

免疫亲和柱净化-高效液相色谱-三重四极杆质谱法测定双壳类水产中软骨藻酸

岳亚军*, 朱波, 叶小莉, 赖璟琦
(深圳市罗湖区疾病预防控制中心, 深圳 518020)

摘要: **目的** 建立免疫亲和柱净化-高效液相色谱-三重四极杆质谱法(liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry, HPLC-MS/MS)检测双壳类水产中软骨藻酸的方法。**方法** 样品用80%甲醇水提取, 上清液加入磷酸缓冲液后经免疫亲和柱净化, 将洗脱液氮吹至干定容后上机测定。待测物经InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈色谱柱分离, 以10 mmol/L 甲酸铵-0.1%甲酸-甲醇为流动相进行梯度洗脱。多重态反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)模式检测。**结果** 软骨藻酸在20.0~200 ng/mL范围内线性关系良好, 相关系数为0.9999, 检出限为0.002 µg/g, 回收率为75.2%~85.7%, 相对标准偏差为0.8%~3.4%。**结论** 本方法特异性强、提取效果好、无基质抑制效应, 适用于双壳类水产中软骨藻酸的痕量检测。

关键词: 双壳类; 贝类毒素; 软骨藻酸; 免疫亲和柱; 高效液相色谱-三重四极杆质谱法; 基质效应

Determination of domoic acid in bivalve aquatic products by immunoaffinity column purification-high performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry

YUE Ya-Jun*, ZHU Bo, YE Xiao-Li, LAI Jing-Qi

(Luohu Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen 518020, China)

ABSTRACT: Objective To establish a method for determination of domoic acid in bivalve aquatic products by immunoaffinity column purification-high performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry (HPLC-MS/MS). **Methods** The sample was extracted with 80% methanol water, and the supernatant was added to phosphate buffer and purified by an immunoaffinity column. The eluent was blown to dry and constant volume with nitrogen and then measured on the machine. The analyte was separated with an InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈ chromatographic column using 10 mmol/L ammonium formate-0.1% formic acid-methanol as the mobile phase for gradient elution, detected with multiple reaction monitoring (MRM) mode. **Results** Domoic acid had a good linear relationship in the range of 20.0~200 ng/mL, the correlation coefficient was 0.9999, the limit of detection was 0.002 µg/g, the recovery rates were 75.2%~85.7%, and the relative standard deviations were 0.8%~3.4%. **Conclusion** The method has strong specificity, good extraction effect and no matrix inhibition effect. It is suitable for trace determination of domoic acid in bivalve aquatic products.

基金项目: 深圳市罗湖区软科学研究计划项目(LX20190502)

Fund: Supported by the Soft Science Research Project of Luohu District, Shenzhen (LX20190502)

***通信作者:** 岳亚军, 主任技师, 主要研究方向为食品卫生、生物毒素检测。E-mail: yueyajun1978@126.com

***Corresponding author:** YUE Ya-Jun, Chief Technician, Luohu Center for Disease Control and Prevention, No. 25, Beili south Road, Shenzhen 518020, China. E-mail: yueyajun1978@126.com

KEY WORDS: bivalves; shellfish toxin; domoic acid; immunoaffinity column; high performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry; matrix effect

0 引言

近年来随着我国工业化规模不断发展, 废物排放对海洋环境的污染日益加剧, 海洋水华赤潮现象时有发生, 赤潮中产毒藻类生物大量繁殖, 产生的毒素通过食物链被贝类水产品所富集, 食用这些有毒贝类将对人体健康产生较大风险。贝类毒素^[1]按照中毒症状可以分为: 麻痹性贝类毒素(paralytic shellfish poisoning, PSP)、腹泻性贝类毒素(diarrhetic shellfish poisoning, DSP)、记忆缺失性贝类毒素(amnesic shellfish poisoning, ASP)、神经性贝类毒素(neurotoxic shellfish poisoning, NSP)。其中记忆缺失性贝类毒素主要是软骨藻酸(domoic acid, DA), 它是由海洋硅藻产生的一种兴奋性氨基酸类似物, 最早是从红藻属的树枝软骨藻中分离并确定其化学结构, 故被命名为软骨藻酸^[2-3]。DA在人体内可直接与谷氨酸受体相结合, 促进内源谷氨酸释放, 从而引发神经组织损伤^[4]。世界上第一起因DA引发的食物中毒事件发生在1987年加拿大爱德华王子岛的东海岸, 因食用含有DA的紫贻贝而导致中毒^[5]。DA与PSP相比毒性较弱, 但中毒症状较多, 通常在食用3~6 h后发病, 主要表现为腹痛、腹泻、呕吐、并伴有记忆丧失、意识混乱等症状, 严重者甚至死亡, 一些中毒者即使治愈后仍丧失部分记忆长达数十月^[6-7]。欧盟和美国对海产品中的DA含量制定的安全限量标准为20 mg/kg^[8]。对贝类等海产品中的DA进行监测可以降低对人体健康的损伤风险, 同时也为我国贝类等海洋水产行业的健康发展和贸易出口提供了科学参考依据。

目前国内外检测DA的主要方法有: 生物小鼠法^[8](mouse bioassay, BMA)、酶联免疫法^[9-11](enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、高效液相色谱法^[12-15](high performance liquid chromatography, HPLC)、高效液相色谱-三重四极杆质谱法^[16-18](high performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry, HPLC-MS/MS)。BMA是针对毒素功能而不是毒素结构, 无法准确定性, 只能检测毒素的有无和大小, 且由于小鼠个体差异导致实验重复性差、操作过程繁琐、结果不可靠; ELISA虽然操作简单、灵敏度良好, 但其只能根据待测物结构表位进行测定, 而非针对其结构, 因此其类似物有干扰作用, 导致检测结果假阳性多、对毒素含量测定不准确; HPLC若采用紫外检测器只能适用于DA含量较高的样品($\geq 20 \mu\text{g/g}$), 用荧光检测器虽能检测痕量DA的样品, 但待测液需要衍生, 操作烦琐且不准确^[7]; LC-MS/MS由于其灵敏度高、抗干扰能力强、定性定量可靠准确, 已成为检测痕量生物毒素的首选方法^[19-22], 但样品前处理方法若不能

有效除去杂质和消除基质效应, 将会严重影响LC-MS/MS方法的灵敏度和回收率, 检测结果的可信度大大降低。GB 5009.198—2016《贝类中失忆性贝类毒素的测定》第三法和第四法中液相色谱法和液相色谱-串联质谱法的样品前处理方法基本相同, 均是采用强阴离子固相萃取柱, 但处理效果不好, 对不同类型样品仍需进行基质匹配, 操作麻烦、基质效应大, 提取效果不佳, 国内还有学者采用QuEChERS^[15]方法进行前处理, 虽前处理方法简单, 但仍需基质匹配, 回收率较低。

免疫亲和柱净化技术应用在液相色谱-串联质谱法检测生物毒素样品前处理中日益广泛, 例如黄曲霉毒素^[19]、河豚毒素^[23]、石房蛤毒素^[24]等, 由于其净化原理是根据抗原和抗体能够特异性进行结合, 提取回收率高且无基质效应, 针对不同种类样品无需基质匹配, 更适宜于超痕量目标化合物的检测。但目前鲜少有采用免疫亲和柱净化双壳类水产中失忆性贝类毒素的相关报道。

本研究将采用免疫亲和柱净化技术, 通过提取试剂、固相萃取过程的条件优化, 建立双壳类水产中DA的免疫亲和柱净化-高效液相色谱-三重四极杆质谱检测方法, 为DA中毒患者的临床救治和水产中DA的食品风险监测提供更可靠的技术支持。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 样品

样品来自深圳市罗湖区某水产市场, 包括扇贝、贻贝、牡蛎、带子、青口、生蚝、沙白, 共7种双壳类水产品, 样品于 -20°C 下保存于冰箱。

1.1.2 仪器与试剂

6410B Triple Quad 高效液相色谱-质谱联用仪(美国Agilent公司); InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈ 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 2.7 μm , 美国Agilent公司); DA免疫亲和柱(1000 ng, 3 mL; 北京美正生物科技有限公司); 3K30 高速低温离心机(美国Sigma公司); GDX-271 型全自动固相萃取仪(法国吉尔森公司); Turbo Vap II定量浓缩仪(美国Biotage公司)。

去离子水(美国Millipore Q公司); 乙腈、甲醇、甲酸(色谱纯, 美国Merck公司); 甲酸铵(色谱纯, 德国Sigma公司); Na₂HPO₄·12H₂O(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); NaH₂PO₄·2H₂O(分析纯, 广东光华化学厂有限公司); NaCl(分析纯, 西陇科学股份有限公司); DA标准品(CAS 14277-97-5, 纯度为99%, 美国CFW Labs公司)。

1.2 方 法

1.2.1 标准溶液的配制

标准储备液: 取 DA 标准品 1 mg 于 10 mL 容量瓶中, 用 10%乙腈水(V:V,以下同)溶液溶解并定容至刻度, 即为标准储备液, 于-20 ℃下保存。

标准使用液: 取适当体积的标准储备液用初始流动相溶液(10 mmol/L 甲酸铵-0.1%甲酸:甲醇, 80:20, V:V)进行稀释, 得到浓度范围在 20~200 ng/mL 的标准使用液。

磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution , PBS, 0.05 mol/L, pH=7.3): 称取 Na₂HPO₄·12H₂O 12.9 g, NaH₂PO₄·2H₂O 2.175 g, NaCl 8.5 g, 用去离子水溶解并定容至 1000 mL。

1.2.2 样品处理

准确称取 1 g 经匀质后的双壳贝类水产样品于 15 mL 塑料离心管中, 加入 4 mL 80%甲醇水溶液, 漩涡振荡 2 min, 室温下超声提取 10 min, 8000 r/min 离心 5 min, 转移上清液, 样品中加入 4 mL 80%甲醇水溶液重复提取, 合并 2 次提取上清液, 用 80%甲醇水溶液定容至 10 mL。取上清液 5 mL 加入 20 mL PBS 溶液进行稀释, 全部溶液过免疫亲和柱净化。

免疫亲和柱回至室温后使用, 样品提取液上样流速控制在 1~2 滴/s, 上样结束后, 用 3 mL 20%甲醇水溶液淋洗免疫亲和柱, 流速 2~3 滴/s; 待液体流完后用空气彻底排干, 加入 3 mL 80%甲醇水溶液进行洗脱, 流速控制在 1 滴/s; 收集洗脱液于 55 ℃下氮吹至近干, 用初始流动相定容至 2 mL, 涡旋 2 min, 10000 r/min 离心 10 min, 取上清液上机测定。

1.2.3 仪器条件

质谱条件: 电离源 ESI(+), 干燥气温度: 350 ℃、干燥气流量: 10.0 L/min、雾化压力: 38 psi, 毛细管电压: 4000 V, 多反应监测模式(multiple reaction monitoring, MRM), 质谱参数见表 1。

表 1 DA 的多反应监测模式参数				
Table 1 Multi-response monitoring model parameters of DA				
分析物	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	碎片电压 /V	碰撞能量 /V
DA	312.2	266.1*	120	15
		161.1		25

注: *代表定量离子。

色谱条件: InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈ 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 2.7 μm;), 流动相: A 为 10 mmol/L 甲酸铵-0.1%甲酸水溶液, B 为甲醇, 流动相流速 0.3 mL/min、柱温 40 ℃、进样量 10 μL, 梯度洗脱程序见表 2。

2 结果与分析

2.1 前处理方法的优化

本研究采用免疫亲和柱净化技术, 具有特异性强, 无

基质效应、回收率高等特点。通过优化免疫亲和柱萃取过程中的淋洗液、洗脱液极性和体积等条件, 得到最优萃取条件, 使得前处理过程能够有效降低基质效应并最大程度地富集目标物。实验分别比较了洗脱液采用纯甲醇和 80%甲醇水溶液的洗脱效果: 发现用纯甲醇做洗脱液时, DA 的回收率不超过 50%, 而用 80%甲醇水溶液作为洗脱液时回收率接近 100%, 这可能是因为 DA 本身微溶于甲醇, 甲醇中若有少量水存在时更有利于 DA 的溶解, 因此选择 80%甲醇水溶液作为洗脱液; 对洗脱液体积进行优化时发现, 3 mL 洗脱液足以将目标物完全洗脱下来; 比较了同一加标浓度样品洗脱液分别在直接过滤后和经氮气吹近干后用初始流动相定容并高速离心后的目标物响应值, 发现第 2 种处理方式响应值较高, 是因为初始流动相中存在甲酸使 DA 更容易带电离离子化, 因此响应值更高。此外, 还比较了用初始流动相和空白样品基质溶液配制相同浓度 DA 的响应值, 发现两者大小相当, 证明样品经免疫亲和柱净化后, 能够完全消除基质效应。

表 2 梯度洗脱程序
Table 2 Gradient elution program

时间/min	流动相 A/%	流动相 B/%	流速/(mL/min)
0.0	80	20	0.3
1.00	80	20	0.3
4.00	20	80	0.3
5.00	20	80	0.3
5.01	80	20	0.3
8.00	80	20	0.3

2.2 色谱及质谱条件优化

采用 InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈ 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 2.7 μm), 流动相为 10 mmol/L 甲酸铵-0.1%甲酸水溶液和甲醇, 通过优化梯度洗脱程序, 使目标化合物得到较好的分离, 并且得到良好的峰型。根据 DA 分子结构, 选择在电喷雾正离子模式下检测, 优化各项 MRM 参数(如表 1), 使得目标物质的响应信号最大。

2.3 方法特异性

取空白扇贝样品按 1.2.2 部分处理后与空白基质加标样品进行分析, 结果发现空白扇贝样品在 DA 出峰时间上无杂质峰, 说明经过本实验前处理后的样品基质效应影响较小, 方法特异性较好, 见图 1。

2.4 方法的线性方程、检出限和定量限结果

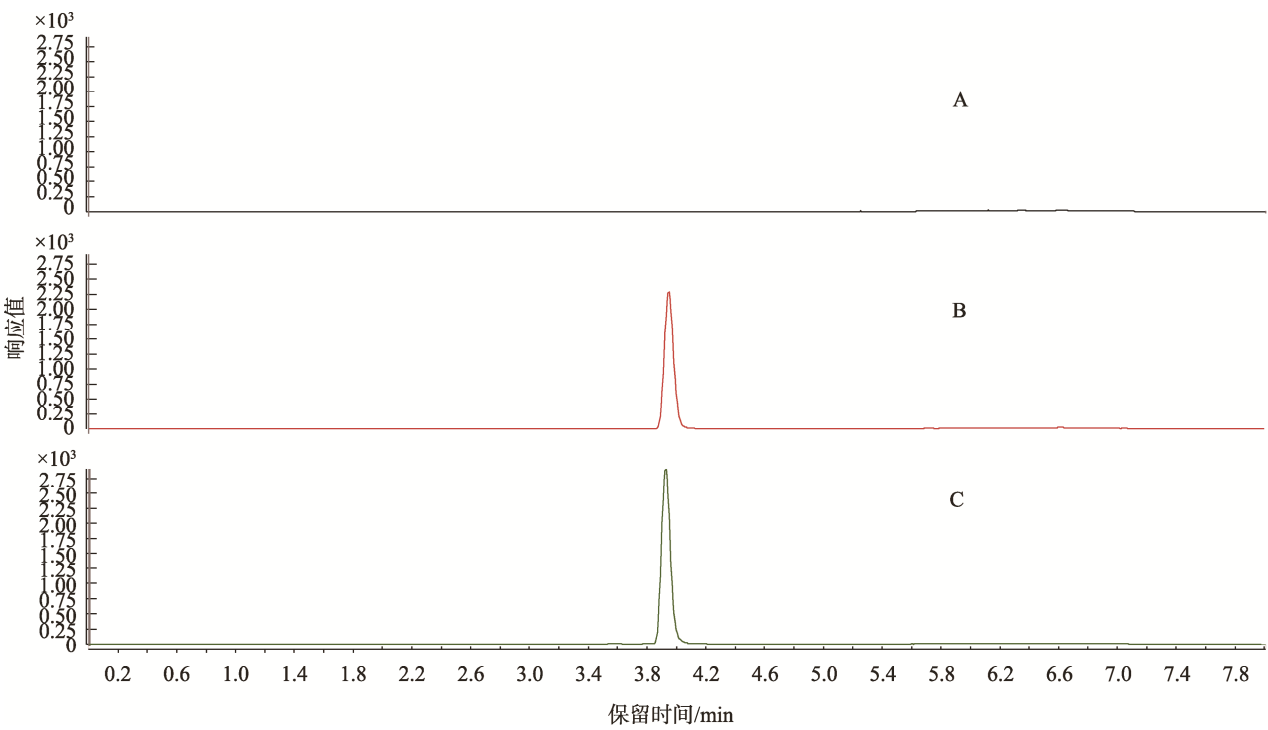
用初始流动相将 DA 标准储备液进行稀释, 得到浓度范围为 20.0~200 ng/mL 的标准使用液。以 DA 的浓度为横坐标(X), 峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归, 线性方程为 Y=109.4852X-389.2168, 线性相关系数为 0.9999。以空白

基质溶液配制的 DA 响应值的 3 倍信噪比($S/N\geq 3$)对应的浓度作为检出限(limit of detection, LOD), 以 10 倍信噪比($S/N=10$)对应的浓度作为定量限(limit of quantitation, LOQ)。该方法的 LOD 为 $0.002\text{ }\mu\text{g/g}$, LOQ 为 $0.006\text{ }\mu\text{g/g}$, 均低于国标 GB 5009.198—2016 中液相色谱串联质谱法的检出限和定量限, 能更好地满足痕量 DA 的检测要求。

2.5 方法回收率和精密度

在空白扇贝中添加适量的 DA 标准溶液, 配制成含 DA 高、中、低 3 个浓度(0.8 、 0.4 、 $0.2\text{ }\mu\text{g/g}$)的质控样品

各 6 份, 按照 1.2.2 部分处理后进行分析。以当日标准曲线计算各样品中 DA 的含量, 计算 6 份质控样品的相对标准偏差(relative standard deviation, RSD), 作为批内精密度。同法重复测定 6 d, 计算 RSD 值, 作为批间精密度, 结果见表 3。从实验数据来看, 在 3 个不同浓度加标水平的批内和批间平均回收率范围分别是 $75.2\%\sim 85.7\%$ 、 $76.1\%\sim 85.0\%$, 回收率能够满足检测需要, 而国标 GB 5009.198—2016 液相色谱串联质谱法中却没有回收率的数据。



注: A 为空白牡蛎样品; B 为空白牡蛎加标样品($0.1\text{ }\mu\text{g/g}$ DA); C 为 100 ng/mL DA 标准品。

图 1 不同样品的 MRM 色谱图

Fig.1 MRM chromatograms of different samples

表 3 扇贝中 DA 的回收率和精密度($n=6$)
Table 3 Recovery and RSD of DA in scallop ($n=6$)

样品	添加浓度 /($\mu\text{g/g}$)	批内		批间	
		回收率 /%	RSD /%	回收率 /%	RSD /%
扇贝	0.2	75.2	1.0	76.1	3.1
	0.4	79.9	0.8	78.9	2.9
	0.8	85.7	1.3	85.0	3.4

2.6 实际样品检测

本研究对扇贝、贻贝、牡蛎、带子、青口、生蚝、沙白 7 种双壳类水产品共 11 份样品进行了检测, 2 份扇贝样品中检出了 DA, 含量分别为 1.852 、 $0.771\text{ }\mu\text{g/g}$, 其余样品中均未检出 DA。从随机检出的结果来分析, DA 的检出率较高, 过往可能是由于前处理效果不好影响检出率; 从检出的含量水平看, 比我国、欧盟和美国的限量值 $20\text{ }\mu\text{g/g}$ 要低, 但提示以后有关部门仍应该加大双壳类水产品中的 DA 风险监测, 尽量减少因长期摄入此类食品引起对人体健康的危害。

3 结 论

本研究采用免疫亲和柱对双壳类水产中的软骨藻酸进行净化提取,然后采用 HPLC-MS/MS 进行测定。实验结果表明样品前处理方法能够消除样品基质效应,解决了国标 GB 5009.198—2016 中液相色谱-串联质谱法需要进行基质匹配的难题,同时也提高了检测灵敏度和回收率,这为评估双壳类食品中超痕量的风险监测工作提供了可靠的技术手段。由于本研究获得的 DA 免疫亲和柱数量不多,实际检测的样品数量有限,在接下来的研究中应该增加检测样品的种类及数量,以便获得更多有效的实验数据。

参考文献

- [1] CHANG FH, KULIS DM, TILL DG, *et al.* Toxin production of *Alexandrium minutum* (Dinophyceae) from the bay of plenty, New Zealand [J]. *Toxicon*, 1997, (35): 393–409.
- [2] WRIGHT JLC, BOYD RK, DE FREITAS ASW, *et al.* Identification of domoic acid, a neuroexcitatory amino acid, in toxic mussels from eastern Prince Edward Island [J]. *Can J Chem*, 1989, (68): 22–25.
- [3] 刘淑娟, 赵晓祥, 王茜, 等. 软骨藻酸快速检测方法技术研究[J]. 上海交通大学学报(农业科学版), 2014, 32(4): 10–14.
LIU SJ, ZHAO XX, WANG Q, *et al.* Research on rapid determination method for domoic acid [J]. *J Shanghai Jiaotong Univ (Agric Sci)*, 2014, 32(4): 10–14.
- [4] 吴冬梅, 张雁秋, 程伟, 等. 软骨藻酸神经毒性作用机制研究进展[J]. 生态毒理学报, 2013, 1 (8): 1–6.
WU DM, ZHANG YQ, CHENG W, *et al.* Research advance in neurotoxic mechanism of domoic acid [J]. *Asian J Ecotoxicol*, 2013, 1 (8): 1–6.
- [5] HYNIE I, HOCKIN J, WRIGHT J, *et al.* Panel discussion: Evidence that domoic acid was the cause of the 1987 outbreak [J]. *Can Dis Wkly Rep*, 1990, 16(S1E): 37–40.
- [6] 陈杰, 刘宁, 李春盛, 等. 赤潮藻类毒素的研究概况[J]. 中国公共卫生, 2001, 17(4): 478–479.
CHEN J, LIU N, LI CS, *et al.* Study on algal toxins of red tide [J]. *Chin J Public Health*, 2001, 17(4): 478–479.
- [7] 顾佳萍, 袁涛. 赤潮毒素软骨藻酸检测方法研究进展[J]. 海洋通报, 2010, 29(4): 472–477.
GU JP, YUAN T. A critical review for determination methods of the marine algal toxin-domoic acid [J]. *Mar Sci Bull*, 2010, 29(4): 472–477.
- [8] 杜伟, 陆斗定. 有毒赤潮藻及其毒素的危害与检测[J]. 海洋学研究, 2008, 26(2): 89–97.
DU W, LU DD. Harmful effects and detection of toxic algae and their algal toxins [J]. *J Mar Sci*, 2008, 26(2): 89–97.
- [9] 刘仁沿, 许道艳, 董玉华, 等. 海水和贝类中软骨藻酸的酶联免疫吸附分析方法研究[J]. 卫生研究, 2009, 38(5): 622–624.
LIU RY, XU DY, DONG YH, *et al.* A indirect competitive ELISA to detect domoic acid in seawater and shellfish [J]. *J Hyg Res*, 2009, 38(5): 622–624.
- [10] 刘淑娟, 赵晓祥, 程金平, 等. 快速检测软骨藻酸的间接 ELISA 方法[J]. 环境科学学报, 2014, 34(2): 404–408.
LIU SJ, ZHAO XX, CHENG JP, *et al.* Establishment of indirect ELISA to detect domoic acid [J]. *Acta Sci Circumst*, 2014, 34(2): 404–408.
- [11] 李炳喜, 刘婧, 李扬, 等. 软骨藻酸多克隆抗体的制备及间接竞争 ELISA 检测法的建立[J]. 华南师范大学学报(自然科学版), 2020, 52(2): 68–76.
LI BX, LIU Q, LI Y, *et al.* Preparation of polyclonal antibody against domoic acid and establishment of indirect competitive ELISA assay [J]. *J South China Norm Univ (Nat Sci Ed)*, 2020, 52(2): 68–76.
- [12] 吉薇, 郑洁莹, 曾雪萍, 等. 南海海域软骨藻酸(DA)贝类毒素的 HPLC 方法检测[J]. 现代食品科技, 2011, 27(1): 120–123.
JI W, ZHENG JY, ZENG XP, *et al.* Determination of domoic acid (DA) shellfish toxin in south China sea by HPLC [J]. *Mod Food Sci Technol*, 2011, 27(1): 120–123.
- [13] 褚莹倩, 谢瀛, 陈溪, 等. 超高效液相色谱法快速测定贝类中的软骨藻酸残留[J]. 理化检测-化学分册, 2015, 51(10): 1396–1399.
CHU YQ, XIE Y, CHEN X, *et al.* Rapid determination of domoic acid residue in shellfish by ultra performance liquid chromatography [J]. *Phys Test Chem Anal Part B*, 2015, 51(10): 1396–1399.
- [14] 高治昊, 林郑忠, 陈晓梅, 等. 贝类产品中软骨藻酸的 HPLC 检测方法[J]. 集美大学学报(自然科学版), 2015, 20(4): 255–259.
GAO ZH, LIN ZZ, CHEN XM, *et al.* Rapid detection of domoic acid in shellfishes by HPLC [J]. *J Jimei Univ (Nat Sci)*, 2015, 20(4): 255–259.
- [15] 王婵, 赵永拓, 彭心婷, 等. QuEChERS 法联合高效液相色谱法快速检测扇贝中的软骨藻酸[J]. 食品安全质量检测学报, 2015, 6(1): 72–77.
WANG C, ZHAO YT, PENG XT, *et al.* Rapid detection of domoic acid in scallops by QuEChERS method coupled with high performance liquid chromatography [J]. *J Food Saf Qual*, 2015, 6(1): 72–77.
- [16] 宋琍琍, 张海琪, 侯镜德, 等. 液相色谱-串联质谱法测定贝类毒素软骨藻酸的残留[J]. 水产学报, 2008, 32(6): 950–956.
SONG LL, ZHANG HQ, HOU JD, *et al.* High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of residue of domoic acid in shellfish [J]. *J Fisher China*, 2008, 32(6): 950–956.
- [17] 陈燕清, 陈舜胜, 于慧娟, 等. 液相色谱-串联质谱法测定虾夷扇贝和长牡蛎中软骨藻酸的残留[J]. 分析试验室, 2010, 29(12): 21–24.
CHEN YQ, CHEN SS, YU HJ, *et al.* The determination of residue of domoic acid by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry in *Patinopecten yessoensis* and *Crassostrea gigas* [J]. *Chin J Anal Lab*, 2010, 29(12): 21–24.
- [18] 洪专, 张怡评, 陈伟珠, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆和尿液中记忆丧失性贝毒软骨藻酸[J]. 分析科学学报, 2014, 30(3): 319–322.
HONG Z, ZHANG YP, CHEN WZ, *et al.* Determination of domoic acid in human plasma and urine by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Anal Sci*, 2014, 30(3): 319–322.
- [19] 岳亚军, 张律, 朱波, 等. LC-MS/MS 法测定大米和食用油中的黄曲霉毒素[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(9): 2046–2048.

- YUE YJ, ZHANG L, ZHU B, *et al.* LC-MS/MS determination of aflatoxin in rice and edible oil [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2013, 23(9): 2046–2048.
- [20] 岳亚军, 张律, 赖少阳, 等. LC-MS/MS 法测定中毒患者血液中的河豚毒素[J]. *中国卫生检验杂志*, 2013, 23(13): 2844–2846.
- YUE YJ, ZHANG L, LAI SY, *et al.* Determination of tetrodotoxin in the blood of poisoned patients by LC-MS/MS [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2013, 23(13): 2844–2846.
- [21] 岳亚军, 张律, 曾丽兰. 高效液相色谱-串联质谱法测定双壳类水产品麻痹性贝类毒素[J]. *中国食品卫生杂志*, 2017, 29(5): 571–576.
- YUE YJ, ZHANG L, ZENG LL. Determination of paralytic shellfish poisoning in bivalves aquatic products organizations using liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry [J]. *Chin J Food Hyg*, 2017, 29(5): 571–576.
- [22] 岳亚军, 朱波, 张律, 等. 超高效液相色谱-三重四级杆串联质谱法测定双壳类水产品中亲脂性贝类毒素[J]. *食品安全质量检测学报*, 2017, 8(11): 4430–4435.
- YUE YJ, ZHU B, ZHANG L, *et al.* Determination of lipophilic phycotoxins in bivalves aquatic products by high performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2017, 8(11): 4430–4435.
- [23] 岳亚军, 张律, 游杰, 等. 免疫亲和柱净化-高效液相色谱-串联质谱法测定鱼肉和肝脏中河鲀毒素[J]. *中国食品卫生杂志*, 2016, 28(2): 214–218.
- YUE YJ, ZHANG L, YOU J, *et al.* Immunoaffinity cartridge purification-determination of tetrodotoxin in fish organizations using liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry [J]. *Chin J Food Hyg*, 2016, 28(2): 214–218.
- [24] YY A, BO ZA, LL B, *et al.* Quantifications of Saxitoxin concentrations in bivalves by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with the purification of immunoaffinity column [J]. *J Chromatogr B*, 2020, 1147: 122133.

(责任编辑: 韩晓红)

作者简介



岳亚军, 主任技师, 主要研究方向为
食品卫生、生物毒素检测。
E-mail: yueyajun1978@126.com