

超高效液相色谱-串联质谱法测定水源水中6种 β -内酰胺类抗生素的方法优化

孙文芳, 刘祥萍, 袁金华

南京市疾病预防控制中心, 江苏 南京 210003

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18504

摘要:

[背景] 目前对水体中 β -内酰胺类抗生素的检测并未形成统一的标准方法, 常用的检测方法污染重、危害大、耗时长。针对公共卫生突发事件, 需要快速有效的检测方法。

[目的] 建立利用超高效液相色谱串联质谱法快速测定水源水中6种 β -内酰胺类抗生素药物(阿莫西林、头孢他啶、头孢克洛、头孢拉定、青霉素V钾和氯唑西林)残留的检测方法。

[方法] 利用相对响应值评价基质效应。比较不同温度和保存时间水源水中 β -内酰胺类药物的稳定性, 确定最佳保存条件。水样经0.22 μm 微孔滤膜过滤, 采用大体积进样方式, 以0.1%甲酸水溶液和0.1%甲酸乙腈溶液作为流动相进行梯度洗脱, 在Kinetex 2.6 μm C_{18} 色谱柱上进行分离, 采用电喷雾离子源正离子和多反应监测模式进行检测。

[结果] 通过基质曲线补偿基质效应的干扰。水样于采样瓶内4 $^{\circ}\text{C}$ 保存, 24 h内进行分析可避免目标物降解。6种 β -内酰胺类抗生素在线性范围内线性关系良好, 检出限(信噪比 $S/N=3$)为4~7 ng/L, 定量限($S/N=10$)为10~20 ng/L, 加标回收率为84.8%~99.6%, 相对标准偏差小于等于15.6% ($n=6$)。

[结论] 该方法简化了前处理过程, 可以满足应急事件中同时检测水源水中6种 β -内酰胺类抗生素残留的要求。

关键词: 头孢他啶; 头孢拉定; 头孢克洛; β -内酰胺类抗生素; 超高效液相色谱-串联质谱法; 水源水

Optimization of six β -lactam antibiotics determination in source water by UHPLC-MS/MS SUN Wen-fang, LIU Xiang-ping, YUAN Jin-hua (Nanjing Center for Disease Control and Prevention, Nanjing, Jiangsu 210003, China)

Abstract:

[Background] At present, no generally accepted standard methods are available for detection of β -lactam antibiotics in water, while conventional methods are polluting, harmful, and time-consuming. Rapid and effective detection methods are therefore warranted in handling public health emergencies.

[Objective] This study aims to establish a rapid method for detecting six β -lactam antibiotic residues in source water by ultra high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS), including amoxicillin, ceftazidime, cefaclor, cephadrine, phenoxymethylpenicillin potassium, and cloxacillin.

[Methods] Matrix effects were evaluated with relative response value. The best storage conditions were determined by comparing the stability of β -lactam drugs in source water at different temperatures combined with different storage time. Water samples were filtered through a 0.22 μm rated microporous membrane using large volume injection, and then separated on Kinetex 2.6 μm C_{18} column with gradient elution using mobile phase of 0.1% formic acid and 0.1% acetonitrile. Electrospray ionization in positive mode and multiple reaction monitoring mode were used for detection.

[Results] Matrix effect interference was compensated by matrix curve. The water samples were stored at 4 $^{\circ}\text{C}$ and analyzed within 24 h to avoid degradation of target chemicals. The six β -lactam antibiotics showed good linear relationships in designed ranges. The limits of detection ($S/N=3$) were 4-7 ng/L, the limits of quantification ($S/N=10$) were 10-20 ng/L, the adding standard recoveries were 84.8%-99.6%, and the relative standard deviations were all less than 15.6% or equal to ($n=6$).

[Conclusion] The method is featured with simplified pre-treatment process and meets the

基金项目

南京市医学科技发展资金资助 (YKK15181, QRX17198)

作者简介

孙文芳 (1983—), 女, 硕士, 主管技师; E-mail: sunwenfang8304@163.com

通信作者

袁金华, E-mail: njcdckitty@163.com

利益冲突

无申报
收稿日期 2018-08-02
录用日期 2019-03-12

文章编号 2095-9982(2019)05-0501-05

中图分类号 R115

文献标志码 A

引用

孙文芳, 刘祥萍, 袁金华. 超高效液相色谱串联质谱法测定水源水中6种 β -内酰胺类抗生素的方法优化 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (5): 501-505.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18504

Funding

This study was funded.

Correspondence to

YUAN Jin-hua, E-mail: njcdckitty@163.com

Competing interests

None declared

Received 2018-08-02

Accepted 2019-03-12

To cite

SUN Wen-fang, LIU Xiang-ping, YUAN Jin-hua. Optimization of six β -lactam antibiotics determination in source water by UHPLC-MS/MS[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(5): 501-505.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18504

requirement of simultaneously detecting six β -lactam antibiotic residues in source water in case of emergency events.

Keywords: cefaclor; ceftazidime; cephadrine; β -lactam antibiotics; ultra high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; source water

近年来, β -内酰胺类抗生素, 包括青霉素及其衍生物、头孢菌素、青霉烯类、单环 β -内酰胺类、碳青霉烯类和氧青霉烷类等其他非典型 β -内酰胺类抗生素对人类周围环境的污染及抗生素耐药问题日益引发了人们的关注。自从1929年Fleming最初发现青霉素并用于临床后, 已有百余种抗生素被陆续研制使用^[1], 导致多地的自来水及河流域, 如黄浦江、长江入河口均检出抗生素^[2]。水体中残留的抗生素会引起细菌耐药性增加, 从而影响人体健康。

目前, 已发布实施的检测方法中仅针对动物源性食品及乳制品中的抗生素残留进行检测。GB 5749—2006《生活饮用水卫生标准》^[3]中尚未规定其卫生限量, 水质中 β -内酰胺类抗生素也未形成统一的标准检测方法。文献报道, β -内酰胺类抗生素的检测技术主要有液相色谱法^[4-5]、液相色谱-串联质谱法^[6-9]、酶联免疫吸附法^[10]等。由于水体中抗生素浓度普遍较低, 前处理方法多采用固相萃取柱进行富集^[7], 但富集过程需使用大量的有机溶剂, 污染重, 危害大, 且耗时较长。针对突发性公共卫生事件, 往往样品量大, 且分析时间非常紧迫, 需要检测方法快速有效。现有研究中, 朱峰、Hernández等^[6, 9]用直接进样法对水源水及废水中的 β -内酰胺类抗生素进行残留检测, 但未完全包含头孢拉定(一代头孢)、头孢克洛(二代头孢)、头孢他啶(三代头孢)与青霉素及其衍生物等6类 β -内酰胺类抗生素。

本研究采用大体积进样方式, 建立了超高效液相色谱-质谱联用法检测水源水中上述6类 β -内酰胺类抗生素残留的方法。本法关注了 β -内酰胺类药物在水源水中基质效应和水源水中待测物稳定性, 并优化出最佳的保存条件。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

ABSCIEX QTRAP 4500 高效液相色谱-质谱联用仪 (ABSCIEX 公司, 美国), LC-30A 超高效液相色谱系统 (岛津, 日本), Milli-Q 超纯水装置 (Millipore, 美国)。

阿莫西林标准品 (纯度 85.8%), 头孢他啶标准品 (纯度 85.7%), 头孢克洛标准品 (纯度 94.4%), 头孢拉定标准品 (纯度 88.3%) (中国药品生物制品检定所,

中国), 青霉素 V 钾标准品 (纯度 99.0%), 氯唑西林标准品 (纯度 99.0%) (Dr.Ehrenstorfer, 德国), 乙腈和甲醇 (色谱纯, Merck, 德国), 甲酸和甲酸铵 (色谱纯, Sigma, 美国), 其他试剂均为分析纯。

1.2 仪器测定条件

1.2.1 色谱条件 色谱柱: Phenomenex Kinetex XB-C₁₈ (2.1 mm×100 mm, 2.6 μ m); 柱温 35 $^{\circ}$ C; 流速 0.3 mL/min; 进样量 50 μ L。所用的流动相 A 为 0.1% 甲酸溶液、B 为含 0.1% 甲酸的乙腈溶液。梯度为 0~1.0 min, 5% B; 1.0~7.0 min, 5%~100% B; 7.0~10.0 min, 100% B; 10.0~10.2 min, 100%~5% B; 10.2~12.0 min, 5% B。

1.2.2 质谱条件 电喷雾正离子源 (ESI⁺); 多反应监测 (MRM) 扫描模式; 碰撞气 Medium; 气帘气 103 kPa; 雾化气 345 kPa; 加热气 379 kPa; 去溶剂温度 550 $^{\circ}$ C; 离子源电压 5000 V。

1.3 试验方法

1.3.1 标准系列的配制 分别精确称取阿莫西林、头孢他啶、头孢克洛、头孢拉定、青霉素 V 钾、氯唑西林各适量, 除阿莫西林用甲醇外, 其他标准品均用 50% 乙腈水溶液溶解并定容至 10 mL^[11], 配制成 1000 μ g/mL 的单标储备液, 于 -20 $^{\circ}$ C 避光保存。使用时用 50% 乙腈溶液或空白基质稀释成适当质量浓度的混合标准工作液。

1.3.2 样品前处理方法 采样时水样应注满采样瓶并于 4 $^{\circ}$ C 避光保存, 24 h 内进行分析。分析前将待测水样混匀后静置 15 min, 取上清液直接过 0.22 μ m 微孔滤膜, 过滤液按仪器工作条件直接测定。取经过检测 6 种 β -内酰胺类抗生素含量均低于检出限的水源水水样作为空白样品, 参照上述处理方法处理后得到空白基质液, 加入适量的混合标准溶液后得到基质匹配的标准溶液。

2 结果

2.1 质谱条件的选择

采用针泵直接进样方式, 将用 50% 乙腈溶液稀释后质量浓度为 200 ng/L 的 6 种 β -内酰胺类药物分别注入离子源, 分别在 ESI⁺ 和负离子源 (ESI⁻) 模式下进行 Q1 母离子全扫描, 进行质谱参数优化。结果表明, 6 种化合物均在 ESI⁺ 模式下具有较高的响应值。通过对各化合物的分子离子进行子离子扫描, 选取响应相对

较高的离子对, 在MRM模式下优化其去簇电压和碰撞电压, 选择合适的母离子、子离子、去簇电压和碰撞电压。最后, 利用工作站的流动注射分析功能分别对离子化电压、去溶剂温度、气帘气压力、喷雾气压力、辅助加热气压力进行了优化, 得到最终质谱条件。6种目标物的质谱参数见表1。

表1 6种β-内酰胺类药物的质谱参数

化合物名称	保留时间 (min)	母离子 质荷比	定量 离子 质荷比	定性 离子 质荷比	去簇 电压 (V)	碰撞电压 (V)	
						定量 离子	定性 离子
阿莫西林	5.80	366.1	113.8	208.0	62	27	17
头孢他啶	6.03	547.1	468.1	396.1	60	19	25
头孢克洛	6.16	368.1	174.1	106.0	70	19	41
头孢拉定	6.23	350.1	176.0	158.0	55	17	14
青霉素V钾	8.26	351.1	160.1	192.2	67	17	15
氯唑西林	8.65	436.1	160.1	277.0	55	17	20

2.2 色谱条件的选择

以C₁₈色谱柱(2.1 mm×100 mm, 2.6 μm)作为分析柱, 分别使用流动相0.1%甲酸水溶液-乙腈, 0.1%甲酸水溶液-0.1%甲酸乙腈, 5 mmol/L甲酸铵水溶液-0.1%甲酸乙腈, 0.1%甲酸水溶液-0.1%甲酸甲醇进行优化^[12]。最终选用的流动相A为0.1%甲酸水溶液, 流动相B为0.1%甲酸乙腈。

同时比较了不同进样体积(5、10、20、30、40、50 μL)对目标物响应强度的影响, 结果表明目标物响应值随着进样体积的增加而增强, 因此为了获得较高的灵敏度, 最终选择仪器最大进样体积50 μL。100 ng/L的混合标准溶液的总离子流图见图1。

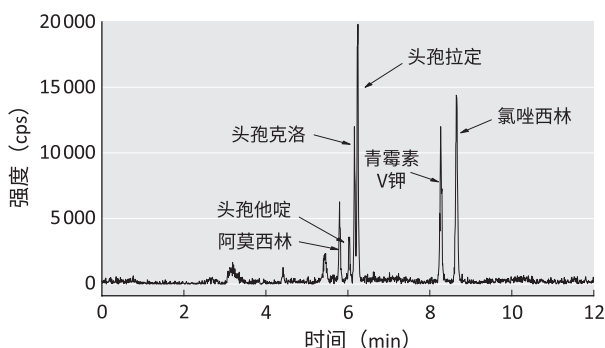


图1 6种β-内酰胺类药物混合标准溶液(100 ng/L)的总离子流图

2.3 溶液稳定性

按试验方法取空白基质加标溶液放置在不同的保存条件下, 对溶液稳定性进行测定, 结果见图2。结果表明, 100 ng/L的β-内酰胺抗生素标准溶液在25°C条件下放置10 h, 头孢他啶及头孢克洛的响应值分别

降低了36%及50%; 而4°C条件下放置24 h后, 6种β-内酰胺抗生素的响应值与0 h的响应值相比, 比值均在85%以上。

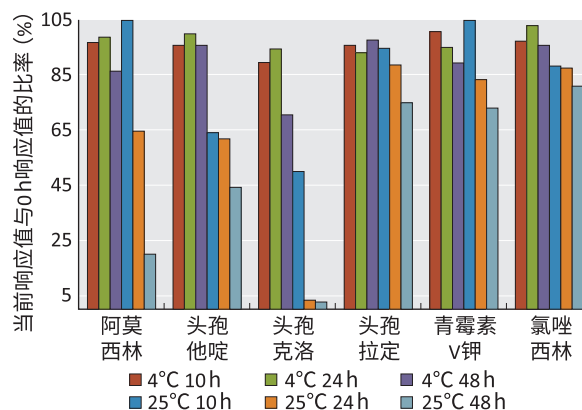


图2 基质加标溶液的稳定性(100 ng/L)

2.4 基质效应

取初始流动相和空白基质液作为基质, 分别配制质量浓度100 ng/L的加标样品。计算化合物在纯溶剂中的响应值(A)与空白基质添加相同浓度标准物质的响应值(B)的比值, 即基质效应值。结果见表2。

表2 100 ng/L β-内酰胺类药物在不同基质中的基质效应

名称	峰面积响应值		基质效应值 (%)
	A	B	
阿莫西林	7.28×10 ³	8.43×10 ³	116
头孢他啶	3.52×10 ³	5.17×10 ³	147
头孢克洛	1.20×10 ⁴	1.19×10 ⁴	99
头孢拉定	2.15×10 ⁴	2.31×10 ⁴	107
青霉素V钾	3.09×10 ⁴	3.47×10 ⁴	112
氯唑西林	2.54×10 ⁴	2.79×10 ⁴	110

2.5 工作曲线的线性及检出限

为避免基质效应, 取空白基质液(按“1.3.2”所述方法处理)作为基质配制质量浓度为20、50、100、150、200 ng/L的基质曲线, 采用外标法定量。分别以各待测物的峰面积(\hat{y})和对应的质量浓度(x)进行线性回归, 得到线性方程和相关系数。通过向空白基质中添加标准物质考察方法的检出限(信噪比S/N=3)和定量限(S/N=10), 结果见表3。

表3 6种β-内酰胺类药物的线性参数及检出限、定量限

化合物	线性范围 (ng/L)	回归方程	相关系数	检出限 (ng/L)	定量限 (ng/L)
阿莫西林	20~200	$\hat{y}=77.85x+260.2$	0.9992	7	20
头孢他啶	20~200	$\hat{y}=57.57x-217.7$	0.9985	7	20
头孢克洛	20~200	$\hat{y}=112.2x+205.6$	0.9994	7	20
头孢拉定	10~200	$\hat{y}=230.9x+461.6$	0.9993	4	10
青霉素V钾	10~200	$\hat{y}=312.7x+502.2$	0.9998	4	10
氯唑西林	10~200	$\hat{y}=226.0x+210.8$	0.9989	4	10

2.6 方法的回收率和精密度

取空白样品进行加标回收试验,分别在20、100、200 ng/L 3个加标水平进行加标回收率和精密度试验,平行测定6次。结果表明,方法的回收率在84.8%~99.6%之间,相对标准偏差在4.3%~15.6%之间。各化合物的加标回收率和精密度见表4。

表4 方法的回收率和精密度 (n=6)

化合物	加标值 (ng/L)	实测值 (ng/L)	回收率 (%)	相对标准偏差 (%)
阿莫西林	20	18.69	93.5	15.6
	100	94.41	94.4	4.7
	200	184.60	92.3	6.7
头孢他啶	20	17.62	88.1	13.8
	100	97.05	97.1	9.4
	200	192.00	96.0	6.0
头孢克洛	20	17.28	86.4	13.7
	100	93.81	93.8	14.9
	200	169.50	84.8	5.4
头孢拉定	20	17.58	87.9	6.8
	100	95.17	95.2	4.3
	200	187.40	93.7	4.6
青霉素V钾	20	18.10	90.5	7.2
	100	95.69	95.7	5.3
	200	199.00	99.5	4.3
氯唑西林	20	17.90	89.5	5.4
	100	94.25	94.2	5.5
	200	199.30	99.6	4.6

2.7 实际样品检测结果

采用本研究建立的分析方法对本市水厂中采集的9处饮用水水源水样品进行检测,结果均未检出这6种β-内酰胺类抗生素。

3 讨论

在流动相筛选时,发现使用0.1%甲酸水溶液-乙腈,0.1%甲酸水溶液-0.1%甲酸乙腈都能使6种目标物得到较好的分离及较高的灵敏度。在流动相两相中添加甲酸不仅可增强目标化合物在质谱上的离子化效率,且当洗脱梯度中有机相比比例较大时,乙腈中的甲酸可使强保留的目标物得到更窄的峰型,增加分离度。因此最终选用的流动相A为0.1%甲酸水溶液,流动相B为0.1%甲酸乙腈。

在对样品溶液的稳定性进行考察时发现,6种β-内酰胺类抗生素随温度增加更易降解。研究组也尝试了在水样中添加一定量的保存剂,保存时间可增加至3d左右,但由于直接进样法使得添加的保存剂容易引起离子源的污染。同时参考了GB/T 5750.2—2006《生活饮用水标准检验方法 水样的采集与保存》^[13],

大多数有机物的保存时间为4~24 h。在保证分析结果的可靠性和保证仪器稳定的双重考虑下,最终采用的方法为采样后将采样瓶于4°C保存,24 h内进行分析。

在样品测试过程中,因待测物以外的其他物质的存在,直接或间接影响待测物响应的现象,这种效应被称为基质效应。基质效应可以用化合物在纯溶剂中的响应值与空白基质添加相同浓度标准物质的响应值的比值来评估^[14-15]。若基质效应值>100%,认为基质对分析物的响应产生增强作用,若基质效应值<100%,则认为基质对分析物的响应产生抑制。文献[14]定义基质效应值在85%~115%之间认为基质效应不明显。由于头孢他啶的基质效应值高于115%。为了避免基质效应对定量产生的影响,因此采用不含6种β-内酰胺类抗生素的空白水样配制基质曲线。

本研究采用优化的样品保存方式,建立了大体积直接进样和超高效液相色谱-串联质谱法测定水中6种β-内酰胺类抗生素的分析方法。与传统方法相比,可直接进样分析以快速获得实验结果,无须进行复杂的样品前处理,灵敏度高且准确性好,实现了包括一代头孢(头孢拉定)、二代头孢(头孢克洛)、三代头孢(头孢他啶)与青霉素及其衍生物等6种β-内酰胺类抗生素药物残留的超高效液相色谱-质谱联用法的同时快速检测,并能满足水源水中6种β-内酰胺类药物残留的卫生应急检测要求。

在本研究中,对样品保存条件及测定条件进行了研究,保证测定准确可靠。通过大体积进样弥补了一部分因直接进样未经过固相萃取浓缩带来的灵敏度损失,但对于可能含有较低浓度待测物的常规样品应用受限,且更易被杂质干扰。本课题组将在本研究的基础上,探索离子阱型三重四级杆质谱对定性的应用,给水源水中6种β-内酰胺类药物残留的卫生应急检测提供更可靠的保障。

参考文献

- [1] 刘小云,舒为群.水中抗生素污染现状及检测技术研究进展[J].中国卫生检验杂志,2005,15(8):1011-1014.
- [2] 龚勇青.水中抗生素检测意义及检测技术综述[J].科技资讯,2017,15(28):253-254.
- [3] 生活饮用水卫生标准:GB 5749—2006[S].北京:中国标准出版社,2007.
- [4] 叶能胜,谷学新,张琦.固相萃取-高效液相色谱法检测牛奶和猪肉中5种β-内酰胺类抗生素[J].分析实验室,

- 2010, 29 (6) : 73-77.
- [5] 李勇竞, 郑妹凤. 固相萃取-超高效液相色谱法测定饮用水中四环素类抗生素 [J]. 环境与职业医学, 2016, 33 (6) : 624-626.
- [6] 朱峰, 吉文亮, 阮丽萍, 等. 高效液相色谱-质谱联用法同时检测水体中13种 β -内酰胺类药物残留 [J]. 色谱, 2016, 34 (3) : 299-305.
- [7] 陆克祥, 隋铭皓, 高乃云. 固相萃取-超高压液相色谱-串联质谱测定水中19种抗生素 [J]. 分析测试学报, 2010, 29 (12) : 1209-1214.
- [8] 彭凡立, 吉文亮, 彭丹红, 等. 超高效液相色谱串联质谱检测尿液中6种环境内分泌干扰物方法的建立与应用 [J]. 环境与职业医学, 2016, 33 (5) : 499-503.
- [9] HERNÁNDEZ F, CALISTO-ULLOA N, GÓMEZ-FUENTES C, et al. Occurrence of antibiotics and bacterial resistance in wastewater and sea water from the Antarctic [J]. J Hazard Mater, 2019, 363 : 447-456.
- [10] 岳秀英, 彭莉, 程江, 等. 酶联免疫吸附法测定牛奶中青霉素残留的试验报告 [J]. 四川畜牧兽医, 2007, 34 (6) : 27-28.
- [11] 张秀尧, 蔡欣欣. 超高效液相色谱-三重四极杆质谱法快速同时测定牛奶中53种 β -内酰胺类抗生素及其代谢产物的残留 [J]. 色谱, 2014, 32 (7) : 693-701.
- [12] 刘洪斌, 文一, 刘勇军, 等. LC-MS/MS法检测牛奶中14种 β -内酰胺类抗生素残留 [J]. 分析试验室, 2014, 33 (2) : 221-224.
- [13] 生活饮用水标准检验方法 水样的采集和保存: GB/T 5750.2—2006 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2007.
- [14] MATUSZEWSKI B K, CONSTANZER M L, CHAVEZ-ENG C M. Strategies for the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical methods based on HPLC-MS/MS [J]. Anal Chem, 2003, 75 (13) : 3019-3030.
- [15] KACZYŃSKI P. Clean-up and matrix effect in LC-MS/MS analysis of food of plant origin for high polar herbicides [J]. Food Chem, 2017, 230 : 524-531.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 王晓宇)

(上接第500页)

- progression [J]. Cancer Res, 2015, 75 (11) : 2375-2386.
- [8] YANG Q, ZHU Q, LU X, et al. G9a coordinates with the RPA complex to promote DNA damage repair and cell survival [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114 (30) : E6054-E6063.
- [9] ZYLICZ J J, DIETMANN S, GÜNESDOĞAN U, et al. Chromatin dynamics and the role of G9a in gene regulation and enhancer silencing during early mouse development [J]. eLife, 2015, 4 : e09571.
- [10] MAZE I, COVINGTON III H E, DIETZ D M, et al. Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity [J]. Science, 2010, 327 (5962) : 213-216.
- [11] WANG N, SHEN X, BAO S, et al. Dopaminergic inhibition by G9a/Glp complex on tyrosine hydroxylase in nerve injury-induced hypersensitivity [J]. Mol Pain, 2016, 12 : 1744806916663731.
- [12] GINJALA V, RODRIGUEZ-COLON L, GANGULY B, et al. Protein-lysine methyltransferases G9a and GLP1 promote responses to DNA damage [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1) : 16613.
- [13] 张爱华, 李健, 潘雪莉, 等. 砷中毒患者皮肤组织中DNA修复基因的表达变化 [J]. 中国地方病学杂志, 2005, 24 (2) : 121-123.
- [14] QIN X J, LIU W, LI Y N, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibition by arsenite promotes the survival of cells with unrepaired DNA lesions induced by UV exposure [J]. Toxicol Sci, 2012, 127 (1) : 120-129.
- [15] PFISTER S X, AHRABI S, ZALMAS L P, et al. SETD2-dependent histone H3K36 trimethylation is required for homologous recombination repair and genome stability [J]. Cell Rep, 2014, 7 (6) : 2006-2018.
- [16] MARTIN C, ZHANG Y. The diverse functions of histone lysine methylation [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6 (11) : 838-849.
- [17] CHEN P, ZHAO J, WANG Y, et al. H3.3 actively marks enhancers and primes gene transcription via opening higher-ordered chromatin [J]. Genes Dev, 2014, 27 (19) : 2109-2124.
- [18] SHANKAR S R, BAHIRVANI A G, RAO V K, et al. G9a, a multipotent regulator of gene expression [J]. Epigenetics, 2013, 8 (1) : 16-22.
- [19] VAKOC C R, MANDAT S A, OLENCHOCK B A, et al. Histone H3 lysine 9 methylation and HP1 γ are associated with transcription elongation through mammalian chromatin [J]. MolCell, 2005, 19 (3) : 381-391.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 汪源; 校对: 宋琪)