

化学性食物中毒因子检测技术研究进展

邵兵^{1,2*}, 张晶^{1,2}, 高馥蝶^{1,2}, 郭娟^{1,2}

(1. 北京市疾病预防控制中心, 食物中毒诊断溯源技术北京市重点实验室, 北京 100013;
2. 北京市预防医学研究中心, 北京 100013)

摘要: 化学性食物中毒因子的确证因其毒物的不确定性和基质的复杂性一直是卫生检验领域的一个难题。本文从目标毒物分析(亚硝酸盐、农药、杀鼠剂、麻醉品及精神药品、生物毒素以及其它药物等)和非目标毒物筛查(样本前处理技术和仪器筛查技术)两个方面综述了当前化学性毒物检测技术的主要研究进展, 介绍了相关方法的原理、应用、不足及发展方向, 以期对化学性食物中毒事件处置及未来研究提供借鉴。

关键词: 食物中毒; 毒物; 筛查技术

Research advances on toxicological screening techniques for chemical food poisoning accidents

SHAO Bing^{1,2*}, ZHANG Jing^{1,2}, GAO Fu-Die^{1,2}, GUO Juan^{1,2}

(1. Beijing Key Laboratory of Diagnostic and Traceability Technologies for Food Poisoning, Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China; 2. Beijing Research Center for Preventive Medicine, Beijing 100013, China)

ABSTRACT: Toxicological screening for chemical food poisoning accident is always a big challenge in the field of analytical chemistry, due to not only the unknown non-target poisoning substance but also the complex sample matrix. This article summarized the main research advance on target toxin detection (nitrites, pesticides, rodenticides, narcotics and psychotropic drugs, biological toxins and other drugs) and non-target toxin screening techniques (sample pretreatment technologies and instrument analytical methodologies) for chemical food poisoning accident. Principles, applications, limitations as well as possible tendency have been discussed. It will provide useful information for the response of poisoning incident and relevant study in future.

KEY WORDS: food poisoning; toxin; toxicological screening techniques

食物中毒是指食用了有毒有害物质污染的食品或者食用了含有有毒有害物质的食品后出现急性、亚急性疾病。根据《食物中毒诊断标准及技术处理总则 GB 14938-94》, 食物中毒按照致病因子可分为如下四类: 微生物性(包括细菌和真菌)、化学性、有毒动植物及不明原因食物中毒。

化学性食物中毒是指由于食用了被有毒有害化学物污染的食品、被误认为是食品以及食品添加剂或营养强化剂的有毒有害物质、添加了非食品级的或伪造或禁止食用的食品添加剂和营养强化剂的食品、过量使用了食品添加剂的食品或营养素发生了化学变化的食品等引起的食物中毒。这类中毒具有发病急、

基金项目: 国家科技支撑计划课题(2011BAK10B06)、北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目

Fund: Supported by the National Key Technology R&D Program (2011BAK10B06) and Beijing Municipal Senior Technical Training Plan in Health System

*通讯作者: 邵兵, 研究员, 主要研究方向为食品安全保障技术。E-mail: shaobingch@sina.com

*Corresponding author: SHAO Bing, Professor, Beijing Center for Disease Control and Prevention, No. 16, Hepingli Middle Street, Dongcheng District, Beijing 100013, China. E-mail: shaobingch@sina.com

中毒症状重、原因难查、致死率高等特点。卫生部办公厅通报的数据显示,2011年我国食物中毒共发生189起、中毒人数8324人、死亡人数137人,其中化学性食物中毒发生30起、中毒人数730人、死亡人数57人,化学性食物中毒死亡人数占全年食物中毒死亡人数的41.6%^[1]。因此,化学性食物中毒所产生的社会影响往往更大。应对这类食物中毒事件时,快速有效地确定致毒物质是后续临床治疗的关键。此外,我国每年都有一定数量的食物中毒事件找不到中毒原因,为此开展食物中毒因子筛查技术势在必行。

从目标物范围来看,化学性食物中毒因子筛查技术可分为两部分:目标毒物(某一种或者某一类毒物)的快速筛查检测技术以及非目标型毒物筛查确证技术。本文将对这两个方面进行综述。

1 目标毒物快速筛查技术

特定有毒有害物质快速筛查技术主要是针对高发、高危及国家规定禁止使用或限量使用的化学物质。常见的有亚硝酸盐、农药、杀鼠剂、国家管制的麻醉药品、精神药品、生物毒素及部分兽药等。

1.1 亚硝酸盐

亚硝酸盐摄入体内后会使血液中 Fe^{2+} 转化为 Fe^{3+} ,使正常血红蛋白转化为高铁血红蛋白,失去携氧能力,造成急性中毒,可危及生命。我国亚硝酸盐中毒事件发生频繁,最近的几起较大食物中毒事件包括2010年8月北京某烩面馆亚硝酸盐中毒、2010年10月四川海螺沟中毒以及2011年4月甘肃平凉散装奶中毒事件;2013年5月7日,宁波一面馆发生了一起28人染病的亚硝酸盐中毒事件。亚硝酸盐的快速检测方法主要采用纸片法,即重氮偶合法^[2-4]。显色剂为固体格利斯试剂(对氨基苯磺酰胺和*N*-1-萘基乙二胺),其原理为硝酸盐与对氨基苯磺酰胺重氮化,再与*N*-1-萘基乙二胺产生偶合反应,生成紫红色偶氮染料。亚硝酸盐的实验室确证可采用分光光度法或离子色谱法,这也是食品中亚硝酸盐检测的国家标准方法^[5]。此外,毛细管电泳法、液相色谱荧光法也可用于亚硝酸盐的测定^[6-8]。

1.2 农药

《中华人民共和国农药管理条例》规定,农药是指具有预防、消灭或者控制危害农业、林业的病、虫、

草、鼠和其他有害生物以及能调节植物、昆虫生长的化学合成或者来源于生物、其他天然物质的一种或者几种物质的混合物及其制剂。按照功能和用途分类,农药可分为杀虫剂、杀鼠剂、杀螨剂、除草剂、杀菌剂、植物生长调节剂等;按照组分分类,包括化学性农药(有机氯类、有机磷类、氨基甲酸酯类、苯甲酰胺类等)、植物性农药(除虫菊、硫酸烟碱等)、生物性农药。农药对人体具有不同程度的危害作用。有机氯农药半衰期长、分解困难,容易在人体内富集,可引起慢性和急性中毒,对人体具有神经毒性和肝脏毒性,我国在1983年已经禁止使用。杀鼠剂的毒性很大,由其造成的食物中毒在我国时有发生,该部分在下一小节单独讨论。

据统计,我国使用的农药中有机磷类大约占70%,其中剧毒、高毒又占七成^[9]。由于有机磷农药的高效性和持久性,其不规范使用造成了很大的安全隐患,特别是蔬菜和果品尤为严重,中毒事件频繁发生。南京某医院1988年1月~2004年6月收治的502例中毒病例中有82.76%属有机磷农药中毒^[10],我国农业部宣布从2007年1月1日起禁止使用甲胺磷、对硫磷、甲基对硫磷、久效磷和磷铵5种有机磷农药。目前针对有机磷和氨基甲酸酯类农药的快速测定方法根据检测原理的不同大致可分为两种,一种根据有机磷农药对乙酰胆碱脂酶的抑制作用,另一种方法是建立在特异性抗体识别基础上的免疫胶体金试纸检测方法。快检方法包括速测卡法、酶抑制率法和免疫胶体金试纸法^[11]。其中有机磷和氨基甲酸酯的速测卡法(GBT5009.199-2003)和酶抑制率法(GBT5009.199-2003)已被列为国家标准。

农药的实验室确证技术需要采用气相色谱法(gas chromatography, GC)、液相色谱法(liquid chromatography, LC)、气相色谱-质谱法(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)^[12-14]、液相色谱-质谱法(liquid chromatography-mass spectrography, LC-MS)^[15,16]等实现。其中,GC-MS技术通过自动质谱去卷积定性系统(automated mass spectral deconvolution and identification system, AMDIS)对目标化合物进行定性分析,构建了常见的158种毒性较大、易引起中毒的农药数据库^[17]。该数据库运用于食物及血浆基质中的毒物筛查,并对2004年及2006年的食物中毒事件中中毒基质进行筛查,青菜样品中毒死蟀的检测浓度为0.69 mg/mL、血浆中毒鼠强的检测浓

度为 0.02 mg/mL。GB/T 19648-2006 规定了瓜果蔬菜中 500 种农药的 LC-MS/MS 检测方法。Lehotay^[18, 19] 等通过传统的或改进的基质分散固相萃取方法建立了适用于谷物、水果、蔬菜等多种食品基质中多种农药的液相色谱-质谱法和气相色谱-质谱法,方法简单、快速,适于食品基质中多种农药的检测。

1.3 杀鼠剂

杀鼠剂是通过口服、熏蒸等方式消灭或驱赶鼠类的化学品,在我国已有很长的使用历史。杀鼠剂在成为灭鼠主要工具的同时,也是造成人体中毒的一类重要化合物,尤其是在我国农村地区。有机合成杀鼠剂主要包括七类:(1)有机氟类:如氟乙酰胺、氟乙酸钠、甘氟等;其中氟乙酸钠、氟乙酰胺的大鼠经口的半数致死量(Lethal Dose 50%, 简称 LD₅₀)分别为 0.1 mg/kg 和 5.75 mg/kg,且会导致二次中毒和较强的生态毒性^[20]。我国已明确规定禁止生产和使用该类药物,但是由于生产成本低廉,不法商贩为牟取暴利仍会违规生产。(2)含氮杂环类:毒鼠强、三环唑等。(3)香豆素类:如华法林、溴敌隆等。(4)茚二酮类:如敌鼠、氯敌鼠等。(5)有机磷类:如毒鼠磷、溴代毒鼠磷等。(6)氨基甲酸酯类:如灭鼠安、灭鼠优等。(7)硫脲类:如安妥、双鼠脲等。报道较多的杀鼠剂中毒主要为毒鼠强、氟乙酰胺、敌鼠等。现场快检方法包括变色酸法(毒鼠强)、异羟肟酸铁反应法(氟乙酰胺)、三氯化铁定性检测法(敌鼠)等^[21]。

杀鼠剂的实验室确证通常采用 GC、GC-MS 等^[22, 23]。李家涛等^[24]利用 Florisil 固相萃取净化技术,建立了毛细管气相色谱法同时快速检测果蔬食品和土壤中毒鼠强、氟乙酰胺和 8 种氨基甲酸酯类农药、2 种有机磷农药的多残留分析方法,检出限为 0.15~0.02 mg/kg。徐小明等^[25]利用 GC-MS 通过组接两种不同极性的毛细管柱第一次实现了血、尿、呕吐物中的氟乙酰胺和毒鼠强的同时检测。近年来,LC-MS 也被用于杀鼠剂的测定, Owens 等^[26]建立了牛奶、果汁、茶等饮料中毒鼠强的 LC-MS/MS 快速检测方法,该方法比 GC-MS 的定量限低 0.05 μg/mL。

1.4 麻醉药品和精神药品

麻醉药品是指具有依赖性潜力,不合理使用或者滥用可以产生身体依赖性和精神依赖性(即成瘾性)的药品、药用植物或者物质,包括天然、半合成、合成的阿片类、可卡因、大麻类等。精神药品是指作用

于中枢神经系统使之兴奋或者抑制,具有依赖性潜力,不合理使用或者滥用可以产生药物依赖性的药品或者物质,包括兴奋剂、致幻剂、镇静催眠剂等,包括第一类精神药品和第二类精神药品。2007 年国家食品药品监督管理局、公安部和卫生部公布了最新的麻醉药品和精神药品目录,包括麻醉药品 123 种,其中 25 种是我国生产和使用的;精神药品 132 种,第一类精神药品 53 种(我国生产和使用的有三唑仑、司可巴比妥、哌醋甲酯、马吲哚、丁丙诺啡等 7 种),第二类精神药品 79 种(我国生产和使用的有阿普唑仑、巴比妥、地西洋、艾司唑仑、氟西洋等 33 种)。麻醉药品和精神药品需要国家相关部门的严格控制和监督使用,防治和控制药物滥用或流向不法渠道,造成严重社会危害。

麻醉药品和精神药品常被用于自杀及犯罪活动,最典型是苯二氮卓类药物,这是一类临床用于治疗失眠、焦虑、癫痫的精神药物,代表药物包括地西洋(安定)、奥沙西洋等。这类药物常用的检测方法是 GC-MS 和 LC-MS, Cartiser 等^[27]采用液液萃取和 GC-MS/MS 方法同时检测动物肝脏、心脏等组织及血液、尿样等生物体液中甲西泮、奥沙西洋、地西洋和替马西洋的含量, Ishida 等^[28, 29]构建了血浆中同时检测 43 种苯二氮卓类药物及其代谢物的 LC-MS 确证方法。自动固相萃取技术与检测仪器联用可有效提高分析效率和方法的精密度, Choi 等^[30]采用 RapidTrace 自动化固相萃取处理系统通过 GC-MS 有效确定了尿液等生物体液和头发中安非他明、苯甲吗啉等烷基苯胺类精神药物含量。随着质谱技术的发展,串联质谱被广泛运用于药物的检测中,有效提高了方法的准确性。常用的有三重四级杆串联质谱^[4]、四级杆-飞行时间质谱^[31]、四级杆-线性离子阱质谱^[32]等。

1.5 生物毒素

生物毒素是一大类生物活性物质的总称,是由动物、植物和微生物等产生的对其它生物物种有毒害作用并不可复制的化学物质。已知化学结构的生物毒素有数千种,根据生物毒素的来源,可以分为动物毒素、植物毒素和微生物毒素。动物毒素是由分子量大小不同的物质的混合物,包括数目不等的多聚肽、酶和胺类等,被包含在特定的软组织中^[33]。目前已知,大约有 1200 种动物能分泌毒液或有毒素,涉及了除

鸟类以外的所有动物的门和纲^[34]。植物毒素按其致毒成分分为酚类化合物、生氰化合物、生物碱、萜类化合物以及酶、多肽和氨基酸等。在整个植物界有许多植物是有毒的,据不完全统计,在世界各地分布的有毒植物约 118 科 866 属 1900 多种,我国有毒植物约有 402 属 1300 种^[35]。微生物毒素是微生物在生长繁殖过程中产生的一类次级代谢产物。目前已知产毒素的真菌近 200 种,真菌毒素有 150 多种^[36]。

由于生物毒素的独特结构及不易找到解毒剂等特点,建立快速、高特异性的检测方法尤为重要。目前,主要的检测方法主要包括高压液相色谱法(high pressure liquid chromatography, HPLC)、质谱检测法和免疫检测法。Chiavaro 等^[37]利用反相 HPLC 对食品中的黄曲霉毒素 B1、B2、G1、G2 和 M1 进行同时测定,对前四种毒素的检出限为 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$,对 M1 的检出限为 0.0005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。McNabb 等^[38]用 LC-MS 对绿色壳贻贝、东部牡蛎、太平洋牡蛎和文蛤四种贝类中的六种双鞭甲藻神经毒素进行定量分析。Dell'Aversano 等^[39]应用 LC-MS 对高毒麻痹性贝类毒素进行快速检测。Brandon 等^[40]采用电化学发光免疫法检测蓖麻毒素污染的鸡蛋。Cho 等人^[41]对全血中的河豚毒素进行了检测,采用 LC-MS 进行分析,方法定量限为 0.32 ng/mL 。

1.6 其他药物及兽药

《中华人民共和国药品管理法》规定药品是用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质。兽药是指预防、治疗、诊断动物疾病或者有目的地调节动物生理机能的物质。正常使用时,药品和兽药对人体不产生毒害作用。但是由于药物滥用或者相关知识的缺乏易导致人体伤害,有些甚至是致命性的。

β -激动剂是 β -肾上腺受体激动剂的简称,指含氮激素中的苯乙胺类药物,临床中主要用于哮喘。克伦特罗作为动物饲料喂养动物可以明显促进动物生长,改善脂肪和肌肉的分配比例,提高瘦肉率。20 世纪 80 年代,我国将克伦特罗错误地作为饲料添加剂向养殖户及工厂推广。自从欧洲国家发生多起克伦特罗中毒事件,我国已经禁止使用,但是目前仍然存在非法添加。克伦特罗对人体具有极强的毒性,临床表型为肌肉震颤、心动过速、心悸和紧张等,对人体骨

骼肌、心脏、肝、肾功能有显著影响,而且存在生殖分泌毒性;同时,克伦特罗是《世界反兴奋剂条例》中明文规定在体育竞技活动中禁用的兴奋剂。在我国,由于肾上腺受体激动剂使用不当造成的中毒事件屡见不鲜,如 2006 年 9 月上海连续发生的瘦肉精食物中毒事故,波及 9 个区、300 多人;2009 年广州瘦肉精中毒事件,累计中毒人数达 70 人^[42]。

药物残留的快速筛查方法主要是免疫学快速检测方法,如酶联免疫吸附法和胶体金免疫分析等^[43]。目前, β 受体激动剂、常用抗生素类均有商品化的检测试剂盒(试纸条)等。这类产品在现场抽检中可发挥较大的作用,如克伦特罗检测试纸条的检出限为 3 ng/mL ,覆盖的样品基质包括动物尿液、猪肝、猪肾、瘦肉组织等,整个检测过程仅需 5~10 min。另外,生物传感器技术也被用于药物快速筛查^[44]。由于药物普遍具有一定的极性和水溶性,其实验室检测主要有赖于 LC 和 LC-MS 技术,如 Ortelli 等^[45]采用超高压液相色谱-飞行时间质谱法(high pressure liquid chromatography - time of flight mass spectrography, HPLC-TOF-MS)检测牛奶中 150 种兽药。

2 非目标毒物的快速筛查技术

由于食物中毒通常是原因未知的,很难对中毒物质进行准确判定和归类,所以,现有的试剂盒(试纸条)等速测法虽然在某些事件的应对中起到了关键作用,但仍具有很大的局限性。因此,针对特定中毒因子的检测方法很难满足不明原因食物中毒的快速诊断需要。构建高通量的食物中毒因子快速筛查方法变得尤为重要。高性能的高通量快速筛查技术必须具备方便快捷、目标物回收率高的前处理方法,还需采用具备分离度好、灵敏度高的检测方法。

2.1 前处理方法

中毒因子筛查技术开发要求目标物覆盖面广,必须包括不同种类、不同理化性质的多种化合物。因此,需要开发多组分、损失少,快速简单的前处理方法,前者是为了尽可能地不遗漏和丢失目标物质,确保信息的准确可靠;后者则是应急检测节省时间的需要,争取实现第一时间判定目标,挽救患者的生命。目前,常用的前处理方法包括液液萃取技术(liquid-liquid extraction, LLE)、固相萃取技术(solid phase extraction, SPE)以及在线固相萃取(on-line SPE)

技术。

对于饮用水、饮料等样品及部分尿样在做液相色谱分析时可直接进样, 或做简单稀释后进样分析。Anton 等^[46]将尿样用初始流动相稀释 10 倍后取 5 μL 用于 LC-MS 检测, 筛查目标物包括喹诺酮类、磺胺类、硝基咪唑等 8 大类 108 种药物, 检出限为 0.3~45 $\mu\text{g/L}$ 。

LLE 是传统的样品前处理技术, 具有操作简单、成本低廉等特点。现有的报道表明, 乙腈是提取多种农药、杀鼠剂和药物的最好溶剂, 可同时提取有机氯、有机磷、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类农药、镇静剂类药物及杀鼠剂等^[35]。张秋萍等^[47]和叶海媚等^[48]分别用乙腈提取了呕吐物等样品中的镇静剂和杀鼠剂。Lee 等^[4]采用分段提取的方式同时分析了尿液中的 300 多种常用药物及其代谢物, 将待测尿液分为两份, 一份用醋酸钠缓冲液调节到 pH 3.5, 使用提取液(二氯甲烷: 己烷: 乙醚: 异戊醇, 30:50:20:0.5, v/v/v/v)提取酸性组分; 另一份用饱和四硼酸二钠溶液调节 pH 9~9.5 提取碱性组分, 300 余种目标分析物的最高回收率为 102%、平均回收率为 46%。

SPE 是生物样本和食品样本等复杂基质中污染物分析最主要的前处理手段。有研究者采用瓦里安 NexusTM 系列 SPE 小柱从尿液中提取净化包括利尿剂、 β -阻断剂、兴奋剂、合成类固醇类等的 49 种药物, 回收率达 79%^[49]。Ishida 等^[26]采用 FocusTM(Varian) 非特异性 SPE 柱提取净化了血浆中的 43 种苯二氮卓类药物(包括唑吡坦和唑吡酮两种代谢物), 平均回收率为 87.1%。实验过程中采用 0.1%TFA-乙腈溶液(酸性)及 0.2%乙腈氨(碱性)两次洗脱, 合并后上机, 作者认为这种小柱的疏水作用、偶极作用、氢键作用的联合确保了良好的净化效果。Choe 等^[50]采用 RapidTrace SPE 小柱对全血进行净化处理。由于牛奶样品中蛋白含量较高, 作者先采用乙腈酸法(pH 3.0~6.0)除蛋白后再采用超滤、SPE 进一步纯化, 实现了 150 种药物的同时提取。Ortelli 等^[51]研究了采用超滤法对牛奶中 150 种兽药快速检测的影响, 最低检测限达 0.5 $\mu\text{g/L}$ 。

QuEChERS(Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged 和 Safe 的简称)方法是近几年发展起来的快速前处理法, 可以方便、经济、快速地从食品基质中将目标化合物提取出来。该方法主要用于农产品及与农药相关的土壤中农药残留的分析。Carneiro 等^[52]

应用改良的 QuEChERS 方法进行提取, 应用液质联用仪实现了香蕉中 128 种农药的快速检测。Rouvière 等^[53]采用 QuEChERS 提取方法对土壤中的有机氯农药进行快速提取, 并将该方法与加速溶剂萃取(accelerated solvent extraction, ASE)提取方法进行比较, 认为前者提取效率更好, 更加简便、快速。目前, QuEChERS 方法在兽药残留领域的应用还较为有限。Aguilera-Luiz 等^[54]应用缓冲盐体系的 QuEChERS 方法对婴儿食品中的 29 种兽药进行检测。Lopes 等^[55]对鱼肉中的 32 种不同类兽药进行快速处理, 采用串联四级杆质谱仪检测, 该方法灵敏、稳定。

On-line SPE 技术是通过阀切换实现的一种样品在线富集和净化技术, 通常与 LC 或 LC-MS 联用, 该技术改善了传统 SPE 耗时、费力的特点, 具有天然的优势, 目前在饮用水中痕量污染物的检测方面应用较多。Sturm 等^[56]使用限进型填料的 Spark Holland 在线 SPE 小柱, 同时检测了人血清和尿液中的 365 种药物, 有三分之二的药物检出限低于 100 $\mu\text{g/L}$ 。

2.2 检测技术

未知毒物的筛查和确证的顺利进行必须要有特异性好、灵敏度高的仪器检测技术。对于有机毒物而言, 其特征的化学信息是实现准确性的切入点, 包括光谱信息和质谱信息等。在此, 我们就紫外光谱技术、GC-MS 和 LC-MS 技术进行说明。

2.2.1 紫外光谱技术

紫外-可见吸收光谱是有机化合物的特征谱图之一。通过光谱图的比对可以初筛和判定中毒物质。20 世纪 90 年代由美国 Bio-Rad 公司推出的快速广谱药物检测系统(automated rapid emergency drug profiling system, REMEDi HS)是一种广谱的临床药物快速检测系统, 涵盖 900 多种药物及代谢产物数据, 包括了中性药物、碱性药物和少量的弱酸性药物。该系统运用高压液相色谱技术和紫外全光谱技术获得物质的保留时间及全紫外吸收光谱实现定性检测。系统将检测到的全紫外吸收光谱和相对迟留时间与系统库中的标准进行二维数据对比, 计算出二者间的相似系数(similarity factor, SF), SF 越小, 相似性越大。当 SF<0.02 时, 系统即作阳性指定, 整个过程仅需 30 min。

20 世纪末, REMEDi HS 系统被广泛运用于药物中毒的快速筛查^[57]。该系统发展成熟, 要求的前处理

方法简单,只需除去颗粒性杂质即可进样检测;检体可以为血清、尿液或胃内容物、组织脏器^[58]。苯二氮卓类药物及其代谢物由于热不稳定性不适于GC-MS检测,但多位研究者通过该技术实现了血样、尿样中这类药物的快速筛查^[59, 60]。董雪松等^[61]运用REMEDi HS系统快速筛查600余例急性药物中毒,中毒频率较高的前5类药物分别是:抗精神病药、苯丙胺类兴奋剂、阿片类毒品、三环类抗抑郁药、苯二氮卓类镇静催眠药。孙成文等^[60]利用该系统实现了20余种苯二氮卓类药物的快速筛查检测;此外,作者还将REMEDi HS系统用于36例疑似有机磷农药中毒患者的筛查确证,获得了满意的效果^[62]。2010年4月发生在北京怀柔区某度假村的食物中毒事件就是通过REMEDi HS系统初步锁定了毒物“可乐定”。乐果是常用的农药,但同时也是人体乙酰胆碱酯酶抑制剂,误食或者其残留量高会威胁生命,采用REMEDi HS在205~300 nm处检测其紫外吸收,快速确诊了乐果中毒事件^[48]。

REMEDi HS虽然能对中性、碱性、热不稳定性药物实现快速筛查,但是检测范围有限,不能检测无紫外吸收的物质,检测受基质干扰较为明显,灵敏度和选择性有待提高。此外,系统中包含的药物种类为900余种,与现有的药物生产和使用种类相比仍然相对有限。该系统目前已停产。

2.2.2 GC-MS 技术

随着质谱技术的发展,通过质谱数据库的比对查询来确认未知化合物变得相对简单易行。通过该技术实现中毒因子的快速筛查是现阶段最有效的途径之一。

GC-MS具有与之相匹配的有机质谱数据库,该技术也是到目前为止最为成熟的技术,是未知毒物筛查确证的金标准。现有商品化的质谱库包括美国国家标准研究所的NIST 11质谱库(210000余种化合物,240000余张谱图)和Wiley质谱库(300000余种化合物,400000余张谱图),基本涵盖了常见挥发性毒物。目标样品经过一定的前处理后,进行GC-MS分析,再采用NIST数据库检索,进行搜索比对,系统根据质谱碎片的匹配度给出可能的定性结果。该技术的优势为谱图覆盖面广、信息量大,并适用于不同制造商的GC-MS系统,使用较为方便,已被广泛应用于刑侦、食品安全、环境等领域。

2007年,黎乾等^[63]建立了信息型常见毒物质谱

库,并应用于法医鉴定中,该库所涵盖的1000余种毒物的质谱数据即基于NIST数据库基础的筛选和整合,该库需与GC-MS联用,可用于毒物的筛查和鉴定。

随着高分辨质谱技术的发展,利用TOF等质谱的高分辨特点,采用标准品信息构建气相色谱-飞行时间质谱(gas chromatography - time of flight mass spectrography, GC-TOF-MS)快速筛查数据库的方法正在研究中,这也将切实提高GC-MS毒物筛查的准确性和特异性^[64]。

尽管如此,由于分离技术的局限,GC-MS对于难挥发、强极性、热不稳定化合物还没有一个综合的解决方案。虽然NIST质谱库和Wiley质谱库包括了很多极性化合物衍生物的谱图信息,但是因为衍生步骤本身的不稳定性和局限性,难挥发、强极性化合物的GC-MS筛查效果一直欠佳。考虑到许多毒物通过人体代谢后,一般是以代谢物的形式存在,代谢物的亲水性和极性往往增加,均不适合于GC-MS筛选。

2.2.3 LC-MS 技术

对于难挥发、强极性、热不稳定化合物,目前的确证一般采用高压液相色谱-串联四极杆质谱(high pressure liquid chromatography - tandem quadrupole mass spectrometry, HPLC-MS/MS)、液相色谱-串联四极杆/飞行时间质谱(high pressure liquid chromatography - quadrupole - time-of-flight mass spectrometry, HPLC-Q-ToF)等技术。然而,由于LC-MS主要采用软电离的方式,而且不同公司的液相色谱-质谱的质谱设计原理不同,参数不同,没有统一的质谱图,各个公司得到的质谱图差别可能很大;同一公司的仪器在相同条件下质谱图也不尽相同。在同一个电离模式下,各离子的丰度比可能有差别,但是具体到某一型号的仪器,同一化合物的质谱信息应该是相同的。同一化合物在不同型号、不同公司的仪器得到的质谱图准分子离子峰和质谱碎片应该具有可比性,可用于快速筛选,再与中毒症状的判断结果进行综合,同时通过液相色谱色谱柱、流动相条件、保留时间等参数,可以进行定性确证。

基于以上原因,尽管目前没有统一的、商品化的液相色谱-质谱数据库,但是各大仪器公司(Waters, ABI, Agilent, Thermo等)在软件开发时都保留了用户自建谱库的功能。其中,ABI公司在毒物筛查时先对

谱库中包含的指定离子对进行质谱多反应监测模式(multiple reaction monitoring, MRM)扫描, 再通过扫描方式切换对达到阈值的化合物进行二级碎片离子扫描, 通过图谱进行检索, 完成对未知毒物的筛选和确证, 目前可同时快速分析 1000 余种化合物, 由于 MRM 定量、灵敏度和选择性较高, 已经在法医毒物鉴定、中毒抢救和残留监测中得到成功应用。但是, 这种筛查方式不能获得谱库中不包含的毒物信息, 容易造成遗漏, 具有一定的局限性。

现有的 LC-MS 都采用软电离技术, 如电喷雾离子源(electron spray ionization, ESI)、大气压化学电离源(atmospheric pressure chemical ionization, APCI)等, 通过源内碰撞诱导解离可获得化合物不同的质谱信息, 对相同条件下标准物质和未知物质源内碰撞诱导解离质谱图进行分析比较, 可起到判定筛选的作用。Mueller 等^[65]应用在线湍流色谱-质谱联机建立尿液中 356 种化合物的质谱库, 此方法快速、灵敏、应用范围广。北京市疾病预防控制中心依据此原理开发了一套基于液相色谱串联四级杆质谱技术的含 1000 余种常见毒物(药物)的质谱库, 成功用于多起食物中毒和非法添加物案件的侦破过程。谱图的采集使用全扫描模式, 扩大了毒物的检测范围。

与串联四级杆质谱相比, 飞行时间质谱等高分辨质谱具有更高的质量数分辨率和扫描速度, 全扫描模式下能够在一次运行中实现几百种甚至上千种未知物质的同时筛查^[66]。因此, 这些技术对于不明原因的食物中毒因子的筛查具有突出优势, 更适合未知毒物的检测。2009 年, 香港屯门医院、威尔斯亲王医院、伊利沙白医院、哥本哈根大学和 Waters 公司开展联合攻关, 建立了一套尿液中基于现代质谱技术的广谱毒理学筛选技术, 该技术具有比 REMEDI HS 更广的筛选范围、更高的灵敏度和极低的误判率。此外, 该技术近来也被用于食品基质中农、兽药残留以及环境样品中痕量污染物的高通量检测。Thurman 等^[67]建立了 600 余种农药的飞行时间质谱数据库, 用于蔬菜、水果中农药的筛查研究。Peters 等^[68]建立了鸡蛋、鱼肉、猪肉中的约 100 种兽药的检测方法。飞行时间质谱用于毒物的快速筛查将是学科发展的主要方向之一。Zhang 等^[69]在 12 min 内, 实现了对简单基质中 510 种农药的检测。样品的提取和净化采用 QuEChERS 方法, 检测器为 Thermo orbitrap 高分辨质谱, 检出限低于 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。Gómez-Pérez 等^[70]采用

Orbitrap 质谱仪建立了具有高质量精度的质谱数据库, 并应用其进行了蜂蜜中农药和兽药的筛查, 方法的检出限范围为 1~50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

由于不同的检测技术都有其优越性和局限性, 因此, 实际样品筛查确证时通常需要两种甚至多种检测技术联合使用, 以确保分析结果的准确性和全面性。Lee 等^[71]对阳性样品同时采用了 GC-MS、高压液相色谱-二极管阵列检测法(HPLC-DAD)、HPLC-MS/MS、HPLC-TOF-MS 进行了检测, 并对几种方法的结果进行了比较。Valli 等采用 GC-MS 和 REMEDI HS 实现了尿样和血样(包括血浆和全血)中药物及其代谢物的快速筛查^[72]。

3 结 语

食物中毒是最严重的食品安全事件, 是现阶段我国公共卫生食品安全领域的主要问题之一。食物中毒事故的发生不仅严重危害人们的身体健康, 而且造成不良的社会影响。第一时间确定中毒原因是应对化学性食物中毒突发事件的关键, 因此开展有效、合理、快速、灵敏的化学性食物中毒解析技术研究, 有利于中毒事件的应对和溯源, 从而起到正确处置、预防其再度发生的作用。

中毒因子的筛查和确证一直是卫生检验领域研究的重点和难点之一。目标毒物的快速检测产品和方法在化学性中毒因子确证中发挥了重要的作用, 但都有其局限性。目前, 商品化的非目标筛查技术有基于紫外检测的 REMEDI HS 系统及基于 GC-MS 的 NIST 质谱库和 Wiley 质谱库; REMEDI HS 系统灵敏度低且只适用于有紫外吸收的物质, 而气相色谱-质谱技术不适于难挥发、强极性、易热解的有毒有害物质。LC-MS 技术对于难挥发、强极性、热不稳定毒性化合物的分析具有一定的优势, 是未来毒物筛查技术的发展方向之一。多种检测手段的联合使用可提高未知毒物筛查确证的效果。

参考文献

- [1] 卫生部办公厅关于 2011 年全国食物中毒事件情况的通报. <http://www.moh.gov.cn/mohwsyjbg/s7869/201202/54200.shtml>[DB/OL], 2013-02-24.
Summary of food poisoning cases in China, 2011 by the office of the Ministry of Health. <http://www.moh.gov.cn/mohwsyjbg/s7869/201202/54200.shtml>[DB/OL], 2013-02-24.

- [2] 张洁, 陈晓敏, 徐桂花, 等. 亚硝酸盐快速检测试纸的研制[J]. 食品科技, 2010, 8(4): 344-346.
Zhang J, Chen XM, Xu GH, *et al.* Development of a test paper for rapid detection of nitrite [J]. Food Sci Technol, 2010, 8(4): 344-346.
- [3] 林凯, 陈裕华, 罗若容, 等. 餐检中亚硝酸盐快速检测方法的探讨[J]. 职业与健康, 2007, 23 (22): 2051-2052.
Lin K, Chen YH, Luo RR, *et al.* Quick determination of nitrite in food inspection [J]. Occup Health, 2007, 23 (22): 2051-2052.
- [4] Lee SW, Choi JH, Cho SK, *et al.* Development of a new QuEChERS method based on dry ice for the determination of 168 pesticides in paprika using tandem mass spectrometry [J]. J Chromatogr A, 2011, 1218 (28): 4366-4377.
- [5] 刘志伟, 周宜开, 梁亚莉, 等. 鲁米诺/过氧化氢化学发光快速检测水样中痕量亚硝酸盐[J]. 分析化学, 2002, 30 (5): 632.
Liu ZW, Zhou YK, Liang YL, *et al.* Luminol/H₂O₂ chemiluminescence detection for the determination of nitrite in water samples [J]. Chin J Anal Chem, 2002, 30 (5): 632.
- [6] Merusi C, Corradini C, Cavazza A, *et al.* Determination of nitrates, nitrites and oxalates in food products by capillary electrophoresis with pH-dependent electroosmotic flow reversal [J]. Food Chem, 2010, 120 (2): 615-620.
- [7] Tsikas D. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L-arginine/nitric oxide area of research [J]. J Chromatogr B, 2007, 851 (1-2): 51-70.
- [8] Akyüz M, Ata Ş. Determination of low level nitrite and nitrate in biological, food and environmental samples by gas chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography with fluorescence detection [J]. Talanta, 2009, 79 (3): 900-904.
- [9] 王大宁, 董益阳, 邹明强. 农药残留检测与监控技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.
Wang DN, Dong YY, Zou MQ. Detection and monitoring technologies of pesticide residues [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2006.
- [10] 张劲松, 张芹, 庄琦, 等. 南京某医院急症医学中心收治的重症中毒病例分析[J]. 江苏预防医学, 2005, 2 (16): 12-14.
Zhang JS, Zhang Q, Zhuang Q, *et al.* The epidemiological analysis of severe poisoning cases of a general hospital center of first aid in Nanjing [J]. Jiangsu J Prev Med, 2005, 2 (16): 12-14.
- [11] 孙秀兰, 张银志, 杨婷婷, 等. 食品中百草枯 3 种检测方法的比较[J]. 食品与生物技术学报, 2010, 6 (29): 883-888.
Sun XL, Zhang YZ, Yang TT, *et al.* Comparison of three detection methods for paraquat residues in food [J]. J Food Sci Biotechnol, 2010, 6 (29): 883-888.
- [12] Cai X, Zhang D, Ju H, *et al.* Fast detection of fluoroacetamide in body fluid using gas chromatography-mass spectrometry after solid-phase microextraction [J]. J Chromatogr B, 2004, 2 (802): 239-245.
- [13] Menezes Filho A, dos Santos FN, de Paula Pereira PA. Development, validation and application of a methodology based on solid-phase micro extraction followed by gas chromatography coupled to mass spectrometry (SPME/GC-MS) for the determination of pesticide residues in mangoes [J]. Talanta, 2010, 81(1-2): 346-354.
- [14] Wu G, Bao X, Zhao S, *et al.* Analysis of multi-pesticide residues in the foods of animal origin by GC-MS coupled with accelerated solvent extraction and gel permeation chromatography cleanup [J]. Food Chem, 2011, 126 (2): 646-654.
- [15] Mezcuca M, Malato O, García-Reyes JF, *et al.* Accurate-mass databases for comprehensive screening of pesticide residues in food by fast liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry [J]. Anal Chem, 2009, 81 (3): 913-929.
- [16] Hernández F, Sancho J, Ibáñez M, *et al.* Investigation of pesticide metabolites in food and water by LC-TOF-MS [J]. Trends Anal Chem, 2008, 27 (10): 862-872.
- [17] Ahmadi F, Shahsavari A, Rahiminasrabadi M. Automated extraction and preconcentration of multiresidue of pesticides on a micro-solid-phase extraction system based on polypyrrole as sorbent and off-line monitoring by gas chromatography-flame ionization detection [J]. J Chromatogr A, 2008, 1193 (1-2): 26-31.
- [18] Lehotay SJ, Son KA, Kwon H, *et al.* Comparison of QuEChERS sample preparation methods for the analysis of pesticide residues in fruits and vegetables [J]. J Chromatogr A, 2010, 1217 (16): 2548-2560.
- [19] Lehotay SJ, Kok A, Hiemstra M, *et al.* Validation of a fast and easy method for the determination of residues from 229 pesticides in fruits and vegetables using gas and liquid chromatography and mass spectrometric detection [J]. J AOAC Int, 88 (2): 595-614.
- [20] Zurita JL, Jos Á, Cameán AM, *et al.* Ecotoxicological evaluation of sodium fluoroacetate on aquatic organisms and investigation of the effects on two fish cell lines [J]. Chemosphere, 2007, 67 (1): 1-12.
- [21] 马淑贞. 重大投毒事件的现场毒物快速检测方法的应用与评价[J]. 预防医学论坛, 2010, 16 (2): 109-111.
Ma SZ. Application and evaluation of the toxicological method for rapid detection of the major poisoning [J]. Prev Med Forum, 2010, 16 (2): 109-111.
- [22] Van der Lee MK, Van Der Weg G, Traag WA, *et al.* Qualitative screening and quantitative determination of pesticides and con-

- taminants in animal feed using comprehensive two-dimensional gas chromatography with time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1186 (1): 325-339.
- [23] De Jager LS, Perfetti GA, Diachenko GW. Stir bar sorptive extraction-gas chromatography-mass spectrometry analysis of tetramethylene disulfotetramine in food: Method development and comparison to solid-phase microextraction [J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 635 (2): 162-166.
- [24] 李家涛, 李昌安, 李四生, 等. 果蔬食品和土壤中毒鼠强、氟乙酰胺和农药多残留的毛细管气相色谱法快速检测技术研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2009, 19 (4): 721-723.
- Li JT, Li CA, Li SS, *et al.* Rapid detection of of fluoroacetamide and tetramine in fruit, vegetable and soil by capillary gas chromatography [J]. *Chin J Health Lab*, 2009, 19 (4): 721-723.
- [25] Xu X, Song G, Zhu Y, *et al.* Simultaneous determination of two acute poisoning rodenticides tetramine and fluoroacetamide with a coupled column in poisoning cases [J]. *J Chromatogr B*, 2008, 1 (876): 103-108.
- [26] Owens J, Hok S, Alcaraz A, *et al.* Quantitative analysis of tetramethylenedisulfotetramine (tetramine) spiked into beverages by liquid chromatography-tandem mass spectrometry with validation by gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57 (10): 4058-4067.
- [27] Cartiser N, Bévalot F, Le Meur C, *et al.* Gas chromatography-tandem mass spectrometry assay for the quantification of four benzodiazepines and citalopram in eleven postmortem rabbit fluids and tissues, with application to animal and human samples [J]. *J Chromatogr B*, 2011, 879 (27): 2909-2918.
- [28] Ishida T, Kudo K, Hayashida M, *et al.* Rapid and quantitative screening method for 43 benzodiazepines and their metabolites, zolpidem and zopiclone in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with a small particle column [J]. *J Chromatogr B*, 2009, 877 (25): 2652-2657.
- [29] Kudo K, Inoue H, Ishida T, *et al.* A fatal case of amoxapine poisoning under the influence of chronic use of psychotropic drugs [J]. *Legal Med*, 2007, 9 (2): 63-67.
- [30] Choi H, Baeck S, Jang M, *et al.* Simultaneous analysis of psychotropic phenylalkylamines in oral fluid by GC-MS with automated SPE and its application to legal cases [J]. *Forensic Sci Int*, 2012, 215(1-3): 81-87.
- [31] Ferrer I, García-Reyes JF, Fernández-Alba A. Identification and quantitation of pesticides in vegetables by liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry [J]. *Trends Anal Chem*, 2005, 24 (7): 671-682.
- [32] Taylor K, Elliott S. A validated hybrid quadrupole linear ion-trap LC-MS method for the analysis of morphine and morphine glucuronides applied to opiate deaths [J]. *Forensic Sci Int*, 2009, 187 (1-3): 34-41.
- [33] 孟紫强. 环境毒理学[M]. 北京: 中国环境科学出版社, 2000.
- Meng ZQ. *Environmental Toxicology* [M]. Beijing: China Environmental Science Press, 2000.
- [34] Russell F E, Gonzalez H, Dobson S B, *et al.* Bibliography of venomous and poisonous marine animals and their toxins[R]. Attending Staff Association of LAC/USC Medical Center Los Angeles CA, 1984.
- [35] Gadd L. *Deadly Beautiful: The World's Most Poisonous Animals and Plants* [M]. Macmillan, 1980.
- [36] 黎睿, 崔华, 谢刚, 等. 几种真菌毒素快速检测技术分析[J]. *粮食科技与经济*, 2013, 38 (1): 21-23.
- Li R, Cui H, Xie G, *et al.* Analysis of rapid detection technology of several mycotoxins [J]. *Food Sci Economy*, 2013, 38 (1): 21-23.
- [37] Chiavaro E, Dall'Asta C, Galaverna G, *et al.* New reversed-phase liquid chromatographic method to detect aflatoxins in food and feed with cyclodextrins as fluorescence enhancers added to the eluent [J]. *J Chromatogr A*, 2001, 937(1): 31-40.
- [38] Mc Nabb PS, Selwood AI, van Ginkel R, *et al.* Determination of brevetoxins in shellfish by LC/MS/MS: single-laboratory validation [J]. *J AOAC Int*, 2012, 95(4): 1097-1105.
- [39] Dell'Aversano C, Hess P, Quilliam MA. Hydrophilic interaction liquid chromatography-mass spectrometry for the analysis of paralytic shellfish poisoning (PSP) toxins [J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1081(2): 190-201.
- [40] Brandon DL, Korn AM, Yang LL. Detection of ricin contamination in liquid egg by electrochemiluminescence immunosorbent assay [J]. *J Food Sci*, 2012, 77(4): T83-T88.
- [41] Cho HE, Ahn SY, Son IS, *et al.* Determination and validation of tetrodotoxin in human whole blood using hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectroscopy and its application [J]. *Forensic Sci Int*, 2012, 217(1): 76-80.
- [42] 孟子晖, 刘烽, 都明君. 肉类食品中的瘦肉精问题[J]. *大学化学*, 2009, 24(1): 39-41.
- Meng ZH, Liu F, Du MJ. Clenbuterol problem in meat food [J]. *Univ Chem*, 2009, 24(1): 39-41.
- [43] 王华, 潘家荣, 熊汉国. 免疫分析技术在食品全检测中的应用现状[J]. *食品科技*, 2007, 32 (6): 34-37.
- Wang H, Pan JR, Xiong HG, *et al.* Application of immunoassay methods in food safety [J]. *Food Sci Technol*, 2007, 32 (6): 34-37.
- [44] 胡宇莉, 苏亮, 何义刚, 等. 兽药残留快速筛选分析方法研究进展[J]. *畜牧与兽医*, 2010, 42 (7): 92-96.

- Hu YL, Su L, He YG, *et al.* Development of analysis methods for rapid screening of veterinary drug residues [J]. *Anim HusbVet Med*, 2010, 42(7): 92–96.
- [45] Orтели D, Cognard E, Jan P, *et al.* Comprehensive fast multiresidue screening of 150 veterinary drugs in milk by ultra-performance liquid chromatography coupled to time of flight mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2009, 877 (23): 2363–2374.
- [46] Kaufmann A, Butcher P, Maden K, *et al.* Ultra-performance liquid chromatography coupled to time of flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF): A novel tool for multiresidue screening of veterinary drugs in urine[J]. *Anal Chim Acta*, 2007, 586 (1): 13–21.
- [47] 付松, 徐先顺. GC/MS法快速检测中毒样品中多种农药[J]. *中国卫生检验杂志*, 2007, 17 (12): 2344–2345.
- Fu S, Xu XS. GC/MS method for rapid detection of pesticide in poisoning samples [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2007, 17(12): 2344–2345.
- [48] 张秋萍, 王春民, 李健. GC-MS/MS 技术处理一起突发性食物中毒事件[J]. *职业与健康*, 2009, 25 (22): 2391–2392.
- Zhang QP, Wang CM, Li J. A case of sudden food poisoning treated by gas chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Occup Health*, 2009, 25 (22): 2391–2392.
- [49] 叶海湄, 周劲松, 陈桂香. 一起毒鼠强食物中毒的 GC-MS 分析[J]. *世界元素医学*, 2004, 11 (2): 63–64.
- Ye HM, Zhou JS, Chen GX. Analysis of food poisoning of tetramine using GC-MS [J]. *World Elem Med*, 2004, 11 (2): 63–64.
- [50] Murray GJ, Danaceau JP. Simultaneous extraction and screening of diuretics, beta-blockers, selected stimulants and steroids in human urine by HPLC-MS/MS and UPLC-MS/MS [J]. *J Chromatogr B*, 2009, 877 (30): 3857–3864.
- [51] Choe S, Kim S, Choi H, *et al.* Automated toxicological screening reports of modified Agilent MSD Chemstation® combined with Microsoft Visual Basic® application programs [J]. *Forensic Sci Int*, 2010, 199 (1–3): 50–57.
- [52] Carneiro RP, Oliveira FAS, Madureira FD, *et al.* Development and method validation for determination of 128 pesticides in bananas by modified QuEChERS and UHPLC-MS/MS analysis [J]. *Food Control*, 2013, 33 (2): 413–423.
- [53] Rouvière F, Buleté A, Cren-Olivé C, *et al.* Multiresidue analysis of aromatic organochlorines in soil by gas chromatography-mass spectrometry and QuEChERS extraction based on water/dichloromethane partitioning. Comparison with accelerated solvent extraction [J]. *Talanta*, 2012, 93: 336–344.
- [54] Aguilera-Luiz MM, Martínez Vidal JL, Romero-González R, *et al.* Multiclass method for fast determination of veterinary drug residues in baby food by ultra-high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry [J]. *Food Chem*, 2012, 132 (4): 2171–2180.
- [55] Lopes RP, Reyes RC, Romero-González R, *et al.* Multiresidue determination of veterinary drugs in aquaculture fish samples by ultra high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2012, 895–896: 39–47.
- [56] Sturm S, Hammann F, Drewe J, *et al.* An automated screening method for drugs and toxic compounds in human serum and urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2010, 878 (28): 2726–2732.
- [57] Regenthal R, Krueger M, Trauer H, *et al.* Evaluation of REMEDI HS in the diagnosis of dimethoate poisoning [J]. *Ther Drug Monit*, 2002, 24 (2): 297.
- [58] 王汉斌, 牛文凯, 张晋, 等. 自动快速广谱药物检测系统在急性药物中毒患者的应用[J]. *中华内科杂志*, 2002, 41 (6): 408–411.
- Wang HB, Niu KW, Zhang J, *et al.* The application of a broad spectrum automatic rapid drug identification system in acute drug poisoning [J]. *Chin J Int Med*, 2002, 41 (6): 408–411.
- [59] Ohshima T, Takayasu T. Simultaneous determination of local anesthetics including ester-type anesthetics in human plasma and urine by gas chromatography-mass spectrometry with solid-phase extraction [J]. *J Chromatogr B*, 1999, 726 (1–2): 185–194.
- [60] 孙成文, 王汉斌. 苯二氮卓类药物中毒患者的实验诊断[J]. *军事医学科学院院刊*, 2001, 25 (3): 215–218.
- Sun CW, Wang HB. Laboratory diagnosis of benzodiazepine poisoning patients [J]. *J Mil Med Sci Acad*, 2001, 25 (3): 215–218.
- [61] 董雪松, 王玉芝, 刘志. 自动快速广谱药物检测系统在急性药物中毒昏迷患者诊断中的应用[J]. *中国医科大学学报*, 2008, 37 (3): 414–415.
- Dong XS, Wang YZ, Liu Z. Application of an automated emergency drug identification system in the coma patients of acute drug poisoning [J]. *J China Med Univ*, 2008, 37 (3): 414–415.
- [62] 孙成文, 王汉斌, 高俊玉, 等. 广谱毒物分析系统 REMEDI HS 对有机磷农药中毒快速检测的价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2002, 11 (4): 266.
- Sun CW, Wang HB, Gao JY, *et al.* The value of broad-spectrum drugs system of rapid detection of organophosphorus pesticide poisoning using REMEDI HS [J]. *J Emerg Med*, 2002, 11 (4): 266.
- [63] 黎乾, 戴维列, 温锦锋, 等. 信息型常见毒物质谱用户库的建立及其在毒物快速筛选上的应用研究[J]. *分析测试学报*, 2007, 26(增): 287–291.
- Li Q, Dai WL, Wen JF, *et al.* A Study on the method to screen the

- familiar toxicants automatically with GC-MS [J]. *J Instrum Anal*, 2007, 26(z1): 287-291.
- [64] Leandro CC, Hancock P, Fussell RJ, *et al.* Quantification and screening of pesticide residues in food by gas chromatography-exact mass time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1166 (1-2): 152-162.
- [65] Mueller DM, Duretz B, Espourteille FA, *et al.* Development of a fully automated toxicological LC-MSn screening system in urine using online extraction with turbulent flow chromatography [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 400(1): 89-100
- [66] Peters RJB, Stolker AAM, Mol JGJ, *et al.* Screening in veterinary drug analysis and sports doping control based on full-scan, accurate-mass spectrometry [J]. *Trends Anal Chem*, 2010, 29 (11): 1250-1268.
- [67] Thurman EM, Ferrer I, Zweigenbaum JA. Automated screening of 600 pesticides in food by LC/TOF ms using a molecular-feature database search. 2006, Agilent Technologies, Publication 5989-5496EN.
- [68] Peters RJB, Bolck YJC, Rutgers P, *et al.* Multi-residue screening of veterinary drugs in egg, fish and meat using high-resolution liquid chromatography accurate mass time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(46): 8206-8216.
- [69] Zhang A, Chang J, Gu C, *et al.* Non-targeted screening and accurate mass confirmation of 510 pesticides on the high resolution exactive benchtop LC/MS Orbitrap mass spectrometer. 2010, Thermo Fisher Scientific Application Note 51878.
- [70] Gómez-Pérez ML, Plaza-Bolaños P, Romero-González R, *et al.* Comprehensive qualitative and quantitative determination of pesticides and veterinary drugs in honey using liquid chromatography-Orbitrap high resolution mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1248: 130-138.
- [71] Lee HK, Ho CS, Iu YPH, *et al.* Development of a broad toxicological screening technique for urine using ultra-performance liquid chromatography and time-of-flight mass spectrometry [J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 649 (1): 80-90.
- [72] Valli A, Poletini A, Papa P, *et al.* Comprehensive drug screening by integrated use of gas chromatography/mass spectrometry and Remedi HS [J]. *Ther Drug Monit*, 2001, 23 (3): 287-294.

(责任编辑: 张宏梁)



邵 兵 北京市疾病预防控制中心研究员, 中心实验室主任, 食物中毒诊断溯源技术北京市重点实验室主任, 南昌大学兼职教授, 第一届食品安全国家标准审评委员会委员, 中国毒理学会环境与生态毒理学专业委员会委员, 中国毒理学会兽医毒理学专业委员会委员, 北京市卫生系统“215”人才工程学科带头人, 北京市青年联合会第十一届委员会委员, 中华医学奖评审委员。主要从事突发食品安全应急事件处置技术及食品危害物痕量与超痕量分析及健康评价研究。主持完成了国家自然科学基金项目——“典型抗肿瘤药物在环境中的迁移、转化、归宿及生态效应研究(20607004)”、“合成麝香在母乳中的暴露和发育毒性研究(20877010)”及“十一五”国家科技支撑计划“重大活动中食品安全保障技术研究”(2006BAK02A27); 目前主持“十二五”科技支撑计划项目——“食物中毒因子解析技术研究(2011BAK10B06)”。发表论文 70 余篇, 其中 SCI 论文 40 余篇, 出版专著 2 本, 编写了由 John Wiley & Sons 出版社出版的《Analysis of Endocrine Compounds in Food》一书的第十二章“Analysis of surfactants in foods”。获省部级及以上科技进步奖项或荣誉 10 余项, 指导培养研究生 20 余人。