

超高效液相色谱-串联质谱检测尿中多环芳烃羟基代谢物

成琳, 李金玉, 吕胜杰, 聂继盛

摘要:

[目的] 建立人尿中多环芳烃羟基代谢物(OH-PAHs)的超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)分析方法,用于同时检测尿中11种OH-PAHs,包括2-羟基萘、1-羟基萘、3-羟基苊、2-羟基苊、2-羟基菲、1-羟基菲、1-羟基芘、3-羟基蒽、6-羟基蒽、9-羟基苯并[a]芘和3-羟基苯并[a]芘。

[方法] 尿样经过夜酶解12 h、Envi-18固相萃取柱(3 mL, 500 mg)纯化富集以及氮吹浓缩后,经Symmetry C18色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm)分离,采用UPLC-MS/MS(8050)测定。

[结果] 尿样中11种OH-PAHs在0.002~200 μg/L范围内线性关系良好,线性相关系数均大于0.99。加标回收率为71.4%~109.4%,精密度为2.7%~11.6%,检出限为0.001~0.040 μg/L。

[结论] 该方法可同时分析尿中11种OH-PAHs,灵敏度和精密度高,回收率和重复性良好,可用于人群多环芳烃暴露的生物监测。

关键词: 超高效液相色谱-串联质谱; 尿; 多环芳烃羟基代谢物

引用: 成琳, 李金玉, 吕胜杰, 等. 超高效液相色谱-串联质谱检测尿中多环芳烃羟基代谢物[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(11): 1004-1008. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17317

Determination of hydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine by ultrasensitive performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry CHENG Lin, LI Jin-yu, LÜ Sheng-jie, NIE Ji-sheng (Department of Occupational Health, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China). Address correspondence to NIE Ji-sheng, E-mail: niejisheng@126.com · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

[Objective] To develop an ultrasensitive performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for simultaneous determination of eleven hydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons (OH-PAHs) in human urine, including 2-hydroxynaphthalene, 1-hydroxynaphthalene, 3-hydroxyfluorene, 2-hydroxyfluorene, 2-hydroxyphenanthrene, 1-hydroxyphenanthrene, 1-hydroxypyrene, 3-hydroxychrysene, 6-hydroxychrysene, 9-hydroxybenz[a]pyrene, and 3-hydroxybenz[a]pyrene.

[Methods] The urine samples were hydrolyzed overnight for 12 h first, then purified and enriched by Envi-18 solid phase extraction cartridges (3 mL, 500 mg), concentrated by nitrogen blowing, separated by Symmetry C18 column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), and finally determined with UPLC-MS/MS (8050).

[Results] The eleven OH-PAHs showed a good linearity in a concentration range of 0.002-200 μg/L and the correlation coefficients were all higher than 0.99. The recovery rates were 71.4%-109.4%, the relative standard deviations were 2.7%-11.6%, and the limits of detection were between 0.001 and 0.040 μg/L.

[Conclusion] The established method is applicable to analyze eleven OH-PAHs in urine simultaneously. The method is sensitive and reproducible with high precision and good recoveries, and it is suitable for the biomonitoring of PAHs exposure.

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 国家自然科学基金(编号: 81673143, 30800899); 山西省自然科学基金(编号: 2015011128); 山西医科大学2016年大学生创新创业校级项目(编号: 20160303)

[作者简介] 成琳(1989—), 女, 硕士生; 研究方向: 多环芳烃的神经发育毒性; E-mail: clasxjysys_1011@163.com

[通信作者] 聂继盛, E-mail: niejisheng@126.com

[作者单位] 山西医科大学公共卫生学院劳动卫生学教研室, 山西 太原 030001

Keywords: ultrasensitive performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; urine; metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons

Citation: CHENG Lin, LI Jin-yu, LÜ Sheng-jie, et al. Determination of hydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine by ultrasensitive performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(11): 1004-1008. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17317

多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)是一类普遍存在的环境污染物,主要来源于有机物的不完全燃烧及热解^[1-2]。PAHs暴露如职业暴露、环境暴露、饮食暴露等可通过呼吸道、消化道、皮肤等多种途径进入体内,对人体健康造成不良影响。PAHs暴露与肺癌的发生有关^[3-4]。此外,有研究表明孕期PAHs暴露与不良出生结局、儿童智力发育水平下降、认知缺陷及行为问题等有关^[2, 5-6]。近年来评估人体接触PAHs的暴露情况已成为新的研究热点,通过检测PAHs内暴露水平对评估和预测人群PAHs接触水平具有重要意义。国内外研究表明,尿中多环芳烃羟基代谢物(metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons)可以较全面地反映人体接触PAHs的暴露情况^[7-8]。目前,国内外有关尿中多环芳烃羟基代谢物分析方法主要有高效液相色谱法^[9-10]、气相色谱-质谱法^[11-12]、液相色谱-质谱法^[8, 13]。液相色谱-质谱法与高效液相色谱法相比,灵敏度高,检出限低;与气相色谱-质谱法相比,省去衍生化处理,简化前处理净化过程,比较省时。以往关于尿中多环芳烃羟基代谢物的检测多使用安捷伦、沃特世等液质联用仪,本研究使用岛津液质联用仪,通过优化质谱参数和色谱条件等,建立了超高效液相色谱-串联质谱(ultrasensitive performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)检测尿中2-羟基萘、1-羟基萘、3-羟基茚、2-羟基茚、2-羟基菲、1-羟基菲、1-羟基蒽、3-羟基蒽、6-羟基蒽、9-羟基苯并[a]蒽和3-羟基苯并[a]蒽的方法。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 样品的采集 于2016年8—9月收集太原钢铁集团有限公司某小区居住一年以上的正常人(非职业人群、非吸烟人群)尿样222份,每份尿样约60 mL,分装于5 mL冷冻管后,置于-80℃干冰送到实验室,并放入-80℃冰箱保存。

1.1.2 仪器与试剂 8050超高效液相色谱-串联质谱仪(岛津,日本),24孔固相萃取真空装置(Supelco,美国),Symmetry C18色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm, Waters,美国),Envi-18固相萃取柱(3 mL, 500 mg, Supelco,美国),Milli-Q超纯水系统(Millipore,美国),TB-215D电子天平(中国丹佛仪器北京有限公司,中国),培英DSHZ-300A水浴恒温振荡器(太仓市实验设备厂,中国),L-550台式低速大容量离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司,中国),MTN-2800D氮吹浓缩装置(天津奥特塞恩斯仪器有限公司,中国)。

2-羟基萘、1-羟基萘(纯度分别为99.04%、99.8%, Dr. Ehrenstorfer GmbH,德国),9-羟基苯并[a]蒽、3-羟基苯并[a]蒽(纯度分别为97.75%、95%, TRC,加拿大),3-羟基茚、1-羟基菲、3-羟基蒽(纯度均为98%, TRC,加拿大),2-羟基茚、1-羟基蒽(纯度均为98%, Sigma,美国),6-羟基蒽(纯度为100%, Accustandard,美国),2-羟基菲(质量浓度为10 μg/mL, Dr. Ehrenstorfer GmbH,德国),3-羟基菲¹³C、6-羟基蒽¹³C(质量浓度均为50 μg/mL, Cambridge Isotope Laboratories,美国),β-葡萄糖苷酸酶(Sigma,美国),甲醇(色谱纯, Merck,德国),无水乙酸铵、冰乙酸(分析纯,生工生物工程上海股份有限公司,中国)。

1.2 方法

1.2.1 色谱-质谱条件 Symmetry C18色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇和水,梯度洗脱程序为0~25 min: 65%~100%(体积分数,下同)甲醇;25~28 min: 100%~65%甲醇;28~30 min: 65%甲醇。柱温: 30℃;进样量: 10 μL;流速: 0.5 mL/min。采用电喷雾离子化源,负离子多反应监测模式检测。脱溶剂管温度: 250℃;加热块温度: 400℃;打拿极电压: 10.0 kV;检测器电压: 1.66 kV;碰撞诱导解离气: 270 kPa;采集时间: 100 ms。

1.2.2 尿样的前处理 水解:准确移取10 mL尿样于30 mL离心管中,分别加入10 mL pH值为5的乙酸-乙酸铵缓冲溶液、100 μL内标溶液和30 μL β-葡萄糖醛

酸酶/芳基硫酸酯酶,充分混匀后,置于37℃水浴恒温振荡器避光水解12h。固相萃取:用5 mL甲醇和10 mL超纯水活化Envi-18固相萃取柱,将水解尿样通过Envi-18固相萃取柱净化富集,再用3 mL的超纯水淋洗,抽干小柱,最后用5 mL甲醇缓慢洗脱小柱,洗脱液流至5 mL刻度管中。浓缩:将洗脱液在微弱氮气下缓慢吹干,用甲醇定容至500 μ L,经0.22 μ m针头式过滤器过滤后待测。

1.2.3 工作曲线的制作 标准溶液:准确称量2-羟基萘、1-羟基萘、3-羟基茚、2-羟基茚、2-羟基菲、1-羟基蒽、3-羟基蒽、6-羟基蒽、9-羟基苯并[a]蒽和3-羟基苯并[a]蒽标准品,用甲醇配制成质量浓度为1 mg/mL的单标储备液;准确量取上述储备液适量,用甲醇稀释成质量浓度为1.0 μ g/mL的混合标准使用液,于4℃冰箱避光保存。内标溶液:分别准确量取质量浓度为50 μ g/mL的3-羟基菲¹³C和6-羟基蒽¹³C内标储备液适量,用甲醇稀释成质量浓度为10.0 μ g/mL的内标中间液,于-20℃冰箱避光保存;取适量内标中间液用甲醇稀释成质量浓度为200 ng/mL的内标使用液,于4℃冰箱避光保存。分别准确量取混合标准使用液加入尿液,经前处理浓缩后得到质量浓度分别为0.00、0.02、0.05、0.20、1.00、5.00、10.00、50.00、200.00 ng/mL系列标准溶液。

1.2.4 样品的测定 样品经前处理后按照“1.2.1 色谱-质谱条件”进行测定。2-羟基萘、1-羟基萘、3-羟基茚、2-羟基茚、2-羟基菲和1-羟基菲以3-羟基菲¹³C为内标,1-羟基蒽、3-羟基蒽、6-羟基蒽、9-羟基苯并[a]蒽和3-羟基苯并[a]蒽以6-羟基蒽¹³C为内标,以离子对和保留时间定性,采用内标法进行定量分析。

2 结果

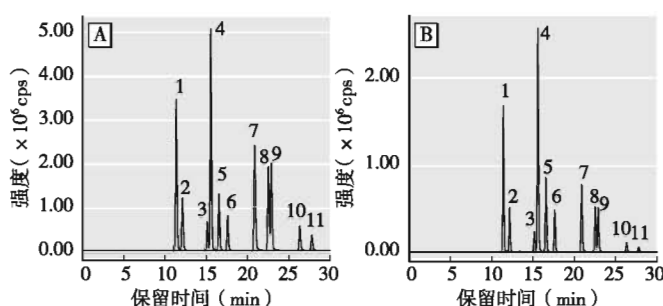
2.1 质谱和色谱条件的选择

2.1.1 质谱条件的选择 采用单针自动进样分析目标化合物的标准溶液,优化多环芳烃羟基代谢物的质谱条件。选择负离子多反应监测模式检测,通过母离子扫描均找到[M-H]⁻分子离子峰,2-羟基萘、1-羟基萘、3-羟基茚、2-羟基茚、2-羟基菲、1-羟基菲、1-羟基蒽、3-羟基蒽、6-羟基蒽、9-羟基苯并[a]蒽、3-羟基苯并[a]蒽、3-羟基菲¹³C、6-羟基蒽¹³C内标的母离子质荷比分别是143、143、181、181、193、193、217、243、243、267、267、199、249。选定母离子后,进行子离子扫描,确定各物质的主要特征碎片离子。结果见表1。

表1 11种多环芳烃羟基代谢物和2种内标的质谱分析参数

目标物	保留时间 (min)	母离子 质荷比	子离子 质荷比	碰撞电压 (eV)
2-羟基萘	11.331	143	115	30
1-羟基萘	12.089	143	115	30
3-羟基茚	15.084	181	180	30
2-羟基茚	15.509	181	180	30
2-羟基菲	16.494	193	165	30
3-羟基菲 ¹³ C	16.494	199	171	30
1-羟基菲	17.544	193	165	30
1-羟基蒽	20.837	217	189	35
3-羟基蒽	22.482	243	215	35
6-羟基蒽	22.853	243	215	35
6-羟基蒽 ¹³ C	22.853	249	221	35
9-羟基苯并[a]蒽	26.301	267	239	40
3-羟基苯并[a]蒽	27.776	267	239	40

2.1.2 色谱条件的选择 实验对比了Shim-pack XR-ODS(2 mm×50 mm, 2.2 μ m, 岛津, 日本)、Shim-pack XR-ODS(2 mm×100 mm, 2.2 μ m, 岛津, 日本)和Symmetry C18(4.6 mm×250 mm, 5 μ m)色谱柱对目标物的分离效果。结果表明,前两种色谱柱对3-羟基茚、2-羟基茚、9-羟基苯并[a]蒽、3-羟基苯并[a]蒽分离效果均较差,而Symmetry C18色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μ m)可将11种多环芳烃羟基代谢物完全分离。因此,本实验选用Symmetry C18色谱柱测定目标物。加标尿液经前处理后用UPLC-MS/MS测定,尿中11种多环芳烃羟基代谢物均在30 min内出峰,且峰形较好。标准溶液和加标样品色谱图见图1。



[注] 1: 2-羟基萘; 2: 1-羟基萘; 3: 3-羟基茚; 4: 2-羟基茚; 5: 2-羟基菲; 6: 1-羟基菲; 7: 1-羟基蒽; 8: 3-羟基蒽; 9: 6-羟基蒽; 10: 9-羟基苯并[a]蒽; 11: 3-羟基苯并[a]蒽。

图1 11种多环芳烃羟基代谢物标准溶液(A)、加标样品(B)色谱图

2.1.3 检出限与线性范围 在已优化的色谱与质谱条件下对系列标准溶液进行测定,本方法在0.002~200 μ g/L范围内线性关系良好。以3倍信噪比定义检出限,11种多环芳烃羟基代谢物检出限范围为0.001~0.040 μ g/L。见表2。

表2 11种多环芳烃羟基代谢物的线性方程、线性范围、相关系数及方法的检出限

目标物	线性方程	线性范围 (μg/L)	相关系数	检出限 (μg/L)
2-羟基萘	$y=1.8327x+0.0310$	0.002~200	0.9999	0.001
1-羟基萘	$y=0.6191x+0.0124$	0.002~200	0.9997	0.018
3-羟基茚	$y=0.3553x+0.0024$	0.002~200	0.9999	0.040
2-羟基茚	$y=4.2258x+0.0907$	0.002~200	0.9998	0.001
2-羟基菲	$y=1.5852x+0.0168$	0.002~200	0.9999	0.002
1-羟基菲	$y=0.9545x+0.0105$	0.002~200	0.9999	0.010
1-羟基蒽	$y=3.7279x+0.0241$	0.002~200	0.9999	0.004
3-羟基蒽	$y=2.5604x+0.0445$	0.002~200	0.9999	0.002
6-羟基蒽	$y=2.6624x+0.0157$	0.002~200	0.9999	0.003
9-羟基苯并[a]蒽	$y=0.8542x-0.0078$	0.002~200	0.9999	0.020
3-羟基苯并[a]蒽	$y=0.5901x-0.0283$	0.002~200	0.9985	0.020

2.1.4 回收率与精密度 分别向不含多环芳烃羟基代谢物的10.0 mL尿样中加入低、中、高3种不同浓度的混标溶液,每种浓度测定6个平行样,前处理浓缩后加标尿液质量浓度分别为8、40和100 ng/mL,按照“1.2.1”进行测定后计算加标回收率和相对标准偏差(relative standard deviation, RSD),以RSD的大小表示精密度。该方法的回收率为71.4%~109.4%,RSD为2.7%~11.6%。见表3。

表3 11种多环芳烃羟基代谢物的回收率(%)和相对标准偏差(RSD,%)

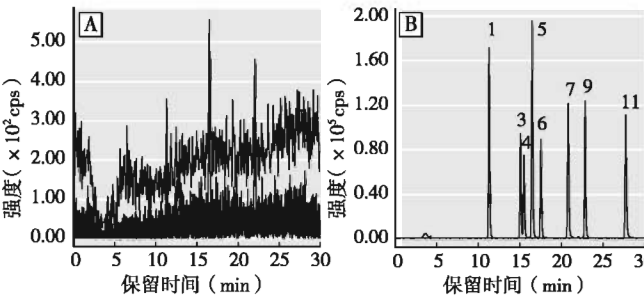
目标物	8 ng/mL		40 ng/mL		100 ng/mL	
	回收率	RSD	回收率	RSD	回收率	RSD
2-羟基萘	95.6	4.5	97.1	5.6	100.9	11.6
1-羟基萘	96.3	4.5	96.4	5.3	105.7	7.9
3-羟基茚	91.9	7.8	92.5	4.4	109.4	11.2
2-羟基茚	91.3	8.5	93.1	5.9	96.0	2.7
2-羟基菲	90.9	5.1	87.9	3.3	89.2	3.0
1-羟基菲	94.2	9.3	96.0	6.7	103.1	4.4
1-羟基蒽	94.1	8.1	92.1	8.0	104.4	6.8
3-羟基蒽	92.3	7.9	90.4	6.4	98.5	5.9
6-羟基蒽	86.2	5.4	84.2	5.9	91.8	3.5
9-羟基苯并[a]蒽	81.0	10.8	87.7	8.2	93.0	6.7
3-羟基苯并[a]蒽	71.4	7.2	84.0	5.8	84.5	5.8

2.2 实际样品分析

应用本方法测定了222份样品,11种多环芳烃羟基代谢物均检出,检出率由高到低分别为3-羟基苯并[a]蒽、2-羟基菲、1-羟基菲、3-羟基茚、2-羟基萘、2-羟基茚和9-羟基苯并[a]蒽、1-羟基蒽、6-羟基蒽、3-羟基蒽、1-羟基萘。结果见表4。空白样品和阳性样品色谱图见图2。

表4 尿样多环芳烃羟基代谢物检测结果(n=222)

目标物	检出数(n)	检出率(%)	检出范围(μg/L)
2-羟基萘	43	19.37	0.005~136.236
1-羟基萘	6	2.70	3.488~45.170
3-羟基茚	52	20.72	0.044~66.139
2-羟基茚	17	7.66	0.103~25.864
2-羟基菲	215	96.85	0.015~91.712
1-羟基菲	142	63.96	0.010~50.201
1-羟基蒽	16	7.21	0.061~44.395
3-羟基蒽	10	4.50	0.257~139.196
6-羟基蒽	11	4.95	0.009~62.168
9-羟基苯并[a]蒽	17	7.66	0.025~95.502
3-羟基苯并[a]蒽	219	98.65	2.366~35.682



[注] 1: 2-羟基萘; 2: 1-羟基萘; 3: 3-羟基茚; 4: 2-羟基茚; 5: 2-羟基菲; 6: 1-羟基菲; 7: 1-羟基蒽; 8: 3-羟基蒽; 9: 6-羟基蒽; 10: 9-羟基苯并[a]蒽; 11: 3-羟基苯并[a]蒽。

图2 11种多环芳烃羟基代谢物空白样品(A)和阳性样品(B)色谱图

3 讨论

PAHs是一类重要的环境化学污染物,经呼吸道等途径进入人体后首先通过细胞色素P450酶的作用形成环氧化物,环氧化物可以自发地重新排列成多环芳烃羟基代谢物;此外,细胞色素P450酶也可以直接羟基化PAHs形成多环芳烃羟基代谢物。PAHs在体内代谢为多环芳烃羟基代谢物后,在酶的作用下与葡萄糖醛酸或磺酰基结合,主要以结合态形式从尿液排出。因此,尿样需先进行酶解,生成游离的多环芳烃羟基代谢物后,再使用UPLC-MS/MS等进行测定。

本研究结果显示,只有2-羟基茚和3-羟基茚的母离子和子离子质荷比相差1,其余9种多环芳烃羟基代谢物的母离子和子离子质荷比均相差28,即母离子丢失一个一氧化碳分子形成主要的碎片离子,这与Onyemauwa等^[8]的研究结果相一致,而郑磊等^[14]的研究表明2-羟基茚和3-羟基茚的母离子和子离子质荷比也相差28。本研究经过反复优化条件,将尿中11种多环芳烃羟基代谢物完全分离并在一定程度上缩短了样

品分析时间,提高了工作效率。本研究中液质联用仪背景噪音1000以下视为正常,从空白样品色谱图可看出基质效应并不明显。

有研究结果显示尿中羟基蒽、羟基苯并芘未检出^[13-14],而本研究尿中11种多环芳烃羟基代谢物包括羟基蒽、羟基苯并芘均检出。这可能与研究对象的生活环境有关:太原钢铁集团有限公司是钢铁和产能的重工业基地,其生产过程中产生的PAHs等环境化学毒物排放到大气中,导致周边区域空气中PAHs含量较高,接触人群非常广泛,人们长期与PAHs共存,可能使得其代谢物检出率增加。此外,本研究虽以非吸烟人群为研究对象,但并未测定研究对象的可替宁水平,不能排除错误报告主、被动吸烟情况对测定结果的影响,测定结果未用尿肌酐进行校正,代谢物水平可能存在一定偏差。

本研究使用UPLC-MS/MS的方法,采用电喷雾离子化(ESI)源和负离子多反应监测模式检测,利用大分子化合物较易电离的特点以及UPLC的高灵敏度和高分析效率,也使得尿样中多环芳烃羟基代谢物的检出率提高。

综上所述,本研究建立了UPLC-MS/MS检测人尿中11种多环芳烃羟基代谢物的方法。该方法具有较高的灵敏度、精密度、回收率和良好的线性关系,对分离和定量主要的多环芳烃羟基代谢物很有效,可用于人群PAHs暴露的生物监测。

参考文献

- [1] Polanska K, Dettbarn G, Jurewicz J, et al. Effect of prenatal polycyclic aromatic hydrocarbons exposure on birth outcomes: the polish mother and child cohort study[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 408939.
- [2] Edwards SC, Jedrychowski W, Butscher M, et al. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and children's intelligence at 5 years of age in a prospective cohort study in Poland[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(9): 1326-1331.
- [3] Cuadras A, Rovira E, Marcé RM, et al. Lung cancer risk by polycyclic aromatic hydrocarbons in a Mediterranean industrialized area[J]. Environ Sci Pollut Res, 2016, 23(22): 23215-23227.
- [4] Shrivastava M, Lou S, Zelenyuk A, et al. Global long-range transport and lung cancer risk from polycyclic aromatic hydrocarbons shielded by coatings of organic aerosol[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(6): 1246-1251.
- [5] Jedrychowski W A, Perera FP, Camann D, et al. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and cognitive dysfunction in children[J]. Environ Sci Pollut Res, 2015, 22(5): 3631-3639.
- [6] Perera FP, Tang D, Wang S, et al. Prenatal polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and child behavior at Age 6-7 Years[J]. Environ Health Perspect, 2012, 120(6): 921-926.
- [7] 李欣欣, 崔师伟, 何民富, 等. 超高效液相色谱串联质谱检测生物样本中多环芳烃[J]. 中国预防医学杂志, 2012, 13(4): 246-250.
- [8] Onyemauwa F, Rappaport SM, Sobus JR, et al. Using liquid chromatography-tandem mass spectrometry to quantify monohydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine[J]. J Chromatogr B, 2009, 877(11-12): 1117-1125.
- [9] 王宇, 董玉莲, 范瑞芳, 等. 尿中多种多环芳烃代谢物同时测定的高效液相色谱-荧光检测法[J]. 环境与健康杂志, 2006, 23(1): 76-78.
- [10] Wang Y, Zhang W, Dong Y, et al. Quantification of several monohydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection[J]. Anal Bioanal Chem, 2005, 383(5): 804-809.
- [11] Rossella F, Campo L, Pavanello S, et al. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and monohydroxy metabolites as biomarkers of exposure in coke oven workers[J]. Occup Environ Med, 2009, 66(8): 509-516.
- [12] Grova N, Salquèbre G, Appenzeller BM. Gas chromatography-tandem mass spectrometry analysis of 52 monohydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in hairs of rats after controlled exposure[J]. Anal Bioanal Chem, 2013, 405(27): 8897-8911.
- [13] 丁昌明, 金银龙, 林少彬. 固相萃取-液相色谱-串联质谱法同时测定尿液中9种多环芳烃代谢物[J]. 分析化学, 2012, 40(3): 397-402.
- [14] 郑磊, 丁昌明, 胡小键, 等. 人尿中12种多环芳烃代谢物的液相色谱-串联质谱同时测定法[J]. 环境与健康杂志, 2011, 28(4): 348-351.

(收稿日期: 2017-04-27; 录用日期: 2017-07-07)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 汪源)