

## 摄入药物的毛发纵横两截面的高空间分辨率质谱成像

01-00146-CN

中川 薰、松尾 英一、山本 卓志

### 使用益处

- ◆ 使用 iMScope 和 iMLayer™，可进行最小约 5 μm 的高空间分辨率质谱成像。
- ◆ 高空间分辨率质谱成像即使在毛发内部等微小的区域也能对药物分布情况可视化。
- ◆ 从毛发的纵截面分析可以观察到药物摄入历史，而从毛发横截面的分析中可以观察到药物的渗透程度。

### 前言

摄入的药物会在毛发中累积数月甚至一年多，通过分析，可以获得包括药物暴露时间序列信息在内的科学证据。因此，在药物犯罪调查中经常使用 LC 或 LC-MS 进行毛发分析。然而，这些方法操作复杂且难以获得药物在毛发内部和表面上的定位信息。为了解决这一问题，质谱成像技术近年来备受关注。因此，与兴奋剂甲基苯丙胺结构相似的甲氧那明 (MOP) (图 1) 为模型药物，通过 MS 成像使毛发中的药物分布可视化。为了验证其适用性，对服用 MOP 后的毛发 (以下简称服用毛发) 和浸泡在 MOP 溶液中的毛发 (以下简称浸泡毛发) 的纵截面以及横截面进行高空间分辨率 MS 成像。结果证实了 MS 成像可视化的重要性，并会在本文中介绍。

### 服用毛发和浸泡毛发的制备

服用毛发是黑发男性志愿者连续 5 天每天 3 次服用含 50 mg MOP 盐酸盐的市售药物，然后经过 19 天停药期后再服用 5 天，再在停药 13 天后从根部采集的毛发 (表 1)。浸泡毛发是在男性志愿者服用药物前从其毛发根部采集毛发，浸入 MOP 盐酸盐水溶液中制备而成 (毛发中药物量经 LC 定量为 20-83 ng/mg；参照应用新闻 No.B75)。

### 毛发的结构以及纵截面、横截面的制备

毛发的粗细约为直径 50~150 μm。毛发从表面开始由表皮、皮质、髓质三层构成。与毛轴平行方向的截面为纵截面，垂直方向的截面作横截面 (图 2)。纵截面用显微镜用薄片切片机制备，并通过导电双面胶带固定在 ITO 载玻片上。将横截面包埋在羧甲基纤维素 (CMC) 中，使用低温恒温切片机切片，然后固定在 ITO 载玻片上。

表 1 MOP 盐酸盐药物的服用史

第 1 次服用	第 1~5 天	早中晚各服用 50 mg
停药	第 6~24 天	
第 2 次服用	第 25~29 天	早中晚各服用 50 mg
停药	第 30~42 天	
采样	第 43 天	

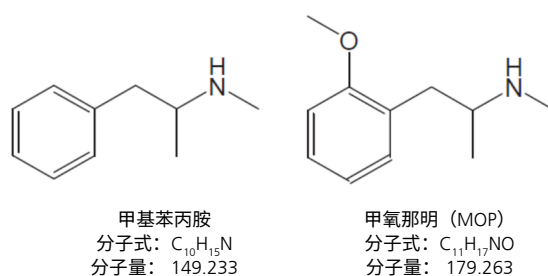


图 1 甲基苯丙胺和甲氧那明的结构式

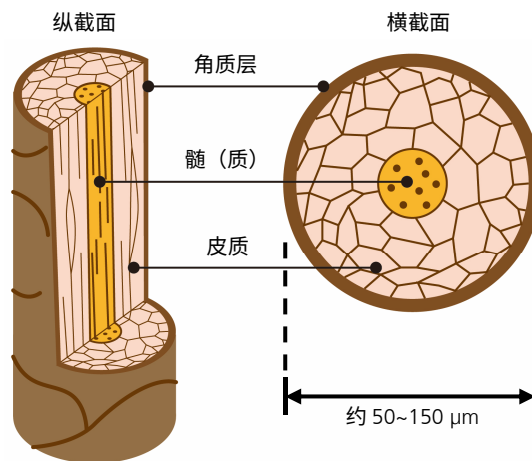


图 2 毛发断面的放大图



图 3 iMLayer™

## MS 成像分析条件

使用 CHCA 作为辅助离子化的基质。为了实现高空间分辨率成像,不仅需要均匀地涂敷基质,还需要让基质的晶体更细。因此,使用 iMLayer (图 3) 涂敷基质。观察毛发横截面等细小部位时,使用配备有显微镜的质谱仪最为适合。因此,在质谱分析中,我们使用成像质谱显微镜 iMScope (图 4), 它可以无缝地进行从显微镜观察到质谱的分析。MS 成像分析条件如表 2 所示。

## 毛发纵截面 MS 成像

首先,以 50  $\mu\text{m}$  的低空间分辨率进行毛发的纵截面 MS 成像。如上所述,毛发会按照时间顺序记录服用历史。图 5 是根据表 1 中的服用历史创建的 药物分布假设图。在服用毛发中,对应于 5 天服用期的两个药物阳性区域和对应于它们之间的停药期的药物阴性区域被可视化 (图 6a)。这种可视化 MS 图像与药物分布假设图相关,表明毛发成像是确认药物服用史的有效手段。

另一方面,在浸泡毛发样品中,证实药物分布在长度方向上几乎均匀一致 (图 6b)。



图 4 iMScope™ QT

作为 iMScope TRIO™ 的后续机种,通过采用 Q-TOF 型质谱仪 (LCMS-9030), iMScope™ QT 在质量分辨率、质量精度、检测灵敏度和分析速度等方面都有了飞跃性的提高。

表 2 MS 成像分析条件

基质喷涂	
喷涂装置	: iMLayer
基质种类	: CHCA
喷涂方法	: 以 0.7 $\mu\text{m}$ 的厚度进行气相沉积
质谱分析	
分析装置	: iMScope TRIO
空间分辨率 (测定间距)	: 5 / 10 / 50 $\mu\text{m}$
离子种类	: 正离子
测定范围	: $m/z$ 100 ~185
MS 段数	: 2 (MS / MS)
前体离子	: $m/z$ 180.1
激光照射次数	: 50 or 100 [shots]
激光重复频率	: 1000 [Hz]
激光照射直径设定值	: 0 (约 5 $\mu\text{m}$ ) / 1 (约 10 $\mu\text{m}$ ) / 4 (约 50 $\mu\text{m}$ )
激光强度	: 0 / 21.7-30.0 / 56.4-63.0

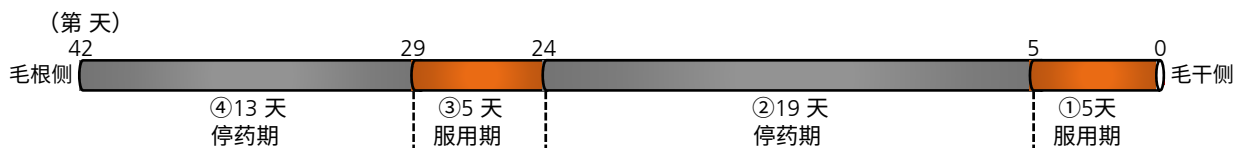
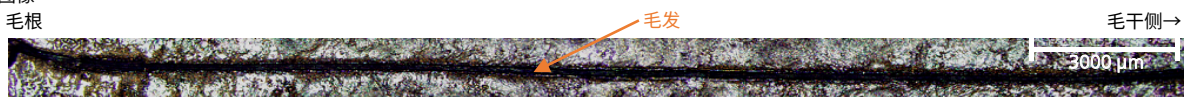


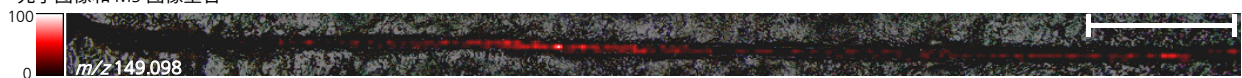
图 5 基于服用历史创建的 药物分布假设图

### a. 服用毛发

光学图像  
毛根

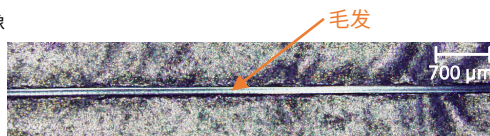


光学图像和 MS 图像重合



### b. 浸泡毛发

光学图像



光学图像和 MS 图像重合

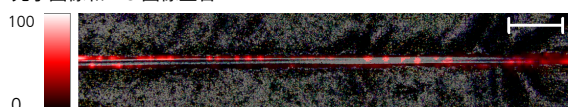
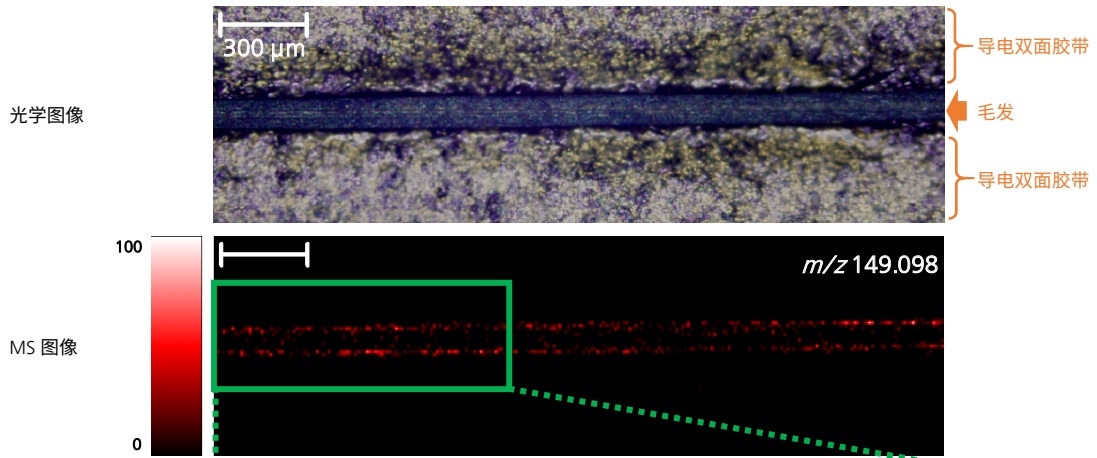


图 6 空间分辨率为 50  $\mu\text{m}$  时的毛发纵截面 MS 图像  
(a)服用毛发、(b) 浸泡毛发

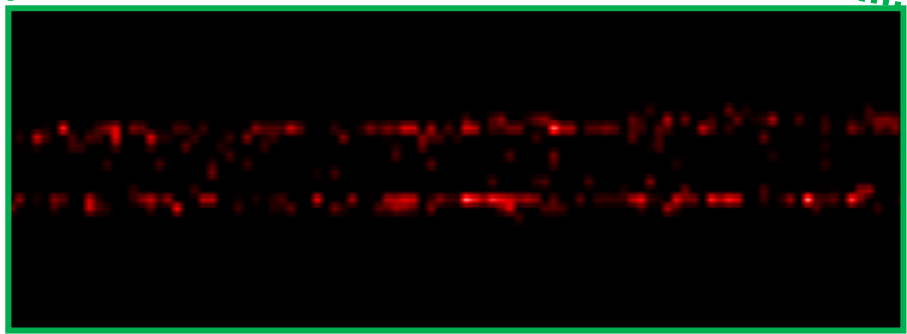
接下来，以 10  $\mu\text{m}$  的高空间分辨率进行毛发样品纵截面的 MS 成像（图 7）。在浸泡毛发中观察到药物对毛发轮廓有清晰的

定位（图 7b），但在服用毛发中未观察到这种定位（图 7d）。

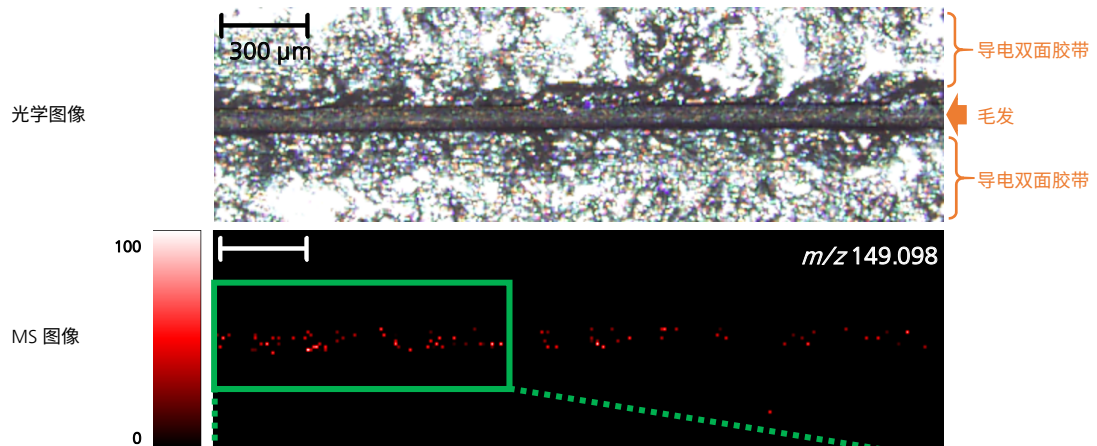
a. 浸泡毛发



b. 浸泡毛发的 MS 成像放大图



c. 服用毛发



d. 服用毛发的 MS 成像放大图



图 7 高空间分辨率为 10  $\mu\text{m}$  时的毛发纵截面 MS 成像  
(a、b) 浸泡毛发，(c、d) 服用毛发

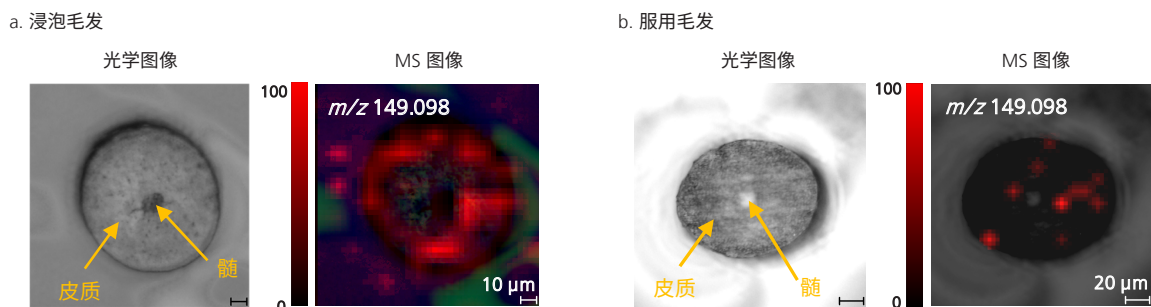


图 8 毛发横截面的 10 μm 高空间分辨率 MS 图像  
(a) 浸泡毛发、(b) 服用毛发

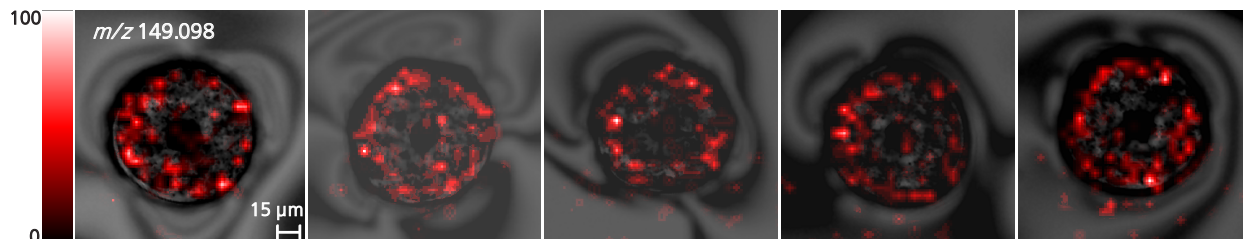


图 9 浸泡毛发横截面连续切片的 5 μm 高空间分辨率 MS 图像

## ■ 毛发表面 MS 图像

为了更清楚地观察毛发内部的药物分布情况，使用毛发横截面样品在 10 μm 的高空间分辨率下进行 MS 成像。在浸泡毛发中观察到药物对毛发轮廓的环状定位（图 8a），但在服用毛发中未观察到这种定位（图 8b）。这些结果也与图 7 所示的纵截面 MS 成像结果一致。随后，对浸泡毛发连续切片，以 5 μm 的高空间分辨率进行 MS 成像。获得的 MS 图像比空间分辨率为 10 μm 时的 MS 图像更为清晰，且药物对毛发轮廓的定位也更加清晰（图 9）。此外，连续切片的各 MS 图像也证实能以良好的重现性实施本方法，包括从预处理到质谱分析。要区分检测到的药物是自愿摄入还是由于他人吸烟等导致被动摄入，这一点很重要，但是无法通过 LC 或 LC-MS 等常规方法进行区分。毛发表面的高空间分辨率 MS 成像有望成为一种可完成上述分析的新分析方法。

## ■ 结论

毛发有时被比作记录用药历史的磁带，但具体的药物摄入机制尚未阐明。毛发内所含药物的可视化是法医学和法医毒理学面临的主要且最为困难的课题之一。此外，为了在微观尺度上可视化隐藏在复杂基质中的微量药物，以高空间分辨率和高灵敏度检测药物是很重要的。如前所述，使用 iMLayer 和 iMScope 进行的高空间分辨率 MS 成像可以轻松且清晰地观察药物在毛发样品的纵截面和横截面中的定位。该方法不仅可以应用于法医学领域毛发中的药物分析和兴奋剂检测等，还有助于保持并改善头发发质以及用于健康程度分析，例如各种护发产品的开发和评估。

此应用新闻已根据 Anal.Chem.2020,92,8,5821-5829 中发布的数据重新整理、使用并发布。详情请参阅上文。

岛津应用云



iMScope、iMLayer 是株式会社岛津制作所在日本及其他国家的商标。



岛津企业管理（中国）有限公司  
岛津（香港）有限公司

<http://www.shimadzu.com.cn>

用户服务热线电话：800-810-0439  
400-650-0439

免责声明：

\* 本资料未经许可不得擅自修改、转载、销售；  
\* 本资料中的所有信息仅供参考，不予任何保证。  
如有变动，恕不另行通知。

第一版发行日：2021 年 3 月