

LC-MS 快速检测降糖类中成药中 14 种非法添加化学药物

刘静^{1,2}, 王震红^{1,2}, 王晓黎^{1,2}, 崔松林^{1,2} (1.辽宁省药品检验检测院, 沈阳 110036; 2.辽宁省检验检测认证中心, 沈阳 110036)

摘要: 目的 建立一种降糖类中成药中非法添加的 14 种化学成分(伏格列波糖、阿卡波糖、维达列汀、氯磺丙脲、醋磺己脲、西他列汀、妥拉磺脲、达格列净、那格列奈、莫格他唑、卡格列净、曲格列酮、GW501516、环格列酮)的 LC-MS 检测方法。方法 样品经甲醇超声提取后, 采用资生堂 CAPCELL-PAK C₁₈(4.6 mm×150 mm, 5 μm)色谱柱分离, 以甲醇-0.01 mol·L⁻¹ 乙酸铵溶液为流动相进行梯度洗脱, 流速 0.5 mL·min⁻¹。采用离子阱质谱(ion trap mass spectrometry, ITMS)作为检测器, 电喷雾离子源(ESI), 正负离子扫描方式, 以一级全扫描模式和二级全扫描模式检测 14 种降糖类药物。通过比较供试品和对照品的色谱图及质谱图, 对供试品中非法添加的化学药物进行定性分析。结果 14 种化合物色谱峰分离良好, 最低检出限为 0.05~3.5 mg·kg⁻¹。30 批样品中, 3 批检出卡格列净, 1 批检出那格列奈。结论 该方法灵敏度高, 专属性强, 操作简单高效, 可用于降糖类中成药中非法添加的 14 种化学药物的快速检测。

关键词: 液质联用法; 降糖; 中成药; 非法添加

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)23-3009-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.23.015

引用本文: 刘静, 王震红, 王晓黎, 等. LC-MS 快速检测降糖类中成药中 14 种非法添加化学药物[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 3009-3014.

Rapid Detection of 14 Chemical Drugs Illegally Added in Antidiabetic Traditional Chinese Medicine by LC-MS

LIU Jing^{1,2}, WANG Zhenhong^{1,2}, WANG Xiaoli^{1,2}, CUI Songlin^{1,2} (1.Liaoning Institute for Drug Control, Shenyang 110036, China; 2.Liaoning Inspection, Examination & Certification Centre, Shenyang 110036, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a rapid method for qualitative determination of 14 chemical drugs(including voglibose, acarbose, vildagliptin, chlorpropamide, acetohexamide, sitagliptin, tolazamide, dapagliflozin, nateglinide, muraglitazar, canagliflozin, troglitazone, GW501516, ciglitazone) illegally added into antidiabetic traditional Chinese medicines by LC-MS. **METHODS** Samples were separated on a SHISEIDO HPLC CAPCELL-PAK C₁₈ column(4.6 mm×150 mm, 5 μm) after ultrasonic extracted by methanol with the mobile phase consisted of methanol-0.01 mol·L⁻¹ ammonium acetate solution by gradient elution. The flow rate was 0.5 mL·min⁻¹. Ion trap mass spectrometry(ITMS), electrospray ionization source(ESI) and positive and negative ion scanning were adopted to analyze 14 antidiabetic chemicals with full scan MS and full scan MS² modes. The qualitative analysis of 14 antidiabetic chemical drugs was performed by comparing the chromatograms and mass spectrograms of the reference substances and samples. **RESULTS** The 14 compounds were well separated under the selected LC-MS condition. The limits of detection were all in the range of 0.05–3.5 mg·kg⁻¹. Out of 30 batches of samples, 3 samples contained canagliflozin and 1 sample contained nateglinide. **CONCLUSION** The method is simple, sensitive and rapid in the detection of chemical drugs illegally added into antidiabetic traditional Chinese medicines.

KEYWORDS: LC-MS; antidiabetic; traditional Chinese medicine; illegal addition

糖尿病是以血糖水平升高为主要特征的一种代谢性疾病, 随着现代人不良生活习惯和饮食习惯的形成, 糖尿病的发病率也在逐年攀升。据报道, 截至 2017 年, 全球约有 4.51 亿糖尿病患者^[1], 引发了严重的公共健康问题。

在治疗糖尿病方面, 化药长期使用易引起低血糖、酮酸中毒、心血管疾病、肥胖等多种不良反应^[2], 且不能有效控制并发症^[3], 中医药不仅在糖尿病并发症的防治方面具有显著的优势, 而且其独有的“治未病”理论, 对降低糖尿病的发生

率、致残率和死亡率等, 具有重要的临床意义和社会意义^[4]。

虽然中药具有“有病治病, 无病防治”的优势, 但其短期作用不明显, 很多不法商家出于利益驱使, 利用人们急于见效的心理, 向所谓的纯天然中药制剂中非法添加化学药物, 由于处方中没有标明添加的种类及剂量, 会对服用者的健康和生命造成威胁^[5], 所以应当加强降糖类非法添加化学药物的筛查力度, 维护人们用药安全。

目前控制血糖的化学药物按照化学结构和理

作者简介: 刘静, 女, 硕士, 主管药师

Tel: (024)31266281

E-mail: liujing8326@126.com

化性质划分,主要包括双胍类、磺酰脲类、DPP-4 抑制剂、胰岛素增敏剂、非磺酰脲类和 α -葡萄糖苷酶抑制剂 6 类^[6]。本研究选取了上述 6 类药物中的伏格列波糖^[7]、阿卡波糖、维达列汀^[8]、西他列汀、氯磺丙脲、醋磺己脲、妥拉磺脲^[9]、卡格列净、达格列净^[10]、那格列奈^[11]、曲格列酮、莫格他唑、GW501516^[12]、环格列酮等 14 种对糖尿病的治疗有显著疗效的化学药物,由于这些化学药物广泛用于临床治疗中,应当作为非法添加筛查的重点。

针对降糖类药物的非法添加检验,文献报道的主要有红外光谱法^[13]、薄层色谱-表面增强拉曼光谱(TLC-SERS)^[14]、液相色谱法(HPLC)^[15-16]和液质联用法(LC-MS/MS)^[17-18]等。光谱法和薄层色谱法干扰多,专属性不强,往往应用于特定成分的检测和作为初筛的手段^[19]。质谱具有的高专属性和高灵敏度,更适用于非法添加的检测。本实验建立的是一种液相色谱-离子阱质谱法,可以同时获得待分析物的保留时间、分子量、离子碎片等信息,可同时快速地测定 14 种降糖类化学成分,该方法可作为国标方法的有效补充,为降糖类中成药中非法添加的定性检验提供参考,为打击制售伪劣药品提供技术支持。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Acquity Ultra Performance 超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司); Finnigan LTQ XL 离子阱质谱仪,配有电喷雾离子源(ESI)(美国 Thermo 公司); XP205 型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多仪器公司); Milli-Q 去离子水发生器(美国 Millipore 公司)。

1.2 试剂

妥拉磺脲(Laboratory of the Government Chemist, 批号: 77197; 纯度: 99.5%); 伏格列波糖(批号: C0005488; 纯度: 99.7%)、阿卡波糖(批号: C0005489; 纯度: 96.9%)、维达列汀(批号: C0005847; 纯度: 98.3%)、磷酸西他列汀(批号: C0006785; 纯度: 98.8%)、氯磺丙脲(批号: C0006084; 纯度: 99.3%)、达格列净(批号: C0005879; 纯度: 98.0%)、醋磺己脲(批号: C0006782; 纯度: 97.4%)、卡格列净(批号: C0006783; 纯度: 97.0%)、那格列奈(批号: C0005872; 纯度: 99.3%)、曲格列酮(批号: C0006786; 纯度: 97.9%)、莫格他唑(批号:

C0006678; 纯度: 96.0%)、GW501516(批号: C0007110; 纯度: 98.0%)、环格列酮(批号: C0006784; 纯度: 98.0%)均购于 BePure 公司。甲醇(色谱纯, Fisher 公司); 醋酸铵(分析纯, 国药集团)。

30 批检测样品见表 1, 来自公安送检和市场抽检。

表 1 样品信息

Tab. 1 Information of the samples

编号	样品名称	批号	剂型
1	糖清十味胶囊	20140505	硬胶囊剂
2	调降丸	150330	丸剂
3	珍芪降糖胶囊	01150101	硬胶囊剂
4	糖尿清胶囊	201518	硬胶囊剂
5	康胰馨胶囊	20150822	硬胶囊剂
6	金竹饮	2015/01/06	口服液
7	蓝白胶囊	—	硬胶囊剂
8	葛根山药丸	20150909	丸剂
9	神农三消丸	20150102	丸剂
10	扶胰生津片	20150921	片剂
11	新竹饮	2015/01/06	口服液
12	虫草平糖	20150718	硬胶囊剂
13	蜂胶软胶囊	20160408	软胶囊剂
14	活胰平糖胶囊	20160617	硬胶囊剂
15	十味利尿丸	160701	丸剂
16	内金胶囊	20161020	硬胶囊剂
17	吾本顾源苦瓜胶囊	20170117	硬胶囊剂
18	颐敏唐基胶囊	20170401	硬胶囊剂
19	葛芪胶囊	20170117	硬胶囊剂
20	苦虫胶胶囊	20170302	硬胶囊剂
21	蝉花虫草粉	—	颗粒剂
22	特制世良降糖片	190303	片剂
23	稳糖丹	—	丸剂
24	益肾降糖丸	190507	丸剂
25	降脂消渴灵胶囊	190401	硬胶囊剂
26	天桑胶囊	20190118	硬胶囊剂
27	陆圣康源牌今省胶囊	20191105	硬胶囊剂
28	百草糖	20190508	片剂
29	芪铬胶囊	20200110	硬胶囊剂
30	葛宏唐方双瓜	20200101	片剂

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: 资生堂 CAPCELL-PAK C₁₈(4.6 mm×150 mm, 5 μ m); 流速: 0.5 mL·min⁻¹; 柱温: 20 $^{\circ}$ C; 进样量: 10 μ L。流动相: A 为 0.01 mol·L⁻¹ 乙酸铵溶液, B 为甲醇。梯度洗脱程序: 0~20 min, 30%→70%B; 20~22 min, 70%→80%B; 22~30 min, 80%B; 30~35 min, 80%→90%B; 35~40 min, 90%→30%B。

2.2 质谱条件

离子源: 电喷雾离子源(ESI); 检测方式: 正负离子检测方式; 毛细管温度: 300 $^{\circ}$ C; 毛细管电

压: 15 V; 离子源喷射电压: 5.0 kV; 鞘气流速: 1.05 L·min⁻¹; 辅助气流速: 0.15 L·min⁻¹; 扫描方式: 一级全扫描方式, 二级全扫描方式。

2.3 溶液配制

2.3.1 对照品溶液的配制 分别精密称取伏格列波糖、阿卡波糖、维达列汀、磷酸西他列汀、氯磺丙脲、达格列净、醋磺己脲、妥拉磺脲、卡格列净、那格列奈、曲格列酮、莫格他唑、GW501516、环格列酮的对照品各 10 mg, 加甲醇使溶解后转移至 100 mL 量瓶中, 加甲醇定容, 摇匀, 作为对照品储备液(浓度约为 100 μg·mL⁻¹); 再精密量取对照品储备液各 1 mL 置 20 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液(每 1 mL 中含上述 14 种对照品各 5 μg)。

2.3.2 供试品溶液的配制 片剂、丸剂等: 取 20 片(粒)研细混匀; 颗粒剂: 取 20 袋内容物, 混匀; 口服液: 取 10 瓶内容物, 混匀; 胶囊剂: 取 20

粒内容物混匀, 空胶囊壳混匀。

精密称取样品 1.0 g, 因考虑囊壳中可能会非法添加化学药物, 所以胶囊剂取样时需增加 2 粒囊壳^[20], 分别置 50 mL 量瓶中, 加甲醇适量, 超声提取 15 min, 放冷至室温, 加甲醇定容, 摇匀, 上清液经 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液作为供试品溶液(必要时可将续滤液进一步稀释)。

2.4 色谱及质谱检测

分别将混合对照品溶液和供试品溶液注入液相色谱-质谱联用仪, 按“2.1”项下色谱条件和“2.2”项下质谱条件对伏格列波糖、阿卡波糖、维达列汀、西他列汀、氯磺丙脲、达格列净、醋磺己脲、妥拉磺脲、卡格列净、那格列奈、曲格列酮、莫格他唑、GW501516、环格列酮等 14 种化合物进行 LC、MS 和 MS² 分析。14 种降糖类化学成分的提取离子色谱图见图 1, 各化合物的保留时间、准分子离子和碎片离子见表 2。

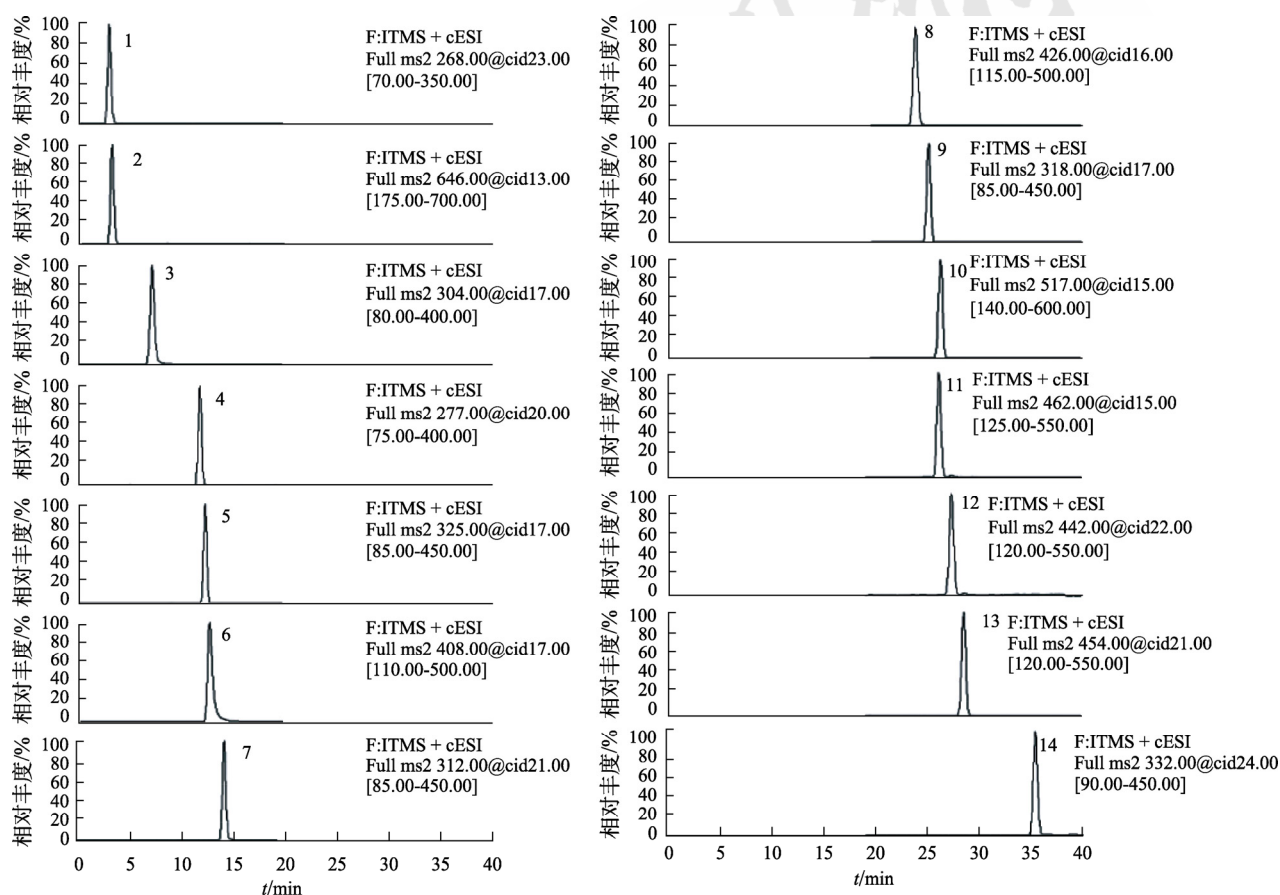


图 1 14 种降糖类化学成分的二级全扫描色谱图

1-伏格列波糖; 2-阿卡波糖; 3-维达列汀; 4-氯磺丙脲; 5-醋磺己脲; 6-西他列汀; 7-妥拉磺脲; 8-达格列净; 9-那格列奈; 10-莫格他唑; 11-卡格列净; 12-曲格列酮; 13-GW501516; 14-环格列酮。

Fig. 1 Full scan MS² chromatograms of 14 antidiabetics

1-voglibose; 2-acarbose; 3-vildagliptin; 4-chlorpropamide; 5-acetohexamide; 6-sitagliptin; 7-tolazamide; 8-dapagliflozin; 9-nateglinide; 10-muraglitazar; 11-canagliflozin; 12-troglitazone; 13-GW501516; 14-ciglitazone.

表 2 14 种降糖类化合物的质谱分析参数

Tab. 2 Mass spectrometry parameters for 14 antidiabetic chemicals

对照品	保留时间/min	准分子离子/ m/z	质谱碎片/ m/z	检出限/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$
伏格列波糖	3.0	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 268	92, 196, 214, 232, 250	3.0
阿卡波糖	3.1	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 646	304	3.0
维达列汀	7.0	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 304	97, 154	0.1
氯磺丙脲	11.4	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 277	175, 192	0.1
醋磺己脲	11.9	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 325	200, 243	0.05
西他列汀	12.2	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 408	193, 235	0.1
妥拉磺脲	14.1	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 312	98, 115, 141, 156	0.1
达格列净	23.2	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 426	313, 331, 355, 373, 391, 409	3.5
那格列奈	24.4	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 318	166, 120, 300	0.05
莫格他唑	25.6	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 517	186, 292	0.05
卡格列净	26.1	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 462	191, 267, 325, 349, 409, 427, 445	3.0
曲格列酮	27.3	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 442	165, 191, 219, 424	3.0
GW501516	28.6	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 454	257	0.1
环格列酮	35.4	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 332	261, 289	2.5

2.5 检出限的考察

称取空白样品(未检测出上述 14 种降糖类化学物质的样品)1 g, 加入一定浓度的对照品溶液, 按“2.3.2”项下方法进行样品前处理, 按“2.1”项下色谱条件和“2.2”项下质谱条件同法测定, 以信噪比为 3 时对应的对照品浓度计算 14 种降糖类化学成分的检出限, 结果见表 2。

2.6 样品定性分析

本方法采用正负离子全扫描模式检测, 每一成分均采集一级全扫描质谱图和二级全扫描质谱图的信息。如果样品中某一成分对应的 2 个通道中均检测出与对照品保留时间一致的色谱峰, 并且该色谱峰的一级质谱及二级质谱碎片离子均与对照品一致, 则可判定该样品中检测出该种化学成分。

利用本法对 30 批样品进行检测, 在相同的色谱及质谱条件下对样品溶液进行分析, 其中 3 批样品检测出含有卡格列净成分, 样品编号分别为 15, 16 和 23; 1 批样品检测出含有那格列奈成分, 样品编号为 7。阳性样品典型色谱图及质谱图见图 2~3, 结果表明, 共有 4 批样品含有非法添加化学成分, 检出率为 13.3%。

3 讨论

3.1 检测方法的选择

国家市场监督管理总局于 2019 年发布的《食品中二甲双胍等非食品用化学物质的测定》(BJS 201901)^[21]检验方法, 采用 LC-MS/MS 法, 分 2 个分析系统对降糖类化学成分进行检测, 其系统 1 采用酰胺基键合杂化颗粒色谱柱, 柱温要求 70 °C, 系统 2 采用亲水三键键合相实心核颗粒色谱柱。

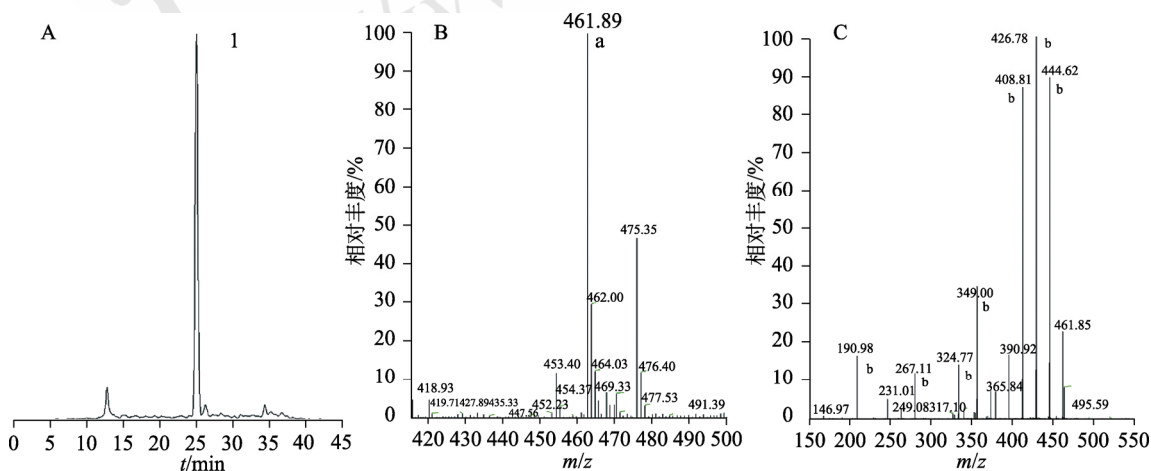


图 2 卡格列净阳性供试品溶液二级全扫描色谱图(A)及一级全扫描质谱图(B)和二级全扫描质谱图(C)

1—卡格列净; a—准分子离子; b—碎片离子。

Fig. 2 Full scan MS² chromatogram(A), full scan MS spectrum(B) and full scan MS² spectrum(C) of samples contained canagliflozin

1—canagliflozin; a—quasi-molecular ion; b—fragment ions.

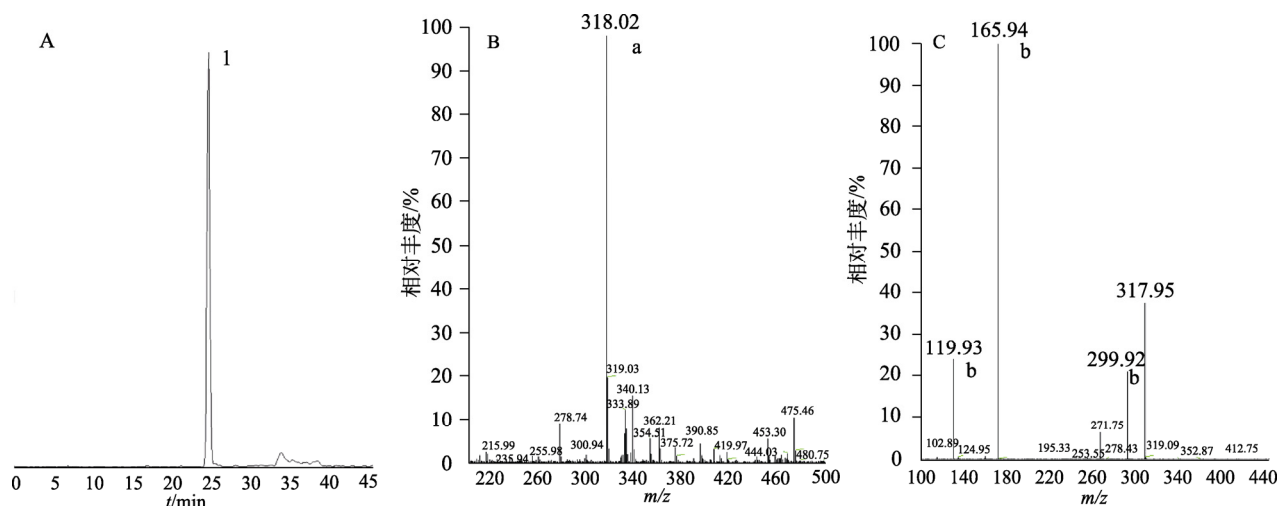


图3 那格列奈阳性供试品溶液二级全扫描色谱图(A)及一级全扫描质谱图(B)和二级全扫描质谱图(C)
1-那格列奈; a-准分子离子; b-碎片离子。

Fig. 3 Full scan MS² chromatogram(A), full scan MS spectrum(B) and full scan MS² spectrum(C) of samples contained nateglinide

1-nateglinide; a-quasi-molecular ion; b-fragment ions.

该方法的色谱条件相对都比较苛刻, 所需色谱柱不具有普适性, 而且该方法是通过相对离子丰度的最大允许偏差进行定性, 这种定性方法专属性不如离子阱质谱仪, 存在假阳性的风险^[22-23], 而且在实际的检验工作中, 由于三重四级杆质谱仪的工作原理, 一旦遇到未知的阳性样品, 会造成仪器严重污染, 需要长时间冲洗才能满足检验要求, 这样不仅会对仪器造成损伤, 也极大的影响了工作效率, 尤其是遇到公安案件类样品, 往往时间紧任务重, 如果不经稀释进样, 就会造成仪器残留严重而无法检验的窘况。

本实验采用离子阱质谱仪进行定性分析, 离子阱可提供 n 级全扫描的子离子信息, 该方式所收集的信息更全面, 通过比较样品与对照品的一级和二级全扫描的色谱图和质谱图来分析两者是否为同一化合物, 这种鉴别方法更客观, 专属性也更强, 假阳性的风险更低, 更适用于非法添加定性鉴别应用, 且离子阱质谱仪不易被污染, 适用于对未知阳性样品进行筛查, 可提高实际检验工作效率。

3.2 质谱条件的优化

分别取浓度为 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 14 种降糖类对照品溶液用于质谱条件的优化。实验采用电喷雾离子源(ESI)进行离子化, 分别采用正离子模式和负离子模式进行全扫描, 结果除环格列酮外, 其他 13 种化合物均在 ESI⁺模式下响应最好, 环格列酮的负离子模式响应好, 故本方法采用正负离子模式同时进行检测, 在 ESI⁺和 ESI⁻模式下进行母离

子扫描, 得到各自的母离子峰, 即 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 或 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 峰。适当调节毛细管电压, 使得各母离子响应最高。确定各自的母离子及其毛细管电压后, 继而对各化合物的 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 和 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 准分子离子峰进行碰撞诱导解离反应, 获得各自的二级碎片离子, 通过仪器自带的二级质谱参数自动优化程序, 进一步优化碰撞能量和相应的锥孔电压, 得到 14 种降糖类化合物的最佳二级质谱参数。

3.3 色谱条件的优化

实验分别考察了 14 种降糖类化合物在以下 5 种不同流动相体系下的色谱行为: ①甲醇-水, ②乙腈-水, ③甲醇-甲酸水, ④甲醇-乙酸铵溶液, ⑤乙腈-乙酸铵溶液。结果显示, 流动相③的酸性体系会抑制负离子(环格列酮)的质谱响应, 流动相①和②相比较, 乙腈为流动相时, 目标化合物的离子化效率不如甲醇体系, 而将水相加入一定比例的乙酸铵, 化合物的峰型会有一定的改善, 尤其会明显改善维达列汀和西他列汀的峰宽, 继而对乙酸铵的浓度进行考察, 当乙酸铵的浓度 $>0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 峰型的改善不会再变化, 故实验最终确定流动相体系为甲醇- $0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 乙酸铵溶液, 为了缩短分析时长, 进一步调整梯度洗脱程序, 使 14 种化合物在 40 min 内洗脱完全, 洗脱时基线平稳, 方法灵敏度高, 重复性好, 可以满足日常监管监测的需求。

4 结论

本实验建立了一种快速鉴别降糖类中成药中

14 种非法添加的化学药物的 LC-MS 检测方法, 该方法操作简单、灵敏度高、专属性强、效率高, 可用于中成药中降糖类化学药物的快速筛查和确证。经检测 30 批降糖类中成药, 其中 3 批样品检测出卡格列净, 1 批样品检测出那格列奈, 检出率为 13.3%, 说明降糖类中成药非法添加化学药物的风险较大, 需要加大该类药物的抽检监管力度。

该法可作为国标方法的有效补充, 也可为该类别的保健食品或食品中非法添加的检测提供参考, 本法在本部门具有很好的实际应用价值, 已多次为食品药品监管部门的抽检监测和评估以及公安打击制假售假专项整治行动提供了有效的技术支持。

REFERENCES

- [1] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018(138): 271-281.
- [2] WU Q H, LI B T, TU J. Compound traditional Chinese medicine in treatment of diabetes[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2019, 44(6): 1104-1109.
- [3] LEI D C, ZHANG L L, ZHOU S P, et al. Current status and research progress on traditional Chinese medicine in the treatment of diabetes mellitus[J]. *China Med Her*(中国医药导报), 2012, 9(21): 8-9, 12.
- [4] 田佳星, 赵林华, 连凤梅, 等. 中医药防治糖尿病研究进展述评[J]. *中医杂志*, 2015, 56(24): 2093-2097.
- [5] DENG Y C, GUO X G, XU X N. Research on progress for illegally added drugs in health food[J]. *Henan J Prev Med*(河南预防医学杂志), 2020, 31(6): 423-425.
- [6] BAI X, LI F W, LI Z, et al. Research advances on the detection technology of illegally adulterated chemical substances in antidiabetic proprietary Chinese medicines and health food[J]. *West China J Pharm Sci*(华西药学杂志), 2020, 35(3): 338-341.
- [7] WEI J, LIU J X, HUANG D S, et al. Effects of sitagliptin combined with voglibose in the treatment of type 2 diabetes mellitus and its expression on serum level of irisin and Nesfatin-1[J]. *J Hebei Med Univ*(河北医科大学学报), 2020, 41(3): 276-281.
- [8] WANG X J, CAO H Q, YUAN N, et al. Vildagliptin promotes wound healing of diabetic foot ulcer by regulating inflammatory cytokines and Nrf2 pathway[J]. *J Shanxi Med Univ*(山西医科大学学报), 2021, 52(1): 76-81.
- [9] LIU Y Q, ZHANG X Y, TONG N W. Development and application history of sulphonylureas[J]. *Drug Eval*(药品评价), 2017, 14(3): 12-14, 31.
- [10] LIAN M Z, ZHAO Y, KANG J, et al. Effects of dapagliflozin on glomerular and tubular function in patients with early type 2 diabetic nephropathy[J]. *China J Mod Med*(中国现代医学杂志), 2021, 31(2): 13-18.
- [11] 丁炜光, 裴锦云. 那格列奈治疗 2 型糖尿病(T2DM)的疗效及对患者胰岛素抵抗(IR)及相关炎症因子的影响[J]. *海峡药学*, 2018, 30(12): 76-78.
- [12] WANG J, WANG X G, SHI J, et al. PPAR δ agonist GW501516 inhibits ox-LDL-or high glucose-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Chin J Pathophysiol*(中国病理生理杂志), 2011, 27(11): 2077-2081.
- [13] XU W F, JIN P F. Advances in determination of illegally adulterated chemical substances in antidiabetic traditional Chinese medicines and dietary supplements[J]. *Cent South Pharm*(中南药学), 2016, 14(11): 1233-1237.
- [14] ZHANG Z H, LI J, XIE Q S, et al. High-throughput screening of the hypoglycemic chemicals added in Chinese patent medicines and health foods by TLC-SERS[J]. *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2019, 39(3): 467-476.
- [15] YU X P, ZHENG M, CHEN L. Rapid screening of 12 anti-diabetic agents in traditional Chinese medicines and health care products by HPLC[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2013, 30(8): 882-886.
- [16] GUO L J, DONG M, WANG J L, et al. Analytical method establishment for the determination of different types of illegally added anti-diabetic chemical components in health foods based on risk analysis[J]. *China Pharm*(中国药师), 2018, 21(11): 2070-2073.
- [17] LI J, QIU H Y, JIA Y B, et al. Determination of 13 ingredients illegally added in formulated foods on special medical purposes by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with pass-through solid phase extraction[J]. *J Instrum Anal*(分析测试学报), 2018, 37(3): 307-312.
- [18] TAN J, XIE B Y, YANG Y P, et al. Simultaneous determination of 13 kinds of illegal drugs in antidiabetic supplements by HPLC-MS/MS[J]. *Food Res Dev*(食品研究与开发), 2019, 40(19): 192-197.
- [19] XU S, JIN P F, XU Q L, et al. Advances in the chemical substances illegally adulterated in traditional Chinese medicines and health foods[J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2015, 24(16): 1843-1850.
- [20] YI B X, LONG L Y, JIANG C J, et al. Rapid determination of 14 chemicals illegally added into auxiliary hypoglycemic health food by UPLC-MS/MS[J]. *Central South Pharm*(中南药学), 2019, 17(10): 1685-1689.
- [21] 国家市场监督管理总局. 国家市场监督管理总局 2019 年第 4 号附件 1[S]. 2019.
- [22] YU D, JIANG X, LIU J, et al. Simultaneous determination of aphrodisiac compounds illegally added into health food by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *J Food Saf Qual*(食品安全质量检测学报), 2018, 9(15): 4055-4060.
- [23] LIU J, DONG Y, JIANG X, et al. Determination of 8 chemical drugs illegally added into cough and asthma traditional Chinese medicine by LC-MS[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2021, 38(7): 851-855.

收稿日期: 2021-03-02
(本文责编: 陈怡心)