz 附近有 3 个明显的吸收峰值; 美洛西林在 1.274 THz 有 1 个明显的吸收峰; 替卡西林的 3 个明显的吸收峰分别在 1.318, 1.436 和 1.567 THz 附近, 表明应用太赫兹技术可以区分抗生素微小的结构差异, 实现不同种类间的有效鉴别。

2.1.2 头孢菌素类

头孢菌素类抗生素是以冠头孢菌培养液中分离的头孢菌素 C, 经改造侧链而得到的一系列半合成抗生素^[54]。该类抗生素的作用机理是抑制细菌细胞壁的生成而达到杀菌的目的。常见的头孢菌素有头孢唑啉钠、头孢噻肟钠、头孢曲松钠、头孢他啶、头孢氢氨苄、头孢拉定、头孢硫脒、头孢唑啉、头孢唑啉、头孢克洛、头孢克肟和头孢唑肟等。

戴浩等^[52]应用太赫兹光谱技术对 4 种注射用头孢菌素类药物做了实验, 分别是头孢唑啉钠、头孢噻肟钠、头孢曲松钠和头孢他啶。测试结果显示, 头孢唑啉钠有 2 个较强的吸收峰, 分别在 1.72 和 2.22 THz 附近; 头孢噻肟钠在 0.81, 1.09 和 1.32 THz 附近存在较弱的吸收峰; 头孢曲松钠存在一个较弱的宽吸收峰, 范围位于 1.4~2.0 THz 之间; 头孢他啶有 2 个明显的吸收峰和 3 个较弱的吸收峰, 强吸收峰出现在 1.45 和 2.25 THz 附近, 较弱的吸收峰出现在 0.85, 1.24 和 1.96 THz 附近。实验结果表明, 生物分子内骨架和扭曲模式、分子的振动频率和分子间的相互作用对应的振动频率在太赫兹波段内, 而抗生素药物不可能是完全相同的基团组成的, 不同的基团会造成不同振动模式的变化, 最终使得这些药物在太赫兹光谱的照射下, 表现出不同的指纹特性, 这为区分不同药物提供了可能。

徐贤海等^[53]对头孢氢氨苄和头孢拉定进行了太赫兹光谱测量, 得到了它们在 0.2~1.7 THz 波段内的吸收系数曲线和折射率谱。头孢氢氨苄在 0.93 THz 处有一个较强的吸收峰, 而在 1.20 和 1.26 THz 处的吸收强度较弱; 头孢拉定

在 0.54 THz 处存在明显的特征吸收峰。两者的折射率范围分别为 1.80~2.0 和 1.80~1.90, 平均折射率是 1.88 和 1.81。

张曼等^[57]对 14 种头孢菌素抗生素纯品进行了太赫兹光谱技术测试, 获得了它们在 0.2~2.6 THz 波段内(有效波段在 0.2~1.5 THz)与吸收和折射率相关的信息, 经傅里叶变换得到了它们各自的吸收光谱和折射率信息。通过比较 14 种药品的吸收系数曲线发现其中 8 种药品有比较明显的特征吸收峰, 分别是头孢氨苄、头孢拉定、头孢硫脒、头孢替唑、头孢唑啉、头孢克洛、头孢克肟和头孢唑肟, 较弱特征吸收峰或无吸收峰的药品是头孢丙烯、头孢呋辛和头孢替安, 但在该波段内的折射率差异比较明显, 在 1.01 THz 处三者的折射率分别是 1.74, 2.14 和 2.03。实验初步建立了一个抗生素太赫兹光谱数据库, 并选取了两个厂家生产的头孢克肟商品药物, 与相应纯品的太赫兹光谱进行对比, 并借助朗伯-比尔定律, 进行了药品中主成分含量的百分比计算。

2.1.3 其他

除了主要的青霉素和头孢菌素外, β -内酰胺类抗生素还有单环的药物, 其化学母核是单环。主要是对肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌等需氧革兰阴性菌具有良好抗菌活性, 对需氧革兰阳性菌和厌氧菌无抗菌活性。该类药物具有毒性低、稳定性好、且结构简单和易于用全合成方法制备的优点。常见的是氨基糖苷, 它对肠杆菌科细菌、流感杆菌及淋病奈瑟菌作用良好, 副作用少, 且与青霉素和头孢菌素无交叉过敏。

戴浩等^[52]对药物氨基糖苷进行了 THz-TDS 分析, 实验结果显示: 在 0.35 THz 出现了弱的吸收峰, 在 1.65 THz 有较宽的吸收峰。并分析研究了引起较宽吸收峰的原因可能是由于多种振动模式叠加形成的。

2.2 氨基糖苷类

氨基糖苷类抗生素是由氨基糖与氨基环醇通过氧桥连接而成的苷类抗生素。氨基糖苷类抗生素是抑制蛋白质合成、为静止期杀菌性抗生素。其以抗需氧革兰阴性杆菌、假单胞菌属、结核菌属和葡萄球菌属为特点, 对厌氧菌无效, 主要用于敏感需氧革兰阴性杆菌所致的全身感染。常见的氨基糖苷类抗生素有卡那霉素、庆大霉素和依替米星。

贾燕等^[49]针对庆大霉素, 利用太赫兹技术进行了光谱信息采集, 得到了庆大霉素的吸收曲线和折射率曲线。Qin 等^[58]利用太赫兹技术检测硫酸卡那霉素, 其检测灵敏度为 $100 \text{ pg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。该检测技术具有灵敏度高、可靠且非侵入性等优点, 有望用于实际水溶液中抗生素的检测。

2.3 四环素类

四环素类抗生素是由放线菌产生的一类广谱抑菌剂, 高浓度时具杀菌作用。它对革兰氏阴性需氧菌和厌氧菌、立克次体、螺旋体、支原体、衣原体及某些原虫等有抗菌作用。当前四环素不仅在临床医学方面常见, 在畜禽、水产生物领域也应用广泛, 可用来预防和治疗动物疾病, 促进动物生长, 提高饲料转化率^[59]。主要包括土霉素、金霉素、四环素、多西环素和美他环素等。

Albert Redo-Sanchez 等^[60]使用太赫兹光谱技术在 0.2~

2.0 THz 波段获得了抗生素土霉素、强力霉素和四环素的光谱信息, 并把强力霉素与不同物质混合, 获取其光谱信息。结果发现, 土霉素吸收峰值的频率位置在 0.53, 1.19, 1.37, 1.66 和 1.84 THz, 对应的特定吸光度为 0.1, 0.10, 0.22, 0.04 和 0.11 $\text{dB} \cdot \text{mg}^{-1}$, 而强力霉素与四环素则没有测到吸收峰。强力霉素在与蛋粉和奶粉混合时, 均在 1.37 THz 处呈现吸收峰。结果表明, 在与不同食物进行混合时, 依然可以识别强力霉素, 这为太赫兹技术在食品和饲料样品中直接检测抗生素残留提供了一种技术方案。

Qin 等^[58]使用太赫兹光谱法测定了盐酸四环素, 在 0.4~2.0 THz 波段得到两个吸收峰, 弱吸收峰位于 0.75 THz, 强吸收峰位于 1.40 THz。在进行定量分析时采用了偏最小二乘回归(PLSR)来建立校准模型。实验表明, 太赫兹技术可作为盐酸四环素的快速定量分析工具。

Qin 等^[61]利用 THz-TDS 技术检测婴幼儿奶粉中的盐酸四环素含量。实验选取了 4 种四环素类抗生素, 分别为盐酸四环素(TCH)、盐酸土霉素(OTCH)、盐酸强力霉素(DTCH)和盐酸金霉素(CTCH), 结果发现, 在 0.3~1.8 THz 频段, 它们呈现明显的光谱指纹特征。实验还发现, 与浓度 1%~50% 的婴幼儿奶粉混合后, THz-TDS 技术仍可检测到盐酸四环素的主要光谱特征, 可实现婴幼儿奶粉中四环素类抗生素的定性和定量检测。

Qin 等^[62]把衰减全反射技术应用到太赫兹光谱检测盐酸四环素溶液的实验中, 实验表明 THz-TDS 技术可以检测水和纯牛奶中的盐酸四环素, 这为太赫兹光谱技术实现食品安全检测提供了引导方向。

同年, Qin 等^[63]为提高盐酸四环素检测灵敏度, 将超材料技术应用到太赫兹光谱技术检测中。实验以 TCH 为例, 结果发现灵敏度提高了 10^5 , 证明了基于超材料技术进行太赫兹光谱检测抗生素灵敏度提高的可行性。

秦坚源^[64]在博士毕业论文中, 系统性介绍了开展的相关研究工作。以动物源食品中常见的这 4 种四环素类抗生素为检测对象, 使用太赫兹时域光谱技术, 在 0.3~1.8 THz 波段上建立了四环素类抗生素的检测方法和定量分析模型, 首次获得了它们纯品的太赫兹光谱特征, 提取了吸收系数曲线。它们的特征指纹如下: TCH 在 0.79, 1.40 和 1.60 THz 处总共有 3 个吸收峰, 其中 1.40 THz 处吸收峰的强度最大, 而 1.60 THz 处吸收峰的强度最弱; DTCH 有 3 个明显的吸收峰和 1 个较弱的吸收峰, 明显的吸收峰分别在 0.76, 1.20 和 1.57 THz 处, 较弱的吸收峰在 0.54 THz 处; CTCH 共有四个吸收峰, 其中在 0.76, 1.00 和 1.34 THz 处为明显的吸收峰, 在 1.62 THz 处为一个较弱的吸收峰; OTCH 分别在 1.48, 1.58 和 1.70 THz 处有三个极弱吸收峰, 并没有表现出明显的吸收峰, 但观察到中心频率在 1.3 THz 处有一个宽吸收峰。该小组实现了对 4 种 TCsH 药品的定性鉴别, 此外, 还建立了分别基于液体池、衰减全反射和金属孔阵列太赫兹光谱技术的溶液中四环素类抗生素的三种检测方法, 探索了使用太赫兹光谱技术检测四环素类抗生素的可行性以及方法, 为动物源食品的抗生素残留检测提供了一种新思路。

2.4 大环内酯类

大环内酯类抗生素(macrolides antibiotics, MA)是一类分子结构中具有 12~16 碳内酯环的抗菌药物的总称,它是通过阻断 50s 核糖体中肽酰转移酶的活性来抑制细菌蛋白质合成,属于快速抑菌剂。主要用于治疗需氧革兰阳性球菌和阴性球菌、某些厌氧菌以及军团菌、支原体和衣原体等感染。大环内酯类抗生素除了抗菌作用外,还具有其他广泛的药理作用。常见的大环内酯类抗生素有麦迪霉素、乙酰螺旋霉素、罗红霉素和泰乐菌素。

贾燕等^[49]使用太赫兹时域光谱系统对麦迪霉素、乙酰螺旋霉素、罗红霉素进行测量,得到了它们在 0.2~2.6 THz 波段的特征吸收光谱,实验表明同类抗生素在小于 2 THz 频段的吸收光谱不同,但在 2~2.6 THz 频段的吸收谱线存在相同之处,即都有几个尖锐的峰,这可能是由于同种类型抗生素在结构上存在相同的官能团造成的。此外,实验还发现,同类抗生素折射率也存在差异。表明在药品的检测中,折射率也是一个重要的测量参数。

Albert Redo-Sanchez 等^[59]使用太赫兹光谱技术获得了泰乐菌素的吸收图谱,但并没有发现有明显的吸收特性。

2.5 喹诺酮类

喹诺酮类抗生素属于人工合成的含 4-喹诺酮基本结构的抗菌药。喹诺酮类抗生素是以细菌的脱氧核糖核酸(DNA)为靶,阻碍 DNA 回旋酶的合成,进一步造成细菌 DNA 的不可逆损害,从而达到抗菌效果。由于抗菌、结构简单以及低毒性等特点,目前已广泛应用于人和动物疾病的治疗,但喹诺酮类药物在动物机体组织中的残留,会造成人体疾病对该药物的严重耐药性,影响人体疾病的治疗。常见的喹诺酮类抗生素有诺氟沙星、恩诺沙星和(左)氧氟沙星等。

Albert Redo-Sanchez 等^[59]测量了诺氟沙星和恩诺沙星的太赫兹时域光谱吸收图谱,测量结果显示,诺氟沙星的吸收峰值频率位置在 0.79, 1.19 和 1.74 THz,对应特定吸光度为 0.15, 0.64 和 0.24 $\text{dB} \cdot \text{mg}^{-1}$,恩诺沙星的峰值出现频率在 0.74, 1.42 和 1.84 THz,对应特定吸光度为 0.04, 0.12 和 0.11 $\text{dB} \cdot \text{mg}^{-1}$ 。

戴浩等^[65]运用太赫兹时域光谱系统测量到诺氟沙星样品在 1.30 和 1.87 THz 附近有较强吸收峰,左氧氟沙星在 0.94, 1.34, 1.43 和 1.53 THz 有明显吸收峰,且其中后三个吸收峰叠加在一起形成较宽的吸收带。与邓同时,该小组将注射用药(左)氧氟沙星的吸收光谱、口服用药的盐酸(左)氧氟沙星片和乳酸(左)氧氟沙星片的吸收光谱分别做了对比,发现明显的不同,推测造成这种差异的原因是由于三者的主要成份除(左)氧氟沙星相同外,添加了不同的辅料。盐酸或乳酸和(左)氧氟沙星分子间存在相互作用,太赫兹光谱可以区分这些分子间相互作用引起的变化。

Long 等^[66]研究了诺氟沙星、恩诺沙星和氧氟沙星在太赫兹光谱下的指纹特性,同时,把三种药物与饲料混合进行了分析,获得其相应的吸收系数曲线。结果发现诺氟沙星在 0.825 和 1.187 THz 附近有明显的吸收峰,恩诺沙星在 0.8 THz 表现出弱吸收峰,实验结果与 Redo-Sanchez 等^[59]的检测结果接近。氧氟沙星在 1.44 THz 处有吸收峰,这与 Lim-

wikrant 等^[67]检测到的峰值相同。此外,实验用不同的化学计量学建立不同的模型,对这几种抗生素做了定性定量的分析。结果表明在最小二乘法,朴素贝叶斯,马氏距离和 BP 神经网络(BPNN)来构建的具有 Savitzky-Golay 滤波器和标准正态变量预处理的识别模型中 BPNN 构建的分类模型最优,最佳分类准确率为 80.56%。实验表明,使用太赫兹光谱技术定性定量测定喹诺酮类抗生素具有良好的可行性。

2.6 磺胺类

磺胺类抗生素是叶酸合成抑制剂,属于广谱抗菌剂,对革兰阳性菌和革兰阴性菌具有良好的抗菌活性,可选择性抑制化脓性链球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌、沙眼衣原体、性病性淋巴肉芽肿衣原体等,以及放线菌、肺囊虫和奴卡菌属等。常见的磺胺类抗生素有磺胺甲氧嘧啶、磺胺吡啶、磺胺嘧啶、磺胺甲噻二唑和磺胺二甲嘧啶等。

Albert Redo-Sanchez 等^[59]测量了磺胺甲噻二唑、磺胺甲氧嘧啶、磺胺吡啶、磺胺嘧啶和磺胺二甲嘧啶的太赫兹光谱信息。测量结果显示,磺胺甲噻二唑的太赫兹波段吸收峰频率位于 0.75, 1.35 和 1.73 THz 处,对应的吸光度为 0.21, 0.22 和 0.22 $\text{dB} \cdot \text{mg}^{-1}$;磺胺甲氧嘧啶的吸收峰在 0.68, 1.05 和 1.4 和 1.84 THz 处,对应的吸光度是 0.19, 0.12, 0.15 和 0.16 $\text{dB} \cdot \text{mg}^{-1}$;磺胺吡啶的吸收峰在 1.05, 1.57 和 1.85 处,对应的吸光度是 0.42, 0.24 和 0.52 $\text{dB} \cdot \text{mg}^{-1}$;磺胺嘧啶的吸收峰值位于 1.07, 1.53 和 1.83 THz 处,对应的吸光度是 0.07, 0.04 和 0.07 $\text{dB} \cdot \text{mg}^{-1}$ 。磺胺二甲嘧啶吸收峰在 0.80, 1.17, 1.45, 1.60 和 1.88 THz 处,对应的吸光度为 0.05, 0.06, 0.12, 0.09 和 0.05 $\text{dB} \cdot \text{mg}^{-1}$ 。此外,将磺胺吡啶分别与蛋粉和奶粉混合,均在 1.05 THz 处有吸收峰。这些结果表明利用 THz 光谱技术检测食品中抗生素残留存在具有可行性。

Yong^[68]在室温下运用太赫兹时域光谱技术对两种不同多晶型磺胺甲噻唑类药物进行了测量,得到了 0.2~1.5 THz 范围对应的吸收谱,发现其在太赫兹波段都呈现明显的特征吸收峰,可用于该类药物的多晶型的定性识别。

3 问题分析与讨论

抗生素广泛应用于治疗各种细菌感染或致病微生物感染类疾病,抗生素类药物质量的控制包括原材料及成药的识别、鉴定、有效成分的确证以及添加含量等方面。任何一个环节出现误差均会造成药品生产、临床疗效的失败,甚至威胁生命健康。太赫兹时域光谱检测技术作为一种无损的新型检测技术,因其具有独特的指纹谱特性,且样品检测预处理简单等优势,近年来被广泛应用于检测抗生素并进行定性、定量分析研究,但仍有以下几个方面需要完善和提高:

(1) 太赫兹技术发展尚未成熟,缺乏高灵敏度的探测器,当药品或者饲料中含有痕量抗生素时,在太赫兹波段其吸收强度较微弱,难以准确检测。当前国内外相关研究团队已开展了运用超材料、甘油太赫兹增强剂等方法来增强检测灵敏度,并取得了较好的增强结果,但尚处于探索阶段,仍

需进一步系统性地提高灵敏度、准确度以及探测极限。

(2) 目前太赫兹设备比较昂贵、体积较大,其研究大多依赖于实验室环境,只有拥有一定科研经费的高校或者国家机构才能从事此方面的研究,运行维护成本也较高,因此突破关键“卡脖子”技术,开发便携式、智能化、专用化的太赫兹仪器,扩展太赫兹技术的实际应用能力成为亟待解决的技术难题。

(3) 当前抗生素种类多,在临床医学、家禽、家畜、作物等病害的防治中应用广泛。因此,对所添加抗生素的种类以及含量的准确鉴定显得尤为重要,开展这项工作的基础便是获得各种类抗生素准确的太赫兹特征光谱数据,并建立相应数据库。已有研究中,太赫兹光谱测定设备精度、样品来源、测量环境、样本预处理、数据处理方法等不尽相同,导致测量数据兼容性和可比性差,尽快建立测量标准规范、构建标准统一的主要抗生素数据库成为当务之急。

4 结 论

食品质量安全已成为全球关注的热点问题,抗生素残留

污染是影响食品质量安全的重要因素之一。目前世界上已经发现的抗生素,包括人工合成的抗生素种类已超过上万余种^[69-70]。其中大约有二百多种被广泛应用于制药、工业、畜牧业、水产养殖业以及科学研究等领域,亟需一种有效的快速定性鉴别、定量分析技术。本文综述了主要抗生素种类及基于太赫兹时域光谱的主要抗生素检测研究进展,发现多种抗生素在太赫兹波段呈现特征吸收,主要原因是不同种类的抗生素分子结构中特有的化学键或官能团发生振动吸收,并处于太赫兹波段不同位置,这为基于太赫兹技术进行主要抗生素定性判别,同时根据峰位置、吸收强度的不同进行定量分析提供了科学依据。可以预见,随着太赫兹技术的不断成熟,太赫兹技术领域将产生出更多具有自主知识产权和自有核心技术的成果和产品,推动在包含食品质量安全检测领域在内的各行业应用快速发展。

References

- [1] XIE Li-juan, XU Wen-dao, YING Yi-bin, et al(谢丽娟, 徐文道, 应义斌, 等). Transactions of the Chinese Society for Agricultural Machinery(农业机械学报), 2013, 44(7): 246.
- [2] LI Bin, LONG Yuan, LIU Huan, et al(李斌, 龙园, 刘欢, 等). Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering(农业工程学报), 2018, 34(2): 1.
- [3] YI Ru-han, PENG Rui-yun, WANG Bo, et al(伊如汉, 彭瑞云, 王波, 等). Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection(中华放射医学与防护杂志), 2018, 38(3): 230.
- [4] ZHANG Dong-wen, YUAN Jian-min(张栋文, 袁建民). National Defense Science & Technology(国防科技), 2015, 36(2): 12.
- [5] LIU Hai-long, XIE Jian-hua, CHEN Mei-mei, et al(刘海龙, 谢剑华, 陈媚媚, 等). OE Product & News(光电产品与资讯), 2015, 6(9): 22.
- [6] WU Wen-fu, CHEN Jun-yi, CHENG Rong-min, et al(吴文福, 陈俊轶, 成荣敏, 等). Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering(农业工程学报), 2018, 34(6): 278.
- [7] LI Yong-xiang, HAO Pei-wen, LEI Yu, et al(李永翔, 郝培文, 雷宇, 等). Journal of Beijing University of Technology(北京工业大学学报), 2018, (1): 80.
- [8] LIU Wen-li, TANG Ting-ting, HE Xiu-jun, et al(刘文莉, 唐婷婷, 何修军, 等). Optical Technique(光学技术), 2018, (2): 183.
- [9] LIN Zhi-yang, LIN Bao-qing, CHEN Zhi-xin(林志阳, 林宝卿, 陈志心). Acta Optica Sinica(光学学报), 2018, (6): 0602001.
- [10] LIU Jia(刘佳). Graduate School of Chinese Academy of Sciences-Xi'an Institute of Optical Precision Machinery(中国科学院研究生院西安光学精密机械研究所), 2014.
- [11] Withayaehumnankul W, Ferguson B, Rainsford T, et al. Electronics Letter, 2005, 41(14): 800.
- [12] Barber J, Hooks D E, Funk D J, et al. J. Phys. Chem. A, 2005, 109: 3501.
- [13] LI Juan, TANG Yi(李娟, 唐毅). Clinical Medicine Research and Practice(临床医学研究与实践), 2016, (1): 128.
- [14] Reid C B, Fitzgerald A, Reese G, et al. Phys. Med. Biol., 2011, 56(14): 4333.
- [15] Reid C B, Pickwell-Macpherson E, Laufer J G, et al. Phys. Med. Biol., 2010, 55(16): 4825.
- [16] Long Y, Li B, Liu H. Applied Optics, 2018, 57(3): 544.
- [17] HE Shan(和珊). Veterinary Orientation(兽医导刊), 2017, (4): 207.
- [18] ZHAO Qi-yue, LI Ling-jun, JING Hong-wei, et al(赵起越, 李令军, 荆红卫, 等). Chinese Journal of Analysis Laboratory(分析试验室), 2018, (1): 103.
- [19] CHEN Guo-xin(陈国鑫). Guangdong University of Technology(广东工业大学), 2015.
- [20] ZHANG Xiao-ying(张小莹). China Animal Industry(中国畜牧业), 2015, (22): 45.
- [21] FAN Wei, GAO Xiao-yue, LI He-nan(范维, 高晓月, 李贺楠). Food Science(食品科学), 2017, 38(16): 239.
- [22] LIU Xing-quan, FENG Zhen, YAO Lei(刘兴泉, 冯震, 姚蕾). Food and Fermentation Industries(食品与发酵工业), 2011, 37(4):

194.

- [23] LIN Xiu-guang, KOU Yun-tong, JIA Zhen(林修光, 寇运同, 贾 臻). Port Health Control(口岸卫生控制), 2001, 6(3): 19.
- [24] XIE Hui-ling, CHEN Wei, PENG Chi-fang(谢会玲, 陈 伟, 彭池方). Food Science(食品科学), 2008, 29(7): 490.
- [25] LI Xiao-hui, LI Hai-xing, DUAN Ya-jun(李小会, 李海星, 段亚军). Journal of Food Safety & Quality(食品安全质量检测学报), 2018, (4): 776.
- [26] CHEN Xiao-nan(陈肖男). Beijing University of Chemical Technology(北京化工大学), 2017.
- [27] KONG De-di(孔德地). Chinese Marine University(中国海洋大学), 2013.
- [28] LIANG Wei-zi(梁伟姿). Tianjin University(天津大学), 2012.
- [29] LI Chong-yang(李重阳). Tianjin University(天津大学), 2013.
- [30] PENG Yi-jie(彭义杰). Agricultural University of Jiangxi(江西农业大学), 2016.
- [31] MA Hai-kuan, ZHANG Xu, ZHONG Shi-lei(马海宽, 张 旭, 钟石磊). Chinese Journal of Lasers(中国激光), 2018, 45(2): 0207028.
- [32] HONG Qian, LIU Mu-hua, YUAN Hai-chao, et al(洪 茜, 刘木华, 袁海超, 等). Chinese Journal of Luminescence(发光学报), 2015, (12): 1464.
- [33] LI Yao, LIU Mu-hua, YUAN Hai-chao, et al(李 耀, 刘木华, 袁海超, 等). Journal of Analytical Science(分析科学学报), 2018, (3): 367.
- [34] WANG Wei, QIAN Pei-pei, CAO Kai(王 玮, 钱佩佩, 曹 凯, 等). Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis(药物分析杂志), 2012, (2): 370.
- [35] LIU Xing, SHAN Yang, LI Gao-yang(刘 星, 单 杨, 李高阳). Packaging and Food Machinery(包装与食品机械), 2012, 30(4): 1.
- [36] CHENG Fang(呈 芳). Jiangxi Agricultural University(江西农业大学), 2012.
- [37] WANG Hai-bo, ZHU Jian-ping, DENG Ming, et al(王海波, 朱健萍, 邓 鸣, 等). Chinese Journal of Antibiotics(中国抗生素杂志), 2014, 39(1): 45.
- [38] XIAO Yue, XIONG Jun, HUANG Yuan-shuai(肖 玥, 熊 峻, 黄渊帅). China Continuing Medical Education(中国继续医学教育), 2017, (16): 190.
- [39] ZHAO Shu-sen, CHEN Si-jia, SHEN Jing-ling(赵树森, 陈思嘉, 沈京玲). Chinese Journal of Lasers(中国激光), 2009, 36(3): 752.
- [40] WANG Ting, WANG Fang(王 婷, 王 芳). Electronics World(电子世界), 2017, (14): 17.
- [41] LI Yan-yan, LIU Ying-ya, FAN Xiao, et al(李艳艳, 刘迎亚, 范 霄, 等). Chemistry(化学通报), 2016, 79(3): 213.
- [42] DU Yong, XIA Yi, TANG Wen-jian, et al(杜 勇, 夏 懿, 汤文建, 等). Infrared & Laser Engineering(红外与激光工程), 2014, 43(9): 2919.
- [43] Lu M, Shen J, Li N, et al. Journal of Applied Physics, 2006, 100(10): 103104.
- [44] Baxter J B, Guglietta G W. Analytical Chemistry, 2011, 83(12): 4342.
- [45] Ferguson B, Zhang X C. Nature Materials, 2002, 1(1): 26.
- [46] Shen J, Wang G, Jiang D, et al. Optik, 2010, 121(18): 1712.
- [47] Liang M, Shen J, Wang G. Journal of Physics D Applied Physics, 2008, 41(13): 135306.
- [48] REN Fang-tao, ZHANG Yuan(任方涛, 张 元). Electronics Quality(电子质量), 2018, (5): 27.
- [49] JIA Yan(贾 燕). Capital Normal University(首都师范大学), 2007.
- [50] HUANG Yan-fen(黄艳芳). Shandong Medical Journal(山东医药), 2006, 46(25): 84.
- [51] LI Ning, SHEN Jing-ling, JIA Yan, et al(李 宁, 沈京玲, 贾 燕, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2007, 27(9): 1692.
- [52] DAI Hao, XU Kai-jun, JIN Biao-bing(戴 浩, 徐开俊, 金彪兵). Infrared and Laser Engineering(红外与激光工程), 2013, 42(1): 90.
- [53] XU Xian-hai, FU Xiu-hua, XIA Yi, et al(徐贤海, 付秀华, 夏 懿, 等). Modern Scientific Instruments(现代科学仪器), 2012, (6): 42.
- [54] ZHU Si-yuan, ZHANG Man, SHEN Jing-ling(朱思原, 张 曼, 沈京玲). Infrared and Laser Engineering(红外与激光工程), 2013, 42(3): 626.
- [55] Dorney Timothy D, Baraniuk Richard G, Mittleman Daniel M. J. Opt. Soc. Am. A, 2001, 18: 1562.
- [56] Duvillaret L, Garet F, Coutaz J L. Applied Optics, 1999, 38: 409.
- [57] ZHANG Man, ZHU Si-yuan, LI Qing-mei, et al(张 曼, 朱思原, 李庆梅, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2013, 33(2): 330.
- [58] Qin J, Xie L, Ying Y. Food Chemistry, 2015, 170: 415.
- [59] DU Hong-ge, GUO Fu-rong, CHEN Qiang(杜红鸽, 郭芙蓉, 陈 蔷). Henan Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine · Comprehensive Edition(河南畜牧兽医·综合版), 2008, 29(6): 13.
- [60] Redo-Sanchez A, Salvatella G, Galceran R, et al. Analyst, 2011, 136(8): 1733.
- [61] Qin J, Xie L, Ying Y. Analytical Chemistry, 2014, 86(23): 11750.
- [62] Qin J, Xie L, Ying Y. Food Chemistry, 2017, 224: 262.
- [63] Qin J, Xie L, Ying Y. Food Chemistry, 2016, 211: 300.

- [64] QIN Jian-yuan(秦坚源). Zhejiang University(浙江大学), 2016.
- [65] DAI Hao(戴 浩). Nanjing University(南京大学), 2011.
- [66] Long Y, Li B, Liu H. Applied Optics, 2018, 57(3): 544.
- [67] Limwikrant W, Higashi K, Yamamoto K, et al. International Journal of Pharmaceutics, 2009, 382(1): 50.
- [68] DU Yong, XIA Yan, TANG Wen-jian, et al(杜 勇, 夏 焱, 汤文建, 等). Infrared & Laser Engineering(激光与红外工程), 2014, 43(9): 2919.
- [69] CHEN Jun, QIAN Yu-shan(陈 军, 钱玉山). Energy Environmental Protection(能源环境保护), 2018, (4): 7.
- [70] Sergio Manzetti, Rossella Ghisi. Marine Pollution Bulletin, 2014, 79(1-2): 7.

Progress on Terahertz Spectroscopic Detection and Analysis on Antibiotics

LI Bin, ZHAO Xu-ting, ZHANG Yong-zhen, CHEN Yi-mei

Beijing Research Center for Information Technology in Agriculture, Beijing 100097, China

Abstract Antibiotics have the property of treating various bacterial infections and pathogenic microorganisms. The absorption spectrum of antibiotics for detection can effectively monitor and control its addition, which is of important significance and value in the fields of medicine, animal husbandry and aquaculture et al. Terahertz time-domain spectroscopy (THz-TDS) is a brand-new spectrum detection tool featuring being non-destructive, high-efficient and convenient, which owns great application potentials and bright prospects in many fields such as national defense security, information communication, materials, environment, biomedicine, agriculture and food safety. This paper introduced the structure and working principle of the terahertz time-domain spectroscopy detection system, and summarized the research progress of terahertz time-domain spectroscopy on antibiotics detection. The identification and quantitative analysis methods on main antibiotics such as β -indoleamines, aminoglycosides and tetracycline, quinolones, macrolides, sulfonamides, etc. were induced. The development trend and unsolved problems of terahertz time-domain spectroscopy on antibiotics detection were then presented, which provides a reference for future development of qualitative and quantitative rapid detection instruments.

Keywords Terahertz time domain spectroscopy (THz-TDS); Antibiotic; Absorption coefficient; Refractive index

(Received Oct. 22, 2018; accepted Feb. 19, 2019)

本 刊 声 明

近期以来, 一些不法分子假冒《光谱学与光谱分析》期刊社名义, 以虚假网站等形式欺骗广大作者、读者。这些虚假网站公然假冒《光谱学与光谱分析》期刊名义进行大肆的征稿并骗取作者的审稿费和版面费。经部分作者及读者举报, 现有关部门已就此介入调查。本刊将通过法律途径向假冒者追究相应的责任, 维护本刊权利。

本刊官方网站已正式开通, 网址为

<http://www.gpxygpfx.com/>

在此郑重声明, 本网站为《光谱学与光谱分析》期刊唯一开通运行的官方网站。本刊从未授权任何单位或个人以任何形式(包括网上网下)代理本刊征稿、审稿等项业务。

希望广大读者和作者切实维护好自身的合法权益, 防止受骗上当。

《光谱学与光谱分析》期刊社

2019年3月15日