

高效液相色谱-串联质谱法检测中成药/保健食品 中非法添加的 49 种化学药物

周亚兰*, 席 彰, 康 靖
(成都民用航空医学中心, 成都 610202)

摘 要: **目的** 建立高效液相色谱-串联质谱法测定降压降糖类中成药和保健食品中非法添加的 49 种化学药物的分析方法。**方法** 60%甲醇超声提取样品, 采用 Agilent pursuit 5 PFP 色谱柱(100 mm×2.0 mm, 5 μ m), 以 0.1%甲酸水-乙腈为流动相, 0.3 mL/min 进行梯度洗脱; 柱温 20 $^{\circ}$ C, 进样体积 5 μ L; 采用电喷雾离子源, 正离子模式进行检测; 通过对照品保留时间、分子离子及二级碎片离子比对定性; 多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)下内标法定量计算含量。**结果** 49 种化学药物在各自的考察范围内线性关系良好, 相关系数均大于 0.99; 方法日内精密度的相对标准偏差(relative standard deviations, RSDs)为 0.18%~9.92%; 日间精密度 RSDs 为 4.29%~9.96%; 回收率采用 3 个浓度进行加样回收实验, 回收率范围为 70.31%~129.35%; 检出限为 0.1~5.0 ng/mL。应用该方法对 20 批样品进行了检测, 其中 3 批次样品中检出了格列本脲、可乐定、二甲双胍化学药物。**结论** 该方法专属性强、灵敏度高, 可用于降压降糖类中成药和保健食品中非法添加化学药物的快速筛查和定量检测。

关键词: 高效液相色谱-串联质谱法; 非法添加; 中成药; 保健食品; 降压; 降糖

Determination of 49 kinds of illegally added chemical drugs in Chinese patent medicines and health foods by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry

ZHOU Ya-Lan*, XI Zhang, KANG Jing
(Chengdu Civil Aviation Medical Center, Chengdu 610202, China)

ABSTRACT: Objective To establish a method for the determination of 49 kinds of illegally added chemical drugs in antihypertensive and anti-diabetic Chinese patent medicines and health foods by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Methods** The samples were extracted with 60% methanol by ultrasonic processing and separated on an Agilent pursuit 5 PFP column (100 mm×2.0 mm, 5 μ m) with 0.1% formic acid water solution and acetonitrile as the mobile phase by gradient elution at a flow rate of 0.3 mL/min; the column temperature was 20 $^{\circ}$ C and the injection volume was 5 μ L; those chemicals were determined by Electrospray ion source in positive mode. The retention time of the reference substance, molecular ions and secondary fragment ions were compared for qualitative analysis; the content was quantitatively calculated by internal standard method under multiple reaction monitoring (MRM). **Results** The method validation showed good linearity with correlation

*通信作者: 周亚兰, 药师, 主要研究方向为体内外药物分析。E-mail: zhouylar@163.com

*Corresponding author: ZHOU Ya-Lan, Pharmacist, Chengdu Civil Aviation Medical Center, Chengdu 610202, China. E-mail: zhouylar@163.com

coefficients above 0.99 for all chemical drugs; the relative standard deviations (RSDs) values for intra-day precision ranged from 0.18% to 9.92% and the RSDs of inter-day precision ranged from 4.29% to 9.96%; the recoveries at 3 concentrations ranged from 70.31% to 129.35%; the limits of qualitative detection were 0.1 to 5.0 ng/mL. Twenty batches of samples were tested by this method, and glibenclamide, clonidine and metformin were detected in three batches of samples. **Conclusion** The method has high specificity and sensitivity, and can be used for rapid screening and quantitative detection of illegal chemical drugs in antihypertensive and anti-diabetic Chinese patent medicines and health foods.

KEY WORDS: high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; illegal addition; Chinese patent medicines; health foods; antihypertensive drugs; anti-diabetic drugs

0 引言

糖尿病和高血压是两种常见的慢性相关性疾病。两者可单独出现,亦经常伴随发生。根据《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[1]最新公布,我国的糖尿病患病率目前已达到 11.2%,其中 2 型糖尿病占糖尿病人群的 90% 以上,并且 2 型糖尿病患者中约 60% 伴有高血压。两者并发可显著增加患者的心血管风险,是冠心病致死的主要危险因素。近年来,许多研究发现,不少植物中含有抗高血压^[2-6]、高血糖、抗氧化等多种活性的天然成分,如糙米、罗布麻、玉米须等^[7-9]。因此越来越多以天然植物为原料,宣称可降糖、降压或同时具有多功效的保健食品应运而生。鉴于目前用于管理和治疗糖尿病、高血压的合成化学药物往往伴随着副作用,而这些由植物和中草药中提取而来的“纯天然”保健食品却不含任何药物成分,不对人体造成任何伤害和副作用,因此这些宣称具有降压降糖或多功效的保健食品备受消费者信赖。然而,一些不法厂商受利益驱使,为增加产品宣称的功效,在保健食品中添加化学药物,更有甚者,将不同适应症的药物联合添加,为中成药和保健食品的非法添加监管制造了巨大挑战^[10-14]。

根据国家药品补充检验方法批准件(2009029、2009032、2011008、2013001、2014008) 5 个标准,可完成 13 个降糖类和 12 个降压类化合物的检测,然而非法添加不仅局限于已有的补充检验方法列出的药物,更有许多类似物出现,且标准方法多采用薄层色谱法筛查,高效液相色谱法定性后,阳性样品仍需高效液相色谱-串联质谱法确证,方法复杂、效率低,远不能满足检测需求。临床常用的降糖类药物根据药理作用分为双胍类、磺酰脲类胰岛素分泌促进剂、非磺酰脲类促泌剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和胰岛素增敏剂^[1]。降压类药物常用的有血管紧

张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、利尿剂、钙拮抗剂、血管扩张剂和肾上腺素受体阻断剂^[15]。目前对保健食品/中成药中非法添加化学药物的检测方法研究多为单一类别检测,有的仅检测降压类药物^[16-20],有的仅检测降糖类^[21-24],对多类别广谱的筛查方法研究较少^[25-29]。若对市售宣称具有多功效作用的保健食品筛查则需反复多次实验。因此,亟须建立保健食品/中成药中多种类广谱的快速、准确、高通量的筛查方法,以保障消费者的身体健康。

本研究以市售宣称具有降压降糖等多功效作用的保健食品/中成药为研究对象,结合高效液相色谱-串联质谱法,根据药理作用将不同种类降压降糖药物纳入同一方法进行筛查检测技术研究,扩大检测范围,建立一种高通量、准确、高效完成保健食品/中成药中非法添加的 49 种化学药物筛查的检测方法,并针对 20 批市售多功效的保健食品/中成药进行检测,以期为保障保健食品/中成药质量安全提供技术支撑。

1 材料与方法

1.1 试剂与材料

乙腈、甲醇、甲酸(质谱纯,美国 Fisher 公司); 0.22 μ m 有机滤膜(北京 Labgic Technology 公司)。

盐酸二甲双胍(纯度 99.90%)、盐酸苯乙双胍(纯度 99.70%)、盐酸胍屈嗪(纯度 100%)、米格列醇(纯度 100%)、米诺地尔(纯度 99.70%)、甲基多巴(纯度 100%)、盐酸阿米洛利(纯度 87.20%)、盐酸可乐定(纯度 100%)、盐酸莫索尼定(纯度 93.40%)、氨苯蝶啶(纯度 99.80%)、盐酸普萘洛尔(纯度 100%)、酒石酸美托洛尔(纯度 99.90%)、伏格列波糖(纯度 99.90%)、那格列奈(纯度 99.90%)、格列齐特(纯度 99.90%)、盐酸拉贝洛尔(纯度 99.80%)、硝苯地平(纯度 99.90%)、盐酸吡格列酮(纯度 100%)、盐酸罗

格列酮(纯度 93.30%)、尼群地平(纯度 99.40%)、吲达帕胺(纯度 97.70%)、非洛地平(纯度 99.60%)、盐酸哌唑嗪(纯度 99.90%)、盐酸特拉唑嗪(纯度 91.90%)、赖诺普利(纯度 90.70%)、苯磺酸氨氯地平(纯度 100%)、盐酸地尔硫草(纯度 99.80%)、螺内酯(纯度 99.90%)、氯沙坦钾(纯度 99.90%)、缬沙坦(纯度 98.60%)、格列吡嗪(纯度 99.5%)、瑞格列奈(纯度 99.80%)、盐酸维拉帕米(纯度 100%)、拉西地平(纯度 100%)、盐酸尼卡地平(纯度 99.90%)、格列美脲(纯度 99.70%)、格列本脲(纯度 99.50%)、格列喆酮(纯度 99.50%)、奥美沙坦酯(纯度 99.20%)、福辛普利钠(纯度 99.60%)、利血平(纯度 100%)、阿卡波糖(纯度 99.40%)(中国食品药品检定研究院); 盐酸丁二胍(纯度 98%)、甲苯磺丁脲(纯度 99.78%)、氯磺丙脲(纯度 99.76%)、醋磺环己脲(纯度 98%)、西他列汀(纯度 98.90%)、厄贝沙坦(纯度 98%)、利格列汀(纯度 99.50%)(上海安谱实验科技股份有限公司)。

迪可莱茶、卓清速溶茶、苦瓜素胶囊、龙涎降压茶、降压胶囊、普莱雪茶、罗布麻茶、玉米须桑叶茶、桑叶玉米须牛蒡茶、青钱柳桑叶茶、茯苓玉米须茶、糖尿乐片、降糖宁胶囊、消糖宁胶囊、杜仲颗粒、天麻钩藤颗粒、松龄血脉康胶囊、清脑降压片、珍菊降压片等来自于各药店和网购样品及部分个人送检样品。

1.2 仪器

Agilent 1260-6420 高效液相色谱仪-三重四极杆质谱仪(美国 Agilent 公司); Quintix35-1cn 赛多利斯半微量天平[精度 0.01 mg, 赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]; RK 514 BH 超声波清洗器(德国 Bandelin 公司); ULUP-II-10 型超纯水机(四川优普超纯科技有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 样品前处理

取1次服用量的供试品,片剂、茶剂、颗粒剂研磨成细粉,过筛(胶囊壳剪碎,与胶囊内容物分开处理),精密称定,置烧杯中,加入250 $\mu\text{g/mL}$ 内标10 μL ,加入60%甲醇溶液25 mL,称重,超声10 min,放冷至室温,60%甲醇溶液补足重量,取超声液1 mL,13000 r/min 离心5 min,取上清液过0.22 μm 有机滤膜,待测。

1.3.2 对照品溶液制备

取各对照品适量,精密称定,用甲醇配制成1 mg/mL 的单标储备溶液,于 -20°C 保存。分别取各单标储备溶液适量,用流动相(0.1%甲酸水:乙腈=7:3, V:V)稀释成质量浓度为0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、50.0、100.0、200.0、400.0、500.0 ng/mL 混合对照品工作溶液。

取氨氯地平-d4 对照品适量,用甲醇配制成0.25 mg/mL

的内标储备溶液,于 -20°C 保存。

1.3.3 色谱及质谱条件

色谱条件: Agilent pursuit 5 PFP 色谱柱(100 mm $\times$ 2.0 mm, 5 μm); 柱温 20°C ; 进样量5 μL ; 流动相为0.1%甲酸水溶液(A)-乙腈(B); 梯度洗脱共16 min, 0~1 min, 30% B; 1~10 min, 30% $\rightarrow$ 75% B; 10~11 min, 75% $\rightarrow$ 95% B; 11~11.01 min, 95% $\rightarrow$ 30% B; 11.01~16 min, 30% B; 流速0.3 mL/min。

质谱条件: 电喷雾离子源正离子(electron spray ionization, ESI+)模式,多反应监测,雾化气为氮气,雾化气压力45 psi; 干燥气为氮气,干燥气流速10 L/min; 干燥气温度 350°C ; 毛细管电压4000 V。49种降压降糖类化学药物的质谱测定条件见表1。

1.3.4 数据处理方法

实验图谱与数据由 Agilent Mass Hunter Workstation software (Qualitative Analysis version B.07.00 & QQQ Quantitative Analysis version B.07.00)处理提供。

2 结果与分析

2.1 色谱条件优化

本研究分别考察了甲醇和乙腈两种有机溶剂,采用乙腈为有机相时的信号响应比甲醇灵敏,故选择乙腈为有机相。本研究中目标化合物多,结构复杂,以纯水为水相时部分化合物无信号响应,考察0.1%甲酸、5 mmol/L 乙酸铵、5 mmol/L 甲酸铵、5 mmol/L 甲酸铵加0.1%甲酸4种水相条件发现,乙酸铵和甲酸铵的加入均使得目标化合物色谱峰拖尾严重;当0.1%甲酸为水相时,能更好地改善峰形,目标化合物信号响应更灵敏,整体峰形能满足检测要求,故综合考虑,选择0.1%甲酸作为水相。

在稀释剂的选择上,本研究对比了甲醇和初比例流动相(0.1%甲酸水:乙腈=7:3, V:V)两种条件,发现盐酸丁二胍、甲基多巴、阿卡波糖等出峰时间较早,有机相含量较低,容易出现二次分配,以甲醇为稀释剂时,部分物质峰形分叉,以初比例流动相(0.1%甲酸水:乙腈=7:3, V:V)稀释进样,更好地解决了溶剂效应,峰形佳,故选择初比例流动相(0.1%甲酸水:乙腈=7:3, V:V)为稀释溶剂。

2.2 前处理条件优化

本研究对提取溶剂、提取时间、提取液体积等条件进行了考察。分别以50%甲醇、50%乙腈、60%甲醇、90%甲醇、100%甲醇、100%乙腈为提取溶剂,发现甲醇条件下提取效果更佳,随甲醇比例增加,色谱峰形变差,60%甲醇提取效果最好。对超声时间(10、30、45、60 min)进行优化发现,提取10 min既可以避免基质中自身含有成分提出过

多,又可将所有目标物提出,信号响应更灵敏。对比 25 mL 和 50 mL 提取液,发现 25 mL 即可将所有药物浸润,且提取后响应更灵敏。故本研究选择以 60%甲醇为提取溶剂,25 mL 超声提取 10 min。

2.3 方法学考察

2.3.1 专属性实验

取片剂空白基质,按 1.3.2 项制备空白对照样品,进样分析,结果未检出上述 49 种降压降糖类化学药物。另取空白基质 1 份,加入混合对照品溶液适量,制得添加对照样品,进样分析,结果均能检出上述 49 种降压降糖类化学药物,说明空白基质对上述 49 种降压降糖类化学药物的检测无干扰。

2.3.2 线性关系与检出限

将 1.3.2 项下系列不同质量浓度对照品工作溶液进样测定,以目标物定量离子与内标的峰面积比(Y)为纵坐标,对应的质量浓度(X , ng/mL)为横坐标绘制标准曲线进行线性回归分析。结果表明,各化学药物线性关系良好,相关系数(r)均大于 0.99。逐级稀释对照品溶液,当信噪比大于 3 时计算检出限,结果表明,49 种化学药物的检出限在 0.1~5.0 ng/mL,说明本方法具有较高的灵敏度,能够满足非法添加降糖降压药物的检测要求,结果详见表 1。

2.3.3 加样回收率与精密度

取片剂空白基质,添加混合对照品溶液适量配制低、中、高 3 个浓度水平的样品,按 1.3.1 项提取后进样分析,计算回收率及精密度。平行测定 3 次,各目标物的回收率在 70.31%~129.35%,大部分数据满足 80%~120%要求,说明应用本方法进行检测,大部分化学药物回收率良好,加标回收结果在可接受范围;缬沙坦等部分化学药物回收率低于 80%,而盐酸维拉帕米等化学药物回收率高于 120%,可能是由于保健品基质复杂,对不同物质产生离子抑制或离子增强作用。且因各药物物理溶解性存在差异,60%甲醇作为提取溶剂时,缬沙坦等部分不溶于水的药物溶解更差,提取效率更低,因此造成回收率高低不一致。49 个化学药物的日内精密度的 RSDs 为 0.18%~9.92%。日间精密度由空白基质添加中浓度混合对照品溶液,连续 3 d 重复取样测得。49 个化学药物的日间精密度 RSDs 为 4.29%~9.96%,表明方法精密度良好。各化学药物定量离子对的 MRM 色谱图见图 1。

2.3.4 稳定性

取片剂空白基质,添加高浓度水平的混合对照品溶液,按 1.3.1 项提取,分别在 0、4、8 h 按 1.3.2 项下色谱及质谱条件进样测定。以目标物定量离子与内标的峰面积比计算其 RSDs,结果为 2.86%~9.87%,表明 8 h 内稳定性良好,结果见表 1。

2.4 样品检测

2.4.1 定性检测

取 20 批样品,按照本研究方法进行检测,结果 3 批检出化学药物格列本脲、可乐定、二甲双胍。其中 2 批为中成药,分别检出格列本脲和可乐定,与药品说明书中标示成分一致,说明本方法检测结果准确。另 1 批为保健品,检出二甲双胍,确定为非法添加成分。

2.4.2 定量检测

根据阳性样品中化学药物种类及峰面积情况,用流动相将前处理后样品溶液按比例逐步稀释至线性范围内,采用内标法用标准曲线对阳性样品中化学药物浓度进行定量。标准曲线由空白基质添加系列浓度的标准溶液,按 1.3.1 项提取制得。结果检出非法添加二甲双胍的含量为 1.389 $\mu\text{g/g}$,根据《中国 2 型糖尿病防治指南》^[1],临床使用二甲双胍,其最小有效剂量为 0.5 g/d,此次非法添加量远低于临床用药剂量,证明非法添加存在随意性和不可预料性。

3 讨论与结论

本研究对 20 批保健食品/中成药进行检测,结果显示共 3 批样品测得化学药物,其中 2 批为中成药,分别测得格列本脲、可乐定,与药品说明书中标示成分一致,说明本研究检测结果准确可靠。另一份样品为个人送检样品,测得二甲双胍,经定量计算,添加含量低,证明非法添加种类和剂量存在随意性,消费者在不知情情况下服用非法添加药物,若与自身治疗服药产生叠加,将严重危害消费者健康。自 2013 年原国家食品药品监督管理总局开展针对保健食品非法生产、非法添加、非法宣传、非法经营等系列专项整治行动以来^[30],非法添加现象已逐年走低,本次研究中市售购买的保健食品均未测得化学药物的非法添加,辅说明了整治行动的有效性。然而,受利益的驱动,非法添加行为将持续存在,微量添加、跨适应症添加、新型添加等不断出现^[12],这提示对非法添加的研究仍需不断结合市场情况、药物药理作用等信息进行技术更新,从而继续完善监督检测技术、持续扩充非法添加范围、丰富标准检测方法。

本研究针对市售宣称可降糖降压或具有多功效的保健食品/中成药,建立了一种 16 min 内可同时对 49 种非法添加的降压降糖类化学药物进行筛查检测的高效液相色谱-串联质谱法,样品只需 1 次提取进样,通过色谱峰保留时间、母离子和两对子离子信息进行定性判断,即可确认样品中是否存在非法添加。该方法操作简便、准确度高、适用范围广,可为保健食品/中成药抽检提供技术支持,是市售保健食品/中成药监管方法的补充。

表 1 49 种化学药物的质谱测定条件、线性范围、检出限、保留时间、回收率、精密度和稳定性
Table 1 MS parameters, linear ranges, limits of detection, retention times, recoveries, precisions and stabilities for 49 kinds of chemical drugs

序号	化学药物	母离子 (<i>m/z</i>)	子离子 (<i>m/z</i>)	碰撞电压 /V	碎裂电压 /V	线性范围 ($\mu\text{g/mL}$)	检出限 ($\mu\text{g/mL}$)	保留时间 /min	浓度/ ($\mu\text{g/g}$)	回收率 /%	精密度 RSDs/%	日间精密度 RSDs/%	稳定性 4 h RSDs/%	稳定性 8 h RSDs/%
1	盐酸二甲双胍	130.00	71.20* 60.20	25 15	86	0.5~200.0	0.1	1.101	5.730 11.467 22.935 22.935	72.04 74.94 78.09 74.00	7.42 5.05 1.10 5.90	7.63	3.06	7.94
2	盐酸丁二胍	158.10	60.19* 57.20	15 26	83	0.5~500.0	0.1	1.176	10.663 21.326 5.484	70.86 79.85 79.11	9.69 0.98 6.94	6.65	8.20	6.30
3	盐酸胍屈嗪	161.00	89.08* 117.00	23 30	90	0.5~400.0	0.1	1.168	10.967 21.935 5.978	76.44 78.96 93.29	1.12 2.44 8.45	8.06	4.62	2.86
4	盐酸苯乙双胍	206.10	60.10* 105.00	14 28	101	0.5~500.0	0.1	1.446	11.957 23.913 5.451	97.49 104.20 71.07	8.63 4.31 6.72	8.99	5.35	5.96
5	米格列醇	208.00	146.07* 189.90	21 8	109	5~500	1.0	1.028	10.902 21.804 5.440	72.78 77.22 119.32	4.83 1.45 4.93	5.83	8.07	5.96
6	米诺地尔	210.00	193.00* 163.99	10 23	95	1~500	0.5	1.467	10.880 21.761 5.516	126.37 121.92 72.05	5.15 3.26 7.83	6.89	6.82	6.45
7	甲基多巴	212.00	166.00* 139.00	12 16	84	5~500	1.0	1.020	11.033 22.065 5.484	72.38 71.43 113.80	9.73 4.20 7.56	9.74	6.05	4.42
8	盐酸可乐定	229.90	159.85* 171.88	33 33	135	5~500	1.0	1.416	10.967 21.935 5.310	125.94 109.83 78.76	4.00 7.33 9.67	8.97	7.03	4.24
9	盐酸阿米洛利	230.00	170.89* 115.80	18 33	100	1~500	0.5	1.220	10.620 21.239 5.478	77.10 84.64 89.29	1.30 4.63 2.98	7.46	3.80	9.05
10	盐酸莫索尼定	242.00	199.00* 206.10	27 27	130	5~500	1.0	1.233	10.957 21.913 5.451	86.48 81.05 79.82	0.27 1.60 3.18	8.79	6.11	6.71
11	氨苯蝶啶	254.10	236.96* 103.90	30 45	100	5~500	0.1	1.443	10.902 21.804 5.457	86.88 105.97 119.20	2.98 4.25 3.99	9.45	4.70	9.18
12	盐酸普萘洛尔	260.00	115.97* 182.89	16 13	112	1~500	0.5	3.455	10.913 21.826 5.440	114.46 121.09 70.31	4.11 3.00 5.48	7.83	7.45	7.89
13	伏格列波糖	268.00	91.97* 249.75	18 18	113	5~500	2.0	1.018	10.880 21.761 5.451	81.06 73.52 127.31	7.62 5.52 5.46	9.26	5.72	3.97
14	酒石酸 美托洛尔	268.10	74.00* 116.00	23 20	114	1~500	0.5	1.641	10.902 21.804 5.435	122.15 115.61 128.70	7.26 3.41 2.89	7.88	8.00	8.28
15	甲苯磺丁脲	271.00	74.01* 90.78	10 50	80	2~500	1.0	5.182	10.870 21.739 5.495	125.49 121.01 107.21	3.14 3.83 8.76	5.57	8.27	7.49
16	氯磺丙脲	277.00	110.90* 174.66	30 13	80	5~500	2.0	4.590	10.989 21.978 5.484	102.31 123.45 101.78	3.52 4.35 6.11	6.58	7.08	9.81
17	那格列奈	318.18	165.85* 119.77	10 12	92	1~500	0.5	7.284	10.967 21.935	123.85 116.08	8.81 2.23	8.58	7.02	8.30

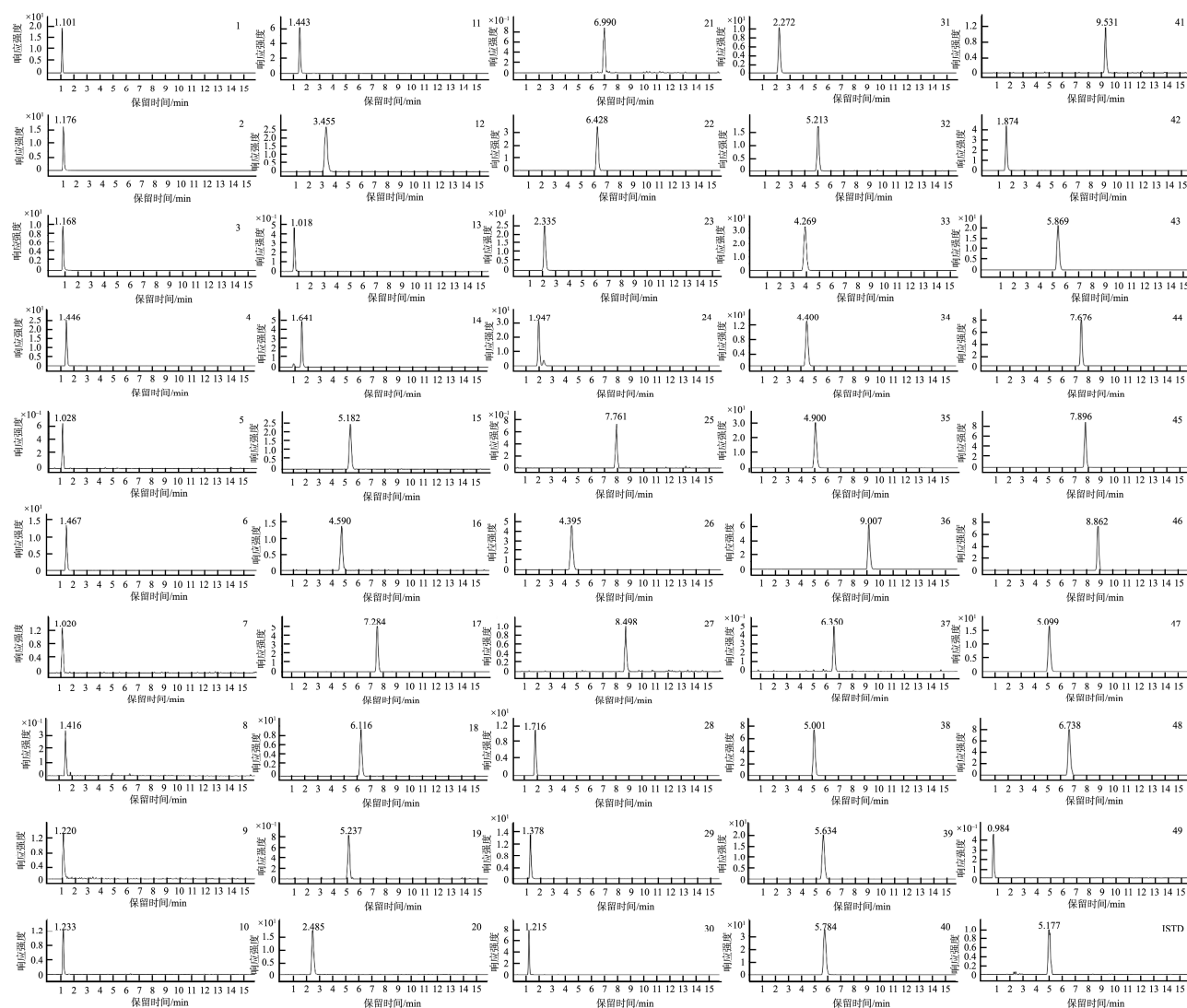
表 1(续)

序号	化学药物	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	碰撞电压 /V	碎裂电压 /V	线性范围 (ng/mL)	检出限 (ng/mL)	保留时间 /min	浓度/ (μg/g)	回收率 /%	精密密度 RSDs/%	日间精密密度 RSDs/%	稳定性 4 h RSDs/%	稳定性 8 h RSDs/%
18	格列齐特	324.10	127.00* 110.04	18 16	105	0.5~500.0	0.1	6.116	5.739 11.478 22.957	106.55 105.27 123.11	3.76 5.16 1.69	9.96	6.65	7.34
19	醋磺己脲	325.00	242.70* 118.80	8 28	86	10~500	5.0	5.237	10.707 21.413 5.571	110.41 116.08 117.01	4.07 1.25 6.65	8.53	7.36	6.31
20	盐酸拉贝洛尔	329.10	311.10* 91.00	10 46	99	0.5~500.0	0.1	2.485	11.141 22.283 5.462	115.40 115.72 122.10	6.62 1.24 3.70	6.06	7.31	8.12
21	螺内酯	341.10	106.80* 186.74	26 20	124	5~500	2.0	6.990	10.924 21.848 5.511	120.39 114.57 87.17	6.30 0.42 4.68	5.57	5.56	6.75
22	硝苯地平	347.10	315.03* 254.02	4 20	79	0.5~500.0	0.1	6.428	11.022 22.043 5.685	80.63 86.21 117.30	9.92 4.02 5.40	7.93	8.82	9.83
23	吡格列酮	357.01	133.97* 118.90	30 56	118	0.5~500	0.1	2.335	11.369 22.739 5.293	113.40 113.09 111.39	4.27 1.85 8.41	5.57	7.13	7.10
24	罗格列酮	358.00	135.00* 107.00	26 40	132	0.5~500.0	0.1	1.947	10.587 21.174 5.467	114.16 107.76 101.37	6.11 2.82 9.72	7.06	6.66	6.88
25	尼群地平	361.10	329.00* 315.00	10 10	108	5~500	2.0	7.761	10.935 21.870 5.353	92.89 104.50 117.75	3.11 5.67 9.12	9.86	6.05	6.74
26	呋达帕胺	365.90	131.80* 116.81	8 35	96	1~500	0.5	4.395	10.706 21.413 5.707	116.34 124.12 116.54	6.47 2.49 0.81	8.41	7.23	8.33
27	非洛地平	384.01	338.00* 352.00	8 10	110	5~500	2.0	8.498	11.413 22.826 5.462	103.67 118.88 111.74	5.85 5.86 4.08	4.58	4.51	5.98
28	盐酸哌唑嗪	384.10	94.86* 246.92	30 65	145	0.5~500.0	0.1	1.716	10.924 21.848 5.228	108.69 106.86 82.11	5.81 1.79 8.77	9.43	4.32	6.48
29	盐酸特拉唑嗪	388.10	71.01* 290.00	40 30	160	1~400	0.1	1.378	10.457 20.913 5.152	86.31 101.96 127.68	7.28 3.55 4.57	6.02	5.69	5.95
30	赖诺普利	406.20	83.96* 245.77	30 30	140	5~500	2.0	1.215	10.304 20.609 5.853	108.12 115.44 120.06	7.52 1.30 4.30	7.99	4.47	4.65
31	西他列汀	408.10	235.22* 174.12	20 34	112	0.5~500.0	0.1	2.272	11.707 23.413 5.679	113.15 117.55 122.72	5.09 2.41 7.01	8.06	7.30	8.38
32	苯磺酸 氨氯地平	409.10	238.09* 294.00	8 4	86	2~500	1.0	5.213	11.359 22.717 5.446	120.09 121.07 105.64	5.41 4.14 5.95	8.17	7.40	6.10
33	盐酸地尔硫卓	415.08	177.98* 370.00	25 20	126	0.5~500	0.1	4.269	10.891 21.783 5.707	126.70 114.11 111.16	4.84 0.18 6.78	6.29	7.11	7.72
34	氯沙坦钾	423.10	207.20* 180.12	20 50	110	0.5~500.0	0.1	4.400	11.413 22.826	122.48 123.60	5.60 1.84	4.29	7.17	8.45

表 1(续)

序号	化学药物	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	碰撞电压 /V	碎裂电压 /V	线性范围 (ng/mL)	检出限 (ng/mL)	保留时间 /min	浓度/ (μg/g)	回收率 /%	精密度 RSDs/%	日间精密度 RSDs/%	稳定性 4 h RSDs/%	稳定性 8 h RSDs/%
35	厄贝沙坦	429.10	207.10* 180.02	28 46	128	1~500	0.5	4.900	5.772 11.543 23.087 116.51 5.397 122.41 10.793 21.587 21.587 5.310 82.07 6.34 10.620 6.30 21.239 74.54 3.11 5.924 107.57 11.848 115.76 5.61 23.696 119.93 1.29 5.446 112.59 4.00 10.891 111.12 2.20 21.783 111.09 3.57 5.479 124.84 6.03 10.957 120.49 5.74 21.913 116.59 3.35 5.625 109.22 6.31 11.250 122.17 6.63 22.500 118.13 1.49 5.484 102.11 2.40 10.967 83.88 8.12 21.935 117.68 2.60 5.880 129.35 5.03 11.761 122.98 5.26 23.522 117.56 1.73 5.375 119.45 9.47 10.750 126.49 4.65 21.500 116.73 0.89 5.516 110.66 7.33 11.033 112.12 5.23 22.065 116.42 3.06 5.701 112.21 7.33 11.402 109.06 6.61 22.804 114.41 2.24 5.418 115.04 5.08 10.837 126.32 5.63 21.674 110.97 0.53 5.440 108.84 4.54 10.880 101.36 7.81 21.761 108.73 1.80 5.413 86.86 0.31 10.826 86.58 4.57 21.652 88.23 5.91	6.94 4.54 1.67 2.95 4.66 0.96 6.34 6.30 3.11 8.82 5.61 1.29 4.00 2.20 3.57 6.03 5.74 3.35 6.31 6.63 1.49 2.40 8.12 2.60 5.03 5.26 1.73 9.47 4.65 0.89 7.33 5.23 3.06 7.33 6.61 2.24 5.08 5.63 0.53 4.54 7.81 1.80 0.31 4.57 5.91	6.53 9.43 5.25 7.64 5.89 7.12 8.48 9.44 9.48 9.45 6.52 5.38 7.03 7.01 8.53 6.18	7.92 8.87 3.03 8.77 7.60 6.54 5.15 6.25 6.21 9.37 6.15 7.03 8.91 6.20 3.95	7.75 9.86 3.41 9.87 7.14 6.80 7.78 8.10 6.87 7.13 5.53 5.35 7.83 6.44 4.43	
内标	氨氯地平-d4	413.10	238.00* 297.90	14 10	86	/	/	/	/	/	/	/	/	/

注: *为定量离子; /表示无。



注：右上角序号对应表1；ISTD为内标。

图1 49种化学药物定量离子对的MRM色谱图(200 ng/mL)

Fig.1 MRM chromatograms of 49 kinds of chemical drugs (200 ng/mL)

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668–695.
Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) (Part 1) [J]. Chin J Pract Intern Med, 2021, 41(8): 668–695.
- [2] TURGHUN C, BAKRI M, ABDULLA R, *et al.* Comprehensive characterisation of phenolics from *Nitraria sibirica* leaf extracts by UHPLC-quadrupole-orbitrap-MS and evaluation of their anti-hypertensive activity [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 261: 113019.
- [3] ADEFEGBA SA, OBOH G, IYOH A AE, *et al.* Comparative effects of horseradish (*Moringa oleifera*) leaves and seeds on blood pressure and crucial enzymes relevant to hypertension in rat [J]. Pharm Nutr, 2019, 9: 100152.
- [4] ZHOU X, ZHAO GC, SUN SY, *et al.* Antihypertensive effect of giant embryo brown rice and pre-germinated giant embryo brown rice on spontaneously hypertensive rats [J]. Food Sci Nutr, 2019, 7(9): 2888–2896.
- [5] 纳瑾, 张玉秀. 降压中药的研究[J]. 青海医药杂志, 2018, 48(1): 78–80.
NA J, ZHANG YX. Study on antihypertensive traditional Chinese medicine [J]. Qinghai Med J, 2018, 48(1): 78–80.
- [6] 杨婷, 王伟, 姚军, 等. 新疆罗布麻中多糖提取工艺优化及体外降压机理活性研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(7): 1927–1933.
YANG T, WANG W, YAO J, *et al.* Optimization of extraction process of polysaccharides from *Apocynum sinkiang* and study of antihypertensive and lipid-lowering activity *in vitro* [J]. J Food Saf Qual, 2019, 10(7): 1927–1933.
- [7] 潘玉芸, 邓家刚, 侯小涛, 等. 四种禾本科农作物的废弃物的化学成分及药理作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 214–225.
PAN WY, DENG JG, HOU XT, *et al.* Chemical constituents of agricultural residues producing from 4 kinds of gramineous crops and their pharmacological effects [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(10): 214–225.
- [8] 李晓雪, 赵明, 马耀玲, 等. 玉米须化学成分研究[J]. 中草药, 2021, 52(12): 3480–3484.
LI XX, ZHAO M, MA YL, *et al.* Chemical constituents from style and stigma of *Zea mays* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(12): 3480–3484.
- [9] 吴晨曦, 董文婷, 霍金海, 等. 基于尿液代谢组学的玉米须治疗II型糖尿病大鼠的作用机制研究[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(2): 265–272.
WU CX, DONG WT, HUO JH, *et al.* Study on action mechanism of corn

- silk in treating type II diabetic rats based on urine metabolomics [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2019, 35(2): 265–272.
- [10] 田甜, 覃艳淑, 赵德恩, 等. 食品和保健食品中非法添加药物的筛查探究[J]. *食品安全质量检测学报*, 2021, 12(3): 1200–1208.
- TIAN T, QIN YS, ZHAO DEN, *et al.* Research of screening of illegal added drugs in food and health food [J]. *J Food Saf Qual*, 2021, 12(3): 1200–1208.
- [11] 王慧, 魏宁漪, 朱炯. 降血糖类保健食品市场质量状况与监管[J]. *食品安全质量检测学报*, 2017, 8(6): 2298–2302.
- WANG H, WEI NY, ZHU J. Market quality status and supervision of hypoglycemic health food [J]. *J Food Saf Qual*, 2017, 8(6): 2298–2302.
- [12] 钮正春, 王聪, 曹进, 等. 保健食品中非法添加药物种类及其检测方法研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2019, 10(18): 6131–6142.
- NIU ZR, WABG C, CAO J, *et al.* Research advances on types of illegally added drugs and their detection methods in health foods [J]. *J Food Saf Qual*, 2019, 10(18): 6131–6142.
- [13] 郭志鑫, 董培智, 中国华, 等. 保健食品非法添加化学药品的特点与监管建议[J]. *中国药事*, 2013, 27(11): 1132–1134.
- GUO ZX, DONG PZ, SHEN GH, *et al.* Characteristics of illegal addition of chemicals to health food and recommendations for supervision [J]. *Chin Pharm Aff*, 2013, 27(11): 1132–1134.
- [14] 宁霄, 张伟清, 王钢力, 等. 保健食品中非法添加药物的检测现状与筛查策略研究[J]. *食品安全质量检测学报*, 2015, 6(5): 1876–1882.
- NING X, ZHANG WQ, WANG GL, *et al.* Detection status and screening strategy of illegally added drugs in healthy food [J]. *J Food Saf Qual*, 2015, 6(5): 1876–1882.
- [15] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国)中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24–56.
- Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Chinese Hypertension League, Chinese Society of Cardiology, *et al.* 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2019, 24(1): 24–56.
- [16] GUO CC, SHI F, JIANG SY, *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.
- [17] GUO CC, NIU C, ZHOU LM, *et al.* Targeted and nontargeted screening and identification of 50 antihypertensive adulterants in dietary supplements and herbal medicines using quadrupole-orbitrap high resolution mass spectrometry with compound database [J]. *J Sep Sci*, 2020, 43(13): 2529–2538.
- [18] KIM NS, YOO GJ, KIM KY, *et al.* Development and validation of an LC-MS/MS method for the simultaneous analysis of 26 anti-diabetic drugs in adulterated dietary supplements and its application to a forensic sample [J]. *Anal Sci Technol*, 2019, 32(2): 35–47.
- [19] 申兰慧, 彭耀文, 陈国清. UPLC-Q-TOF-MS 快速检测降糖类中成药中非法添加的盐酸苯乙双胍、格列本脲和盐酸吡格列酮[J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(9): 1160–1165.
- SHEN LH, PENG YW, CHEN GQ. Rapid detection of phenformin hydrochloride, glibenclamide and pioglitazone hydrochloride illegally mixed in traditional Chinese medicinal preparation for antidiabetics by UPLC-Q-TOF-MS [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2016, 33(9): 1160–1165.
- [20] 朱青, 曹美萍, 张继春, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法检测多基质保健食品中 27 种非法添加降糖类化合物[J]. *食品安全质量检测学报*, 2021, 12(11): 4480–4491.
- ZHU Q, CAO MP, ZHANG JC, *et al.* Determination of 27 kinds of anti-diabetic compounds illegally in different kinds of health food by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2021, 12(11): 4480–4491.
- [21] SAEED S, NADIM AH, YEHIA AM, *et al.* A versatile high-performance thin-layer chromatographic method for the simultaneous determination of five antihypertensive drugs: Method validation and application to different pharmaceutical formulations [J]. *J Planar Chromat*, 2021, 34(5): 467–477.
- [22] 张燕, 杨钊, 朱润洁, 等. UPLC-MS/MS 测定降压类中成药及保健品中 30 种化学药[J]. *中国药学杂志*, 2012, 47(2): 141–145.
- ZHANG Y, YANG Z, ZHU RJ, *et al.* Determination of thirty antihypertensive chemical medicines adulterated in traditional Chinese patent medicines and health foods by UPLC-MS/MS [J]. *Chin Pharm J*, 2012, 47(2): 141–145.
- [23] 龙凌云, 王伟姣, 姜成君, 等. UPLC-MS/MS 法测定保健食品中非法添加 37 种降压类化学药的研究[J]. *中南药学*, 2019, 17(10): 1690–1695.
- LONG LY, WANG WJ, JIANG CJ, *et al.* Rapid determination of 37 antihypertension chemicals illegally added into health food by UPLC-MS/MS [J]. *Central South Pharm*, 2019, 17(10): 1690–1695.
- [24] 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.
- [25] 黄柳倩, 寿林均, 胡磊, 等. HPLC-MS/MS 法同时测定三高(高血糖、高血脂、高血压)人群用保健食品中添加的 45 个化学药物[J]. *药物分析杂志*, 2019, 39(3): 484–495.
- HUANG LQ, SHOU LJ, HU L, *et al.* Simultaneous determination of 45 addition chemical drugs in hyperglycemic, hyperlipidemic and hypertensive people's health foods by HPLC-MS/MS [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2019, 39(3): 484–495.
- [26] 王超, 祝波, 杨钊, 等. RRLC-MS/MS 法同时测定保健食品中 31 种降糖、降压、降血脂类非法添加化学药物[J]. *中国药师*, 2019, 22(10): 1946–1950.
- WANG C, ZHU B, YANG Z, *et al.* Determination of 31 anti-diabetic, anti-hypertensive and anti-hyperlipemia compounds illegally added to health foods by RRLC-MS/MS [J]. *China Pharm*, 2019, 22(10): 1946–1950.
- [27] 曾羲, 蔡伟谊, 陈羽中, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定保健食品中非法添加的降糖减脂和利尿类药物[J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(10): 3306–3313.
- ZENG X, CAI WY, CHEN YZ, *et al.* Simultaneous determination of anti-diabetic, anti-lipemic and diuretic drugs illegally added in health products by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2020, 11(10): 3306–3313.
- [28] 王伟姣, 龙凌云, 姜成君, 等. UPLC-MS/MS 法测定保健食品中添加的 114 个化学药物[J]. *药物分析杂志*, 2019, 39(12): 2157–2170.
- WANG WJ, LONG LY, JIANG CJ, *et al.* Determination of 114 chemical drugs added into health foods by UPLC-MS/MS [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2019, 39(12): 2157–2170.
- [29] 李岳, 李珉, 纪宏, 等. 利用高分辨四级杆静电场轨道阱质谱快速定性和定量筛查确证中药保健品中的 114 种非法添加药物[J]. *中国药学杂志*, 2019, 54(21): 1804–1816.
- LI Y, LI M, JI H, *et al.* Qualitative and quantitative screening of 114 illegally added adulterants in health products by high resolution four-stage electrostatic field orbital trap mass spectrometry [J]. *Chin Pharm J*, 2019, 54(21): 1804–1816.
- [30] 原国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局政府信息公开工作年度报告(2013 年)[EB/OL]. [2014-03-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/newzwgk/zfxkgkn/20140331155701330.html> [2022-01-03].
- China Food and Drug Administration. Annual report of the State Food and Drug Administration on open government information (2013) [EB/OL]. [2014-03-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/newzwgk/zfxkgkn/20140331155701330.html> [2022-01-03].

(责任编辑: 于梦娇 张晓寒)

作者简介



周亚兰, 药师, 主要研究方向为体内外药物分析。

E-mail: zhouylar@163.com