

超高压液相色谱-串联质谱法快速测定人尿液和全血中3种乌头生物碱

张秀尧^{1*}, 蔡欣欣¹, 林学尧², 陈端秀²

(1. 温州市疾病预防控制中心, 温州 325001; 2. 瑞安市疾病预防控制中心, 瑞安 325200)

摘要: **目的** 建立快速检测人尿液和全血中乌头碱、新乌头碱和次乌头碱的超高压液相色谱-串联质谱分析方法。**方法** 尿液样品直接进样, 全血样品经乙腈-甲醇(9:1, v/v)沉淀蛋白, 以甲醇和 5.0 mmol/L 碳酸氢铵水溶液作为流动相进行梯度洗脱, 在 BEH C₁₈ 色谱柱上实现分离, 电喷雾正离子多反应监测方式检测, 以那可丁作为内标的基质标准内标法定量。**结果** 尿液和全血中 3 种乌头生物碱的平均加标回收率分别为 93.9%~108% 和 89.7%~109%, 相对标准偏差为 1.3%~11% 和 1.1%~18% ($n=6$), 定量限($S/N=10$)分别为 0.05 $\mu\text{g/L}$ 和 0.1 $\mu\text{g/L}$ 。**结论** 此方法灵敏、准确, 已成功应用于一起中毒事件的检测。

关键词: 超高压液相色谱-串联质谱法; 乌头碱; 新乌头碱; 次乌头碱; 尿液; 全血

Determination of 3 kinds of *Aconitum* alkaloids in human urine and whole blood using ultra-pressure liquid chromatography-mass spectrometry

ZHANG Xiu-Yao^{1*}, CAI Xin-Xin¹, LIN Xue-Yao², CHEN Duan-Xiu²

(1. Wenzhou Center for Disease Control and Prevention, Wenzhou 325001, China; 2. Ruian Center for Disease Control and Prevention, Ruian 325200, China)

ABSTRACT: Objective To establish a rapid ultra-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for detection of aconitine, mesaconitine and hypaconitine in human urine and whole blood. **Methods** Urine sample was directly injected into the separation system and plasma sample was initially prepared by precipitation of proteins with acetonitrile-methanol (9:1, v/v). The analysis of the alkaloids was performed on an ACQUITY UPLC BEH C₁₈ column using gradient elution with methanol and 5.0 mmol/L ammonium bicarbonate in water, and then detected by the positive electrospray ionization-MS/MS (ESI-MS/MS) method under MRM mode, and quantified by matrix internal standard method using noscapine as internal standard. **Results** The average recoveries were 93.9%~108% and 89.7%~109% for the three alkaloids in urine and whole blood, with relative standard deviation (RSD) of 1.3%~11% and 1.1%~18% ($n=6$), respectively. The quantitative limits ($S/N=10$) of the alkaloids in both of urine and whole blood were 0.05 $\mu\text{g/L}$ and 0.1 $\mu\text{g/L}$. **Conclusion** This method is sensitive and accurate, and has been successfully applied to determine the 3 alkaloids in one case of food poisoning.

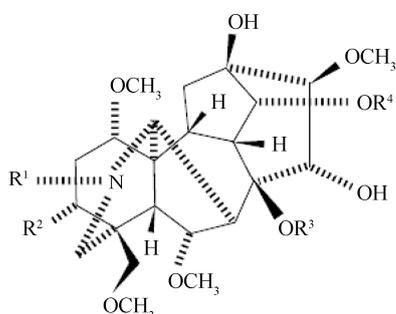
KEY WORDS: ultra-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS); aconitine; mesaconitine; hypaconitine; urine; whole blood

*通讯作者: 张秀尧, 硕士, 主任技师, 主要研究方向为公共卫生突发事件快速检测技术。E-mail: xyzwz123@126.com

*Corresponding author: ZHANG Xiu-Yao, Senior Technologist, Wenzhou Center for Disease Control and Prevention, No.41, Xinchengdadao Road, Wenzhou 325001, China. E-mail: xyzwz123@126.com

1 引言

乌头生物碱属于化学结构复杂的二萜类生物碱。一些常用的药材,如川乌、草乌、附子等均含有乌头生物碱,其主要成分有乌头碱、新乌头碱和次乌头碱等(化学结构见图1),具有镇痛、麻醉、消炎等功效,常用于治疗风湿、跌打损伤等疾病^[1]。由于毒性较强,人口服乌头碱0.2 mg就会引起中毒,1~2 mg即可致人死亡^[2];治疗量与中毒量或致死量接近^[3],临床上使用不当、误用都会引起中毒,严重者则危及生命^[4]。由于乌头类生物碱在体内代谢迅速,因此测定时需要极高的灵敏度。



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
乌头碱	C ₂ H ₅	OH	COCH ₃	COC ₆ H ₅
新乌头碱	CH ₃	OH	COCH ₃	COC ₆ H ₅
次乌头碱	CH ₃	H	COCH ₃	COC ₆ H ₅

图1 3种乌头生物碱的化学结构

Fig. 1 Structures of three kinds of *Aconitum* alkaloids

关于生物样本中乌头类生物碱的测定已有多篇文献报道,有液相色谱法(HPLC)^[5]、衍生化气相色谱质谱联用法(GC/MS)^[6]、液质联用法^[7-12]等。HPLC的样品前处理较为繁琐,灵敏度低;GC/MS联用法样品处理后需用三甲基氯硅烷-双(三甲基硅烷基)三氟乙酰胺(TMCS-BSTFA)衍生过夜,反应时间长,不适合于应急检测。液质联用法大多采用液液萃取法,操作较为烦琐。

本实验采用碱性流动相在BEH C₁₈柱上将乌头碱、新乌头碱和次乌头碱完全分离,采用流路切换技术实现了尿液样品直接进样检测,全血样品通过蛋白沉淀管快速处理,最终达到应急检测快速、准确的要求,应用于实际中毒样品的检测达到满意结果。

2 材料与方法

2.1 仪器与试剂

ACQUITY UPLC-Quattro Premier XE 超高压液相色谱-串联质谱仪(配有电喷雾源、Masslynx 4.1 工作站,美国 Waters 公司); MR32i 大容量高速冷冻离心机(法国 Jouan 公司); MS3 旋涡混旋器(德国 IKA 公司); N-EVAP 氮吹仪(24 孔,美国 Organomation 公司); Gradient A10 Milli-Q 超纯水器(法国 Millipore 公司)。

乙腈和甲醇(HPLC 级,德国 Merck 公司); 乙酸铵和甲酸(HPLC 级,美国 Tedia 公司); 蛋白沉淀管(1 mL,天津博纳艾杰尔科技公司); Eppendorf 离心管(1.5 mL,美国 Eppendorf 公司)。乌头碱、新乌头碱、次乌头碱和那可丁为化学对照品(中国药品生物制品检定所),溶于乙腈配成 1000 μg/mL 标准储备溶液,保存于-35 °C 冰箱中,用水稀释成合适浓度的标准使用液。空白尿液和全血采自健康自愿者(性别男、年龄 52 岁、体重 70 kg)。

2.2 样品前处理方法

2.2.1 尿液样品前处理

取 1.0 mL 尿液置于 Eppendorf 离心管中,加入 40 μL 那可丁(内标, 100 μg/L), 16000 r/min 离心 10 min, 取上清液待测。

在 6 支 Eppendorf 离心管中分别加入适量标准混合溶液,加入空白尿液至 1.0 mL,使尿液中 3 种乌头生物碱的浓度分别为 0.1、0.2、0.5、1.0、10 μg/L 和 50 μg/L,加入 40 μL 那可丁(100 μg/L),与样品一起处理,制成标准工作曲线。

2.2.2 全血样品前处理

将蛋白沉淀管架于 5 mL 试管中,取 100 μL 全血置于蛋白沉淀管中,快速加入 700 μL 乙腈-甲醇(9:1, v/v),静置 3 min, 1000 r/min 离心 3 min,试管中离心液于 50 °C 水浴中氮气吹干,加入 200 μL 10% 甲醇水溶液溶解残渣,并转移至 Eppendorf 离心管中, 16000 r/min 离心 10 min, 取上清液待测。

取 6 支蛋白沉淀管分别加入适量标准混合溶液和内标物,再加入 100 μL 空白全血,使全血中 3 种乌头生物碱的浓度分别为 0.1、0.2、0.5、1.0、10 μg/L 和 50 μg/L,内标物含量为 4 μg/L,旋涡混匀,与样品一起处理,制成标准工作曲线。

2.3 色谱与质谱条件

2.3.1 色谱条件

色谱柱: ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm, 美国 Waters 公司), 配有在线过滤器; 流动相 A 为甲醇, 流动相 B 为 5.0 mmol/L 碳酸氢钠水溶液; 梯度洗脱程序: 在 3.5 min 内由 45%A 线性梯度至 65%A, 再在 0.1 min 内线性梯度至 95%A, 保持 1.9 min 后, 流动相在 0.1 min 内回到 45%A, 并平衡 1.4 min; 流速: 0.300 mL/min; 柱温: 50 °C; 进样 10 μL。

2.3.2 质谱条件

电喷雾离子源正离子多反应监测模式; ESI 毛细管电压 1.0 kV; 离子源温度 120 °C; 脱溶剂温度 400 °C; 锥孔反吹气流量 50 L/hr, 脱溶剂气流量 500 L/hr, 碰撞室氩气压力 0.368 Pa。其他参数详见表 1。

运行开始时, 色谱柱流出液经六通切换阀切换至废液中直到 2.2 min, 质谱开始采集数据直到 3.5 min 结束, 同时六通切换阀又将柱流出液切换至废液中。

3 结果与分析

3.1 质谱条件的优化

在电喷雾正离子 MRM 检测方式下对质谱测定条件进行优化, 使目标化合物的分子离子对信号达到最佳。遵循国际惯例, 确证分析需要 4 个识别点, 故每个化合物选择 2 对分子离子对, 同时设定合适的峰驻留时间(dwelling time)确保色谱峰的采样点数在 15~20 点, 从而得到较好的定量重复性。优化后的测

定条件见表 1。

3.2 色谱条件的优化

采用 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm)作为分析柱, 以甲醇-0.1%甲酸水溶液作为流动相并进行分离实验, 由于 3 种乌头生物碱结构非常相似, 无法有效分离, 乌头碱和次乌头碱几乎完全重叠。尽管化合物间没有分离完全, 液质联用也能定量, 但更好的分离有利于改善定量的准确度和精密性。目前已有多篇文献报道碱性流动相 RPLC-MS/MS 法分析阿片生物碱和苯甲酰爱康宁等碱性化合物^[13-16], 碱性流动相可以改善它们的色谱行为, 减少了色谱柱硅羟基的次级作用, 使得色谱峰窄而高、对称性好, 色谱保留能力增强, 在较高有机相比例下洗脱, 提高了电喷雾离子化效率, 大部分待测物的信噪比有数倍增加。由于 ACQUITY UPLC BEH 色谱柱可以在酸性和碱性条件下使用, 因此我们尝试采用碱性流动相, 以 5 mmol/L 碳酸氢铵水溶液代替 0.1%甲酸水溶液, 当流动相中甲醇含量为 45%时, 3 种待测成分能够分离, 分离度 R_s 约为 0.8, 但此时次乌头碱的保留时间达 3.35 min, 若再降低甲醇的比例或许可以达到完全分离, 但色谱峰更加延后, 会增加分析时间, 因此选择保留能力稍弱的同规格的 C₁₈ 色谱柱, 经过条件的优化, 3 种生物碱达到基线分离。当流动相 A 选用甲醇时, 实验发现流动相 B 中的碳酸氢铵浓度为 2 mmol/L 时质谱响应最佳。为了确保保留时间的重现性, 最终选用质谱响应稍低的 5 mmol/L 碳酸氢铵水液, 一次进样分析仅需 7 min。

表 1 质谱的 MRM 参数

Table 1 MS parameters for multiple reaction monitoring

化合物	监测离子对 (<i>m/z</i>)	锥孔电压 (V)	碰撞能量 (eV)	保留时间 (min)
乌头碱	646.4>586.4*	55	35	3.12
aconitine	646.4>105.1		63	
新乌头碱	632.3>572.4*	60	34	2.89
mesaconitine	632.3>354.3		42	
次乌头碱	616.3>556.4*	52	33	2.58
hypanitine	616.3>524.4		39	
那可丁(IS) noscapine	414.1>353.0*	35	20	2.65

注: *定量离子对(quantitative ion pair)

3.3 样品前处理方法的优化

目前人体液中乌头生物碱的样品前处理方法主要有碱性条件下的液-液萃取法, 萃取剂有乙醚-二氯甲烷(3: 2, v/v)^[8]、乙醚^[9]、叔丁基甲醚^[10]、乙酸乙酯^[11]等。全血有时采用乙腈蛋白沉淀法^[12]。

考虑到公共卫生突发事件可能涉及到临床抢救, 分析速度最为重要。尿液采用高速离心后直接进样, 将 5 $\mu\text{g/L}$ 3 种乌头生物碱的尿液基质标准与溶剂标准相比较, 基质抑制率为 8%~17%, 因此定量时可以用尿液基质标准进行校正。全血样品采用蛋白沉淀管沉淀蛋白, 方法快速, 适合于高通量样品处理, 蛋白沉淀管有疏水性筛板, 它可阻挡血浆成分的下渗, 也能阻挡变性的血浆蛋白通过, 而乙腈等有机试剂则易于通过。全血经蛋白沉淀后 3 种乌头生物碱的基质抑制率为 12%~20%, 提取回收率^[17]为 53%~67%。考虑到全血中含有多种磷脂会抑制质谱信号, 因此需对 3 种待测物的出峰时间窗口内的磷脂水平进行考察, 将锥孔电压设为 60 V, 选用 m/z 184 > m/z 184 离子对, 碰撞池的碰撞能量设为 4 eV, 多种磷脂经过锥孔时发生源内裂解产生 m/z 184 的碎片离子, m/z 184 碎片离子通过碰撞池时不被破碎, 而以 m/z 184 的子离子检出, 因此 m/z 184 > m/z 184 的信号就可代表磷脂的含量水平, 全血样品的处理液通过检测, 在 3 种待测物的出峰时间窗口内信号呈平稳基线, 基线信号只有 3×10^5 , 说明磷脂水平较低, 不会引起大的基质效应, 可以采用基质加标标准曲线进行校正。

由于尿液样品直接进样、全血样品蛋白沉淀后进样, 样品中强极性杂质没能除去, 特别是尿样中含有大量的无机盐、尿素、肌酐等基质成分会引起较强的基质抑制效应, 因此采用六通切换阀流路切换技术将待测物色谱峰前后引起基质效应的强极性和弱极性成分切换至废液中, 质谱只对待测物色谱峰流出部分进行检测, 可避免质谱系统受到污染^[18-19]。

3.4 内标物的选择

液质联用法的高精度准确测定最好选择同位素内标法, 但 3 种乌头生物碱目前还没有同位素内标, 已报道的内标物有曲马多^[8]、维拉帕米^[10]、盐酸小檗碱^[11]和右美沙芬^[12], 也有采用外标法^[9], 经过实验发现生物碱那可丁的保留时间在 3 种待测物的出峰时间窗口内, 且在含有乌头生物碱的植物中不存在, 将

它选为内标物能有效地校正样品前处理的损失和基质效应等带来的误差。

3.5 线性范围和检出限

用空白样品加入标准溶液制作 6 点系列标准工作溶液, 按 2.2 处理, 在选定的色谱和质谱条件下进行测定。采用 Masslynx 4.1 中 Targetlynx 组件以定量离子对与内标物的峰面积比值对标准系列浓度进行回归(权重取 $1/x$), 在 0.1~50 $\mu\text{g/L}$ 的浓度范围内相关系数优于 0.999, 符合线性关系的要求。在空白样本中加入系列低浓度的 3 种待测物, 按本法测定, 以 2 对分子离子对的信噪比均 ≥ 3 时对应的样品浓度作为检出限(LOD), 以信噪比 ≥ 10 时的样品浓度作为定量限(LOQ)。实验测得尿液 3 种待测物的检出限均为 0.02 $\mu\text{g/L}$, 定量限为 0.05 $\mu\text{g/L}$; 全血中 3 种待测物的检出限为 0.04 $\mu\text{g/L}$, 定量限为 0.1 $\mu\text{g/L}$ 。本法灵敏度高、线性范围广, 能够满足公共卫生突发事件、法医毒物学和临床毒物学检测的需要。如果样品浓度过高, 则应稀释后重新进样测定。

3.6 方法的回收率和精密度

用空白血浆和尿液进行加标回收率和精密度实验, 样品添加不同浓度的标准溶液后, 放置 30 min, 使待测成分与样品基体成分相互作用达到平衡, 再按样品前处理方法进行操作, 其回收率和精密度结果见表 2。尿液和全血样品的加标回收率分别在 93.9%~108%和 89.7%~109%的范围内, 相对标准偏差分别为 1.3%~11%和 1.1%~18%, 符合痕量分析的要求。尿液加标样品的色谱图见图 2。

3.7 实际样品的测定

2012 年 7 月 2 日, 瑞安市发生一起疑似饮用杨梅酒引起的中毒事件, 共有 6 人中毒, 家中聚餐于晚 18 时开始, 19 时结束, 发病 6 人均饮用了自制的“杨梅酒”。其中 1 人于 19 时 30 分发病, 出现口舌及四肢麻木、头晕、出汗、面色苍白、四肢厥冷、胸闷、心前区压迫感等症状, 自述有电击样感觉。余下病例至 22 时 5 分相继出现了上述症状。心电图提示有频发室性早搏、室性心动过速症状, 其中 3 名患者症状较严重, 曾出现心跳停止, 医生给予催吐、导泻、抗心律失常等治疗措施。对症治疗后, 病情稳定, 无死亡病例。根据患者临床表现和现场流调初步判断为乌头碱中毒。

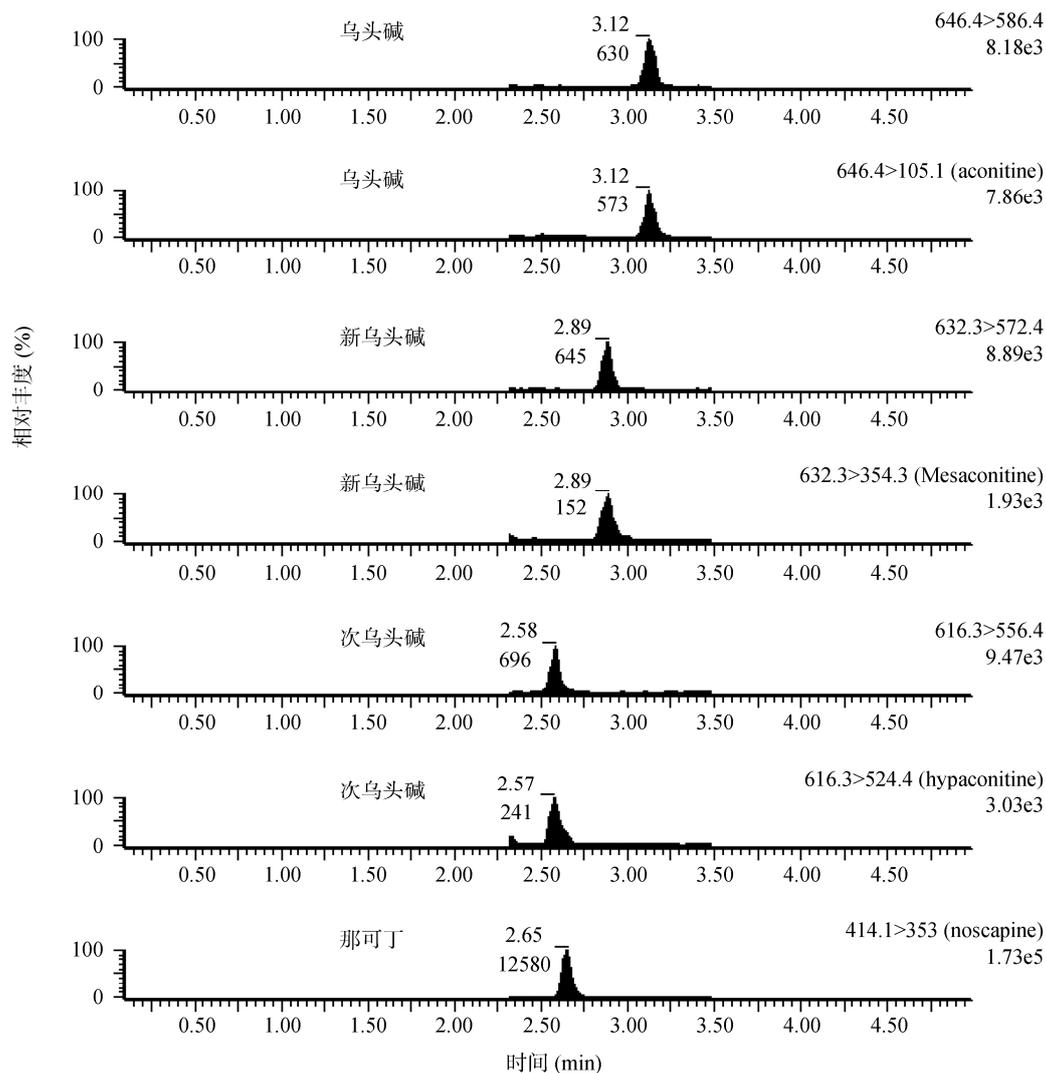


图 2 加标尿液样品色谱图(0.1 µg/L)

Fig. 2 UPLC-MS/MS chromatograms of a spiked urine sample (0.1 µg/L)

表 2 加标回收率和精密度(n=6)

Table 2 Recoveries and RSDs of the *Aconitum* alkaloids in urine and whole blood (n=6)

化合物	尿 液			血 浆		
	加标浓度 (µg/L)	加标回收率 (%)	相对标准偏差 (%)	加标浓度 (µg/L)	加标回收率 (%)	相对标准偏差 (%)
乌头碱	0.10	108	5.5	0.10	102	17
	5.0	93.9	8.4	5.0	93.4	4.9
	40	95.0	1.3	40	96.0	4.0
新乌头碱	0.10	106	4.7	0.10	109	16
	5.0	98.0	10	5.0	93.5	1.1
	40	105	2.5	40	98.4	2.6
次乌头碱	0.10	99.5	7.1	0.10	93.4	18
	5.0	99.7	11	5.0	89.7	5.2
	40	105	2.5	40	95.0	5.4

表3 患者尿液、全血和洗胃液中3种乌头生物碱的浓度
Table 3 Concentrations of *Aconitum* alkaloids in urine, blood and gastric lavage fluid in their poisoning cases

病例	年龄	性别	尿液($\mu\text{g/L}$)			全血($\mu\text{g/L}$)			洗胃液($\mu\text{g/L}$)		
			乌头碱	新乌头碱	次乌头碱	乌头碱	新乌头碱	次乌头碱	乌头碱	新乌头碱	次乌头碱
1	48	男	545	6.0	22	0.29	0.08	0.08	67	3.0	3.8
2	50	男	350	4.5	16	0.17	0.06	0.04	56	2.2	2.2
3	43	女	131	1.5	6.6	0.38	0.06	0.04	-	-	-
4	50	男	43.0	0.5	1.8	0.08	0.05	0.04	-	-	-

次日,我们利用本法对4名病情较重患者的尿液、全血及其中2位的洗胃液进行检测,检测结果见表3,并从剩余的“杨梅酒”中检出了乌头碱、新乌头碱和次乌头碱,其含量分别为38.2、0.6 mg/L和1.8 mg/L。

从表3可知,尿液中3种乌头生物碱中乌头碱的含量最高,3种乌头生物碱间的比值与“杨梅酒”中的比值相一致,而全血中3种乌头生物碱含量相对较低,可能是由于全血样品是次日上午9时多采集,与患者发病时间相隔12 h有关,有文献报道乌头类生物碱在体内代谢迅速,半衰期仅有2 min^[1],中毒1 d后血液中就不能检出,而在尿液中甚至于中毒的第7天还能检出^[20],提示乌头类生物碱中毒尿液是更理想的检材。

4 结论

本文采用内标法超高压液相色谱-串联质谱联用技术测定人尿液和全血中3种乌头生物碱,方法准确、灵敏、快速、简便,符合公共卫生突发事件应急检测的要求,并已成功应用于一起乌头生物碱引起的食物中毒事件的检测,值得推广应用。

参考文献

- [1] 张帆. 体内乌头类生物碱毒物检测方法概述[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(5): 1249.
- [2] Zhang F. Review of the methods of detection of *Aconitum* alkaloids in human body fluids [J]. Li Shizhen Med Mater Med Res, 2007, 18(5): 1249.
- [3] 韩文, 熊刚. 乌头碱中毒132例诊治分析[J]. 现代临床医学, 2009, 35(4): 290.
- [4] Han W, Xiong G. Diagnosis and treatment of aconitine poisoning: a report of 132 cases [J]. J Mod Clin Med, 2009, 35(4): 290.
- [5] 郭锦艳. 实用法医学[M]. 长春: 长春出版社, 1995.
- [6] Guo JY. Practical forensic medicine [M]. Changchun: Changchun Press, 1995.
- [7] 李斌. 急性乌头碱中毒78例临床分析[J]. 华西医学, 2008, 5: 1127.
- [8] Li B. Clinical analysis of acute poisoning aconitine-78 cases report [J]. West China Med J, 2008, 5: 1127.
- [9] 金鸣, 李红海, 汪升, 等. 高效液相色谱法快速分离测定血浆中的乌头碱[J]. 中国法医学杂志, 2005, 20(4): 215-217.
- [10] Jin M, Li HH, Wang S, et al. A method for rapid separation and determination of aconitine in plasma by reversed-phase high performance liquid chromatography [J]. Chin J Forensic Med, 2005, 20(4): 215-217.
- [11] Ito K, Ohyama Y, Konishi Y, et al. Method for the simultaneous determination of *Aconitum* alkaloids and their hydrolysis products by gas chromatography-mass spectrometry in human serum [J]. Planta Med, 1997, 63: 75-79.
- [12] Hayashida M, Hayakawa H, Wada K, et al. A column-switch LC/MS/ESI method for detecting tetrodotoxin and *Aconitum* alkaloids in serum [J]. Legal Med, 2003, 5(5): S101-S104.
- [13] 高瞰, 邢俊家. LC-MS/MS快速测定生物检材中乌头碱的含量[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(8): 729-731.
- [14] Gao K, Xing JJ. A rapid method for determination of aconitine in biology samples by LC-MS/MS [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2010, 27(8): 729-731.
- [15] 邱葵, 吴华, 王鹤尧. LC-MS/MS方法同时测定人血浆和尿液中乌头碱与次乌头碱的含量[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(8): 633-636.
- [16] Qiu K, Wu H, Wang HY. Simultaneous determination of aconitine and hypaconitine in plasma and urine by LC-MS/MS [J]. Chin Pharm J, 2010, 45(8): 633-636.
- [17] 王志琪, 景贤, 曾嵘, 等. LC-MS/MS测定大鼠血浆中乌头碱的浓度[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(4): 371-375.
- [18] Wang ZQ, Jing X, Zeng R, et al. Determination of aconitine concentration in rats plasma by LC-MS/MS [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2012, 17(4): 371-375.
- [19] 武洁, 沈红, 朱玲英, 等. 液-质联用法同时测定大鼠血浆中的乌头碱、新乌头碱、次乌头碱及其药动学[J]. 中国医院药

- 学杂志, 2011, 31(14): 1162–1166.
- [20] Wu J, Shen H, Zhu LY, *et al.* Simultaneous determination of aconitine, mesaconitine and hyaconitine in rat plasma by HPLCMS and its application to pharmacokinetic studies [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2011, 31(14): 1162.
- [21] Hattori H, Hirata Y, Hamajima M, *et al.* Simultaneous analysis of aconitine, mesaconitine, hyaconitine, and jesaconitine in whole blood by LC-MS-MS using a new polymer column [J]. *Forensic Toxicol*, 2009, 27: 7.
- [22] Berg T, Lundanes E, Christophersen AS. Determination of opiates and cocaine in urine by high pH mobile phase reversed phase UPLC-MS/MS [J]. *J Chromatogr B*, 2009, 877: 421.
- [23] Kasprzyk-Hordem B, Dinsdale RM, Guwy AJ. Multi-residue method for the determination of basic/neutral pharmaceuticals and illicit drugs in surface water by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-positive electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1161: 132.
- [24] Wood M, Laloup M, Fernandez MDR, *et al.* Quantitative analysis of multiple illicit drugs in preserved oral fluid by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Forensic Sci Int*, 2005, 150: 227.
- [25] Lurie IS, Toske SG. Applicability of ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for heroin profiling [J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1188: 322.
- [26] Chambers E, Wagrowski-Diehl DM, Lu ZL, *et al.* Systematic and comprehensive strategy for reducing matrix effects in LC/MS/MS analyses [J]. *J Chromatogr B*, 2007, 852 (1/2) : 22.
- [27] 张秀尧, 蔡欣欣. 超高效液相色谱三重四极杆质谱联用法快速检测尿液和血浆中鹅膏蕈肽和鬼笔毒肽[J]. *分析化学*, 2010, 38(1): 39–44.
- [28] Zhang XY, Cai XX. Rapid simultaneous determination of the five amatoxins and phallotoxins in human urine and plasma by ultra-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry [J]. *Chin J Anal Chem*, 2010, 38(1): 39–44.
- [29] 张秀尧, 蔡欣欣. 亲水液相色谱三重四极杆质谱联用法快速检测尿液和血浆中河豚毒素[J]. *分析化学*, 2009, 37(12): 1829–1833.
- [30] Zhang XY, Cai XX. Rapid determination of tetrodotoxin in human urine and plasma using hydrophilic interaction liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry [J]. *Chin J Anal Chem*, 2009, 37(12): 1829–1833.
- [31] Mizugaki M, Ito K, Ohyama Y, *et al.* Quantitative analysis of Aconitum alkaloids in the urine and serum of a male attempting suicide by oral intake of aconite extract [J]. *J Anal Toxicol*, 1998, 22(4): 336–40.

(责任编辑: 赵静)

作者简介



张秀尧, 硕士, 主任技师, 主要研究方向为公共卫生突发事件快速检测技术。
E-mail: xyzwz123@126.com