

UPLC – DAD Q TOF MS/MS 法快速检测 降血压类保健食品及中成药中添加的 20 个化学药物*

赵琪, 贾昌平, 钱叶飞, 陈卫, 张超

(苏州市药品检验检测研究中心, 苏州 215000)

摘要 目的: 利用超高效液相 – 串联四极杆 – 飞行时间液质(UPLC – DAD Q TOF MS/MS)联用系统, 建立快速可靠灵敏的测定降压类保健食品及中成药中违法添加阿奇沙坦、硝苯地平、拉西地平、奈比洛尔等 20 个化学药物的液质联用检测方法。**方法:** 采用 UPLC – DAD – Q – TOF – MS/MS 联用仪, 以 Waters HSS T3 C₁₈ (100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm) 为色谱柱, 以 0.1% 甲酸水溶液(A)和甲醇 – 乙腈(1:1)(B)为流动相, 梯度洗脱(0 min, 5% A; 0 ~ 8 min, 5% A → 95% A; 8 ~ 11 min, 95% A; 11 ~ 11.2 min, 95% A → 5% A; 11.2 ~ 12 min, 5%), 流速为 0.3 mL · min⁻¹; 进样体积 1 μL; ESI 正、负离子模式, 一级、二级质谱全扫描, 进行 UPLC – DAD – Q – TOF – MS/MS 的定性及定量分析。**结果:** 经方法学验证, 本方法在 1 ~ 50 μg · mL⁻¹ 浓度范围内线性良好、精密度(RSD)小于 3%、回收率在 80.5%~98.7%。应用该方法在 15 批样品中均含有非法添加的药物成分, 其中 14 批样品检出 2 个及以上多种药物成分; 9 批样品均检出托拉塞米、坎地沙坦酯、拉西地平; 另有一批样品检出乐卡地平和奈比洛尔, 在降压类保健食品及中成药产品中首次检出。**结论:** 本方法快速、准确, 灵敏度高, 在涵盖 12 个补充检验标准中的成分的基础上扩大了检验范围, 为快速筛查降血压类保健食品及中成药中非法添加化学药物提供有力技术支持。

关键词: 超高效液相 – 串联四极杆 – 飞行时间液质联用仪; 降血压; 非法添加化学药物; 食品; 中成药; 乐卡地平; 奈比洛尔

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254 – 1793(2024)06 – 0990 – 09

doi: 10.16155/j.0254 – 1793.2024.06.09

Rapid determination of twenty added chemicals in anti – hypertensive Chinese traditional medicine and health foods by UPLC – DAD – Q – TOF – MS/MS*

ZHAO Qi, JIA Chang – ping, QIAN Ye – fei, CHEN Wei, ZHANG Chao

(Suzhou Institute for Drug Control, Suzhou 215000, China)

Abstract Objective: To establish a fast, accurate and sensitive method by UPLC – DAD – Q – TOF – MS/MS for the detection of 20 kinds of illegally added chemicals such as azilsartan, nifedipin, lacidipine, nebigolol in anti – hypertensive health foods. **Methods:** Waters HSS T3 C₁₈ (100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm) column was used with mobile phase of 0.01 mol · L⁻¹ ammonium acetate aqueous solution – methanol and gradient elution(0 min,

* 江苏省药品监督管理局科研计划课题(编号 202128)

第一作者 Tel:(0512)68223525;E – mail:ladyamy@126.com

5% A; 0 - 8 min, 5% A → 95% A; 8 - 11 min, 95% A; 11 - 11.2 min, 95% A → 5% A; 11.2 - 12 min, 5%). The flow rate was $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. The injection volume was $1 \mu\text{L}$. ESI^+ , ESI^- scan and MS/MS mode were applied. Qualitative and quantitative analyses were carried out by UPLC - DAD - Q - TOF - MS/MS. **Results:** The method was validated. A good linear relationship was showed in the concentration of $1 - 50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, ($\text{RSD} < 3\%$) and the recovery was obtained in range of 80.5% - 98.7%. Illegally added chemical drugs were found in 15 batches of samples tested by this method. Two or more types of drugs were detected in 14 batches of samples. Torsemide, candesartan cilexetil, lacidipine were detected in 9 samples. Lacidipine and nebivolol were found in one of the sample. **Conclusion:** This method is fast, accurate and sensitive with a high degree of separation. It can be used as a powerful tool for the fast detection of illegally added chemicals in anti - hypertensive health foods.

Keywords: UPLC - DAD - Q - TOF - MS/MS; anti - hypertensive; illegally added chemicals; food; Chinese traditional medicine; nebivolol

随着人口结构的发展,我国保健食品市场需求巨大,保健食品中添加化学药物近年来屡见不鲜^[1-3]。一些不法商贩为了利益,向保健食品及中成药中违法添加西药成分,由于成分不明、含量随意,存在极大的安全隐患^[4],消费者在不知情的情况下误以为是天然提取物或中药成分,使用不当或与其他药物同服会有极大的药物风险,对身体健康造成巨大的伤害^[5-6]。

由于打击力度的加大以及检测水平的提升,近年来不法分子的非法添加行为更趋于规避标准,分析难度也逐渐加大,各检测单位也分别建立了相应的检测方法^[7-10]。目前降压类非法添加现行有效的国家标准为《降压类中成药中非法添加化学药品补充检验方法(药品补充检验方法和检验项目批准文号 2009032)》^[11]和《降压类中成药和辅助降血压类保健食品中非法添加六种二氢吡啶类化学成分检测方法(药品补充检验方法和检验项目批准文号 2014008)》^[12],共计 12 个降压药^[13]。

本课题组近 2 年在开展辅助降血压中成药及保健食品的非法添加筛查专项工作中,发现目前苏州市范围内在售样品非法添加了标准外的其他多种西药成分,例如呋塞米、芦丁、坎地沙坦酯、拉西地平、阿齐沙坦、乐卡地平、奈必洛尔,其中乐卡地平和奈比洛尔为首次在辅助降血压中成药及保健食品检出,乐卡地平是第三代二氢吡啶类钙通道阻滞剂^[14-15],奈比洛尔是一种新型的第三代 β - 肾上腺素受体阻滞剂^[16-17]。现有的检测方法均无法涵盖,容易造成假阴性。故结合实际检验工作,本实验室建立了降血压类中成药及保健食品 20 个非法添加

化学成分的 UPLC - DAD - Q - TOF - MS/MS 筛查方法,在涵盖 12 种补充检验标准中的成分的基础上扩大了检验范围,建立一种通用筛查方法。该方法的建立以期为进一步完善中成药及保健食品中非法添加检测提供技术参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

安捷伦公司 1290 Infinity - 6538 - Q - TOF 超高效液相色谱 - 四极杆飞行时间质谱联用仪, ML204 十万分之一电子分析天平(梅特勒 - 托利多公司), KQ5200 超声波清洗器(昆山超声波仪器有限公司), Millipore 公司 Milli - Q 纯水仪。Q - TOF 定性件: Mass Hunter Workstation Software Qualitative Analysis Version B. 05. 00 Build 5. 0. 519. 13。PCDL 软件, Mass Hunter PCDL Manager Version B. 04. 00 Build 92. 0。

1.2 试剂

实测样品来自苏州市食品药品监督管理局抽检样品、市民投诉举报以及公安办案。

对照品对阿齐沙坦(批号 10767, 含量 98%)、乐卡地平(批号 16972, 含量 98.1%)均购于施丹德公司;奈比洛尔(批号 0517 - RE - 0061, 含量 99.34%)购于 CATO 佳途公司;硝苯地平(批号 202107, 含量 99.9%)、拉西地平(批号 201903, 含量 100%)、苯磺酸氨氯地平(批号 202106, 含量 99.9%)、托拉塞米(批号 202203, 含量 99.7%)、坎地沙坦酯(批号 2010903, 含量 100%)、阿替洛尔(批号 201606, 含量 99.9%)、盐酸可乐定(批号 201607, 含量 100%)、氢氯噻嗪(批号 202205, 含量 99.7%)、盐酸哌唑嗪(批

号 201204, 含量 100%)、卡托普利(批号 202105, 含量 99.6%)、利血平(批号 202015, 含量 99.0%)、呋塞米(批号 202104, 含量 99.8%)、尼莫地平(批号 201904, 含量 99.5%)、尼群地平(批号 201705, 含量 99.4%)、尼索地平(批号 201702, 含量 99.4%), 非洛地平(批号 201904, 含量 99.6%)、缬沙坦(批号 202006, 含量 99.0%)均购自中国食品药品检定研究院。

甲醇、乙腈, MERCK 公司, LC-MS 级; 水为 Milli-Q 纯水仪制备。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Waters HSS T3 C₁₈ 色谱柱(100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm), 流动相为甲醇-乙腈(1:1)(A)-0.1% 甲酸水溶液(B), 梯度洗脱(0 min, 5% A; 0~8 min, 5% A→95% A; 8~11 min, 95% A; 11~11.2 min, 95% A→5% A; 11.2~12 min, 5%), 检测波长为 230 nm, 流速为 0.3 mL·min⁻¹, 柱温为 30 °C, 样品室温度为室温, 进样量为 2 μL。20 个对照品的一级提取离子流图见图 1。

2.2 质谱条件

电喷雾离子化源(ESI); 毛细管温度为 350 °C, 干燥气流量为 10 L·min⁻¹, 雾化器压力为 275 kPa, 喷雾电压为 3 500 V, 碎裂电压(fragmentor)为 135 V, 正、负离子检测方式, 扫描方式为一级质谱、全扫描二级质谱。20 个降压类保健食品及中成药中非法添加化学成分的分子式、采集模式、准分子离子精密质量、碰撞能量和碎片离子信息如表 1 所示。

2.3 对照品溶液的制备

分别精密称取阿齐沙坦等 20 个对照品约 10 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得质量浓度约为 1 mg·mL⁻¹ 单一对照品储备液。再分别取 1 mL 单一对照品储备液置同一 25 mL 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 配成含上述各对照品 20 μg·mL⁻¹ 的混合对照品溶液。

2.4 供试品溶液的制备

2.4.1 固体样品 取适量样品, 研磨研细后, 精密称取细粉 1 g, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇至 10 mL, 超声(300 W, 40 kHz)20 min, 冷至室温, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 于 10 000 r·min⁻¹ 离心 5 min 后, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液 100 μL 用甲醇稀释至 1 mL, 即得。

2.4.2 液体样品 若为稀溶液样品溶液与甲醇等比例混合; 如为浓溶液取样品溶液, 可取样品溶液适量加入 3~5 倍的甲醇溶液, 超声 20 min, 摇匀, 于 10 000 r·min⁻¹ 离心 5 min 后, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液 100 μL 用甲醇稀释至 1 mL 即得。不加样品, 同法制备空白样品溶液。

3 方法学验证

按照上述实验步骤, 对方法的专属性、线性范围和检测限、精密度、准确度进行了考察。取 20 个对照品混合溶液, 分别稀释成浓度为 0、0.5、1、2、5、10、20、50 μg·mL⁻¹ 的标准曲线工作溶液, 以对照品进样量(*X*, μg)为横坐标, 峰面积(*Y*)为纵坐标, 绘制标准曲线。计算 20 个化合物的线性回归方程, 线性范围、相关系数; 以信噪比(*S/N*)=3 计算各化合物的检测限(LOD), 各成分检测限在 1~50 ng·mL⁻¹, 取浓度为 10 μg·mL⁻¹ 的混合对照品溶液, 连续进样 6 次, 计算一级 EIC 图谱中峰面积 RSD, 以评价精密度。取阴性样品 1 次服用量的内容物 6 份分别加入一定量对照品, 按样品处理方法同法处理测定回收率。测定结果见表 2。

4 样品定性定量测定

按照“2.4”供试品处理的方法处理样品, 并在“2.1”及“2.2”项条件下进样测定。本实验选择了市售及公安查获的 15 批降压类保健食品及中成药样品进行检测, 比较样品和对照品的一级、二级质谱扫描图, 结合 DAD 光谱图, 判断样品中是含有非法添加物质。结果如表 3 所示, 在 15 批样品中均含有非法添加的药物成分, 且均不在现行标准范围内。其中 14 批样品检出 2 个及以上药物成分。

5 讨论

5.1 色谱条件的优化

流动相的选择方面, 曾用甲醇、乙腈以及甲醇-乙腈(1:1)为流动相, 结果表明, 甲醇-乙腈(1:1)时仪器状态最稳定, 重现性最好; 而加入 0.1% 的甲酸后, 化合物的响应也有明显增强, 峰形较好。故选择 0.1% 甲酸水溶液和甲醇-乙腈(1:1)为流动相。

5.2 质谱条件的优化

在 0.1% 甲酸水和甲醇-乙腈(1:1)的洗脱条件下, 分别考察了 20 个对照品在正、负离子模式下的响应信号, 结果发现氢氯噻嗪和呋塞米负离子模式下响应较高, 其余 18 个成分在正离子模式下响应较高。其次, 优化毛细管电压、锥孔电压、脱溶液气

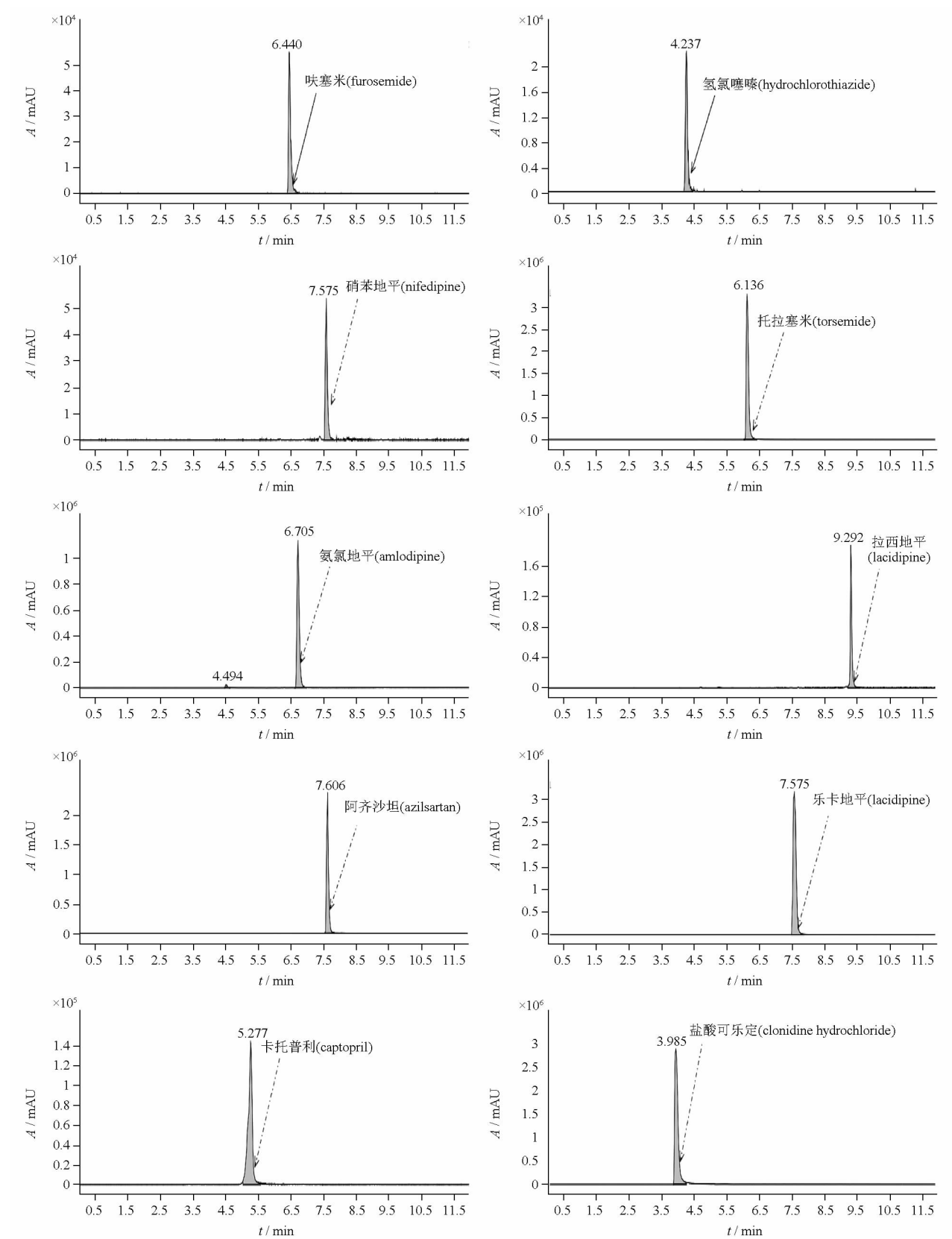


图 1 20 个化学药物的一级提取离子流

Fig. 1 EIC of 20 chemical drugs

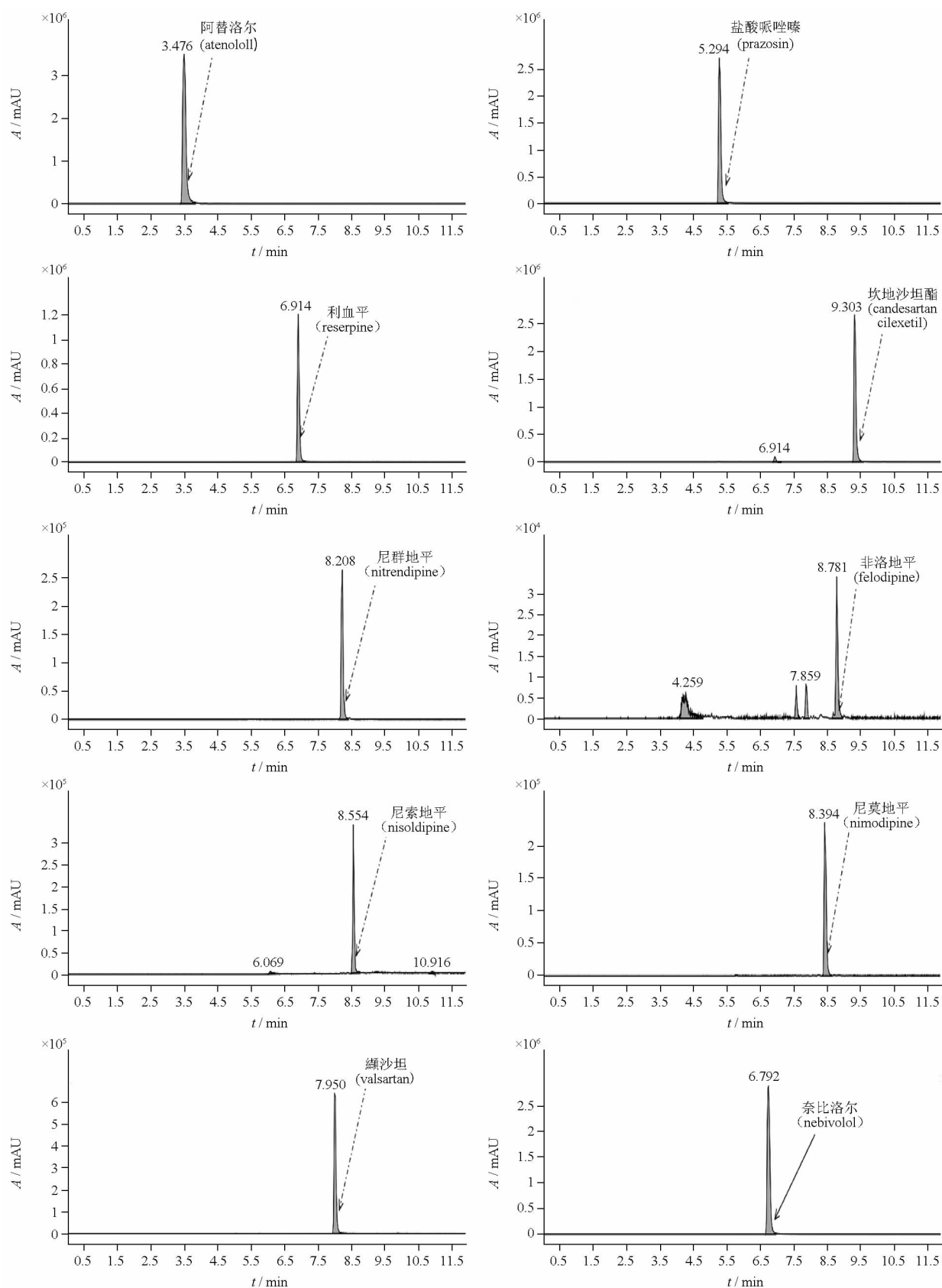


图 1 (续)

Fig. 1 (Continued)

表 1 20 个化学药物质谱参数
Tab. 1 MS/MS spectrometry of 20 chemical drugs

编号 (No.)	化学药物 (chemical drugs)	分子式 (molecular formula)	采集模式 (acquisition mode)	<i>t</i> /min	母离子 (parent ion) <i>m/z</i>	碰撞能量 (collision energy)/ eV	特征碎片离子 (daughter ion) <i>m/z</i>
1	阿齐沙坦 (azilsartan)	C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₅	ESI ⁺	7.606	457.153 2	15	279,233
2	硝苯地平 (nifedipine)	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆	ESI ⁺	7.575	347.124 1	30	315,254
3	拉西地平 (lacidipine)	C ₂₆ H ₃₃ NO ₆	ESI ⁺	9.292	456.237 8	15	400,354
4	乐卡地平 (lacidipine)	C ₃₆ H ₄₁ N ₃ O ₆	ESI ⁺	7.575	612.313 0	25	280,100
5	氨氯地平 (amlodipine)	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₅	ESI ⁺	6.705	409.154 1	15	249,238
6	托拉塞米 (torsemide)	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	ESI ⁺	6.136	349.137 9	15	290,264
7	坎地沙坦酯 (candesartan cilexetil)	C ₃₃ H ₃₄ N ₆ O ₆	ESI ⁺	9.303	611.262 0	10	423,263
8	阿替洛尔 (atenololl)	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	ESI ⁺	3.476	267.171 2	25	145,74
9	盐酸可乐定 (clonidine hydrochloride)	C ₉ H ₁₀ Cl ₃ N ₃	ESI ⁺	3.985	230.026 4	45	159,123
10	氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂	ESI ⁻	4.237	295.951 7	30	268,204
11	盐酸哌唑嗪 (prazosin hydrochloride)	C ₁₉ H ₂₂ ClN ₅ O ₄	ESI ⁺	5.294	384.165 9	40	247,95
12	卡托普利 (captopril)	C ₉ H ₁₅ NO ₃ S	ESI ⁺	5.277	218.086 1	15	116,70
13	利血平 (reserpine)	C ₃₃ H ₄₀ N ₂ O ₉	ESI ⁺	6.914	609.282 2	35	195,174
14	奈比洛尔 (nebivolol)	C ₂₂ H ₂₅ F ₂ NO ₄	ESI ⁺	6.788	406.184 8	35	151,123
15	呋塞米 (furosemide)	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₅ S	ESI ⁻	6.440	329.005 3	15	285,204
16	尼莫地平 (nimodipine)	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₇	ESI ⁺	8.394	419.181 5	10	343,205
17	尼群地平 (nitrendipine)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆	ESI ⁺	8.208	361.139 5	15	329,315
18	尼索地平 (nisoldipine)	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₆	ESI ⁺	8.554	389.171 9	10	254,239
19	非洛地平 (felodipine)	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄	ESI ⁺	8.781	385.080 4	10	340,205
20	缬沙坦 (valsartan)	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃	ESI ⁺	7.950	436.239 9	30	207,190

表 2 20 个化学药物线性关系及检测限、精密度、回收率

Tab. 2 The linear relationship, LODs, precision, recoveries of 20 chemical drugs

编号 (No.)	化学药物 (chemical drugs)	线性方程 (linear equation)	<i>r</i>	LOD/ (ng · mL ⁻¹)	精密度 (precision), RSD/%	平均回收率 (average recovery)/%
1	阿齐沙坦 (azilsartan)	$Y = 55\ 561X - 5\ 097$	0.999 1	16.2	1.2	98.7
2	硝苯地平 (nifedipine)	$Y = 4\ 968X - 2\ 826$	0.999 6	10.4	2.6	96.2
3	拉西地平 (lacidipine)	$Y = 5\ 361X + 10\ 340$	0.999 5	20.6	0.80	95.1
4	乐卡地平 (lacidipine)	$Y = 26\ 401X + 12\ 375$	0.999 7	18.5	0.60	93.5
5	氨氯地平 (amlodipine)	$Y = 18\ 104X - 8\ 811$	0.999 8	230.2	0.90	97.4
6	托拉塞米 (torsemide)	$Y = 14\ 511X - 16\ 423$	0.999 2	19.8	1.2	82.5
7	坎地沙坦酯 (candesartan cilexetil)	$Y = 35\ 576X + 1\ 713$	0.999 1	15.2	1.1	97.2
8	阿替洛尔 (atenololl)	$Y = 72\ 815X + 12\ 056$	0.998 9	16.6	2.3	90.6
9	盐酸可乐定 (clonidine hydrochloride)	$Y = 60\ 570X + 10\ 006$	0.999 2	22.8	2.1	88.9
10	氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)	$Y = 7\ 767X - 1\ 573$	0.999 1	20.2	0.70	93.1
11	盐酸哌唑嗪 (prazosin hydrochloride)	$Y = 33\ 753X - 3\ 893$	0.999 3	18.8	1.4	95.4

表 2(续)

编号 (No.)	成分 (component)	线性方程 (linear equation)	r	LOD/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	精密度 (precision), RSD/%	平均回收率 (average recover)/%
12	卡托普利(captopril)	$Y = 27\ 064X - 2\ 759$	0.999 5	125.2	1.2	80.5
13	利血平(reserpine)	$Y = 92\ 998X - 32\ 008$	0.999 8	345.4	1.1	88.9
14	奈比洛尔(nebivolol)	$Y = 58\ 324X + 7\ 544$	0.999 2	25.8	2.1	92.3
15	呋塞米(furosemide)	$Y = 13\ 058X - 717$	0.999 2	365.4	0.80	97.7
16	尼莫地平(nimodipine)	$Y = 13\ 658X - 3\ 258$	0.999 1	220.52	2.8	88.8
17	尼群地平(nitrendipine)	$Y = 6\ 528X - 3\ 698$	0.999 4	198.4	2.6	89.2
18	尼索地平(nisoldipine)	$Y = 1\ 062X - 5\ 321$	0.999 3	310.6	1.8	90.4
19	非洛地平(felodipine)	$Y = 6\ 325X + 1\ 058$	0.999 5	205.6	2.1	87.8
20	缬沙坦(valsartan)	$Y = 8\ 362X - 2\ 282$	0.999 1	20.8	1.7	82.1

表 3 15 批样品测定结果

Tab.3 Quantitative results of 15 samples

编号 (No.)	样品名称 (Sample name)	规格 (specifications)	成分 (component)
1	黄色“舒康王”粉末(yellow “shukang-wang” powder)	粉末 (powder)	托拉塞米、坎地沙坦酯、拉西地平(torsemide, candesartan cilexetil, lacidipine)
2	梔子百合茯苓饮(Gardenia Lily Tuckahoe drink)	粉末 (powder)	坎地沙坦酯(candesartan cilexeti)
3	公安抽样(1)号粉末(piblc security sampling(1) powder)	粉末 (powder)	托拉塞米、坎地沙坦酯、拉西地平(torsemide, candesartan cilexetil, lacidipine)
4	公安抽样(3)号粉末(piblc security sampling(3) powder)	粉末 (powder)	托拉塞米、坎地沙坦酯、拉西地平(torsemide, candesartan cilexetil, lacidipine)
5	公安抽样(4)号粉末(piblc security sampling(4) powder)	粉末 (powder)	托拉塞米、坎地沙坦酯、拉西地平(torsemide, candesartan cilexetil, lacidipine)
6	公安抽样(1)号(piblc security sampling(1))	粉末 (powder)	坎地沙坦酯、拉西地平(candesartan cilexetil, lacidipine)
7	公安抽样(2)号(piblc security sampling(2))	粉末 (powder)	坎地沙坦酯、拉西地平(candesartan cilexetil, lacidipine)
8	公安抽样(3)号(piblc security sampling(3))	粉末 (powder)	托拉塞米、坎地沙坦酯、拉西地平(torsemide, candesartan cilexetil, lacidipine)
9	公安抽样(4)号(piblc security sampling(4))	粉末 (powder)	托拉塞米、坎地沙坦酯、拉西地平、阿齐沙坦(torsemide, candesartan cilexetil, lacidipine)
10	公安抽样(5)号(piblc security sampling(5))	粉末 (powder)	托拉塞米、坎地沙坦酯、拉西地平、阿齐沙坦(torsemide, candesartan cilexetil, lacidipine)
11	压瑞宁(Ya rui ning)	粉末 (powder)	硝苯地平、呋塞米、阿齐沙坦(nifedipine, furosemide, azilsartan)
12	胡氏安压(Hu shi an ya)	片剂 (tablet)	拉西地平、乐卡地平、奈比洛尔(lacidipine, lacidipine, nebivolol)
13	压博士(Doctor Ya)	片剂 (tablet)	氨氯地平(amlodipine)
14	调压宝压片糖果(Tiao Ya Bao pressed candy)	片剂 (tablet)	托拉塞米、阿齐沙坦、坎地沙坦酯、拉西地平(torsemide, azilsartan, candesartan cilexetil, lacidipine)
15	人参黄精压片糖果(ginseng and polygonatum pressed candy)	片剂 (tablet)	托拉塞米、阿齐沙坦、坎地沙坦酯(torsemide, azilsartan, candesartan cilexetil)

流速及温度、碰撞能量等参数,选择灵敏度高、稳定性和重复性好的提取离子作为定量离子,次之的作为定性离子。色谱峰按出峰时间进行采集,

一级、二级同时扫描,实现 1 次提取和进样即可获得相应的质谱信息,根据色谱保留时间、母离子和子离子信息,即可判断保健食品中是否非法添加

了 20 个化学药物。

5.3 结论

非法添加,近年来手段愈发趋于规避国家药品标准,其主要方式为组合添加或与其他功效类成分混合添加。例如本文中检出的呋塞米,作为一种利尿剂,本为减肥类非法添加药物成分^[18],而乐卡地平和奈比洛尔在近年来降血压类中成药及保健食品中首次检出,奈必洛尔目前并未在国内上市,严重支气管痉挛患者应慎用奈比洛尔^[19],说明不法分子的非法添加药物在不断推陈出新,非法添加工作的筛查难度正在不断加大。因此本实验室近年来一直密切持续的进行相应的抽样检测,在不断完善现有检测方法的同时,建立非法添加化学成分的大数据库,使筛查工作更加快捷准确。尤其在承接公安办案类应急检测中,缩短检测时间,及时发现标外违法成分,有力的提升了检验效率。

本研究根据实际检测工作的需要以及前期实验的积累,建立降压类非法添加化学药物(含标外成分)的 MS/MS 快速筛查方法。涉及 20 个化学药物并具有一定的代表性。例如补充了血管紧张素 II 受体抑制剂 - 缬沙坦、坎地沙坦酯,钙拮抗剂 - 拉西地平、氨氯地平、乐卡地平;新一代利尿剂:托拉塞米;肾上腺素受体阻断剂 - 阿替洛尔^[20]。优化后的方法大大提高了检测效率、降低了检出限、涵盖了近年来检测出来的全部标外成分;其次,配合非法添加数据库的建设,使筛查更具有针对性、延续性,通过该检测方法不断完善数据库,以期由靶向检测向非靶向检测的转变,使筛查工作更加快捷高效。

参考文献

- [1] 贾婧怡,李玮,张焯,等. 保健食品中非法添加药物事件及检测技术[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 6(11):3558
JIA JY, LI W, ZHANG Y, *et al.* Illegal drug addition events and determination technologies in health supplements [J]. *J Food Saf Food Qual*, 2020, 6(11):3558
- [2] 庞小莲,黎强. 保健食品中非法添加药物检测技术研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(8):2469
PANG XL, LI Q. Research progress on detection technology of illegally added drugs in health food [J]. *J Food Saf Food Qual*, 2020, 11(8):2469
- [3] 常婷婷,朱月辉,程正,等. 食品药品中检出非法添加化学降压药物的分析与应对[J]. 现代食品, 2023, 11(5):20
CHANG TT, ZHU YZH, CHENG Z, *et al.* Analysis and response on the illegal addition of chemical antihypertensive drugs in food and drugs [J]. *Mod Food*, 2023, 11(5):20
- [4] 张小龙,王昆,吴先富,等. 中药及保健食品中非法添加状况分析[J]. 中国药师, 2014, 17(10):1749
ZHANG XL, WANG K, WU XF, *et al.* Analysis on chemical substances illegally added in TCM and health products[J]. *China Pharm*, 2014, 17(10):1749
- [5] 胡静. 降血脂药物的临床使用情况和合理用药分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(12):2044
HU J. Analysis of the clinical and rational use of the lipid-lowering drugs[J]. *Chin Remed Clin*, 2020, 20(12):2044
- [6] 吴斌,秦舟,徐琰. 老年高血压患者口服一线降血压药物利用分析:全国多中心研究[J]. 医药导报, 2020, 39(2):156
WU B, QIN Z, XU T. Analysis of the use of the first-line anti-hypertensive agents in senile patients with hypertension: a national multicenter study[J]. *Herald Med*, 2020, 39(2):156
- [7] 李梦怡,吴迪,董喆,等. HPLC-Q-TOF/MS 法快速筛查及定量分析辅助降血压类保健食品中的 15 种非法添加药物[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(2):260
LI MY, WU D, DONG Z, *et al.* Rapid screening and quantitative detection of 15 illegally added drugs in antihypertensive health foods by HPLC-Q-TOF/MS[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2020, 40(2):260
- [8] 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[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(12):2157
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
- [9] 白雪,李锋武,李卓,等. 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]. 华西药学杂志, 2020, 35(3):338
BAI X, LI FW, LI Z, *et al.* Research advances on the detection technology of illegally adulterated chemical substances in antidiabetic proprietary Chinese medicines and health food [J]. *West China J Pharm Sci*, 2020, 35(3):338
- [10] 徐文峰,金鹏飞,徐硕,等. 超高效液相色谱-四级杆串联飞行时间质谱定性定量检测保健食品及中成药中非法添加的 25 种降压类化合物 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(7):1295
XU WF, JIN PF, XU S, *et al.* Qualitative and quantitative analysis of 25 hypotensive compounds in health care foods and traditional Chinese medicine using ultra performance liquid chromatography/quadrupole-time of flight mass spectrometry [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2019, 39(7):1295
- [11] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充方法和检验项目批准件. 批准件编号 2009032 降压类中成药[S]. 2009
China Food and Drug Administration. Supplementary Methods for Drug Inspection and Approval Documents for Inspection Items. Approved Documents Number 2009032 Anti-hypertensive Chinese Traditional Patent Medicine[S]. 2009

- [12] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充方法和检验项目批准件. 批准件编号 2014008 降压类中成药和辅助降压类保健食品[S]. 2014
China Food and Drug Administration. Supplementary Methods for Drug Inspection and Approval Documents for Inspection Items. Approved Documents Number 2014008 Anti - Hypertensive Chinese Traditional Patent Medicine and Health Foods [S]. 2014
- [13] 陶志成, 吴淑瑶, 蒋涛, 等. 基于 HPLC - MS/MS 法测定保健食品中 39 种降压类非法添加药物成分的方法研究 [J]. 分析检测学报, 2023, 20(7):103
TAO ZC, WU SY, JIANG T, *et al.* Determination of 39 antihypertensive drugs illegally added in health food by HPLC - MS/MS method[J]. *J Instrum Anal*, 2023, 20(7):103
- [14] 杨毅, 黄锦钿, 刘婷婷, 等. 高效液相色谱法同时测定盐酸乐卡地平中的 10 种有关物质[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(3):264
YANG Y, HUANG JD, LIU TT, *et al.* Determination of 10 hydrochloride related substances by high - performance liquid chromatography[J]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2021, 38(3):264
- [15] 钟贵遵, 张妮, 王红力, 等. 基于 FAERS 数据库对氨氯地平 and 乐卡地平信号的检测与评价[J]. 中国药房, 2022, 33(21):2647
ZHONG GZ, ZHANG N, WANG HL, *et al.* Determination and evaluation of the signals of the signals of amlodipine and lercanidipine based on FAERS database[J]. *China Pharm*, 2022, 33(21):2647
- [16] 李秋萍, 武利军, 王燕. 奈比洛尔对血管内皮细胞胰岛素抵抗的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(13):1448
LI QP, WU LJ, WANG Y. Effect of nebivolol on vascular endothelial cells insulin resistance[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2022, 38(13):1448
- [17] 伊丽, 车尔玺. 高效液相色谱法同时测定奈必洛尔氢氯噻嗪片中的药物含量[J]. 海峡药学, 2021, 33(12):71
YI L, CHE EX. Simultaneous determination of nebivolol hydrochlorothiazide tablets by HPLC [J]. *Strait Pharm J*, 2021, 33(12):71
- [18] 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
JIA CP, QIAN YF, ZHAO Q, *et al.* Rapid determination of illegally added chemical drugs in slimming Chinese traditional patent medicine and health foods by UPLC - DAD [J]. *China Tradit Pat Med*, 2018, 40(12):2803
- [19] 王小雅, 王朋倩, 熊兴江. 《中国高血压临床实践指南》(2022 版)评价与中药降血压探索[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(17):4819
WANG XY, WANG PQ, XIONG XJ. Interpretation and review of clinical practice guidelines for management of hypertension in China(2020 edition) and exploration of traditional Chinese medicine for antihypertensive treatment[J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(17):4819
- [20] 邓迎春, 郭旭光, 徐晓楠. 保健品中非法添加化学药品的研究概况[J]. 河南预防医学杂志, 2020, 31(6):423
DENG YC, GUO XG, XU XN. Research on progress for illegally added drugs in health food [J]. *Henan J Prev Med*, 2020, 31(6):423

(本文于 2023 年 12 月 22 日收到)