

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

黎 乾, 戴维列, 温锦锋, 邢若葵, 王松才, 张小婷, 钟伟建, 徐淑云

(广州市刑事科学技术研究所, 广东 广州 510030)

质谱定性是目前世界上最通用的定性分析方法之一, 在法庭科学领域毒物分析实践中, 质谱一直是对未知样品进行药毒物筛选检测的利器。在质谱数据手动处理过程中, 技术人员要先逐个峰地进行选定质谱图、扣背景、谱库检索、人工鉴别和谱图打印等复杂程序, 最后还要针对最常见的药毒物一个一个地提取特征离子的质量色谱图进行筛选, 这使得他们必须长时间在有噪声、电磁辐射和气体污染的环境下工作, 对健康十分不利, 工作效率也不高。本项目在建立常见毒物质谱用户库的基础上, 优化了毒物的分离条件, 优化了自动分析的参数, 确定了 210 种目前国内毒物分析实践中经常遇到的毒物成分的保留时间和检出限; 自动处理质谱数据, 自动输出检索结果, 达到了手动分析的效果, 实现了“一针分析出结果”的目标, 很好地解决了毒物筛选费时费力的难题, 具有快速、灵敏、准确的优点, 完全可替代繁杂而重复的手动操作。

1 常见毒物质谱用户库组的建立及其特点

1.1 常见毒物质谱用户库组的建立

在充分查阅《中国刑事科学技术大全⁴毒品和毒物检验》、《当代结构药物全集》、《麻醉品实验室使用手册》、我国 2005 年发布生效的《麻醉药品品种目录》、《精神药品品种目录》、《实用新药特药手册》、《毒物分析》、《世界农药品种手册》、《农药商品手册》、《新编农药手册》、《中国刑事科学技术大全⁴理化检验》、《物证分析》、《油品分析》等参考资料的基础上, 对常见毒物的种类、每种毒物的中文名、外文名、注释编号和毒理数据等信息进行汇总整理成册; 然后根据这些信息在 NIST 库或毒物库里找到这些毒物的质谱图, 结合法庭科学鉴定部门的办案实践把这些信息和质谱图重新整合, 另起名字分别存到常见毒品、药物、农药和挥发性毒物用户库里。建成用户库的信息全部打印出来编辑成册, 经一一比对无误后才使用, 务求录入信息的正确性和代表性。

1.2 常见毒物质谱用户库组的特点

1.2.1 常见毒物用户库组包含的毒物种类齐全 在毒品、安眠药、农药鼠药、挥发性毒物的 4 大方向上各自建库, 他们既相互联系又各自独立, 很好地满足毒物筛选的实际办案工作需要。目前常见毒物用户库内共收集 360 条信息, 其中吗啡类毒品 84 种, 苯丙胺类毒品 63 种, 大麻类毒品 9 种, 可卡因类毒品 8 种, 裸头草辛类致幻剂 9 种, 麦角酰二乙胺类致幻剂 17 种, 苯环己哌啶致幻剂 8 种, 安眠酮类毒品 5 种, 常见易制毒化学品 27 种 (0342~0368), 其它麻醉药品和精神药品 130 种。药物用户库共收集了 539 条信息, 其中巴比妥类安眠药 50 种; 吩噻嗪类安眠药 46 种; 苯并二氮杂卓类安眠药 46 种; 其他安眠药 58 种; 抗忧郁药 (含三环类) 48 种; 抗组织胺类药物 48 种; 麻醉药 47 种; 消炎止痛药 73 种; 胆碱酯酶类药物 31 种; 生物碱类药物 22 种; 其它药物 72 种。常见农药库内共收集 407 条信息, 其中有机氯类农药 20 种; 有机磷类农药 102 种; 氨基甲酸酯类农药 36 种; 拟除虫菊酯类农药 24 种; 其它农药 31 种; 苯氧羧酸类除草剂 14 种; 杂环类除草剂 52 种; 醚类除草剂 6 种; 苯胺类除草剂 13 种; 酚类除草剂 6 种; 环己烯酮类除草剂 3 种; 氨基甲酸酯类除草剂 23 种, 有机磷类除草剂 2 种; 酰胺类除草剂 28 种; 其它除草剂 24 种; 杀鼠药 25 种。挥发性毒物用户库内共收集 227 条信息, 其中气体毒物 5 种; 醇类毒物 19 种; 酚类毒物 24 种; 芳香族化合物 22 种 (卤代烃类毒物 11 种; 烷烃类化合物 59 种; 醚类化合物 18 种; 酮类化合物 6 种; 酯类化合物 12 种; 醛类化合物 4 种; 军用毒物 13 种; 有机炸药 8 种, 天然挥发性毒物 2 种。

1.2.2 用户库里库名信息丰富实用 除包含分子式、相对分子质量、CA 号、常见英文名和结构图外, 在名字中增加了下列新内容: 编号、中文拼音名、毒品的分类缩写、注释编号, 我们根据检索结

果能直接得到该物质的概况，按照注释编号能很快查到它的详细信息（附图 1）。

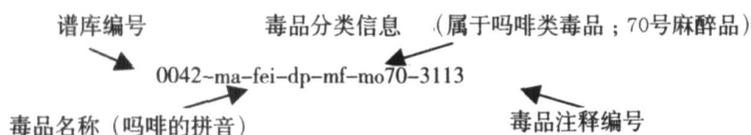


图 1 毒品用户库库名信息示意图

用户库里每种毒物只取 1 个名字。从而避免了各种不同名称和光学异构体的干扰，有利于迅速判断检索结果的有效性。

用户库的信息能随时增加、删除，很适应实际工作的变化。

2 常见毒物分离条件的优化

TRACEMS 气质联用仪和 DSQ 气质联用仪。

质谱条件：质谱全扫描方式（40 ~ 500 m）；载气（氦气，恒流模式，1 mL/min）；传输线温度（260）；EI（+）源（230，70 eV）；DB-5MS 毛细管色谱柱（30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m）。

色谱条件：PTV 不分流进样，0.4 min 后打开分流阀，分流比为 30:1，柱温：60（0.01 min，以 14 /s 升至 280（0.5 min），恒定隔垫吹扫；炉温：60（1 min），以 11 /min 升至 280（9 min）。

3 自动分析参数的优化

通过对 Xcalibur 软件中的自动分析方法（processing）的主要参数进行反复的实验比较，确定常量分析的优化参数如下：平滑参数设为 11；积分参数选择 avalon 方式（bunch factor - 1；p - p threshold - 90；start threshold - 10 000；end threshold - 10 000；area threshold - 10 0000）；扣背景参数选择 combine 方式（background subtraction left region - 1；peak top region - 4；background subtraction right region - 1）。确定痕量分析时优化参数如下：平滑参数设为 5；积分参数选择 avalon 方式（bunch factor - 2；p - p threshold - 90；start threshold - 1 000；end threshold - 1 000；area threshold - 10 000）；扣背景参数选择 combine 方式（background subtraction left region - 1；peak top region - 4）。

4 案例应用

2005 年 12 月，法医提取一无名女尸的尿液、血液及胃内容送检。送检尿液、血液、胃内容经固相萃取后用质谱分析，程序处理质谱数据，结果均检出舒乐安定成分，其中血中舒乐安定的含量为 0.2 μ g/mL（详见图 2 ~ 6、表 1）。

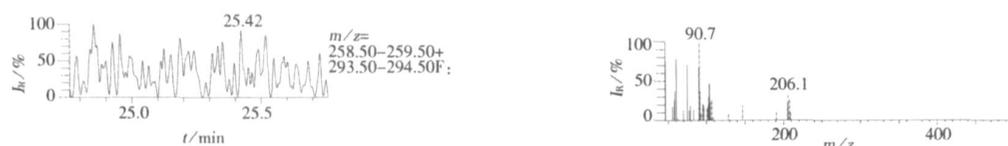


图 2 空白血液提取物的定量筛选舒乐安定的输出结果



图 3 空白血液添加 0.1 μ g 舒乐安定后提取物的定量筛选舒乐安定的输出结果

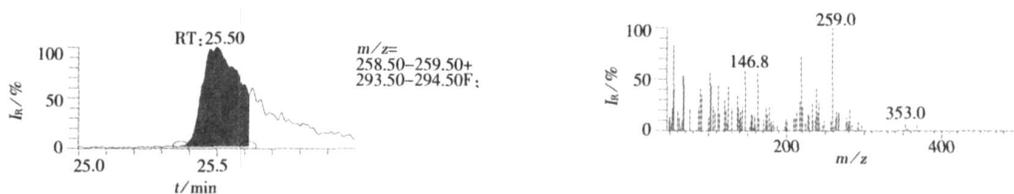


图 4 血液检材提取物中定量筛选舒乐安定的输出结果

RT	Name	SI	RSI	Probability	Molecular Formula
25.41	0631-shu-le-an-ding—any-bbdz-jsyp-2209	778	813	95.90	C ₁₆ H ₁₁ CN ₄

Hit Spectrum Delta

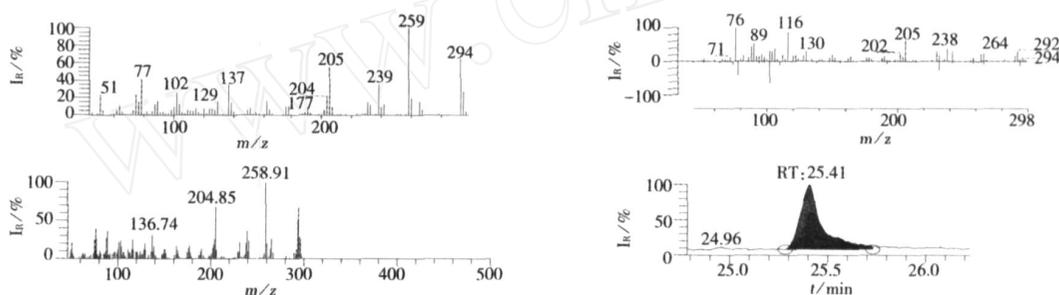


图 5 胃内容检材提取物的定性筛选检测到舒乐安定的结果输出图

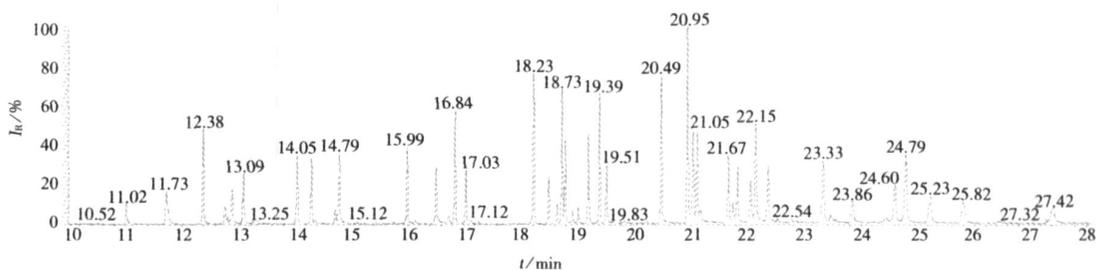


图 6 常见药物混标的 TIC 图

表 1 部分安眠药标样的保留时间、特征离子、检出限

出峰时间 t/min	药物名称	特征碎片 (基峰排在首位; 分子离子峰用黑体标明) m/z	检出限 /ng
11.73	Barbital (巴比妥)	141, 156 , 98,	1
14.05	Amobarbital (异戊巴比妥)	141, 156, 197	2
14.33	Pentobarbital (戊巴比妥)	141, 156, 197	2
16.55	Phenobarbital (苯巴比妥)	204, 232 , 117	2
19.39	SKF525A (SKF525A - 内标)	86, 99, 165	2
19.64	Oxazepam (去甲基安定)	268, 239, 233, 205	2
21.05	Nordazepam (去甲基安定)	270 , 242, 207	1
21.14	Temazepam (羟基安定)	271, 300 , 256	1
21.67	Midazolam (米达唑仑)	310, 325 , 297, 283	0.25
23.62	Alprazolam - OH (阿普唑仑 - OH)	287, 324 , 77	20
25.23	Estazolam (舒乐安定)	259, 294 , 205	2
25.82	Alprazolam (阿普唑仑)	204, 308 , 279,	2
26.45	Triazolam - OH (三唑仑 - OH)	328 , 293, 265, 238	5
27.42	Triazolam (三唑仑)	313, 342 , 238	2

5 讨论

5.1 建立常见毒物质谱用户库组的必要性和实用性

首先是提高检索的速度,为质谱数据的自动分析提供前提条件:因为如果用 NIST 库检索,数据处理量很大,既需要很长的时间,计算机又会容易出错;其次是减少自动检索结果的输出量:在用户库内每种物质只取 1 个谱图,这尽可能让检索结果中目标物会排在首位,从而可减少自动检索结果的输出数量;最后是用户库能提供检索结果中目标物的信息,从而帮助我们快速地判断该结果的效用,例如用户库名字和参考书的注释编号相联系,我们根据检索结果能马上得知该物质的概况,需要时能很快查到对应药物的详细信息,很方便于我们实际工作的需要。

5.2 常见毒物用户库组的可靠性和代表性

首先建库的参考资料是国内外毒物检验领域里具有相当权威性;其次用户库组包含的毒物类别齐全,包括毒品、药物、农药、挥发性毒物 4 大方向中的常见毒物;第三,用户库内的每条信息都一编辑成册,经过一一比对无误才使用;最后本库经过了多种标样、空白和样品的检验确证。

5.3 常见毒物用户库组的灵活性

本项目在毒品、药物、农药、挥发性毒物 4 个方向上分别建库,他们既可以单独使用,又可结合使用,灵活方便,非常适合实际检验工作的需要;库内物质可以随时增加、更改和删除。

5.4 “一针分析出结果”的方法

本文在建立了常见毒物用户库组的基础上,优化了分离条件和自动检索条件,设立了“一针分析出结果”的方法,利用自动库检索结果、自动提取的毒物特征离子质量色谱图和标样的保留时间和检出限来实现毒物的筛选,必要时进行人工跟踪确证,保证检验结果的正确性。方法省时省力,非常适合未知样品中药毒物的筛选检测。

5.5 筛选检测结果的判断

和毒品标样保留时间一致同时质谱图匹配较好,则该结果可以直接认定;没有标样保留时间比对或质谱图有差异的,要根据提示进行人工检索比对,再结合案情和其他检验方法的结果再决定;实践中体液提取出来的痕量物质的保留时间容易漂移,在人工复核定量筛选结果时,如果发现特征离子的质量色谱图在目标物保留时间前后有峰时,都要进行人工跟踪检索确定,以免漏检。

5.6 进行量的控制

本文采用不分流进样,目的是提高灵敏度和结合毒品定量分析使用,绝对进样量以不超过 100 ng 为宜;对于常规毒物的常量定性分析,可改为分流进样,以保证峰形并减少样品残留的影响。

参考文献:

- [1] 张新威. 中国刑事科学技术大全 - 毒品和毒物检验 [M]. 北京: 中国人民公安大学出版社, 2002
- [2] 周学之. 中国刑事科学技术大全 - 理化物证检验学 [M]. 北京: 中国人民公安大学出版社, 2002
- [3] 王泽民. 当代结构药物全集 [M]. 北京: 北京科学技术出版社.
- [4] 戴德银. 实用新药特药手册 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1997.
- [5] 陆惠民等. 毒物分析 [M]. 北京: 警官教育出版社, 1995.
- [6] 王维国等. 有机质谱在环境、农业、法庭科学中的应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2006
- [7] 《麻醉药品品种目录》和《精神药品品种目录》. 2005.
- [8] 麻醉品实验室使用手册 [M]. 公安部第二研究所毒物分析室译制.
- [9] 化工部农业信息总站. 国外农药品种手册 [M].
- [10] 张敏恒. 农药商品手册 [M]. 沈阳: 沈阳出版社, 1999.
- [11] 农业部农业鉴定所新编农药手册 [M]. 1990.
- [12] 化学化工大词典 [M]. 上海: 化学工业出版社, 2003
- [13] 试剂手册 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1984.

(下转第 293 页)

损害消费者的身体健康。同批次样品中均检出以上相同化合物。

(3) 除上述 8 种合成成品药物外。还鉴别出来了四氯苯甲酸、布洛芬甲酯、3 氯苯酰胺、9 氯蒽、双氯酚酸甲酯、2 - 2, 6 二氯苯 - 氨基 - 苯乙酸 6 种药物可疑中间体或分解产物, 消费者长期摄入这些化合物, 对身体健康无疑是有害无益的。

参考文献:

- [1] 汪国权, 温忆敏, 金玉娥. 液质联用仪在鉴别保健食品中伟哥及其在人体中代谢产物的应用 [J]. 上海预防医学杂志, 2005, 17(3): 109 - 110
- [2] 黄华花, 黄有霖, 郭素华. 中成药中非法添加化学药的检测方法 [J]. 海峡药学, 2007, 19(2): 87 - 88
- [3] 张 雷, 刘玉波. 气相色谱 - 质谱联用分析复方川羚定喘胶囊中违法添加的化学药品 [J]. 分析测试学报, 2003, 22(5)增刊: 96 - 98.
- [4] 张 吉, 高 青, 余 倩, 等. 中药制剂及保健品中违禁添加 9 种化学降糖药的 HPLC - MS/MS 定性检测 [J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38(1): 30 - 43.
- [5] 张小松, 夏铮铮, 周 琳, 等. 检测中药保健品中非法掺入的西布曲明 [J]. 华西药学杂志, 2005 20(4): 293.
- [6] 胡凤奎, 王在震, 朱仁山. 现代英汉药物词汇 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 57.

Qualitative Analysis of Some Prohibited Drugs in Functional Food by Gas Chromatography - Mass Spectrometry

SU Xiao-chuan, ZHANG Rui

(Guangxi Center for Disease Prevention and Control, Nanning 530021, China)

Abstract: This paper describes a method qualitative analysis of some prohibited drugs in functional food by gas chromatography - mass spectrometry. The result showed that ibuprofen, phenacetin, bendazol, voltaren, diazepam, nifendipine, metoclopramide, indomethacin and 6 kinds of decomposition product were exist in the samples which we have tested.

Key words: Functional food; Prohibited drugs; GC - MS

(上接第 290 页)

- [14] 刘德生. 油品分析. [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [15] 杨梦兰. 物证分析 - 第一分册 [M]. 警官教育出版社, 1992.
- [16] 李 金. 有害物质及其检测 [M]. 中国石化出版社, 2002.

A Study on the Method to Screen the Familiar Toxicants Automatically with GC - MS

LI Qian, DA IW ei-lie, WEN Jin-feng, XING Ruo-Kui, WANG Song-cai,

ZHANG Xiao-bing, ZHONG Wei-jian, XU Shu-yun

(Forensic Science Institute of Guangzhou, Guangzhou 510030, China)

Abstract: The spectrum user's libraries containing 1533 familiar toxicants have been built; A method with high separability and sensitivity has been found, The RT and the detection limit of 210 familiar abuse drugs has been confirmed; the processing methods to analyse spectrum data automatically have been found; It is simple, quick, sensitive and reliable, and can take place of manual operation, It is very useful to screen the familiar toxicants in unknown sample.

Key words: Familiar toxicants abuse drugs; drugs; Pesticides; Volatile toxicants; Spectrum user's library; Spectrum data; Processing method; Screening