DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20250704002
引用格式: 陈锂, 张恺, 范小龙, 等. 高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法高通量筛查功能食品中 48 种镇静助眠类化合物[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(7): 3–12.
CHEN L, ZHANG K, FAN XL, *et al*. High-throughput screening of 48 kinds of sedative-hypnotic compounds in functional foods by high performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(7): 3–12. (in Chinese with English abstract).

高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法高通量筛查功能食品中 48 种镇静助眠类化合物

陈 锂[1,2,3*], 张 恺[1,2,3], 范小龙[1,2,3], 黎 星[1,2,3], 张 莉[1,2,3]

[1. 湖北省食品质量安全监督检验研究院, 武汉 430075; 2. 国家市场监督管理总局重点实验室(动物源性食品中重点化学危害物检测技术), 武汉 430075; 3. 湖北时珍实验室, 武汉 430075]

摘 要: 目的 建立高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法筛查功能食品中非法添加的镇静助眠类化合物的方法。**方法** 样品经乙腈或 1%氨水乙腈(体积分数)提取, 使用 50 mg N-丙基乙二胺和 150 mg 无水硫酸镁净化处理, 通过 Waters BEH C_{18} 色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.7 μm)分离。质谱采用正负离子切换扫描模式, 结合一级全扫描/数据依赖的二级扫描策略, 并基于建立的镇静助眠类化合物多级数据库, 实现对目标化合物的高通量定性筛查和分析。**结果** 镇静助眠类化合物在 10~600 μg/kg 的浓度范围内线性关系良好, 相关系数均大于等于 0.99, 定量限为 20~50 μg/kg。在压片糖果、液体饮料和混合乳粉中, 平均加标回收率(质量分数)分别为 51.03%~119.92%、53.36%~115.46%和 51.89%~116.79%; 相对标准偏差为 1.19%~9.75%、1.27%~9.93%和 1.24%~9.52%。实际样品筛查中, 褪黑素的检出率为 22%。**结论** 该方法操作便捷、灵敏度高, 适用于不同种类食品中非法添加的镇静助眠类化合物的测定, 为食品安全监管提供了有力的技术支持。

关键词: 镇静助眠化合物; 高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法; 功能食品; 高通量

High-throughput screening of 48 kinds of sedative-hypnotic compounds in functional foods by high performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry

CHEN Li[1,2,3*], ZHANG Kai[1,2,3], FAN Xiao-Long[1,2,3], LI Xing[1,2,3], ZHANG Li[1,2,3]

(1. *Hubei Provincial Institute for Food Supervision and Test*, *Wuhan* 430075, *China*; 2. *Key Laboratory of Detection Technology of Focus Chemical Hazards in Animal-derived Food*, *State Administration for Market Regulation*, *Wuhan* 430075, *China*; 3. *Hubei Shizhen Laboratory*, *Wuhan* 430065, *China*)

ABSTRACT: Objective To establish a method for screening illegally added sedative-hypnotic compounds in functional foods by high performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. **Methods** Samples were extracted with acetonitrile or 1% ammonia-acetonitrile (by volume fraction), purified

收稿日期: 2025-07-04
基金项目: 国家重点研发计划项目(2023YFF1104700); 国家市场监督管理总局科技计划项目(2023MK085)
第一作者/*通信作者: 陈锂(1988—), 男, 博士, 高级工程师, 主要研究方向为食品安全检测。E-mail: 258585381@qq.com

with 50 mg N-propylethylenediamine and 150 mg anhydrous magnesium sulfate, and separated using a Waters BEH C_{18} column (2.1 mm×100 mm, 1.7 μm). The mass spectrometry analysis was performed in positive and negative ion switching scan mode, combined with full-scan primary mass spectrometry and data-dependent tandem mass spectrometry acquisition. Based on the established multilevel database of sedative-hypnotic compounds, high-throughput qualitative screenings and analysis of the target compounds were achieved. **Results** All sedative-hypnotic compounds showed good linear relationships in the concentration range of 10–600 μg/kg, with correlation coefficients all greater than 0.99, and the limits of quantitation ranged from 20 to 50 μg/kg. In compressed candies, liquid beverages and mixed milk powders, the average spiked recoveries (mass fraction) were 51.03%–119.92%, 53.36%–115.46% and 51.89%–116.79%, respectively; the relative standard deviations were 1.19%–9.75%, 1.27%–9.93% and 1.24%–9.52%, respectively. In the screening of actual samples, the detection rate of melatonin was 22%. **Conclusion** The proposed method is simple to operate, highly sensitive, and it is applicable for determining illegally added sedative-hypnotic compounds in diverse food matrices, providing robust technical support for food safety supervision.

KEY WORDS: sedative-hypnotic compounds; high performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry; functional foods; high-throughput

0 引 言

随着生活和工作压力的加剧以及人口老龄化进程加快，失眠、焦虑等亚健康问题日益突出，人们对镇静助眠类产品的需求逐渐增加[1]。据统计，2024 年中国睡眠经济行业市场规模高达 5349.3 亿元，年增长率为 7.4%；随着睡眠产品市场的普及度和产品种类的日益提升，预计到 2027 年中国睡眠经济市场规模将增至 6586.8 亿元人民币[2–3]。在这一增长过程中，镇静助眠类功能性食品已成为推动睡眠经济蓬勃发展的关键因素之一。然而，部分不法分子为谋取私利，在镇静助眠类功能性食品中非法添加化学性药物，以达到其宣称的功效，从而增加销量并获取非法收益。这种行为不仅严重威胁到消费者的身体健康，还对整个(保健)食品行业造成了极为不良的影响，极大地阻碍了镇静助眠类功能性食品的良性发展。

目前，镇静助眠类化合物主要包括吩噻嗪类(如氯丙嗪、舒乐安定、利眠宁等)，苯二氮卓类(如地西泮和氯氮卓等)，巴比妥(喹唑酮)类(如安眠酮、巴比妥、速可眠等)，唑仑类(如阿普唑仑和艾司唑仑等)以及其他不具有相似结构的化学药物(如褪黑素、氟西汀、阿米替林等)[4–6]。这些药物主要通过抑制中枢神经系统活性达到催眠、抗焦虑、解痉和肌肉松弛等功效[7–8]。其中，巴比妥类和吩噻嗪类毒副作用相对较高，如巴比妥的致死量为 5~10 g，氯丙嗪为 5~7 g[9–10]。其他种类的镇静助眠类化学药物虽然毒副性相对较弱，但长期使用仍可能产生头晕、乏力、“宿醉”现象，甚至中毒等风险[11–12]。为规避常规镇静助眠类化学药物的使用限制，甚至出现利用其他类型化学药物的副作用以达到镇静助眠的效果，如盐酸可乐定、利血平属于治疗高血压药物，但其副作用具有嗜睡和头晕等功能[13–14]，这类化合物在食品中均被明令禁止添加。因此，建立食品中镇静助眠类产品的高通量定性和定量筛查技术显得尤为重要。

镇静助眠类化合物的检测方法以质谱法为主，包括高效液相色谱-串联质谱法和气相色谱-串联质谱法，结合液液萃取法、固相萃取法或 QuEChERS[15–18]。尽管这些方法能够对目标物进行准确的判定，但在分辨率、扫描模式和分析速度方面存在一定的局限性，难以应对日益复杂的食品筛查需求。高分辨质谱技术因其全谱数据采集、高精确度和数据库检索等能力，已在食品筛查领域得到了广泛应用，如筛查食品中非法添加的中药材、农药及兽药残留，食品真假鉴别等[19–21]。然而，针对镇静助眠类化合物的检测报道却相对较少，随着此类药物种类的不断增加，亟需建立相关的筛查确认技术。因此，本研究采用高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法(high performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry, HPLC-Q-TOF-MS)结合 QuEChERS 前处理技术，建立 48 种镇静助眠类化合物的高通量筛查方法，实现其在复杂食品基质中的快速定性和定量分析，为打击食品中非法添加镇静助眠类化合物行为提供了技术支撑。

1 材料与方法

1.1 试剂与材料

45 种宣称具有镇静助眠效果的食品和保健食品购于网络平台。

甲醇、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、正己烷(色谱纯，德国默克公司)；QuEChERS 净化包[50 mg N-丙基乙二胺(primary secondary amine, PSA)和 150 mg 无水硫酸镁

($MgSO_4$)](深圳逗点生物技术有限公司)；氨水(分析纯, 25%~28%, 国药集团化学试剂有限公司); 甲酸铵(色谱纯, 上海麦克林生化科技股份有限公司); 甲酸[色谱纯, 西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司]; 标准物质奥沙西泮、氯甲西泮、去甲西泮、替马西泮、阿普唑仑、三唑仑、艾司唑仑、咪达唑仑、氯氮平、氯氮卓、扎莱普隆、佐匹克隆、氯丙嗪、赛拉嗪、可乐定、N1-2-羟基乙基氟安定、五氟利多、帕罗西汀、氟西汀(纯度≥99%, 混合溶液质量浓度为 100 μg/mL, 坛墨质检标准物质中心); *α*-羟基阿普唑仑、*α*-羟基三唑仑、*α*-羟基咪达唑仑、仲丁比妥、巴比妥、司可巴比妥、苯巴比妥、异戊巴比妥、布他比妥、戊巴比妥、硫代巴比妥、硝西泮、氯硝西泮、地西泮、硝甲西泮、7-氨基氯硝西泮、7-氨基硝西泮、7-氨基氟硝西泮、4-羟基去甲西泮、氯美扎酮、卡马西平、阿米替林、氟哌啶醇、文拉法辛、氟哌利多(纯度≥99%, 混合溶液质量浓度为 100 μg/mL, 天津标准科技有限公司); 异丙嗪、褪黑素、氯噻嗪、利血平(纯度≥99%, 质量浓度为 100 μg/mL, 天津阿尔塔科技有限公司)。

1.2　仪器与设备

MultiVortex MV07-26 型涡旋混合器(得泰仪器科技有限公司); ME 2002 E 型分析天平(精度 0.01 g, 梅特勒-托利多仪器上海有限公司); SCIEX Triple TOF 5600+液相色谱-四级杆-飞行时间质谱仪(美国 SCIEX 公司); 常温 5810 型离心机(德国 Eppendorf 公司); Auto EVA 80 型全自动氮吹仪[睿科集团(厦门)股份有限公司]; Milli-Q 超纯水仪(德国默克公司); Waters BEH C_{18} 色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.7 μm, 美国 Waters 公司)。

1.3　标准溶液的配制

混合标准储备溶液(10 μg/mL): 准确吸取 1.0 mL 48 种镇静助眠类化合物的混合标准溶液, 色谱纯甲醇定容至 10 mL, 配制成质量浓度为 10 μg/mL 的混合标准储备液, –18 ℃避光保存。

1.4　样品前处理

称取 1.0 g(精确至 0.01 g)均质后样品于 50 mL 离心管中, 加入 20 mL 乙腈或 10 mL 1%氨水乙腈(体积分数), 涡旋 20 min, 4000 r/min 离心 4 min, 取上清液 2 mL 加入 50 mg PSA 和 150 mg $MgSO_4$ 的 15 mL 离心管中, 涡旋 6 min; 以 4150 r/min 离心 6 min; 吸取上清液过 0.22 μm 有机相滤膜, HPLC-Q-TOF-MS 测定分析。

1.5　基质标准曲线的制备

准确称取了 1.0 g 阴性食品样品, 按 1.4 节方法进行预处理。使用同体积阴性食品基质提取液稀释吹干后的标准溶液, 以被测镇静助眠类化合物组分的质量浓度作为横坐标(*X*, μg/mL), 对应的色谱峰面积为纵坐标(*Y*)绘制基质标准曲线。

1.6　色谱和质谱条件

色谱柱: Waters BEH C_{18} (2.1 mm×100 mm, 1.7 μm); 进样体积: 5 μL; 柱温: 35 ℃。采用正负离子切换扫描模式, 两种模式分别采集数据。电离喷雾离子源(electrospray ionization source, ESI)正离子扫描模式: 流动相 A_1 为 0.1%甲酸水溶液(体积分数), B_1 为乙腈, 流速 0.3 mL/min。采用二元梯度洗脱程序: 0~1.0 min, 95% A_1; 1.0~6.0 min, 95%~30% A_1; 6.0~15.0 min, 5% A_1; 15.0~20.0 min, 95% A_1。ESI$^-$模式: 流动相 A_2 为 5 mmol/L 甲酸铵, B_2 相为乙腈, 流速 0.3 mL/min。采用二元梯度洗脱程序: 0~1.0 min, 95% A_2; 1.0~6.0 min, 95%~30% A_2; 6.0~15.0 min, 5% A_2; 15.0~20.0 min, 95% A_2。

离子源: ESI; ESI$^+$模式下喷雾电压 5500 V; ESI$^-$模式下喷雾电压 4500 V; 离子源温度 500 ℃;　碰撞能量: 35 V; 气帘气 241 kPa (35 psi); 雾化气: 379 kPa (55 psi); 扫描方式采用全扫一级质谱, 质量采集范围 50~1000 Da; 全扫描二级质谱, 质量采集范围 50~1000 Da。质量数校正液为 10 mmol/L 甲酸钠溶液。

1.7　数据处理

数据采用 Analyst 1.6 工作站、Peak View 2.1 定性筛查软件、Library View 1.2 数据库软件收集和处理, 回收率、相对标准偏差(实验重复测定 7 次)、标准曲线线性方程分别由 Excel 2010 和 Word 2010 进行处理。

2　结果与分析

2.1　质谱条件优化

使用全扫描/数据依赖采集模式, 依据 48 种镇静助眠类化合物分子量设定质谱扫描质量范围(50~1000 *m*/*z*), 通过一级质谱全扫描发现母离子并自动触发二级质谱扫描, 得到精确的一级母离子质量数和二级子离子全扫描信息[21]。经实验选择一级质谱扫描分辨率为 70000 FWHM, 自动增益控制为 5.0 e^4, 二级质谱扫描分辨率为 17500 FWHM, 一个扫描循环的时间约为 0.8 s, 归一化碰撞能量为 50、35 和 20 eV。结果表明, 48 种化合物的相对质量偏差均小于 10 ppm(表 1), 可以满足高通量筛查的需求。

2.2　色谱条件优化

ESI$^+$模式下, 以 0.1%甲酸水(体积分数)作为水相, 考察了甲醇和乙腈作为有机相的区别。结果表明, 乙腈相较于甲醇对 38 种镇静助眠类化合物整体分离度较好, 可以将弱极性的化合物(氯丙嗪、利血平、氯噻嗪)有效地洗脱下来, 基线良好且峰型更尖锐, 故选择乙腈-0.1%甲酸水(体积分数)作为流动相体系。

ESI⁻模式下，分别考察了 5 mmol/L 甲酸铵和水作为水相，甲醇和乙腈作为有机相的区别。结果表明，甲酸铵的加入可以显著提高 10 种镇静助眠类化合物的去质子化强度(如唑仑类、西泮类等)，乙腈同样可以提供较好的洗脱效果和灵敏度，故选择乙腈-5 mmol/L 甲酸铵作为流动相体系，提取离子流色谱图见图 1 和图 2。

表 1 48 种化合物质谱信息

Table 1 Spectral information of 48 kinds of compounds

序号	化合物名称	CAS 号	分子式	理论分子质量(*m*/*z*)	实测分子质量(*m*/*z*)	质量偏差/ppm	扫描模式	碎片子离子(*m*/*z*)
1	阿普唑仑	28981-97-7	$C_{17}H_{13}ClN_4$	309.0901	309.0921	6.4	$[M+H]^+$	309.0924, 281.0732, 274.1227, 205.0774
2	三唑仑	28911-01-5	$C_{17}H_{12}Cl_2N_4$	343.0511	343.0527	4.7	$[M+H]^+$	343.0508, 308.0822, 315.0326, 239.0377
3	艾司唑仑	29975-16-4	$C_{16}H_{11}ClN_4$	295.0745	295.0763	6.3	$[M+H]^+$	267.0570, 205.0767, 241.0353, 260.1061
4	咪达唑仑	59467-70-8	$C_{18}H_{13}ClFN_3$	326.0854	326.0874	6.1	$[M+H]^+$	291.1186, 244.0334, 249.0834, 223.0802
5	α-羟基阿普唑仑	37115-43-8	$C_{17}H_{13}ClN_4O$	325.0850	325.0866	5.0	$[M+H]^+$	297.0660, 279.0672, 216.0810, 205.0810
6	α-羟基三唑仑	37115-45-0	$C_{17}H_{12}Cl_2N_4O$	359.0460	359.0473	3.6	$[M+H]^+$	331.0271, 176.0254, 341.0349, 277.0522
7	α-羟基咪达唑仑	59468-90-5	$C_{18}H_{13}ClFN_3O$	342.0803	342.0827	6.8	$[M+H]^+$	324.0703, 203.0368, 297.0592, 168.0678
8	仲丁比妥	125-40-6	$C_{10}H_{16}N_2O_3$	211.1088	211.1099	5.3	$[M-H]^-$	211.1105, 168.1037, 108.0828, 124.1132
9	巴比妥	57-44-3	$C_8H_{12}N2O_3$	183.0775	183.0779	2.2	$[M-H]^-$	183.0797, 140.0730, 109.0173, 153.0092
10	司可巴比妥	76-73-3	$C_{12}H_{18}N_2O_3$	237.1244	237.1260	6.7	$[M-H]^-$	237.1262, 194.1184, 85.0088, 134.0976
11	苯巴比妥	50-06-6	$C_{12}H_{12}N_2O_3$	231.0775	231.0788	5.6	$[M-H]^-$	231.0793, 188.0717, 85.0053, 144.0839
12	异戊巴比妥	57-43-2	$C_{11}H_{18}N_2O_3$	225.1244	225.1261	7.3	$[M-H]^-$	225.1267, 182.1213, 138.1303, 85.0034
13	布他比妥	77-26-9	$C_{11}H_{16}N_2O_3$	223.1088	223.1100	5.7	$[M-H]^-$	223.1104, 180.1044, 85.0054, 139.0140
14	戊巴比妥	76-74-4	$C_{11}H_{18}N_2O_3$	225.1244	225.1261	7.3	$[M-H]^-$	225.1267, 182.1213, 138.1303, 85.0034
15	硫代巴比妥	76-75-5	$C_{11}H_{18}N_2O_2S$	241.1016	241.1031	6.2	$[M-H]^-$	57.9771, 241.1029, 100.9829, 162.8964
16	硝西泮	146-22-5	$C_{15}H_{11}N_3O_3$	282.0873	282.0886	4.8	$[M+H]^+$	236.0961, 207.0929, 180.0819, 190.0660
17	氯硝西泮	1622-61-3	$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$	316.0483	316.0501	5.8	$[M+H]^+$	270.0568, 214.0425, 241.0537, 207.0919
18	地西泮	439-14-5	$C_{16}H_{13}ClN_2O$	285.0789	285.0805	5.9	$[M+H]^+$	193.0892, 154.0418, 222.1161, 257.0851
19	硝甲西泮	2011-67-8	$C_{16}H_{13}N_3O_3$	296.1029	296.1046	5.7	$[M+H]^+$	250.1122, 221.1088, 193.0896, 268.1095
20	7-氨基氯硝西泮	4959-17-5	$C_{15}H_{12}ClN_3O$	286.0741	286.0759	6.2	$[M+H]^+$	222.1034, 250.0983, 121.0761, 195.0923
21	7-氨基硝西泮	4928-02-3	$C_{15}H_{13}N_3O$	252.1131	252.1146	6.1	$[M+H]^+$	121.0755, 224.1183, 146.0704, 208.0992
22	7-氨基氟硝西泮	34084-50-9	$C_{16}H_{14}FN_3O$	284.1193	284.1211	6.4	$[M+H]^+$	135.0914, 227.0980, 256.1247, 148.0626
23	4-羟基去甲西泮	17270-12-1	$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$	287.0581	287.0597	5.4	$[M+H]^+$	165.0213, 140.0257, 224.0945, 259.0635
24	奥沙西泮	604-75-1	$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$	287.0581	287.0597	5.4	$[M+H]^+$	241.0546, 269.0495, 231.0705, 163.0063
25	氯甲西泮	848-75-9	$C_{16}H_{12}N_2O_2Cl_2$	335.0348	335.0366	5.3	$[M+H]^+$	289.0296, 317.0246, 243.0681, 177.0211
26	去甲西泮	1088-11-5	$C_{15}H_{11}ClN_2O$	271.0632	271.0647	5.6	$[M+H]^+$	140.0252, 165.0205, 208.0991, 243.0680
27	替马西泮	846-50-4	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$	301.0738	301.0751	4.3	$[M+H]^+$	255.0689, 283.0642, 193.0883, 177.0212
28	氯氮卓	58-25-3	$C_{16}H_{14}ClN_3O$	300.0898	300.0914	5.3	$[M+H]^+$	227.0506, 241.0539, 283.0890, 255.0702
29	扎莱普隆	151319-34-5	$C_{17}H_{15}N_5O$	306.1349	306.1371	7.3	$[M+H]^+$	236.0926, 264.1239, 260.0926, 219.0656
30	佐匹克隆	43200-80-2	$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$	389.1123	389.1136	3.3	$[M+H]^+$	245.0224, 217.0270, 139.0036, 190.0148
31	氯丙嗪	50-53-3	$C_{17}H_{19}ClN_2S$	319.1030	319.1043	4.1	$[M+H]^+$	246.0134, 239.0760, 214.0413, 211.0441
32	赛拉嗪	7361-61-7	$C_{12}H_{16}N_2S$	221.1107	221.1120	6.2	$[M+H]^+$	90.0363, 164.0520, 147.0908, 71.9893
33	异丙嗪	60-87-7	$C_{17}H_{20}N_2S$	285.1420	285.1437	6.1	$[M+H]^+$	198.0373, 86.0963, 240.0845, 225.0607
34	帕罗西汀	61869-08-7	$C_{19}H_{20}FNO_3$	330.1500	330.1517	5.4	$[M+H]^+$	192.1188, 70.0649, 151.0388, 163.0917
35	氟西汀	54910-89-3	$C_{17}H_{18}F_3NO$	310.1413	310.1427	4.6	$[M+H]^+$	148.1133, 117.0711, 193.0583, 292.2383
36	氯美扎酮	80-77-3	$C_{11}H_{12}ClNO_3S$	274.0299	274.0310	4.2	$[M+H]^+$	154.0415, 209.0601, 138.0230, 178.0173
37	卡马西平	298-46-4	$C_{15}H_{12}N_2O$	237.1022	237.1034	5.0	$[M+H]^+$	194.0971, 192.0809, 193.0884, 179.0726
38	氯氮平	5786-21-0	$C_{18}H_{19}ClN_4$	327.1371	327.1389	5.7	$[M+H]^+$	270.0800, 192.0684, 227.0371, 296.0957
39	阿米替林	50-48-6	$C_{20}H_{23}N$	278.1903	278.1920	6.1	$[M+H]^+$	191.0863, 233.1338, 117.0700, 218.1099
40	氟哌啶醇	52-86-8	$C_{21}H_{23}ClFNO_2$	376.1474	376.1493	5.2	$[M+H]^+$	165.0713, 123.0237, 358.1386, 95.0287
41	褪黑素	73-31-4	$C_{13}H_{16}N_2O_2$	233.1284	233.1295	4.7	$[M+H]^+$	174.0914, 159.0676, 143.0723, 130.0648
42	文拉法辛	99300-78-4	$C_{17}H_{27}NO_2$	278.2114	278.2132	6.5	$[M+H]^+$	121.0637, 260.2001, 147.0792, 215.1413
43	氟哌利多	548-73-2	$C_{22}H_{22}FN_3O_2$	380.1768	380.1794	6.8	$[M+H]^+$	165.0714, 194.0981, 123.0239, 187.0866
44	五氟利多	26864-56-2	$C_{28}H_{27}ClF_5NO$	522.1628	522.1634	1.2	$[M-H]^-$	69.0362, 178.9890, 342.1663, 522.1737
45	可乐定	4205-91-8	$C_9H_9Cl_2N_3$	230.0246	230.0257	4.7	$[M+H]^+$	212.9974, 186.9818, 171.9704, 144.9595
46	N1-2-羟基乙基氟安定	20971-53-3	$C_{17}H_{14}ClFN_2O_2$	333.0800	333.0821	6.3	$[M+H]^+$	315.0697, 211.0789, 305.0854, 246.0480
47	氰噻嗪	2622-26-6	$C_{21}H_{23}N_3OS$	366.1634	366.1660	7.2	$[M+H]^+$	205.0768, 114.0914, 237.0494, 142.1224
48	利血平	50-55-5	$C_{33}H_{40}N_2O_9$	607.2661	607.2686	4.2	$[M-H]^-$	607.2675, 592.2434, 577.2234, 181.0145

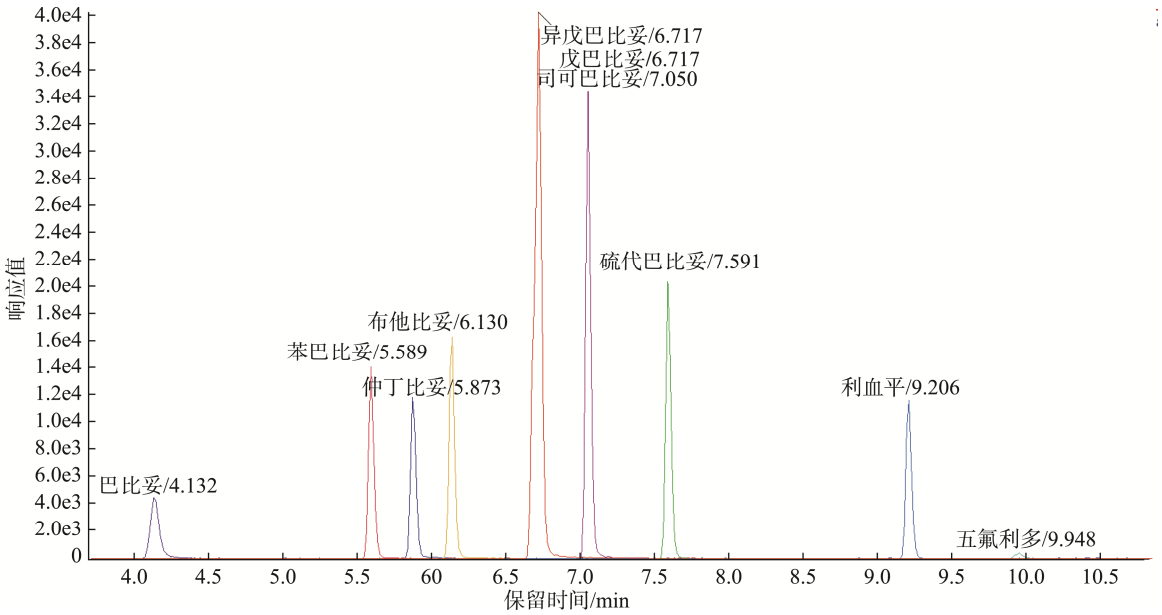


图 1　10 种镇静助眠类化合物负离子模式提取离子色谱图

Fig.1　Extracted ion chromatograms of 10 kinds of sedative-hypnotic compounds in negative ion mode

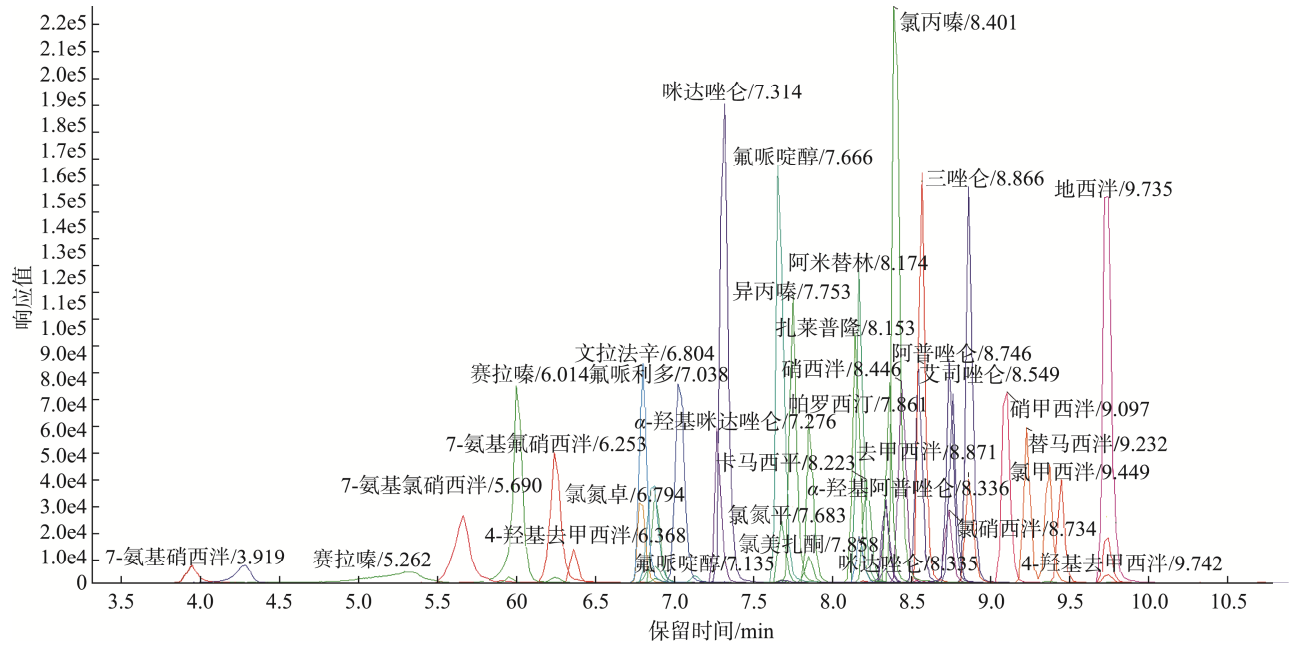


图 2　38 种镇静助眠类化合物的正离子模式提取离子色谱图

Fig.2　Extracted ion chromatograms of 38 kinds of sedative-hypnotic compounds in positive ion mode

本研究以 C_{18} 色谱柱作为分离，比较发现不同品牌的 C_{18} 色谱柱均可实现目标化合物的有效分离 Agilent XDB C_{18} (2.1 mm×100 mm, 1.8 μm)或 Waters BEH C_{18} (2.1 mm×100 mm, 1.7 μm)。

2.3　提取条件的优化

本研究首先考察了不同溶剂对镇静助眠类化合物的提取效率，选取丙酮、甲醇、甲醇/水(50:50, *V*:*V*)、正己烷、乙酸乙酯、乙腈和乙腈/水(50:50, *V*:*V*)等 7 种溶剂体系，对市面上主要的 3 类宣称具有镇静助眠功效的食品(压片糖果、液体饮料和混合乳粉)进行提取，以空白样品为基质添加 200 μg/kg 标准混合液，加标回收率为评价指标。如图 3 所示，甲醇和乙腈均能有效提取不同食品基质中的镇静助眠类化合物，其中乙腈相较于甲醇在混合乳粉中对目标化合物的提取效果更优。其次研究了酸碱环境对提取效率的影响，分别采用甲醇、1%和 3%乙酸甲醇或氨水甲醇、乙腈、1%和 3%乙酸乙腈或氨水乙腈进行提取。研究发现，目

标化合物在酸性提取条件下回收率整体偏低，且随酸度增加而降低；而弱碱性条件(1%氨水乙腈)可显著提高压片糖果中目标化合物的回收率(图 4)，但碱性过强(3%氨水乙腈)也会降低提取效率。综上所述，选用乙腈作为基础提取溶剂适用于大部分助眠食品(液体饮料和混合乳粉等食品类型)，对于压片糖果类食品则使用 1%氨水乙腈进行提取。该方法对 48 种镇静助眠类化合物的平均回收率为 50%~140%，其中五氟利多、可乐定等个别化合物的回收率整体偏低(≤70%)，但该方法作为食品中镇静助眠类化合物的高通量筛查手段，其响应已满足筛查检出的要求。

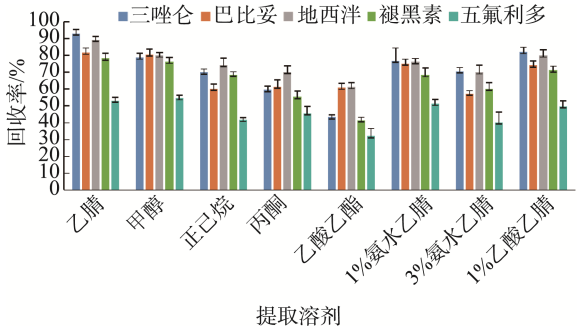


图 3 混合乳粉中部分溶剂对代表性化合物的提取效果

Fig.3 Extraction effects of some solvents in mixed milk powder on representative compounds

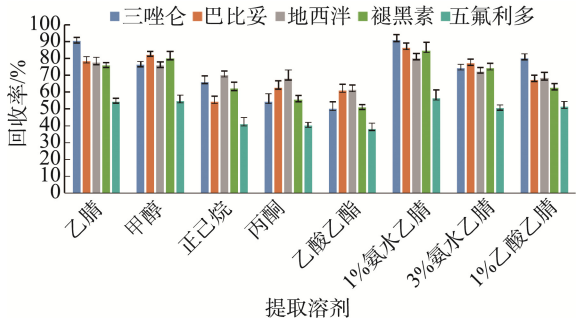


图 4 压片糖果中部分溶剂对代表性化合物的提取效果

Fig.4 Extraction effects of some solvents in tablet candies on representative compounds

进一步考察了不同提取溶剂用量(5、10、15、20、30 mL)对每克不同食品基质(压片糖果、混合乳粉和液体饮料)中目标化合物回收率的影响。如图 5 所示，目标化合物的回收率随溶剂用量的增加呈上升趋势，并在 15 mL 用量时达到最佳回收率。但是，少许化合物(如赛拉嗪、阿普唑仑)的提取效率仍在继续提升。因此，为确保 48 种镇静助眠类化合物的整体回收率，选择 20 mL 溶剂作为提取用量。如图 6 所示，当使用 10 mL 1%氨水乙腈时，压片糖果基质中的目标化合物回收率已达最优，继续增加溶剂用量反而导致提取效率下降，这一现象可能与强碱性环境下目标化合物的降解或基质溶出干扰物的竞争性吸附有关。最后，比对了提取时间对目标化合物回收率的影响，分别测试了 1、3、6、10、15、20、40、60 min 的提取效果。结果表明，20 min 提取效率达到最佳并保持稳定，进一步延长时间对目标化合物的提取效果无显著影响。

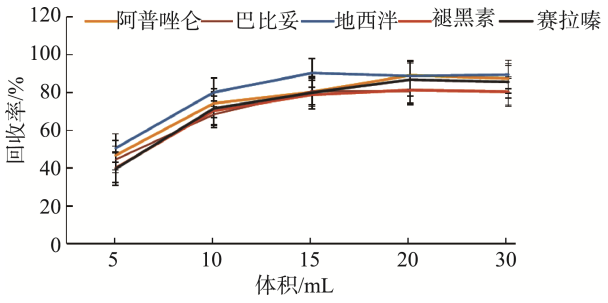


图 5 混合乳粉中提取溶剂体积的选择

Fig.5 Optimization of extraction solvent volume for mixed milk powder

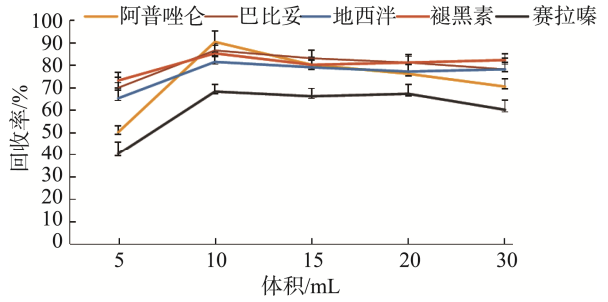


图 6 压片糖果中提取溶剂体积的选择

Fig.6 Optimization of extraction solvent volume for compressed tablets

2.4 净化方法的选择

鉴于镇静助眠类食品种类繁多且成分复杂，有效的净化方法对于去除食品基质中的色素、糖和维生素等杂质干扰[22–23]，进而提高镇静助眠类化合物的痕量检测具有重要意义。目前，针对复杂食品基质的净化方法主要包括固相萃取和 QuEChERs 法，常用的净化剂有十八烷基键合硅胶填料(C_{18})、石墨化炭黑吸附剂(graphitized carbon black adsorbent, GCB)、PSA、和佛罗里硅土等[24–26]。本研究对比了 PRIME HLB 固相萃取柱、QuEChERs 法以及未经净化直接氮吹上机 3 种方法对目标化合物回收率的影响。QuEChERs 法中使用了 5 种不同的净化组合，分别为：A (50 mg PSA 和 150 mg $MgSO_4$)、B (50 mg PSA、50 mg C_{18} 和 150 mg $MgSO_4$)、C (50 mg PSA、25 mg GCB 和 150 mg $MgSO_4$)、D (50 mg PSA、25 mg GCB、50 mg C_{18} 和 150 mg $MgSO_4$)和 E (50 mg C_{18} 和 150 mg $MgSO_4$)。结果表明，不同的净化方法和食品基质对 48 种镇静助眠类化合物的回收率均存在显著影响。压片糖果和液体饮料(尤其是深色食品膏)的提取液容易堵塞 PRIME HLB 固相萃取柱，导致净化分离效果较差且耗时较长。C_{18} 和 GCB 的加入能够有效去除食品基质中的色素和极性杂质[27]，在压片糖果类食品中

提高唑仑类和巴比妥类镇静助眠类化合物的回收率。然而, 在其他食品基质中, C_{18} 和 GCB 的使用会显著降低苯二氮䓬类及其他镇静助眠类化合物的回收率, 并随着用量的增加抑制效果更为明显。综上所述, 相较于未经净化直接氮吹分析, 采用 QuEChERs 法并使用净化组合 A (50 mg PSA 和 150 mg $MgSO_4$)能够整体提高镇静助眠类化合物在助眠类食品中的回收率, 并且有效降低食品基质的干扰。

2.5　检出限、定量限和基质效应的考察

本研究以压片糖果、混合乳粉和液体饮料 3 种阴性食品样本进行加标回收试验, 使用甲醇稀释 48 种镇静助眠类化合物的标准储备液并配制 6 个不同浓度(10、50、100、200、400、600 μg/kg)的基质加标溶液和标准混合溶液, 以基质匹配标准曲线与纯溶剂标准曲线的斜率来评价基质效应[28]。由于高分辨质谱以目标化合物的精确质量数提取离子流, 可以减少非目标物的干扰, 降低色谱图基线噪音, 但信噪比通常非常高[29]。所以, 不适合用信噪比法来确认目标物的检出限和定量限。本研究以 1.4 节的前处理方法, 通过空白样品中逐级降低加标质量浓度的方式确认定量限。当色谱图中出现多重色谱峰时, 优先选择母离子精确质量相近(m/z<5 ppm)且峰强度最高的保留时间峰。结果表明(表 2), 48 种镇静助眠类化合物在 10~600 μg/kg 的浓度范围线性关系良好(线性相关系数 $r^2 \geqslant 0.99$), 定量限为 20~50 μg/kg。在压片糖果、液体饮料和混合乳粉中基质效应的范围分别为: –84.46%~98.31%, –103.35%~80.49%和 –109.62%~89.51%。部分结果超过基质效应可接受的标准(± 20%), 基质效应明显, 所以为保证实际检测结果的准确, 采用基质匹配标准曲线进行定量分析。

表 2　48 种镇静助眠类化合物的保留时间、基质效应和定量限

Table 2　Retention times, matrix effects, and limits of quantitation of 48 kinds of sedative-hypnotic compounds

序号	化合物名称	保留时间/min	压片糖果基质效应/%	液体饮料基质效应/%	乳粉基质效应/%	压片糖果定量限/(μg/kg)	液体饮料定量限/(μg/kg)	乳粉定量限/(μg/kg)
1	阿普唑仑	8.746	–1.26	–5.70	–0.84	20	20	20
2	三唑仑	8.864	–4.13	–9.47	–2.22	20	20	20
3	艾司唑仑	8.548	0.39	–0.38	–8.15	20	20	20
4	咪达唑仑	7.313	–1.22	–14.35	–8.34	20	20	20
5	α-羟基阿普唑仑	8.336	–76.11	–83.81	–82.30	20	20	20
6	α-羟基三唑仑	8.337	–54.32	–36.88	–26.49	50	30	30
7	α-羟基咪达唑仑	7.275	53.21	66.87	59.87	50	50	30
8	仲丁比妥	5.873	20.31	33.78	49.45	50	50	50
9	巴比妥	4.132	–2.56	–8.71	–1.65	50	30	50
10	司可巴比妥	7.050	32.38	18.97	23.31	30	30	30
11	苯巴比妥	5.589	–12.35	–22.37	–17.65	50	50	50
12	异戊巴比妥	6.717	29.14	45.61	18.71	30	30	30
13	布他比妥	6.130	86.31	75.14	54.31	50	50	50
14	戊巴比妥	6.717	45.78	65.31	50.14	50	50	50
15	硫代巴比妥	7.591	34.83	7.91	7.74	50	50	30
16	硝西泮	8.444	–5.48	–14.18	–10.67	30	30	30
17	氯硝西泮	8.728	5.47	–2.71	1.13	30	30	30
18	地西泮	9.735	1.71	–6.75	–5.93	50	50	50
19	硝甲西泮	9.097	6.13	–7.09	–0.07	50	20	20
20	7-氨基氯硝西泮	5.691	8.72	–16.02	–4.91	50	20	50
21	7-氨基硝西泮	3.918	10.48	–20.47	–8.81	50	50	50
22	7-氨基氟硝西泮	6.252	–3.01	–17.11	–8.07	50	50	20
23	4-羟基去甲西泮	8.568	2.75	–6.22	–4.69	20	20	20
24	奥沙西泮	8.569	–0.77	–0.97	–9.68	20	20	20
25	氯甲西泮	9.449	20.45	18.78	25.34	20	20	20
26	去甲西泮	8.871	25.31	20.12	34.12	20	20	20

表 2(续)

序号	化合物名称	保留时间/min	压片糖果基质效应/%	液体饮料基质效应/%	乳粉基质效应/%	压片糖果定量限/(μg/kg)	液体饮料定量限/(μg/kg)	乳粉定量限/(μg/kg)
27	替马西泮	9.230	75.31	63.79	89.51	20	20	50
28	氯氮卓	6.794	13.11	–7.73	–7.57	50	30	30
29	扎莱普隆	8.153	0.33	–4.41	–6.24	50	20	30
30	佐匹克隆	5.961	41.85	–14.05	3.19	50	30	50
31	氯丙嗪	8.402	–8.58	–9.45	–7.96	50	50	50
32	赛拉嗪	6.013	–35.21	1.83	18.56	20	20	20
33	异丙嗪	7.753	8.29	0.27	1.49	50	50	20
34	帕罗西汀	7.861	4.58	1.71	–0.25	50	20	20
35	氟西汀	8.365	0.21	–0.69	–2.68	20	20	20
36	氯美扎酮	7.858	–47.11	–48.32	–57.94	30	30	30
37	卡马西平	8.223	–50.81	–65.34	–71.19	50	50	50
38	氯氮平	6.888	–26.65	–66.53	–53.66	50	20	50
39	阿米替林	8.174	–67.03	–62.84	–67.15	30	30	20
40	氟哌啶醇	7.666	–84.46	–97.59	–77.04	50	50	50
41	褪黑素	6.867	–74.71	–103.35	–109.62	50	50	50
42	文拉法辛	6.841	98.31	80.49	50.47	50	50	50
43	氟哌利多	7.038	64.31	77.48	70.59	50	50	50
44	五氟利多	9.949	53.75	50.14	60.37	50	50	50
45	可乐定	4.280	78.54	70.12	80.49	50	50	50
46	N1-2-羟基乙基氟安定	8.762	81.47	72.39	77.41	50	50	50
47	氯噻嗪	7.700	60.14	55.78	61.48	50	50	50
48	利血平	9.206	52.37	44.10	45.59	50	50	50

2.6 回收率和精密度

选取压片糖果、液体饮料和混合乳粉 3 种代表性食品阴性样本进行加标回收试验，添加低、中、高 3 个水平质量浓度(50、100、500 μg/kg)，按照 1.4 前处理步骤对每个添加质量浓度重复 7 次测定，计算回收率评价准确度，相对标准偏差用于评价精密度。结果表明，48 种镇静助眠类化合物在压片糖果中的平均回收率质量分数在 51.03%~119.92%，相对标准偏差(relative standard deviation, RSDs)为 1.19%~9.75%；液体饮料的平均回收率质量分数在 53.36%~115.46%, RSDs 为 1.27%~9.93%；混合乳粉的平均回收率质量分数在 51.89%~116.79%，RSDs 为 1.24%~9.52%。

目前，食品中镇静助眠类化合物多采用气相色谱-串联质谱法或高效液相色谱-串联质谱法检测[15−18]，这些方法通常仅针对某一类或少数几个已知化合物，且多用于基质简单的食品。例如，报道较多的巴比妥类、苯二氮卓类、吩噻嗪类和褪黑素在食品中的回收率质量分数通常在 70%~120%之间。然而，这些方法在面对复杂食品基质时，往往难以同时检测多种化合物，尤其是对于一些新型的、具有镇静助眠功效的化合物。

相比之下，本研究建立的方法提供了 48 种镇静助眠类化合物的精确质量数和丰富的特征碎片离子信息，涵盖常见镇静助眠类药物(如吩噻嗪类、苯二氮卓类等)及部分新型化合物，实现了镇静助眠类化合物在不同食品中的高通量非靶向筛查，具有较强的抗干扰能力。在复杂食品基质中，该方法精密度良好(RSD≤9.93%)，其中 23 种常见化合物(包括吩噻嗪类、苯二氮卓类、巴比妥类和唑仑类)的平均回收率质量分数为 70.14%~119.92%，与现有方法相当，满足日常检测需求。然而，13 种报道较少的化合物(如五氟利多、可乐定、N1-2-羟基乙基氟安定)回收率范围为 51.03%~118.51%，该结果相对偏低可能归因于以下因素：(1)化合物特性(如稳定性、极性和溶解性)；(2)前处理条件(包括溶剂选择、提取时间和净化效率)；(3)仪器参数(色谱柱类型和流动相组成)；(4)基质效应(如色素、糖类和脂质干扰等)；(5)其他变量(操作差异和样品均质性)。另外 12 种化合物在不同基质中的回收率表现各异，压片糖果因含有多种添加剂和色素，对回收率影响最大；其次是混合乳粉；液体食饮料基质相对简单，回收率最优。尽管部分化合物的回收率有待优化，但本方法作为一种筛查方法整体回收率(51.03%~119.92%)符合 T/YNBX 082—2023《农产品中

农药残留未知物高分辨质谱筛查技术规程》及《美国药典》(USP<1225>)的质量控制要求, 显著提升了复杂基质中镇静助眠类化合物的筛查效率和鉴定准确性。

2.7　实际样品筛查

采用本研究方法对市售及网络平台销售的 45 种宣称具有镇静助眠功效的食品和保健食品进行筛查。结果显示, 共有 10 批次宣称具有镇静助眠功效的食品检出褪黑素, 检出率为 22%, 主要食品种类为压片糖果和饮料。其中, 8 批次产品的褪黑素平均含量为 300 μg/kg, 1 批次含量为 1125 μg/kg, 另有 1 个样品含量较高, 达到 120 mg/kg; 此外, 2 批次宣称具有镇静助眠功效的食品检出利血平, 但含量较低均在定量限 50 μg/kg 附近。未检出其他类型的镇静助眠类化合物, 可能是由于添加量较低或未添加。根据现行规定, 褪黑素在中国尚未被允许作为普通食品添加剂使用, 但可作为保健食品的原料, 其使用需经过严格审批程序, 并且产品标签上必须明确标注适用人群、每日推荐剂量(通常为 0.5~3 mg)及注意事项[30]。过量摄入褪黑素可能会增加不良反应的风险, 必须严格控制其使用剂量。本次筛查结果表明, 褪黑素在宣称具有镇静助眠功效的食品中存在非法添加和滥用等风险, 过量食用可能会对消费者健康构成潜在威胁, 亟待引起社会各界的高度关注。

3　结　论

本研究建立了一种基于 HPLC-Q-TOF-MS 的快速筛查方法, 用于检测 48 种镇静助眠化合物。针对市场上不同种类宣称具有镇静助眠功效的食品和保健食品, 采用乙腈或氨水乙腈溶液进行提取, 结合 QuEChERS 方法对样品进行前处理, 处理后的样品可直接用于分析检测。通过与质谱数据库比对, 该方法能够实现对 48 种镇静助眠化合物的快速高通量定性筛查。结果表明, 该方法的定量限为 20~50 μg/kg, 对于不同类型的食品基质, 加标回收率表现如下: 压片糖果的平均回收率为 51.03%~119.92%, 液体饮料的平均回收率为 53.36%~115.46%, 混合乳粉的平均回收率为 51.89%~116.79%。在对实际样品进行筛查时, 发现褪黑素检出率为 22%存在较高的滥用风险。虽然其使用量在安全范围内, 但仍需引起广泛关注, 以避免因过量食用而带来的潜在健康风险。本方法操作简便、通用性强, 适用于镇静助眠食品中非法添加化合物的快速筛查, 为监管部门打击非法添加行为提供了有效的技术手段, 具有重要的应用价值和现实意义。

参考文献

[1] LU L, WANG SB, RAO W, *et al.* The prevalence of sleep disturbances and sleep quality in older Chinese adults: A comprehensive meta-analysis [J]. Behavioral Sleep Medicine, 2019, 17(6): 683–697.

[2] 艾媒咨询. 2023—2024 年中国睡眠经济行业发展与消费需求研究报告[EB/OL]. (2025-06-21) [2023-04-27]. https://www.iimedia.cn/c400/92947.html

IiMedia Research. Research report on the development and consumer demand of China's sleep economy industry from 2023 to 2024. [EB/OL]. (2025-06-21) [2023-04-27]. https://www.iimedia.cn/c400/92947.html

[3] 艾媒咨询.年轻人逐渐为"睡个好觉"买单, 睡眠经济如何撬动千亿市场?[EB/OL]. (2025-06-21) [2025-03-21]. https://www.iimedia.cn/c1088/105598.html

IiMedia Research. Young people are increasingly paying for "a good night's sleep" How can the sleep economy tap into a hundred-billion-yuan market? [EB/OL]. (2025-06-21) [2025-03-21]. https://www.iimedia.cn/c1088/105598.html

[4] DOYNO CR, WHITE CM. Sedative-hypnotic agents that impact gamma-aminobutyric acid receptors: Focus on flunitrazepam, gamma-hydroxybutyric acid, phenibut, and selank [J]. The Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 61: 114–128.

[5] CREIGHTON CM, LAMONT LA. Sedatives and tranquilizers [J]. Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Sixth Edition of Lumb and Jones, 2024. DOI: 10.1002/9781118696781.ch6

[6] HE X, WANG J, TENG X, *et al*. On the rapid and non-destructive approach for barbiturates, benzodiazepines, and phenothiazines determination and differentiation using spectral combination analysis and chemometric methods [J]. Microchemical Journal, 2021, 162: 105853.

[7] NISAR MA, SALEEM MZ. Mechanism of action of sedatives, hypnotics, and antianxiety drugs [M]. How Synthetic Drugs Work. Amsterdam: Elsevier, 2023.

[8] SIVAGOUROUNADIN K. Hypnotics and sedatives [M]. Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 2: Essentials of Systemic Pharmacology: From Principles to Practice. Singapore: Springer Nature Singapore, 2021.

[9] STEPHENSON L, KENNEALLY M, HEUVEL CVD, *et al.* Recent trends in barbiturate detection in medicolegal deaths [J]. Legal Medicine, 2021, 53: 101928.

[10] KISLA MM, YAMAN M, ZENGIN-KARADAYI F, *et al.* Synthesis and structure of novel phenothiazine derivatives, and compound prioritization via *in silico* target search and screening for cytotoxic and cholinesterase modulatory activities in liver cancer cells and *in vivo* in zebra fish [J]. ACS Omega, 2024, 9(28): 30594–30614.

[11] WITKIN JM, BARRETT JE. Anxiolytics: Origins, drug discovery, and mechanisms [J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2024, 245: 173858.

[12] AlDAWSARI A, BUSHELL TJ, ABUTHERAA N, *et al.* Use of sedative-hypnotic medications and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis [J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 88(4): 1567–1589.

[13] KHOSHNEVIS S, SMOLENSKY MH, HAGHAYEGH S, *et al.* Recommended timing of medications that impact sleep and wakefulness: A review of the American prescribers' digital reference [J]. Sleep Medicine Reviews, 2023, 67: 101714.

[14] STRAWBRIDGE R, JAVED RR, CAVE J, *et al.* The effects of reserpine on depression: A systematic review [J]. Journal of Psychopharmacology, 2023, 37(3): 248–260.

[15] 黄成龙, 满瀚泽, 宋禧林, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定指纹

中的咖啡因及常见镇静药物[J]. 分析测试学报, 2025, 44(2): 285–293.
HUANG CL, MAN HZ, SONG XL, *et al.* Determination of caffeine and common sedative drugs in fingerprints by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Journal of Instrumental Analysis, 2025, 44(2): 285–293.

[16] 王萌琳. 基于改良 QuEChERS 结合 LC-MS/MS 技术对食品、水、尿液中镇静剂和麻醉剂的检测研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2024.
WANG ML. Determination of sedatives and anaesthetics in food, water and urine based on modified QuEChERS coupled with LC-MS/MS [D]. Shijiazhuang. Hebei Medical University, 2024.

[17] 王占良, 张建丽, 张亦农. 气相色谱-质谱联用法检测保健品中 8 种安眠镇静类药物[J]. 质谱学报, 2009, 30(5): 282–286.
WANG ZL, ZHANG JL, ZHANG YN. Detection of eight sedative-hypnotic agents in nutriment products by GC/MS [J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2009, 30(5): 282–286.

[18] XIN L, CHEN Y, LI M, *et al*. Determination of sedative and anesthetic drug residues in aquatic food products using solid phase extraction (SPE) and liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) [J]. Analytical Letters, 2025, 58(7): 1182–1203.

[19] 孙兴权, 赵禹, 杨春光, 等. 液相色谱-高分辨质谱联用技术在食品欺诈检测鉴别中的应用[J]. 色谱, 2016, 34(7): 647–656.
SUN XQ, ZHAO Y, YANG CG, *et al.* Application of liquid chromatography-high resolution mass spectrometry in the identification and detection of food fraud [J]. Chinese Journal of Chromatography, 2016, 34(7): 647–656.

[20] 王冰峰, 徐雷, 徐贞贞, 等. 液相色谱-高分辨质谱技术在食品掺假鉴别研究中的应用[J]. 食品科学, 2021, 42(7): 301–310.
WANG BF, XU L, XU ZZ, *et al.* Recent progress in the application of liquid chromatography-high resolution mass spectrometry in the identification of food adulteration: A review [J]. Food Science, 2021, 42(7): 301–310.

[21] 吴婉琴, 江丰, 范小龙, 等. 高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱快速筛查鉴别食品中非法添加的 62 种中药材[J]. 色谱, 2022, 40(1): 48–56.
WU WQ, JIANG F, FAN XL, *et al.* Rapid screening and identification of 62 kinds of illegally added traditional Chinese medicine in food by high performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time of flight mass spectormetry [J]. Chinese Journal of Chromatography, 2022, 40(1): 48–56.

[22] PAIVA R, CORREIA M, DELERUE-MATOS C, *et al*. Adulteration of brain health (cognitive, mood, and sleep enhancement) food supplements by the addition of pharmaceutical drugs: A comprehensive review of analytical approaches and trends [J]. Foods, 2024, 13(6): 908.

[23] 吴西梅, 朱炳辉, 陈明, 等. 保健品中安眠镇定类药物的高效液相色谱-质谱筛选分析[J]. 环境与健康杂志, 2008, 25(10): 902–904.
WU XM, ZHU BH, CHEN M, *et al.* Rapid screening method for ten sedative-hypnotica drug in functional food by liquid chromatography with mass spectrometry [J]. Journal of Environmental Health, 2008, 25(10): 902–904.

[24] 邹游, 邵琳智, 陈思敏, 等. QuEChERS-高效液相色谱-串联质谱法测定动物源性食品中 3 种镇静剂残留[J]. 色谱, 2017, 35(8): 801–807.
ZOU Y, SHAO LZ, CHEN SM, *et al.* Determination of three tranquillizer residues in animal foods by QuEChERS-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Chinese Journal of Chromatography, 2017, 35(8): 801–807.

[25] YANG Y, LI X, LIN J, *et al*. A modified QuEChERS-based UPLC-MS/MS method for rapid determination of multiple antibiotics and sedative residues in freshwater fish [J]. Food Chemistry: X, 2024, 22: 101268.

[26] CLIVILLE-CABRE P, ROSENDO LM, BORRULL F, *et al*. A comparative study of SPE-and dllme-based methods for the determination of opioids and benzodiazepines in urine samples using LC-MS/MS [J]. Microchemical Journal, 2025, 208: 112354.

[27] 陈锂, 张启恒, 朱正伟, 等. 超高效液相色谱-串联质谱快速检测食品中苯基吡唑类化合物质残留的方法[J]. 现代食品科技, 2024, 40(6): 285–294.
CHEN L, ZHANG QH, ZHU ZW, *et al*. Detection of phenylpyrazole residues in food by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Modern Food Science and Technology, 2024, 40(6): 285–294.

[28] 解楠, 郑国建. 高效液相色谱法测定保健食品中的烟酰胺单核苷酸和烟酰胺腺嘌呤双核苷酸含量[J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(2): 224–230.
XIE N, ZHENG GJ. Determination of nicotinamide mononucleotide and nicotinamide adenine dinucleotide in health food by high performance liquid chromatography [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2025, 16(2): 224–230.

[29] 袁阳蕾, 袁利杰, 郭立净, 等. 高分辨质谱法快速筛查和定量分析改善胃肠道功能类保健食品中的 22 种非法添加化合物[J]. 现代食品科技, 2023, 39(1): 311–319.
YUAN YL, YUAN LJ, GUO LJ, *et al*. Rapid screening and quantitative analysis of 22 illegally added compounds in gut health-improving foods by high-resolution mass spectrometry [J]. Modern Food Science and Technology, 2023, 39(1): 311–319

[30] 李菲菲, 张李伟, 付宗强, 等. 褪黑素类保健食品注册审评审批状况分析与建议[J]. 食品与发酵工业, 2020, 46(7): 283–288.
LI FF, ZHANG LW, FU ZQ, *et al*. Analysis and suggestions of evaluation and approval for health foods containing melatonin [J]. Food and Fermentation Industries, 2020, 46(7): 283–288.

(责任编辑: 韩晓红 安香玉)