

超高效液相色谱仪-四级杆/静电轨道阱高分辨质谱 法快速筛查及不同酒类中 64 种非法添加化合物

周楠, 黄姗, 陈卓, 袁利杰, 李彤辉

(河南省口岸食品检验检测所, 河南郑州 450000)

摘要: 本研究建立了一种基于超高效液相色谱-四级杆/静电场轨道阱高分辨质谱法快速筛查和定量分析酒类样本中 64 种非法添加化合物的方法。样品经加热除去酒精, 再加入甲醇进行超声提取并定容, 经微孔滤膜过滤后上机分析。利用 Thermo Hypersil GOLD C18 (100 mm×2.1 mm, 1.9 μm) 柱进行色谱分离, 甲酸铵溶液和乙腈为流动相进行梯度洗脱。质谱条件采用正离子和负离子同时扫描, 全扫描/数据依赖的二级扫描 (Full MS/dd-MS²) 模式, 以分析物的保留时间和一级母离子以及自动触发采集的二级碎片离子信息建立数据库, 进行高通量筛查和定量分析, 并对市售酒类样品进行筛查测定。结果表明各目标化合物在一定的质量浓度范围内线性关系良好 (相关系数 $r^2 > 0.99$), 定量限为 0.1~2.5 mg/kg, 回收率为 88.3%~127.9%, 相对标准偏差为 0.2%~6.2% (n=6)。该方法操作简单, 灵敏度高, 分析时间短, 结果准确可靠, 适用于酒类样本中 64 种非法添加化合物的快速筛查和确证。

关键词: 四级杆/静电场轨道阱高分辨质谱 (UPLC-HRMS); 非法添加化合物; 酒类; 快速筛查; 定量分析

文章编号: 1673-9078(2021)01-229-242

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2021.01.0594

Rapid Screening and Quantification of 64 Kinds of Illegally Added Compounds in Different Wines by Ultra Performance Liquid Chromatography-Quadrupole/Electrostatic Field Orbitrap High-Resolution Mass Spectrometry

ZHOU Nan, HUANG Shan, CHEN Zhuo, YUAN Li-jie, LI Tong-hui

(Food inspection and Testing Institute of Henan Province, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: In this study, a method for rapid screening and quantitative analysis of 64 kinds of illegally added compounds in alcohol samples by ultra-performance liquid chromatography-quadrupole/electrostatic field orbitrap high-resolution mass spectrometry (UPLC-HRMS) was established. The samples were heated to remove alcohol, and then methanol was added for ultrasonic extraction. The resulting extract was topped up to a fixed volume, filtered through a microporous membrane, and separated by a ThermoHypersil GOLD C18 column (100 mm×2.1 mm, 1.9 μm; ammonium formate and acetonitrile as the mobile phase for gradient elution), before analysis. Mass spectrometry conditions were: simultaneous scanning of positive and negative ions, and full scan/data-dependent secondary scan (Full MS/dd-MS²) mode. High-throughput screening and quantitative analysis of commercially available alcohol samples were carried out with the database set up based on the retention

引文格式:

周楠, 黄姗, 陈卓, 等. 超高效液相色谱仪-四级杆/静电轨道阱高分辨质谱法快速筛查及不同酒类中 64 种非法添加化合物[J]. 现代食品科技, 2021, 37(1): 229-242

ZHOU Nan, HUANG Shan, CHEN Zhuo, et al. Rapid screening and quantification of 64 kinds of illegally added compounds in different wines by ultra performance liquid chromatography-quadrupole/electrostatic field orbitrap high-resolution mass spectrometry [J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(1): 229-242

收稿日期: 2020-06-28

基金项目: 国家自然科学基金项目 (21577042)

作者简介: 周楠 (1985-), 女, 主管药师, 研究方向: 食品检验, 色谱分析等

通讯作者: 袁利杰 (1979-), 女, 副主任技师, 研究方向: 食品检验, 色谱分析

time of the analyte, primary parent ions, and automatically collected secondary fragment ions. The results showed a good linear relationship for each target compound within a certain mass concentration range, with correlation coefficients (r^2) >0.99, limits of quantitation (LOQs) ranging from 0.1 to 2.5 mg/kg, recoveries in the range of 88.3%~127.9%, and relative standard deviations as 0.2%~6.2% ($n=6$). This method is simple, highly selective, rapid, accurate and reliable, there by suitable for rapid screening and verification of 64 kinds of illegally added compounds in alcohol samples.

Key words: quadrupole/electrostatic field orbitrap high resolution mass spectrometry (UPLC-HRMS); illegally added compounds; alcohol samples; rapid screening; quantitative analysis

近年来,随着市场局对保健食品监管力度加大,很多不法商家将非法药物由保健食品添加^[1,2]转向普通食品添加,如配制酒中添加那非类药物^[3-5]、咖啡中添加西布曲明类药物^[6]等。近几年食药监局对偏远地区的酒类抽查中发现,一些不法企业为了掩盖劣质酒中的杂醇油和胺类等工艺副产物对人体的不良反应,在酒中加入了乙酰氨基酚等解热镇痛类药物^[7],对此,有媒体也进行了相关报道。研究表明,解热镇痛药和糖皮质激素类药物滥用会对中枢神经系统、胃肠道以及心血管系统,产生显著的毒副作用和不良反应^[8-10]。多种相同效果的药物同时作用于人体,会给消费者生命安全造成更严重的危害^[11-13]。《中华人民共和国食品安全法》第三十八条明确规定“生产经营的食品中不得添加药品”^[14]。由于缺乏快速有效的检测方法,亟需建立酒类样品中此类非法添加化合物的高灵敏、精确、快速的筛查检测方法。

目前检测解热镇痛类和激素类非法添加化合物的手段主要有薄层色谱法和拉曼光谱法^[15]、ELISA 检测^[16]、高效液相色谱法^[17,18]、高效液相色谱-质谱联用法^[19-22]等。常用的 HPLC-MS 方法采用低分辨率的四级杆或离子阱,而食品种类繁多,基质组分非常复杂,干扰因素多,容易出现假阳性。Orbitrap 高分辨质谱法具备超高效液相色谱的高度分离性能及轨道阱高分辨质谱的高敏感性和检测能力^[23-25],样品消耗量小,选择性强,分辨率可达 100 万以上,质量精度可达 10^{-7} ~ 10^{-6} ^[26,27],分析速度更快,适用于各种基质食品药品的安全分析^[28-31]。

本文将采用超高效液相色谱-四级杆/静电场轨道阱高分辨质谱筛查和定量分析方法,以酒类样本为研究对象,采用 Q-Exactive 正负离子切换模式获得一级数据,提取目标化合物的一级质谱精确质量数获得定性和定量结果,同时通过自动触发获得的二级碎片离子数据进行再次确认。该方法快捷、准确、高通量,可实现酒类样本中 64 种解热镇痛类和激素类非法添加化合物的快速筛查和确证,为以后酒类食品中非法添加化合物的分析测定提供有效、快捷的方法。

1 材料与方法

1.1 材料

酒类来源:296 批白酒、7 批配制酒和 3 批葡萄酒均来自于 2019 年河南省地区国抽抽检部分样品。

Thermo Q Exactive PlusTM 超高效液相色谱-质谱联用系统包括 Ultimate 3000 液相泵、自动进样器、柱温箱以及 Orbitrap 高分辨质谱, Thermo, 德国; Mettler XS205 电子天平,梅特勒,瑞士; Sigma3-30K 高速冷冻离心机, Sigma, 德国; KQ-500 TDB 温控超声仪,昆山市超声仪器有限公司。

氯苯那敏 (Chlorpheniramine)、氨基比林 (Aminopyrine)、罗通定 (Rotundine)、甲氧苄啶 (trimethoprim)、非那西丁 (Phenacetin)、苯海拉明 (Diphenhydramine)、异丙安替比林 (Propyphenazone)、氟米龙醋酸酯 (Fluorometholone acetate)、安替比林 (antipyrine)、磺胺甲恶唑 (Sulfamethoxazole)、甲基泼尼松龙 (Methylprednisolone)、曲安奈德 (Tramcinoloneacetone)、曲安西龙双醋酸酯 (Triamcinolone diacetate)、布地奈德 (Budesonide)、曲安奈德醋酸酯 (Triamcinolone acetone acetate)、倍他米松戊酸酯 (Betamethasone dipropionate)、地西泮 (diazepam)、保泰松 (Phenylbutazone)、泼尼卡酯 (Prednicarbate)、氯倍他索丙酸酯 (Clobetasol propionate)、倍他米松双丙酸酯 (Betamethasone dipropionate)、倍氯米松双丙酸酯 (Beclomethasone dipropionate)、对乙酰氨基酚 (Acetaminophen)、美洛昔康 (Meloxicam)、吡罗昔康 (Piroxicam)、芬布芬 (fenbufen)、醋氯芬酸 (Aceclofenac)、咖啡因 (Caffeine)、泼尼松龙醋酸酯 (Prednisolone acetate)、氟轻松醋酸酯 (Fluocinonide)、二氟拉松双醋酸酯 (Diflorasonediacetate)、安西奈德 (Amcinonide)、阿氯米松双丙酸酯 (Alclomethasone dipropionate)、氟替卡松丙酸酯 (Fluticasone propionate)、莫米他松糠酸

酯 (Mometasone furoate)、氯倍他松丁酸酯 (Clobetasone butyrate)、泼尼松龙 (Prednisolone)、可的松 (Cortisone)、倍他米松 (Betamethasone)、地塞米松 (Dexamethasone)、氢化可的松丁酸酯 (Hydrocortisone butyrate)、氢化可的松戊酸酯 (Hydrocortisone valerate)、泼尼松 (Prednisone)、氢化可的松 (Hydrocortisone)、氟米松 (Flumethasone)、倍氯米松 (Beclomethasone)、酮洛芬 (ketoprofen)、氢化可的松醋酸酯 (Hydrocortisone acetate)、氟米龙 (Fluoromethalone)、地夫可特 (Deflazacort)、泼尼松醋酸酯 (Prednisone acetate)、甲基泼尼松龙醋酸酯 (Methylprednisolone acetate)、倍他米松醋酸酯 (Betamethasone acetate)、地塞米松醋酸酯 (Dexamethasone acetate)、甲芬那酸 (mefenamic acid)、阿司匹林 (aspirin)、安乃近 (analginum)、双氯芬酸钠 (diclofenac)、吲哚美辛 (Indometacin)、氟氢可的松醋酸酯 (Fludrocortisone acetate)、曲安西龙 (Triamcinolone)、氟氢缩松 (Fludroxycortide)、哈西奈德 (Halcinonide)、氯唑沙宗 (Chlorzoxazone) 均购阿尔塔公司 First Standard, 以上化合物纯度均大于 97%。

甲醇、乙腈 (色谱纯), 德国 Merck 公司; 甲酸 (色谱纯), 美国 Sigma 公司; 超纯水 (电阻率为 18.2 MΩ·cm, 25 °C), 美国 Millipore 公司; 甲酸铵 (质谱纯), 美国 Fishier 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 对照品的配制

分别精密称取上述对照品各 10 mg 至 10 mL 容量瓶, 以甲醇溶解并定容至刻度, 配制成质量浓度为 1 g/L 的对照储备液。分别精密移取氯苯那敏、氨基比林、罗通定、甲氧苄啶、非那西丁、苯海拉明、异丙安替比林、氟米龙醋酸酯、安替比林、磺胺甲恶唑、甲基泼尼松龙、曲安奈德、曲安西龙双醋酸酯、布地奈德、曲安奈德醋酸酯、倍他米松戊酸酯、地西泮、保泰松、泼尼卡酯、氯倍他索丙酸酯、倍他米松双丙酸酯、倍氯米松双丙酸酯 10 μL; 对乙酰氨基酚、美洛昔康、吡罗昔康、芬布芬、醋氯芬酸、咖啡因、泼尼松龙醋酸酯、氟轻松醋酸酯、二氟拉松双醋酸酯、安西奈德、阿氯米松双丙酸酯、氟替卡松丙酸酯、莫米他松糠酸酯、氯倍他松丁酸酯、泼尼松龙、可的松、倍他米松、地塞米松、氢化可的松丁酸酯、氢化可的松戊酸酯 25 μL; 泼尼松、氢化可的松、氟米松、倍氯米松、酮洛芬、氢化可的松醋酸酯、氟米龙、地夫

可特、泼尼松醋酸酯、可的松醋酸酯、甲基泼尼松龙醋酸酯、倍他米松醋酸酯、地塞米松醋酸酯、甲芬那酸 50 μL; 阿司匹林、安乃近、双氯芬酸钠、吲哚美辛、氟氢可的松醋酸酯、曲安西龙、氟氢缩松、哈西奈德、氯唑沙宗 250 μL, 于 50 mL 容量瓶中, 以甲醇定容, 配制成混合对照中间溶液。置于 -20 °C 冰箱中储存备用, 数据采集时用甲醇稀释至一定的浓度。

1.2.2 样品的制备

称取酒样 10.0 g, 置于 50 mL 烧杯中, 于 60 °C 水浴上加热 30 min, 残液全部转移至 50 mL 容量瓶中, 用甲醇定容并摇匀, 涡旋 2 min, 超声 30 min, 经 0.22 μm 尼龙微孔滤膜过滤后备用。

1.2.3 色谱条件

色谱柱: C18 (100 mm×2.1 mm, 2.2 μm); 柱温: 30 °C; 进样量: 5 μL; 流动相: A: 5 mmol/L 甲酸铵溶液 [含 0.1% (体积分数, 下同) 甲酸], B: 0.1% 甲酸乙腈。梯度洗脱程序: 0~1 min, B 相保持 5%; 1~17 min, B 相从 5% 线性升至 37%; 17~27 min, B 相从 37% 线性升至 85%; 27~28 min, B 相从 85% 线性升至 95%; 28~31 min, B 相保持 95%; 31~33 min, B 相从 95% 线性降至 5%; 33~35 min, B 相保持 5%。

1.2.4 质谱条件

Q Exactive TM 质谱系统配有 HESI 源, 采用正负离子同时扫描模式, 喷雾电压为 3.0 kV (正离子模式) 和 2.5 kV (负离子模式), 毛细管温度和喷雾温度分别为 350 °C 和 250 °C。鞘气流速为: 35 Arb, 辅助气流速为: 15 Arb, S-lensRF 电压为 50 V。质谱扫描方式为 Full MS/dd-MS² 模式。Full MS (一级质谱全扫描) 分辨率设为 70000FWHM, 质谱扫描范围为 150~600 m/z, 自动增益控制 (AGC) 1.0 e⁵、最大注入时间 (IT) 50 ms; dd-MS² (数据依赖的二级质谱扫描) 分辨率设为 17500FWHM, AGC 设为 1.0 e⁵, IT 设为 50 ms, Isolation window 设为 4.0 m/z, Intensity threshold 设为 1.6 e⁴, 同位素排除设为“on”, 动态排除设为 10.0 s。各化合物的步进归一化碰撞能量 (NCE) 统一设为 20、40、60。64 种化合物的一级质谱信息及二级质谱信息见表 1。

1.2.5 数据处理

通过全扫描获得 64 种化合物的质谱图, 得到保留时间和精确质量数等信息, 同时载入相应的二级碎片离子数据信息, 利用 Trace finder 软件建立目标化合物的数据库, 对目标检测物进行定性筛查, 确定化学成分。以母离子作为定量离子, 采用外标法定量。

表 1 64 种化合物质谱信息

Table 1 Mass parameters for the 64 kinds of compounds

序号	化合物	结构式	相对保留时间/min	离子峰类型	理论精确质量数(m/z)	测量精确质量数(m/z)	相对质量偏差*/ 10^{-6}	子离子(m/z)
1	氯苯那敏	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₄	21.13	[M+H] ⁺	275.13095	275.13089	0.2	230.07434,167.07323
2	氨基比林	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O	10.57	[M+H] ⁺	232.14440	232.14481	1.8	113.10759,187.08705
3	罗通定	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	18.31	[M+H] ⁺	356.18563	356.18585	0.6	192.10222,165.09138
4	甲氧苄啶	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	12.90	[M+H] ⁺	291.14517	291.14551	1.2	123.06678,230.11655
5	非那西丁	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂	19.17	[M+H] ⁺	180.10191	180.10233	2.3	110.06032,138.09164
6	苯海拉明	C ₁₇ H ₂₁ NO	22.18	[M+H] ⁺	256.16595	256.16537	2.3	167.08589,152.06233
7	异丙安替比林	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	23.04	[M+H] ⁺	231.14919	231.14958	1.7	189.10269,201.10263
8	氟米龙醋酸酯	C ₂₄ H ₃₁ FO ₅	25.96	[M+H] ⁺	419.22283	419.22282	0.0	279.17471,321.18521
9	安替比林	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	14.89	[M+H] ⁺	189.10224	189.10269	2.4	131.07329,104.04973
10	磺胺甲恶唑	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	14.56	[M+H] ⁺	254.05939	254.05978	1.5	156.01173,108.04468
11	甲基泼尼松龙	C ₂₂ H ₃₀ O ₅	24.86	[M+H] ⁺	375.21660	375.21597	1.7	161.09361,357.20627
12	曲安奈德	C ₂₄ H ₃₁ FO ₆	25.03	[M+H] ⁺	435.21774	435.21798	0.6	397.20111,339.15936
13	曲安西龙双醋酸酯	C ₂₅ H ₃₁ FO ₈	23.92	[M+H] ⁺	479.20757	479.20673	1.8	321.14804,441.19061
14	布地奈德	C ₂₅ H ₃₄ O ₆	26.92	[M+H] ⁺	431.24282	431.24176	2.5	147.08072,413.23267
15	曲安奈德醋酸酯	C ₃₆ H ₃₃ FO ₇	26.59	[M+H] ⁺	477.22831	477.22748	1.7	339.15918,321.14810
16	倍他米松戊酸酯	C ₂₇ H ₃₇ FO ₆	27.77	[M+H] ⁺	477.26469	477.26395	1.6	279.17365,355.18964
17	地西泮	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O	25.82	[M+H] ⁺	285.07892	285.07913	0.7	154.04205,257.08423
18	保泰松	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	26.43	[M+H] ⁺	309.15975	309.16022	1.5	160.11237,190.12296
19	泼尼卡酯	C ₂₇ H ₃₆ O ₈	27.37	[M+H] ⁺	489.24829	489.24744	1.7	115.0924,381.20639
20	氯倍他索丙酸酯	C ₂₅ H ₃₂ ClFO ₅	27.20	[M+H] ⁺	467.19951	467.19873	1.7	263.14352,355.14621
21	倍他米松双丙酸酯	C ₂₈ H ₃₇ FO ₇	27.88	[M+H] ⁺	505.25961	505.25858	2.0	279.17471,319.16962
22	倍氯米松双丙酸酯	C ₂₈ H ₃₇ ClO ₇	28.31	[M+H] ⁺	521.23006	521.22943	1.2	503.21985,301.15894
23	对乙酰氨基酚	C ₈ H ₉ NO ₂	6.33	[M+H] ⁺	152.07061	152.07083	1.4	110.06029,93.03365
24	美洛昔康	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄ S ₂	20.92	[M+H] ⁺	352.04202	352.04224	0.6	115.03293,141.01219
25	吡罗昔康	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	17.78	[M+H] ⁺	332.06995	332.07008	0.4	95.06076,121.04008
26	芬布芬	C ₁₆ H ₁₄ O ₃	21.73	[M+H] ⁺	255.10157	255.10218	2.4	181.06506,237.09111
27	醋氯芬酸	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ NO ₄	23.30	[M+H] ⁺	354.02944	354.02993	1.4	214.04211,250.01872
28	咖啡因	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	7.63	[M+H] ⁺	195.08765	195.08806	2.1	138.06670,89.06007
29	泼尼松龙醋酸酯	C ₂₃ H ₃₀ O ₆	24.82	[M+H] ⁺	403.21152	403.21193	1.0	147.08070,385.20093
30	氟轻松醋酸酯	C ₂₆ H ₃₂ F ₂ O ₇	26.50	[M+H] ⁺	495.21889	495.21732	3.2	121.06503,337.14359
31	二氟拉松双醋酸酯	C ₂₆ H ₃₂ F ₂ O ₇	26.32	[M+H] ⁺	495.21889	495.2179	2.0	317.15387,101.02356
32	安西奈德	C ₂₈ H ₃₅ FO ₇	27.78	[M+H] ⁺	503.24396	503.24393	0.1	339.15393,321.14880
33	阿氯米松双丙酸酯	C ₂₈ H ₃₇ ClO ₇	27.00	[M+H] ⁺	521.23006	521.22894	2.1	171.08061,301.15891
34	氟替卡松丙酸酯	C ₂₅ H ₃₁ F ₃ O ₅ S	27.26	[M+H] ⁺	501.19171	501.19077	1.9	293.15408,313.16037
35	莫米他松糠酸酯	C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ O ₅	27.22	[M+H] ⁺	521.14922	521.14874	0.9	263.14343,503.13977
36	氯倍他松丁酸酯	C ₂₆ H ₃₂ ClFO ₅	27.75	[M+H] ⁺	479.19951	479.19974	0.5	343.14615,279.13849
37	泼尼松龙	C ₂₁ H ₂₈ O ₅	23.59	[M+H] ⁺	361.20095	361.20215	3.3	147.08066,343.19064
38	可的松	C ₂₁ H ₂₈ O ₅	23.06	[M+H] ⁺	361.20095	361.20105	0.3	163.11198,121.06506
39	倍他米松	C ₂₂ H ₂₉ FO ₅	24.50	[M+H] ⁺	393.20718	393.20756	1.0	147.08067,355.19046

转下页

接上页

40	地塞米松	C ₂₂ H ₂₉ FO ₅	24.63	[M+H] ⁺	393.20718	393.20823	2.7	147.08066,355.19052
41	氢化可的松丁酸酯	C ₂₅ H ₃₆ O ₆	26.45	[M+H] ⁺	433.25847	433.25894	1.1	121.06507,345.20642
42	氢化可的松戊酸酯	C ₂₆ H ₃₈ O ₆	27.24	[M+H] ⁺	447.27412	447.27435	0.5	121.06507,345.20612
43	泼尼松	C ₂₁ H ₂₆ O ₅	22.85	[M+H] ⁺	359.18530	359.18539	0.3	147.08067,341.17517
44	氢化可的松	C ₂₁ H ₃₀ O ₅	23.55	[M+H] ⁺	363.21660	363.21683	0.6	121.06506,105.07015
45	氟米松	C ₂₂ H ₂₈ FO ₅	24.34	[M+H] ⁺	411.19766	411.19755	0.3	253.12262,121.06505
46	倍氯米松	C ₂₂ H ₂₉ ClO ₅	24.86	[M+H] ⁺	409.17763	409.17685	1.9	391.16739,147.08075
47	酮洛芬	C ₁₆ H ₁₄ O ₃	25.10	[M+H] ⁺	255.10157	255.10196	1.5	105.03381,209.09650
48	氢化可的松醋酸酯	C ₂₃ H ₃₁ FO ₆	24.83	[M+H] ⁺	405.22717	405.22699	0.4	327.19589,309.18530
49	氟米龙	C ₂₂ H ₂₉ FO ₄	25.14	[M+H] ⁺	377.21226	377.21353	1.5	279.17477,321.18542
50	地夫可特	C ₂₅ H ₃₁ NO ₆	25.56	[M+H] ⁺	442.22241	442.22296	1.2	142.05026,124.03963
51	泼尼松醋酸酯	C ₂₃ H ₂₈ O ₆	24.74	[M+H] ⁺	401.19582	401.19588	0.1	147.08072,295.16977
52	甲基泼尼松龙醋酸酯	C ₂₄ H ₃₂ O ₆	25.81	[M+H] ⁺	417.22717	417.22614	2.5	253.15895,399.21698
53	倍他米松醋酸酯	C ₂₄ H ₃₁ FO ₆	25.54	[M+H] ⁺	435.21774	435.21658	2.7	279.17474,319.16971
54	地塞米松醋酸酯	C ₂₄ H ₃₁ FO ₆	25.71	[M+H] ⁺	435.21774	435.21692	1.9	237.12784,309.18521
55	甲芬那酸	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	28.65	[M+H] ⁺	242.11756	242.11774	0.7	224.10727,209.08391
56	阿司匹林	C ₉ H ₈ O ₄	1.24	[M-H] ⁻	178.87989	178.88013	1.3	134.96956,90.99904
57	安乃近	C ₁₃ H ₁₆ N ₃ NaO ₄ S	9.01	[M-Na] ⁻	310.08560	310.08542	0.6	191.04959,175.01787
58	双氯芬酸钠	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ NO ₄	23.48	[M-Na] ⁻	294.00831	294.00846	0.5	250.01932,193.15935
59	吲哚美辛	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄	23.39	[M-H] ⁻	356.06951	356.06924	0.8	312.07947,282.03320
60	氟氢可的松醋酸酯	C ₂₃ H ₃₁ FO ₆	24.73	[M+H] ⁺	423.21774	423.21796	0.5	239.14326,181.10214
61	曲安西龙	C ₂₁ H ₂₇ FO ₆	21.41	[M+H] ⁺	395.18644	395.18729	2.2	357.17004,225.12776
62	氟氢缩松	C ₂₄ H ₃₃ FO ₆	25.34	[M+H] ⁺	437.23390	437.23407	0.4	361.18118,181.10208
63	哈西奈德	C ₂₄ H ₃₂ ClFO ₅	27.27	[M+H] ⁺	455.19951	455.1998	0.6	121.06503,105.07011
64	氯唑沙宗	C ₇ H ₄ ClNO ₂	21.82	[M-H] ⁻	168.98578	168.98589	0.7	132.00912,76.01917

2 结果与讨论

2.1 提取溶剂的优化

本实验分别考察了甲醇、乙腈、50% (V/V) 甲醇水溶液和 50% (V/V) 乙腈水对酒类样本中非法添加化合物的提取效果, 及不同超声提取时间 (10、20、30 min) 的提取效果。结果表明有机溶剂的提取可以明显提高对乙酰氨基酚、氨基比林等化合物的提取率。超声提取 20 或 30 min 均可达到较好的提取效果。考虑到对人体伤害、环保和成本等方面的因素, 故处理方法选择甲醇超声提取 30 min。

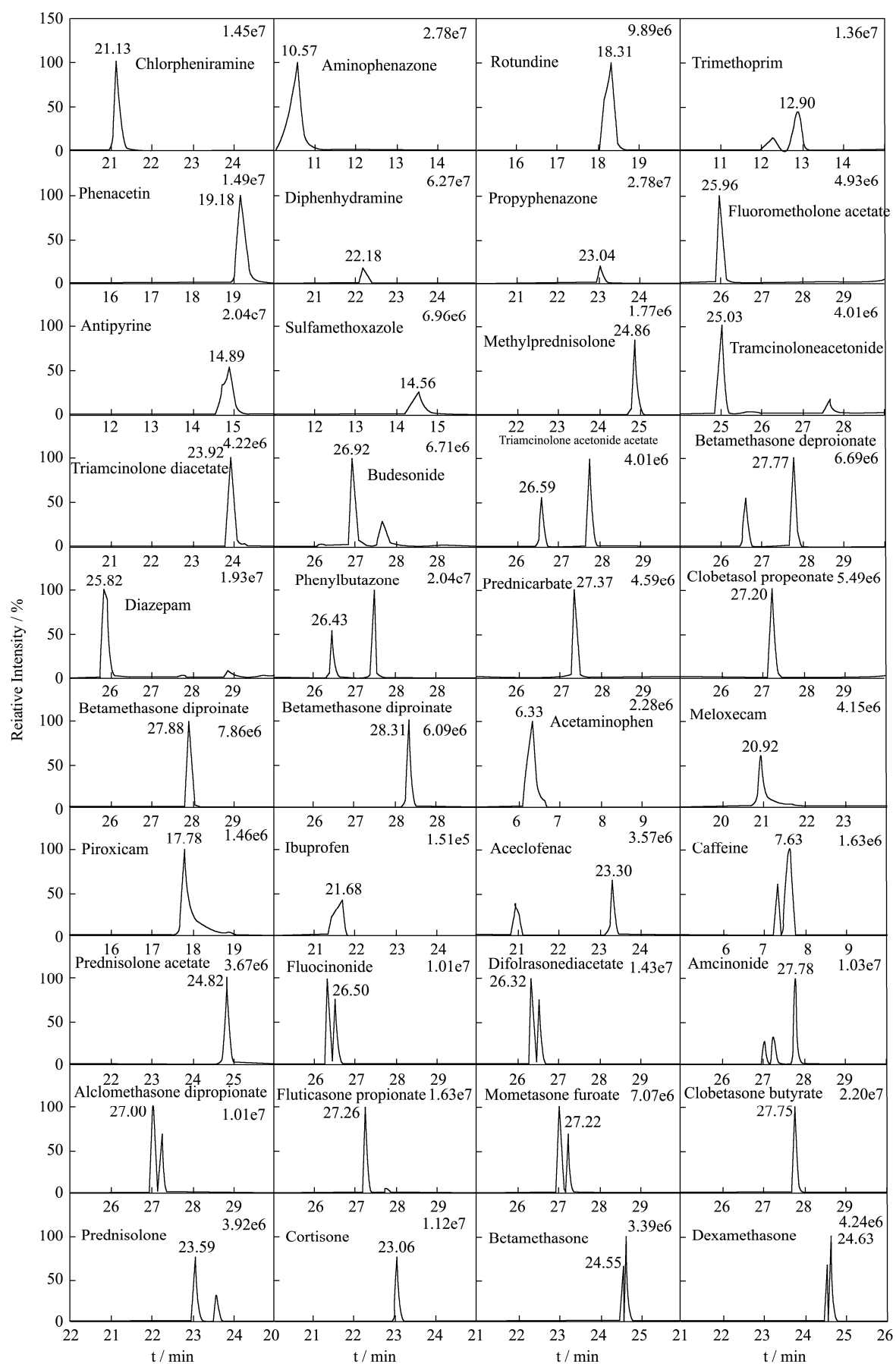
2.2 色谱条件的优化

实验对比了 Waters ACQUITY BEH C18 (100 mm×2.1, 100 mm, 1.7 μm) 柱、Thermo Hypersil GOLD C18 (100 mm×2.1 mm, 1.9 μm) 柱和 Agilent Zorbax SB-C18 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm) 三种色谱柱的分离效果。结果表明, 普通的色谱柱柱效偏低, 不能保

证每种目标物都有较好的峰形, Thermo Hypersil GOLD C18 柱采用亚微米填料技术, 具有更高的分离度, 更快的分析速度, 该柱在较短的时间内能够梯度洗脱出 64 种解热镇痛和激素类药物, 且各目标化合物的保留良好, 峰形对称, 对甲氧苄啶、磺胺甲恶唑等的峰形起到了较好的改善作用, 并能实现倍他米松和地塞米松等分子量相同保留时间相近化合物的有效分离, 因此选定该色谱柱进行本方法的研究。

流动相的选择, 对比了用乙腈和甲醇作为有机相以及水、5 mmol/L 甲酸铵溶液、甲酸水作为水相对 64 种解热镇痛和激素类药物分离作用的影响。实验结果表明, 当流动相为 5 mmol/L 甲酸铵溶液-乙腈体系时, 可获得最佳的色谱峰形和分离效果, 且可同时应用在正离子和负离子模式, 不同化合物均能获得较高的质谱响应; 在 (ESI⁺) 条件下, 甲酸的加入有助于目标物离子化, 从而提高分离效率和信号的强度; 梯度洗脱分成四个阶段, 逐级放缓, 将采集时间延长至 35 min, 能更好的解决氟轻松醋酸酯和二氟拉松双醋酸酯、泼尼松龙和可的松等分子量相同或结构相似的化

合物保留时间相近的问题。64 种化合物的标准溶液的 提取离子流色谱图见图 1。



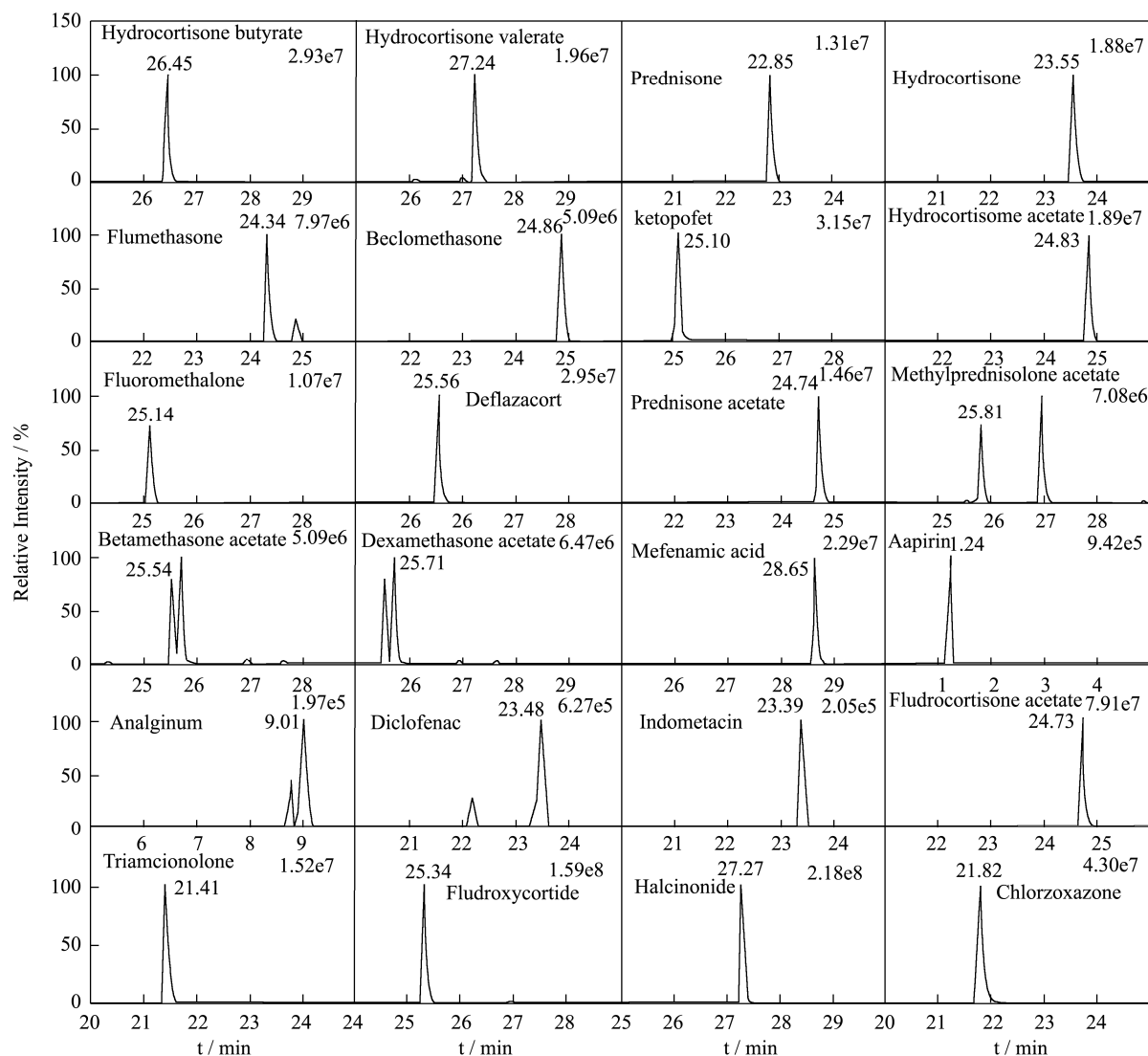


图 1 64 种化合物混合标准溶液的提取离子流色谱图

Fig.1 Extracted ion chromatograms of the mixed standard solution of 64 compound

2.3 质谱条件的优化

使用一级质谱全扫描/数据依赖二级质谱扫描模式 (Full MS/dd-MS²) 对选定的质量数 (100~1000 *m/z*) 做一级质谱全扫描, 发现母离子自动触发二级质谱扫描, 在得到一级精确质量数的同时又得到了二级质谱的全扫描信息。Orbitrap 具有不同的分辨率 (17500、35000、70000 和 140000 FWHM), 较高的分辨率越高可以更好的区分目标化合物与其他质量数相近组分, 但会存在扫描速度慢, 扫描点数少的问题, 考虑到筛查和定量的准确性, 最终采用分辨率 $R=70000$, TopN=5, 一个扫描循环的时间大概是 0.8 s, 此扫描速度与实验建立的超高效液相的速度相匹配, 扫描点数满足筛查与定量分析要求, 且质量偏差均小于 3.5×10^{-6} (见表 1), 扫描准确度符合要求。

二级质谱扫描主要利用碎片离子的质谱图和离子

信息进行定性, 因此采用相对较低的分辨率 $R=17500$, C-trap 存储离子数 (AGC target) 设置为 1×10^5 , 采用 20%、40%、60% 3 种不同归一化碰撞能对化合物进行碎裂, 能够得到碎片离子信息丰富的加合图, 灵敏度满足分析要求, 可对目标化合物进行更准确的定性。70000 FWHM 的分辨率作为全扫描分辨率, 在该分辨率下, 64 种化合物保留时间、准确质量数和碎片离子信息见表 1, 单次测定在 35 min 内基本实现分离, 互无干扰。理论质量数与实际测得的质量数相对偏差越小, 筛查结果准确度越高, 采用理论质量数 ± 5 对目标化合物进行提取离子流 (EIC) 处理, 可以获得有效的选择性。

2.4 基质效应评价

由于酒类样本基质复杂, 在前处理净化后并不能完全去除杂质的干扰, 基质中的非挥发性组分与目标

化合物在离子化的过程中产生竞争,可能会产生抑制或增强待测物的离子化效率,产生基质增强或抑制效应^[32,33],高分辨质谱较三重四级杆相比有更强的抗干扰能力^[34]。本实验考察了 64 种标准品分别以白酒和配制酒配制基质标准曲线,与空白溶剂甲醇配制成的标准曲线相比,通过峰面积比值(基质标准样品峰面积/试剂标准样品峰面积)及各标准曲线的线性相关系数、斜率及截距等,综合评价样品的基质效应^[35],结果发现,酒类样品为液体样品,基质相对简单,并未对这 64 种标准品产生较明显的基质效应,考虑到操作方便,因此在定量时采用溶剂甲醇配制标准曲线。

2.5 方法学的考察

2.5.1 方法的线性范围

高分辨质谱可以提供待测组分可能的元素组成,仅需采用全扫描并提取精确质量数色谱图即可完成定性定量,利用自动触发的二级质谱采集完成准确性。

只要保证多种药物能够全部检出并能准确确定即可,本实验采用在溶剂中添加一系列的标准工作液。以色谱峰面积(Y)为纵坐标、各组分对照溶液的质量浓度(X, $\mu\text{g/L}$)为横坐标做线性回归方程,64 种解热镇痛和激素类药物在相应浓度范围内呈良好的线性关系,相关系数(r^2)均 >0.99 ,线性范围宽。试验各化合物不同浓度点在仪器上的响应,选取以信噪比($S/N \geq 10$)的浓度点作为各化合物的定量限,此浓度也作为方法中标准曲线最低点。(结果见表 2)。

2.5.2 回收率和精密度

在白酒和配制酒样品中分别添加 64 种标准溶液制成阳性加标样品,添加水平为标准曲线中间浓度,并对每个样品进行 6 次重复实验,计算回收率和相对标准偏差(relative standard deviations, RSD)。结果见表 3,方法回收率的范围在 88.3%~127.9%,RSD 为 0.2%~6.2%,该方法具有较好的回收率和重复性,符合检验方法要求。

表 2 64 种化合物的线性方程、线性范围、 r^2 和定量限

Table 2 Linear equation, linear range, correlation coefficients (r^2), and limits of quantitation (LOQ) of the 64 kinds of compounds

No.	Compound	r^2	Linear range/(ng/mL)	Linear equation	LOQ/(mg/kg)
1	氯苯那敏	0.9952	2~20	$Y=5.107 \times 10^5 X + 8.185 \times 10^4$	0.1
2	氨基比林	0.9968	2~20	$Y=1.187 \times 10^6 X - 1.045 \times 10^6$	0.1
3	罗通定	0.9997	2~20	$Y=2.997 \times 10^6 X - 1.153 \times 10^6$	0.1
4	甲氧苄啶	0.9997	2~20	$Y=6.255 \times 10^5 X - 2.419 \times 10^5$	0.1
5	非那西丁	0.9970	2~20	$Y=2.704 \times 10^5 X - 1.573 \times 10^5$	0.1
6	苯海拉明	0.9985	2~20	$Y=3.832 \times 10^6 X - 1.646 \times 10^6$	0.1
7	异丙安替比林	0.9965	2~20	$Y=1.367 \times 10^6 X - 1.138 \times 10^5$	0.1
8	氟米龙醋酸酯	0.9972	2~20	$Y=3.321 \times 10^5 X - 2.511 \times 10^5$	0.1
9	安替比林	0.9995	2~20	$Y=2.230 \times 10^5 X - 8.597 \times 10^4$	0.1
10	磺胺甲恶唑	0.9998	2~20	$Y=2.967 \times 10^5 X - 1.069 \times 10^5$	0.1
11	甲基泼尼松龙	0.9995	2~20	$Y=4.183 \times 10^4 X - 3.526 \times 10^4$	0.1
12	曲安奈德	0.9950	2~20	$Y=7.149 \times 10^4 X + 1.929 \times 10^4$	0.1
13	曲安西龙双醋酸酯	0.9953	2~20	$Y=7.716 \times 10^4 X - 5.970 \times 10^4$	0.1
14	布地奈德	0.9954	2~20	$Y=2.659 \times 10^4 X - 2.437 \times 10^4$	0.1
15	曲安奈德醋酸酯	0.9989	2~20	$Y=4.930 \times 10^4 X - 1.713 \times 10^4$	0.1
16	倍他米松戊酸酯	0.9994	2~20	$Y=1.625 \times 10^5 X - 8.427 \times 10^4$	0.1
17	地西泮	0.9980	2~20	$Y=9.326 \times 10^5 X - 4.844 \times 10^4$	0.1
18	保泰松	0.9904	2~20	$Y=2.042 \times 10^5 X + 3.416 \times 10^4$	0.1
19	泼尼卡酯	0.9955	2~20	$Y=1.179 \times 10^5 X - 1.240 \times 10^5$	0.1
20	氯倍他索丙酸酯	0.9905	2~20	$Y=2.928 \times 10^4 X - 3.386 \times 10^4$	0.1
21	倍他米松双丙酸酯	0.9971	2~20	$Y=1.772 \times 10^5 X - 2.206 \times 10^4$	0.1
22	倍氯米松双丙酸酯	0.9962	2~20	$Y=6.948 \times 10^4 X + 9.473 \times 10^3$	0.1
23	对乙酰氨基酚	0.9979	5~50	$Y=3.658 \times 10^5 X + 6.336 \times 10^4$	0.25
24	美洛昔康	0.9931	5~50	$Y=2.855 \times 10^5 X + 7.813 \times 10^4$	0.25

转下页

接上页

25	吡罗昔康	0.9979	5~50	$Y=7.483 \times 10^4 X + 7.362 \times 10^6$	0.25
26	芬布芬	0.9959	5~50	$Y=7.221 \times 10^2 X - 8.47 \times 10^1$	0.25
27	醋氯芬酸	0.9940	5~50	$Y=2.141 \times 10^4 X + 4.984 \times 10^3$	0.25
28	咖啡因	0.9964	5~50	$Y=9.75 \times 10^4 X - 7.138 \times 10^4$	0.25
29	泼尼松龙醋酸酯	0.9927	5~50	$Y=3.214 \times 10^4 X + 9.142 \times 10^4$	0.25
30	氟轻松醋酸酯	0.9967	5~50	$Y=7.215 \times 10^4 X + 8.994 \times 10^4$	0.25
31	二氟拉松双醋酸酯	0.9908	5~50	$Y=6.022 \times 10^4 X + 3.202 \times 10^4$	0.25
32	安西奈德	0.9907	5~50	$Y=5.273 \times 10^4 X + 1.146 \times 10^5$	0.25
33	阿氯米松双丙酸酯	0.9969	5~50	$Y=5.475 \times 10^4 X + 1.017 \times 10^5$	0.25
34	氟替卡松丙酸酯	0.9919	5~50	$Y=1.190 \times 10^5 X - 1.588 \times 10^5$	0.25
35	莫米他松糠酸酯	0.9942	5~50	$Y=1.654 \times 10^4 X + 3.787 \times 10^3$	0.25
36	氯倍他松丁酸酯	0.9941	5~50	$Y=1.075 \times 10^5 X + 1.359 \times 10^4$	0.25
37	泼尼松龙	0.9901	5~50	$Y=4.414 \times 10^4 X + 5.199 \times 10^4$	0.25
38	可的松	0.9952	5~50	$Y=1.162 \times 10^5 X + 1.591 \times 10^4$	0.25
39	倍他米松	0.9945	5~50	$Y=3.571 \times 10^4 X + 5.868 \times 10^4$	0.25
40	地塞米松	0.9933	5~50	$Y=3.630 \times 10^4 X + 5.080 \times 10^4$	0.25
41	氢化可的松丁酸酯	0.9939	5~50	$Y=2.754 \times 10^5 X - 3.280 \times 10^4$	0.25
42	氢化可的松戊酸酯	0.9911	5~50	$Y=2.448 \times 10^5 X - 1.990 \times 10^5$	0.25
43	泼尼松	0.9992	10~100	$Y=2.622 \times 10^4 X - 1.660 \times 10^4$	0.25
44	氢化可的松	0.9997	10~100	$Y=1.152 \times 10^5 X - 1333 \times 10^4$	0.5
45	氟米松	0.9995	10~100	$Y=3.729 \times 10^4 X + 3.764 \times 10^3$	0.5
46	倍氯米松	0.9992	10~100	$Y=2.556 \times 10^4 X - 5.407 \times 10^3$	0.5
47	酮洛芬	0.9994	10~100	$Y=6.889 \times 10^5 X + 4.676 \times 10^5$	0.5
48	氢化可的松醋酸酯	0.9991	10~100	$Y=5.438 \times 10^4 X + 1.718 \times 10^4$	0.5
49	氟米龙	0.9972	10~100	$Y=4.469 \times 10^4 X - 2.848 \times 10^4$	0.5
50	地夫可特	0.9996	10~100	$Y=1.006 \times 10^5 X + 7.919 \times 10^4$	0.5
51	泼尼松醋酸酯	0.9963	10~100	$Y=3.497 \times 10^4 X + 4.408 \times 10^4$	0.5
52	甲基泼尼松龙醋酸酯	0.9985	10~100	$Y=1.369 \times 10^4 X - 4.175 \times 10^3$	0.5
53	倍他米松醋酸酯	0.9979	10~100	$Y=3.516 \times 10^3 X + 5.047 \times 10^3$	0.5
54	地塞米松醋酸酯	0.9994	10~100	$Y=7.405 \times 10^3 X + 8.680 \times 10^3$	0.5
55	甲芬那酸	0.9996	10~100	$Y=8.968 \times 10^5 X + 9.552 \times 10^5$	0.5
56	阿司匹林	0.9916	5~500	$Y=2.535 \times 10^4 X - 1.404 \times 10^4$	2.5
57	安乃近	0.9963	5~500	$Y=2.016 \times 10^3 X + 1.654 \times 10^5$	2.5
58	双氯芬酸钠	0.9983	5~500	$Y=1.535 \times 10^4 X + 1.098 \times 10^5$	2.5
59	吲哚美辛	0.9940	5~500	$Y=1.085 \times 10^3 X - 5.482 \times 10^2$	2.5
60	氟氢可的松醋酸酯	0.9993	5~500	$Y=2.444 \times 10^4 X - 1.148 \times 10^5$	2.5
61	曲安西龙	0.9993	5~500	$Y=1.151 \times 10^4 X - 4.383 \times 10^4$	2.5
62	氟氢缩松	0.9952	5~500	$Y=3.486 \times 10^4 X + 8.284 \times 10^5$	2.5
63	哈西奈德	0.9979	5~500	$Y=3.711 \times 10^4 X + 1.541 \times 10^5$	2.5
64	氯唑沙宗	0.9970	5~500	$Y=9.310 \times 10^4 X + 1.718 \times 10^6$	2.5

表 3 64 种化合物在白酒和配制酒的样品中的加标回收率和精密度 (n=6)

Table 3 Spiked recoveries and relative standard deviations (RSD) of the 64 kinds of compounds in white spirit and mixed liquor

序号	化合物	添加水平/(ng/mL)	白酒		配制酒	
			回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%
1	氯苯那敏	8	89.3	4.4	95.2	2.6
2	氨基比林	8	94.2	3.3	96.8	0.2
3	罗通定	8	95.1	0.7	94.4	1.2
4	甲氧苄啶	8	101.3	2.4	97.6	5.2
5	非那西丁	8	95.1	1.0	88.4	5.3
6	苯海拉明	8	96.8	3.4	92.3	5.2
7	异丙安替比林	8	96.6	4.7	90.4	2.3
8	氟米龙醋酸酯	8	92.1	5.2	99.7	4.3
9	安替比林	8	89.4	2.1	90.6	3.2
10	磺胺甲恶唑	8	88.3	5.1	90.1	3.3
11	甲基泼尼松龙	8	95.1	0.4	98.8	1.6
12	曲安奈德	8	98.4	1.7	96.3	2.2
13	曲安西龙双醋酸酯	8	108.8	3.1	104.1	2.0
14	布地奈德	8	102.3	0.4	106.7	2.1
15	曲安奈德醋酸酯	8	93.6	3.9	88.6	2.2
16	倍他米松戊酸酯	8	99.0	2.4	95.6	3.1
17	地西泮	8	102.2	0.2	102.5	2.3
18	保泰松	8	95.3	1.1	98.7	3.5
19	泼尼卡酯	8	97.6	0.8	99.2	1.3
20	氯倍他索丙酸酯	8	105.4	3.8	101.7	1.8
21	倍他米松双丙酸酯	8	96.7	2.9	100.7	1.8
22	倍氯米松双丙酸酯	8	94.2	0.1	93.1	1.3
23	对乙酰氨基酚	20	122.1	5.3	127.9	6.2
24	美洛昔康	20	95.8	3.2	96.4	0.8
25	吡罗昔康	20	96.1	0.5	92.4	1.3
26	芬布芬	20	88.4	3.0	89.4	3.1
27	醋氯芬酸	20	103.4	2.6	94.6	2.7
28	咖啡因	20	98.7	1.1	98.1	0.3
29	泼尼松龙醋酸酯	20	103.4	0.6	108.4	1.7
30	氟轻松醋酸酯	20	111.1	0.4	102.3	3.2
31	二氟拉松双醋酸酯	20	98.9	2.3	95.4	1.1
32	安西奈德	20	89.4	3.8	94.2	5.2
33	阿氯米松双丙酸酯	20	95.7	1.1	97.2	3.5
34	氟替卡松丙酸酯	20	104.2	3.2	99.6	2.0
35	莫米他松糠酸酯	20	96.4	1.0	97.8	3.5
36	氯倍他松丁酸酯	20	93.7	4.6	100.0	2.1
37	泼尼松龙	20	98.0	0.6	98.7	2.1
38	可的松	20	101.1	2.4	104.6	3.3
39	倍他米松	20	104.8	5.2	103.7	4.1
40	地塞米松	20	104.7	5.1	103.8	4.4

转下页

接上页

41	氢化可的松丁酸酯	20	98.3	1.6	99.3	2.2
42	氢化可的松戊酸酯	20	106.2	2.4	102.7	3.8
43	泼尼松	40	96.7	1.7	94.4	3.5
44	氢化可的松	40	93.4	0.8	93.5	2.6
45	氟米松	40	96.7	4.0	91.3	2.8
46	倍氯米松	40	98.4	3.3	96.5	5.2
47	酮洛芬	40	94.5	2.9	90.8	1.4
48	氢化可的松醋酸酯	40	92.3	0.8	93.6	1.4
49	氟米龙	40	94.6	5.2	87.9	3.5
50	地夫可特	40	90.8	0.9	89.6	2.2
51	泼尼松醋酸酯	40	92.7	0.5	93.3	1.8
52	甲基泼尼松龙醋酸酯	40	96.5	5.7	89.0	2.3
53	倍他米松醋酸酯	40	99.6	2.0	98.5	1.9
54	地塞米松醋酸酯	40	99.3	1.8	98.3	1.8
55	甲芬那酸	40	94.4	0.6	96.0	0.3
56	阿司匹林	200	87.3	2.7	86.5	1.8
57	安乃近	200	90.1	3.1	91.5	2.8
58	双氯芬酸钠	200	96.8	0.7	101.2	1.5
59	吲哚美辛	200	102.7	2.9	98.6	1.1
60	氟氢可的松醋酸酯	200	94.2	0.9	95.0	2.8
61	曲安西龙	200	96.2	1.3	95.0	0.3
62	氟氢缩松	200	96.0	0.8	97.1	3.5
63	哈西奈德	200	89.6	3.3	93.9	2.6
64	氯唑沙宗	200	102.9	3.6	97.8	5.5

2.6 快速定性筛查数据库的建立

利用四级杆静电场轨道阱串联质谱技术，直接采集了 64 种解热镇痛和激素类药物的一级全扫描和二级质谱数据（raw 格式），导入 Trace Finder 软件，以建立定性、定量筛查方法数据库进行自动筛查。如果样品中某个离子的 4 个筛查选项（即分子离子准确质量、保留时间、碎片离子准确质量及同位素分布）均符合筛查标准（筛查通过 Flag 显示绿灯），则判定样品为阳性。在实际样品测定时，可在不使用对照品的情况下，直接利用数据库中的一级离子和二级离子的精确质量数及谱图进行初步确证和初步定量，可以将样品假阳性和假阴性的风险降至最低。

2.7 实际样品检测

选取了 296 批白酒、7 批配制酒和 3 批葡萄酒样品进行检测，采用精确质量数和保留时间对样品中 64 种解热镇痛和激素类药物进行定性筛查，并结合二级特征碎片离子确证，均未检出阳性样品。由于目前所检样本均为 2019 年河南省地区国抽抽检部分样品、品

牌，种类覆盖面不够广泛，样品数据有一定的局限性。所检样品未检出此类非法添加，不能说明酒类样本中一定不存在药物滥用，但可以说明整体酒类环境是好的。以后会继续利用此方法对国抽抽检酒类样品进行筛查。

3 结论

本研究建立了 UPLC-Q-Orbitrap 测定酒类样品中 64 种解热镇痛和激素类药物，采用 Trace Finder 软件构建了 Orbitrap 高分辨质谱数据库，建立了筛查方法，并进行了方法学验证，可实现准确定量。该方法简单高效、选择性好、灵敏度高，满足快速定性、准确定量的需要，适用于大量酒类样品中解热镇痛和激素类药物非法添加物的检测，也可为其他食品基质中非法药物添加的快速筛查提供方法参考，为监管食品中非法添加药物提供有力的技术支持。

参考文献

- [1] Cao J K, Jiang Q, Li R X, et al. Nanofibers mat as sampling module of direct analysis in real time mass spectrometry for

- sensitive and high-throughput screening of illegally adulterated sulfonylureas in antidiabetic health-care teas [J]. *Talanta*, 2019, 6(66): 753-761
- [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
CAO Jin, HUANG Xiang-lu, ZHANG Qing-sheng, et al. Establishment of screening strategy for illegal additives in foods [J]. *Food Science*, 2014, 35(19): 302-306
- [3] 金绍明,宁霄,曹进,等.超高效液相色谱串联质谱法测定酒和功能饮料中 3 种西地那非衍生物的含量[J].食品安全质量检测学报,2019,10(1):79-83
JIN Shao-Ming, NING Xiao, CAO Jin, et al. Determination of 3 kinds of sildenafil derivatives in wine and functional drinks by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2019, 10(1): 79-83
- [4] 程燕,谭顺中,姜登军,等.超高效液相色谱法同时测定功能性饮品和抗疲劳类保健食品中非法添加的 11 种化学药物[J].食品安全质量检测学报,2018,9(15):4078-4084
CHENG Yan, TAN Shun-zhong, JIANG Deng-jun, et al. Simultaneous determination of 11 kinds of illegally added chemical drugs in functional drinks and anti-fatigue health foods by ultra-performance liquid chromatography [J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2018, 9(15): 4078-4084
- [5] 张丽媛,颜琳琦,周明昊,等.高效液相色谱-串联质谱检测保健酒中非法添加物艾地那非[J].食品科学,2016,37(14):198-202
ZHANG Li-yuan, YAN Lin-qi, ZHOU Ming-hao, et al. Determination of aildenafil illegally added in health wine by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Food Science*, 2016, 37(14): 198-202
- [6] Steven Suryoprabowo, Liqiang Liu, Hua Kuang, et al. Gold immunochromatographic assay for simultaneous detection of sibutramine and sildenafil in slimming tea and coffee [J]. *Science China Materials*, 2020, 63(4): 654-659.
- [7] 陈同强,曾湘媚,李灿,等.高效液相色谱法检测白酒中非法添加头痛粉[J].中国酿造,2019,38(12):179-182
CHEN Tong-qiang, ZENG Xiang-mei, LI Can, et al. Determination of headache powder illegally added into Baijiu by high performance liquid chromatography [J]. *China Brewing*, 2019, 38(12): 179-182
- [8] 刘俊,吴爱红,朱吕,等.QuEChERS-UPLC-MS/MS 测定火锅汤料中 6 种非法添加化学药物[J].食品工业科技,2020,15:256-260,267
LIU Jun, WU Ai-hong, ZHU Lü, et al. Determination of six chemicals illegally added in hot pot soup by QuEChERS combined with UPLC-MS/MS [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2020, 15: 256-260, 267
- [9] 王伟姣,龙凌云,姜成君,等.液质联用法测定保健食品中非法添加 57 种化学药的研究[J].中国药师,2020,23(1):155-160
WANG Wei-jiao, LONG Ling-yun, JIANG Cheng-jun, et al. Rapid determination of 57 chemicals illegally added to health foods by UPLC-MS/MS [J]. *China Pharmacist*, 2020, 23(1): 155-160
- [10] 赵琪,钱叶飞,贾昌平,等.UPLC-DAD 快速筛查抗风湿类保健食品及中成药中非法添加的 19 个化学物质[J].药物分析杂志,2019,39(12):2171-2177
ZHAO Qi, QIAN Ye-fei, JIA Chang-ping, et al. Rapid determination of illegally added chemical drugs in anti-rheumatic Chinese traditional patent medicine and health foods by UPLC-DAD [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2019, 39(12): 2171-2177
- [11] Tang Wei-ying, Huang Ze-wei, et al. Determination of 63 compounds illegally added in tea, substitute tea and beverage foods by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2018, 36(12): 1245-1260
- [12] 庄航,葛雪松,卓静,等.超高效液相色谱法同时检测抗风湿类保健品及中成药非法添加的解热镇痛抗炎药和激素类成分[J].中国药业,2016,25(17):71-74
ZHUANG Hang, GE Xue-song, ZHUO Jing, et al. Simultaneous determination of antipyretic analgesic and anti-inflammatory, and hormone components illegally added in anti-rheumatism health products and Chinese patent medicine by UPLC [J]. *China Pharmaceuticals*, 2016, 25(17): 71-74
- [13] 郑云霞.非甾体类解热镇痛药临床应用分析[J].中国处方药,2017,15(2):57-58
Zheng Yun-xia. Clinical application of non-steroidal antipyretic and analgesic drugs [J]. *Journal of China Prescription Drug*, 2017, 15(2): 57-58
- [14] 项昭保,伍晓玲,汪程远,等.色谱及其联用技术在保健食品非法添加药物检测中的应用研究进展[J].食品工业科技,2019,40(19):338-344
XIANG Zhao-bao, WU Xiao-ling, WANG Cheng-yuan, et al. Research progress in the application of chromatography and its hyphenated techniques in the detection of illegally added drugs in health foods [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2019, 40(19): 338-344

- [15] Li Li, Liang Xin, Xu Tao, et al. Rapid detection of six glucocorticoids added illegally to dietary supplements by combining TLC with spot-concentrated Raman scattering [J]. *Molecules*, 2018, DOI: 10.3390/molecules23071504
- [16] 胡拥明,王利兵,袁媛,等.糖皮质激素 ELISA 检测方法的建立及筛选性抗体的筛选[J].*食品科学*,2009,30(24):331-336
HU Yong-ming, WANG Li-bing, YUAN Yuan, et al. Development of an ELISA for detection of dexamethasone and screening of polyclonal antibody [J]. *Food Science*, 2009, 30(24): 331-336
- [17] 吴小红,李焕德,吴高芬,等.HPLC-DAD 法同时测定部分中成药及保健品中添加的 9 种解热镇痛药物[J].*药物分析杂志*,2010,30(10):1865-1868
WU Xiao-hong, LI Huan-de, WU Gao-fen, et al. HPLC-DAD simultaneous determination of 9 kinds of antipyretic analgesic category chemical substances [J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2010, 30(10): 1865-1868
- [18] 谭建华,熊小婷,赵田甜,等.化妆品中糖皮质类激素的快速测定[J].*现代食品科技*,2012,28(2):226-228,232
TAN Jian-hua, XIONG Xiao-ting, ZHAO Tian-tian, et al. Rapid determination of glucocorticosteroids in cosmetics [J]. *Modern Food Science and Technology*, 2012, 28(2): 226-228, 232
- [19] Kim Nam Sook, Yoo Geum Joo, et al. Determination of 43 prohibited glucocorticoids in cosmetic products using a simultaneous LC-MS/MS method [J]. *Analytical Methods*, 2017, 4(9): 2104-2115
- [20] Marta Zoltan, Bobaly Balazs, Fekete Jenő, et al. Simultaneous determination of ten non-steroidal anti-inflammatory drugs from drinking water, surface water and wastewater using micro UHPLC-MS/MS with on-line SPE system [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2018, 160(10): 99-108
- [21] Miossec Carole, Mille Tiphaine, Lancelot Laurent, et al. Simultaneous determination of 42 pharmaceuticals in seafood samples by solvent extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Food Chemistry*, 2020, 322(30): 126765
- [22] Pan Xiao-hong, Yin Shuai, Liu Yu-ling, et al. Determination of 42 glucocorticoids in infant eczema products by auto-solid phase extraction-ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2018, 36(4): 356-361
- [23] 贾玮,董旭阳,石琳,等.高分辨质谱法在乳品外源性风险物质筛查分析中的应用[J].*现代食品科技*,2018,34(8):246-254
JIA Wei, DONG Xu-yang, SHI Lin, et al. Application of high resolution mass spectrometry in the screening and analysis of exogenous risk substances in dairy products [J]. *Modern Food Science and Technology*, 2018, 34(8): 246-254
- [24] 贺美莲,郭常川,石峰,等.Orbitrap 高分辨质谱技术在药物分析领域中的应用进展[J].*药物分析杂志*,2019,39(1):105-110
HE Mei-lian, GUO Chang-chuan, SHI Feng, et al. Application progress of orbitrap high resolution mass spectrometry in the field of pharmaceutical analysis [J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2019, 39(1): 105-110
- [25] 熊岑,李苑雯,郑彦婕,等.静电场轨道阱质谱分析技术在食品分析中的应用进展[J].*食品科学*,2015,36(13):283-287
XIONG Cen, LI Yuan-wen, ZHENG Yan-jie, et al. Progress in application of orbitrap mass spectrometry technique in food analysis [J]. *Food Science*, 2015, 36(13): 283-287
- [26] Tan Huijie, Guo Changchuan, Xing Sheng, 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
- [27] 董喆,李梦怡,张会亮,等.Q-Orbitrap 高分辨质谱快速筛查及定量分析改善睡眠类保健品中非法添加的 18 个药物成分[J].*药物分析杂志*,2019,39(2):310-318
DONG Zhe, LI Meng-yi, ZHANG Hui-liang, et al. Rapid screening and quantitative analysis of 18 kinds of illegally added drugs in improving sleep health foods by Q-orbitrap high resolution mass spectrometry [J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2019, 39(2): 310-318
- [28] 张慧敏,彦培傲,马湘君,等.超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱快速筛查测定几种食品中的 8 种碱性色素[J].*现代食品科技*,2019,35(11):1-7
ZHANG Hui-min, YAN Pei-ao, MA Xiang-jun, et al. Screening of 8 basic dyes in food by ultra performance liquid chromatography-quadrupole/electrostatic field orbitrap high-resolution mass spectrometry [J]. *Modern Food Science and Technology*, 2019, 35(11): 1-7
- [29] Hu Qiao-ru, Cao Peng, Cao Zhong-xiao, et al. Rapid screening and confirmation of 20 mycotoxins in grain products by ultrahigh performance liquid chromatography-quadrupole/ electrostatic field orbitrap high-resolution mass spectrometry [J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2019, 37(11): 1241-1248

- [30] 张婧,贡松松,吴剑平,等.超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱快速筛查与确证猪尿中 74 种抗生素及其他化合物[J].分析测试学报,2019,38(8):905-912
ZHANG Jing, GONG Song-song, WU Jian-ping, et al. Rapid screening and confirmation of 74 antibiotics and other compounds in swine urine by ultra performance liquid chromatography-quadrupole-exactive orbitrap mass spectrometry [J]. Chinese Journal of Chromatography, 2019, 38(8): 905-912
- [31] Kiefer Patrick, Portais J C, Vorholt J A. Quantitative metabolome analysis using liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry [J]. Analytical Biochemistry, 2018, 382(2): 94-100
- [32] Matuszewski B K, Constanzer M L, Chaverzeng C M. Strategies for the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical methods basedon HPLC-MS/MS [J]. Anal Chem, 2003, 75(13): 3019-3030
- [33] 李丽春,刘书贵,尹怡,等.气相色谱法检测水产品中拟除虫菊酯类农药的基质效应研究[J].现代食品科技,2018,34(4): 270-280,220
- LI Li-chun, LIU Shu-gui, YIN Yi, et al. Matrix effects of pyrethroid pesticides in aquatic products using gas-chromatography [J]. Modern Food Science and Technology, 2018, 34(4): 270-280, 220
- [34] 马俊美,孙磊,曹梅荣,等.超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱法测定猪肉中 9 种大环内酯类抗生素[J].食品科学,2020,41(4):273-279
MA Jun-mei, SUN Lei, CAO Mei-rong, et al. Determination of 9 kinds of macrolides antibiotics in pork samples by ultra performance liquid chromatography-quadrupole obitrap high resolution mass spectrometry [J]. Food Science, 2020, 41(4): 273-279
- [35] 陈丹丹,简龙海,茹歌,等.QuEChERS-超高效液相色谱-串联质谱法测定食品中 5 种罂粟壳生物碱基质效应[J].中国食品卫生杂志,2019,31(2):111-115
CHEN Dan-dan, JIAN Long-hai, RU Ge, et al. Matrix effects in the analysis of five poppy husk alkaloids in food by QuEChERS-ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2019, 31(2): 111-115

(上接第 222 页)

- [17] WANG Juan, YUAN Chang-jiang, GAO Xiu-lin, et al. Characterization of key aroma compounds in Huangjiu from northern China by sensory-directed flavor analysis [J]. Food Research International (Ottawa, Ont.), 2020, 134: 109238
- [18] Kosowska Monika, Majcher Małgorzata A, Jeleń Henryk H, et al. Key aroma compounds in smoked cooked loin [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66(14): 3683-3690
- [19] Chen Shuang, Wang Dong, Xu Yan. Characterization of odor-active compounds in sweet-type Chinese rice wine by aroma extract dilution analysis with special emphasis on sotolon [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2013, 61(40): 9712-9718
- [20] 翁丽萍.养殖大黄鱼和野生大黄鱼风味的研究[D].杭州:浙江工商大学,2012
WENG Li-ping. Study on the flavor of cultured large yellow croaker and wild large yellow croaker [D]. Hangzhou: Zhejiang Gongshang University, 2012
- [21] WANG Shu-qi, CHEN Hai-tao, SUN Bao-guo. Recent progress in food flavor analysis using gas chromatography-ion mobility spectrometry (GC-IMS) [J]. Food Chemistry, 2020, 315: 126-158
- [22] LIU Ye, HE Cong-cong, SONG Huan-Lu. Comparison of SPME versus SAFE processes for the analysis of flavor compounds in watermelon juice [J]. Food Analytical Methods, 2018, 11(6): 1677-1689
- [23] 梁建兰,李晓颖,赵玉华,等.SPME-GC-MS 结合 ROAV 分析糖炒燕山早丰板栗中的特征性香气[J].食品科技,2019, 44(12):300-305
LIANG Jian-lan, LI Xiao-ying, ZHAO Yu-hua, et al. SPME-GC-MS combined with ROAV analysis of the characteristic aroma in sugar-fried Yanshan Zaofeng chestnut [J]. Food Science and Technology, 2019, 44(12): 300-305
- [24] 孙宝国.食用调香术[M].北京:化学工业出版社,2003:25-32, 123
SUN Bao-guo. Edible Aromatherapy [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2003: 25-32, 123
- [25] YANG Ping, LIU Chen, SONG Huan-lu, et al. Sensory-directed flavor analysis of off-flavor compounds in infant formula with deeply hydrolyzed milk protein and their possible sources [J]. LWT, 2020, 119: 108861