

Fe₃O₄@ZIF-67分散微固相萃取法测定水中青霉素类抗生素

李彦妮¹, 胡艳云^{1,2}, 陈文军¹, 金忠秀¹

摘要 建立了 Fe₃O₄@ZIF-67 磁性分散微固相萃取(DMSPE)结合液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)测定水样中6种青霉素类抗生素(PCs)残留的方法。在最佳萃取条件下,水样中6种PCs的检测限为0.01~0.06 μg/L,定量限为0.03~0.19 μg/L;在0.1、1.0、10.0 μg/L三个添加浓度水平下,6种PCs在河水和养殖水样中的添加回收率分别为79.2%~96.6%和75.9%~94.8%;河水和养殖水体中的6种PCs的基质效应分别为90.3%~102.2%和89.6%~105.6%。Fe₃O₄@ZIF-67具有高效吸附PCs的能力,结合LC-MS/MS可实现对水样中6种PCs同时快速检测。

关键词 Fe₃O₄@ZIF-67; LC-MS/MS; 磁性分散微固相萃取; 青霉素

中图分类号 O 647.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)11-1806-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.11.032

由于食品与水中的青霉素类抗生素(penicillins, PCs)残留可能会带来健康风险^[1-3],因此有必要对其进行检测。由于PCs在食品及水中常以痕量存在,检测前需要进行富集分离^[4],常见的富集分离方法中,传统固相萃取柱如硅胶键合C₈,其富集分离PCs的回收率不高且操作繁琐^[5]。沸石咪唑酯骨架结构材料(zeolitic imidazolate frameworks, ZIFs)结合了无机沸石的高稳定性和金属有机骨架材料的孔隙率高、比表面积大等优点,是一种非常有潜力的高效吸附剂^[6-8]。

该研究通过合成ZIFs磁性复合材料:Fe₃O₄@ZIF-67^[9],并将其作为磁性分散微固相萃取(disper-

sive micro-solid phase extraction, DMSPE)吸附剂,结合液相色谱串联质谱法(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)测定水样中6种PCs残留。对基于Fe₃O₄@ZIF-67的磁性DMSPE富集水样中6种PCs的富集效率、影响机理及影响因素进行了探讨。

1 材料与方法

1.1 化学试剂 FeCl₃·6H₂O、NaHCO₃、L-抗坏血酸、Co(NO₃)₂·6H₂O、2-甲基咪唑(纯度≥98%,购自上海阿拉丁试剂有限公司);盐酸(质量分数为36%)、氨水(质量分数为28%,购自国药集团上海化学试剂厂);无水乙醇、甲醇、乙腈、丙酮、乙酸乙酯(色谱纯,购自美国TEDIA公司);超纯水均为本实验室自制。阿莫西林(amoxicillin, AML)、氨苄西林(ampicillin, AMP)、青霉素V(penicillin V, PNV)、苯唑西林(oxacillin, OX)、氯唑西林(cloxacillin, OB)、双氯西林(dicloxacillin, DX)标准品(纯度≥98%,购自德国Dr. Ehrenstorfer公司)。标准溶液的配制:准确称取6种PCs标准品各5 mg(精确至0.01 mg),用乙腈定容到50 ml的棕色容量瓶中,作为储备液。工作溶液和混标溶液用超纯水将储备液稀释至所需浓度来制备。在-4℃下避光保存。Fe₃O₄@ZIF-67根据唐祝兴等^[9]的方法合成。

1.2 仪器条件 6种PCs通过配备Eclipse XDB-C₁₈柱(3.5 μm 2.1 mm×150 mm)的HPLC-MS/MS(型号:4000,购自美国AB SCIEX公司)进行检测。柱温:40℃;进样量:10 μl。流动相A为乙腈,流动相B为0.1%甲酸水溶液;洗脱梯度:0.00~3.00 min, 95% B; 3.01~13.00 min, 50% B; 13.01~16.00 min, 25% B; 16.01~20.00 min, 95% B。流速:0.3 ml/min。检测模式:电喷雾源(ESI)正模式;离子源温度:400℃;电喷雾电压:5 500 V;雾化气电压:0.055 MPa;气帘气压力:0.079 MPa;辅助气流速:6 L/min;聚焦电压:90 V;碰撞室出口电压:10 V;采集方式为多反应监测(MRM)。表1为优化的质谱参数。

使用透射电子显微镜(transmission electron mi-

2020-08-03 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:21607003);安徽医科大学博士科研基金(编号:XJ201622)

作者单位:¹安徽医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学系,合肥 230032

²中国科学技术大学合肥国家微尺度材料科学研究中心,合肥 230026

作者简介:李彦妮,女,硕士研究生;

陈文军,男,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: chenwj71024@163.com

胡艳云,女,研究员,硕士生导师,责任作者,E-mail: yanyunhu@ustc.edu.cn

roscope ,TEM ,型号: JEM-2010) 、扫描电子显微镜 (scanning electron microscope , SEM , 型号: JSM-6480LV) 均购自日本电子株式会社 ,表征 Fe_3O_4 纳米颗粒与 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$ 的形态。使用自动比表面积和孔径分布分析仪(型号: Autosorb-iQ ,购自美国 Quantachrome 公司) 测定 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$ 的 BET 比表面积和平均孔径。使用能量色散 X 射线光谱仪 (energy dispersive X-ray spectroscopy ,EDS) (型号: IE 300 X ,购自日本电子株式会社) 对 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$ 进行元素分析。

表 1 6 种 PCs 的质谱多反应监测参数

PCs	保留时间 (min)	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	去簇电压 (V)	碰撞能量 (V)
AMP	7.45	350.1	160.2	50	20
			114.2	50	22
OB	9.62	436.4	160.1	70	47
			277.3	70	18
DX	10.26	470.1	311.0	78	20
			160.2	78	20
OX	9.28	402.0	160.1	68	19
			243.0	68	19
AML	1.58	366.2	208.0	50	20
			160.0	20	30
PNV	9.04	351.3	114.2	50	30
			160.2	50	39

1.3 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$ 对 PCs 药物的 DMSPE 条件实验

1.3.1 吸附剂用量实验 取 10、15、20、25 mg $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$ 分别加入到含有每种 PCs 500 ng 的 50 ml 河水样品中 ,涡旋 (2 000 r/min) 10 min ,将磁铁放在离心管的底部以聚集并分离 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$,以 HPLC-MS/MS 测定吸附后的样品溶液中 PCs 的含量。通过已吸附的 PCs 的量与样品溶液中的初始含量的比值来计算萃取效率 (R) ^[10]。

1.3.2 萃取时间实验 取 10 mg 的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$ 加入到 50 ml 河水加标样品中 (每种 PCs 500 ng) 。涡旋提取 ,采样间隔设置为 0、1、3、5、7、10、15、20、30、60 min ,磁铁分离后 ,测定样品溶液中 PCs 的浓度 ,计算萃取效率 ,确定最佳萃取时间。

1.3.3 样品溶液 pH 在样品溶液中加入甲酸或氨水溶液 ,调节样品溶液的 pH 3.0 ~ 9.0 之间 ,涡旋提取 10 min 。其他条件同“1.3.2”项 ,计算不同 pH 下的萃取效率。

1.3.4 洗脱条件实验 10 mg 的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$,加入到 50 ml 河水加标样品中 ,调节样品溶液的 pH

在 6.0 涡旋提取 10 min ,磁铁分离后 ,用 2 ml 不同的洗脱溶剂 [乙腈、甲醇 : 乙腈 (V : V , 1 : 1) 和甲醇] 洗脱 PCs ,共洗脱 2 次。涡旋 2 min 。合并 2 次洗脱液 ,使用氮气吹至干燥 ,用 1 ml 乙腈 : 0.1% 甲酸水溶液 (V : V , 5 : 95) 定容后 ,过 0.22 μm 滤膜进样。计算不同洗脱液的萃取效率。

1.4 基于 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$ 的 DMSPE 富集水样中的 PCs 所有的水样包括饮用水、河水、养殖水、池塘水收集于本地。取 50 ml 水样过 0.22 μm 的滤膜 ,调节 pH 调节至 6.0 。加入 10 mg $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$ 涡旋 10 min ,磁铁分离 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$ 。用 2 ml 甲醇溶液从 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$ 中洗脱 PCs ,共洗脱 2 次 ,涡旋 2 min 。磁铁分离后 ,合并萃取液并使用氮气吹至干燥 ,加入 1 ml 乙腈 : 0.1% 甲酸水溶液 (V : V , 5 : 95) ,涡旋 1 min 后过 0.22 μm 滤膜 ,供 HPLC-MS/MS 检测。

1.5 基质效应 将空白河水样品、空白养殖水样按照上述前处理方法处理后 ,用空白基质溶液配制浓度为 1.0、10.0、100.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 的 PCs 样品溶液 ,通过比较含有样品基质的标准化合物的峰面积和溶解在纯溶剂中的标准化合物的峰面积之比来计算基质效应 (matrix effects ,MEs) ^[11]。相对标准偏差 (relative standard deviations ,RSD) 用于检验分析结果的精密

$$RSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}} \times 100\%。$$

1.6 标准曲线 采用外标法定量 ,配制 8 个浓度为 1.0、5.0、10.0、20.0、50.0、100.0、200.0、400.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 的标准溶液 ,以浓度对峰面积作图 ,绘制标准曲线。以 3 倍信噪比 (S/N = 3) 和 10 倍的信噪比 (S/N = 10) 来计算水样中的 6 种 PCs 的检测限 (limits of detection ,LOD) 和定量限 (limits of quantitation ,LOQ) 。

2 结果

2.1 Fe_3O_4 及 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$ 的表征 Fe_3O_4 纳米颗粒的粒径约 5 ~ 10 nm ,颗粒团聚但颗粒间有界限。见图 1A。修饰后的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$ 粒径约为 500 ~ 600 nm ,有具有核壳结构。见图 1B。 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-67$ 的 SEM 图 (图 1C) 可以看出材料表面具有 ZIF-67 特征的十二面体结构 ,由 ZIF-67 壳包裹着团聚的 Fe_3O_4 核组成。表征结果显示 ZIF-67 成功接枝在磁性 Fe_3O_4 颗粒上 ,形成了粗糙的表面。 Fe_3O_4

@ ZIF-67 的 EDS 元素分析图(图 1D) 表明,材料中主要含有 C、Co、N、O 和 Fe 元素。Fe₃O₄@ ZIF-67 的 BET 比表面积检测结果为 841.7 m²/g,平均孔径 3.37 nm。该材料的比表面积大,孔径较小,可为 PCs 的吸附提供了丰富的吸附位点。

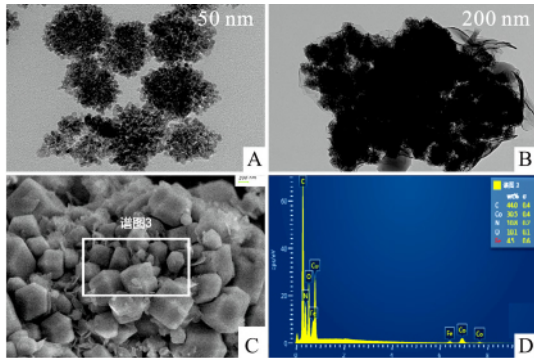


图 1 Fe₃O₄ 和 Fe₃O₄@ ZIF-67 表征图

A: Fe₃O₄ 纳米颗粒的 TEM 图 ×150 000; B: Fe₃O₄@ ZIF-67 的 TEM 图 ×40 000; C: Fe₃O₄@ ZIF-67 的 SEM 图; D: EDS 元素分析图

2.2 基于磁性 Fe₃O₄@ ZIF-67 的 DMSPE 提取 PCs 的条件优化

2.2.1 吸附剂用量的影响 吸附剂用量为 10 mg 时 6 种 PCs 的萃取效率为 90.2% ~96.8%,吸附剂用量增加至 25 mg 时,萃取效率无明显变化。

2.2.2 萃取时间的影响 萃取时间从 1 min 变化到 10 min 时,6 种 PCs 的回收率随着萃取时间的增加逐渐增加,在 1 min 时,回收率低于 80%,而 10 min 时 6 种 PCs 的回收率均能达到 90% 以上,并随着时间的增加无明显变化(图 2A)。

2.2.3 pH 值的影响 在样品溶液 pH 3.0 ~9.0 范围内时,6 种 PCs 的回收率呈现了先增加后减少的趋势。从 pH 3.0 到 6.0,回收率从 78.8% ~89.0% 增加到 90.3% ~97.5%。pH 进一步增加,回收率缓慢下降。pH 为 6.0 时回收率最高。见图 2B。

2.2.4 洗脱溶剂的影响 分别采用乙腈、甲醇:乙

腈(V : V ,1 : 1) 和甲醇作为洗脱溶剂。使用乙腈、甲醇:乙腈(V : V ,1 : 1) 和甲醇洗脱时,6 种 PCs 的回收率分别为 75.5% ~93.6%,76.8% ~92.4% 和 86.3% ~95.7%。甲醇作为洗脱溶剂的回收率高于使用乙腈、甲醇:乙腈(V : V ,1 : 1) 作为洗脱溶剂的回收率。

2.3 基质效应 采用基质效应来定量的评价 DM-SPE 方法的净化效果以及样品中的共萃杂质对质谱响应的影响。如表 2 所示,在 3 个浓度水平下,河水和养殖水中的 6 个 PCs 的 MEs 分别为 90.3% ~

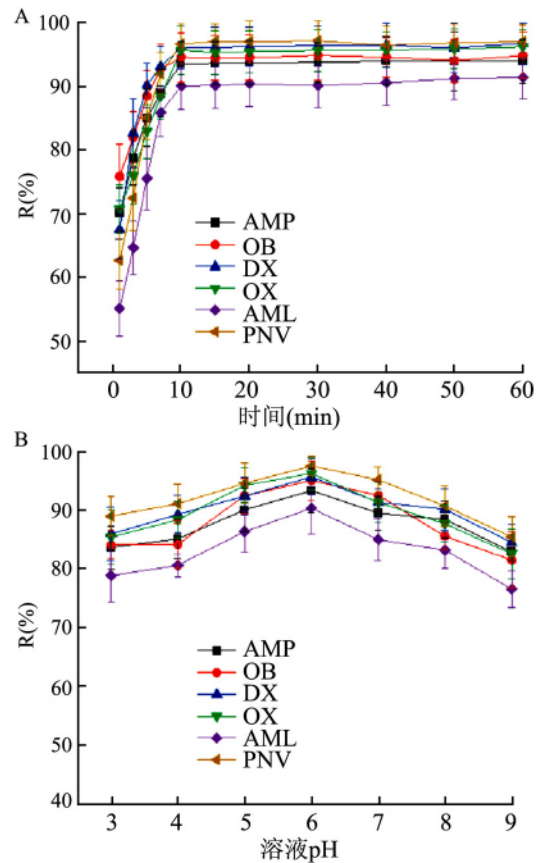


图 2 萃取时间与 pH 值对 PCs 的萃取效率的影响

A: 萃取时间对 PCs 的萃取效率的影响; B: pH 值对 PCs 的萃取效率的影响

表 2 不同浓度下河水样品与养殖水样品中 Fe₃O₄@ ZIF-67 对 6 种 PCs 的基质效应 (n = 3, μg/L)

PCs	河水 [MEs % (RSD %)]			养殖水 [MEs % (RSD %)]		
	1.0	10.0	100.0	1.0	10.0	100.0
AMP	90.3(4.1)	94.8(4.8)	95.1(6.0)	89.6(5.5)	90.5(4.6)	92.6(4.1)
OB	94.1(7.2)	95.7(5.7)	97.2(4.3)	92.7(10.7)	93.6(5.9)	94.5(3.9)
DX	102.2(5.1)	99.7(4.4)	99.4(3.6)	105.6(5.6)	103.6(4.1)	99.8(3.7)
OX	95.6(9.7)	96.1(3.8)	97.9(4.9)	90.1(4.3)	93.7(4.6)	94.2(4.0)
AML	92.6(11.9)	94.8(5.5)	95.6(4.7)	89.4(7.6)	91.2(4.3)	93.9(5.5)
PNV	93.2(7.1)	95.0(3.9)	96.8(4.2)	90.9(9.5)	92.5(7.3)	95.7(5.1)

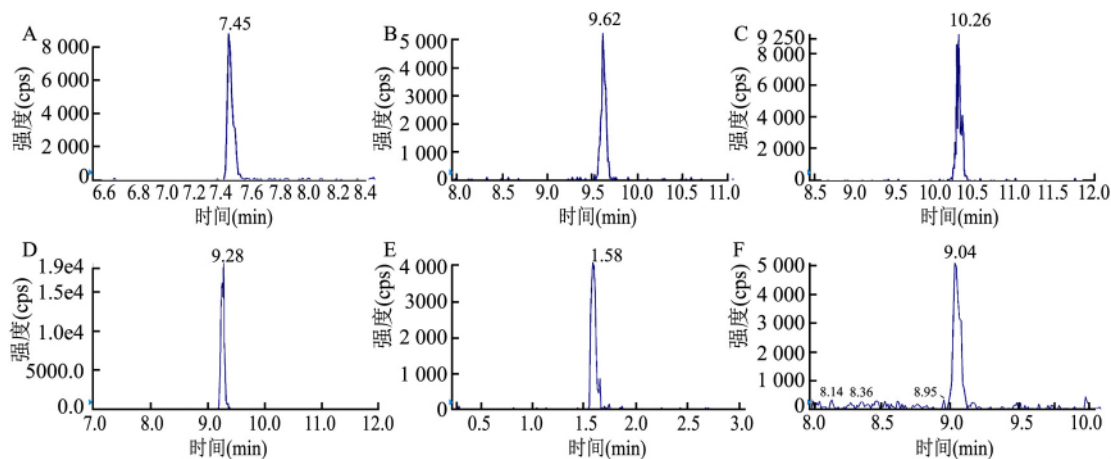


图3 空白河水样品中添加浓度为 0.1 μg/L 的 PCs 的提取离子流色谱图

A: AMP 的提取离子流色谱图; B: OB 的提取离子流色谱图; C: DX 的提取离子流色谱图; D: OX 的提取离子流色谱图; E: AML 的提取离子流色谱图; F: PNV 的提取离子流色谱图

102.2% 和 89.6% ~ 105.6%。MEs 的结果显示采用本方法提取后,水样中可能的共萃杂质对质谱响应影响较小。

2.4 方法验证 外标法标准曲线得到的 6 种 PCs 的线性相关系数 R^2 为 0.999 1 ~ 0.999 9, 在 1.0 ~ 400.0 μg/L 浓度范围内显示了良好的线性关系。水样中 6 种 PCs 的 LOD 为 0.01 ~ 0.06 μg/L, LOQ 为 0.03 ~ 0.19 μg/L (表 3)。在河水和养殖水中分别添加浓度为 0.1、1.0、10.0 μg/L 3 个水平的 PCs, 并计算添加回收率, 结果列于表 3, 在河水和养殖水中 6 种 PCs 的平均回收率分别为 79.2% ~ 96.6% 和 75.9% ~ 94.8%。空白河水中添加浓度为 0.1 μg/L 的 PCs 的提取离子流色谱图见图 3, 在低浓度水平下可得到良好的质谱响应。

3 讨论

对基于磁性 Fe₃O₄@ZIF-67 的 DMSPE 提取 PCs 的条件进行优化。萃取时间、样品溶液的 pH、洗脱溶液均影响着 PCs 的萃取效率。采用涡旋萃取时, PCs 在吸附剂材料表面的吸附到 10 min 时可达萃取平衡, 低于 10 min 无法达到吸附平衡。由于 PCs 中含有 β-内酰胺环, 而 ZIF-67 为 CoN₄ 四面体和 μ₂-桥接的咪唑基连接组成, 因此 PCs 与 Fe₃O₄@ZIF-67 之间的作用力推测主要来源于 β-内酰胺环上 N、O 原子与咪唑环之间的氢键作用力以及疏水作用力, 溶液的 pH 值会影响 PCs 和 Fe₃O₄@ZIF-67 的表面电荷及密度, 进而影响到化合物和吸附剂之间的氢键作用力和萃取效率。在 pH 3.0 ~ 9.0 范围

表 3 河水和养殖水样品中 6 种 PCs 的平均回收率, RSD、LOD 和 LOQ (n=6)

PCs	添加浓度 (μg/L)	平均回收率% (RSD %)		LOD (μg/L)	LOQ (μg/L)
		河水	养殖水		
AMP	0.1	79.2 (12.3)	75.9 (13.4)	0.02	0.06
	1.0	81.4 (6.4)	79.5 (7.5)		
	10.0	86.8 (5.6)	83.2 (4.9)		
OB	0.1	80.3 (9.5)	77.6 (12.6)	0.05	0.16
	1.0	85.1 (5.7)	81.6 (7.9)		
	10.0	91.5 (5.2)	88.2 (8.1)		
DX	0.1	89.2 (9.9)	78.7 (14.1)	0.01	0.04
	1.0	96.3 (7.3)	90.4 (9.2)		
	10.0	96.6 (4.1)	92.3 (7.6)		
OX	0.1	90.7 (6.8)	91.9 (8.2)	0.01	0.03
	1.0	92.5 (5.4)	92.0 (5.8)		
	10.0	96.2 (4.7)	94.8 (4.5)		
AML	0.1	81.9 (7.2)	80.3 (8.0)	0.06	0.19
	1.0	84.3 (5.6)	80.6 (6.4)		
	10.0	85.5 (4.1)	82.7 (4.3)		
PNV	0.1	90.1 (10.3)	91.7 (7.9)	0.05	0.17
	1.0	93.3 (6.2)	92.6 (5.5)		
	10.0	95.8 (5.8)	94.2 (6.4)		

内 6 种 PCs 的萃取呈现先增加后减弱的趋势, 但增加和减弱的幅度不大。这可能是由于 PCs 和吸附之间以疏水作用力占主, 氢键作用力为次。而 pH 值主要影响氢键作用力, 因此对萃取效率的影响并不大。考虑到在 pH 为 6.0 时, 萃取效率比其他 pH 值条件下稍高。选择样品溶液的 pH 值为 6.0。由于 Fe₃O₄@ZIF-67 比表面积大, 在吸附剂用量从 10 mg 增加至 25 mg, 6 种 PCs 的萃取效率无明显变化。10 mg 的 Fe₃O₄@ZIF-67 可足够吸附浓度水平为 10 μg/ml 的 50 ml 水样中 PCs, 这是由于吸附剂的比表

面积大,吸附容量高。洗脱溶液使用甲醇洗脱的效果优于乙腈和甲醇:乙腈(V:V,1:1)。这可能是因为PCs是偏极性化合物,而甲醇的极性比乙腈好,洗脱效果更佳。因此2×2 ml 甲醇作为洗脱剂。

方法验证的结果显示1.0~400.0 μg/L的浓度范围内6种PCs具有良好的线性关系。在不同水样中三个添加浓度水平下,可以获得满意的回收率,得到较低LOD与LOQ,能够满足水中痕量污染物分析的要求。

以上研究说明,基于Fe₃O₄@ZIF-67的DMSPE方法简单快速、萃取效率高、重复性好、吸附容量高,结合LC-MS/MS可实现对水中6种PCs的同时快速灵敏的检测。本研究建立的磁性DMSPE方法进一步拓展了ZIFs材料在饮用水样品与环境水样品中有机污染物前处理分析中的应用。

参考文献

- [1] Qiu C, Zhu H, Ruzicka C, et al. A general LC-MS/MS method for monitoring potential β-lactam contamination in drugs and drug-manufacturing surfaces[J]. *AAPS J*, 2018, 20(4): 70.
- [2] Jendrzewska N, Karwowska E. The influence of antibiotics on wastewater treatment processes and the development of antibiotic resistant bacteria[J]. *Water Sci Technol*, 2018, 77(9): 2320-6.
- [3] Hu H, Han X, Shi X, et al. Temporal changes of antibiotic-resistance genes and bacterial communities in two contrasting soils treated with cattle manure[J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2016, 92(2): fiv169.
- [4] Ghoshang M, Khosravi P, Ghayoor H. Effective removal of penicillin from aqueous solution using Zinc oxide/natural-Zeolite composite nano-powders prepared via ball milling technique[J]. *Recent Pat Nanotechnol*, 2017, 11(2): 154-64.
- [5] 芦智远,王妍,彭辉,等. SPE-UPLC-MS/MS测定苹果汁中展青霉素的含量[J]. *中国食品添加剂*, 2017(4): 189-92.
- [6] Lin K Y A, Lee W D. Highly efficient removal of Malachite green from water by a magnetic reduced graphene oxide/zeolitic imidazolate framework self-assembled nanocomposite[J]. *Appl Surf Sci*, 2016, 361(11): 114-21.
- [7] Yan X, Yang Y, Wang C, et al. Surfactant-assisted synthesis of ZIF-8 nanocrystals for phthalic acid adsorption[J]. *J Sol-Gel Sci Technol*, 2016, 80(2): 1-8.
- [8] Li Y, Zhou K, He M, et al. Synthesis of ZIF-8 and ZIF-67 using mixed-base and their dye adsorption[J]. *Microporous Mesoporous Mater*, 2016, 234(1): 287-92.
- [9] 唐祝兴,孙杨. 金属有机骨架材料Fe₃O₄@ZIF-67对亚甲基蓝的吸附[J]. *电镀与精饰*, 2019, 41(2): 27-31.
- [10] Lei C, Zhu X, Le Y, et al. Hierarchically porous NiO-Al₂O₃ nanocomposite with enhanced Congo red adsorption in water[J]. *Rsc Adv*, 2016, 6(13): 10272-9.
- [11] Liu J X, Qin S S, Feng S H, et al. Matrix effects in the analysis of pesticides residues in edible fungi by HPLC-MS/MS[J]. *Food Sci*, 2016, 37(18): 171-7.

Determination of penicillins in water by Fe₃O₄@ZIF-67 dispersive micro-solid phase extraction

Li Yanni¹, Hu Yanyun^{1,2}, Chen Wenjun¹, et al

(¹Dept of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032;

²Hefei National Laboratory for Physical Sciences at Microscale, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

Abstract Established Fe₃O₄@ZIF-67 magnetic dispersive micro-solid phase extraction (DMSPE) combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) to determine 6 penicillins (PCs) in water samples residual method. Under the optimal extraction conditions, the detection limit of 6 PCs in water samples was 0.01~0.06 μg/L, and the limit of quantification was 0.03~0.19 μg/L; under the three concentration levels of 0.1, 1.0, 10.0 μg/L, the recovery rates of the 6 PCs in river water and aquaculture water samples were 79.2%~96.6% and 75.9%~94.8%, respectively; the matrix effect of the six PCs in river water and aquaculture water were 90.3%~102.2% and 89.6%~105.6%. Fe₃O₄@ZIF-67 has the ability to efficiently adsorb PCs. Combined with LC-MS/MS, it can realize the simultaneous rapid detection of 6 PCs in water samples.

Key words Fe₃O₄@ZIF-67; LC-MS/MS; magnetic dispersive micro-solid phase extraction; penicillins