

# 尿液和头发及唾液中尼古丁及其代谢物可替宁的气相色谱-质谱同时测定法

何怡, 徐东群

中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所, 北京 100021

**摘要** 目的 建立利用气相色谱-质谱(GC-MS)法同时测定人体尿液、头发、唾液中尼古丁及其代谢物可替宁的方法。方法 将样品(消解完全的头发、尿液、唾液)经 NaOH 碱化后用三氯甲烷萃取, 气相色谱分离, 质谱检测采用选择离子扫描, 并以二苯胺作为内标物进行定量。尿液中尼古丁和可替宁的浓度用尿肌酐校正。结果 该方法的尼古丁和可替宁的检出限分别为 6.5、14.5 ng/ml, 测定下限分别为 22、48 ng/ml; 尼古丁和可替宁的线性范围分别为 0.022~4 μg/ml、0.048~4 μg/ml。尿液中尼古丁和可替宁的精密度分别为 2.02%~2.62%、5.27%~7.24%; 头发中尼古丁的精密度为 1.09%~2.89%, 唾液中可替宁的精密度为 4.89%~4.54%。尿液中尼古丁及可替宁的加标回收率分别为 82.76%~106.47%、81.87%~99.53%; 头发中尼古丁的加标回收率为 85.37%~103.91%, 唾液中可替宁的加标回收率为 80.92%~93.78%。结论 该实验方法简单、快速、准确, 能满足人群烟草暴露评价的需要。

**关键词** 色谱法; 气相; 烟草烟污染; 尼古丁; 可替宁; 尿液; 头发; 唾液

中图分类号: O657.7 文献标志码: A 文章编号: 1001-5914(2011)02-0150-04

**Simultaneous Determination of Nicotine and Metabolite Cotinine in Urine, Hair and Saliva by Gas Chromatography-Mass Spectrometry** HE Yi, XU Dong-qun. *Institute for Environmental Health and Related Safety, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100021, China*

**Corresponding author:** XU Dong-qun, E-mail: dongqunxu@126.com

**Abstract: Objective** To establish a assay method for simultaneous determination of nicotine and its metabolite cotinine in urine, hair and saliva by gas chromatography-mass spectrometry. **Methods** The sample (urine, hair and saliva) was alkalinized by NaOH, diphenylamine as an internal standard, and nicotine and cotinine were extracted simultaneously with chloroform, and then were determined by gas chromatography-mass spectrometry, the concentration of nicotine and cotinine in urine would be corrected by creatinine. **Results** The limits of detection of the method were 6.5 ng/ml and 14.5 ng/ml for nicotine and cotinine respectively. The limits of quantification were 22 ng/ml and 48 ng/ml respectively. The line ranges of the method were 0.022~4 μg/ml and 0.048~4 μg/ml for nicotine and cotinine respectively. The precisions of the method were 1.98%~2.69% and 4.70%~6.65% for nicotine and cotinine in urine, 0.87%~2.89% for nicotine in hair, 4.89%~4.54% for cotinine in saliva respectively. The recoveries of the spiked samples were 82.40%~106.48% and 81.80%~99.55% for nicotine and cotinine respectively in urine, 85.37%~103.91% for nicotine in hair, 80.50%~93.00% for cotinine in saliva. **Conclusion** The method is simple, rapid and accurate, and it is satisfying to evaluate the human tobacco exposure.

**Key words:** Chromatography, gas; Tobacco smoke pollution; Nicotine; Cotinine; Urine; Hair; Saliva

烟草在燃烧过程中释放出 4 000 多种化学成分, 会引发多种疾病, 造成健康危害<sup>[1,2]</sup>。在目前评价烟草暴露情况的指标中, 尼古丁及其代谢物可替宁以其较强的特异度和灵敏度成为广泛研究的生物标记。尼古丁随着烟草烟雾的暴露进入人体, 一部分在肝脏代谢为可替宁, 另一部分以尼古丁原型存在。尼古丁原型及可替宁可随血液分布到人体各个部位。尼古丁在体内的半衰期为 2~3 h, 能够反映过去几个小时的暴露情况, 可替宁的半衰期较长为 18~22 h, 可以反映过去 3~4 d 的暴露情况<sup>[3]</sup>。尿液、血液、唾液中的尼古丁和可替宁反映短时间的烟草暴露情况, 头发中尼古丁能够反映较长时间的暴露情况, 过去几个月的烟草暴露信息可以通过测定一定长度的发样来获取<sup>[4,5]</sup>。国内外学者采用了各种不同方法对生物样品进行前处理, 并测定尼古丁和可替宁的含量, 其中有些方法对操作人员技术水平要求较高(如固

相微萃取等), 有些方法需要使用昂贵的仪器设备(如液相-质谱-质谱仪), 这些方法均不利于在基层推广使用。笔者对液相萃取前处理方法进行改进和简化, 并研究了气相色谱-质谱法同时测定尿液、头发和唾液中的尼古丁及可替宁的方法, 希望将该方法在基层推广应用, 为控烟效果评价提供技术支持。

## 1 材料与方法

**1.1 原理** 将样品(消解完全的头发、尿液、唾液)经 NaOH 碱化后, 用有机溶剂三氯甲烷同时萃取其中的尼古丁和可替宁, 用二苯胺作为内标物, 经气相色谱质谱检测, 以保留时间定性, 采用选择离子扫描, 尼古丁和可替宁与二苯胺峰面积比值定量。

**1.2 主要仪器与试剂** HP6890-5973N 气相色谱-质谱仪和自动进样器(美国 Agilent 公司), HP-5 毛细管色谱柱(30 m×0.25 mm, 0.25 μm), TGL-16G 高速台式离心机, QL-861 型旋涡混合器, 723PC 分光光度计(上海恒平公司), 20~200 μl、100~1 000

基金项目 国家“十一五”科技支撑计划(2008BA156B07)

作者简介 何怡(1984-)女, 硕士研究生, 主要从事空气污染与健康影响研究。

通讯作者 徐东群 E-mail: dongqunxu@126.com

$\mu\text{l}$  移液器、5、10 ml 容量瓶、试管。

三氯甲烷(色谱纯)、甲醇、NaOH、二苯胺(色谱纯)、尼古丁(纯度 99% Sigma 公司)、可替宁(纯度 98% Sigma 公司)、尼古丁标准溶液:取 10 mg 的尼古丁,用超纯水稀释至 100 ml,配成 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的尼古丁储备液;可替宁标准溶液:取 10 mg 的可替宁,用超纯水稀释至 100 ml,配成 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的可替宁储备液;二苯胺标准溶液:取 10 mg 的二苯胺,用甲醇稀释至 100 ml,配成 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的二苯胺储备液;2 mol/L 的 NaOH 溶液:取 40 g 的 NaOH 用 500 ml 的超纯水溶解配制成 2 mol/L 的 NaOH 溶液;尿肌酐测定试剂盒(北京金豪制药股份有限公司):R1 苦味酸 0.5 mmol/L;R2 NaOH 300 mmol/L;肌酐标准溶液:132.6  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

### 1.3 样品的采集与保存

**1.3.1 尿液** 将受试者的尿液(约 30 ml)收集在已编号的 50 ml 聚丙烯塑料瓶中,加入硫酸氢钠 0.5 g(以防止尿液腐败,同时保证尿液中尼古丁和可替宁在运输和贮存过程中稳定),拧紧瓶盖,于 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中冷藏可保存一周, -20  $^{\circ}\text{C}$  可保存一个月<sup>[6,7]</sup>。

**1.3.2 头发** 取受试者枕后离头皮 2 cm 处的头发(约 1 g)收集在已编号的纸质信封中,在干燥处保存<sup>[8]</sup>。

**1.3.3 唾液** 让受试者口含 VC 片,然后收集唾液 5 ml 于塑料管中,新鲜唾液应在采样 4 h 内进行测定,若唾液在采样后立即冷藏,可在 3 d 内进行测定,若唾液需要长期保存则必须 -20  $^{\circ}\text{C}$  冻藏。

### 1.4 分析步骤

**1.4.1 仪器条件** 进样口温度:250  $^{\circ}\text{C}$ ;载气流量(高纯氦气):1 ml/min;分流比:20:1;色谱柱程序升温:初始温度 140  $^{\circ}\text{C}$  保持 1 min,5  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升到 160  $^{\circ}\text{C}$  保持 1 min,再以 30  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升到 230  $^{\circ}\text{C}$  保持 1 min;再以 75  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升到 280  $^{\circ}\text{C}$  保持 2 min;接口温度:280  $^{\circ}\text{C}$ ;离子源温度:230  $^{\circ}\text{C}$ ;四级杆温度:150  $^{\circ}\text{C}$ ;溶剂延迟:3 min;SIM 采集数据,尼古丁特征离子分别为  $m/z$ :162,133,84,42,其中 84 为定量离子;可替宁特征离子分别为  $m/z$ :98,119,147,176,其中 98 为定量离子;二苯胺特征离子分别为  $m/z$ :51,66,77,169,其中 169 为定量离子。

#### 1.4.2 样品前处理

**1.4.2.1 尿液** 取 2 ml 的尿液于试管中,加入 100  $\mu\text{l}$  2 mol/L NaOH 溶液,1 ml 含有内标物二苯胺的三氯甲烷(二苯胺的浓度为 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  三氯甲烷)。

**1.4.2.2 头发** 取约 500 mg 的头发依次用纯水、二氯甲烷洗涤,去除外源性物质的干扰,自然晾干后剪至 1~2 mm,准确称取 100 mg 的头发加入 3 ml 1.5 mol/L NaOH 溶液,超声 30 min 后水浴 37  $^{\circ}\text{C}$  消解 3 h。取消解完全的头发 2 ml,加入 1 ml 含有内标物二苯胺的三氯甲烷<sup>[9]</sup>。

**1.4.2.3 唾液** 取 1 ml 的唾液于试管中,加入 50  $\mu\text{l}$  2 mol/L NaOH 溶液,0.5 ml 含有内标物二苯胺的三氯甲烷。

将以上加入试剂后的样品在涡旋混合器上充分混合 75 s(先混合 40 s,再混合 35 s),将混合液离心 5 min(7 000 r/min  $r=3.8$  cm),静置分层后弃去上层水相,下层有机相待测。

#### 1.4.3 标准曲线的绘制

**1.4.3.1 尿液和头发** 在空白样品(尿液、消解完全的头发)中加入尼古丁及可替宁储备液分别配制 0.25、0.5、1、2、4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的尼古丁和可替宁的混合标准系列,每个浓度取 2 ml,分别加入 100  $\mu\text{l}$  2 mol/L 氢氧化钠溶液,1 ml 含有内标物二苯胺的三氯甲烷,充分混合后萃取,取 1  $\mu\text{l}$  的萃取液在上述色谱条件下测定,

每个浓度重复测定 3 次,以尼古丁与二苯胺的峰面积比值、可替宁与二苯胺的峰面积比值为纵坐标,尼古丁和可替宁的浓度为横坐标,绘制标准曲线。

**1.4.3.2 唾液** 在空白样品中加入可替宁储备液分别配制 0.2、0.5、1、1.5、2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的可替宁标准系列,每个浓度取 1 ml,分别加入 50  $\mu\text{l}$  2 mol/L 氢氧化钠溶液,0.5 ml 含有内标物二苯胺的三氯甲烷,充分混合后萃取,取 1  $\mu\text{l}$  的萃取液在上述色谱条件下测定,每个浓度重复测定 3 次,以可替宁与二苯胺的峰面积比值为纵坐标,可替宁的浓度为横坐标,绘制标准曲线。

**1.4.4 样品的测定** 用测定标准系列的操作条件测定样品,测得的样品峰面积比值由回归方程计算样品中尼古丁和可替宁的浓度,然后用尿肌酐的浓度校正,尿肌酐的测定方法见尿肌酐测定试剂盒说明书(北京金豪制药股份有限公司)。

**1.4.5 样品中尼古丁和可替宁的浓度的计算** 尿液中待测物计算见公式(1):

$$C=A \times B / (D \times E) \quad (1)$$

式中  $C$ —样品中待测成分的浓度  $\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ ;  $A$ —标准曲线所对应的待测成分的浓度  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ;  $B$ —待测尿液的体积  $\text{ml}$ ;  $D$ —前处理尿液的体积,  $\text{ml}$ ;  $E$ —尿液中肌酐的浓度  $\text{mg}/\text{ml}$ 。

唾液中待测物计算见公式(2):

$$C=A \times B / D \quad (2)$$

式中  $C$ —样品中待测成分的浓度  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ;  $A$ —标准曲线所对应的待测成分的浓度  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ;  $B$ —待测唾液的体积  $\text{ml}$ ;  $D$ —前处理唾液的体积  $\text{ml}$ 。

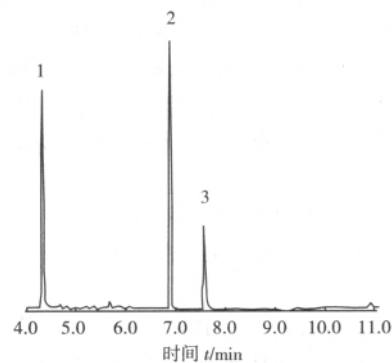
头发中待测物计算见公式(3):

$$C=A \times B \times E / (D \times F) \quad (3)$$

式中  $C$ —样品中待测成分的浓度  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ;  $A$ —标准曲线所对应的待测成分的浓度  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ;  $B$ —待测头发溶液的体积  $\text{ml}$ ;  $D$ —用于萃取的头发溶液体积  $\text{ml}$ ;  $E$ —消解后头发的溶液体积  $\text{ml}$ ;  $F$ —称取头发的重量  $\text{mg}$ 。

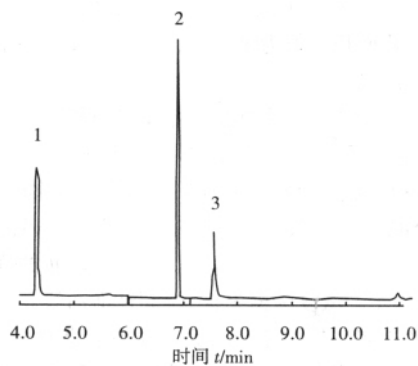
## 2 结果与讨论

**2.1 色谱条件的选择** 由于尼古丁和可替宁是弱极性的化学物质,本实验参考文献后选择了 HP-5 毛细管色谱柱(30 m $\times$ 0.25 mm,0.25  $\mu\text{m}$ )。为了样品有较好的分离效果和较快的分析速度,通过调节载气流量(1.0、1.5、2.0 ml/min)、分流比(不分流、5:1、10:1、20:1)、起始温度(70、90、100、130  $^{\circ}\text{C}$ )、升温速率(5、10、25、30  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ )、气化室、检测时温度等因素,最后确定载气流量:1 ml/min;分流比:20:1;柱子程序升温:初始温度 140  $^{\circ}\text{C}$  保持 1 min,5  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升到 160  $^{\circ}\text{C}$  保持 1 min,再以 30  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升到 230  $^{\circ}\text{C}$  保持 1 min,再以 75  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升到 280  $^{\circ}\text{C}$  保持 2 min,气化室 280  $^{\circ}\text{C}$ 、检测器 300  $^{\circ}\text{C}$  的最佳色谱条件。离子流图见图 1、2。



1—尼古丁;2—二苯胺;3—可替宁

图 1 尼古丁和可替宁的总离子流图



1—尼古丁;2—二苯胺;3—可替宁

图 2 尼古丁和可替宁的选择离子流图

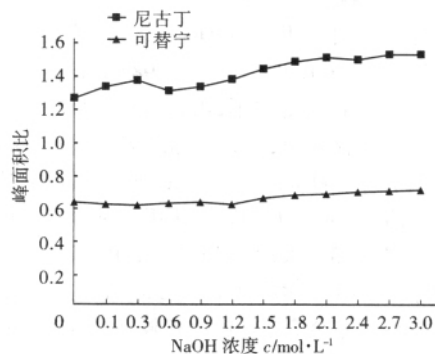


图 3 不同浓度 NaOH 溶液对尿液的萃取结果(n=12)

**2.2 有机溶剂的选择** 尼古丁是一种生物碱,易溶于醇、醚、氯仿、二氯甲烷及石油醚等有机溶剂,可替宁是尼古丁在人体内的代谢物,具有与尼古丁相似的化学结构。本实验选取了三氯甲烷、乙醚、乙酸乙酯、二氯甲烷、乙腈、正庚烷 6 种有机溶剂,对尿液进行萃取处理,因为乙腈和乙醚与水相不分层,只对剩下的 4 种有机溶剂萃取样品进样分析,从表 1 中可以看出三氯甲烷和二氯甲烷对尼古丁的萃取效果相当,而对于可替宁的萃取三氯甲烷最好,试验中需要同时萃取尼古丁和可替宁,故选择了三氯甲烷作为萃取溶剂。

表 1 尿液中尼古丁和可替宁经不同有机溶剂萃取后检测所得的峰面积

化合物	正庚烷	乙酸乙酯	二氯甲烷	三氯甲烷
尼古丁	1 340	3 026	4 126	4 712
可替宁	未检出	176	358	1 958

**2.3 内标物的使用** 据文献报道,测定生物样品中尼古丁和可替宁时采用的内标物主要有 Nicotine-methyl-d<sub>3</sub>、cotinine-methyl-d<sub>3</sub>、喹啉、二苯胺等<sup>[10,11]</sup>,这几种内标物与尼古丁和可替宁的分离效果良好,但是国内很难购买 Nicotine-methyl-d<sub>3</sub>、cotinine-methyl-d<sub>3</sub>,考虑到内标物的可得性和分离效果,本实验选择了二苯胺作为内标物,为了操作方便,试验中直接将二苯胺的储备液加入三氯甲烷中,配成 0.1 μg/ml 的二苯胺三氯甲烷溶液。

**2.4 NaOH 浓度的选择**

**2.4.1 尿样的碱化** 尼古丁是有机二元碱,当 pH<5 时,主要以双质子化状态存在;在 pH=5~8 时,主要以单质子状态存在; pH>8 时,主要以烟碱分子状态存在,可替宁具有与尼古丁相似的化学结构。随着 pH 值的变化,尼古丁的提取效率受到较大的影响,而可替宁受 pH 值变化的影响较小<sup>[12]</sup>。尿液的 pH 正常值范围约为 4.8~7.4,正常人尿液多呈弱酸性, pH 约为 6.5 左右,为保证尼古丁以分子状态存在于待测样品中,需要用 NaOH 溶液碱化尿液。

试验中用不同浓度的 NaOH 溶液碱化尿液后用三氯甲烷萃取,不同浓度 NaOH 溶液对应的尼古丁和可替宁与内标峰面积比值见图 3。

从结果中可以看出尼古丁与内标的峰面积比值和可替宁与内标的峰面积比值随 NaOH 溶液浓度的变化幅度不是很大,在 1.5 mol/L 时有所上升,而在 2.1 mol/L 以后又趋于平缓,于是本实验中选择 2 mol/L 的 NaOH 溶液。

**2.4.2 头发的消解** 头发是固态生物样品需要用 NaOH 溶液消解成液态才能提取其中的尼古丁和可替宁,本实验选择了 0.5、1、1.5、2、3 mol/L 的 NaOH 溶液分别对 150 mg 的发样进行消解。超声 30 min,37 ℃水浴 3 h。结果发现,0.5 和 1 mol/L 的 NaOH 溶液不能完全消解头发样品,其中还有少量成丝的头发表;1.5 和 2 mol/L 的 NaOH 溶液将头发完全消解,而且状态一致,3 mol/L 的 NaOH 溶液消解后的发样中有黑色的杂质结块现象。综合考虑后本实验选择 1.5 mol/L 的 NaOH 溶液消解头发样品。

**2.5 标准曲线**

**2.5.1 尿液样品的标准曲线绘制** 在空白尿液中加入尼古丁和可替宁的储备液,配制成浓度为 0.25、0.5、1、2、4 μg/ml 的尼古丁和可替宁混合标准系列,按上述的前处理方法测定,用尼古丁及可替宁的浓度(μg/ml)对其各自响应值(峰面积)与内标响应值的比值绘制标准曲线图。

尼古丁的标准曲线  $y=1.8108x-0.2319$   $r=0.998$ ;  
 可替宁的标准曲线  $y=0.8118x-0.3029$   $r=0.998$ 。

**2.5.2 头发样品的标准曲线绘制** 在消解完全的空白发样中加入尼古丁的水溶液,配制成浓度为 0.25、0.5、1、2、4 μg/ml 的尼古丁标准系列,按上述的前处理方法测定,用尼古丁及可替宁的浓度(μg/ml)对其各自响应值(峰面积)与内标响应值的比值绘制标准曲线图。

尼古丁的标准曲线  $y=2.0291x-0.2959$   $r=0.998$ 。

**2.5.3 唾液样品的标准曲线的绘制** 在空白唾液中加入可替宁的储备液,配制成浓度为 0.2、0.5、1.5、2 μg/ml 的可替宁标准系列,按上述的前处理方法测定,用可替宁的浓度(μg/ml)对其各自响应值(峰面积)与内标响应值的比值绘制标准曲线图。

可替宁的标准曲线  $y=0.6902x-0.0844$   $r=0.997$ 。

**2.6 检出限与检测下限** 配制近空白浓度的尼古丁和可替宁溶液(浓度分别约 50、65 ng/ml),平行测定 10 次,计算响应值的平均值和标准差,以 3 倍标准差所对应的待测物浓度为检出限。以 10 倍标准差所对应的待测物浓度为检测下限。该方法的尼古丁和可替宁的检出限分别为 6.5、14.5 ng/ml,检测下限分别为 22、48 ng/ml。

**2.7 精密度** 根据标准曲线的上限浓度,配制低、中、高三个浓度的标准溶液,每个浓度标准溶液连续 6 d 按以上操作步骤进行测定,计算相对标准偏差(RSD),本实验的尿液中尼古丁和可替宁的精密度分别为 1.98%~2.69%、4.70%~6.65%;头发中尼古丁的精密度为 0.87%~2.89%;唾液中可替宁的精密度为 4.54%~4.89%。在样品中加入低中高 3 个浓度的尼古丁和可替宁标准溶液

(所加浓度分别为样品本底浓度的 0.5、2、4 倍), 然后测定样品加标溶液, 每个浓度各测定 3 次, 由平均值计算加标回收率。本实验中测定的尿液中尼古丁及可替宁的加标回收率分别为 82.40%~106.48%、81.80%~99.55%; 头发中尼古丁的加标回收率为 85.37%~103.91%; 唾液中可替宁的加标回收率为 80.50%~93.00%。

表 2 生物样品中尼古丁、可替宁的 GC-MS 法精密度 (n=6)

样品	化学物	低浓度		中浓度		高浓度	
		$\bar{x}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	RSD (%)	$\bar{x}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	RSD (%)	$\bar{x}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	RSD (%)
尿液	尼古丁	0.224	2.69	1.545	2.17	3.744	1.98
尿液	可替宁	0.147	6.65	1.410	5.92	3.253	4.70
头发	尼古丁	0.189	2.13	2.039	2.89	4.172	0.87
唾液	可替宁	0.238	4.50	0.776	4.89	1.944	4.54

2.8 实际样品测定 本实验对不吸烟者、被动吸烟者、吸烟者三类人员的尿液、头发、唾液中的尼古丁和可替宁进行了测定, 结果如下: 尿液中的尼古丁和可替宁含量分别为  $<0.029\sim 1.461 \mu\text{g/mg Cr}$ 、 $<0.064\sim 2.049 \mu\text{g/mg Cr}$ ; 头发中的尼古丁含量为:  $<0.002\sim 22.5 \mu\text{g/g}$ , 唾液中可替宁的含量为  $<0.048\sim 0.5 \mu\text{g/ml}$ 。

表 3 生物样品中尼古丁、可替宁的 GC-MS 法回收率 (n=3)

样品	化学物	本底浓度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	加标浓度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	测定值 ( $\mu\text{g/ml}$ )	回收率 (%)
尿液	尼古丁	1.045	0.5	1.457	82.40
			2.0	2.895	92.49
			4.0	5.304	106.48
尿液	可替宁	1.084	0.5	1.493	81.80
			2.0	2.884	90.00
			4.0	5.066	99.55
头发	尼古丁	0.614	0.3	0.870	85.33
			1.2	1.717	91.92
			2.4	3.108	103.91
唾液	可替宁	0.330	0.2	0.491	80.50
			0.8	1.027	87.13
			1.6	1.818	93.00

### 3 结论

采用三氯甲烷萃取, 弱极性毛细管色谱柱和三阶程序升温, 二苯胺作为内标物, 气相色谱-质谱法同时测定生物样品中的尼古丁和可替宁, 具有操作简单, 分离效果良好, 灵敏、准确等特点, 选择离子扫描很好的消除基体的干扰, 能够满足基层控烟工作中人体烟草暴露评价的需要。

### 参考文献:

- [1] 关玉群, 宋宏. 环境烟草烟雾的健康危害及其暴露的评价[J]. 现代预防医学, 2006, 33(12): 2332-2336.
- [2] 王彦亭, 谢剑平, 张虹, 等. 降低卷烟烟气中有害成分的技术研究[J]. 2003, 9(3): 8-20.
- [3] 王俊, 宋瑞金. 人体内可替宁检测技术研究进展[J]. 环境与健康杂志, 2008, 25(12): 1111-1113.
- [4] Al-Delaimy WK. Hair as a biomarker for exposure to tobacco smoke[J]. Tobacco control, 2002, 11: 176-182.
- [5] Uematsu T. Utilization of hair analysis for therapeutic drug monitoring with a special reference to ofloxacin and to nicotine [J]. Forensic Sci Int, 1993, 63: 261-268.
- [6] 王俊. 尿中可替宁和尼古丁的 SPME-GC/MS 测定方法研究[D]. 中国疾病预防控制中心硕士学位论文, 2009.
- [7] 雍莉. 人尿中尼古丁及其代谢产物可的宁的测定方法研究[D]. 四川大学华西公共卫生学院硕士论文, 2006.
- [8] 马少俊. 自我报告烟草暴露与生物学标记测定关系研究[D]. 中国协和医科大学博士研究生学位论文, 2002.
- [9] 谷素英, 黎源倩, 刘驰青, 等. 毛细管气相色谱法测定头发中尼古丁及其代谢产物可的宁[J]. 四川大学学报医学版, 2008, 39(1): 133-136.
- [10] Nin MC, Lay-Harn G, Syazwani I, et al. Simple, rapid and sensitive assay method for simultaneous quantification of urinary nicotine and cotinine using gas chromatography-mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography B, 2006, 844: 322-327.
- [11] Meger M, Meger-Kossien I, Schuler-Meta A, et al. Simultaneous determination of nicotine and eight nicotine metabolites in urine of smokers using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography B, 2002, 778: 251-261.
- [12] Ho-Sang Shin. Sensitive and simple method for the determination of nicotine and cotinine in human urine, plasma and saliva by gas chromatography-mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography B, 2002, 769: 177-183.

(收稿日期 2010-12-20 修回日期 2011-01-20)  
(本文编辑 杜宇欣)

## 本刊关于授予论文作者继续医学教育学分的启事

根据《中华预防医学会系列杂志论文作者继续医学教育学分授予要求》, 凡在本刊发表的论文、综述、专题报告、译文均可授予中华预防医学会继续医学教育学分。论文、综述的第一、二、三、四、五位作者授予的分值分别为 10、8、6、4、2 分; 专题报告每 3000 字授予 1 分; 医学译文每 1500 字授予 1 分。《继续医学教育证书》由中华预防医学会统一印制。论文作者凡需要者, 可在收到编辑部的稿件录用通知时向本刊编辑部提出申购, 学分证书为每证 30 元。

本刊编辑部