

高分辨质谱非靶向筛查分析方法在食品化学危害物监测中的研究进展

石培育^{1,2}, 宋娟^{1,2}, 蒋锡兰^{1,2}, 肖全伟^{1,2}, 李绍波^{1,2}, 姚静^{1,2}, 吴恋^{1,2}, 刘川^{1,2},
林浩^{1,2}, 陈燕秋^{1,2}, 陈世奇³, 戴琴^{1,2,*}, 吴文林^{1,2,4,5,*}

(1.成都市食品检验研究院, 四川 成都 611130; 2.国家市场监督管理总局重点实验室(营养与健康化学计量及应用), 北京 100029; 3.国家市场监督管理总局重点实验室(调味品监管技术), 重庆 401120;
4.中国科学院成都生物研究所, 四川 成都 610041; 5.中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 监测食品化学危害物是保障食品质量与安全的关键。基于强分离能力、高质量分辨率和高质量精度的高效液相色谱/高效凝胶色谱-高分辨率质谱联用平台, 非靶向筛查可实现多种潜在及未知食品化学危害物的广泛识别。由于食品化学危害物种类多、采集的数据信息量大及数据分析过程繁琐, 非靶向筛查分析方法的开发和应用具有较大的挑战性。选择合适的数据采集模式和高效的数据分析策略是对潜在及未知食品化学危害物进行非靶向筛查的有效途径。本文综述非靶向筛查分析方法所涉及的数据采集模式、分析流程和分析策略, 以及近5年来非靶向筛查技术在食品化学危害物筛查中的应用, 以促进食品化学危害物非靶向筛查分析方法的开发和应用, 为食品中风险因子的提前预警和食品安全监测提供支持。

关键词: 食品化学危害物; 高分辨质谱; 非靶向筛查; 数据采集模式; 分析策略; 食品质量与安全

Research Progress on Non-targeted Screening Methods with High Resolution Mass Spectrometry for Food Chemical Hazards Monitoring

SHI Peiyu^{1,2}, SONG Juan^{1,2}, JIANG Xilan^{1,2}, XIAO Quanwei^{1,2}, LI Shaobo^{1,2}, YAO Jing^{1,2}, WU Lian^{1,2},
LIU Chuan^{1,2}, LIN Hao^{1,2}, CHEN Yanqiu^{1,2}, CHEN Shiqi³, DAI Qin^{1,2,*}, WU Wenlin^{1,2,4,5,*}

(1. Chengdu Institute of Food Inspection, Chengdu 611130, China; 2. Key Laboratory of Chemical Metrology and Applications on Nutrition and Health, State Administration for Market Regulation, Beijing 100029, China; 3. Key Laboratory of Condiment Supervision Technology, State Administration for Market Regulation, Chongqing 401120, China; 4. Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China; 5. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Monitoring of food chemical hazards (FCHs) is crucial to ensure food quality and safety. Non-targeted screening (NTS) is an effective technique to identify a wide range of potential and unknown FCHs using high performance liquid chromatography/high performance gel chromatography-high resolution mass spectrometry (HPLC/HPGC-HRMS) platforms with strong separation capability, high mass resolution and high mass accuracy. However, the development and application of NTS methods are still challenging due to the wide variety of FCHs, the large amount of acquired data, and the cumbersome analysis process. Selecting an appropriate data acquisition mode and an effective non-targeted data analysis strategy are essential to successfully identify potential and unknown FCHs. This paper reviews the data acquisition modes, analysis processes and strategies involved in NTS and the application of NTS for

收稿日期: 2024-02-18

基金项目: “十四五”国家重点研发计划重点专项(2022YFF0710405);

国家市场监督管理总局重点实验室(调味品监管技术)开放课题(KLCST-2022-03);

四川省科技计划重点研发项目(2024YFFK0428);

2023年和2024年成都市食品安全风险研究项目(2023spfx01; 2024spfx01)

第一作者简介: 石培育(1984—)(ORCID: 0000-0002-7105-8213), 女, 工程师, 博士, 研究方向为食品质量与安全监测。

E-mail: spyzh628@126.com

*通信作者简介: 戴琴(1984—)(ORCID: 0000-0002-9886-8689), 女, 高级工程师, 硕士, 研究方向为食品检测。

E-mail: 740747208@qq.com

吴文林(1986—)(ORCID: 0000-0003-1556-1866), 男, 高级工程师, 博士, 研究方向为食品药品监测。

E-mail: ww12008802@gmail.com

FCHs screening in the past five years, in order to promote the development of NTS methods for FCHs and to provide support for the early warning of risk factors in foods and food safety monitoring.

Keywords: food chemical hazards; high resolution mass spectrometry; non-targeted screening; data acquisition mode; analysis strategy; food quality and safety

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20240218-084

中图分类号: TS201.6

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2024) 19-0317-15

引文格式:

石培育, 宋娟, 蒋锡兰, 等. 高分辨质谱非靶向筛查分析方法在食品化学危害物监测中的研究进展[J]. 食品科学, 2024, 45(19): 317-331. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20240218-084. <http://www.spkx.net.cn>

SHI Peiyu, SONG Juan, JIANG Xilan, et al. Research progress on non-targeted screening methods with high resolution mass spectrometry for food chemical hazards monitoring[J]. Food Science, 2024, 45(19): 317-331. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20240218-084. <http://www.spkx.net.cn>

食品化学危害物 (food chemical hazards, FCHs) 是自然存在、无意残留或故意添加于食品中的有害化学物质, 其暴露涉及食品的生产、加工、储藏、运输、保鲜、包装和销售等诸多环节, 是危害食品质量与安全的主要因素^[1]。FCHs种类繁多, 包括农药^[2]和兽药^[3]残留、环境和工业污染物^[4]、天然和加工产生的毒素^[5]以及非法添加物^[6]等。随着人类生产和消费活动日益扩大, 产生和释放的大量FCHs通过环境迁移和生物富集在食品中不断累积。不法商家为追求更高的利润, 甚至在食品中非法添加FCHs。近些年来, 潜在及未知的新型FCHs不断出现, 对食品安全造成的危害受到了越来越多的关注。FCHs通常具有致癌性、诱变性和生殖毒性等, 严重威胁着人体健康^[7]。因此, 亟需快速高效监测多种FCHs的技术, 以确保食品质量与安全。

靶向筛查具有高的特异性、准确度和灵敏度, 是已知FCHs检测的主要方法之一^[8]。FCHs种类多、数量大, 以及新型结构不断被发现, 针对特定FCHs的靶向分析技术已不能满足潜在及未知FCHs广泛识别的需求^[9]。非靶向筛查是一种全面的筛查技术, 一次进样能充分识别多种及未知的FCH^[10]。2015年欧盟资助建立的诺尔曼网 (www.norman-network.net) 将非靶向分析列为优先开发的方法, 以快速识别不同基质中的未知物^[11]。由于分析物的多样性和未知性以及数据分析的繁琐性, 广泛识别和有效监测FCHs仍是一个巨大的挑战。高效液相色谱/高效凝胶色谱 (high performance liquid chromatography/high performance gel chromatography, HPLC/HPGC) 可高效分离不同极性的化合物, 并提供保留时间及浓度等正交信息, 以及降低样品的复杂性^[12]。高分辨率质谱 (high resolution mass spectrometry, HRMS) 具有高的质量分辨率和质量精度, 能够有效分辨具有相似质荷比 (m/z) 的FCHs, 并生成对应的分子式^[13]。常用的HRMS主要有磁质谱、飞行时间质谱 (time of flight mass spectrometry, TOF MS)、静电场轨道阱质谱 (orbitrap mass spectrometry, Orbitrap MS) 和傅里叶

变换离子回旋共振质谱 (Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry, FT-ICR MS) 等^[14]。HPLC/HPGC-HRMS系统是非靶向筛查方法开发和应用的理想平台^[15]。目前, 非靶向分析技术已经广泛应用于代谢组学和环境分析等领域, 以识别疾病的特异性生物标志物^[16]和监测环境中的潜在危害物^[17]。非靶向分析技术在以上领域的发展为FCHs的广泛监测提供范例, 促进非靶向筛查在FCHs监测中不断进步。

FCHs非靶向筛查分析方法开发和应用的挑战在于分析物种类繁多、HPLC/HPGC-HRMS采集的数据信息量大及数据分析过程繁琐。高效的数据采集模式可尽可能地保留和采集FCHs信息, 合适的数据分析策略可有效减少筛查结果的假阳性及保持可接受的假阴性率^[18]。基于高分离能力、高质量分辨率和高质量精度的HPLC/HPGC-HRMS平台, 选择高效的数据采集模式^[19]和合适的分析策略^[20]是实现FCHs广泛识别的关键。本文主要综述非靶向筛查的数据采集模式及分析策略的基本原理和使用原则, 以及近5年非靶向筛查分析方法在FCHs监测中的应用, 并对非靶向筛查在FCHs广泛识别中的应用前景和现存局限进行充分的分析和评估, 以促进食品中多种化学危害物非靶向筛查分析方法的发展和应用。

1 数据采集模式

非靶向筛查通常需要高效的数据采集模式全面获取食品中潜在FCHs信息, 以提高FCHs检测和鉴定的效率。非靶向筛查的数据采集模式包括数据依赖采集 (data-dependent acquisition, DDA) 和数据非依赖采集 (data-independent acquisition, DIA)^[21]。目前, 非靶向筛查分析中DDA的使用概率一般大于DIA^[22]。

1.1 DDA数据采集模式

在DDA模式下, 需要预先设定触发二级碎裂的规则。当感兴趣的化合物出现在一级 (MS^1) 扫描中并按照

预先设定的触发规则被识别时,仪器从MS¹扫描切换到二级(MS²)扫描,当MS²扫描中碎片离子数量达到一定阈值后再返回到MS¹扫描。触发二级碎裂所依赖的规则主要有:离子强度^[23]、离子列表^[24]、同位素模式^[25]、中性丢失^[26]和质量亏损^[20]等。

离子强度依赖数据采集是以MS¹扫描中前体离子的响应强度阈值作为触发二级碎裂的规则^[24]。采集的每一张MS²质谱图对应一个前体离子,这种前体离子与碎片离子的对应关系非常有利于谱图解析。该模式无需预先知道前体离子信息,适用于潜在及未知FCHs的数据采集。Zhao Wentao等^[27]基于超高效液相色谱(ultra performance liquid chromatography, UPLC)-Q/Orbitrap HRMS对动物源性食品中多种兽药残留进行筛查,当前体离子峰强度超过指定的强度阈值(1×10^5)时,数据采集从MS¹扫描切换到MS²扫描,当MS²的自动增益控制达到 1×10^5 或最大注入时间达到50 ms时,数据采集返回MS¹扫描。Dong Hao等^[28]基于UPLC-Q/Orbitrap-HRMS的Full MS/dd-MS²扫描模式成功对中国传统腊肉和香肠中14种杂环胺进行筛查和确证。该模式适用于样品中响应强度较高FCHs的数据采集,对前体离子强度偏低或基质背景信号过高的FCHs数据采集能力不足。

离子列表依赖数据采集可分为包含列表依赖和排除列表依赖。包含列表依赖数据采集是将可疑化合物的前体离子列入包含列表作为MS²扫描的触发规则,触发包含列表内的前体离子进行MS²扫描^[29]。排除列表依赖数据采集是将不希望被采集的前体离子列入排除列表作为MS²扫描的触发规则,进而触发排除列表以外的前体离子进行MS²扫描^[30]。Yu Miao等^[31]提出配对质量距离依赖分析(paired mass distance-dependent analysis, PMDDA),从MS¹数据中去除冗余峰,然后输出前体离子用于MS²采集。PMDDA可生成迭代的前体离子列表,提高了非靶向筛查的覆盖度。包含列表依赖可以有效提高感兴趣FCHs的MS²扫描几率,但不能对未知的FCHs进行数据采集^[24]。Zhu Chunyan等^[31]开发的背景排除数据依赖采集技术触发未知前体离子的MS²采集,并对猪肉中的48种兽药进行成功识别。相比之下,使用离子强度依赖数据采集模式仅识别出34种兽药。将空白基质样品中的基质干扰离子或样品中的内源性离子列入排除列表,以减小基质和内源物质的干扰,增加感兴趣FCHs的MS²扫描几率^[32]。排除列表依赖数据采集可有效消除背景离子的干扰,提高待测物的响应,进而对未知的FCHs进行广泛采集。

同位素模式依赖数据采集适用于含有天然独特同位素(如Cl和Br)化合物的数据采集。软件在全扫描中检测到具有独特同位素模式的化合物前体离子时,将自动触发该离子的MS²扫描^[33]。例如,含一个氯原子化合物的同位素离子所对应的 m/z 差和响应强度分别为1.997 05 Da

和约3:1;含一个溴原子化合物的同位素离子所对应的 m/z 差和响应强度分别为1.997 95 Da和约1:1^[25]。该模式不仅适用于有机氯农药、溴化阻燃剂和多氯联苯等含有独特天然同位素的FCHs的数据采集,同样也适用于含有不同同位素比率的放射性标记(如¹⁴C)或合成同位素(如²H、¹³C、¹⁵N和¹⁸O)的FCHs数据采集。为了获得更大的覆盖范围,前体离子的MS¹隔离窗口通常要设置合适的范围,以提高感兴趣前体离子的完整同位素分布的灵敏度^[34]。目前,同位素模式依赖已经成功应用于多种食品(如水、鱼、肉和母乳)中的农药残留(如滴滴涕)、药物残留(如可卡因、卡马西平、吉非罗齐、氯沙坦和布洛芬)、个人护理添加剂(如抗菌剂三氯生、双酚A、二苯甲酮-3、二氯苯酚和苯酚)等多种FCHs的数据采集,展现了其广泛适用性和高效性^[19]。该方法对具有独特同位素模式的FCHs数据采集选择性高,但不能对无独特同位素模式的FCHs进行数据采集^[29]。

中性丢失依赖数据采集以前体离子碎裂后产生中性碎片作为MS²扫描的触发规则,在一定的质量偏差范围内,当前体离子产生的中性碎片的精确质量达到预设值时,质谱自动触发该前体离子的MS²扫描^[26]。该模式适用于在MS²碎裂过程中丢失中性质量的前体离子的数据采集,例如,具有一OH和—NH₂官能团的化合物,其前体离子与碎片离子间分别产生17.003 3 Da和16.019 3 Da的中性质量差^[19,33,35]。在HRMS上,具有极其相似 m/z 值的官能团(如N₂: 28.006 7、CH₂CH₂: 28.031 8和CO: 27.995 5)依据中性丢失触发MS²时也能被很好地区分^[36]。Ki等^[18]根据磺胺类化合物的中性丢失片段(HCl和SO₂)和特征碎片离子(m/z 77.965 0 [SO₂N]⁻和 m/z 79.981 2 [SO₂NH₂]⁻),使用中性丢失扫描及特征共同碎片离子色谱图提取,成功用于多种保健品中磺胺类药物的快速筛查。该模式可以在一次进样中同时记录满足触发条件的前体离子的MS¹和相应MS²谱图。如果在样品中分析其他含有中性丢失的新型FCHs时,不需要对该样品进行重新数据采集,重新提取MS¹和MS²谱图进行分析即可^[25]。因此,中性丢失依赖模式适用于具有特定中性丢失的未知FCHs的非靶向筛查。中性丢失依赖采集也可与其他采集模式联合使用,进而扩大数据采集范围并提高数据选择性。

质量亏损依赖数据采集是以已知物与其结构类似物的质量亏损差作为MS²扫描的触发规则。在质谱分析中,质量亏损是分子、同位素或元素的精确质量与其最接近的整数质量或标称质量之间的差异^[20]。在MS¹扫描中,当前体离子与某一特定结构化合物的质量亏损差落在设定的质量亏损窗口范围内,则触发该前体离子的MS²扫描^[37]。例如,氢(¹H)和氧(¹⁶O)的精确质量分别为1.007 825 Da和15.994 910 Da,其质量亏损分别为

0.007 825 Da和-0.005 09 Da。质量亏损的概念在2003年被首次提出并用于药物代谢产物的鉴定^[38]。药物经过特定代谢反应转化为代谢产物,其与代谢产物的质量亏损差值具有特定值,因此该模式适用于食品中非法添加药物、药物残留及其代谢产物的数据采集。FCHs与基质背景离子一般具有不同的质量亏损,该特征有助于与基质背景离子的区分,从而减少筛查中的假阳性,提高鉴别的可信度^[39]。充分考虑已知FCHs的结构与其类似物化学组成的差异,选取合适的质量亏损过滤窗口,可自动滤除大部分干扰离子,实现多种FCHs结构类似物的高效采集。

1.2 DIA数据采集模式

DIA数据采集模式不依赖于预设信息,而是无差别地对前体离子进行非特异性裂解^[40]。这种碎裂与保留时间无关,适用于复杂样品中低丰度FCHs的采集。DIA数据采集在不同的仪器平台上具有较好的重现性和无偏性,主要包括MS/MS^{ALL}(sequential precursor ion fragmentation)模式^[35]、MS^E(mass spectrometry with ramping of collision energies in the same run)模式^[41]和AIF(all-ion fragmentation)模式^[25]等。

MS/MS^{ALL}模式适用于Triple TOF质谱平台,按照一定的质量递增步长(如1 Da),前体离子被顺序推进Q1四极杆,然后在Q2四极杆中通过碰撞诱导解离对质量范围内所有的前体离子进行逐步碎裂^[42]。该方法无偏性,理论上可以采集所有前体离子产生的二级碎片离子数据,且无需重新采集样品数据,可直接对原数据进行回溯性分析。由于该方法是对扫描范围内所有母离子进行二级碎裂,因此缺乏母离子与子离子的对应关系,增加了数据分析难度,在处理复杂样品数据时存在较大挑战。SWATH(sequential window acquisition of all theoretical mass spectra)模式是MS/MS^{ALL}的扩展形式。前体离子的扫描范围被平均分为以几十Da为间隔的多个连续Q1窗口,并将每一个Q1窗口中的所有前体离子依次引入Q2碰撞池中进行MS²扫描^[43]。该模式保持了MS/MS^{ALL}模式全部前体离子碎裂的优点,且每一个MS²扫描对应较小质量宽度的Q1窗口,有效减小谱图的复杂性^[44]。在每个色谱峰洗脱过程中,允许对每个Q1窗口进行多次重复采集,增加了MS¹的数据采集点数,从而得到良好的色谱峰型。相比DDA需要特定的MS²触发条件,SWATH模式的灵敏度更高,可实现复杂样品中低丰度FCHs的数据采集。vDIA(variable data independent acquisition)是SWATH模式的一种改进方法,根据主要分析物的 m/z 分布范围灵活选择分段质量隔离窗口的大小,并使用5 Da重叠窗口防止隔离窗口两端前体离子MS²信息丢失^[45]。在分析调味品中的农药残留(分子质量<500 Da)时,选择50 Da(色谱峰>10个数据点)的隔离窗口为最优参数,以确保获得更好的色谱峰形和准确的鉴定结果^[46]。Zomer等^[47]对比研究vDIA和AIF采集方法对食品污染物筛

查时发现,相较于AIF采集方法,vDIA展现出了更高的灵敏度、出色的选择性以及更强的识别分析物的能力。SWATH将较窄质量隔离窗口与高质量数据解卷积相结合,可获得高灵敏度的MS²谱图,已经成功应用于调味品中的色素^[48]、婴幼儿食品中的化学污染物^[49]、食品包装材料中的化学迁移物^[50]等多种FCHs的非靶向筛查。

MS^E模式适用于Q/TOF质谱平台,在一次进样循环中,采集低、高或梯度碰撞能量下的数据,以获得尽可能多的MS²信息^[41]。在不预设前体离子信息的情况下,前体离子分别在低能和高能碰撞诱导裂解交替下运行。前者获得前体离子的精确质量和离子强度信息,用于定量;后者获得碎片离子的精确质量信息,用于结构解析。低能全扫描得到的前体离子提取离子流图与其高能全扫描得到的碎片离子提取离子流图应具有相同的保留时间和相似的色谱峰形^[51]。MS^E模式是一种并行采集方法,可大大提高质谱仪的循环工作效率,缩短循环工作时间,避免了在MS/MS^{ALL}模式下由于采集速率限制而造成的信息采集不全的问题^[52]。MS^E模式未对前体离子进行选择,加之共洗脱组分和背景基质的干扰,使碎片离子谱图的解析有时较为困难。因此,MS^E模式需要良好色谱分离以获得FCHs干净的碎片离子谱图。目前,MS^E技术已经应用于食品中功能因子发掘^[53]、药物及其代谢物鉴定^[54]、中药中化学成分分析^[55]、法医毒理学研究^[56]等领域,在FCHs非靶向筛查领域具有较好的应用前景。

AIF模式适用于Orbitrap质谱平台,使大范围前体离子进入高能碰撞诱导解离(high-energy collision-induced dissociation, HCD)池,通过施加梯度碰撞电压使前体离子进行充分碎裂,碎片离子被推进C-trap中进行累积,最后注入到Orbitrap质量分析器中进行扫描^[25]。这种数据采集方法一般包括两次扫描,第一次在轨道阱中全扫描(Full MS)获得MS¹质谱图,第二次进一步在HCD池中进行全离子碎片扫描得到二级碎片离子质谱。Full MS结合AIF是最通用的非目标数据采集方式之一,其主要优点是采集速度快、动态范围宽、灵敏度高。然而,由于AIF模式缺乏前体离子与对应碎片离子之间的关联,导致MS²质谱图由于基质干扰和共洗脱而缺乏特异性^[24]。AIF产生的高度复杂的MS²质谱信息给数据分析带来了极大的挑战,通常需要高效的数据处理软件工具。Wang Jian等^[57]在果蔬农药残留的筛查、定量和鉴定中发现Full MS/AIF数据采集模式具有更好的数据重现性和稳定性。AIF与DDA数据采集模式(如data-dependent MS²、Target MS²)联合使用,可提高特征碎片数量和低丰度碎片的检出率,成功用于麻痹性贝类毒素及其类似物的高效识别,为保障食品安全提供了强有力的技术支持^[58]。

根据分析条件和分析目的选择合适的数据采集模式是实现FCHs非靶向筛查的前提,不同数据采集模式在FCHs非靶向筛查中的应用如表1所示。

表1 不同数据采集模式在FCHs非靶向筛查中的应用
Table 1 Application of different data acquisition modes in non-targeted screening of FCHs

HRMS系统	基质	数据采集方法	筛查的化合物	参考文献
Q/Orbitrap	禽肉和畜肉	DDA (离子强度依赖)	155 种兽药	[27]
Q/Orbitrap	燕麦	DDA (包含和排除列表依赖)	50 种霉菌毒素	[32]
Q/TOF	膳食补充剂	DDA (中性丢失依赖)	35 种磺胺类药物	[18]
Q/TOF	调味料	DIA (SWATH)	食用色素和非法染料	[33]
Q/TOF	调味料	DIA (SWATH)	23 种合成色素	[48]
Q/TOF	婴幼儿食品	DIA (SWATH)	41 种化学污染物	[53]
Q/Orbitrap	牛奶、番茄、玉米	DDIA (DDA与DIA的联用)	180 种兽药、220 种农药、50 种真菌毒素	[59]
Q/Orbitrap	腊肉香肠	DDA (离子强度依赖)	14 种杂环芳香胺	[28]
Q/TOF	大米	DIA	34 种食品污染物	[60]
Q/TOF	食品包装材料	DIA (MSE)	芳烃矿物油	[61]
Q/TOF	装食品用空罐	DIA (MSE)	5 种非故意添加物质	[62]
Q/Orbitrap	食品	Full MS/AIF	污染物	[63]
Q/Orbitrap	水果、蔬菜	Full MS/AIF	农药残留	[64]
Q/Orbitrap	鳕鱼	Full MS/AIF	化学危害物	[65]

2 分析流程

基于高性能的串联HRMS平台，如四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱（Quadrupole/Orbitrap HRMS, Q/Orbitrap HRMS）^[66]、四极杆/飞行时间高分辨质谱（Quadrupole/TOF HRMS, Q/TOF HRMS）^[67]等，FCHs的非靶向筛查分析经过数据采集，利用数据分析软件对采集到的数据进行分析，最后在可靠的置信水平下识别和鉴定FCHs。广义的非靶向筛查包括可疑筛查和未知筛查，未知筛查通常在可疑筛查之后进行^[68]。数据分析过程中应充分分析鉴定FCHs的置信水平，进而评价非靶向筛查结果的可靠性。

2.1 可疑筛查

可疑筛查是对可疑清单上的“已知的未知物”进行识别^[69]，其分析流程如图1所示。首先，通过文献、权威报告或现有数据库获取可疑化合物的名称、CAS号、分子式、化学结构、特征离子的理论质荷比以及二级碎片离子的理论 m/z 等信息，生成可疑化合物清单^[70]。如果缺乏参考标准品和数据库，通常较难获得可疑化合物的保留时间和 MS^2 信息，因此可依据分子式和结构等特异性信息对可疑化合物进行筛查^[71]。可疑化合物包括已知的和根据已有知识推测的化合物^[72]，将生成的可疑化合物清单作为筛查数据库导入数据分析系统进行检索。第二，通过对采集到的数据进行峰提取、峰对齐、峰检测、去卷积、峰融合等预处理筛选符合筛查要求的色谱峰。解卷积可对色谱未完全分离的组分进行重新解析，还原其真实的质谱信息。峰融合将一个化合物的同位素、加合离子和聚合物等所有相关信息整合成一个化合物特征^[68]。第三，在一定的质量偏差范围内（ $5 \times 10^{-6} \sim 10 \times 10^{-6}$ Da），将检测到的前体离子精确 m/z 与可疑列表或数据库中的可疑化合物精确

m/z 进行比对，筛选候选离子，并对候选离子的优先级进行排序^[73]。现有的商品化或开源软件，如Mzmine、XCMS、enviMass、CAMERA和Compound Discoverer等，已被广泛用于可疑化合物检索^[15]。为了减少筛查结果的假阳性和提高筛查的可靠性，需要联合使用空白离子、离子强度、信噪比（signal to noise, S/N）、峰面积、峰形状和同位素模式等多种过滤标准筛选候选离子^[40]。第四，对候选离子对应的化合物结构进行解析与确证。候选离子对应化合物的实测谱图与参考标准品的 MS^1 、 MS^2 和保留时间比对是鉴定其结构最准确和最直接的方法之一。在没有参考标准品的情况下，实测谱图可与含有 MS^2 质谱信息的标准数据库进行比对，对候选离子对应的化合物结构进行初步确认^[74]。常用的标准数据库包括ChemSpider、SciFinder、MassBank、mzCloud、METLIN和PubChem等^[75]。对于数据库中没有的化合物，使用质谱碎裂模拟软件或网站（如Mass Frontier和MetFrag等）对前体离子的碎裂途径进行模拟，依据模拟的碎片离子对候选离子对应的化合物结构进行初步推断^[68]。Musatadi等^[76]使用多靶向分析方法，确定了牛乳样品中200多种有害物，随后扩展到使用包含近18 000种有害异物的数据库进行可疑筛查。突破多数情况下只能对非极性化合物进行筛查的限制，实现了对极性化合物的广泛监测。Zhu Chunyan等^[3]开发的基于HRMS的分析策略，对未知外源药物进行回顾性可疑分析，初步鉴定猪肉样品中的48种兽药为“未知”外源药物。Martin-Garcia等^[77]基于UPLC-HRMS技术，对水果和蔬菜中农药共制剂进行可疑筛查，共鉴定出37个农药共制剂，该方法有助于蔬菜和水果中农药共制剂衍生物及其降解产物的广泛筛查。可疑筛查可以对可疑清单上的FCHs进行高效快速分析，但对于完全缺乏预知信息的未知FCHs的筛查具有局限性。

2.2 未知筛查

未知筛查不借助可疑化合物清单信息，对样品中的“未知的未知物”进行全面分析，是一种真正意义上的非靶向筛查^[69]。依据分析目的和样品特点，选择合适的分析策略，建立非靶向筛查工作流程对食品中存在的未知化学危害物进行全面识别。由于HRMS采集的数据存在色谱峰 MS^2 信息缺失或二级能量过低导致的假 MS^2 及数据分析所需时间较长等问题，无法对食品中检测到的所有色谱峰进行鉴定。因此，从检测到的大量数据中提取候选色谱峰并确定其优先级是未知筛查的关键步骤^[78]，其分析流程如图1所示。首先，依据分析目的和样品特点，选择合适的非靶向筛查分析策略建立非靶向筛查分析方法，把原始数据导入数据分析系统进行分析。第二，为了提取满足筛查要求的分子特征，对原始数据进行峰提取、峰对齐、峰检测、解卷积、峰融合等预处理^[79]。第三，使用合适的的数据过滤规则筛选候选离子，并对候

选离子的优先级进行排序。组学策略常用于对照组与实验组样品之间的差异成分研究,可作为过滤候选离子优先级的标准^[80]。同系列化合物的特征二级质谱碎片^[46]、中性丢失^[81]、同位素模式^[82]和质量亏损^[83]等信息也可用于从数据中标记潜在FCHs^[84]。同时使用其他过滤标准包括空白离子、离子强度、信噪比、峰面积、峰形状、峰值得分和同位素模式等对候选离子进一步过滤,以减小筛查结果的假阳性^[79]。第四,依据精确质量数生成候选离子的分子式。通常使用元素种类及数量、质量偏差、同位素比和同位素模式等过滤规则筛选候选离子的分子式。此外,二级及多级质谱中碎片信息可用作附加过滤标准,提高候选离子对应分子式分配的可靠性^[36]。第五,对候选化合物的结构进行解析与确证。Chen Tiantian等^[85]构建了一种基于机器学习MS²质谱图分类模型的非靶向筛查策略。首先通过分类模型预测未知特征的类别,然后在类别信息的指导下对未知特征的结构进行识别,成功实现猪肉和水产品中8种化学污染物和11种转化产物的筛查。未知筛查分析与可疑筛查分析联合使用,在提高分析效率的同时扩大对未知FCHs的筛查范围。Maldonado-Reina等^[86]结合使用可疑筛查和未知筛查,初步鉴定了78种植物保护产品的共制剂,其中9种经参考标准品确证,该方法为深入研究该类产品中共制剂的组成提供参考。

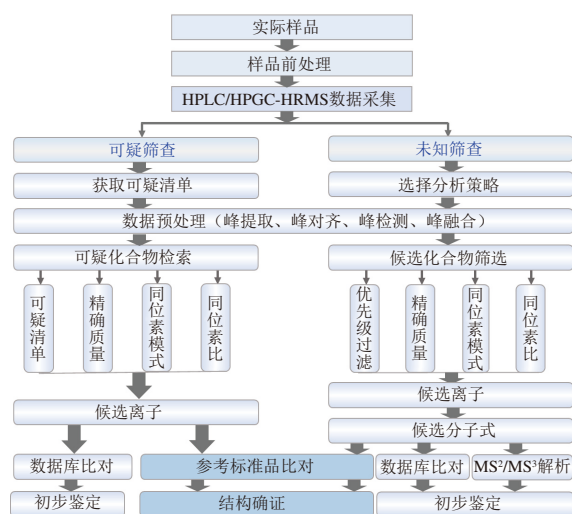


图1 基于HRMS非靶向筛查的分析流程

Fig. 1 Workflow of NTS based on HRMS

2.3 非靶向筛查的置信水平

在非靶向筛查中,尽管使用参考标准品比对是鉴定未知物结构最直接和最准确的方法,然而,获取每种物质的真实标准品以确认其结构不可能实现^[75]。为了有效评价非靶向筛查结果的准确性和可靠性,需要适用的未知化合物鉴定的置信度评价标准。目前,未知化合物

鉴定的置信度评价尚没有统一的标准,现有文献报道了三置信水平^[59]、四置信水平^[87]和五置信水平^[28]。其中Schymanski等^[88]提出HRMS鉴定未知化合物的五置信水平使用较为广泛,示意图如图2所示。水平1为确证结构:在相同数据采集条件下,候选化合物结构通过与参考标准品的MS¹、MS²和保留时间数据进行匹配得以确证,此结果具有最高的置信水平。水平2为可能结构:候选化合物的实测谱图与已知含有MS²数据的标准数据库进行比对,得出的筛查结果为可能结构。依据不同的证据提出候选化合物的结构又可分为水平2a和2b。水平2a是利用标准数据库或文献谱图与实测谱图进行比对,谱图与化合物结构的匹配是明确的。在比较不同参数(如分辨率、碰撞能量、电离模式和质谱水平)条件下采集的谱图时需要明确提出决策标准,以确保匹配的有效性。水平2b是当没有标准数据库或文献谱图时,通过诊断MS²碎片、前体化合物信息阐明最佳候选结构。尽管该水平是鉴定候选化合物的可能结构,鉴定的候选化合物结构仍具有较高置信度。水平3为暂定候选物:候选物的结构可以通过候选化合物的模拟碎片信息、化合物数据库或其他预测工具进行初步推测,但没有足够的信息确定其唯一的确切结构(如存在位置异构体)。该水平是基于某一类化合物的物理化学特性或已知化合物的谱图相似性,提出可能的候选物结构,得出的筛查结果为暂定候选物。水平4为明确分子式:通过多维质谱信息(如离子加合态、同位素模式和碎片信息等)对候选化合物的分子式进行分配,但没有足够的信息提出可能的结构。尽管鉴定的候选化合物缺乏结构信息,但提出的分子式可为后续追踪研究提供信息。水平5为精确质量数(m/z):仅使用暂定候选化合物的 m/z ,该 m/z 在样品检测过程中稳定存在,但缺乏生成分子式的支持信息,此候选化合物可被鉴定为感兴趣的未知物。为确保候选化合物 m/z 值的可靠性,通常使用空白样品检测以确保该 m/z 值不是由样品制备或检测过程产生的。在无法获得参考标准品的情况下,可用实测谱图与已知标准谱图数据库进行比对来推测候选化合物的结构。Su Qizhi等^[89]提出了不同鉴定置信水平的挥发性和半挥发性化合物的分析策略,并应用于食品接触级聚丙烯样品筛查。通过数据检索、前体离子和碎片离子的精确质量以及Kovats指数发现了两个体系的对应峰,从而使鉴定变得更加容易且省时。Ren Junda等^[90]在安大略湖的食物网中检测到14个全氟烷基酸和15个前体化合物。通过把检测到MS²碎片离子与MassBank数据库中的理论MS²碎片进行匹配,为EtFOSAA和PFECs的结构解析提供了水平2的鉴定置信度。Blanco-Zubiaguirre等^[91]基于HPLC-HRMS平台,对食品接触纸板材料中的目标和可疑迁移物进行筛查,使用Compound Discoverer软件提出MS¹对应的独特分子式与

可疑清单中的邻苯二甲酸乙酯相匹配。根据该软件, 实验和理论的MS²数据具有98.7%的匹配度, 并且保留时间差值小于3 min, 使该类化合物在水平2a被确认。



图2 基于HRMS非靶向筛查候选化合物的鉴定置信水平

Fig. 2 Confidence levels of candidate compounds identification by HRMS-based NTS

3 分析策略

FCHs种类繁多, 其化学结构和理化性质差异大, 且基于HRMS采集的数据量大, 对多种及未知FCHs进行非靶向筛查仍面临着较大的挑战。基于筛查目的和FCHs的结构、性质和含量特征, 选择合适的非靶向筛查的分析策略对解决实际问题至关重要。根据不同的样品类型和分析目的, 非靶向筛查的分析策略可以依据代谢组学^[92]、数据库^[93]、质谱裂解特征^[94]、质量亏损^[95]、分子网络^[96]和综合策略^[97]。

3.1 代谢组学策略

代谢组学策略是通过统计学手段对不同类型的食品样品进行整体分析, 以发现具有统计学意义的差异化合物, 是发现和鉴定未知FCHs的有效手段^[92]。通过数据预处理、数据统计分析及未知物鉴定等步骤, 筛查和解析食品中差异性未知FCHs^[98]。目前, 数据统计学手段主要有非监督学习方法和有监督学习方法两种模式。主成分分析 (principal component analysis, PCA)、聚类分析 (hierarchical cluster analysis, HCA) 等是广泛使用的非监督学习方法, 可对完全未知类型样品的原始数据进行分析和有效降维, 并对具有相似特征的目标化合物进行聚类, 最终筛选具有相似特征的目标化合物^[99]。偏最小二乘判别分析 (partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)、人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 等是广泛应用的监督学习方法, 可依据样品类型建立数据模型和已知类型样品的数据分析, 对未知样品进行辨识、聚类和预测, 进而用于未知类型样品中的差异化学危害物的筛查^[100]。目前, 基于代谢组学的分析策略已经在食品代谢物和食品真伪性鉴定等领域广泛应用, 在FCHs非靶向筛查方面也有较好的应用前景。Fu Yanqing等^[101]使用PLS-DA方法分析复杂基质中可能存在

的非法添加剂, 寻找潜在风险化合物, 并在可疑鱼类样本中筛查出了6种非法添加剂。Kunzelmann等^[102]利用组学方法实现了食品中污染物的非靶向筛查, 解决了常规非靶向筛查中易漏筛的问题。Tengstrand等^[103]利用组学方法, 实现了橙汁中真菌毒素、杀虫剂和化学品成分共计26种污染物的非靶向筛查。为了获得到可靠的分析结果, 组学的分析策略通常需要较大样品量以满足统计学分析要求。数据中的变量往往比样本多, 这可能导致拟合和对结果的误判, 因此模型验证是关键步骤。

3.2 数据库策略

数据库分析策略是未预设分析物信息或只预设范围, 在数据库范围内进行筛查和鉴定^[93]。一级质谱库主要包括化合物的名称、CAS号、分子式、精确分子质量、前体离子质荷比、同位素模式、保留时间等信息。二级质谱库主要包括化合物碎片离子的质荷比、丰度比、同位素比和同位素模式等信息^[104-105]。化合物的筛查和鉴定可依据开源数据库、自建数据库、商品化数据库和模拟数据库等^[106]。Chemspider、Pubchem、CompTox Chemicals Dashboard和mzCloud等开源数据库以及小型实验室使用标准品在一定条件下采集的一级和二级质谱图建立的自建数据库是FCHs筛查和鉴定的重要手段^[75]。在缺乏标准品和文献谱图的情况下, 使用模拟软件或机器学习模型预测化合物碎裂途径和碎片离子建立模拟数据库, 进一步扩大未知化合物的筛查范围。Little等^[107]以Scifinder数据库为平台进行化合物的快速鉴别, 首先输入化合物分子式搜索CAS库中化合物结构信息, 再采用STN Express计算化合物平均分子质量, 以平均分子质量检索CAS库从而筛选出更合理的结构, 最终达到鉴别化合物的目的。Li Yi等^[108]建立了包括农药、抗生素及激素多种外源添加剂共157个化合物的数据库, 利用该数据库对蜂蜜中多种外源添加剂进行筛选和确证。筛查数据库一旦建立, 对不同样品进行可疑筛查时无需重获标准品, 可实现数据库内FCHs的广泛筛查。然而该策略要求筛查的化合物包含在数据库中, 对数据库以外或完全未知的FCHs的筛查能力不足^[109]。

3.3 质谱碎裂特征策略

质谱碎裂特征策略是根据结构相似的化合物通常具有相似质谱碎裂途径和碎片离子的理论, 可依据已知成分的碎裂模式筛查结构相似的未知化合物。根据筛查出的精确分子质量初步推断出分子式, 再通过其他结构推导手段进行结构鉴定^[110]。根据化合物能产生共同碎片^[58]、共同中性丢失^[111]、警示离子^[112]或诊断离子^[113]等碎裂特征, 依据共同碎片离子质荷比、共同中性丢失分子质量、警示离子和诊断离子*m/z*筛查未知的结构类似物。该策略能够在无标准品或标准品较少的情况下实现对系列结构相似的FCHs的非靶向筛查。

Liang Longhui等^[58]利用UPLC-HRMS对典型麻痹性贝类毒素(paralytic shellfish toxins, PSTs)的碎裂特征进行了研究和总结。基于PSTs的碎裂特征,建立了PSTs及其类似物的非靶向筛选策略,并成功应用于贝类样品中生物毒素的非靶向筛查分析。Chen Ting等^[114]基于建立的515种农药的精确质量数据库和高分辨特征碎片离子谱库,利用UPLC-Q/TOF MS对百合中多种农药残留进行快速筛查,表明该方法对百合中农药残留广泛监测的适用性。该分析策略对具有相似结构的类似物具有较好的识别能力,然而对没有相似质谱碎裂途径和碎片离子的未知FCHs的筛查能力有限。

3.4 质量亏损策略

质量亏损包括绝对质量亏损(absolute mass defect, AMD)、相对质量亏损(relative mass defect, RMD)和Kendrick质量亏损(Kendrick mass defect, KMD)。AMD分析策略是利用同位素、元素或分子的精确质量与其最接近的整数或标称质量之间的差来识别复杂样品中的相关化合物,以减小鉴定结构的假阳性并提高可信度^[95]。AMD分析最初被应用于药物代谢物的鉴定,发现母体药物与其I相和II相代谢物的单同位素离子在50 mDa质量偏差范围内具有相似的AMD^[38]。AMD为正值时,化合物中含有氢原子和氮原子,AMD为负值时,化合物中含有氧、硫、磷和卤素原子^[115]。RMD是对两个同位素之间的质量差进行量化,可进一步用来辅助判断不同元素的存在^[116]。化合物的M+1与M+2同位素质量亏损为0.003 Da时,表明该化合物由C、H、N元素组成,同位素质量亏损为-0.002~-0.003 Da之间时,表明该化合物存在S、Cl和/或Br元素^[117]。KMD可以基于结构重复单元(repeating unit, RU)鉴定具有不同RU数量的同系物^[118]。Phungsai等^[119]利用Orbitrap HRMS和Kendrick质量亏损分析对饮用水中溶解有机物的分子变化进行了非靶向筛查,在氯化水样中发现了50多种消毒副产物。质量亏损策略已经应用于食品包装用纸及纸板涂料中多氟表面活性剂、湖鱒中多卤化合物阻燃剂、橄榄油和柠檬提取物中杀虫剂以及葡萄酒中聚合反应产物的非靶向筛查^[115]。AMD、RMD和RMD分析策略在筛选和过滤未知FCHs中的化学元素方面展现较好效果,但仍然需要其他结构确证手段对未知物的结构进行鉴定和验证。KMD分析策略在识别同系物中的未知FCHs方面具有优势,然而分析者必须先掌握所分析FCHs的化合物信息,以便选择一个或多个RU执行分析。尽管质量亏损分析策略目前仍处于研究的初级阶段,但其在FCHs非靶向筛查领域的应用展现出令人鼓舞的前景。

3.5 分子网络策略

分子网络是一种新的非靶向筛查策略,其原理是具有相似结构的化合物会共享相似的碎片离子。分子网络

是一种MS²数据组织及可视化平台,每个MS²谱图被视为一个矢量,并使用余弦相似度与所有其他MS²谱图进行比较。如果两个MS²谱图的相似性高于阈值,则它们将在分子网络中连接在一起。通过这种方式,分子网络允许基于MS²数据库中的已知化合物对未知化合物进行筛查^[120]。通过将具有相似MS²的前体离子聚在相同的子簇中,一旦在网络中找到已知化合物的结构信息,就可以快速找到与之具有相似结构的未知化合物^[121]。全球天然产物社会分子网络(Global Natural Products Social Molecular Networking, GNPS)是最常用的分子网络构建和分析平台^[122]。首先,使用Proteo Wizard MS Convert等软件将原始数据转换为mzXML、mzML或mgf格式后,将处理过的数据上传至GNPS平台。采用基于特征的分子网络工作流程对HPLC-HRMS数据进行组织,并对生成的分子网络进行可视化处理。最后,通过文献、数据库或预测的MS²谱图对连接点化合物进行结构解析^[123]。分子网络分析策略同样需要高质量的标准数据库来协助鉴定未知化合物的结构^[124]。目前,分子网络分析策略在代谢组学和天然产物鉴定等领域应用广泛,但在食品质量与安全监测领域应用还较少,对FCHs的广泛筛查具有较好的应用前景。Xu Yaping等^[120]联合使用FBMN(feature-based molecular networking)、NAP(network annotation propagation)和GNPS平台,加快了功能食品中的植物毒素吡咯里西啶类生物碱(pyrrolizidine alkaloids, PAs)的注释。该研究在缺乏PAs标准品的情况下实现了中药中PAs类似物的广泛识别,是功能食品和药食同源物质中未知PAs风险评估的关键一步。Zhao Zhiyong等^[125]采用FBMN分析方法发现并鉴定了Amanita和Lepiota类蘑菇中的环肽毒素及其类似物,并对多种环肽毒素的裂解行为进行分析,发现了4种新的鬼笔毒素类似物。分子网络策略仍需要高质量标准数据库甚至是模拟数据库以提高FCHs结构的注释水平。分子网络策略是基于未知FCHs与已知化合物二级质谱图的相似性,因此,对与已知化合物没有结构相似性的未知FCHs没有筛查能力。同时,已知化合物应包含在GNPS数据库中,当GNPS数据库中缺乏感兴趣的已知化合物时,可通过搜集该类化合物标准品并进行二级质谱数据采集,把采集的数据导入GNPS数据库,自建该类化合物的GNPS数据库,从而实现对该类化合物结构类似FCHs的非靶向筛查。

3.6 综合策略

在非靶向筛查的实际应用过程中,单一的分析策略有时不能有效解决问题,需要结合多种策略实现未知FCHs的广泛识别。包含大量化合物信息的HRMS数据库是鉴定化合物的有效手段,因此基于数据库的非靶向筛查策略常常与其他策略结合使用。Jia Wei等^[126]采用

碎裂特征与数据库策略结合的分析策略对鱼肉中的磺胺类药物残留进行广泛筛查。该分析策略关键在于整理归纳常见的磺胺类药物的共同碎片信息,利用特征碎片筛选出疑似峰后,通过数据库检索初步鉴定疑似磺胺类化合物。该方法囊括了已有标准品的磺胺、已知数据库中的磺胺和未知磺胺,可实现磺胺类药物的广泛筛查。Fu Yanqing等^[97]总结了多种化学危害物的特征碎片,以特征碎片扫描分析样品,结合平均偏差比发现疑似化学危害物,再结合数据库比对初步鉴定化学危害物的结构。组学方法是一个应用广泛的分析策略,需要分析不同类型样品间的差异FCHs时,均可采用此策略。针对不同样品类型及分析目的,以组学方法为基本模板,结合其他分析策略进行综合分析。Barnaba等^[111]结合特征中性丢失与组学方法分析不同酒制品中糖苷类成分,用特征中性丢失锁定糖苷类成分,再用组学方法找到不同酒中的标志性差异成分,可为酒制品的质量控制提供参考。Shi Xiaojian等^[66]基于人参皂苷二酰基的特征中性丢失和组学方法,全面分析不同品种的人参三酰基人参皂苷成分差异,为保证人参的质量提供成分信息。食品样品复杂,分析要求日趋提高,多策略结合是综合分析样品的有力手段,也是未来筛查策略的发展趋势。不同分析策略在FCHs非靶向筛查中的应用如表2所示。

表2 不同的数据分析策略在FCHs非靶向筛查中的应用

HRMS系统	基质	数据分析策略	筛查的化合物	参考文献
Q/TOF	牛奶	组学 (PLS-DA)	19种化学污染物	[102]
Q/TOF	茶	组学 (PCA/PLS-DA)	化学污染物	[127]
Q/Orbitrap	婴儿米麦片、橙汁和低脂酸奶	组学	杀虫剂	[128]
Q/Orbitrap	纸制食品包装	数据库	化学迁移物	[129]
Q/Orbitrap	热带水果和蔬菜	数据库	农药	[130]
Q/Orbitrap	巧克力	碎裂特征	新型精神活性药物	[81]
Q/Orbitrap	鸡蛋	碎裂特征和数据库	兽药及其代谢产物	[110]
Q/Orbitrap	贝类	碎裂特征和数据库	麻痹性贝类毒素及其类似物	[58]
Q/Orbitrap	功能性食品	分子网络	吡咯里西啶类毒素	[120]
Q/TOF	毒蕈	分子网络和数据库	有毒环肽及其类似物	[125]
Q/Orbitrap	红酒	分子网络和数据库	糖类化合物	[111]
Q/TOF	淫羊藿	分子网络	烯丙基黄酮类肝毒性化合物	[131]
Q/Orbitrap	乳制品	组学 (PCA/PLS-DA)	高氯酸盐	[132]
Q/TOF	蔬菜	组学 (PLS-DA)	微量污染物	[133]
Q/TOF	饮用水	组学 (PCA/PLS-DA)	潜在的化学危害物	[134]
Q/Orbitrap	猪肉	数据库	兽药残留	[3]
Q/Orbitrap	动物源食品	数据库	兽药残留	[135]
Q/Orbitrap	可食用昆虫	数据库	农药、兽药和真菌毒素	[136]
Q/Orbitrap	动物源食品	数据库	抗生素残留	[137]
Q/Orbitrap	食品接触塑料材料	数据库	化学迁移物	[138]
Q/TOF	鸡蛋	碎裂特征	农药和兽药	[139]
Q/Orbitrap	山羊奶	碎裂特征	磺胺类药物残留	[140]
Q/TOF	牛、猪、家禽和鱼肉	碎裂特征	抗生素残留	[141]
Q/Orbitrap	水果和蔬菜	碎裂特征和数据库	农药残留	[142]
Q/Orbitrap	饮用水	质量亏损	消毒副产物	[118]
Q/Orbitrap	酒	质量亏损	聚合反应物	[143]

4 结语

HRMS非靶向筛查已成为广泛识别FCHs的有效方法,为食品及食品接触材料中的FCHs的风险监测提供支持。然而,非靶向筛查分析方法的开发和应用现状与广泛FCHs的高通量筛查需求之间仍然存在较大差距。DIA和DDA数据采集模式在一次分析中可实现MS¹和MS²扫描,有效节省了数据采集时间。然而,这些采集方式产生的质谱数据集规模较大,使得数据分析耗时较长。因此,需要开发有效的算法参与数据采集和分析,以减小质谱数据集的大小,进而提升数据分析速度。目前,数据分析仍是非靶向筛查的瓶颈,虽然一些商品化或开源软件工具可以简化数据分析,但它们仍处于发展阶段,还不能自动解析复杂数据,且学习门槛较高。随着FCHs监测范围的不断扩大,需要高效的数据处理工具来实现FCHs的分子离子、元素组成、分子式和化学结构的自动匹配与识别。非靶向筛查往往使用标准数据库鉴定未知化合物。然而,由于缺乏全面和标准化的FCHs的HRMS数据库,无法在复杂样品中对未知FCHs进行全面识别。虽然METLIN、mzCloud和MassBank等公开数据库包含成千上万种化合物的MS²谱图,但由于不同仪器间的谱图异质性,使得基于不同数据库匹配进行化合物鉴定的可比性较差。因此,需要不断提高不同质谱系统间的质谱图和数据库的普适性和标准化。预测MS²裂解规律和碎片离子是有效推测FCHs结构的另一方法。目前仍需要更多相辅相成的质谱裂解规则集成到模拟软件中,以提高质谱裂解模式预测的可靠性和准确性。FCHs的非靶向筛查尚处于科学研究阶段,还缺乏非靶向筛查分析的标准化操作规程和分析指南,以及如何应用非靶向筛查分析方法生成用于风险评估和政策制定的数据。因此,现阶段仍然需要更多的努力不断优化非靶向筛查分析方法,以支持FCHs非靶向监测的需求。

参考文献:

- [1] LIAO W, LU X N. Determination of chemical hazards in foods using surface-enhanced Raman spectroscopy coupled with advanced separation techniques[J]. Trends in Food Science & Technology, 2016, 54: 103-113. DOI:10.1016/j.tifs.2016.05.020.
- [2] XIE G R, HUANG J T, SUNG G, et al. Traceable and integrated pesticide screening (TIPS), a systematic and retrospective strategy for screening 900 pesticides and unknown metabolites in tea[J]. Analytical Chemistry, 2022, 94(48): 16647-16657. DOI:10.1021/acs.analchem.2c02758.
- [3] ZHU C Y, LAI G Y, JIN Y, et al. Suspect screening and untargeted analysis of veterinary drugs in food by LC-HRMS: application of background exclusion-dependent acquisition for retrospective analysis of unknown xenobiotics[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2022, 210: 114583. DOI:10.1016/j.jpba.2022.114583.

- [4] OGUNBIYI O D, AJIBOYE T O, OMOTOLA E O, et al. Analytical approaches for screening of per- and poly fluoroalkyl substances in food items: a review of recent advances and improvements[J]. Environmental Pollution, 2023, 329: 121705. DOI:10.1016/j.envpol.2023.121705.
- [5] DE GIROLAMO A, LIPPOLIS V, PASCALE M. Overview of recent liquid chromatography mass spectrometry-based methods for natural toxins detection in food products[J]. Toxins, 2022, 14(5): 328. DOI:10.3390/toxins14050328.
- [6] MA M H, ZHANG J N, MA X L, et al. Using UHPLC-HRMS-based comprehensive strategy to efficiently and accurately screen and identify illegal additives in health-care foods[J]. Food Research International, 2023, 170: 113015. DOI:10.1016/j.foodres.2023.113015.
- [7] DEN BRAVER-SEWRADJ S P, VAN SPRONSEN R, HESSEL E V S. Substitution of bisphenol A: a review of the carcinogenicity, reproductive toxicity, and endocrine disruption potential of alternative substances[J]. Critical Reviews in Toxicology, 2020, 50(2): 128-147. DOI:10.1080/10408444.2019.1701986.
- [8] CHANG S H, LAI Y H, HUANG C N, et al. Multi-residue analysis using liquid chromatography tandem mass spectrometry for detection of 20 coccidiostats in poultry, livestock, and aquatic tissues[J]. Journal of Food and Drug Analysis, 2019, 27(3): 703-716. DOI:10.1016/j.jfda.2019.02.004.
- [9] SAHEBI H, TALAEI A J, ABDOLLAHI E, et al. Rapid determination of multiclass antibiotics and their metabolites in milk using ionic liquid-modified magnetic chitosan nanoparticles followed by UPLC-MS/MS[J]. Talanta, 2023, 253: 124091. DOI:10.1016/j.talanta.2022.124091.
- [10] KNOLHOFF A M, CROLEY T R. Non-targeted screening approaches for contaminants and adulterants in food using liquid chromatography hyphenated to high resolution mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography A, 2016, 1428: 86-96. DOI:10.1016/j.chroma.2015.08.059.
- [11] 梁梦园, 范德玲, 古文, 等. 环境介质中有机污染物非靶向筛查技术研究进展[J]. 环境监控与预警, 2020, 12(5): 14-20. DOI:10.3969/j.issn.16746732.2020.05.002.
- [12] MANZ K E, FEERICK A, BRAUN J M, et al. Non-targeted analysis (NTA) and suspect screening analysis (SSA): a review of examining the chemical exposome[J]. Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology, 2023, 33(4): 524-536. DOI:10.1038/s41370-023-00574-6.
- [13] CAWLEY A, PASIN D, GANBAT N, et al. The potential for complementary targeted/non-targeted screening of novel psychoactive substances in equine urine using liquid chromatography-high resolution accurate mass spectrometry[J]. Analytical Methods, 2016, 8(8): 1789-1797. DOI:10.1039/C6AY00156D.
- [14] FU Y Q, ZHAO C X, LU X, et al. Nontargeted screening of chemical contaminants and illegal additives in food based on liquid chromatography-high resolution mass spectrometry[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2017, 96: 89-98. DOI:10.1016/j.trac.2017.07.014.
- [15] ABBAS O, ZADRAVEC M, BAETEN V, et al. Analytical methods used for the authentication of food of animal origin[J]. Food Chemistry, 2018, 246: 6-17. DOI:10.1016/j.foodchem.2017.11.007.
- [16] PEIRONCELY J E, ROJAS-CHERTÓ M, TAS A, et al. Automated pipeline for *de novo* metabolite identification using mass-spectrometry-based metabolomics[J]. Analytical Chemistry, 2013, 85(7): 3576-3583. DOI:10.1021/ac303218u.
- [17] MASIÁ A, CAMPO J, BLASCO C, et al. Ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry to identify contaminants in water: an insight on environmental forensics[J]. Journal of Chromatography A, 2014, 1345: 86-97. DOI:10.1016/j.chroma.2014.04.017.
- [18] KI N Y, HUR J, KIM B H, et al. Rapid screening of sulfonamides in dietary supplements based on extracted common ion chromatogram and neutral loss scan by LC-Q/TOF-mass spectrometry[J]. Journal of Food and Drug Analysis, 2019, 27(1): 164-174. DOI:10.1016/j.jfda.2018.08.006.
- [19] YANG Y J, YANG L L, ZHENG M H, et al. Data acquisition methods for non-targeted screening in environmental analysis[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2023, 160: 116966. DOI:10.1016/j.trac.2023.116966.
- [20] FISHER C M, CROLEY T R, KNOLHOFF A M. Data processing strategies for non-targeted analysis of foods using liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2021, 136: 116188. DOI:10.1016/j.trac.2021.116188.
- [21] MARTÍNEZ-BUENO M J, GÓMEZ RAMOS M J, BAUER A, et al. An overview of non-targeted screening strategies based on high resolution accurate mass spectrometry for the identification of migrants coming from plastic food packaging materials[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2019, 110: 191-203. DOI:10.1016/j.trac.2018.10.035.
- [22] SCHULZE B, JEON Y, KASERZON S, et al. An assessment of quality assurance/quality control efforts in high resolution mass spectrometry non-target workflows for analysis of environmental samples[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2020, 133: 116063. DOI:10.1016/j.trac.2020.116063.
- [23] BATEMAN N W, GOULDING S P, SHULMAN N J, et al. Maximizing peptide identification events in proteomic workflows using data-dependent acquisition (DDA)[J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2014, 13(1): 329-338. DOI:10.1074/mcp.M112.026500.
- [24] WONG J W, WANG J, CHOW W, et al. Perspectives on liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry for pesticide screening in foods[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66(37): 9573-9581. DOI:10.1021/acs.jafc.8b03468.
- [25] SHUGUANG MA S K C. Data acquisition and data mining techniques for metabolite identification using LC coupled to high-resolution MS[J]. Bioanalysis 2013, 5(10): 1285-1297. DOI:10.4155/BIO.13.103.
- [26] ROJAS-CHERTÓ M, KASPER P T, WILLIGHAGEN E L, et al. Elemental composition determination based on MSⁿ[J]. Bioinformatics, 2011, 27(17): 2376-2383. DOI:10.1093/bioinformatics/btr409.
- [27] ZHAO W T, JIANG R, GUO W P, et al. Screening and analysis of multiclass veterinary drug residues in animal source foods using UPLC-Q-exactive orbitrap/MS[J]. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 2021, 107(2): 228-238. DOI:10.1007/s00128-021-03273-w.
- [28] DONG H, XIAN Y P, LI H X, et al. Analysis of heterocyclic aromatic amine profiles in Chinese traditional bacon and sausage based on ultrahigh-performance liquid chromatography-quadrupole-Orbitrap high-resolution mass spectrometry (UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS)[J]. Food Chemistry, 2020, 310: 125937. DOI:10.1016/j.foodchem.2019.125937.
- [29] ZHANG Y H, LIAO J Y, LE W Q, et al. Improving the data quality of untargeted metabolomics through a targeted data-dependent acquisition based on an inclusion list of differential and preidentified ions[J]. Analytical Chemistry, 2023, 95(34): 12964-12973. DOI:10.1021/acs.analchem.3c02888.
- [30] HODGE K, TEN HAVE S, HUTTON L, et al. Cleaning up the masses: exclusion lists to reduce contamination with HPLC-MS/MS[J]. Journal of Proteomics, 2013, 88: 92-103. DOI:10.1016/j.jprot.2013.02.023.

- [31] YU M, DOLIOS G, PETRICK L. Reproducible untargeted metabolomics workflow for exhaustive MS² data acquisition of MS¹ features[J]. *Journal of Cheminformatics*, 2022, 14(1): 6. DOI:10.1186/s13321-022-00586-8.
- [32] TAN H G, SUN F F, ABDALLAH M F, et al. Background ions into exclusion list: a new strategy to enhance the efficiency of DDA data collection for high-throughput screening of chemical contaminations in food[J]. *Food Chemistry*, 2022, 385: 132669. DOI:10.1016/j.foodchem.2022.132669.
- [33] ANDRA S S, AUSTIN C, PATEL D, et al. Trends in the application of high-resolution mass spectrometry for human biomonitoring: an analytical primer to studying the environmental chemical space of the human exposome[J]. *Environment International*, 2017, 100: 32-61. DOI:10.1016/j.envint.2016.11.026.
- [34] GEROMANOS S J, VISSERS J P C, SILVA J C, et al. The detection, correlation, and comparison of peptide precursor and product ions from data independent LC-MS with data dependant LC-MS/MS[J]. *Proteomics*, 2009, 9(6): 1683-1695. DOI:10.1002/pmic.200800562.
- [35] PÉRIAT A, BIERI S, MOTTIER N. SWATH-MS screening strategy for the determination of food dyes in spices by UHPLC-HRMS[J]. *Food Chemistry: X*, 2019, 1: 100009. DOI:10.1016/j.fochx.2019.100009.
- [36] MERINGER M, REINKER S, ZHANG J, et al. MS/MS data improves automated determination of molecular formulas by mass spectrometry[J]. *Communications in Mathematical and in Computer Chemistry*, 2011, 65: 259.
- [37] LIU M Y, ZHAO S H, WANG Z Q, et al. Identification of metabolites of deoxyschizandrin in rats by UPLC-Q-TOF-MS/MS based on multiple mass defect filter data acquisition and multiple data processing techniques[J]. *Journal of Chromatography B*, 2014, 949: 115-126. DOI:10.1016/j.jchromb.2013.12.022.
- [38] ZHANG H Y, ZHANG D L, RAY K. A software filter to remove interference ions from drug metabolites in accurate mass liquid chromatography/mass spectrometric analyses[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2003, 38(10): 1110-1112. DOI:10.1002/jms.521.
- [39] ZHANG H Y, ZHANG D L, RAY K, et al. Mass defect filter technique and its applications to drug metabolite identification by high-resolution mass spectrometry[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2009, 44(7): 999-1016. DOI:10.1002/jms.1610.
- [40] TILLER P R, YU S A, CASTRO-PEREZ J, et al. High-throughput, accurate mass liquid chromatography/tandem mass spectrometry on a quadrupole time-of-flight system as a 'first-line' approach for metabolite identification studies[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2008, 22(7): 1053-1061. DOI:10.1002/rcm.3472.
- [41] PLUMB R S, JOHNSON K A, RAINVILLE P, et al. UPLC/MS^E: a new approach for generating molecular fragment information for biomarker structure elucidation[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2006, 20(13): 1989-1994. DOI:10.1002/rcm.2550.
- [42] SIMONS B, KAUFANEN D, SYLVÄNNE T, et al. Shotgun lipidomics by sequential precursor ion fragmentation on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer[J]. *Metabolites*, 2012, 2(1): 195-213. DOI:10.3390/metabo2010195.
- [43] HOPFGARTNER G, TONOLI D, VARESIO E. High-resolution mass spectrometry for integrated qualitative and quantitative analysis of pharmaceuticals in biological matrices[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2012, 402(8): 2587-2596. DOI:10.1007/s00216-011-5641-8.
- [44] KRASNY L, HUANG P H. Data-independent acquisition mass spectrometry (DIA-MS) for proteomic applications in oncology[J]. *Molecular Omics*, 2021, 17(1): 29-42. DOI:10.1039/d0mo00072h.
- [45] PEÑA-HERRERA J M, MONTEMURRO N, BARCELÓ D, et al. Development and validation of an analytical method for determination of pharmaceuticals in fish muscle based on QuEChERS extraction and SWATH acquisition using LC-QTOF-MS/MS system[J]. *Talanta*, 2019, 199: 370-379. DOI:10.1016/j.talanta.2019.01.119.
- [46] GOON A, KHAN Z, OULKAR D, et al. A simultaneous screening and quantitative method for the multiresidue analysis of pesticides in spices using ultra-high performance liquid chromatography-high resolution (Orbitrap) mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2018, 1532: 105-111. DOI:10.1016/j.chroma.2017.11.066.
- [47] ZOMER P, MOL H, SCHEIBNER O, et al. Full-scan fragmentation options for the detection of food contaminants by an affordable LC-Q-Orbitrap MS[J]. *Brazilian Journal of Analytical Chemistry*, 2020, 7(28): 87-89.
- [48] HE G Y, HOU X, HAN M, et al. A dilute-and-shoot based SWATH-MS approach for rapid analysis of 23 synthetic dyes in spices[J]. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2023, 115: 104878. DOI:10.1016/j.jfca.2022.104878.
- [49] BAUER A, JESÚS F, GÓMEZ RAMOS M J, et al. Identification of unexpected chemical contaminants in baby food coming from plastic packaging migration by high resolution accurate mass spectrometry[J]. *Food Chemistry*, 2019, 295: 274-288. DOI:10.1016/j.foodchem.2019.05.105.
- [50] GÓMEZ RAMOS M J, LOZANO A, FERNÁNDEZ-ALBA A R. High-resolution mass spectrometry with data independent acquisition for the comprehensive non-targeted analysis of migrating chemicals coming from multilayer plastic packaging materials used for fruit purée and juice[J]. *Talanta*, 2019, 191: 180-192. DOI:10.1016/j.talanta.2018.08.023.
- [51] FRICK A A, KUMMER N, MORALED A, et al. Changes in latent fingerprint glyceride composition as a function of sample age using UPLC-IMS-QToF-MS^E[J]. *Analyst*, 2020, 145(12): 4212-4223. DOI:10.1039/D0AN00379D.
- [52] CHAPMAN J D, GOODLETT D R, MASSELOD C D. Multiplexed and data-independent tandem mass spectrometry for global proteome profiling[J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2014, 33(6): 452-470. DOI:10.1002/mas.21400.
- [53] VIACAVA G E, ROURA S I, BERRUETA L A, et al. Characterization of phenolic compounds in green and red oak-leaf lettuce cultivars by UHPLC-DAD-ESI-QToF/MS using MS^E scan mode[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2017, 52(12): 873-902. DOI:10.1002/jms.4021.
- [54] NOBLE C, WEIHE DALSGAARD P, STYBE JOHANSEN S, et al. Application of a screening method for fentanyl and its analogues using UHPLC-QTOF-MS with data-independent acquisition (DIA) in MS^E mode and retrospective analysis of authentic forensic blood samples[J]. *Drug Testing and Analysis*, 2018, 10(4): 651-662. DOI:10.1002/dta.2263.
- [55] PEI H T, SU W Y, GUI M, et al. Comparative analysis of chemical constituents in different parts of *Lotus* by UPLC and QToF-MS[J]. *Molecules*, 2021, 26(7): 1855. DOI:10.3390/molecules26071855.
- [56] ZHANG C X, ZUO T T, WANG X Y, et al. Integration of data-dependent acquisition (DDA) and data-independent high-definition MS^E (HDMS^E) for the comprehensive profiling and characterization of multicomponents from *Panax japonicus* by UHPLC/IM-QTOF-MS[J]. *Molecules*, 2019, 24(15): 2708. DOI:10.3390/molecules24152708.
- [57] WANG J, CHOW W, WONG J W, et al. Applications of nDATA for screening, quantitation, and identification of pesticide residues in fruits and vegetables using UHPLC/ESI Q-Orbitrap all ion fragmentation and data independent acquisition[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2021, 56(9): e4783. DOI:10.1002/jms.4783.

- [58] LIANG L H, LI C Z, FANG J J, et al. An integrated screening method for paralytic shellfish toxins and their analogues based on fragmentation characteristics using an orbitrap-based ultrahigh-performance liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry[J]. *Food Chemistry*, 2024, 434: 137502. DOI:10.1016/j.foodchem.2023.137502.
- [59] SUN F F, TAN H G, LI Y S, et al. An integrated data-dependent and data-independent acquisition method for hazardous compounds screening in foods using a single UHPLC-Q-Orbitrap run[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2021, 401: 123266. DOI:10.1016/j.jhazmat.2020.123266.
- [60] WANG T T, DUEDAHL-OLESEN L, LAURITZ FRANDBEN H. Targeted and non-targeted unexpected food contaminants analysis by LC/HRMS: feasibility study on rice[J]. *Food Chemistry*, 2021, 338: 127957. DOI:10.1016/j.foodchem.2020.127957.
- [61] JAÉN J, DOMEÑO C, ALFARO P, et al. Atmospheric solids analysis probe (ASAP) and atmospheric pressure gas chromatography (APGC) coupled to quadrupole time of flight mass spectrometry (QTOF-MS) as alternative techniques to trace aromatic markers of mineral oils in food packaging[J]. *Talanta*, 2021, 227: 122079. DOI:10.1016/j.talanta.2020.122079.
- [62] CANELLAS E, VERA P, NERÍN C, et al. Ion mobility quadrupole time-of-flight high resolution mass spectrometry coupled to ultra-high pressure liquid chromatography for identification of non-intentionally added substances migrating from food cans[J]. *Journal of Chromatography A*, 2020, 1616: 460778. DOI:10.1016/j.chroma.2019.460778.
- [63] SCARPONE R, ROSATO R, CHIUMIENTO F, et al. Preliminary study to develop an alternative method for the non-targeted determination of xenobiotics in food by means of ultra high performance liquid chromatography coupled to high resolution and accuracy mass spectrometry[J]. *Food Analytical Methods*, 2020, 13(5): 1099-1110. DOI:10.1007/s12161-020-01727-1.
- [64] RAJSKI Ł, PETROMELIDOU S, DÍAZ-GALIANO F J, et al. Improving the simultaneous target and non-target analysis LC-amenable pesticide residues using high speed Orbitrap mass spectrometry with combined multiple acquisition modes[J]. *Talanta*, 2021, 228: 122241. DOI:10.1016/j.talanta.2021.122241.
- [65] WU I L, TURNIPSEED S B, STOREY J M, et al. Comparison of data acquisition modes with Orbitrap high-resolution mass spectrometry for targeted and non-targeted residue screening in aquacultured eel[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2020, 34(7): e8642. DOI:10.1002/rcm.8642.
- [66] SHI X J, YANG W Z, QIU S, et al. An in-source multiple collision-neutral loss filtering based nontargeted metabolomics approach for the comprehensive analysis of malonyl-ginsenosides from *Panax ginseng*, *P. quinquefolius*, and *P. notoginseng*[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2017, 952: 59-70. DOI:10.1016/j.aca.2016.11.032.
- [67] CAI T, LUO Y G, ZHOU M, et al. Untargeted analysis of sesquiterpene pyridine alkaloids from the dried roots of *Tripterygium wilfordii* using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2015, 29(10): 965-972. DOI:10.1002/rcm.7186.
- [68] GUO Z Q, ZHU Z G, HUANG S, et al. Non-targeted screening of pesticides for food analysis using liquid chromatography high-resolution mass spectrometry: a review[J]. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 2020, 37(7): 1180-1201. DOI:10.1080/19440049.2020.1753890.
- [69] POURCHET M, DEBRAUWER L, KLANOVA J, et al. Suspect and non-targeted screening of chemicals of emerging concern for human biomonitoring, environmental health studies and support to risk assessment: from promises to challenges and harmonisation issues[J]. *Environment International*, 2020, 139: 105545. DOI:10.1016/j.envint.2020.105545.
- [70] MALATO O, LOZANO A, MEZCUA M, et al. Benefits and pitfalls of the application of screening methods for the analysis of pesticide residues in fruits and vegetables[J]. *Journal of Chromatography A*, 2011, 1218(42): 7615-7626. DOI:10.1016/j.chroma.2011.06.110.
- [71] KRAUSS M, SINGER H, HOLLENDER J. LC-high resolution MS in environmental analysis: from target screening to the identification of unknowns[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2010, 397(3): 943-951. DOI:10.1007/s00216-010-3608-9.
- [72] SOLLIEC M, ROY-LACHAPPELLE A, SAUVÉ S. Development of a suspect and non-target screening approach to detect veterinary antibiotic residues in a complex biological matrix using liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2015, 29(24): 2361-2373. DOI:10.1002/rcm.7405.
- [73] SJERPS R M A, VUGHS D, VAN LEERDAM J A, et al. Data-driven prioritization of chemicals for various water types using suspect screening LC-HRMS[J]. *Water Research*, 2016, 93: 254-264. DOI:10.1016/j.watres.2016.02.034.
- [74] NIKA M C, ALYGIZAKIS N, ARVANITI O S, et al. Non-target screening of emerging contaminants in landfills: a review[J]. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 2023, 32: 100430. DOI:10.1016/j.coesh.2022.100430.
- [75] GUO Z Q, HUANG S, WANG J H, et al. Recent advances in non-targeted screening analysis using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry to explore new biomarkers for human exposure[J]. *Talanta*, 2020, 219: 121339. DOI:10.1016/j.talanta.2020.121339.
- [76] MUSATADI M, GONZÁLEZ-GAYA B, IRAZOLA M, et al. Multi-target analysis and suspect screening of xenobiotics in milk by UHPLC-HRMS/MS[J]. *Separations*, 2021, 8(2): 14. DOI:10.3390/separations8020014.
- [77] MARTÍN-GARCÍA B, ROMERO-GONZÁLEZ R, GARRIDO FRENICH A. Suspect screening of pesticide co-formulants in fruits, vegetables and leaves by liquid and gas chromatography coupled to high resolution mass accuracy spectrometry: potential impact on human health[J]. *Food Chemistry*, 2024, 434: 137555. DOI:10.1016/j.foodchem.2023.137555.
- [78] BECKER S, KORTZ L, HELMSCHRODT C, et al. LC-MS-based metabolomics in the clinical laboratory[J]. *Journal of Chromatography B*, 2012, 883: 68-75. DOI:10.1016/j.jchromb.2011.10.018.
- [79] ALBÓNIGA O E, GONZÁLEZ O, ALONSO R M, et al. Optimization of XCMS parameters for LC-MS metabolomics: an assessment of automated versus manual tuning and its effect on the final results[J]. *Metabolomics*, 2020, 16(1): 14. DOI:10.1007/s11306-020-1636-9.
- [80] SCHOLLÉE J E, SCHYMANSKI E L, HOLLENDER J. Statistical approaches for LC-HRMS data to characterize, prioritize, and identify transformation products from water treatment processes[J]. *ACS Symposium Series*, 2016, 1: 45-65. DOI:10.1021/bk-2016-1241.ch004.
- [81] ZHANG Q Q, WANG M L, WANG Q, et al. Characterization of the potential new phthalides in *Ligusticum chuanxiong* Hort. using ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time of flight tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Separation Science*, 2017, 40(10): 2123-2130. DOI:10.1002/jssc.201601443.

- [82] YAMAGUCHI K, HIKIJI W, TAKINO M, et al. Analysis of tolfenpyrad and its metabolites in plasma in a tolfenpyrad poisoning case[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2012, 36(7): 529-537. DOI:10.1093/jat/bks060.
- [83] NEWTON S, MCMAHEN R, STOECKEL J A, et al. Novel polyfluorinated compounds identified using high resolution mass spectrometry downstream of manufacturing facilities near Decatur, Alabama[J]. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51(3): 1544-1552. DOI:10.1021/acs.est.6b05330.
- [84] D'AGOSTINO L A, MABURY S A. Identification of novel fluorinated surfactants in aqueous film forming foams and commercial surfactant concentrates[J]. *Environmental Science & Technology*, 2014, 48(1): 121-129. DOI:10.1021/es403729e.
- [85] CHEN T T, LIANG W Y, ZHANG X Q, et al. Screening and identification of unknown chemical contaminants in food based on liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry and machine learning[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2024, 1287: 342116. DOI:10.1016/j.aca.2023.342116.
- [86] MALDONADO-REINA A J, LÓPEZ-RUIZ R, ROMERO-GONZÁLEZ R, et al. Assessment of co-formulants in marketed plant protection products by LC-Q-orbitrap-MS: application of a hybrid data treatment strategy combining suspect screening and unknown analysis[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(23): 7302-7313. DOI:10.1021/acs.jafc.2c01152.
- [87] REISDORPH N A, WALMSLEY S, REISDORPH R. A perspective and framework for developing sample type specific databases for LC/MS-based clinical metabolomics[J]. *Metabolites*, 2019, 10(1): 8. DOI:10.3390/metabo10010008.
- [88] SCHYMANSKI E L, JEON J, GULDE R, et al. Identifying small molecules via high resolution mass spectrometry: communicating confidence[J]. *Environmental Science & Technology*, 2014, 48(4): 2097-2098. DOI:10.1021/es5002105.
- [89] SU Q Z, VERA P, VAN DE WIELE C, et al. Non-target screening of (semi-) volatiles in food-grade polymers by comparison of atmospheric pressure gas chromatography quadrupole time-of-flight and electron ionization mass spectrometry[J]. *Talanta*, 2019, 202: 285-296. DOI:10.1016/j.talanta.2019.05.029.
- [90] REN J D, FERNANDO S, HOPKE P K, et al. Suspect screening and nontargeted analysis of per- and polyfluoroalkyl substances in a Lake Ontario food web[J]. *Environmental Science & Technology*, 2022, 56(24): 17626-17634. DOI:10.1021/acs.est.2c04321.
- [91] BLANCO-ZUBIAGUIRRE L, ZABALETA I, USOBIAGA A, et al. Target and suspect screening of substances liable to migrate from food contact paper and cardboard materials using liquid chromatography-high resolution tandem mass spectrometry[J]. *Talanta*, 2020, 208: 120394. DOI:10.1016/j.talanta.2019.120394.
- [92] 赖博文, 刘盼, 梁永康. 基于高分辨质谱的非靶向代谢组学在食品造假鉴定中的研究进展[J]. *生物技术通报*, 2019, 35(2): 192-197. DOI:10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2018-0632.
- [93] DÍAZ R, IBÁÑEZ M, SANCHO J V, et al. Building an empirical mass spectra library for screening of organic pollutants by ultra-high-pressure liquid chromatography/hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2011, 25(2): 355-369. DOI:10.1002/rcm.4860.
- [94] GAO J H, XU B Y, YANG R J, et al. Screening strategy for ketamine-based new psychoactive substances using fragmentation characteristics from high resolution mass spectrometry[J]. *Forensic Science International*, 2023, 347: 111677. DOI:10.1016/j.forsciint.2023.111677.
- [95] PLEIL J D, ISAACS K K. High-resolution mass spectrometry: basic principles for using exact mass and mass defect for discovery analysis of organic molecules in blood, breath, urine and environmental media[J]. *Journal of Breath Research*, 2016, 10(1): 012001. DOI:10.1088/1752-7155/10/1/012001.
- [96] WU G, QIAN Y L, FAN F, et al. Revealing specific transformation pattern of sulfonamides during wastewater biological treatment processes by molecular networking nontarget screening[J]. *Water Research*, 2023, 235: 119895. DOI:10.1016/j.watres.2023.119895.
- [97] FU Y Q, ZHANG Y H, ZHOU Z H, et al. Screening and determination of potential risk substances based on liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(14): 8454-8461. DOI:10.1021/acs.analchem.8b01153.
- [98] 黄文洁, 吴绍文, 刘蕊, 等. 基于质谱的代谢组学数据分析技术研究进展[J]. *广东农业科学*, 2022, 49(11): 96-109. DOI:10.16768/j.issn.1004-874X.2022.11.011.
- [99] VAN DER HOOFT J J J, WANDY J, YOUNG F, et al. Unsupervised discovery and comparison of structural families across multiple samples in untargeted metabolomics[J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(14): 7569-7577. DOI:10.1021/acs.analchem.7b01391.
- [100] BERRUETA L A, ALONSO-SALCES R M, HÉBERGER K. Supervised pattern recognition in food analysis[J]. *Journal of Chromatography A*, 2007, 1158(1/2): 196-214. DOI:10.1016/j.chroma.2007.05.024.
- [101] FU Y Q, ZHOU Z H, KONG H W, et al. Nontargeted screening method for illegal additives based on ultrahigh-performance liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(17): 8870-8877. DOI:10.1021/acs.analchem.6b02482.
- [102] KUNZELMANN M, WINTER M, ÅBERG M, et al. Non-targeted analysis of unexpected food contaminants using LC-HRMS[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2018, 410(22): 5593-5602. DOI:10.1007/s00216-018-1028-4.
- [103] TENGSTRAND E, ROSÉN J, HELLENÄS K E, et al. A concept study on non-targeted screening for chemical contaminants in food using liquid chromatography-mass spectrometry in combination with a metabolomics approach[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2013, 405(4): 1237-1243. DOI:10.1007/s00216-012-6506-5.
- [104] YANG B, LI H, RUAN Q F, et al. A facile and selective approach to the qualitative and quantitative analysis of triterpenoids and phenylpropanoids by UPLC/Q-TOF-MS/MS for the quality control of *Ilex rotunda*[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2018, 157: 44-58. DOI:10.1016/j.jpba.2018.05.002.
- [105] DÍAZ R, IBÁÑEZ M, SANCHO J V, et al. Target and non-target screening strategies for organic contaminants, residues and illicit substances in food, environmental and human biological samples by UHPLC-QTOF-MS[J]. *Analytical Methods*, 2012, 4(1): 196-209. DOI:10.1039/C1AY05385J.
- [106] PEZZATTI J, BOCCARD J, CODESIDO S, et al. Implementation of liquid chromatography-high resolution mass spectrometry methods for untargeted metabolomic analyses of biological samples: a tutorial[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2020, 1105: 28-44. DOI:10.1016/j.aca.2019.12.062.
- [107] LITTLE J L, CLEVEN C D, BROWN S D. Identification of "known unknowns" utilizing accurate mass data and chemical abstracts service databases[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2011, 22(2): 348-359. DOI:10.1007/s13361-010-0034-3.
- [108] LI Y, ZHANG J Z, JIN Y, et al. Hybrid quadrupole-orbitrap mass spectrometry analysis with accurate-mass database and parallel

- reaction monitoring for high-throughput screening and quantification of multi-xenobiotics in honey[J]. *Journal of Chromatography A*, 2016, 1429: 119-126. DOI:10.1016/j.chroma.2015.11.075.
- [109] SCHYMANSKI E L, SINGER H P, SLOBODNIK J, et al. Nontarget screening with high-resolution mass spectrometry: critical review using a collaborative trial on water analysis[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2015, 407(21): 6237-6255. DOI:10.1007/s00216-015-8681-7.
- [110] LIANG W Y, ZHENG F J, CHEN T T, et al. Nontargeted screening method for veterinary drugs and their metabolites based on fragmentation characteristics from ultrahigh-performance liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry[J]. *Food Chemistry*, 2022, 369: 130928. DOI:10.1016/j.foodchem.2021.130928.
- [111] BARNABA C, DELLACASSA E, NICOLINI G, et al. Non-targeted glycosidic profiling of international wines using neutral loss-high resolution mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2018, 1557: 75-89. DOI:10.1016/j.chroma.2018.05.008.
- [112] ZHANG M J, LIU Y L, CHEN J, et al. Sensitive untargeted screening of nerve agents and their degradation products using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2020, 92(15): 10578-10587. DOI:10.1021/acs.analchem.0c01508.
- [113] ZHOU X H, CHEN X, YIN X M, et al. A strategy integrating parent ions list-modified mass defect filtering-diagnostic product ions for rapid screening and systematic characterization of flavonoids in *Scutellaria barbata* using hybrid quadrupole-orbitrap high-resolution mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2022, 1674: 463149. DOI:10.1016/j.chroma.2022.463149.
- [114] CHEN T, ZHU R Y, ZHANG W, et al. High-throughput screening and quantification of pesticides in Lili *Bulbus* using ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *Analytical Methods*, 2023, 15(41): 5466-5473. DOI:10.1039/D3AY01212C.
- [115] MEREL S. Critical assessment of the Kendrick mass defect analysis as an innovative approach to process high resolution mass spectrometry data for environmental applications[J]. *Chemosphere*, 2023, 313: 137443. DOI:10.1016/j.chemosphere.2022.137443.
- [116] SLENO L. The use of mass defect in modern mass spectrometry[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2012, 47(2): 226-236. DOI:10.1002/jms.2953.
- [117] THURMAN E M, FERRER I. The isotopic mass defect: a tool for limiting molecular formulas by accurate mass[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2010, 397(7): 2807-2816. DOI:10.1007/s00216-010-3562-6.
- [118] KENDRICK E. A mass scale based on $CH_2 = 14.0000$ for high resolution mass spectrometry of organic compounds[J]. *Analytical Chemistry*, 1963, 35(13): 2146-2154. DOI:10.1021/ac60206a048.
- [119] PHUNGSAN P, KURISU F, KASUGA I, et al. Changes in dissolved organic matter composition and disinfection byproduct precursors in advanced drinking water treatment processes[J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52(6): 3392-3401. DOI:10.1021/acs.est.7b04765.
- [120] XU Y P, LI J, MAO H J, et al. Structural annotation, semi-quantification and toxicity prediction of pyrrolizidine alkaloids from functional food: *in silico* and molecular networking strategy[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2023, 176: 113738. DOI:10.1016/j.fct.2023.113738.
- [121] YU J S, NOTHIAS L F, WANG M X, et al. Tandem mass spectrometry molecular networking as a powerful and efficient tool for drug metabolism studies[J]. *Analytical Chemistry*, 2022, 94(2): 1456-1464. DOI:10.1021/acs.analchem.1c04925.
- [122] WANG M X, CARVER J J, PHELAN V V, et al. Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking[J]. *Nature Biotechnology*, 2016, 34(8): 828-837. DOI:10.1038/nbt.3597.
- [123] WU G, WANG X B, ZHANG X X, et al. Nontarget screening based on molecular networking strategy to identify transformation products of citalopram and sertraline in wastewater[J]. *Water Research*, 2023, 232: 119509. DOI:10.1016/j.watres.2022.119509.
- [124] LI W B, WU Z Q, XU Y J, et al. Emerging LC-MS/MS-based molecular networking strategy facilitates foodomics to assess the function, safety, and quality of foods: recent trends and future perspectives[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2023, 139: 104114. DOI:10.1016/j.tifs.2023.07.011.
- [125] ZHAO Z Y, HENGCHAO E, TIAN E J, et al. Structural annotation and discovery of toxic cyclopeptides and their analogues in lethal mushroom *Amanita* and *Lepiota* species using UPLC-HRMS and molecular networking strategy[J]. *Food Control*, 2023, 146: 109548. DOI:10.1016/j.foodcont.2022.109548.
- [126] JIA W, SHI L, CHU X G. Untargeted screening of sulfonamides and their metabolites in salmon using liquid chromatography coupled to quadrupole Orbitrap mass spectrometry[J]. *Food Chemistry*, 2018, 239: 427-433. DOI:10.1016/j.foodchem.2017.06.143.
- [127] LÓPEZ-RUIZ R, ROMERO-GONZÁLEZ R, GARRIDO FRENICH A. Metabolomics approaches for the determination of multiple contaminants in food[J]. *Current Opinion in Food Science*, 2019, 28: 49-57. DOI:10.1016/j.cofs.2019.08.006.
- [128] KNOLHOFF A M, KNEAPLER C N, CROLEY T R. Optimized chemical coverage and data quality for non-targeted screening applications using liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2019, 1066: 93-101. DOI:10.1016/j.aca.2019.03.032.
- [129] SAPOZHNIKOVA Y, NUÑEZ A. Non-targeted analysis with liquid chromatography-high resolution mass spectrometry for the identification of food packaging migrants[J]. *Journal of Chromatography A*, 2022, 1676: 463215. DOI:10.1016/j.chroma.2022.463215.
- [130] HUÉRFANO BARCO I M, ESPAÑA AMÓRTEGUI J C, GUERRERO DALLOS J A. Development and validation of qualitative screening, quantitative determination and post-targeted pesticide analysis in tropical fruits and vegetables by LC-HRMS[J]. *Food Chemistry*, 2022, 367: 130714. DOI:10.1016/j.foodchem.2021.130714.
- [131] ZHAO Z, DU J F, WANG Q L, et al. An integrated strategy combining network toxicology and feature-based molecular networking for exploring hepatotoxic constituents and mechanism of Epimedium Folium-induced hepatotoxicity *in vitro*[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2023, 176: 113785. DOI:10.1016/j.fct.2023.113785.
- [132] JIA W, WANG X, WU X X, et al. Monitoring contamination of perchlorate migrating along the food chain to dairy products poses risks to human health[J]. *Food Chemistry*, 2022, 374: 131633. DOI:10.1016/j.foodchem.2021.131633.
- [133] CHEN W L, YU S Y, LIU S Y, et al. Using HRMS fingerprinting to explore micropollutant contamination in soil and vegetables caused by swine wastewater irrigation[J]. *Science of the Total Environment*, 2023, 862: 160830. DOI:10.1016/j.scitotenv.2022.160830.
- [134] SAMANIPOUR S, KASERZON S, VIJAYASARATHY S, et al. Machine learning combined with non-targeted LC-HRMS analysis for a risk warning system of chemical hazards in drinking water:

- a proof of concept[J]. *Talanta*, 2019, 195: 426-432. DOI:10.1016/j.talanta.2018.11.039.
- [135] JANSEN L J M, NIJSSEN R, BOLCK Y J C, et al. Systematic assessment of acquisition and data-processing parameters in the suspect screening of veterinary drugs in archive matrices using LC-HRMS[J]. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2022, 39(2): 272-284. DOI:10.1080/19440049.2021.1999507.
- [136] DE PAEPE E, WAUTERS J, VAN DER BORGHT M, et al. Ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole orbitrap high-resolution mass spectrometry for multi-residue screening of pesticides, (veterinary) drugs and mycotoxins in edible insects[J]. *Food Chemistry*, 2019, 293: 187-196. DOI:10.1016/j.foodchem.2019.04.082.
- [137] MEHL A, SCHMIDT L J, SCHMIDT L, et al. High-throughput planar solid-phase extraction coupled to orbitrap high-resolution mass spectrometry via the autoTLC-MS interface for screening of 66 multi-class antibiotic residues in food of animal origin[J]. *Food Chemistry*, 2021, 351: 129211. DOI:10.1016/j.foodchem.2021.129211.
- [138] SAPOZHNIKOVA Y, NUÑEZ A, JOHNSTON J. Screening of chemicals migrating from plastic food contact materials for oven and microwave applications by liquid and gas chromatography-Orbitrap mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2021, 1651: 462261. DOI:10.1016/j.chroma.2021.462261.
- [139] HOU X, XU X, XU X Y, et al. Application of a multiclass screening method for veterinary drugs and pesticides using HPLC-QTOF-MS in egg samples[J]. *Food Chemistry*, 2020, 309: 125746. DOI:10.1016/j.foodchem.2019.125746.
- [140] JIA W, DU A, FAN Z B, et al. High-coverage screening of sulfonamide metabolites in goat milk by magnetic doped S graphene combined with ultrahigh-performance liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, 69(16): 4755-4765. DOI:10.1021/acs.jafc.1c01431.
- [141] VARENINA I, BILAND IĆ N, LUBURIĆ Đ B, et al. High resolution mass spectrometry method for the determination of 13 antibiotic groups in bovine, swine, poultry and fish meat: an effective screening and confirmation analysis approach for routine laboratories[J]. *Food Control*, 2022, 133: 108576. DOI:10.1016/j.foodcont.2021.108576.
- [142] FENG C, XU Q, QIU X L, et al. Comprehensive strategy for analysis of pesticide multi-residues in food by GC-MS/MS and UPLC-Q-Orbitrap[J]. *Food Chemistry*, 2020, 320: 126576. DOI:10.1016/j.foodchem.2020.126576.
- [143] VALLVERDÚ-QUERALT A, MEUDECE E, EDER M, et al. The hidden face of wine polyphenol polymerization highlighted by high-resolution mass spectrometry[J]. *ChemistryOpen*, 2017, 6(3): 336-339. DOI:10.1002/open.201700044.