

# 高效液相色谱-串联质谱法快速检测植物药酒中的 40 种生物碱

蔡志斌\*, 刘金明, 韦慧慰, 唐 亮, 龙小莉, 孙金影, 赖建辉

(深圳市龙岗区疾病预防控制中心, 深圳 518172)

**摘要:** **目的** 建立高效液相色谱-串联三重四极杆质谱(high performance liquid chromatography-tandem triple quadrupole mass spectrometry, HPLC-MS/MS)法快速检测植物药酒中 40 种生物碱的分析方法。**方法** 样品采用乙腈提取, 提取液经 N-丙基乙二胺吸附剂净化、氮吹浓缩并以初始流动相溶液定容。待测液经 Waters CORTECS C<sub>18</sub><sup>+</sup> 色谱柱(100 mm×3.0 mm, 2.7 μm)分离, 以乙腈-5 mmol/L 甲酸铵(含 0.1%甲酸)水溶液作为流动相进行梯度洗脱, 质谱采用正离子电喷雾离子化、多反应监测模式定性和定量。**结果** 40 种生物碱均具有良好线性关系, 检出限为 0.03~0.30 μg/L, 定量限为 0.1~1.0 μg/L。对植物药酒进行低、中、高质量浓度 3 水平加标回收试验, 回收率范围为 60.1%~100.5%, 相对标准偏差为 1.8%~14.4% (n=6)。**结论** 本方法样品前处理快速、简单, 检测灵敏度高、选择性好, 适用于大批量植物药酒样本中多种生物碱的快速分析。

**关键词:** 生物碱; 植物药酒; QuEChERS; 高效液相色谱-串联质谱法; 电喷雾离子化; 多反应监测

## Rapid determination of 40 kinds of alkaloids in botanical medicated wines by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry

CAI Zhi-Bin\*, LIU Jin-Ming, WEI Hui-Wei, TANG Liang, LONG Xiao-Li,  
SUN Jin-Ying, LAI Jian-Hui

(Longgang District Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen 518172, China)

**ABSTRACT: Objective** To establish a analysis method for the rapid determination of 40 kinds of alkaloids in botanical medicated wine by high performance liquid chromatography-tandem triple quadrupole mass spectrometry (HPLC-MS/MS). **Methods** The sample was extracted by acetonitrile, purified by N-propyl ethylenediamine adsorbent, condensed by nitrogen blowing. The residues were redissolved with the initial mobile phase solution. The solution was separated with a Waters CORTECS C<sub>18</sub><sup>+</sup> column (100 mm×3.0 mm, 2.7 μm) using acetonitrile-5 mmol/L ammonium formate (containing 0.1% formic acid) aqueous solution as mobile phase for gradient elution. Mass spectrometry with electrospray ionization in positive mode and multiple reaction monitoring were used for alkaloids qualitative and quantitative analysis. **Results** All the 40 kinds of alkaloids had good linear relationship, the limits of detection were 0.03–0.30 μg/L, and the limits of quantification were 0.1–1.0 μg/L. The 3 level standard addition recovery test of low, medium and high concentration was carried out on the botanical wine, and the recoveries were 60.1%–100.5%, and the relative standard deviations were 1.8%–14.4% (n=6). **Conclusion** The method has the advantages of fast and simple sample pretreatment, high detection sensitivity and good selectivity, and is suitable for the rapid analysis of

\*通信作者: 蔡志斌, 主任技师, 主要研究方向为食品安全检测技术。E-mail: 1005754603@qq.com

\*Corresponding author: CAI Zhi-Bin, Chief Technician, Longgang District Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen 518172, China. E-mail: 1005754603@qq.com

various alkaloids in large quantities of botanical medicated wine samples.

**KEY WORDS:** alkaloids; botanical medicated wine; QuEChERS; high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry; electrospray ionization; multiple reaction monitoring

## 0 引言

植物药酒是中草药与传统酒文化结合的产物,具有强身健体、防病治病及延年益寿等功效,临床应用广泛,也是民间重要的养生方法,在我国使用历史悠久<sup>[1]</sup>。生物碱是中草药中的重要成分,具有显著药理和生理活性<sup>[2]</sup>,如毛果芸香碱<sup>[3]</sup>和喜树碱<sup>[4-5]</sup>分别可用于治疗青光眼及白血病、癌症。部分生物碱如秋水仙碱、乌头碱类治疗剂量与中毒剂量接近,稍过量即可引起中毒<sup>[6-7]</sup>。个别生物碱摄入极低量即可引起中毒,如断肠草中的钩吻碱,马钱子及相关植物中的马钱子碱和番木鳖碱及曼陀罗中的东莨菪碱等<sup>[8-9]</sup>。此外,含千里光宁、倒千里光碱等吡咯里西啶类生物碱及小檗碱、荷叶碱等异喹啉类生物碱的植物在自然界分布广泛,而吡咯里西啶类等生物碱对人和动物有肝脏毒性、致癌、致突变及神经毒性,严重时甚至致死<sup>[10]</sup>。生物碱中毒时病人发病急,轻者出现发冷、乏力、恶心和呕吐等症状,重者造成神经系统、消化系统损伤,甚至死亡<sup>[11-12]</sup>。中草药成分复杂,不同产地、不同品种及同一品种不同部位生物碱成分和含量均有差异,误用、药材炮制方法不当或配伍不当易引起中毒<sup>[13]</sup>。由于民间自制植物药酒所用中草药来源广泛,而普通民众对中草药的认识有限,导致近年来因饮用自制植物药酒引发的不良反应或中毒事件屡有报道,亟须建立植物药酒中多种生物碱同时测定的高灵敏、高通量、快速准确分析方法。

生物碱检测方法有紫外分光光度法<sup>[14]</sup>、液相色谱法<sup>[15-16]</sup>、气相色谱法<sup>[17]</sup>、气相色谱-质谱法<sup>[18-20]</sup>及液相色谱-质谱法<sup>[21-25]</sup>等。其中液相色谱-质谱法同时具备定性和定量检测能力,检测灵敏度高,在各种基质生物碱测定中应用最广。液相色谱-质谱法测定生物碱常用的样品前处理方法有微孔滤膜直接过滤法<sup>[26]</sup>、液相萃取法<sup>[27]</sup>、固相萃取法(solid phase extraction, SPE)<sup>[21]</sup>及 QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Rug and Safe)法<sup>[25]</sup>等。简单滤膜过滤无法去除药酒中的多种色谱共流出化学成分,基质效应高。液相萃取法则有机溶剂用量大,容易造成环境污染并危害操作人员生命健康,同时操作步骤烦琐、提取效率低。SPE 法对样品净化效果好,缺点是处理所用时间长、需专门固相萃取设备。QuEChERS 法绿色、环保,在食品农、兽药多残留检测中应用广泛,并已用于蜂蜜及血液中生物碱残留分析的样品前处理<sup>[28-29]</sup>。QuEChERS 法与 SPE 相比净化效果相当,但操作更简单,溶剂用量更少,样品处理效率更高,且无需专门前处理设备。目前针对生物样品和食品中生物碱的检测方法研究较多,而对植物药酒中不同来源、不同类型多

种生物碱的快速检测方法研究较少。本研究拟建立植物药酒中 40 种常见生物碱的 QuEChERS 净化-高效液相色谱-串联三重四极杆质谱法(high performance liquid chromatography-tandem triple quadrupole mass spectrometry, HPLC-MS/MS)快速分析方法,为自制植物药酒中多种生物碱的日常监测,以及生物碱中毒事件应急检测提供技术支撑。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器与设备

高效液相色谱串联三重四极杆质谱仪: 配备 1260 型液相色谱仪(美国 Agilent 公司); TURBO V<sup>TM</sup> 电喷雾离子源、API 4000 型三重四极杆质谱仪(美国 AB SCIEX 公司); EVA32 型多功能样品氮吹浓缩仪、UMV-2 型多管旋涡混合器(北京普立泰科仪器有限公司); ALLEGRA X-12R 型大容量台式低温高速离心机(美国 Beckman 公司); 聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)针头式过滤器(0.22  $\mu\text{m}$ , 天津津腾实验设备有限公司); N-丙基乙二胺(N-propyl ethylenediamine, PSA)吸附剂(46~60  $\mu\text{m}$ , 上海博纳艾杰尔科技公司); Milli-Q 超纯水系统(美国密理博公司); Waters CORTECS C<sub>18</sub>+ 色谱柱(100 mm $\times$ 3.0 mm, 2.7  $\mu\text{m}$ , 美国 Waters 公司)。

### 1.2 材料与试剂

40 种生物碱标准品(纯度 $\geq$ 98%): 氢溴酸槟榔碱、石蒜碱、钩吻素子、原阿片碱、别隐品碱、荷叶碱、盐酸小檗碱、喜树碱、盐酸白屈菜红碱(上海安谱实验科技有限公司); 山莨菪碱、东莨菪碱、钩吻素甲、毒扁豆碱、土的宁、阿托品、马钱子碱、塔拉萨敏、藜芦碱、秋水仙碱、中乌头碱、乌头碱、次乌头碱、草乌甲素、雷公藤吉碱、雷公藤次碱(美国 QCC 公司); 野百合碱、盐酸毛果芸香碱、石松胺、毒芹碱、天芥菜碱、钩吻素己、蓝萼定、血根碱、藜芦次碱(美国 CFW Labs 公司); 倒千里光碱、千里光菲灵碱、千里光宁、克氏千里光宁、 $\alpha$ -茄碱、 $\alpha$ -卡茄碱(美国 Chroma Dex 公司)。

甲醇、乙腈(色谱纯, 德国 Fisher Chemical 公司); 甲酸、甲酸铵(纯度 $\geq$ 98.0%, 德国 CNW 公司); 氯化钠(优级纯)、无水硫酸镁(分析纯)(国药集团化学试剂有限公司)。

16 份自制植物药酒样品由志愿者提供, 中毒样品五指毛桃汤药为抽检样品。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 样品前处理

准确吸取 5.0 mL 样本于 50 mL 具塞塑料离心管中,

加入20 mL乙腈后采用多管旋涡混合器振摇2 min,再加入1.0 g氯化钠、4.0 g无水硫酸镁,同样采用多管旋涡混合器振摇5 min,随后在10000 r/min、4 °C离心5 min,收集上层有机相于25 mL容量瓶中,用乙腈定容至刻度。取10 mL提取液置于15 mL具塞离心管中,加入0.2 g PSA和0.6 g无水硫酸镁,用多管旋涡混合器振摇2 min,再以10000 r/min、4 °C离心5 min。取上层清液5 mL转移至15 mL玻璃氮吹管中,置于50 °C水浴、低速氮气流下浓缩至近干。残渣以初始流动相溶液重新溶解并定容至1 mL,经0.22 μm PTFE针头式过滤器过滤至样品瓶中供测定。

### 1.3.2 工作曲线标准溶液配制

分别准确称取各生物碱标准品适量,用乙腈溶解,得到质量浓度为1.0 mg/mL的各生物碱标准储备溶液。准确吸取生物碱标准储备液各1 mL,用乙腈定容至50 mL,得到质量浓度为20 mg/L的混合标准溶液。准确吸取20 mg/L混合标准溶液1 mL,用初始流动相定容至20 mL,得到质量浓度为1.0 mg/L的混合标准使用液。再用初始流动相逐级稀释1.0 mg/L混合标准使用液,得到质量浓度分别为0、1.0、2.0、5.0、10.0、20.0、50.0、100.0 μg/L的混合标准工作溶液。取未检出目标生物碱的阴性样品8份,每份5.0 mL,按样品处理方法处理,以混合标准工作溶液各1 mL溶解残

渣,经0.22 μm PTFE针头式过滤器过滤至样品瓶,得到质量浓度分别为0、1.0、2.0、5.0、10.0、20.0、50.0、100.0 μg/L的基质匹配标准工作溶液。

### 1.3.3 色谱质谱条件

#### (1) 色谱条件

Waters CORTECS C<sub>18</sub>+ 色谱柱(100 mm×3.0 mm, 2.7 μm); 柱温: 40 °C; 流动相: 乙腈(A相)、5 mmol/L 甲酸铵(含0.1%甲酸)水溶液(B相), 梯度洗脱程序如下: 0~1.0 min, 10% A; 1.0~3.0 min, 10%~20% A; 3.0~9.0 min, 20%~90% A; 9.0~11.0 min, 90% A; 11.1~15.0 min, 10% A; 流速: 0.5 mL/min; 进样量: 10 μL。

#### (2) 质谱条件

电喷雾离子源(electrospray ionization, ESI)、正离子模式(ESI<sup>+</sup>), 多反应监测(multiple reaction monitor, MRM)模式; 离子化电压: 5500 V; 雾化气压力: 55 psi; 辅助气压力: 55 psi; 气帘气压力: 25 psi; 离子源温度: 550 °C; 碰撞池出口电压(cell exit potential, CXP): 10 V。

40种生物碱CAS号、分子式、保留时间及母离子、子离子、去簇电压(decustering potential, DP)、碰撞池能量(collision energy, CE)等质谱参数详见表1。

表1 40种生物碱CAS号及质谱参数  
Table 1 CAS numbers and mass parameters for 40 kinds of alkaloids

序号	化合物	CAS号	分子式	保留时间/min	母离子(m/z)	定量离子(m/z)	定性离子(m/z)
1	<sup>1</sup> 槟榔碱(aecoline)	63-75-2	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	0.76	156.1/50	44.1/33	113.1/20
2	石蒜碱(lycorine)	476-28-8	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	0.90	288.2/80	147.1/39	119.3/53
3	野百合碱(monocrotaline)	315-22-0	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	0.95	326.6/115	121.4/38	237.2/32
4	<sup>2</sup> 毛果芸香碱(pilocarpine)	92-13-7	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1.00	209.1/80	95.1/45	163.1/28
5	石松胺(lycopsamine)	10285-07-1	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub>	1.16	300.5/105	138.4/28	94.4/37
6	毒芹碱(DL-coniine)	3238-60-6	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> N	1.29	128.1/50	69.0/25	55.0/30
7	山莨菪碱(racanisodamine)	17659-49-3	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	1.49	306.2/110	140.6/36	122.5/39
8	东莨菪碱(hyoscyne)	51-34-3	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	1.66	304.3/55	138.4/33	156.3/23
9	钩吻素甲(gelsemine)	509-15-9	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1.89	323.4/120	236.4/36	195.1/66
10	倒千里光碱(retrorsine)	480-54-6	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub>	1.90	352.3/110	120.1/42	138.1/42
11	天芥菜碱(heliotrine)	303-33-3	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>6</sub>	2.25	314.4/125	138.3/52	156.2/52
12	毒扁豆碱(physostigmine)	57-47-6	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	2.27	276.3/60	219.3/17	162.5/27
13	千里光菲灵碱(seneciophylline)	480-81-9	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	2.55	334.5/110	306.1/36	138.5/37
14	士的宁(strychnine)	57-24-9	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2.68	335.3/120	184.2/54	156.1/60
15	阿托品(atropine)	51-55-8	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	3.02	290.5/105	124.3/35	93.4/48
16	马钱子碱(brucine)	357-57-3	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	3.27	395.2/105	244.5/46	324.6/46
17	钩吻素子(koumine)	1358-76-5	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	3.35	307.2/100	180.0/63	220.0/42
18	塔拉萨敏(talatisamine)	20501-56-8	C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>5</sub>	4.03	422.4/100	390.7/47	358.3/47
19	千里光宁(senecionine)	130-01-8	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub>	4.21	336.4/120	120.3/38	138.2/40

表 1(续)

序号	化合物	CAS 号	分子式	保留时间 /min	母离子 ( <i>m/z</i> )	定量离子 ( <i>m/z</i> )	定性离子 ( <i>m/z</i> )
20	钩吻素己(gelsenicine)	82354-38-9	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	4.88	327.2/65	296.3/30	265.2/40
21	克氏千里光宁(senkirikine)	2318-18-5	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>6</sub>	5.11	366.5/125	168.4/43	122.4/43
22	蓝蓟定(echimidine)	520-68-3	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>7</sub>	5.24	398.5/110	120.4/36	83.3/42
23	原阿片碱(protopine)	130-86-9	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	5.77	354.2/80	189.1/40	149.3/36
24	别隐品碱(allocryptopine)	485-91-6	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	6.14	370.2/80	352.3/30	206.0/37
25	荷叶碱(nuciferine)	475-83-2	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	6.53	296.3/60	265.2/23	250.0/30
26	血根碱(sanguinarine)	2447-54-3	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> <sup>+</sup>	6.59	332.1/100	274.1/45	317.1/40
27	$\alpha$ -茄碱(alpha-solanine)	20562-02-1	C <sub>45</sub> H <sub>73</sub> NO <sub>15</sub>	6.71	868.7/150	398.4/100	722.7/100
28	$\alpha$ -卡茄碱(alpha-chaconine)	20562-03-2	C <sub>45</sub> H <sub>73</sub> NO <sub>14</sub>	6.74	852.6/140	706.5/90	398.4/95
29	<sup>3*</sup> 小檗碱(berberine)	2086-83-1	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>4</sub>	6.74	336.2/80	320.0/40	292.0/40
30	藜芦碱(jervine)	469-59-0	C <sub>36</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>11</sub>	6.82	426.2/130	114.0/50	313.2/40
31	秋水仙碱(colchicine)	64-86-8	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub>	6.86	400.2/90	358.3/30	326.1/38
32	喜树(camptothecin)	7689-03-4	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	7.03	349.3/90	333.0/39	305.2/36
33	<sup>4*</sup> 白屈菜红碱(chelerythrine)	34316-15-9	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>4</sub>	7.03	348.1/85	332.1/40	304.1/40
34	藜芦次碱(veratridine)	71-62-5	C <sub>34</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>11</sub>	7.13	674.6/150	456.3/65	572.6/45
35	中乌头碱(mesaconitine)	2752-64-9	C <sub>33</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>11</sub>	7.27	632.5/110	572.6/45	540.4/50
36	乌头碱(aconitine)	302-27-2	C <sub>34</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>11</sub>	7.58	646.5/80	586.5/45	526.3/50
37	次乌头碱(hypaconitine)	6900-87-4	C <sub>33</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>10</sub>	7.59	616.3/55	556.4/45	524.4/51
38	草乌甲素(bulleyaconitine A)	107668-79-1	C <sub>35</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>9</sub>	7.85	644.3/90	584.4/45	552.4/52
39	雷公藤吉碱(wilforagine)	37239-47-7	C <sub>41</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>19</sub>	9.32	858.8/120	206.4/52	178.4/50
40	雷公藤次碱(wilforine)	11088-09-8	C <sub>43</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>18</sub>	9.68	869.0/190	206.2/55	178.4/80

注: <sup>1\*</sup>购置纯品为氢溴酸槟榔碱(arecoline hydrobromide, CAS: 300-08-3, 分子量 236.21); <sup>2\*</sup>购置纯品为盐酸毛果芸香碱(pilocarpine hydrochloride, CAS: 54-71-7, 分子量 244.72); <sup>3\*</sup>购置纯品为盐酸小檗碱(berberine hydrochloride, CAS: 633-65-8, 分子量 244.72); <sup>4\*</sup>购置纯品为盐酸白屈菜红碱(chelerythrine chloride, CAS: 3895-92-9, 分子量 383.82)。

## 2 结果与分析

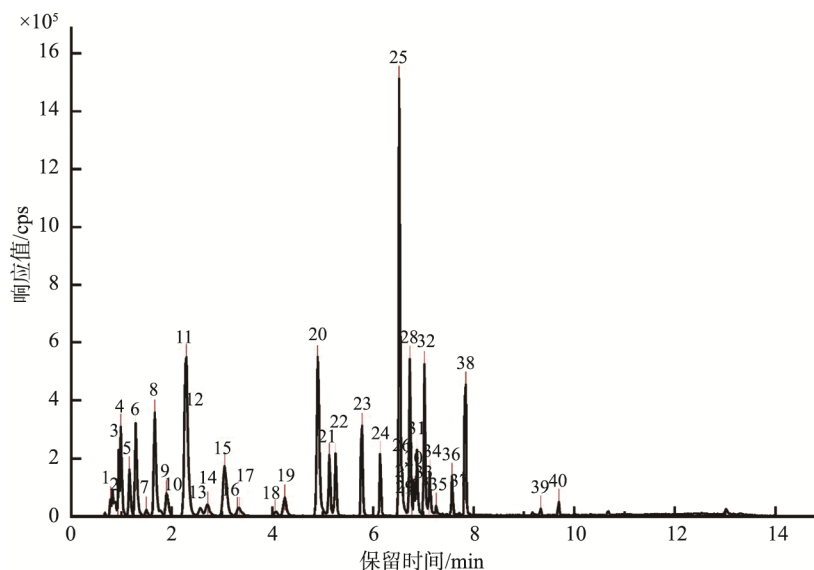
### 2.1 色谱质谱条件优化

#### 2.1.1 质谱条件优化

生物碱为含氮碱性化合物,在酸性条件下易被质子化,一般采用正离子多反应监测模式进行测定。将质量浓度为 100  $\mu$ g/L 的生物碱单标标准溶液分别通过注射泵注入质谱仪中进行参数优化,先进行母离子(Q1)全扫描,在质谱中获得一系列质谱峰,优化 DP 和入口电压(entrance potential, EP),再对选定的母离子进行子离子(Q2)扫描,优化 CE 和 CXP,使分子离子对的信号达到最高且稳定。每种目标物选择响应高的两对分子离子对,以其中响应相对较高的离子对作为定量离子对,响应相对较低的另一个离子对作为定性离子对,40 种生物碱优化后质谱参数见表 1,监测离子对为各生物碱对应母离子与相应定性离子或定量离子组成。

#### 2.1.2 色谱条件优化

本研究生物碱色谱分离所用 Waters CORTECS C<sub>18</sub>+ 色谱柱填料表面带正电荷,能够改善碱性化合物的峰形,适于低酸度条件下生物碱的分析。考察了流动相中有机相为甲醇和乙腈的区别,发现乙腈洗脱能力更强,所用分析时间更短。同时对比了流动相中水相为纯水、5 mmol/L 甲酸铵水溶液、5 mmol/L 甲酸水溶液(含 0.1% 甲酸)及 5 mmol/L 甲酸铵水溶液(含 0.1% 乙酸)4 种情况下的分离度及峰响应。结果显示,加入甲酸铵可提高 ESI<sup>+</sup>模式下各目标物的离子化效率,增强其质谱响应,流动相中加入 0.1% 甲酸可进一步提高 40 种生物碱的质谱响应,且加入甲酸效果优于乙酸。本研究最终选择乙腈-5 mmol/L 甲酸铵(含 0.1% 甲酸)水溶液为流动相体系进行梯度洗脱,所得生物碱峰形窄而尖锐,40 种目标生物碱可在 10 min 内出峰完毕,多反应监测谱图见图 1,序号 1~40 对应生物碱及各保留时间见表 1。



注: 1. 槟榔碱; 2. 石蒜碱; 3. 野百合碱; 4. 毛果芸香碱; 5. 石松胺; 6. 毒芹碱; 7. 山莨菪碱; 8. 东莨菪碱; 9. 钩吻素甲; 10. 倒千里光碱; 11. 天芥菜碱; 12. 毒扁豆碱; 13. 千里光菲灵碱; 14. 土的宁; 15. 阿托品; 16. 马钱子碱; 17. 钩吻素子; 18. 塔拉萨敏; 19. 千里光宁; 20. 钩吻素己; 21. 克氏千里光宁; 22. 蓝萆定; 23. 原阿片碱; 24. 别隐品碱; 25. 荷叶碱; 26. 血根碱; 27.  $\alpha$ -茄碱; 28.  $\alpha$ -卡茄碱; 29. 小檗碱; 30. 藜芦碱; 31. 秋水仙碱; 32. 喜树碱; 33. 白屈菜红碱; 34. 藜芦次碱; 35. 中乌头碱; 36. 乌头碱; 37. 次乌头碱; 38. 草乌甲素; 39. 雷公藤吉碱; 40. 雷公藤次碱。

图 1 40 种生物碱混合标准溶液(5.0  $\mu\text{g/L}$ )多反应监测谱图

Fig.1 MRM chromatogram for 40 kinds of alkaloids mixed standard solutions (5.0  $\mu\text{g/L}$ )

## 2.2 样品前处理条件优化

### 2.2.1 提取条件

本研究中 40 种待测生物碱包括吡咯里西啶类、异喹啉类、雷公藤碱类、钩吻碱类、乌头碱类、龙葵碱类、颠茄碱类、马钱子碱类生物碱及其他生物碱类, 种类多、性质差异大, 有弱碱性、中等碱性、强碱性, 分布范围广, 考虑采用 QuEChERS 法进行样品前处理。乙腈是 QuEChERS 法中最常用的提取溶剂<sup>[30-31]</sup>, 本研究采用乙腈提取药酒中多种不同极性的生物碱, 加入的 NaCl 和无水  $\text{MgSO}_4$  在起到吸水作用的同时可以产热, 从而提高萃取效果并可促进生物碱从水相向乙腈相转移。进一步考察了 NaCl 和无水  $\text{MgSO}_4$  加入量及加入比例对生物碱提取的影响, 研究显示 NaCl 和无水  $\text{MgSO}_4$  分别为 1.0 g 和 4.0 g、NaCl 与无水  $\text{MgSO}_4$  加入比例为 1:4 ( $m/m$ ) 时, 提取效果较好。药酒直接加入乙腈按本法操作的提取效率比经 50  $^\circ\text{C}$  水浴挥去药酒中乙醇后再加入乙腈的提取效率更高, 可能与乙醇中的生物碱更易于向乙腈相转移有关, 并且不同乙醇浓度对样品前处理条件无影响。

### 2.2.2 净化条件

中草药中除了生物碱还含有其他多种化学物质, 如糖类、氨基酸、维生素、有机酸、色素、蛋白质及油脂等, 经乙醇浸泡后所得药酒成分复杂。植物药酒经乙腈提取后的溶液可能含有碳水化合物、脂肪酸、有机酸、酚类和少量色素等干扰成分, 如直接进样将缩短色谱柱使用寿命并影响检测结果的可靠性。加入 PSA 能有效吸附基质中的极性成分, 而对生物碱无吸附作用<sup>[32]</sup>, 同时加入无水硫酸镁

以进一步去除提取液中的水分, 利于后续氮吹浓缩。研究显示加入 PSA 和无水  $\text{MgSO}_4$  分别为 0.2 g 和 0.6 g、PSA 与无水  $\text{MgSO}_4$  加入比例为 1:3 ( $m/m$ ) 时, 能有效去除干扰成分, 各生物碱回收率良好。

### 2.2.3 基质效应

基质匹配工作曲线斜率与溶剂标准工作曲线斜率之比为基质因子, 基质因子在 0.8~1.2 范围内时可认为基质效应较小, 基质因子小于 0.8 时为基质抑制效应, 基质因子大于 1.2 时为基质增强效应。为考察基质效应, 本研究按 1.3.2 分别配制溶剂标准工作曲线及基质匹配工作曲线, 其中基质匹配标准工作溶液系列采用未检出目标生物碱的阴性样品(主要成分为枸杞子、生地等)提取液配制。结果表明: 喜树碱表现为基质增强效应, 槟榔碱、石蒜碱、野百合碱、毛果芸香碱、蓝萆定、雷公藤吉碱、雷公藤次碱等表现为基质抑制效应, 其余基质效应较小。由于各植物药酒成分差异较大并且多数情况下无法详尽获得, 在需要尽快了解植物药酒中无毒性较大或可能引起不良反应的生物碱, 或生物碱中毒事件中需要尽快明确可能是何种生物碱引起中毒等情况时, 直接采用溶剂标准工作曲线法可满足快速定性定量分析要求。

## 2.3 线性范围、检出限和定量限

在优化的实验条件下, 对基质匹配工作溶液混合标准系列溶液进样分析, 以色谱峰响应的峰面积为纵坐标( $Y$ )、相应目标分析物质量浓度为横坐标( $X$ ,  $\mu\text{g/L}$ )作图, 结果显示 40 种生物碱在相应质量浓度范围内均具有良好线性关系, 相关系数大于 0.995。以 3 倍信噪比( $S/N \geq 3$ )响应值对应的

浓度作为检出限(limits of detection, LODs), 10 倍信噪比( $S/N \geq 10$ )对应的浓度值作为定量限(limits of quantitation, LOQs), 通过逐渐降低加标质量浓度的方法获得 40 种生物碱的方法检出限( $S/N \geq 3$ )为 0.03~0.30  $\mu\text{g/L}$ , 定量限( $S/N \geq 10$ )为 0.1~1.0  $\mu\text{g/L}$ 。40 种生物碱线性范围、检出限、定量限(同本法操作时, 也为定量浓度下限)详见表 2。

## 2.4 回收率和精密度

为考察方法准确性, 对植物药酒空白基质进行低、中、高 3 个浓度水平加标实验。线性范围最高点质量浓度为 20.0  $\mu\text{g/L}$  的荷叶碱空白基质加标水平为 0.4、4.0 和 20.0  $\mu\text{g/L}$ , 线性范

围最高点质量浓度为 50.0  $\mu\text{g/L}$  的石蒜碱、野百合碱、毛果芸香碱、石松胺、天芥菜碱、钩吻素己、白屈菜红碱和草乌甲素 8 种生物碱空白基质加标水平为 1.0、10.0 和 50.0  $\mu\text{g/L}$ , 其余 31 种生物碱加标水平为 2.0、20.0 和 100.0  $\mu\text{g/L}$ , 低、中、高 3 个浓度水平各平行制备 6 份样品, 所得回收率及精密度结果见表 2。40 种生物碱加标回收率范围在 60.1%~100.5% 之间, 精密度(相对标准偏差, relative standard deviations, RSDs)介于 1.8%~14.4% ( $n=6$ ), 加标回收率和精密度均符合 GB/T 27404—2008《实验室质量控制规范 食品理化检测》附录 F 中有关回收率和精密度的要求。

表 2 40 种生物碱 LC-MS/MS 测定技术性能指标  
Table 2 Technique performance indexes for 40 kinds of alkaloids by LC-MS/MS

化合物	线性回归方程	线性范围 ( $\mu\text{g/L}$ )	相关系数	检出限 ( $\mu\text{g/L}$ )	定量限 ( $\mu\text{g/L}$ )	低浓度		中浓度		高浓度	
						回收率 /%	RSDs /%	回收率 /%	RSDs /%	回收率 /%	RSDs /%
槟榔碱	$Y=1.26 \times 10^4 X - 1.81 \times 10^3$	1.0~100.0	0.9972	0.30	1.0	77.8	10.0	67.8	6.5	81.7	13.0
石蒜碱	$Y=2.90 \times 10^4 X + 1.59 \times 10^4$	0.3~50.0	0.9982	0.10	0.3	81.8	7.2	93.9	6.7	99.8	2.5
野百合碱	$Y=8.12 \times 10^3 X + 4.50 \times 10^3$	1.0~50.0	0.9993	0.30	1.0	70.3	13.0	96.5	8.8	97.4	4.3
毛果芸香碱	$Y=3.66 \times 10^4 X + 1.44 \times 10^4$	0.3~50.0	0.9976	0.10	0.3	74.6	9.1	88.0	9.0	87.1	4.3
石松胺	$Y=3.90 \times 10^4 X - 2.62 \times 10^3$	0.3~50.0	0.9991	0.10	0.3	74.7	13.2	80.4	10.4	91.1	1.8
毒芹碱	$Y=1.20 \times 10^5 X + 3.50 \times 10^4$	0.1~100.0	0.9984	0.03	0.1	73.9	11.9	79.5	11.2	85.2	7.5
山莨菪碱	$Y=1.50 \times 10^4 X + 1.43 \times 10^3$	1.0~100.0	0.9988	0.30	1.0	84.3	13.7	80.7	6.3	92.8	6.4
东莨菪碱	$Y=9.10 \times 10^4 X + 3.24 \times 10^3$	0.6~100.0	0.9977	0.20	0.6	91.8	10.8	83.5	4.1	96.5	5.8
钩吻素甲	$Y=1.37 \times 10^4 X + 1.77 \times 10^3$	1.0~100.0	0.9982	0.30	1.0	85.4	7.6	78.8	4.3	95.8	4.7
倒千里光碱	$Y=1.72 \times 10^4 X + 1.09 \times 10^3$	1.0~100.0	0.9995	0.30	1.0	77.2	11.8	72.3	7.6	92.1	3.3
天芥菜碱	$Y=1.43 \times 10^4 X - 1.59 \times 10^3$	1.0~50.0	0.9989	0.30	1.0	90.7	9.3	79.3	6.3	90.4	5.9
毒扁豆碱	$Y=2.71 \times 10^5 X + 3.04 \times 10^4$	0.1~100.0	0.9979	0.03	0.1	81.4	6.2	77.5	6.3	87.3	4.9
千里光菲灵碱	$Y=1.24 \times 10^4 X + 3.39 \times 10^2$	1.0~100.0	0.9986	0.30	1.0	72.8	7.2	77.5	6.5	93.5	6.7
土的宁	$Y=2.12 \times 10^4 X - 3.09 \times 10^3$	1.0~100.0	0.9994	0.30	1.0	77.5	11.4	83.8	2.1	90.1	4.8
阿托品	$Y=1.10 \times 10^5 X + 8.50 \times 10^3$	0.3~100.0	0.9987	0.10	1.0	81.9	5.9	81.6	4.7	94.8	6.2
马钱子碱	$Y=6.90 \times 10^3 X - 5.59 \times 10^2$	1.0~100.0	0.9970	0.30	1.0	92.4	9.8	81.0	7.7	96.8	4.1
钩吻素子	$Y=9.37 \times 10^3 X - 2.09 \times 10^2$	1.0~100.0	0.9994	0.30	1.0	78.9	9.6	78.4	7.5	93.3	5.6
塔拉萨敏	$Y=9.71 \times 10^3 X - 1.23 \times 10^3$	1.0~100.0	0.9987	0.30	1.0	77.6	8.4	76.9	7.7	87.2	5.2
千里光宁	$Y=2.42 \times 10^4 X + 5.00 \times 10^3$	0.6~100.0	0.9982	0.20	0.6	72.2	13.0	78.0	5.5	93.4	6.5
钩吻素己	$Y=2.98 \times 10^5 X + 3.44 \times 10^4$	0.1~50.0	0.9986	0.03	0.1	77.6	6.1	80.8	3.3	90.6	6.5
克氏千里光宁	$Y=5.19 \times 10^4 X + 1.48 \times 10^4$	0.3~100.0	0.9988	0.10	0.3	77.8	11.0	79.1	5.6	93.7	6.9
蓝萘定	$Y=5.26 \times 10^4 X + 1.09 \times 10^4$	0.3~100.0	0.9975	0.10	0.3	95.1	7.3	97.9	5.8	90.7	3.8
原阿片碱	$Y=9.27 \times 10^4 X + 3.47 \times 10^4$	0.1~100.0	0.9972	0.03	0.1	76.8	6.0	78.0	3.8	92.4	6.7
别隐品碱	$Y=4.14 \times 10^4 X + 1.04 \times 10^4$	0.3~100.0	0.9967	0.10	0.3	85.9	3.6	77.8	6.3	89.7	8.3
荷叶碱	$Y=3.73 \times 10^5 X + 1.15 \times 10^4$	0.1~20.0	0.9996	0.03	0.1	65.9	11.7	81.9	3.8	81.9	4.8
血根碱	$Y=4.00 \times 10^4 X - 1.49 \times 10^4$	0.6~100.0	0.9980	0.20	0.6	60.1	10.7	78.0	5.5	93.4	6.5
$\alpha$ -茄碱	$Y=6.34 \times 10^3 X + 1.08 \times 10^3$	1.0~100.0	0.9990	0.30	1.0	70.3	12.9	81.3	3.7	85.2	3.6
$\alpha$ -卡茄碱	$Y=1.72 \times 10^4 X + 2.58 \times 10^3$	1.0~100.0	0.9970	0.30	1.0	77.7	13.0	84.5	9.6	88.3	11.5
小檗碱	$Y=9.53 \times 10^4 X + 5.41 \times 10^3$	0.1~100.0	0.9976	0.03	0.1	73.3	12.1	74.3	3.3	92.3	5.1

表2(续)

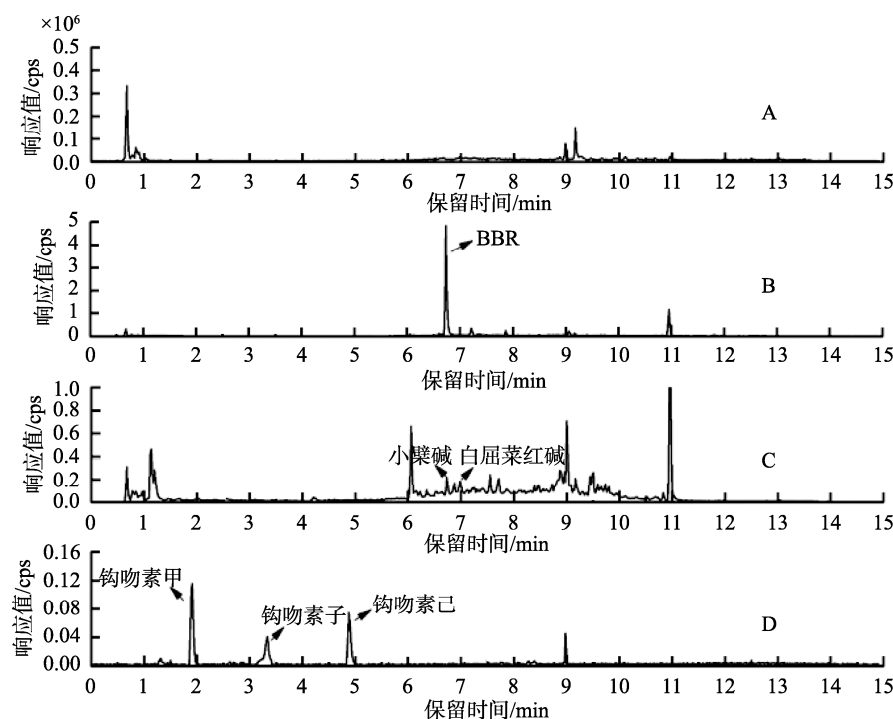
化合物	线性回归方程	线性范围 ( $\mu\text{g/L}$ )	相关系数	检出限 ( $\mu\text{g/L}$ )	定量限 ( $\mu\text{g/L}$ )	低浓度		中浓度		高浓度	
						回收率 /%	RSDs /%	回收率 /%	RSDs/%	回收率 /%	RSDs /%
藜芦碱	$Y=1.68 \times 10^4 X + 1.24 \times 10^3$	0.6~100.0	0.9995	0.20	0.6	69.7	13.2	68.1	11.3	87.5	10.5
秋水仙碱	$Y=3.80 \times 10^4 X + 1.82 \times 10^3$	0.6~100.0	0.9982	0.20	0.6	82.9	12.6	78.5	12.2	90.8	9.5
喜树碱	$Y=3.06 \times 10^4 X - 1.39 \times 10^4$	0.6~100.0	0.9985	0.20	0.6	68.8	13.9	67.3	10.4	79.4	10.3
白屈菜红碱	$Y=1.47 \times 10^5 X - 3.45 \times 10^4$	0.1~50.0	0.9977	0.03	0.1	64.8	5.7	63.3	6.1	83.0	8.3
藜芦次碱	$Y=2.15 \times 10^4 X + 2.88 \times 10^3$	0.6~100.0	0.9977	0.20	0.6	74.7	13.1	72.1	7.8	88.1	6.8
中乌头碱	$Y=5.12 \times 10^3 X - 5.18 \times 10^2$	1.0~100.0	0.9983	0.30	1.0	100.5	8.1	88.7	5.3	98.1	9.4
乌头碱	$Y=1.98 \times 10^4 X - 2.36 \times 10^3$	1.0~100.0	0.9989	0.30	1.0	85.3	13.6	78.4	8.6	91.7	7.2
次乌头碱	$Y=2.32 \times 10^4 X + 7.87 \times 10^2$	0.6~100.0	0.9982	0.20	0.6	85.3	8.6	78.3	4.0	95.8	9.1
草乌甲素	$Y=1.16 \times 10^5 X + 1.26 \times 10^4$	0.1~50.0	0.9985	0.03	0.1	75.0	2.7	78.3	6.9	92.9	5.9
雷公藤吉碱	$Y=4.11 \times 10^3 X + 1.45 \times 10^3$	1.0~100.0	0.9978	0.30	0.3	70.9	12.2	83.4	13.3	88.3	11.9
雷公藤次碱	$Y=8.01 \times 10^3 X - 4.95 \times 10^1$	1.0~100.0	0.9981	0.30	1.0	85.8	14.4	88.0	6.1	84.5	6.2

注: 加标回收实验重复次数为6次。

## 2.5 实际样品测定

用本研究建立的HPLC-MS/MS方法对16份自泡植物药酒进行了生物碱分析,以空白基质阴性样品作为质量控制样品,1份药酒检出较高质量浓度的小檗碱(52.0  $\mu\text{g/L}$ ),一份药酒同时检出了较低质量浓度的小檗碱(1.8  $\mu\text{g/L}$ )和白屈菜红碱(0.6  $\mu\text{g/L}$ )。本方法也用于中毒样品五指毛桃汤药中生物碱的检测,将五指毛桃汤药样品稀释100倍后,

检出了质量浓度为40  $\mu\text{g/L}$ 的钩吻素甲、10  $\mu\text{g/L}$ 的钩吻素子及1.0  $\mu\text{g/L}$ 的钩吻素己3种钩吻类生物碱。钩吻碱是钩吻属植物断肠草中的特征生物碱,由于断肠草根与五指毛桃相似,推测可能因误用断肠草引发中毒。空白基质、2份植物药酒及1份中毒样品的总离子流图如图2所示。本方法灵敏度高、实用性好,既可用于植物药酒中多种生物碱监测,也可用于突发中毒事件的应急检测。



注: A. 阴性样品; B. 检出小檗碱(52.0  $\mu\text{g/L}$ )的植物药酒; C. 同时检出小檗碱(1.8  $\mu\text{g/L}$ )和白屈菜红碱(0.6  $\mu\text{g/L}$ )的植物药酒; D. 检出钩吻素甲(40  $\mu\text{g/L}$ )、钩吻素子(10  $\mu\text{g/L}$ )和钩吻素己(1.0  $\mu\text{g/L}$ )的中毒样品(100倍稀释)。

图2 实际样品总离子流图

Fig.2 Total ion chromatograms of real samples

### 3 结 论

本研究建立的 QuEChERS 净化-HPLC-MS/MS 法可在 15 min 内同时分析植物药酒中的 40 种生物碱。在急需获得植物药酒中可能含有的生物碱或急性中毒应急检测时, 直接采用溶剂标准工作曲线法可满足快速定性定量分析要求; 采用基质匹配工作曲线法, 可以更有效降低基质效应, 提高检测的准确性。本方法灵敏度高、准确性好、分析快速, 可用于自制植物药酒中多种生物碱及突发生物碱中毒事件的定性定量检测和快速分析。

### 参考文献

- [1] 周然, 柴智, 樊慧杰, 等. 药酒的历史沿革及现代发展与应用[J]. 中医杂志, 2017, 58(23): 1989-1993.  
ZHOU R, CHAI Z, FAN HJ, *et al.* Historical evolution, modern development and application of medicinal liquor [J]. J Tradit Chin Med, 2017, 58(23): 1989-1993.
- [2] 桑文涛, 周洪莉, 徐锋, 等. 药酒抗炎镇痛作用研究现状[J]. 中成药, 2017, 39(7): 1468-1472.  
SANG WT, ZHOU HL, XU F, *et al.* Research status of anti-inflammatory and analgesic effects of medicinal wine [J]. Chin Tradit Patent Med, 2017, 39(7): 1468-1472.
- [3] 乔淑琴, 韦萍. 毛果芸香碱滴眼液在青光眼治疗中的应用与思考[J]. 甘肃医药, 2015, 37(7): 499-502.  
QIAO SQ, WEI P. Application and meditation of pilocarpine eye drops in the treatment of glaucoma [J]. Gansu Med J, 2015, 37(7): 499-502.
- [4] 曹明哲, 季宇彬, 辛国松, 等. 天然植物中生物碱类抗肿瘤药物研究进展[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(7): 59-61.  
CAO MZ, JI YB, XIN GS, *et al.* Research progress of alkaloid antitumor drugs in natural plants [J]. Asia-Pacif Tradit Med, 2015, 11(7): 59-61.
- [5] WALL ME, WANI MC. Camptothecin and taxol: Discovery to clinic-thirteenth Bruce F. Cain memorial award lecture [J]. Cancer Res, 1995, 55(4): 753-760.
- [6] 肖章武, 马莉. 急性重症秋水仙碱中毒治疗分析[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(4): 258-260.  
XIAO ZW, MA L. Analysis of treatment on acute severe colchicine poisoning [J]. J Clin Emerg, 2018, 19(4): 258-260.
- [7] 林学尧, 陈端秀, 张秀尧, 等. 一起误服含乌头碱杨梅白酒引起的食物中毒调查分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(6): 879-881.  
LIN XY, CHEN DX, ZHANG XY, *et al.* Investigation and analysis of a food poisoning caused by bayberry wine containing aconitines [J]. Chin J Health Lab Technol, 2014, 24(6): 879-881.
- [8] 翟羽佳. 植物药酒中常见有毒生物碱研究进展[J]. 现代食品, 2019, 41(3): 37-39.  
ZHAI YJ. Research progress of common toxic alkaloids in plant medicinal wine [J]. Mod Food, 2019, 41(3): 37-39.
- [9] 陈建东, 洪佳冬, 梁东兴, 等. 一起家庭聚集性食物中毒事件原因分析[J]. 华南预防医学, 2018, 44(2): 163-165.  
CHEN JD, HONG JD, LIANG DX, *et al.* Reason analysis for a family aggregation food poisoning incident [J]. South China J Prev Med, 2018, 44(2): 163-165.
- [10] 张兰, 高广慧, 蒋晓彤, 等. 液相色谱-三重四级杆质谱法测定花茶中 6 种吡咯里西啶类生物碱[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(23): 7839-7843.  
ZHANG L, GAO GH, JIANG XT, *et al.* Determination of 5 kinds of pyrrolizidine alkaloids in scented tea by liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry [J]. J Food Saf Qual, 2019, 10(23): 7839-7843.
- [11] ADAMSE P, EGMOND HP, NOORDAM MY, *et al.* Tropane alkaloids in food: Poisoning incidents [J]. Qual Assur Saf Crop, 2014, 6(1): 15-24.
- [12] MINATANI T, OHTA H, SAKAI E, *et al.* Analysis of toxic *Veratrum* alkaloids in plant samples from an accidental poisoning case [J]. Forensic Toxicol, 2018, 36: 200-210.
- [13] 李慧芳, 庄丽, 董又深, 等. 野罂粟不同产地不同部位中生物碱类成分的比较研究[J]. 中草药, 2017, 48(23): 4986-4993.  
LI HF, ZHUANG L, DONG YL, *et al.* Content determination of alkaloids in different parts of papaver nudicaule from different populations [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(23): 4986-4993.
- [14] 吴思宇, 杨丹丹, 傅静, 等. 基于 UV 法和 UPLC-Q-TOF/MS 技术分析对叶百部加工前后生物碱的变化研究[J]. 现代中药研究与实践, 2019, 33(2): 9-12.  
WU SY, YANG DD, FU J, *et al.* Analysis of alkaloid variation in *Stemona tuberosa* Lour. before and after primary procession based on UV and UPLC-Q-TOF/MS [J]. Chin Med J Res Prac, 2019, 33(2): 9-12.
- [15] 梁勇, 申二水, 王海波, 等. HPLC 法测定金钱白花蛇中土的宁与马钱子碱的含量[J]. 中国药品标准, 2015, 16(6): 439-441.  
LIANG Y, SHEN ERS, WANG HB, *et al.* HPLC determination of strychnine and brucine in Jinqianbaihuashe medicated wine [J]. Drug Stand China, 2015, 16(6): 439-441.
- [16] 刘菊, 张惠霞, 张红伟, 等. HPLC 法同时测定痹通药酒中 4 种生物碱成分[J]. 中成药, 2017, 39(12): 2632-2634.  
LIU J, ZHANG HX, ZHANG HW, *et al.* Simultaneous determination of four alkaloids in Bitong medicinal wine by HPLC [J]. Chin Tradit Patent Med, 2017, 39(12): 2632-2634.
- [17] 韩书磊, 陈欢, 刘彤, 等. 气相色谱法分析电子烟烟液中主要生物碱含量[J]. 分析科学学报, 2015, 31(4): 494-498.  
HAN SL, CHEN H, LIU T, *et al.* Analysis of main alkaloids of refill liquids for electronic cigarettes by gas chromatography [J]. J Anal Chem, 2015, 31(4): 494-498.
- [18] HARFI B, KHELIFI L, KHELIFI-SLAOUI M, *et al.* Tropane alkaloids GC/MS analysis and low dose elicitors' effects on hyoscyamine biosynthetic pathway in hairy roots of Algerian *Datura* species [J]. Sci Rep, 2018, 8: 17951.
- [19] 吴慧勤, 张春华, 黄晓兰, 等. 气相色谱-串联质谱法同时检测尿液中 15 种有毒生物碱[J]. 分析测试学报, 2013, 32(9): 1031-1037.  
WU HQ, ZHANG CH, HUANG XL, *et al.* Simultaneous determination of 15 toxic alkaloids in urine by gas chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Instrum Anal, 2013, 32(9): 1031-1037.
- [20] 麦沛明, 余胜兵, 吴西梅, 等. 分散液-液微萃取-气相色谱-质谱法同时测定中毒样品中有毒生物碱和鼠药[J]. 分析化学, 2015, 43(2): 282-287.  
MAI PM, YU SB, WU XM, *et al.* Simultaneous determination of toxic alkaloids and rat poisons in toxic samples by dispersive liquid-liquid micro-extraction combined with gas chromatography-mass spectrometry [J]. Chin J Anal Chem, 2015, 43(2): 282-287.



- [21] 范素芳, 马俊美, 刘苗, 等. 高效液相色谱-串联质谱测定食品中15种有毒生物碱[J]. 食品科学, 2018, 39(22): 283-288.  
FAN SF, MA JM, LIU Z, *et al.* Determination of 15 toxic alkaloids in food samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Food Sci, 2018, 39(22): 283-288.
- [22] LEI HB, ZHANG YH, YE J, *et al.* A comprehensive quality evaluation of Fuzi and its processed product through integration of UPLC-QTOF/MS combined MS/MS-based mass spectral molecular networking with multivariate statistical analysis and HPLC-MS/MS [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266: 113455.
- [23] AZEGHA-MEFEGUE F, MICHEL T, DOUX KAMTO EL, *et al.* Anti-breast cancer potential of *Anonidium mannii* (Oliv.) Engl. & Diels barks ethanolic extract: UPLC-ESI-QTOF-MS detection of anticancer alkaloids [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 276: 114131.
- [24] 黄丽珍, 何建忠, 李筱. 中草药酒中19种植物生物碱的超高效液相色谱-三重四级杆-线性离子阱复合质谱同时测定法[J]. 职业与健康, 2021, 37(10): 1327-1332.  
HUANG LZ, HE JZ, LI Y. Ultra performance liquid chromatography-triple quadrupole-linear ion trap hybrid mass spectrography method for simultaneous determination of 19 plant alkaloids in Chinese herbal medicated wine [J]. Occup Health, 2021, 37(10): 1327-1332.
- [25] 简龙海, 茹歌, 陈丹丹, 等. 亲水作用液相色谱-串联质谱法快速测定食品中罂粟壳的生物碱残留[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(7): 2797-2803.  
JIAN LH, RU G, CHEN DD, *et al.* Rapid determination of alkaloid residue from pericarpium papaveris in food by hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Food Saf Qual, 2017, 8(7): 2797-2803.
- [26] 魏晓晓, 马博凯, 黄雯雯, 等. 药酒中乌头碱、次乌头碱、新乌头碱的LC/MS/MS分析[J]. 中国法医学杂志, 2018, 33(3): 294-296.  
WEI XX, MA BK, HUANG WW, *et al.* Fast detection of aconitine, hyaconitine and mesaconitine in medicinal liquor by LC/MS/MS [J]. Chin J Forens Med, 2018, 33(3): 294-296.
- [27] 贺琦, 黄玲凤, 李忠达, 等. HPLC-MS法同时检测多类食品中20种有害生物碱含量[J]. 闽南师范大学学报(自然科学版), 2017, 3: 54-62.  
HE Q, HUANG LF, LI ZD, *et al.* Simultaneous determination of over twenty kinds of harmful alkaloid in food by HPLC-MS [J]. J Minnan Normal Univ (Nat Sci Ed), 2017, 3: 54-62.
- [28] 杜凤君, 徐敦明, 张志刚, 等. QuEChERS-高效液相色谱-串联质谱法同时分析蜂蜜中33种生物碱[J]. 分析科学学报, 2019, 35(6): 817-823.  
DU FJ, XU DM, ZHANG ZG, *et al.* Simultaneous determination of 33 kinds alkaloids in honey by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Anal Sci, 2019, 35(6): 817-823.
- [29] 钟世豪, 任昕昕, 王鑫宇, 等. QuEChERS-超高效液相色谱-串联质谱法测定腐败人血中3种钩吻生物碱[J]. 理化检验-化学分册, 2019, 55(7): 755-761.  
ZHONG SH, REN XX, WANG XY, *et al.* UPLC-MS/MS determination of 3 gelsemium alkaloids in putrefied human blood with pretreatment by QuEChERS [J]. Phys Test Chem Anal Part B, 2019, 55(7): 755-761.
- [30] SANTANA-MAYOR Á, SOCAS-RODRÍGUEZ B, HERRERA-HERRERA AV, *et al.* Current trends in QuEChERS method a versatile procedure for food, environmental and biological analysis [J]. Tracrend Anal Chem, 2019, 116: 214-235.
- [31] PERESTRELO R, SILVA P, PORTO-FIGUEIRA P, *et al.* QuEChERS-fundamentals, relevant improvements, applications and future trends [J]. Anal Chim Acta, 2019, 1070: 1-28.
- [32] 郭伟华, 周金慧, 黄京平, 等. 分散固相萃取-高效液相色谱-串联质谱法测定蜂蜜中生物碱[J]. 分析化学, 2014, 42(10): 1453-1458.  
GUO WH, ZHOU JH, HUANG JP, *et al.* Determination of alkaloids in honey by dispersive solid phase extraction and high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Chin J Anal Chem, 2014, 42(10): 1453-1458.

(责任编辑: 韩晓红 于梦娇)

## 作者简介



蔡志斌, 主任技师, 主要研究方向为食品安全检测技术。

Email: 1005754603@qq.com