

doi: 10.12452/j.fxcxb.250221108

超高效液相色谱-三重四极杆质谱测定阿普米司特 中4种潜在基因毒性杂质

杨敏¹, 徐佳¹, 徐艳梅², 王洁¹, 彭肖石¹,
刘晓争¹, 苗会娟², 龚登凰^{1*}

(1. 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 河北 石家庄 050035; 2. 河北省药品医疗器械检验研究院,
河北 石家庄 050200)

摘要: 依据ICH M7指导原则, 采用Nexu2.7.0预测软件对阿普米司特中4种杂质进行潜在致突变性预测, 结果均为阳性, 归为3类。建立了超高效液相色谱-三重四极杆质谱联用法同时测定阿普米司特中APST-ZZ1、APST-ZZ4、APST-ZZ6及APST-ZZ7 4种潜在基因毒性杂质。阿普米司特以0.1%甲酸水溶液-乙腈(90:10)为溶剂溶解后, 采用ACQUITY UPLC HSS T3(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm)色谱柱分离, 以0.1%甲酸水溶液-乙腈为流动相进行梯度洗脱, 流速为0.3 mL/min, 柱温40 °C, 进样量10 μL, 在电喷雾负离子(ESI⁻)扫描方式下, 以多反应离子监测(MRM)模式进行检测。结果表明, 阿普米司特中上述4种杂质均具有良好的线性关系, 相关系数(r)不小于0.999 5, 检出限为0.001 0~0.002 5 mg/kg, 定量下限为0.004 8~0.005 0 mg/kg, 平均回收率为90.7%~109%, 相对标准偏差(RSD)为0.50%~5.8%。该方法操作简单, 检测时间短, 准确可靠, 灵敏度高, 可用于阿普米司特中4种潜在基因毒性杂质的同时测定。

关键词: 阿普米司特; 超高效液相色谱-三重四极杆质谱; 潜在基因毒性杂质; ICH M7

中图分类号: O657.7; O657.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2026)01-0164-06

Determination of Four Potential Genotoxic Impurities in Apremilast by Ultra High Performance Liquid Chromatography-Triple Quadrupole Mass Spectrometry

YANG Min¹, XU Jia¹, XU Yan-mei², WANG Jie¹, PENG Xiao-shi¹, LIU Xiao-zheng¹,
MIAO Hui-juan², GONG Deng-huang^{1*}

(1. CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology(SJZ) Co. LTD., Shijiazhuang 050035, China; 2. Hebei
Institute for Drug and Medical Device Control, Shijiazhuang 050200, China)

Abstract: According to ICH M7, Nexu2.7.0 was used to predict the potential mutagenicity of four impurities in apremilast, and the results were all positive and were classified into Class 3. An ultra high performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometric (UPLC-MS/MS) method was developed for determination of four potential genotoxic impurities, including APST-ZZ1, APST-ZZ4, APST-ZZ6 and APST-ZZ7, in apremilast. The apremilast was dissolved with 0.1% formic aqueous-acetonitrile (90:10), and then separated on an ACQUITY UPLC HSS T3 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm) column by gradient elution using 0.1% formic aqueous-acetonitrile as mobile phases at a flow rate of 0.3 mL/min, a column temperature of 40 °C, and an injection volume of 10 μL. The detection of analytes was performed in the negative electrospray ionization mode (ESI⁻) under multiple reaction mode. As a result, the calibration curves of the four impurities all showed good linearity, with their correlation coefficients (r) not less than 0.999 5. The limits of detection ($S/N=3$) of the method were 0.001 0~0.002 5 mg/kg, and the limits of quantitation ($S/N=10$) of the method were 0.004 8~0.005 0 mg/kg, respectively. The average recoveries of the four impurities were 90.7%~109% and the relative standard deviations (RSDs) were 0.50%~5.8%, respectively. This method has the advantages of simple operation, short detection time, accurate, reliable, high

收稿日期: 2025-02-21; 修回日期: 2025-04-21

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(B2022329002)

* 通讯作者: 龚登凰, 博士, 高级工程师, 研究方向: 药物化学, E-mail: gongdenghuang@cspc.cn

网络首发日期: 2025-11-27

sensitivity, and could be used for the simultaneous detection of four potential genotoxic impurities in apremilast.

Key words: apremilast; ultra high performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry; potential genotoxic impurity; ICH M7

阿普米司特(Apremilast)是首个口服磷酸二酯酶-4(PDE4)抑制剂,用于类风湿性关节炎及银屑病治疗^[1]。PDE4能促进环磷酸腺苷(cAMP)水解为单磷酸腺苷(AMP),cAMP是调节炎症反应的重要第二信使。抑制PDE4可阻止cAMP水解为AMP,从而导致细胞内cAMP水平升高,并影响多个下游通路。阿普米司特的作用机制是通过靶向抑制PDE4,实现血清细胞因子水平调节,从而实现抑制免疫和炎症反应^[2]。基于阿普米司特对免疫系统的调控机制,近年来大量研究报道了对阿普米司特说明书标示适应症之外的应用开发,例如特应性皮炎、斑秃、口疮性口炎、大疱性表皮松解症、多形性红斑、化脓性汗腺炎、白塞病、急性呼吸窘迫综合征、LPS诱导的肺损伤等^[2-4]。由于其在相关治疗领域的巨大潜力,阿普米司特片成为各大制药公司争相仿制的品种。

基因毒性杂质因在较低剂量即可造成DNA损伤,进而导致DNA突变的作用机制,具有诱发癌症的风险,近年来成为药品的重要质量控制目标^[5-7]。针对基因毒性杂质的评价及控制策略,美国食品与药品管理局(FDA)、人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)及欧洲药品局(EMA)均发布了相关指导原则,为新药中基因毒性杂质的控制提供了依据。基于阿普米司特制备工艺对其杂质谱进行分析,其起始物料可能会引入杂质3-硝基邻苯二甲酸(APST-ZZ1)、2-(甲氧基羰基)-3-硝基苯甲酸(APST-ZZ4)、2-(乙氧基羰基)-6-硝基苯甲酸(APST-ZZ6)、2-(乙氧基羰基)-3-硝基苯甲酸(APST-ZZ7),由结构式(图1)可知,各杂质均含有警示结构硝基苯,可能具有潜在基因毒性。由于阿普米司特在治疗自身免疫性疾病领域具有巨大潜力,基因毒性杂质研究成为该品种质量控制的重点,但关于阿普米司特中基因毒性杂质的研究及控制暂无文献报道。因此有必要对各杂质的潜在致突变性进行评估,并开发一种稳定灵敏的方法用于阿普米司特中潜在基因毒性杂质的检测。

本文根据ICH M7指导原则^[8],采用(定量)构-效关系((Q)SAR)方法对上述4种杂质进行潜在致突变性评估,建立了超高效液相色谱-三重四极杆质谱联用法检测阿普米司特中的潜在基因毒性杂质,并制定合理的控制策略,以提高阿普米司特的质量控制水平。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Waters Xevo TQ-S型超高效液相色谱-三重四极杆质谱联用仪,配有电喷雾离子源(ESI)(美国Waters Corporation);富科斯全自动稀释仪(上海富科斯分析仪器有限公司);Mettler XPE105DR型分析天平(瑞士Mettler-Toledo LLC,十万分之一)。

杂质APST-ZZ1、APST-ZZ4、APST-ZZ6、APST-ZZ7(纯度均大于98%,石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司);甲醇、乙腈(色谱级,德国Merck公司);甲酸(色谱级,阿拉丁试剂有限公司)。

1.2 溶液制备

对照品溶液:称取APST-ZZ1、APST-ZZ4、APST-ZZ6、APST-ZZ7各杂质对照品适量,精密称定,加0.1%甲酸水溶液-乙腈(90:10)溶解并稀释成质量浓度分别约为25 ng/mL的溶液,作为杂质对照品溶液。

供试品溶液:取阿普米司特约10 mg,精密称定,加0.1%甲酸水溶液-乙腈(90:10)溶解并稀释成质量浓度为1.0 mg/mL的溶液,摇匀,即得。

1.3 色谱条件

ACQUITY UPLC HSS T3(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm)色谱柱,柱温为40℃,流动相A为0.1%甲酸

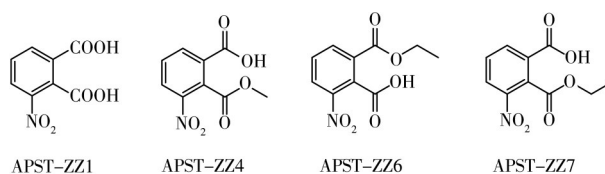


图1 阿普米司特中潜在基因毒性杂质的结构式
Fig. 1 The structures of the potential genotoxic impurities in apremilast

水溶液(取1 mL甲酸,加1 000 mL超纯水得到),B为乙腈;流速为0.3 mL/min。梯度洗脱:0~4 min,10% B;4~12 min,10%~80% B;12~13 min,80%~10% B;13~15 min,10% B,进样体积10 μ L。

1.4 质谱条件

离子源:电喷雾离子源(ESI),扫描模式:多反应离子监测(MRM)扫描,负离子模式;离子源温度:150 $^{\circ}$ C,脱溶剂气温度:500 $^{\circ}$ C,毛细管电压:2.80 kV,定量方法:外标法。各杂质的质谱参数见表1。

表1 各杂质的保留时间及质谱参数

Table 1 Retention time and mass spectrum parameters of the impurities

Compound	Retention time/min	Parent ion(<i>m/z</i>)	Daughter ion(<i>m/z</i>)	Cone voltage/V	Collision energy/V
APST-ZZ1	5.22	210.0	122.1	22	14
APST-ZZ4	7.52	224.1	122.0	26	14
APST-ZZ6	7.08	194.1	106.0	38	16
APST-ZZ7	8.30	238.0	122.0	22	14

2 结果与讨论

2.1 潜在致突变性预测

根据ICH M7,对于无法从数据库及文献中获得数据进行分类的杂质,需采用两种互补的(Q)SAR预测方法预测其致突变性,并进行分类,一种方法应基于专家知识规则,另一种方法应基于统计学^[8]。采用Nexus 2.7.0,基于两种方法结合ICH M7分类模型对上述4个杂质进行预测,结果如表2所示。两种软件对4种杂质的预测结果均为阳性,且均归为3类,表明杂质具有潜在的致突变性。

表2 潜在致突变性预测结果

Table 2 The prediction results of the potential mutagenicity of the impurities

Impurity	Derek prediction	Sarah prediction	Experimental data	Similarity to API	Overall in silico	ICH M7 class
APST-ZZ1			Carc/Ames: Unspecified	Aler(s) not found in API	Positive	Class 3
APST-ZZ4			Carc/Ames: Unspecified	Aler(s) not found in API	Positive	Class 3
APST-ZZ6			Carc/Ames: Unspecified	Aler(s) not found in API	Positive	Class 3
APST-ZZ7			Carc/Ames: Unspecified	Aler(s) not found in API	Positive	Class 3

2.2 杂质限度制定依据

目前4种杂质的毒性数据暂无相关数据库收载,也无文献报道,根据ICH M7,基于毒理学关注阈值(TTC)计算可接受摄入量时,单个致突变杂质每人每天摄入1.5 μ g时其风险可忽略,即终生暴露情况下理论的患癌风险小于十万分之一,TTC方法一般用于长期治疗用(>10年)药物中存在且无致癌性数据(2类和3类)的致突变杂质^[8]。上述4种杂质经评估为3类杂质,因此可基于TTC计算控制限度。根据阿普米司特片说明书,其日最大允许服用剂量为60 mg,由此计算上述4个潜在基因毒性杂质的限度均为0.025 mg/kg。

2.3 质谱条件优化

三重四极杆质谱是空间串联的多级质谱分析技术,其多反应监测模式可在复杂基质中监测特定待测物,具有灵敏度高、重复性好等特性^[9]。本研究中需同时监测药品中多个潜在基因毒性杂质,因此高效液相色谱-三重四极杆质谱联用技术成为最佳选择。常用离子源多为电喷雾离子源和大气压化学电离源(APCI)^[10-16],其中ESI源通过电喷雾电离过程将溶液中的分子转化成气相离子,进行质谱分析,是一种软电离技术,对分子结构破坏较小,主要用于强极性、不易挥发及热不稳定的化合物^[17-18]。APCI源是将被分析物通过加热以及雾化气体汽化,通过电晕针高压放电与喷嘴中喷出的反应气体发生一系列碰撞反应,生成带电离子,进行质谱分析,主要用于极性较弱的化合物^[19]。本研究的4个杂质均为极性较强且不易挥发的化合物,因此选用ESI源作为电离源。

配制10 μ g/mL的4种杂质对照品溶液,分别在正离子模式及负离子模式下进行一级全扫描,结果显示,各杂质在正离子模式下无稳定的分子离子流。而在负离子模式下,可以监测到各杂质稳定的分

子离子流,因此采用负离子扫描模式。通过质谱IntellStart功能对毛细管电压、碰撞电压、锥孔电压、脱溶剂气温度等质谱参数进行自动优化,最终建立各杂质的质谱参数如表1所示。

2.4 色谱条件优化

2.4.1 色谱柱的选择 根据化合物的结构特点,比较了3种不同型号色谱柱ACQUITY UPLC HSS T3(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm)(A)、ACQUITY UPLC BEH(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm)(B)、ACQUITY UPLC CHS Fluoro-phenyl(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm)(C)对4种杂质的分离效果(见图2)。结果表明,色谱柱B对4种杂质的保留较弱,且APST-ZZ6和APST-ZZ7未完全分离;色谱柱C对杂质的保留较强,在12 min内未能完全洗脱;色谱柱A对4种杂质的分离效果较优,在12 min内可将各杂质洗脱完全。综合分析最终选择以ACQUITY UPLC HSS T3(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm)为色谱柱。

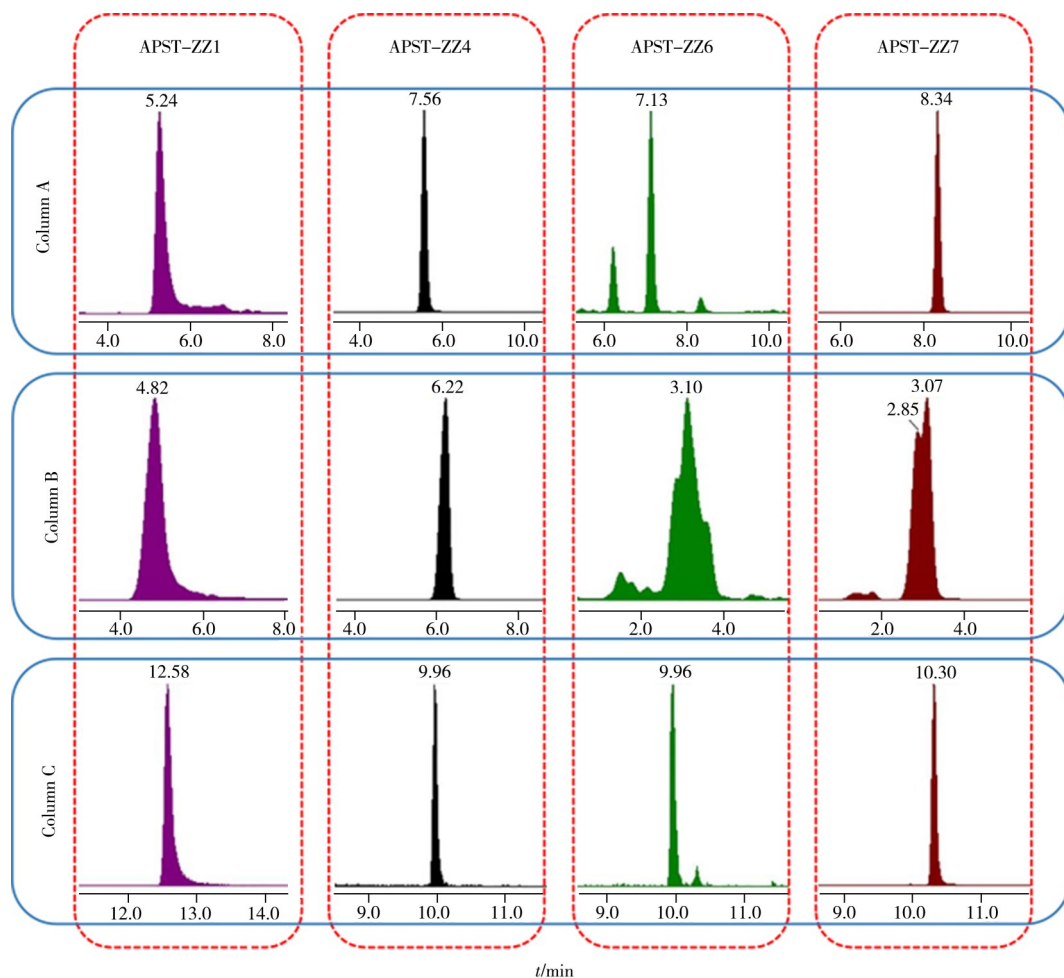


图2 不同色谱柱分离得到的对照品溶液中各杂质的总离子流图

Fig. 2 Total ion chromatograms(TIC) of impurities in standard solution separated by different columns

2.4.2 流动相的选择 对比了分别以0.1%甲酸水溶液、0.1%氨水溶液、5 mmol/L乙酸铵水溶液作为流动相A,乙腈为流动相B时4种杂质的分离及峰形情况。结果表明,以0.1%氨水溶液为流动相A时,各杂质的保留时间均集中在1 min内,且APST-ZZ6的峰形较差;以5 mmol/L乙酸铵水溶液作为流动相A时,各杂质的峰形均较差,且峰响应降低;以0.1%甲酸水溶液为流动相A时,各杂质的峰形、保留行为及分离度均较优。因此,最终选择以0.1%甲酸水溶液为流动相A,在此基础上经反复优化梯度洗脱程序,使各杂质获得了最佳的分离效果,且可在15 min内完成检测。

2.4.3 柱温的选择 在选定的色谱柱及流动相条件下,杂质APST-ZZ1有拖尾现象,将色谱柱温由30℃提高至40℃,拖尾现象得到改善,且提高了方法的检测灵敏度。

综上,最终确定的色谱分离条件如“1.3”所示。在该条件下各杂质的峰形良好且灵敏度高,分离度均满足要求(见图3)。

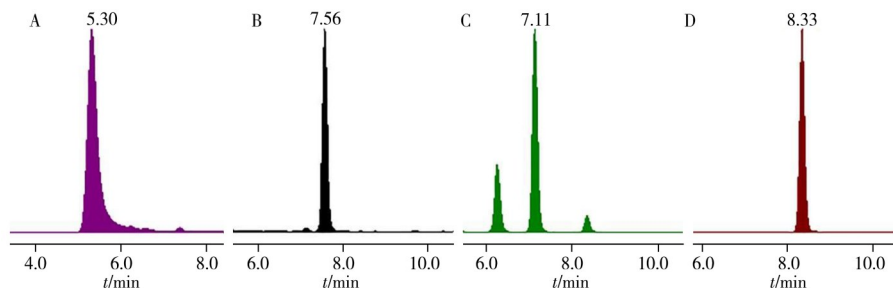


图3 对照品溶液中杂质 APST-ZZ1(A)、APST-ZZ4(B)、APST-ZZ6(C)及 APST-ZZ7(D)的总离子流图
Fig. 3 Total ion chromatograms(TIC) of impurity APST-ZZ1(A), APST-ZZ4(B), APST-ZZ6(C) and APST-ZZ7(D) in standard solution

2.5 线性范围、检出限及定量下限

称取 4 种杂质对照品各适量, 加入溶剂稀释成各杂质的质量浓度分别为 5、10、12.5、25.0、50.0 ng/mL 系列溶液, 采用本方法进行测定, 以峰面积为纵坐标, 以质量浓度为横坐标绘制标准曲线。并以信噪比(S/N)为 10 时对应的质量浓度为定量下限(LOQ), S/N 为 3 时对应的质量浓度为检出限(LOD)。由表 3 可知, 4 种杂质的线性关系良好($r \geq 0.9995$), 检出限为 0.001 0~0.002 5 mg/kg, 定量下限为 0.004 8~0.005 0 mg/kg, 灵敏度较高, 满足杂质测定要求。

表 3 各杂质的线性范围、定量下限及检出限

Table 3 The linearity ranges, LOQ and LOD of impurities

Compound	Linear range/(ng·mL ⁻¹)	Linear equation	Correlation coefficient(r)	LOQ/(mg·kg ⁻¹)	LOD/(mg·kg ⁻¹)
APST-ZZ1	5.03~50.29	$y=2\,600.3x-501.36$	0.9997	0.0050	0.0025
APST-ZZ4	4.77~47.72	$y=788.5x+434.52$	0.9995	0.0048	0.0016
APST-ZZ6	4.92~49.24	$y=207.15x-60.449$	0.9996	0.0049	0.0025
APST-ZZ7	5.00~49.99	$y=4\,195.8x+6\,025.1$	0.9996	0.0050	0.0010

2.6 准确度

取不含各杂质的空白样品, 分别添加 LOQ、100%限度、150%限度水平的各杂质标准溶液进行加标回收率实验, 每个浓度水平各测定 3 份。由表 4 可知, APST-ZZ1、APST-ZZ4、APST-ZZ6、APST-ZZ7 的平均回收率分别为 90.7%~109%、92.4%~102%、99.3%~101%、91.8%~96.5%, 相对标准偏差(RSD)分别为 1.1%~2.8%、1.3%~1.6%、3.2%~5.8%、0.50%~3.8%, 方法准确, 满足潜在致突变杂质的测定要求。

表 4 阿普米司特中各杂质的回收率及相对标准偏差

Table 4 Recoveries and relative standard deviations(RSDs) of the impurities in apremilast

Compound	Added/(ng·mL ⁻¹)	Found/(ng·mL ⁻¹)	Recovery/%	Average recovery/%	RSD/%
APST-ZZ1	5.29	4.42, 4.60, 4.66	87.9, 91.4, 92.6	90.7	2.8
	25.15	27.03, 26.61, 26.18	107, 106, 104	106	1.6
	37.72	40.65, 41.45, 41.30	108, 110, 109	109	1.1
APST-ZZ4	4.77	4.35, 4.41, 4.46	91.2, 92.4, 93.5	92.4	1.3
	23.86	24.41, 24.01, 24.77	102, 101, 104	102	1.6
	35.79	35.23, 35.77, 34.76	98.4, 99.9, 97.1	98.5	1.5
APST-ZZ6	4.92	5.08, 5.01, 4.56	103, 102, 92.7	99.3	5.8
	24.62	25.23, 25.53, 24.03	102, 104, 97.6	101	3.2
	36.93	35.25, 39.29, 36.72	95.4, 106, 99.4	100	5.6
APST-ZZ7	5.00	4.77, 4.57, 4.43	95.4, 91.4, 88.6	91.8	3.8
	25.00	24.49, 23.97, 23.92	98.0, 95.9, 95.7	96.5	1.4
	37.49	35.52, 35.56, 35.79	94.7, 94.8, 95.5	95.0	0.50

2.7 溶液稳定性及重复性

称取各杂质对照品及本品供试品适量, 加入溶剂溶解并稀释成含各杂质分别约为 25 ng/mL, 含阿普米司特约 1.0 mg/mL 的混合溶液, 作为加标供试品溶液。分别于 0、4、8、12、18、24 h 进样分析, 结果显示, 杂质 APST-ZZ1、APST-ZZ4、APST-ZZ6、APST-ZZ7 的峰面积 RSD 分别为 2.8%、2.6%、5.5%、4.5%, 表明该溶液在室温下放置 24 h 内稳定。按照上述方法平行配制 6 份加标供试品溶液, 分

别进样分析,测得各杂质的峰面积RSD分别为3.2%、1.8%、3.3%、1.7%,表明方法重复性良好。

2.8 样品检测

取9批阿普米司特原料药及9批阿普米司特片产品,按照“1.2”方法配制供试品溶液,按照“1.3”和“1.4”条件进样测定,采用外标法计算各杂质含量。结果显示,各批次样品中均未检出上述4种潜在基因毒性杂质,表明阿普米司特原料药的制备工艺可有效清除杂质,且不会引入到阿普米司特片产品中。

3 结 论

本文建立了检测阿普米司特中4种潜在基因毒性杂质的超高效液相色谱-三重四极杆质谱联用法。该方法专属性良好、灵敏度高、准确可靠,满足基因毒性杂质的控制要求。为阿普米司特原料中基因毒性杂质研究提供了可靠的检测方法。采用所建方法对本公司生产的多批次阿普米司特原料以及阿普米司特片进行检测,均未检出各杂质,表明阿普米司特原料药的制备工艺可有效清除各杂质,且不会引入到阿普米司特片产品中,风险可控。

参考文献:

- [1] Zhang R, Li H, Zhang X L, Li J, Su H X, Lu Q K, Dong G Y, Dou H X, Fan C, Gu Z N, Mu Q W, Tang W, Xu Y C, Liu H. *Euro. J. Med. Chem.*, **2021**, 211: 113004.
- [2] Zhang Q N, Durig T, Blass B, Fassih R. *Inter. J. Pharm.*, **2022**, 615: 121516.
- [3] Tsai Y F, Chen C Y, Yang S C, Syue Y T, Hwang T L. *Biomed. J.*, **2023**, 46: 100560.
- [4] Naif O A H, Faisal I, Mohammad M A H, Khaldoon A, Othman A A S, Khaled A A, Lamya S A, Muhammad A, Khalid A, Abdullah A A, Mohammed M A, Sary A, Mohammed A A. *Saudi J. Biological. Sci.*, **2022**, 29: 3414-3424.
- [5] Sun C Y, Ji Y H, Qin K M, Gao X, Zhao L S. *Chin. J. Chromatogr.* (孙春艳, 纪颖鹤, 秦昆明, 高珣, 赵龙山. 色谱), **2019**, 37(12): 1297-1304.
- [6] Marchetti F, Cardoso R, Chen C C, Douglas G D, Elloway J, Escobar P A, Harper T, Heflich R H, Kidd D, Lynch A M, Myers M B, Parsons B L, Salk J J, Settivari R S, Smith-Roe S L, Witt K L, Yauk C L, Young R, Zhang S F, Minocherhomji S. *Mutat. Res.-Rev. Mutat.*, **2023**, 792: 108466.
- [7] Zhao S J, Qu M M, Wang Z X, Gong Y, Xu H, Liu C C, Xie J W. *Chin. J. Pharmacol. Toxicol.* (赵舒婧, 瞿敏敏, 王朝霞, 龚莹, 徐华, 刘翠翠, 谢剑伟. 中国药理学与毒理学杂志), **2023**, 37(3): 229-240.
- [8] ICH M7(R1). Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. Current Step 4 Version Dated 31 March 2017. https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf.
- [9] Hu M Z, Meng X S, Wang C, Wang C H, Niu Z Y, Bai H, Ma Q. *J. Instrum. Anal.* (胡明珠, 孟宪双, 王春, 王长海, 牛增元, 白桦, 马强. 分析测试学报), **2018**, 37(2): 127-138.
- [10] Li R, Xu J M, Sun W D, Wu X D. *J. Instrum. Anal.* (李锐, 徐金梅, 孙卫东, 邬向东. 分析测试学报), **2019**, 38(4): 449-454.
- [11] Huang Y W, Xu Q, Lu H, Li Z, Wu Y. *RSC Adv.*, **2022**, 12: 25617-25622.
- [12] Li P, Zhang F M, Zhou P, Cao Y F. *Chin. J. Pharm. Anal.* (李萍, 张凤妹, 周萍, 曹粤锋. 药物分析杂志), **2024**, 1: 101-108.
- [13] Fu X J, Chen Y, Chen J B, Lin L Z. *J. Shenyang Pharm. Univ.* (符秀娟, 陈宇, 陈俊波, 林丽珍. 沈阳药科大学学报), **2023**, 10: 1306-1311.
- [14] Srinivas N, Siva K M, Surendra B M S. *Results Chem.*, **2023**, 6: 101019.
- [15] Wang Y, Liang W Y, He G S, Chen Z H, Zhou Z M, Wu Q, Xi S F, Tan J H. *J. Instrum. Anal.* (汪毅, 梁文耀, 何国山, 陈张好, 周智明, 吴谦, 席绍峰, 谭建华. 分析测试学报), **2023**, 42(11): 1469-1478.
- [16] Huang H W, Yuan S, Zhang L H, He L. *Chin. J. New Drugs* (黄海伟, 袁松, 张龙浩, 何兰. 中国新药杂志), **2023**, 7: 742-746.
- [17] Cao X K, Han W N, Sun C Q, Wang Y. *Chin. J. Vac. Sci. Technol.* (曹祥宽, 韩文念, 孙传强, 汪曦. 真空科学与技术学报), **2020**, 40(1): 47-56.
- [18] Pei J Y, Hou Z H. *J. Instrum. Anal.* (裴继影, 侯壮豪. 分析测试学报), **2018**, 37(12): 1508-1513.
- [19] Wang C T, Jiang Y, Jin S Z, Zhang D. *J. Chin. Univ. Metro.* (汪晨韬, 江游, 金尚忠, 张谛. 中国计量大学学报), **2022**, 33(4): 482-493.

(责任编辑: 丁 岩)