

基于FSPE/UPLC-MS/MS-QTRAP快速测定奶粉中3种胃动力药物

张宪臣^{1*}, 张朋杰¹, 胡仪光¹, 王勇¹, 华洪波²

(1. 中山海关技术中心, 广东 中山 528403; 2. 中山市卓雅外语学校, 广东 中山 528401)

摘要: 基于通过式固相萃取(FSPE)结合超高效液相色谱-三重四极杆-线性离子阱质谱(UPLC-MS/MS-QTRAP), 建立了快速测定奶粉中3种胃动力药物(多潘立酮、莫沙必利和西沙必利)的检测方法。样品经45℃温水溶解, 加入10 mL乙腈提取, 高速离心后上清液经Oasis PRiME HLB固相萃取柱通过式净化去除杂质干扰。采用20 mmol/L乙酸铵水溶液和甲醇梯度洗脱, Agilent Poroshell 120 EC-C₁₈色谱柱(100 mm×3.0 mm, 2.7 μm)进行分离; 质谱采用电喷雾离子源正离子模式(ESI⁺)进行扫描, 多反应监测(MRM)模式下采用内标法定量。结果显示, 3种目标化合物在0.05~5.0 μg/L范围内线性关系良好, 相关系数(r^2)不小于0.999 4, 检出限为0.07 μg/kg, 定量下限为0.2 μg/kg, 实际空白样品的平均加标回收率为93.2%~105%, 相对标准偏差(RSD)为1.3%~10%。该方法具有检测效率高、结果准确等优点, 适用于奶粉中3种胃动力药物的快速检测。

关键词: 通过式固相萃取; 超高效液相色谱-三重四极杆-线性离子阱质谱; 奶粉; 胃动力药物

中图分类号: O657.63; TS207.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2025)03-0438-07

Rapid Determination of Three Gastric Motility Drugs in Milk Powder by FSPE/UPLC-MS/MS-QTRAP

ZHANG Xian-chen^{1*}, ZHANG Peng-jie¹, HU Yi-guang¹, WANG Yong¹, HUA Hong-bo²

(1. Technology Center of Zhongshan Customs, Zhongshan 528403, China; 2. Zhongshan ZhuoYa Foreign Language School, Zhongshan 528401, China)

Abstract: A rapid and accurate method for the simultaneously determination of 3 gastric motility drugs (domperidone, mosapride and cisapride) in milk powder was developed in this study using filter-through solid phase extraction (FSPE)/ultra high performance liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap mass spectrometry (UPLC-MS/MS-QTRAP). Samples were dissolved in warm water at 45 °C, extracted using 10 mL acetonitrile, centrifuged and purified by Oasis PRiME HLB solid phase extraction column for reducing impurity interference in samples. The separation of 3 target compounds was performed on an Agilent Poroshell 120 EC-C₁₈ column (100 mm×3.0 mm, 2.7 μm) using gradient elution of methanol and 20 mmol/L ammonium acetate aqueous solution as mobile phases. Analytes were detected in positive electrospray ionization (ESI⁺) with multiple reaction monitoring (MRM) mode scanning, and quantitatively analyzed using the internal standard method. The 3 kinds of gastric motility drugs showed good linear relationship in the range of 0.05–5.0 μg/L with correlation coefficients (r^2) not less than 0.999 4. The detection limits reached 0.07 μg/kg, and the quantitation limits reached 0.2 μg/kg. The average recoveries of actual blank spiked sample ranged from 93.2% to 105%, and the relative standard deviations (RSDs) ranged from 1.3% to 10%. This method has higher analysis efficiency, higher sensitivity and accuracy, and is suitable for rapid detection of 3 gastric motility drugs in milk powder.

Key words: filter-through solid phase extraction (FSPE); ultra high performance liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap mass spectrometry (UPLC-MS/MS-QTRAP); milk powder; gastric motility drugs

随着生活水平的不断提高, 人们对牲畜等农产品的需求量不断加大, 集约化牲畜养殖已成为一种养殖潮流。集约化牲畜养殖能够显著提高生产效率, 节约资源成本, 促进农业可持续发展, 但也会造

成环境污染、引发动物健康等诸多问题^[1]。

在兽医领域，多潘立酮、莫沙必利和西沙必利曾是集约化养殖过程中常用的增加胃动力的药物，多潘立酮又称吗丁啉^[2]；莫沙必利又称美唯宁，是一种碱，与酸成盐后更加稳定，而所用酸以枸橼酸居多，故莫沙必利也称枸橼酸莫沙必利^[3]。多潘立酮、莫沙必利和西沙必利能够刺激胃肠道平滑肌收缩，促进胃肠道蠕动，加速食物在胃肠道内排空^[4]，多用于治疗消化不良引起的各种肠道疾病。3种药物主要用于医治牛、羊、猪等大型牲畜的急性胃肠鼓气、前胃弛缓等胃肠疾病，多潘立酮还用于对鱼类进行催产，具有诱导养殖鱼类排卵和产卵的功效。虽然多潘立酮、莫沙必利和西沙必利在胃肠疾病方面有较好的治疗效果，但使用不当将产生副作用，多潘立酮由于可能会引发患者心律失常、心绞痛、心肌梗死等心脏疾病，被欧美等发达国家禁用^[5]。西沙必利则由于具有心脏毒性，会造成患者严重的心律失常而退出市场，临床中严禁使用该药物^[6-7]。莫沙必利可能导致服用者肝功能异常、损害中枢神经系统。2024年3月15日，日本厚生劳动省发布健生发0315第1号公告，将乳中莫沙必利的限量由0.01 mg/kg修改为0.07 mg/kg^[8]。

目前多潘立酮、莫沙必利和西沙必利的检测方法主要集中在口服药、中药、保健食品和血浆中^[9-15]，奶粉中上述3种药物的检测方法和相关标准未见发布。因此，建立灵敏可靠的检测奶粉中多潘立酮、莫沙必利和西沙必利的分析方法具有现实紧迫性。当前采用的前处理方法主要是超声提取，仪器方法有容量分析法、分光光度法^[16-17]、间接原子吸收光谱法^[18]、薄层色谱法(TLC)^[19]、高效液相色谱法(HPLC)^[20-22]、液相色谱-质谱联用法(LC-MS/MS)^[23-25]等。其中容量分析法和分光光度法由于专属性不强，仅适用于单一组分的分析。间接原子吸收光谱法通过检测氯的含量对目标化合物进行间接检测，检出限较高，检测结果受溶液、温度等因素的影响较大。TLC是一种半定量的检测方法，易受外界环境影响。HPLC虽然分离能力较强，但无法对目标化合物进行有效确证。LC-MS/MS样品前处理简单，检出限低，灵敏度高，能够较为准确地对目标化合物进行定量定性分析。近年来，Oasis PRiME HLB新型通过式固相萃取技术发展成熟，其免除活化与平衡步骤，直接快速过柱净化后即能消减蛋白质、脂质等杂质干扰，可有效降低基质效应，适合大规模检测多组分样品的快速净化^[26-30]。

本文采用通过式固相萃取降低样品中的杂质干扰，利用超高效液相色谱-三重四极杆-线性离子阱质谱检测奶粉中胃动力药物多潘立酮、莫沙必利和西沙必利的残留量。方法具有灵敏度高、检测速度快、稳定性强、专属性好等优点，可应用于奶粉中多潘立酮、莫沙必利和西沙必利的批量检测。

1 实验部分

1.1 材料、试剂与设备

材料：部分奶粉样品为中山市口岸送检的法定检测样品，部分奶粉样品购于中山市麦德龙超市。Oasis PRiME HLB固相萃取柱(规格：1 mL/30 mg、3 mL/60 mg、3 mL/150 mg、6 mL/200 mg、6 mL/500 mg，美国Waters公司)；Oasis HLB(规格：6 mL/200 mg，美国Waters公司)；EMR-Lipid(规格：6 mL/600 mg，美国Agilent公司)。

标准品：多潘立酮(纯度≥99.5%)、莫沙必利(纯度≥99.9%)、西沙必利(纯度≥99.9%)购于天津ALTA科技有限公司，多潘立酮内标(纯度≥96.0%)、莫沙必利内标(纯度≥98.0%)、西沙必利内标(纯度≥95.0%)购于加拿大Trc公司。

试剂：甲醇、乙腈、乙酸乙酯(色谱纯，美国Fisher公司)；乙酸铵(色谱纯，上海安谱科技有限公司)。实验用超纯水为Milli-Q超纯水仪(美国Millipore公司)制得。

仪器：AB5500+三重四极杆/线性离子阱质谱仪，配有Analyst工作站(美国AB公司)；Waters ARC超高效液相色谱仪，配有Empower工作站(Waters公司)；Sigma 3K15冷冻高速台式离心机(美国Sigma公司)；Syncore平行定量浓缩系统(含再循环冷却系统、V-700/701真空泵)(瑞士BUCHI公司)。

1.2 标准溶液配制

标准储备液(1.0 mg/mL)：分别称取多潘立酮、莫沙必利和西沙必利标准品适量(精确至0.000 1 g)，用甲醇溶解并定容至刻度，摇匀，制成质量浓度为1.0 mg/mL的标准储备液。

混合标准工作液(1.0 μg/mL)：分别移取一定量标准储备液(1.0 mg/L)，用甲醇稀释，制成质量浓

度为 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合标准工作液。

内标储备液(1.0 mg/mL): 分别称取多潘立酮内标、莫沙必利内标和西沙必利内标标准品适量(精确至 0.000 1 g), 用甲醇溶解并定容至刻度, 摇匀, 制成质量浓度为 1.0 mg/mL 的内标储备液。

混合内标工作液(0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$): 分别移取一定量内标储备液(1.0 mg/mL), 用甲醇稀释, 制成质量浓度为 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合内标工作液。

1.3 样品前处理

准确称取 2.00 g 奶粉样品置于 50 mL 具塞高速离心管中, 加入 4.0 mL 45 $^{\circ}\text{C}$ 温水充分溶解, 加入 100 μL 混合内标工作液、10 mL 乙腈和 1.0 g 氯化钠, 涡旋振荡 30 s, 超声提取 10 min, 4 500 r/min 离心 10 min。取 5 mL 上清液以 1 滴/秒流速过 Oasis PRiME HLB 固相萃取柱, 流出液于 40 $^{\circ}\text{C}$ 平衡定量浓缩仪中浓缩至干。残渣用 1.0 mL 甲醇水溶液(40:60, 体积比)溶解, 再加入 3.0 mL 正己烷涡旋振荡 30 s 去除脂肪, 取下层溶液在 10 $^{\circ}\text{C}$ 下以 12 000 r/min 离心 10 min, 用 0.22 μm 微孔有机滤膜过滤后供测定。

1.4 仪器条件

1.4.1 超高效液相色谱条件 色谱柱: Agilent Poroshell 120 EC- C_{18} (100 mm \times 3.0 mm, 2.7 μm); 柱温箱温度: 40 $^{\circ}\text{C}$; 进样体积: 10 μL ; 流动相 A 为 20 mmol/L 乙酸铵水溶液、B 为甲醇; 流速为 0.4 mL/min。梯度洗脱程序: 初始设定流动相 B 比例为 35%; 之后在 2.0 min 内由 35% B 线性增至 92% B, 保持 3.0 min; 在 0.1 min 内由 92% B 减至 35% B, 保持 3.0 min。

1.4.2 质谱条件 离子源类型: 电喷雾离子源; 气帘气(氮气)流速: 30.0 L/h; 雾化气(氮气)流速: 55.0 L/h; 辅助气(Gas 2)流速: 55.0 L/h; 电喷雾电压: 5 500 V; 离子源温度(TEM): 550 $^{\circ}\text{C}$; 扫描模式: 正离子; 检测方式: 多反应监测(MRM)结合增强子离子扫描(EPI)。目标化合物的色谱、质谱等相关参数见表 1。

表 1 多潘立酮、莫沙必利和西沙必利及内标化合物的仪器条件

Table 1 Instrument conditions of domperidone, mosapride, cisapride and their internal standards

Analyte	Retention time/min	CAS	Molecular formula	Molecular weight	Precursor ion(m/z)	Product ion(m/z)	Declustering potential/V	Collision energy/eV
Domperidone	3.07	57808-66-9	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2$	425.9	426.1	175.2*	29	36
						147.1	29	46
Mosapride	4.40	112885-41-3	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_3$	421.9	422.1	198.1*	26	28
						170.2	26	51
Cisapride	3.93	81098-60-4	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_4$	465.9	466.1	184.2*	17	34
						234.2	17	32
Domperidone- D_6	2.93	1329614-18-7	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{D}_6\text{ClN}_5\text{O}_2$	431.9	432.2	181.2*	61	39
Mosapride- D_5	4.34	1246820-66-5	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{D}_5\text{ClFN}_3\text{O}_3$	426.9	427.2	203.2*	32	26
Cisapride- D_3	3.90	1285970-69-5	$\text{C}_{22}^{13}\text{CH}_{26}\text{D}_3\text{ClFN}_3\text{O}_4$	469.9	470.2	188.0*	30	42

*quantitative ion

2 结果与讨论

2.1 色谱柱与流动相的优化

本文选择实验室通用性较好的 Waters Atiantis[®] T3 (150 mm \times 2.1 mm, 3.3 μm)、Thermo Hypersil GOLD C_{18} (100 mm \times 2.1 mm, 1.9 μm)、RESTEK Ultra AQ C_{18} (100 mm \times 2.1 mm, 3.1 μm) 和 Agilent Poroshell 120 EC- C_{18} (100 mm \times 3.0 mm, 2.7 μm) 4 款色谱柱对 3 种目标化合物进行分离, 结果显示 RESTEK Ultra AQ C_{18} (100 mm \times 2.1 mm, 3.1 μm) 和 Waters Atiantis[®] T3 (150 mm \times 2.1 mm, 3.3 μm) 色谱柱虽然可对 3 种目标化合物进行分离, 但色谱峰较宽, 且多潘立酮和莫沙必利的色谱峰有轻微分裂; Thermo Hypersil GOLD C_{18} (100 mm \times 2.1 mm, 1.9 μm) 色谱柱由于粒径较小, 在流动相流速 0.4 mL/min 的条件下, 系统压力超过 60 MPa, 调整流速为 0.25 mL/min 后, 3 种目标化合物能够达到基线分离, 但多潘立酮的色谱峰出现拖尾现象; Agilent Poroshell 120 EC- C_{18} (100 mm \times 3.0 mm, 2.7 μm) 的填料由 1.7 μm 直径的实心核和 0.5 μm 厚的多孔外层构成, 其对 3 种目标化合物分离的色谱峰峰形尖锐, 对称性好(见图 1), 因此选择该柱为色谱分离柱。

由于3种目标化合物均为正离子模式检测, 尝试在流动相中添加甲酸以优化目标化合物的色谱峰形。选择4种组合的流动相(包括0.1%甲酸水溶液-甲醇、5 mmol/L乙酸铵/0.1%甲酸水溶液-甲醇、20 mmol/L乙酸铵/0.1%甲酸水溶液-甲醇、20 mmol/L乙酸铵水溶液-甲醇)对3种目标化合物进行色谱分离, 结果发现使用0.1%甲酸水溶液-甲醇为流动相时, 3种目标化合物的色谱峰形较尖锐, 但灵敏度和分离度均不佳; 随着乙酸铵的加入, 3种目标化合物的灵敏度和分离度得到有效改善, 其中20 mmol/L乙酸铵水溶液-甲醇的分离效果最优, 20 mmol/L乙酸铵/0.1%甲酸水溶液-甲醇次之。原因是随着乙酸铵浓度的增加, 质谱电离过程中离子化程度得到不断提高; 流动相中加入甲酸虽然能够改善3种目标化合物的色谱峰形, 但也降低了3种目标化合物的灵敏度。综合评估, 采用20 mmol/L乙酸铵水溶液-甲醇为流动相(见图1)。

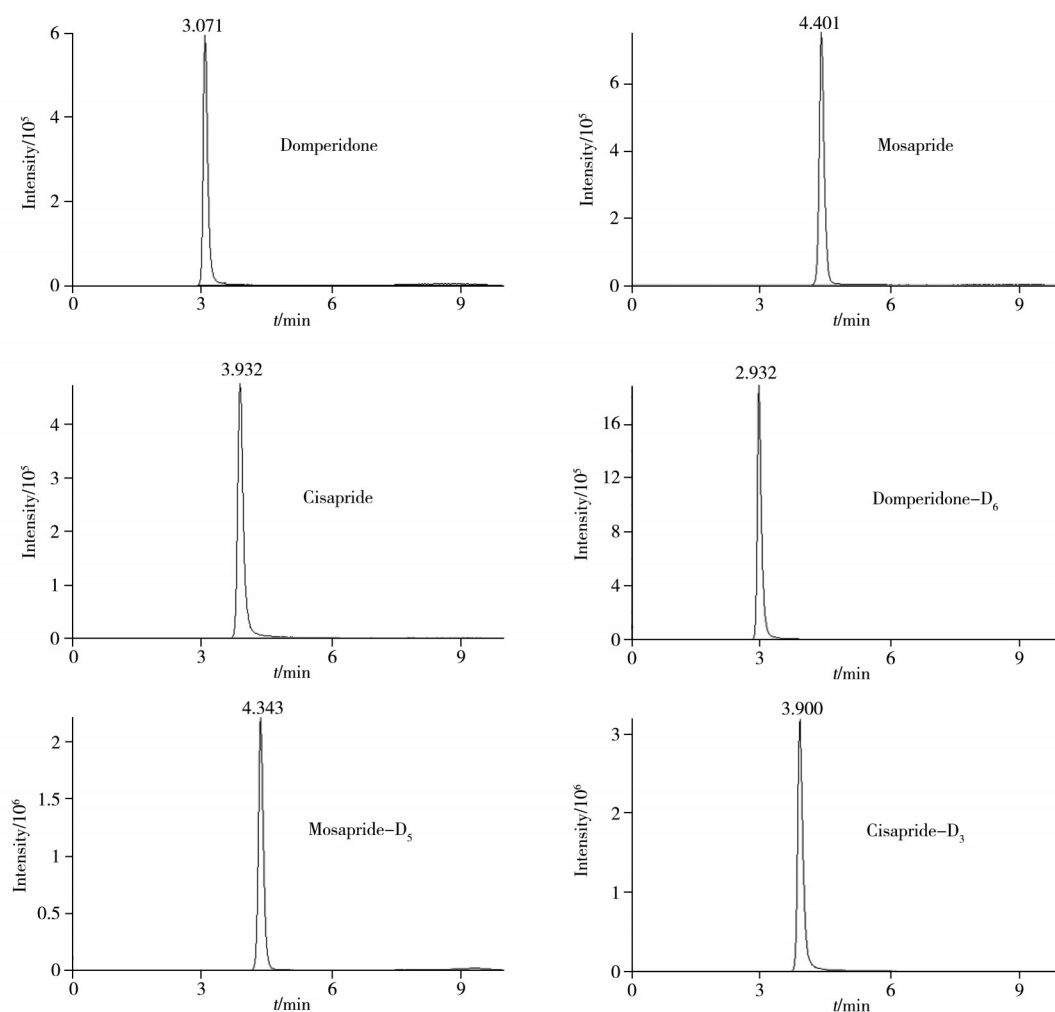


图1 3种胃动力药物及内标物混合标准溶液的色谱图(0.1 $\mu\text{g/L}$)

Fig. 1 Chromatograms of standard solution of 3 gastric motility drugs and internal standards(0.1 $\mu\text{g/L}$)

2.2 质谱条件优化

将3种胃动力药物及内标单一标准品溶液以7.0 $\mu\text{L/min}$ 的速度直接注入质谱仪, 在正离子模式下进行全扫描(Scan)以确定母离子; 二级扫描(SIM)模式下, 确定定性离子和定量离子; 与已确定的母离子组成MRM离子对; 对得到的离子对进行优化, 确定最佳的碎裂电压(CE)、去簇电压(DP)(见表1)。在实际样品检测中, 由于MRM扫描模式在目标化合物确证中有一定的缺陷, 特别是对于基质较复杂的奶粉样品容易出现误判。本研究采用在线离子阱质谱(QTRAP)对阳性样品进行二次确证, 即采用MRM-信息依赖数据采集(IDA)-EPI模式, MRM扫描模式用于目标化合物的定量, EPI扫描模式得到目标化合物所有的特征性碎片, 用于目标化合物的二次定性。QTRAP在EPI扫描模式下可以兼顾低碰撞能量、中等碰撞能量和高碰撞能量的子离子或化合物(见图2)。

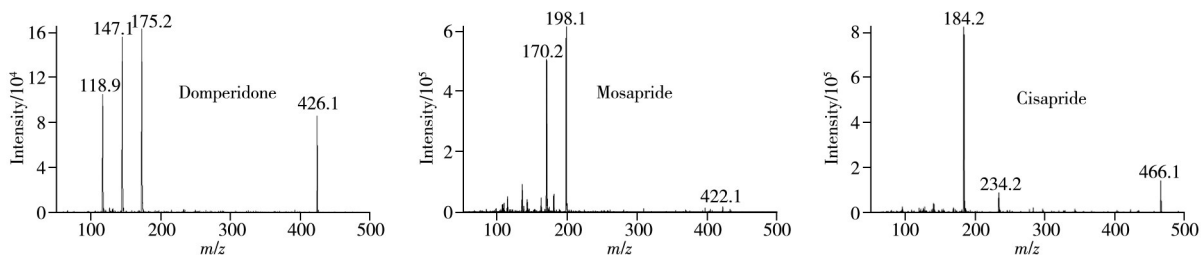


图2 3种胃动力药物的EPI扫描质谱图

Fig. 2 Mass spectra of 3 gastric motility drugs by EPI

2.3 前处理条件优化

2.3.1 提取溶剂的优化 通过阴性奶粉样品添加混合标准品溶液的方式对提取溶剂(乙腈、甲醇和乙酸乙酯)进行优化,添加浓度为 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$,每个样品进行3次平行,内标法定量。结果显示乙酸乙酯作为提取溶液时,提取过程中产生强烈的乳化现象,在 5°C 下以 $12\,000 \text{ r}/\text{min}$ 低温高速离心后,乳化现象仍无法得到有效改善;以甲醇、乙腈为提取溶剂时虽然产生轻微乳化现象,但经过高速离心后,乳化现象消除,比较发现乙腈的提取效率明显优于甲醇(见图3),因此选择乙腈作为提取溶剂。

2.3.2 固相萃取柱的选择 奶粉样品的主要成分为蛋白质、脂肪、碳水化合物、维生素等,根据被测样品的特性,本研究通过阴性奶粉样品添加混合标准品溶液的方式对 Oasis HLB(6 mL/200 mg)、Oasis PRiME HLB(6 mL/200 mg)和 EMR-Lipid(6 mL/600 mg)3款固相萃取柱的净化效果进行比较分析,添加浓度为 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$,每个样品进行3次平行,内标法定量。结果显示,Oasis PRiME HLB的净化效果明显高于 Oasis HLB和 EMR-Lipid(见图4),主要原因是 Oasis PRiME HLB是一款兽药残留专用的反向固相萃取柱,与传统固相萃取柱相比,能够去除更多的干扰物质,且在使用过程中无需活化和平衡,能够节省检测时间,有效提升检测效率,因此本研究选择该柱进行净化处理。

进一步考察了不同填料用量 Oasis PRiME HLB固相萃取柱(1 mL/30 mg、3 mL/60 mg、3 mL/150 mg、6 mL/200 mg、6 mL/500 mg)对目标化合物的吸附净化效果,结果显示,随着填料用量的增加,目标化合物的回收率得到有效提高,其中填料用量由3 mL/60 mg增至3 mL/150 mg时,目标化合物的回收率显著增加,当填料用量增至6 mL/200 mg和6 mL/500 mg时,目标化合物的回收率基本相当。综合比较,本研究选择最优填料用量为6 mL/200 mg。

2.3.3 盐浓度的影响 样品中加入氯化钠有助于目标化合物由水相进入到有机相,有效提高提取效率,但过量的盐会抑制质谱的灵敏度,对目标化合物产生较大影响。通过添加0.2、0.5、1.0、1.5 g氯化钠对加盐量进行优化,由图5可知,氯化钠的最佳添加量为1.0 g。

2.3.4 浓缩和离心条件的优化 由于3种胃动力药物易受温度、压力等因素影响,因此本研究在减压的条件下,采用平行样品定量浓缩仪对过 Oasis PRiME HLB固相萃取柱的样品提取液进行浓缩处理,对浓缩过程中各项参数进行了优化。确定浓缩条件为:浓缩温度 50°C ;冷凝

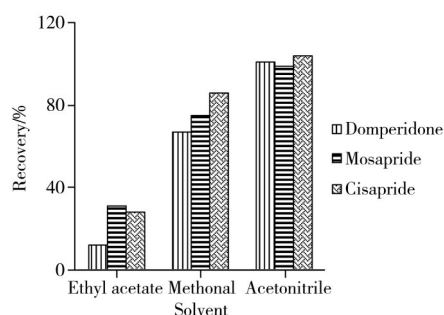


图3 不同提取溶剂对3种胃动力药物回收率的影响

Fig. 3 Effects of different extraction solvents on recoveries of 3 gastric motility drugs

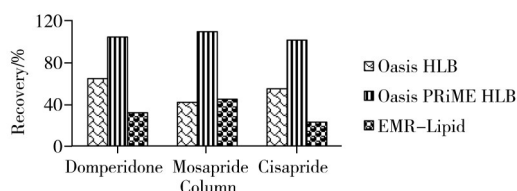


图4 不同萃取柱对3种胃动力药物回收率的影响

Fig. 4 Effects of different extraction columns on recoveries of 3 gastric motility drugs

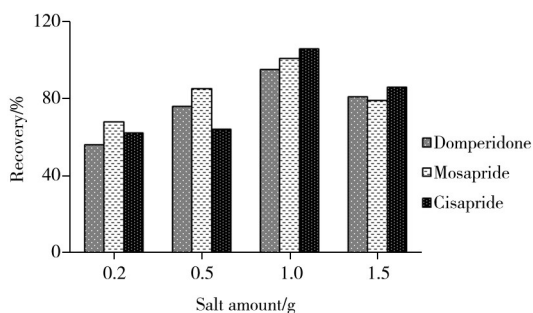


图5 不同加盐量对3种胃动力药物回收率的影响

Fig. 5 Effects of different salt amounts on recoveries of the 3 gastric motility drugs

温度0℃;真空下降梯度为维持250 kPa 2 min,真空下降至80 kPa并维持5 min,真空下降至20 kPa后浓缩至干。该方法能够有效降低检测成本,提高浓缩效率和质量,可同时浓缩处理24份样品提取液,仅需0.5 h即可完全浓缩至干。

Oasis PRiME HLB固相萃取柱虽然能够去除奶粉样品中的大部分干扰组分,但还有少量的脂肪、矿物质残留在样品提取液中,考虑到这些组分在低温条件下会凝结和沉降,因此采用高速冷冻离心方式对复溶溶液进行二次净化处理。结果显示,高速冷冻离心后样品提取液更加澄清,目标化合物的回收率由36.7%提升至85.9%,定量下限由1.2 μg/kg提升至0.2 μg/kg,获得了较理想的净化效果。

2.4 基质效应

由于奶粉样品中含有蛋白质、碳水化合物、维生素等成分,因此本文对检测过程中的基质效应(ME)进行考察,根据公式 $ME=(K_{\text{基质}}/K_{\text{溶剂}}-1)\times 100\%$ 计算ME值,其中 $K_{\text{基质}}$ 和 $K_{\text{溶剂}}$ 分别为基质标准曲线斜率和溶剂标准曲线斜率。结果显示,3种目标化合物的ME值在-35%~-25%之间,说明奶粉样品对3种目标化合物存在一定的基质抑制效应,为消除基质效应的干扰,本研究采用内标法进行定量分析。

2.5 方法学验证

2.5.1 标准曲线、检出限和定量下限 用甲醇稀释“1.2”的混合标准工作液,分别配制成质量浓度为0.05、0.10、0.25、0.50、1.0、5.0 μg/L的标准工作液,按质量浓度由低到高进样检测并根据检测结果绘制标准工作曲线。结果显示,3种目标化合物在0.05~5.0 μg/L范围内呈良好线性关系,相关系数(r^2)不小于0.999 4(见表2)。

按照“1.3”和“1.4”的实验条件进行加标实验并重复6次,分别获得6次进样的信噪比,以3倍信噪比对应目标物的质量浓度为方法检出限(LOD),10倍信噪比对应目标物的质量浓度为方法定量下限(LOQ),确定3种目标化合物的检出限为0.07 μg/kg,定量下限为0.2 μg/kg(见表2)。

表2 3种胃动力药物的线性关系、检出限和定量下限
Table 2 Linear relations, LODs and LOQs of 3 gastric motility drugs

No.	Analyte	Linear range/(μg·L ⁻¹)	Linear equation	Correlation coefficient (r^2)	LOD/(μg·kg ⁻¹)	LOQ/(μg·kg ⁻¹)
1	Domperidone	0.05~5.0	$Y=0.159X+0.00475$	0.999 9	0.07	0.2
2	Mosapride	0.05~5.0	$Y=0.152X+0.00655$	0.999 4	0.07	0.2
3	Cisapride	0.05~5.0	$Y=2.54X+0.108$	0.999 6	0.07	0.2

Y: peak area, X: concentration of the target substance(μg/L)

2.5.2 方法准确度和精密度 依据GB/T 27404-2008《实验室质量控制规范 食品理化检测》^[31],在阴性奶粉样品中添加混合标准品溶液,加标水平分别为0.2、0.4、2.0 μg/kg,每个水平平行6次。结果显示,3种目标化合物的平均回收率为93.2%~105%,满足被测组分浓度<0.1 mg/kg(即100 μg/kg)时,回收率应在60%~120%的技术要求;相对标准偏差(RSD)为1.3%~10%,满足被测组分浓度为100 μg/kg时,RSD<15%的技术要求(见表3)。

表3 空白样品中3种胃动力药物的加标回收率和相对标准偏差(n=6)
Table 3 Spiked recoveries and RSDs of 3 gastric motility drugs in blank samples(n=6)

Sample category	Analyte	Spiked/(μg·kg ⁻¹)	Average recovery/%	RSD/%
Milk powder	Domperidone	0.2, 0.4, 2.0	100, 99.8, 105	2.3, 2.1, 1.3
	Mosapride	0.2, 0.4, 2.0	94.4, 103, 102	2.2, 2.6, 1.4
	Cisapride	0.2, 0.4, 2.0	96.6, 99.0, 104	1.9, 2.2, 1.3
Sheep milk powder	Domperidone	0.2, 0.4, 2.0	99.4, 98.5, 96.2	6.5, 10, 8.1
	Mosapride	0.2, 0.4, 2.0	96.4, 96.4, 96.9	10, 5.0, 8.6
	Cisapride	0.2, 0.4, 2.0	97.1, 96.8, 99.9	8.0, 7.8, 7.9
Skimmed milk powder	Domperidone	0.2, 0.4, 2.0	100, 95.3, 98.1	8.2, 7.3, 5.9
	Mosapride	0.2, 0.4, 2.0	97.2, 95.2, 93.2	7.4, 3.8, 7.5
	Cisapride	0.2, 0.4, 2.0	96.4, 98.1, 101	8.9, 8.2, 5.4
Whole milk powder	Domperidone	0.2, 0.4, 2.0	98.4, 93.4, 101	8.3, 8.0, 8.7
	Mosapride	0.2, 0.4, 2.0	97.8, 98.6, 100	7.0, 8.8, 4.0
	Cisapride	0.2, 0.4, 2.0	90.9, 95.9, 101	6.0, 7.2, 8.4
Infant formula milk powder	Domperidone	0.2, 0.4, 2.0	98.8, 96.7, 94.6	7.5, 5.4, 5.4
	Mosapride	0.2, 0.4, 2.0	96.7, 100, 101	8.4, 8.0, 4.1
	Cisapride	0.2, 0.4, 2.0	96.8, 98.0, 95.1	9.2, 7.1, 6.1

2.5.3 实际样品检测 利用本方法对26批奶粉样品(含15批进口奶粉样品;牛奶粉24批,包括脱脂奶粉7批,全脂奶粉13批,婴儿配方奶粉4批;羊奶粉2批)进行检测,在其中1批牛奶粉中检出莫沙必利,检出值为45.12 $\mu\text{g}/\text{kg}$,该检出值小于70 $\mu\text{g}/\text{kg}$,符合日本厚生劳动省厚生发0315第1号公告的要求^[8]。

3 结论

本研究以乙腈为提取溶剂,奶粉样品经温水溶解后进行提取,经Oasis PRiME HLB固相萃取柱去除提取液中的干扰物质后,采用UPLC-MS/MS-QTRAP快速检测奶粉中的3种胃动力药物。该方法灵敏度高、操作简单、适用性强,可以应用于奶粉样品中3种胃动力药物的大批量检测。

参考文献:

- [1] Chen H X, Tang J H. *Chin. J. Vet. Drug* (陈汇鑫, 唐建华. 中国兽药杂志), **2018**, 52(9): 75-79.
- [2] Wu S C. *Chin. J. Clin. Ration. Drug Use* (吴诗聪. 临床合理用药杂志), **2012**, 5(7): 86-87.
- [3] Katayama K, Morio Y, Haga K, Fukuda T. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, **1995**, 105(6): 461-468.
- [4] Shen L M. *The Experimental Study and Exploration of the Protective Effert of Cisapride on the Intestinal Barrier Function Under the Condition of Exsanguine Shock*. Changchun: Jilin University (沈雷鸣. 西沙必利对失血性休克下肠道屏障功能保护作用的实验研究及机制探讨. 长春: 吉林大学), **2016**.
- [5] Chen J. *Guide China Med.* (陈静. 中国医药指南), **2022**, 20(30): 65-67.
- [6] Layton D, Key C, Shakir S. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **2003**, 12(1): 31-40.
- [7] Al-Judaibi B, Chande N, Gregor J. *Can. J. Clin. Pharmacol.*, **2010**, 17(1): 194-200.
- [8] Ministry of Health, Labour and Welfare. Kin Sang Fat 0315 No.1 (日本厚生劳动省. 厚生发0315第1号公告). <https://www.mhlw.go.jp/content/001226607.pdf>.
- [9] Zhao C Q, Li Y H, Luo J W. *Chin. J. Pharm. Anal.* (赵超群, 李樱红, 罗金文. 药物分析杂志), **2014**, 34(9): 1627-1633.
- [10] Li R, Zhang H F. *Guiding J. Tradit. Chin. Med. Pharm.* (李锐, 张海防. 中医药导报), **2018**, 24(10): 96-99.
- [11] Chen H. *J. Zhejiang Chin. Med. Univ.* (陈红. 浙江中医药大学学报), **2002**, 26(2): 70-71.
- [12] Liu J, He Z C, Jing Q. *China Pharm.* (刘剑, 何志春, 荆强. 中国药师), **2006**, 9(2): 143-144.
- [13] Shan A L, Ma J, Li H. *Chin. J. Clin. Pharm.* (单爱莲, 马静, 李浩. 中国临床药理学杂志), **2018**, 34(18): 2211-2213.
- [14] Xie J, Lü L Y, Feng X Y, Jiang Z T, Yu H. *Pract. Pharm. Clin. Rem.* (谢君, 吕玲燕, 冯星月, 蒋志涛, 余辉. 实用药物与临床), **2018**, 21(3): 302-304.
- [15] Bai N. *Mod. Salt Chem. Ind.* (白娜. 现代盐化工), **2023**, 50(4): 67-68.
- [16] Gu Q, Zhang L F, Chen H J, Tang Y. *China Pharm.* (郭琦, 张兰芬, 陈慧娟, 唐瑜. 中国药师), **2007**, 1: 54-55.
- [17] Ma N, Xie A Y, He Y. *China Pharm.* (马宁, 谢安云, 何燕. 中国药师), **2000**, 6: 59-60.
- [18] Mao A R. *Chin. J. Appl. Chem.* (冒爱荣. 应用化学), **2009**, 26(2): 246-248.
- [19] Yu H, Zhang J H, Jin X W. *J. Jiangxi Univ. Chin. Med.* (余红, 张继红, 金贤武. 江西中医药大学学报), **2012**, 24(5): 65-66.
- [20] Huang S Y, Zhang M, Chen K S. *Chem. Anal. Meterage* (黄淑英, 张敏, 陈可师. 化学分析计量), **2003**, 12(5): 24-25.
- [21] He Y F. *Drug Stand. China* (贺玉峰. 中国药品标准), **2006**, 7(4): 41-42.
- [22] Lu L, Wu J W, Hua X J, Wei C P. *Chin. J. Clin. Ration. Drug Use* (陆麟, 吴佳伟, 华璇洁, 韦翠萍. 临床合理用药杂志), **2015**, 8(8A): 124-125.
- [23] Pan Q, Qin Y P, Xiang J, Liang M Z, Yu Q. *Chin. J. Pharm. Anal.* (潘群, 秦永平, 向瑾, 梁茂植, 余勤. 药物分析杂志), **2009**, 29(11): 1842-1845.
- [24] Hao G T, Dong R H, Gao H Z, Liang W J, Liu Z Y. *Chin. J. Drug Appl. Monit.* (郝光涛, 董瑞华, 高洪志, 梁文娟, 刘泽源. 中国药物应用与监测), **2008**, 5(5): 19-21.
- [25] Wang D, Lu D, Zhang X Z. *Chin. J. Drug Eval.* (王冬, 卢丹, 张兴哲. 中国药物评价), **2019**, 36(2): 97-100.
- [26] Liu Z, Wang Y M, Hu W Y. *J. Instrum. Anal.* (刘真, 王玉梅, 胡文彦. 分析测试学报), **2023**, 42(2): 197-203.
- [27] Zhang J W, Zhang H C, Fan B, Ai L F, Wang J, Li W, Kang W J. *J. Instrum. Anal.* (张婧雯, 张海超, 范斌, 艾连峰, 王敬, 李玮, 康维钧. 分析测试学报), **2019**, 38(9): 1114-1119.
- [28] Gao P, Yang X, Mo C N, Chen R M, Zeng D D, Liu H M, Hong P Z, Zhou K, Chen Y S. *J. Instrum. Anal.* (高平, 杨曦, 莫彩娜, 陈日檬, 曾丹丹, 刘唤明, 洪鹏志, 周凯, 陈营寿. 分析测试学报), **2019**, 38(9): 1059-1065.
- [29] Qin G X, Lao S B, Mo R F, Yan F Y, Wang J, Jin M J, He J, Zhou Q F, Yang Y X, Wang H J, Chen W. *J. Instrum. Anal.* (覃国新, 劳水兵, 莫仁甫, 闫飞燕, 王静, 金茂俊, 何洁, 周其峰, 杨玉霞, 王海军, 陈伟. 分析测试学报), **2019**, 38(8): 967-972.
- [30] Wang X F, Wang Q, Zhang Y X, Huang K. *J. Instrum. Anal.* (王旭峰, 王强, 张英侠, 黄珂. 分析测试学报), **2023**, 42(7): 833-840.
- [31] GB/T 27404-2008. Laboratory Quality Control Standards of Food Physicochemical Testing. National Standards of the People's Republic of China (实验室质量控制规范 食品理化检测. 中华人民共和国国家标准).