

体育领域热点——克仑特罗检测方法研究 近况及发展方向

张建丽*

(国家体育总局 体育科学研究所, 北京 100061)

摘要: 克仑特罗在临床上主要用于治疗哮喘, 但由于其同时又具有蛋白同化作用, 因此也被非法滥用于畜牧业和体育领域。畜牧业中的滥用现象会导致该药物在动物肌肉或其他可食性组织中残留, 误食此类肉食品会引发运动员兴奋剂尿检阳性事件。2014年以来, 克仑特罗每年的阳性检出例数一直位居当年所有阳性物质之首, 其中绝大多数阳性均与误食克仑特罗污染的肉食品有关。如何区分兴奋剂检测领域食源性和药源性克仑特罗已成为一项国际性难题。克仑特罗也因此再次成为体育领域的关注热点。该文通过查阅近十年文献资料, 总结分析了克仑特罗的检测方法和在体育领域的滥用现象及应对方法, 意在全面梳理该药物的检测方法研究进展及其在体育领域的滥用现状, 为今后进一步开展相关工作奠定基础。

关键词: 克仑特罗; 蛋白同化作用; 兴奋剂; 检测方法

中图分类号: O657.63; G353.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2022)01-0063-08

Hot Spot in Sports——Review on Determination Methods and Development Direction of Clenbuterol

ZHANG Jian-li*

(China Institute of Sport Science, General Administration of Sport of China, Beijing 100061, China)

Abstract: Clenbuterol is mainly used to treat asthma clinically, but it is also illegally abused in animal husbandry and sports due to its anabolic effect. The abuse in animal husbandry will lead to the residue of the drug in animal muscle or other edible tissues. Ingestion of this kind of contaminated meat by mistake will trigger the positive event of doping control. The number of positive cases of clenbuterol has been at the top of positive substances list every year since 2014, and the vast majority of positive cases are related to the accidental consumption of meat food contaminated by clenbuterol. How to distinguish whether it is food contamination or doping abuse of clenbuterol in doping control has been an international problem. Therefore, clenbuterol has once again become a hot spot in sports. In order to comprehensively sort out the research progress of the determination methods for clenbuterol and its development direction in sports, laying a foundation for further related work in the future, the determination methods of clenbuterol and its abuse in sports are summarized through consulting the literatures in recent ten years.

Key words: clenbuterol; anabolic effect; doping; determination method

克仑特罗又名双氯醇胺或“瘦肉精”, 属 β_2 -受体激动剂, 为肾上腺素支气管解痉药物, 虽然其存在旋光异构体, 即 $R(-)$ -clenbuterol和 $S(+)$ -clenbuterol(见图1), 但目前市售的克仑特罗均以外消旋体形式存在^[1]。作为平喘药物应用于临床以来, 克仑特罗凭借其治疗剂量小、作用效果强等特点, 在解除支气管痉挛方面发挥了不可小觑的作用。然而克仑特罗的蛋白同化作用逐渐被证实后, 其在畜牧业和竞技体育领域的滥用现象也日趋严峻。欧洲、美国和包括中国在内的一些亚洲国家均禁止在畜牧养殖业中使用克仑特罗^[2], 但在全球范围内, 仍不断有肉食品中存在克仑特罗污染问题的报道^[2-5]。用克仑特罗饲喂过的动物, 会在其体内产生药物残留。运动员如果食用这类肉食品, 可能会引发兴奋剂

尿检阳性。国际奥委会于 1992 年开始已明确将克仑特罗列为禁用物质^[6]。近年来,运动员兴奋剂检测中克仑特罗阳性事件呈逐年上升趋势。据世界反兴奋剂机构(WADA)公布的统计结果,2014 年以来,克仑特罗每年的阳性例数一直位居当年阳性物质之首^[7-12]。经调查,其中绝大部分阳性案例均与食用被克仑特罗污染的肉食品有关。如何区分兴奋剂检测领域食源性和药源性克仑特罗已成为国际性难题。克仑特罗作为一种具有 50 多年历史的药物,再一次成为体育领域的关注热点,其检测方法也重新引起相关领域专家的重视。鉴于克仑特罗在当前竞技体育的焦点地位,本文主要采用 Pubmed、ScienceDirect、中国知网和百度学术等数据库通过关键词“Clenbuterol”或“克仑特罗”或“克伦特罗”进行检索,查阅和筛选近十年的相关文献资料,将该药物的检测方法和在体育领域的滥用等研究现状进行全面梳理,并作以综述,从而为未来体育领域继续深入研究该药物提供数据支持。

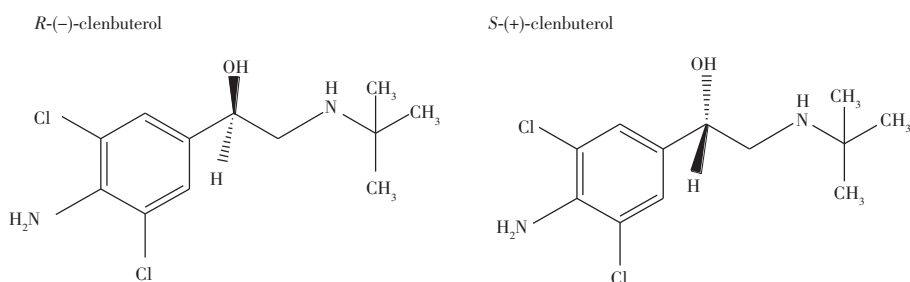


图 1 克仑特罗异构体的化学结构式

Fig. 1 Chemical structures of clenbuterol enantiomers

1 检测方法

随着检测技术的不断发展,药物的检测方法日新月异。克仑特罗的检测方法发展至今,见证了分析技术的主要发展历程。目前,克仑特罗的检测方法主要包括免疫分析法、毛细管电泳法、液相色谱紫外法、气相色谱-质谱联用法(GC-MS)和液相色谱-质谱联用法(LC-MS/MS)等。

1.1 免疫分析法

免疫分析法是利用被测物和标记物竞争性结合某一抗体的特异性反应进行检测的分析方法,其优点是灵敏、简便易行、样品用量少、自动化强等,因此应用较广泛。早在 20 世纪 90 年代初期,克仑特罗的免疫分析法多采用操作简单但灵敏度相对较低的试纸条分析法。随着免疫亲和层析技术(也称免疫色谱技术)的发展,研究人员创建了灵敏度更高的克仑特罗免疫分析法。2011 年, Zhu 等^[13]利用标记在表面增强拉曼散射纳米探针上的抗体,使底物和牛血清白蛋白克仑特罗形成结合物,通过游离克仑特罗和上述结合物对特异性抗体竞争性结合而进行测定。该方法与传统免疫方法相比,其线性范围宽(0.1 ~ 100 pg/mL),检出限较低(0.1 pg/mL)。2017 年, Wei 等^[14]基于表面增强拉曼散射免疫分析法,对经过磁场分离富集后的克仑特罗进行测定,大大提高了检测灵敏度,检出限低于 17 fg/mL。随后又有科研人员使用新型免疫分析材料鼠源抗体,建立了猪尿液中克仑特罗的开放式三明治酶联免疫吸附法,检测范围可宽达 8 ~ 10 000 ng/mL^[15]。Huang 等^[16]首次报道了采用基于纳米磁珠技术集成磁免疫分离和荧光侧流免疫层析的方法测定猪尿液中的克仑特罗,该法省去了传统磁免疫分离的洗脱步骤,同时克服了以往荧光侧流免疫层析法明显的基质效应,从而显著提高了生物样品免疫分析法的效率和灵敏度。同年, Chen 等^[17]创新性地研制了可以同时定性定量测定克仑特罗的集成免疫分析法,特别适用于食品安全领域的大样品量筛查工作,该法在大型体育赛事运动员食肉安全监控方面不失为一种简便、快速的初筛方法。

1.2 毛细管电泳法

毛细管电泳分析法是以弹性石英毛细管为分离通道,高压直流电场为驱动力,依据样品中各组分之间淌度和分配行为上的差异而实现分离的分析方法,具有快速、高效、微量和经济等优点,但因电渗现象导致其分离重现性较差^[18]。毛细管电泳法除了应用于克仑特罗外消旋体的分析外,还可对其对映异构体进行手性拆分。

毛细管电泳法在对映体的手性拆分上发挥着重要作用。近年来,克仑特罗的手性拆分在兴奋剂检

测领域成为研究热点, 其在区分运动员食源性和药源性来源问题上可成为重要线索。早在1993年就有研究团队使用毛细管电泳技术对克仑特罗进行手性拆分^[19], 该团队分别采用来自3个品牌的毛细管电泳仪, 以羟丙基 β -环糊精为手性选择剂, 随机对市售7个公司的克仑特罗进行手性拆分和测定。结果显示, 来自7家公司的克仑特罗对映异构体峰面积比值为 $0.974 \pm 0.2 \sim 1.004 \pm 0.5$, 均为外消旋体。毛细管电泳手性分离技术中最关键的技术环节是手性选择剂的选择。环糊精及其衍生物是应用非常广泛的一类手性选择剂, 不少科研人员使用 β -环糊精衍生物作为手性选择剂对克仑特罗的手性异构体进行分离研究^[20-22], 实现基线分离。近年来, 不断有新型手性选择剂应用于克仑特罗的手性分离, 包括克拉霉素^[23]、乳糖酸衍生物^[24]、胃蛋白酶^[25]等。这些新型手性选择剂的发现, 为毛细管电泳手性分离技术开拓了新的发展空间。

毛细管电泳技术既可手性拆分对映异构体, 还可测定其外消旋体。邓光辉^[26]等采用毛细管电泳电化学法对猪肉中克仑特罗进行了检测研究, 通过使用胶束电泳体系, 以铂圆盘为工作电极, 确定线性范围为 $2.0 \sim 400 \mu\text{g/L}$ 。克仑特罗常用的检测基质除肉食品外, 还有尿液。齐云龙^[27]建立了胶束毛细管电泳二极管阵列法快速检测尿液中克仑特罗, 方法检出限低于 $0.2 \mu\text{g/mL}$, 回收率高于97%。为了提高检测灵敏度, 相关研究人员基于移动反应边界原理在线富集尿液中克仑特罗, 经毛细管电泳技术进行检测后, 方法的灵敏度显著提高, 检出限可达 0.26 ng/mL , 线性范围可达 $0.003 \sim 10.0 \mu\text{g/mL}$ ^[28]。

1.3 液相色谱紫外法

液相色谱法, 顾名思义就是以液体为流动相载体的色谱分析法。而液相色谱中紫外检测器又是最常见的检测器, 因此液相色谱紫外法成为分析领域适用范围最广的液相分离分析技术。紫外检测器是基于被测物分子的紫外吸收原理设计, 发展至今已经很难在硬件技术上进一步对检测灵敏度有所突破。该法更适用于常量样品的定量检测, 对于痕量样品检测, 研究人员更关注前处理环节的改进。2011年, Liu等^[29]联合使用固相萃取和分散液液微萃取技术对猪肌肉组织中克仑特罗进行纯化富集后, 采用液相色谱紫外法检测克仑特罗可以显著提高选择性和灵敏度, 其检出限低至 $0.07 \mu\text{g/kg}$, 线性范围为 $0.19 \sim 192 \mu\text{g/kg}$ 。2016年, Qiu等^[30]又开发了一种适用于复杂基质样本的新型前处理方法, 其核心技术是采用带有纳米孔的分子印迹聚合物固化膜, 联合液相色谱紫外法检测猪肉中克仑特罗, 检出限可达 $0.15 \mu\text{g/L}$, 线性范围为 $100 \sim 1000 \mu\text{g/L}$ 。近期, 研究人员发明了一种聚合离子液体胶印氧化石墨烯微型化吸尖的固相前处理方法, 并联合使用液相色谱紫外法对猪尿液中的克仑特罗进行方法学研究, 方法呈现出色的选择性, 灵敏度和线性范围也完全满足畜牧业中滥用药物的监控要求^[31]。

1.4 气相色谱-质谱法(GC-MS)

GC-MS是集气相色谱的优良分离性和质谱的准确鉴定功能为一体的分离分析技术。克仑特罗在人和动物体内分布于体液和组织中, 出于兴奋剂检测目的的体液样本更倾向于选择尿液和唾液这种非侵入性获取的体液样本。采用GC-MS检测克仑特罗是兴奋剂检测领域最常用的方法。González-Antuña等^[32]采用微量同位素标记结合去卷积技术, 可有效去除基质干扰, 提高灵敏度, 对人尿液中克仑特罗的检出限可达 0.050 ng/g 。Yang等^[33]分别使用GC-MS、气相色谱-三重四极杆串联质谱(GC-MS/MS)和气相色谱-高分辨质谱(GC-HRMS)3种方法对相同前处理后人尿中克仑特罗的测定情况进行比较研究, 结果表明: 3种方法的检出限分别为 2 、 0.03 、 0.06 ng/mL , 其中以GC-MS/MS法对于尿液中克仑特罗的检测更为理想。另外, 唾液作为一种更易获得的体液也为科学家们提供了一种替代尿液的样本形式。Liu等^[34]采用自主研发的石英纤维涂层固相微萃取联合衍生化技术, 对人唾液中克仑特罗进行了GC-MS测定, 检出限可达 0.2 ng/mL , 为兴奋剂检测提供了新的替代样本类型。近年来, 运动员误食被克仑特罗污染的肉食品事件层出不穷, 因此, 肉食品中克仑特罗的检测情况^[35-39]及代谢组学^[40]也是体育领域的关注重点。质谱检测存在的基质效应对检测结果产生一定影响。有研究对GC-MS法检测猪可食性组织和猪尿中克仑特罗的基质效应^[41-42]进行了考察, 结果显示采用GC-MS法测定生物样本时, 应选择与被测样本相同或相近的基质做校正曲线。

1.5 液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)

在液相色谱-质谱(LC-MS)联用技术推广前, 兴奋剂检测领域普遍采用GC-MS法检测克仑特

罗, 而 GC-MS 法的前处理相对复杂, 需要引入衍生化步骤, 不仅延长了检测周期, 还会对检测灵敏度造成一定影响。21 世纪初期, LC-MS 联用技术得到快速发展, 越来越多的研究者开始使用该技术对克仑特罗的检测展开研究。在 LC-MS 技术中, LC-MS/MS 凭借其高选择性、高灵敏性、高定量准确性以及高性价比等特点, 在克仑特罗的检测方面得到广泛应用, 测定样本基质也趋于多样化, 主要包括肉食品^[43-56]、牛奶或奶粉^[46, 57-58]、尿液^[47, 59-61]、粪便^[62-63]、毛发^[64-65]和干血点^[66]等, 这些基质的样本均与体育领域的兴奋剂检测相关。

目前, 尿液检测仍是运动员兴奋剂检测的主要样本来源。Nicoli 等^[60]采用液液提取后超高压液相色谱-串联质谱法可实现尿液中克仑特罗的痕量分析, 检出限可达 5 pg/mL, 该方法能够检出误服用引起的低浓度兴奋剂尿检阳性。2015 年, 研究人员使用在线固相萃取/LC-MS/MS 全自动分析法对猪尿液中 16 种 β_2 -受体激动剂进行定性定量研究, 其中克仑特罗的检出限可达 0.01 $\mu\text{g/L}$, 线性范围为 0.01 ~ 50 $\mu\text{g/L}$ ^[67], 方法自动化强、灵敏度高、线性范围宽, 对兴奋剂检测具有借鉴作用。近年来, 食源性克仑特罗对运动员造成的兴奋剂误服用风险愈演愈烈, 主要涉及的风险食物是动物来源的肉食品及奶制品等。Chen 等^[57]使用同位素内标和 HLB 固相萃取技术联合 LC-MS/MS 对牛奶中克仑特罗进行检测研究, 当取样量为 10 g 时, 克仑特罗的检出限为 0.058 4 ng/g。2015 年, 来自中国的科研团队建立了一种新型的分子印迹聚合物提取法对猪组织中克仑特罗进行纯化, LC-MS/MS 进行检测的分析方法。此前处理方法采用的印迹聚合物合成微球较非印迹微球的提取效率提高了 2.7 ~ 3.4 倍, 配合使用 LC-MS/MS 技术, 方法检出限仅为 0.01 ng/g, 定量下限为 0.03 ng/g^[56], 可以很好的监测肉食品中克仑特罗的残留情况。动物肝脏中克仑特罗的残留问题一直以来都相对较为严重, 因此王智等^[68]采用无需活化、淋洗、洗脱等程序的新型 PRiME HLB 固相萃取技术联合 LC-MS/MS 对牛肝中的克仑特罗开展了研究, 方法简便快捷, 检出限为 0.16 $\mu\text{g/kg}$ 。毛发中克仑特罗的检测方法也是一项重要的研究内容, 其可从另一角度分析克仑特罗的滥用情况。Duvivier 等^[65]建立了牛毛发中超痕量克仑特罗的 LC-MS/MS 检测方法, 由于 LC-MS/MS 的高灵敏和低样品需求量, 使得该方法能够跟踪以 1 cm 为单位长度的纵向毛发中克仑特罗的残留曲线, 从而为农业法医学提供可追溯性评价依据。在接下来的几年里, 又陆续有科研团队采用 LC-MS/MS 法研究建立不同肌肉组织和肉食品中克仑特罗的测定方法, 检出限在 0.008 ~ 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 范围内, 均可以满足肉食品中克仑特罗的残留监控要求^[43-55]。干血点作为新型兴奋剂检测方式, 近年来得到逐步发展。由于其具有采血量小, 创伤小, 样品易于运输和保存等优点, 目前已经在包括我国在内的一些检测技术领先的国家中用于常规检测。Solheim 等^[66]采用经典 LC-MS/MS 对干血点中克仑特罗进行检测, 结果发现, 单剂量口服 80 μg 克仑特罗后, 干血点样本可以有效监测至服药后 3 d, 且样本在室温、避光及干燥剂条件下可稳定保存 365 d, 未来有望成为传统尿液检测的替代方法。LC-MS/MS 法因此还会继续成为兴奋剂检测领域中克仑特罗的首选分析方法。

2 体育领域滥用情况及应对方法

克仑特罗在 WADA 每年更新的禁用物质清单中^[69], 被明确列为赛内、赛外均禁用的蛋白同化制剂。在竞技体育领域, 克仑特罗的兴奋剂阳性存在两种可能, 一种是故意使用兴奋剂, 即运动员直接将克仑特罗制剂摄入体内^[33]; 另一种可能是误服用, 即食用了被克仑特罗污染的肉食品^[70-74]。

中国和欧美很多国家均禁止在畜牧业中使用克仑特罗^[2]。尽管如此, 克仑特罗肉食品污染问题仍层出不穷^[2-5]。我国近年来全国肉食品市场调查结果令人担忧, 牛、羊、猪肉中的克仑特罗残留情况依然严峻, 并且牛、羊肉阳性率高于猪肉。正因如此, 近年来运动员兴奋剂检测中克仑特罗的阳性率一直居高不下。不仅我国存在这样的问题, 很多其他国家也存在类似情况。从 WADA 公布的历年检测结果数据也可知悉, WADA 认可的全球所有实验室报告中克仑特罗阳性的例数也在逐年增加, 并在近几年维持在一个较高水平。表 1 列出了 2012 年以来 WADA 在全球范围内认可的实验室报告的克仑特罗阳性数据(截至 2021 年 11 月, WADA 统计数据更新至 2019 年), 结果显示, 克仑特罗已连续多年成为当年阳性例数最多的兴奋剂。在阳性调查过程中发现, 运动员声称自己误服用而引发兴奋剂阳性事件层出不穷。但从兴奋剂检测角度, 客观、科学的区分误服用和故意使用, 已成为兴奋剂检测领

域亟待解决的又一现实棘手问题。

表 1 2012~2019 年 WADA 在全球范围内认可的实验室报告的克仑特罗阳性数据

Table 1 Clenbuterol identified by WADA accredited laboratories in ADAMS from 2012 to 2019

Item	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012
Number of L.	31	31	31	34	35	32	33	34
Number of C.	199*	320	294	349	314	251	183	98
Number of A.	1 825	1 823	1 813	1 804	1 728	1 479	3 320	2 279
Ratio of C. (%)	10.9	17.6	16.2	19.3	18.2	17.0	5.5	4.3

L.: laboratory; C.: adverse analytical finding of clenbuterol; A.: adverse analytical finding of anabolic androgenic steroids in class S1; *: there are another 190 atypical findings in addition to 199 adverse findings in this table in 2019(2019 年克仑特罗检出例数除表中所列 199 例外, 还有 190 例非典型检测结果未列入表内)

在克仑特罗阳性事件不断攀升的过程中, WADA 作为全球兴奋剂检测机构的最高管理机构, 曾分别在 2011 年和 2017 年先后发表两次官方声明。WADA 在第一次声明中表示: 克仑特罗检出即为阳性, 不受浓度限制; 同时强调, 在特定环境下有可能由于肉食品污染而导致克仑特罗阳性, 但要视具体情况考虑多方面因素而定。WADA 的二次声明表示: 尽管兴奋剂检测技术日益完善, 针对近年来发生的大量误食克仑特罗污染的肉食品而造成的兴奋剂阳性事件, 目前仍不能实现完全通过检测技术来区分克仑特罗的来源。上述声明足以体现 WADA 对于克仑特罗问题的重视和担忧, 也为兴奋剂检测技术的研究人员指明了研究方向。

早在 2013 年, 就有科研团队提出了通过测定尿液中克仑特罗两种对映异构体的比例来区分药源性和食源性摄入克仑特罗的可能性^[75]。以上观点的理论依据是, 由于对映异构体空间结构存在差异, 其在体内表现出不同的药理活性和代谢特点。左旋克仑特罗(即 *R* 型)有 β_2 -受体激动活性, 右旋克仑特罗(即 *S* 型)无 β_2 -受体激动活性。通常, 克仑特罗制剂以外消旋体形式存在, 但两种异构体在生物体内各个组织器官的代谢分布以及排泄情况可能不同, 因此, 两种异构体在组织中残留和尿液中代谢的比例可能存在差异。在上述观点和理论的基础上, 笔者主要参与的项目对其展开了进一步研究。首先用外消旋体克仑特罗饲喂生猪, 于停药后 1、2、3 d 内各屠宰一头生猪并测定其肌肉组织中 *R*、*S* 构型比值(0.7 左右)作为食源性克仑特罗受试食材。再对 26 位中国健康受试者(男女各半)分别进行食源性和药源性克仑特罗受试研究, 分析其尿液中 *R*、*S* 构型的比例差异。等量摄入不同来源 5 μg 克仑特罗后, 食源性摄入时 *R*、*S* 比值 < 0.9; 药源性摄入时 *R*、*S* 比值 > 0.9, 建议中国人群以 *R*、*S* 比值 0.9 作为判定临界点^[76]。项目前瞻性的研究成果为解决药源和食源克仑特罗的区分问题奠定了基础, 针对中国健康人群从食源中的猪肉来源角度给出了判定参考。但不同种类肉食品(比如牛肉、羊肉等)以及不同人种等因素是否会对实验结果产生影响, 还有待于继续深入研究。

3 结论与展望

克仑特罗对呼吸系统、生殖系统、肌肉组织、病态窦房结综合征、唐氏综合征等均有相应的治疗作用, 其作为一个具有 50 多年历史的药物, 凭借吸收快、疗效显著、治疗量使用毒副作用小等特点, 在临床治疗上曾做出过卓越贡献。随着检测技术的突飞猛进, 克仑特罗的检测方法也经历了免疫法、毛细管电泳法、液相色谱紫外法、GC-MS 以及 LC-MS/MS 等不同发展阶段。目前, 该药物的黄金检测方法为 LC-MS/MS。

由于克仑特罗同时又具有蛋白同化作用, 各国相关管理部门也已制定法规禁止其非法使用, 但其在全球畜牧业和体育领域的滥用现象仍屡禁不止。目前, 运动员食源和药源摄入克仑特罗的处罚标准不同, 正因如此, 如何在兴奋剂检测层面区分运动员食源或药源性引入克仑特罗已成为近年来竞技体育领域又一热议难题, 至今仍无法完美破解。2017 年 10 月, 中国反兴奋剂中心在京举办了食品残留物中兴奋剂检测与分析国际研讨会, 专题讨论包括克仑特罗在内的食源性兴奋剂问题, 期望同各国专家携手共同解决这一世界性难题。攻关食源性克仑特罗相关课题任重道远, 这将是体育科学领域未来的重点研究方向之一。

参考文献:

- [1] Zhang D D, Zhang X L. *Chin. J. Anal. Lab.* (张丹丹, 张晓琳. 分析实验室), **2014**, 33(10): 1194–1197.
- [2] Wu M M, Deng J F, Chen Y, Chu W L, Hung D Z, Yang C C. *Am. J. Emerg. Med.*, **2013**, 31(10): 1501–1503.
- [3] Espinoza W, Jentzsch P V, Gualpa F, Andrade P, Moreno C, Vaca I, Betancourt R, Medina L, Enríquez D, Guijarro M, Garrido P, Bravo J, Ulic S, García G M, Ortega F, Stolker L, Ramos L. *Food Addit. Contam.: B*, **2020**, 13(2): 107–114.
- [4] Chávez – Almazán L A, Díaz – Ortiz J A, Pérez – Cruz B, Alarcón – Romero M A. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*, **2012**, 3(4): 449–458.
- [5] Valladares – Carranza B, Bañuelos – Valenzuela R, Peña – Betancourt S D, Velázquez – Ordoñez V, Velázquez – Armenta Y, Nava – Ocampo A. *Health*, **2014**, 6(8): 673–676.
- [6] Xu Y X, Shen L, Liu X, Cui K R, Wu Y, Wang S, Zhang C J. *Chin. J. Anal. Chem.* (徐友宣, 申力, 刘欣, 崔凯荣, 吴筠, 王杉, 张长久. 分析化学), **1993**, 21(12): 1432–1434.
- [7] World Anti – Doping Agency. 2014 Anti – Doping Testing Figures Report. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/wada_2014_anti-doping-testing-figures_full-report_en.pdf.
- [8] World Anti – Doping Agency. 2015 Anti – Doping Testing Figures Report. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2015_wada_anti-doping_testing_figures_report_0.pdf.
- [9] World Anti – Doping Agency. 2016 Anti – Doping Testing Figures Report. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2016_anti-doping_testing_figures.pdf.
- [10] World Anti – Doping Agency. 2017 Anti – Doping Testing Figures Report. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2017_anti-doping_testing_figures_en_0.pdf.
- [11] World Anti – Doping Agency. 2018 Anti – Doping Testing Figures Report. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2018_testing_figures_report.pdf.
- [12] World Anti – Doping Agency. 2019 Anti – Doping Testing Figures. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2019_anti-doping_testing_figures_en.pdf.
- [13] Zhu G C, Hu Y J, Gao J, Zhong L. *Anal. Chim. Acta*, **2011**, 697(1/2): 61–66.
- [14] Wei C, Zong Y, Guo Q H, Xu M M, Yuan Y X, Yao J L. *RSC Adv.*, **2017**, 79(6): 3388–3397.
- [15] Cong Y, Dong H, Wei X Y, Zhang L Q, Bai J K, Wu J L, Huang J, Gao Z, Ueda H, Dong J. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **2019**, 182: 109473–109478.
- [16] Huang Z, Xiong Z J, Chen Y, Hu S, Lai W H. *J. Agric. Food Chem.*, **2019**, 67(10): 3028–3036.
- [17] Chen Y, Huang Z, Hu S, Zhang G G, Peng J, Xia J, Lai W H. *Anal. Biochem.*, **2019**, 577: 45–51.
- [18] Chen C J, Bai W D. *China Chem. Trade* (陈翠杰, 白伟东. 中国化工贸易), **2017**, 9(30): 88–90.
- [19] Altria K D, Harden R C, Hart M, Hevizi J, Hailey P A, Makwana J V, Portsmouth M J. *J. Chromatogr. A*, **1993**, 641: 147–153.
- [20] Zhou J, Li Y H, Liu Q, Fu G J, Zhang Z Z. *J. Chromatogr. Sci.*, **2013**, 51(3): 237–241.
- [21] Fang L L, Du Y Y, Hu X Y, Luo L D, Guo X, Guo X J, Yu J. *Biomed. Chromatogr.*, **2017**, 31(11): 3991.
- [22] Yao Y Q, Song P L, Wen X L, Deng M D, Wang J, Guo X J. *J. Sep. Sci.*, **2017**, 40(14): 2999–3007.
- [23] Lebedeva M V, Prokhorova A F, Shapovalova E N, Shpigun O A. *Electrophoresis*, **2014**, 35(19): 2759–2764.
- [24] Xu H, Feng Z J, Du Y X. *Analyst*, **2020**, 145(3): 1025–1032.
- [25] Ma M X, Du Y X, Yang J X, Feng Z J, Ding W, Chen C. *Microchim. Acta*, **2020**, 187(3): 178–189.
- [26] Deng G H, Chen S Y, Gao J, Wang H. *Chin. J. Anal. Lab.* (邓光辉, 陈盛余, 高静, 王辉. 分析实验室), **2012**, 31(2): 25–28.
- [27] Qi Y L. *Anal. Instrum.* (齐云龙. 分析仪器), **2013**, (5): 65–75.
- [28] Fan L Y, Chen Q, Zhang W, Cao C X. *Anal. Methods*, **2013**, 5(11): 2848–2853.
- [29] Liu B, Yan H, Qiao F, Geng Y. *J. Chromatogr. B.*, **2011**, 879(1): 90–94.
- [30] Qiu X, Xu X, Liang Y, Hua Y, Guo H. *J. Chromatogr. A*, **2016**, 1429: 79–85.
- [31] Yuan Y N, Nie H L, Yin J F, Han Y H, Lü Y K, Yan H Y. *Food Chem.*, **2020**, 313: 126155.
- [32] González – Antuña A, Rodríguez – González P, Lavandera I, Centineo G, Gotor V, García Alonso J I. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2012**, 402(5): 1879–1888.
- [33] Yang S, Liu X, Xing Y Y, Zhang D P, Wang S, Wang X B, Xu Y X, Wu M T, He Z W, Zhao J. *J. Chromatogr. Sci.*, **2013**, 51(5): 436–445.
- [34] Liu W, Yan Z M, Huang X Y, Chen J F, Lu M H, Zhang L, Chen G N. *Talanta*, **2015**, 132: 915–921.
- [35] Jiang Y, Ni Y N. *J. Sep. Sci.*, **2015**, 38(3): 418–425.
- [36] Ye D R, Wu S S, Xu J Q, Jiang R F, Zhu F, Ouyang G F. *J. Chromatogr. Sci.*, **2016**, 54(2): 112–118.
- [37] Liu H B, Gan N, Chen Y J, Ding Q Q, Huang J, Lin S C, Cao Y T, Li T H. *J. Sep. Sci.*, **2016**, 39(18): 3578–3585.

- [38] Yao D X, Du Z D, Li X P, Chen N, Deng G T, Li J H, Zhou J C, Ma S Z, Liang J T, Chen J L. *Mod. Agric. Sci. Technol.* (姚德祥, 杜作东, 黎小鹏, 陈楠, 邓桂添, 黎金辉, 周嘉诚, 马世柱, 梁锦填, 陈杰良. 现代农业科技), **2016**, (23): 244–245.
- [39] Zhang C H. *Sci – Tech Dev. Enterp.* (张春辉. 企业科技与发展), **2020**, (9): 79–81.
- [40] Li G L, Fu Y H, Han X S, Li X Y, Li C C. *J. Chromatogr. A*, **2016**, 1456: 242–248.
- [41] Bian K, Lin T, Liu M, Yang J W, Wang Z N, He L M. *Chin. J. Chromatogr.* (卞愧, 林涛, 刘敏, 杨建文, 王宗楠, 贺利民. 色谱), **2014**, 32(2): 162–168.
- [42] Yang Y L. *Chin. J. Anim. Husb. Vet. Med.* (阳一兰. 畜牧兽医科技信息), **2019**, (7): 33–35.
- [43] Sung I, Park S J, Kang K, Kim M Y, Cho S. *Korean J. Food Sci. Anim.*, **2015**, 35(1): 121–129.
- [44] Montes Nino A M, Granja R H M M, Reche K V G, Giannotti F M, de Souza J K G, Ferrari S P G, dos Santos A D, Wanschel A C B A, Salerno A G. *Food Addit. Contam. A*, **2017**, 34(5): 785–792.
- [45] Zhang X, Liu W Z, Kang Y, Wang Y J, Li Y Q, Shi J E, Liu B. *J. Food Saf. Qual.* (张鑫, 刘文竹, 康优, 王月娇, 李滢倩, 石金娥, 刘斌. 食品安全质量检测学报), **2019**, 10(6): 1555–1558.
- [46] Mi J B, Li S J, Xu H, Liang W, Sun T. *J. Sep. Sci.*, **2014**, 37(17): 2431–2438.
- [47] Wang L Q, He L M, Wang Z, Wang X F, Shu J H, Yang J W, Zhang G K, Zeng Z L. *Analyst*, **2013**, 138(16): 4579–4584.
- [48] Xiong L, Gao Y Q, Li W H, Yang X L, Shimo S P. *Meat Sci.*, **2015**, 105: 96–107.
- [49] Yikilmaz Y, Kuzukiran O, Erdogan E, Sen F, Kirmizibayrak O, Filazi A. *Biomed. Chromatogr.*, **2020**, 34(10): 4926.
- [50] Zhang K D, Zhao Q W, Chen X, Tan E L. *J. Food Saf. Qual.* (张可冬, 招启文, 陈晓, 谭恩灵. 食品安全质量检测学报), **2018**, 9(5): 1097–1103.
- [51] Wang J, Gao Y H, Yao H, Shi J H. *Mod. Food* (王娇, 高永慧, 姚华, 史靖宏. 现代食品), **2018**, (13): 132–136.
- [52] Guo L N, Wang L, Jin S Y. *China Health Stand. Manage.* (郭丽娜, 王蕾, 金善玉. 中国卫生标准管理), **2017**, 8(11): 12–14.
- [53] Cai Z B, Sun J Y, Xu X Y, Zhang Y, Lai J H, Liu J M. *Chin. J. Appl. Chem.* (蔡志斌, 孙金影, 徐小燕, 张英, 赖建辉, 刘金明. 应用化学), **2019**, 36(7): 832–838.
- [54] Chen L, Shi P P, Wei F S, Zhu K, Wu L. *Food Res. Dev.* (陈蕾, 石盼盼, 魏法山, 朱凯, 吴丽. 食品研究与开发), **2017**, 38(22): 163–166.
- [55] Zhang Y, Chen G, Lü Y, Wu Y L. *Meat Res.* (张艳, 陈国, 吕燕, 吴银良. 肉类研究), **2016**, 30(10): 30–34.
- [56] Wang P L, Liu X M, Su X O, Zhu R H. *Food Chem.*, **2015**, 184: 72–79.
- [57] Chen X B, Wu Y L, Yang T. *J. Chromatogr. B.*, **2011**, 879(11/12): 799–803.
- [58] Liu H C, Lin X, Lin T, Zhang Y L, Luo Y L, Li Q W. *J. Sep. Sci.*, **2016**, 39(18): 3594–3601.
- [59] Velasco–Bejarano B, Bautista J, Rodríguez M E, López–Arellano R, Arreguín–Espinosa R, Carrillo R V. *J. Anal. Toxicol.*, **2020**, 44(3): 237–244.
- [60] Nicoli R, Petrou M, Badoud F, Dvorak J, Saugy M, Baume N. *J. Chromatogr. A*, **2013**, 1292: 142–150.
- [61] Zeng S D, Ma H F, Lin L Y, Ye J Z, Yang C L. *Heilongjiang Anim. Sci. Vet. Med.* (曾绍东, 马会芳, 林丽云, 叶剑芝, 杨春亮. 黑龙江畜牧兽医), **2020**, (8): 33–38.
- [62] Moreira F X, Silva R, André M B, de Pinho P G, Bastos M L. *J. Chromatogr. B*, **2018**, 1089: 33–42.
- [63] Shi A. *J. Instrum. Anal.* (石奥. 分析测试学报), **2016**, 35(1): 74–78.
- [64] Zhang G, Wang F M, Tang Z X, Wang S F, Guan E P, Yan X H. *J. Food Saf. Qual.* (张罡, 王凤美, 汤志旭, 王树峰, 管恩平, 颜显辉. 食品安全质量检测学报), **2014**, 5(12): 3778–3783.
- [65] Duvivier W F, van Beek T A, Meijer T, Peeters R J P, Groot M J, Sterk S S, Nielen M W F. *J. Agric. Food Chem.*, **2015**, 63(2): 493–499.
- [66] Solheim S A, Jessen S, Mørkeberg J, Thevis M, Dehnes Y, Eibye K, Hostrup M, Nordsborg N B. *Drug Test. Anal.*, **2020**, 12(9): 1366–1372.
- [67] Zhu W X, Yang J Z, Guo H L, Zhang L, Wang C J, Zhang L. *J. Instrum. Anal.* (祝伟霞, 杨冀州, 郭慧领, 张莉, 王彩娟, 张丽. 分析测试学报), **2015**, 34(7): 802–806.
- [68] Wang Z, Shi Z W, Xi C X, Cao S R, Wang G M, Tang B B, Zheng J, Mu Z D. *J. Instrum. Anal.* (王智, 施宗伟, 郝存显, 曹淑瑞, 王国民, 唐柏彬, 郑佳, 母昭德. 分析测试学报), **2017**, 36(10): 1219–1223.
- [69] World Anti – Doping Agency. World Anti – Doping Code, International Standard, Prohibited List **2021**. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2021list_en.pdf.
- [70] Thevis M, Geyer L, Geyer H, Guddat S, Dvorak J, Butch A, Sterk S S, Schänzer W. *Drug Test. Anal.*, **2013**, 5(5): 372–376.
- [71] Krumbholz A, Anielski P, Gfrerer L, Graw M, Geyer H, Schänzer W, Dvorak J, Thieme D. *Drug Test. Anal.*, **2014**, 6(11/12): 1108–1116.

- [72] Parr M K, Blokland M H, Liebetrau F, Schmidt A H, Meijer T, Stanic M, Kwiatkowska D, Waraksa E, Sterk S S. *Food Addit. Contam. A*, **2016**, 34(4): 525 – 535.
- [73] Jia J Y, Zhang L N, Lu Y L, Zhang M Q, Liu G Y, Liu Y M, Lu C, Li S J, Lu Y, Zhang R W, Yu C. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **2013**, 93: 186 – 190.
- [74] Guddat S, Fußhöller G, Geyer H, Thomas A, Braun H, Haenelt N, Schwenke A, Klose C, Thevis M, Schänzer W. *Drug Test. Anal.*, **2012**, 4(6): 534 – 538.
- [75] Thevis M, Thomas A, Beuck S, Butch A, Dvorak J, Schänzer W. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2013**, 27(4): 507 – 512.
- [76] He G Y, Sheng L H, Zhang J L, Wu Y, Zhao X X, Xu Y X, Lu J H. *Bioanalysis*, **2020**, 12(11): 783 – 790.

(责任编辑: 龙秀芬)

欢迎订阅 欢迎投稿 欢迎刊登广告

《分析测试学报》



国内刊号: CN 44 – 1318/TH
国际刊名化代码 CODEN: FCEXES
国外代号: BM 6013

国际标准刊号: ISSN 1004 – 4957
邮发代号: 46 – 104
广告经营许可证: 440000100186

《分析测试学报》是由中国广州分析测试中心、中国分析测试协会共同主办的全国性学术刊物, 中文核心期刊。刊登质谱学、光谱学、色谱学、波谱学、电化学、电子显微学等方面的分析测试新理论、新方法、新技术的研究成果, 介绍新仪器装置及在生物、医药、化学化工、商检、食品检验等方面实用性强的实验技术。适合科研院所、高等院校、检测机构、医药、卫生以及厂矿企业分析测试工作和管理人员阅读。

经过四十年的发展, 本刊已发展成为国内知名的化学类核心期刊。2020版《中国科技期刊引证报告(核心版) 自然科学卷》中, 本刊的影响因子为 1.255, 在中国化学类 39 种核心期刊中的排名第 3 名; 总被引频次为 2375 次, 在化学类期刊中排第 5 名。稿源丰富, 基金论文比超过 70%。

本刊被 Scopus 数据库、CA (美国化学文摘, 收录率达 95% 以上)、日本科技文献速报、俄罗斯文摘、英国分析文摘(AA)、英国《质谱公报》、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、《中国科学引文数据库》、中国期刊全文数据库(CJFD)、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国学术期刊(光盘版)》、《中国期刊网》、《中国学术期刊文摘(中、英文版)》等国内外二十几种数据库收录; 入选《中文核心期刊要目总览》; 进入由全国 8000 余种期刊遴选出的科技期刊 500 强组成的“中国科技期刊精品数据库”; 入选《2020 中国学术期刊影响因子年报(自然科学与工程技术版)》中国学术期刊影响力指数 Q1 区。

本刊 2012 年获“中国国际影响力优秀学术期刊”奖; 2017 年获“第四届中国精品科技期刊”称号; 2020 年获“第五届中国精品科技期刊”称号。曾获广东省第 1~4 届(1992、1996、2001、2010)优秀科技期刊奖; 2007 年度获“广东省科技期刊优秀编辑部”称号; 2015 年获“第五届广东省精品科技期刊”荣誉称号; 2018 年获“广东省品牌期刊奖”。

本刊为月刊, 国内外公开发行。大 16 开, 单价: 60.00 元/册, 全年 720 元。请在全国各地邮局订阅。未在邮局订到者可直接向本编辑部补订。补订办法: 请从邮局汇款至广州市先烈中路 100 号《分析测试学报》编辑部, 邮编: 510070, 写明订户单位、详细地址、收刊人姓名、邮编及补订份数(全年或某期), 电话: (020) 87684776 或 37656606, <http://www.fxcsxb.com> (可在线投稿), E-mail: fxcsxb@china.com。