

## UPLC-MS/MS 法快速测定降压类中成药及保健食品中非法添加 34 种化学药的研究

丁宝月<sup>1</sup>, 屠婕红<sup>1</sup>, 薛磊冰<sup>2</sup>, 徐宏祥<sup>2</sup>, 傅应华<sup>1\*</sup>

1. 嘉兴学院医学院, 浙江 嘉兴 314001

2. 嘉兴市食品药品检验所, 浙江 嘉兴 314050

**摘要:** 目的 建立一种快速、准确检测降压类中成药及调节血压类保健食品中非法添加 34 种化学药的方法。方法 采用 UPLC-MS/MS 法, 以 Waters Acquity BEH-C<sub>18</sub> 柱 (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm) 为色谱柱, 以 0.1% 甲酸甲醇溶液 (A) -0.1% 甲酸水溶液 (B) 为流动相, 梯度洗脱 (0~5 min, 32% A; 5~8 min, 32%~50% A; 8~12 min, 50% A; 12~14 min, 50%~60% A; 14~16 min, 60%~80% A; 16~18 min, 80% A; 18~19 min, 80%~90% A; 19~20 min, 90%~100% A; 20~21 min, 100% A; 21~22 min, 100%~32% A); 体积流量 0.2 mL/min, 柱温 40 °C。选择 ESI 离子源、正离子扫描、多反应监测 (MRM) 模式测定 34 种临床常用的化学降压药, 通过比较 MRM 通道中样品峰与对照品峰的分子离子峰、二级碎片离子峰、色谱保留时间等信息确定添加的化学药物, 并根据外标法以质谱峰面积计算添加药物的准确量。结果 在上述色谱及质谱条件下, 34 种化学药物可乐定、卡托普利、利血平、甲基多巴、氢氯噻嗪、呋塞米、吲达帕胺、米诺地尔、胍屈嗪、阿替洛尔、赖诺普利、地巴唑、美托洛尔、比索洛尔、哌唑嗪、特拉唑嗪、普萘洛尔、依那普利、喹那普利、贝那普利、地尔硫卓、多沙唑嗪、尼卡地平、硝苯地平、氨氯地平、尼莫地平、非洛地平、尼群地平、尼索地平、缬沙坦、替米沙坦、坎地沙坦酯、厄贝沙坦、奥美沙坦酯的分离度良好, 方法检测限 (LOD) 均在 0.1~0.5 ng/g, 定量限 (LOQ) 均在 0.3~1.5 ng/g, 标准加样回收率均在 81.4%~118.9%。结论 本法简便、准确, 灵敏度高, 可作为降压类中成药及调节血压类保健食品中非法添加化学降压药的定量测定方法。

**关键词:** UPLC-MS/MS; 降压类中成药; 保健食品; 非法添加; 可乐定; 卡托普利; 利血平; 甲基多巴; 氢氯噻嗪; 呋塞米; 吲达帕胺; 米诺地尔; 胍屈嗪; 阿替洛尔; 赖诺普利; 地巴唑; 美托洛尔; 比索洛尔; 哌唑嗪; 特拉唑嗪; 普萘洛尔; 依那普利; 喹那普利; 贝那普利; 地尔硫卓; 多沙唑嗪; 尼卡地平; 硝苯地平; 氨氯地平; 尼莫地平; 非洛地平; 尼群地平; 尼索地平; 缬沙坦; 替米沙坦; 坎地沙坦酯; 厄贝沙坦; 奥美沙坦酯

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)05-0688-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.05.013

## Rapid determination of 34 chemicals illegally added into Chinese patent medicines and health foods with blood pressure lowering function by UPLC-MS/MS

DING Bao-yue<sup>1</sup>, TU Jie-hong<sup>1</sup>, XUE Lei-bing<sup>2</sup>, XU Hong-xiang<sup>2</sup>, FU Ying-hua<sup>1</sup>

1. Medical College of Jiaxing University, Jiaxing 314001, China

2. Jiaxing Institute for Food and Drug Control, Jiaxing 314050, China

**Abstract: Objective** To establish a rapid and accurate method for the determination of 34 chemical hypotensors which were illegally added into the blood pressure lowering class Chinese patent medicines (CPM) and the blood pressure regulating class health foods. **Methods** The UPLC-MS/MS method was adopted. The samples were extracted with methanol by ultrasonic processing and separated on a Waters Acquity BEH-C<sub>18</sub> (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm) column with 0.1% formic acid methanol (A) and 0.1% formic acid water solution (B) as the mobile phase by gradient elution (0—5 min, 32% A; 5—8 min, 32%—50% A; 8—12 min, 50% A; 12—14 min, 50%—60% A; 14—16 min, 60%—80% A; 16—18 min, 80% A; 18—19 min, 80%—90% A; 19—20min, 90%—100% A; 20—21 min, 100% A; and 21—22 min, 100%—32% A) at a flow rate of 0.2 mL/min, and the column temperature was 40 °C. A positive-ion (ESI<sup>+</sup>) source and a MRM mode were used to separate and quantitatively determine the chemical hypotensors. The obtained molecular

收稿日期: 2014-11-17

基金项目: 浙江省公益性技术应用研究计划资助项目 (2013C37103); “十二五”浙江省高校重点学科 (药理学) 项目资助

作者简介: 丁宝月 (1982—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为药物制剂与质量控制。Tel: (0573)83643848 E-mail: 20117407@qq.com

\*通信作者 傅应华, 教授, 研究方向为药物制剂与质量控制。Tel: (0573)83643848 E-mail: yaoji6217@sohu.com

ions, fragment ions, and retention time for MRM channels were used to identify the 34 kinds of drugs by comparison with those of reference substances. The obtained peak areas were used to determine the accurate content of chemical hypotensors in the blood pressure lowering class CPM and the blood pressure regulating class health foods. **Results** A good resolution of 34 kinds of chemical drugs, including clonidine, captopril, yohimban-16-carboxylic acid, *L*-tyrosine, hydrochlorothiazide, furosemide, indapamide, minoxidil, hydralazine, atenolol, lisinopril, dibazole, metoprolol, bisoprolol, prazosin, terazosin, propranolol, enalapril, quinapril, benazepril, diltiazem, doxazosin, nicardipine, nifedipine, amlodipine, nimodipine, felodipine, nitrendipine, nisoldipine, valsartan, telmisartan, candesartan cilexetil, rbesartan, and olmesartan medoxomil was obtained under this UPLC and MS/MS condition. The limits of qualitative and quantitative were in the range of 0.1—0.5 and 0.3—1.5 ng/g. The standard addition recoveries were in the range of 81.4%—118.9%. **Conclusion** The method is simple, accurate, and with high sensitivity, which can be used for the determination of illegally added chemical hypotensors in CPM and health foods.

**Key words:** UPLC-MS/MS; blood pressure lowering class Chinese patent medicines; health foods; illegally added; clonidine; captopril; yohimban-16-carboxylic acid; *L*-tyrosine; hydrochlorothiazide; furosemide; indapamide; minoxidil; hydralazine; atenolol; lisinopril; dibazole; metoprolol; bisoprolol; prazosin; terazosin; propranolol; enalapril; quinapril; benazepril; diltiazem; doxazosin; nicardipine; nifedipine; amlodipine; nimodipine; felodipine; nitrendipine; nisoldipine; valsartan; telmisartan; candesartan cilexetil; rbesartan; olmesartan medoxomil

高血压病 (hypertensive disease) 既是一种以动脉血压持续升高为主要表现的常见病、多发病、慢性病, 又是可引起脑中风、冠心病、肾功能衰竭的最危险因素。目前临床常用的降压药按其作用可分为以下几大类<sup>[1]</sup>: ①中枢性降压药; ②肾上腺素受体阻断药; ③影响交感神经递质的药物; ④血管紧张素转换酶抑制药; ⑤钙拮抗药; ⑥周围血管扩张药; ⑦利尿降压药, 全部划归为处方药管理。因此, 降压药的使用有其严格的规定, 需要在医生指导下使用, 才能得到既控制血压, 又减小毒害作用的目的。一些不法分子为使原本不具有快速降压疗效的中成药和保健食品通过违法添加化学药使其具有了速效、高效、特效等效果, 再配合虚假广告宣传, 让不明真相的消费者上当受骗, 以获取高额利润。

目前中药及保健食品中添加问题比较突出<sup>[2]</sup>, 国家食品药品监督管理局颁布了针对降压类中成药中非法添加西药的《药品检验补充方法和检验项目批准件》(批准件编号 2009032), 适用于降压类中成药及调节血压类保健食品中非法添加阿替洛尔等 7 种化学药品的筛查和验证。

目前, 对降压类中成药及保健食品中违法添加某一类降压药研究的多<sup>[3-9]</sup>, 同时对几大类降压药进行研究的报道少<sup>[10-11]</sup>, 文献报道方法主要有 TLC 法<sup>[12]</sup>、HPLC 法<sup>[13-14]</sup>、GC-MS 法<sup>[15]</sup>、HPLC-MS/MS 法<sup>[16-17]</sup>。本实验选择了上述 7 大类临床常用的化学降压药, 适当增加一些新型的降压药, 确定 34 种常用化学降压药为目标物, 采用 UPLC-MS/MS 方法, 以多离子反应监测 (MRM) 为测定模式, 建

立了多通道实时定性和定量检测降压类中成药及调节血压类保健食品中非法添加化学药的方法, 可在 22 min 内同时准确检测出胶囊剂、片剂、丸剂 3 种剂型中违法添加的 34 种化学降压药, 大大提高了检测效率, 为新形势下的药品和保健食品的质量提供了强有力的技术保障。

## 1 仪器与材料

Acquity UPLC 型超高效液相色谱仪、Quattro Premiere XE 型三重四极杆串联质谱仪、电喷雾离子化源 (ESI)、MassLynx 数据处理系统 (美国 Waters 公司); Mili-Q 超纯水器 (美国密理博公司); Sartorius BP211D 型电子天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司], USC-502 型超声波清洗器 (上海波龙电子有限公司)。

对照品盐酸可乐定 (批号 100071-201106)、卡托普利 (批号 100318-201103)、利血平 (批号 100041-200311)、甲基多巴 (批号 100189-199501)、氢氯噻嗪 (批号 100309-201103)、吠塞米 (批号 100544-201102)、呋达帕胺 (批号 100257-201204)、米诺地尔 (批号 100238-199701)、盐酸肼屈嗪 (批号 100263-200301)、阿替洛尔 (批号 100117-200504)、赖诺普利 (批号 100814-200701)、盐酸地巴唑 (批号 100420-200301)、酒石酸美托洛尔 (批号 100084-200101)、富马酸比索洛尔 (批号 100711-200401)、盐酸哌唑嗪 (批号 100164-200402)、盐酸特拉唑嗪 (批号 100375-200502)、盐酸普萘洛尔 (批号 100783-200401)、马来酸依那普利 (批号 100705-200401)、盐酸喹那普利 (批号 100568-200401)、盐酸贝那普利 (批号 100768-200501)、盐酸地尔硫卓 (批号

100161-200503)、甲磺酸多沙唑嗪(批号 100566-200401)、盐酸尼卡地平(批号 100586-200401)、硝苯地平(批号 100338-0001)、苯磺酸氨氯地平(批号 100374-200602)、尼莫地平(批号 100270-200002)、非洛地平(批号 100717-200501)、尼群地平(批号 100585-200602)、尼索地平(批号 100717-200501)、缬沙坦(批号 100651-200401)、替米沙坦(批号 100629-201202)、坎地沙坦酯(批号 100685-200401)、厄贝沙坦(批号 1200607-201202)、奥美沙坦酯(批号 100864-200601)均购自中国食品药品检定研究院,以上对照品均供定量测定用。实测样品主要购自各大药店和网购样品,部分为市、县食品药品监督管理局及公安机关抽检的样品如双清降压活性肽胶囊(保健品)、玉竹昆布胶囊(保健品)、新乐压肽天清软胶囊(保健品)、平压乐 TM 依欣胶囊(保健品)等。试剂甲醇(德国 Merck 公司)、甲酸(美国 Tedia 公司)均为色谱纯,其余试剂均为国产分析纯,水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 UPLC 色谱条件

色谱柱为 Waters Acquity BEH-C<sub>18</sub> 柱(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm),流动相为 0.1%甲酸甲醇溶液(A)-0.1%甲酸水溶液(B),梯度洗脱:0~5 min, 32% A; 5~8 min, 32%~50% A; 8~12 min, 50% A; 12~14 min, 50%~60% A; 14~16 min, 60%~80% A; 16~18 min, 80% A; 18~19 min, 80%~90% A; 19~20 min, 90%~100% A; 20~21 min, 100% A; 21~22 min, 100%~32% A。体积流量 0.2 mL/min;柱温为 40 °C;进样量 5 μL。

### 2.2 MS/MS 质谱条件

毛细管电压 3.0 kV;二级锥孔电压(Extractor): 3 V;六级杆透镜电压(RF Len): 0 V;离子源温度 110 °C;脱溶剂气温度 350 °C;脱溶剂气流量 650 L/h;锥孔反吹气流量 50 L/h;碰撞气压力 320 Pa;选择 MRM 采集碎片离子信号。因药物数量多,化学性质差异大,为提高检测灵敏度和定量准确性,按色谱流出时间将 34 种化学药分为 6 组,分别对各时间段内流出物质的定性和定量离子进行质谱扫描,各物质的准分子离子峰、主要子离子碎片峰及其质谱数据采集参数见表 1。

### 2.3 溶液的制备

**2.3.1 对照品溶液** 精密称取上述 34 种对照品各 10 mg,分别置于 10 mL 棕色量瓶中,加甲醇适量

超声溶解,放冷,用甲醇稀释至刻度,制成质量浓度均为 1 mg/mL 的对照品储备液。再精密量取适量,用 50%甲醇水溶液(含 0.1%甲酸)定量稀释成质量浓度均为 200 ng/mL 的混合对照品溶液。其中多个对照品为与酸成盐的形态,定量计算以盐计。

**2.3.2 供试品溶液** 取胶囊剂样品的内容物、片剂以及丸剂各适量,分别置于研钵中,研磨均匀成粉末状。分别精密称取粉末 0.5 g,置 50 mL 量瓶中,加甲醇溶液约 40 mL,超声处理 15 min,放冷至室温,加甲醇稀释至刻度,摇匀后初滤,再取续滤液经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,作为供试品储备液。精密量取上述供试品储备液适量,用流动相按比例逐步稀释成与对照品溶液质量浓度相近的溶液,作为供试品溶液。

**2.3.3 阴性样品溶液** 取胶囊剂、片剂、丸剂 3 种剂型具有代表性的阴性样品各 2 份,按上述方法分别制成胶囊剂、片剂、丸剂的空白基质粉末,分别称取 1.0 g,置于 100 mL 量瓶中与供试品溶液同法制备 3 种剂型的阴性样品溶液。

### 2.4 34 种降压类化学药的色谱及质谱特性

按照“2.1”和“2.2”项下色谱、质谱条件进样,分别测定了 34 种化学药的一组定性离子和一组定量离子,其中呋塞米为一组定量离子,共安排 67 个离子监测通道。为了保证定量分析的准确性,要求对色谱流出峰质谱定量满足采集 15 个点以上。为此,本方法将整个色谱分离时间(22 min)分成 6 个 MRM 采集时间段,可以确保各物质均有足够的质谱扫描采集点。各质谱采集时间段的 MRM 总离子流图见图 1。由图 1 可知,由于化合物数量较多,第 1 时间段内有甲基多巴、阿替洛尔、盐酸胍屈嗪色谱峰之间未完全分离;第 3 时间段内有马来酸依那普利、盐酸普萘洛尔、吲达帕胺色谱峰之间未完全分离;第 4 时间段内有盐酸地尔硫卓、甲磺酸多沙唑嗪色谱峰之间,奥美沙坦酯、盐酸贝那普利色谱峰之间未完全分离;第 5 时间段内有利血平、硝苯地平色谱峰之间,苯磺酸氨氯地平、盐酸噻那普利、厄贝沙坦色谱峰之间及缬沙坦、尼群地平色谱峰之间未完全分离。由图 2 可知,在 MRM 模式下,保留时间相近的上述各化学药均能达到完全分离,各通道之间无明显干扰。

### 2.5 方法专属性考察

取“2.3.3”项下 3 种阴性样品溶液各 5 μL,按“2.1”和“2.2”项下色谱、质谱条件进样测定,所

表 1 34 种降压类化学药物的质谱采集参数

Table 1 LC-MS/MS parameters for 34 kinds of chemical hypotensors

$t_R$ /min	药品成分	电离模式	母离子 ( $m/z$ )	定量离子 ( $m/z$ )	定性离子 ( $m/z$ )	锥孔电压/V	碰撞能量/eV
1.25	甲基多巴	ES+	211.9	139.1	166.4	20	18, 15
1.25	阿替洛尔	ES+	266.9	144.7	73.7	28	25, 25
1.25	盐酸肼曲嗪	ES+	160.8	88.7	115.8	28	20, 15
1.49	氢氯噻嗪	ES-	296.0	269.2	205.2	38	20, 22
1.93	盐酸可乐定	ES+	230.0	160.1	124.1	30	25, 31
2.58	赖诺普利	ES+	406.3	83.9	246.2	32	28, 25
3.14	米诺地尔	ES+	210.0	164.0	110.0	28	24, 25
3.59	卡托普利	ES+	217.9	70.1	116.1	20	20, 14
4.04	酒石酸美托洛尔	ES+	268.0	115.8	97.8	32	20, 20
4.30	盐酸特拉唑嗪	ES+	388.3	290.2	247.2	40	45, 30
4.90	盐酸地巴唑	ES+	209.0	130.9	90.8	42	25, 30
6.95	盐酸哌唑嗪	ES+	384.2	94.6	247.1	39	42, 28
8.44	富马酸比索洛尔	ES+	326.3	115.9	73.9	33	18, 24
8.95	呋塞米	ES+	331.1	81.0	—	10	10
9.18	吲达帕胺	ES+	366.3	132.2	91.1	25	28, 42
9.38	盐酸普萘洛尔	ES+	260.0	116.0	183.0	30	19, 18
9.57	马来酸依那普利	ES+	377.2	234.2	129.7	30	20, 28
10.75	甲磺酸多沙唑嗪	ES+	452.3	344.3	247.1	34	32, 39
10.90	盐酸地尔硫卓	ES+	415.1	177.8	149.7	27	28, 45
11.41	盐酸尼卡地平	ES+	480.3	315.1	147.9	32	25, 25
11.58	奥美沙坦酯	ES+	559.4	207.0	429.2	24	28, 19
11.77	盐酸贝那普利	ES+	425.3	351.2	189.9	35	22, 32
13.84	硝苯地平	ES+	347.2	254.2	194.8	17	19, 32
14.15	利血平	ES+	609.5	195.2	174.2	48	38, 44
14.98	厄贝沙坦	ES+	429.3	207.1	195.1	32	26, 21
15.27	盐酸喹那普利	ES+	439.3	234.2	160.0	38	28, 32
15.37	苯磺酸氨氯地平	ES+	409.1	238.1	294.2	13	12, 11
15.88	替米沙坦	ES+	515.3	276.2	497.4	46	48, 36
16.75	尼群地平	ES+	361.0	315.3	329.3	16	12, 12
16.78	缬沙坦	ES+	436.5	235.1	291.2	19	22, 18
17.17	尼莫地平	ES+	343.2	301.5	255.6	32	20, 28
17.50	尼索地平	ES+	389.1	239.0	195.0	16	20, 20
18.02	非洛地平	ES+	384.2	338.2	352.2	15	12, 11
19.82	坎地沙坦酯	ES+	611.4	423.2	338.1	22	13, 23

得到的 3 种剂型阴性样品溶液的总离子流图 (TIC) 和 MRM 色谱图, 均未见有干扰 34 种目标化学药成分的色谱峰。结果显示, 3 种剂型中所含的中药成分均不干扰目标物的测定, 方法专属性强。

### 2.6 线性范围考察与检测限和定量限试验

精密量取“2.3.1”项下制备的对照品储备液, 根据各物质离子化效率的不同, 分别用 50% 甲醇水溶液 (含 0.1% 甲酸) 定量稀释成含盐酸地巴唑、甲磺酸多沙唑嗪、盐酸喹那普利、盐酸贝那普利、盐酸哌唑嗪、替米沙坦、盐酸普萘洛尔、马来酸依那

普利、甲基多巴、盐酸肼曲嗪、富马酸比索洛尔、盐酸尼卡地平、盐酸地尔硫卓、厄贝沙坦、硝苯地平、利血平、坎地沙坦酯质量浓度为 3、7.5、15、37.5、75、150、300 ng/mL; 苯磺酸氨氯地平、盐酸特拉唑嗪、酒石酸美托洛尔、阿替洛尔、米诺地尔、坎地沙坦酯、奥美沙坦酯、吲达帕胺、坎地沙坦酯、非洛地平、硝苯地平、缬沙坦、尼索地平、赖诺普利、呋塞米质量浓度为 5、12.5、25、62.5、125、250、500 ng/mL; 卡托普利、盐酸可乐定质量浓度为 12.5、25、62.5、125、250、500 ng/mL; 氢氯噻嗪质量浓

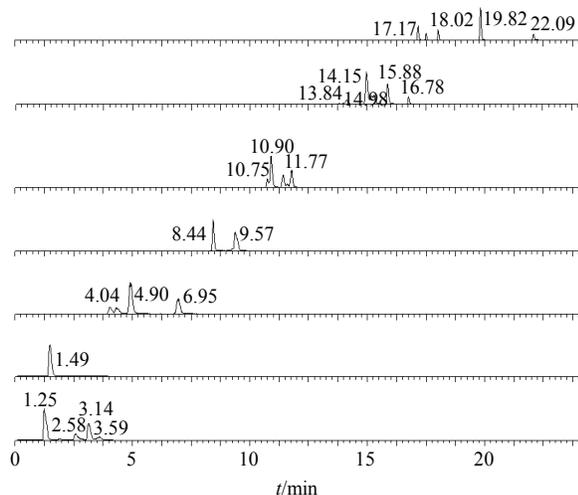


图 1 34 种降压类化学药的总离子流色谱图  
Fig. 1 TIC of 34 kinds of chemical hypotensors

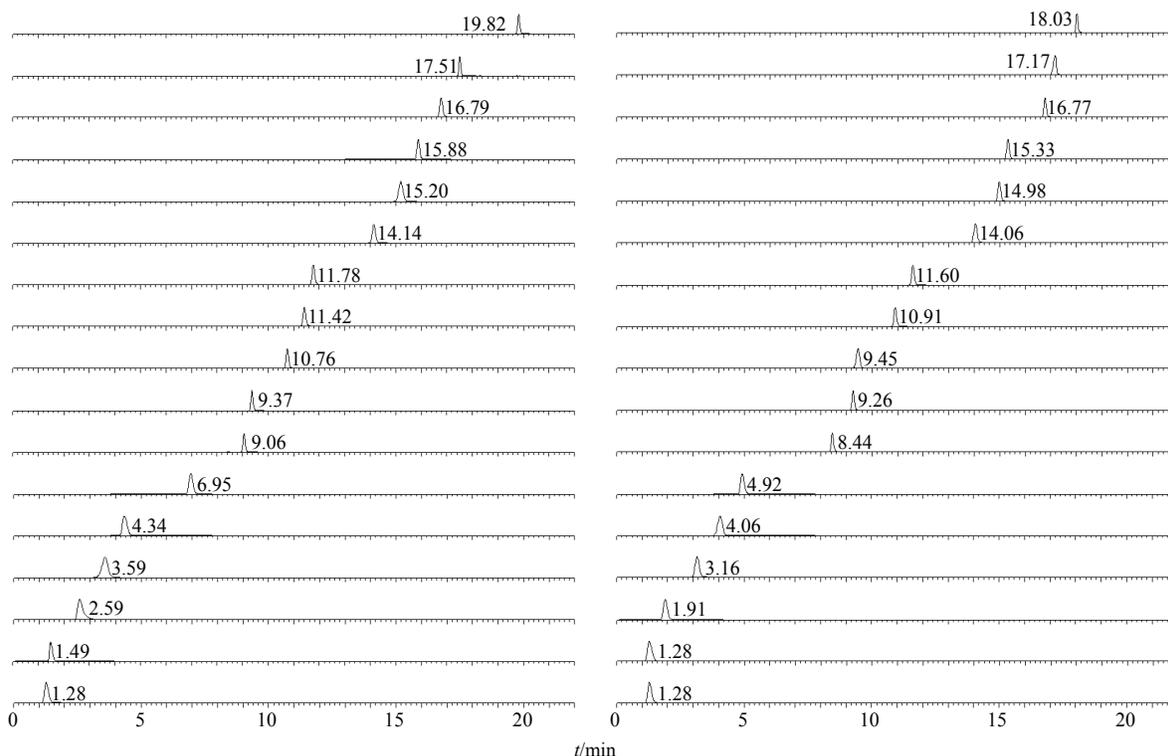


图 2 34 种化学药对照品定量离子对的 MRM 色谱图  
Fig. 2 MRM chromatograms of quantitative ion pairs for 34 kinds of chemical reference substances

方法具有较高的灵敏度，完全能满足非法添加化学药的检测要求。

### 2.7 进样精密度试验

取 200 ng/mL 混合对照品溶液 5  $\mu$ L，按“2.1”和“2.2”项下色谱、质谱条件进样测定，连续测定 6 次，计算上述 34 种化学药定量离子对质谱峰面积的 RSD 在 0.93%~6.7% ( $n=6$ )，见表 2。表明方法的精密度良好。

度为 25、62.5、125、250、500、1 000 ng/mL 的混合对照品溶液。按“2.1”和“2.2”项下色谱、质谱条件进样测定，以各化学药的定量监测离子对的色谱峰峰面积为纵坐标 ( $Y$ )，对应的进样质量浓度为横坐标 ( $X$ ) 绘制标准曲线，进行线性回归得线性方程和相关系数 ( $r$ ) 见表 2。结果表明 34 种化学药在各自的质量浓度范围内 (3~300 ng/mL, 5~500 ng/mL, 12.5~500 ng/mL 和 25~1 000 ng/mL) 与色谱峰峰面积均呈良好线性关系， $r$  均大于 0.990 0。

取阴性样品 (心可舒胶囊，重庆希尔安药业有限公司)，按 0.5 mg/g 的添加量加入混合对照品溶液，经适当稀释后进样，以信噪比为 3 时计算各化学药的检测限 (LOD) 和信噪比为 10 时的定量限 (LOQ)，结果见表 2，LOQ 均在 1.5 ng/g 以下，表明

### 2.8 重复性试验

取阴性供试品溶液共 6 份，分别精密加入对照品储备液适量，使含各种化学药质量浓度均为 0.5 mg/g，按“2.3.2”项下方法进行提取后，按“2.1”和“2.2”项下色谱、质谱条件进样测定，计算各成分的量及其 RSD。结果卡托普利、甲基多巴、盐酸肼曲嗪、赖诺普利、阿替洛尔、盐酸可乐定、氢氯噻嗪、米诺地尔、盐酸特拉唑嗪、盐酸哌唑嗪、

表2 34种化学降压药的线性方程、相关系数、回收率、精密度及LOD、LOQ

Table 2 Linear equation, correlation coefficient, recovery rates, precision, LOD, and LOQ for 34 kinds of chemical hypotensors

药品	线性方程	<i>r</i>	线性范围/(ng·mL <sup>-1</sup> )	回收率/%	LOD/(ng·g <sup>-1</sup> )	LOQ/(ng·g <sup>-1</sup> )	精密度/%
卡托普利	$Y=974.5X-10\ 532.0$	0.992 3	12.5~500	96.8~104.5	0.3	0.9	4.9
甲基多巴	$Y=859.0X-6\ 281.6$	0.991 6	3~300	93.7~115.8	0.1	0.4	3.9
氢氯噻嗪	$Y=5\ 844.4X+55.37$	0.990 8	25~1 000	86.7~119.0	0.5	1.5	5.6
盐酸肼曲嗪	$Y=4\ 449.7X+27\ 497.6$	0.997 1	3~300	93.9~116.3	0.1	0.4	3.0
赖诺普利	$Y=504.2X+2\ 672.5$	0.999 2	5~500	90.8~107.1	0.3	1.0	1.8
阿替洛尔	$Y=1\ 550.2X+13\ 707.0$	0.997 3	5~400	86.1~110.1	0.1	0.3	5.6
盐酸可乐定	$Y=187.8X-1\ 632.9$	0.998 6	12.5~500	90.7~104.3	0.5	1.2	2.0
米诺地尔	$Y=2\ 936.1X+16\ 647.2$	0.999 2	5~400	81.4~116.8	0.2	0.5	0.8
盐酸特拉唑嗪	$Y=1\ 205.7X+18\ 599.6$	0.994 4	5~400	86.8~114.7	0.1	0.4	2.7
盐酸哌唑嗪	$Y=3\ 513.3X+12\ 063.9$	0.999 1	3~300	93.6~113.2	0.1	0.3	1.7
酒石酸美托洛尔	$Y=734.3X+8\ 538.7$	0.997 0	5~400	96.2~116.3	0.1	0.4	1.8
盐酸地巴唑	$Y=4\ 620.4X+10\ 232.9$	0.999 6	3~300	101.8~117.6	0.1	0.4	2.8
马来酸依那普利	$Y=2\ 466.8X+7\ 260.2$	0.998 7	3~300	103.5~116.2	0.1	0.3	1.4
吲达帕胺	$Y=581.4X-3\ 680.0$	0.993 5	5~400	97.7~103.7	0.1	0.4	1.9
呋塞米	$Y=131.3X+2\ 028.4$	0.998 1	5~500	93.4~99.4	0.3	1.0	4.2
富马酸比索洛尔	$Y=5\ 647.3X+19\ 591.2$	0.998 7	3~300	99.8~118.9	0.1	0.4	1.3
盐酸普萘洛尔	$Y=1\ 498.9X+15\ 984.5$	0.994 8	3~300	99.1~120.0	0.1	0.5	0.9
奥美沙坦酯	$Y=739.5X+3\ 908.2$	0.999 8	5~400	91.1~110.9	0.1	0.4	2.5
盐酸尼卡地平	$Y=4\ 712.6X+16\ 889.1$	0.998 3	2~300	106.3~119.8	0.1	0.3	1.3
甲磺酸多沙唑嗪	$Y=2\ 232.8X+19\ 527.3$	0.996 0	3~300	93.0~118.8	0.1	0.3	1.5
盐酸贝那普利	$Y=2\ 010.0X+8\ 167.5$	0.999 3	3~300	100.8~117.6	0.1	0.3	0.7
盐酸地尔硫卓	$Y=12\ 192.7X+28\ 960.6$	0.998 9	3~300	95.3~110.1	0.1	0.3	1.4
厄贝沙坦	$Y=7\ 418.7X+26\ 010.0$	0.997 7	3~300	95.7~106.2	0.2	0.6	1.2
苯磺酸氨氯地平	$Y=680.2X+652.2$	0.999 9	5~400	93.0~116.8	0.1	0.4	1.6
硝苯地平	$Y=913.7X+8\ 713.1$	0.995 8	3~300	91.4~118.6	0.2	0.8	1.5
尼群地平	$Y=745.9X-4\ 639.0$	0.999 3	5~500	88.7~112.5	0.3	1.0	3.0
利血平	$Y=2\ 375.2X-10\ 076.0$	0.993 6	3~300	83.2~115.8	0.1	0.4	4.9
替米沙坦	$Y=4\ 541.5X+5\ 663.3$	0.998 6	3~300	104.1~119.5	0.1	0.5	1.2
盐酸喹那普利	$Y=1\ 615.8X+2\ 758.2$	0.999 7	3~300	90.9~107.7	0.1	0.2	1.0
缬沙坦	$Y=234.7X+2\ 417.8$	0.998 5	5~500	101.0~108.6	0.3	1.0	2.3
坎地沙坦酯	$Y=229.7X+24\ 710.0$	0.991 1	5~400	104.0~119.8	0.2	0.7	2.1
尼索地平	$Y=485.8X-3\ 983.1$	0.998 9	5~500	86.9~106.3	0.5	1.5	3.4
非洛地平	$Y=580.5X+12\ 387.1$	0.993 4	5~500	85.0~118.5	0.4	1.2	1.1
尼莫地平	$Y=1\ 761.4X+5.665$	0.994 3	3~300	100.8~118.9	0.2	0.8	6.7

酒石酸美托洛尔、盐酸地巴唑、马来酸依那普利、吲达帕胺、呋塞米、富马酸比索洛尔、盐酸普萘洛尔、奥美沙坦酯、盐酸尼卡地平、甲磺酸多沙唑嗪、盐酸贝那普利、盐酸地尔硫卓、厄贝沙坦、苯磺酸氨氯地平、硝苯地平、尼群地平、利血平、替米沙坦、盐酸喹那普利、缬沙坦、坎地沙坦酯、尼索地平、非洛地平、尼莫地平的回收率分别为0.49、0.49、0.50、0.47、0.49、0.49、0.50、0.49、0.49、0.43、0.48、0.52、0.48、0.49、0.60、0.44、0.49、0.43 mg/g ( $n=6$ ); RSD 分别为 3.3%、5.9%、5.6%、4.6%、3.0%、6.0%、5.6%、2.8%、5.7%、1.3%、2.5%、2.2%、3.7%、5.7%、6.8%、2.4%、3.5%、3.1%、1.9%、2.9%、3.5%、3.4%、3.0%、1.9%、2.7%、4.5%、2.1%、4.3%、3.0%、4.2%、2.8%、3.6%、3.2%、4.1% ( $n=6$ ), 表明该方法重复性较好。

2.9 稳定性试验

取重复性试验项下一份供试品溶液（各化学药质量浓度均为 200 ng/mL），分别在配制后避光放置 0、2、4、6、8、12 h，依法测定。根据上述 34 种化学药的定量离子对色谱峰面积计算其 RSD，结果均在 1.6%~4.8% (n=6)，表明供试品溶液 12 h 内稳定。

2.10 加样回收率试验与精密度试验

精密称取不含 34 种化学药的阴性胶囊剂(心可舒胶囊、山菊降压胶囊)、片剂(清脑降压片、复方羚角降压片)、丸剂样品(降压丸)的空白基质各 9 份，每份称取 0.5 g，各分 3 组，分别置于 100 mL 量瓶中，加入混合对照品溶液各适量，同“2.3.2”项下方法制备供试品溶液，按照各化学药物的质谱响应，将 34 种化学药分为 3 组，其中盐酸地巴唑、甲磺酸多沙唑啉、盐酸喹那普利、盐酸贝那普利、盐酸哌唑啉、替米沙坦、盐酸普萘洛尔、马来酸依那普利、盐酸肼曲嗪、富马酸比索洛尔、盐酸尼卡地平、盐酸地尔硫卓、厄贝沙坦进行 0.5、1.0、2.0 mg/g，苯磺酸氨氯地平、盐酸特拉唑啉、酒石酸美托洛尔、阿替洛尔、米诺地尔、卡托普利、坎地沙坦酯、奥美沙坦酯、吲达帕胺、甲基多巴、利血平、尼莫地平、尼群地平进行 0.8、1.6、3.2 mg/g，非洛地平、

盐酸可乐定、氢氯噻嗪、硝苯地平、缬沙坦、尼索地平、赖诺普利、呋塞米进行 1.2、2.4、4.8 mg/g 3 个添加水平的回收率试验。结果见表 2。从表 2 可见，34 种化学药的标准加样回收率，各质量浓度的平均回收率均在 80%~120%，达到比较满意的结果。

日内精密度和日间精密度均采用添加水平为 0.5 mg/g 的空白样品，按“2.3.2”项下方法进行提取后，按“2.1”和“2.2”项下色谱、质谱条件进样测定，日内精密度由重复实验 6 次测定得到，日间精密度由连续 3 d 重复取样测定得到。结果，日内精密度的 RSD 控制在 1.8%~6.5%，日间精密度的 RSD 控制在 1.9%~10.3%，表明方法精密度良好。

2.11 样品测定

本次研究共收集降压类中成药及保健食品 17 批，取各品种样品，按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液，按“2.1”、“2.2”项下色谱、质谱条件分别进样测定，根据定量监测离子对的色谱峰面积，采用外标法计算样品中各化学药的量。共检测降压类中成药及调节血压类保健食品 17 批次（包括胶囊、片剂、丸剂等不同基质类型）。结果表明，12 批降压类中成药中均未检出添加化学药，5 批调节血压类保健食品中检出 4 批添加了化学药，阳性率为 80%，典型的 MRM 色谱图见图 3。样品中检出卡

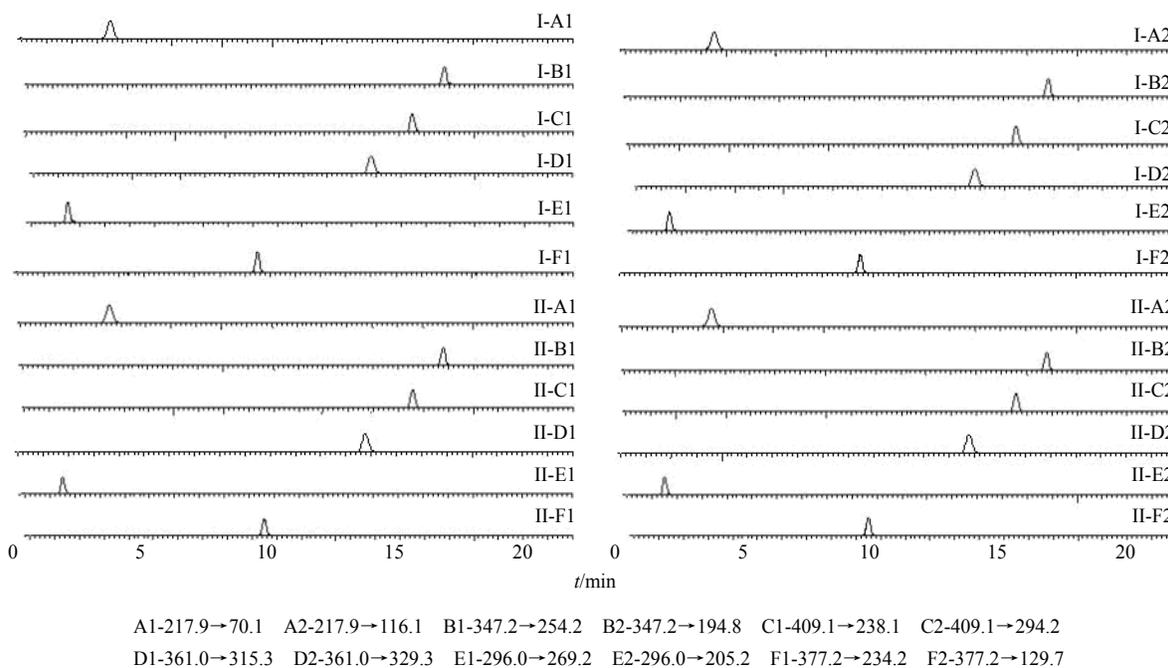


图 3 对照品 (I) 及样品 (II) 溶液中卡托普利 (A)、硝苯地平 (B)、苯磺酸氨氯地平 (C)、尼群地平 (D)、氢氯噻嗪 (E) 和马来酸依那普利 (F) 的 MRM 定量 (1)、定性 (2) 离子对色谱图

Fig. 3 MRM chromatograms of qualitative (I) and quantitative (2) for ion pairs of captopril (A), nifedipine (B), amlodipine besylate (C), nitrendipine (D), hydrochlorothiazide (E), and enalapril maleate (F) in reference substances (I) and samples (II)

托普利、尼群地平、苯磺酸氨氯地平、氢氯噻嗪、马来酸依那普利和硝苯地平。样品中药物添加的质量浓度为 0.5~137.7 mg/g, 结果见表 3。

### 3 结论

本方法将快速初筛技术、验证技术和准确定量统一结合, 既节省了大量的人力物力, 又极大地提

表 3 样品信息及检出成分 (n = 3)

Table 3 Sample information and detected components (n = 3)

样品名称	规格	批准文号	批号	标示生产厂家	检出药物量
强力定眩胶囊	每粒装 0.4 g	国药准字 Z20090189	1408014	江西银涛药业有限公司	未检出
珍菊降压片	每片重 0.25 g	国药准字 H14022937	M02072	雷允上药业有限公司	未检出
复方羚角降压片	每片重 0.25 g	国药准字 Z33020275	1305801	杭州胡庆余堂药业有限公司	未检出
			1305803		未检出
复方罗布麻片 I 降压丸	复方 每袋装 6 g	国药准字 H14022937	130408	亚宝药业集团股份有限公司	未检出
		国药准字 Z11020922	1076247	北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂	未检出
复方芦丁片	复方	国药准字 H32024135	20140314	世贸天阶制药(江苏)有限责任公司	未检出
复方利血平片	复方	国药准字 H42022839	20140301	华中药业股份有限公司	未检出
松龄血脉康胶囊	每粒装 0.5 g	国药准字 Z10960023	131070	成都康弘制药有限公司	未检出
杜仲降压片	每片重 0.3 g	国药准字 Z52020258	130306	贵州百花医药股份有限公司	未检出
山菊降压胶囊	每粒装 0.5 g	国药准字 Z20010079	130901	南京同仁堂药业有限责任公司	未检出
心可舒胶囊	每粒装 0.3 g	国药准字 Z19993002	140103	重庆希尔安药业有限公司	未检出
清脑降压片	片芯重 0.3 g	国药准字 Z62021341	130102	甘肃岷海制药有限责任公司	未检出
双清降压活性肽胶囊(保健品)	无	藏卫食证字(2008)第 540000-000062 号	20140505	委托加工单位: 西安鹤鸣医药科技有限公司; 生产企业: 拉萨巴松泽水贸易有限公司	卡托普利 30.9 mg/g
玉竹昆布胶囊(保健品)	0.35 g	豫 410109 预卫食证字 [2009]第 2072 号	20120420	郑州金洋医药生物科技有限 公司	尼群地平 13.9 mg/g、氢氯噻嗪 7.2 mg/g、苯磺酸氨氯地平 0.9 mg/g
新乐压肽天清软胶囊(保健品)	500 mg	黑卫监审食准字 [2007] 第 0581 号	20130501	哈尔滨顺亿堂医药生物科技 开发有限公司	苯磺酸氨氯地平 5.8 mg/g、马来酸依那普利 0.5 mg/g
平压乐 TM 依欣胶囊(保健品)	0.4 g	国食健字 G20040543	12100708	北京华卫康科技有限公司	硝苯地平 137.7 mg/g、氢氯噻嗪 50.8 mg/g
奇抗银杏叶泽泻片(保健品)	每片重 0.5 g	国食健字 G20120236	131016	郑州华联药业有限公司	未检出

高了非标检测工作的效率, 一次进样即可获得 67 个通道采集的质谱信息, 根据色谱保留时间即可判断样品中是否添加了 34 种化学药物。该方法建立了一个操作简便、适用范围广、灵敏度高、准确、快速的高通量多成分检测平台, 对 34 个化学药物分 6 个时间段进行质谱扫描, 大大提高了定量准确性。不仅适用于丸剂、片剂和胶囊剂样品中添加了化学降压药的准确检测, 也适用于其他剂型保健品和中成药样品的快速筛查。由于中成药成分复杂, 添加

化学物质不易被识别, 且降压类中成药及保健品中可能添加的化学药成分品种也越来越多, 需要不断加以研究以适应现实检测的需要, 为药品监管及规范保健品市场提供技术支撑, 对维护消费者的切身利益, 具有非常重大的意义。

### 参考文献

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [2] 朱健, 裘一婧, 沈国芳. 中药中非法添加问题研究现

- 状与分析 [J]. 中草药, 2014, 45(3): 437-442.
- [3] 谢清萍. 中成药中可能违禁添加 6 种化学降压药物的 HPLC 法测定 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(6): 450-452.
- [4] 李杨杰, 欧国灯, 李泳雪. HPLC-MS-MS 法测定降压类中成药和保健食品中非法添加氨氯地平和乐卡地平的研究 [J]. 中成药, 2013, 35(5): 956-960.
- [5] 田 兰, 张继春, 陈 睿. UPLC-MS/MS 法检测降压类中药制剂及保健食品中添加的化学药品 [J]. 中国药师, 2013, 16(1): 46-49.
- [6] 程爱平, 欧贝丽, 章展煌. UPLC-MS/MS 法测定中成药制剂中添加的 11 种降压药物 [J]. 海峡药学, 2011, 23(7): 63-66.
- [7] 吴嫣艳, 曹 玲, 丁安伟. 降压保健食品中非法添加氢氯噻嗪的检测 [J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27(1): 92-94.
- [8] 张西如, 姜建国. 应用液相色谱-质谱联用技术检测中药降压制剂中掺入的尼莫地平 [J]. 中国药业, 2009, 18(19): 28-29.
- [9] 李望云, 张 静, 吕情花. 降压类保健食品中非法添加的氢氯噻嗪与氨苯蝶啶的检查 [J]. 中南药学, 2012, 10(8): 586-588.
- [10] 孙夏荣, 李 丹, 文红梅. 中成药与保健食品中违禁添加的 20 种降压类化学药物的 LC-MS/MS 法检测 [J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(12): 941-944.
- [11] 张 燕, 杨 钊, 朱润洁, 等. UPLC-MS/MS 测定降压类中成药及保健品中 30 种化学药 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(2): 141-145.
- [12] 王铁松, 仝 禹, 郑 洁. 薄层色谱法快速筛查降脂、降压、止咳平喘类中药制剂中的 29 种添加化学药物 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(11): 857-861.
- [13] 胡 青, 张 甦, 王 柯, 等. 中药及保健食品中违禁添加 7 种降压类化学药物的 HPLC-DAD 法测定 [J]. 中国现代应用药学, 2010, 41(8): 601-603.
- [14] 刘吉金, 杨 敏, 李 军, 等. HPLC 同时检测保健品及中成药中非法添加 9 种抗高血压化学药物的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2008, 25(8): 717-719.
- [15] 李 涛, 朱小红, 林 芳. GC-MS 联用方法检测降压类中成药及保健食品中非法添加的化学药物 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(11): 2212-2215.
- [16] 赵 勇, 朱慧果, 吴 双, 等. HPLC-MS 联用测定辅助降血压保健食品中添加钙通道阻滞剂类药物 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(7): 1141-1150.
- [17] 鲁 艺, 邱颖姐, 陈平平, 等. 降压类保健食品及中成药中添加化学药品的液相色谱-质谱联用测定方法研究 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(10): 1913-1917.