

便携式现场筛查质谱研究和毛发中毒品检测的应用

俞建成^{1,2,4}, 唐科奇^{2,4}, 王陈璐^{3,4}, 吴勇^{3,4}, 张俊良^{1,4},

高文清^{3,4}, 李俊晖^{3,4}, 韩仁璐^{3,4}, 王鑫耀^{1,4}, 吴思芳^{1,4}

(1.宁波大学信息科学与工程学院, 浙江省宁波市 315211; 2.宁波盘福生物科技有限公司, 浙江省宁波市 315200; 3.宁波大学材料科学与化学工程学院, 浙江省宁波市 315211; 4.宁波大学质谱技术与应用研究院, 高端质谱技术和临床应用浙江省工程研究中心, 浙江省宁波市 315211;)

摘要: 毛发作为一种易于采集的生物检材, 在吸毒人员筛查中被广泛应用。针对传统快速筛查技术存在假阳性率、假阴性率高、定量能力不足以及实验室质谱技术在快速检测中存在前处理复杂、检测耗时长、使用环境苛刻等问题, 提出了一种基于封闭式化学电离的生物样本快速质谱检测方法。该研究了热脱附亚大气压化学电离源, 将其与便携式现场快速筛查质谱仪结合, 得到了高效快速的前处理方法。基于该仪器和前处理方法, 6种常规毒品(甲基苯丙胺、氯胺酮、可卡因、O6-单乙酰吗啡、去甲氯胺酮和甲卡西酮)的毛发加标溶液的检出限可以优于 10ng/mL, 且每种毒品定量检测的线性相关系数大于 0.999。除此之外, 6种常规毒品多次检测结果的相对标准偏差为 2.35%—5.37%, 加标回收率为 91.6%—98.1%, 说明便携式质谱可以达到良好的准确度和重复性。该研究成果可有力应用于禁毒实战, 有望提升一线执法服务水平。

关键词: 直接电离; 亚大气压化学电离; 便携式质谱仪; 毛发检测; 毒品检测; 快速筛查

中图分类号: TH84

文献标识码: B

1 背景

《2021年中国毒情形势报告》相关数据显示, 吸毒人员筛查技术是毒品监管和禁毒工作的重要支撑, 为管控吸毒提供科学依据。2017年中国公安部公布了《吸毒成瘾认定办法》, 表明毛发中的毒品检测是常用的吸毒人员筛查手段之一, 其检测结果也被认为是吸毒成瘾认定的标准^[1]。尽管毒品及其代谢物的浓度在血液和尿液中较高, 但其只能了解吸毒者近几日的吸毒情况, 极易作假以及假阴性率较高^[2]。相比于尿液检测, 吸入的毒品会随着人体的血液循环在毛发中长期稳定存在半年甚至更久, 因此毛发检测的追溯期更长^[3]。此外, 与血液和尿样样本相比, 毛发样本更易于采集和保存。传统的免疫胶体金分析法存在假阳性和

假阴性比例高、单次可检测物质种类少等缺点^[1-3]；光谱法技术在检测混合物样品时，存在定性和定量能力不足等问题^[4]。

质谱是生物样本中毒品物质分析与检测的金标准^[5]，常规实验室质谱对于单个样品检测前处理过程相对复杂、环境要求苛刻、耗时长，不能很好满足毒品现场及快速检测需求^[5-6]。近年来，大气压电离技术的快速发展为毒品的现场快速质谱检测带来了可能，已经发展的如实时直接分析（DART）、解吸电喷雾离子源（DESI）、介质阻挡放电离子源（DBDI）等，仅需简单的样品前处理即可实现样品原位分析，分析速度快，灵敏度也较高^[7-10]，在复杂环境中可实现现场快速检验。但存在的问题也较多，比如难以控制进样量，造成重复性较差，无法实现准确定量。同时在毛发等检测中，阳性阈值大多要求在 0.1-0.2ng/mg，因此对仪器提出了较高的灵敏度要求^[11]。对于大气压便携式质谱来说，由于没有色谱浓缩和分离，毛发中的毒品检测存在灵敏度不足的问题，难以适应国家法规对于毛发等检材中毒品的检测需求^[12]。

本工作基于亚大气压热脱附电离源与便携式现场快速筛查质谱仪联用的快检平台，建立面向生物样本的封闭式热脱附化学电离的检测方法，已成功应用于毛发等其他基质中的毒品检测^[13-14]。其中，大体积进样方式有效解决了常规大气压下质谱进样量少和进样量不精准导致系统灵敏度低、定量重复性差等问题；封闭式的电离环境有效去除了环境杂质和交叉污染对实验的干扰，使得反应更加充分，离子化效率高，大幅度提高了仪器的灵敏度，满足现场毛发中毒品检测的速度快、检出限低、定性和定量准确的需求。

2 仪器系统

便携式现场筛查质谱仪 QitVenture 6E（宁波大学和宁波盘福生物科技有限公司联合研制，中国，图 2-1）。仪器包括亚大气压热脱附电离源、用于离子导入的非连续控制装置、离子阱质量分析器、用于离子检测的电子倍增器、真空系统和电子控制模块。

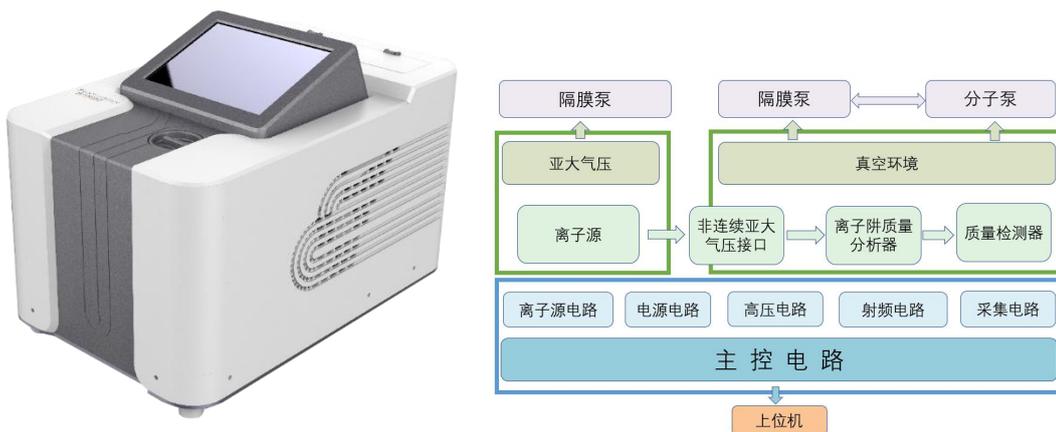


图 2-1 便携式现场快速筛查质谱仪

2.1 大体积进样亚大气压热脱附电离源

常规大气压化学电离源通常采用敞开式结构，探针蘸取样品的进样方式。样品离子化后易无规则扩散，形成冷凝粘附，不仅离子化效率降低，而且引起交叉污染，造成假阳性问题。蘸取进样的方式取样量少，难以精准计算控制每次进样量，导致仪器无法精准定性定量。

本实验提出了大体积进样亚大气压热脱附电离源装置（图 2-2），其做法是通过建立二级真空，使得离子源工作在封闭环境中，该方法解决了常规敞开式离子源环境和样品间交叉污染的干扰；并通过微量进样针进样和可梯度控温的热脱附装置，将待测样品直接注入热脱附器内置玻璃衬管或惰性化管路中，使样品瞬间气化，体积膨胀后形成气流迅速下移至电离区电离，因此精准控制注入样品的体积，提高了质谱装置的灵敏度和定性定量能力。

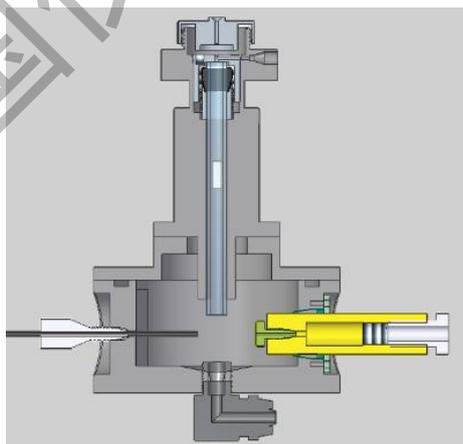


图 2-2 大体积进样亚大气压热脱附电离源结构

2.2 多靶标目标物的离子阱串联质谱分析方法

在便携式离子阱质谱里中使用了一种新的多靶标目标物的离子阱串联质谱分析技术^[15]（QPSW）（图 2-3），可以提高目标化合物的准确识别。该技术可以有效实现多靶标目标

物二级碎裂，即一次混样进样，多靶标目标物串联质谱定性定量分析。通过该方法可以去除离子阱中不需要的离子，从而提供了更高的检测灵敏度和更低的检测限。在最佳实验条件下，QPSW 波形比传统 SWIFT 波形能更有效地降低背景噪声，对目标分析物的检测灵敏度提高约 3.5 倍。离子阱是按照离子的质荷比 (m/z) 依次扫描，因此扫描完成第一个离子的串联质谱分析后，高质量的离子依然在离子阱中，因此通过同样方法 (QPSW)，选择下一个目标离子作为母离子，再进行串联质谱分析，获得第二次目标离子的串联质谱图。如此根据应用要求，能够连续地完成多靶标离子的串联质谱检测。

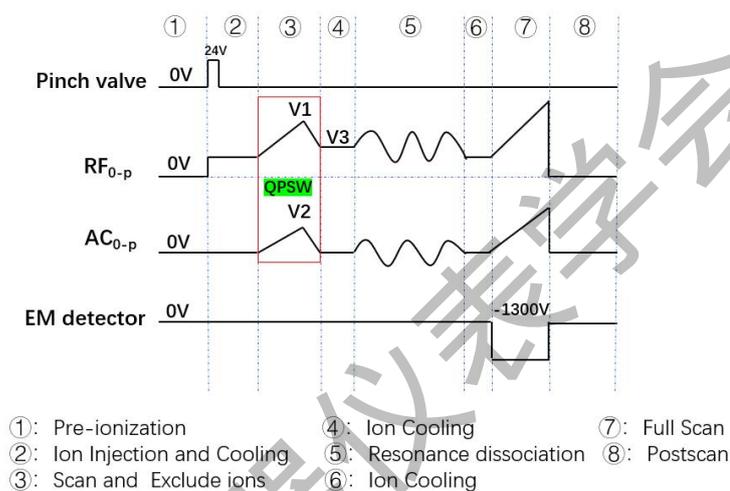


图 2-3 基于 QPSW 时序实现多靶标目标离子的串联质谱

3 应用实验和数据分析

3.1 仪器与试剂

便携式现场筛查质谱仪 QitVenture 6E (宁波大学和宁波盘福生物科技有限公司联合研制, 中国); 电子天平 (ATY124, 岛津菲律宾工厂); 离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司); 纯水机 (Milli-Q, 美国 Sigma-Aldrich); 乙腈 (色谱纯, 美国 Sigma-Aldrich); 甲酸 (色谱纯, 赛默飞世尔科技有限公司); 二硫苏糖醇 (上海麦克林生化科技有限公司); 裂解液 (华高生物科技有限公司); 甲基苯丙胺 (Methylamphetamine)、氯胺酮 (Ketamine)、可卡因 (Cocaine)、O⁶-单乙酰吗啡 (O⁶-Monoacetylmorphine)、去甲氯胺酮 (Nor Ketamine) 和甲卡西酮 (Methcathinone) 6 种标准品溶液 (色谱纯, 美国 Sigma-Aldrich)。空白毛发样本由浙江省毒品技术中心提供。

3.2 实验方法

1) 样品制备

配制溶剂, 乙腈:水:甲酸 = 4:1:0.1%, 用配置好的溶剂分别对 6 种毒品标准液进行稀释,

获得 50ng/mL、100ng/mL、200ng/mL、500ng/mL 的 6 种单标溶液。

称取约 150mg 毛发经过超纯水清洗干净后于 40℃烘箱烘 30min。烘干后的空白毛发进行修剪，长度为 10mm，置于 3%二硫苏糖醇水溶液中 2h 进行还原反应。浸泡后的毛发取出用超纯水清洗两遍后于 40℃烘箱烘 30min。称取 20mg 烘干后的毛发 4 份，分别浸入 5 个不同浓度的 1mL 毒品标样（50ppb、100ppb、200ppb、500ppb）于 1.5mL 离心管中。15h 后取出，于 40℃烘箱烘 30min，使毛发达达到干燥状态。

2) 样品前处理

制备好的四份阳性毛发依次装进 1.5mL 离心管并准确分别称取 10mg，加入 200μL 的裂解液，浸置 5 分钟后取上清液静置待测。

3.3 标准品下仪器性能指标检测

使用 20ng/mL 的甲基苯丙胺、氯胺酮、可卡因、O⁶-单乙酰吗啡、去甲氯胺酮和甲卡西酮、6 种单标溶液，通过微量进样针抽取 5μL，采用正离子质谱模式，并同时记录 MS¹ 和 MS² 质谱数据。

结果如图 3-1 所示是 6 种毒品的 MS¹ 数据图，图 3-2 所示是六种毒品的 MS² 数据图。可以看到大体积进样的热脱附亚大气压化学电离源结和便携式质谱仪不仅能够准确定性目标样品，而且检测出的子离子也具有较高的信噪比。以信噪比（S/N）大于或等于 3 作为判断是否检出的依据，6 种毒品的检出限（LOD）为 0—10ng/mL，这表明仪器系统具有较高的灵敏度。

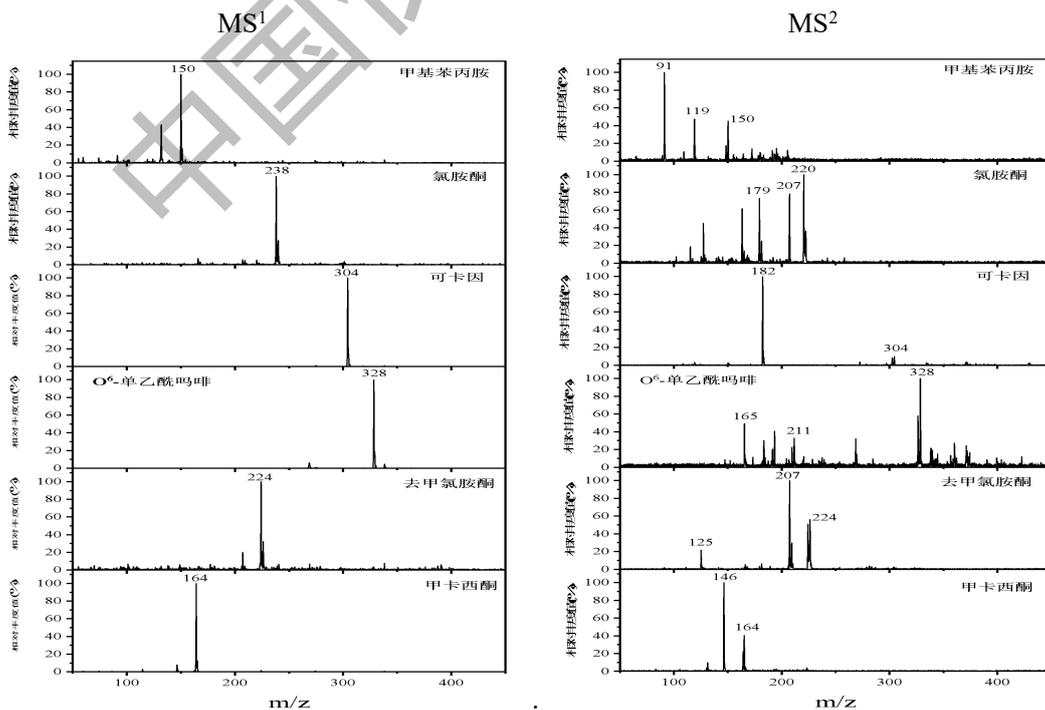
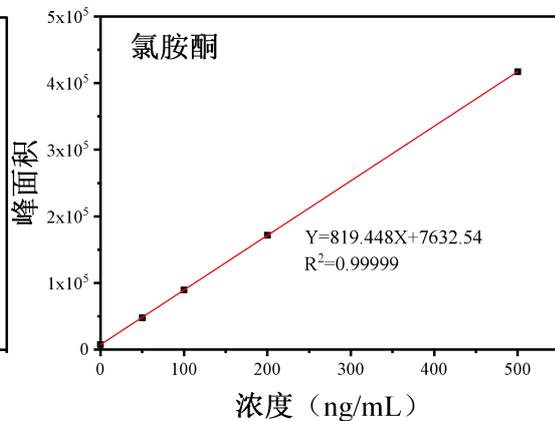
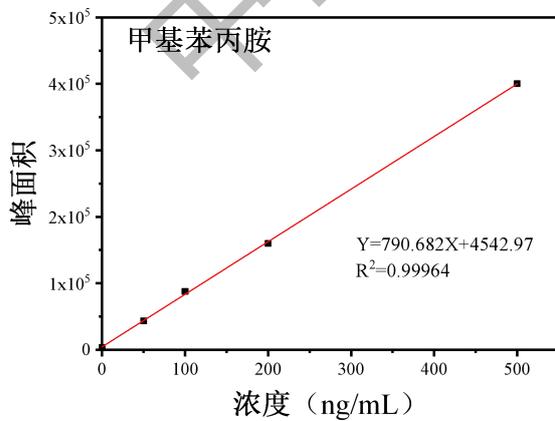


图 3-1 分别是 6 种毒品 (50ppb) 的 MS¹ 数据与 MS² 数据

在上述仪器优化后的条件下,通过对 50ppb、100ppb、200ppb、500ppb 的 6 种毒品稀释溶液采用前处理,每种毒品的每个加标溶液进行 5 次检测且每次更换不同的采样微量进样针,保证每次进样的体积相同,均进样 5 μ L。其在各自的线性范围内响应关系如表 1 所示。从表 1 中可以看到,毛发基质加标的 6 种毒品质谱信号呈良好的线性关系,甲基苯丙胺、氯胺酮、可卡因、O⁶-单乙酰吗啡、去甲氯胺酮和甲卡西酮毒品的母离子与子离子信号强度总和与质量浓度之间的相关系数 (R²) 均大于 0.999,如图 3-2 所示为氯胺酮的线性相关系数。

表 1 毛发基质中 6 中常见毒品的线性范围、相关系数和相对标准偏差 (n=6)

毒品	回归方程	判定系数	线性范围 /(ng/mL)	重复性 (%)	相对标准偏差 (%)
甲基苯丙胺	Y=790.682X+4542.97	0.9996	0-500	0.952	1.45-3.2
氯胺酮	Y=819.448X+7632.54	0.9999	0-500	0.981	0.03-1.34
可卡因	Y=490.890X+8329.40	0.9996	0-500	0.953	1.05-4.02
O ⁶ -单乙酰吗啡	Y=1161.48X+2769.94	0.9997	0-500	0.967	0.86-3.27
去甲氯胺酮	Y=657.958X-6992.84	0.999	0-500	0.941	1.89-4.67
甲卡西酮	Y=764.920X-3809.29	0.9992	0-500	0.945	0.98-3.18



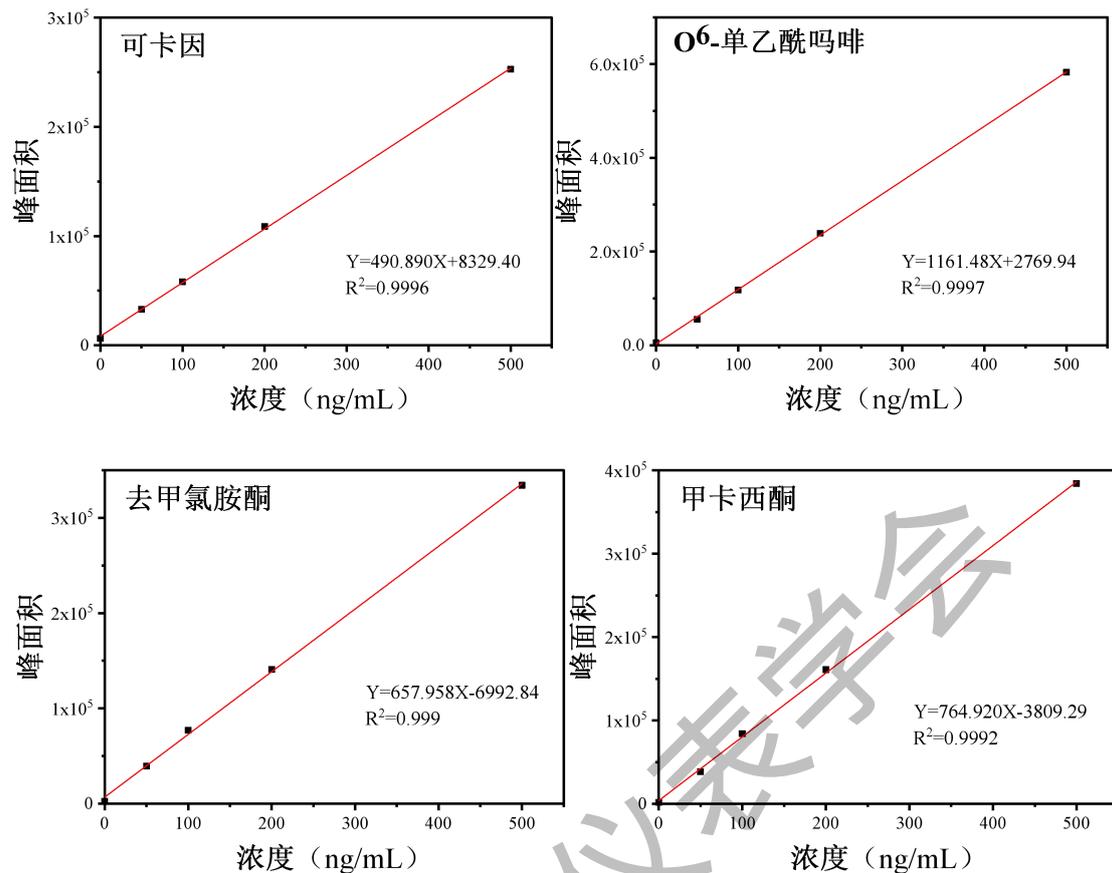


图 3-2 为毛发基质加标的 6 种毒品的线性相关系数

3.4 毛发基质下的加标检测

为能够适应场景，以及探究毛发基质对检测的影响，使用热脱附亚大气压化学电离源联用便携式快速筛查质谱仪检测平台分别对空白毛发样本进行了 6 种常规毒品不同水平的加标回收测试。空白毛发中各物质的加标水平分别为 50、100、200ng/mL，各加标样品均进行 5 次平行实验，采用定量离子强度计算回收率和 RSD，结果见表 2，可以看出在 3 个水平下的加标回收率为 91.6%—98.1%，相对标准偏差为 2.35%—5.37%。由此说明仪器具有较好的准确性和稳定性，对毛发中毒品检测具有较好的适用性。

表 2 6 种毒品在制备毛发样本中的加标回收率、相对标准偏差和检出限

毒品/浓度	50ng/mL		100ng/mL		200ng/mL	
	回收率	相对标准偏差	回收率	相对标准偏差	回收率	相对标准偏差
	/%	差/%	/%	差/%	/%	差/%
甲基苯丙胺	91.6	5.37	92.3	5.23	94.5	4.43
氯胺酮	94.3	4.23	94.6	4.15	95.3	3.18
可卡因	93.2	4.87	93.9	4.67	94.7	3.75

O ⁶ -单乙酰 吗啡	95.6	3.41	96.6	3.23	97.8	2.89
去甲氯胺酮	91.9	5.32	93.0	5.22	94.8	3.85
甲卡西酮	96.7	3.22	97.4	2.87	98.1	2.35

通过利用便携式现场快速筛查仪器，不仅检测所需时间短而且能对样本目标物进行混检，能够适用于实际毛发样本的检测并具有较高的准确率，甲基苯丙胺、氯胺酮、O⁶-单乙酰吗啡、去甲氯胺酮和甲卡西酮的检出限达到司法鉴定检测标准。

4 结论

针对实验室质谱技术在毛发检测中存在的检测耗时长、给出了有效替代方案，本工作研究了亚大气压大体积进样离子源方式，优化离子源条件，集成出了新型的便携式现场筛查质谱仪，提升了检测灵敏度、定性定量能力以及对实际样本的检测水平和准确性。结果表明该方法操作简便、具有检测速度快、检出限低、定性准确、定量准确性高、重复性好的优点，解决了现有快速筛查技术在毛发毒品检测中存在假阴/阳性率高、定量能力不足的问题，能够适应毛发司法检测的法规要求，并可作为现场吸毒人员快速筛查的有力“武器”。该技术和手段的普及有助于提升一线实战水平，为国家和人民的公共安全利益做出贡献。

参考文献:

- [1]Meng L, Dai Y, Chen C, et al. Determination of amphetamines, ketamine and their metabolites in hair with high-speed grinding and solid-phase microextraction followed by LC-MS[J]. Forensic sciences research, 2021, 6(3): 273-280.
- [2]Zhu Q, Yu X, Wu Z, et al. Antipsychotic drug poisoning monitoring of clozapine in urine by using coffee ring effect based surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. Analytica chimica acta, 2018, 1014: 64-70.
- [3]Ji J, Yan H, Xiang P, et al. An LC-MS/MS method for the simultaneous determination of 12 psychotropic drugs and metabolites in hair: Identification of acute quetiapine poisoning using hair root[J]. Forensic science international, 2019, 301: 341-349.
- [4]Zhang M, Yu Q, Guo J, et al. Review of Thin-Layer Chromatography Tandem with Surface-Enhanced Raman Spectroscopy for Detection of Analytes in Mixture Samples[J]. Biosensors, 2022, 12(11): 937.
- [5]Chen L, Ghiasvand A, Lam S C, et al. Thread-based isotachopheresis coupled with desorption electrospray ionization mass spectrometry for clean-up, preconcentration, and determination of alkaloids in biological fluids[J]. Analytica Chimica Acta, 2022, 1193: 338810.
- [6]Beasley E, Francese S, Bassindale T. Detection and mapping of cannabinoids in single hair

- samples through rapid derivatization and matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry[J]. *Analytical chemistry*, 2016, 88(20): 10328-10334.
- [7]Wong H Y, Wong M Y M, Hu B, et al. Rapid differentiation of *Ganoderma* species by direct ionization mass spectrometry[J]. *Analytica chimica acta*, 2018, 999: 99-106.
- [8]Wong H Y, Hu B, So P K, et al. Rapid authentication of *Gastrodiae* rhizoma by direct ionization mass spectrometry[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2016, 938: 90-97.
- [9]Cheng S C, Tsai Y D, Lee C W, et al. Direct and rapid characterization of illicit drugs in adulterated samples using thermal desorption electrospray ionization mass spectrometry[J]. *journal of food and drug analysis*, 2019, 27(2): 451-459.
- [10]Chiang C H, Lee H H, Chen B H, et al. Using ambient mass spectrometry and LC-MS/MS for the rapid detection and identification of multiple illicit street drugs[J]. *Journal of food and drug analysis*, 2019, 27(2): 439-450.
- [11]Duan C, Wu Y, Yang J, et al. Simultaneous determination of cortisol, cortisone, and multiple illicit drugs in hair among female drug addicts with LC-MS/MS[J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 516.
- [12]Wei Q, Su F H. Determination of nine fentanyl drugs in hair samples by GC-MS/MS and LC-MS/MS[J]. *ACS omega*, 2022, 7(23): 19176-19182.
- [13]Hu S, Yu J, Li J, et al. Rapid Identification of Illicit Drugs Using Portable Thermal Desorption-Electrospray Ionization (TD-ESI) Ion Trap-Mass Spectrometry (IT-MS) with Two-Step Scanning[J]. *Analytical Letters*, 2023, 56(6): 981-996.
- [14]Li J, Wu H, Yu J, et al. Enhanced sensitivity and precision of portable mass spectrometry (MS) with a discontinuous atmospheric pressure interface by multiple ion injection[J]. *Analytical Letters*, 2022, 55(2): 215-225.
- [15]Tang X, Xie Z, Yu J, et al. Enhancement of Portable Mass Spectrometer Sensitivity and Selectivity by a Qualitative Pre-Scan Waveform (QPSW)[J]. *Analytical Letters*, 2023, 56(4): 541-555.