

盐析辅助液液萃取-HPLC-MS/MS 法检测 液态乳中 13 种双酚类和烷基酚类物质

Salting-out assisted liquid-liquid extraction coupled with
HPLC-MS/MS for determination of 13 kinds of bisphenols
and alkyl phenol compounds in liquid dairy products

姜 侃¹ 张 慧² 曹 慧¹ 王 瑾¹ 周学军¹ 厉小燕¹

JIANG Kan¹ ZHANG Hui² CAO Hui¹ WANG Jin¹ ZHOU Xue-jun¹ LI Xiao-yan¹

(1. 浙江省产品质量安全科学研究院, 浙江 杭州 310018; 2. 浙江科技学院, 浙江 杭州 310023)

(1. Zhejiang Institute of Product Quality and Safety Science, Hangzhou, Zhejiang 310018, China;

2. Zhejiang University of Science & Technology, Hangzhou, Zhejiang 310023, China)

摘要:目的:建立盐析辅助液液萃取-HPLC-MS/MS 法同时检测液态乳中 13 种双酚类和烷基酚类化合物的方法。

方法:采用盐析辅助液液萃取前处理方法,三重四极杆质谱负离子源多反应监测(MRM)模式下进行检测,基质外标法定量分析;研究萃取溶剂种类、盐析助剂的选择和用量对回收率的影响;并评估方法性能。**结果:**以乙腈为提取溶剂、0.4 g 氯化钠为盐析助剂对液态乳进行液液萃取,13 种酚类物质线性关系良好,相关系数均 >0.99 ;牛奶和酸奶中的加标回收率分别为 81.5%~118.1%和 80.8%~107.6%,相对标准偏差分别为 1.89%~12.3%和 1.12%~11.9%;方法检出限为 0.15~0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$,定量限为 0.5~2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。市售液态乳样品中有 1 个样品检出含有 4-NP,含量为 9.28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。**结论:**试验所建方法适合液态乳中 13 种双酚类和烷基酚类化合物的快速检测。

关键词:盐析;液液萃取;HPLC-MS/MS;液态乳;双酚类;烷基酚类;检测

Abstract: Objective: An analytical method was established for determination of 13 kinds of bisphenols and alkylphenol compounds in liquid dairy products by salting-out-assisted liquid-liquid extraction coupled with HPLC-MS/MS. **Methods:** The salting-out-assisted liquid-liquid extraction pre-treatment method was adopted, and the detection was performed in the mode of

negative ion source multiple reaction monitoring (MRM) by triple quadrupole mass spectrometry, and quantitative analysis was performed by matrix external standard method. Besides, the effect of extraction solvent type, selection and the usage of salting-out agents on the recoveries were studied and the performance of the method was evaluated. **Results:** The liquid dairy products were liquid-liquid extracted with acetonitrile as extraction solvent and 0.4 g sodium chloride as salting-out agents. The 13 kinds of phenols had a good linear relationship, and the correlation coefficients were all >0.99 . The standard recovery rates of milk and yoghurt were 81.5% to 118.1% and 80.8% to 107.6%, respectively, and the relative standard deviations were 1.89% to 12.3% and 1.12% to 11.9%. The detection limits were 0.15 to 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, and the quantification limits were 0.5 to 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. One of the commercially available liquid dairy product was found to contain 4-NP, and the concentrations was 9.28 $\mu\text{g}/\text{kg}$. **Conclusion:** The established method is suitable for the rapid detection of 13 kinds of bisphenols and alkylphenol compounds in liquid dairy products.

Keywords: salting-out; liquid-liquid extraction; HPLC-MS/MS; liquid dairy products; bisphenol; alkylphenols; detection

基金项目:浙江省市场监督管理局 NQI 项目(编号:20200101);浙江省市场监督管理局科技项目(编号:20210101);浙江省基础公益研究计划(编号:LGN20C200011)

作者简介:姜侃,男,浙江省产品质量安全科学研究院高级工程师,硕士。

通信作者:张慧(1972—),女,浙江科技学院正高级工程师,博士。
E-mail: zhanghui0461@163.com

收稿日期:2022-02-21 **改回日期:**2022-10-29

双酚类物质如双酚 A(BPA)、双酚 B(BPB)等和烷基酚类物质如壬基酚(NP)等化合物,通常被用于聚碳酸酯环氧树脂等的塑料容器生产中以提高材料的透明度、阻燃性和耐用性^[1-2]。由于其具有类似雌激素的特性可干扰人体内分泌系统^[3-4],使人体出现生殖系统异常、性早熟^[5],甚至癌变^[6],2011 年卫生部等 6 部门发布了禁止在婴幼儿奶瓶中使用双酚 A 的公告,一些塑料制品开始贴上“不含双酚 A”的标签。但双酚 A 的替代物双酚 S

(BPS)、BPB 等,烷基酚及阻燃剂四溴双酚 A(TBBPA)等酚类物质的使用,仍然存在诸多安全风险。

目前,常见的乳制品中酚类化合物的检测方法有液相色谱法^[7-8]、液相色谱—质谱法^[9-11]、气相色谱—质谱法^[12]、高分辨质谱法^[13]、电化学法^[14]、生物传感器法^[15]、酶联免疫法^[16]等。王力等^[7]采用液相色谱法测定了婴幼儿配方奶粉中的双酚 A;公丕学等^[10]建立了婴幼儿配方乳粉中双酚 A 和壬基酚的超高效液相色谱串联质谱定性定量方法;刘芸等^[13]采用高分辨率质谱法检测确证了乳粉及乳制品中的壬基酚和双酚 A 含量。上述研究多是对乳制品中双酚 A 或壬基酚等某几个酚类化合物的研究,而乳制品中酚类物质的高通量检测方法研究尚未见报道。研究拟采用盐析辅助液液萃取,建立液态乳中 13 种酚类物质同时测定的 HPLC-MS/MS 检测方法,旨在为食品安全监管和风险评估提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

牛奶、酸奶样品:市售;

BPA 标准品(CAS 80-05-7):纯度 98%,上海安谱实验科技股份有限公司;

BPB(CAS 77-40-7)、双酚 AP(BPAP,CAS 1571-75-1)标准品:纯度 98%,美国 TRC 公司;

BPS(CAS 80-09-1)、双酚 E(BPE,CAS 2081-08-5)、双酚 F(BPF,CAS 620-92-8)、4-正辛基酚(4-n-OP,CAS 1806-26-4)、4-正壬基酚(4-n-NP,CAS 104-40-5)、4-壬基酚(4-NP,CAS 84852-15-3)标准品:纯度 99%,北京 Bepure 公司;

双酚 Z(BPZ,CAS 843-55-0)标准品:纯度 99%,德国 Dr. Ehrenstorfer GmbH 公司;

辛基酚(OP,CAS 27193-28-8)、四氯双酚 A(TCBPA,CAS 79-95-8)标准品:纯度 99%,美国 Accu Standard 公司;

TBBPA(CAS 79-94-7):纯度 99%,美国 Chem Service 公司;

乙腈、正己烷、甲醇:色谱纯,德国 Merck 公司;

试验用水为超纯水。

1.2 仪器与设备

高效液相色谱仪:LC 20AD 型,日本 Shimadzu 公司;
三重四极杆串联质谱仪:5500QTRAP 型,美国 AB SCIEX 公司;

超纯水仪:Milli-Q 型,美国 Millipore 公司;

电子天平:FA2004 型,上海舜宇恒平科学仪器有限公司;

旋涡混合器:VORTEX2 型,德国 IKA 公司;

离心机:2-16P 型,德国 SIGMR 公司。

1.3 方法

1.3.1 标准溶液的配制

(1) 标准储备液:分别准确称量各标准品 10 mg,用

甲醇定容,配成质量浓度为 1 g/L 的单标储备液,−18 ℃ 贮存。

(2) 标准工作液:准确吸取 1 g/L 的单标储备液于同一容量瓶中,配成质量浓度为 1 mg/L(BPS 和 TCBPA 为 0.2 mg/L)的混合标准溶液,4 ℃ 贮存。

1.3.2 提取溶剂和盐析试剂的选择 以牛奶为基质,分别采用乙腈、甲醇、乙醇、乙腈/甲醇($V_{\text{乙腈}}:V_{\text{甲醇}}$ 为 1:1)各 5 mL,乙腈/正己烷($V_{\text{乙腈}}:V_{\text{正己烷}}$ 为 1:1)10 mL 进行提取,选择适合的提取溶剂。并分别取 0.2,0.4,0.6,0.8 g 氯化钠(NaCl)进行盐用量优化选择。

1.3.3 样品处理 准确称取 2 g 液态乳制品于 15 mL 具塞离心管中,加入 5 mL 乙腈涡旋振荡 2 min,加入 0.4 g 氯化钠,涡旋 2 min 至其溶解,8 000 r/min 离心 5 min,取乙腈溶液层待测。

1.3.4 仪器参数条件

(1) 色谱条件:Waters AtlantisTM T₃ 色谱柱为 2.1 mm×150 mm×3 μm;柱温 40 ℃;进样量 5.0 μL;流速 0.4 mL/min;流动相 A 为乙腈—甲醇($V_{\text{乙腈}}:V_{\text{甲醇}}$ 为 1:1)溶液,流动相 B 为水;梯度洗脱程序:0~1 min,20% A;1~4 min,20%~95% A,维持 4 min;8~8.2 min,95%~20% A;8.2~10 min,20% A,总运行时间 10 min。

(2) 质谱条件:电喷雾离子源负离子(ESI^-)模式;喷雾电压−4 500 V;离子源温度 550 ℃;气帘气 241 kPa;雾化气压力 345 kPa;辅助加热气 379 kPa;多反应监测(MRM)模式。具体条件见表 1。

表 1 13 种酚类物质的质谱参数

Table 1 Mass spectrometry parameters of 13 kinds of phenolic compounds

化合物	定量		定性	
	离子对 (m/z)	去簇电压/碰撞能量/V	离子对 (m/z)	去簇电压/碰撞能量/V
BPS	249.0/108.0	−100/−33	249.0/92.1	−100/−51
BPF	199.0/93.0	−95/−29	199.0/104.9	−95/−27
BPE	213.0/197.0	−70/−40	213.0/119.0	−70/−31
BPA	227.1/133.0	−100/−27	227.1/211.0	−100/−36
BPAP	289.0/273.0	−90/−40	289.0/195.0	−90/−35
BPB	241.1/211.0	−70/−39	241.1/147.0	−70/−31
BPZ	267.0/173.0	−90/−35	267.0/222.9	−90/−35
TBBPA	542.7/419.8	−100/−55	542.7/447.8	−100/−44
TCBPA	364.9/314.0	−90/−37	364.9/286.0	−90/−44
OP	205.2/132.9	−80/−30	205.2/134.0	−80/−24
4-NP	219.1/133.2	−70/−43	219.1/147.0	−70/−38
4-n-OP	205.2/106.2	−80/−30	205.2/189.2	−80/−37
4-n-NP	219.1/106.0	−70/−28	219.1/119.0	−70/−45

1.3.5 方法学验证 以牛奶为基质进行加标试验,分别以 3 倍信噪比为检出限,10 倍信噪比为定量限。

1.3.6 加标回收率与精密度测定 选取牛奶和酸奶样品,分别添加高、中、低 3 个水平的 13 种混标溶液,计算加标回收率和相对标准偏差。

1.3.7 数据处理 使用 Analyst Software 软件采集质谱数据,Multi Quant 3.0.2 软件分析数据,Excel 软件处理数据。

2 结果与讨论

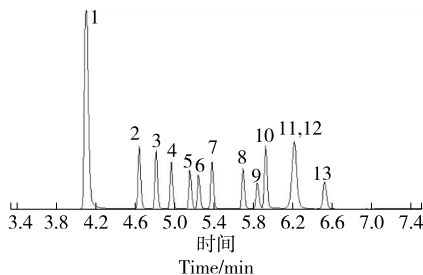
2.1 提取溶剂的选择

选取乙腈、乙腈/正己烷、乙腈/甲醇、乙醇、甲醇作为提取溶剂,对牛奶加标样品进行提取,发现 13 种酚类物质均有检出,但是由于牛奶中水分含量较高,而提取溶剂乙腈、乙醇和甲醇均与水互溶,水性溶剂使得溶剂体积增大,降低了酚类物质的回收率。因此,采用盐析液萃取法以使有机提取溶剂与水相分层,从而提高酚类物质的提取效率。13 种酚类物质的总离子流色谱图见图 1。

在不同提取溶剂萃取后的溶液中加入足量的氯化钠进行盐析处理,只有含有乙腈的提取溶剂与水相出现了分层,经测定目标物回收率,乙腈、乙腈/正己烷均表现出较好的提取效率。牛奶成分复杂,含有的蛋白质、脂肪等物质会对检测产生干扰,乙腈既可以沉淀蛋白质又可以提取目标物质,而正己烷可以减少脂肪的影响。由图 2 可知,采用乙腈、乙腈/正己烷提取后的各目标物回收率无明显变化,为减少有机溶剂用量、简化试验步骤,选取乙腈作为乳制品中酚类化合物的提取溶剂。

2.2 盐析试剂和用量的选择

在目标物提取过程中分别加入 0.8 g 的硫酸铵和氯化钠,考察溶液的分层情况和酚类物质的回收率。结果显示,加入硫酸铵和氯化钠的溶液均出现了有机相和水相的分层,但 13 种酚类物质的回收率有所不同(见图 3),当以硫酸铵作为盐析试剂时,双酚类物质的回收率较好,均达到 80% 以上;而烷基酚类物质 4-NP、4-n-NP、OP、4-n-OP 的回收率偏低,均在 80% 以下。当以氯化钠为盐析试剂时,各类物质的回收率均较好。因此,选择氯化钠



1. BPS 2. BPF 3. BPE 4. BPA 5. BPB 6. BPAP 7. BPZ 8. TCBPA 9. TBBPA 10. OP 11. 4-NP 12. 4-n-OP 13. 4-n-NP

图 1 13 种酚类物质总离子流图

Figure 1 Total ion flow diagram of 13 kinds of phenolics compounds

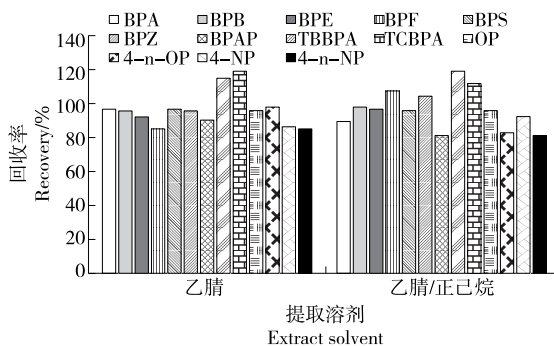


图 2 提取溶剂的影响

Figure 2 Effects of the extraction solvent

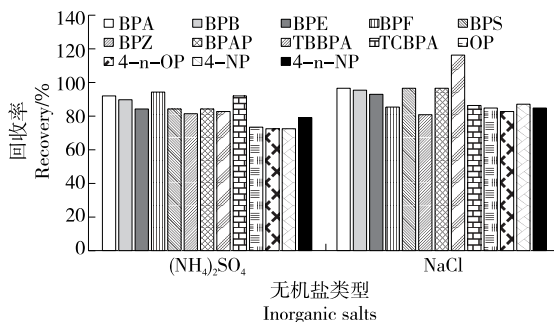


图 3 无机盐类型的影响

Figure 3 Effects of the types of the inorganic salts

作为盐析试剂。

由图 4 可知,当氯化钠用量为 0.2~0.8 g 时,样品提取液均有分层,当用量为 0.4 g 时,各物质回收率明显增加,当用量为 0.4~0.8 g 时,各物质回收率变化不大,说明 0.4 g 氯化钠即可满足盐析要求,此时乙腈分层且萃取效率较佳,目标物回收率为 82.4%~110.3%。因此,选择氯化钠用量为 0.4 g。

2.3 基质效应

基质效应通常采用基质标准曲线斜率与流动相标准曲线斜率的比值进行评价,一般以斜率比值在 0.8~1.2 范围内作为衡量标准^[17]。试验以牛乳和酸奶为基质时 13 种酚类物质的斜率比值分别为 0.38~1.09,0.39~1.22,说明不同类型的液态乳均具有一定的基质效应。为

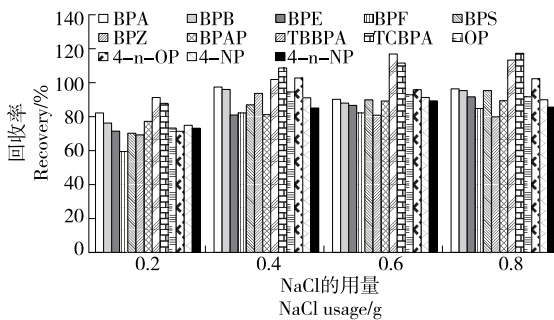


图 4 NaCl 用量的影响

Figure 4 Effects of the usage amount of NaCl

减少基质效应的影响,采用乳制品基质标准曲线对化合物进行定量分析。

2.4 线性方程、检出限与定量限

以空白基质样液中加入混标溶液配置系列标准混合溶液,以物质浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准

曲线并考察 13 种化合物的线性。由表 2 可知,13 种酚类化合物在其质量浓度范围内线性关系良好,相关系数为 0.992 5~0.999 1。

2.5 加标回收率与精密度

由表 3 可知,牛奶中 13 种酚类物质的回收率为

表 2 酚类物质的线性方程、相关系数、检出限和定量限
Table 2 The linear equation, correlation coefficient, LOD and LOQ of phenolics

化合物	线性范围/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	线性方程	R^2	LOD/ ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	LOQ/ ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)
BPA	1~75	$Y=4.55 \times 10^4 x + 1.42 \times 10^3$	0.995 7	0.75	2.5
BPAP	1~75	$Y=1.33 \times 10^4 x - 1.93 \times 10^2$	0.994 8	0.75	2.5
BPB	1~75	$Y=5.82 \times 10^4 x - 4.87 \times 10^3$	0.997 3	0.75	2.5
BPE	1~75	$Y=1.08 \times 10^5 x - 1.14 \times 10^4$	0.995 8	0.75	2.5
BPF	1~75	$Y=9.21 \times 10^4 x - 2.41 \times 10^4$	0.999 1	0.75	2.5
BPS	0.2~15.0	$Y=3.45 \times 10^6 x + 2.89 \times 10^6$	0.995 7	0.15	0.5
BPZ	1~75	$Y=5.42 \times 10^4 x + 4.17 \times 10^3$	0.998 6	0.75	2.5
TBBPA	1~75	$Y=8.09 \times 10^3 x - 2.69 \times 10^3$	0.992 6	0.75	2.5
TCBPA	0.2~15.0	$Y=3.66 \times 10^5 x - 2.55 \times 10^4$	0.995 8	0.15	0.5
OP	1~75	$Y=6.14 \times 10^4 x + 1.16 \times 10^4$	0.998 3	0.75	2.5
4-n-OP	1~75	$Y=1.85 \times 10^4 x + 4.25 \times 10^3$	0.998 9	0.75	2.5
4-NP	1~75	$Y=5.78 \times 10^4 x + 2.47 \times 10^4$	0.998 1	0.75	2.5
4-n-NP	1~75	$Y=7.42 \times 10^4 x - 3.45 \times 10^3$	0.998 5	0.75	2.5

表 3 酚类物质的回收率与精密度
Table 3 Recovery and RSD of phenolics

化合物	加标量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	牛奶		酸奶		化合物	加标量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	牛奶		酸奶	
		回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%			回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%
BPA	5	87.6	5.23	103.4	4.56	TBBPA	5	111.9	1.89	102.1	6.53
	50	82.1	6.98	96.6	6.42		50	100.3	9.24	92.4	2.90
	150	85.7	11.70	106.2	4.88		150	118.1	3.47	94.3	5.47
BPAP	5	89.7	7.35	98.7	4.57	TCBPA	1	85.3	5.67	89.2	11.90
	50	96.6	6.26	86.2	5.34		10	92.5	4.88	97.3	7.35
	150	98.8	5.33	88.5	4.78		30	88.6	6.02	84.8	4.98
BPB	5	81.5	4.33	93.3	7.35	OP	5	80.6	10.30	87.3	6.37
	50	92.4	5.37	97.5	5.89		50	94.3	5.78	95.4	5.97
	150	86.1	8.42	103.3	4.27		150	83.4	7.34	104.5	4.56
BPE	5	90.8	6.64	90.3	8.46	4-n-OP	5	93.9	3.44	92.6	8.44
	50	83.9	2.31	82.1	10.80		50	96.1	5.76	85.9	3.79
	150	86.8	3.97	89.5	4.69		150	84.7	5.87	80.8	4.59
BPF	5	82.2	12.30	92.6	7.43	4-NP	5	91.9	8.25	94.6	2.87
	50	82.9	9.01	86.3	2.87		50	86.7	6.37	85.2	5.79
	150	85.2	4.13	98.6	6.46		150	92.8	5.31	88.7	4.77
BPS	1	110.2	5.77	96.5	1.12	4-n-NP	5	86.5	4.34	93.8	5.35
	10	106.2	4.69	94.7	6.82		50	85.4	6.49	87.5	7.58
	30	92.9	5.31	85.4	7.44		150	84.7	7.41	107.6	5.46
BPZ	5	81.9	7.49	100.1	5.78						
	50	84.8	8.23	105.3	3.46						
	150	98.5	3.77	91.2	8.21						

81.5%~118.1%, 相对标准偏差为 1.89%~12.30% ($n=3$); 酸奶中酚类物质的回收率为 80.8%~107.6%, 相对标准偏差为 1.12%~11.90% ($n=3$), 说明试验方法适合液态乳制品样品中双酚类和烷基酚类化合物的分析测定。

2.6 样品分析

采用所建方法对市售的 15 个纯牛奶和酸奶样品进行检测, 仅 1 个样品检出 4-NP, 含量为 9.28 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 其他样品均未检出双酚类和烷基酚类化合物。4-NP 是一种典型的内分泌干扰物, 试验检出的样品尽管数量少、含量低, 但其检出提醒了人们应关注食品中烷基酚类物质的污染风险。

3 结论

建立了盐析辅助液萃取、HPLC-MS/MS 法同时检测液态乳中 13 种双酚类和烷基酚类物质的检测方法。结果表明, 样品采用乙腈提取, 氯化钠为盐析助剂使乙腈分层, 前处理过程简单、提取效率高。13 种酚类物质在其质量浓度范围内线性关系良好, 相关系数均 >0.99 ; 在牛奶和酸奶中的加标回收率分别为 81.5%~118.1%, 80.8%~107.6%, 相对标准偏差分别为 1.89%~12.30%, 1.12%~11.90%; 方法检出限为 0.15~0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 定量限为 0.5~2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。采用该法对市售 15 批次液态乳样品中的酚类物质进行检测, 1 个样品中检出含有 4-NP, 含量为 9.28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。后续可研究包装材料中酚类化合物向乳制品中的迁移规律, 并可加强对不同贮藏或应用条件下乳制品中酚类化合物的风险监测。

参考文献

- [1] 石红, 刘学清, 黄静, 等. 透明阻燃环氧树脂的制备及研究[J]. 塑料工业, 2017, 12(45): 102-106.
SHI H, LIU X Q, HUANG J, et al. Preparation and properties of transparent flame retardant epoxy resins[J]. China Plastics Industry, 2017, 12(45): 102-106.
- [2] 王绪文, 程伟, 李景瑞. 阻燃剂对双酚 A 型环氧树脂阻燃和粘接性能的影响[J]. 材料开发与应用, 2019, 34(1): 93-97.
WANG X W, CHENG W, LI J R. The influences of flame retardant on flame resistances and bonding properties of bisphenol A epoxy resin[J]. Development and Application of Material, 2019, 34(1): 93-97.
- [3] LAURA M, JUAN M P, MANUEL C M, et al. Bisphenol-S and Bisphenol-F alter mouse pancreatic β -cell ion channel expression and activity and insulin release through an estrogen receptor ER α mediated pathway[J]. Chemosphere, 2021, 265: 129051.
- [4] KITAMURA S, SUZUKI T, SANO H S, et al. Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds[J]. Toxicological Sciences, 2005, 84(2): 249-259.
- [5] 徐耿, 苏普玉. 童年期双酚 A 暴露对女童青春早期发育提前影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(7): 719-722.
XUE G, SU P Y. Effect of exposure of bisphenol A in childhood for

- early puberty of girls[J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2016, 24(7): 719-722.
- [6] ROCHESTER J R. Bisphenol A and human health: A review of the literature[J]. Reproductive Toxicology, 2013, 42: 132-155.
- [7] 王力, 刘姝好, 赵雯, 等. 超声辅助溶剂棒微萃取-液相色谱法快速测定婴儿配方奶粉中的双酚 A[J]. 食品工业科技, 2017, 38(24): 248-252.
WANG L, LIU S Y, ZHAO W, et al. Rapid determination of bisphenol A in infant formula milk powder by ultrasound-assisted solvent bar microextraction coupled with high performance liquid chromatography[J]. Science and Technology of Food Industry, 2017, 38(24): 248-252.
- [8] 代欢欢. 基于 HPLC 法对灌装食品中双酚 A 的测定方法研究[J]. 食品与机械, 2016, 32(3): 93-95.
DAI H H. Determination of bisphenol A in canned food by HPLC method[J]. Food & Machinery, 2016, 32(3): 93-95.
- [9] 王胜利, 钟国伟. QuEChERS-SPE 快速样品制备-超高效液相色谱-串联质谱联用法测定婴幼儿配方奶中双酚类化合物[J]. 食品科学, 2018, 39(4): 325-330.
WANG S L, ZHONG G W. Determination of bisphenol compounds in infant formula by QuEChERS-SPE rapid sample preparation and ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Food Science, 2018, 39(4): 325-330.
- [10] 公丕学, 廉贞霞, 薛霞, 等. UPLC MS/MS 测定婴幼儿配方乳粉中双酚 A 和壬基酚[J]. 食品工业科技, 2019, 40(17): 238-250.
GONG P X, LIAN Z X, XUE X, et al. Determination of bisphenol A and nonylphenol in infant formula milk powder by UPLC-MS/MS[J]. Science and Technology of Food Industry, 2019, 40(17): 238-250.
- [11] 李健, 王翼飞, 周显青, 等. 凝胶渗透色谱-固相萃取结合色谱-质谱法测定乳制品中 18 种溴系阻燃剂[J]. 分析化学, 2016, 44(11): 1742-1747.
LI J, WANG Y F, ZHOU X Q, et al. Determination of 18 brominated flame retardants in dairy product by gel permeation chromatography-solid phase extraction coupled to gas chromatography-mass spectrometry and high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2016, 44(11): 1742-1747.
- [12] 李强, 赵伟, 蔡立鹏, 等. 气相色谱-串联质谱测定乳粉中 6 种雌激素[J]. 乳业科学与技术, 2013, 36(6): 18-20.
LI Q, ZHAO W, CAI L P, et al. Simultaneous analysis of six estrogens in milk powder by GC-MS/MS [J]. Journal of Dairy Science and Technology, 2013, 36(6): 18-20.
- [13] 刘芸, 丁涛, 吴斌, 等. 高效液相色谱-四极杆四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱测定乳粉及乳制品中的壬基酚和双酚 A[J]. 环境化学, 2015, 34(8): 1574-1577.
LIU Y, DING T, WU B, et al. Determination of nonylphenol and bisphenol A in dairy product by UPLC-quadrupole-electrostatic field/orbital trap high resolution mass spectrometry [J]. Environmental Chemistry, 2015, 34(8): 1574-1577.

(下转第 225 页)

- [70] JE J Y, LEE D B. *Nelumbo nucifera* leaves protect hydrogen peroxide-induced hepatic damage via antioxidant enzymes and HO-1/Nrf2 activation[J]. Food & Function, 2015, 6(6): 1 911-1 918.
- [71] 赵驰, 邱韵涵, 雷霄, 等. 荷叶总碱对酒精诱导小鼠肝损伤的保护作用[J]. 营养学报, 2019, 41(3): 281-286.
ZHAO C, QIU Y H, LEI X, et al. The protective effects of total alkaloids from lotus leaves on alcohol-induced liver injury in mice[J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2019, 41(3): 281-286.
- [72] 楼招欢, 程斌, 夏伯侯, 等. 荷叶对高糖高脂饮食诱导的实验性非酒精性脂肪肝的作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2017(5): 2 169-2 173.
LOU Z H, CHENG B, XIA B H, et al. Effects of *Folium Nelumbinis* on experimental nonalcoholic fatty liver disease induced by high glucose and high fat diet[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2017(5): 2 169-2 173.
- [73] 杨丹虹, 楼招欢, 程斌, 等. 荷叶对高脂高糖致 NAFLD 大鼠炎症因子水平及 AdipoR2 表达的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3 406-3 411.
YANG D H, LOU Z H, CHENG B, et al. Effects of lotus leaf on inflammatory factors and liver AdipoR2 expressions in rats with NAFLD induced by high fat diet and high glucose[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2016, 41(18): 3 406-3 411.
- [74] 何冰, 高雁鸿, 孙华, 等. 荷叶碱对非酒精性脂肪肝模型小鼠肝组织中 SREBP 信号通路的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(3): 320-323.
HE B, GAO Y H, SUN H, et al. Effects of nuciferine on non alcoholic fatty liver disease and the relative mechanisms based on SREBP signaling pathway[J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 39(3): 320-323.
- [75] 叶小丹, 林军, 陈剑, 等. 基于 HIF-1 α /PPAR γ 研究荷叶颗粒对非酒精性脂肪肝大鼠脂代谢及 SREBP-1c 表达的影响[J]. 重庆医学, 2020, 49(10): 1 575-1 579.
YE X D, LIN J, CHEN J, et al. Effects of heye granule on lipid metabolism and SREBP-1c expression in nonalcoholic fatty liver rats based on HIF-1 α /PPAR γ [J]. Chongqing Medicine, 2020, 49(10): 1 575-1 579.
- [76] FELIX D, FRANGI U. Dimethoxyaporphine as an antagonist of chemical excitation in the pigeon optic tectum[J]. Neuroscience Letters, 1977, 4(6): 347-350.
- [77] 郝如彬. 基于 RhoA/ROCK II 信号通路探讨荷叶碱对脑缺血再灌注损伤保护的作用机制[D]. 长春: 长春中医药大学, 2020: 18-24.
HAO R B. Based on Rho A/ROCK II signal path to explore nuciferine mechanisms for protection of cerebral ischemia reperfusion injury [D]. Changchun: Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 2020: 18-24.
- [78] BHATTACHARYA S K, BOSE R, GHOSH P, et al. Psychopharmacological studies on (—)-nuciferine and its hofmann degradation product atherosperminine [J]. Psychopharmacology, 1978, 59(1): 29-33.
- [79] YAN M Z, CHANG Q, ZHONG Y, et al. Lotus leaf alkaloid extract displays Sedative-Hypnotic and anxiolytic effects through GABA (A) receptor[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015, 63(42): 9 277-9 285.
- [80] YANG M Y, CHANG Y C, CHAN K C, et al. Flavonoid-enriched extracts from *Nelumbo nucifera* leaves inhibits proliferation of breast cancer in vitro and in vivo [J]. European Journal of Integrative Medicine, 2011, 3(3): E153-E163.
- [81] LI Z, CHEN Y, AN T, et al. Nuciferine inhibits the progression of glioblastoma by suppressing the SOX2-AKT/STAT3-Slug signaling pathway[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2019, 38(1): 139.
- [82] 李娜, 宋金春. 荷叶碱对人肝癌细胞株 HepG2 凋亡及其作用机制[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(12): 715-719.
LI N, SONG J C. Effects of nuciferine on apoptosis of human hepatocellular carcinoma cell line HepG2 and its mechanism[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2017, 14(12): 715-719.
- [83] XU J, YING A, SHI T. Nuciferine inhibits skin cutaneous melanoma cell growth by suppressing TLR4/NF- κ B signaling[J]. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), 2020, 20(17): 2 099-2 105.
- [84] ZHOU L, WANG Q, ZHANG H, et al. YAP inhibition by Nuciferine via AMPK-Mediated downregulation of HMGCR sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine[J]. Biomolecules, 2019, 9(10): 620.
- (上接第 36 页)
- [14] WANG K P, HU J M, ZHANG X. Sensitive electrochemical detection of endocrine disruptor bisphenol A(BPA) in milk based on iodine-doped graphene [J]. Microchemical Journal, 2022, 173: 107047.
- [15] 许宙, 鲁士珍, 陈茂龙, 等. 基于上转换纳米粒子与金纳米粒子构建荧光共振能量转移体系检测双酚 A 方法研究[J]. 食品与机械, 2018, 34(9): 83-87.
XU Z, LU S Z, CHEN M L, et al. Highly sensitive detection of bisphenol A based on FRET from up-conversion nanoparticles to gold nanoparticles[J]. Food & Machinery, 2018, 34(9): 83-87.
- [16] 郎艺帆, 栗凯红, 孟玮, 等. 化学发光酶免疫分析法测定牛奶中的双酚 A[J]. 卫生研究, 2018, 47(2): 296-299.
LANG Y F, LI K H, MENG W, et al. Development of a chemiluminescent enzyme immunoassay for the detection of bisphenol A in milk[J]. Journal of Hygiene Research, 2018, 47(2): 296-299.
- [17] 许晓敏, 李凌云, 林桓. 基质效应对液相色谱串联质谱分析农药残留的影响研究[J]. 农产品质量与安全, 2019(6): 11-15.
XU X M, LI L Y, LIN H. Study on the effect of matrix effect on the analysis of pesticide residues by liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. Quality and Safety of Agro-Products, 2019(6): 11-15.