

超高效液相色谱-串联质谱法检测唾液中 3 种毒品及其代谢物

陈 跃¹, 朱 军², 于忠山², 张云峰², 刘 耀^{2*}

(1. 中国人民公安大学刑事科学技术系, 北京 100038; 2. 公安部物证鉴定中心, 北京 100038)

摘要:建立了超高效液相色谱-串联质谱测定唾液中甲基苯丙胺、吗啡、*O*⁶-单乙酰吗啡等 3 种毒品及其代谢物的方法。以乙腈为提取液沉淀蛋白质法提取,采用基质提取溶液配制标准溶液制作定量曲线。采用 BEH HILIC 超高效液相色谱柱对待测毒品进行分离;采用电喷雾离子源正离子(ESI⁺)模式和多反应监测(MRM)模式进行质谱分析,以被测毒品的同位素内标进行定量。结果表明,在 10、20、50、100 μg/L 4 个添加水平下的回收率范围为(68.7±6.5)%~(110.8±4.6)%,日内精密度小于 16.5%,日间精密度小于 16.3%;3 种毒品的检出限(LOD,以信噪比(S/N)>3 计)和定量限(LOQ,以 S/N>10 计)分别为 0.02~0.05 μg/L 和 0.1~0.2 μg/L。方法快速、简便、定量准确、灵敏度高;在 1 h 之内即可对采集的唾液样品进行毒品定性和定量分析,可用于涉嫌吸毒者的快速认定。

关键词:超高效液相色谱-串联质谱;基质效应;同位素内标;毒品;唾液

中图分类号:O658

文献标识码:A

文章编号:1000-8713(2012)11-1148-05

Determination of three drugs and their metabolites in saliva by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry

CHEN Yue¹, ZHU Jun², YU Zhongshan², ZHANG Yunfeng², LIU Yao^{2*}

(1. Department of Forensic Science, Chinese People's Public Security University, Beijing 100038, China;

2. Institute of Forensic Science, Ministry of Public Security, Beijing 100038, China)

Abstract: An ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method has been developed for the methamphetamine, morphine and *O*⁶-acetylmorphine in saliva. The sample was extracted and the protein was precipitated with acetonitrile. The matrix-matched standard solutions were used to prepare the curve of quantitative analysis. The drugs were separated on a BEH HILIC UPLC column. The mass spectrometric acquisition was carried out by means of electrospray ionization in positive mode (ESI⁺) with multiple reaction monitoring (MRM) method. The isotope internal standards were used to check the drugs. The average recoveries at four levels of 10, 20, 50 and 100 μg/L ranged from (68.7±6.5)% to (110.8±4.6)%. The intra-day precisions were lower than 16.5% and interday precisions were lower than 16.3%. The detection limits (LOD, S/N>3) and the quantification limits (LOQ, S/N>10) of the three drugs were 0.02–0.05 μg/L and 0.1–0.2 μg/L, respectively. The saliva matrix effect was investigated. The method is rapid, simple, accurate and highly sensitive. The qualitative analysis and quantitative analysis of the collected saliva samples for the drugs can be finished within one hour, which is conducive to the rapid identification of the suspected drug addicts.

Key words: ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS); matrix effect; isotope internal standard; drugs; saliva

据 2012 年中国禁毒报告显示,2011 年全年全国新发现吸毒人员 23.5 万,登记吸毒人员总数达到

178 万;缴获海洛因 7.08 吨,冰毒及片剂 14.32 吨,分别比 2010 年增长 32.1%和 44.9%。因此海洛因

* 通讯联系人:刘 耀,中国工程院院士,主要研究方向为法医毒物分析。E-mail: liuyao1123@yahoo.cn.

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金(YX11013)。

收稿日期:2012-07-09

和冰毒(主要成分为甲基苯丙胺)仍然是最主要的滥用毒品,建立海洛因和甲基苯丙胺滥用的检测方法对及时排查吸毒人员、有效控制毒品泛滥有重要意义。由于海洛因在人体内代谢迅速,6 min 之后在体内即检测不到原体^[1],因此对海洛因滥用者的监控主要检测其代谢物吗啡和 O^6 -单乙酰吗啡。唾液检材由于具有诸多优势^[2],在国外被广泛用于道路交通安全中的吸毒驾驶检测^[3-6],我国近几年也有相关毒品唾液检测的报道^[7-9]。气相色谱-串联质谱法^[10-13]和液相色谱-串联质谱法^[14-17]等色谱-质谱联用技术由于在定性方面的出色优势,被广泛应用于毒品检测。由于液相色谱-质谱联用方法对分析非挥发性化合物、极性化合物、热不稳定化合物及大分子化合物具有特殊优势而应用更为广泛。

唾液中毒品检测主要有以下几个难点:(1)唾液中毒品浓度较低,其检测时限比血液和尿液短^[18-20];(2)滥用毒品后唾液分泌减少,可得到的唾液量较少;(3)唾液基质对被测毒品存在干扰等。超高效液相色谱-串联质谱法(UPLC-MS/MS)具有快速、高效、灵敏度高的优势,弥补了唾液中毒品浓度低和唾液采样量少的缺陷。采用 BEH HILIC 型超高效液相色谱柱对待测毒品进行分析,灵敏度及分辨率均优于常用的 C_{18} 色谱柱,并且可以满足甲基苯丙胺、吗啡、 O^6 -单乙酰吗啡的同时检测;采用目标物的同位素内标法定量,可降低唾液基质对被分析物质的干扰,可达到准确定量的目的。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

超高效液相色谱-串联质谱仪(Acquity UPLC-Xevo TQ, 美国 Waters 公司),高速离心机(美国 Sorvall 公司),涡旋混合器(Vortex Genie-2, 美国 Scientific Industries 公司),纯水制备系统(美国 Millipore 公司)。

吗啡、 O^6 -单乙酰吗啡盐酸盐、盐酸甲基苯丙胺标准品(纯度均大于 99%, 中国药品生物制品检定所);吗啡-d3, O^6 -单乙酰吗啡-d3、甲基苯丙胺-d5(1 mg/mL, 百灵威公司)。三氯甲烷、异丙醇、乙酸乙酯(分析纯);乙腈、甲醇、甲酸(色谱纯);乙酸铵、甲酸铵(分析纯)。

1.2 标准溶液的配制

分别精确称取吗啡、 O^6 -单乙酰吗啡盐酸盐、盐酸甲基苯丙胺标准品以乙腈溶解、定容,配制成质量浓度为 1 g/L 的储备液,于 -20 °C 冰箱中保存。分别吸取上述标准溶液 1 mL,准确定容至 10 mL,配制成质量浓度为 100 mg/L 混合标准储备液,使用时用乙腈配制成质量浓度依次为 1、5、10、50、100、200、500 μ g/L 的混合标准工作液。将 1 g/L 的吗啡-d3、 O^6 -单乙酰吗啡-d3、甲基苯丙胺-d5 溶液配制成 1 mg/L 的混合同位素内标溶液。使用时上述每个浓度梯度加入 20 μ L 的混合同位素内标溶液。

1.3 仪器条件

1.3.1 色谱条件

色谱柱:ACQUITY UPLC® BEH HILIC 色谱柱(50 mm×2.1 mm, 1.7 μ m, 美国 Waters 公司);柱温:35 °C;进样量:3 μ L。流动相:A 为乙腈,B 为 0.1%(v/v)甲酸水溶液;流速:0.5 mL/min。梯度洗脱程序:初始 90%A, 0.5 min 时变为 70%A,至 2.2 min 时变为 50%A, 2.5 min 时恢复到初始状态,保持至 4 min。

1.3.2 质谱条件

离子源:电喷雾电离源、正离子模式(ESI⁺);离子源温度:150 °C;毛细管电压:3.00 kV;脱溶剂气温度:350 °C;脱溶剂气流量:700 L/h;锥孔气流量:50 L/h;Acquity-Xevo TQ 质谱仪可对待测样品自动优化采集参数,优化后的 6 种物质采集参数见表 1。采用多反应监测(MRM)模式扫描,扫描时间为 0~4 min。

表 1 6 种物质的保留时间和质谱采集参数

Table 1 Retention times and optimized MS/MS parameters for the six compounds

Compound	Retention time/min	Parent ion (m/z)	Product ion (m/z)	Cone voltage/V	Collision energy/eV
Methamphetamine	0.81	150.2	90.94	22	16
			118.99*	22	10
Methamphetamine-d5	0.81	155.03	121.02*	18	10
Morphine	0.89	286.17	165.07*	42	40
			201.12	42	28
Morphine-d3	0.89	289.10	165.00*	48	40
O^6 -Acetylmorphine	0.82	328.18	165.06*	46	34
			193.05	46	28
O^6 -Acetylmorphine-d3	0.82	331.03	164.94*	54	36

* Quantitative ion.

1.4 唾液样品的采集

漱口后 15 min 以非刺激方式采集唾液样品,收集口腔内自然流出或经舌搅动后流出的混合唾液,以 2 000 r/min 离心 15 min,取上清液待处理。

1.5 样品前处理

取 100 μL 唾液,加入 20 μL 质量浓度为 1 mg/L 混合同位素内标溶液,加入 400 μL 乙腈,漩涡混匀,振荡 15 min,于 $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、8 000 r/min 条件下离心 15 min,待测。

2 结果与讨论

2.1 UPLC 条件的优化

2.1.1 色谱柱的选择

文献报道在检测上述 3 种毒品时一般采用 BEH C_{18} 型液相色谱柱^[15-17,21]或者 HSS T3^[6,22]液相色谱柱。本实验室最初建立的分析方法是:采用 BEH C_{18} 液相色谱柱,以 5 mmol/L 甲酸铵和 0.1% (v/v) 氨水溶液-乙腈的流动相体系检测吗啡和 O^6 -单乙酰吗啡,以 0.1% (v/v) 甲酸水溶液-乙腈的流动相体系检测甲基苯丙胺。但经过试验证明,采用 C_{18} 或者 HSS T3 液相色谱柱分离时,虽经过多次条件优化,仍不能同时保证甲基苯丙胺和吗啡、 O^6 -单乙酰吗啡的良好峰形与检测灵敏度。本研究采用具有亲水作用的 HILIC 型液相色谱柱,以 0.1% (v/v) 甲酸水溶液与乙腈为流动相,峰形与灵敏度均优于上述两种色谱柱,初步分析可能是由于 HILIC 色谱柱的分离原理与 C_{18} 或者 HSS T3 色谱柱不同,在甲酸存在的条件下,属于弱碱性的 3 种目标物质与弱酸结合而在亲水性的 HILIC 色谱柱上分离效果更好,峰形更窄(见图 1)。

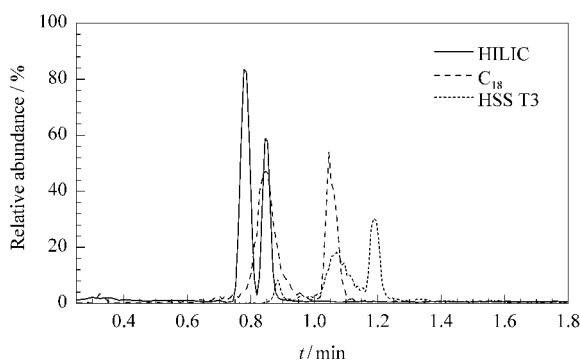


图 1 采用不同液相色谱柱分离的离子流图比较
Fig. 1 Comparison of ion chromatograms on different chromatographic columns

2.1.2 流动相的选择

流动相中缓冲盐的浓度及 pH 值会影响检测目

标物的保留时间、峰形和离子化效率,从而影响检测灵敏度。本实验分别考察了乙腈-甲酸铵/甲酸水溶液体系作为流动相,甲酸的含量为 0.1% (v/v),缓冲盐浓度分别为 0、5、10、20 mmol/L 的分离效果。结果表明,加入甲酸有助于化合物母离子的形成,但缓冲盐浓度对化合物灵敏度的影响不大。因此,最终选择乙腈和 0.1% (v/v) 甲酸水溶液体系作为流动相。图 2 为优化条件下混合标准溶液的 UPLC-MS/MS 谱图。

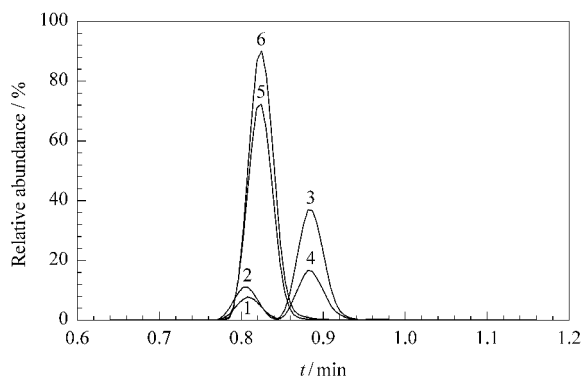


图 2 甲基苯丙胺、吗啡、 O^6 -单乙酰吗啡 (25 $\mu\text{g/L}$) 及其同位素内标的 UPLC-MS/MS 谱图

Fig. 2 UPLC-MS/MS chromatograms of mixed standard solution (25 $\mu\text{g/L}$) of methamphetamine, morphine, O^6 -acetylmorphine and the isotope internal standards

1. methamphetamine; 2. methamphetamine-d5; 3. morphine; 4. morphine-d3; 5. O^6 -acetylmorphine; 6. O^6 -acetylmorphine-d3.

2.2 样品前处理方法的优化

本实验考察了液-液萃取、液相微萃取及乙腈沉淀蛋白质法进行样品前处理的效果。

液-液萃取方法:取 100 μL 唾液,加入 20 μL 质量浓度为 1 mg/L 的混合同位素内标溶液,加入 100 μL 乙酸铵缓冲溶液 (pH 9.2),加入 400 μL 乙酸乙酯,漩涡混匀,振荡 15 min,于 $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、8 000 r/min 条件下离心 15 min,取上层乙酸乙酯相,于 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下吹干,用 200 μL 乙腈溶解并定容,待测。

分散液-液微萃取方法:取 100 μL 唾液,加入 20 μL 质量浓度为 1 mg/L 的混合同位素内标溶液,加入 100 μL 异丙醇-三氯甲烷 (7:3, v/v),漩涡混匀,振荡 15 min,于 $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、8 000 r/min 条件下离心 15 min,取下层三氯甲烷相,于 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下吹干,用 200 μL 乙腈溶解并定容,待测。

乙腈沉淀蛋白质法:见 1.5 节所述方法。

考察上述 3 种前处理方法对唾液中毒品提取回收率的影响。表 2 为分别采用上述 3 种方法对添加浓度为 10 $\mu\text{g/L}$ 的混合毒品标准物质的唾液样品的

提取回收率。添加回收率试验表明,采用乙腈沉淀蛋白时 3 种毒品回收率均满足要求,因此,选择以乙腈沉淀蛋白法对唾液样品进行处理。

表 2 不同前处理方法对唾液中毒品提取回收率的影响 ($n=3$)

Table 2 Effects of different sample preparation methods on the recoveries of the drugs ($n=3$) %

Drug	Protein precipitation ¹⁾	Liquid-liquid extraction ²⁾	Dispersive liquid-liquid microextraction ³⁾
Methamphetamine	80.7	165.7	255.9
Morphine	90.3	108.5	123.3
<i>O</i> ⁶ -Acetylmorphine	107.1	108.7	101.8

1) The saliva sample (100 μ L) spiked with 20 μ L isotope internal standards was diluted with 400 μ L acetonitrile. After vortexing for 15 min and centrifugation for 15 min at 8000 r/min, the supernatant was detected.

2) The saliva sample (100 μ L) spiked with 20 μ L of isotope internal standards was extracted by alkaline liquid-liquid extraction using 100 μ L ammonium acetate buffer (pH 9.2) followed by 400 μ L ethyl acetate. After 15 min of mixing and 15 min of centrifugation at 8000 r/min, the organic supernatant was transferred to an HPLC vial and evaporated to dryness under a nitrogen stream at 40 $^{\circ}$ C. The residue was dissolved in 200 μ L acetonitrile, then detected.

3) The saliva sample (100 μ L) spiked with 20 μ L of isotope internal standards was extracted by 100 μ L isopropyl alcohol-chloroform (7:3, v/v). After 15 min of mixing and 15 min of centrifugation at 8000 r/min, the organic sublayer was transferred to an HPLC vial and evaporated to dryness under a nitrogen stream at 40 $^{\circ}$ C. The residue was dissolved in 200 μ L acetonitrile, then detected.

2.3 唾液基质效应对被测毒品的影响

与血液和尿液检材相比,唾液中蛋白质含量较少,净化相对简单。采用 UPLC-MS/MS 检测可以满足快速、高效、灵敏的要求,但是唾液的基质效应干扰是影响毒品准确定量的最大障碍。同位素内标法定量,是实验室质量控制的重要手段,在许多研究中都有应用^[6,15-17,21];Dams 等^[23]研究表明,采用液相色谱-质谱联用方法分析毒品时,ESI 离子化会产生较强的基质效应,采用同位素内标法可以降低基质对被测毒品的影响。我们通过研究发现,即使同一种毒品,不同离子对受唾液基质效应影响的程度也不一致,因此在选择定量离子时应考虑基质效应进行考察。本文采用空白唾液样品,按照 1.5 节方法进行前处理,以得到的提取溶液配制质量浓度为 20 μ g/L 的基质溶液,连续 6 次进样,取 6 次各目标物离子积分面积的平均值与质量浓度为 20 μ g/L 的标准溶液峰面积比较,考察基质效应对定量的影响。结果如表 3 所示。结果表明,唾液对甲基苯丙胺的基质效应为正影响,灵敏度提高约 20~30 倍;对吗啡的基质效应为负影响,灵敏度降低约 20%~30%;对 *O*⁶-单乙酰吗啡的基质效应为正影响,灵敏度提

高约 1 倍。可知,同一种基质对不同的化合物或同一化合物的不同离子对的影响均有差异,因此采用液相色谱-质谱联用仪对化合物定量时,应考虑采用同位素内标法定量以消除样品基质对检测的影响。

表 3 唾液对目标物定量的基质效应
Table 3 Matrix effect of saliva for the quantifications of the drugs

Compound	Ion pair (m/z)	Matrix effect* / %
Methamphetamine	150.2 $\rightarrow$ 90.94	1927
	150.2 $\rightarrow$ 118.99	2993
Methamphetamine-d5	155.03 $\rightarrow$ 121.02	3557
	286.17 $\rightarrow$ 165.07	80
Morphine	286.17 $\rightarrow$ 201.12	68
	289.10 $\rightarrow$ 165.00	70
<i>O</i> ⁶ -Acetylmorphine	328.18 $\rightarrow$ 165.06	189
	328.18 $\rightarrow$ 193.05	191
<i>O</i> ⁶ -Acetylmorphine-d3	331.03 $\rightarrow$ 164.94	172

* Peak area ratio of ion pair of standard solution and matrix-matched standard solution.

3 方法学验证

3.1 方法的专属性考察

取空白唾液 100 μ L,按照 1.5 节的步骤进行提取,采用 MRM 模式扫描得到空白唾液的离子色谱图;添加 10 ng 标样后,采用相同方法检测。结果表明,唾液中没有对待测毒品检测产生干扰的内源性物质(见图 3)。

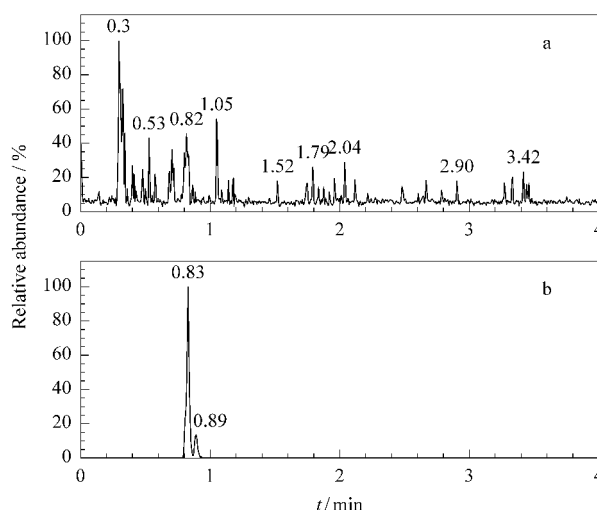


图 3 (a)唾液空白与(b)添加 10 ng 标样的总离子流谱图
Fig. 3 Total ion chromatograms of (a) blank saliva and (b) saliva spiked with 10 ng standards

3.2 标准曲线及线性范围

在 1.3 节分析条件下测定标准溶液。分别以 3 种毒品的质量浓度(x)为横坐标,以每种毒品定量离子与其同位素标准离子的峰面积比值(y)为纵坐标,考察 3 种毒品在 1~500 μ g/L 范围内的线性关系,结果表明线性良好(见表 4)。

3.3 回收率及精密度

在 100 μL 空白唾液样品中添加标准溶液使唾液中毒品质量浓度分别为 10、20、50、100 $\mu\text{g/L}$ ，按照 1.5 节的步骤进行提取，每个浓度水平样品 3 份，早晚各测 1 次。以提取空白唾液后得到的乙腈为溶剂配制基质曲线，对检测结果进行定量，考察回

收率和日内精密度；采用同样的方法，连续检测 5 d，考察日间精密度。结果如表 4 所示。

3.4 检出限

以信噪比 (S/N) > 3 对应的浓度作检出限， $S/N > 10$ 对应的浓度作定量限，对添加 10 $\mu\text{g/L}$ 时的样品逐级稀释得到的检出限和定量限见表 4。

表 4 3 种毒品的线性方程、回收率、精密度、检出限和定量限

Table 4 Calibration curves, correlation coefficients (r^2), recoveries, precisions (RSD), limits of detection (LOD) and limits of quantification (LOQ) of the three drugs

Drug	Calibration curve	r^2	Added/ ($\mu\text{g/L}$)	Recovery (mean $\pm$ SD) ($n=6$)/%	Precisions		LOD/ ($\mu\text{g/L}$)	LOQ/ ($\mu\text{g/L}$)
					Intraday ($n=6$)/%	Interday ($n=5$)/%		
Methamphetamine	$y=1.0813x+0.2598$	0.9987	10	76.9 $\pm$ 6.6	8.6	12.1	0.05	0.15
			20	84.2 $\pm$ 13.6	16.2	16.3		
			50	110.3 $\pm$ 3.8	3.5	14.8		
			100	110.8 $\pm$ 4.6	4.2	12.8		
Morphine	$y=10.2417x+0.4332$	0.9950	10	84.1 $\pm$ 7.5	9.0	13.2	0.05	0.2
			20	68.7 $\pm$ 6.5	9.4	7.1		
			50	92.8 $\pm$ 15.3	16.5	10.3		
			100	99.2 $\pm$ 13.8	13.9	7.5		
O ⁶ -Acetylmorphine	$y=3.3234x+0.1017$	0.9991	10	99.1 $\pm$ 10.0	10.1	10.1	0.02	0.1
			20	76.7 $\pm$ 7.0	9.2	8.0		
			50	105.1 $\pm$ 6.5	6.2	6.1		
			100	97.5 $\pm$ 4.2	4.4	9.2		

y : peak area ratio of quantitative ions of drug and its isotope standard; x : mass concentration of the drug, $\mu\text{g/L}$. Linear range: 1–500 $\mu\text{g/L}$. SD: standard deviation.

4 结论

采用液相色谱-质谱联用法检测唾液中的毒品时，被测毒品受基质影响较大，因此采用基质曲线法定量可以校正基质效应的干扰；采用同位素内标法定量可以对实验过程进行质量控制，防止实验结果的偏差。虽然唾液样品在毒品检测中具有一定的优势，但我国对唾液中毒品检测研究起步较晚，因此尚未被作为可靠的物证检材应用于实际吸毒检测中。本实验建立的 UPLC-MS/MS 同时测定唾液中甲基苯丙胺、吗啡、O⁶-单乙酰吗啡，方法快速、准确、灵敏度高，适用于对道路交通安全、娱乐场所等涉嫌吸毒人员的检测和确认。

参考文献:

- [1] Leong W E, Kemp J W, Young J M, et al. J Pharmacol Exp Ther, 1960, 129(2): 144
- [2] Shen W J, Zhu J, Liu Y. Chinese Journal of Forensic Medicine (申文静, 朱军, 刘耀. 中国法医学杂志), 2007, 22(3): 179
- [3] Wille S M R, Raes E, Lillsunde P, et al. Ther Drug Monit, 2009, 31(4): 511
- [4] Christophersen A S, Morland J. Traffic Inj Prev, 2008, 9(2): 98
- [5] Lillsunde P. Ther Drug Monit, 2005, 30(2): 181
- [6] Badawi N, Simonsen K W, Steentoft A, et al. Clin Chem, 2009, 55(11): 2004
- [7] Wang Y Y, Meng P J. Chemistry (王燕燕, 孟品佳. 化学通报), 2009, 72(5): 449

- [8] Meng L, Wang Y Y, Meng P J, et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (孟梁, 王燕燕, 孟品佳, 等. 分析化学), 2009, 39(7): 1077
- [9] Xiang P, Shen M, Shen B H, et al. Journal of Forensic Medicine (向平, 沈敏, 沈保华, 等. 法医学杂志), 2006, 22(1): 52
- [10] Brunet B R, Baranes A J, Scheidweiler K B, et al. Anal Bioanal Chem, 2008, 392: 115
- [11] Kumar A, Gaurav, Malik A K, et al. Bioanal Rev, 2009(1): 35
- [12] Kudo K, Ishida T, Hara K, et al. J Chromatogr B, 2007, 855: 115
- [13] Peters F T, Samyn N, Kraemer T, et al. Clin Chem, 2007, 53(4): 702
- [14] Dresen S, Ferreiros N, Gnann H, et al. Anal Bioanal Chem, 2010, 396: 2425
- [15] Concheiro M, Castro A, Quintela Q, et al. Anal Bioanal Chem, 2008, 391: 2329
- [16] Goessaert A S, Pil K, Veramme J, et al. Anal Bioanal Chem, 2010, 396: 2461
- [17] Øiestad E L, Johansen U, Christophersen A S. Clin Chem, 2007, 53(2): 300
- [18] Schepers R J F, Oyler J M, Joseph R E, et al. Clin Chem, 2003, 49(1): 121
- [19] Concheiro M, Villain M, Bouchet S, et al. Ther Drug Monit, 2005, 27(5): 565
- [20] Kintz P, Cirimele V, Ludes B. J Anal Toxicol, 2000, 24(7): 557
- [21] Sergi M, Bafille E, Compagnone D, et al. Anal Bioanal Chem, 2009, 393: 709
- [22] Øiestad E L, Johansen U, Øiestad A M L, et al. J Anal Toxicol, 2011, 35(5): 280
- [23] Dams R, Huestis M A. J Am Soc Mass Spectrom, 2003, 14: 1290