

保健食品中新型双醋酚汀衍生物的发现、合成与鉴定

Discovery, preparation and identification of a new type of oxyphenisatine di(acetate) analogue in dietary supplement

夏金涛^{1,2,3} 吴婉琴^{1,2,3} 朱松松^{1,2,3} 江 丰^{1,2,3}

XIA Jintao^{1,2,3} WU Wanqin^{1,2,3} ZHU Songsong^{1,2,3} JIANG Feng^{1,2,3}

(1. 湖北省食品质量与安全监督检验研究院, 湖北 武汉 430075; 2. 湖北省食品质量与安全检测工程技术研究中心, 湖北 武汉 430075; 3. 国家市场监管重点实验室〔动物源性食品中重点化学危害物检测技术〕, 湖北 武汉 430075)

(1. Hubei Provincial Institute for Food Supervision and Test, Wuhan, Hubei 430075, China; 2. Hubei Provincial Engineering and Technology Research Center for Food Quality and Safety Test, Wuhan, Hubei 430075, China; 3. Key Laboratory of Detection Technology of Focus Chemical Hazards in Animal-derived Food for State Market Regulation, Wuhan, Hubei 430075, China)

摘要:目的:发现、制备和鉴定一种新型双醋酚汀衍生物。方法:在用超高效液相色谱—四级杆—飞行时间—质谱法对减肥类保健食品的日常筛查过程中,发现了一种疑似双醋酚汀的衍生物。经柱层析分离纯化得到该化合物,并通过同位素质谱图、二级质谱图、一维和二维核磁共振波谱图推测该化合物的可能结构。最终通过从头合成策略对所有可能结构进行制备,并将两种途径所得的产物进行谱图比对确证其精细结构。结果:该化合物为 5-氯双醋酚汀[5-Cl oxyphenisatine di(acetate)],是一种新型未见获批可作为食品添加剂的双醋酚汀衍生物。结论:该化合物的毒理药理学作用尚不明确,需引起监管机构的关注。掌握该类化合物的质谱裂解规律及可疑结构的从头合成将有利于新型化合物的精细结构确证。

关键词:保健食品;双醋酚汀类似物;高分辨质谱;核磁共振波谱;从头合成;确证

Abstract: Objective: To find, prepare and identify a new oxyphenisatine di(acetate) analogue. **Methods:** A suspected derivative of oxyphenisatine di(acetate) was found by high-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry during the routine screening of weight loss

healthcare product. The compound was isolated and purified by column chromatography, and the possible structures were inferred from the information of isotope mass spectra, secondary ion mass spectra, one-dimensional and two-dimensional NMR spectra. Finally, all possible structures were prepared by *de novo* synthesis strategy, and their fine structures were confirmed by spectral comparison. **Results:** The compound was identified as 5-Cl oxyphenisatine di(acetate), a new type of oxyphenisatine di(acetate), which has not been approved as food additives. **Conclusion:** The toxicological and pharmacological effects of this compound are not clear and should be of concern to regulators. The mass spectrometric fragmentation rule and the *de novo* synthesis of doubtful structures of these compounds will be beneficial to confirm the fine structure of new compounds.

Keywords: healthcare product; oxyphenisatine di(acetate) analogue; high resolution mass spectroscopy; nuclear magnetic resonance spectroscopy; *de novo* synthesis; identification

随着生活水平的提高,肥胖现象呈逐年上升的趋势。肥胖不仅影响个人形象,还会导致高血压、糖尿病等心血管疾病的发生^[1]。由于药物减肥存在作用机制明确,见效快的特点,近年来,在保健食品中非法添加西药成分的情形频频发生^[2-9]。针对这种现象,国家食品药品监督管理局和国家市场监督管理总局先后发布了 8 个补充检验标准,涉及 39 种减肥类非法添加物的检测^[10]。但这些检验标准仅能对靶向目标物进行分析,针对的物质种类

基金项目:国家市场监督管理总局科技计划项目(编号:2022MK085)

作者简介:夏金涛(1991—),男,湖北省食品质量与安全监督检验研究院工程师,博士。E-mail: 2501820896@qq.com

收稿日期:2023-07-06 **改回日期:**2023-11-24

和数量明显偏少,存在漏检现象。一些不法商家利用这一漏洞,在暴利的驱使下,开始向减肥类食品基质中添加补充检验标准监管以外、国家明令禁止的西药成分的结构衍生物^[11-15]。由于这些新型结构衍生物的毒理学作用机制及服用剂量尚不明确,消费者在不知情的情况下服用后将会对健康和生命安全造成严重的威胁。同时,这些新型结构衍生物未经批准而非法应用于食品中,给执法部门的监管带来了巨大挑战。

双醋酚汀是一种临床上常用的轻泻剂类药物,在肠道内经肠液碱解产生刺激性更强的酚汀,从而加速肠道的蠕动而发挥导泻作用。近年来,双醋酚汀作为减肥类非法添加物在食品中常被检出^[16]。为鉴别食品中非法掺杂双醋酚汀等化合物的不当行为,国家市场监督管理总局已发布了 BJS202209《食品中双醋酚汀等 19 种化合物的测定》补充检验方法对其进行检测。由于在食品中添加新型化学物质的隐蔽性强,该法远不能满足实际检测的需要,如最近已有双酚沙汀在果味型果冻中被检出的报道^[17]。研究拟通过高分辨质谱对市售及网购的 24 批次明示或暗示具有减肥功效的食品进行筛查,在 2 批次果冻中发现了一种未见能获批作为食品添加剂的新型双醋酚汀类衍生物,经同位素质谱图、二级质谱图、核磁共振波谱图解析及从头合成策略比对分析研究,确证该新型非法添加物,以期为监管部门及时做到快发现、早预防提供技术依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

1.1.1 材料与试剂

薄层层析硅胶板:TLC Silica gel 60 F254,德国默克公司;

wilmad 核磁管;5 mm,湖北热安科技有限公司;

柱层析硅胶:37~48 μm ,青岛海洋化工厂;

微孔滤膜:0.45 μm ,天津津腾实验设备有限公司;

果味型果冻等:网购;

氘代氯仿 CDCl_3 :D 含量 99.8%,美国 CIL 公司;

氘代二甲亚砜 $\text{DMSO}-d_6$:D 含量 99.8%,美国 CIL 公司;

乙腈:色谱纯,德国默克公司;

甲酸:质谱纯,美国 Fisher Scientific 公司;

三苯甲基四(五氟苯基)硼酸盐:纯度 98%,上海阿拉丁试剂有限公司;

5-氯靛红(纯度 98%)、吡啶(纯度 99.5%)、苯酚(纯度 $\geq 99.5\%$):上海麦克林生化科技有限公司;

6-氯靛红:纯度 99.82%,上海皓鸿生物医药科技有限公司;

双醋酚汀:纯度 98%,天津阿尔塔科技有限公司;

其他试剂均为国产分析纯。

1.1.2 主要仪器设备

超高效液相色谱仪:ExionLCTM AD 型,上海爱博才思分析仪器贸易有限公司;

高分辨质谱仪:Triple TOF TM 5600+型,上海爱博才思分析仪器贸易有限公司;

全数字化超导核磁共振波谱仪:AVANCE III 型,600 MHz,德国 Bruker 公司;

高效液相色谱仪:Waters e2695 型,美国 Waters 公司;

套装加热型磁力搅拌器:MS-H280-Pro 型,北京大龙兴创实验仪器有限公司;

匀质机:D-500 型,北京大龙兴创实验仪器有限公司;

旋转蒸发器:Hei-Vap Expert ML 型,德国 Heidolph 公司;

超声辅助萃取仪:S 180H 型,德国 Elma 公司;

电子天平:ME 204 型,精度 0.000 1 g,瑞士 Mettler Toledo 公司;

去离子水发生器:Milli-Q 型,美国 Millipore 公司。

1.2 方法

1.2.1 高分辨质谱分析

(1) 供试品溶液制备:称取 1.0 g 供试样品,用剪刀剪碎于 50 mL 比色管中,加入 30 mL 乙腈,40 $^{\circ}\text{C}$ 超声辅助萃取 15 min,冷却,用乙腈定容至 50 mL,静置 5 min,取上清液过 0.45 μm 滤膜,备用。

(2) 色谱条件:流动相 A 为含 0.1% 甲酸—水溶液, B 为乙腈;流速 0.3 mL/min;进样体积 5 μL ;柱温 40 $^{\circ}\text{C}$;色谱柱 C_{18} 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm,1.7 μm);梯度洗脱程序:0~2 min,5% B;2~14 min,5%~95% B;14~17 min,95% B;17~20 min,5% B。

(3) 质谱条件:采用电喷雾离子源(ESI 源)正离子扫描模式采集数据;离子源温度 550 $^{\circ}\text{C}$;电喷雾电压 5 500 V;雾化气压力和辅助气压力均为 344.7 kPa;气帘气压力 241.3 kPa;去簇电压 60 V;碰撞能量 35 V;碰撞能量范围 ± 15 V;扫描范围:一级质谱 50~1 100 Da,二级质谱 50~1 100 Da。

1.2.2 NMR 结构分析

(1) 供试品制备:取约 100 g 样品于 1 000 mL 塑料量杯中,用匀质机搅碎,分 3 次用 300 mL 乙腈超声辅助萃取 10 min,抽滤。滤液浓缩富集后,经柱层析色谱纯化($V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}$ 为 35:65)得到分析物约 25 mg,经高效液相色谱分析纯度 $\geq 99\%$ 。

(2) 核磁测试条件:锁场温度 298 K; ^1H -NMR 脉冲序列 zg30;谱宽(SWH)9.6 kHz,观察道中心频率偏置(O1P)4.8 kHz; ^{13}C -NMR 脉冲序列 zgpg30,谱宽(SW)120 kHz,观察道中心频率偏置(O1P)60 kHz;HSQC 和

HMBC 分别采用 HSQCEDETGPSISP2. 3 和 HMBCGPLNDQF 标准脉冲程序, 采样数据点阵均为 $t_2 \times t_1 = 2\,048 \times 256$, 累加次数 32。

1.2.3 双醋酚汀疑似结构的从头合成 参照图 1, 根据文献[18]的方法进行疑似结构中间体 I 的合成。

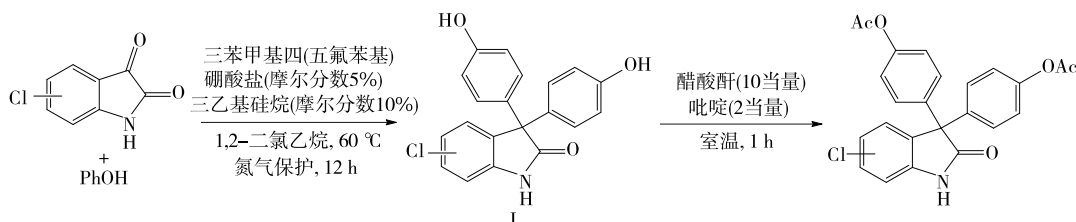


图 1 双醋酚汀类似物的从头合成技术路线

Figure 1 The route of de novo synthesis of oxyphenisatine di(acetate) analogues

2 结果与分析

2.1 减肥类保健食品中非法添加物筛查

应用 HRMS 筛查条件, 通过 Triple TOF 的 IDA 模式对 24 批次减肥类保健食品进行筛查, 结果在 2 批次果冻制品中发现了一种未见报道的新型双醋酚汀类衍生物。测试条件下, 该新型化合物的出峰时间为 10.693 min (图 2)。对双醋酚汀与其新型衍生物的同位素质谱图分析发现, 与双醋酚汀的同位素质谱图(图 3)相比, 新型衍生物母离子质荷比 436.09 峰面积与质荷比 438.08 峰面积之比约为 3 : 1、质荷比 437.10 峰面积与质荷比 439.09 峰面积之比也约为 3 : 1, 结合氯元素的天然同位素³⁵Cl 和³⁷Cl 丰度比为 3 : 1, 推测未知非法添加物可能含有氯原子取代。对双醋酚汀与其新型衍生物的二级质谱图(图 4)分析发现, 将新型衍生物母离子质荷比 436.09、子离子质荷比 300.04/258.03/230.03 与双醋酚汀母离子质荷比 402.13、子离子质荷比 266.08/224.07/196.07 比对, 新型衍生物比双醋酚汀相对分子质量多 34, 表明该新型衍

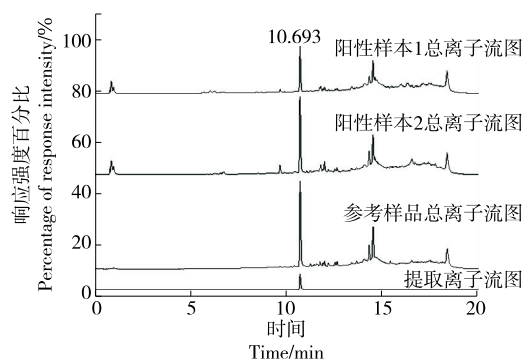


图 2 双醋酚汀类似物的非靶向筛查总离子流图和提取离子流图

Figure 2 Total ion chromatograph and extracted ion chromatograph for non-targeted screening of oxyphenisatine di(acetate) analogues

物疑似为双醋酚汀的单氯取代物。但氯原子在双醋酚汀上的取代位置经质谱不能明确分析得出, 因此有必要借助核磁测试明晰化合物的结构。

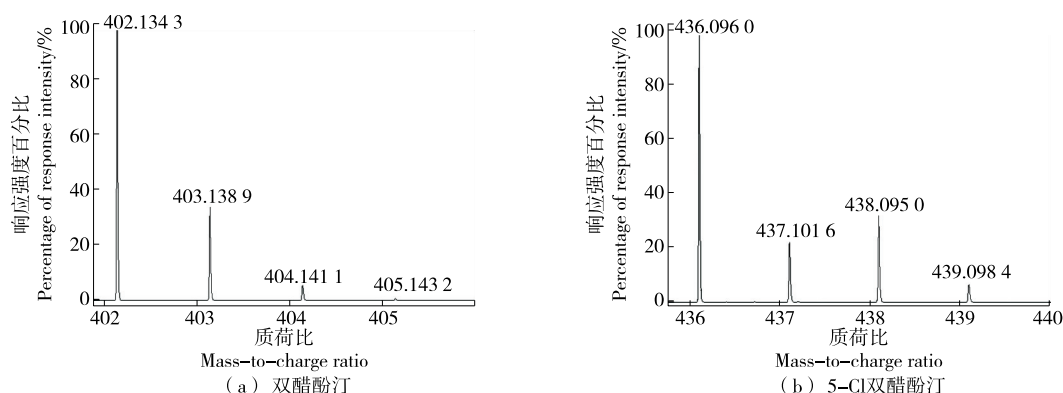


图 3 双醋酚汀及其类似物 5-Cl 双醋酚汀的一级同位素质谱图

Figure 3 First-order isotope mass spectra of oxyphenisatine di(acetate) and its analogue 5-Cl oxyphenisatine di(acetate)

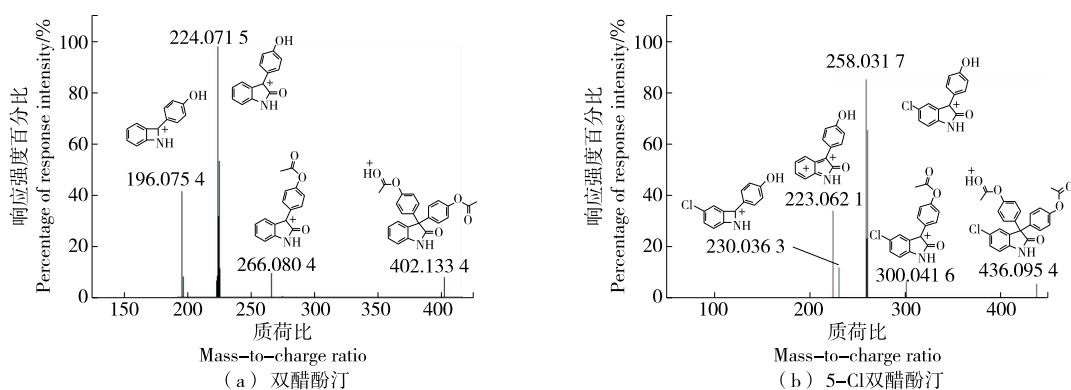


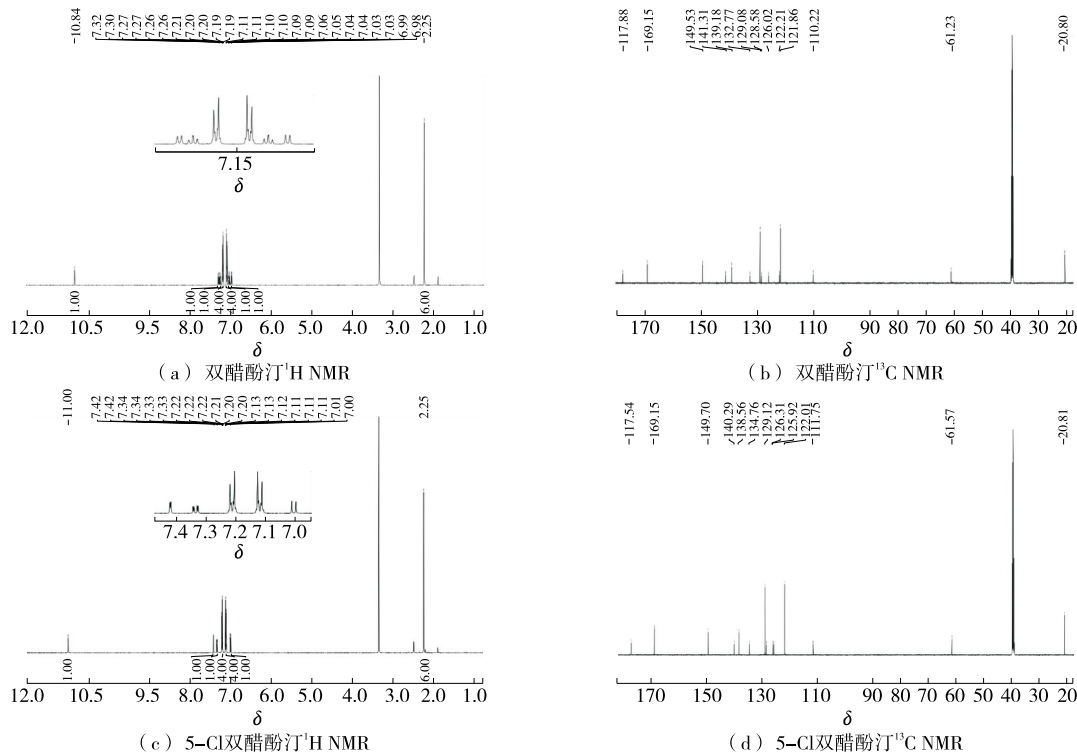
图 4 双醋酚汀及其类似物 5-Cl 双醋酚汀的二级质谱图

Figure 4 Secondary mass spectra of mass spectra of oxyphenisatine di(acetate) and its analogue 5-Cl oxyphenisatine di(acetate)

2.2 疑似物的核磁谱图分析

取双醋酚汀和供试样品各约 15 mg, 用 DMSO- d_6 溶解, 上机检测。结果表明, 疑似物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 分别为 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.23~7.18 (m, 4H), 7.15~7.09 (m, 4H), 7.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.25 (s, 6H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 178.0, 169.6, 150.2, 140.8, 139.0, 135.2, 129.6, 129.2, 126.8, 126.4, 122.5, 112.2, 62.0, 21.3。经与双醋酚汀的

^1H NMR 对比 (图 5), 从氢谱中可见 δ 11.00 (s, 1H) 为活泼 NH; 从 δ 7.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H) 与 7.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H) 的耦合裂分情况判断这 3 个氢原子为同一自旋体系; δ 2.25 (s, 6H) 为乙酰基上的甲基信号; 通过将 ^1H NMR δ 7.23~7.18 (m, 4H), 7.15~7.09 (m, 4H) 信号和 ^{13}C NMR δ 129.2, 122.5 的信号强度与双醋酚汀的 ^{13}C NMR 对比, 可知疑似物的氯原子取代应发生在吲哚啉骨架 5 号或 6 号位, 其具体位置通过核磁手段还无法确定。由于疑似物的合成步骤并不

图 5 双醋酚汀及其类似物 5-Cl 双醋酚汀的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图Figure 5 ^1H NMR and ^{13}C NMR spectras of oxyphenisatine di(acetate) and its analogue 5-Cl oxyphenisatine di(acetate) (600 MHz)

繁琐,因此通过从头合成策略对参照物进行制备,通过核磁氢谱比对来精准确证化合物的结构。

2.3 疑似物的从头合成

参照 1.2.3 方法对 5-氯双醋酚汀和 6-氯双醋酚汀进行合成,得到 5-氯双醋酚汀 0.80 g,核磁数据与 2.2 的一致;6-氯双醋酚汀 0.75 g,其核磁数据及质谱数据为 ^1H NMR(600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02(s, 1H), 7.35(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.24~7.16(m, 4H), 7.16~7.09(m, 5H), 7.01(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 2.26(s, 6H); ^{13}C NMR(151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 178.3, 169.6, 150.1, 143.3, 139.1, 133.4, 132.1, 129.5, 128.0, 122.5(重合), 110.8, 61.4, 21.3。HRMS(ESI): 理论计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.094 6;实际测试值: 436.095 8。经与疑似物进行核磁氢谱比对(图 6)发现,5-氯双醋酚汀与疑似物氢谱完全一致,而 6-氯双醋酚汀与疑似物氢谱差别明显。因此,疑似物的精细结构被确证为 5-氯双醋酚汀。

2.4 疑似物的谱学特征和谱峰归属

结合核磁共振二维谱,将 5-氯双醋酚汀和双醋酚汀的结构式及原子编号列于图 7,波谱学数据特征及原子归属见表 1。由表 1 的一维(^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 DEPT135)、二维核磁数据(HSQC、HMBC)可知,5-氯双醋酚汀和双醋酚汀的氢谱和碳谱化学位移基本保持一致。由于 5-氯双醋酚汀 5 号位存在氯原子取代,基于氯原子的诱导吸电子和共轭给电子效应,碳原子的化学位移略向低场移动,符合客观规律。

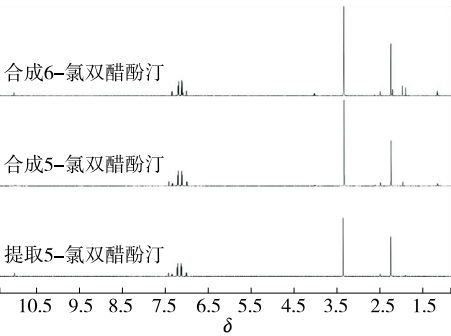


图 6 疑似物提取物与合成的 5-氯双醋酚汀、6-氯双醋酚汀的 ^1H NMR 对比图

Figure 6 Comparison of ^1H NMR spectra of the extracts with 5-Cl oxyphenisatine di(acetate) and 6-Cl oxyphenisatine di(acetate)(600 MHz)

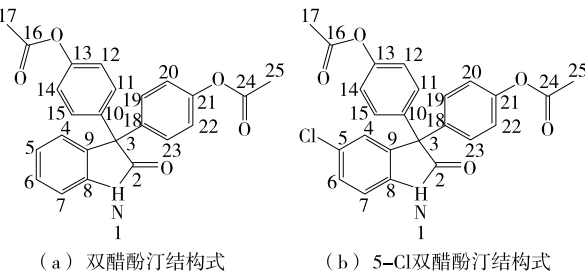


图 7 双醋酚汀和 5-氯双醋酚汀的结构式

Figure 7 The structural formula of oxyphenisatine di(acetate) and 5-Cl oxyphenisatine di(acetate)

表 1 双醋酚汀和 5-氯双醋酚汀的核磁数据及归属[†]

Table 1 NMR data and assignment of oxyphenisatine di(acetate) and 5-Cl oxyphenisatine di(acetate)

碳原子 序号	双醋酚汀					5-氯双醋酚汀				
	^1H (δ_{H})	^{13}C (δ_{C})	DEPT135 ^a	HSQC	HMBC	^1H (δ_{H}) ^a	^{13}C (δ_{C})	DEPT135 ^a	HSQC	HMBC
1	10.84	—	—	—	—	11.00	—	—	—	—
2	—	177.88	0	—	—	—	177.54	0	—	—
3	—	61.23	0	—	H-1/H-4/H-11/15H-19/23	—	61.57	0	—	H-1/H-4/H-11/15H-19/23
4	7.31(1H, d, $J=7.44$ Hz)	126.02	1	H-4/C-4	H-5/H-6	7.42(1H, d, $J=2.10$ Hz)	125.92	1	H-4/C-4	H-6
5	7.04(1H, td, $J=7.56, 0.9$ Hz)	122.21	1	H-5/C-5	H-4/H-6	—	126.31	0	—	H-4/H-6/H-7 (weak)
6	7.27(1H, td, $J=7.74, 1.08$ Hz)	128.58	1	H-6/C-6	H-5/H-7	7.33(1H, dd, $J=8.34, 2.16$ Hz)	128.67	1	H-6/C-6	H-7
7	6.98(1H, d, $J=7.74$ Hz)	110.22	1	H-7/C-7	H-6/H-5	7.00(1H, d, $J=8.34$ Hz)	111.75	1	H-7/C-7	H-6
8	—	141.31	0	—	H1/H4/H6	—	140.29	0	—	H-1/H-4/H-6/H-7(weak)
9	—	132.76	0	—	H-1/H-5/H-7	—	134.76	0	—	H-1/H-7

续表 1

碳原子 序号	双醋酚汀					5-氯双醋酚汀				
	¹ H (δ _H)	¹³ C (δ _C)	DEPT135 ^a	HSQC	HMBC	¹ H (δ _H) ^a	¹³ C (δ _C)	DEPT135 ^a	HSQC	HMBC
10/18	—	139.17	0	—	H-12/14H- 20/22	—	138.56	0	—	H-12/14H- 20/22
11/15/ 19/23	7.21~7.19 (4H, m)	129.08	1	H-11/C- 11H-15/C- 15H-19/C- 19H-23/ C-23	H-12/14H- 20/22	7.22~7.20 (4H, m)	129.12	1	H-11/C- 11H-15/C- 15H-19/C- 19H-23/ C-23	H-12/14H- 20/22
12/14/ 20/22	7.11~7.09 (4H, m)	121.86	1	H-12/C- 12H-14/C- 14H-20/C- 20H-22/ C-22	H-11/15H- 19/23	7.13~7.11 (4H, m)	122.01	1	H-12/C- 12H-14/C- 14H-20/C- 20H-22/ C-22	H-11/15H- 19/23
13/21	—	149.53	0	H-13/C- 13H-21/ C-21	H-11/15H-12/ 14H-19/23H- 20/22	—	149.70	0	—	H-11/15H-12/ 14H-19/23H- 20/22H-17/ H-25
16/24	—	169.15	0	—	H-17/H-25	—	169.15	0	—	H-17/H-25
17/25	2.25(6H,s)	20.80	3	H-17/C- 17H-25/ C-25	—	2.25(6H,s)	20.81	3	H-17/C- 17H-25/ C-25	—

† a 表示 DEPT 中的数字为连接在碳原子上的氢原子个数。

3 结论

通过对双醋酚汀的质谱裂解规律分析,利用 Triple TOF 系统的 IDA 模式,一针进样即可对化合物的同位素质谱图和二级质谱图进行分析,确认疑似物为单氯代双醋酚汀。通过核磁共振波谱确证疑似物的单氯代发生在吡啶啉苯环骨架 5 或 6 号位上,缩小了精准识别的范围。进一步通过从头合成策略对疑似物的可能结构进行制备,最终凭借氢谱比对确证了疑似物为 5-氯双醋酚汀。试验建立了食品中非法添加物精准识别确证的鉴定方法,并在两份样本中检测出国家标准中未纳入的非法添加物 5-氯双醋酚汀,需要引起相关部门的关注和重视。

参考文献

[1] 沈益妹, 章奇, 俞梅华, 等. 肥胖和中心性肥胖高血压控制不良患者合并血脂异常、糖尿病和高尿酸血症的分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(3): 327-331.
SHEN Y M, ZHANG Q, YU M H, et al. Analysis of dyslipidemia, diabetes and hyperuricemia in obesity and central obesity patients with poorly controlled hypertension[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2023, 33(3): 327-331.

[2] 李建辉, 张朝晖, 王琳, 等. 减肥保健食品中非法添加物检测方法研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(5): 1 585-1 595.

LI J H, ZHANG Z H, WANG L, et al. Research progress of analysis of illegal additives in weight-reducing dietary supplements [J]. Journal of Food Safety and Quality, 2017, 8(5): 1 585-1 595.

[3] 谭会洁, 郭常川, 邢晟, 等. Orbitrap 高分辨质谱用于保健食品中 15 种非法添加减肥类药物的筛查鉴定[J]. 色谱, 2019, 37(9): 969-976.
TAN H J, GUO C C, XING S, et al. Application of orbitrap high resolution mass spectrometry for the screening and identification of 15 adulterated weight loss compounds in dietary supplements[J]. Chinese Journal of Chromatography, 2019, 37(9): 969-976.

[4] 徐晓楠, 叶刚, 张楠, 等. 液相色谱—串联质谱法测定减肥降脂通便类保健食品中 38 种非法添加药物[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(17): 6 075-6 085.
XU X N, YE G, ZHANG N, et al. Determination of 38 kinds of illegally added drugs in health food for reducing weight, reducing blood fat and relaxing the bowels by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Journal of Food Safety and Quality, 2020, 11 (17): 6 075-6 085.

[5] 孙晶, 柳雨影, 曹玲, 等. 电喷雾—离子迁移谱快速检测减肥类保健食品中非法添加的 22 种化学药物[J]. 食品工业科技, 2020, 41(14): 228-233.
SUN J, LIU Y Y, CAO L, et al. Rapid detection of 22 illegally added chemicals in weight-loss health foods by electrospray

- ionization-ion mobility spectrometry[J]. Science and Technology of Food Industry, 2020, 41(14): 228-233.
- [6] JAIROUN A A, AL-HEMYARI S S, SHAHWAN M, et al. Adulteration of weight loss supplements by the illegal addition of synthetic pharmaceuticals[J]. Molecules, 2021, 26(22): 690-701.
- [7] 刘静, 吴琼, 王超. 液相色谱-离子阱质谱法同时测定减肥类保健食品中非法添加的 12 种化学药物[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(18): 7 286-7 292.
- LIU J, WU Q, WANG C. Simultaneous determination of 12 kinds of chemical drugs illegally mixed into slimming health foods by liquid chromatography-ion trap mass spectrometry [J]. Journal of Food Safety and Quality, 2021, 12(18): 7 286-7 292.
- [8] 孙健, 诸艳蓉, 胡青, 等. 超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱法定性筛查 52 种减肥类非法食品添加物[J]. 上海预防医学, 2022, 34(6): 519-525.
- SUN J, ZHU Y R, HU Q, et al. Qualitative screening of 52 illegally adulterated weight-losing compounds in foods by ultra high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. Shanghai Journal of Preventive Medicine, 2022, 34(6): 519-525.
- [9] 韩智, 龚蕾, 王会霞, 等. 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[J]. 食品与机械, 2019, 35(7): 74-79.
- HAN Z, GONG L, WANG H X, et al. Rapid screening and quantitative analysis of 73 kinds of chemicals illegally added in the healthy foods by Orbitrap mass spectrometry[J]. Food & Machinery, 2019, 35(7): 74-79.
- [10] 胡紫艳, 金鑫, 张玲. UPLC-MS/MS 法同时测定减肥食品中 55 种非法添加物[J]. 中国食品卫生杂志, 2023, 35(1): 38-48.
- HU Z Y, JIN X, ZHANG L. Simultaneous determination of 55 kinds of chemicals illegally added into diet foods by UPLC-MS/MS[J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2023, 35(1): 38-48.
- [11] 林柯亮, 莫晨宇, 杨海. 食品安全领域免罚清单制度的反思与重构[J]. 食品与机械, 2023, 39(1): 67-72, 178.
- LIN K L, MO C Y, YANG H. The reflection and reconstruction of the penalty exemption list system in the field of food safety[J]. Food & Machinery, 2023, 39(1): 67-72, 178.
- [12] MANS D J, GUCINSKI A C, DUNN J D, et al. Rapid screening and structural elucidation of a novel sibutramine analogue in a weight loss supplement: 11-Desisobutyl-11-benzylsibutramine [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2013, 83(1): 122-128.
- [13] WANG M, HAIDER S, CHITTIBOYINA A G, et al. 1, 5-Dimethylhexylamine (octodrine) in sports and weight loss supplements: Natural constituent or synthetic chemical[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2018, 152: 298-305.
- [14] LEE J H, YANG Y J, MIN A Y, et al. Screening and elucidation of fragmentations of 23 diuretics in dietary supplements using UHPLC-Q-Orbitrap[J]. Science & Justice: Journal of the Forensic Science Society, 2021, 61(5): 451-458.
- [15] 张帆, 王美玲, 李蓉娟, 等. 保健食品中非法添加药物的广谱筛查和确证[J]. 食品与机械, 2017, 33(11): 52-56.
- ZHANG F, WANG M L, LI R J, et al. Rapid screening and confirmation of weight-loss illegally added drugs in health foods [J]. Food & Machinery, 2017, 33(11): 52-56.
- [16] 朱吕, 陆春燕, 厉晨皓, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定食品中 4 种减肥类非法添加药物[J]. 分析仪器, 2020(5): 36-41.
- ZHU L, LU C Y, LI C H, et al. Simultaneous determination of 4 compounds illegally added in foods and losing weight health foods by HPLC-MS/MS[J]. Analytical Instrumentation, 2020(5): 36-41.
- [17] 黄芊, 叶梦薇, 冯丽凤, 等. 全自动 QuEChERS-超高效液相色谱串联质谱法测定功能型休闲食品中 58 种非法添加药物[J]. 食品科技, 2022, 47(12): 299-306.
- HUANG Q, YE M W, FENG L F, et al. Determination of 58 illegally added chemical drugs in functional leisure food by automatic QuEChERS-UPLC-MS/MS [J]. Food Science and Technology, 2022, 47(12): 299-306.
- [18] JABIR K, APARNA T, NAVEEN Y, et al. Lambert salt-initiated development of friedel-crafts reaction on isatin to access distinct derivatives of oxindoles[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2021, 86: 17 833-17 847.
- microfluidic chip[J]. Science Technology and Engineering, 2019, 20(33): 13 667-13 672.
- [81] 赵巍. 微流控芯片机械式旋转微阀的设计与实现[D]. 厦门: 厦门大学, 2020: 47.
- ZHAO W. Design and implementation of mechanical rotary microvalve with microfluidic chip[D]. Xiamen: Xiamen University, 2020: 47.
- [82] BURDÓ-MASFERRER M, DÍAZ-GONZÁLEZ M, SANCHIS A, et al. Compact microfluidic platform with LED light-actuated valves for enzyme-linked immunosorbent assay automation [J]. Biosensors, 2022, 12(5): 280.
- [83] JIN S H, LEE B, KIM J S, et al. Improvement strategy of a microfluidic sorter using a pneumatic bilayer valve[J]. Chemical Engineering Science, 2021, 245: 116834.

(上接第 20 页)

- [78] 程敏. 硅胶表面裂纹应变微阀的构筑及其在微流控芯片中的应用[D]. 湘潭: 湘潭大学, 2020: 17.
- CHEN M. Construction of silica gel surface crack strain microvalve and its application in microfluidic chip[D]. Xiangtan: Xiangtan University, 2020: 17.
- [79] 黄林奎. 基于微流控芯片的细胞培养控制系统研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2019: 45.
- HUANG L K. Research on cell culture control system based on microfluidic chip[D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2019: 45.
- [80] 赵巍, 张东旭, 王琦琛, 等. 微流控芯片通用性微阀的设计实现与性能[J]. 科学技术与工程, 2020, 20(33): 13 667-13 672.
- ZHAO W, ZHANG D X, WANG Q C, et al. Design, implementation and performance of universal microvalve with