

轨道离子阱快速筛查及定量分析保健食品中 73 种非法添加成分

Rapid screening and quantitative analysis of 73 kinds of chemicals
illegally added in the healthy foods by Orbitrap mass spectrometry

韩 智^{1,2} 龚 蕾^{1,2} 王会霞^{1,2} 朱晓玲^{1,2}

HAN Zhi^{1,2} GONG Lei^{1,2} WANG Hui-xia^{1,2} ZHU Xiao-ling^{1,2}

吴婉琴^{1,2} 刘国姣^{1,2} 王 彬^{1,2}

WU Wan-qin^{1,2} LIU Guo-jiao^{1,2} WANG Bin^{1,2}

(1. 湖北省食品质量与安全监督检验研究院, 湖北 武汉 430070;

2. 湖北省食品质量安全检测工程技术研究中心, 湖北 武汉 430070)

(1. Hubei Provincial Institute for Food Supervision and Test, Wuhan, Hubei 430070, China; 2. Hubei Provincial Engineering and Technology Research Center for Food Quality and Safety Test, Wuhan, Hubei 430070, China)

摘要:基于超高效液相色谱—静电场轨道阱高分辨质谱建立了保健食品中 73 种非法添加成分的高通量定性筛查和定量分析方法。样品经甲醇溶液进行超声提取,以水(含 0.1% 甲酸)和乙腈溶液为流动相,采用 Waters Acquity UPLC HSS T3 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μ m)进行梯度洗脱,利用加热电喷雾电离源(HESI)进行正负离子同时切换扫描,采用全扫描/数据依赖二级质谱(Full-scan ddMS²)模式采集数据,通过 Trace Finder 软件利用自建数据库进行定性分析,以母离子峰面积进行定量分析,实现 73 种西药成分的定性筛查及同步定量。试验结果表明,各药物检出限为 2~20 μ g/kg,定量限为 6~60 μ g/kg,添加水平为 100, 200, 1 000 μ g/kg 时,方法的回收率在 72.2%~117.5%,相对标准偏差为 2.3%~6.8%。在一定线性范围内,各药物的线性相关系数均大于 0.99。该方法可以作为保健食品中非法添加西药成分的高通量定性筛查和定量检测方法。

关键词:静电场轨道阱高分辨质谱;保健食品;非法添加;定性;定量

Abstract: A high-throughput qualitative screening and quantitative method of ultra-high performance liquid chromatography

combined with orbitrap mass spectrometry(UPLC-Orbitrap-MS) was developed to determine 73 kinds of chemicals illegally added in the healthy foods. The samples were extracted with methanol using ultrasonic extraction. The separation was eluted by gradient on a Waters Acquity UPLC HSS T3 column (100 mm×2.1 mm, 1.8 μ m), with a mobile phase consisting of water (0.1% formic acid) and acetonitrile in both positive and negative mode. The data were acquired via full-scan data-dependent MS/MS (full scan-ddMS²). The qualitative analyses of the compounds were performed through the database established by Trace Finder software, and the quantitative detection were undertaken through the area of precursor ions. The results showed that each target had good linearity in its own concentration range, and the correlation coefficients were higher than 0.99. The limits of determination (LODs) were between 2~20 μ g/kg, and the limits of quantification (LOQs) were between 6~60 μ g/kg. The recoveries of the proposed method were in range of 72.2%~117.5% at spiked levels of 100, 200, and 1 000 μ g/kg with deviations (RSDs) between 2.3%~6.8%. It could be concluded that the high-throughput, qualitative and quantitative method reported in this study was useful for the determination of illicit drugs in functional foods.

Keywords: electrostatic field Orbitrap high resolution mass spectrometry; healthy foods; illegal additives; qualitative; quantitative

基金项目:国家重点研发计划资助(编号:2018YFC1604000)

作者简介:韩智,男,湖北省食品质量与安全监督检验研究院助理工程师,硕士。

通信作者:王会霞(1973—),女,湖北省食品质量与安全监督检验研究院高级工程师,硕士。E-mail:972567848@qq.com

收稿日期:2019-03-01

近年来,中国保健食品产业发展迅速,2018 年全国保健食品市场产值达到 4 000 亿元^[1]。一些不法分子为获取高额利润在保健食品中非法添加化学药物,以增强其

宣称的功效,可能导致消费者发生轻微中毒,严重的甚至危及生命^[2]。据统计^[1],2017 年 7 月~2018 年 5 月查处的保健食品违法行为中,非法经营行为占全部案件总数高达 45.19%,其中又以非法添加药物为主。

为遏制保健食品中非法添加西药的行为,在 2018 版《国家食品安全监督抽检实施细则》^[3]中,共有 67 种不同种类的非法添加西药被列入日常监督抽检范围,涉及 12 种不同检验方法,但每种检验方法的检测成分较少。保健食品非法添加西药常用的检测方法有薄层色谱法^[4-6]、酶联免疫法^[7-8]、HPLC 法^[9-11]、GC-MS 法^[12-13]、HPLC-MS/MS^[14-16]、HPLC-TOF-MS^[17-20]等,这些方法的开发对保健食品中非法添加西药监测提供很好的依据,但存在基质背景干扰问题。

静电场轨道阱(Orbitrap)技术是由俄国科学家^[21]根据静电场轨道阱发展的新型质量分析器,具有高分辨率和高质量精度的特点,可实现食品中有毒有害物质或功效成分等物质的高通量筛查,已逐渐应用于保健食品检测中。张晓光等^[22]利用 Q-Exactive Orbitrap 筛查保健食品中 23 种降压非法添加西药成分,各药物检出限为 0.2~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$;刘芸等^[23]利用 Q Exactive Orbitrap 对 4 类共 31 种保健食品进行 42 种非法添加西药进行了筛查及定量测定,检出限为 1.0~10.0 ng/mL ,检出其中 3 种添加了非法药物。

目前采用高分辨质谱对保健食品中非法添加物的筛查研究较少,且基本都是某一类或者几类样品单独分析^[22-23],有必要建立一个高通量筛查方法,提高检测效率。本试验拟对 73 种保健食品中非法添加物作为研究对象,旨在建立一种简单且快速的高通量定性筛查和准确定量方法。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

保健食品:市售;

西布曲明、*N*-单去甲基西布曲明、*N-N*-双去甲基西布曲明等 73 种化学药物标准品:纯度 $\geq 95\%$,中国食品药品检定研究院;

乙腈:色谱级,德国 Merck 公司;

甲酸:色谱级,美国 Thermo Fishers 公司。

1.2 仪器与设备

高分辨液质联用仪:Orbitrap Fusion 型,美国 Thermo Fisher 公司;

色谱柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 型,100 mm $\times$ 2.1 mm,1.8 μm ,美国 Waters 公司;

超纯水器:Milli-Q 型,法国密理博公司;

高速离心机:Avanti JXN-30 型,美国 Beckman Coulter 公司;

电子天平:ME204 型,梅特勒—托利多仪器有限公司;

数控超声波清洗器:2600T 型,上海安谱科学仪器有限公司。

1.3 方法

1.3.1 样品前处理 参考 BJS 201710《保健食品中 75 种非法添加化学药物的检测》^[24],准确称取 1 g 样品,准确加入 10 mL 甲醇,涡旋混匀,超声提取 15 min,4 500 r/min 离心 8 min,取上清液过滤膜,供 Orbitrap Fusion 高分辨液质联用仪测定。

1.3.2 色谱条件优化

(1) 色谱柱条件优化:比较了不同粒径及长度的 C_{18} 色谱柱,包括 Waters Acquity HSS T3 (2.1 mm $\times$ 100 mm,1.8 μm),Waters Acquity HSS T3 (2.1 mm $\times$ 50 mm,1.8 μm),Thermo Accucore aQ (2.1 mm $\times$ 100 mm,2.6 μm),Thermo Hypersill GOLD (2.1 mm $\times$ 150 mm,3.0 μm),Acquity UPLC BEH C_{18} (2.1 mm $\times$ 100 mm,1.7 μm),Acquity UPLC BEH C_{18} (2.1 mm $\times$ 50 mm,1.7 μm),发现 Waters Acquity HSS T3 (2.1 mm $\times$ 100 mm,1.8 μm) 柱的峰形较好,对强极性物质保留好,峰形好,分离度高,因此本研究选用此色谱柱。

(2) 流动相条件优化:比较了不同流动相及洗脱梯度对化合物的分离效果,最终确定流动相:A 为乙腈,B 为水(含 0.1% 甲酸)。梯度洗脱程序:0.0~3.0 min,2% A;3.0~12.0 min,2%~95% A;12.0~15.0 min,95% A;15.0~15.1 min,95%~2% A;15.1~20.0 min,2% A。流速 0.3 mL/min;柱温 35 $^{\circ}\text{C}$;进样体积 5 μL 。

1.3.3 质谱条件优化 本研究采用 Full-scan ddMS² 采集数据,为避免漏检化合物,将目标母离子精确分子量预先输入到目标离子框中,优先扫描指定 m/z ,达到设定阈值后触发二级碎裂;利用四级杆隔离将 m/z 窗口设置为 100~1 000,以减少其他杂质离子进入检测器中。经过系列参数筛选后,仪器将选取符合条件且信号最强的母离子进行子离子扫描,使用 Orbitrap 质量分析器检测子离子,由此得到高分辨数据。为了使分析物的数据质量达到最优,进行了分辨率、碰撞能量等参数的优化。优化后的参数如下:全扫描分辨率 $R=120\,000$ 、二级扫描分辨率 $R=60\,000$,自动增益控制目标离子数(AGC)为 5×10^5 ,质量偏差窗口为 5×10^{-6} ,高能碰撞裂解(HCD)碎裂能量为 $(45\pm 15)\%$,离子源温度 325 $^{\circ}\text{C}$,离子传输杆温度 350 $^{\circ}\text{C}$,鞘气 265 kPa,辅助气 70 kPa。

2 结果分析

2.1 筛查方法建立

按照 1.3 的方法优化后,73 种化合物的保留时间、母离子、碎片离子等信息见表 1。在优化的质谱色谱条件

下,73 种化合物在 20 min 内都得较好的分离。尽管有一些化合物保留时间较为相同,如西布曲明和去甲基他达那非,保留时间同为 8.54 min,但是质荷比有差异,使得很容易区分,见图 1。一些化合物为同分异构体,如伪伐地那非和那莫西地那非为同分异构体,质荷比相同,但是保留时间不一致,伪伐地那非保留时间为 9.52 min,那莫西地那非为 10.57 min,通过保留时间差异,也可进行准确性分析,见图 2。

利用优化好的质谱条件采集标准品数据,采用 Xcalibur 软件提取离子信息,用 Trace Finder 软件建立数据库,数据库包含 73 种化合物的电离模式、母离子质量数、保留时间、二级特征碎片离子。

2.2 定性及定量

2018 年,《食品中那非类物质的测定》食品补充检验方法的公告^[25]指出,使用高分辨定性判定需要在试样中

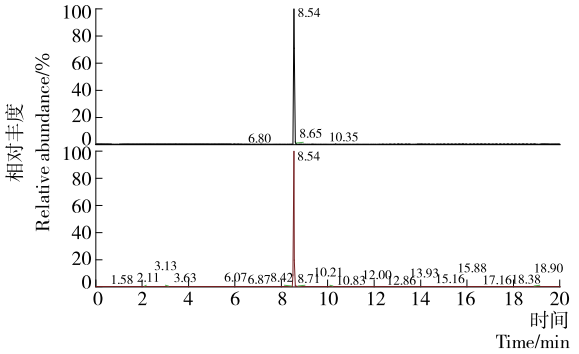


图 1 西布曲明和去甲基他达那非提取离子流图

Figure 1 Extracted chromatograms of sibutramine and nortadalafil

检出与某标准品色谱峰(或由标准品建立的谱库)保留时间一致的色谱峰,并且与标准品母离子精确分子量误差

表 1 73 种化合物参数
Table 1 Parameters of 73 compounds

化合物名称	分子式	保留时间	扫描模式	母离子(m/z)	碎片离子(m/z)
西布曲明	$C_{17}H_{26}ClN$	8.54	$[M+H]^+$	280.182 65	139.030 9,125.015 3
N-单去甲基西布曲明	$C_{16}H_{24}ClN$	8.44	$[M+H]^+$	266.167 00	103.050 2,125.021 2
N-N-双去甲基西布曲明	$C_{15}H_{22}ClN$	8.36	$[M+H]^+$	252.151 35	97.101 2,125.023 3
芬氟拉明	$C_{12}H_{16}F_3N$	7.59	$[M+H]^+$	232.130 76	159.041 6,109.044 8
麻黄碱	$C_{10}H_{15}NO$	5.10	$[M+H]^+$	166.122 64	148.112 1,91.054 2
酚酞	$C_{20}H_{14}O_4$	8.67	$[M+H]^+$	319.096 49	225.054 6,105.033 5
呋塞米	$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$	8.48	$[M-H]^-$	329.000 40	285.010 6,204.984 4
甲苯磺丁脲	$C_{12}H_{18}N_2O_3S$	9.11	$[M+H]^+$	271.111 09	155.016 1,74.096 4
格列苯脲	$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$	10.00	$[M+H]^+$	494.151 10	369.067 0,169.005 1
格列齐特	$C_{15}H_{21}N_3O_3S$	9.59	$[M+H]^+$	324.137 64	127.123 0,110.096 4
格列吡嗪	$C_{21}H_{27}N_5O_4S$	8.96	$[M+H]^+$	446.185 65	321.101 6,100.112 1
格列喹酮	$C_{27}H_{33}N_3O_6S$	10.59	$[M+H]^+$	528.216 28	167.016 2,202.086 1
格列美脲	$C_{24}H_{34}N_4O_5S$	10.15	$[M+H]^+$	491.232 27	126.091 1,181.097 5
罗格列酮	$C_{18}H_{19}N_3O_3S$	7.19	$[M+H]^+$	358.122 00	135.091 7,119.060 4
瑞格列奈	$C_{27}H_{36}N_2O_4$	9.14	$[M+H]^+$	453.274 78	162.127 7,86.096 4
吡咯列酮	$C_{19}H_{20}N_2O_3S$	7.57	$[M+H]^+$	357.126 74	134.096 4,119.073 0
二甲双胍	$C_4H_{11}N_5$	0.80	$[M+H]^+$	130.108 72	60.055 6,71.060 4
苯乙双胍	$C_{10}H_{15}N_5$	6.16	$[M+H]^+$	206.140 02	105.070 2,164.118 7
格列波脲	$C_{18}H_{26}N_2O_4S$	9.78	$[M+H]^+$	367.168 60	170.153 9,152.143 4
丁二胍	$C_6H_{15}N_5$	1.71	$[M+H]^+$	158.140 02	116.117 4,158.139 6
氯氮卓	$C_{16}H_{14}ClN_3O$	7.40	$[M+H]^+$	300.089 82	283.087 1,241.052 7
咪达唑仑	$C_{18}H_{13}ClFN_3$	7.78	$[M+H]^+$	326.085 48	291.116 6,244.032 4
硝西泮	$C_{15}H_{11}N_3O_3$	8.66	$[M+H]^+$	282.087 32	236.094 4,180.080 8
艾司唑仑	$C_{16}H_{11}ClN_4$	8.64	$[M+H]^+$	295.074 50	267.055 8,138.010 5
阿普唑仑	$C_{17}H_{13}ClN_4$	8.75	$[M+H]^+$	309.090 15	281.071 5,205.076 0
氯硝西泮	$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$	8.84	$[M+H]^+$	316.048 35	214.041 8,270.055 4
三唑仑	$C_{17}H_{12}Cl_2N_4$	8.86	$[M+H]^+$	343.051 18	308.082 3,138.010 5
地西泮	$C_{16}H_{13}ClN_2O$	9.55	$[M+H]^+$	285.078 92	222.115 1,154.041 8

续表 1

化合物名称	分子式	保留时间	扫描模式	母离子(m/z)	碎片离子(m/z)
巴比妥	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₃	6.76	[M-H] ⁻	183.077 52	140.071 7,94.066 2
苯巴比妥	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	7.90	[M-H] ⁻	231.077 52	188.071 7,85.004 4
司可巴比妥	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₃	8.84	[M-H] ⁻	237.124 47	194.118 7,85.004 4
异戊巴比妥	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₃	8.59	[M-H] ⁻	225.124 47	157.060 8,111.116 8
氯美扎酮	C ₁₁ H ₁₂ ClNO ₃ S	8.30	[M+H] ⁺	274.029 92	154.041 8,209.060 2
佐匹克隆	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₆ O ₃	6.97	[M+H] ⁺	389.112 34	245.022 5,130.005 3
氯苯那敏	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂	7.30	[M+H] ⁺	275.130 95	230.073 1,167.073 0
扎来普隆	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O	8.54	[M+H] ⁺	306.134 94	264.124 4,236.090 4
文法拉辛	C ₁₇ H ₂₇ NO ₂	7.47	[M+H] ⁺	278.211 46	215.143 0,121.064 8
青藤碱	C ₁₉ H ₂₃ NO ₄	6.26	[M+H] ⁺	330.169 98	181.064 8,153.070 0
罗通定	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	7.48	[M+H] ⁺	356.185 63	165.091 1,192.101 8
褪黑素	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	7.68	[M+H] ⁺	233.128 45	174.090 8,131.072 6
奥沙西洋	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	8.65	[M+H] ⁺	287.058 18	241.052 7,163.005 8
劳拉西洋	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂	7.59	[M+H] ⁺	321.019 21	289.029 4,177.021 4
尼群地平	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆	10.04	[M-H] ⁻	359.124 86	226.086 3,210.091 3
尼莫地平	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₇	10.22	[M-H] ⁻	417.166 72	301.081 9,255.089 0
尼索地平	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₆	10.41	[M+H] ⁺	389.170 73	211.085 0,183.091 2
非洛地平	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄	10.63	[M-H] ⁻	382.061 84	278.013 4,243.044 5
氢氯噻嗪	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂	6.32	[M-H] ⁻	295.957 20	204.983 3,157.016 2
哌啶嗪	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₄	7.13	[M+H] ⁺	384.166 63	247.119 0,138.055 0
利血平	C ₃₃ H ₄₀ N ₂ O ₉	8.45	[M+H] ⁺	609.280 66	448.196 7,397.212 2
卡托普利	C ₉ H ₁₅ NO ₃ S	7.10	[M+H] ⁺	218.084 54	172.079 2,116.070 6
可乐定	C ₉ H ₉ Cl ₂ N ₃	5.86	[M+H] ⁺	230.024 63	212.998 1,186.982 4
氨氯地平	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₅	8.13	[M+H] ⁺	409.152 48	238.062 9,294.089 1
硝苯地平	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆	9.39	[M+H] ⁺	347.123 76	315.097 6,195.091 7
阿替洛尔	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	4.64	[M+H] ⁺	267.170 32	190.086 3,116.107 0
洛伐他汀	C ₂₄ H ₃₆ O ₅	10.36	[M+H] ⁺	405.263 55	199.148 1,143.085 5
辛伐他汀	C ₂₅ H ₃₈ O ₅	11.42	[M+H] ⁺	419.279 20	199.148 1,173.132 5
烟酸	C ₆ H ₅ NO ₂	1.22	[M+H] ⁺	124.039 30	78.033 8,96.044 4
洛伐他汀羟酸钠盐	C ₂₄ H ₃₇ NaO ₆	10.37	[M-Na] ⁻	421.259 56	319.190 2,101.060 1
美伐他汀	C ₂₃ H ₃₄ O ₅	10.71	[M+H] ⁺	391.247 90	155.084 1,185.131 6
脱羟基洛伐他汀	C ₂₄ H ₃₄ O ₄	11.90	[M+H] ⁺	387.252 99	131.086 2,199.149 0
那红地那非	C ₂₄ H ₃₂ N ₆ O ₃	7.49	[M+H] ⁺	453.260 87	297.134 6,113.107 3
红地那非	C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O ₃	7.54	[M+H] ⁺	467.276 52	297.134 6,127.123 0
羟基豪莫西地那非	C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₅ S	7.76	[M+H] ⁺	505.222 77	99.091 7,283.119 0
西地那非	C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₄ S	7.80	[M+H] ⁺	475.212 20	311.150 3,283.119 0
氨基他达拉非	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₄	8.49	[M+H] ⁺	391.140 08	269.103 3,262.086 3
他达拉非	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₄	8.87	[M+H] ⁺	390.144 83	268.108 1,135.044 1
硫代艾地那非	C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₃ S ₂	8.75	[M+H] ⁺	505.205 01	327.127 4,299.096 1,
去甲基他达拉非	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₄	8.54	[M+H] ⁺	376.129 18	302.081 2,262.086 2
硫代西地那非	C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₃ S ₂	8.62	[M+H] ⁺	491.189 36	100.099 5,341.142 4
豪莫西地那非	C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₄ S	7.85	[M+H] ⁺	489.227 85	114.115 2,311.150 3
伐地那非	C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₄ S	7.42	[M+H] ⁺	489.227 85	312.158 1,151.086 6
伪伐地那非	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₄ S	9.54	[M+H] ⁺	460.201 30	169.097 4,312.158 1
那莫西地那非	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₄ S	10.55	[M+H] ⁺	460.201 30	312.158 1,283.119 5

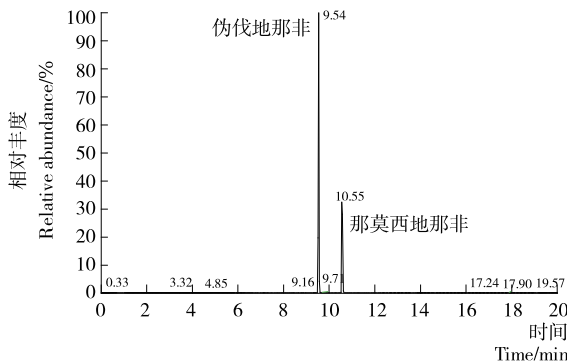


图 2 伪伐地那非和那莫西地那非提取离子流图
Figure 2 Extracted chromatograms of vardenafil and norneosildenafil

不超过 5×10^{-6} , 主要碎片离子精确分子量误差不超过 10^{-5} 。从表 1 可以看出, 本研究得到的数据库内容能够满足高通量快速筛查定性的要求。定量方法采用外标法, 将目标物母离子峰面积为纵坐标 y , 以目标物的浓度为横坐标 x , 绘制标准曲线, 根据待测物母离子峰面积进行定量计算。

2.3 基质效应

基质效应由分析物的共流出组分影响电喷雾接口的离子化效率所致, 表现为离子增强或离子抑制作用, 仪器的分辨率及抗干扰能力也影响基质效应, 若有较强的基质增强或基质减弱效应的一般采取基质匹配标准曲线进行定量分析。Orbitrap 具有超高分辨率, 背景噪音干扰极小, 基质效应相对较低。为了进一步明确保健食品中的基质效应, 本研究验证了片剂、胶囊、口服液的基质效应, 均在 $80\% \sim 120\%$, 因此定量时不考虑基质效应带来的影响。

2.4 线性关系及检出限

采用 Orbitrap 高分辨质谱对 73 种非法添加的西药进行定量分析, 以目标物母离子特征离子峰面积作为纵坐标 y , 以目标物的浓度为横坐标 x , 绘制标准曲线, 所有化合物在一定的范围内线性关系良好, $R > 0.99$ 。在空白片剂样品中添加低浓度的目标化合物, 检出限 (LOD) 以 $S/N=3$ 确定, $S/N=10$ 时对应浓度为定量限, 各化合物的检出限及定量限见表 2。

表 2 各化合物检出限及定量限

Table 2 The LOD and LOQ of 73 compounds

化合物名称	线性范围/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	R	检出限/ ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	定量限/ ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	化合物名称	线性范围/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	R	检出限/ ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	定量限/ ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)
西布曲明	0.6~200	0.998	2	6	青藤碱	0.6~200	0.998	2	6
N-单去甲基西布曲明	0.6~200	0.998	2	6	罗通定	0.6~200	0.998	2	6
N-N-双去甲基西布曲明	0.6~200	0.998	2	6	褪黑素	0.6~200	0.998	2	6
芬氟拉明	0.6~200	0.999	2	6	奥沙西洋	0.6~200	0.998	2	6
麻黄碱	3.0~500	0.996	10	30	劳拉西洋	0.6~200	0.998	2	6
酚酞	0.6~200	0.998	2	6	尼群地平	1.5~300	0.998	5	15
呋塞米	3.0~500	0.997	10	30	尼莫地平	1.5~300	0.998	5	15
甲苯磺丁脲	1.5~300	0.998	5	15	尼索地平	1.5~300	0.998	5	15
格列苯脲	1.5~300	0.998	5	15	非洛地平	1.5~300	0.998	5	15
格列齐特	1.5~300	0.998	5	15	氢氯噻嗪	3.0~500	0.998	10	30
格列吡嗪	1.5~300	0.998	5	15	哌唑嗪	0.6~200	0.998	2	6
格列喹酮	1.5~300	0.999	5	15	利血平	0.6~200	0.998	2	6
格列美脲	1.5~300	0.999	5	15	卡托普利	0.6~200	0.998	2	6
罗格列酮	1.5~300	0.998	5	15	可乐定	1.5~300	0.998	5	15
瑞格列奈	1.5~300	0.999	5	15	氨氯地平	1.5~300	0.998	5	15
吡咯列酮	1.5~300	0.998	5	15	硝苯地平	0.6~200	0.999	2	6
二甲双胍	3.0~500	0.999	10	30	阿替洛尔	0.6~200	0.999	2	6
苯乙双胍	1.5~300	0.998	5	15	洛伐他汀	1.5~300	0.998	5	15
格列波脲	1.5~300	0.998	5	15	辛伐他汀	1.5~300	0.998	5	15
丁二脲	3.0~500	0.997	10	30	烟酸	3.0~500	0.996	10	30
氯氮卓	0.6~200	0.998	2	6	洛伐他汀羟酸钠盐	3.0~500	0.998	10	30
咪达唑仑	0.6~200	0.998	2	6	美伐他汀	1.5~300	0.998	5	15
硝西洋	0.6~200	0.998	2	6	脱羟基洛伐他汀	1.5~300	0.998	5	15
艾司唑仑	0.6~200	0.999	2	6	那红地那非	3.0~500	0.998	10	30
阿普唑仑	0.6~200	0.998	2	6	红地那非	1.5~300	0.998	5	15

续表 2

化合物名称	线性范围/ (ng · mL ⁻¹)	R	检出限/ (μg · kg ⁻¹)	定量限/ (μg · kg ⁻¹)	化合物名称	线性范围/ (ng · mL ⁻¹)	R	检出限/ (μg · kg ⁻¹)	定量限/ (μg · kg ⁻¹)
氯硝西泮	0.6~200	0.999	2	6	羟基豪莫西地那非	0.6~200	0.998	2	6
三唑仑	0.6~200	0.999	2	6	西地那非	0.6~200	0.998	2	6
地西泮	0.6~200	0.999	2	6	氨基他达拉非	1.5~300	0.999	5	15
巴比妥	6.0~500	0.998	20	60	他达拉非	0.6~200	0.999	2	6
苯巴比妥	6.0~500	0.998	20	60	硫代艾地那非	1.5~300	0.999	5	15
司可巴比妥	6.0~500	0.998	20	60	去甲基他达拉非	0.6~200	0.999	2	6
异戊巴比妥	6.0~500	0.999	20	60	硫代西地那非	1.5~300	0.999	5	15
氯美扎酮	1.5~300	0.998	5	15	豪莫西地那非	0.6~200	0.999	2	6
佐匹克隆	1.5~300	0.999	5	15	伐地那非	0.6~200	0.999	2	6
氯苯那敏	1.5~300	0.998	5	15	伪伐地那非	0.6~200	0.998	2	6
扎来普隆	1.5~300	0.999	5	15	那莫西地那非	1.5~300	0.998	5	15
文法拉辛	1.5~300	0.998	5	15					

2.5 回收率及精密度

在胶囊、片剂、口服剂 3 种保健食品基质中按照 100, 500, 1 000 μg/kg 含量添加标准溶液,每个水平重复 3 次。经计算,其回收率为 72.2%~117.5%,相对标准偏差为 2.3%~6.8%,表明该方法是一种适合不同基质保健食品非法添加高通量快速筛查定量的方法。

2.6 实际样品检测

利用本方法对市售 28 份保健食品进行检测,1 批次检出洛伐他汀,1 批次检出他达拉非。

3 结论

本研究采用甲醇超声提取,建立了保健食品中非法添加西药成分高通量筛查及定量方法,该方法简单、快速,精密度及准确性高,不仅可以作为快速筛查及定量 73 种化合物的方法,还可以根据检测需求反复调用,进行其他目标化合物的靶向确证及非靶向筛查,拓宽了数据的可利用性,但本研究的非法添加药物种类仍然有限,今后应不断完善补充数据库。

参考文献

[1] 张雪艳,王素珍. 保健食品市场乱象成因分析及对策[J]. 中国食品药品监管, 2018(8): 49-53.
 [2] 曹进,黄湘鹭,张庆生,等. 食品和保健食品中非法添加物筛查策略的建立[J]. 食品科学, 2014, 35(19): 302-306.
 [3] 食品药品监管总局办公厅. 总局办公厅关于印发国家食品安全监督抽检实施细则(2018 年版)的通知[EB/OL]. (2018-01-18) [2019-03-01]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1605/223270.html>.
 [4] 李静辉,刘吉成,马德志,等. 薄层色谱—表面增强拉曼光谱法快速检测改善睡眠类保健食品的主要成分及其光谱表征[J]. 中国食品卫生杂志, 2018, 30(4): 376-382.
 [5] 李静辉,程闹闹,刘吉成,等. TLC-SERS 法快速检测改善

睡眠类保健食品中四种化学成分[J]. 光谱学与光谱分析, 2018, 38(4): 1 122-1 128.
 [6] 许凤,李晓雪,李莉,等. 基于薄层色谱原位富集显微拉曼光谱法快速检测降压保健食品中非法添加的 3 种西药[J]. 高等学校化学学报, 2018, 39(6): 1 172-1 177.
 [7] 李瑞婷,陆建超,王弘,等. 直接竞争酶联免疫吸附法用于糖类类保健食品中西地那非检测的研究[J]. 食品工业科技, 2014, 35(24): 84-88, 95.
 [8] VITĚZSLAV M, ZNALEZIONA J, JIROVSKY D, et al. Determination of antihyperglycemic drugs in nanomolar concentration levels by micellarelectrokinetic chromatography with non-ionic surfactant[J]. Journal of Chromatography A, 2009, 1 216(20): 4 492-4 498.
 [9] 林芳,李涛,王一心,等. 超高效液相色谱法同时测定降糖类保健食品中非法添加的 13 种化学药物[J]. 食品科学, 2016, 37(18): 178-184.
 [10] 林芳,李涛,耿庆光,等. 超高效液相色谱—二极管阵列检测器法快速测定保健食品中违法添加的 14 种性功能障碍药物[J]. 食品科学, 2014, 35(4): 163-169.
 [11] 陈毓芳,林海丹,吴宏中,等. 高效液相色谱法同时测定保健食品中 11 种功效成分[J]. 食品科学, 2015, 36(8): 244-249.
 [12] KROGH M, GREFSLIE H, RASMUSSEN K E. Solvent-modified solid-phase microextraction for the determination of diazepam in human plasma samples by capillary gas chromatography[J]. Journal of Chromatography B Biomedical Sciences & Applications, 1997, 689(2): 357-364.
 [13] GUNNAR T, ARINIEMI K, LILLSUNDE P. Determination of 14 benzodiazepines and hydroxy metabolites, zaleplon and zolpidem as tert-butyldimethylsilyl derivatives compared with other common silylating reagents in whole blood by gas chromatography-mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography B, 2005, 818(2): 175-189.
 (下转第 116 页)

表 4 改进的 NURBS 型转子型线叶峰曲线数据

Table 4 Improved NURBS rotor profile peak curve data
mm

A_1B_1 (圆弧)	B_1C_1 (三次 NURBS 曲线)
起点(72.272 1, 0.000 0)	控制点 1/权因子[(61.034 2, 19.346 6)/1.000 0]
终点(61.034 2, 19.346 6)	控制点 2/权因子[(57.341 3, 21.425 9)/1.400 0]
半径 22.272 1	控制点 3/权因子[(51.350 3, 23.362 9)/1.500 0]
	控制点 4/权因子[(43.301 3, 0.000 0)/1.000 0]

设计的可行性。增加了罗茨泵转子型线设计的曲线类型。结合叶峰曲线合理设计区域,利用 NURBS 曲线局部调整性对型线进行优化,最终得到了优化后的型线,型线的面积利用系数得到了提高,提高了罗茨泵性能。

(3) 结合 NURBS 曲线设计转子型线,优势在于 NURBS 曲线的便捷的局部调整性,研究中只通过修改权因子的方式调控曲线,为了最大化利用 NURBS 曲线的形状调整工具,今后应同时结合调整控制点的方法设计转子型线。

参考文献

[1] 刘新. 罗茨泵在化工生产中的应用[J]. 化学工程与装备,

2009(4): 78-87.

[2] TSAY C B. Solving the conjugated curves of roots blower lobe profile by analytic method[J]. Jorunal of Machine, 1987 (13): 129-133.

[3] HSIEH G E, MENG J L. Computer aided design of roots blower profile[C]//Proceedings of the 1989 Technology and Occupation Education Conference at the National Taipei University of Technology, 1989: 69-75.

[4] TONG Shin-hsi, YANG D C H. Rotor profiles synthesis for lobe pumps with given flow rate functions[J]. Journal of Mechanical Design, 2005, 127(2): 287-294.

[5] HSIEH C F, HWANG Y W. Tooth profile of a roots rotor with a variable trochoid ratio [J]. Mathematical and Computer Modelling, 2008, 48 (1/2): 19-33.

[6] CAI Ying-jie, YAO Li-gang. Comparison analysis and verification on spur and helical three-lobe rotors with novel tooth profile in roots blower[C]//2th International Conference on Mechanical, Electronic and Information Technology Engineering, 2016: 418-423.

[7] 吴序堂. 齿轮啮合原理[M]. 2 版. 西安: 西安交通大学出版社, 2009: 245-255.

[8] LES P, TILLER W. 非均匀有理 B 样条[M]. 2 版. 赵罡, 穆国旺, 译. 北京: 清华大学出版社, 2010: 34-59, 86-93, 209-210.

[9] 刘军强, 高佳宏, 李言. 规则曲线和曲面的 NURBS 表示[J]. 西安工业学院学报, 2004, 24(4): 311-315.

(上接第 79 页)

[14] 李晓蕾, 陈军, 杨朝芬, 等. 超高效液相色谱—串联质谱法检测辅助降血脂保健食品中 6 种非法添加化学药物[J]. 食品科学, 2018, 39(18): 320-325.

[15] CHEN Y, ZHAO L, LU F, et al. Determination of synthetic drugs used to adulterate botanical dietary supplements using QTRAP LC-MS/MS[J]. Food Additives and Contaminants: Part A, 2009, 26(5): 595-603.

[16] KIM J Y, PARK H J, KIM J W, et al. Development and validation of UPLC and LC-MS/MS methods for the simultaneous determination of anti-obesity drugs in foods and dietary supplements[J]. Archives of Pharmacal Research, 2016, 39(1): 103-114.

[17] 康宁, 高媛惠, 高利珍. 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[J]. 食品与机械, 2018, 34(10): 49-54.

[18] 宫旭, 芦丽, 冯有龙, 等. HPLC-IT-TOF-MS 快速检测减肥、降脂、降糖类保健食品中非法添加的 25 种化学药品[J]. 中国药师, 2018, 21(8): 1 463-1 468.

[19] 姜春来, 邢俊波, 靳守东. HPLC-Q-TOF 法测定降糖类中成药及保健食品中 14 种非法添加药物[J]. 解放军药学报, 2016, 32(6): 514-517.

[20] 于泓, 胡青, 张甦, 等. 超高效液相色谱—四级杆—飞行时间串联质谱法检测中药及保健食品中 21 种非法添加的降脂类药物[J]. 食品安全质量检测学报, 2016, 7(7): 2 704-2 709.

[21] MAKAROV A. Electrostatic axially harmonic orbital trapping: A high-performance technique of mass analysis[J]. Analytical Chemistry, 2000, 72(6): 1 156-1 162.

[22] 张晓光, 李强, 孙磊, 等. 超高效液相色谱—静电场轨道阱高分辨质谱快速筛查保健食品中 23 种非法添加西药成分[J]. 食品科学, 2015, 36(14): 187-191.

[23] 刘芸, 丁涛, 廖雪晴, 等. 高效液相色谱—四级杆/静电场轨道阱高分辨率质谱法快速筛查中成药和保健食品中非法添加的 42 种化学药物[J]. 分析化学, 2016, 44(3): 423-429.

[24] 食品药品监管总局. 总局关于发布《保健食品中 75 种非法添加化学药物的检测》等 3 项食品补充检验方法的公告(2017 年第 138 号)[EB/OL]. (2017-11-17) [2019-03-01]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/217375.html>.

[25] 市场监管总局. 市场监管总局关于发布《食品中那非类物质的测定》食品补充检验方法的公告[EB/OL]. (2018-07-02) [2019-03-01]. http://samr. saic. gov. cn/gg/201807/t20180704_274876.html.