

出國報告（出國類別：研究）

# 赴美國安捷倫公司研習質譜技術 報告

服務機關：法務部調查局（鑑識科學處）

姓名職稱：黃肅惠 薦任八職等調查官

李俊德 薦任八職等調查官

派赴國家：美國

出國期間：2011年6月4日至6月17日

報告日期：2011年9月8日

## 摘要

國內毒品氾濫程度日益嚴重，本局毒品證物鑑定案件及微量毒品毛髮案件有增無減，加上製毒者為逃避較重的刑責，研發出許多新興毒品，如僅以氣相層析質譜法為檢驗工具，已無法完全滿足檢驗上的需求。以液相層析串聯質譜法（2 級質譜）或飛行時間質譜法（精確質量）作為定量及定性已成為當今先進實驗室迫切建立的方法，其優點除了可大幅提昇靈敏度外，多次質譜斷片並可預推濫用藥物代謝物之結構。且近年來質譜技術不斷更新，為提昇本局質譜技術，編列「赴美國安捷倫公司研習質譜技術」出國計畫，第一階段先參加美國質譜年會各項課程，並於會議中發表「液相層析離子阱質譜法分析熊膽產製品膽酸成分（Analysis of bile acid in bear bile products by liquid chromatography-ion trap mass spectrometry）」（作者：黃肅惠）及「以液相層析飛行時間及離子阱質譜法篩驗及確認尿液中硝甲西泮代謝物(Sreening and confirmation of nitmetazepammetabolites in urine using LC/TOF-MS and LC/Ion Trap-MS）」（作者：李俊德）壁報論文 2 篇。第二階段赴美國安捷倫公司研習質譜技術，學習串聯質譜法及飛行時間質譜法之硬體及方法進階應用。

本局受理各級法院及檢察署囑驗之濫用藥物案件，為提高法院審判之定罪率，定期研習質譜新技術，並應用於偵審中之毒品鑑定案件，俾供遏止毒品犯罪，始能達到毒品防制中「防毒」之目的，可有效提高微量毒品及新興毒品檢出率，並加強毒品犯罪案件之證據力，提昇案件品質。

## 目 次

一、 依據及目的.....	P. 4
二、 過程.....	P. 5
三、 心得.....	P. 7
四、 建議.....	P. 13

## 一、依據及目的

### (一) 依據：

依法務部核定本局 100 年度科技概算項下出國計畫編號第 2 項「赴美國安捷倫公司研習質譜技術」案辦理。

### (二) 目的：

如何強化濫用藥物代謝物鑑驗之技術、縮短鑑驗時程、提升鑑驗品質及量能，為本局鑑定案件的目標。近年來，毒品氾濫的程度，依法務部統計處之統計，我國整體濫用藥物案件數除在 90 年及 91 年曾經遞減外，日後呈逐年遞增的趨勢。因毒品具有成癮性、累進性，隨著毒品種類及用量日漸增加，毒品濫用者在耗盡家財後，轉而竊盜或搶奪，甚或藉由毒品為手段之強暴脅迫、妨害性自主、搶奪強盜等（即強制施用毒品）成為毒品所衍生之犯罪型態，惟尿液檢驗之通報統計僅針對一般毒品認證項目之統計結果。亦即，尿液檢驗認可機構係依衛生署公告之濫用藥物項目做例行性之檢驗。惟新興毒品或衍生性犯罪之毒品案件，係屬於未知毒品（Unknown）的鑑定，屬於前述通報統計結果中的「隱數」，皆使司法案件中的新興毒品及微量毒品鑑定案整體時效及品質受限。

毒品鑑驗為緝毒工作司法（含警、檢、院）處理程序中極為重要之一環；尿液、毛髮等生物檢體之「濫用藥物代謝物檢驗」更是確認吸毒者有無吸毒及是否施以戒治的科學方法。對於司法案件的微量檢驗案件，在「反毒策略」是不可或缺的一環。一般而言，濫用藥物檢驗實驗室在例行檢驗上，均以呈色法篩驗，或直接以氣相層

析質譜法作為定性確認或定量檢驗，其代謝物分析則以免疫法作為初步篩驗，氣相層析質譜法作為確認檢驗，惟國內毒品氾濫程度日益嚴重，毒品證物鑑定案件及微量毒品毛髮案件有增無減，加上製毒者為逃避較重的刑責，研發出許多新興毒品，如僅以氣相層析質譜法為檢驗工具，已無法完全滿足檢驗上的需求。以液相層析串聯質譜法作為定性及定量已成為先進實驗室迫切建立的方法，其優點除了可大幅提昇靈敏度外，多次質譜斷片則可預測濫用藥物代謝物之結構。另外，對於新興毒品經由人體產生的代謝物必須藉由多種質譜檢驗方法作結構鑑定。故本次即赴美國參加質譜年會及安捷倫公司研習相關質譜新技術，並交換工作經驗，提昇本局鑑識水準，有效解決各級法院及檢察署送驗之濫用藥物鑑定案件。

## 二、過程：

### (一) 第一階段：參加美國質譜年會暨研習相關質譜課程：

#### 1. 6月5日至6月9日：參加美國質譜協會（**American Society for Mass**

**Spectrometry**，簡稱**ASMS**）於科羅拉多州丹佛（**Denver**）舉行之第**59**屆年會，並對於與會學者發表之相關質譜技術交換工作經驗。

(1) 6月5日：報到及註冊、參觀**ASMS**會場、領取手冊，研閱資料並赴各講堂、教室熟悉場地及先行領取資料。

(2) 6月6日：參加學者之口頭報告及研習課程：「**Integrated Qualitative and Quantitative LC/MS for Drug Metabolism and Pharmacokinetics**」、「**High Resolution MS in Drug Metabolism and Pharmacokinetics**」。

- (3) 6月7日：參加學者之口頭報告及研習課程：「**Mass Spectrometry Analysis of Dried Blood Spot Samples**」、「**Quantification/Validation**」。
- (4) 6月8日：參加學者之口頭報告及研習課程：計有「**Instrumentation: New Development in Ionization**」、「**Applications and Challenges in Forensics and Homeland Security related to Mass Spectrometry**」、「**Instrumentation: New developments in Instrumentation**」、「**Hot Topics in LC/MS Instrumentation Troubleshooting**」。
- (5) 6月9日：參加學者之口頭報告及研習課程：「**High Mass Accuracy/High Performance Instrumentation and applications**」、「**Biomarkers of Drug/Metabolite Toxicity**」。

## 2. 發表論文：

- (1) 6月6日：於會中之刑事科學-一般專區（**General**，編號為 **WP198**）發表「**液相層析離子阱質譜法分析熊膽產製品膽酸成分 (Analysis of bile acid in bear bile products by liquid chromatography-ion trap mass spectrometry)**」（作者：黃肅惠）壁報論文 1 篇，並和與會學者交流研討相關檢體前處理方法及質譜新技術。
- (2) 6月7日：於會中之刑事科學-毒物分析專區（**Toxicological Analysis**，編號為 **ThP366**）發表「**以液相層析飛行時間及離子阱質譜法篩驗及確認尿液中硝甲西洋代謝物 (Screening and confirmation of nitrazepam metabolites in**

urine using LC/TOF-MS and LC/Ion Trap-MS)」(作者：李俊德) 壁報論文 1 篇，並和與會學者交流研討相關精密儀器及質譜使用經驗。

(二) 第二階段：赴美國安捷倫公司研發部門研習相關質譜技術：

1. 6 月 13 日：赴安捷倫科技股份有限公司位於加州之 Santa Clara 生命科學及化學分析研發部門研習，由安捷倫公司 Ying Chow 博士接待，至各精密儀器實驗室：LC/Triple Quadruple MS、LC/TOF MS、LC/Q-TOF MS 分別參觀儀器之測試並與該實驗室品管人員進行意見交換。
2. 6 月 14 日至 6 月 15 日：赴液相層析部門，由該部門 Carol Haney Ball 博士及 Tim Schlabach 博士主持，分別研習液相層析串聯質譜儀、液相層析飛行時間質譜儀、液相層析四極柱-飛行時間質譜儀相關原理，並針對該等儀器在刑事科學及濫用藥物檢驗之應用進行意見交換。

三、心得：

(一) 本次參加美國質譜年會除了與國外學者進行交流之外，國內台灣質譜學會理事長謝健台及其他學者台灣大學何國榮教授、中興大學李茂榮教授及中山醫學大學張耀仁副教授，均與會在此群聚一堂。由於大家在國內均忙碌於工作，而本局在質譜學中係屬於應用層次的領域，原與學術界的接觸就比較少，反而到了國外才能有此機會凝聚在一起，互相討論國內質譜領域的發展及運用。本局係屬於質譜應用的主要政府機構之一，以往比較少參與國內外的質譜年會，深刻體會該質譜年會所研究內容主要是質譜學的基礎科學，也代表了質譜技術的發展趨勢，是很值得參與的會議之一。

(二) 本質譜年會綜合所發表的內容，在刑事科學的領域，若以鑑定技術的演進時程檢視，均不再以氣相層析質譜分析 (GC/MS) 為滿足，反而比較普遍的是液相層析串聯質譜法 (LC/MS/MS)，故在本局濫用藥物鑑定應用方面能借鏡者，如下：

1. 會議中學者們發表的「Development of a high-throughput scheduled MRM method for the detection of 218 drugs in human urine for doping control」、「Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for high throughput screening of sedative-hypnotics drugs in urine」、「Development of high sensitivity and high throughput LC-MS/MS-based platform for determination common drugs abused in oral fluid and hair」等論文，在毒藥物的代謝物檢驗，均以液相層析串聯質譜法為主，並同時定性及定量毒藥品成分，且可建立在 200 至 300 種常見的毒藥品質譜資料庫。故其檢驗能量、靈敏度及專一性也高於氣相層析質譜法。
2. 會議中學者們發表的「Determination of ultra low concentration THC-COOH in oral fluid by HPLC-ESI-MS/MS」等論文也顯示出在特殊的濫用藥物代謝物檢驗，目前均以液相層析串聯質譜法解決其代謝物濃度過低的問題而能有效檢出。
3. 會議中學者們發表的「Rapid Analysis of capsaicin and dihydrocapsaicin in equine plasma by UHPLC-MS/MS」、「High throughput multi-drugs analysis by UHPLC-MS/MS with direct sample injection」等論文使我們體認，方法應能涵蓋高過量及快速的檢出，才能提昇整體的檢驗效率。
4. 會議中學者們發表的「A Simple Accurate-Mass TOF-MS Method for Hallucinogen Screening in Biofluids」、「Applications of Liquid Chromatography-High



Resolution Mass Spectrometry in Forensic Toxicology」,「Analysis of Drug Metabolites in Wastewater Using LC/Q-TOF MS: Metabolic Profiling as a Possible Tool for Environmental Analysis」等論文,針對生物檢體、法醫毒物案件或環境之檢測,若能使用高解析度或是飛行時間質譜儀,提高質量的精確度方法,則可提昇複雜檢體檢出的專一性及準確度。

5. 減少檢體前處理的複雜度,以串聯質譜儀及飛行時間質譜儀作為質量篩選工具是目前的趨勢。另外值得一提的是,既然質量檢測器的專一性及靈敏度足夠,能快速的即時進樣則是另一種新技術,如直接即時進樣的模式(DART-Direct Analysis in Real Time)來導入樣品,其應用在刑事鑑定如下,可即時快速檢出待測物:

- (1) 藥錠等固態或液態檢品的檢測,例如 FM2、GHB 或飲料。
- (2) 生物檢體,例如血液、尿液、唾液等濫用藥物檢測。
- (3) 食品檢測,例如魚油等,可廣泛應用於國內黑心食品的檢測。
- (4) 墨水的檢測,例如文書鑑識中,關於原子筆或其他印刷物墨水的快速檢測。
- (5) 國際期刊「Rapid Commun. Mass Spectrum, 2011, 25, 1271-1281」所發表之”Detection of illicit drugs on surfaces using direct analysis in real time (DART) time-of-flight mass spectrometry”則以 DART 聯接 TOF 作為檢測器,應用於製毒工廠中,其家具如玻璃、門窗、桌椅等均能檢出微量的毒品。

(三) 在安捷倫公司研發部門研習相關質譜技術：主要學習液相層析串聯質譜儀 (LC/MS/MS) 及液相層析四極柱-飛行時間質譜儀 (LC/Q-TOF) 其硬體運作原理，一般毒藥物資料庫的建立等操作方法，教官授課內容使我們對高階儀器的刑事鑑定應用有了更深的瞭解，研習過程並針對該研發部門使用之高階設備，對於氣相層析質譜法 (GC/MS)、液相層析質譜法 (LC/MS)、液相層析串聯質譜法(LC/MS/MS) 、液相層析離子阱質譜法 (LC/IonTrap- MS)、液相層析四極柱-飛行時間質譜法 (LC/Q-TOF) 作一系列比較，其主要如下：

1. 氣相層析質譜儀系列，其優缺點如下：

- (1) 對於半揮發性或揮發性化學物質之質量全掃描圖譜 (full scan) 能有快速、全圖譜之比對功能。(優點)
- (2) 有完整的商業資料庫圖譜 (優點)：(A) PMW- 毒藥物資料庫。(B) WILEY- 廣泛性化學物質資料庫。(C) NIST- 廣泛性化學物質資料庫。(D) PEST- 農藥資料庫。
- (3) 對於不具揮發 (non- volatile) 的化合物無法偵測或無法有效偵測。(缺點)
- (4) 例如濫用藥物代謝物還原型(reduced)嗎啡、還原型可待因之檢出，目前以氣相層析質譜儀無法有效檢出。
- (5) 熱不穩定性(thermal labile) 的檢品無法偵測。(缺點)
- (6) 如苯二氮平類(Benzodiazepines)、三環抗鬱劑(TCA)易經熱而裂解。

(7) 前處理步驟複雜：必須經由正、反抽取純化步驟。(缺點)

(8) 必須衍生化等要求：為增加氣相層析效能 (**Performance**) 化合物需經由衍生化過程方能增加效能。(缺點)

2. 液相層析儀 (**LC**)，無質譜儀檢測器功能，對於化合物的定性，僅能以滯留時間加 **DAD** 或 **UV** 檢測比對，對於定性的品質不佳。
3. 液相層析質譜儀 (**LC/MS**)，雖於前項之 **LC** 加裝質譜儀，其質譜檢測器設計為單一四極柱式 (**Single quadrupole**) 其靈敏度約為奈克(**nanogram**)，對於極微量例如人體代謝之 **FM2**、大麻、**LSD**、毛髮中之濫用藥物代謝檢測，無法達到所需靈敏度。雖可比對質量圖譜，由於質譜儀設計功能僅為單一四極桿式，對於複雜檢品如血液、尿液、頭髮中濫用藥物代謝物之偵測及結構分析不敷刑事鑑定中之濫用藥物代謝物檢驗需求，問題之一為極微量之毒品的靈敏度，如前述檢品中大麻、**LSD**、強姦藥丸等代謝物的檢出，問題之二為毒品檢出之專一性，如同樣實驗分子量的干擾，將影響待測物的檢出。
4. 液相層析串聯質譜法(**LC/MS/MS**)以 **MRM** 或 **SRM** 模式進行掃描，可應用於複雜檢體的毒品檢出，其專一性、準確度及靈敏度符合目前濫用藥物實驗室的需求，為求極低濃度皮克 (**pg**) 以下之檢測極限，其定量可達到皮克等級之濃度，為配合本實驗室圖譜之比對，方法含有 **100** 個以上濫用藥物、農藥及有害化合物之 **MS/MS** 圖譜資料庫，符合本局實驗室鑑定案件。
5. 液相層析四極柱-飛行時間質譜法 (**LC/Q-TOF**)：若以高解析度 (**High resolution**) 之飛行時間質譜儀，即可以準確分子量 (**Exact mass**) 達到分離的效果，其質譜介面可擴充

為 **MALDI**(基質輔助脫附)離子源及低流量之奈流(**nanoflow**)分析(**HPLC-CHIP MS**)，增加其靈敏度。以目前本局實驗室而言，其質譜範圍為 **12000** 之大分子量，速度至少為 **40** 個圖譜，可進行正負極切換，且環境對質量軸的穩定性小於 **1ppm**，動態線性 **3** 個級距以上均已符合檢驗需求。若配合本局毒品、工業證物實驗室資料庫比對功能，軟體內建檔 **6500** 個濫用藥物、農藥及其他對人體有害之圖譜資料庫，並配合 **MERCK INDEX** 化學資料庫，**Q-TOF** 儀器方法確實能彌補氣相層析質譜儀等低解析質譜法不足之處。

6. 兼顧毒品及其代謝物檢測之「定性」、「定量」暨「結構分析」等例行案件的檢驗、研究發展之要求，據雅典奧運麻藥管制實驗室 (**Doping Control Laboratory**) 對於運動員之確認檢驗，即以離子阱質譜儀進行多次質量斷裂比對結果。若配合以精確質量數 (**accurate mass**) 的偵測，以「液相層析飛行時間質譜儀」針對複雜成份的樣品，只需最少的前樣品處理步驟與時間，就可得到快速正確的分析結果，且飛行時間精確質量數功能，由於主要針對樣品分析成份的精確質量數的偵測，可高度解析同分子量的化合物。
7. 為了能有效應用於毒品例行案件 (包括毒品來源、製安工廠程序等)、工業物品案件、野生保育案件、藥品檢驗案件之鑑定、研發，未來並能朝向生化之大分子之蛋白質 (**protein**)、肽類 (**peptide**) 之檢驗及方法開發，必須橫跨極性、非極性、苯基化合物較大範圍的檢測，離子源可進行 **ESI** 電噴霧及 **APCI** 電化學方法，若在進樣離子源加上 **DART** 裝置，應可提高整體的檢驗效率。
8. 尿液檢驗、毒物鑑定複雜檢體，以 **Q-TOF** 方法可有效檢出待測物，若與前述之 **HPLC**、**CE** 或 **GC** 串接，且操作軟體可達到個別參數設定的自動化，加上資料分析能夠提供結構分析的軟體，較有助於本局濫用藥物代謝物的結構分析。

9. 液相層析串聯質譜儀應與液相層析離子阱質譜儀併用，達到離子多次斷裂碎片資訊，離子阱具有 **11** 次斷裂功能，爲了增進分析方法建立，自動離子阱達到 **5** 次斷裂之功能即已足夠，故每一掃描中選擇多個母離子進行 **MS/MS** 分析，有利於未知化合物之鑑定。

#### 四、建議：

##### (一) 加強本局鑑識實驗室與國內外學術單位合作

爲精進本局支援院檢刑事訴訟關於毒品及代謝物例行檢驗工作，投入研究工作亦是我們責無旁貸的使命，同仁也瞭解實驗室的命脈在於從事研究工作的良窳，本局有毒品、及代謝物鑑定案件實際經驗，對於鑑識技術亦不斷的提昇，若本於學術的成果在應用，及應用的基礎在學術，更應加強與國內各院校實驗室或學術單位交流合作，達到相輔相成之效。

##### (二) 加強本局與國內外刑事鑑識實驗室交流

持續派員出國研習先進的相關鑑識技能並加強新增認證項目要求，使本局鑑識人員能隨時跟上化學鑑識新技術的腳步，有效提昇鑑定案件的質量。