

HPLC-Q-TOF/MS 法快速筛查及定量分析辅助降血压类保健食品中的 15 种非法添加药物

李梦怡, 吴迪, 董喆*, 董亚蕾, 曹进

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 建立高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(HPLC-Q-TOF/MS)快速筛查及定量分析辅助降血压类保健食品中常见的 15 种非法添加药物。方法: 样品以甲醇为提取溶剂进行超声提取, 离心后取上清液, 采用 Waters HSS T3 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm)进行分离, 乙腈(含 0.1% 甲酸)和水(含 10 mmol·L⁻¹ 乙酸铵, 0.1% 甲酸)为流动相, 梯度洗脱, 流速为 0.3 mL·min⁻¹, 柱温 30 ℃。质谱采用正负离子扫描, 目标离子二级碎片扫描方式。根据对照品的色谱保留时间、一级质谱和二级质谱信息建立标准谱库。将样品信息入库比对, 确定样品中是否添加了该化合物, 并对阳性样品进行定量分析。结果: 15 种化合物质量浓度在 0.03~50 μg·mL⁻¹ 范围内线性相关系数均大于 0.992, 各类化合物的检测下限为 0.01~2 μg·mL⁻¹, 回收率为 75.3%~110.5%, RSD 为 4.6%~9.9%。采用本方法对 12 种辅助降血压类保健食品进行了检测, 3 种无批号产品检出非法添加药物。结论: 该方法操作简单, 分析时间短, 灵敏度高, 准确可靠, 可用于保健食品中非法添加药物的筛查和定量。

关键词: 四极杆飞行时间质谱法; 非法添加药物; 辅助降血压; 保健食品; 快速筛查

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2020)02-0260-08

doi: 10.16155/j.0254-1793.2020.02.09

Rapid screening and quantitative detection of 15 illegally added drugs in antihypertensive health foods by HPLC-Q-TOF/MS

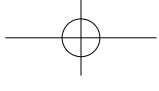
LI Meng-yi, WU Di, DONG Zhe*, DONG Ya-lei, CAO Jin

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To establish an HPLC-Q-TOF/MS method for the screening, confirmation and quantitation of 15 illegally added drugs in antihypertensive health foods. **Methods:** The target analytes in health food samples were extracted ultrasonically with methanol. After centrifugation, the supernatant was injected and the separation was performed on a Waters HSS T3 column(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm). Acetonitrile containing 0.1% formic acid and water containing 10 mmol·L⁻¹ ammonium acetate combined with 0.1% formic acid were used as mobile phase by gradient elution at a flow rate of 0.3 mL·min⁻¹, and the column temperature was set at 30 ℃. The analytes were detected by

* 通信作者 Tel:(010)67095081; E-mail: dongzh2009@126.com

第一作者 Tel:(010)67095081; E-mail: yimengli88@126.com



positive or negative ion ESI in Target MS/MS mode, while the potential positive samples were quantified. The chromatographic retention time, precursor ions and product ions were compared with the standards, and the samples that illegally adulterated were identified. **Results:** The linearities of all the 15 drugs ranged from $0.03 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ to $50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ with the correlation coefficients of greater than 0.992. The limits of detection were between 0.01 and $2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ and the recoveries were in the range of 75.3% to 110.5%, with the relative standard deviations of 4.56% to 9.91%. Using this method, 12 kinds of antihypertensive health foods were tested, and 3 kinds of non-lotion products were detected to add illegal drugs. **Conclusion:** The HPLC-Q-TOF/MS method is rapid, accurate and selective, and it can be applied to the screening, confirmation and quantitation of 15 illegally added drugs in antihypertensive health foods.

Keywords: HPLC-Q-TOF/MS; illegally added drugs; antihypertensive; health foods; rapid screening

高血压已经是全球范围内普遍存在的健康问题,可引发其他心血管疾病。2016年,国家卫生计生委合理用药专家委员会发布的数据显示,我国18岁及以上成人高血压患病率为25.2%^[1]。尽管近些年我国人群的高血压知晓率、治疗率、控制率已有改善,但仍处于较低水平。目前国家食品药品监督管理部门批准上市的具有辅助降血压功能的保健食品,主要是以药食同源物质如绿茶、杜仲、罗布麻叶、葛根等为原料,其主要功效成分包括总黄酮、总皂苷、总蒽醌等。然而,许多不法分子利用消费者急需见效的消费心理,通过添加各种降血压类药品,欺骗消费者。这些药物的使用剂量在临床上有严格的规定,使用不当会导致严重的不良反应^[2-3]。

目前用于保健食品非法添加的筛查方法主要有薄层色谱法^[4-5]、HPLC法^[6-8]、HPLC-MS法^[9-11]等。四极杆/飞行时间质谱等高分辨质谱^[12-14]具有优秀的定性分析能力和定量能力,可通过目标化合物/二级碎片扫描(Target MS/MS)模式,在1个分析周期(10 min)内完成对样品一级、二级的高精度扫描,在得到准确质量数和准确碎片离子信息的同时,兼顾潜在的阳性样品的定量分析。

本研究选择了15种辅助降血压类保健食品中常见的非法添加药物^[15],包括利尿剂类(氢氯噻嗪、氯噻嗪、甲氯噻嗪)、钙通道阻滞剂(硝苯地平、甲磺酸氨氯地平)、 β 受体阻滞剂(阿替洛尔)和血管紧张素转化酶抑制剂(卡托普利)为研究对象,建立了HPLC-Q-TOF/MS分析方法,并进行了方法学验证。通过对12种辅助降血压类保健食品(包括胶囊剂、丸剂、片剂等不同基质的保健食品)的检测,证明本研究建立的方法可有效地应用于辅助降血压类保健食品中非法添加药物成分的快速筛查和准确定量。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

6540 四极杆飞行时间质谱仪(Agilent公司),配有Dual ESI源;1290 Infinity液相色谱仪(Agilent公司);CF16RXII离心机(Hitachi公司);SAS涡旋混合器(Stuart公司);KQ3200超声波清洗器(昆山超声仪器有限公司)。

对照品米诺地尔、卡托普利、盐酸可乐定、阿替洛尔、硝苯地平、托拉塞米、尼群地平、非洛地平、盐酸哌唑嗪、尼索地平、甲磺酸氨氯地平、利血平、氯噻嗪、氢氯噻嗪、甲氯噻嗪(纯度均 $\geq 98.5\%$,中国食品药品检定研究院);甲醇(色谱纯,批号160259),乙腈(色谱纯,批号174490),甲酸(色谱纯,批号172433),乙酸铵(色谱纯,批号LH80P38),实验用水为经Milli-Q净化系统过滤的去离子水。

12种辅助降血压类保健食品:基质包括胶囊、丸剂以及片剂等,来源于市场抽检样品。

1.2 方法

1.2.1 对照品溶液制备 分别准确称取15种固体对照品适量,用甲醇配制成质量浓度为 $2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品储备液,4℃保存。分别准确移取上述单对照品储备液适量,用50%乙腈稀释成0.1、0.5、1.0、5.0、10、50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 6个浓度的对照品溶液,于4℃保存。

1.2.2 样品处理方法 取保健食品胶囊样品的内容物、丸剂以及片剂各适量,固体样品需于研钵中碾磨均匀。分别准确称定样品1.0 g,置于50 mL量瓶中,加入60%甲醇25 mL,20℃超声(35 kHz, 600 W)15 min。冷却后,以60%甲醇定容至刻度;将样品溶液转移至离心管,于10 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心5 min;取上层清液适量,经0.22 μm 滤膜过滤至进样瓶中,供

液相色谱-四极杆飞行时间质谱仪测定。必要时以60% 甲醇稀释浓度过高的样品溶液,使其浓度在线性范围内。

1.2.3 阴性样品溶液制备 取具有代表性的胶囊剂、丸剂、片剂3种剂型阴性样品各2份,按“1.2.2”所述方法分别制成胶囊剂、丸剂、片剂的空白基质样品,分别精密称定1.0 g,置于50 mL量瓶中,制备3种剂型的阴性样品溶液。

1.2.4 色谱-质谱条件 色谱条件:采用Water HSS T3色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm),流动相由A相(含10 mmol·L⁻¹ 乙酸铵和0.1% 甲酸水溶液)和B相(0.1% 甲酸乙腈溶液)组成,梯度洗脱

(0~1 min, 10%B; 1~3 min, 10%B→65%B; 3~5 min, 65%B; 5~5.1 min, 65%B→90%B; 5.1~8 min, 90%B; 8~8.1 min, 90%B→10%B; 8.1~10 min, 10%B),流速0.30 mL·min⁻¹,柱温30℃,进样量5 μL。

质谱条件:参比离子 *m/z* 121.050 87和922.009 79(+), *m/z* 112.985 5和1 033.988 1(-),毛细管电压4.0 kV(+),3.5 kV(-),干燥器温度350℃(+),325℃(-),干燥器流量10 L·min⁻¹,雾化器压力276 kPa,扫描范围 *m/z* 100~1 200,碎裂电压125 V,一级扫描速率3 spectra·s⁻¹,二级扫描速率4 spectra·s⁻¹。具体分析物质的准确质量数及碎片离子、碰撞能、保留时间、分离模式如表1所示。

表1 质谱检测条件

Tab. 1 Mass spectrometry detection conditions

化合物名称 (component)	相对分子质量(relative molecular mass)		电离方式 (ionization mode)	<i>t_R</i> /min	偏差 (error)/ (×10 ⁻⁶)	碰撞能 (CE)/ eV	子离子 (product ion) <i>m/z</i>
	理论值 (theoretical)	实测值 (measured)					
米诺地尔(minoxidil)	210.134 9	210.135 3	+	3.224	1.90	20	164.093 1
卡托普利(captopril)	218.084 5	218.084 7	+	3.347	0.92	10	116.070 6
盐酸可乐定(clonidine hydrochloride)	230.024 6	230.024 7	+	2.952	0.43	40	159.971 5
阿替洛尔(atenolol)	267.170 3	267.170 5	+	1.137	0.75	20	145.064 8
硝苯地平(nifedipine)	347.123 8	347.123 1	+	4.755	-2.02	10	254.105 0
托拉塞米(toraseamide)	349.132 9	349.133 2	+	3.705	0.86	40	264.080 1
尼群地平(nitrendipine)	361.139 4	361.140 1	+	5.632	1.94	20	315.097 5
非洛地平(felodipine)	384.076 4	384.076 9	+	6.447	1.30	20	338.034 5
盐酸哌唑嗪(prazosin hydrochloride)	384.166 6	384.166 7	+	3.397	0.26	40	247.119 0
甲磺酸氨氯地平(amlodipine mesylate)	409.152 5	409.152 3	+	3.965	-0.49	10	238.062 9
利血平(reserpine)	609.280 6	609.281 0	-	4.187	0.66	40	195.065 2
尼索地平(nisoldipine)	389.170 7	389.170 5	-	4.509	-0.51	10	252.123 0
氯噻嗪(chlorothiazide)	293.941 6	293.940 9	-	3.054	-2.38	40	213.960 9
氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)	295.957 2	295.956 9	-	3.187	-1.01	40	126.011 6
甲氯噻嗪(methyclothiazide)	357.949 5	357.949 0	-	3.985	-1.40	20	321.972 8

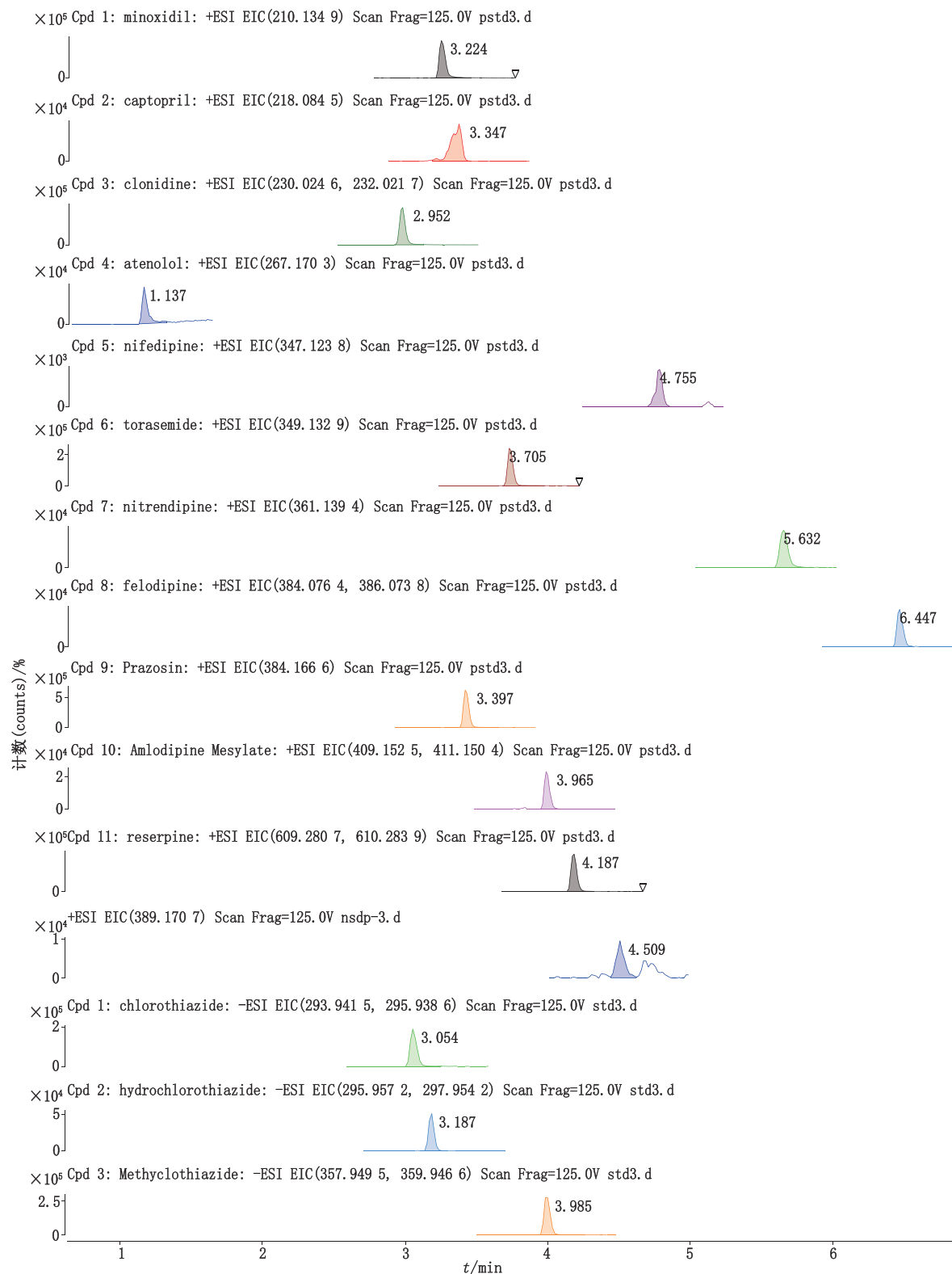
2 结果与讨论

2.1 液相色谱条件的优化

实验考察了HPLC系统中常用的C₁₈色谱柱如Waters BEH C₁₈柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm)和Waters HSS T3柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm)的分离性效果。结果表明,Waters HSS T3柱分析强极性化合物时保留效果较好,分析化合物时的理论塔板数较高,且化合物的峰形较好。

在流动相水中增加10 mmol·L⁻¹ 乙酸铵能够

改善部分分析物峰形,且能提高靶标物质离子化效率,增强化合物响应。部分化合物,如卡托普利、盐酸可乐定等,在甲醇体系中有拖尾现象。而在乙腈体系中,上述化合物可以得到更佳峰形,所以选用乙腈作为有机相。最终确定A相(含10 mmol·L⁻¹ 乙酸铵和0.2% 甲酸水溶液)和B相(0.1% 甲酸乙腈溶液)为流动相。对于15种化合物的分离,选择梯度洗脱程序,在10 min内所有化合物都能够得到较好的分离。图1为辅助降血压类化合物对照品溶液的提取离子流图。



a. 米诺地尔 (minoxidil) b. 卡托普利 (captopril) c. 可乐定 (clonidine) d. 阿替洛尔 (atenolol) e. 硝苯地平 (nifedipine) f. 托拉塞米 (torasemide) g. 尼群地平 (nitrendipine) h. 非洛地平 (felodipine) i. 哌唑嗪 (prazosin) j. 甲磺酸氨氯地平 (amlodipine mesylate) k. 利血平 (reserpine) l. 尼索地平 (nisoldipine) m. 氯噻嗪 (chlorothiazide) n. 氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide) o. 甲氯噻嗪 (methyclothiazide)

图 1 15 种辅助降压类化合物对照品溶液的提取离子流图

Fig. 1 Extracted chromatograms of 15 illegally added compounds

2.2 质谱条件的优化

本研究充分利用 HPLC-Q-TOF/MS 的优势,采用扩展动态范围(2 GHz)模式进行采集,以得到较大的线性范围。同时一级扫描速率为 $3 \text{ spectra} \cdot \text{s}^{-1}$,二级扫描速率为 $4 \text{ spectra} \cdot \text{s}^{-1}$,保证了色谱峰有足够扫描点数以满足定量的需求。本文测定的化合物中氯噻嗪、氢氯噻嗪、甲氯噻嗪 3 个化合物为负离子模式检测,其余 12 个化合物为正离子模式检测。在上述采集条件下,各化合物的灵敏度较好,质量偏差均小于 5×10^{-6} ,基本满足定性和定量的分析要求。表 1 列举了每种分析物的碰撞能、理论质量数和实测质量数,质量偏差都小于 5×10^{-6} ,表明 HPLC-Q-TOF/MS 在理论质量数和实测质量数之间可以提供高的可

信度。

2.3 方法学考察

2.3.1 线性范围和检测下限 采用 Q-TOF/MS 对 15 种非法添加的辅助降血压药物进行定量分析,用 50% 乙腈稀释对照品溶液,得到合适浓度的系列对照品溶液。以目标物母离子的色谱峰面积 Y 为纵坐标,以目标物的浓度 X 为横坐标,绘制标准曲线。所有化合物在标准曲线范围内线性良好。在空白片剂样品中添加低浓度目标物,以信噪比 $S/N=3$ 时对应的浓度为方法的检测下限,见表 2。表 2 中,尼索地平的检测下限明显高于其他化合物,主要是由于此化合物在低浓度时形成加钠的质谱峰,但加钠质谱峰不易碎裂,所以本研究以加氢峰为研究对象,导致尼索地平检测下限偏高。

表 2 回归方程、相关系数、线性范围和检测下限

Tab. 2 Regression equations, correlation coefficients, linear ranges, LOD

化合物 (compound)	回归方程 (regression equation)	r	线性范围 (linear range) / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	LOD/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
米诺地尔 (minoxidil)	$Y=1.592 \times 10^6 X+3.736 \times 10^5$	0.996 8	0.03~50	0.01
卡托普利 (captopril)	$Y=1.485 \times 10^5 X+3.456 \times 10^4$	0.995 3	0.3~50	0.1
盐酸可乐定 (clonidine hydrochloride)	$Y=1.470 \times 10^6 X+7.662 \times 10^4$	0.999 4	0.03~50	0.01
阿替洛尔 (atenolol)	$Y=1.048 \times 10^6 X+4.537 \times 10^4$	0.997 3	0.3~50	0.1
硝苯地平 (nifedipine)	$Y=1.219 \times 10^4 X+2.119 \times 10^3$	0.999 8	0.75~50	0.25
托拉塞米 (torasemide)	$Y=3.584 \times 10^5 X+9.399 \times 10^4$	0.998 4	0.06~50	0.02
尼群地平 (nitrendipine)	$Y=8.963 \times 10^4 X+6.275 \times 10^4$	0.995 6	0.15~50	0.05
非洛地平 (felodipine)	$Y=6.871 \times 10^4 X+3.117 \times 10^7$	0.993 5	0.18~50	0.06
盐酸哌唑嗪 (prazosin hydrochloride)	$Y=1.812 \times 10^6 X+2.490 \times 10^5$	0.997 2	0.03~50	0.01
甲磺酸氨氯地平 (amlodipine mesylate)	$Y=7.248 \times 10^4 X+1.060 \times 10^4$	0.998 4	0.18~50	0.06
利血平 (reserpine)	$Y=4.679 \times 10^5 X+1.313 \times 10^5$	0.999 6	0.06~50	0.02
尼索地平 (nisoldipine)	$Y=1.664 \times 10^3 X-3.642 \times 10^3$	0.992 0	6~50	2
氯噻嗪 (chlorothiazide)	$Y=1.528 \times 10^5 X+2.094 \times 10^5$	0.996 7	0.1~50	0.03
氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)	$Y=3.211 \times 10^4 X+2.673 \times 10^4$	0.999 3	0.18~50	0.06
甲氯噻嗪 (methyclothiazide)	$Y=1.566 \times 10^5 X+1.111 \times 10^5$	0.999 8	0.1~50	0.03

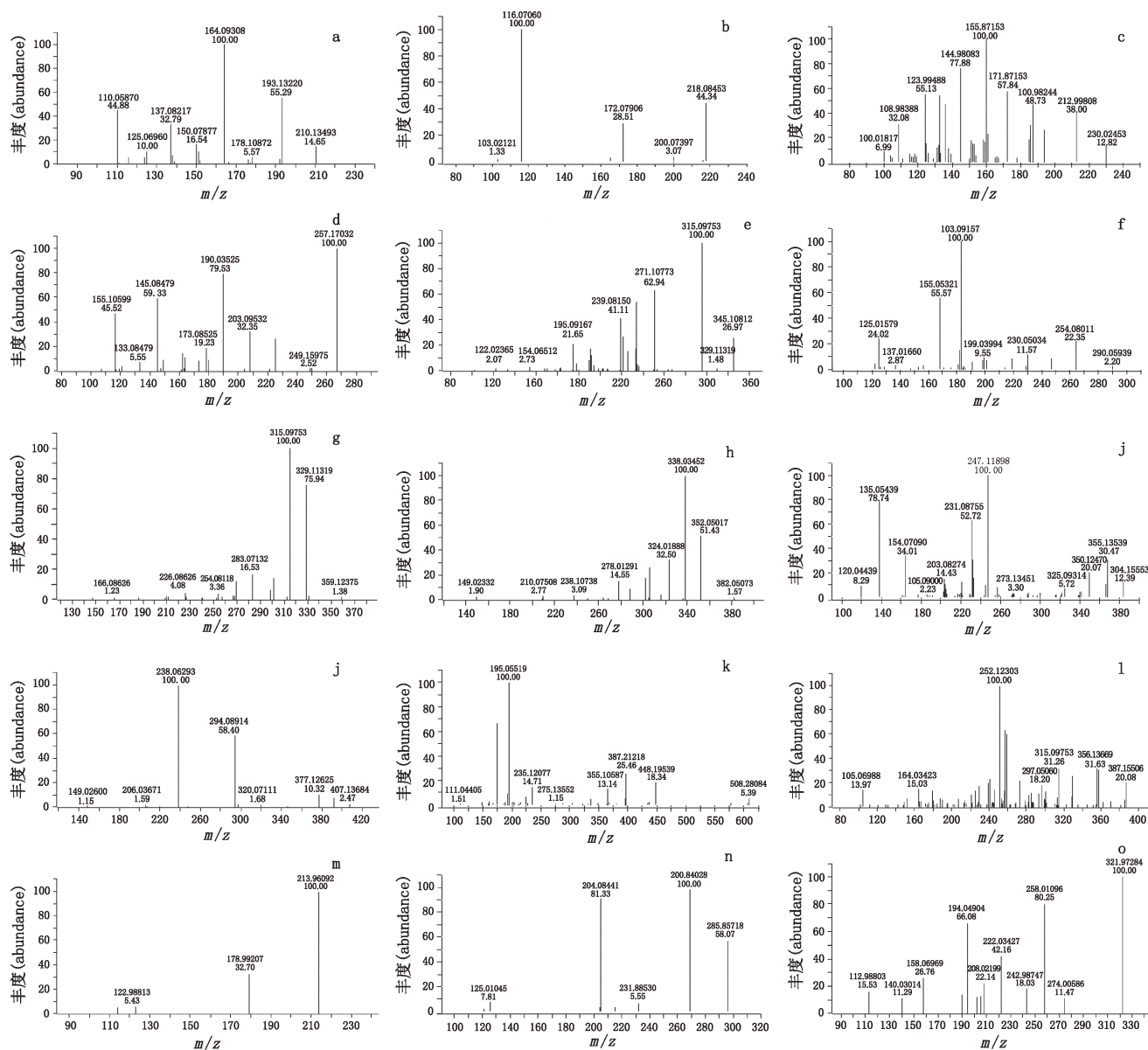
2.3.2 回收率和精密度 取胶囊剂、丸剂、片剂的空白基质,每份称取 1.0 g,分别置于 50 mL 量瓶中,加入混合对照品溶液各适量,同“1.2.2”项下方法制备样品溶液(尼索地平添加 150、300、500 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 3 个浓度水平,其他 14 种化合物添加 25、50、100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 3 个浓度水平),进样测定,结果 15 种辅助降血压药物的回收率为 75.3%~110.5%。

日内精密度和日间精密度均采用添加浓度为最高水平的样品溶液进行试验,日内精密度由每隔 2 h 重复试验 6 次测得,日间精密度连续 3 d 重复取样测

得。结果日内精密度 RSD 控制在 4.6%~7.5%,日间精密度 RSD 控制在 5.2%~9.9%。

2.4 谱库的建立及质谱裂解规律的模拟

按照上述实验条件,分别对 15 种辅助降血压化合物进行质谱数据采集,利用 Agilent 公司的个人化合物数据库工作站 (MassHunter Workstation-Personal Compound Database and Library) 软件建立 15 种化合物的二级质谱图谱库。图 2 是 15 种辅助降血压化合物对照品溶液的二级质谱图。



a~o. 同图 1 (the same as Fig. 1)

图 2 15 种辅助降压类化合物的二级质谱图

Fig. 2 MS/MS spectra of 15 illegally added compounds

通过对化合物特征二级质谱图的分析,可实现对化合物质谱裂解规律的模拟。以尼群地平为例,其特征二级质谱见图 3,图中标注了主要离子峰的可能结构。主要碎片离子详见表 3,表中对主要碎片离子进行了编号,并列出了其 Smiles 格式,精确相对分子质量和相对强度等信息。可能的质谱裂解规律见图 4。图中模拟了准分子离子峰可能的碎裂过程及各步骤产生的碎片结构,箭头上列出了失掉的中性分子信息(均未加氢)。在实际样品分析中利用一级质谱的精

确质量数和二级质谱图比对,可实现对辅助降压类保健食品样品的靶标筛查和定性确认。

2.5 样品测定

采用本方法分别对 12 种辅助降压类保健食品进行了检测,其中有保健食品批号的产品 8 种,此 15 种辅助降压类药物均未检出。没有批号产品 4 种,其中有 3 种检出药物成分,检出成分包括尼群地平、氢氯噻嗪和甲磺酸氨氯地平,浓度范围从 $900 \sim 4.3 \times 10^4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

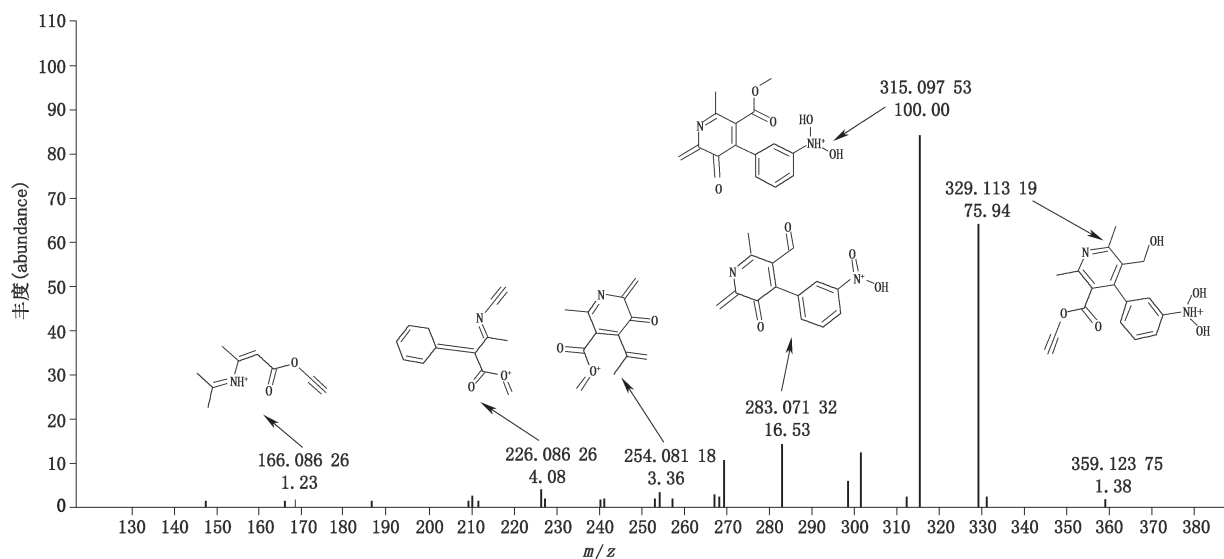


图 3 尼群地平的特征二级质谱图

Fig. 3 Characteristic MS/MS spectrum of nitrendipine

表 3 尼群地平主要碎片离子信息

Tab. 3 Fragment ions information of nitrendipine

编号 (No.)	Smiles 格式 (Smiles format)	准分子离子 (quasi-molecular ion)	精确相对分子质量 (precise relative molecular mass)	相对强度 (relative intensity)
0	<chem>CC([OH+])C(=O)C1=C(C)NC(C)=C(C(=O)OC)C1c1cccc([N+](=O)[O-])c1</chem>	$C_{18}H_{21}N_2O_6^+$	361.139 4	0.04
1	<chem>C#COC(=O)C1=C(C)N=C(C)C(CO)=C1C1=CC=CC([NH+](O)O)=C1</chem>	$C_{17}H_{17}N_2O_5^+$	329.113 2	75.9
2	<chem>C=C1N=C(C)C(C(=O)OC)=C(C2=CC=CC([NH+](O)O)=C2)C1=C=O</chem>	$C_{16}H_{15}N_2O_5^+$	315.097 5	100
3	<chem>C=C1N=C(C)C(C=O)=C(C2=CC=CC([N+](=O)O)=C2)C1=C=O</chem>	$C_{15}H_{11}N_2O_4^+$	283.071 3	16.5
4	<chem>COC(=O)C1=C(C2=CC=CC([NH+](O)O)=C2)C(C(=O)O)=C(C)N=C1C</chem>	$C_{16}H_{17}N_2O_6^+$	333.108 1	0.05
5	<chem>CC1=NC(C)=C(C(=O)O)C(C2=CC=CC([N+](=O)O)=C2)=C1C=O</chem>	$C_{15}H_{13}N_2O_5^+$	301.081 9	14.08
6	<chem>C=C=C(C)C1=C(C(=O)[O+])=C(C)C(=NC(=C)C1=C=O</chem>	$C_{15}H_{12}NO_3^+$	254.081 2	3.36
7	<chem>C#CN=C(C)C(=C=C1C=CC=CC1)C(=O)[O+]=C</chem>	$C_{14}H_{12}NO_2^+$	226.086 3	4.08
8	<chem>C#COC(=O)C=C(C)[NH+]=C(C)C</chem>	$C_9H_{12}NO_2^+$	166.086 3	1.23

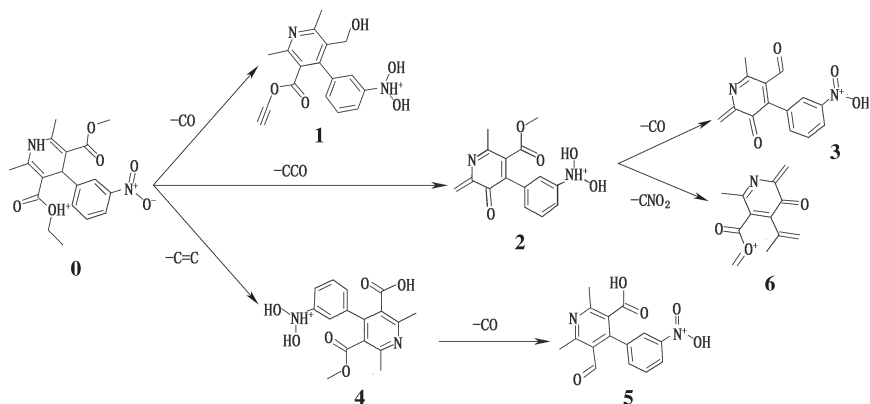


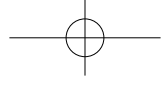
图 4 尼群地平质谱裂解过程模拟

Fig. 4 Simulation of nitrendipine MS/MS process

3 小结

本研究借助 HPLC-Q-TOF/MS 系统建立了辅助

降血压类保健食品中 15 种非法添加化学药的快速
筛查和定量分析方法。高分辨质谱的使用减少了样



品中的假阳性干扰,显著提高了定性和定量结果的准确性;通过比对目标物质的碎片质谱图,有效提高了定性的准确性。本方法过程简便,分析时间短,测定结果准确,大大提高实验室的检测效率,能够满足保健食品中 15 种非法添加辅助降血压药物的快速筛查与定量分析。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(7): 28
National Health and Family Planning Commission Committee on Rational Drug Use, Professional Committee on Hypertension, Chinese Physicians Association. Guidelines for rational medication for hypertension[J]. Front Med China (Electron Ver), 2017, 9(7): 28
- [2] 王静文,曹进,王钢力,等. 保健食品中非法添加药物检测技术研究进展[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(1): 1
WANG JW, CAO J, WANG GL, et al. Research progress on determination technologies for illegally added drugs in health food[J]. Chin J Pharm Anal, 2014, 34(1): 1
- [3] 董永成,杜士明,陈永顺,等. 中成药及保健食品非法添加化学成分的类型、危害及对策[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(8): 1601
DONG YC, DU SM, CHEN YS, et al. Types and harm of illegally added chemicals in Chinese traditional patent medicine and health food as well as countermeasure against the phenomenon[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2006, 17(8): 1601
- [4] 施亚琴,姚静,张启明,等. 薄层色谱法快速筛查降血糖中成药及保健食品中添加磺酰脲类化学降糖药[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(1): 36
SHI YQ, YAO J, ZHANG QM, et al. TLC quickly screens blood sugar-lowering drugs and health foods to add sulfonylamide chemical sugar-lowering drugs[J]. Chin J Pharm Anal, 2007, 27(1): 36
- [5] 汪祺,苏晶,覃红萍,等. TLC 法快速筛查降糖类中成药及保健食品中添加的 11 种化学药物[J]. 中国药事, 2010, 24(7): 647
WANG Q, SU J, QIN HP, et al. Determination of eleven antidiabetics illegally adulterated into Chinese patent drugs and health foods by TLC[J]. Chin Pharm Aff, 2010, 24(7): 647
- [6] 王豆,杨欣,程怡凡,等. 高效液相色谱法同时鉴定保健胶囊食品中非法添加的 9 种降糖药成分[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(8): 1377
WANG D, YANG X, CHENG YF, et al. Identification of nine components of antidiabetic medicine to health food capsules by HPLC[J]. Chin J Pharm Anal, 2013, 33(8): 1377
- [7] 倪瓚,谢循策,刘萌. HPLC 法测定保健食品中非法添加的 12 种镇静安神类化学药物[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(17): 2491
NI Z, XIE XC, LIU M. Determination of 12 sedative-hypnotic agents in healthy foods by HPLC[J]. Chin J Health Lab Technol, 2014, 24(17): 2491
- [8] 韩东岐,鲁艺,殷果,等. HPLC-DAD 法同时检测镇静安神类中成药及保健食品中非法添加的药物[J]. 中成药, 2015, 37(10): 2197
HAN DQ, LU Y, YIN G, et al. Simultaneous determination of the illegally added drugs in tranquilizing Chinese traditional patent medicines and health foods by HPLC-DAD[J]. Chin Tradit Pat Med, 2015, 37(10): 2197
- [9] 朱峰,阮丽萍,马永健,等. 超高效液相色谱-串联质谱联用法同时检测降糖类和减肥类保健食品中 20 种非法添加的化学降糖药物[J]. 色谱, 2014, 32(1): 13
ZHU F, RUAN LP, MA YJ, et al. Simultaneous determination of 20 illegally added anti-diabetic chemical components in hypoglycemic and weight-reducing health foods by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Chin J Chromatogr, 2014, 32(1): 13
- [10] 李杨杰,欧国灯,李泳雪. HPLC-MS-MS 法测定降压类中成药和保健食品中非法添加氨氯地平 and 乐卡地平的成分[J]. 中成药, 2013, 35(5): 956
LI YJ, OU GD, LI YX. Detection of amlodipine and lercanidipine adulterated into antihypertensive traditional Chinese patent medicines and health-care foods by HPLC-MS-MS[J]. Chin Tradit Pat Med, 2013, 35(5): 956
- [11] 高青,张喆,车宝泉,等. 液质联用检查 15 种降压类药物及数据库检索的建立[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(21): 1665
GAO Q, ZHANG Z, CHE BQ, et al. Identification of antihypertensive by HPLC-MS/MS and its database development[J]. Chin Pharm J, 2007, 42(21): 1665
- [12] SHI F, GUO C, GONG L, et al. Application of a high resolution benchtop quadrupole-orbitrap mass spectrometry for the rapid screening, confirmation and quantification of illegal adulterated phosphodiesterase-5 inhibitors in herbal medicines and dietary supplements[J]. J Chromatogr A, 2014, 1344(6): 91
- [13] 董喆,李梦怡,吴迪,等. 超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱法快速筛查及定量分析减肥类保健食品中 20 种非法添加药物[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 10(8): 4031
DONG Z, LI MY, WU D, et al. Rapid screening and quantitative detection of 20 kinds of illegally added drugs in diet health foods by ultra performance liquid chromatography-quadrupole/electrostatic field orbitrap high resolution mass spectrometry[J]. J Food Safety Qual, 2017, 10(8): 4031
- [14] 李锐,陈国彪. UPLC-Q-TOF-MS 法快速检测补肾壮阳类中成药中 11 个 PDE5 型抑制剂类物质[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(5): 879
LI R, CHEN GB. Simultaneous determination of 11 phosphodiesterase-5 inhibitors addid illegally in Chinese medicine preparations for invigorants by UPLC-Q-TOF-MS[J]. Chin J Pharm Anal, 2014, 34(5): 879
- [15] 国家食品药品监督管理局药品检验补充方法和检验项目批准件. 批准件编号 2009032. 降压类中成药[Z]. 2009-12-11
Approval of the Supplementary Methods and Inspection Projects for Drug Inspection by the State Food and Drug Administration, Serial number: 2009032. Traditional Chinese Medicine in the Antihypertensive Class[Z]. 2009-12-11

(本文于 2019 年 3 月 21 日收到)