

高效毛细管电泳在兴奋剂检测中的应用进展

方怀防 曾昭睿*

(武汉大学化学与分子科学学院, 武汉 430072)

摘 要 对高效毛细管电泳 (HPCE) 在兴奋剂检测方面的工作进行了评述, 讨论了高效毛细管电泳不同分离模式在兴奋剂检测中的应用, 并对这一领域的发展趋势进行了展望。

关键词 毛细管电泳, 兴奋剂, 评述

1 引 言

国际奥林匹克运动委员会规定:“竞技运动员使用任何形式的药物和以非正常量或通过不正常途径摄入生理物质, 企图以人为的或不正常的方式提高竞技能力即被认为使用了兴奋剂”。兴奋剂根据其性质, 可分为刺激剂、麻醉剂、蛋白同化制剂、利尿剂、肽类激素及其模拟物和类似物、抗雌激素制剂及掩蔽剂等 7 大类。药物的滥用违反了体育运动的公平竞争的原则, 也损害了运动员的身体健康, 受到了体育界和舆论界的极力反对; 但常常有一些运动员在荣誉和经济利益驱动之下服用兴奋剂。因而, 兴奋剂检测日益受到重视。自 1968 年开始对兴奋剂进行检测以来, 色谱法即被用于该领域。长期以来, 色谱法作为较为理想的检测手段, 在兴奋剂检测中得到了广泛的应用。现阶段, 色谱法检测兴奋剂主要采用气相色谱-质谱联用 (GC-MS)^[1], 高效液相色谱 (HPLC)^[2]。但 GC 及 GC-MS 的分离对象仅限于易挥发物质, 对高沸点、难挥发物质必须进行衍生化; HPLC 则存在分离效率偏低、检测灵敏度较差等不足; 此外, 血浆、毛发等样品量较少, 也是制约色谱法检测兴奋剂的一个因素。

高效毛细管电泳 (HPCE) 是一种以毛细管为分离通道, 高压直流电为推动力, 利用待测物质的有效淌度及分配系数等的差异分离待测物的技术。HPCE 可分为: 毛细管区带电泳 (CZE)、毛细管等电聚焦 (CIEF)、毛细管等速电泳 (CITP)、毛细管凝胶电泳 (CGE)、胶束电动毛细管色谱 (MECC)、毛细管电色谱 (CEC)、亲和毛细管电泳 (ACE) 等模式, 以及近年来兴起的免疫毛细管电泳 (CEIA)、非水毛细管电泳 (NACE)、芯片毛细管电泳等模式。HPCE 具有高灵敏度、高分辨、高速度和样品用量少、费用低的特点^[3], 在环境、生物、医药、食品等领域得到了日益广泛的应用。近年来, HPCE 由于其独特的优势, 在兴奋剂检测中得到了高度重视, 本文对自 1999 年以来 HPCE 用于兴奋剂检测的情况做一综述。

2 高效毛细管电泳在各类兴奋剂检测中的应用

2.1 刺激剂

刺激剂主要有: 苯丙胺、麻黄碱、可卡因等 40 种药物 (以世界反兴奋剂机构 2004 年公布的“禁用物质和禁用手段举例名单”为依据)。这类药物通过对神经系统的作用, 可以增强人的精神和体力, 但是它们的服用会导致运动员过度兴奋和焦虑, 心率及血压急速上升, 影响运动员的判断力, 可能造成脱水、脑溢血及心脏病的发作。刺激剂多为手性异构体, 其 D、L 异构体往往具有不同的生理作用。由于手性物质的物理、化学性质极其接近, 手性拆分较困难。手性拆分已成为分析化学的一个热点。HPCE 分离刺激剂可采用 CZE、MEKC、CEC 等多种模式。表 1 为 HPCE 分离刺激剂的应用实例 (不含 CEC)。

CEC 有机地结合了 HPLC 的高选择性与 CE 的高效性, 在难分离物质的分离检测方面具有显著优势。采用 CEC 检测兴奋剂, 固定相起着至关重要的作用^[19~22]。

Pumera 等^[19]制备了丙烯酰胺整体柱, 采用物理或化学方法在整体柱上修饰叔丁基-环糊精用做手性固定相 (CSP), 拆分了麻黄碱、伪麻黄碱等对映异构体, 其理论塔板数可达 41, 600 N/m。Koide

等^[20]在聚乙酰亚胺凝胶上键合烯丙基-氨基酰基-环糊精,基线拆分了沙丁胺醇、特普他林、克仑特罗等对映异构体,理论塔板数达 150,000 N/m,重现性也很好。

表 1 CE分离刺激剂

Table 1 Determination of stimulants by capillary electrophoresis(CE)

分析对象 Analyte	样品基质 Sample matrix	分离模式 Separation model	添加剂 Additive	检测手段 Detection	检出限 Limit of detection	参考文献 Reference
安非他明、吗啡等 Amphetamine, ephedrine, etc	尿液、血浆 Urine, plasma	毛细管区带电泳 Capillary zone electrophoresis (CZE)		紫外检测 Ultraviolet (UV)		4
安非他明、甲基安非他明等 Amphetamine, methamphetamine etc	尿液 Urine	毛细管电泳 CE	羧甲基-环糊精 Carboxymethyl- α -cyclodextrin (-CD)	紫外检测 UV	50 mg/L	5
安非他明、伪麻黄碱等 Amphetamine, pseudoephedrine etc	H ₂ O	反相毛细管电泳 Reverse phase-CE	高度磺酰化-环糊精 Highly sulfated- β -CD	质谱 Mass spectrometry (MS)	~7 pg	6
安非他明、甲基安非他明等 Amphetamine, methamphetamine etc	尿液 Urine	非水毛细管电泳 Nonaqueous (NA) CE	2,6-二甲氧基-环糊精 Heptakis (2,6-di-O-dimethyl)- β -CD	质谱 MS	30 μ g/L	7
安非他明、可卡因等 Amphetamine, cocaine etc	H ₂ O	非水毛细管电泳 Nonaqueous (NA) CE		电化学检测 Electrochemical detection	Low μ g/L range	8
安非他明衍生物 Amphetamine derivatives	尿液 Urine	毛细管区带电泳 CZE	环糊精 -CD	荧光检测 Fluorescence spectroscopy		9
麻黄碱、多巴胺等 Ephedrine, dopamine etc	血清 Blood serum	毛细管电泳 CE	羧甲基-环糊精 Carboxymethyl- β -CD	紫外检测 UV	0.2~0.04 mmol/L	10
麻黄碱、伪麻黄碱等 Ephedrine, pseudoephedrine etc	H ₂ O	芯片毛细管电泳 On-chip-CE	羟丙基-环糊精、18冠-6醚 HP- β -CD, crown ether 18-crown-6	安培检测 Amperometric detection	10 ⁻⁷ mol/L	11
麻黄碱、降肾上腺素等 Ephedrine, norephedrine etc	H ₂ O	芯片毛细管电泳 On-chip-CE	高度磺酰化-环糊精 Highly sulfated- β -CD	激光诱导荧光检测 Laser induced fluorescence (LIF)		12
麻黄碱 Ephedrine	H ₂ O	电动色谱 Electrokinetic chromatography (EKC)	麻黄碱印迹分子 (+)-Ephedrine	二极管阵列紫外检测 Diode array (DAD) UV		13
麻黄碱、伪麻黄碱等 Ephedrine, pseudoephedrine etc	H ₂ O	毛细管电泳 CE		传导检测 Conduct detection	<1 mg/L	14
麻黄碱衍生物 Ephedrine derivatives	鼠血清 Rat serum	胶束电动色谱 Micellar EKC (MEKC)	十二烷基硫酸钠 Sodium dodecyl sulfate	紫外检测 UV	3~33 μ g/L	15
麻黄碱、伪麻黄碱等 Ephedrine, pseudoephedrine etc	鼠尿液 Rat urine	毛细管区带电泳 CZE	环糊精衍生物 -CDs	紫外检测 UV	0.2~0.5 μ mol/L	16
咖啡因、扑热息痛等 Caffeine, paracetamol etc	H ₂ O	胶束电动色谱 MEKC	十二烷基硫酸钠 Sodium dodecyl sulfate	傅立叶变换红外检测 Fourier transform infrared	1.1~1.5 mmol/L	17
伪麻黄碱 Pseudoephedrine	血浆 Human plasma	流动注射-固相萃取-毛细管区带电泳 Flow injection-solid phase extraction (FISPE)-CZE		紫外检测 UV	12 μ g/L	18

大环抗生素具有手性大环状结构,与对映异构体可产生氢键、静电、疏水包合等作用从而实现手性分离。用万古霉素修饰的二醇-二氧化硅(diol-silica)做 CSP,分离了特普他林等物质^[21];研究表明:采用较高浓度的乙氰,可缩短分离时间,提高分离效率。类似地,在硫羟基修饰的二氧化硅上键合青霉

酸用做 CSP, 分离 *L* 麻黄碱中的 *D* 麻黄碱, 可检测 *L* 麻黄碱中 0.035% 的 *D* 麻黄碱^[22]。

2.2 麻醉剂

禁用的该类药物有吗啡、海洛因、美沙酮等 10 种。这类药物的服用会使运动员产生痛快感和心理亢奋, 降低疼痛感, 易造成运动伤害。此外, 该类物质多具有成瘾性, 比如杜冷丁、吗啡、镇痛新等。

Manetto 等^[23]采用场放大进样技术富集样品, CZE-UV 法测定了毛发提取物中的可待因、乙酰基可待因、海洛因、6-乙酰基吗啡、乙基海洛因等物质, 浓度检出限在 0.75 ~ 150 $\mu\text{g/L}$ 之间, 重现性也很好。

免疫分析 (IA) 是利用抗原和抗体之间的特异性反应来选择性识别和测定作为抗体或抗原的待测物。毛细管电泳强大的分离能力和检测能力, 同免疫分析具有的特异选择性结合, 产生了免疫毛细管电泳 (CEIA)。与激光诱导荧光 (LIF) 等高灵敏检测手段的结合, 使其在临床及药物分析中获得了广泛应用。Thomann 等^[24]采用基于竞争吸附的荧光免疫分析, CEIA 法同时测定了人尿中的美沙酮, 鸦片等药物, 检出限在 30 $\mu\text{g/L}$; 并用 GC-MS 予以验证。他们采用类似的方法测定了人尿中的吗啡、可待因、乙基吗啡等物质, 检出限可达 10 $\mu\text{g/L}$; 并用毛细管电泳-离子阱质谱确证^[25], 显示了 CEIA 分析速度快、样品用量少以及可同时检测样品中的多种成分等常规免疫分析方法所不具备的优点。此外, 他们用连续流、间歇流毛细管电泳分离, 纯化制备美沙酮对映异构体, 1 h 可制备 1 mg 左右的手性单体^[26]。

HPCE 检测麻醉剂, 紫外检测^[27]、安培检测 (AD)^[28]、化学发光 (LS)^[29]、激光诱导荧光^[30] 等多种检测方式都有应用。Reddy 等^[27]采用 CZE-UV, 测定了鸦片胶中主要的生物碱, 其检出限在 450 ~ 850 $\mu\text{g/L}$ 之间。CE-AD 法检测人尿中可待因、吗啡, 除过滤外, 无须任何前处理, 方法简单, 浓度线性范围可达 2 个数量级^[28]。Cheng 等^[29]采用 CE-LS 法测定兴奋剂, 检出限达 23 fmol; Chang 等^[30]用 CEIA-LIF 法检测吗啡, 检出限为 8.5 $\mu\text{g/L}$, 重现性很好, 展示了强亲合抗体作为手性选择剂的巨大潜力。

2.3 蛋白同化制剂

蛋白同化制剂具有蛋白同化作用, 以雄性激素及其衍生物为主。它们主要有诺龙、美睾醇等 37 种, 限制适用的睾酮等 5 种, 以及克仑特罗和沙丁胺醇等共计 44 种。滥用这类药物, 能促进肌肉发达, 增加力量和耐力, 还会导致肝功能异常、肝中毒甚至肝癌, 女子男性化, 男子过早秃顶、前列腺炎等病症。

2.3.1 CZE 分离蛋白同化制剂 此类物质的分离多用环糊精及其衍生物做 HPCE 添加剂^[31~33]。Vela 等^[31]用磺酰化环糊精做手性选择剂, 实现了沙丁胺醇、克仑特罗等对映异构体的拆分。Kelly 等^[32]首次用 2,6-二氧甲基-环糊精作手性选择剂, 在 pH 2.6 的磷酸缓冲溶液中首次基线拆分了美沙酮和它的两种主要代谢产物; 同时, 作者采用在毛细管内动态涂布聚阳离子 (聚氯化二烯丙基二甲基铵) 聚阴离子涂层 (葡聚糖硫酸盐), 利用聚离子涂层提供的强大电渗流, 对映异构体的拆分时间缩短了一半。HPCE 与质谱在线联用时, 应避免缓冲溶液中非挥发性的手性选择剂进入质谱接口干扰质谱检测。Toussaint 等^[33]采用酸性缓冲溶液抑制电渗流, 保证了中性的二甲基-环糊精不能进入毛细管电泳与质谱的接口, 避免了手性选择剂对测定的影响, 基线拆分了水溶液和血浆中的克仑特罗与沙丁胺醇的对映异构体。

2.3.2 MECC 分离蛋白同化制剂 MECC 分离蛋白质同化剂, 溶质在水相和胶束相 (准固定相) 之间产生分配, 中性粒子因其本身疏水性不同, 在两相中分配存在差异而得以分离^[34]。在 10 mmol/L 的硼酸-磷酸缓冲溶液中 (pH 8.0), 以 50 mmol/L 络胆酸钠作为添加剂形成胶束相, 14 min 内测定了 100 μL 的血清中 1.0 ~ 1000 mg/L 的 16 雌激素, 脱氢表睾酮及其葡糖苷酸结合物和硫酸盐。

2.3.3 CEC 分离蛋白同化制剂 Soli 等^[35]采用电场与液体流相结合的电动填充法, 在 15 min 左右制备了填充毛细管电色谱柱; 并在极性有机溶剂中分离了克仑特罗、沙丁胺醇、美沙酮等物质, 理论塔板数可达 283 000 m^{-1} 。这种制柱方法简便快捷, 成功率极高。用万古霉素修饰的填充毛细管电色谱柱, 在极性有机溶剂中拆分了沙丁胺醇、克仑特罗等对映异构体。研究表明, 有机溶剂的种类和浓度对分离度、电渗流和理论塔板数等的影响很大^[36]。Zarbl 等^[37]制备了二氧化硅支持的以强离子交换材料 (N-(4-烯丙氧基-3,5-二氯苯甲酰)-2-氨基-3,3-二甲基丁烷硫酸)、弱离子交换材料 (N-(4-烯丙氧基-3,5-二氯苯甲酰)-2-氨基-3,3-二甲基丁烷膦酸) 作涂层的色谱柱, 在非水介质中, 以羧基及其类似结构作手性选择基团, 实现了氨基醇类物质 (如克仑特罗) 的手性拆分。

2.3.4 CGE分离蛋白同化制剂 Zhang等^[38]用热可逆的 N-异丙基-丙烯酰胺水凝胶作为 HPCE的可替换涂层材料,将抗体聚合到水凝胶上,对血清中用异硫氰酸荧光素标记的抗原(甲睾酮)和未标记的抗原进行分离检测。该方法对甲睾酮具有很好的模式识别,检出限低于 50 $\mu\text{g/L}$,理论塔板数达 168, 449 m^{-1} ;且该法简单快速,有良好的应用前景。

2.4 利尿剂

这类药物有氢氯噻嗪、呋塞米等 14种。此类药物可以提高尿的排泄速度,使尿量增加,尿液变稀,使禁用药物在尿液中的浓度减小而不易检出。但长期过量使用利尿剂会因过分利尿而导致血量下降、引发低血压、休克、肾衰、猝死等病症。

在毛细管电泳检测利尿剂方面, Hillaert等^[39,40]用单一磷酸盐(pH 7.25)缓冲溶液,10 min内基线分离了氢氯噻嗪、依那普利、赖诺普利等物质,其中,氢氯噻嗪的线性范围在 0.020~0.400和 0.016~0.020 g/L ^[39]。CZE-LIF法可用于测定人尿中的氨苯喋啶^[41]、呋塞米^[42]等利尿剂,方法简便快速,灵敏度高和很好的线性关系,用于实际样品分析,结果可靠。

毛细管微乳液电动色谱(MEEKC)是 20世纪 90年代在 MEKC基础上发展起来的电动色谱新技术。MEEKC可以同时分离水溶性、脂溶性、带电或不带电的物质,它所分离的物质的极性范围很宽。在 10 mmol/L四硼酸盐溶液(pH=9.5)中,添加 3.3%的 SDS(m/m),7.5%的 1-丁醇和 1.0%的辛烷,制成微乳液,45 min内分离了苄氟噻嗪、氨苯喋啶、咖啡因等 13种不同极性的物质^[43]。

Quaglia等^[44]研究了毛细管区带电泳、反相毛细管电色谱法分离氢氯噻嗪和氯沙坦。与 HPLC的分析结果相比,这两种方法并不逊色;但分离速度大大加快,可用于制药过程的质量控制。

2.5 肽类激素及其模拟物和类似物

这类药物都是内源性激素,包括促红细胞生成素(EPO)、绒毛膜促性腺激素、人体生长激素、促肾上腺皮质激素这 4类激素。使用后可起到雄性激素的作用,一部分还可增加身体耐力;但滥用后会扰乱人体自身的内分泌平衡,引发多种疾病。

在兴奋剂检测中,肽类激素属于内源性物质,即人体自身含有的物质。内源与外源激素极其相似,如重组 EPO(rhEPO)的氨基酸序列与正常 EPO完全相同,仅糖基部分有微小的差别。现以促红细胞生成素检测为例加以说明。由于促红细胞生成素(EPO)的生理特性,检测外源性 EPO有众多困难^[45]:(1)EPO在体液中含有量低。正常人体液中 EPO含量仅为 $\mu\text{g/L}$ 级,血液中为 130~230 $\mu\text{g/L}$;(2)EPO与 rhEPO结构相似,两者具有完全的氨基酸序列,仅 N端所接的糖基略有差别;(3)EPO在血液中的半衰期短,一般报道静脉注射 5~6 h,若按照一般运动员的注射量 200 U/L计算,则经过注射的 4~7天以后,EPO便检测不到了;(4)个体之间及个体本身不同时间、状态下的 EPO浓度差异很大。

基于以上这些难点,针对兴奋剂检测应用的 EPO检测方法发展缓慢,且多以间接检测法为主。HPCE用于 EPO检测之后,直接法检测 EPO取得了一定进展。近几年来,人们利用生产 rhEPO的宿主细胞系会影响 rhEPO的糖基化作用,导致人体内源 EPO的糖基部分与外源 rhEPO的糖基部分产生差异;利用该差异,用 HPCE对 EPO与 rhEPO进行分离检测^[47~49]。Bomemann等^[50]用在单克隆抗体碎片 5F12上结合已用荧光标记的抗原,CEA-LIF法很方便地检测了人体分泌液中的促红细胞生成素。此外,也有一些关于 HPCE检测人体生长激素和胰岛素等肽类激素的报道^[51,52]。

2.6 抗雌激素制剂

这类药物有氯米芬、他莫昔芬等 5种。它们具有较强的抗雌激素作用,能促进垂体前叶分泌促性腺激素,限制男性使用。同时,作为治疗乳腺癌的药物,他莫昔芬在临床医学上有广泛的应用。

他莫昔芬易酸解,在水溶液中的稳定性差,因此,多在非水介质中进行分离检测^[53~55]。Dovich等^[53]采用非水毛细管电泳-光热吸收法(themooptical absorbance detection),9 min内基线分离了他莫昔芬与它的 7种水解产物;并用 CE-MS联用加以确证。之后,他们采用 NACE-ESHMS联用分析测定了乳腺癌病人尿样中的他莫昔芬及它的代谢产物,展示了该方法作为临床定量分析的潜力^[54]。

2.7 遮蔽剂

这类药物主要包括:利尿剂和表睾酮、丙磺舒、羟基淀粉等血浆膨胀剂。这类药物本身并不具有增

强运动能力的功能,但它们能够加速其他禁用物质的排泄,或掩盖其他禁用物质的使用。

Akesob 等^[56]以 pH、手性选择剂的浓度、背景电解质的浓度、有机添加剂的含量为变量,以反映分离情况的 Q (综合分离度和分离时间等因素) 为因变量,建立了数学模型,并对实验参数进行优化。在最优条件下, 6.5 min 分离了利尿药剂托拉赛米和它的 3 种代谢产物,分离度和迁移时间大为改善。

3 展 望

HPCE 对兴奋剂检测的应用呈逐年增多的趋势。但毛细管电泳还必须解决以下关键问题: (1) 兴奋剂在人的血清、唾液、尿液中的含量往往极低、且基质复杂,成为制约 HPCE 检测灵敏度和选择性的的重要因素,发展方便、快捷而准确的样品前处理尤显重要。液液萃取、固相预柱、固相微萃取等预富集技术日益受到重视。其中,固相微萃取技术集取样、萃取、富集于一身^[57],作为样品的预处理手段,在 HPCE 检测兴奋剂方面有着广阔的应用前景; (2) HPCE 进样量小,给低浓度样品的检测带来一定困难。电堆积技术、场放大进样、等速电泳等在线富集进样方法在一定程度上可弥补这一弱点,但方法的重现性有待提高; (3) UV 检测器是 HPCE 最常用的检测器,但由于光程短,检测灵敏度较低,给一些低含量兴奋剂的检测带来困难。LF 具有高的灵敏度,但对于非荧光物质必需衍生化,因而限制了方法的广泛应用;电化学检测 (EC) 方法可避免光学类检测器遇到的光程太短的问题,对电活性组分的检测具有灵敏度高、线性范围宽、选择性好以及价格低廉等特点, CE-EC 将有更多的应用;质谱法 (MS) 具有较高的灵敏度和强的定性功能,在一次分析可获得很多结构信息,因此 CE-MS 在兴奋剂检测中日益增多, CE-MS 联用的接口技术改进尤为重要。此外,CEC 具有更强的分离能力,较大的样品承载能力,易于与质谱联用等特点,将获得更多的应用; on-chip^[58] 由于管径细微,散热效果好,因此可采用高达 1~2 kV/cm 的强电场,实现 μ s 级甚至 ms 级分离,在快速检测兴奋剂中大有用武之地。免疫反应和检测均发生在柱内的在线免疫方式可充分发挥 CEIA 样品用量少、快捷、方便的特点,在兴奋剂检测中的应用将逐渐增多。

总之,HPCE 作为兴奋剂检测中的一种新兴技术,在样品前处理、进样、分离模式及检测技术不断进步的情况下,必将成为兴奋剂检测不可或缺的重要手段。

References

- 1 Müller R K, Grosse J, Thieme D, Lang R, Teske J, Trauer H. *J. Chromatogr A*, **1999**, 843 (1-2): 275 ~ 285
- 2 de Cock K J S, Delbeke F T, Desmet N, Roels K, de Backer P. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2001**, 25 (5-6): 843 ~ 852
- 3 Luo Guoan (罗国安), Wang Yiming (王义明). *Chinese J. Chromatogr.* (色谱), **1995**, 13 (4): 254 ~ 256
- 4 Ho T S, Halvorsen T G, Pedersen-Bjergaard S, Rasmussen K E. *J. Chromatogr A*, **2003**, 998 (1-2): 61 ~ 72
- 5 Heo Y J, Whang Y S, In M K, Lee K J. *J. Chromatogr B*, **2000**, 741 (2): 221 ~ 230
- 6 Iwata Y T, Kanamori T, Ohmae Y, Tsujikawa K, Inoue H, Kishi T. *Electrophoresis*, **2003**, 24 (11): 1770 ~ 1776
- 7 Ito R, Chinaka S, Tanaka S, Takayama N, Hayakawa K. *Analyst*, **2003**, 128 (6): 646 ~ 650
- 8 Backofen U, Matysik F M, Hoffmann W, Lunte C E. *Fresenius J. Anal. Chem.*, **2000**, 367 (4): 359 ~ 363
- 9 Huang Y S, Liu J T, Lin L C, Lin C H. *Electrophoresis*, **2003**, 24 (6): 1097 ~ 1104
- 10 Maruszak W, Trojanowicz M, Margasińska M, Engelhardt H. *J. Chromatogr A*, **2001**, 926 (2): 327 ~ 336
- 11 Schwarz M A, Hauser P C. *J. Chromatogr A*, **2001**, 928 (2): 225 ~ 232
- 12 Wallenborg S R, Lurie I S, Arnold D W, Bailey C G. *Electrophoresis*, **2000**, 21 (15): 3257 ~ 3263
- 13 de Boer T, Mol R, de Zeeuw R A, de Jong G J, Sherrington D C, Comack P A G, Ensing K. *Electrophoresis*, **2002**, 23 (9): 1296 ~ 1300
- 14 Zheng Yining (郑一宁), Xie Tiaoyao (谢天尧), Mo Jinyuan (莫金垣), Wei Shoulian (韦寿莲). *Chin. J. Chinese Universities* (高等学校化学学报), **2002**, 23 (2): 199 ~ 202
- 15 Chiang H Y, Sheu S J. *Electrophoresis*, **2004**, 25 (4-5): 670 ~ 676
- 16 Tábi T, Magyar K, Szökő é. *Electrophoresis*, **2003**, 23 (15): 2665 ~ 2673
- 17 Kölhed M, Hinsmann P, Lendl B, Karlberg B. *Electrophoresis*, **2003**, 24 (4): 687 ~ 692
- 18 Chen H W, Fang Z L. *Anal. Chim. Acta*, **1999**, 394 (1): 13 ~ 22

- 19 Pumera M, Jelinek I, Jindrich J, Benada O. *J. Liq Chromatogr Relat Technol*, **2002**, 25(16): 2473 ~ 2484
- 20 Koide T, Ueno K. *J. Chromatogr A*, **2000**, 893(1): 177 ~ 187
- 21 Desiderio C, Aturki Z, Fanali S. *Electrophoresis*, **2001**, 22(3): 535 ~ 543
- 22 Bicker W, Hebenstreit D, Länmerhofer M, Lindner W. *Electrophoresis*, **2003**, 24: 2532 ~ 2542
- 23 Manetto G, Tagliaro F, Crivellente F, Pascali VL, Marigo M. *Electrophoresis*, **2000**, 21(14): 2891 ~ 2898
- 24 Caslavská J, Allemann D, Thomann W. *J. Chromatogr A*, **1999**, 838(1-2): 197 ~ 211
- 25 Wey A B, Caslavská J, Thomann W. *J. Chromatogr A*, **2000**, 895(1-2): 133 ~ 146
- 26 Hoffmann P, Wagner H, Weber G, Lanz M, Caslavská J, Thomann W. *Anal Chem.*, **1999**, 71(9): 1840 ~ 1850
- 27 Reddy M M, Suresh V, Jayashanker G, Rao B S, Sarin R K. *Electrophoresis*, **2003**, 24(9): 1437 ~ 1441
- 28 Zhou T, Yu H, Hu Q, Fang Y. *J. Pharm. Biomed Anal.*, **2002**, 30(1): 13 ~ 19
- 29 Gong Z L, Zhang Y, Zhang H, Cheng J K. *J. Chromatogr A*, **1999**, 855(1): 329 ~ 335
- 30 Zhang X X, Li J, Gao J, Sun L, Chang W B. *J. Chromatogr A*, **2000**, 895(1-2): 1 ~ 7
- 31 Vela J, Yanes E G, Stalcup A M. *Fresenius J. Anal Chem.*, **2001**, 369(3-4): 212 ~ 219
- 32 Kelly T, Doble P, Dawson M. *Electrophoresis*, **2003**, 24(12-13): 2106 ~ 2110
- 33 Toussaint B, Palmer M, Chiap P, Hubert P, Crommen J. *Electrophoresis*, **2001**, 22(7): 1363 ~ 1372
- 34 Katayama M, Matsuda Y, Shimokawa K I, Kaneko S. *Biomed Chromatogr*, **2003**, 17(4): 263 ~ 267
- 35 Stöl R, Mazereeuw M, Tjaden U R, van der Greef J. *J. Chromatogr A*, **2000**, 873(2): 293 ~ 298
- 36 Fanali S, Catarcini P, Quaglia M G. *Electrophoresis*, **2002**, 23(3): 477 ~ 485
- 37 Zarbl E, Länmerhofer M, Woschek A, HamMerschidt F, Parenti C, Lindner W. *J. Sep Sci*, **2002**, 25: 1269 ~ 1283
- 38 Zhang X X, Li J, Gao J, Sun L, Chang W B. *Electrophoresis*, **1999**, 20(10): 1998 ~ 2002
- 39 Hillaert S, De Grauwe K, Van den Bossche W. *J. Chromatogr A*, **2001**, 924(1-2): 439 ~ 449
- 40 Hillaert S, Van den Bossche W. *J. Pharm. Biomed Anal.*, **2003**, 31(2): 329 ~ 339
- 41 Horstkötter C, Kober S, Spahn U, Langguth H, Mutschler E, Blaschke G. *J. Chromatogr B*, **2002**, 769(1): 107 ~ 117
- 42 Caslavská J, Thomann W. *J. Chromatogr B*, **2002**, 770(1-2): 207 ~ 216
- 43 Sirén H, Karttunen A. *J. Chromatogr B*, **2003**, 783(1): 113 ~ 124
- 44 Quaglia M G, Donati E, Carlucci G, Mazzeo P, Fanali S. *J. Pharm. Biomed Anal.*, **2002**, 29(6): 981 ~ 987
- 45 Wang Shan (王 杉), Mi Jiebo (秘捷波), Chang Wenbao (常文保). *Progress in Chemistry (化学进展)*, **2003**, 15(2): 117 ~ 122
- 46 De Lasne F, Ceaurriz J. *Nature*, **2000**, 405(6787): 635
- 47 Sanz Nebot V, Benavente F, Vallverdu A, Guzman N A, Barbosa J. *Anal Chem.*, **2003**, 75(19): 5220 ~ 5229
- 48 Yamamoto K, Hamase K, Zaito K. *J. Chromatogr A*, **2003**, 1004(1-2): 99 ~ 106
- 49 de Fruits M, Cifuentes A, Diez-Masa J C. *Electrophoresis*, **2003**, 24(4): 678 ~ 680
- 50 Bomemann C, Burggraef T, Heimbuchel G, Winkels S. *Anal Bioanal Chem.*, **2003**, 376(7): 1074 ~ 1080
- 51 Sanz-Nebot V, Benavente F, Balaguer E, Barbosa J. *Electrophoresis*, **2003**, 24(5): 883 ~ 891
- 52 Roper M G, Shackman J G, Dahlgren G M, Kennedy R T. *Anal Chem.*, **2003**, 75(18): 4711 ~ 4717
- 53 Li X F, Carter S J, Dovichi N. *J. Chromatogr A*, **2000**, 895(1-2): 81 ~ 85
- 54 Carter S J, Li X F, Mackey J R, Modi S, Hanson J, Dovichi N J. *Electrophoresis*, **2001**, 22(13): 2730 ~ 2736
- 55 Sanders J M, Cunningham M L. *Electrophoresis*, **2002**, 23(3): 502 ~ 505
- 56 Akesöb U, González L, Marín-Jiménez R, Mariá-Alonso R. *J. Chromatogr A*, **2003**, 990(1-2): 271 ~ 279
- 57 Li X J, Zeng Z R, Gao S Z, Li H B. *J. Chromatogr A*, **2004**, 1023(1): 15 ~ 25
- 58 Belder D, Ludwig M. *Electrophoresis*, **2003**, 24(15): 2422 ~ 2430

Development in Doping Control by Capillary Electrophoresis

Fang Huaifang, Zeng Zhaorui*

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072)

Abstract The developments in the application of high performance capillary electrophoresis to doping control is reviewed. The use of different capillary electrophoresis operating models coupling with various detecting models in the field of doping control is described. The prospect of capillary electrophoresis in this field is also discussed.

Keywords Capillary electrophoresis, doping, review

(Received 16 January 2004; accepted 7 December 2004)