芬太尼类高分辨数据库的建立以及结合超高分辨率Orbitrap ID-X 平台在芬太尼类筛查和定量分析的应用

吴珊湖 李向军 徐牛生 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司

关键词

芬太尼、Orbitrap ID-X Tribrid、TraceFinder、快速筛查、定量

摘要

本文利用Orbitrap ID-X Tribrid超高分辨液质联用仪,建立了包括保留时间、一级、二级质谱等信息的芬太尼类物质的高分辨质谱数据库,并结合TraceFinder 5.1软件,一针进样即可实现对目前常见的芬太尼类化合物快速定性筛查及定量分析的目的。

1. 引言

芬太尼类药物作为阿片类受体激动剂,属强效麻醉性镇痛药, 自上个世纪60年代研制合成后已成为全球麻醉药品增长最快的品种[1-2]。临床适用于各种疼痛及外科、妇科等手术后和手术 过程中的镇痛; 也与麻醉药合用,作为麻醉辅助用药^[2]。

芬太尼类药物的成瘾性导致这类新型合成毒品在美国、加拿大等国迅速发展蔓延,其危害性远强于海洛因和冰毒^[3-5]。毒性极强的卡芬太尼神经系统抑制作用比吗啡强1万倍^[6-7],而生产出来的新的芬太尼类衍生物,没有去做毒理实验或者致死量鉴定,导致吸毒意外死亡的人数近年来急剧攀升。美国曾就芬太尼滥用成瘾现象宣布美国进入"公共卫生紧急状态"。由于该类物质毒性强、品种多、变异快、缉查难,已成为当前国际禁毒领域面临的一大难题,同时也给中美合作缉毒带来新的挑战。

为与美国一起共同应对芬太尼的走私和滥用情况,2019年4月1日,公安部、国家卫生健康委员会、国家药品监督管理局联合发布《关于将芬太尼类物质列入非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录的公告》,决定将芬太尼类物质列入《非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录》,

正式将"芬太尼类物质"按类纳入毒品管制范畴。

为达到快速、准确、高效检测芬太尼的目的,赛默飞建立了 同时检测多个芬太尼类化合物的液质联用方法,并构建了芬 太尼类似物的高分辨谱图库,可用于芬太尼类化合物的快速 筛查和定量分析。

2. 实验部分

2.1仪器与试剂

Thermo Scientific™ Vanquish Flex超高效液相色谱仪; Thermo Scientific™ Orbitrap ID-X 超高分辨质谱仪; 甲醇(质谱纯, 德国Merck公司); 乙腈(质谱纯, 美国Thermo Fisher公司); 实验用水为Milli-Q去离子水; 甲酸(色谱纯, SIGMA); 甲酸铵(色谱纯, SIGMA);

2.2 标准品配置

芬太尼类标准品购自上海原思标物科技有限公司。采用甲醇将相关芬太尼标准品配制1mg/mL溶液作为储备液,并采用5-10倍逐级稀释至0.005-50ng/mL作为工作液上机测定,进行芬太尼类化合物液质联用方法的建立,以及高分辨二级谱图库和高分辨碎片离子库的建立。

2.3 液相色谱条件 (Vanquish Flex)

色谱柱: Accucore Phenyl Hexyl (100 x 2.1 mm, 2.6 μm); 流动相A: 0.1%甲酸—2mM甲酸铵水溶液;流动相B: 0.1% 甲酸—2mM甲酸铵50%甲醇50%乙腈溶液;柱温: 40℃; 流速: 0.5mL/min;进样量: 2μL;梯度洗脱条件见表1。



表1梯度洗脱程序

Time(min)	A(%)	B(%)
0	99	1
1	99	1
10	1	99
11.5	1	99
11.51	99	1
15.5	99	1

2.4 质谱条件

离子化模式:可加热电喷雾离子源;喷雾电压:3.5 kv(HESI+);鞘气压:50Arb;辅助气压:10Arb;离子源加热温度:350℃;离子传输管温度:320℃;超高分辨率质谱仪采用数据依赖性二级采集,通过方法中预设定的target mass(目标离子列表)进行一二级高分辨质谱数据的同时采集,其中全扫描分辨率:120000,二级扫描分辨率:15000,一针进样即可完成高通量靶向定性筛查及定量。

2.5 高分辨谱图库构建

在给定的液质条件下,每批小于或接近100个化合物,分批配制浓度为50 ng/mL的混标,在采集一级谱图的情况下进行二级及多级高分辨质谱谱图的采集,为获得多个碰撞能下的二级及多级碎裂谱图,在质谱采集模式中采用并行多个碰撞能的方式设置,可以一针采样获得多个不同碰撞能下的二级和多级碎裂谱图。



图1 并行多个碰撞能的质谱采集模式

高分辨谱图库建立采用mzVault2.2软件:输入芬太尼类化合物的名称和化学式等信息,根据每个化合物的保留时间和母离子精确质荷比在原始数据中提峰,将不同碰撞能条件下的二级质谱图导入高分辨质谱谱图库,并进行二级碎片离子精确质荷比校正,构建好的芬太尼类化合物高分辨谱图库界面如图2所示。

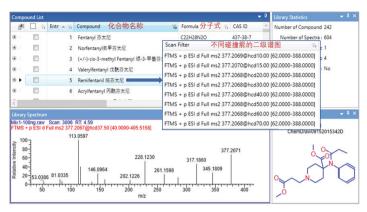


图2 芬太尼类化合物高分辨谱图库界面示意图

2.6 高分辨碎片离子库构建

输入芬太尼类化合物的名称、化学式和每个化合物的加和离子态以及对应的理论精确质荷比,根据碰撞能从小到大遴选主要的响应强度较高的具有特征性的二级碎片离子(不超过5个),进行高分辨碎片离子库的构建。化合物碎片离子库包含各化合物的保留时间、精确分子量、主要二级碎片离子,如表2所示,后续转换格式导入Tracefinder 5.1软件用于芬太尼类化合物的快速筛查。

表2 部分芬太尼类化合物碎片离子表

中文名称	英文名称	CAS	分子式	加和形式	保留 时间	母离子 m/z	Fragment 1	Fragment 2	Fragment 3	Fragment 4	Fragment 5
四氢呋喃芬太尼	N-Phenyl-N-(1- phenethylpi- peridin-4- yl) tetrahydrofuran- 2-carboxamide	NA	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂	M+H	5.60	379.23800	188.14338	105.06988	146.0964		
顺-3-甲基芬太尼*	Cis-3-Methylfen- tanyl	78995-18-3	$C_{23}H_{30}N_2O$	М+Н	6.11	351.24309	202.15903	105.06988	134.0964	230.1539	69.0699
反-3-甲基芬太尼*	Trans-3-Methyl- fentanyl	78995-09-2	$C_{23}H_{30}N_2O$	М+Н	6.11	351.24309	202.15903	105.06988	134.0964	230.1539	69.0699
舒芬太尼	Sufentanil	56030-54-7	$C_{22}H_{30}N_2O_2S$	M+H	6.42	387.21008	238.12601	111.02630	140.107	206.0998	224.1104
4-苯胺基-N-苯乙 基哌啶	1-phenethyl-N- phenylpiperidin- 4-amine	NA	C ₁₉ H ₂₄ N ₂	M+H	5.63	281.20122	188.14338	105.06988	134.0964	146.0964	
瑞芬太尼	Remifentanil	132539-07-2	$C_{20}H_{28}N_2O_5$	M+H	5.04	377.20710	317.18597	228.12303	345.1809	285.1598	261.1598
丙烯酰芬太尼	N-(1-Phenethylpi- peridin-4-yl)-N- phenylacrylamide	82003-75-6	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O	M+H	5.73	335.21179	188.14338	105.06988	146.0964		
阿芬太尼	Alfentanil	69049-06-5	$C_{21}H_{32}N_6O_3$	M+H	5.80	417.26086	197.12845	268.17680	314.1863	170.1036	165.1022
乙酰阿法甲基芬 太尼	Acetyl-alpha- methylfentanyl	NA	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O	М+Н	5.53	337.22744	91.05423	119.08553	202.159	84.08078	132.0808
对甲氧基乙酰芬 太尼	para-methoxy Acetyl fentanyl	N/A	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	М+Н	5.54	353.22235	188.14338	105.06988	162.0913	146.0964	

硫代乙酰芬太尼	N-phenyl-N-(1- (2-(thiophen-2-yl) ethyl)piperidin-4- yl)acetamide	NA	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ OS	M+H 5.17	329.16821	194.09980	111.02630	146.0964	188.107	158.0964
间氟乙酰芬太尼*	N-(3- Fluorophenyl)- N-(1-phenethylpi- peridin-4- yl) acetamide	NA	C ₂₁ H ₂₅ FN ₂ O	M+H 5.47	341.20237	188.14338	105.06988	146.0964		
间氟芬太尼	meta-Fluorofen- tanyl	NA	C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O	M+H 5.94	355.21802	188.14338	105.06988	146.0964		
间氟丁酰芬太尼*	meta-Fluorobuty- ryl fentanyl	NA	C ₂₃ H ₂₉ FN ₂ O	M+H 6.35	369.23367	188.14338	105.06988	146.0964		
间氟甲氧乙酰芬 太尼	meta-Fluoro Methoxyacetyl fentanyl	NA	C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O ₂	M+H 5.39	371.21293	188.14338	105.06988	146.0964		
去甲芬太尼	Norfentanyl	NA	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O	M+H 4.35	233.16484	84.08078	150.09134	177.1386	94.06513	
苯甲酰芬太尼	Phenyl fentanyl	NA	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O	M+H 6.35	385.22744	188.14338	105.06988	146.0964		
环戊基甲酰芬 太尼	Cyclopentyl fentanyl	NA	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O	M+H 6.77	377.25874	188.14338	105.06988	69.06988	281.2012	
2-噻吩甲酰芬 太尼	Thiophene fen- tanyl	NA	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ OS	M+H 6.41	391.18386	188.14338	105.06988	110.9899	146.0964	
己酰芬太尼	Hexanoyl fentanyl	NA	$C_{25}H_{34}N_2O$	M+H 7.05	379.27439	188.14338	105.06988	134.0964	281.2012	146.0964
邻氟丁酰芬太尼*	N-(2-fluorophenyl)- N-(1-phenethylpi- peridin-4- yl) butyramide	NA	C ₂₃ H ₂₉ FN ₂ O	M+H 6.35	369.23367	188.14338	105.06988	146.0964	134.0964	299.1918
对氟乙酰芬太尼*	para-Fluoroacetyl fentanyl	104818-37-3	C ₂₁ H ₂₅ FN ₂ O	M+H 5.47	341.20237	188.14338	105.06988	150.0714	146.0964	134.0964
一间氟异丁酰芬 太尼	meta-Fluoroisobu- tyryl fentanyl	NA	C ₂₃ H ₂₉ FN ₂ O	M+H 6.32	369.23367	188.14338	105.06988	134.0964	146.0964	248.1434
间氟苯甲酰芬 太尼	N-(3-fluorophenyl)- N-(1-phenethylpi- peridin-4- yl) benzamide	NA	C ₂₆ H ₂₇ FN ₂ O	M+H 6.47	403.21802	188.14338	105.03349	105.0699	146.0964	134.0964
对甲氧基芬太尼	para-methoxy fentanyl	23609-41-8	$C_{23}H_{30}N_2O_2$	M+H 5.98	367.23800	188.14338	105.06988	162.0913	146.0964	134.0964
对甲氧基丁酰芬 太尼	para-methoxy Butyryl fentanyl	NA	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂	M+H 6.37	381.25365	188.14338	105.06988	146.0964	134.0964	260.1645
N-苯乙基-4-哌 啶酮	1-Phenethyl- 4-piperidone	39742-60-4	C ₁₃ H ₁₇ NO	M+H 3.13	204.13829	105.06988	134.09643	112.0757	186.1277	146.0964

^{*}同分异构体,在现有色谱条件下无法基线分离

2.7 定性结果评价标准和筛查结果

在相同条件下进行样品测定时,在5ppm质量窗口范围内进行化合物提取,当以下条件同时满足,且无空白基质干扰,或干扰小于定量限的20%,则可判断样品中可能检出芬太尼类目标物:

- 1. 目标物信号响应S/N≥3;
- 2. 目标物保留时间与质谱库中的保留时间参数偏差±2.5%以内(不超过0.5 min);
- 3. 目标物同位素丰度比偏差在30%以内;
- 4. 目标物的二级谱图和高分辨质谱数据库相比,可以匹配上一级母离子和至少一个二级碎片离子,且一级母离子质量精度偏差≤5 ppm,二级碎片离子质量精度偏差≤10 ppm;

另外目标物的二级谱图与建立的高分辨质谱谱图库中的目标化合物谱图相似度≥60作为确证辅助依据;

Doolee		
Peaks		
	Threshold Override	5000
	S/N Ratio Threshold:	5
	Mass Tolerance:	5 ppm
Retention Time		
	confirm	
	Window Override:	30 sec
Fragment Ions	<u></u>	
	confirm	
	Minimum of Fragment:	1
	Intensity Threshold:	1000
	Mass Tolerance:	10 ppm
	MS Order:	MS ²
Isotopic Pattern		
·	confirm	
	Fit Threshold (%):	70
	Allowed Mass Deviation:	5 ppm
	Allowed Intensity Deviation (%):	30
Library Search	, , , ,	
•	Confirm	
mzVault	Search type:	Highchem
	Prefilter type:	Precursor
	Precursor Tolerance:	10 ppm
	Score threshold:	30
	Passing value:	60

在样品中添加部分芬太尼类标准品,按照给定液质条件进行采样,使用tracefinder 5.1软件处理数据,以母离子质荷比、保留时间、同位素模式、碎片离子和二级高分辨谱图五因素锁定芬太尼类化合物(如图3所示),进行精准筛查,筛查界面如图4所示:

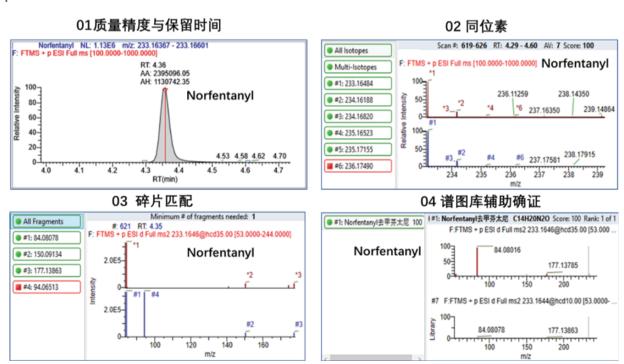


图3 Tracefinder 5.1软件5因素锁定芬太尼类化合物

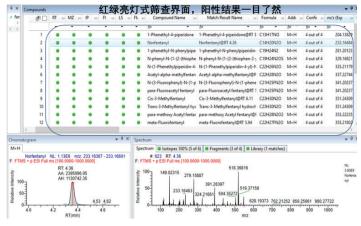


图4 样品中添加芬太尼Tracefinder5.1软件筛查界面

3 定量性能和结果

配制5ng/mL的芬太尼混标样品,在给定的液质联用条件进样分析,如下图是表2所示部分芬太尼类化合物的提取离子流图的叠加图。

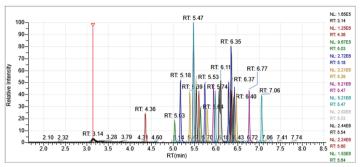


图5 部分芬太尼类化合物超高分辨率质谱XIC色谱Overlay图

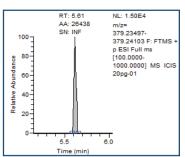
3.1 检测限、定量限和线性考察

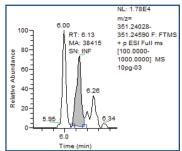
由1mg/mL的芬太尼储备液进行逐级稀释,用噪音理论确定芬太尼类化合物的检测限LOD(3倍信噪比)、定量限LOQ(10倍信噪比),同时进行线性范围考察。部分芬太尼类化合物的检测限、定量限和线性考察结果见表4,R²均大于0.99。图6为部分芬太尼类化合物的在定量限浓度的色谱图。

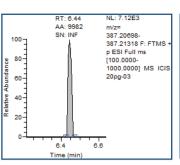
表4部分芬太尼类化合物的检测限、定量限和线性考察结果

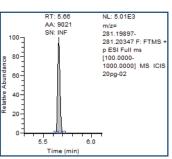
中文名称	LODng/mL	LOQng/mL	线性范围ng/mL	方程	R²
四氢呋喃芬太尼	0.005	0.02	0.02-50	Y=726.069X+4233.31	0.9987
顺-3-甲基芬太尼*	0.001	0.01	0.01-50	Y=15785X+1857.36	0.9975
反-3-甲基芬太尼*	0.001	0.01	0.01-50	Y=15785X+1857.36	0.9975
舒芬太尼	0.005	0.02	0.02-50	Y=801.327X-7331.21	0.9984
4-苯胺基-N-苯乙基哌啶	0.005	0.02	0.02-50	Y=672.814X-6599.16	0.9993
瑞芬太尼	0.01	0.05	0.05-50	Y=337.1X-998.176	0.9991
丙烯酰芬太尼	0.01	0.02	0.02-50	Y=880.894X-4285.91	0.9993
阿芬太尼	0.02	0.1	0.1-50	Y=589.998X-15503	0.9992
乙酰阿法甲基芬太尼	0.02	0.1	0.1-50	Y=871.506X+625311	0.9974
对甲氧基乙酰芬太尼	0.005	0.02	0.02-50	Y=847.014X-5140.43	0.9994
硫代乙酰芬太尼	0.005	0.02	0.02-50	Y=910.601X-5281.39	0.9992
间氟乙酰芬太尼*	0.002	0.005	0.005-50	Y=1836.14X+3374.51	0.9993
间氟芬太尼	0.01	0.05	0.05-50	Y=791.181X+139744	0.9985
间氟丁酰芬太尼*	0.002	0.01	0.01-50	Y=1227.42X+1899.63	0.9991
间氟甲氧乙酰芬太尼	0.005	0.02	0.02-50	Y=725.19X-2334.81	0.9988
去甲芬太尼	0.01	0.05	0.05-50	y=471.868X-5296.28	0.9995
苯甲酰芬太尼	0.01	0.02	0.02-50	Y=763.847X-9867.01	0.9987
环戊基甲酰芬太尼	0.005	0.02	0.02-50	Y=792.74X-13020.3	0.999
2-噻吩甲酰芬太尼	0.002	0.005	0.005-50	Y=687.914X-2473.32	0.9989
己酰芬太尼	0.01	0.05	0.05-50	Y=780.412X-24298.7	0.9985
邻氟丁酰芬太尼*	0.002	0.01	0.01-50	Y=1227.42X+1899.63	0.9991
对氟乙酰芬太尼*	0.002	0.005	0.005-50	Y=1836.14X+3374.51	0.9993
间氟异丁酰芬太尼	0.002	0.01	0.01-50	Y=754.237X+1179.4	0.9992
间氟苯甲酰芬太尼	0.01	0.02	0.02-50	Y=701.311X-1111.46	0.9990
对甲氧基芬太尼	0.002	0.01	0.01-50	Y=758.618X+1094.73	0.9993
对甲氧基丁酰芬太尼	0.01	0.02	0.02-50	Y=700.098X-6726.14	0.9982
N-苯乙基-4-哌啶酮	0.1	0.5	0.5-50	Y=189.112X+15110.1	0.9971

^{*}同分异构体,在现有色谱条件下无法基线分离







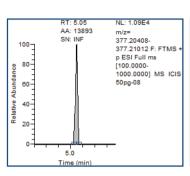


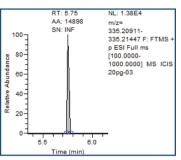
四氢呋喃芬太尼

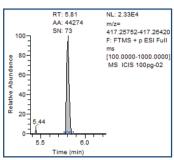
顺/反-3-甲基芬太尼*

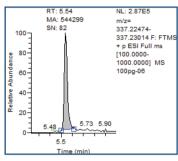
舒芬太尼

4-苯胺基-N-苯乙基哌啶







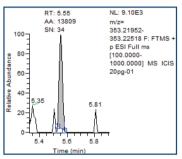


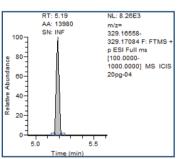
瑞芬太尼

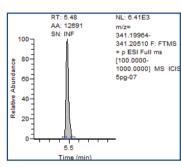
丙烯酰芬太尼

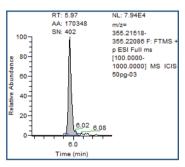
阿芬太尼

乙酰阿法甲基芬太尼







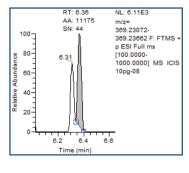


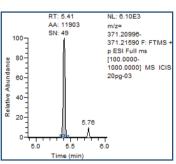
对甲氧基乙酰芬太尼

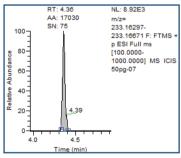
硫代乙酰芬太尼

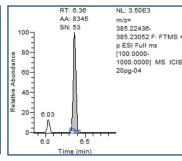
间/对 氟乙酰芬太尼

间氟芬太尼







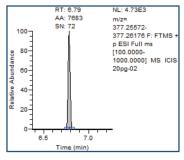


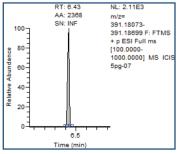
间/邻氟丁酰芬太尼

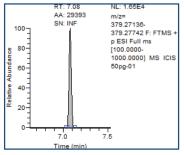
间氟甲氧乙酰芬太尼

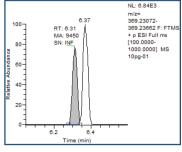
去甲芬太尼

苯甲酰芬太尼







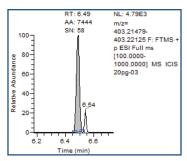


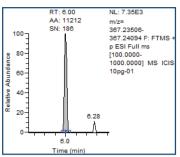
环戊基甲酰芬太尼

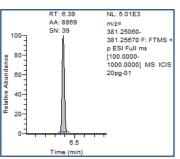
2-噻吩甲酰芬太尼

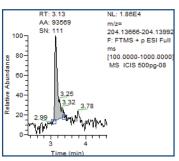
己酰芬太尼

间氟异丁酰芬太尼









间氟苯甲酰芬太尼

对甲氧基芬太尼

对甲氧基丁酰芬太尼

N-苯乙基-4-哌啶酮

图6 部分芬太尼类化合物的在定量限浓度的XIC色谱图

3.2 重复性考察

配制1ng/mL芬太尼类化合物混标溶液各6份,如表5所示展示了部分芬太尼类化合物的定量重复性结果,各化合物RSD%≤7,重复性良好,结果见表5。

表5部分芬太尼类化合物定量重现性(N=6)

中文名称	CFX-1(1NG)	CFX-2	CFX-3	CFX-4	CFX-5	CFX-6	RSD%
四氢呋喃芬太尼	709492	716698	735932	740173	755583	726501	2.29
顺-3-甲基芬太尼*	1712503	1814494	1793205	1797819	1818352	1863262	2.75
反-3-甲基芬太尼*	1712503	1814494	1793205	1797819	1818352	1863262	2.75
舒芬太尼	828758	807063	808339	802622	794884	801203	1.44
4-苯胺基-N-苯乙基哌啶	643012	647544	630691	656529	637798	647630	1.39
瑞芬太尼	312124	308618	332332	312317	323525	312514	2.87
丙烯酰芬太尼	888301	899501	896119	900265	917977	952730	2.58
阿芬太尼	546865	551267	539637	534483	544325	550356	1.19
乙酰阿法甲基芬太尼	1525383	1534696	1498984	1499884	1533859	1471371	1.66
对甲氧基乙酰芬太尼	848137	815457	839810	841578	850232	812371	1.98
硫代乙酰芬太尼	921721	934692	914852	911620	916174	923496	0.90
间氟乙酰芬太尼*	1852972	1898194	1838429	1860594	1888011	1827823	1.48
间氟芬太尼	977407	988750	964138	937232	955412	952477	1.92
间氟丁酰芬太尼*	2455417	2482269	2471251	2476228	2477313	2482519	0.41
间氟甲氧乙酰芬太尼	717177	719584	747761	712181	724424	739772	1.92
去甲芬太尼	478080	472689	469870	462290	476026	453379	1.99
苯甲酰芬太尼	732667	740785	726467	723118	730871	731823	0.83
环戊基甲酰芬太尼	737515	748937	762491	739173	720066	739603	1.89
2-噻吩甲酰芬太尼	664617	667809	649614	650192	651298	651224	1.24
己酰芬太尼	688208	668838	690167	683114	674153	679394	1.21
邻氟丁酰芬太尼*	2455417	2482269	2471251	2476228	2477313	2482519	0.41
对氟乙酰芬太尼*	1852972	1898194	1838429	1860594	1888011	1827823	1.48
间氟异丁酰芬太尼	752790	800552	759842	759985	744169	732224	3.06
间氟苯甲酰芬太尼	670207	682162	669186	670221	679919	685327	1.05
对甲氧基芬太尼	772744	772075	759187	762141	755926	769506	0.93
对甲氧基丁酰芬太尼	710769	683998	701872	706470	718339	706875	1.64
N-苯乙基-4-哌啶酮	210597	209124	200466	222436	188642	189310	6.49

^{*}同分异构体,在现有色谱条件下无法基线分离

thermoscientific

4. 结论

在数据依赖性采集模式下,Vanquish flex-Orbitrap IDX 液质 联用系统一针进样即可获得芬太尼类化合物的一级、二级高分辨质谱数据,通过一级质谱全扫描通道提取离子流色谱图 (XIC)峰面积进行化合物的定量,二级高分辨谱图匹配二级碎片离子库和高分辨谱图库进行芬太尼类化合物的定性筛查。同时Orbitrap ID-X的采集模式可设置多个并行碰撞能量用于高分辨质谱谱图库的快速构建,为后续芬太尼类化合物的快速筛查和定量分析奠定基础,可以大大提高分析通量及实验室效率。

TraceFinder5.1数据处理软件结合高分辨碎片离子库和高分辨谱图库可实现对芬太尼类物质的高通量靶标筛查和定量分析,五因素锁定化合物,提高筛查效率和准确度,让芬太尼类化合物无处遁形。

参考文献

- 1. Stanley, Theodore H. "The history and development of the fentanyl series." Journal of pain and symptom management 7.3 (1992): S3-S7.
- Comer, Sandra D., and Catherine M. Cahill. "Fentanyl: receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment." Neuroscience & Biobehavioral Reviews 106 (2019): 49-57.
- 3. Kuczy ń ska, Katarzyna, et al. "Abuse of fentanyl: An emerging problem to face." Forensic science international 289 (2018): 207-214.
- 4. Kuhlman Jr, James J., et al. "Fentanyl use, misuse, and abuse: a summary of 23 postmortem cases." Journal of analytical toxicology 27.7 (2003): 499-504.
- Gold, Mark S., et al. "Fentanyl abuse and dependence: further evidence for second hand exposure hypothesis." Journal of addictive diseases 25.1 (2006): 15-21.
- Swanson, Dina M., et al. "Fatalities involving carfentanil and furanyl fentanyl: two case reports." Journal of Analytical Toxicology 41.6 (2017): 498-502.
- 7. George, Antony V., et al. "Carfentanil—an ultra potent opioid." The American journal of emergency medicine 28.4 (2010): 530-532.



热线 800 810 5118 电话 400 650 5118 www.thermofisher.com

