



评述

化学毒剂侦检的现状与前景

郭磊, 刘勤, 房彤宇*, 谢剑炜*

军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850

* 联系人, E-mail: fangty@bmi.ac.cn; xiejw@bmi.ac.cn

收稿日期: 2011-07-18; 接受日期: 2011-08-28

doi: 10.1360/052011-608

摘要 现场、在位、实时的便携式侦检技术是应对化学战、化学恐怖袭击及突发性化学事件的关键要素; 灵敏、特异的实验室筛查鉴定分析技术则是事件定性的重要依据. 本文分别从化学毒剂毒物的侦检技术、优势、用途, 以及实验室筛查策略和相关鉴定技术等方面, 对其发展现状和应用前景进行了评述和探讨.

关键词化学毒剂
毒物
现场侦检
筛查鉴定
生物标志物

1 化学毒剂及其侦检的意义

用于战争目的以对人畜的毒害作用为主要杀伤手段的化学物质, 称为化学毒剂或化学战剂 (chemical warfare agents, CWAs), 其具有高毒、杀伤性强及施毒方式多样等特点. 自第一次世界大战中使用化学毒剂作为大规模杀伤性武器以来, 迄今已近百年. 但在多元化、多极化的当今国际社会, 各种局部冲突事件仍频繁发生, 化学毒剂及包括各类工业有毒化学品 (TICs)、剧毒农药和鼠药以及生物毒素等在内的各类化学毒物在局部战争、化学恐怖袭击或突发性化学事件中仍屡屡发生, 对国家安全造成的威胁将长久存在.

世界上第一个全面禁止和彻底销毁一种大规模杀伤性武器的公约——《关于禁止发展、生产、储存和使用化学武器及销毁此种武器的公约》(以下简称《公约》) 于 1997 年 4 月 29 日生效, 现有 188 个缔约国. 其核心内容是在全球范围内尽早彻底销毁化学武器及其相关设施, 显示了国际范围内全面禁止和彻底消除化学武器的决心和有力举措. 中国于 1997 年 4 月

签署了该《公约》.

根据作用效果, CWAs 主要分为 5 大类, 包括神经性毒剂 (NAs, 包括沙林、梭曼、塔崩和 VX)、糜烂性毒剂 (包括芥子气、氮芥、路易氏剂、光气肟)、全身中毒性毒剂 (包括氢氰酸、氯化氰)、失能性毒剂 (BZ) 和窒息性毒剂 (包括光气、双光气、氯化苦). 另外, 公约附表中还包括 2 种生物毒素, 即石房蛤毒素和蓖麻毒素, 其中蓖麻毒素为一种蛋白质类大分子毒素.

NAs 又称有机磷毒剂, 是一类高效、速杀性的有机磷酸酯类化合物, 进入人体后迅速作用于神经系统, 在所有 CWAs 中毒性最强、杀伤力最大. 其中 G 类毒剂, 如沙林 (GB)、梭曼 (GD) 和塔崩 (GA) 等以呼吸道吸入为主要中毒途径; V 类毒剂, 如 VX 等以皮肤染毒吸收为主要中毒途径. 有机磷农药与 NAs 的毒理作用机制相同, 但毒性有较大差异. 而以“毒剂之王”芥子气为代表的糜烂性毒剂, 可经皮肤直接接触和/或呼吸道吸入途径染毒, 属于细胞毒剂, 以皮肤或黏膜糜烂为主要毒害特征. 蓖麻毒素则属于 II 型核糖体失活蛋白, 其本身是生物毒素, 但中毒后主要中毒症状表现完全符合化学中毒典型特征, 其毒性机理是抑制蛋白质合

成, 导致细胞死亡。目前, 国内外研究较多集中于 NAs, 糜烂性毒剂和蓖麻毒素等危害最为严重、使用最多的致死性生化毒剂方面。

在应对化学恐怖袭击和处置突发化学事件中, 化学毒剂侦检技术的发展主要包括两个方面: (1) 各类现场、在位、实时的快速报警和侦检方法、技术和装备的研究, 需要在事件发生的第一时间和现场能对化学毒剂毒物进行快速筛查鉴定; (2) 各类复杂基质(如水、土壤等环境样品、食品以及生物医学样品等)中化学毒剂毒物的筛查、确证和定量分析方法的研究。所建立的分析技术应满足高通量、高灵敏和高准确度的需要, 给出确证鉴定结果, 以利于判断其中毒机理和制订治疗对策。

2 化学毒剂现场侦检技术

在应对化学战、化学恐怖袭击及突发化学事件时, 首先需要回答的问题是“是否有毒? 是何种毒物? 应采取什么样的救援和医疗急救措施?” 因此进行快速、准确可靠的侦检是一切救援行动的关键, 具有重要的军事、民防意义。现场、在位、实时的检测技术及便携式检测设备成为其关键。基于显色、离子迁移谱(IMS)、光离子化(PID)、火焰光度(FPD)、傅立叶变换红外光谱(FT-IR)、拉曼、电化学、表面声波(SAW)、色谱(主要是气相色谱(GC))、质谱(MS)及色谱质谱联用等的技术方法先后用于现场报警和检测。特别是 IMS, FT-IR, MS 及 SAW 等技术的应用, 使现场侦检设备的体积、重量大大减小, 可靠性、准确性大大提高^[1]。

最直观简便的化学毒剂毒物侦检技术多采用特异性化学显色反应、酶催化反应或胶体金聚集显色等方式, 如利用芥子气与对硝基苯甲基吡啶在碱性条件下显蓝色的特征反应, 可对芥子气进行快速定性检测; 利用有机磷化合物对乙酰胆碱酯酶的特异性抑制反应, 可实现对 NAs 和有机磷农药的快速半定量检测; 利用胶体金免疫层析横流试纸条检测蓖麻毒素等。

以新型防化医学检毒箱为例, 该新一代检毒器材可对发现的任何未知样品进行现场定性鉴别, 包括能够区分未知样品的生物源或化学源性, 可现场检测包括 V 类、G 类毒剂、BZ、芥子气、氰化物、汞化物、砷化物及蓖麻毒素等, 灵敏度高、操作简便, 可在 10 多分钟内完成检测, 已在 2008 年奥运安保、2010 年上海世博安保和广州亚运安保等重大任务中发挥了重要作用。

其他基于不同物理化学原理的便携式/车载式侦检器材的概述及特点见表 1。除单种快速侦检技术或便携式检测设备之外, 在快速应对突发性化学事件时, 亦需要自动化、集成化的仪器系统, 其中防化侦察车和检验车可实施采样、监测和侦检等功能, 配备多模式的自动 CWAs 探测与识别系统。

近年来, 各种质谱离子化技术也方兴未艾, 如电喷雾解吸电离(DESI)^[2,3]、电晕放电实时直接分析电离(CDART)^[4,5]等。这些技术的优势在于样品不经任何处理就可在大气压下直接进行实时分析, 几秒钟内便可获得结果, 使 MS 技术满足了现场实时快速分析的迫切需求。

3 化学毒剂的实验室筛查鉴定技术

为了确保鉴定结果的准确无误, 对现场侦检认为可疑的样品, 还必须送到场外, 由权威实验室进行进一步确证分析, 以给出最终的鉴定结果。目前中国已经拥有两家国际禁止化学武器组织(OPCW)指定实验室(截至 2011 年 2 月全世界共有 15 个国家的 18 个实验室成为 OPCW 指定实验室), 即解放军防化研究院分析测试中心和军事医学科学院毒物分析实验室, 表明中国的 CWAs 及其相关化合物的分析检测水平已经处于世界前列。

化学毒剂毒物分析涉及基质种类繁多, 背景干扰复杂, 而目标化合物类型广泛、性质各异、数量庞大, 且浓度极低, 加上确证技术要求高、难度大, 给分析检测带来了巨大困难。其实实验室筛查鉴定技术方法按照样品基质类型主要可分为环境样品分析和生物医学样品分析两类。环境样品分析主要指从自然环境采集的样品中寻找化学毒剂毒物曾经存在和使用过的证据, 涉及的基质类型十分广泛。生物医学样品分析则主要针对从动物或人体采集的样本如尿液、血液、组织等, 寻找生物体曾经暴露于化学毒剂毒物环境下的法医学证据。

3.1 环境样品中化学毒剂的确证技术

3.1.1 筛查鉴定技术进展

针对完全未知样品, 一般需建立适用于各种复杂基质的样品前处理技术方法, 提高提取/富集效率、简化步骤是其致力目标。对于各种不同类型的环境

表 1 基于不同物理化学原理的便携式/车载式侦检器材一览表

器材	原理	检测对象	代表性参数	特点
IMS 仪	样品分子离子在漂移管内的迁移速率(特征分析时间), 不需要预浓缩和提取步骤便可准确快速地探查痕量爆炸物、毒品或有害物质	CWAs, TICs 和挥发性有机污染物(VOCs)	LOD: 0.1 mg/m ³ (G 类、V 类毒剂); 2 mg/m ³ (芥子气、路易氏剂); 50 mg/m ³ (氢氰酸和氯化氰) 对气态 GB 和芥子气的 LOD 分别在 10 和 500 μg/m ³ 水平, 响应时间均为 2 s	目前运用最为广泛、技术较成熟; 灵敏度高、工作可靠、抗干扰能力强、无需化学试剂; 但不能完全避免误报
FPD 仪(硫磷检测仪)	含有磷和硫元素的有机化合物在富氢火焰中可分别产生氢磷氧(P 波段)和 S2(S 波段)的特征性分子光谱	G 类毒剂、VX 及芥子气等		一般和 IMS 仪联合使用, 例如, OPCW 赴伊拉克核查小组均配备了手持式 IMS 和 FPD 仪
PID 仪	高能紫外光将有机物激发成可被检测的正负离子, 属无损检测	几乎所有的含碳挥发性有机化合物和部分无机物	响应浓度从 1 μg/m ³ 到 2000 mg/m ³ , 响应时间 3 s	对 VOCs 响应灵敏、线性范围宽、可连续测量; 也可作为 IMS 仪的补充
FT-IR 仪	基于物质本身特有的红外“指纹”图谱, 对未知气体、液体、固体(包括粉末)和黏稠物质通过透射、反射、漫反射等方式进行分析	CWAs, TICs, VOCs 等	对气体大多数组分的 LOD 都低于 1 mg/m ³	分为红外主动探测和被动红外遥测仪器两种, 后者是突发事件应急监测的重要工具之一, 可遥测在数公里范围内化学污染云团
拉曼光谱仪	提供仅与样品振动转动有关的特征性拉曼光谱, 谱峰清晰尖锐	CWAs, TICs 等	谱库 16500 种; 响应时间 1 min	特异性可与 MS 媲美, 适合定量和数据库搜索
SAW 仪	当气态 CWAs 吸附至压电晶体基底表面的化学选择性涂层功能膜上时, 由压电性的变化引起声波在此表面传播时共振振幅、频率或波速的改变	CWAs, 环境污染物等	LOD 在 ng/m ³ ~μg/m ³ 水平, 在百种战场气体干扰下能准确侦检出 10 种 CWAs	可实现长时间的连续监测
便携式 GC-MS 及 MS 仪	热解吸附样品采集、快速 GC 分离和 MS 分析; 便携式 MS 仪多基于离子阱型质量分析器	CWAs, 炸药和 TICs	LOD 在 μg/m ³ ~mg/m ³ 水平, 响应时间数秒	高选择性、高灵敏度, 尤其可以对复杂混合物中有毒有害物质进行分离鉴定和定量检测

样品基质, 包括液液萃取(LLE)、固相萃取(SPE)、固相微萃取(SPME)、液相微萃取(LPME)等诸多样品提取、净化、富集前处理技术方法均被用于 CWAs 及其相关化合物、各种化学毒物的分析^[6]. 除常用的反相、离子交换型填料外, 分子烙印等一些新技术也被尝试用于制作新型 SPE 填料, 并应用于强极性 NAs 降解产物的提取和富集. 值得指出的是, 各种净化处理技术如 SP(M)E 等虽然能有效去除背景干扰, 获得高质量的化合物谱图数据, 但不同性质的萃取填料(纤维)针对性也较强, 可能会造成目标化合物的丢失, 因此并不适合作为全未知盲样的普筛手段. 通常在初步确定目标化合物和干扰杂质种类之后, 再有针对性地使用各种净化处理技术效果更佳.

GC 及其联用技术在 CWAs 及其相关化合物、各种剧毒农药等分析中最为常用. 配有各种元素选择性检测器, 如氢火焰离子化检测器(FID)、FPD、氮磷检测器(NPD)、电子捕获检测器(ECD)、原子发射光谱检测器(AED)等的 GC 技术在复杂环境基质样品的 CWAs 及相关化合物筛查分析中显示出独特优势. 选择性检测器可不受基质的严重背景干扰, 选择性

地显示含有特征元素的化合物, 并将相应化合物的相对 RI 信息提供给 GC-MS(MS)联用技术进行分析比对.

在以 GC 及 GC-MS(MS)分析高极性 or 难挥发的毒剂毒物时, 常需将其衍生化, 常用的有硅烷化和甲基化方式, 当 GC-MS(MS)方法采用负离子化学电离模式(NCI)时则多采用氟衍生化. 针对常规衍生化操作繁琐等问题, 将衍生化与萃取过程合二为一的固相载体衍生化、土壤基质及水中直接衍生化技术等可有所裨益^[7].

目前, LC-MS(MS)技术在化学毒剂及相关化合物、剧毒有机磷农药和生物毒素分析中的应用呈显著增加趋势, 其优势在于可以直接分析水溶液样品或提取液中极性和难挥发的目标化合物, 简化样品前处理过程. 以反相色谱应用于 LC-MS(MS)分析时, 针对众多强极性的毒剂降解产物如烷基磷酸类化合物在反相色谱柱上少保留或无保留的问题, 亲水作用色谱可提供较好的解决方案^[8]. 色谱与高分辨 MS 联用还可获得目标化合物或其碎片的主要质量数, 用于计算其元素组成, 并提高鉴定结果的准确性^[9].

LC-电感耦合等离子体(ICP)-MS, LC-核磁共振(NMR)等也被应用于 CWAs 相关化合物的分析。

科学可靠的化合物结构确证方法在快速准确鉴定目标化合物、确保无误判中十分必要。如 NMR 技术在复杂基质中的未知化合物结构鉴定中非常重要, 包括 ^1H , ^{31}P , ^{19}F , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 在内的多项 NMR 方法均被应用于化学战剂及其相关化合物分析。特别是 ^{31}P 谱和 ^{19}F 谱可以快速提供样品中含 P 和含 F 化合物的信息。但因灵敏度相对较低等, 其在结构确证方面的应用常受到限制。近年来其研究集中于使用新型微探头提高信号灵敏度, 及使用各种相关谱和二维谱技术对复杂基质样品如各种洗消液中的化学毒剂洗消产物进行结构鉴定(特别是同类化合物侧链结构鉴定)等方面^[10]。

除传统的谱图解析及数据库检索外, 一些辅助的谱图分析如特征离子检索和 RI 预测技术也被用于化学毒剂及相关化合物、剧毒有机磷农药和生物毒素的结构解析, 再结合图谱检索数据库等手段, 可显著提高结构鉴定的效率和准确度。

3.1.2 CWAs 及相关化合物系统筛查鉴定技术策略

以 CWAs 及相关化合物系统筛查鉴定技术策略

为例。当前各国指定实验室的 CWAs 及相关化合物系统筛查策略各具特色并各有侧重, 以军事医学科学院毒物分析实验室为例, 其筛查策略涵盖以下几个方面(图 1), 并在连续 6 次 OPCW 效能水平测试中, 针对 CWAs 及相关化合物得到了很好的应用与验证:

(1) 针对全未知盲样, 建立适用于各种复杂基质的样品前处理技术方法, 实现痕量目标化合物的完全提取。根据环境样品的各种类型, 如水溶液、有机溶剂、土壤、非土壤固体等分别建立相应的系统前处理方法, 将多种前处理技术结合以去除基质干扰, 并实现性质各异(无机、有机、极性、非极性、挥发、难挥发、酸性、碱性等)的痕量目标化合物的有效提取和富集;

(2) 建立系统筛查仪器分析技术, 以有效“捕获”目标化合物, 实现无漏检。基于 CWAs 及相关化合物大多含各种特征元素的特点, 根据不同类型仪器分析技术的原理和适用性, 将各种色谱分离技术与各种检测技术及谱学手段有效结合, 形成科学、全面、系统的仪器筛查技术网络。在快速、准确、灵敏地获得化合物的碳、磷、氟、硫、氮、砷、氯等信息的同时, 结合化合物保留指数(RI)、分子量(包括精确分子量)、碎片离子、同位素比、元素组成等结构信息, 经过谱图解析和综合分析, 实现痕量 CWAs 及其相关化合物

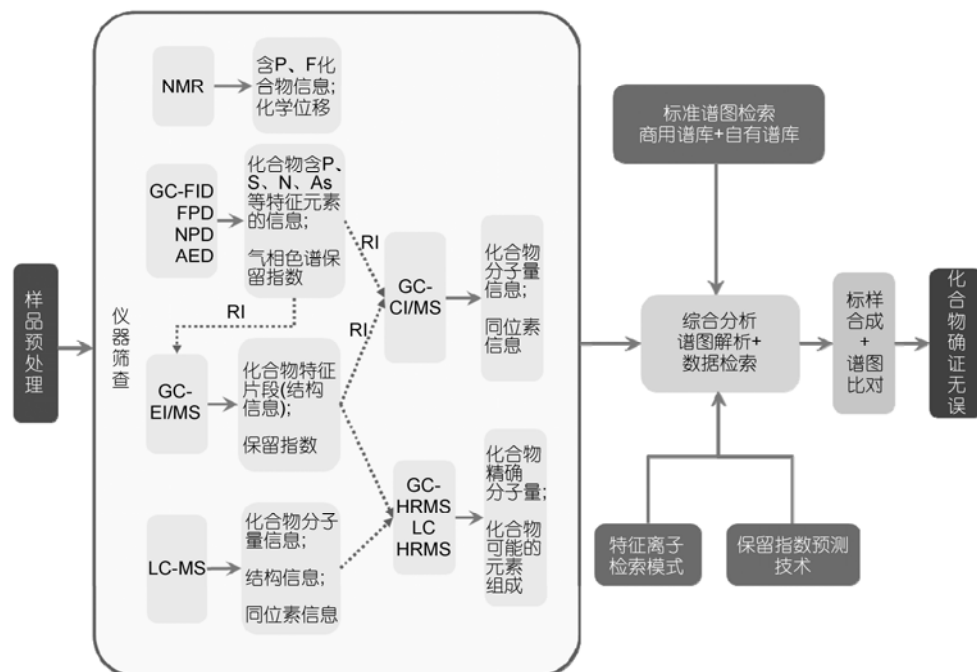


图 1 化学毒剂及相关化合物系统筛查分析流程图

的全面筛查、鉴定和确证检测; (3) 建立科学可靠的化合物结构确证方法, 以快速准确地鉴定目标化合物, 确保无误判. 结合样品前处理技术方法, 对仪器分析结果进行综合分析和谱图解析, 初步甄别和鉴定目标化合物, 再与化合物参考品(必要时需合成)进行比对, 实现目标化合物的最终确证.

3.2 生物医学样品中化学毒剂的确证技术

3.2.1 生物医学样品中化学毒剂的分析检测

绝大多数 CWAs 属于化学反应性质活泼的亲电性有机小分子, 在自然环境中通常会迅速降解, 水、土壤、树木等环境样本中的 CWAs 及其降解产物通常于 1~2 周后即无法检出. CWAs 原型在生物体内的半衰期亦较短, 超过 90% 的吸收剂量迅速代谢, 主要经尿排出; 但其剩余部分则以不同途径与蛋白质(酶)、核酸等大分子结合/代谢成特异的半衰期较长的生物标志物, 对之进行分析检测则具有溯源性强和适用于法医鉴定的特点, 亦可作为生物剂量技术推知毒剂暴露的剂量^[11].

CWAs 的生物标志物可分为游离型代谢产物和生物大分子加合物两种^[12]. 较之游离型代谢产物, CWAs-蛋白质加合物的半衰期与内源天然蛋白相当, 如丁酰胆碱酯酶(BuChE)、白蛋白和血红蛋白的体内半衰期分别为 5~16, 21 和 42 d. 因此, 虽然加合物在血液中的浓度远低于尿样的代谢产物, 但其稳定性较高, 尤其有利于化学毒剂暴露的溯源性检测. DNA 对烷化剂如芥子气、氮芥等极为敏感, 是其进行体内攻击的主要靶点. 其半衰期因受基因损伤修复机制的影响, 较天然 DNA 的半衰期要短, 可在血液或组织中存留数天到数周. *N*⁷-(2-羟乙基硫乙基)鸟嘌呤(HETEG)占芥子气在 DNA 碱基水平上烷基化的 60%, 为芥子气的主要 DNA 加合物.

以 5 种高毒性有机磷农药为例, 原型与其代谢产物二烷基磷酸酯类化合物均在体内的半衰期较短, 仅有数天; 但它们的生物大分子加合物在体内寿命较长. 例如, 有机磷农药和蛋白质的加合物, 其体内的检出周期与蛋白自身的体内寿命一致, 长达 40~120 d 之久, 这样就为有机磷农药中毒的分析检测提供了新的途径和较宽范围的时间窗口^[13]. Sun 等人^[14]于 2007 年报道了基于生物质谱技术, 通过测定 OPs 与 BuChE 中的特定丝氨酸位点(Ser198)的加合物

肽段而对有机磷农药进行高灵敏度定量方法. Ding 等人^[15]于 2008 年利用蛋白质组学手段, 鉴别出人血清白蛋白亦可作为有机磷农药的特征生物标志物. 若能确定此类生物标志物与相关毒性靶分子间的定量关系, 则可较为准确、特异地描述有机磷农药在体内发挥毒性效应的化学基础和机理, 从而有助于上述有机磷农药急性中毒的准确对症医学处置. 此点亦是开展生物标志物溯源性检测研究的依据所在, 但目前绝大部分的化学毒剂毒物的分析仍仅停留在检测其原型.

对于蛋白质类生物毒素, 如蓖麻毒素, 目前主要的鉴别技术方法包括细胞毒性、免疫分析、荧光定量 PCR(仅适用于测定蓖麻籽粗提液中的 cDNA)和基于生物质谱的鉴别技术等. 其中基于化学发光的酶联免疫吸附分析是目前最为灵敏的蓖麻毒素定量方法之一, LOD 可达 0.05 $\mu\text{g/L}$. 通过质谱方法鉴定蓖麻毒素时, 需特别注意其与结构极近似蛋白-蓖麻凝集素间的区分鉴定^[16].

3.2.2 CWAs 溯源性检测研究现状

由于染毒方式和剂量不同, 生物医学样品中的各 CWAs 生物标记物浓度跨度较宽, 自亚 $\mu\text{g/L}$ 至 mg/L 水平; 对溯源性技术手段要求高、检测难度较大, 国外仅有少数实验室开展了该领域的工作, 并在两伊战争和东京地铁沙林事件的中毒样品中有着成功应用.

溯源性检测技术方法的选择直接取决于毒剂的化学反应活性和其体内代谢转化途径. 针对各类毒剂生物标记物的分析手段各异, 色谱及色谱质谱联用技术由于具有高选择性、高灵敏度和可以进行化合物结构确证等优点, 成为溯源性分析的主要技术方法. 国内以军事医学科学院毒物分析实验室率先开展了 NAs、糜烂性毒剂、蓖麻毒素等的代谢产物和生物标志物分析检测技术的系统研究; 2009 年在 OPCW 组织的第一次生物医学样品分析水平测试以及德国罗伯特·科赫研究所承办的第一届国际蓖麻毒素分析效能水平测试中, 均取得了完全正确的定性定量检测结果.

此外, 为深入剖析理解化学毒剂的毒性物质基础, 用分析化学和分析毒理学技术方法对化学毒剂及其体内生物标志物进行系统研究, 并与机体中毒症状、治疗效果进行关联性研究是一较好途径, 但此

点在国际范围内尚未深入开展. 近年来, 作者所在研究组开展了主要化学战剂及相关毒物的毒代动力学研究, 研究不同生物标志物在动物体内分布、代谢规律和特征及量效、时效关系, 研究毒剂暴露水平与中毒诊断的相关性. 关于难防难治化学战剂如梭曼和芥子气, 在合成系列生物标志物参考品的基础上, 分别建立了十余种针对水解氧化产物、 β -裂解产物、DNA 及蛋白加合物的 GC-MS(MS)或 LC-MS(MS)分析检测方法, 并将之应用于染毒动物的毒代动力学研究等. 例如, 已经建立的针对不同生物基质中 N^7 -HETEG 的高灵敏度 LC-MS/MS 检测方法; 检测限达亚 pg/mL (或 g)水平, 以 SD 大鼠皮肤染毒为模型, 大鼠肺脏中 N^7 -HETEG 的含量随着染毒剂量的增加而升高, 表明 N^7 -HETEG 是一种特异的芥子气暴露的体内生物标志物.

4 结语与展望

现场快速侦检技术的未来发展方向在于多参量、

多用途以及新型材料和新技术的开发; 侦检设备的嵌入式和联网使用; 以及单个装置微型化、智能化的开发. 例如 20 世纪 90 年代以来各种微芯片、微阵列技术和传感技术的有效整合, 就大大促进了高通量和快速的化学毒剂检测以及在恶劣条件下(高温、高压、化学腐蚀)低成本传感器的开发和应用; MS 方面, 新型质量分析器以及各种新原理的离子化技术亦对现场在位实时分析气、液和固体样品提供了新的技术手段.

实验室确证检测方面, 全未知盲样的筛查鉴定一直都是分析科学中的难点问题. 如何简化复杂繁琐的样品前处理过程, 快速去除各种可能的背景干扰, 实现复杂基质中痕量目标化合物的有效检出和鉴定, 始终是各国科学家的努力方向.

随着蛋白质组学和代谢组学的发展, 发现新的、溯源性强的化学毒剂毒物生物标记物势在必行. 另外, 对其暴露的生物医学样品的准确检测, 有赖于对毒剂毒物体内代谢过程与毒理效应的充分了解.

参考文献

- 1 Oppenheimer A. Jane's Nuclear, Biological and Chemical Defence. 20th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2008–2009. 195–237
- 2 Takats Z, Wiseman J M, Gologan B, et al. Mass spectrometry sampling under ambient conditions with desorption electrospray ionization. Science, 2004, 306: 471–473
- 3 Chen H, Venter A, Cooks R G. Extractive electrospray ionization for direct analysis of undiluted urine, milk and other complex mixtures without sample preparation. Chem Comm, 2006: 19: 2042–2044
- 4 Cody R B, Laramée J A, Durst H D. Versatile new ion source for the analysis of materials in open air under ambient conditions. Anal Chem, 2005, 77: 2297–2302
- 5 Garcia-Reyes J F, Mazzotti F, Harper J D, et al. Direct olive oil analysis by low-temperature plasma (LTP) ambient ionization mass spectrometry. Rapid Comm Mass Spectrom, 2009, 23: 3057–3062
- 6 Lee H, Sng M, Basheer C, et al. Determination of basic degradation products of chemical warfare agents in water using hollow fibre-protected liquid-phase microextraction with *in-situ* derivatisation followed by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr A, 2008, 1196–1197: 125–132
- 7 Subramaniam R, Astot C, Nilsson C, et al. Combination of solid phase extraction and in vial solid phase derivatization using a strong anion exchange disk for the determination of nerve agent markers. J Chromatogr A, 2009, 1216: 8452–8459
- 8 Mawhinney D, Hamelin E, Fraser R, et al. The determination of organophosphonate nerve agent metabolites in human urine by hydrophilic interaction liquid chromatography tandem mass spectrometry. J Chromatogr B, 2007, 852: 235–243
- 9 Petersson F, Sulzer P, Mayhew C, et al. Real-time trace detection and identification of chemical warfare agent simulants using recent advances in proton transfer reaction time-of-flight mass spectrometry. Rapid Comm Mass Spectrom, 2009, 23: 3875–3870
- 10 Koskela H, Hakala U, Vanninen P. Structural characterization of chemical warfare agent degradation products in decontamination solutions with proton band-selective (1)H-(31)P NMR spectroscopy. Anal Chem, 2010, 82: 5331–5340
- 11 Black R M, Noort D. Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment. 2nd ed. England: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 131–133
- 12 Black R. An overview of biological markers of exposure to chemical warfare agents. J Anal Toxicol, 2008, 32: 2–9

- 13 Thompson C, Prins J, George K. Mass spectrometric analyses of organophosphate insecticide oxon protein adducts. *Environ Health Persp*, 2010, 118: 11–19
- 14 Sun J, Lynn B. Development of a MALDI-TOF-MS method to identify and quantify butyrylcholinesterase inhibition resulting from exposure to organophosphate and carbamate pesticides. *J Am Soc Mass Spectrum*, 2007, 18: 698–706
- 15 Ding S, Carr J, Carlson J, et al. Five tyrosines and two serines in human albumin are labeled by the organophosphorus agent FP-biotin. *Chem Res Toxicol*, 2008, 21: 1787–1794
- 16 Duriez E, Fenaille F, Tabet J, et al. Detection of ricin in complex samples by immunocapture and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Proteome Res*, 2008, 7: 4154–4163