

# 电喷雾-离子迁移谱法快速筛查保健品和中成药中 5种违禁化学药物

叶雅真<sup>1</sup>, 骆和东<sup>1,2\*</sup>, 张璨雯<sup>3</sup>, 黄三发<sup>1,2</sup>, 蔡伟鹏<sup>2</sup>

(1. 厦门市食品药品质量检验研究院, 厦门 361012; 2. 厦门市疾病预防控制中心, 厦门 361021;  
3. 集美大学生物与工程学院, 厦门 361021)

**摘要:** **目的** 建立电喷雾-离子迁移谱(electrospray ionization-ion mobility spectrometry, ESI-IMS)技术快速筛查改善睡眠类保健食品和中成药中非法添加地西洋、咪达唑仑、硝西洋、阿普唑仑、巴比妥等5种化学药物的分析方法。**方法** 样品用乙腈超声提取, 90%乙腈水溶液稀释后 ESI-IMS 直接测定。在正离子模式下检测地西洋和咪达唑仑, 在负离子模式下检测硝西洋、阿普唑仑、巴比妥, 基质外标法定量。**结果** 5种化合物在各自浓度范围内线性关系良好, 相关系数均大于0.99。地西洋、咪达唑仑、巴比妥、硝西洋、阿普唑仑的检出限分别为0.20、0.50、2.00、8.00、8.00 mg/L, 平均回收率为78.7%~113.8%, 相对标准偏差(RSD,  $n=6$ )小于10%, 与液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)检测结果一致。**结论** 本方法快速准确, 可实际应用于改善睡眠类健康产品中非法添加地西洋、咪达唑仑、硝西洋、阿普唑仑、巴比妥等5种违禁药物的筛查。

**关键词:** 电喷雾-离子迁移谱法; 改善睡眠功能保健食品; 非法添加; 快速检测

## Rapid screening of 5 kinds of illegal drugs in improving sleep health foods and traditional Chinese medicines by electrospray ionization-ion mobility spectrometry

YE Ya-Zhen<sup>1</sup>, LUO He-Dong<sup>1,2\*</sup>, ZHANG Can-Wen<sup>3</sup>, HUANG San-Fa<sup>1,2</sup>, CAI Wei-Peng<sup>2</sup>

(1. Xiamen Institute for Food and Drug Quality Control, Xiamen 361012, China; 2. Xiamen Center for Disease Control and Prevention, Xiamen 361021, China; 3. College of Biology Engineering, Jimei University, Xiamen 361021, China)

**ABSTRACT: Objective** To establish a method for rapid screening of diazepam, midazolam, barbital, nitrazepam and alprazolam in health foods and traditional Chinese medicines by electrospray ionization-ion mobility spectrometry (ESI-IMS). **Methods** The samples were extracted by ultrasound with acetonitrile and the supernatant was diluted by 90% acetonitrile, and then detected by IMS with ESI<sup>+</sup> mode for diazepam and midazolam, with ESI<sup>-</sup> mode for barbital, nitrazepam and alprazolam. The matrix-matched external standard method was used for quantification. **Results** Good linearities of 5 kinds of compounds were obtained ( $r>0.99$ ) and the detection limits of diazepam, midazolam, barbital, nitrazepam and alprazolam were 0.20, 0.50, 2.00, 8.00, 8.00 mg/L, respectively.

基金项目: 福建省自然科学基金面上项目(2014D005)

**Fund:** Supported by the Project of Natural Science Foundation of Fujian Province (2014D005)

\*通讯作者: 骆和东, 主任技师, 主要研究方向为食品卫生与安全。E-mail: luohedong@126.com

\*Corresponding author: LUO He-Dong, Chief Technician, Xiamen Institute for Food and Drug Quality Control, Xiamen 361012, China. E-mail: luohedong@126.com

The recoveries were 78.7%~113.8% with the relative standard deviations below 10% ( $n=6$ ). The results were in accordance with liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). **Conclusion** The established method is rapid and accurate, and can be applied in detection of illegal drugs for improving sleep products of diazepam, midazolam, barbital, nitrazepam and alprazolam.

**KEY WORDS:** electrospray ionization-ion mobility spectrometry; health foods for improving sleep; illegally added; rapid detection

## 1 引言

随着社会发展,人们生活节奏加快、工作压力变大,失眠症和焦虑症已经成为常见病症,很多人选择服用助睡眠类药物来缓解。由于保健品和中药药效好、副作用小、药物温和,越来越多人倾向于选择服用改善睡眠类保健品或中药缓解失眠的痛苦。一些不法分子为了吹嘘产品功能牟取暴利,往往在这些健康相关产品中非法添加违禁药物。青岛、深圳、上海、江苏等地都曾从这些功能类保健食品和中药中检出非法添加的地西洋、硝西洋、阿普唑仑等药物<sup>[1-4]</sup>。我国食品药品监督管理局 2012 年发布了《保健食品中可能非法添加的物质名单(第一批)》<sup>[5]</sup>,在声称改善睡眠功能产品中,严令禁止添加地西洋、硝西洋等非法添加物。巴比妥为第一代镇静催眠药物,地西洋、硝西洋为第二代属苯二氮卓类药物,阿普唑仑与咪达唑仑为唑仑类药物,安眠效果好、给药量低且药效显著,在改善睡眠类健康产品中非法添加率较高。这 5 种药物的结构式见图 1,长期服用

添加这些违禁药物的产品将可能出现药物依赖性、损害脏器,给人体健康带来极大危害<sup>[6,7]</sup>。

目前,国内外已有文献报道了检测改善睡眠类健康产品中非法添加的违禁药物的方法,包括薄层色谱法<sup>[8]</sup>、高效液相色谱法<sup>[9,10]</sup>、液相色谱-质谱联用法<sup>[11,12]</sup>,但这些检测方法有的操作繁琐、耗时长、实验成本高,有的仪器维护费用高,难以在地市级检验部门普及以满足快速筛查的需求。离子迁移谱作为近年来发展起来的一种新型的快速检测技术,在食品、环境等领域得到了越来越多的重视和应用<sup>[13-15]</sup>。本研究利用离子迁移谱技术操作简单、分析速度快、适于现场快速筛查的特点,建立了对改善睡眠类保健食品和中药中同时检测地西洋、咪达唑仑、硝西洋、阿普唑仑、巴比妥 5 种镇定安神类药物的电喷雾-离子迁移谱 (electrospray ionization-ion mobility spectrometry, ESI-IMS)检测技术。该方法分别在正、负离子模式下可使 5 种违禁化学添加物得到有效分离和测定,快速简便、结果准确,为监管部门打击健康产品中非法添加物提供了一种强有力的技术手段。

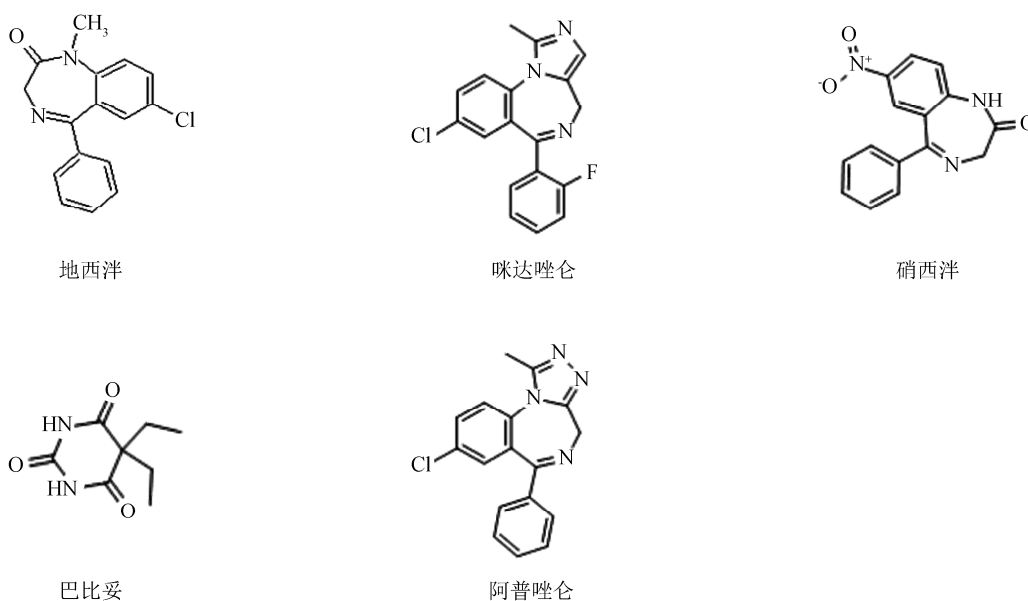


图 1 5 种目标物结构图

Fig. 1 Structures of 5 kinds of compounds

## 2 材料与amp;方法

### 2.1 仪器与试剂

GA2100 离子迁移谱系统, 配有电喷雾离子源(ESI)(美国 Excellims 有限公司); Agilent6460 液相色谱串联质谱仪(美国安捷伦科技公司); KQ-500E 医用超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); 3-18K 高速冷冻离心机(德国 Sigma 公司); WH-2 漩涡混合仪(上海沪西分析仪器厂有限公司); HY-2 调速多用震荡器(国华电器有限公司)。

5 种标准品: 地西洋、咪达唑仑、硝西洋、阿普唑仑、巴比妥(纯度均>99%, 上海安普公司)。甲醇、乙腈(色谱纯, 美国 Tedia 公司); 0.22  $\mu\text{m}$  有机系滤膜(天津津滕公司); 实验室用水为 Milli-Q 超纯水。

实验所用样品购自厦门市药店、超市或网店。

### 2.2 实验方法

#### 2.2.1 样品前处理

样品(胶囊取内容物)经碾碎、研磨、混匀后, 准确称取 0.30 g(精确到 0.01 g)于 25 mL 离心管中, 加入 10 mL 乙腈溶液, 超声波清洗器中超声提取 20 min, 提取液在 8000 r/min 下离心 10 min 后, 吸取上清液用 90%(V:V)乙腈水溶液稀释 50 倍, 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜过滤后, 直接上机测定。

#### 2.2.2 标准溶液和基质匹配标准曲线的配制

##### (1)地西洋、咪达唑仑混合溶液的配制

标准溶液: 称取地西洋、咪达唑仑标准品适量, 置于 2 mL 小口螺纹瓶中, 加入乙腈溶液超声溶解、放冷、定容, 配制成含量分别为 441.2 mg/L、442.0 mg/L 的标准储备液, 于冰箱中保存。实验前取出, 恢复至室温, 分别量取 2 种标准溶液适量, 用 90%乙腈水(V:V)稀释, 配制成实验所需浓度的混合标准溶液。

基质匹配标准曲线: 取不含这 2 种目标化合物的阴性样品, 按照 2.2.1 的前处理方法操作, 得到空白基质溶液。吸取一定量的各标准溶液, 用空白基质溶液进行稀释, 配

制成地西洋、咪达唑仑含量分别为 80 mg/L、20 mg/L 的基质混合标准溶液, 用空白基质溶液对该液逐级稀释, 制得系列基质混合标准溶液, 现用现配。

##### (2)巴比妥、硝西洋、阿普唑仑混合溶液的配制

标准溶液: 称取巴比妥、硝西洋、阿普唑仑标准品适量, 置于 2 mL 小口螺纹瓶中, 加入纯乙腈溶液超声溶解、放冷、定容, 配制成含量分别为 517.2 mg/L、412.8 mg/L、462.8 mg/L 的标准储备液, 于冰箱中保存。实验前取出, 恢复至室温, 分别量取 3 种标准溶液适量, 用 90%乙腈水(V:V)稀释, 配制成实验所需浓度的混合标准溶液。

基质匹配标准曲线: 取不含这 3 种目标化合物的阴性样品, 按照 2.2.1 的前处理方法操作, 得到空白基质溶液。吸取一定量的各标准溶液, 用空白基质溶液进行稀释, 配制成巴比妥、硝西洋、阿普唑仑含量均为 30 mg/L 的基质混合标准溶液, 用空白基质溶液对该液逐级稀释, 制得系列基质混合标准溶液, 现用现配。

#### 2.2.3 分析条件

##### (1)IMS 检测条件

地西洋和咪达唑仑的检测参数: 正离子模式(ESI<sup>+</sup>); 源电压: 2000 V; 迁移管电压: 8300 V; 进样口温度: 180  $^{\circ}\text{C}$ ; 迁移管温度: 200  $^{\circ}\text{C}$ ; 迁移气体流量: 0.90 L/min。

巴比妥、硝西洋和阿普唑仑的检测参数: 负离子模式(ESI<sup>-</sup>); 源电压: 2000 V; 迁移管电压: 8200 V; 进样口温度: 190  $^{\circ}\text{C}$ ; 迁移管温度: 180  $^{\circ}\text{C}$ ; 迁移气体流量: 0.90 L/min。

##### (2)液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)检测条件

色谱柱: Agilent Eclipse XDB-C<sub>18</sub> 柱(4.6 mm $\times$ 50 mm, 1.8  $\mu\text{m}$ ); 流动相 A: 0.1%甲酸水溶液, 流动相 B: 40%乙腈水溶液, 流速: 0.5 mL/min, 进样体积: 5  $\mu\text{L}$ 。电喷雾离子源(ESI), 正负离子模式扫描; 多反应检测(MRM)模式; 干燥气温度: 325  $^{\circ}\text{C}$ , 干燥气流速: 12 L/min, 鞘气温度: 300  $^{\circ}\text{C}$ , 鞘气流速: 12 L/min, 毛细管电压: 4000 V; 其他质谱参数见表 1。

表 1 质谱分析参数  
Table 1 MS/MS parameters

目标物	检测模式	母离子( $m/z$ )	子离子( $m/z$ )	碎裂电压(V)	碰撞电压(V)
地西洋	+	285.0	193.0*	135	35
			154.0	135	25
咪达唑仑	+	326.0	291.0*	145	25
			249.0	145	40
硝西洋	+	282.0	236.0*	125	25
			180.0	125	40
阿普唑仑	+	316.0	269.9*	140	25
			213.9	140	40
巴比妥	-	183.1	140.0*	80	5

注: \*表示定量离子

### 3 结果与分析

#### 3.1 电喷雾离子迁移谱条件优化

##### 3.1.1 正负工作模式的选择

考察了 5 种目标化合物在正、负离子工作模式下的响应信号, 结果发现, 地西洋和咪达唑仑只在正离子模式下响应, 巴比妥、硝西洋和阿普唑仑仅在负离子模式下响应明显。故选择正离子模式检测地西洋和咪达唑仑, 负离子模式检测巴比妥、硝西洋和阿普唑仑。

##### 3.1.2 溶剂的选择

不同的溶剂特性会影响电喷雾离子源的离子化效率。分别比较了不同体积浓度(60%、70%、80%、90%、100%)的甲醇水、乙腈水溶液对 5 种物质信号响应的的影响。以不同浓度的甲醇或乙腈水溶液作溶剂, 配制 5 种目标化合物标准溶液, 按 2.2.3 条件检测, 记录不同溶剂不同浓度下各物质的响应值, 结果见表 2、表 3。可以看出, 以不同浓度的甲醇做溶剂时, 5 种化合物在纯甲醇溶液中响应值最高; 选择乙腈作溶剂时, 5 种物质在 90%乙腈水溶液中响应值更高, 峰形更好。通过比较, 发现地西洋、咪达唑仑、巴比妥、硝西洋和阿普唑仑在 90%乙腈(V:V)中比在纯甲醇溶液中有更高的响应值, 基线较平稳且噪声小。因此本研究最终选用 90%(V:V)的乙腈水溶液作为溶剂。

##### 3.1.3 电喷雾离子迁移谱检测条件的优化

电喷雾离子迁移谱中, 检测参数对待测物的响应灵敏度有着直接的影响, 多种组分同时进样分析时, 通过参数的改变可以提高不同组分间的分离度。ESI-IMS 中最重要仪器参数包括源电压、迁移管电压、进样口温度、迁移管温度和迁移气体流量等。

本研究比较了 5 种目标物标准溶液在不同源电压(1600、1700、1800、1900、2000 V)下的响应值(见表 4)。结果显示, 不管是正离子模式还是负离子模式, 在源电压为 2000 V 时, 5 种目标化合物响应值及信噪比最大。而在正离子模式下, 迁移管电压为 8300 V 时地西洋和咪达唑仑有最大响应, 负离子模式下, 迁移管电压 8200 V 时巴比妥、硝西洋和阿普唑仑有最大响应。实验还分别比较了各目标化合物在不同进样口温度(160~200 °C)和不同迁移管温度(160~200 °C)、不同的迁移气体流量(0.5~0.9 L/min)下的响应值(见表 5~7), 发现正离子模式下进样口温度、迁移管温度分别为 180、200 °C; 负离子模式下进样口温度、迁移管温度分别为 190、180 °C 时, 各物质的响应值最大, 而在迁移气体流量为 0.9 L/min 时 5 种目标化合物信噪比最好, 基线平稳。因此, 选择 2.2.3(1)的检测条件, 90%乙腈水溶液(V:V)作溶剂进行检测, 优化条件下响应谱图如图 2 和图 3 所示。

表 2 不同浓度甲醇水溶液中各物质的响应值

Table 2 Response values of 5 kinds of compounds at different concentrations of aqueous methanol solution

化合物	60%	70%	80%	90%	100%
地西洋	0.180	0.137	0.083	0.220	0.254
咪达唑仑	0.166	0.073	0.094	0.197	0.300
巴比妥	0.069	0.091	0.090	0.090	0.086
硝西洋	0.101	0.095	0.076	0.082	0.118
阿普唑仑	0.055	0.066	0.034	0.044	0.065

表 3 不同浓度乙腈水溶液下各物质的响应值

Table 3 Response values of 5 kinds of compounds at different concentrations of aqueous acetonitrile solution

化合物	60%	70%	80%	90%	100%
地西洋	0.183	0.128	0.112	0.248	0.120
咪达唑仑	0.162	0.145	0.140	0.346	0.244
巴比妥	0.082	0.070	0.071	0.090	0.022
硝西洋	0.095	0.104	0.099	0.115	0.076
阿普唑仑	0.070	0.061	0.063	0.065	0.038

表4 不同源电压下各目标物响应值  
Table 4 Response values of 5 kinds of compounds at different source voltages

化合物	1600 V	1700 V	1800 V	1900 V	2000 V
地西洋	0.179	0.191	0.219	0.214	0.218
咪达唑仑	0.352	0.336	0.346	0.415	0.424
巴比妥	0.013	0.045	0.060	0.059	0.086
硝西洋	0.022	0.067	0.078	0.085	0.113
阿普唑仑	0.006	0.037	0.027	0.037	0.058

表5 不同进样口温度下各目标物响应值  
Table 5 Response values of 5 kinds of compounds at different inlet temperatures

化合物	160 °C	170 °C	180 °C	190 °C	200 °C
地西洋	0.271	0.241	0.257	0.246	0.257
咪达唑仑	0.467	0.474	0.581	0.566	0.571
巴比妥	0.040	0.059	0.028	0.062	0.033
硝西洋	0.087	0.104	0.079	0.102	0.088
阿普唑仑	0.052	0.053	0.046	0.063	0.053

表6 不同迁移管温度下各目标物响应值  
Table 6 Response values of 5 kinds of compounds at different drift tube temperatures

化合物	160 °C	170 °C	180 °C	190 °C	200 °C
地西洋	0.250	0.196	0.200	0.198	0.251
咪达唑仑	0.373	0.374	0.391	0.416	0.486
巴比妥	0.063	0.047	0.055	0.042	0.035
硝西洋	0.079	0.083	0.088	0.082	0.088
阿普唑仑	0.045	0.038	0.044	0.044	0.045

表7 不同迁移气体流量下各目标物响应值  
Table 7 Response values of 5 kinds of compounds at different drift gas flow rates

化合物	0.5 L/min	0.6 L/min	0.7 L/min	0.8 L/min	0.9 L/min
地西洋	0.222	0.238	0.241	0.226	0.251
咪达唑仑	0.452	0.460	0.444	0.419	0.486
巴比妥	0.055	0.057	0.058	0.036	0.058
硝西洋	0.087	0.095	0.090	0.097	0.102
阿普唑仑	0.059	0.069	0.055	0.058	0.068

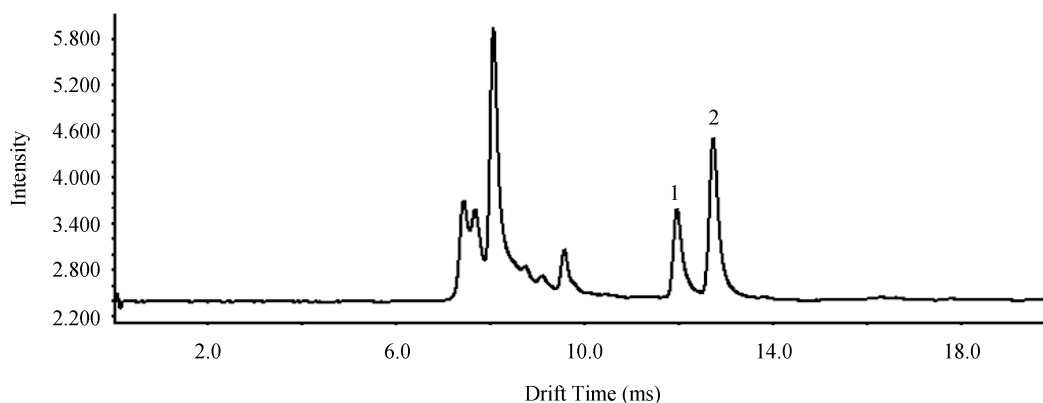


图 2 地西洋和咪达唑仑在优化条件下的色谱图

Fig. 2 IMS chromatogram of diazepam and midazolam under the optimal conditions

注: 1: 地西洋; 2: 咪达唑仑

Note: 1: diazepam; 2: midazolam

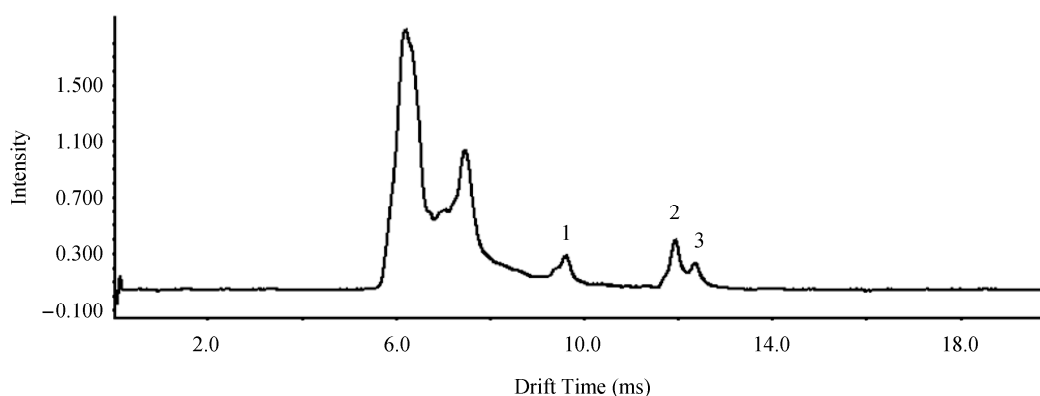


图 3 巴比妥、硝西洋和阿普唑仑在优化条件下的色谱图

Fig. 3 IMS chromatogram of barbital, nitrazepam and alprazolam under the optimal conditions

注: 1: 巴比妥; 2: 硝西洋; 3: 阿普唑仑

Note: 1: barbital; 2: nitrazepam; 3: alprazolam

### 3.2 样品前处理条件优化

现有检测地西洋、咪达唑仑、巴比妥、硝西洋和阿普唑仑的方法中, 常用样品提取溶剂有甲醇<sup>[9,12]</sup>和乙腈<sup>[16]</sup>。实验研究了甲醇、乙腈对提取效果的影响, 发现用乙腈做提取溶剂时, 各目标化合物的响应值最高, 基线最平稳, 信噪比最低, 故将乙腈选作提取溶剂。实验还比较了不同浓度(60%、70%、80%、90%、100%)乙腈水溶液对目标化合物提取效果的影响, 通过比较各浓度下 5 种物质的响应面积和响应强度发现, 纯乙腈作为提取溶剂时, 5 种物质的平均回收率最高, 故选择纯乙腈作为提取溶剂。

不同提取方式也会影响物质的提取效果, 实验比较了超声、振荡提取时物质响应结果, 发现在相同的条件下, 超声的提取效果明显高于振荡。由于超声时长也会影响目

标物的响应, 实验考察了不同超声时间(5、10、15、20、30 min)下 5 种化合物的响应值及平均回收率, 发现超声 20 min 时各物质的响应最佳, 平均回收率最高。因此本研究最终采用纯乙腈超声 20 min 提取样品, 提取液在 8000 r/min 下离心 10 min, 取上清液用 90%乙腈水溶液稀释 50 倍, 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜过滤后, 直接上机测定。

### 3.3 基质效应

在 ESI-IMS 的分析中, 由于待测样品未经分离直接测定, 因此基质常常对分析物的分析过程有显著干扰, 并影响分析结果的准确性。因此实验对样品的提取液进行了不同倍数的稀释后测定, 发现稀释 50 倍时基质效应较小, 且没有其他干扰。实验对稀释后基质效应的影响进行了考察。将不含 5 种目标化合物的保健食品“脑立清胶囊”, 按照

2.2.1 方法处理, 得到空白基质溶液。分别用 90%(V:V)乙腈水溶液和空白基质溶液稀释标准溶液后直接进样分析, 得到两组不同的响应值。基质效应(ME)计算式见式(1), 结果如表 8 所示。

$$\text{基质效应(ME)} = \frac{\text{空白基质匹配溶液响应值}}{\text{90\%乙腈匹配溶液响应值}} \times 100\% \quad (1)$$

通常未知样品检出的实际值为真实值的 85%~105% 都视为测定准确<sup>[17]</sup>, 即基质效应值在 85%~105%之间时, 可以忽略基质对目标化合物分析的影响。从表 2 可以看出, 地西洋、咪达唑仑和阿普唑仑基质效应的范围分别为 116.84%~153.76%, 85.48%~126.92%和 107.55%~144.86%, 表现为基质效应增强; 巴比妥和硝西洋的基质效应范围分别为 50.43%~69.35%和 65.34%~96.62%, 表现为基质效应抑制, 存在着明显的基质效应。因此实验中采用基质匹配

标准曲线法进行定量。

### 3.4 准曲线、检出限和定量限

按 2.2.2 中配制系列基质混合标准溶液, 在优化的 IMS 检测条件下测定, 以各待测物的浓度  $C(\text{mg/L})$  为横坐标  $X$ , 峰面积  $A$  为纵坐标  $Y$ , 经回归处理, 得标准曲线和相关系数  $r$ 。以信噪比  $S/N=3$  时各化合物的浓度计算检出限 (LOD); 以信噪比  $S/N=10$  时各化合物的浓度计算定量限 (LOQ)。结果见表 9。

### 3.5 回收率及精密度实验

准确称取待测样品 0.30 g (精确到 0.01 g), 添加低、中、高 3 个水平的标准物质, 按 2.2.1 样品处理后测定, 每个浓度平行测定 6 份, 计算相对标准偏差 (RSD,  $n=6$ ), 结果见表 10。各目标化合物的平均回收率为 78.7%~113.8%, RSD 均小于 7.17%。

表 8 改善睡眠类样品中 5 种目标化合物的基质效应 ( $n=3$ )  
Table 8 Matrix effect of 5 kinds of compounds in improving sleep samples ( $n=3$ )

化合物		90%乙腈溶液		基质溶液		基质效应(%)
名称	浓度(mg/L)	响应	RSD(%)	响应	RSD(%)	
地西洋	2.0	0.099	8.81	0.116	1.32	116.84
	10.0	0.204	0.49	0.314	4.28	153.76
咪达唑仑	1.0	0.104	8.33	0.132	7.6	126.92
	4.0	0.411	1.89	0.351	0.87	85.48
巴比妥	4.0	0.078	6.31	0.039	3.88	50.43
	10.0	0.149	3.03	0.103	7.82	69.35
硝西洋	8.0	0.069	5.40	0.067	8.26	96.62
	20.0	0.151	5.00	0.099	3.10	65.34
阿普唑仑	8.0	0.053	5.80	0.057	6.33	107.55
	20.0	0.107	8.86	0.155	1.12	144.86

表 9 空白基质中 5 种物质的基质添加标准曲线、相关系数、检出限和定量限

Table 9 Calibration curves, correlation coefficients, limits of detection and limits of quantitation of the matrix spiked with improving sleep drugs

化合物	标准曲线	线性范围(mg/L)	相关系数	检出限(mg/L)	定量限(mg/L)
地西洋	$Y=0.0466X+0.0393$	0.40~10.00	0.9986	0.20	0.40
咪达唑仑	$Y=0.0575X+0.0466$	1.00~10.00	0.9975	0.50	1.00
巴比妥	$Y=0.0010X+0.0445$	5.00~30.00	0.9914	2.00	5.00
硝西洋	$Y=0.0021X+0.0006$	10.00~30.00	0.9988	8.00	10.00
阿普唑仑	$Y=0.0021X-0.0026$	10.00~30.00	0.9980	8.00	10.00

表 10 5 种改善睡眠类化学药品的加标平均回收率和精密度( $n=6$ )  
Table 10 Recoveries and relative standard deviations (RSDs) of 5 kinds of compounds in improving sleep samples ( $n=6$ )

化合物	添加水平(mg/g)	平均回收率(%)	RSD(%)
地西洋	0.027	78.7	7.17
	0.333	113.8	4.72
	0.667	95.4	1.46
咪达唑仑	0.067	85.5	5.06
	0.333	101.8	2.63
	0.667	103.3	1.09
巴比妥	0.333	97.0	1.69
	1.333	99.2	1.88
	2.000	95.3	1.71
硝西洋	0.667	88.0	5.67
	1.333	100.9	3.57
	2.000	106.9	1.96
阿普唑仑	0.667	108.7	6.95
	1.333	96.4	2.17
	2.000	102.6	2.59

### 3.6 方法验证

为进一步确认方法的准确性, 在“脑立清胶囊”样品中添加不同浓度的目标物, 按 2.2.1 的前处理方法提取, 分别采用 HPLC-MS/MS 和 IMS 测定, 结果见表 11。两种方法检出结果一致。

表 11 LC-MS/MS 和 IMS 检测结果比对  
Table 11 Comparison of the test results between LC-MS/MS and IMS

添加物	添加量(mg/g)	结果含量(mg/g)	
		LC-MS/MS	IMS
地西洋	0.067	0.073	0.060
	0.133	0.132	0.126
咪达唑仑	0.067	0.052	0.045
	0.133	0.118	0.122
巴比妥	0.667	0.598	0.580
	1.333	1.068	1.022
硝西洋	0.667	0.572	0.602
	1.067	1.014	0.960
阿普唑仑	0.667	0.540	0.524
	1.067	0.896	0.872

### 3.7 实际样品测定

按照本实验建立的方法, 对市场上收集的 8 种不同的改善睡眠类保健品及中成药试样进行检测, 同时用 LC-MS/MS 进行确证。两种方法均未在试样中检出这 5 种违禁药物。下一步将加大筛查力度, 扩大改善睡眠类产品的收集范围, 继续对可疑样品进行检测。

## 4 结论

本研究建立了经乙腈提取, 采用 ESI-IMS 直接测定保健食品及中成药中地西洋、咪达唑仑、硝西洋、阿普唑仑、巴比妥等 5 种违法添加物的检测方法。该方法快速简便, 分别在正离子模式下检测地西洋和咪达唑仑、在负离子模式下检测硝西洋、阿普唑仑、巴比妥, 14 ms 内可实现在 IMS 上的分离测定, 经方法学验证及与 HPLC-MS/MS 比对, 结果准确可靠, 可作为现场快速筛查这 5 种非法添加物较为简便、理想的检测方法。

### 参考文献

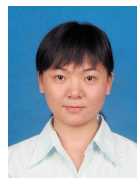
- 陈安珍, 杨钊, 王尊文. UPLC-MS/MS 法检测镇静安神类中药制剂及保健品中添加剂的化学药品[J]. 中国药事, 2010, 24(4): 383-391.  
Chen AZ, Yang Z, Wang ZW. Detection of illegal mixture in traditional Chinese medicines preparation and health foods of Phenobarbital by UPLC-MS/MS [J]. Chin Pharm Aff, 2010, 24(4): 383-391.
- 刘吉金, 肖丽和, 关潇滢, 等. GC-MS 检测镇静安神类中成药及保健食品中添加化学成分的方法研究[J]. 药物分析杂志, 2011, 1(2): 376-379.  
Liu JJ, Xiao LH, Guan XY, et al. Determination of 14 sedative-hypnotic drugs illegal mixed in traditional Chinese medicines and health foods by GC-MS [J]. Chin J Pharm Anal, 2011, 1(2): 376-379.
- 田兰, 张继春, 陈睿, 等. 超高效液相色谱-串联四级杆质谱法检测镇静安神类中药制剂及保健品中非法添加的 9 种化学药品[J]. 中国药业, 2013, 22(6): 66-68.  
Tian L, Zhang JC, Chen R, et al. Detection of 9 kinds of illegally added chemical medicines in traditional Chinese medicine phenobarbital preparations and health foods by UPLC-MS/MS[J]. China Pharm., 2013, 22(6): 66-68.
- 朱琳, 阮丽萍, 刘华良, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定保健食品中的 23 种精神药品[J]. 色谱, 2013, 31(7): 709-713.  
Zhu L, Ruan LP, Liu HL, et al. Simultaneous determination of 23 sedative drugs in health foods by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. Chin J Chromatogr, 2013, 31(7): 709-713.
- 关于发布保健食品中可能非法添加的物质名单(第一批)的通知 [EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0847/69914.html>. 2012-03-16.  
Notice of the list of substances that may be illegally added in health food(the first batch)[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0847/69914.html>. 2012-03-16.
- 贾瑜, 张德红, 冯才茂, 等. 安定残留危害及其检测技术研究进展 [J]. 农产品质量与安全, 2012, (2): 47-50.  
Jia Y, Zhang DH, Feng CM, et al. Research progress on hazard and detection technology of diazepam residue [J]. Qual SafAgro-Prod, 2012,



- (2): 47-50.
- [7] 张宝霞. 镇静催眠药使用现状[J]. 天津医学, 2014, 26(6): 67-70.  
Zhang BX. The current situations of the use of sedative hypnotics [J]. Tianjin Pharm, 2014, 26(6): 67-70.
- [8] 肖丽和, 刘吉金, 关潇滢, 等. 镇静安神类中成药及保健食品中非法添加化学成分的快速筛查方法研究[J]. 中国当代医药, 2009, 16(14): 15-16.  
Xiao LH, Liu JJ, Guan XY, *et al.* Fast detection of sedative-hypnotic drugs in traditional Chinese medicines and health foods by TLC [J]. China Mod Med, 2009, 16(14): 15-16.
- [9] 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): 2197-2206.  
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): 2197-2206.
- [10] 王铁杰, 韩东岐, 鲁艺, 等. HPLC 法同时测定安神类保健食品中 17 种添加的化学成分[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(7): 1223-1230.  
Wang TJ, Han DQ, Lu Y, *et al.* Determination of 17 additive chemical components in traditional Chinese medicines and health food by HPLC [J]. Chin J Pharm Anal, 2015, 35(7): 1223-1230.
- [11] 潘小红. 超高效液相飞行串联质谱检测改善睡眠类保健食品中 22 种非法添加化学物质方法的研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2014, 5(5): 1524-1531.  
Pan XH. Rapid identification of 22 drugs illegally added into improving sleep health foods by ultra performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry method [J]. J Food Saf Qual, 2014, 5(5): 1524-1531.
- [12] 朱琳, 阮丽萍, 刘华良, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定保健食品中的 23 种精神药品[J]. 色谱, 2013, 31(7): 709-713.  
Zhu L, Ruan LP, Liu HL, *et al.* Simultaneous determination of 23 sedative drugs in health foods by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Chin J Chromatogr, 2013, 31(7): 709-713.
- [13] 葛含光, 张民, 崔颖, 等. 离子迁移谱技术及其在食品检测中的应用[J]. 食品安全质量检测学报, 2015, 6(2): 391-398.  
Ge HG, Zhang M, Cui Y, *et al.* Ion mobility spectrometry and its application in food test [J]. J Food Saf Qual, 2015, 6(2): 391-398.
- [14] 骆和东, 张璨雯, 李平, 等. 电喷雾-离子迁移谱法快速筛查保健酒饮料中 3 种壮阳类药物[J]. 中国食品卫生杂志, 2016, 28(3): 339-343.  
Luo HD, Zhang CW, Li P, *et al.* Ion mobility spectrometry for rapid screening of three anti-impotence illegal drugs in health care liquor [J]. Chin J Food Hyg, 2016, 28(3): 339-343.
- [15] 王洁, 骆和东, 李平, 等. 电喷雾-离子迁移谱快速筛查淀粉中的顺丁烯二酸[J]. 中国食品卫生杂志, 2015, 27(5): 542-546.  
Wang J, Luo HD, Li P, *et al.* Rapid screening of maleic acid in starch matrix by ion mobility spectrometry [J]. Chin J Food Hyg, 2015, 27(5): 542-546.
- [16] 陈睿, 储忠英, 张继春, 等. UPLC-MS/MS 检测镇静安神类中成药中违禁添加地西洋、氯硝西洋和艾司唑仑[J]. 药实践杂志, 2011, 29(6): 457-459.  
Chen R, Chu ZY, Zhang JC, *et al.* Determination of forbidden addition drugs of Diazepam, Clonazepam and Estazolam in tranquilizing mind traditional Chinese medicine by UPLC-MS/MS [J]. J Pharm Pract, 2011, 29(6): 457-459.
- [17] 药物非临床药代动力学研究技术指导原则[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/101019.html>. 2014-05-13.  
Technical guiding principle in the non-clinical study on the pharmacokinetics of medicines [EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/101019.html>. 2014-05-13.

(责任编辑: 杨翠娜)

## 作者简介



叶雅真, 硕士, 主管技师, 主要研究方向为食品、保健食品与化妆品卫生与安全。

E-mail: 297089562@qq.com



骆和东, 硕士生导师, 主任技师, 主要研究方向为食品卫生与安全。

E-mail: luohedong@126.com