

离子迁移检测减肥保健食品中非法添加药物

何欢¹, 王静文¹, 李琼², 罗中玉², 曹进^{1*}, 王钢力¹, 张庆生¹

(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 中国食品工业投资担保公司, 北京 100051)

摘要: **目的** 建立筛查保健食品中非法添加药物的新方法。**方法** 对39种常见减肥类药物进行离子迁移(IMS)检测, 建立该39种非法添加药物的IMS检测数据库。称取保健食品一次服用量, 用无水乙醇溶解, 取上清液点于试纸上, 直接进样。通过离子迁移谱对减肥类保健食品中可能非法添加药物进行筛查。**结果** 离子迁移测定39种可能非法添加的药物, 其筛查的假阳性率小于10%, 假阴性率小于5%。**结论** IMS可以用于保健食品中非法添加药物的筛查, 并具有较高的筛查效率, 可作为保健食品监督检测中更快速、灵敏的技术手段。**关键词:** 保健食品; 离子迁移; 非法添加

Identification of illegally added chemicals in health foods for weight loss by ion mobility spectrometry

HE Huan¹, WANG Jing-Wen¹, LI Qiong², LUO Zhong-Yu², CAO Jin^{1*},
WANG Gang-Li¹, ZHANG Qing-Sheng¹

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China;

2. Chinese Food Industry Investment Guarantee Corporation, Beijing 100051, China)

ABSTRACT: **Objective** To establish a new method for screening chemicals illegally added in health foods. **Methods** Totally 39 kinds of common weight loss drugs were detected by ion mobility spectrometry (IMS) to establish IMS test database of 39 potential illegal addition chemicals. The sample was dissolved with ethanol, then dropped in test paper with the supernatant, after that detected directly. Ion mobility spectrometry was used to build a screening method for illegal addition in weight loss health foods. **Results** Totally 39 potential illegal addition chemicals were detected by IMS. The false positive ratio was below 10% as well as false negative ratio below 5%. **Conclusion** IMS can be used to screen the drugs illegal additions in healthy foods. It has relatively high screening efficiency, and can be regarded as a rapid and reliable technique in healthy foods supervision and inspection.

KEY WORDS: health foods; ion mobility spectrometry; illegal addition

1 引言

保健食品系指表明具有特定保健功能的食品, 即适宜于特定人群食用, 具有调节机体功能, 不以治

疗疾病为目的的食品。随着人们健康保健意识的不断增强, 保健食品市场也空前火爆起来。近年来审美观念的改变, 减肥保健食品因具有一定的减肥效果深受广大群众的喜爱, 且占减肥产品的较大份额, 种类

基金项目: 国家科技支撑计划项目(2012BAK08B02)

Fund: Supported by National Key Technology R&D Program (2012BAK08B02)

*通讯作者: 曹进, 副研究员, 主要研究方向为分析化学。E-mail: caojin@nifdc.org.cn

*Corresponding author: CAO Jin, Associate Researcher, National Institutes for Food and Drug Control, No.2, Tiantan Xili, Dongcheng District, Beijing 100050, China. E-mail: caojin@nifdc.org.cn

可谓琳琅满目,形式多样,主要可分为以下几种类型^[1]:(1)食欲抑制类的减肥保健食品。其中一种可能会非法添加苯丙胺及其类似物,如安非他酮等,通过神经系统的兴奋作用,抑制觅食行为,减少食物摄入,减轻体重。此类药物对于单纯性肥胖症效果较好,但不良反应较多;另外一种可能是添加芬氟拉明及其复方制剂^[2],多项研究证实,此类药物可致心脏瓣膜损害、肺动脉高压和手指坏死等严重不良反应,FDA(Food and Drug Administration)于1997年决定禁止使用。(2)能量消耗类的减肥保健食品,可能非法添加如麻黄碱、茶碱、咖啡因等中枢兴奋药,能刺激脂肪氧化、增加能量消耗,也可减少食欲,但因其作用于中枢神经,潜在危害性很大。(3)加速代谢减少吸收的减肥保健食品,可能非法添加吡啶类及其衍生物,如1997年FDA批准的西布曲明具有此类作用。西布曲明会增加心脏病和中风风险。

离子迁移谱(ion mobility spectrometry, IMS)技术是上世纪60年代末70年代初发展起来的一种微量化学物质分析检测技术^[3-5]。由于IMS的装置结构简单、检出灵敏度高(检出限达ng甚至pg级),且IMS适合一些挥发性有机化合物的痕量检测^[6-9],最近几年离子迁移谱得到了快速的发展,其研究领域也不断拓宽,成为各个领域对痕量有机化合物进行有效灵敏分析的重要方法之一^[10-14]。目前中国大部分保健食品的检测设备都是实验室应用级,不仅价格昂贵,而且对几乎所有送检物品都需要进行以小时计,甚至十几小时计的预处理,这决定其难以广泛使用。另外,检测手段缺失,也成为保健食品中非法添加药物发现率较低的因素之一。而离子迁移谱仪具有体积小、重量轻、功耗低和分析时间快等特点,为解决这些问题提供了方法^[15]。目前离子迁移谱在食品方面应用才刚刚开始^[16,17],尤其在保健食品检测方面应用较少,但IMS在检出灵敏度和检出速度及其便携程度上的优势,使得对保健食品快速准确检测有良好前景。本研究针对减肥类保健食品中潜在的违法添加药物进行了检测方法的建立和初步的产品筛查,以期对保健食品中非法药物的筛查和发现提供新的方法和途径。

2 材料与方法

2.1 材料及设备

离子迁移便携式设备 TR2000(同方威视股份有

限公司);无水乙醇、甲醇等试剂均为分析纯,购自国药集团;本文涉及药品对照品均购自中国食品药品检定研究院。

2.2 IMS 检测条件

^{63}Ni 作为电离源,闭路气流循环模式,在正、负模式下同时检测,载气和迁移气是干燥净化后的空气,样品经气化后通过半透膜进入离子区。具体参数参见表1。

表1 IMS 检测参数
Table 1 Detection parameters of IMS

参数	设置参数
进样口温度	210 °C
正迁移管温度	170 °C
负迁移管温度	130 °C
迁移泵流量	0.800 L/min
进样泵流量	0.000 L/min
采样线数	30

2.3 样品前处理方法

称取保健食品的一次服用量于50 mL离心管中(片剂型保健食品需经过研磨,胶囊和软胶囊型保健食品需去皮处理,茶类保健食品去纸类包装),用50 mL无水乙醇定容,涡旋1 min,超声15 min,静置取上清液。取10 μL 点于试纸上,直接进样。

3 结果与分析

3.1 39种减肥类药物的IMS检测数据库

根据实际临床情况,选择了39种减肥药物对照物质进行IMS检测,检测条件如表1所示。确定标准品的迁移时间,建立数据库,所得数据如表2所示,其中未标明正负模式的,均为正模式。

3.2 20种阳性减肥类保健食品的IMS快速检测

利用上述方法,对20种明确具有非法添加的保健食品进行了IMS检测,结果如表3所示。同时利用相关液质方法进行了比较。

3.3 多种药品的混合快筛

另外为了保证多种药物的同时筛查,还利用IMS对多种药物的混合物进行了筛查,结果参见表4。

表 2 39 种减肥药物的 IMS 检测结果($n=20$)
Table 2 IMS testing results of 39 kinds of anti-obesity drugs($n=20$)

序号	标准品名称	迁移时间(ms)	检测浓度(ng/ μ L)
1	盐酸麻黄碱	8.46 ± 0.1	1
2	盐酸伪麻黄碱	8.48 ± 0.1	1
3	咖啡因	8.71 ± 0.1	1
4	安非他酮	10.24 ± 0.1	1
5	芬氟拉明	9.67 ± 0.1	1
6	盐酸苯丙醇胺	9.02 ± 0.1	1
7	苯佐卡因	8.17 ± 0.1	1
8	盐酸舍曲林	11.10 ± 0.1	1
9	克伦特罗	10.84 ± 0.1	1
10	辛弗林	9.32 ± 0.1	1
11	盐酸-N-单去甲基西布曲明	10.93 ± 0.1	1
12	盐酸西布曲明	11.17 ± 0.1	1
13	茶碱	11.12 ± 0.1	1
14	氢溴酸西酞普兰	12.02 ± 0.1	10
15	大黄素	负模式: 10.81 ± 0.1	10
16	吲达帕胺	7.46 ± 0.1	100
17	盐酸-N-N-双去甲基西布曲明	11.45 ± 0.1	100
18	三氮唑啉	10.14 ± 0.1	100
19	唑尼沙胺	正模式: 8.86 ± 0.1 负模式: 9.82 ± 0.1	100
20	阿卡波糖	10.74 ± 0.1	100
21	苯氟雷司盐酸盐	正模式: 12.24 ± 0.1 负模式: 8.38 ± 0.1	100
22	托拉塞米	10.56 ± 0.1	100
23	盐酸氟西汀	13.14 ± 0.1	100
24	乙酰唑胺	负模式: 9.5 ± 0.1	100
25	酚酞	10.39 ± 0.1	1000
26	氯噻嗪	6.47 ± 0.1	1000
27	螺内酯	9.51 ± 0.1	1000
28	托吡酯	正模式: 12.17 ± 0.1 负模式: 12.58 ± 0.1	1000
29	呋塞米	正模式: 7.75 ± 0.1 负模式: 7.06 ± 0.1	1000
30	苯丙酸诺龙	9.51 ± 0.1 和 14.24 ± 0.1	1000
31	布美他尼	6.45 ± 0.1	1000
32	瑞莫那班	6.82 ± 0.1 和 14.82 ± 0.1	1000
33	苄氟噻嗪	12.44 ± 0.1	1000
34	西替利司他	6.53 ± 0.1	1000
35	依尼他酸	正模式: 10.76 ± 0.1 负模式: 17.62 ± 0.1	1000
36	氯哌酮	8.26 ± 0.1	100
37	甲氯噻嗪	8.31 ± 0.1	100
38	美托拉宗	8.46 ± 0.1	100
39	奥利司他	9.24 ± 0.1	100

表 3 LC-MS 与 IMS 分析结果的比较($n=5$)

Table 3 Comparison of LC-MS and IMS analysis results ($n=5$)

序号	减肥保健食品名称	LC-MS 检出药物	IMS 检出药物
1	左旋肉碱胶囊 1	咖啡因	无
2	苦瓜清脂素	咖啡因、大黄素	无
3	苹果醋减肥胶囊	酚酞	无
4	减肥胶囊 1	咖啡因	西布曲明
5	减肥茶	咖啡因	咖啡因
6	减肥咖啡	咖啡因	西布曲明
7	左旋肉碱银杏胶囊	西布曲明	西布曲明
8	左旋肉碱胶囊 2	西布曲明、单去甲基西布曲明、酚酞	西布曲明
9	复合营养片	咖啡因	西布曲明
10	调肠胶囊	西布曲明、酚酞	西布曲明
11	减肥金弹	西布曲明、单去甲基西布曲明、酚酞	西布曲明
12	左旋肉碱胶囊 3	西布曲明、盐酸单去甲基西布曲明、大黄素	西布曲明
13	左旋肉碱胶囊 4	西布曲明	西布曲明
14	左旋肉碱胶囊 5	西布曲明、大黄素	西布曲明
15	左旋肉碱减肥胶囊 6	西布曲明、酚酞	西布曲明
16	清减润肠胶囊	西布曲明、酚酞	西布曲明
17	减肥胶囊 2	咖啡因	咖啡因、西布曲明
18	芦荟片	咖啡因、酚酞	咖啡因、西布曲明
19	减肥冲剂	西布曲明	西布曲明
20	瘦身咖啡	西布曲明	西布曲明

表 4 药物混合物的 IMS 筛查结果($n=10$)

Table 4 IMS screening results of drug mixtures ($n=10$)

序号	混合物质名称	IMS 检出物质
1	麻黄碱、西布曲明、芬氟拉明、氢溴酸西酞普兰、克伦特罗、大黄素	麻黄碱、西布曲明、氢溴酸西酞普兰、克伦特罗、大黄素
2	咖啡因、西布曲明、芬氟拉明、氢溴酸西酞普兰、克伦特罗、大黄素	咖啡因、西布曲明、氢溴酸西酞普兰、克伦特罗、大黄素
3	伪麻黄碱、西布曲明、芬氟拉明、氢溴酸西酞普兰、克伦特罗、大黄素	伪麻黄碱、西布曲明、芬氟拉明、氢溴酸西酞普兰、克伦特罗、大黄素
4	麻黄碱、西布曲明、双去甲基西布曲明、芬氟拉明、氢溴酸西酞普兰、克伦特罗、大黄素	麻黄碱、芬氟拉明、氢溴酸西酞普兰、克伦特罗、大黄素
5	麻黄碱、单去甲基西布曲明、双去甲基西布曲明、芬氟拉明、氢溴酸西酞普兰、克伦特罗、大黄素	麻黄碱、氢溴酸西酞普兰、克伦特罗、大黄素
6	咖啡因、茶碱、双去甲基西布曲明、芬氟拉明、氢溴酸西酞普兰、克伦特罗、大黄素	咖啡因、氢溴酸西酞普兰、克伦特罗、大黄素

4 讨论

4.1 检测条件的选择

由于使用的离子迁移设备是利用直接进样,加热挥发,直接电离的方式进行的,因此,进样口温度、迁移管温度是决定检测信号和分辨率的主要参数,方法对表2列出的药品对照物质进行了参数优化,形成了表1的检测条件,同时对各个物质在实际保健食品中的检测进行了阳性、阴性、添加阳性等样品的测试,结果参见表3,4所示。同时,研究了离子迁移谱设备的性能,考察离子迁移谱设备的减肥药物检出限、设备运行稳定性、设备检测准确性,离子迁移谱设备检测减肥药物的检出限均在 $\text{ng}\sim\mu\text{g}$ 之间,基本不会产生漏检现象;实验中平行测定六份最小浓度的添加阳性减肥保健食品, RSD 20%,重现性较好,仪器运行稳定;实验中根据标准曲线测得的回收率基本在50%~120%之间,尤其是在检测保健食品浓度较高的情况下回收率基本都在100%~120%,检测准确性较好。

4.2 筛查方法的检出限及运行稳定性

作为筛查方法,其验证实验主要是针对检出限附近的干扰、灵敏度、稳定性进行了研究,结果表明,对于可能的潜在39种药物,IMS具备一定的检出能力,另外通过与液质测试结果的比较,可以评价出IMS检测的假阳性和假阴性率,通过比较发现,该检测方法与常规方法比较,假阴性率小于5%,假阳性率小于10%,而对于固定标的的混合药物筛查,交叉干扰率小于3%,基本满足了筛查方法的要求。

4.3 减肥类药物的IMS数据库的建立

方法建立了减肥保健食品中可能非法添加的39种减肥药物离子迁移谱数据库。其中只有氯哌酮、甲氯噻嗪、美托拉宗、奥利司他四种物质未检出,其他35种减肥药物均在离子迁移谱设备中有较高的响应值。盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、咖啡因、安非他酮、芬氟拉明、盐酸苯丙醇胺、苯佐卡因、盐酸舍曲林、克伦特罗、辛弗林、盐酸单去甲基西布曲明、盐酸西布曲明、茶碱等13种减肥药物能够在 $1\text{ ng}/\mu\text{L}$ 以下出峰;氢溴酸西酞普兰、大黄素等13种减肥药物能够在 $10\text{ ng}/\mu\text{L}$ 以下出峰;呋达帕胺、盐酸双去甲基西布曲明、三氮唑啉、唑尼沙胺、阿卡波糖、苯氟雷

司盐酸盐、托拉塞米等7种在 $100\text{ ng}/\mu\text{L}$ 以下出峰。

4.4 实际样品测定

利用IMS快速筛选已知非法添加4~7种减肥药物的保健食品,检测结果说明该IMS检测设备可一次性快速检测出4~6种非法添加的减肥药物,混合快筛效果较好。

4.5 结论

通过前期研究,初步建立了离子迁移谱技术测定减肥类保健食品中可能非法添加药物的数据库,并通过参数验证、实际样品检测和实验室方法比较等,表明IMS可以用于保健食品中非法添加药物的筛查,并具有较高的筛查效率,可以为保健食品的监督管理提供相应的快速可靠的技术手段,丰富了相关检验检测的能力,降低了相关检验筛查的成本。

参考文献

- [1] 李阳, 薛丰, 王媛等. 高效毛细管电泳法同时测定减肥类功能食品中7种违禁成分[J]. 分析化学, 2011, 39(11): 1716-1720.
Li Y, Xue F, Wang Y, *et al.* Simultaneous Determination of Seven Adulterants in Slimming Functional Foods by High Performance Capillary Electrophoresis[J]. Chin J Anal Chem, 2011, 39(11): 1716-1720.
- [2] 王杉, 宓捷波, 常文保, 等. 减肥保健品中芬氟拉明等8种合成食欲抑制剂的分析测定[J]. 分析化学, 2004, 32(3): 320-324.
Wang S, Mi JB, Chang WB, *et al.* Analysis of 8 Synthetic Anorexics in Adulterated Weight-reducing Tonic[J]. Chin J Anal Chem, 2004, 32(3): 320-324.
- [3] Baumbach JJ, Eiceman GA. Ion mobility spectrometry: arriving on site and moving beyond a low profile[J]. Appl Spectrosc, 2001, (53): 338A-355A.
- [4] 刘林, 花榕, 王姜, 等. 离子迁移谱仪的电离技术研究进展[J]. 质谱学报, 2014, 35(2): 97-107.
Liu L, Hua R, Wang J, *et al.* Research Progress of Ionization Technologies for Ion Mobility Spectrometry [J]. J Chin Mass Spectr Soc, 2014, 35(2): 97-107.
- [5] 许峰, 王海龙, 关亚风. 离子迁移谱研究进展[J]. 化学进展, 2005, 17(3): 514-522.
Xu F, Wang HL, Guan YF. Progress in ion mobility spectrometry[J]. Prog Chem, 2005, 17(3): 514-522.
- [6] Dussy FE, Berchtold C, Briellmann TA, *et al.* Validation of an ion mobility spectrometry (IMS) method for the detection of heroin and cocaine on incriminated material[J]. Forensic Sci Int, 2008, 177(2-3): 105-111.
- [7] Bell SE, Ewing RG, Eiceman GA, *et al.* Atmospheric pressure

- chemical ionization of alkanes, alkenes, and cycloalkanes[J]. *J Am Soc Mass Spectr*, 1994, 5 (3): 177–185.
- [8] 彭丽英, 王卫国, 王新, 等. 离子迁移谱快速筛查白酒中痕量邻苯二甲酸酯的研究[J]. *分析化学*, 2014, 42(2): 278–282.
- Peng LY, Wang WG, Wang X, *et al.* Rapid Screening of Trace Phthalate Esters in Wine Using Ion Mobility Spectrometry[J]. *Chin J Anal Chem*, 2014, 42(2): 278–282.
- [9] Armenta S, Alcala M, Blanco M. A review of recent, unconventional applications of ion mobility spectrometry (IMS)[J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 703(2): 114–123.
- [10] Crawford CL, Hill HH. Evaluation of false positive responses by mass spectrometry and ion mobility spectrometry for the detection of trace explosives in complex samples[J]. *Anal Chim Acta*, 2013, (795): 36–43.
- [11] Eiceman GA, Karpas Z, Hill HH, *et al.* Ion Mobility Spectrometry[M]. CRC Press, 2005.
- [12] 李灵锋, 王铁松, 韩可, 等. 利用高场非对称波形离子迁移谱技术快速鉴别降糖中药中的西药成分[J]. *分析化学*, 2014, 42(4): 519–524.
- Li LF, Wang TS, Han K, *et al.* Rapid Identification of Illegally Addition in Traditional Chinese Antidiabetic Medicine by Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometric Technique[J]. *Chin J Anal Chem*, 2014, 42(4): 519–524.
- [13] Connie MG, John CR, John FK, *et al.* Detection of undeclared erectile dysfunction drugs and analogues in dietary supplements by ion mobility spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49(3): 601–606.
- [14] Armenta S, Alcala M, Blanco M, *et al.* Ion mobility spectrometry for the simultaneous determination of diacetyl midecamycin and detergents in cleaning validation [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 83: 265–272.
- [15] 贾建, 郭会勇, 高晓光, 等. 漂移管工作温度对离子迁移率谱的影响[J]. *分析化学*, 2006, 34(12): 1783–1786.
- Jia J, Guo HY, Gao XG, *et al.* Effects of Drift Tube Temperature on Ion Mobility Spectra [J]. *Chin J Anal Chem*, 2006, 34(12): 1783–1786.
- [16] 林琅, 牛云蔚, 马军, 等. 离子迁移谱在食品安全快速检验中应用研究进展[J]. *粮食与油脂*, 2013, 26(11): 4–7.
- Lin L, Niu YW, Ma J, *et al.* Research progress of applying ion mobility spectrometry in food safety rapid detection [J]. *Cereals Oils*, 2013, 26(11): 4–7.
- [17] 王建凤, 张仲夏, 杜振霞, 等. 离子迁移谱法检测圣女果中的敌敌畏和马拉硫磷[J]. *分析实验室*, 2011, 30(4): 30–33.
- Wang JF, Zhang ZX, Du ZX, *et al.* Detection of malathion and dichlorvos in cherry tomatoes using a hand-held ion mobility spectrometer [J]. *Chin J Anal Lab*, 2011, 30(4): 30–33.

(责任编辑: 张宏梁)

作者简介

何欢, 研究生, 助理研究员, 主要研究方向为分析化学。

E-mail: hehuan_725@aliyun.com

曹进, 副研究员, 主要研究方向为分析化学。

E-mail: caojin@nifdc.org.cn