

液质联用检索数据库技术快速检测祛痘类化妆品中的 17 种添加药物

刘颖, 张帆, 常艳, 薛晶, 姚尚辰, 胡昌勤*

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 **目的:** 应用液质联用数据库技术建立快速检测祛痘类化妆品中添加了 17 种药物的方法。**方法:** 应用多重反应监测 (MRM) 液质联用技术建立一次实验能同时检测盐酸米诺环素、盐酸土霉素、盐酸四环素、盐酸金霉素、盐酸多西环素、氯霉素、甲硝唑、林可霉素、克林霉素磷酸酯、泼尼松龙、强的松、氢化可的松、可的松、甲泼尼龙、曲安西龙、曲安奈德、地塞米松 17 种药物的高通量、高灵敏度的筛查系统。通过建立能够进行谱图检索的液质联用质谱数据库, 对药物进行定性。采用信息关联采集模式将初筛结果和定性检测连接起来, 实现整体化解决方案, 即在一次检测中能同时完成 17 种药物的筛查和定性分析。**结果:** 所建立的方法专属性强, 灵敏度高, 能够在 9 min 内同时完成对 17 种添加药物的筛查和定性分析。应用该方法对 49 批样品进行了检测, 其中 5 批样品同时检测到甲硝唑和林可霉素, 6 批样品检测到林可霉素, 2 批样品检测到地塞米松。**结论:** 研究表明, 应用液质联用数据库技术可以实现对祛痘类化妆品中非法添加药物的快速筛查和准确定性。

关键词: 液质联用; 多重反应监测; 检索数据库; 祛痘类化妆品; 添加药物; 筛查

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2017)09-1693-08

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.09.22

Determination of 17 adulteration of drugs in anti-acne cosmetics by liquid chromatography-tandem mass spectrometry with instant library searching

LIU Ying, ZHANG Fan, CHANG Yan, XUE Jing, YAO Shang-chen, HU Chang-qin*

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract **Objective:** To establish a method for simultaneous determination of 17 adulteration of drugs in anti-acne cosmetics by LC-MS/MS with instant library searching. **Methods:** A sensitive LC-MS/MS screening method was developed using the MRM scan mode to detect 17 drugs, including metronidazole, clindamycin phosphate, lincomycin, doxycycline, chlortetracycline, minocycline, chloramycetin, oxytetracycline, tetracycline, cortisone, dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, prednisone, triamcinolone and triamcinolone acetonide. An LC-MS/MS library containing the full scan spectra of above drugs was also generated for identification of these drugs by instant library searching. These two databases were connected by information dependent

* 通信作者 Tel:(010)67095308; E-mail: hucq@nifdc.org.cn

第一作者 Tel:(010)67095317; E-mail: liuyingly77@hotmail.com

acquisition technique, resulting in completing the screening and confirmation for 17 drugs in a single analysis.

Results: The established method was rapid, specific, sensitive, and could analyze 17 drugs in 9 minutes. 49 batches of samples were tested by this method. Metronidazole and lincomycin were simultaneously detected in five samples, lincomycin was detected in 6 samples, and dexamethasone was detected in 2 samples. **Conclusion:** The method has been successfully used in screening and confirmation of 17 illegal adulteration of drugs in anti-acne cosmetics.

Keywords: LC-MS/MS; MRM; library searching; anti-acne cosmetics; adulteration of drugs; screening

近来,化妆品中非法添加禁用药物越来越引起国家监督机构和广大消费者的重视。我国《化妆品卫生规范》(2007)规定了化妆品使用原料中禁用物质 1 208 项、限用物质 73 项、限用防腐剂 56 项、限用防晒剂 28 项、限用着色剂 156 项,化妆品组分中暂时允许使用的染发剂 93 项,共计 1614 项,但是卫生化学标准检验方法只有 27 个,涉及 76 项指标,总的方法覆盖率仅为 4.7%^[1]。对非法添加禁用药物的检测并非化妆品质量检测的常规检测项目,其难点在于非法添加的禁用药物具有不确定性,不同的生产企业可能添加不同的药物,因此需要进行全面的筛查。根据文献调研^[2]和市场调查的结果,抗生素类和某些糖皮质激素类药物因对痤疮有一定的治疗效果而被添加到祛痘类化妆品中。含抗生素的化妆品除了会引发皮疹外,严重时可能引起血液病,长期使用含激素的化妆品,易形成激素依赖性,出现皮肤色素沉着、痤疮样皮炎等反应,给消费者带来危害。目前报道的方法多为针对几种抗生素或者激素类药物的分别检测,且方法不具有可扩展性^[3-6]。针对以上问题,本研究应用液质联用技术建立了能够快速筛查祛痘类化妆品中 17 种非法添加成分的高通量检测方法^[7-13],并建立这 17 种药物的液质联用图谱数据库,且所建立的方法具有可扩展性,可以根据需要不断添加所要检测的药物,扩大所建立的液质联用数据库^[14-15]。

1 仪器与试剂

AB Sciex 3200 Qtrap 质谱仪(美国 AB Sciex 公司),Shiseido Nanospace 高效液相色谱仪(日本 Shiseido 公司),Analyst 工作站(美国 AB Sciex 公司)。Sigma1-14 离心机(Thermo Electron 公司),TP-600 超声波清洗机(天鹏电子新技术有限公司)。

甲酸为色谱纯(Merck 公司),浓氨水为色谱纯(Merck 公司),水为蒸馏水,乙腈为色谱纯(Merck 公司)。对照品盐酸米诺环素、盐酸土霉素、盐酸四环

素、盐酸金霉素、盐酸多西环素、氯霉素、甲硝唑、林可霉素、克林霉素磷酸酯、泼尼松龙、强的松、氢化可的松、可的松、甲泼尼龙、曲安西龙、曲安奈德和地塞米松由中国食品药品检定研究院提供。化妆品包括各种祛痘洁面乳、抗痘面膜、祛痘益肤霜、消痘霜、消痘精华液等。

2 方法

2.1 测定条件

2.1.1 质谱条件 质谱测定采用电喷雾(ESI)离子源并在正离子模式下进行。电喷雾电压为 4 kV,离子源温度:550 °C,气帘气、气体 1 和气体 2 的压力分别为 172.4、275.8 和 275.8 kPa。在多反应监测(MRM)扫描模式下监测 17 个待测药物的离子强度最强的离子通道,每个药物的最佳参数列于表 1。在增强子离子(EPI)扫描模式下,扫描速度为 4 000 Da·s⁻¹,碰撞能量为 35 eV,碰撞能量扩展(CES)为 15 eV。信息关联采集(IDA)设定为当 MRM 的响应值大于 1 000 CPS 时,触发 EPI 扫描。

2.1.2 色谱条件 色谱柱:ACE C₁₈(十八烷基硅烷键合硅胶)色谱柱(75 mm×2.1 mm, 3 μm),保护柱(10 mm×2.1 mm, 3 μm),流动相:5 mmol·L⁻¹ 甲酸铵溶液(pH 为 3.5)-乙腈进行梯度洗脱,梯度为 0 min 到 0.1 min(10% 乙腈)→3.0 min(90% 乙腈),维持 1 min 后回到起始梯度,分析时间为 9 min;流速:0.3 mL·min⁻¹,柱温:30 °C;进样量:10 μL。

2.2 对照品溶液的制备

分别准确称取盐酸米诺环素、土霉素、盐酸四环素、盐酸金霉素、盐酸多西环素、氯霉素、甲硝唑、林可霉素、克林霉素磷酸酯、泼尼松龙、强的松、氢化可的松、可的松、甲泼尼龙、曲安西龙、曲安奈德和地塞米松的对照品,用甲醇溶解并稀释成 1.0 mg·mL⁻¹ 的对照品储备液。用稀释液(5 mmol·L⁻¹ 甲酸铵溶液-乙腈(10:1))将对对照品储备液分别稀释成 10、1 和 100 ng·mL⁻¹ 的对照品溶液。

2.3 供试品溶液的制备

取供试品 0.5 g, 置 10 mL 具塞比色管中, 如为膏状需均匀涂布, 加甲醇 - 0.1 mol · L⁻¹ 盐酸 (1:1) 的混合溶液至 10 mL, 振摇, 超声 30 min, 使其分散。经 0.45 μm 滤膜过滤, 滤液用稀释液稀释 10 倍后进样测试。

2.4 实验方法

整个实验方法如图 1 所示, 首先应用 MRM 液质联用技术建立 1 次实验能同时检测 17 种药物的高通量、高灵敏度的筛查系统。通过建立能够进行谱图检索的液质联用质谱数据库, 对药物进行定性。通过信息关联采集模式将 2 个数据库连接起来, 实现整体化解决方案, 即在 1 次检测中能同时完成 17 种药物的筛查和定性分析。

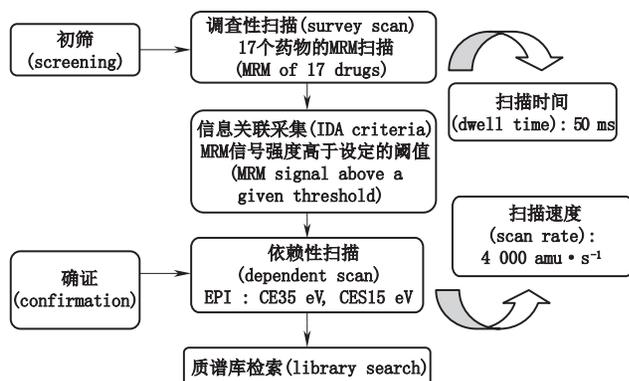


图 1 分析方法流程图

Fig. 1 Schematic representation of analytical process

3 结果与讨论

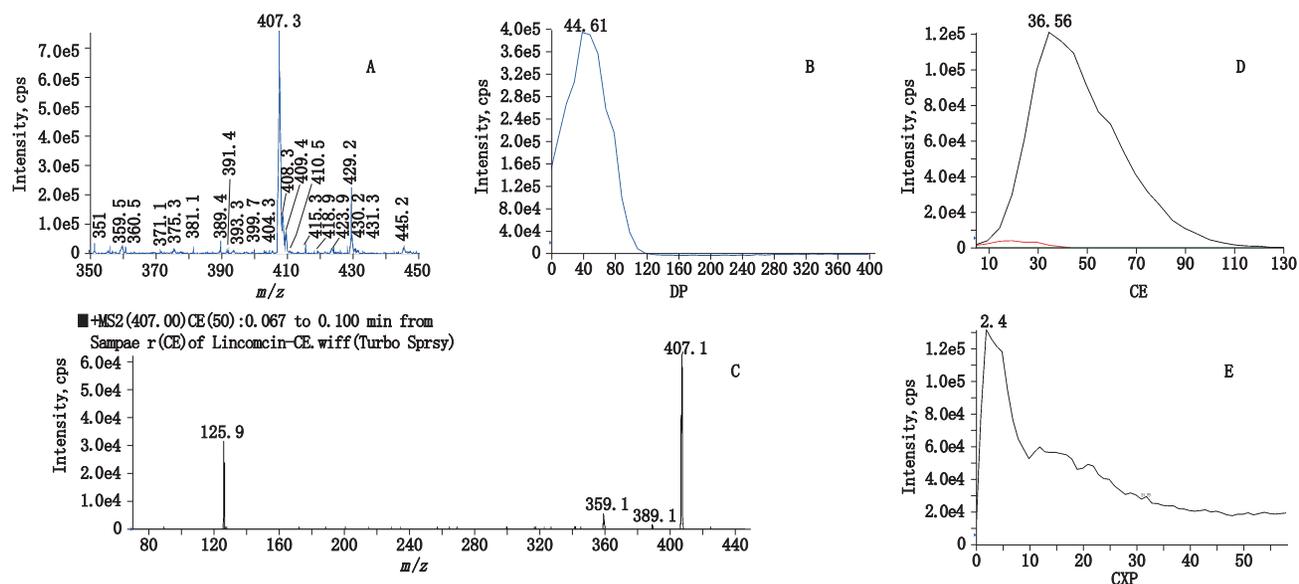
3.1 调查性扫描

多重反应监测 (multiple reaction monitoring, MRM) 技术作为质谱检测的分析方法, 是一种基于已知或假定的反应离子信息, 有针对性地选择数据进行质谱信号采集, 对符合规则的离子进行信号记录, 去除不符合规则离子信号的干扰, 通过对数据的统计分析从而获取质谱定量信息的质谱技术, 具有特异性强、灵敏度高、准确度高、重现性好、线性动态范围宽的突出优点, 因此, 实验中将 MRM 扫描作为调查性扫描, 以获得高灵敏度的响应信号, 排除基质干扰。对于 MRM 技术而言, 关键在于首先要能够检测到具有特异性的母离子, 然后只将选定的特异性母离子进行碰撞诱导 (collision-induced), 最后选择特异子离子进行质谱信号的采集。其中需要对每个目标药物的所选定的离子通道的测定条件进行优化,

得到最佳的响应值。实验中对每个待测药物进行手动优化, 以确定最佳的 DP、CE 和 CXP 参数值。图 2 以林可霉素为例来说明确定最佳参数值的方法。A: 以针泵进样, 在 Q1 模式下采集到待测化合物的 [M+H]⁺ 峰, 并确定其稳定存在。林可霉素的 [M+H]⁺ 峰为 m/z 407。B: 单独选择 m/z 407 的色谱峰, 确定其最佳的 DP 值, 图中可以看出其最佳的 DP 值为得到曲线的最高点, 即 45 V。C: 在 MS2 模式下, 确定林可霉素的子离子, 在不同的碰撞电压下, 分子离子峰被逐步打碎, 产生不同的离子碎片, 图中显示林可霉素的子离子主要为 359、126。D: 在 MRM 模式下, 根据以上选择的 2 个离子通道 407/359, 407/126, 测定其最佳的 CE 值, 图中可以看出 2 条曲线, 强度高的曲线为 407/126 这个离子通道, 也是我们选择的离子强度最强的离子通道, 其最佳的 CE 值为 37 eV。E: 确定 407/126 这个离子通道的最佳 CXP 值为 3V。这样一个流程下来, 就完成了对一个化合物的优化。表 1 列出了 17 个待测药物的保留时间和 MRM 最佳参数值。图 3 为 17 种药物的 MRM 色谱图, 17 种药物的离子通道不同, 所以不需要在色谱上完全分开, 只要质谱上或者色谱上能够分开就可以准确定性和定量。图 4 为分别提取的 17 种药物色谱图, 显示不存在对这 17 种药物有干扰的物质, 可独立定量。需要说明的是 17 种药物中的氯霉素在正离子模式下的灵敏度要低于负离子模式, 但是为建立统一的筛查方法, 仍然采用正离子模式进行扫描。

3.2 质谱检索数据库的建立

3 200 Q-Trap 系统是将串联四极杆和离子阱结合在一起质谱系统, 其 Q3 可以进行离子阱扫描, 能够实现串联四极杆扫描和离子阱扫描的快速转换, 从而同时获得初筛和定性的数据。对于 LC-MS/MS 系统来说, 同一个药物, 在不同类型、不同厂家的仪器、不同的碰撞的碰撞能量条件下得到的质谱谱图都是不同的, 因此在不同条件下采集的质谱图不能用于质谱库检索, 因此没有像 GC-MS 那样不同实验室通用的质谱检索数据库。本研究的目的是建立实验室使用的 LC-MS/MS 检索数据库, 在统一的条件下采集药物的 EPI 质谱图, 将每个药物的典型质谱图保存到工作站的质谱库中, 完成对药物质谱检索数据库的建立。实验中应用碰撞能量扩展功能 (CES), 在 1 次子离子扫描中完成在 3 个不同的碰撞能量下 EPI 谱



A. 选择 $[M+H]^+$ (selection of protonated molecule) B. 优化 DP 参数 (optimization of DP) C. 优化 CE 参数 (optimization of CE) D. 选择 3 对典型离子通道 (Identification of the three most abundant product ions) E. 优化 CXP 参数 (optimization of CXP)

图 2 林可霉素 MRM 最佳参数值优化过程示意图

Fig. 2 Schematic representation of MRM parameters optimization process for lincomycin

表 1 17 个药物的 MRM 最优化参数值和保留时间

Tab. 1 MRM parameters and retention time for each drug

药物 (drug)	t_R /min	母离子 (precursor ion) m/z	子离子 (product ion) m/z	DP* /V	CE* /eV	CXP* /V
甲硝唑 (metronidazole)	1.99	172	128	28	18	3
克林霉素磷酸酯 (clindamycin phosphate)	3.78	505	126	58	45	3
林可霉素 (lincomycin)	2.83	407	126	45	37	3
多西环素 (doxycycline)	3.86	445	428	72	19	7
金霉素 (chlortetracycline)	3.85	479	444	53	25	4
米诺环素 (minocycline)	3.74	458	441	49	23	15
氯霉素 (chloromycefin)	4.10	323	275	45	11	4
土霉素 (oxytetracycline)	3.38	461	426	41	24	6
四环素 (tetracycline)	3.52	445	410	49	22	6
可的松 (cortisone)	4.20	361	163	91	35	3
地塞米松 (dexamethasone)	4.38	393	373	50	14	3
氢化可的松 (hydrocortisone)	4.17	363	121	79	36	3
甲泼尼龙 (methylprednisolone)	4.32	375	161	40	35	3
泼尼松龙 (prednisolone)	4.15	361	147	48	33	3
强的松 (prednisone)	4.17	359	147	60	38	3
曲安西龙 (triamcinolone)	3.91	395	375	55	15	3
曲安奈德 (triamcinolone acetonide)	4.47	435	415	58	19	5

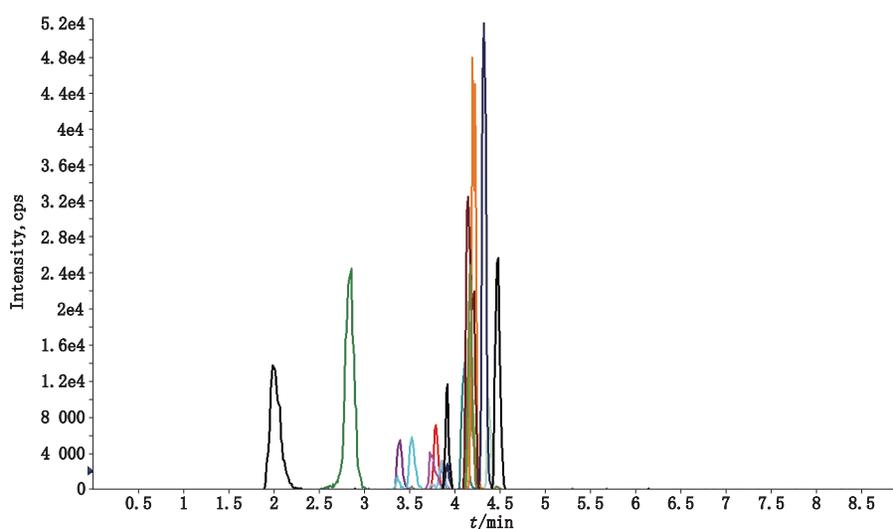


图3 17种药物的MRM色谱图

Fig.3 MRM chromatogram of mixture for the 17 analytes

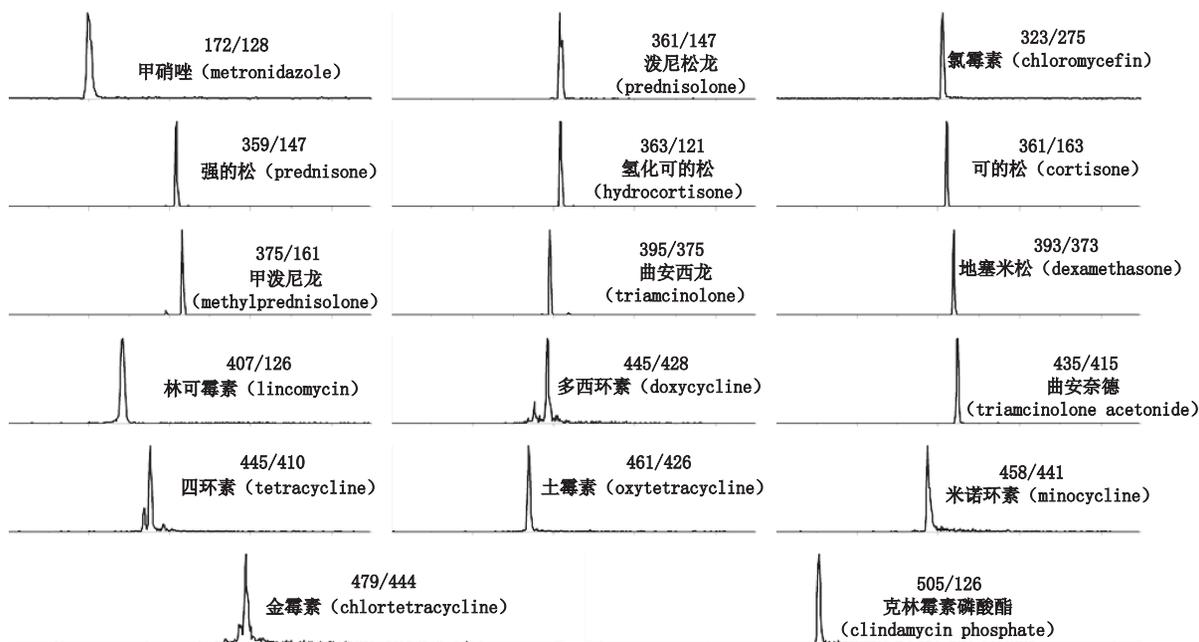


图4 17种药物的提取色谱图

Fig.4 Extracted MRM chromatograms of the 17 analytes

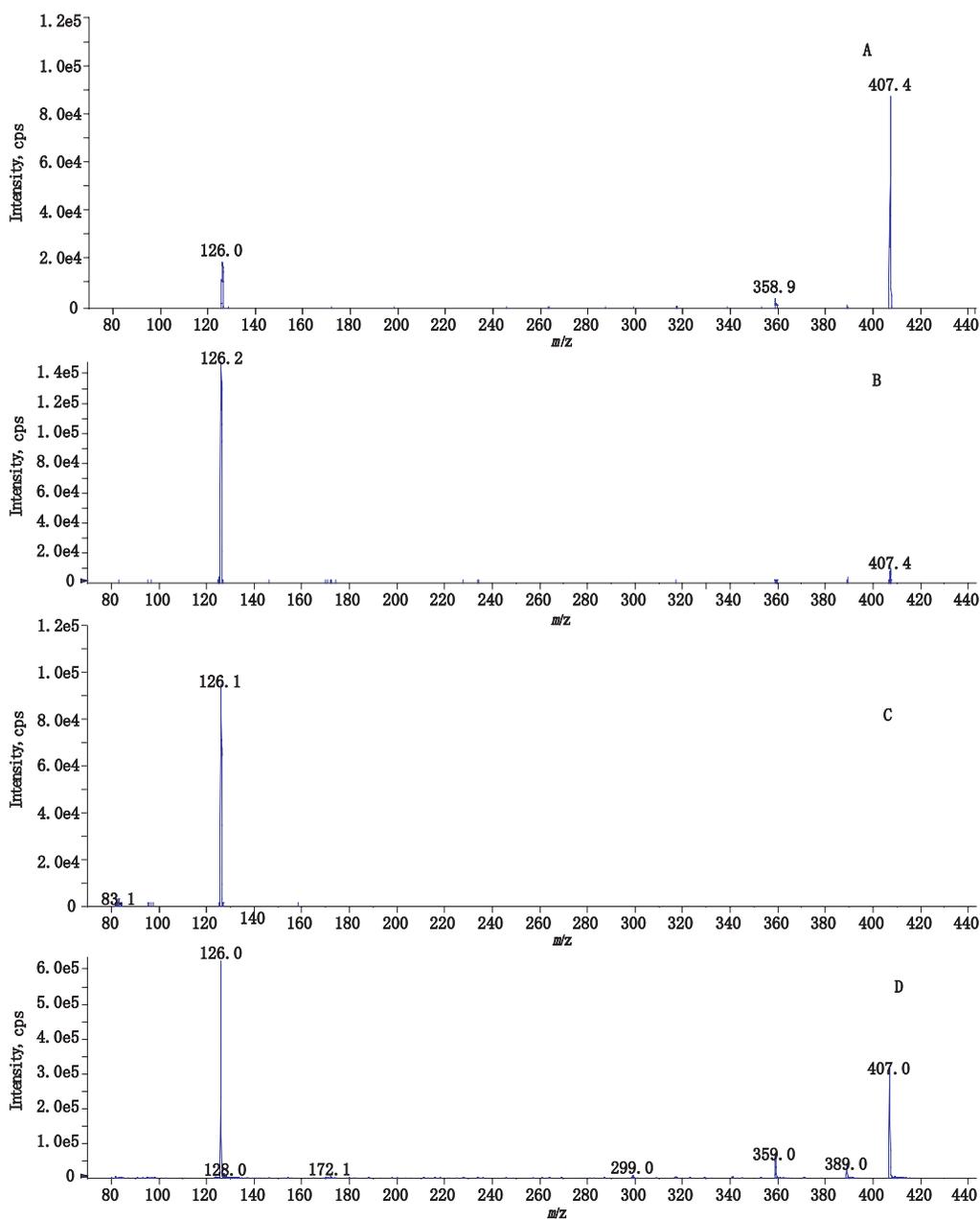
图的采集,最终给出3个谱图的总和,这样经过1次扫描就能够同时得到药物从高质量数到低质量数的典型质谱图(图5)。实验中采集了这17种药物的典型质谱图,建立了质谱检索数据库。

3.3 在1次分析中同时完成初筛和定性

通过建立信息关联采集(IDA)逻辑扫描方式将MRM筛查EPI定性联系起来,这样在1次分析中就可以既得到高灵敏度的MRM响应谱图,又可以得到对药物进行定性分析的EPI谱图。当所检测药物的MRM响应强度大于所设定的阈值时,IDA就会自动

触发EPI扫描,从而得到该化合物的质谱图,用于质谱库检索,得到化合物定性结果。这样在一次分析中就可以同时得到初筛和定性结果。

Scheduled MRM 质谱检测技术是近年来发展起来的新技术,应用这种扫描方式可以在1次实验中同时测定1 000种以上的化合物,实现高通量药物分析。文献报道,利用Scheduled MRM技术和药物质谱数据库检索技术,已经实现了一次测定同时对血浆中302种药物的初筛和定性,整个测定过程只需要7 min^[14]。本次试验仅根据实验需要采集了17种药物



A. 碰撞能量 20 eV (CE of 20 eV) B. 碰撞能量 20 eV (CE of 35 eV) C. 碰撞能量 50 eV (CE of 50 eV) D. 碰撞能量 35 eV, 碰撞能量扩展 15 eV, 得到 20, 35 和 50 eV 3 个碰撞能量下质谱图的总和, 得到更多的碎片信息 (CE of 35 eV with CES of 15 eV, which is the sum of the spectra at three different CEs (20, 35, 50 eV), provided more information in a single spectrum

图 5 林可霉素在不同碰撞能量下的质谱图比较

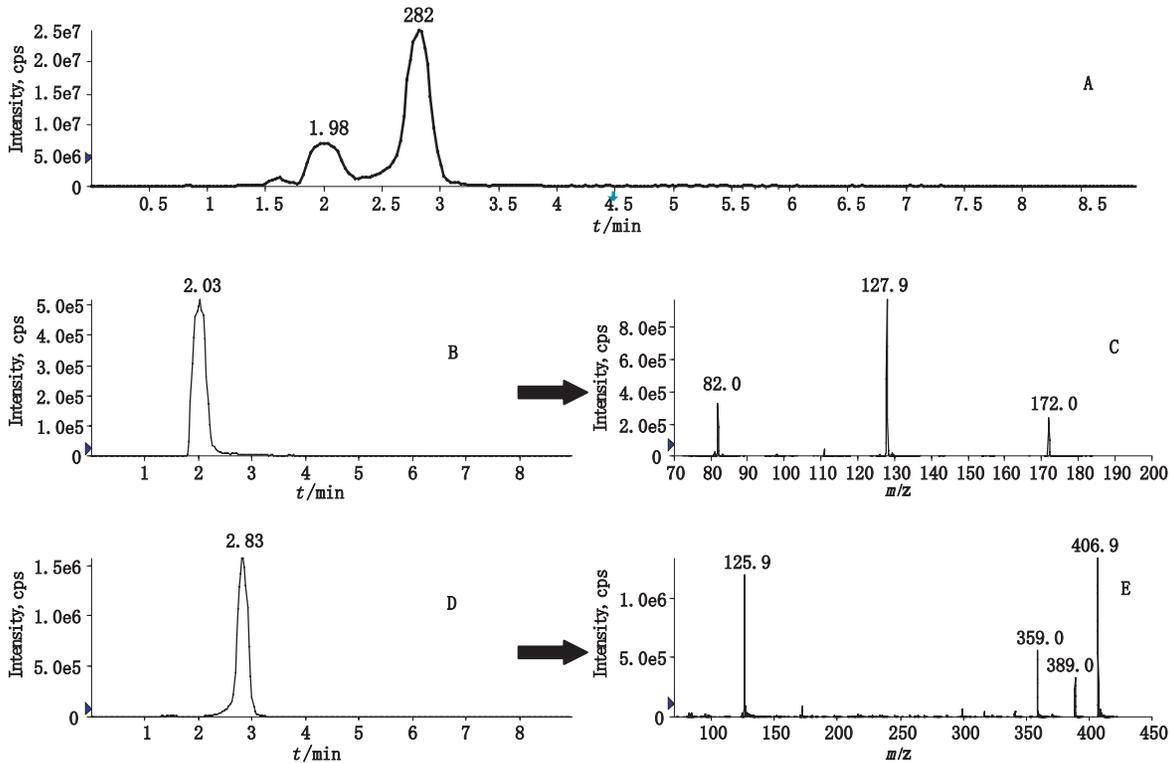
Fig. 5 Comparison of EPI spectra of Lincomycin under different CEs

的质谱图, 这仅占质谱检索数据库的一小部分, 在今后的工作中, 根据检测对象的不同, 可以不断地采集药物的质谱图添加到质谱检索数据库中, 通过 Scheduled 的方式不断扩充和完善质谱检索数据库。

4 方法的应用

利用建立的液质联用数据库技术对抽检的祛痘类化妆品进行检测, 在 9 min 内能同时得到对以上 17

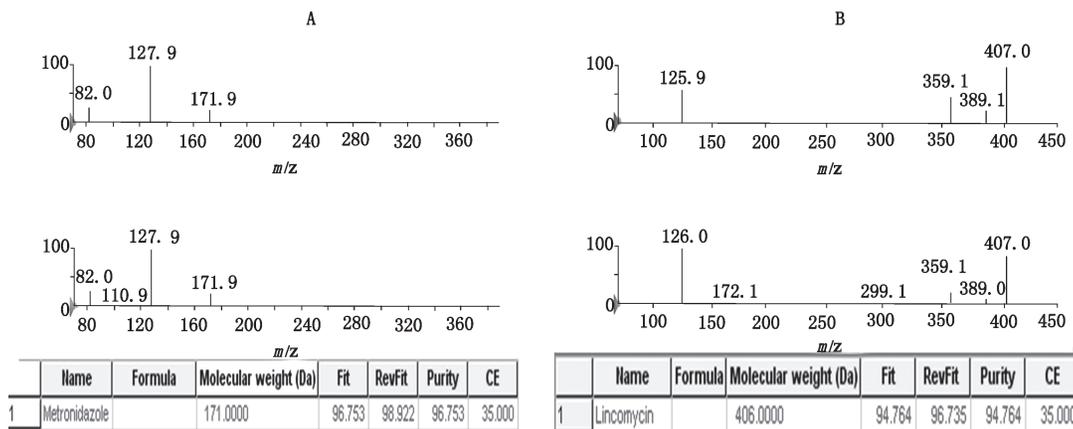
种非法添加药物的筛查和定性结果, 大大提高了工作效率。如图 6 所示, 某一厂家的产品在筛查中有 2 个可疑色谱峰, MRM 筛查结果显示样品中含有甲硝唑和林可霉素, 同时利用所得到的这 2 个色谱峰的 EPI 谱图, 经质谱库检索, 确证这 2 个化合物分别为甲硝唑和林可霉素 (图 7)。



A. 实际样品的总离子流图,初筛结果显示样品中含有 17 种非法添加药物中的 2 个 (TIC of the unknown sample in which 17 transitions were monitored and two of them are positive) B. 保留时间为 2.03 min 的 MRM 色谱峰,筛查结果显示为甲硝唑 (extracted chromatogram of the unknown peak with retention time 2.03 min, and screening result is metronidazole) C. 保留时间 2.03 min 色谱峰的 EPI 质谱图 (EPI spectrum of the unknown peak) D. 保留时间 2.83 min 的 MRM 色谱峰,筛查结果显示为林可霉素 (extracted chromatogram of the unknown peak with retention time 2.83min, and screening result is lincomycin) E. 保留时间为 2.83 min 色谱峰的 EPI 质谱图 (EPI spectrum of the unknown peak)

图 6 实际样品测定的阳性结果

Fig. 6 Example of the identification of Metronidazole and Lincomycin in real world sample



A. 图 6-C 的质谱库检索结果,显示此化合物为甲硝唑 [library searching result indicated that the target compound (Fig. 6-C) is Metronidazole] B. 图 6-E 的质谱库检索结果,显示此化合物为林可霉素 [library searching result indicated that the target compound (Fig. 6-E) is Lincomycin]

图 7 液质联用检索数据库的检测结果

Fig. 7 Identification of target compound by library searching

在对 100 多批祛痘类化妆品的抽检中,应用《化妆品卫生规范》(2007 年版)中常规的液相检测方法(化妆品中 5 种四环素类抗生素及甲硝唑、氯霉素的标准检测方法)检测,发现 49 批可疑样品;由于化妆品中其他成分的干扰,仅通过 HPLC 结果无法准确确定样品中是否含有非法添加药品。应用我们所建立的方法对这 49 批样品进行了检测,其中 5 批样品同时检测到甲硝唑和林可霉素,6 批样品检测到林可霉素,2 批样品检测到地塞米松,避免了假阳性结果的出现。此外,对应用抗生素微生物检定法筛查到的 9 批具有明显抑菌活性的产品,应用本方法进一步检测,发现这 9 批样品都含有林可霉素。

5 结论

本实验应用液质联用检索数据库技术所建立的快速测定祛痘类化妆品中 17 种非法添加药物的方法,在祛痘类化妆品的检验中大大提高了工作效率。本方法简便快速,准确可靠,在 9 min 内即可同时完成对样品的筛查和定性分析,避免了假阳性结果的出现。这一技术的成功应用,为非法添加物的测定提供了新的思路。所建立的数据库不仅能对化妆品、保健食品中的非法添加药物进行定性确认,且在各类药物突发事件的应急检验中也将发挥作用,使我国在药物液质联用质谱库的研究中与世界领先水平接轨。

参考文献

- [1] 化妆品卫生规范[S]. 2007
Hygienic standard for cosmetics[S]. 2007
- [2] 吴大南,郑和辉,杨丽华,等. 祛痘除螨类化妆品中检出抗生素情况的调查[J]. 中国卫生检验杂志, 2006, 16(2): 216
WU DN, ZHENG HH, YANG LH, *et al.* Investigation report of detection of antibiotics in anti-acne cosmetics[J]. *Chin J Health Lab Tec*, 2006, 16(2): 216
- [3] 窦佳,栾爽,沈丹丹,等. 高效液相色谱-二极管阵列检测法测定化妆品中 6 种抗生素[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(19): 2759
DOU J, LUAN S, SHEN DD, *et al.* Determination of six antibiotics in cosmetics by high performance liquid chromatography with diode array detector detection[J]. *Chin J Health Lab Tec*, 2014, 24(19): 2759
- [4] 刘华良,杨润,李放,等. 化妆品中 7 种常见抗生素的超高效液相色谱测定法[J]. 环境与健康杂志, 2009, 26(5): 453
LIU HL, YANG R, LI F, *et al.* Determination of seven antibiotics in cosmetics by ultra performance liquid chromatography[J]. *J Environ Health*, 2009, 26(5): 453
- [5] 刘华良,李放,杨润,等. 超高效液相色谱-串联质谱法分析化妆品中的常见抗生素及甲硝唑[J]. 色谱, 2009, 27(1): 50
LIU HL, LI F, YANG R, *et al.* Determination of common antibiotics and metronidazole in cosmetics by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Chin J Chromatogr*, 2009, 27(1): 50
- [6] 杨艳伟,朱英,张卫强,等. 化妆品中 7 种抗生素及地塞米松磷酸钠和水杨酸的高效液相色谱测定法[J]. 环境与健康杂志, 2006, 23(3): 264
YANG YW, ZHU Y, ZHANG WQ, *et al.* Determination of 7 kinds of antibiotics, Dexamethasone phosphate disodium salt and salicylic acid in anti-acne cosmetics by high performance liquid chromatography[J]. *J Environ Health*, 2006, 23(3): 264
- [7] GUAN FY, UBOH CE, SOMA LR, *et al.* High-throughput UHPLC-MS/MS method for the detection, quantification and identification of fifty-five anabolic and androgenic steroids in equine plasma. [J]. *J Mass Spect*, 2010, 45: 1270
- [8] LI XQ, UBOH CE, SOMA LR, *et al.* Simultaneous separation and confirmation of amphetamine and related drugs in equine plasma by non-aqueous capillary-electrophoresis-tandem mass spectrometry. [J]. *Drug Test Anal*, 2010, 2: 70
- [9] YOU YW, UBOH CE, SOMA LR, *et al.* Ultra-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in high-throughput detection, quantification and confirmation of anabolic steroids in equine plasma. [J]. *Rapid Commun Mass Spect*, 2009, 23: 2035
- [10] LI XQ, UBOH CE, SOMA LR, *et al.* Sensitive hydrophilic interaction liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for rapid detection, quantification and confirmation of cathinone-derived designer drugs for doping control in equine plasma. [J]. *Rapid Commun Mass Spect*, 2014, 28: 217
- [11] YOU YW, UBOH CE, SOMA LR, *et al.* Simultaneous separation and determination of 16 testosterone and nandrolone esters in equine plasma using ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for doping control[J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1218: 3982
- [12] LIU Y, UBOH CE, LI XQ, *et al.* Validated LC-MS-MS method for simultaneous analysis of 17 barbiturates in horse plasma for doping control. [J]. *J Anal Toxicol*, 2017, doi: 10.1093/jat/bkx025.
- [13] YOU YW, UBOH CE, SOMA LR, *et al.* Validated UHPLC-MS-MS method for rapid analysis of capsaicin and dihydrocapsaicin in equine plasma for doping control. [J]. *J Anal Toxicol*, 2013, 37: 122
- [14] LIU Y, UBOH CE, SOMA LR, *et al.* Efficient use of retention time for the analysis of 302 drugs in equine plasma by liquid chromatography-MS/MS with scheduled multiple reaction monitoring and instant library searching for doping control[J]. *Anal Chem*, 2011, 83: 6834
- [15] LIU Y, UBOH CE, SOMA LR, *et al.* Detection and confirmation of 60 anabolic and androgenic steroids in equine plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry with library searching[J]. *Drug Test Anal*, 2011, 3: 54

(本文于 2016 年 10 月 13 日收到)