

综述(188~197)

调节三高类中成药和保健食品中非法添加化学药物及其检测研究进展

李文斌¹, 张 萍², 徐 莹¹

(1. 天津迪科马实验设备有限公司, 天津 300499; 2. 芜湖市食品药品检验中心, 安徽 芜湖 241006)

摘要: 高血糖、高血压、高血脂统称为“三高症”, 现在已经成为威胁人们身体健康的常见疾病。具有调节“三高症”作用的保健食品和中成药越来越频繁地应用于此类疾病的日常预防及治疗。然而有不法分子为谋取利益, 向其中违规添加化学药物, 对患者造成安全隐患。针对调节“三高症”的中成药和保健食品中非法添加化学药物的种类进行了总结, 并对此类非法添加药物的国家标准补充检验方法及其他学者的检测分析方法研究情况进行了综述, 最后根据目前非法添加现状分析了进一步的研究方向, 以期非法添加检测工作提供参考。

关键词: 三高症; 非法药物添加; 中成药; 保健食品

中图分类号: O657.7; R917

文献标志码: A

文章编号: 1006-3757(2022)02-0188-10

DOI: 10.16495/j.1006-3757.2022.02.013

Research Progress of Illegally Added Chemical Medicines and Detection in Chinese Patent Medicines and Health Foods for Regulating Three-Hypers

LI Wen-bin¹, ZHANG Ping², XU Ying¹

(1. Dikma Technologies Inc., Tianjin 300499, China;

2. Wuhu Center for Food and Drug Inspection, Wuhu 241006, Anhui China)

Abstract: Hyperglycemia, hypertension and hyperlipemia, collectively known as the "three-hypers", have already become the common diseases that threaten people's health. Chinese patent medicines and health food are more and more frequently used in the daily prevention and treatment of these diseases. However, some chemical substances have been illegally added for profit, causing safety hazards to patients. The types of illegally added chemical medicines in Chinese patent medicines and health foods that regulate "three-hypers" in recent years were summarized, and the research situation of the national standard supplementary testing methods and other analysis methods for these of illegally added medicines were introduced. Finally, according to the current situation of illegal addition, further research directions are analyzed in order to provide reference for the detection on illegal addition.

Key words: three-hypers; illegal medicines addition; Chinese patent medicine; health food

高血压、高血脂、高血糖统称为“三高症”, 这三者可以单独存在, 也可以共同发生, 严重危害人们的

收稿日期: 2022-04-13; 修订日期: 2022-04-26.

基金项目: 安徽省药品监督管理局科技创新项目 (AHYJ-KJ-202012) [Anhui Medical Products Administration Science & Technology Innovation Project (AHYJ-KJ-202012)]

作者简介: 李文斌(1982-), 男, 工程师, 研究方向: 色谱分析方法开发与应用, Tel: 13820815004, E-mail: li_wenbin@dikma.com.cn

通信作者: 徐 莹(1990-), 女, 工程师, 研究方向: 色谱分析方法开发与应用, Tel: 18902003827, E-mail: luaralucky2012@126.com.

身体健康和₁生活质量。临床上用于治疗高血压常用的化学药物有氢氯噻嗪、阿替洛尔、氨氯地平、美托洛尔、缬沙坦、螺内酯、培哚普利等^[1]。用于治疗高血糖的化学药物有二甲双胍、格列美脲、阿卡波糖、诺和灵、优泌林等^[2]。用于治疗高血脂的化学药物有阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀等^[3]。“三高症”属于慢性疾病,患者必须长期服用药物。虽然西药药物的疗效明确,但是容易出现胃肠道不适、肝肾疾病等明显的副作用,不利于长期服用^[4]。传统中医药治疗此类疾病已有两千多年的历史,临床经验丰富,使用中药及其制品不良反应少、副作用小、疗效稳定,有着不可替代的独特优势,已经成为治疗慢性病非常好的选择。除此之外,现代人对健康的重视程度越来越高,具有调节血脂、调节血糖等功能的中药保健品也应运而生,由于能够用于日常保健以预防“三高症”的发生而倍受消费者的青睐。近年来,常有不法分子为利益所驱,向纯天然的中成药和保健食品中非法添加化学药品,使疗效缓和的中成药具有了暂时的速效,以此来增加销量^[5]。由于中药制剂的组成成分复杂,且非法添加的化学物质及添加量未知,检测难度很大,患者在不知情下长期使用“此类药物”,将产生不可预知的严重不良反应,

给群众用药安全带来极大的威胁^[6-8]。因此,非法添加化学药品已成为近年来政府打击的重要内容,并且急需有系统的检测手段及方法对其进行监控。由于调节“三高症”的药物之间具有协同作用,使得不法分子为逃避监管,会选择跨适应症进行非法添加,使非法添加药物的检测具有了更强的隐蔽性,因此有必要针对调节“三高症”中成药中非法添加的化学药物及其检测进展进行全面的总结,为进一步的检测工作提供文献支持。本文针对调节“三高症”中成药及保健食品中非法添加化学药物的种类及其检测研究情况进行总结阐述。

1 非法添加化学药物分类

1.1 降血压类化学药物

高血压是最常见的心血管疾病,合理使用降血压类药物可使脑卒中病死率减少 35%~40%,心肌梗死病死率减少 15%~20%^[9]。高血压是机制复杂的循环系统疾病,目前降压药物种类很多,根据药理作用可分为利尿剂、 β 受体阻滞剂、 α 受体阻滞剂、钙拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、交感神经抑制剂,其对应代表性的降压类化学药物总结于表 1^[10]。

表 1 降血压类代表性化学药物
Table 1 Typical chemical medicines for antihypertensive

药物类型	代表性化学药物
利尿剂	氢氯噻嗪、螺内酯、呋塞米
β 受体阻滞剂	美托洛尔、卡维地洛、比索洛尔、阿替洛尔、普萘洛尔
α 受体阻滞剂	哌唑嗪、特拉唑嗪、布那唑嗪、多沙唑嗪、妥拉唑林、甲磺酸酚妥拉明
钙拮抗剂	硝苯地平、氨氯地平、乐卡地平、尼莫地平、尼卡地平、尼群地平、尼索地平、非洛地平、贝尼地平、拉西地平、维拉帕米、地尔硫卓、氟桂利嗪、桂利嗪、利多氟嗪
血管紧张素转换酶抑制剂	卡托普利、依那普利、赖诺普利、培哚普利、雷米普利、贝那普利、咪达普利、福辛普利
血管紧张素受体拮抗剂	氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦酯、他索沙坦、依普罗沙坦、替米沙坦
交感神经抑制剂	可乐定、利血平、甲基多巴

1.2 降血脂类化学药物

高脂血症是一种慢性代谢性疾病,主要集中在人群为中老年人,由于现代人们生活方式的改变,生活水平的提高,此病有明显的年轻化趋势。降血脂的

药物主要包含他汀类、贝特类、胆固醇吸收抑制剂类、烟酸类药物,目前他汀类是市场上降血脂药物的主流品种。其对应代表性的降血脂类化学药物总结于表 2^[11]。

1.3 降血糖类化学药物

糖尿病是以慢性高血糖为特征的一组异质性代谢性疾病,发病机制复杂。目前具有降血糖作用的药物多种多样,根据作用机制可以分为磺酰脲类、非

磺酰脲类、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂、二肽基肽酶-4 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、醛糖还原酶抑制剂等^[1]。其对应代表性的降血糖类化学药物总结于表 3。

表 2 降血脂类代表性化学药物
Table 2 Typical chemical medicines for lipid-lowering

药物类型	代表性化学药物
他汀类	洛伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀
贝特类	非诺贝特、苯扎贝特、吉非贝齐、氯贝特
胆固醇吸收抑制剂类	依折麦布
烟酸类	阿西莫司、普罗布考

表 3 降血糖类代表性化学药物
Table 3 Typical chemical medicines for anti-diabetic

药物类型	代表性化学药物
磺酰脲类	甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、格列美脲、格列喹酮、格列波脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲
非磺酰脲类	瑞格列奈、那格列奈、米格列奈
双胍类	二甲双胍、苯乙双胍、丁二胍
α -葡萄糖苷酶抑制剂	阿卡波糖、伏格列波糖
胰岛素增敏剂	罗格列酮、吡格列酮
二肽基肽酶-4 抑制剂	西格列汀、阿格列汀、维格列汀、利格列汀、沙格列汀
GLP-1 受体激动剂	艾塞那肽、贝拉鲁肽、利拉鲁肽、洛塞那肽
醛糖还原酶抑制剂	依帕司他

2 调节“三高症”中成药和保健食品中非法添加化学药物检测方法研究情况

中药制剂的组成成分极其复杂,同时非法添加行为具有隐蔽性,不利于潜在风险的发现,对监管部门的日常检测工作造成了一定的难度^[2]。目前,最常用的检测非法添加化学药品的手段有薄层色谱法(TLC)、高效液相色谱法(HPLC)、液相色谱-质谱联用法(LC-MS)等,以下从国家发布的标准补充检验方法和以往学者的研究成果两个方面,分别对常用的检测调节“三高症”中成药和保健食品中非法添

加化学药物的方法进行总结。

2.1 国家标准方法

2012 年 12 月 14 日,国家食品药品监督管理总局发布了保健食品中可能非法添加的物质名单(第一批),并逐步发布了违法添加化学药物的补充检测方法。目前针对降压类中成药及调节血压类保健食品中非法添加药物检测的国家标准有国家食品药品监督管理局批准的药品补充检验方法 2009032、2014008^[3-4],其中涉及阿替洛尔、盐酸可乐定、氢氯噻嗪、卡托普利、硝苯地平等化学药品的筛查和验证。针对降糖类中成药及调节血糖类保健食品中非法添加药物检测的国家标准有国家食品药品监督管

理局批准的药品补充检验方法 2009029、2011008、2013001^[15-17],其中涉及甲苯磺丁脲、格列本脲、瑞格列奈、盐酸吡格列酮、盐酸二甲双胍等化学药品的筛查和验证. 针对降血脂类的保健食品中非法添加药物检测的国家标准食药监办许 2010 [14 号]^[18],利用液相色谱-质谱联用法检测洛伐他汀、辛伐他汀、

烟酸.
以上补充检验方法中,多是利用 TLC 作为初步的筛查方法,HPLC 进行定性分析和定量测定,对于疑似阳性样品再使用 LC-MS 做进一步验证. 具体检测化学药物成分及其色谱分析条件总结于表 4.

表 4 国家批准补充检验方法涉及的非法添加化学药物及其分析条件
Table 4 Illegal additional chemical medicines and chromatographic analytical conditions involved in nation approved supplementary test method

批准件号	药品名称	检测化学药物成分	色谱分析条件
2009032	降压类中成药	阿替洛尔、盐酸可乐定、氢氯噻嗪、卡托普利、哌唑嗪、利血平、硝苯地平	C18 柱(4.6 mm×250 mm,5 μm); 流动相: 乙腈-0.2%磷酸,梯度洗脱; 流速 1.0 mL/min; 进样量 10 μL; 柱温 35 ℃; 检测波长 220 nm ^[13] .
2014008	降压类中成药和辅助降血压类保健食品	氨氯地平、硝苯地平、尼群地平、尼莫地平、尼索地平、非洛地平	C18 柱(4.6 mm×250 mm,5 μm); 流动相: 乙腈-0.2%磷酸,梯度洗脱; 进样量 10 μL; 检测波长 220 nm ^[14] .
2009029	降糖类中成药	(1) 甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、格列美脲、马来酸罗格列酮、瑞格列奈、盐酸吡格列酮; (2) 盐酸二甲双胍、盐酸苯乙双胍	(1) C18 柱(4.6 mm×250 mm,5 μm); 流动相: 甲醇-0.01 mol/L 乙酸铵,梯度洗脱; 进样量 10 μL; 检测波长 235 nm; (2) C18 柱(4.6 mm×250 mm,5 μm); 流动相: 甲醇-庚烷磺酸钠溶液,梯度洗脱; 进样量 5 μL; 检测波长 235 nm ^[13] .
2011008	降糖类中成药	盐酸丁二脲	C18 柱(4.6 mm×250 mm,5 μm); 流动相: 甲醇-庚烷磺酸钠溶液,梯度洗脱; 流速 1.0 mL/min; 进样量 10 μL; 柱温 35 ℃; 检测波长 235 nm ^[14] .
2013001	降糖类中成药和保健食品	格列波脲	C18 柱(4.6 mm×250 mm,5 μm); 流动相: 甲醇-0.01 mol/L 乙酸铵,梯度洗脱; 进样量 10 μL; 检测波长 235 nm ^[13] .
食药监办许 2010 [14 号]	辅助降血脂类保健食品	洛伐他汀、辛伐他汀、烟酸	C18 柱; 流动相: 甲醇-20 mmol/L 乙酸铵,梯度洗脱; 流速 1.0 mL/min; 进样量 10 μL; 柱温 35 ℃; 进样量 10 μL; 检测波长 235 nm ^[14] .

2. 2 研究成果

2. 2. 1 薄层色谱法

TLC 法被用于非法添加物的初步筛查,操作简单、成本较低,在国家食品药品监督管理局药品检验补充方法中常作为第一法. 近些年来,很少有学者单纯使用 TLC 对降糖、降压等中成药及保健食品中非法添加的化学药物进行分析. 早期研究中,施亚琴等^[19]建立了快速筛查中成药及保健食品中添加

5 种磺酰脲类化学降糖药的 TLC 方法,利用该方法对 16 种 18 个批次的市售降糖中成药及保健食品进行筛查,检出有 3 种 4 个批次的降糖中成药及保健食品中分别添加有格列本脲和格列吡嗪. 张宏莲等^[20]建立了降糖中药及保健品非法添加双胍类成分(二甲双胍、苯乙双胍) 的薄层色谱检测方法,利用该方法对 6 种中药降糖药进行检测,检出 3 种保健品中非法添加了双胍类成分.

2.2.2 高效液相色谱法

常用检测分析手段中,HPLC 法简便、快速,具有较高的分辨能力,使用二极管阵列检测器检测,对于鉴定非法添加的化学药品具有较高的准确度^[21]。

尚士博等^[22]建立了高效液相色谱-紫外(HPLC-UV)检测具有调节血糖功能袋泡茶中 4 种非法添加化学药物含量的分析方法,并采集了市场上 7 种该类保健品,有一种检测出含有格列吡嗪。李荣等^[23]利用二极管阵列高效液相色谱(HPLC-DAD)法,在国家药品补充检验方法涉及 13 种法定降糖类化学药物的基础上,新增 3 种易添加降糖类化学药物,实现了 16 种降糖类化学药物的同时测定。黎隽等^[24]对国家食品药品监督管理局颁布的降糖类中成药和保健食品 HPLC 法进行了改进,建立了测定降糖类中成药中 13 种非法添加成分的 HPLC 方法,使用简单易制取的流动相,分析时间大幅度缩短,节约了检测成本、提高了检测效率。刘敏敏等^[25]选择 12 种调脂类化学药物作为目标物,采用亚 3 μm 填料核壳色谱柱,建立了高通量的二极管阵列超高效液相色谱(UPLC-DAD)快速分析方法用于测定降血脂类中成药及保健食品中的非法添加成分。利用该方法对抽检的 30 批降血脂类中成药或保健食品进行检测,其中 2 批检出含有洛伐他汀、去羟基洛伐他汀、洛伐他汀羟酸钠。

2.2.3 液相色谱-质谱联用法

LC-MS 法在非法添加的研究中应用得越来越普遍,具有分辨率高、专属性强的优势,而且分析需要的样品量少、分析速度快、结果可靠,是目前检测非法添加药物的主要确证方法。

陈林等^[26]基于亚 3 μm 色谱柱,建立了降压类中成药及保健食品中 21 种非法添加化学药物的 HPLC 快速检测方法及 LC-MS 确证方法。孟丽等^[27]建立了同时测定降糖类中成药中 9 种非法添加化学药物的 HPLC 方法,并采用 LC-MS 法对可疑成分进行确认。利用建立的方法对养阴降糖片、降糖宁、消糖灵片进行检测,检出降糖宁中非法添加了格列本脲。覃娟等^[28]建立了同时检测保健食品中非法添加的 13 种化学降糖药物的液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)分析方法,并用于实际检测,结果从 11 种降血糖保健食品样品中检测出有 5 种含非法添加化学药物,且均为复合添加。2 种样品添加二甲双胍,5 种样品添加苯乙双胍,2 种样品添加罗格列酮,1 种

样品添加甲苯磺丁脲,1 种样品添加吡格列酮,5 种样品添加格列本脲。吴俊辉等^[29]采用 LC-MS/MS 检测中药保健品中的非法添加物质,建立了同时测定某种“纯天然药食产品”中非法添加 4 种降糖药的方法。郑文燕等^[30]建立了同时测定减肥类、降糖类中成药以及保健品中 14 种非法添加药物含量的 LC-MS/MS 方法。严华等^[31]建立了超高效液相色谱-高分辨质谱法(UPLC-MS/MS)用来对不同剂型降糖产品中 14 种降血糖类药物进行检测的分析方法。黄柳倩等^[32]建立了 LC-MS/MS 法对易添加至辅助降血糖、辅助降血脂、辅助降血压类保健食品中的 45 种化学药品进行同时测定,在一定程度上扩大了对违法添加化学药品的打击面。并采用该法对 300 批辅助降血糖、辅助降血脂、辅助降血压类保健食品进行了测定,共检出 3 批阳性样品,检出物分别是苯乙双胍、格列本脲、氢氯噻嗪和氨氯地平。

王琿帅等^[33]利用液相色谱串联四极杆飞行时间质谱(LC-QTOF/MS)技术,建立了对降压类中成药及保健品中非法添加 18 种化学药物的定性检测方法,采用该方法对本地市场上销售的 12 种降压类中成药和保健品进行快速筛查,有一批检测到添加了利血平。姜春来等^[34]利用 LC-QTOF/MS 法建立了快速、准确的方法用来测定降糖类中成药及保健食品中 14 种非法添加药物。利用该方法对 20 种降糖类中成药和保健品进行了快速筛查,共筛查出 5 份阳性样品,其中 2 份检出盐酸二甲双胍、1 份检出盐酸苯乙双胍、1 份检出格列本脲、1 份检出格列本脲和格列美脲。韩智等^[35]采用超高效液相色谱-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,拓宽了数据的可利用性,提高了检测效率。

根据以上报道,对检测分析方法研究较多的非法添加降血压成分有阿替洛尔、盐酸可乐定、氢氯噻嗪、卡托普利、哌唑嗪、利血平、硝苯地平、氨氯地平、尼群地平、尼莫地平、尼索地平、非洛地平、吲达帕胺等。非法添加降血脂及降血糖成分有苯扎贝特、阿托伐他汀钙、吉非贝齐、洛伐他汀、辛伐他汀、非诺贝特、二甲双胍、苯乙双胍、阿卡波糖、吡格列酮、格列吡嗪、瑞格列奈、格列齐特、格列本脲、格列美脲、格列喹酮等。调节“三高症”中成药及保健食品中非法添加药物成分及其检测方法如表 5 所列。

表 5 已发布研究成果涉及的非法添加化学药物及其分析条件

Table 5 Illegal additional chemical medicines and analytical conditions involved in published studies

成分作用	分析方法	检测化学药物成分	色谱分析条件
降血压	HPLC-DAD 定量分析	阿替洛尔、卡托普利、氢氯噻嗪、盐酸普萘洛尔、氨苯蝶啶、硝苯地平、苯磺酸左旋氨氯地平、利血平、氯沙坦钾、替米沙坦、尼莫地平、尼群地平、坎地沙坦酯、缬沙坦、盐酸可乐定、甲磺酸多沙唑嗪、吲达帕胺、尼索地平、盐酸哌唑嗪、富马酸比索洛尔、非洛地平	Agilent Poroshell 120 Phenyl-Hexyl(100 mm×2.1 mm,2.7 μm); 流动相: A 为甲醇: 乙腈(2: 1), B 为甲酸水溶液(pH 值为 2.5±0.1), 梯度洗脱; 流速 0.8 mL/min; 柱温 40℃; 进样量 10 μL; 检测波长 215、270、350 nm ^[24] 。
	LC-MS/MS 定性确证		
	LC-QTOF/MS	贝那普利、盐酸贝那普利、硝苯地平、尼群地平、尼莫地平、吲达帕胺、氯沙坦钾、缬沙坦、坎地沙坦酯、酒石酸美托洛尔、卡维地洛、盐酸普萘洛尔、阿替洛尔、利血平、盐酸哌唑嗪、甲磺酸多沙唑嗪、盐酸特拉唑嗪、盐酸妥拉唑林	Agilent Eclipse plus C18(50 mm×2.1 mm, 1.8 μm); 流动相: 0.5% 甲酸水溶液-乙腈, 梯度洗脱; 流速 0.2 mL/min; 进样量 1 μL; 柱温 30℃ ^[23] 。
降血脂	UPLC-DAD	阿托伐他汀钙、苯扎贝特、非诺贝特、氟伐他汀钠、吉非罗齐、洛伐他汀、去羟基洛伐他汀、洛伐他汀羟酸钠、辛伐他汀、美伐他汀、普伐他汀钠、罗苏伐他汀钠	Agilent Poroshell 120 EC-C18 (4.6 mm×100 mm,2.7 μm); 流动相: 0.02 mol/L 乙酸铵-甲醇, 梯度洗脱; 流速 1.0 mL/min; 进样量 5 μL; 柱温 30℃; 检测波长 230 nm ^[23] 。
降血糖	TLC	格列本脲、格列美脲、格列吡嗪、格列齐特、格列喹酮	GF ₂₅₄ 薄层板, 展开剂为氯仿: 环己烷: 乙醇: 冰醋酸(8: 12: 1: 1) ^[24] 。
	TLC	二甲双胍、苯乙双胍	GF ₂₅₄ 薄层板, 展开剂为石油醚: 甲醇: 冰乙酸(5: 12: 0.5) ^[24] 。
	HPLC-UV	二甲双胍、格列吡嗪、格列本脲、格列美脲	Shim-Pack VP-ODS 柱(4.6 mm×250 mm, 4.6 μm); 流动相: 甲醇-0.02 mol/L 磷酸二氢铵水溶液(pH 值调节至 3.0), 梯度洗脱; 流速 1.0 mL/min; 进样量 20 μL; 柱温 25℃; 检测波长 230 nm ^[23] 。
	HPLC-DAD	阿卡波糖、盐酸二甲双胍、盐酸丁二胍、盐酸苯乙双胍、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、格列齐特、马来酸罗格列酮、格列波脲、盐酸吡格列酮、格列本脲、格列美脲、那格列奈、格列喹酮、瑞格列奈	C18 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.01 mol/L 乙酸铵溶液, 梯度洗脱; 流速 1.0 mL/min; 进样量 10 μL; 柱温 30℃; 检测波长 210、235 nm ^[23] 。
	HPLC-DAD	盐酸二甲双胍、盐酸丁二胍、盐酸苯乙双胍、格列吡嗪、格列齐特、马来酸罗格列酮、盐酸吡格列酮、格列本脲、格列美脲、格列喹酮、瑞格列奈、格列波脲、甲苯磺丁脲	Agilent Zorbax SB-C18(150 mm×2.1 mm, 1.8 μm); 流动相: 0.02 mol/L 乙酸铵溶液-乙腈, 梯度洗脱; 流速 0.2 mL/min; 进样量 2 μL; 柱温 35℃; 检测波长 235 nm, 210~400 nm ^[24] 。
	HPLC-DAD 定量分析	甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、格列美脲、马来酸罗格列酮、瑞格列奈、盐酸吡格列酮	岛津 Wondasil C18-WR 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.01 mol/L 乙酸铵溶液, 梯度洗脱; 流速 1.0 mL/min; 柱温 35℃; 检测波长 235 nm ^[23] 。
	LC-MS/MS 定性确证		

续表 5

成分作用	分析方法	检测化学药物成分	色谱分析条件
	LC-MS/MS	盐酸二甲双胍、盐酸苯乙双胍、盐酸罗格列酮、格列吡嗪、盐酸吡格列酮、格列齐特、格列波脲、格列本脲、格列美脲、格列喹酮、瑞格列奈、盐酸丁二胍、甲苯磺丁脲	岛津 Inertsil ODS-SP 色谱柱 (150 mm × 2.1 mm, 5 μm); 流动相: 10 mmol/L 乙酸铵 + 0.1% 甲酸水溶液-甲醇, 梯度洗脱; 流速 0.2 mL/min; 进样量 10 μL; 柱温 35 °C ^[23] .
	LC-MS/MS	二甲双胍、苯乙双胍、罗格列酮、格列苯脲	Thermo BDSHypersil C8 (2.1 mm × 100 mm, 2.4 μm); 流动相: A 为 0.2% 甲酸水溶液, B 为乙腈: 甲醇 (6:4), 梯度洗脱; 流速 0.3 mL/min; 进样量 5 μL; 柱温 30 °C ^[24] .
	UPLC-MS/MS	瑞格列奈、那格列奈、米格列奈、格列吡嗪、格列苯脲、格列美脲、格列喹酮、二甲双胍、甲苯磺丁脲、格列波脲、吡格列酮、吡咯齐特、苯乙双胍、罗格列酮	Agilent SB AQ 柱 (2.1 mm × 100 mm, 3.0 μm); 流动相: 0.1% 甲酸溶液-乙腈, 梯度洗脱; 流速: 0.3 mL/min; 进样量 10 μL; 柱温 30 °C ^[25] .
	LC-QTOF/MS	盐酸二甲双胍、盐酸丁二胍、盐酸苯乙双胍、马来酸罗格列酮、盐酸吡格列酮、格列吡嗪、甲苯磺丁脲、瑞格列奈、格列齐特、格列波脲、格列本脲、那格列奈、格列美脲、格列喹酮	Thermo synchronis-C18 色谱柱 (150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 0.1% 甲酸水溶液-乙腈, 梯度洗脱; 流速 0.3 mL/min; 进样量 5 μL; 柱温 30 °C ^[24] .
	超高效液相色谱-静电场轨道阱高分辨质谱	西布曲明、格列本脲、尼莫地平 73 种化学药物	WatersAcquity HSS T3 C18 (2.1 mm × 100 mm, 1.8 μm); 流动相: 乙腈-0.1% 甲酸, 梯度洗脱; 流速: 0.3 mL/min; 进样量 5 μL; 柱温 35 °C ^[24] .
降血脂、降血糖	LC-MS/MS	苯扎贝特、阿托伐他汀钙、吉非贝齐、洛伐他汀、辛伐他汀、非诺贝特、二甲双胍、苯乙双胍、阿卡波糖、吡格列酮、格列吡嗪、瑞格列奈、格列齐特、格列本脲、格列美脲、格列喹酮	C18 柱 (2.1 mm × 150 mm, 5 μm); 流速 0.3 mL/min; 进样量 1 μL; 柱温 30 °C. 流动相 A (测定 1-7): 20 mmol/L 醋酸铵溶液-乙腈, 流动相 B (测定 8、9): 0.5% 甲酸溶液-乙腈, 流动相 C (测定 10-17): 0.5% 甲酸溶液-乙腈 ^[24] .
降血糖、降血脂、降血压	LC-MS/MS	格列本脲、盐酸二甲双胍、马来酸罗格列酮、盐酸苯乙双胍、格列齐特、甲苯磺丁脲、格列美脲、格列喹酮、瑞格列奈、格列波脲、盐酸吡格列酮、盐酸丁二胍、洛伐他汀、烟酸、辛伐他汀、美伐他汀、盐酸哌唑嗪、氢氯噻嗪、硝苯地平、卡托普利、盐酸可乐定、尼索地平、马来酸氯氯地平、尼莫地平、那格列奈、氯磺丙脲、氟伐他汀钠、苯扎贝特、非诺贝特、盐酸普萘洛尔、盐酸维拉帕米、米诺地尔、酒石酸美托洛尔、厄贝沙坦、布美他尼、盐酸尼卡地平、盐酸特拉唑嗪、富马酸比索洛尔、替米沙坦、格列吡嗪、阿替洛尔、利血平、非洛地平、尼群地平、去羟基洛伐他汀	Agilent Eclipse Plus C18 柱 (2.1 mm × 100 mm, 1.8 μm); 流动相: 5 mmol/L 乙酸铵溶液 (用甲酸调节 pH 值至 3.0)-乙腈, 梯度洗脱; 流速: 0.2 mL/min; 进样量 1 μL; 柱温 35 °C ^[24] .

3 结论与展望

高血压、高血糖、高血脂三者之间关系密切,治疗“三高症”的药物之间也会存在协同作用,有些不法分子为了逃避监管,还会跨适应症违法添加化学药物,所添加的药物种类也逐年增多,然而目前国家批准的补充检验方法所检测的化合物种类较少,检测技术也不便于基层药品监督检验机构在现场监管抽查时快速应用。因此需要建立能同时实现调节三高类中成药及保健食品中多种违法添加药物成分的高通量快筛方法,同时加强中成药及保健食品中非法添加化学药物检测分析方法的基础研究,不断充实违法添加药物的检测范围,提高日常检测水平,将对打击不法行为、加强市场监管及保障人民群众健康起到积极作用。

参考文献:

- [1] 吴斌,秦舟,徐珽. 老年高血压患者口服一线降压药物利用分析: 全国多中心研究 [J]. 医药导报, 2020, 39(2): 156-160. [WU Bin, QIN Zhou, XU Ting. Analysis of the use of the first-line antihypertensive agents in senile patients with hypertension: a national multicenter study [J]. Herald of Medicine, 2020, 39(2): 156-160.]
- [2] 程凤娟. 降血糖药物的使用现状分析 [J]. 基层医学论坛, 2018, 22(8): 1115-1116.
- [3] 胡静. 降血脂药物的临床使用情况和合理用药分析 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(12): 2044-2045. [HU Jing. Analysis of the clinical and rational use of the lipid-lowering drugs [J]. Chinese Remedies & Clinics, 2020, 20(12): 2044-2045.]
- [4] 曹晓霞. 口服降血糖药物的不良反应及合理应用 [J]. 人人健康, 2019, 16: 189. [CAO Xiao-xia. Adverse effects and rational use of oral hypoglycemic drugs [J]. Health Everyone, 2019, 16: 189.]
- [5] 张小龙,王昆,吴先富,马玲云,肖新月. 中药及保健食品中非法添加状况分析 [J]. 中国药师, 2014, 17(10): 1749-1753. [ZHANG Xiao-long, WANG Kun, WU Xian-fu, MA Ling-yun, XIAO Xin-yue. Analysis on chemical substances illegally added in TCM and health products [J]. China Pharmacist, 2014, 17(10): 1749-1753.]
- [6] 李梦怡,吴迪,董喆,董亚蕾,曹进. HPLC-Q-TOF/MS 法快速筛查及定量分析辅助降血压类保健食品中的 15 种非法添加药物 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(2): 260-267. [LI Meng-yi, WU Di, DONG Zhe, DONG Ya-lei, CAO Jin. Rapid screening and quantitative detection of 15 illegally added drugs in antihypertensive health foods by HPLC-Q-TOF/MS [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2020, 40(2): 260-267.]
- [7] 白雪,李锋武,李卓,王苻,艾芸,李尔春. 降糖类中成药和保健食品中非法添加化学药物检测技术的研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2020, 35(3): 338-341. [BAI Xue, LI Feng-wu, LI Zhuo, WANG Shao, AI Yun, LI Er-chun. Research advances on the detection technology of illegally adulterated chemical substances in antidiabetic proprietary Chinese medicines and health food [J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 35(3): 338-341.]
- [8] 谭莹,胡斌,姚鹏程,张金铎. 中成药中添加非法化学药品的情况调查 [J]. 中国卫生产业, 2017, 19: 178-179. [TAN Ying, HU Bin, YAO Peng-cheng, ZHANG Jin-duo. Investigation on status of chemicals illegally added into Chinese patent medicines [J]. China Health Industry, 2017, 19: 178-179.]
- [9] 田俏,荣阳,荣根满. 常用降血压药物的新认识及合理应用与药学研究 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(6): 295-296. [TIAN Qiao, RONG Yang, RONG Gen-man. New understanding on rational application and pharmacological study of commonly used blood-lowering drugs [J]. Guide of China Medicine, 2019, 17(6): 295-296.]
- [10] 钮正睿,王聪,曹进. 保健食品中非法添加药物种类及其检测方法研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(18): 6131-6142. [NIU Zheng-rui, WANG Cong, CAO Jin. Research advances on types of illegally added drugs and their detection methods in health foods [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2019, 10(18): 6131-6142.]
- [11] 董玲玲. 糖尿病药物的分类及特点 [J]. 基层医学论坛, 2013, 17(8): 1044-1045. [DONG Ling-ling. Classification and characteristics of antidiabetic drugs [J]. The Medical Forum, 2013, 17(8): 1044-1045.]
- [12] 姜建国,张西如,张轶华,宋更申. LC-MS/MS 多反应监测快速识别抗感冒药中 15 种有效成分 [J]. 药学学报, 2013, 48(1): 94-97. [JIANG Jian-guo, ZHANG Xi-ru, ZHANG Yi-hua, SONG Geng-shen. Rapid identification 15 effective components of anti common cold medicine with MRM by LC-MS/MS [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2013, 48(1): 94-97.]
- [13] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充方法和检

- 验项目批准件. 批准件编号 2009032 降压类中成药 [J]. 2009.
- [14] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充方法和检验项目批准件. 批准件编号 2014008 降压类中成药和辅助降血压类保健食品 [J]. 2014.
- [15] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充方法和检验项目批准件. 批准件编号 2009029 降糖类中药 [J]. 2009.
- [16] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充方法和检验项目批准件. 批准件编号 2011008 降糖类中成药中非法添加盐酸丁二胍补充检验方法 [J]. 2011.
- [17] 国家食品药品监督管理局. 药品检验补充方法和检验项目批准件. 批准件编号 2013001 降糖类中成药和保健食品 [J]. 2013.
- [18] 国家食品药品监督管理局. 食药监办许(2010). 114 号文件附件 1 辅助降血脂类保健食品违法添加药物的检测方法 [J]. 2010.
- [19] 施亚琴, 姚静, 张启明, 金少鸿. 薄层色谱法快速筛查降血糖中成药及保健食品中添加磺酰脲类化学降糖药 [J]. 药物分析杂志, 2007, 27(1): 36-39. [SHI Ya-qin, YAO Jing, ZHANG Qi-ming, JIN Shao-hong. TLC method for screening sulphonylureas in antidiabetics Chinese traditional patent medicines and health supplementary foods [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2007, 27(1): 36-39.]
- [20] 张宏莲, 李莉, 许凤, 李静辉, 刘军, 李宏铃. 薄层色谱法检测降糖中药及保健品非法添加的双胍类成分 [J]. 科技创新导报, 2013, 10(3): 252-253. [ZHANG Hong-lian, LI Li, XU Feng, LI Jing-hui, LIU Jun, LI Hong-ling. TLC building of biguanide illegally mixed into hypoglycemic proprietary Chinese medicines and health food [J]. Science and Technology Innovation Herald, 2013, 10(3): 252-253.]
- [21] 曹艳玲. 保健食品中非法添加药物检测技术的应用研究 [J]. 食品安全导刊, 2020, 27: 146. [CAO Yan-ling. Research on the application of detection technology of illegally added drugs in health food [J]. China Food Safety Magazine, 2020, 27: 146.]
- [22] 尚士博, 安康, 何漾, 刘孝泽, 尹龙龙, 张毅. 高效液相色谱法同时测定泡茶中的 4 种非法添加化学药物 [J]. 食品安全质量检测学报, 2018, 9(16): 4296-4301. [SHANG Shi-bo, AN Kang, HE Yang, LIU Xiao-ze, YIN Long-long, ZHANG Yi. Simultaneous determination of 4 kinds of illegal added of chemical drugs in teabags by high performance liquid chromatography [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2018, 9(16): 4296-4301.]
- [23] 李荣, 卫星华, 董靖. HPLC-DAD 法测定中成药及保健食品中非法添加 16 种降糖类化学药物的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(5): 1022-1024. [LI Rong, WEI Xing-hua, DONG Jing. Determination of 16 anti-diabetic agents illegally added in traditional Chinese medicines and health food by HPLC-DAD [J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 45(5): 1022-1024.]
- [24] 黎隽, 裴小龙, 张丽, 王一欣. 降糖类中成药和保健食品中 13 种非法添加成分检测方法改进 [J]. 中国药业, 2019, 28(15): 26-29. [LI Jun, PEI Xiao-long, ZHANG Li, WANG Yi-xin. Improvement of detection method for 13 illegal components added into anti-diabetic Chinese patent medicine and health food [J]. China Pharmaceuticals, 2019, 28(15): 26-29.]
- [25] 刘敏敏, 胡碧波, 陈俏, 林艳. 亚 3 μm 填料核壳技术结合 UPLC 法快速测定降血脂类中成药及保健食品中 12 种非法添加物 [J]. 中国药师, 2021, 24(2): 379-383. [LIU Min-min, HU Bi-bo, CHEN Qiao, LIN Yan. Rapid determination of twelve lipid-lowering illegal additives in traditional Chinese medicine and health food by UPLC coupled with sub-3 μm particle fused-core column [J]. China Pharmacist, 2021, 24(2): 379-383.]
- [26] 陈林, 温家欣, 齐春艳, 雷毅, 张荣. 降压类中成药及保健食品中 21 种非法添加化学药物的快速检测与确证方法研究 [J]. 分析测试学报, 2016, 35(8): 937-942. [CHEN Lin, WEN Jia-xin, QI Chun-yan, LEI Yi, ZHANG Rong. Rapid detection and conformation of 21 illegal chemical drugs in antihypertension traditional Chinese medicine and healthy food [J]. Journal of Instrumental Analysis, 2016, 35(8): 937-942.]
- [27] 孟丽, 陈伟, 欧阳八四. 液质联用色谱法同时测定降糖类中成药中 9 种非法添加的化学成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(19): 66-69. [MENG Li, CHEN Wei, OUYANG Ba-si. Simultaneous determination of 9 illegally added anti-diabetic chemical components in Chinese patent medicines by HPLC-MS [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2016, 22(19): 66-69.]
- [28] 覃娟, 谢柏艳, 杨玉平, 王琳, 雷霁远, 彭树翔, 涂林. 液质联用法检测降血糖类保健食品中非法添加的 13 种化学药物 [J]. 食品研究与开发, 2019, 40(19): 192-197. [QIN Juan, XIE Bai-yan, YANG Yu-ping, WANG Lin, LEI Ji-yuan, PENG Shu-xiang, TU Lin. Simultaneous determination of 13 kinds of illegal

- drugs in antidiabetic supplements by HPLC-MS/MS [J]. Food Research and Development, 2019, 40(19): 192-197.]
- [29] 吴俊辉, 罗辉泰, 沈小玲, 黄芳, 胡英杰. HPLC-MS/MS 检测中药保健品中非法添加成分的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(5): 606-610. [WU Jun-hui, LUO Hui-tai, SHEN Xiao-ling, HUANG Fang, HU Ying-jie. Simultaneous determination of four antidiabetics added to a health-care food illegally by HPLC-MS/MS [J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2014, 25(5): 606-610.]
- [30] 郑文燕, 李哲, 陈梅, 谢国丹, 许润娟. LC-MS/MS 法检测中成药及保健品中减肥和降糖类的非法添加药物 [J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(1): 58-66, 82. [ZHENG Wen-yan, LI Zhe, CHEN Mei, XIE Guo-dan, XU Run-juan. Determination of anti-obesity and anti-diabetic chemicals illegally added into traditional Chinese medicines and health care products by LC-MS/MS [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2018, 35(1): 58-66, 82.]
- [31] 严华, 张朝晖, 崔凤云, 刘阳晴雪, 齐鹤鸣, 别玮, 梁娜娜, 韩深. 超高效液相色谱-高分辨质谱法检测保健食品中 14 种降血糖类药物 [J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(3): 815-823. [YAN Hua, ZHANG Zhao-hui, CUI Feng-yun, LIU Yangqingxue, QI He-ming, BIE Wei, LIANG Na-na, HAN Shen. Determination of 14 antidiabetic drugs in health foods by ultra performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2020, 11(3): 815-823.]
- [32] 黄柳倩, 寿林均, 胡磊, 周明昊. HPLC-MS/MS 法同时测定三高(高血糖、高血脂、高血压) 人群用保健食品中添加了 45 个化学药物 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(3): 484-495. [HUANG Liu-qian, SHOU Lin-jun, HU Lei, ZHOU Ming-hao. Simultaneous determination of 45 addition chemical drugs in hyperglycemic, hyperlipidemic and hypertensive People's health foods by HPLC-MS/MS [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2019, 39(3): 484-495.]
- [33] 王琤帅, 舒展, 朱洁, 郑蓝君, 应斌斌. 中成药和保健食品中 18 种非法添加降压药物的 HPLC-QTOF/MS 定性检测 [J]. 中国药师, 2016, 19(6): 1084-1087. [WANG Cheng-shuai, SHU Zhan, ZHU Jie, ZHENG Lan-jun, YING Bin-bin. Detection of 18 antihypertensive agents illegally added in traditional Chinese medicines and healthy care products by HPLC-QTOF/MS [J]. China Pharmacist, 2016, 19(6): 1084-1087.]
- [34] 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]. 解放军药学学报, 2016, 32(6): 514-517. [JIANG Chun-lai, XING Jun-bo, JIN Shou-dong. Determination of 14 illegally added antidiabetics in traditional Chinese medicines and health care products by performance liquid chromatography-quadrupole/time of flight mass spectrometer [J]. Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2016, 32(6): 514-517.]
- [35] 韩智, 龚蕾, 王会霞, 朱晓玲, 吴婉琴, 刘国姣, 王彬. 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, 116. [HAN Zhi, GONG Lei, WANG Hui-xia, ZHU Xiao-ling, WU Wan-qin, LIU Guo-jiao, WANG Bin. 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, 116.]