

Q-Orbitrap 高分辨质谱快速筛查及定量分析 改善睡眠类保健品中非法添加的 18 个药物成分

董喆, 李梦怡, 张会亮, 孙姗姗, 丁宏, 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/静电场轨道阱质谱法(UPLC-Q-Orbitrap)快速筛查及定量分析改善睡眠类保健品中常见非法添加的 18 个药物成分。**方法:** 保健品样品以甲醇为提取溶剂进行超声提取, 离心取上清后, 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 2 mmol · L⁻¹ 乙酸铵, 0.2% 甲酸)为流动相, 梯度洗脱(0~1 min, 35%B; 1~7 min, 35%B → 85%B; 7~7.5 min, 85%B → 35%B; 7.5~10 min, 35%B); 流速为 0.3 mL · min⁻¹; 柱温: 35 °C。质谱采用正离子和负离子切换扫描, 全扫描/数据依赖的二级扫描(Full MS/dd-MS²)模式, 在 1 个分析周期(10 min)内完成对样品中分析物的分离和一级、二级质谱扫描。通过比较样品与对照品的色谱保留时间、一级质谱和二级质谱, 确定样品中是否掺杂了化学药物, 并对阳性样品进行定量分析。**结果:** 建立的 UPLC-Q-Orbitrap 方法简便快捷, 定性能力强, 非常适合高通量非法添加筛查。18 个化学药物在 0.15~300 ng · mL⁻¹ 范围内具有良好的线性(线性相关系数均大于 0.993), 各类药物的检测下限为 0.05~20 ng · mL⁻¹, 回收率为 72.2%~118.7%, RSD 为 2.4%~9.2%。**结论:** 该方法操作简单, 分析时间短, 灵敏度高, 准确可靠, 为打击日益猖獗的非法添加行为提供了新的手段。

关键词: 四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱(Q-Orbitrap); 非法添加药物; 改善睡眠类保健品; 正负离子切换; 二级碎片质谱图; 定性筛查和定量分析

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2019)02-0310-09

doi: 10.16155/j.0254-1793.2019.02.18

Rapid screening and quantitative analysis of 18 kinds of illegally added drugs in improving sleep health foods by Q-Orbitrap high resolution mass spectrometry

DONG Zhe, LI Meng-yi, ZHANG Hui-liang, SUN Shan-shan, DING Hong, CAO Jin*

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

Abstract Objective: To establish a Q-Orbitrap high resolution mass spectrometry method for the screening, confirmation and quantitation of 18 kinds of illegally added drugs in improving sleep health foods.

Methods: The health food samples were extracted using methanol by sonication. After centrifugation, the

* 通信作者 Tel:(010)67095948; E-mail: cao1208@gmail.com

第一作者 Tel:(010)67095914; E-mail: dongzh2009@126.com

supernatants were separated on a Waters HSS T3 column (100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm). Acetonitrile containing 0.1% formic acid (B) and water containing 2 mmol · L⁻¹ ammonium acetate combined with 0.2% formic acid (A) were used as mobile phase by gradient elution (0–1 min, 35%B; 1–7 min, 35%B → 85%B; 7–7.5 min, 85%B → 35%B; 7.5–10 min, 35%B) at a flow rate of 0.3 mL · min⁻¹, and the column temperature was 35 °C. The analytes were detected by both positive and negative ion ESI in Full MS/dd-MS² mode. The accurate mass and MS² fragment ions were simultaneously attained within an analysis cycle (10 min), while the potential positive samples were quantified. The chromatographic retention time, precursor ions and product ions were compared with the standard, Samples that illegally adulterated were identified. **Results:** The established Q-Orbitrap method possessed powerful qualitative ability and high sensitivity. The results indicated that the linearity of all the 18 kinds of drugs ranged from 0.15 ng · mL⁻¹ to 300 ng · mL⁻¹ with the correlation coefficients of greater than 0.993. The limits of detection were confirmed by spiked samples, and were between 0.05 and 20 ng · mL⁻¹ for the 18 drugs. The recoveries were in the range of 72.2% to 118.7%, with the relative standard deviations in the range of 2.4% to 9.2%. **Conclusion:** This new Q-Orbitrap method was rapid, accurate and high selective, which provides a novel powerful tool for the combating with rampant illegal adulteration behaviors.

Keywords: quadrupole/electrostatic field orbitrap high resolution mass spectrometry (Q-Orbitrap); illegally added drugs; improving sleep health foods; positive and negative ion switching; the second stage fragment mass spectrogram; quantitative analysis combined with qualitative screening

随着社会竞争的日趋激烈和生活节奏的加快,失眠已经成为不可忽视的社会问题,改善睡眠类的保健品也在市面上层出不穷。目前经原国家食品药品监督管理总局批准上市的宣称具有改善睡眠作用的保健食品中,部分以褪黑素为原料,还有一部分以药食同源物质如酸枣仁(炒)、茯苓、首乌藤、熟地黄、五味子为原料。然而,许多不法分子利用消费者急需见效的消费心理,通过添加各种镇静催眠类药品,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^[1]。

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^[2]、HPLC法^[3]、HPLC-MS法^[4-6]等,这些方法存在筛查不全面、检测时间长、容易出现假阳性结果等不足。四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱仪具有优秀的定量分析能力和高分辨率,对化合物的分辨率可达100 000,相对质量偏差在0.1~5 × 10⁻⁶之间^[6-10]。通过全扫描/数据依赖的二级扫描(Full MS/dd-MS²)模式,在1个分析周期(10 min)内完成对样品的高精度一级、二级扫描,得到准确质量数(accurate mass, AM)和准确碎片离子信息,同时对潜在的阳性样品进行定量分析。

本研究选择了改善睡眠类保健品中常见添加的18个化学药物^[11-12][包括苯二氮草类(地西洋、劳拉

西洋、氯硝西洋)、巴比妥类(巴比妥、异戊巴比妥、司可巴比妥)、催眠药(氯美扎酮)]等作为研究对象,建立了UPLC-Q-Orbitrap分析方法,并进行了方法学验证。通过对10种改善睡眠类保健品(包括胶囊剂、丸剂、片剂等不同基质)的检测,证明本研究建立的方法可有效地应用于改善睡眠类保健品中非法添加药物成分的快速筛查和准确定量。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

四极杆静电场轨道阱高分辨质谱仪(Q-Exactive, ThermoFisher Scientific公司),配有HESI-II源;液相色谱系统为Dionex Ultimate 3000超高压液相色谱(美国Dionex公司);CF16RXII离心机(日本Hitachi公司);SAS涡旋混合器(英国Stuart公司);KQ3200超声波清洗器(昆山超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

对照品褪黑素、艾司唑仑、氯氮卓、氯美扎酮、咪达唑仑、奥沙西洋、劳拉西洋、地西洋、阿普唑仑、氯硝西洋、马来酸氯苯那敏、盐酸氯丙嗪、硝西洋、三唑仑、司可巴比妥钠、巴比妥、苯巴比妥、异戊巴比妥(纯度均≥98.5%,中国食品药品检定研究院);甲醇和乙腈(HPLC级,美国Fisher公司);其他试剂均为分析纯(国药集团化学试剂有限公司)。实验用水为经

Milli-Q 净化系统过滤的去离子水。

10 种改善睡眠类保健食品: 基质包括胶囊、丸剂以及片剂等, 来源于市场抽检样品。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品溶液 分别准确称取对照品适量, 用纯甲醇溶解, 配制成 $2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品储备液, 于 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。分别准确移取上述 18 个单一成分对照品储备液适量, 用 50% 乙腈稀释成 5 个浓度的工作溶液, 于 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。

2.1.2 供试品溶液 取保健品胶囊样品的内容物、丸剂以及片剂各适量, 置于研钵中碾磨均匀成粉末状。分别准确称取粉末 1.0 g , 置于 50 mL 量瓶中, 加入 60% 甲醇 40 mL , $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 超声 (35 kHz , 600 W) 15 min , 于 $10\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min 。取适量溶液, 经 $0.22 \text{ }\mu\text{m}$ 滤膜过滤至进样瓶中, 供高效液相-四极杆静电场轨道阱高分辨质谱仪测定。

2.1.3 阴性样品溶液 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, 按上述方法分别制成胶囊剂、丸剂、片剂的空白基质粉末, 分别称取

1.0 g , 置于 50 mL 量瓶中, 参照“2.1.2”项下方法制备 3 种剂型的阴性样品溶液。

2.2 实验条件

色谱条件: Water HSS T3 色谱柱 ($100 \text{ mm} \times 2.1 \text{ mm}$, $1.8 \text{ }\mu\text{m}$); 流动相由 A 相 (含 $2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乙酸铵和 0.2% 甲酸水溶液) 和 B 相 (0.1% 甲酸乙腈溶液) 组成, 梯度洗脱 ($0 \sim 1 \text{ min}$, 35%B; $1 \sim 7 \text{ min}$, 35%B \rightarrow 85%B; $7 \sim 7.5 \text{ min}$, 85%B \rightarrow 35%B; $7.5 \sim 10 \text{ min}$, 35%B), 流速: $0.30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 柱温: $35 \text{ }^{\circ}\text{C}$; 进样量: $5 \text{ }\mu\text{L}$ 。

质谱条件: 可加热的电喷雾离子源 (HESI- II); 毛细管温度为 $320 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 加热温度为 $350 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 鞘气 (N_2) 流速 $35 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, 辅助气 (N_2) 流速 $10 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$; 喷雾电压为 3.5 kV , 透镜电压为 55 V ; 采用正、负离子同时扫描的 Full MS-data dependent MS² (dd-MS²) 模式; 全扫描的分辨率 $R=17\,500$, 扫描范围 m/z $150 \sim 500$, dd-MS² 扫描的分辨率 $R=17\,500$; AGC target: 1×10^5 ; 最大驻留时间: 50 ms ; 分离窗口: m/z 4.0 ; 强度阈值: 2×10^4 。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 18 个改善睡眠药物信息列表

Tab. 1 Information table of 18 improving sleep drugs

序号 (No.)	化合物 (compound)	相对分子质量 (relative molecular mass)		t_{R}/min	偏差 (error) $\times 10^{-6}$	碰撞能 (NCE)/%	子离子 (product ion) m/z
		理论值 (theoretical)	实测值 (measured)				
		1	褪黑素 (melatonin)				
2	艾司唑仑 (estazolam)	295.074 50	295.074 01	3.98	1.66	60	267.055 45
3	氯氮草 (chlordiazepoxide)	300.089 82	300.089 29	1.39	1.77	35	227.049 53
4	氯美扎酮 (chlomezanone)	274.029 92	274.029 33	3.23	2.15	35	154.041 85
5	咪达唑仑 (midazolam)	326.085 48	326.085 72	2.18	-0.74	60	291.116 36
6	奥沙西洋 (oxazepam)	287.058 18	287.057 10	4.04	3.76	35	241.052 61
7	劳拉西洋 (lorazepam)	321.019 21	321.018 16	4.30	3.27	35	275.013 46
8	地西洋 (diazepam)	285.078 92	285.078 89	5.60	0.11	60	193.088 55
9	阿普唑仑 (alprazolam)	309.090 15	309.090 08	4.25	0.23	60	281.071 14
10	氯硝西洋 (clonazepam)	316.048 35	316.047 58	4.46	2.44	50	302.045 01
11	马来酸氯苯那敏 (chlorphenamine maleate)	275.130 95	275.131 04	1.42	-0.33	30	230.073 03
12	盐酸氯丙嗪 (chlorpromazine hydrochloride)	319.103 02	319.102 78	4.67	0.75	35	86.096 91
13	硝西洋 (nitrazepam)	282.087 32	282.087 52	4.06	-0.71	60	268.084 05
14	三唑仑 (triazolam)	343.051 18	343.05087	4.43	0.90	60	308.082 06
15	司可巴比妥钠 (secobarbital sodium)	237.124 47	237.12445	4.39	0.08	50	216.989 09
16	巴比妥 (barbital)	183.077 52	183.07689	1.35	3.44	40	112.984 07
17	苯巴比妥 (phenobarbital)	231.077 52	231.07729	2.33	1.00	40	132.866 53
18	异戊巴比妥 (amobarbital)	225.124 47	225.12413	3.92	1.51	40	104.926 54

2.3 专属性考察

取“2.1.3”项下阴性样品溶液各 5 μL,按“2.2”项下色谱和质谱条件进样,得到 3 种阴性样品溶液的色谱和质谱图,均未见有干扰 18 个目标物成分的色谱峰。结果表明,上述 3 种剂型中所含有的中药成分均不干扰目标物的测定,方法专属性良好。

2.4 线性关系考察

采用 Q-Orbitrap 对 18 个非法添加的改善睡

眠药物进行定量分析,用 50% 乙腈稀释标准工作溶液,得到合适浓度的系列标准溶液。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,相关系数 (r) 大于 0.993。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 18 个改善睡眠药物的回归方程、相关系数、线性范围和检测下限

Tab. 2 Calibration curve, correlation coefficients, linear ranges, LOD of 18 improving sleep drugs

化合物 (compound)	校准曲线方程 (calibration curve)	r	线性范围 (linear range)/(ng·mL ⁻¹)	LOD/ (ng·mL ⁻¹)
褪黑素 (melatonin)	$Y=6.988 \times 10^6 X+3.923 \times 10^6$	0.999 7	0.15~300	0.05
艾司唑仑 (estazolam)	$Y=1.508 \times 10^6 X-5.194 \times 10^6$	0.998 8	0.30~300	0.1
氯氮草 (chlordiazepoxide)	$Y=2.354 \times 10^6 X-3.645 \times 10^6$	0.999 7	0.6~300	0.2
氯美扎酮 (chlomezanone)	$Y=6.767 \times 10^3 X-5.033 \times 10^4$	0.999 3	60~300	20
咪达唑仑 (midazolam)	$Y=6.931 \times 10^6 X-6.651 \times 10^6$	0.999 8	0.15~300	0.05
奥沙西洋 (oxazepam)	$Y=5.942 \times 10^5 X-1.094 \times 10^6$	0.998 9	2~300	0.67
劳拉西洋 (lorazepam)	$Y=4.650 \times 10^5 X-2.064 \times 10^6$	0.999 6	1.8~300	0.6
地西洋 (diazepam)	$Y=5.373 \times 10^6 X+5.341 \times 10^7$	0.996 5	0.15~300	0.05
阿普唑仑 (alprazolam)	$Y=2.657 \times 10^6 X-1.151 \times 10^7$	0.999 8	0.15~300	0.05
氯硝西洋 (clonazepam)	$Y=6.897 \times 10^5 X+1.262 \times 10^6$	0.999 4	1.5~300	0.5
马来酸氯苯那敏 (chlorphenamin maleate)	$Y=4.453 \times 10^6 X-1.101 \times 10^7$	0.999 9	0.3~300	0.1
盐酸氯丙嗪 (chlorpromazine hydrochloride)	$Y=7.104 \times 10^6 X+1.823 \times 10^7$	0.999 6	0.15~300	0.05
硝西洋 (nitrazepam)	$Y=1.042 \times 10^6 X+5.339 \times 10^6$	0.998 9	0.6~300	0.2
三唑仑 (triazolam)	$Y=2.380 \times 10^6 X-6.058 \times 10^6$	0.998 7	0.3~300	0.1
司可巴比妥钠 (secobarbital sodium)	$Y=1.966 \times 10^4 X-9.512 \times 10^4$	0.999 9	45~300	15
巴比妥 (barbital)	$Y=1.436 \times 10^4 X-4.037 \times 10^4$	0.999 7	30~300	10
苯巴比妥 (phenobarbital)	$Y=3.203 \times 10^4 X-8.893 \times 10^4$	0.999 4	30~300	10
异戊巴比妥 (amobarbital)	$Y=2.084 \times 10^4 X-7.037 \times 10^4$	0.999 5	30~300	10

2.5 回收率试验

取胶囊剂、丸剂、片剂的空白基质各 3 份,平行 2 份,每份称取 1.0 g,分别置 50 mL 量瓶中,加入混合对照品溶液各适量,同“2.1.2”项下方法制备供试溶液,分别进行 0.5、2.0 以及 5.0 mg·kg⁻¹ 3 个添加水平的回收率试验。测得 18 个改善睡眠药物的加标回收率为 72.2%~118.7%。

2.6 精密度试验

日内精密度和日间精密度均采用添加水平为 0.5 mg·kg⁻¹ 的空白样品,日内精密度由每隔 2 h 重复实验 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 2.4%~5.4% 之间,日间精密度 RSD 控制在 2.6%~9.2% 之间。方法精密度良好。

2.7 样品测定

利用本方法分别对 10 种改善睡眠类保健品进行

了检测,其中有 6 批次样品检出褪黑素成分,样品中褪黑素浓度范围从 3.8 mg·g⁻¹ 到 12 mg·g⁻¹ 不等,与其配方标识值一致,均属于合格样品。

3 讨论

3.1 色谱柱的选择

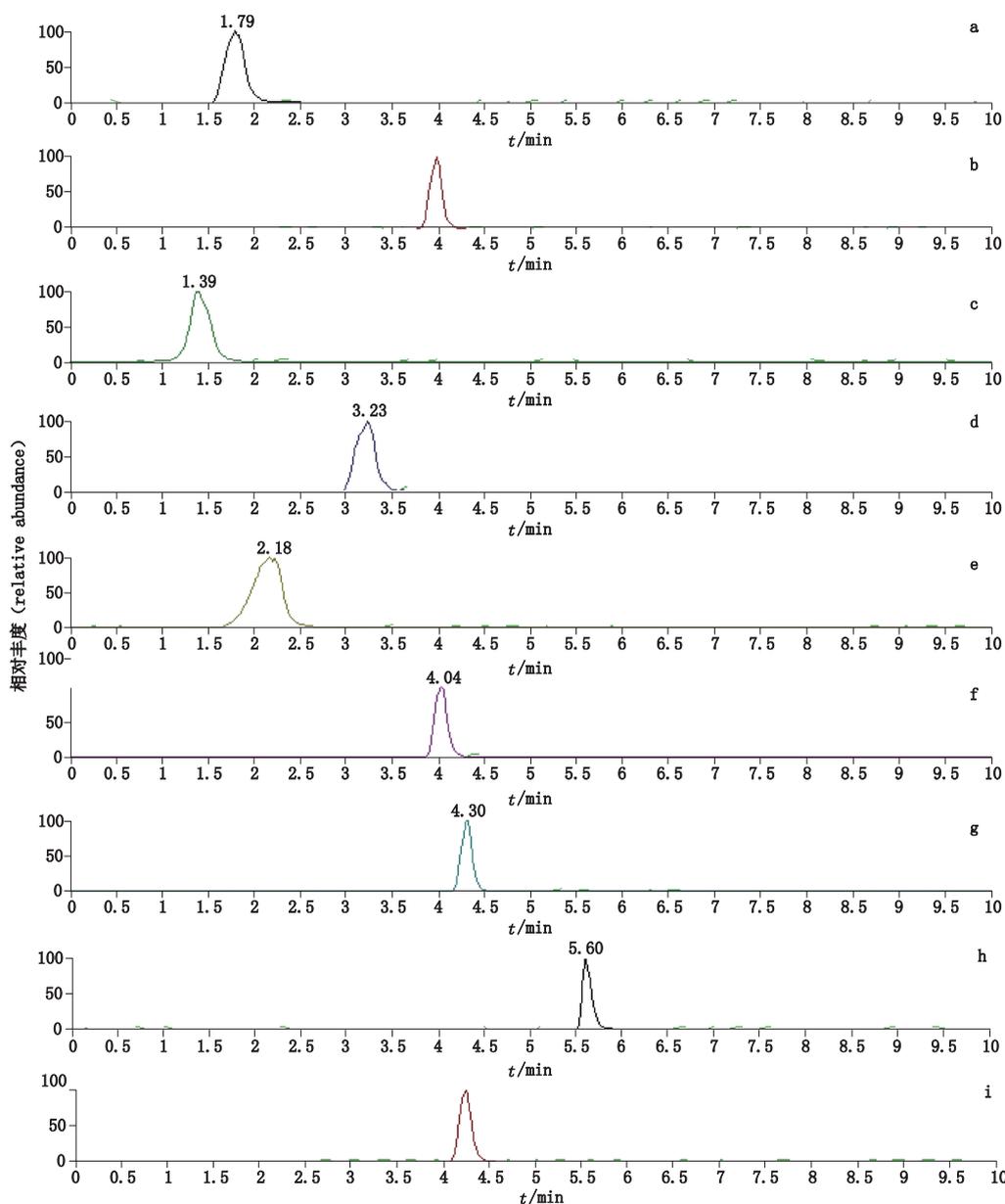
本实验考察了 UPLC 系统中常用的 C₁₈ 色谱柱 Waters BEH C₁₈ 柱 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm) 和 Waters HSS T3 柱 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm)。结果表明, Waters HSS T3 柱分析强极性化合物时保留效果较好,分析化合物时的理论塔板数较高,且化合物的峰形完好。故本研究选用 Waters HSS T3 柱进行进一步的色谱条件优化。

3.2 液相色谱条件的优化

为了获得较好的分离效果,发现在流动相水相中

增加 $2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 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, 从而增强化合物响应。其次, 本实验中部分化合物有拖尾现象, 如氯氮草、咪达唑仑等, 考虑到乙腈比甲醇洗脱能力强, 所以用乙腈作为流动相降低拖尾现象。因此本研究选用

A 相 (含 $2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 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 18 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、2 为改善睡眠类药物标准溶液的提取离子流图。



a. 褪黑素 (melatonin) b. 艾司唑仑 (estazolam) c. 氯氮草 (chlordiazepoxide) d. 氯美扎酮 (chlomezalone) e. 咪达唑仑 (midazolam) f. 奥沙西泮 (oxazepam) g. 劳拉西泮 (lorazepam) h. 地西洋 (diazepam) i. 阿普唑仑 (alprazolam)

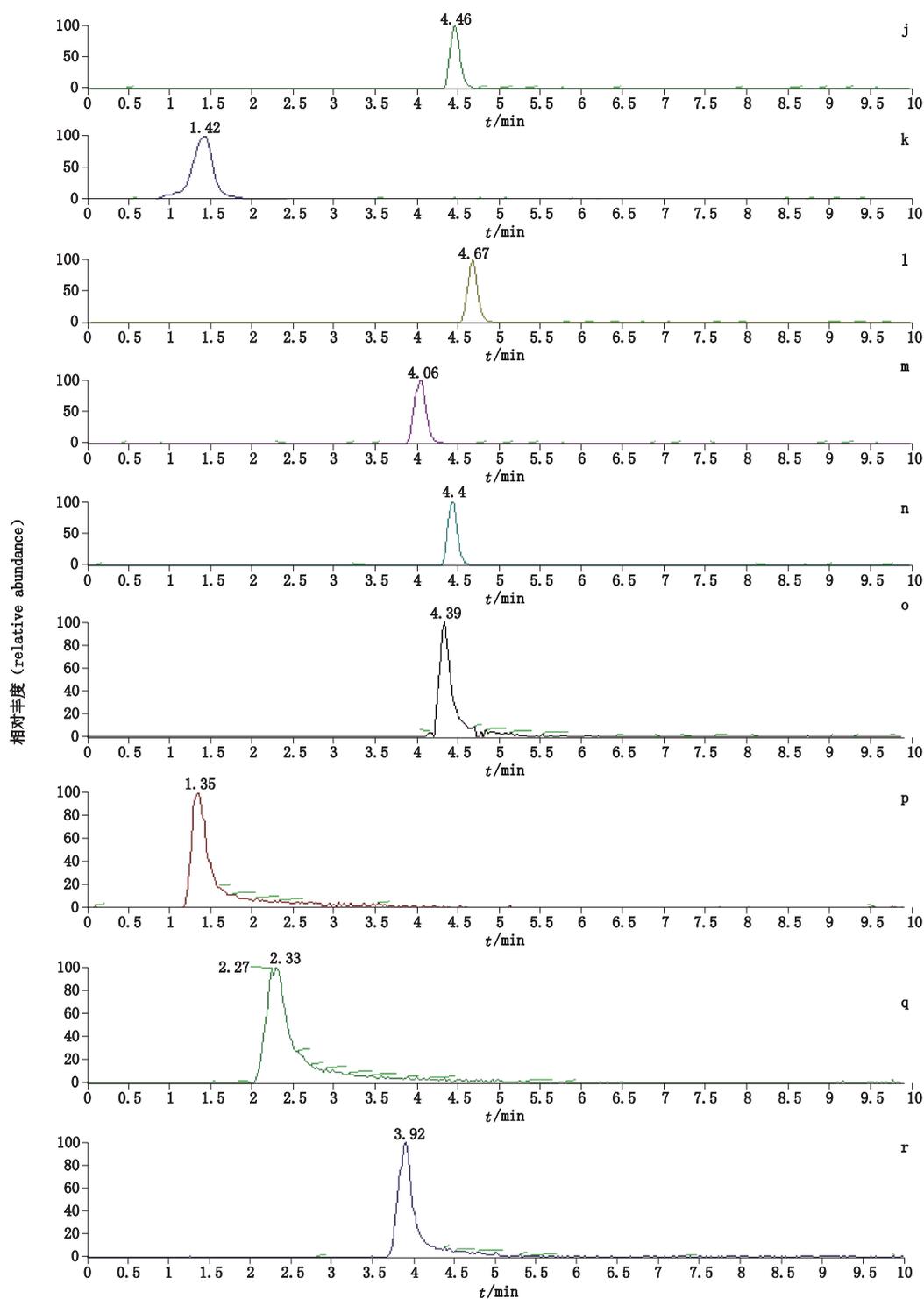
图 1 1~9 号改善睡眠类药物标准溶液的提取离子流图

Fig. 1 Extracted chromatograms of reference solution with No.1~9 improving sleep drugs

3.3 质谱条件的优化

本研究充分利用 Q-Orbitrap 高分辨质谱的优势, 采用 Full MS/dd-MS² 模式进行分析。该扫描模式

包含 2 个扫描事件: 首先进行一级全扫描, 然后对指定的母离子做 MS² 扫描。本文采用正、负离子同时扫描的检测方式, 18 个化合物中, 司可巴比妥钠、巴



j. 氯硝西洋 (clonazepam) k. 马来酸氯苯那敏 (chlorphenamin maleate) l. 盐酸氯丙嗪 (chlorpromazine hydrochloride) m. 硝西洋 (nitrazepam) n. 三唑仑 (triazolam) o. 司可巴比妥钠 (secobarbital sodium) p. 巴比妥 (barbital) q. 苯巴比妥 (phenobarbital) r. 异戊巴比妥 (amobarbital)

图 2 10-18 号改善睡眠类药物标准溶液的提取离子流图

Fig. 2 Extracted chromatograms of reference solution with No.10-18 improving sleep drugs

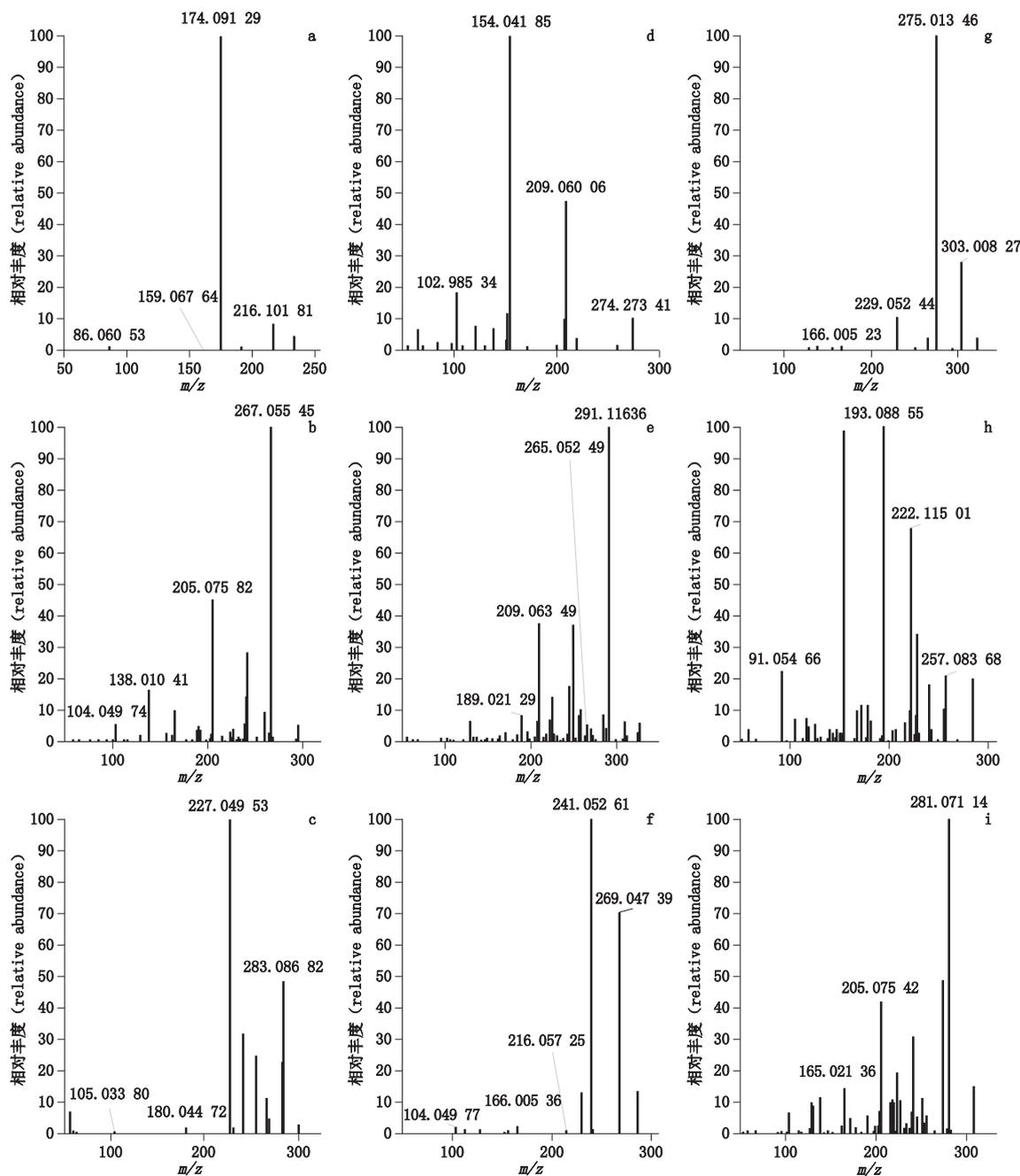
比妥、苯巴比妥、异戊巴比妥为负离子模式检测,其余 14 个化合物均在正离子模式下检测。高分辨率可带来更好的质量精度,但同时也会降低响应的灵敏度并

减少采集的扫描点数。对于正、负离子的同时检测,建议设置较低的分辨率,因此本研究在一级和二级扫描时都选用分辨率 $R=17\ 500$ 。在此分辨率下,各化

化合物的灵敏度较好,色谱峰扫描点数均大于 12 个点,质量偏差均小于 5×10^{-6} ,基本满足定性和定量的分析要求。本研究通过流动注射直接进入质谱,分析并优化每种物质的离子化方式及碰撞能量。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 Q-Orbitrap 高分辨质谱在理论质量数和实测质量数之间可以提供高的可信度。

3.4 谱库的建立

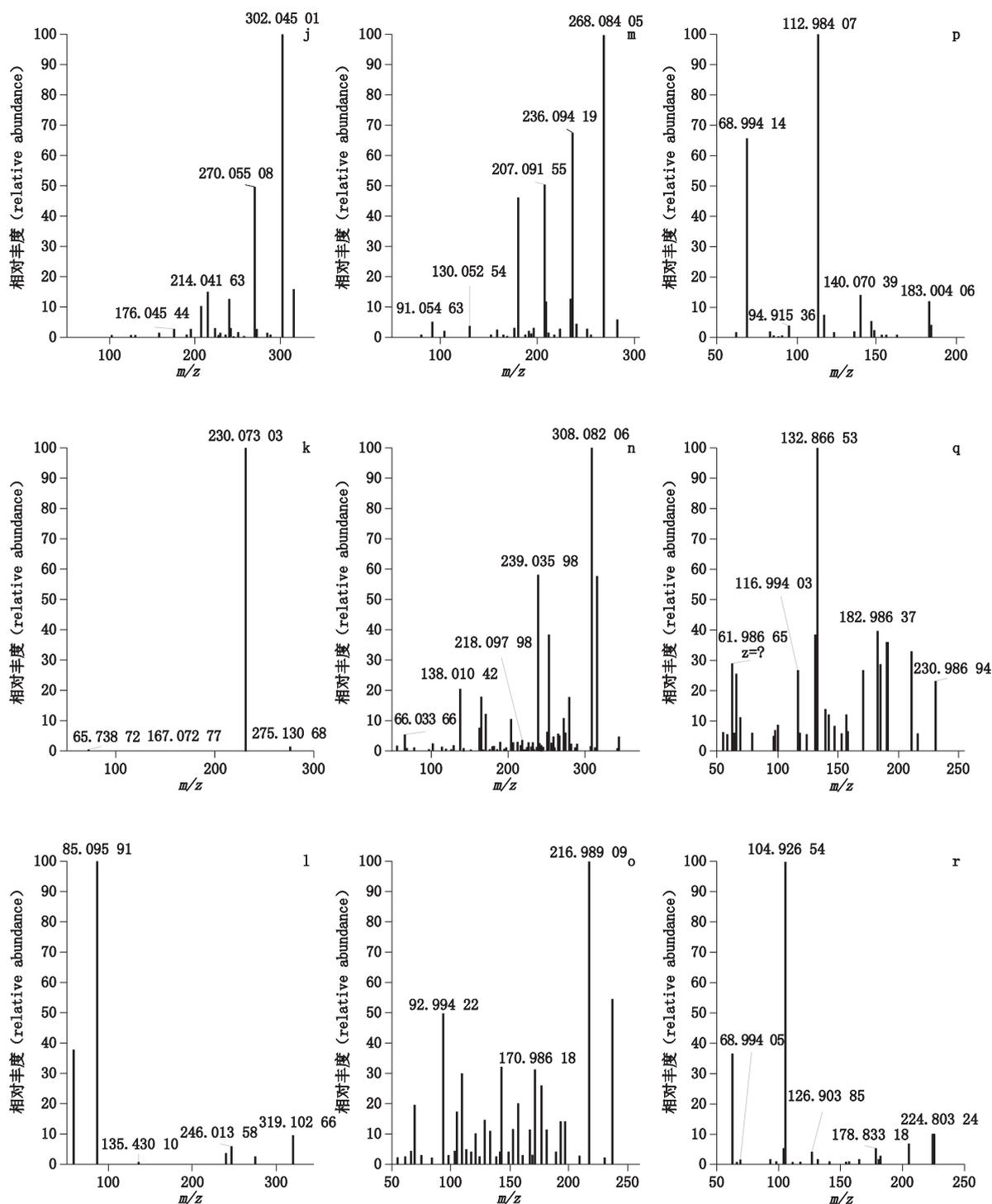
根据以上的实验条件,分别对 18 个改善睡眠药物进行质谱数据采集,利用得到的质谱数据建立 18 个药物的二级质谱图谱库。图 3、4 是 18 个改善睡眠药物标准溶液的二级质谱图。在实际样品分析中利用一级质谱的精确质量数和二级质谱图比对,可实现对改善睡眠类保健品样品的靶标筛查和定性确认。



a~i. 同图 1(the same as Fig. 1)

图 3 1~9 号改善睡眠类药物标准溶液的二级质谱图

Fig. 3 MS² spectra of reference solution with No.1-9 improving sleep drugs



j~r. 同图 1(the same as Fig. 1)

图 4 10~18 号改善睡眠类药物标准溶液的二级质谱图

Fig. 4 MS² spectra of reference solution with No.10-18 improving sleep drugs

3.5 小结

利用 Q-Orbitrap 液相色谱-质谱联用系统建立了改善睡眠类保健品中 18 个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

品中的基质干扰,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

品中 18 个非法添加改善睡眠药物的快速筛查与定量分析。

参考文献

- [1] 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
- [2] 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 method for screening sulphonylureas in antidiabetic Chinese traditional patent medicines and health supplementary foods [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2007, 27(1): 36
- [3] 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
- [4] 王贞媛, 李丹, 文红梅, 等. LC-MS/MS 法快速筛选保健食品中非法添加的 18 个止咳平喘化学成分[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(1): 172
WANG ZY, LI D, WEN HM, *et al.* Screening for 18 mixed illegally cough-relieving chemical composition in health food by LC-MS/MS [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2012, 30(1): 172
- [5] 黎银波, 孟庆玉, 钟庆元, 等. UPLC-MS/MS 法快速检测减肥类保健食品中 7 种违法添加的药物[J]. 中南药学, 2012, 10(10): 752
LI YB, MENG QY, ZHONG QY, *et al.* Rapid identification of 7 drugs illegally added into weight reducing health foods by UPLC-MS/MS [J]. *Cent South Pharm*, 2012, 10(10): 752
- [6] 屠婕红, 盛静, 丁宝月, 等. UPLC-MS/MS 法测定中成药及保健食品中添加的 16 种降糖类化学药物[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(10): 1823
TU JH, SHENG J, DING BY, *et al.* Determination of 16 anti-diabetic chemicals added to traditional Chinese medicines and health care products by UPLC-MS/MS [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2014, 34(10): 1823
- [7] ZUBAREV RA, MAKAROV A. Orbitrap mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 2013, 85(11): 5288
- [8] 巩丽萍, 田晨颖, 郭常川, 等. 超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱快速筛查及定量分析中成药或保健品中非法添加的 24 种消炎止痛类化学成分[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(24): 2154
GONG LP, TIAN CY, GUO CC, *et al.* Rapid screening and quantitative detection of 24 illegally added anti-inflammatory painkillers in traditional Chinese medicines and health foods by ultra performance liquid chromatography-quadrupole/electrostatic field orbitrap high resolution mass spectrometry [J]. *Chin Pharm J*, 2015, 50(24): 2154
- [9] 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
- [10] 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品中 20 种非法添加药物[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(10): 4031
DONG Z, LI MY, WU D, *et al.* Rapid screening and quantitative detection of 20 illegally added drugs in diet health foods by ultra performance liquid chromatography-quadrupole/electrostatic field orbitrap high resolution mass spectrometry [J]. *J Food Safe Qual*, 2017, 8(10): 4031
- [11] 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: 2009024). 安神类中成药 [Z]. 2009-12-04
The Approved Compensation Process and Inspecting Item of China Food and Drug Administration (Serial number: 2009024). Sedative Chinese Patent Medicines [Z]. 2009-12-04
- [12] 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: 2012004). 安神类中成药和保健品 [Z]. 2012-08-02
The Approved Compensation Process and Inspecting Item of China Food and Drug Administration (Serial number 2012004). Sedative Chinese Patent Medicines and Health Food [Z]. 2012-08-02

(本文于 2017 年 11 月 27 日收到)