DOI:10.13652/j.issn.1003-5788.2018.10.010

高效液相色谱—串联飞行时间质谱法检测安神类保健食品中非法添加物

Study on detection of illegal additives in sedative health food by LC-Q-TOF/MS

康　宁[1,2]　　高媛惠[2]　　高利珍[1]

KANG Ning[1,2]　*GAO Yuan-hui*[2]　*GAO Li-zhen*[1]

(1. 太原理工大学,山西 太原　030024;2. 中华人民共和国太原海关,山西 太原　030024)

(1. *Taiyuan University of Technology*, *Taiyuan*, *Shanxi* 030024, *China*;
2. *Taiyuan Customs District*, *Taiyuan*, *Shanxi* 030024, *China*)

摘要:建立了安神类保健食品中的 5 种非法添加物(青藤碱、罗通定、扎来普隆、文拉法辛、褪黑素)的高效液相色谱—串联飞行时间质谱 LC-Q-TOF/MS)的检测方法。用甲醇超声提取试样中 5 种违法添加物,以 20 mmol/L 乙酸铵+0.1%(体积分数)甲酸溶液/甲醇溶液进行梯度洗脱,选用飞行时间质谱仪,采用电喷雾电离方式(ESI+),通过多反应监测(MRM)定量。结果表明:5 种非法添加物在 10～1 000 μg/L 时线性关系良好,相关系数>0.99;且空白样品的平均回收率为 92.8%～110.1%,精密度为 0.9%～1.8%。采用建立的方法对 6 种市售保健食品(胶囊、茶、口服液)进行检测,结果表明其中一种胶囊中含有非法添加物青藤碱,含量为 1.656 mg/kg。该方法选择性强、灵敏度高、处理方法简单、测定速度快。

关键词:安神类保健食品;非法添加物;液相色谱—串联飞行时间质谱

Abstract: LC-Q-TOF/MS was used to detect five illegal additives (rotundine, sinomenine, venlafaxine, melatonin, zaleplon) in sedative health food. The five illegal additives were extracted by ultrasound with a mixture of methanol and ammonium acetate 20 mmol/L. A gradient system of a mixture of 0.1% formic acid with multi-reaction monitoring (MRM) was employed for quantitative determination at the ion source for ESI source, and the positive ion detection conditions were employed. The time-of-flight mass spectrometer was chosen, and the detecting parameters were set up and optimized. Qualitative and quantitative analysis of 5 kinds of illegal additives were carried out. The results showed that the five illegal additives were in good linear relationship within the range of 10～1 000 μg/L and the correlation coefficient was greater than 0.99. The average recovery of the blank sample was between 92.8%～110.1%, and the precision was 0.9%～1.8%. Six kinds of commercially sold Sedative health food samples (A, B, C, D, E, F) were extracted by methanol and analyzed by LC-Q-TOF/MS. The results showed that a kind of capsule sample D contained sinomenine which content was 1.656 mg/kg. Therefore, the method had the advantages of strong selectivity, high sensitivity, quick detection.

Keywords: Sedative health food; illegal additives; LC-Q-TOF/MS

保健食品属于食品的一个分支,能调节人体的机能,适用于特定人群使用,但不以治疗疾病为目的[1-2]。随着公众健康保健意识的不断增强,对保健食品的需求十分旺盛。为了使保健品达到宣传的预期效果,不法企业选择向保健品中添加具有治疗效果的药物[3-4],以此来赚取高额利润。目前保健食品中呈现出的非法化学药物添加,有以下现象:添加物的来源不明[5-8],非法添加药物的剂量随意[9],非法添加药物的兼容性不明确[10];而且非法添加现象较为严重。如果消费者长期服用这些含有违禁化学物质的保健食品,会直接影响身体健康,极大地损害了消费者的身心健康和经济利益。

近年来,对于降压类、降糖类及减肥类等保健品中非法添加物的研究进展较多[11-13],国内外文献对安神类保健品非法添加的研究也有报道[14-16]。目前中国食药总局发布了保健食品中非法添加物目录,其中青藤碱、罗通定、扎来普隆、文拉法辛、褪黑素 5 种在名单内,都属于国家严格监管的一类药品,如果使用不当或滥用将造成严重不良后果,如出现困倦、乏力、头晕,严重时还可能导致昏迷[17]。然而,目前对青藤碱、罗通定、扎来普隆、文拉法辛、褪黑素等 5 种安神

基金项目:教育部博士点基金联合资助课题(编号:20121402110014)
作者简介:康宁,女,太原理工大学在读博士研究生。
通信作者:高利珍(1965—),男,太原理工大学教授,博士生导师,博士。E-mail:gaolizhen@tyut.edu.cn
收稿日期:2018-06-21

类药物作为保健品的非法添加物的检测方法尚未见到，仅有对药物本身检测方法的研究[18-22]。

液相色谱—串联飞行时间质谱法(LC-Q-TOF-MS)是近几年发展起来的一种高端串联质谱技术，在药物分析、食品分析、环境分析等众多领域得到广泛的应用[23-24]，高分辨质谱仪较低分辨质谱仪分析速度快、灵敏度高、分辨率高、选择性强，特别是对于复杂样品的分析与鉴定有不可替代的作用。目前对上述5种安神类药物的研究均采用的是普通液相色谱串联质谱仪，尚未见高分辨质谱仪应用于保健品中非法添加检测方法的研究[25-27]。

本研究拟采用LC-Q-TOF-MS检测安神类保健食品中的非法添加物，并探索试验条件及优化检测参数设定，以期建立出一种快速、高效、灵敏的安神类保健食品中非法添加物(青藤碱、罗通定、扎来普隆、文拉法辛、褪黑素)的检测方法，为中国保健食品中违法添加安神类药物提供检测依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

改善睡眠类的保健食品：胶囊A(0.35 g/粒)、口服液B(15 mL/支)、胶囊C(0.5 g/粒)、胶囊D(0.5 g/粒)、茶剂E(4 g/袋)、胶囊F(0.35 g/粒)，研碎，尽量使样品均匀，正规药店购买；

乙腈、甲醇：色谱纯，美国Fisher公司；

乙酸铵：分析纯，天津市化学试剂厂；

试验用水均为去离子水；

试验所需的标准品及其相关信息如表1所示。

表1 5种化合物标准品及其相关信息

Table 1 Information of 5 compounds standard samples

标准品名	纯度/%	规格/(mg·Sample^{-1})	生产厂家
罗通定	≥99.5	50	国家食品药品检定研究院
青藤碱	≥99.5	20	国家食品药品检定研究院
文拉法辛	≥99.0	100	国家食品药品检定研究院
褪黑素	≥99.8	50	德国Dr.Ehrenstorfer公司
扎来普隆	≥99.5	100	国家食品药品检定研究院

1.2 主要仪器设备

液相色谱仪：Agilent Technologies 1290型，美国安捷伦科技有限公司；

飞行时间质谱仪：Agilent Technologies 6540型，美国安捷伦科技有限公司；

电子分析天平：XS204型，瑞士Mettler公司；

涡旋混合器：945617型，美国TALBOYS公司；

超声波：KQ-500DB型，昆山舒美超声仪器有限公司。

1.3 试验方法

1.3.1 定性分析中色谱条件的优化

(1) 1 000 mg/L非法添加物单标准储备溶液：分别称取按质量折算为100%的标准品(纯度≥99.2%)10.00 mg于10 mL的容量瓶中，青藤碱、文拉法辛、扎来普隆用甲醇溶解并稀释至刻度，罗通定用三氯甲烷溶解并稀释至刻度，褪黑素用70%甲醇溶解并稀释至刻度，将配置好的各个单标准溶液于-18 ℃下保存。

(2) 1 000 mg/L标准溶液：移取各标准储备溶液，用甲醇溶液配置，再用甲醇稀释成10，100，500，800，1 000 μg/L的混合标准系列浓度溶液。选择Agilent C_{18}色谱柱(1.9 μm，2.1 mm×50 mm)；将提前配制的5种非法添加物(青藤碱、罗通定、扎来普隆、文拉法辛、褪黑素)的混标溶液进样，流量0.3 mL/min；进样量10 μL；柱温30 ℃；按表2进行梯度洗脱；流动相A为甲醇，流动相B分别设定为水、0.1%(体积分数)甲酸溶液、含20 mmol/L乙酸铵的0.1%(体积分数)甲酸溶液外，其他条件同1.3.1(1)，进行3次试验，选择5种化合物响应值最高的为试验所选B路流动相。

表2 梯度洗脱程序

Table 2 Gradient elution process

时间/min	流动相A/%	流动相B/%
0.00	10	90
2.00	70	30
3.00	80	20
4.00	95	5
5.00	10	90

1.3.2 定性分析中质谱条件的优化 离子源为电喷雾离子化器(ESI)；检测方式为正离子；离子源喷射电压5.5 kV，毛细管电压135 kV；脱溶剂气温度500 ℃，脱溶剂气流量800 L/h。扫描方式为一级、二级全扫描，全扫描数据采集可以得到化合物的一级母离子精确质量数，以及二级定性离子对的精确质量数。

1.3.3 定量分析方法

(1) 检出限和定量限：取1 mg/L的5种非法添加物的混合标准溶液贮备液，用甲醇稀释成一定质量浓度的溶液后测定各化合物的信噪比，依据检出限为3倍信噪比($S/N=3$)，定量限为10倍信噪比($S/N=10$)，计算出该方法的检出限和定量限。

(2) 线性关系考察：取安神类非法添加物混合标准溶液，用甲醇稀释配制成浓度梯度溶液为10，100，500，800，1 000 μg/L，浓度由低至高依次进行LC-Q-TOF/MS分析。以峰面积(Y)为纵坐标，浓度(X)为横坐标，绘制标准曲线。

(3) 回收率和精确度：取空白的阴性样品1.0 g于3支50 mL离心管中，并在每支试管中分别加入适量的罗通定、青藤碱、文拉法辛、褪黑素、扎来普隆，用甲醇稀释至10 mL，配制成含有这5种非法添加物浓度为10.0，50.0，100.0 μg/L 3个加标溶液，超声20 min，静置10 min后，取其上清液过0.22 μm微孔滤膜，然后进入该仪器进行分析，平行测定6次。根据外标法计算这5种非法添加物的回收率，并计算该方法的精确度。

1.3.4 样品含量的测定

(1) 样品预处理：对于胶囊剂，取10粒胶囊，取出内容物，将胶囊壳剪碎，与内容物混匀并研磨；对于茶剂，取少量进行研磨；对于口服制剂，量取1次口服剂量。

(2) 样品提取:准确称取 1.00 g(精确至 0.01 g)试样至 50 mL 离心管中,加入 10.00 mL 甲醇溶液超声提取 20 min,静止 10 min 后,取上层清液,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,备用。

(3) 根据试验所建立的方法,对待测样品中的 5 种非法添加物进行定性定量分析。

2　结果与讨论

2.1　定性分析中检测条件的优化

2.1.1　流动相的优化　由于电喷雾质谱的电离是在溶液状态电离,因此流动相的组成和添加剂除了影响分析物的保留时间和峰形外,还会影响分析物的离子化效率,从而影响到目标化合物的检测灵敏度。本试验分别采用甲醇和水,甲醇和 0.1%甲酸,甲醇和含 20 mmol/L 乙酸铵的 0.1%甲酸溶液作为流动相,考察不同流动相组成对分析物峰形及离子化效率的影响,5 种化合物在不同流动相的条件下所对应的响应值见表 3。如图 1 所示,图 1(c)中青藤碱的峰形最好、响应值最高,因此青藤碱的流动相选甲醇和含20 mmol 乙酸铵的 0.1%甲酸溶液。而罗通定、文拉法辛、扎来普隆在 3 种不同流动相下的色谱图分析结果同青藤碱类似,因此,罗通定、青藤碱、文拉法辛、扎来普隆的流动相都选用甲醇和含 20 mmol/L 乙酸铵的 0.1%甲酸溶液。

由图 2 可知,褪黑素在后 2 个图中峰形不够好,但仍然是在图 2(c)中响应值最高,因此褪黑素的流动相依然选择甲醇和含 20 mmol/L 乙酸铵的 0.1%甲酸溶液。

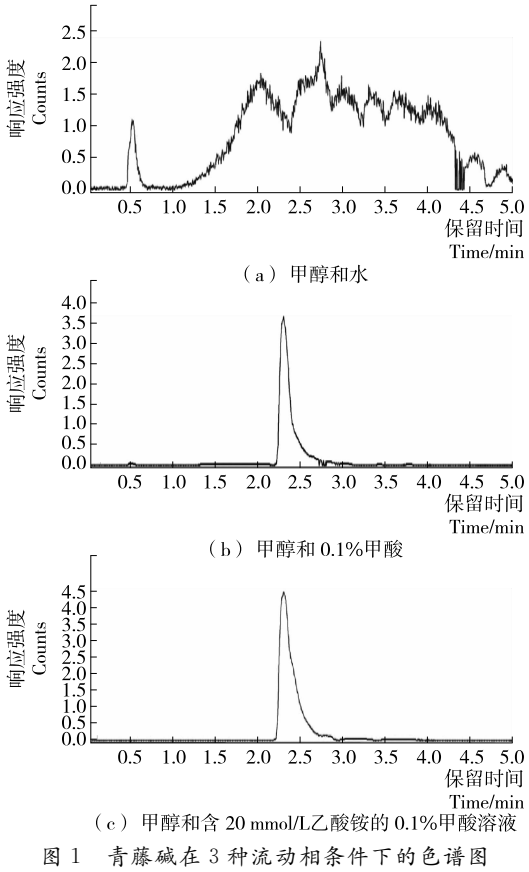

图 1　青藤碱在 3 种流动相条件下的色谱图

Figure 1　Chromatogram of sinomenine under three mobile phase conditions

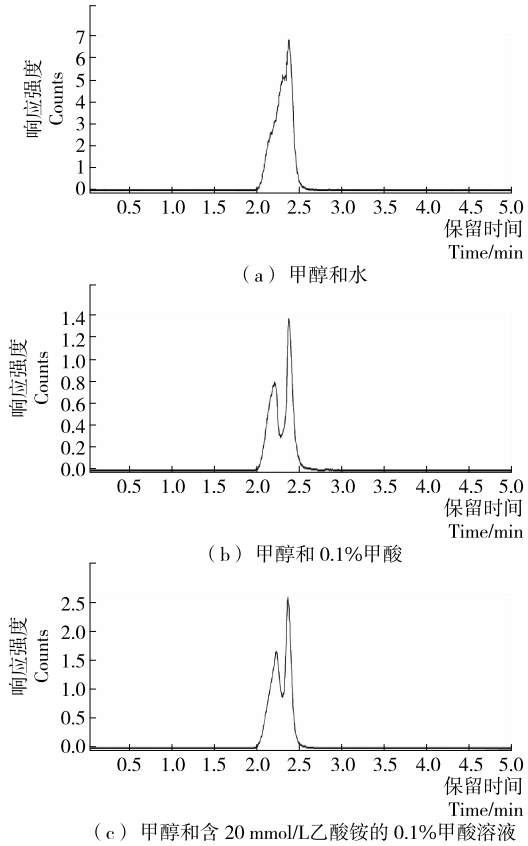

图 2　褪黑素在 3 种流动相条件下的色谱图

Figure 2　Chromatograms of melatonin under three mobile phase conditions

由 3 可知,0.1%甲酸溶液和含 20 mmol/L 乙酸铵的 0.1% 甲酸溶液作为流动相 B 时,5 种非法添加物的响应值远远高于以水为流动相 B 的;而含 20 mmol/L 乙酸铵的 0.1% 甲酸溶液又比0.1% 甲酸溶液的响应值较好。因此对 5 种非法添加物的流动相都选用甲醇和含 20 mmol/L 乙酸铵的 0.1%的甲酸溶液。

2.1.2　碰撞能量的优化　碰撞能量对一级母离子打碎成为二级质谱离子起着至关重要的作用,通过改变碰撞能量的大小,使得母离子以不同的动能与碰撞池中的碰撞气相撞,动能转化为内能,转化的越多,越有利于母离子打碎。对每一种化合物来说,其母离子只能打碎成一些特定的二级质谱离子,在这些碎片离子中,找出该化合物的 2 个响应值最高的二级碎片离子,作为该化合物的特征离子对,即该化合物的定性离子对。

表 3　5 种非法添加物在 3 种流动相 B 下对应的响应值

Table 3　Response values of 5 illegal additives under three types of mobile phase B

样品名称	水	0.1%甲酸	20 mmol/L 乙酸铵+0.1%甲酸
青藤碱	1.0×10^4	4.00×10^6	4.60×10^6
罗通定	5.0×10^3	5.50×10^6	7.00×10^6
文拉法辛	4.5×10^3	5.00×10^6	6.30×10^6
褪黑素	7.0×10^5	1.40×10^6	2.75×10^6
扎来普隆	1.1×10^6	2.75×10^6	5.20×10^6

在离子源为电喷雾离子化器(ESI)；检测方式为正离子；离子源喷射电压 5.5 kV，毛细管电压 135 kV；脱溶剂气温度 500 ℃，脱溶剂气流量 800 L/h。锥孔电压 135 kV 和碰撞能量(10～35 eV)进行了优化。经过一级、二级全扫描模式，全扫描数据采集可以得到化合物的一级母离子精确质量数，以及二级定性离子对的精确质量数。通过对试验过程中的碰撞能量进行梯度设定，检测目标化合物的定性离子对响应值最高时碰撞能量，例如青藤碱在不同的碰撞能量梯度下的二级质谱图见图 3。

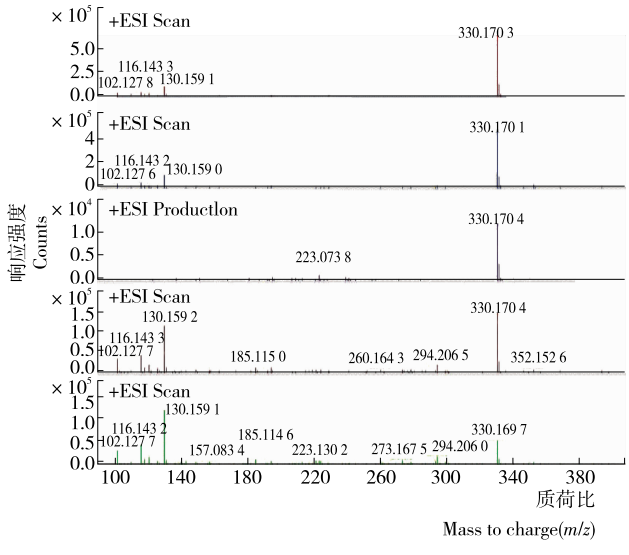

图 3　青藤碱在碰撞能量梯度下的二级质谱图

Figure 3　Secondary mass spectra ofsinomenine under the impact energy gradient

从图 3 可以看出，随着碰撞能量的增加，青藤碱中的一部分二级碎片离子的响应值越来越高，逐渐从该化合物的全部二级碎片离子中突显出来。181.064 6 和 207.044 3 2 个二级碎片离子的响应值较高。因此，对于青藤碱，宜以 181.064 6 和 207.044 3 作为该化合物的定性离子对。由图 3 还发现，对于 181.064 6 在碰撞能量为 30 eV 的条件下，响应值最高，对于 207.044 3 在碰撞能量为 35 eV 时，响应值最高。

同理根据 5 种非法添加物的二级质谱图，对 5 种非法添加物的定性离子对及最优碰撞能量进行了统计，见表 4。

由表 4 可以看出，5 种非法添加物的一、二级质谱离子的质量数都精确到了小数点后 4 位，具有超高精确度和准确度，且 5 种非法添加物的保留时间为 2.0～3.2 min，分析速度快。

2.1.3　建立 5 种非法添加物检测的方法参数　通过所确立最佳的试验条件设置的各试验参数，建立了安神类保健品 5 种非法添加物的数据库。优化后的方法参数如表 5 所示。

2.2　定量方法学考察

2.2.1　检出限和定量限测定　取混合标准溶液贮备液，用甲醇稀释成一定质量浓度的溶液后测定各化合物的信噪比，依据检出限为 3 倍信噪比($S/N=3$)，定量限为 10 倍信噪比($S/N=3$)，结果如表 6 所示。

由表 6 可以看出，5 种非法添加物的检出限≤0.9 μg/L，定量限都≤3 μg/L，说明所建立的试验方法灵敏度高、准确度强。

表 4　质谱条件的优化结果

Table 4　Optimization of mass spectra conditions

化合物名称	母离子	保留时间/min	定性离子对	最优碰撞能量/eV
青藤碱	330.170 3	2.176	181.064 5/330.170 3	30
			207.043 8/330.170 3	35
罗通定	356.186 6	3.117	191.102 0/356.186 6	25
			165.091 0/356.186 6	15
文拉法辛	278.211 9	2.356	121.061 0/278.211 9	25
			174.076 1/278.211 9	20
褪黑素	233.176 3	2.758	159.067 5/233.176 3	25
			174.091 0/233.176 3	15
扎来普隆	306.134 8	2.741	236.093 0/306.134 8	25
			264.124 2/306.134 8	20

表 5　方法参数一览表

Table 5　List of the method parameters

化合物名称	定性离子对
青藤碱	181.064 5/330.170 3
	207.043 8/330.170 3
罗通定	191.102 0/356.186 6
	165.091 0/356.186 6
文拉法辛	121.060 8/278.211 9
	260.196 9/278.211 9
褪黑素	159.067 5/233.176 3
	174.091 0/233.176 3
扎来普隆	236.093 0/306.134 8
	264.124 2/306.134 8

表 6　5 种化合物的检出限和定量限

Table 6　Detection and quantitative limits of 5 compounds

μg/L

化合物	检出限	定量限
青藤碱	0.70	2.4
罗通定	0.30	1.0
文拉法辛	0.90	3.0
褪黑素	0.45	1.5
扎来普隆	0.50	1.7

2.2.2　线性关系考察　分别精密取各标准储备液适量，用甲醇稀释成 10，100，500，800，1 000 μg/L 的混合标准系列浓度溶液，用液相色谱—串联飞行时间质谱的试验方法进行测定。以化合物一级精密质量数的峰面积(Y)对相应质量浓度(X)建立标准曲线(图 4)，线性关系如表 7 所示。

由图 4 和表 7 可知，5 种化合物在 10～1 000 μg /L 时线性关系良好，相关系数＞0.99。进一步的证明本试验所建立的方法精密度高、灵敏度强。

2.2.3　回收率与精密度　分别取空白的阴性样品 1.0 g 于 50 mL 离心管中，并在每支试管中分别加入适量的罗通定、青藤碱、文拉法辛、褪黑素、扎来普隆，用甲醇稀释至10 mL，

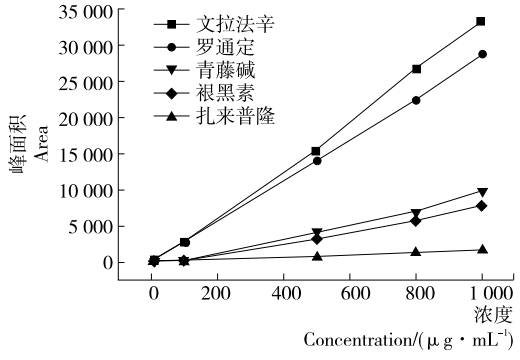

图 4　5 种化合物的标准曲线

Figure 4　Standard curves of 5 compounds

表 7　5 种化合物线性方程及相关系数

Table 7　Linear equations and correlation coefficients of 5 compounds

化合物	线性回归方程	R^2
青藤碱	$y=33.594x-24.561$	0.998 7
罗通定	$y=28.334x+27.214$	0.997 3
文拉法辛	$y=1.583\ 7x+52.235$	0.995 9
褪黑素	$y=13.583x-299.87$	0.994 7
扎来普隆	$y=7.943\ 6x-473.19$	0.990 2

以配制成含有这 5 种非法添加物的 10.0,50.0,100.0 μg/L 3 个浓度的加标溶液,每个浓度需添加 6 次,超声 20 min,静置 10 min 后,取其上清液过 0.22 μm 微孔滤膜,然后进行分析。根据外标法计算这 5 种非法添加物的回收率,并计算该方法的精确度,如表 8 所示。

表 8　5 种化合物的回收率与精密度

Table 8　The Recovery and precision of 5 compounds ($n=6$)

化合物名称	精密度 RSD/%	回收率/%		
		10.0 μg/L	50.0 μg/L	100.0 μg/L
青藤碱	1.8	94.7	97.0	92.8
罗通定	1.4	96.3	104.1	93.1
文拉法辛	0.9	94.0	107.4	95.6
褪黑素	1.2	97.3	99.2	110.1
扎来普隆	1.7	96.0	96.6	94.6

由表 8 可以看出,空白样品中的平均回收率为 92.8%～110.1%,精密度为 0.9%～1.8%。更加进一步地证明本试验所建立的方法灵敏度高、选择性强。

2.3　样品测定

采用本研究的方法对市售的 6 种安神类保健品进行检测,只有胶囊 D 检出了青藤碱,经定量分析测得青藤碱含量为 1.656 mg/kg,其他 5 种样品均未检出 5 种药物。

对胶囊 D 的一级质谱图进行分析,可以提取出质荷比(m/z)为 330.168 8 的化合物,且该化合物的保留时间为 2.176 min(图 5),与青藤碱标准溶液的一级质谱图吻合,可以基本确定胶囊 D 中添加了青藤碱。

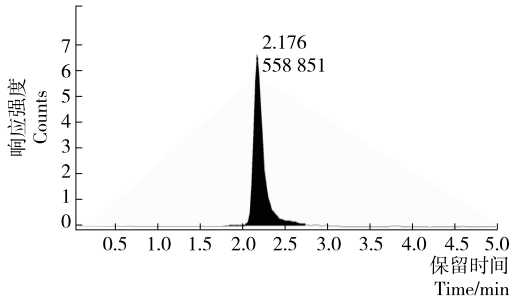

图 5　胶囊 D 的青藤碱质谱图

Figure 5　Massspectogram of sinomenine in capsule D

为了进一步确证该样品中含有非法添加物青藤碱,对样品的二级质谱图进行分析见图 6。由图 6 可知,响应强度较高的 2 个碎片离子分别为 181.069 7 和 207.044 3,与青藤碱的定性离子对 181.064 5 和 207.043 8 吻合,且质荷比在偏差范围内,因此,可以确定胶囊 D 中 330.168 8 的色谱峰为青藤碱。

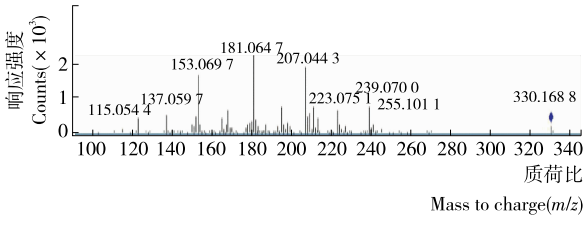

图 6　胶囊 D 的二级质谱图

Figure 6　Secondary mass spectra of capsule D

3　结论

本试验建立了一种同时检测安神类保健食品中青藤碱、罗通定、扎来普隆、文拉法辛、褪黑素 5 种非法添加物的方法。该法分析速度快、灵敏度高、选择性强、精密度高,定性和定量一次完成,回收率和精密度均能满足国家标准的要求,可用于保健品中安神类非法添加物的检测。但本试验仅研究了 5 种化合物,后续宜扩大这类非法添加物的种类,使中国保健品食品检测技术更加成熟,适用性更广。

参考文献

[1] 李桂华, 沈忱, 高阳. 基于消费者生活方式视角的中国保健品市场[J]. 理论与现代化, 2015(2): 23-28.

[2] 许晓明. 对保健品市场营销的几点看法[J]. 市场营销, 2007(2): 40-41.

[3] 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.

[4] 马微, 王海波, 陈冬东, 等. 高效液相色谱-串联质谱法同时测定减肥保健食品中酚酞和大黄素的方法研究[J]. 食品科技, 2010(8): 339-343.

[5] CHYKA P A, MCCOMMON S W. Reporting of adverse drug reactions by poison control centres in the US[J]. Drug Safety, 2000, 23(1): 87-93.

[6] LEE HM, KIM C S, JANG Y M, et al. Separation and structural elucidation of a novel analogue includes an adulterant in a dietary supplement by liquid chromatography electrospray ionization

mass spectrometry, infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. J. Pharm. Biomed. Ana., 2011, 54(3): 491-496.

[7] LEE E S, KIM J W, LEE J H, et al. Identification of a new tadalafil analogue found in a dietary supplement[J]. Food Addit Contam, 2013, 30(4): 621-627.

[8] REBIERE H, GUINOT P, CIVADE C, et al. Detection of hazardous weight-loss substances in adult slimming formulations using ultra-high-pressure liquid chromatography with diode-array detection[J]. Food Addit Contam, 2012, 29(2): 161-173.

[9] TANG M H Y, CHEN S P L, NG S W, et al. Case series on a diversity of illicit weight-reducing agents: from the well known to the unexpected[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2011, 71(2): 250-253.

[10] 马微，马丽卿，付丽，等. 减肥类保健食品中添加违禁药物的研究现状[J]. 中国卫生检验杂志，2009(12)：3 023-3 026.

[11] 朱峰，阮丽，马永建，等. 超高效液相色谱-串联质谱联用法同时检测降糖类和减肥类保健品中 20 种非法添加的化学降糖药物[J]. 中国药事，2014，32(1)：13-20.

[12] 李杰，许卓妮，于瑞祥，等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定减肥类保健品中的西布曲明[J]. 理化检验：化学分册，2015，51(7)：995-998.

[13] 董宇，孔璋，钟大放. 液相色谱-质谱联用法检测中药降糖制剂中非法掺入的苯乙双胍和格列本脲[J]. 沈阳药科大学学报，2005，22(1)：19-22.

[14] 刘吉金，肖丽和，关潇滢，等. GC-MS 检测镇静安神类中成药及保健食品中添加化学成分的方法研究[J]. 药物分析杂志，2011，31(2)：376-379.

[15] 肖丽和，关潇滢，刘吉金，等. 镇静安神类中成药及保健食品中非法添加艾司唑仑的 GC-MS/MS 检测方法研究[J]. 中国当代医药，2013，20(13)：53-54.

[16] 陈安珍，杨钊，王尊文. UPLC-MS/MS 法检测镇静安神类中药制剂及保健品中添加的化学药品[J]. 中国药事，2010，16(4)：46-49.

[17] ZOU Peng, SHARON Sze-yin Oh, HOU Pei-ling, et al. Simultaneous determination of synthetic phosphodiesterase-5 inhibitors found in a dietary supplement and pre-mixed bulk powders for dietary supplements using high-performance liquid chromatography with diode array detectionandliquid chromatography-elec[J]. Journal of Chromatography A, 2006, 1 104(1): 113-122.

[18] 殷飞，王雪芹，李洁. HPLC 法测定硫酸罗通定注射液的含量及有关物质[J]. 中国药事，2010，24(2)：161-163.

[19] 闫克里，朱秀卿，赵丽，等. 高效液相色谱法测定豹骨活络丸中药材青风藤中青藤碱的含量[J]. 中国药物与临床，2007(6)：462-463.

[20] 赵建芬，杨海贵，李静仪. HPLC-UV 法检测芦荟、枸杞叶和桑叶中的褪黑素[J]. 食品工业，2015，36(2)：266-270.

[21] 李琳，郭瑞芳，陆直. 高效液相色谱法测定扎来普隆片剂含量[J]. 中国新药杂志，2005(5)：84-86.

[22] 冯碧敏，邓代全，张昊. 高效液相色谱法测定盐酸文拉法辛缓释片的主药含量[J]. 中国医院用药评价与分析，2012，12(5)：440-442.

[23] 李海洋，王利，白吉玲，等. 一种用于飞行时间质谱的激光光电子枪[J]. 仪器仪表学报，1999，20(2)：176-179.

[24] CEN Xie, ZHONG Da-fang, YU Kate, et al. Recent advances in metabolite identification and quantitative bioanalysis by LC-Q-TOF MS[J]. Bioanalysis, 2012, 4(8): 937.

[25] 田兰，张继春，陈睿，等. 超高效液相色谱检测镇静安神类中药制剂及保健品中非法添加的 9 种化学药品[J]. 中国药业，2013，22(6)：66-68.

[26] 葛文超，汤慧，张萍，等. 高效液相色谱法同时测定镇静安神类中成药及保健食品中非法添加 5 种西药成分[J]. 安徽医药，2010，14(9)：1 018-1 020.

[27] 曲建国，徐秋阳. HPLC 法测定镇静催眠类中成药中非法添加化学药物成分[J]. 中国药师，2010，13(12)：1 694-1 696.

(上接第 18 页)

[12] 孙静静，刘建华，王仲妮，等. 抗氧化剂茶多酚反相微乳液的制备[J]. 食品科学，2014，35(13)：8-14.

[13] VORARAT S, MANAGIT C, IAMTHANAKUL L, et al. Examination of antioxidant activity and development of rice bran oil and gamma-oryzanol microemulsion[J]. Journal of Health Research, 2010, 24(2): 67-72.

[14] COLAKOGLU A S. Oxidation kinetics of soybean oil in the presence of monoolein, stearic acid and iron [J]. Food Chemistry, 2007, 101(2): 724-728.

[15] 刘建平，张玉军，刘彩丽. 辣椒籽中甲醇提取物的抗氧化动力学研究[J]. 河南工业大学学报：自然科学版，2011，32(5)：25-28.

[16] LABUUZA T P, SHAPER O M, KAMMAN J. Prediction of nutrient losses[J]. Journal of Food Processing & Preservation, 1978, 2(2): 91-99.

[17] ZHONG Jin-feng, LIU Xiong, WANG Yong-hua, et al. γ-oryzanol nanoemulsions produced by a low-energy emulsification method: an evaluation of process parameters and physicochemical stability[J]. Food & Function, 2017, 8(6): 2 202-2 211.

[18] 余辉，陈洁. 可见分光光度法测定乳状液过氧化值的研究[J]. 食品科学，2007，28(11)：401-404.

[19] SABERI A H, FANG Y, MCCLEMENTS D J. Effect of glycerol on formation, stability, and properties of vitamin-E enriched nanoemulsions produced using spontaneous emulsification[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2013, 411: 105-113.

[20] 向思亭，朱利娟，赵静，等. 米糠油中 γ-谷维素的抗氧化作用及机理研究进展[J]. 中兽医医药杂志，2016(3)：22-25.

[21] JULIANO C, COSSU M, ALAMANNI M C, et al. Antioxidant activity of gamma-oryzanol: mechanism of action and its effect on oxidative stability of pharmaceutical oils[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2005, 299 (1/2): 146-154.

[22] GONG Yuan-sheng, YAO Hui-yuan. The relationship between the antioxidative function of γ-oryzanol and its molecular structure[J]. Journal of Wuxi University of Light Industry, 2002, 21(5): 439-442, 451.