

保健食品中非法添加药物的检测现状及 筛查策略研究

宁霄, 张伟清, 王钢力, 曹进*, 张庆生

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要: **目的** 为保健食品中非法添加药物的发现提供筛查策略和方法, 以弥补现有检测方法的不足。 **方法** 首先针对可以实现或者辅助实现保健食品声称功能的药物建立了对应的信息库, 对其主要临床功效和副作用进行了信息汇总。其次通过质谱单离子扫描和子离子扫描, 建立上述物质的质谱筛查信息。同时按照不同能量水平, 建立不同信号强度的质量信息库。进而作为主体信号, 建立液相质谱多反应检测的方法, 及其液质联用采集信息, 并选择了不同剂型、不同基体的保健食品作为基质, 建立了阴性、添加阳性的数据信息库。形成了治疗信息、分析检测信号及确证信息为线索的筛查体系和方式。 **结果** 以缓解体力疲劳类药物为例, 通过对近百批相关保健食品进行筛查, 可见阳性结果发现率较一般方法提高了 100%, 而对于未知物质的发现提高了 300%, 验证了以信息依赖型为筛查主线的方法策略。 **结论** 信息依赖型保健食品非法添加药物筛查为保健食品中非法添加药物的发现提供了新的途径。

关键词: 信息依赖型策略; 保健食品; 非法添加药物; 筛查策略

Detection status and screening strategy of illegally added drugs in healthy food

NING Xiao, ZHANG Wei-Qing, WANG Gang-Li, CAO Jin*, ZHANG Qing-Sheng

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

ABSTRACT: Objective To provide screening strategy and method for the discovery of illegally added drugs in healthy foods. **Method** Firstly, based on the drugs which could realize or help to realize the promised function of health food, the corresponding database was established, which was aimed at collecting main clinical efficacy and side effects of drugs. Secondly, through scanning of mass spectrometry single ion and product ion, the screening information of mass spectrometry was founded. Meanwhile, according to the different energy levels, database based on different signal intensities was set up. Based on the above methods, liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) multi-reactions monitoring method was applied and LC-MS information was collected. By choosing health food of different dosage forms and substrates, negative data and added positive data were included in the database. Thus, the screening system and method were formed in terms of therapy information, the analysis of test signals and confirmed information. **Results** The information-dependent method was validated by screening function to relieve physical fatigue drugs as example. According to the screening of hundreds batches of relevant health food, the discovery rate of positive results

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

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

increased by 100% compared to the general methods and that of unknown substances risen by 300%.

Conclusion The information-dependent strategy for illegally added drug in healthy food provided a novel path for control of the quality of healthy food.

KEY WORDS: information-dependent strategy; healthy food; illegally added drug; screening strategy

1 引言

保健食品是指声称具有特定保健功能或者以补充维生素、矿物质为目的的食品, 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, 并且对人体不产生任何急性、亚急性或者慢性危害的食品^[1]。依据国家食品药品监督管理总局保健食品数据库, 截止 2014 年 5 月, 我国已审批的保健食品有 14000 多个, 其中国产保健食品 13000 多个, 进口保健食品近 700 个。保健食品的蓬勃发展给我国食品行业带来了巨大的经济效益。

1.1 保健食品中的非法添加与检测

随着经济利益的驱动, 近年来许多不法分子为凸显保健食品的功能, 通过添加各种化学药品或化学物质, 使其增加相应的效果, 进而攫取更多的经济效益。在化学药品的添加中, 多见处方药, 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, 甚至死亡。例如^[2-7], 2002 年 12 月, 在一种抗疲劳类保健食品中发现含枸橼酸西地那非; 2005 年 12 月 21 日, 卫生部查处糖济可胶囊、神叶牌降糖茶、同春堂苦瓜口含片等 14 种调节血糖类保健食品添加格列美脲、苯乙双胍等化学药品; 2006 年 9 月 12 日卫生部撤销“唐新牌唐新胶囊”等三种可降糖保健食品批准文号, 因其中添加了“格列美脲”、“格列本脲”、“苯乙双胍”等化学药物, 使糖尿病治疗更为复杂。上述典型事件反映的只是保健食品乱象的“冰山一角”, 其他的安全性问题也日益突显。由于保健食品中非法添加药物存在剂量不明确、种类不清晰、物质相互作用不确切等风险, 因此保健食品中非法添加药物这种现象具有很强的潜在危害性, 是影响食品安全的重要危害来源, 需严厉打击。针对保健食品中非法添加药物的筛查主要集中在各种分离分析方法的建立, 目前已有的检测方法包括传统物理化学鉴别法^[8]、薄层色谱法^[9]、高效液相色谱法^[10]、液相色谱-质谱联用法^[11,12]、超高效液相色谱-质谱法^[13]、近红外光谱法^[14,15]、高效毛细管电泳色谱法^[16]、直接实时分析质谱法^[17,18]、表

面增强拉曼散射法^[19]等。

1.2 非法添加检测的不足

从已有的方法来看, 大多属于确定目标物的筛查和分析, 包括单一或者一类确定目标的补充检验方法, 然而如表 1 列出了已有研究基础的 7 类保健食品中可能添加的化学药品, 可以看到存在近百种。

表 1 内容是目前已经进行检查或者在某些检验机构进行的测定内容, 均属于目标化检测的方法, 然而通过实践可以看到单纯依靠现有的补充方法实际上不能满足实际监督或者监测的需要, 会使较多违法行为无法发现。而针对每一个药物建立补充筛查鉴别方法, 一方面工作量巨大, 另一方面, 局限了方法在筛查发现方面的功能。另外, 在前期检验工作中发现, 保健食品中非法添加化学药物主要存在两种非法添加趋势: 一是功能对应的治疗药物的添加, 二是药物副作用与功能对应的药物添加。在添加形式上, 存在一种或者多种药物添加、药物前体添加或者药物衍生物添加等。如西地那非和他达拉非属于 PDE5 的选择性抑制剂, 能抑制体内环磷酸鸟苷的降解, 从而加强兴奋的阴茎勃起反应, 在宣称抗疲劳类保健食品中有非法添加情况。而糖尿病慢性并发症之一是阳痿, PDE5 抑制剂(多为西地那非)与降糖药(多为格列本脲)的联合使用, 可以从多方面减轻糖尿病的症状, 不法商家通过这种联合添加的方式来增加降糖类保健食品的疗效。部分阳痿患者(不管是否患有糖尿病)由于迫切想改善其症状, 擅自服用宣称具有壮阳效果的保健食品, 而这些保健食品中可能非法添加不同程度的降糖药, 患者服用后导致了一系列降糖药引发的严重副作用(比如低血糖)。Poon 等^[20]报道香港 2007~2008 年收治的低血糖患者, 均服用过不同名目的壮阳类保健食品, 其均掺加了 PDE5 抑制剂和格列本脲。另 2011 年某医院在收治多例严重低血糖患者的过程中, 发现其均服用过掺入格列本脲的壮阳类保健食品。同时, PDE5 的选择性抑制剂类药物还具有增加新陈代谢的副作用, 也有被添加入减肥类保健食品的情况, 但应慎用于存在心血管疾病隐患的

人群; 这些事例为保健食品中非法添加药物的危害溯源和风险鉴别提供了新的线索, 说明现在保健食品非法添加化学药品的筛查范围不能仅限于具备宣

称功能的化学药品上, 还需考虑其他可能性的化学药物。因此, 有必要建立一个无目标筛查的方法或策略, 以增加非法添加药物的发现率。

表1 保健食品中可能添加的化学药物
Table 1 Potential illegally added drugs in healthcare food

保健功能	可能添加的违禁化学药物	
	类别	化合物名称或药物商品名
减肥类	食欲抑制剂	芬氟拉明、安非拉酮、西布曲明等
	能量消耗剂	麻黄碱、咖啡因等
	抑郁剂	氟西汀等
	利尿剂	呋塞米等
	胃肠脂肪酶抑制剂	利莫那班、奥利司他等
	泻药	酚酞等
	其他	比沙可啶等
	双胍类	二甲双胍、苯乙双胍等
降血糖类	磺酰脲类	格列本脲、格列美脲、格列吡嗪、格列齐特、甲苯磺丁脲等
	胰岛素增敏药	吡格列酮、格列喹酮、罗格列酮等
	美格列脲类	瑞格列奈等
	α -葡萄糖苷酶抑制剂	阿卡波糖、伏格列波糖等
	血管紧张素转化酶抑制剂	卡托普利等
	钙拮抗剂	硝苯地平
	血管紧张素 II AT1 受体拮抗剂	氯沙坦钾等
	利尿剂	氢氯噻嗪等
降血压类	中枢神经和交感神经抑制剂	利血平、可乐定等
	α -受体阻滞剂	哌唑嗪
	β -受体阻滞剂	阿替洛尔等
	苯二氮卓类	地西洋、劳拉西洋、氯硝西洋、硝西洋、奥沙西洋、氯氮卓、三唑仑、艾司唑仑、马来酸咪达唑仑、阿普唑仑等
镇定安神类	巴比妥类	巴比妥、异戊巴比妥、司可巴比妥钠、苯巴比妥等
	新型催眠药	氯美扎酮等
	磷酸二酯酶-5 抑制剂	伐地那非、西地那非、他达那非、伐地那非、红地那非、豪莫西地那非、那莫西地那非、那红地那非、羟基豪莫西地那非、氨基他达拉非、硫代艾地那非等
补肾壮阳类	多巴胺激动剂	脱水吗啡等
	肾上腺素能阻断剂	育亨宾等
	HMG-CoA 还原酶抑制剂	阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀等
降血脂类	氯贝丁酯类	吉非罗齐等
	其他	烟酸等
	雌激素	雌三醇、雌二醇、炔雌醇、己烯雌酚、美雌醇等
	肾上腺皮质激素类	氢化可的松、可的松、曲安西龙、地塞米松、倍他米松、泼尼松、泼尼松龙、倍他米松、氟轻松、倍氯米松等
美容养颜类	甾酮酯类	甾酮、醋酸甾酮、丙酸甾酮、甲基甾酮等
	孕激素	黄体酮等

2 方 法

依据非法添加的目的及添加行为的主观规避性的特点, 添加物质的筛查往往需要一种目标发现的策略, 亦即无目标分析标准筛查方法的建立, 通过信息发掘实现目标的发现。本研究以药物的治疗信息为溯源信息源, 通过其与保健食品声称功能的相关性分析, 建立针对性物质的质谱信息数据, 实现信息依赖型标准鉴别数据库的建立。同时, 利用超高效液相-质谱的快速及动态多反应监测模式手段建立定量方法, 从而构建以信息为依据, 数据为支撑的筛查方法的标准化模式及其验证和判别依据。

如图 1 所示, 通过药物信息的汇总, 结合物质信号数据库的建立, 利用信号匹配, 建立阳性鉴别的浓度、信号等识别、比对, 在一定概率下, 获得可能的阳性结果, 进而通过确证, 得到阳性检出。

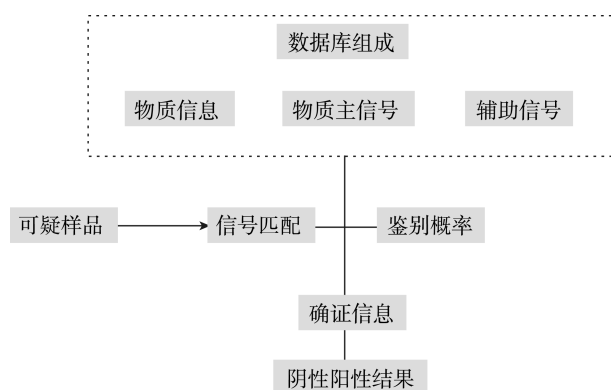


图 1 信息依赖型非法添加筛查方法的构建

Fig. 1 Framework of information-dependent screening method for illegally added drugs

具体可建立筛查流程如下:

(1) 建立保健食品功能相关药物信息库;

(2) 根据信息库对应物质, 建立以单离子扫描、质量范围扫描以及子离子扫描为主的信号源, 其中信号采集包括高低碰撞能量、基质添加等, 形成物质信息与信号结合的辅助(或者筛查)信号数据库;

(3) 根据物质特性, 建立 3 种针对性制备方式, 即酸化、中性及碱化溶剂的超声制备方法, 获取供试样品, 以超高效液相色谱(ultra performance liquid chromatography, UPLC)简单线性梯度为基础, 建立液质动态多反应监测或者选择离子监测的方式, 形成物质信息的主信号源, 用于物质结果的确证;

(4) 样品的信号匹配基于误差概率的方式用于具体检出水平的评价, 一般对于具有管理值的物质, 检出假阴性率限度设为 5%, 对于不存在管理值的物质, 检出假阴性率限度设为 1%, 其对应的浓度, 是筛查的基本检出限;

(5) 样品筛查, 需要匹配物质的检出离子数、离子的鉴别点数和离子间的丰度比等基本参数;

(6) 对于确证, 还需要比对样品的保留指数等结果, 同时需要进行物质检出能力的评价, 这个是在上述检出水平的基础上, 根据 1.64 倍的偏差水平获取的浓度水平, 相当于方法的定量限, 其对于有管理值和无管理值的物质, 假阳性限度均设为 5%;

(7) 样品进入筛查体系后, 首先根据样品的功能声称, 确定对应的药物信息库, 其次通过快速扫描的方式, 获取筛查信息, 进而通过对阳性结果进行的确证实验, 进行阳性结果的确证。

需要说明的是, 在食品中非法添加非食用物质的残留检测中, 由于存在污染和带入现象, 因此部分物质在食品中的残留存在是具有一定的最小安全限值, 以说明本底情况, 就检测而言, 由于存在测定误差, 因此在残留测定中需要以检测的误差概率来说明具体的检测能力或者水平; 而对于存在限值和不存在限值的物质, 由于其在安全隐患上的反映不同, 因此, 对于不存在限值的物质, 在安全管理上更严, 所以假阴性率设置为 1%; 而存在管理值的物质, 由于存在本底, 从安全性的角度, 检测水平可以适当放宽, 这里设置假阴性率为 5%。

3 结 果

按照上述筛查和确证方式对多种宣称功能的保健食品进行了筛查和确证, 其中以对缓解体力疲劳类保健食品中非法添加进行测试为例, 通过对近百批样品的测定, 检出阳性添加样品 10 批, 其中按照原有方法检出 5 批, 如果依据本研究涉及的策略进行筛查, 可以发现新的添加物, 亦即该策略的阳性结果发现率较一般方法提高了 100%, 同时按照原有方法进行筛查, 为 11 种潜在药物, 其中阳性检出物质为 3 种, 而本策略筛查出的物质为 9 种, 出现多批次复合性质的添加, 因此对于未知物质的发现提高了 300%, 这是由于该方法建立了广谱的筛查信息, 而其他有目标的检测方法则在检出对应的物质的同时, 仅能根据异常峰或者异常信号的出现予以警示, 发现率大大减低。

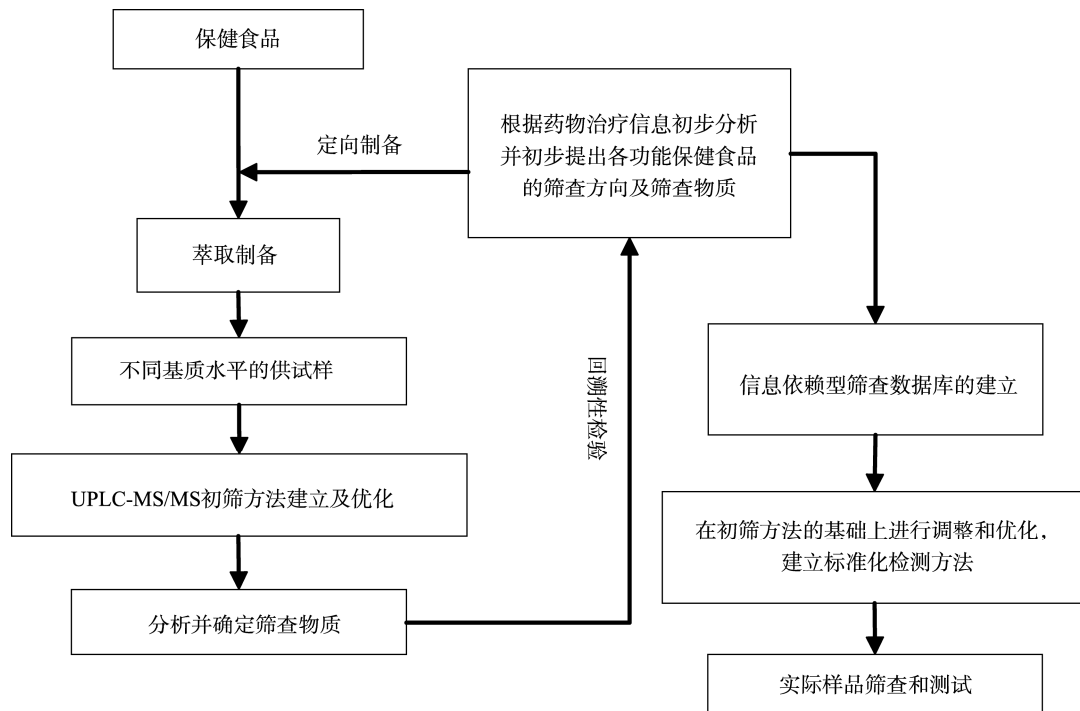


图 2 保健食品非法添加物质方法建立的技术路线

Fig. 2 Flow chart for test method on illegally added substances in healthcare foods

3.1 技术路线

针对实际筛查, 设定了具体的技术路线, 见图 2 所示。

3.2 方法的建立

作为筛查方法的基础, 首先针对可以实现或者辅助实现缓解体力疲劳功能的药物建立了对应的信息库, 包含现在临床可能使用的药物 30 余种, 对其主要临床功效和副作用进行了信息汇总。其次通过质谱单离子扫描和子离子扫描, 建立上述物质的质谱筛查信息。同时按照不同能量水平, 建立了不同信号强度的质量信息库。进而作为主体信号, 建立了液相质谱多反应检测的方法, 及其液质联用采集信息, 并选择了不同剂型、不同基体的保健食品作为基质, 建立了阴性、添加阳性的数据信息库。对近 100 批样品进行了检测, 采用补充检验方法和本检测策略进行了对比分析。总结了该类数据分析的阳性检出率和假阳性率, 并建立了相应的检出能力水平值。在信号的匹配中, 针对数据建立了离子数、鉴别点、丰度比的要求和范围, 同时, 对于检出能力, 建立了小于 1% 假阴性率水平的检出阈值。

4 结论

建立无目标的保健食品非法添加物质筛查和确证研究策略, 为保健食品中非法添加物质的监测、检测和监督检查提供了通则性方法, 可以提高检出的概率, 并为发现新的添加形式提供了路径。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 第 19 号令.《保健食品注册管理办法(试行)》[Z]. 2005.
The State Food and Drug Administration. No.19. The measures for the administration of registration of health food (for Trial Implementation) [Z]. 2005.
- [2] 荫士安, 王茵. 试论保健食品的安全性[J]. 中华预防医学杂志, 2006, 40(2): 141-143.
Yin SA, Wang Y. Discussion on the safety of health food [J]. Chin J Prev Med, 2006, 40(2): 141-143.
- [3] 王兰明. 我国食品安全管理工作的现状与思考[J]. 食品科学, 2004, 25(7): 187-192.
Wang LM. Situation review and suggestions for the food safety administration in China [J]. Food Sci, 2004, 25(7): 187-192.
- [4] 孙鑫贵, 李春雨, 赵榕. 保健食品违法添加药物状况及管理对

- 策[J]. 首都公共卫生, 2010, 4(4): 153-155.
- Sun XG, Li CY, Zhao R. Illegal addition of drugs in dietary supplements and its management strategy in China [J]. *Cap J Pub Health*, 2010, 4(4): 153-155.
- [5] 董永成, 杜士明, 陈永顺, 等. 中成药及保健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): 1601-1602.
- 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 counter measure against the phenomenon [J]. *Lishizhen Med Materia Medica Res*, 2006, 17(8): 1601-1602.
- [6] 汤文璐, 王永铭, 杜文民. 国内 42 年文献源抗糖尿病药物的不良反应分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(12): 753-758.
- Tang WL, Wang YM, Du WM. Analysis of adverse drug reaction of antidiabetic agents according to documents within forty-two years in China [J]. *Chin J New Drugs Clin Remed*, 2002, 21(12): 753-758.
- [7] 柯俊, 汤文璐. 2006-2010 年上海市口服抗糖尿病药物的不良反应报告分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 20(6): 351-356.
- Ke J, Tang WL. Analysis on adverse drug reaction reports of shanghai oral anti-diabetic drugs from 2006 to 2010 [J]. *Chin J Clin Pharm*, 2011, 20(6): 351-356.
- [8] 朱炳辉, 梁祈, 林生文. 药品、保健品和食品中枸橼酸西地那非掺杂的快速测定方法[P]. 中国, CN 200410026583, 2005-01-12.
- Zhu BH, Ling Q, Lin SW. A rapid method for determination of sildenafil citrate in drugs, health foods and foods [P]. China, CN200410026583, 2005-01-12.
- [9] 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): 36-39.
- Shi YQ, Yao J, Zhang QM, *et al.* TLC method for screening sulphonylureas in antidiabetics Chinese traditional patent medicines and health supplementary foods [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2007, 27(1): 36-39.
- [10] 张晓丹, 傅小英, 陈静, 等. HPLC-DAD 数据库快速筛查减肥类中药制剂及保健食品中的 10 种非法添加化学药物[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(2): 195-201.
- Zhang XD, Fu XY, Chen J, *et al.* A HPLC-DAD spectrum library for rapidly detecting 10 anti-obesity chemicals illegally adulterated in traditional Chinese medicines and healthy foods [J]. *Chin J New Drugs*, 2012, 21(2): 195-201.
- [11] 李莉, 徐海娥. HPLC 法测定保健食品及中药制剂中化学降糖药的含量[J]. 中国卫生检验杂志, 2009, 19(06): 1271-1360.
- Li L, Xu HE. Determination of anti-diabetic agents in traditional Chinese medicine and health products by HPLC [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2009, 19(06): 1271-1360.
- [12] Ma W, Ma Q, Fu L, *et al.* Simultaneous determination of rimonabant and orlistat illegally added in the weight-loss functional foods by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Sepu*, 2010, 28(1): 43-48.
- [13] 樊磊磊, 刘乃强, 李振国. UPLC-MS 定性定量检测稳糖安胶囊中降糖类化学药品[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(08): 87-91.
- Fan LL, Liu NQ, Li ZG. Qualitative and quantitative determination of antidiabetic drugs in wentangan capsule by UPLC-MS [J]. *Chin J Exper Trad Med Form*, 2013, 19(08): 87-91.
- [14] Liu T, Feng YC, Song DQ, *et al.* Selection of characteristic spectral bands for the analysis by the NIR correlation coefficient method [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2011, 20(01): 83-91.
- [15] 蔡蕊, 王世盛, 孟昱, 等. 近红外光谱结合第一范围标定法定化学降糖原料药[J]. 大连理工大学学报, 2012, 52(02): 162-166.
- Cai R, Wang SC, Meng Y, *et al.* Identification of oral hypoglycemic APIs by NIR spectroscopy with scaling to the first range method [J]. *J Dalian Univ Technol*, 2012, 52(02): 162-166.
- [16] 刘敏, 古卓良, 张晓丹, 等. 毛细管电泳法检测中药制剂舒骨宁中非法添加的双氯芬酸钾[J]. 药学实践杂志, 2009, 27(05): 359-361.
- Liu M, Gu ZL, Zhang XD, *et al.* Determination of illegal ingredient diclofenacpotassium in TCM by capillary electrophoresis [J]. *J Pharm Prac*, 2009, 27(05): 359-361.
- [17] 李文杰, 程显隆, 李卫健, 等. DART-MS/MS 法快速直接分析减肥保健品中非法添加的盐酸西布曲明[J]. 中国药事, 2012, 26(02): 147-149.
- Li WJ, Cheng XL, Li WJ, *et al.* Rapid and direct analysis of sibutramine hydrochloride illegally added in weight-loss healthy food by DART-MS/MS method [J]. *Chin Pharm Affairs*, 2012, 26(02): 147-149.
- [18] 程显隆, 李文杰, 李卫健, 等. DART-MS/MS 法直接实时检测保健食品中非法添加的 6 个 PDE5 抑制剂的应用研究[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(03): 438-442.
- Cheng XL, Li WJ, Li WJ, *et al.* Study on rapid and direct analysis of illegally added six PDE5 inhibitors in health food by DART-MS/MS method [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2011, 31(03):

438-442.

- [19] Zhang Y, Huang XY, Liu WF, *et al.* Analysis of drugs illegally added into Chinese traditional patent medicine using surface-enhanced Raman scattering [J]. *Anal Sci: Inter J Japan Soc Anal Chem*, 2013, 29(10): 985-990.
- [20] Poon WT, Lam YH, Lee HH, *et al.* . Outbreak of hypoglycemia: Sexual enhancement products containing oral hypoglycaemic agent [J]. *Hongkong Med J*, 2009, 15(3): 196-200.

(责任编辑: 杨翠娜)

作者简介



宁霄, 硕士研究生, 助理研究员, 主要研究方向为分析化学。

E-mail: xiao200730079@hotmail.com

曹进, 研究员, 主要研究方向为分析化学。

E-mail: caojin@nifdc.org.cn

补充说明

本刊 2015 年第 4 期(2015, 6(4): 1421-1428) 曾山等作者“基于流形模糊聚类算法的高光谱图像猪肉品质分类研究”一文中基金项目名称由

“基金项目: 湖北省教育厅科学技术研究项目(B2015001)

Fund: Supported by the Project of Hubei Ministry of Education (B2015001)”。

修改为

“基金项目: 湖北省教育厅科学技术研究项目(基于高光谱图像的猪肉品质无损检测技术, B2015001)

Fund: Supported by the Project of Hubei Ministry of Education (Pork Quality Inspection Technique Based on Hyperspectral Image Technique, B2015001)”。

《食品安全质量检测学报》编辑部