

气相色谱-质谱法在食品药品安全检测中的应用

钱冲¹, 勾新磊¹, 周明强^{1,2}, 高峡^{1,2}, 胡光辉^{1,2*}

- (1. 北京市理化分析测试中心, 有机材料检测技术与质量评价北京市重点实验室, 北京 100089;
2. 北京市科学技术研究院分析测试技术重点实验室, 北京 100089)

摘要: 气相色谱-质谱法(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)具有高分离能力、高专属性、高灵敏度、抗干扰能力强、定性、定量分析功能强大等特点, 该方法通用性强, 操作简便, 检测分析快速, 已广泛应用于食药安全检测领域。本文主要从农药残留、增塑剂、多环芳烃和基因毒性物质检测 4 个方面概述了其在食品药品相关国家标准中的应用进展, 并结合本部门的实际检测工作, 从有机物定性、定量分析, 未知化合物纯度、结构分析等方面介绍了其在食药安全检测工作中所取得的成果。

关键词: 气相色谱-质谱法; 食品; 药品

Applications of gas chromatography-mass spectrometry in the safety detection of food and drug

QIAN Chong¹, GOU Xin-Lei¹, ZHOU Ming-Qiang^{1,2}, GAO Xia^{1,2}, HU Guang-Hui^{1,2*}

- (1. Beijing Centre for Physical and Chemical Analysis, Beijing Key Laboratory of Organic Materials Testing Technology & Quality Evaluation, Beijing 100089, China; 2. Key Laboratory of Analysis and Testing Technology, Beijing Academy of Science and Technology, Beijing 100089, China)

ABSTRACT: Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) has the advantages of high separation capacity, high specificity, high sensitivity, strong anti-interference ability, strong qualitative and quantitative analysis ability. This method has been already widely used in the field of safety detection of food and drug, which is widely applicable, easily operable, and has fast detection speed. From the four aspects of pesticide residues, plasticizers, polycyclic aromatic hydrocarbons, and genotoxic substances, this paper mainly summarized the application progress of GC-MS in the national standard methods of food and drug. Moreover, according to the practical detection work of our group, from the aspects of the qualitative and quantitative analysis of organics, and the purity and structure analysis of unknown compounds, the achievements of GC-MS in the safety detection work of food and drug were introduced.

KEY WORDS: gas chromatography-mass spectrometry; food; drug

1 引言

气相色谱(gas chromatography, GC)法是以惰性气体为流动相的柱色谱法, 主要适用于小分子、热稳定及易挥发化合物的检测分析, 是一种应用非常广泛的分离手段, 其分离原理是基于不同化合物在两相间分配系数的差异而导

致在色谱柱中行进速度不同, 从而经过一定柱长的色谱柱后实现分离^[1]。质谱(mass spectrometry, MS)法是将化合物电离为气态离子, 按质荷比(m/z)大小进行分离, 并记录相关信息获得质谱图的分析方法。GC 分析过程中, 流动相为气态, 化合物经 GC 分离后也为气态, 这一特点符合 MS 的进样需求, 使 GC 与 MS 的联用成为可能^[2,3]。1957 年, 霍

*通讯作者: 胡光辉, 硕士, 助理研究员, 主要研究方向为色谱质谱分析与检测。E-mail: guanghui_9@163.com

*Corresponding author: HU Guang-Hui, Master, Research Assistant, Beijing Academy of Science and Technology Key Laboratory of Analysis and Testing Technology, Beijing 100089, China. E-mail: guanghui_9@163.com

姆斯等综合使用 GC 和 MS, 首次实现了二者的串联, 为复杂体系中不同类型化合物的分析研究提供了强有力的工具, 是色谱技术史上的一次飞跃^[4]。

近年来, 随着人们生活水平的不断提升, 食源性、药源性疾病频发, 食药安全问题已成为人们关注的焦点。食品药品中的农药残留、增塑剂、多环芳烃和基因毒性物质等具有剧烈的毒性和致畸、致癌作用, 进入人体后会引引起机体内分泌失调, 引发恶性肿瘤, 为了有效保障人们的身体健康, 食药安全监管工作倍受重视。气相色谱-质谱法(GC-MS)因其结合了 GC 的高分离能力和 MS 的高专属性、高灵敏度及高分辨率, 具有分析速度快、抗干扰能力强、定性定量准确、检测范围广及操作简便等优点, 受到了人们的青睐, 目前已广泛应用于食药安全检测领域^[5]。本文就 GC-MS 在食品药品相关国家标准和实际检测工作中的应用进行综述, 并介绍了本部门目前的主要研究成果。

2 气相色谱-质谱法的特点

GC-MS 主要由 GC、接口、MS 和计算机控制单元构成, 各组经 GC 有效分离后, 再通过接口依次进入 MS 的离子源进行离子化, 所生成的特征碎片离子按质荷比(m/z)大小经质量分析器分离后, 再通过检测器响应获得质谱图。MS 的核心是离子源, 目前电子轰击(electron impact, EI)离子源应用最为普及, 是最通用的离子化方式, GC-MS 谱库中的谱图均是在该离子源下获得的标准物质谱图^[6]。而且, 由于电子轰击能量一定时, 所获得的质谱图具有较好的重现性, 因此在没有标准品的情况下, 仍可通过相似度检索功能与谱库中的标准谱图进行比对, 实现化合物的定性分析, 这体现了 GC-MS 强大的定性功能。

GC-MS 是通过接口技术将 GC 与 MS 直接连机, 接口技术是 GC-MS 联用的关键, 在 GC-MS 的发展历程中, 毛细管色谱柱的应用能同时保证 GC 分离系统的高柱压和 MS 检测系统的高真空度, 这在很大程度上促进了该技术的实现。虽然 GC 具有很强的分离能力, 并且随着火焰离子化检测器(flame ionization detector, FID)、电子捕获检测器(electron capture detector, ECD)和氮磷检测器(nitrogen phosphorus detector, NPD)等检测器的出现, 其应用范围也不断扩大, 但 GC 仅通过保留时间定性这一缺点导致其定性能力差, 限制了其在食药检测工作中的应用。相比较而言, GC-MS 通用性强, 在适当条件下, 理论上所有类型的化合物均能被电离检测, 而且, 其在全扫描模式(SCAN)下所获得的质谱图可结合保留时间和质谱图实现对目标物的双重定性, 使定性结果更加准确, 这体现了 GC-MS 的高专属性。GC-MS 法的灵敏度高, 且所需样品量少, 在特征离子监测模式(select ion monitoring, SIM)下, 可选择适宜的特征离子对化合物进行定量分析, 有效降低了基质效应和其它杂质的干扰, 提高了检测灵敏度。GC-MS 法的分辨率

较高, 能精确测定化合物的分子量, 且可检测至 1 个相对分子量单位的数量级, 为未知物的谱图解析提供了重要信息^[7]。GC-MS 法的应用范围广泛, 不仅能检测气体和液体样品, 还能检测室温下蒸汽压不低于 10^{-7} Pa 的高分子固体和低熔点金属, 对于不易挥发的化合物, 很多情况下可通过衍生化反应将其转变成挥发度较高的化合物, 再进行 GC-MS 分析。目前, GC-MS 在复杂体系中未知化合物的分离鉴定、定性、定量和结构分析, 以及同位素丰度测定等方面均发挥着重要作用。

近年来, 随着质谱检测技术的飞速发展, GC-MS 的性能得到了不断完善。例如, 岛津公司的 GC-MS(QP-2010 Ultra)设备采用了能独立加温的高效离子源, 使离子源温度更易调控, 性能更加稳定; 配备了大容量涡轮分子泵, 增强了 MS 的抽真空能力, 能获得更高的真空度; 扫描速度提升至 20000 u/s, 在高扫描速度下, 仪器的检测灵敏度大大提高; 柱温箱冷却速度提高了 1 倍, 使仪器能迅速恢复至待进样状态, 提高了检测效率^[8]。GC-MS 作为单级质谱, 相比较串联质谱和高分辨质谱, 其在检测灵敏度和抗干扰能力方面略显逊色^[9], 但由于串联质谱和高分辨质谱仪器昂贵, 对仪器操作的要求较高, 一般在能够满足检测灵敏度的前提下, 会选择 GC-MS 进行检测分析。因此, 目前我国检测行业中, GC-MS 的应用最为普及。

3 气相色谱-质谱法的应用

3.1 在农药残留检测中的应用

在农作物和中草药的种植过程中, 农药在防治病虫害、草害、增加产量等方面发挥着重要作用。大部分农药蒸汽压低、挥发性小、理化性质稳定、难降解, 极易造成农作物中的农药残留, 并最终通过食物链在人体富集, 严重危害人们的身体健康。由于食品药品基质复杂, 农药种类繁多、残留量低, 属痕量和超痕量分析范畴, 因此对分析技术和检测仪器提出了较高要求。GC-MS 因其分离能力强、检测灵敏度高, 且抗干扰能力出色, 能同时满足多种农药残留的检测, 因而得到了广泛应用^[10,11]。

GB/T 5009.146-2008《植物性食品中有机氯和拟除虫菊酯类农药多种残留量的测定》^[12]能同时满足果蔬和浓缩果汁中 40 种有机氯和拟除虫菊酯的检测, 并给出了每种农药相应的保留时间、定量限、定性、定量离子及其丰度比。SN/T 2230-2008《进出口食品中霉菌利残留量的检测方法 气相色谱-质谱法》^[13]指出, 霉菌利的测定低限在脐橙、葡萄酒、小米、蜂蜜和鱼肉中均为 0.01 mg/kg, 在茶叶、板栗和猪肝中均为 0.025 mg/kg, 在鸡肝中为 0.015 mg/kg, 在洋葱中为 0.05 mg/kg。SN/T 1957-2007《进出口中药材及其制品中五氯硝基苯残留量检测方法 气相色谱-质谱法》^[14]规定, 试样先通过正己烷-丙酮混合溶液提取和浓硫酸磺化后, 再进行 GC-MS 分析, 该标准适用于人参和人参口服液

中五氯硝基苯残留量的检测, 测定低限为 0.004 mg/kg。

3.2 在增塑剂检测中的应用

邻苯二甲酸酯是一类重要的增塑剂, 因其能赋予塑料制品柔韧性、弹性和稳定性, 降低其加工难度, 而被广泛应用于塑料制品的生产中。塑料制品与人们的生活息息相关, 常见于包装材料、建筑材料、家具、儿童玩具和服装中。邻苯二甲酸酯一般是无色、透明的油状液体, 水溶性低, 易溶于有机溶剂, 挥发度低, 降解速度慢, 在塑料制品中呈游离状态, 会不可避免地迁移至环境和食品药品中。人体长期接触此类物质会引起内分泌失调, 引发恶性肿瘤, 降低生殖能力, 导致畸形儿的产生等^[15]。因此, 在国家相关标准中, 对于此类物质的含量和测定方法都有严格的规定。GB/T 21928-2008《食品塑料包装材料中邻苯二甲酸酯的测定》^[16]规定了食品包装材料中 16 种邻苯二甲酸酯的 GC-MS 测定方法, 给出了每种邻苯二甲酸酯相应的保留时间、定性、定量离子及其丰度比, 该标准中的方法检测灵敏度高, 各邻苯二甲酸酯的检出限均为 0.05 mg/kg。

3.3 在多环芳烃检测中的应用

多环芳烃是指分子中含有 2 个或 2 个以上苯环的化合物, 具有致癌、致畸和致突变持久等性质, 主要来源于有机物的不完全燃烧, 广泛存在于自然环境和烧烤食品中。多环芳烃熔沸点较高, 性质稳定, 易通过富集作用而最终进入人体。目前, 其污染问题已成为人们迫切希望解决的难题^[17]。GB/T 23213-2008《植物油中多环芳烃测定 气相色谱-质谱法》^[18]规定了植物油中 16 种多环芳烃的 GC-MS 测定方法, 该标准通过采用丙酮-乙腈溶液超声提取和凝胶色谱净化相结合的前处理方式提高了检测灵敏度, 使检出限均达到了 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 为日常生活中植物油的食用安全提供了有效保障。

3.4 在基因毒性物质检测中的应用

基因毒性物质可直接作用于 DNA 分子的嘌呤基团, 生成烷基化嘌呤, 破坏 DNA 双链的空间构象和稳定性, 诱发机体基因突变和癌症的发生。此类物质主要由药物生产的起始原料和中间副产物反应生成, 具有很强的致畸、致癌作用, 难以完全从合成体系中除去, 一直以来备受人们关注。因此, 建立一个灵敏度高、操作简便、可行性强的分析方法, 来检测此类物质, 对保证药物安全至关重要。目前, 国内外虽然还未建立完善的标准体系来应对此类物质的检测分析, 但是相关的研究成果已有文献报道。Ramakrishna 等^[19]建立了 GC-MS 同时测定甲磺酸伊马替尼中甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯的方法, 该方法的专属性、精密度、准确性和稳定性均良好, 2 种基因毒性物质在 1~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内的线性关系也均理想, 线性回归系数分别为 0.9998 和 0.9996, 检测灵敏度高, 检出限和定量限分别为 0.3 $\mu\text{g}/\text{L}$ 和 1.0 $\mu\text{g}/\text{L}$, 该方法的建立不仅适用于甲

磺酸伊马替尼合成过程中甲磺酸酯类物质的检测分析, 也为其它药物生产过程中磺酸酯类物质的检测提供了有效指导和借鉴。

4 目前的工作

GC-MS 在日常分析测试工作中被广泛应用于食药安全检测领域。本节介绍了目前北京市理化分析测试中心材料化学部应用 GC-MS 法进行测定的工作成果。

4.1 有机物定性、定量分析

实验样品为盐酸鲁拉西酮, 是一种非典型抗精神病药物, 该药物在生产过程中, 可能会有基因毒性物质甲磺酸酯类物质生成, 此类物质难以完全从合成体系中除去, 具有很强的致畸、致癌作用。针对这一问题, 本部门建立了 GC-MS 检测该药物中甲磺酸甲酯、甲磺酸乙酯和甲磺酸异丙酯残留的方法, 该方法在保障药物安全方面具有较高的应用价值。

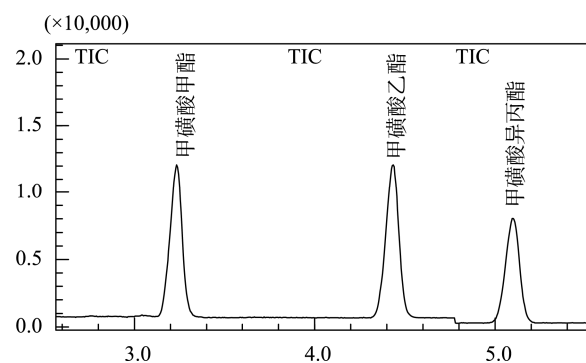


图 1 甲磺酸甲酯、甲磺酸乙酯和甲磺酸异丙酯的 GC-MS/SIM 总离子流图

Fig. 1 The GC-MS/SIM total ion chromatogram of methyl methanesulfonate, ethyl methanesulfonate and methanesulfonic acid

该方法比较分析了甲醇、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷作为提取溶剂时对检测结果的影响, 结果表明, 甲醇能充分溶解样品, 目标物在甲醇作为溶剂时的响应值最高, 峰型也较理想。选择 DB-624 毛细管色谱柱, 在 SCAN 模式下, 对目标物混合标准溶液进行检测分析, 优化了起始柱温、升温程序、进样方式和分流比等参数, 实现了目标物间的有效分离, 其 GC-MS/SIM 总离子流图见图 1。依次分析各目标物单标准溶液, 在保留时间定性的基础上, 通过相似度检索与谱库中标准谱图进行比对, 结合目标物特征离子和丰度的特异性, 实现其定性分析。每个目标物分别选取 1 个定量特征离子和 2 个定性特征离子, 创建 SIM 模式检测方法。该方法有效降低了基质效应和其他杂质的干扰, 大大提高了检测灵敏度, 使甲磺酸酯类物质的检出限均能达到 0.003 mg/L, 而且精密度、回收率、重现性以及标准曲线的线性关系也均良好, 适用于该药物

中甲磺酸酯类物质的检测。检测结果表明,该药物中没有甲磺酸甲酯、甲磺酸乙酯和甲磺酸异丙酯检出。

4.2 未知化合物纯度分析

样品为白色粉末状物质,采用 DB-5 MS UI 毛细管色谱柱,在 SCAN 模式下进行检测分析。柱温箱升温程序一般从低温升至高温,并在高温下保持一段时间,以保证所有物质均能从色谱柱中流出而被检测。

($\times 10,000$)

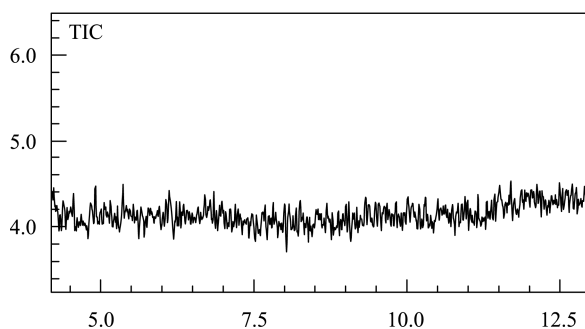


图2 甲醇溶剂的 GC-MS 总离子流图

Fig.2 The GC-MS total ion chromatogram of methyl alcohol

($\times 1,000,000$)

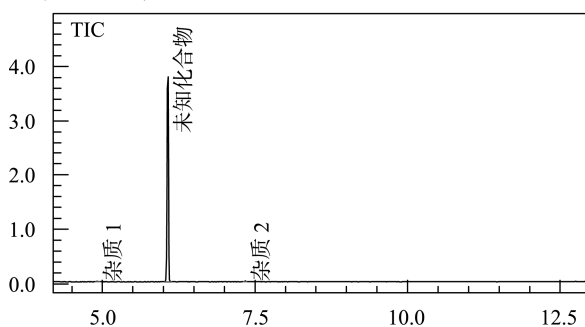


图3 未知样品的 GC-MS 总离子流图

Fig.3 The GC-MS total ion chromatogram of unknown sample

表1 未知化合物纯度

Table 1 The purity of unknown compound

	保留时间(min)	峰面积	峰面积	纯度(%)
杂质 1	4.917	15515	0.25	
未知化合物	6.072	6098551	99.39	99.39
杂质 2	7.343	21728	0.35	

图2为甲醇溶剂的总离子流图,表明甲醇溶剂中没有杂质检出。图3为该样品的总离子流图,表明该样品的主要成分为某一未知化合物,此外,还有2种杂质成分被检出。未知样品的纯度一般采用峰面积归一化法进行分析,结果如表1所示,计算得该化合物的纯度为99.39%。

4.3 未知化合物结构分析

样品呈白色结晶状,首先选择合适的溶剂,保证该样品能被充分溶解,然后再选择适宜的色谱柱,优化 GC-MS 参数,并在 SCAN 模式下进行分析。图4为该样品的总离子流图,表明 GC-MS 适用于该样品的分析,且其主体成分为某一未知化合物。图5为该样品的质谱图,图6是通过工作站相似度检索功能,在谱库中检索出的1,2,3,4-四氯苯的标准质谱图,可见,该样品与1,2,3,4-四氯苯特征碎片离子种类和丰度的相似度高达97%。

($\times 1,000,000$)

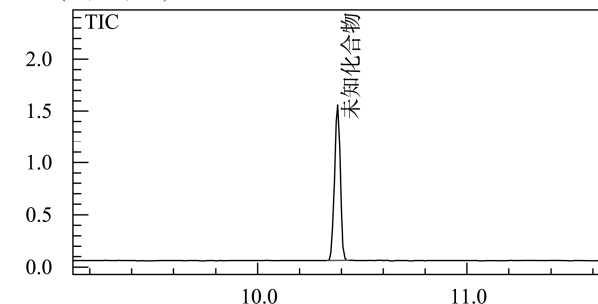


图4 未知样品的 GC-MS 总离子流图

Fig.4 The GC-MS total ion chromatogram of unknown sample

($\times 10,000$)

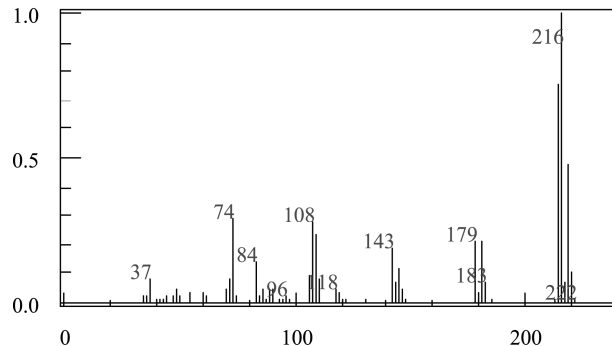


图5 未知样品的质谱图

Fig.5 The mass spectrum of unknown sample

($\times 10,000$)

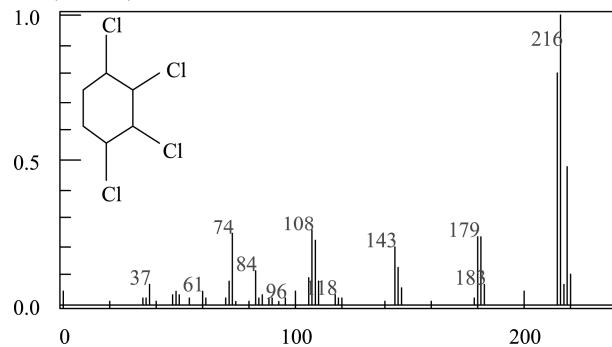


图6 1,2,3,4-四氯苯的标准质谱图

Fig.6 The standard mass spectrum of 1,2,3,4-tetrachlorobenzene

在化学分析中, 质谱与核磁共振、红外、紫外被认为是化合物结构分析的 4 大工具。GC-MS 可为未知化合物的结构解析提供重要信息, 尤其是在没有标准物质的情况下, GC-MS 可在 SCAN 模式下获得未知化合物的质谱图, 并通过与谱库中相似度较高的标准谱图进行比对, 初步获得其相关信息。本研究的分析结果表明, 该样品与 1,2,3,4-四氯苯的相似度很高, 但若想完全确定其化学结构, 还需结合核磁共振、红外以及其他仪器的检测结果, 进行深入综合分析。

参考文献

- [1] 金力超, 范玉明, 候晓蓉, 等. 色谱联用技术在药物分析中的应用特点和新趋势[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(9): 1520-1527.
Jin LC, Fan YM, Hou XR, *et al.* Application and tendency of chromatographic hyphenated techniques in pharmaceutical and analysis [J]. Chin J Pharm Anal, 2015, 35(9): 1520-1527.
- [2] 刘志江, 金文英, 党明岩, 等. 气相色谱-质谱联用技术在砷、硒、汞和铅形态分析中的应用[J]. 冶金分析, 2011, 31(6): 34-42.
Liu ZJ, Jin WY, Dang MY, *et al.* Application of gas chromatography-mass spectrometry in speciation analysis of arsenic, selenium, mercury and lead [J]. Metall Anal, 2011, 31(6): 34-42.
- [3] 高立新. 气相色谱-质谱联用技术在药物分析中的应用[J]. 中外医疗, 2014, 5: 190-191.
Gao LX. Gas chromatography-mass spectrometry applied in pharmaceutical analysis [J]. China Foreign Med Treat, 2014, (5):190-191.
- [4] 李晓颖, 张红医, 范春林, 等. 气相色谱-飞行时间质谱在化合物鉴定方面的应用进展[J]. 化学通报, 2014, 77(2): 123-130.
Li XY, Zhang HY, Fan CL, *et al.* Progress in application of gas chromatography, coupled to time-of-flight mass spectrometry for identification of compounds [J]. Chem Bull, 2014, 77(2): 123-130.
- [5] 薄海波. 色谱技术在食品安全质量分析中的应用研究[D]. 兰州: 中国科学院兰州化学物理研究所, 2005.
Bo HB. Study on application of chromatographic technology to food safety and quality analysis [D]. Lanzhou: Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Science, 2005.
- [6] 李元星. 色谱-离子阱质谱联用分析食品及化妆品中的酞酸酯和防腐剂[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2006.
Li YX. Application of gas chromatography-ion trap/mass spectrometry in the determination of phthalates and preservatives in food and cosmetics [D]. Changsha: Hunan Normal University, 2006.
- [7] 林得平. 水环境和土壤中 56 种农药的残留分析[D]. 济南: 山东大学, 2014.
Lin DP. Residue analysis of 56 pesticides in the soil and water environment [D]. Jinan: Shandong University, 2014.
- [8] 李佳萍. 岛津公司有机质谱新技术及应用进展[J]. 现代科学仪器, 2010, 5: 166-170.
Li JP. Technologies and applications of Shimadzu new organic mass spectrometry [J]. Mod Sci Instrum, 2010, 5: 166-170.
- [9] 佟玲, 杨佳佳, 吴淑琪. 气相色谱-串联质谱技术分析地质调查植物样品中持久性有机污染物的优势[J]. 岩矿测试, 2012, 31(6): 1021-1027.
Tong L, Yang JJ, Wu SQ. The technical advantage of using gas chromatography-tandem mass spectrometry for persistent organic pollutants analysis in plant samples of geological survey [J]. Rock Mineral Anal, 2012, 31(6): 1021-1027.
- [10] 李晓娟, 彭涛, 陈冬东, 等. 质谱法在食品样本农药残留分析中的应用进展[J]. 农药学报, 2011, 13(6): 555-567.
Li XJ, Peng T, Chen DD, *et al.* Application of mass spectrometry techniques for pesticides residue analysis in food matrix [J]. Chin J Pest Sci, 2011, 13(6): 555-567.
- [11] Michalis K, Foteini K, Valerii R, *et al.* Serum levels of organochlorine pesticides in the general population of Thessaly, Greece, determined by HS-SPME GC-MS method [J]. Environ Res, 2016, 148: 318-321.
- [12] GB/T 5009.146-2008 植物性食品中有机氯和拟除虫菊酯类农药多种残留量的测定[S].
GB 5009.146-2008 Determination of organochlorines and pyrethroid pesticide multiresidues in vegetable foods [S].
- [13] SN/T 2230-2008 进出口食品中腐霉利残留量的检测方法 气相色谱-质谱法[S].
SN/T 2230-2008 Determination of procymidone residues in food for import and export GC-MS method [S].
- [14] SN/T 1957-2007 进出口中药材及其制品中五氯硝基苯残留量检测方法 气相色谱-质谱法[S].
SN/T 1957-2007 Determination of quintozene residues in medical plant and their products for import and export GC-MS method [S].
- [15] Kambiz K, Gordon WP. Determination of phthalates in soils and biosolids using accelerated, solvent extraction coupled with SPE cleanup and GC-MS quantification [J]. Microchem J, 2015, 121: 205-212.
- [16] GB/T 21928-2008 食品塑料包装材料中邻苯二甲酸酯的测定[S].
GB/T 21928-2008 Determination of phthalates esters in food plastic packaging materials [S].
- [17] 许婷. 食品中多环芳烃及多氯联苯分析方法的研究与应用[D]. 北京: 北京化工大学, 2014.
Xu T. Simultaneous determination analysis method on PAHs and PCBs in food [D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2014.
- [18] GB/T 23213-2008 植物油中多环芳烃测定 气相色谱-质谱法[S].
GB/T 23213-2008 Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in vegetable oils GC-MS method [S].
- [19] Ramakrishna K, Raman NV, Rao KM, *et al.* Development and validation of GC-MS method for the determination of methyl methanesulfonate and ethyl methanesulfonate in imatinib mesylate [J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 46: 780-783.

(责任编辑: 刘 丹)

作者简介



钱 冲, 硕士, 研究实习员, 主要研究方向为色谱质谱分析。
E-mail: 851780658@.com



胡光辉, 硕士, 助理研究员, 主要研究方向为色谱质谱分析与检测。
E-mail: guanghui_9@163.com