

保健食品中非法添加药物种类及其检测方法 研究进展

钮正睿, 王 聪, 曹 进*

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘 要: 本文结合保健食品的功能声称分类, 综述了近年来较常发生非法添加的功能类别的保健食品产品中, 非法添加药物成分的现状, 并对其中每个类别非法添加的特点进行了分析。由于近年来不断出现非法添加药物, 本文通过梳理药物的药理作用机制, 对可能添加的药物进行了归纳。从样品的前处理方法和检测技术 2 个方面, 对目前非法添加检测的研究现状进行了综述。结合本实验室工作及目前非法添加的现状, 本文对其检测技术的需求、今后研究的发展方向和检测结果的判定等进行了分析。以期开展保健食品非法添加药物成分检测的科研工作者提供参考, 为保健食品质量安全提供技术支持, 为监管部门打击此类非法行为提供借鉴。

关键词: 保健食品; 非法添加; 药物; 检测

Research advances on types of illegally added drugs and their detection methods in health foods

NIU Zheng-Rui, WANG Cong, Cao Jin*

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

ABSTRACT: According to classification for the functions of health food, this review focused on research for the health food products with functions that have been reported about illegally added medicines in recent years, and analyzed the characteristics of illegal addition for each category. Due to the illegally additive drugs continuously emerged in recent years, this paper summarized the drugs those could be possibly added to health food by sorting out the pharmacological mechanism of medicines, and analyzed the current detection technology from the aspects of pre-processing methods and detection methods. Combining the practice experience of our laboratory with the current status of illegal additions, this article analyzed the demand and development of detection technology, and determination for testing results, *etc*, in order to provide reference for researchers and technical support for quality safety of health food, also for regulatory authorities to combat such illegal activities.

KEY WORDS: health food; illegal addition; medicines; detection

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC1601300)

Fund: Supported by National Key R & D Program of China (2017YFC1601300)

*通讯作者: 曹进, 博士, 研究员, 主要研究方向为食品化学和食品分析研究。 E-mail: caojin@nifdc.org.cn

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

1 引言

保健食品是指声称并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。即适用于特定人群食用,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、亚急性或慢性危害的食品^[1]。保健食品中非法添加化学药物,以增强其声称的功能是保健食品市场非法现象的主要表现形式^[2]。我国食品安全法第三十八条明确“生产经营的食品中不得添加药品”,食品安全法第七十四条规定,保健食品是特殊食品,其中也不得添加药品。近年来,不法商家为了提高产品销量,进而谋取更大的利润,在保健食品中擅自添加化学药物的现象屡见不鲜。而保健食品的服用人群通常为亚健康人群或者病患,如果病人在不知情的情况下长期服用化学药物,可能对身体构成严重损害。

我国各级监管部门对于保健食品的监督管理过程中,针对相关非法添加药物开展抽检监测是近年来持续关注的重点^[3-5]。根据我国保健食品定义,保健食品包括具有特定保健功能的产品和以补充维生素、矿物质为目的的营养素补充剂^[1],目前已经获得注册或备案的保健食品(备案产品仅为营养素补充剂)涉及到的功能声称有 27 种^[6],根据近年来国家保健食品监督抽检和风险监测方案^[3-5],结合本实验室历年检测结果以及文献报道,目前 6 大类功能声称(即减肥类,增强免疫力,辅助降血脂,辅助降血压,改善睡眠和缓解体力疲劳)的保健食品,依然是非法添加的重灾区 and 重点监管区域。监管部门曾经发布一系列补充检验方法,用于保健食品非法添加检测的法定依据^[7-21]。近年来,围绕着非法添加也开展了大量检测方法研究,有很多文献报道。由于利益驱动,非法添加行为将会长期存在。本文按照我国保健食品的分类,重点阐述若干种功能类别保健食品中非法添加的特点,梳理检测技术的进展和要求,并分析未来检测技术发展的方向,以期为开展此类工作的检测者提供参考,为保健食品质量安全提供技术支持,并监管部门打击非法行为提供借鉴。

2 非法添加的药物种类

除 2005 年前原卫生部或原国家食品药品监督管理局批准的产品外,目前已批准注册保健食品涉及到的功能声称有 27 种,尚未批准过 27 项功能之外的新功能产品^[22]。根据产品功能类别来看,若干种保健功能的产品依然占据较大的市场比重^[23],下面将依次归纳总结其中的非法添加现象。

2.1 增强免疫力/缓解体力疲劳类保健食品

增强免疫力/缓解体力疲劳类保健食品中,因其功能与性功能衰退相关,故常添加增强性功能的药物,以往检

测中最常见的是添加西地那非^[24]。在本实验室检测的一例涉案药物中,检出西地那非含量高达 80%,折算成每日服用量甚至已经超过了服用壮阳药物的正常剂量,其安全隐患可想而知。缓解体力疲劳类保健食品中有一类酒剂产品类型,饮用保健酒是我国饮食中的一大特色,商家自制具备保健功能药酒的情况也非常普遍,这部分的监管需要格外重视,消费者也需要持续提高防范意识^[25]。

长期以来按照补充检验方法要求^[11,12]检测 11 种药物,这 11 种药物都是西地那非的类似物,但是此类药物的同系物、类似物和前药尚有很多^[26-28],目前监管部门还在不断发布新的补充检验方法^[29,30],增加了 77 种相关物质的测定。文献中也有关于测定方法研究的报道^[31,32]以及发现未知物并进行了结果推定的研究^[33-35],测定研究采用了串联质谱和飞行时间质谱法,主要依据化合物色谱行为和质谱碎片来发现未知物,依据对质谱裂解规律的分析推测机构,或者将化合物进行制备,获取纯品后运用核磁技术进行结构解析。目前分析质谱裂解规律获取结构信息,通常只能对结构进行推测,主要问题在于无法明确取代基连接的位置,而核磁技术则能够给出明确的结构,但是分离得到纯品需要耗费大量时间。

2.2 辅助降血脂类保健食品

随着生活水平的提高,生活节奏的加快,居民饮食结构不合理性日益突出,导致高脂血症的发生不断增加。而高脂血症亦为一系列疾病的诱发因素,例如高血压、冠心病等,因此辅助降血脂类保健食品越来越受到重视,市场前景广阔^[23]。目前非法添加降血脂药物的检测已有补充检验方法^[21],涉及 3 种药物。虽然药物种类不多,但却能够代表这类药物中的主流品种,即他汀类。他汀类能够抑制人体内合成胆固醇的限速酶,即 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶,从而起到调节血脂、降低胆固醇的药理作用^[36]。他汀类以洛伐他汀为代表,洛伐他汀是辅助降血脂类保健食品中最常被添加的药物成分。

该类保健食品非法添加检测研究目前主要有 2 类,一是洛伐他汀构型的研究。洛伐他汀有内酯型(闭环)和酸型(开环)2 种构型,其中闭环型本身没有生物活性,需要在体内水解开环后发挥作用,但是闭环型较为稳定,常作为标准物质用于一般检测^[37,38]。红曲属于生物合成的原料,在添加了红曲的保健食品中,由于原料带入等原因,实际检测中也存在开环型洛伐他汀,分别测定内酯型与酸型的含量,才能够更加准确、真实地反映样品中功效成分洛伐他汀的含量水平。已有学者研究,洛伐他汀根据溶液的 pH 值不同会呈现不同形式,当溶液为酸性时呈内酯型,当溶液为碱性时,内酯型发生亲核进攻开环形成稳定的酸型^[39]。在酸型稳定转化的基础上,有研究同时测定了保健食品中

两种结构形式洛伐他汀的含量^[40]。

另一方面研究为洛伐他汀类似物的检测方法。由于生物合成的原料尚存在一系列类似物^[41], 在对非法添加现象的识别中, 较大可能遗漏了相关类似物的检测, 不利于对非法现象的打击。近年来已经有学者逐步开展了相关检测方法研究^[42-44], 并在辅助降血脂类保健食品非法添加风险监测中得到应用^[45]。

2.3 辅助降血糖类保健食品

关于降血糖类非法添加, 原食药总局先后发布过 3 个补充检验方法^[18-20], 涉及 13 种药物, 其中的二甲双胍和苯乙双胍, 由于价格低廉和易获得的特点, 是较为常见的非法添加药物。但是糖尿病发病机制复杂, 具有降糖药理作用的药物种类也较为多样, 例如磺酰脲类促胰岛素分泌剂(格列齐特等)、非磺脲类促泌剂(瑞格列奈等)、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(阿卡波糖等)和胰岛素增敏剂(罗格列酮等)等^[46]。还有一些药物没有被列入抽检监测范围之内, 本文按药理作用将可能非法添加的降糖类药物总结列于表 1^[47-50]。

因不同的降糖药物理化性质差异较大, 故对保健食品中降糖药物的测定, 需要建立合适的色谱条件, 这一点对于高效液相色谱法(high performance liquid chromatography,

HPLC)尤其重要。质谱具有质量选择性, 对分离度的要求可适当降低, 但也要注意各个物质应有合适的保留时间, 例如双胍类小分子极性大, 普通反相柱容易在死时间出峰, 如果筛查中出现疑似阳性, 应予以仔细确认, 必要时更换色谱柱和洗脱系统, 以免出现误判。

2.4 改善睡眠类保健食品

睡眠问题曾是困扰老年人的常见问题, 然而当今社会生活压力大, 节奏快, 失眠在人群中越来越常见。相比较服用药物, 因对其不良反应的担忧, 消费者更加青睐改善睡眠类的保健食品。在之前的检测中, 改善睡眠类保健食品非法添加以地西洋和马来酸氯苯那敏为主, 尚存在潜在的非法添加药物, 此类药物均通过对中枢神经系统的抑制发挥作用, 本文按类别将可能添加的药物列于表 2 中^[51-53]。

2.5 减肥类保健食品

减肥类保健食品种类多样, 市面上常见的有减肥茶、减肥咖啡、减肥胶囊和减肥饼干等等。和降糖药物相似, 可以降低体重的药物种类非常多, 从药理作用分类, 有食欲抑制剂、脂肪酶抑制剂、利尿剂、能量消耗剂和泻药等, 因此, 可能添加到减肥类保健食品中的化学药物也相应非常复杂。

表 1 可能非法添加于保健食品中的降糖类药物
Table 1 Hypoglycemic drugs those may be illegally added to health food

药物类型	作用机制	代表药物
磺酰脲类	促进胰岛素分泌	格列吡嗪, 格列齐特, 格列本脲, 格列美脲, 格列波脲, 格列喹酮, 甲苯磺丁脲, 氯磺丙脲*, 妥拉磺脲*
非磺脲类	促进胰岛素分泌	瑞格列奈, 那格列奈*, 米格列奈*
双胍类	促进葡萄糖摄取和延迟吸收	二甲双胍, 苯乙双胍, 丁二胍
α -葡萄糖苷酶抑制剂	延缓寡糖和多糖分解为葡萄糖	阿卡波糖*, 伏格列波糖*
胰岛素增敏剂	提高利用胰岛素能力	罗格列酮, 吡格列酮
二肽基肽酶-4 抑制剂	减少肠促胰岛素失活	西格列汀*, 沙格列汀*, 维格列汀*
GLP-1 受体激动剂	抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空	艾塞那肽*, 利拉鲁肽*

注: *为未列入抽检监测范围之内的药物。

表 2 可能非法添加于保健食品中的改善睡眠类药物
Table 2 Sleep-improving drugs those may be illegally added to health food

药物类型	代表药物
苯二氮卓类	氯氮卓, 地西洋, 硝西泮, 氯硝西泮, 奥沙西泮, 劳拉西泮, 三唑仑, 艾司唑仑, 阿普唑仑, 咪达唑仑, 氟西泮*, 氯甲西泮*, 氟硝西泮*, 普拉西泮*, 去甲西泮*, 替马西泮*, 去甲基氟西泮*
巴比妥类	巴比妥, 苯巴比妥, 异戊巴比妥, 司可巴比妥, 戊巴比妥*
其他种类	氯美扎酮, 文法拉辛, 青藤碱, 罗通定, 氯苯那敏, 佐匹克隆, 扎来普隆, 苯妥英钠*, 氯丙嗪*, 异丙嗪*, 奥氮平*, 氯氮平*, 氟桂利嗪*, 褪黑素

注: *为未列入抽检监测范围之内的药物。

除根据相关补充检验方法开展监督抽检工作之外,监管部门也越来越多地根据物质的药理作用、文献报道和舆情信息等,开展风险监测工作^[3-5]。本文将目前可能存在的减肥类保健食品中非法添加药物总结如表 3 所示^[54-59],其中西布曲明和酚酞,因为价格低廉,曾经是市面上最常出现的两种非法添加药物,而氢氯噻嗪等,是在风险监测和专项行动中发现的新型添加行为。需要指出的是,非法添加作为一种违法行为,本身具有很大的随意性,添加的化学药物可以是处方药,也可能是上市药物的同系物、类似物、前药和先导化合物,甚至是撤市药物,检测方法难以穷尽所有添加物,故如果研究者在筛查中发现可疑成分后,需要根据药理作用具体分析。

2.6 辅助降血压类保健食品

辅助降压类保健食品具有需要长期服用的特点,且消费人群以老年人为主,非法添加将造成极其恶劣的危害。高血压是机制复杂的循环系统疾病,根据药理作用推断,可能添加的药物种类主要有以下几个类别(见表 4)^[60,61]。在分析检测中,不同类别物质的理化性质差异

较大,需要注意同时检测时方法的兼容性,尤其注意各个物质的溶解性,以及溶剂效应带来的峰形不佳等问题。

2.7 其他功能类别保健食品

除了上述功能保健食品外,近年来在增加骨密度、祛黄褐斑和清咽等类型产品中也有些非法添加的研究,主要添加物质为醋氯芬酸^[62]、氨甲环酸、氨基己酸^[63]和二氧丙嗪^[64]等。

3 非法添加的检测技术

3.1 前处理技术

鉴于非法添加药物量具有很大的随意性,在本实验室以往的工作中,既有 mg/g 级的大剂量添加,也有 ng/g 的痕量添加。在以往的分析方法中,常常采用溶剂萃取后进样的前处理方式,较少使用进一步净化富集的手段。这种前处理方式在常量分析中对结果影响不大,但是在微量和痕量分析中,可能由于复杂基质的干扰导致漏检或者对结果判定造成干扰。

表 3 可能非法添加于保健食品中的减肥类药物
Table 3 Weight-reducing drugs those may be illegally added to health food

药物类型	作用机制	代表药物
食欲抑制剂	作用于下丘脑,使食欲减退	西布曲明、N-去甲基西布曲明、N,N-双去甲基西布曲明、芬氟拉明、安非他明、甲基安非他明、安非他酮、苯乙醇胺,氯卡色林、氟西汀、苯丙醇胺*、舍曲林*、西酞普兰*、托吡酯*、帕罗西汀*、苯氟雷司*
脂肪酶抑制剂	阻碍脂肪在肠道的分解,降低人体吸收	奥利司他、利莫那班、西替利司他*
利尿剂	加速排尿,体重表观减轻	呋塞米、氯噻嗪、氢氯噻嗪、吲达帕胺、布美他尼、螺内酯*、甲氯噻嗪*、三氢蝶啶*、美托拉宗*、托拉塞米*
能量消耗剂	提高机体能量代谢,增加热量消耗	麻黄碱、咖啡因、甲基麻黄碱、去甲伪麻黄碱、伪麻黄碱、茶碱*、去甲肾上腺素*
泻药	只是表观体重降低	酚酞、比沙可啶、大黄素*、番泻苷 A*、番泻苷 B*

注: *为未列入抽检监测范围之内的药物。

表 4 可能非法添加于保健食品中的降血压类药物
Table 4 Anti-hypertensive drugs those may be illegally added to health food

药物类型	作用机制	代表药物
血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素II受体拮抗剂	降低外周阻力	卡托普利、恩那普利*、喹那普利*、贝那普利*,缬沙坦*、氯沙坦*、厄贝沙坦*、替米沙坦*、坎地沙坦酯*、奥美沙坦酯*
利尿剂	降低外周血容量	呋塞米、氢氯噻嗪、吲达帕胺*
钙拮抗剂	松弛血管平滑肌,血管扩张	硝苯地平、氨氯地平、尼莫地平、尼群地平、尼索地平、尼卡地平*、西尼地平*、拉西地平*、乐卡西平*、非洛地平*、氟桂利嗪*、地尔硫卓*、维拉帕米*
血管扩张剂	抑制交感神经	可乐定、利血平、甲基多巴*,胍屈嗪*、地巴唑*、乌拉地尔*
肾上腺素受体阻断剂	减少心输出量等机制	阿替洛尔、哌唑嗪、美托洛尔*、比索洛尔*、普萘洛尔*、特拉唑嗪*、多沙唑嗪*、妥拉唑林*、卡维地洛*

注: *为未列入抽检监测范围之内的药物。

目前已有学者对前处理开展了研究, 例如采用固相萃取技术对样品进行净化^[65-67], 通过净化, 回收率均可达到食品痕量分析的准确度要求, 仪器和色谱柱的使用周期也得到延长。此外, 还有应用基质分散固相萃取法^[68,69]、多壁碳纳米管分散固相萃取^[70]和固相微萃取^[71]等新型固相萃取技术来进行样品净化的报道, 因为可以直接将吸附剂加入提取液中, 从而省略了传统的活化、上样、淋洗和洗脱过程, 这些技术在操作简便、降低实验成本和提高萃取效率等方面具有明显的优势。在样品提取方面也有采用加速溶剂萃取^[72]和微波辅助萃取法^[73]等, 旨在提高样品提取的效率。

总体说来, 目前对前处理技术开展研究的文献报道较少, 原因在于溶剂萃取对于大多数非法添加药物能够达到满意的提取效果, 且操作简便, 但是目前非法添加现象越来越多样化, 微量添加, 或者多品种添加且每一品种处于微量水平的情况不断出现, 简单的前处理方法往往难以满足检测要求, 这就提示开展前处理方法研究的必要性, 尤其是针对目标成分的富集技术的研究。

3.2 检测方法

目前开展的非法添加研究涉及到的检测方法主要包括理化反应、光谱法、薄层色谱法(thin layer chromatography, TLC)、高效液相色谱法、液相色谱-质谱联用法(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)、气相色谱-质谱联用法(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)等。归纳如下。

3.2.1 理化反应法

特异性的理化反应, 是指利用药物成分理化性质的差异进行定性分析。常见的理化反应有沉淀反应、颜色反应等, 池浩波等^[74]采用乙醇提取, 40%硝酸溶液作为显色剂, 检测保健食品中非法添加的双氯芬酸钠, 收集样品 30 个, 检出 9 个阳性, 正确性 100%。

理化反应法操作简单, 不需要专门的设备, 适合于现场操作, 能满足基层监督检验需要。但是由于保健食品基质较为复杂, 含有一种或多种中药提取物, 还有多种辅料, 而理化反应选择性差, 因此通常用于样品初步筛查。

3.2.2 光谱法

光谱法的研究主要为现场检测技术开发提供依据。如田国贺等^[75]采用近红外光谱(near-infrared spectrum, NIR)检测降糖类中药及保健食品中非法添加盐酸二甲双胍, 通过建立数学模型, 获得目标物质官能团特征。样品不需要特殊的前处理, 测定过程中样品无损失, 该技术主要适用于定性检测。孙立宏^[76]采用紫外分光光度法对保健食品中非法添加的盐酸二甲双胍进行含量测定, 在盐酸二甲双胍的最大吸收波长测定保健食品胶囊中含量, 方法准确性较好。学者们将色谱分离手段与光谱联用, 提高了检测的准确

性。许凤等^[77]将薄层色谱与显微红外光谱(micro-infrared spectrum, Micro IR)联用检测减肥类保健食品中的芬氟拉明, 与常规红外光谱相比, 显微红外光谱灵敏度高, 可以实现痕量样品的分析。李静辉等^[78]将薄层色谱与表面增强拉曼光谱(surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)联用, 进行改善睡眠类保健食品中 4 种非法添加化学成分的快速检测, 成分的光谱与相应对照品的拉曼光谱特征峰存在明显相关性, 经过薄层分离后, 保健食品基质对添加成分几乎无干扰。

3.2.3 色谱法

在早期发布的部分补充检验方法中, 将薄层色谱法作为筛查方法^[9,11,14,15,16,18,20], 用于初步判断样品中可能存在非法添加物。施亚琴等^[79]采用薄层色谱法快速筛查辅助降血糖类保健食品中添加的磺酰脲类药物, 操作相对简便, 成本较低。由于对结果的判定通常依靠肉眼观察荧光斑点或者显色后的斑点, 常用于定性初筛。而高效液相色谱具有良好的分离性能, 在发布的补充检验方法中作为定性分析和定量测定的方法使用^[7-21]。在液质联用不够普及的时期, 常常进行液相初筛-液质确证-液相定量的操作。实际操作时, 首先通过比较样品与对照品色谱峰的保留时间和紫外光谱图, 进行初步的定性判断, 然后采用液质联用方法, 利用质谱给出的结构信息进行确认, 之后再在液相色谱上进行定量测定。

文献中关于液相色谱法也有报道^[80-84], 液相法和液质法相比, 优点在于质谱只作确证使用, 能够降低实验成本, 当样品中药物添加量较高时, 采用液相检测质谱确证可以减少质谱污染。但缺点在于, 当非法添加的含量极低尤其接近痕量水平时(即便并非恶意添加), 采用液相初筛会产生漏筛的现象, 而且紫外光谱图特异性不强, 无法提供具体的结构信息, 且保健食品基质可能对紫外光谱产生影响。

3.2.4 色谱-质谱联用法

色谱-质谱联用是非法添加检测中使用越来越普遍的技术, 不仅具有灵敏度高、专属性强的特点, 还能够获得目标物的分子量和碎片离子信息, 从而实现一次分析同时能够结构确证的目的。根据物质性质不同, 可能采用气相色谱-质谱联用法^[85,86]和液相色谱-质谱联用法。关于液质法检测非法添加的报道数量众多, 最常使用的是串联三重四级杆质谱^[87-90], 胡青等^[90]采用串联三重四级杆质谱分别测定了保健食品中 28 种降糖类非法添加化合物、30 种非法添加壮阳类化合物和 34 种非法添加减肥类化合物, 当采用基质匹配标准曲线定量时, 能够获得较好的回收率。也有其他类型质量分析器的使用报道, 例如线性离子阱质谱、飞行时间高分辨质谱、静电场轨道阱高分辨质谱^[91-96]。目前在实验室中, 三重四级杆质谱最为普及, 但是必要时, 也需要结合高分辨的测定结果予以判定, 例如本实验室工作中

曾经遇到过非法添加量极低的氯苯那敏和地西洋,三重四级杆质谱检测时用比较离子丰度比的方法难以判断,此时需要借助高分辨质谱。根据质量分析器的原理,静电场轨道阱高分辨质谱的灵敏度优于飞行时间高分辨质谱,本实验室最终采用静电场轨道阱高分辨质谱确定了样品中添加的氯苯那敏和地西洋。本例说明了在必要时,研究者需根据具体检测需求在不同分析系统上建立方法。

由于质谱的灵敏度很高,因此在非法添加药物量不够明确的前提下,直接使用质谱分析,可能会导致仪器污染,另外质谱存在基质效应,因此基质影响较大的时候,也会对定性判定造成困扰,需要结合必要的前处理净化技术使用。

3.2.5 其他检测方法

随着检测技术的发展,一些新的手段也被应用于非法添加检测中,例如离子迁移谱^[97,98]。离子迁移谱是基于气态离子在大气压下电场中迁移速度的差异,对物质进行分离检测的一项分析技术,通过离子的迁移时间定性。由于迁移时间极短,通常在毫秒级,因此分析速度具有明显的优势;此外与色谱和质谱相比,离子迁移谱结构简单,属于便携式仪器,适用于现场检测,且对前处理要求低,固态样品不经过提取即可进样,因此在非法添加检测的初筛中具有较好的应用前景。离子迁移谱的缺点在于当目标物分子难于气化时,将会出现响应较低的现象,此外因为迁移时间短,分辨率不如传统液相和气相色谱。

此外,还有一些快检方法的报道,例如采用快检试剂盒测定 PDE₅ 型抑制剂和硝苯地平^[99,100],以及免疫胶体金方法检测保健食品中的他达那非及其衍生物的报道^[101],胶体金方法依据针对一类成分或者单个化合物的特异性抗体吸附作用,提高了方法的特异性。目前国家市场监督管理总局针对 3 项保健食品非法添加相关快速检测方法公开征求意见,采用的均为选择性更强的免疫胶体金层析法,在同系物或者结构母核相同的类似物之间存在交叉反应,需要进一步采用实验室方法确证^[102]。

4 建议

现今我国保健食品市场已经获得了较好的规范,严格监管之下,非法添加现象逐年走低。但是,作为市场监管工作的必要辅助手段甚至是取证手段,有必要进一步完善有关技术体系,提高保健食品非法添加检验检测的适用性、准确性和可重复性。

4.1 建立针对保健食品的标准方法

目前检测非法添加所应用的部分补充检验方法适用对象尚为中成药,与保健食品相比,该适用范围存在一定的局限性。具体表现在前处理方法上,只有简单提取步骤,很少使用净化除杂技术,当添加量较低时,使用色谱和质

谱均会受到基质干扰,给结果判定带来困扰。因此,需要研究建立保健食品的标准方法,对多种产品类型的前处理开展研究,对典型、主流剂型进行分类归纳和梳理。

原国家食品药品监督管理局曾组织对非法添加补充检验方法的梳理工作,删去了因时代发展已经滞后的检测技术,统一并规范了样品前处理方法,对软胶囊等常见剂型前处理的特殊要求进行了研究,考察了基质对于灵敏度的影响^[103]。相关监管部门应组织对非法添加检测方法的持续修订和补充,使之更快捷、有效地反映产品质量,并鼓励有创新性的方法研究。

由于保健食品中添加化学药物在食品安全法中被明确定义为违法行为,关于非法添加检测的研究重点应建立在添加物的识别与确证之上,近年来一些高灵敏度、高质量精度仪器(如静电场轨道阱质量分析器)的应用,在低剂量添加情况下,疑似样品的确证方面获得了较好的应用。确证为阳性后关于定量测定的方法,作为研究违法行为特点、监管查证的要求,则需要比较基质匹配标准曲线与溶剂标准曲线的斜率,判断基质效应的强弱,并结合加标试验结果判断。对于基质效应不明显的,采用优化的提取溶剂,直接提取后测定的方式;基质效应明显的,可采用类似基质对照(通常难以获得空白基质),并在测定实际样品时随行加标,或者结合除糖、除脂和除蛋白等前处理手段,尽量降低基质效应。

4.2 打破类别界限,建立统一性广谱筛查方法

非法添加物不仅局限于已有的补充检验方法列出的药物,有许多同系物、类似物等,新的添加不断出现。且根据药理作用,以利尿剂为例,就和减肥、降压 2 种功能相关。因此,一方面需不断开展现有检测方法的整合工作,重点解决整合过程中物质理化性质差异带来的提取、分离等问题;另一方面需综合监督抽检、风险监测、专项行动、舆情信息和药理作用等信息,持续扩充非法添加物质范围,不断累积扩大基础数据。

4.3 建立非目标筛查方法,提高潜在风险物质的发现力

新型添加不断出现,检测方法无法穷尽所有物质,因此需要更多采用非目标筛查法,研究者需具备一定裂解规律和结构推定背景,根据发现反推,必要时借助核磁技术等手段予以确证。

4.4 在多个筛查体系建立方法

鉴于低剂量复合添加现象(即添加多种药物,从而降低单一药物添加量的做法),不仅存在单一药物产生的毒副作用,还可能存在药物之间的相互作用,对人体健康造成的危害更加难以估计。需要实验室在多个筛查体系上建立方法,利用各种检测技术的优点进行灵敏度、专属性和

便捷性等的优势互补, 可充分发挥快检技术的初筛作用, 和实验室确证方法相结合。

4.5 加强红曲及其提取物中化学成分研究, 累积成分及含量基础数据

红曲常常作为辅助降血脂类保健食品原料, 目前在含有红曲原料的保健食品中, 洛伐他汀被认为是功效成分^[6], 只有当配方中没有标示红曲原料时, 检出洛伐他汀被认为是非法添加^[21]。此外由于洛伐他汀存在一系列类似物, 当检出类似物时, 应注意配方中是否有红曲原料以及是否属于红曲原料内源性物质, 谨慎判断是否属于恶意添加, 必要时, 可建议生产现场检查实地确证。

4.6 改善睡眠类保健食品中褪黑素的判定问题分析

在改善睡眠类保健食品非法添加补充检验方法中, 将褪黑素作为非法添加物质之一, 但是褪黑素作为单体物质允许用作保健食品原料, 每日摄入量限制为 1~3 mg, 在近两年的监督抽检工作中, 褪黑素已经不再列入非法添加检测的名单之列。但是, 使用褪黑素作为原料的产品, 在包装上需要明示, 并在生产中严格遵守原料质量要求和良好生产规范。在监测过程中, 发现根据监测结果核算的每日摄入量超过规定限量时, 应当特别关注。

5 结 论

在“健康中国”战略指引下, 人们对于保健食品市场将会长期保持热情, 保健食品行业将迎来大跨步的发展。非法添加行为的治理, 不仅仅依靠检测技术的支撑, 还要对包括生产、流通和消费等环节进行产业全链条的管控, 需要长期坚持加强行业自律, 发挥行业监督, 提升技术能力, 引导合理消费。

早在 2013 年, 国家食品药品监督管理总局就开展了针对保健食品非法生产、非法添加、非法宣传、非法经营等现象的专项行动^[2], 2017 年国务院食品安全办等九个部门部署了联合专项整治行动, 对制售假冒伪劣保健食品和虚假宣传进行了专项打击^[104]。从近年来抽检和日常监管情况分析, 保健食品抽检合格率逐年升高。目前保健食品市场的突出问题是虚假夸大宣传^[105], 因此, 持续开展虚假广告整治, 是净化市场的重要一环。针对电子商务平台, 尤其是微商等互联网媒介的虚假宣传现象, 加大惩治力度, 提高违法成本。除了生产环节, 在消费环节, 也要广泛开展科普宣传, 宣贯“保健食品不是药品, 不能代替药物”的理念, 提升消费者的辨识能力。

参考文献

- [1] GB 16740-2014 食品安全国家标准 保健食品[S]. GB 16740-2014 National food safety standard-Health food [S].
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 打击保健食品“四非”专项行动工作方案.

<http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0847/80622.html>.

China Food and Drug Administration. Programme of special action to combat "four illegal acts" for health food. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0847/80622.html>.

- [3] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品安全监督抽检实施细则(2017年版). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1605/169718.html>.
China Food and Drug Administration. National food safety supervision and inspection implementation rules (2017 Edition). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1605/169718.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品安全监督抽检实施细则(2018年版). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1605/223270.html>.
China Food and Drug Administration. National food safety supervision and inspection implementation rules (2018 Edition). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1605/223270.html>.
- [5] 国家市场监督管理总局. 2019 年食品安全监督抽检计划. http://www.samr.gov.cn/specs/sjdt/201902/t20190226_291363.html.
State Administration for Market Regulation. Food safety supervision and inspection plan in 2019. http://www.samr.gov.cn/specs/sjdt/201902/t20190226_291363.html.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 保健食品检验与评价技术规范(2003 版)[S].
Ministry of Health of the People's Republic of China. Technical specifications for inspection and evaluation of health foods (2003 Edition) [S].
- [7] 国家药品监督管理局. 药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2006004 治疗肥胖症的中成药中西布曲明, 麻黄碱和芬氟拉明[S].
State Drug Administration. 2006004 Supplementary inspection method and inspection project for drugs-sibutramine, ephedrine and fenfluramine in Chinese patent medicines for the treatment of obesity [S].
- [8] 国家食品药品监督管理局. 食药监办许[2010]114 号 减肥类保健食品违法添加药物的检测方法[S].
State Food and Drug Administration. Food and drug administration xu [2010] No. 114 method for detecting illegal drugs added to weight loss health foods [S].
- [9] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2012005 减肥类中成药和保健食品[S].
State Food and Drug Administration. Drug testing supplementary test method and inspection project approval piece 2012005 Weight loss class Chinese patent medicine and health food [S].
- [10] 国家药品监督管理局. 药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2006009 具有补肾壮阳功效的中成药中西地那非和他达拉非[S].
State Drug Administration. Supplementary test method for drug inspection and approval of inspection project 2006009 Chinese patent medicine with sildenafil and aphrodisiac effects: sildenafil and tadalafil [S].
- [11] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2008016 补肾壮阳功效中成药[S].
State Food and Drug Administration. Supplementary test method for drug inspection and approval of inspection project 2008016 Chinese medicine for tonifying kidney and strengthening yang [S].
- [12] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2009030 补肾壮阳类中成药, 抗疲劳, 免疫调节类保健食品[S].
State Food and Drug Administration. Supplementary test method for drug inspection and approval of inspection project 2009030 Chinese patent medicines with kidney and impotence effects, anti-fatigue and immunity

- regulation health food [S].
- [13] 国家食品药品监督管理局. 药品补充检验方法和检验项目批准件 2009024 镇静安神类中成药及改善睡眠类保健食品[S].
State Food and Drug Administration. Supplementary test method and test item approval document 2009024 sedative and sedative Chinese patent medicine and sleep improvement health food [S].
- [14] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2012004 安神类中成药与保健食品[S].
State Food and Drug Administration. Supplementary inspection methods and approval items for drug inspection 2012004 Chinese patent medicine and health food of anshen category [S].
- [15] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2013002 改善睡眠类中成药和保健食品[S].
State Food and Drug Administration. Supplementary test method and test item approval 2013002 Chinese patent medicine and health food for improving sleep [S].
- [16] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2009032 降压类中成药及调节血压类保健食品[S].
State Food and Drug Administration. Supplementary test method and test item approval document 2009032 antihypertensive Chinese patent medicine and blood pressure regulating health food [S].
- [17] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2014008 降压类中成药和辅助降血压类保健食品 [S].
China Food and Drug Administration. Approval of supplementary inspection methods and inspection items 2014008 Chinese patent medicine for blood pressure lowering and health care food for auxiliary blood pressure lowering [S].
- [18] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2009029 降糖类中成药和调节血糖类保健食品[S].
State Food and Drug Administration. Supplementary test method and test item approval document 2009029 hypoglycemic Chinese patent medicine and blood glucose regulating health food [S].
- [19] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2011008 降糖类中成药[S].
State Food and Drug Administration. Supplementary inspection method and inspection item approval document 2011008 hypoglycemic Chinese patent medicine [S].
- [20] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2013001 降糖类中成药和保健食品[S].
State Food and Drug Administration. Supplementary inspection methods and approval items 2013001 hypoglycemic Chinese patent medicine and health food [S].
- [21] 国家食品药品监督管理局. 食药监办许[2010]114 号 辅助降血脂类保健食品违法添加药物的检测方法[S].
State Food and Drug Administration. Food and drug administration approved [2010]114 auxiliary lipid-lowering health food illegal added drugs test method [S].
- [22] 国家食品药品监督管理局. 保健食品新功能产品申报与审评规定(征求意见稿). 2012. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0782/75896.html>.
State Food and Drug Administration. Regulations of application and evaluation for new functional products of health food(draft for comment). 2012. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0782/75896.html>.
- [23] 最新保健食品 27 项功能、剂型分布情况统计及大健康产品开发热点分析. http://www.sohu.com/a/248954563_652944.
The latest analysis for 27 functions of health food, statistics for the distribution of dosage forms and health product development. http://www.sohu.com/a/248954563_652944.
- [24] Terrett NK, Bell AS, Brown D, *et al.* Sildenafil (viagra), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1996, 6(15): 1819–1824.
- [25] 国家食品药品监督管理局. 51 家保健酒、配制酒企业 69 种产品违法添加行为的通告(2015 年第 45 号). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/125640.html>.
China Food and Drug Administration. Notice of illegal addition in 69 health wines and mixed liquor products from 51 companies (No. 45, 2015). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/125640.html>.
- [26] Venhuis BJ, Kaste DD. Towards a decade of detecting new analogues of sildenafil, tadalafil and vardenafil in food supplements: A history, analytical aspects and health risks [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012(69): 196–208.
- [27] Patel DN, Li L, Kee CL, *et al.* Screening of synthetic PDE-5 inhibitors and their analogues as adulterants: Analytical techniques and challenges [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, (87): 176–190.
- [28] Mandava S, Ganganna B, Hwang J, *et al.* Synthesis and structure revision of dimeric tadalafil analogue adulterants in dietary supplements [J]. *Chem Pharm Bull*, 2017, (65): 498–503.
- [29] 国家食品药品监督管理局. 食品中去甲基他达拉非和硫代西地那非的测定 高效液相色谱-串联质谱法 BJS 201704[S].
China Food and Drug Administration. Determination of methyltadalafil and thiodesildenafil in foods by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry BJS 201704 [S].
- [30] 国家市场监督管理总局. 食品中那非类物质的测定 BJS 201805[S].
State Administration for Market Regulation. Determination of nonclass substances in foods BJS 201805 [S].
- [31] 于泓, 胡青, 孙健, 等. 超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法定性筛查保健食品中西地那非及其相关功效类非法添加化合物[J]. *色谱*, 2018, 36(10): 1005–1017.
Yu H, Hu Q, Sun J, *et al.* Qualitative analysis of illegally adulterated sildenafil and related compounds in dietary supplements by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. *Chin J Chromatogr*, 2018, 36(10): 1005–1017.
- [32] 吴鸳鸯, 王任, 周明昊, 等. 高效液相色谱-串联质谱法同时测定保健食品中阿伐那非与氟班色林含量[J]. *医药导报*, 2017, 36(7): 783–785.
Wu YY, Wang R, Zhou MH, *et al.* Detection of avanafil and flibanserin in health food by HPLC-MS/MS [J]. *Herald Med*, 2017, 36(7): 783–785.
- [33] 黄朝辉, 蔡丹丹, 卓开华. 保健食品中新型二硫代卡地那非类似物的分析鉴定[J]. *中国现代应用药学*, 2018, 35(7): 991–994.
Huang ZH, Cai DD, Zhuo KH, *et al.* Analysis and identification of a new dithio-carbodenafil analogue in health foods [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2018, 35(7): 991–994.
- [34] 李涛, 袁磊, 王建山, 等. 超高效液相色谱-三重四极杆/复合线性离子阱质谱法快速筛查和鉴定保健食品中非法添加的新型西地那非类衍生物[J]. *食品安全质量检测学报*, 2017, 8(10): 3991–3996.
Li T, Yuan L, Wang JS, *et al.* Screening and identification of sildenafil analogues illegally added in healthy foods by ultra performance liquid

- chromatography-triple quadrupole linear/ion trap of mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2017, 8(10): 3991-3996.
- [35] 裴一婧, 邹耀华. UPLC-Q-TOF-MS 测定保健食品中非法添加的未知西地那非类物质[J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32(8): 1000-1004.
- Qiu YJ, Zou YH. Determination of illegal added unknown sildenafil substances in health care products by UPLC-Q-TOF-MS [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2015, 32(8): 1000-1004.
- [36] Patel Misari, Charmy Kothari. Critical review of statins: A bio-analytical perspective for therapeutic drug monitoring [J]. *Trends Anal Chem*, 2017, 86: 206-221.
- [37] 中国食品药品检定研究院. 国家药品标准物质使用说明 洛伐他汀. 2018.
- National Institutes for Food and Drug Control. Manual of national drug reference substance-lovastatin. 2018.
- [38] 缙三虎, 刘杰, 何苗, 等. 红曲中洛伐他汀的分离鉴定和稳定性评价[J]. *中成药*, 2016, 38(5): 1184-1187.
- Hou SH, Liu J, He M, *et al.* Isolation, identification and stability evaluation of lovastatin in red yeast [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2016, 38(5): 1184-1187.
- [39] 杨大进, 方从容, 马兰, 等. 保健食品中洛伐他汀测定方法研究[J]. *中国食品卫生杂志*, 2003, 15(2): 125-128.
- Yang DJ, Fang CR, Ma L, *et al.* Study on determination method of lovastatin in health foods [J]. *Chin J Food Hyg*, 2003, 15(2): 125-128.
- [40] 廖一民, 向世学. 高效液相同时测定保健食品中两种结构形式洛伐他汀的含量[J]. *中国卫生检验杂志*, 2006, 16(3): 286-287, 315.
- Liao YM, Xiang SX. Determination of two lovastatin structures at one time by HPLC [J]. *Chin J Health Lab Technol Logy*, 2006, 16(3): 286-287, 315.
- [41] Xie XK, Watanabe KJ, Tang Y, *et al.* Biosynthesis of lovastatin analogs with a broadly specific acyltransferase [J]. *Chem Biol*, 2006, 13: 1161-1169.
- [42] 钮正睿, 王聪, 丁宏, 等. 超高效液相色谱-四极杆/飞行时间高分辨质谱测定保健食品及其原料中洛伐他汀及类似物的含量[J]. *食品安全质量检测学报*, 2017, 8(7): 2563-2570.
- Niu ZR, Wang C, Ding H, *et al.* Simultaneous determination of lovastatin and its analogues in health food and raw materials by ultra performance liquid chromatography tandem quadrupole/time-of-flight high resolution mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2017, 8(7): 2563-2570.
- [43] 孙亮, 张蓉, 郭国庆, 等. 高效液相色谱法同时测定保健食品中 9 种非法添加降脂类药物[J]. *食品安全质量检测学报*, 2016, 7(8): 3098-3102.
- Sun L, Zhang R, Wu GQ, *et al.* Simultaneous determination of 9 kinds of lipid lowering drugs illegally added in health food by high performance liquid chromatography [J]. *J Food Saf Qual*, 2016, 7(8): 3098-3102.
- [44] Asma EZ, Lily KC, Wang Y, *et al.* Simultaneous LC-MS/MS analysis of simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and their active metabolites for plasma samples of obese patients underwent gastric bypass surgery [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 164: 258-267.
- [45] 国家食品药品监督管理总局. 保健食品及其原料中洛伐他汀及类似物检验方法(食药监食监三 2016(28)号)[S].
- China Food and Drug Administration. Test method for lovastatin and its analogues in health food and its raw materials (China food and drug administration No. 3, 2016(28)) [S].
- [46] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36: S67-S74.
- [47] Zhou ZG, Zhang JL, Zhang W, *et al.* Rapid screening for synthetic antidiabetic drug adulteration in herbal dietary supplements using direct analysis in real time mass spectrometry [J]. *Analyst*, 2011, 136(12): 2613-2618.
- [48] Guo C, Shi F, Jiang S, *et al.* Simultaneous identification, confirmation and quantitation of illegal adulterated antidiabetics in herbal medicines and dietary supplements using high-resolution benchtop quadrupole-orbitrap mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2014, 967: 174-182.
- [49] Li N, Cui M, Lu X, *et al.* A rapid and reliable UPLC-MS/MS method for the identification and quantification of fourteen synthetic anti-diabetic drugs in adulterated Chinese proprietary medicines and dietary supplements [J]. *Biomed Chromatogr*, 2010, 24(11): 1255-1261.
- [50] 徐文峰, 金鹏飞. 降糖类中成药和保健食品中非法添加化学药物检测技术的研究进展[J]. *中南药学*, 2016, 14(11): 1233-1237.
- Xu WF, Jin PF. Advances in determination of illegally adulterated chemical substances in antidiabetic traditional Chinese medicines and dietary supplements [J]. *Central South Pharm*, 2016, 14(11): 1233-1237.
- [51] Harceland R, Poeggeler B, Srinivasan, *et al.* Melatonergic drugs in clinical practice [J]. *Arzneimittel-Forsch*, 2008, 58(1): 1-10.
- [52] 林芳, 王一欣, 李涛, 等. 安神类保健食品中新型非法添加药物的检测研究[J]. *食品安全质量检测学报*, 2016, 7(4): 1631-1636.
- Lin F, Wang YX, Li T, *et al.* Study on determination of new illegal additives in sleep-improving health-care foods [J]. *J Food Saf Qual*, 2016, 7(4): 1631-1636.
- [53] 徐文峰, 金鹏飞. 改善睡眠类中成药和保健食品中非法添加化学药物检测技术的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(16): 27-30.
- Xu WF, Jin PF. Advances in determination technologies of illegal adulterated chemical substances in sleep improving traditional Chinese medicines and dietary supplements [J]. *China Med Herald*, 2016, 13(16): 27-30.
- [54] Cianchino V, Acosta G, Ortega C, *et al.* Analysis of potential adulteration in herbal medicines and dietary supplements for the weight control by capillary electrophoresis [J]. *Food Chem*, 2008, 108(3): 1075-1081.
- [55] Deconinck E, Verlinde K, Courselle P, *et al.* A validated ultra high pressure liquid chromatographic method for the characterisation of confiscated illegal slimming products containing anorexics [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 59(1): 38-43.
- [56] Dunn JD, Gryniwicz RCM, Mans DJ, *et al.* Qualitative screening for adulterants in weight-loss supplements by ion mobility spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 71(6): 18-26.
- [57] Rebiere H, Guinot P, Civade C, *et al.* Detection of hazardous weight-loss substances in adulterated slimming formulations using ultra-high-pressure liquid chromatography with diode-array detection [J]. *Food Addit Contam A*, 2012, 29(2): 161-171.
- [58] Guo C, Shi F, Jiang S, *et al.* Simultaneous identification, confirmation and quantitation of illegal adulterated antidiabetics in herbal medicines and dietary supplements using high resolution benchtop quadrupole-orbitrap mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2014, 967: 174-182.
- [59] Rocha T, Amaral JS, Oliveira M. Adulteration of dietary supplements by the illegal addition of synthetic drugs: a review [J]. *Compr Rev Food Sci F*, 2015, 15(1): 43-62.
- [60] 丁宝月, 屠婕红, 薛磊冰, 等. UPLC-MS/MS 法快速测定降压类中成

- 药及保健食品中非法添加 34 种化学药的研究[J]. 中草药, 2015, 46(5): 689–696.
- Ding BY, Tu JH, Xue LB, *et al.* Rapid determination of 34 chemicals illegally added into Chinese patent medicines and health foods with blood pressure lowering function by UPLC–MS/MS [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2015, 46(5): 689–696.
- [61] 凌海燕, 汤燕, 朱宁, 等. HPLC–Q–TOF–MS/MS 法检测降压类中成药中非法添加的 24 种化学物质[J]. 中国药房, 2016, 27(33): 4712–4715.
- Ling HY, Tang Y, Zhu N, *et al.* Detection of 24 chemical substances that illegally added into antihypertensive traditional chinese patent medicines by HPLC–Q–TOF–MS/MS [J]. *China Pharm*, 2016, 27(33): 4712–4715.
- [62] 陈岑, 程巧鹭, 周明昊. UHPLC–MS/MS 检测增加骨密度保健食品中非法添加物醋氯芬酸[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(8): 1162–1165.
- Chen C, Cheng QY, Zhou MH. Determination of aceclofenac illegally added in increasing bone density health food by UHPLC–MS/MS [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2018, 35(8): 1162–1165.
- [63] 郭建博, 朱小红, 赵彬, 等. 超高效液相色谱法测定保健食品中氨基甲酸和氨基己酸含量[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(1): 84–89.
- Guo JB, Zhu XH, Zhao B, *et al.* Determination of tranexamic acid and aminocaproic acid content in health foods by ultra performance liquid chromatography [J]. *J Food Saf Qual*, 2019, 10(1): 84–89.
- [64] 吴景, 陈骁鹏, 袁华峰, 等. 清咽类保健食品中非法添加盐酸二氧丙嗪的检测方法研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2014, 5(9): 2663–2669.
- Wu J, Chen XP, Yuan HF, *et al.* Determination of dioxopromethazine hydrochloride illegally adulteration in health care food [J]. *J Food Saf Qual*, 2014, 5(9): 2663–2669.
- [65] 杨直, 彭彦, 金滕娜, 等. 固相萃取–超临界流体色谱–质谱联用同时快速测定中成药和保健食品中的 12 种抗过敏化学药物[J]. 色谱, 2018, 36(9): 889–894.
- Yang Z, Peng Y, Jin MN, *et al.* Simultaneous rapid determination of 12 anti-allergic chemical drugs in Chinese traditional patent medicine and health food by supercritical fluid chromatography tandem mass spectrometry with solid phase extraction [J]. *Chin J Chromatogr*, 2018, 36(9): 889–894.
- [66] 罗达龙, 王华. 高效液相色谱法同时测定辅助改善记忆类保健食品中非法添加的 17 种化学药物[J]. 中国食品卫生杂志, 2015, 27(5): 546–549.
- Luo DL, Wang H. Simultaneous determination of 17 illegally added drugs in auxiliarmemory improving health food by HPLC [J]. *Chin Jf Food Hyg*, 2015, 27(5): 546–549.
- [67] 咸瑞卿, 石峰, 牟卫伟, 等. 固相萃取–超高效液相色谱–串联质谱法测定中药和保健食品中 13 种禁用壮阳类药物含量[J]. 理化检验–化学分册, 2017, 53(1): 44–49.
- Xian RQ, Shi F, Mu WW, *et al.* SPE–UHPLC–MS/MS determination of 13 forbidden male–genito–function–strengthening drugs in traditional Chinese medicines and health–care food [J]. *Phys Chem Ins–Chem Div*, 2017, 53(1): 44–49.
- [68] 郑佳, 郗存显, 曹淑瑞, 等. QuEChERS–超高效液相色谱–串联质谱法同时测定保健食品中 21 种非法添加化学药物[J]. 色谱, 2017, 35(12): 1257–1265.
- Zheng J, Xi CX, Cao SR, *et al.* Determination of 21 illegally added chemical drugs in health foods using ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry coupled with QuEChERS [J]. *Chin J Chromatogr*, 2017, 35(12): 1257–1265.
- [69] 朱明达, 陈冬东, 马微, 等. 分散固相萃取/高效液相色谱–串联质谱法同时测定中药和保健食品中 7 种胰岛素分泌促进剂[J]. 分析化学, 2011, 39(2): 213–218.
- Zhu MD, Chen DD, Ma W, *et al.* Simultaneous determination of 7 insulinotropic agents in traditional Chinese medicines and health care products by dispersive solid phase extraction–high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Chin J Anal Chem*, 2011, 39(2): 213–218.
- [70] 黄佳佳, 江东文, 杨昭, 等. 多壁碳纳米管分散型固相萃取–高效液相色谱测定降糖保健食品中非法添加药物罗格列酮[J]. 食品工业科技, 2017, 38(2): 53–58.
- Huang JJ, Jiang DW, Yang Z, *et al.* Determination of illegal added rosiglitazone in dietary supplement by multi-walled carbon nanotubes dispersive solid-phase extraction combined with high performance liquid chromatography [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2017, 38(2): 53–58.
- [71] 鲍实, 余琼卫, 柳文媛. 聚合物整体柱固相微萃取–高效液相色谱法测定中成药和保健食品中枸橼酸西地那非[J]. 分析科学学报, 2012, 28(2): 160–164.
- Bao S, Yu QW, Liu WY. Determination of sildenafil adulterants in traditional Chinese medicines and health foods by polymer monolith microextraction coupled with high performance liquid chromatography [J]. *J Anal Sci*, 2012, 28(2): 160–164.
- [72] 马微, 马强, 付丽, 等. 高效液相色谱–串联质谱法同时测定减肥保健食品中非法添加的药物利莫那班和奥利司他[J]. 色谱, 2010, 28(1): 43–48.
- 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]. *Chin J Chromatogr*, 2010, 28(1): 43–48.
- [73] 马微, 付丽, 王海波, 等. 微波辅助萃取法/高效液相色谱–串联质谱法对减肥保健食品中非法添加药物奥利司他的测定[J]. 分析测试学报, 2009, 28(9): 1045–1048.
- Ma W, Fu L, Wang HB, *et al.* Determination of illegal drug orlistat added in the weight-loss functional foods by microwave assisted extraction/high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Instrum Anal*, 2009, 28(9): 1045–1048.
- [74] 池浩波, 张梦虹, 李国毅, 等. 抗风湿类中成药和保健食品中非法添加双氯芬酸钠快速筛查方法研究[J]. 中成药, 2011, 33(6): 1084–1086.
- Chi HB, Zhang MH, Li GY, *et al.* Study on rapid screening method for illegal addition of diclofenac sodium in anti-rheumatic Chinese patent medicines and health foods [J]. *Chin Tradit Patent Med*, 2011, 33(6): 1084–1086.
- [75] 田国贺, 王梓巍, 单元春. NIR 快速筛选降糖类中药及保健食品中非法添加盐酸二甲双胍的方法研究[J]. 中国现代中药, 2014, 16(1): 17–20.
- Tian GH, Wang ZW, Shan YC, *et al.* Establishing NIR method rapidly checking the illegally adding metformin hydrochloride in traditional Chinese medicine and health products [J]. *Mod Chin Med*, 2014, 16(1): 17–20.
- [76] 孙立宏. 保健食品中降糖药物盐酸二甲双胍的测定[J]. 中国药事, 2017, 31(1): 79–81.
- Sun LH. Determination of the hypoglycemic drug metformin hydrochloride in health food [J]. *Chin Pharm Affairs*, 2017, 31(1): 79–81.

- [77] 许凤, 冯钰, 付双, 等. 薄层色谱-显微红外光谱(TLC-Micro IR)联用技术检测减肥保健食品中非法添加盐酸芬氟拉明[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(5): 358-365.
- Xu F, Feng Y, Fu S, *et al.* Determination of fenfluramine hydrochloride added illegally into anti-obesity and health care food by TLC-Micro IR method [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2016, 36(5): 358-365.
- [78] 李静辉, 程闹闹, 刘吉成, 等. TLC-SERS 法快速检测改善睡眠类保健食品中四种化学成分[J]. 光谱学与光谱分析, 2018, 38(4): 1122-1128.
- Li JH, Cheng NN, Liu JC, *et al.* Rapid on-site TLC-SERS detection of four sleep problems drugs used as adulterants in health-care food [J]. *Spectrosc Spectr Anal*, 2018, 38(4): 1122-1128.
- [79] 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 antidiabetic Chinese traditional patent medicines and health supplementary foods [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2007, 27(1): 36-39.
- [80] 金舒, 杨敏智, 申兰慧. HPLC-DAD 法同时测定降压类保健食品中非法添加的 12 种化学成分[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(1): 25-28.
- Jin S, Yang MZ, Shen LH. Simultaneous determination of twelve chemical materials illegally added in antihypertensive health products by HPLC-DAD [J]. *Pharm Clin Res*, 2019, 27(1): 25-28.
- [81] 徐硕, 金鹏飞, 邝咏梅, 等. HPLC 法检测中成药及保健品中非法添加的 10 种镇静催眠类药物[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(2): 181-185.
- Xu S, Jin PF, Kuang YM, *et al.* Simultaneous determination of 10 sedative hypnotics illegally adulterated in Chinese patent medicines and health foods by HPLC [J]. *Northwest Pharm J*, 2019, 34(2): 181-185.
- [82] 程燕, 谭顺中, 姜登军. 超高效液相色谱法同时测定功能性饮品和抗疲劳类保健食品中非法添加的 11 种化学药物[J]. 食品安全质量检测学报, 2018, 9(15): 4078-4084.
- Cheng Y, Tan SZ, Jiang DJ. Simultaneous determination of 11 kinds of illegally added chemical drugs in unctional drinks and anti-fatigue health foods by ultra performance liquid chromatography [J]. *J Food Saf Qual*, 2018, 9(15): 4078-4084.
- [83] 励炯, 曹青文, 王姣斐, 等. 基于实心核颗粒色谱技术结合 HPLC 法快速测定保健食品中非法添加 13 种降糖化学成分[J]. 中草药, 2017, 48(13): 2666-2673.
- Li J, Cao QW, Wang JF, *et al.* Detection of 13 anti-diabetic drugs illegally added in health food by HPLC with solid nuclear particle chromatographic column [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2017, 48(13): 2666-2673.
- [84] 贾昌平, 钱叶飞, 赵琪, 等. 减肥类保健食品中 25 种非法添加化学物质的 UPLC-DAD 快速筛查[J]. 中成药, 2018, 40(12): 2803-2808.
- Jia CP, Qian YF, Zhao Q, *et al.* UPLC-DAD rapid screening of 25 illegally added chemicals in weight loss health foods [J]. *Chin Tradit Patent Med*, 2018, 40(12): 2803-2808.
- [85] 朱小红, 李涛, 马鹏飞, 等. 气相色谱-质谱检测方法快速筛查保健食品及中成药中 8 种非甾体抗炎药[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(10): 1847-1852.
- Zhu XH, Li T, Ma PF, *et al.* GC-MS rapid screening of eight non-steroidal anti-inflammatory drugs in health foods and traditional Chinese medicines [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2012, 32(10): 1847-1852.
- [86] 朱小红, 马鹏飞, 徐翔. 气相色谱-质谱联用定性检测保健食品和中成药中非法添加的镇静催眠类药物[J]. 中国药业, 2012, 21(19): 36-38.
- Zhu XH, Ma PF, Xu X. Qualitative determination of sedative-hypnotic drugs illegally added in health foods and traditional Chinese medicines by GC-MS [J]. *China Pharm*, 2012, 21(19): 36-38.
- [87] 李晓蕾, 陈军, 杨朝芬, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法检测辅助降血脂保健食品中 6 种非法添加化学药物[J]. 食品科学, 2018, 39(18): 320-325.
- Li XL, Chen J, Yang CF, *et al.* Determination of six antilipemic chemicals illegally added in antilipemic functional foods by UPLC-MS/MS [J]. *Food Sci*, 2018, 39(18): 320-325.
- [88] 胡青, 孙健, 于泓, 等. 超高效液相色谱-三重四极杆质谱法测定保健食品中 28 种降糖类非法添加化合物[J]. 食品安全质量检测学报, 2018, 9(1): 93-102.
- Hu Q, Sun J, Yu H, *et al.* Determination of 28 anti-diabetic compounds in health foods by ultra performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2018, 9(1): 93-102.
- [89] 孙健, 胡青, 张甦, 等. 超高效液相色谱-三重四极杆质谱法测定保健食品中 30 种非法添加壮阳类化合物[J]. 分析测试学报, 2018, 37(4): 419-426.
- Sun J, Hu Q, Zhang S, *et al.* Determination of 30 anti-impotence compounds illegally adulterated in health products by ultra high performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry [J]. *J Instrum Anal*, 2018, 37(4): 419-426.
- [90] 胡青, 孙健, 冯睿, 等. 超高效液相色谱-三重四极杆质谱法测定食品中 34 种非法添加减肥类化合物[J]. 色谱, 2017, 35(6): 594-600.
- Hu Q, Sun J, Feng R, *et al.* Determination of 34 illegally adulterated weight loss compounds in foods by ultra high performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry [J]. *Chin J Chromatogr*, 2017, 35(6): 594-600.
- [91] 黄泽玮, 刘忠莹, 黄瑛, 等. Orbitrap-Elite 高分辨质谱用于减肥及壮阳类保健食品和中成药中 54 种非法添加物的快速筛查及确证[J]. 中国测试, 2019, 45(1): 70-76.
- Huang ZW, Liu ZY, Huang Y, *et al.* Application of orbitrap-elite high resolution mass spectrometry for the rapid screening and confirmation of 54 illegal additives in healthy food and herbal medicines for slimming and anti-impotence [J]. *China Meas Test*, 2019, 45(1): 70-76.
- [92] 王小兵, 李启艳, 冉金凤, 等. 超高效液相色谱-四极杆/飞行时间高分辨质谱法用于保健食品中 6 种非法添加降脂类药物的快速筛查与定量分析[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(5): 1214-1219.
- Wang XB, Li QY, Ran JF, *et al.* Rapid screening and quantitative analysis of 6 kinds of lipid-lowering drugs illegally added in health food by ultra performance liquid chromatography tandem quadrupole/time-of-flight high resolution mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2019, 10(5): 1214-1219.
- [93] 李涛, 袁磊, 王建山, 等. 超高效液相色谱-三重四极杆/复合线性离子阱质谱法快速筛查和鉴定保健食品中非法添加的新型西地那非类衍生物[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(10): 3991-3996.
- Li T, Yuan L, Wang JS, *et al.* Screening and identification of sildenafil analogues illegally added in healthy foods by ultra performance liquid chromatography-triple quadrupole linear/ion trap of mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2017, 8(10): 3991-3996.
- [94] 迟少云, 裴琳, 王超. 液相色谱-离子阱质谱联用法快速检测补肾壮阳类保健食品中非法添加的 11 种化学物质[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(22): 3852-3854.

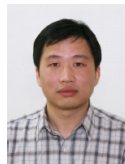
- Chi SY, Pei L, Wang C. Rapid detection of illegal added chemicals in kidney strong health products with HPLC-MS [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2015, 25(22): 3852-3854.
- [95] 姜树银, 郭常川, 石峰, 等. Q-Orbitrap 高分辨质谱用于降血脂类中成药和保健食品中非法添加物的快速筛查、鉴定和定量[J]. *药物分析杂志*, 2015, 35(8): 1447-1452.
- Jiang SY, Guo CC, Shi F, *et al.* Application of Q-orbitrap high resolution mass spectrometry to the detection of illegal adulterated antihyperlipidemics in herbal medicines and dietary supplements [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2015, 35(8): 1447-1452.
- [96] 王美玲, 曾乐, 颜鸿飞, 等. 高效液相色谱-离子阱飞行时间串联质谱法快速筛查保健食品中非法添加的磷酸二酯酶-5 抑制剂及其类似物[J]. *分析测试学报*, 2014, 33(3): 239-247.
- Wang ML, Zeng L, Yan HF, *et al.* Rapid screening and confirmation of illegally added phosphodiesterase-5 inhibitors and analogues in health foods by liquid chromatography-ion trap-time of flight tandem mass spectrometry [J]. *J Instrum Anal*, 2014, 33(3): 239-247.
- [97] 冯雪, 尹利辉, 金少鸿, 等. 离子迁移谱法快速检测保健食品中添加的 5 型磷酸二酯酶抑制剂[J]. *药物分析杂志*, 2016, 36(2): 313-320.
- Feng X, Yin LH, Jin SH, *et al.* Rapid detection of undeclared phosphodiesterase type 5 inhibitors in dietary supplements by ion mobility spectrometry [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2016, 36(2): 313-320.
- [98] 朱俐, 冯雪, 尹利辉. 离子迁移谱法快速筛查保健食品中非法添加降糖类药品[J]. *分析科学学报*, 2018, 34(2): 165-170.
- Zhu L, Feng X, Yin LH. Rapid screening of hypoglycemic medicine in health food by ion mobility spectrometry [J]. *J Anal Sci*, 2018, 34(2): 165-170.
- [99] 罗卓雅, 杨德忠, 魏嘉陵. 一种药品、保健食品和食品中 PDE₅ 型抑制剂的快速检测试剂盒: 中国, CN101587107[P]. 2011-12-21.
- Luo ZY, Yang DZ, Wei JL. Rapid detection kit for PDE₅ inhibitors in medicines, health food and food: China, CN101587107 [P]. 2011-12-21.
- [100] 姚世平, 刘光中, 姚洪涛, 等. 保健食品中二氢吡啶类硝苯地平快速检测卡的研制[J]. *中国医学装备*, 2016, 13(9): 16-19.
- Yao SP, Liu GZ, Yao HT, *et al.* The development of rapid detection card of the second hydrogen pyridine class nifedipine in health food [J]. *China Med Equip*, 2016, 13(9): 16-19.
- [101] 邓丽华. 保健食品中他达拉非类药物免疫检测方法研究[D]. 广州: 华南农业大学, 2016.
- Deng LH. Study on the method of immune detection of tadanafil in health food [D]. Guangzhou: South China Agricultural University, 2016.
- [102] 国家市场监督管理总局. 关于就《食品中非法添加西地那非和他达拉非的快速检测 胶体金免疫层析法(征求意见稿)》等 13 项食品快速检测方法公开征求意见的公告. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/spcjs/201902/t20190221_291004.html.
- State Administration for Market Regulation. Announcement on the public consultation of 13 food rapid detection methods, such as *the rapid detection of sildenafil and tadalafil in food-immune colloidal gold chromatography (draft for comments)*. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/spcjs/201902/t20190221_291004.html.
- [103] 国家食品药品监督管理总局. 食品补充检验方法 BJS 201710 保健食品中 75 种非法添加化学药物的检测[S].
- China Food and Drug Administration. BJS 201710 test method for 75 kinds of illegally added chemical drugs in health food [S].
- [104] 国家食品药品监督管理总局. 国务院食品安全办等 9 部门关于印发食品、保健食品欺诈和虚假宣传整治方案的通知(食安办[2017]20 号). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1605/174765.html>.
- China Food and Drug Administration. Notice of remediation plans on fraud, false publicity for food and health food of food safety office of the state council and other eight departments [2017] No. 20. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1605/174765.html>.
- [105] 边际. 市场监管总局解读食品安全监管政策[J]. *质量新闻*, 2019, 4: 6-9.
- Bian J. Market regulatory authority interprets food safety regulatory policy [J]. *Qual News*, 2019, 4: 6-9.

(责任编辑: 王 欣)

作者简介



钮正睿, 博士, 副主任药师, 主要研究方向为保健食品、食品分析。
E-mail: liuhy@bjmu.edu.cn



曹 进, 博士, 研究员, 主要研究方向为食品安全检测。
E-mail: caojin@gmail.com