

# 高效液相色谱 - 四极杆/飞行时间高分辨质谱 测定化妆品中的西咪替丁及雷尼替丁

王聪, 董喆, 李莉\*, 王海燕\*, 孙磊

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

**摘要:** 建立了化妆品中西咪替丁及雷尼替丁的高效液相色谱 - 四极杆/飞行时间高分辨质谱检测方法, 并对其质谱裂解规律进行研究。待测样品经甲醇超声提取, 过滤膜后经 Zorbax SB - Aq 色谱柱(3.0 mm × 100 mm, 1.8 μm)分离, 用乙腈 - 含 0.1% 甲酸的水溶液梯度洗脱后, 在双喷雾电喷雾离子源正离子模式下检测, 数据采集使用一级母离子全扫描和目标二级离子扫描。在不同的化妆品基质中, 西咪替丁和雷尼替丁分别在 5.65 ~ 113 ng/mL 和 4.95 ~ 99.0 ng/mL 范围内线性关系良好( $r > 0.999$ ), 检出限分别为 1.1、0.99 ng/mL, 定量下限分别为 5.6、5.0 ng/mL; 2 种待测物在低、中、高 3 个加标水平下的回收率为 86.7% ~ 110%, 相对标准偏差(RSD)为 0.90% ~ 6.0%, 方法重复性良好(RSD < 10%)。该方法前处理简单, 灵敏度较好, 线性、回收率及重复性均满足方法学要求, 可用于化妆品中西咪替丁和雷尼替丁的筛查测定。

**关键词:** 高效液相色谱 - 四极杆/飞行时间高分辨质谱; 化妆品; 西咪替丁; 雷尼替丁

**中图分类号:** O657.7; TQ658 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2020)06-0756-06

## Determination of Cimetidine and Ranitidine in Cosmetics by High Performance Liquid Chromatography - Quadrupole/Time of Flight High Resolution Mass Spectrometry

WANG Cong, DONG Zhe, LI Li\*, WANG Hai-yan\*, SUN Lei

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

**Abstract:** A method was established for screening and quantitative determination of cimetidine and ranitidine in cosmetics by high performance liquid chromatography - quadrupole/time of flight high resolution mass spectrometry. In addition, the tandem MS fragment pathways of cimetidine and ranitidine were studied. Samples were ultrasonically extracted with methanol and filtered, then separated on a Zorbax SB - Aq column(3.0 mm × 100 mm, 1.8 μm) with acetonitrile and water containing 0.1% formic acid as mobile phases by gradient elution, finally analyzed with double spray electrospray ion source in positive mode. Data were acquired in full-mass scan and target-mass/mass scan modes. In different cosmetic matrixes, there were good linear relationships for cimetidine and ranitidine in concentration ranges of 5.65 - 113 ng/mL and 4.95 - 99.0 ng/mL, respectively, with their correlation coefficients( $r$ ) larger than 0.999. The limits of detection for cimetidine and ranitidine were 1.1 ng/mL and 0.99 ng/mL, and the limits of quantitation were 5.6 ng/mL and 5.0 ng/mL, respectively. The recoveries of two analytes at three spiked levels varied from 86.7% to 110% with relative standard deviations(RSD) of 0.90% - 6.0%, and the repeatability was satisfactory(RSD < 10%). The proposed method is simple, rapid and sensitive, and could be applied in quick screening and quantitative analysis of cimetidine and ranitidine in cosmetics.

**Key words:** high performance liquid chromatography - quadrupole/time of flight mass spectrometry; cosmetics; cimetidine; ranitidine

组胺是人体内源性物质, 化学名为 4(5)-(2-氨基)咪唑, 呈碱性。组胺受体有 H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub> 亚型, 均为 G 蛋白偶联受体, 受体激活后通过 G 蛋白介导, 作用于蛋白激酶引发生物学反应<sup>[1]</sup>。西咪替丁和雷尼替丁为组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗药物, 能有效降低胃酸, 临床可用于消化性溃疡的治疗。此外, 由于

收稿日期: 2020-01-06; 修回日期: 2020-02-28

\* 通讯作者: 李莉, 硕士, 副研究员, 研究方向: 食品化妆品理化检测分析, E-mail: lili\_nicbpb@126.com

王海燕, 博士, 副研究员, 研究方向: 食品化妆品理化检测分析, E-mail: Summerwhy163@163.com

该类组胺受体拮抗剂能竞争双氢睾酮受体, 阻断双氢睾酮与受体的结合, 抑制皮脂分泌, 因此可与其他抗菌类、激素类药物联用治疗痤疮等皮肤病<sup>[2-3]</sup>。由于《化妆品安全技术规范》(2015年版)的禁用组分列表以及禁用组分检测方法中未包含西咪替丁、雷尼替丁, 使得这两种药物具有较强的隐蔽性, 因而被一些不法商贩非法加入到化妆品中, 以达到祛痘、平滑肌肤等作用<sup>[4]</sup>。在化妆品中非法添加此类药物, 可能危害使用者的健康。

目前国内外关于西咪替丁、雷尼替丁的检测方法主要有高效液相色谱法<sup>[5]</sup>、气相色谱法<sup>[6]</sup>、毛细管电泳法<sup>[7]</sup>、荧光探针法<sup>[8]</sup>。高分辨质谱技术的应用和发展, 推动了禁限用物质筛查方法的研究。与上述检测方法相比, 高分辨质谱具有更强的抗基质干扰和高通量检测能力, 可有效区分混合物, 简化前处理过程, 对色谱的分离要求较低<sup>[9]</sup>。将四极杆质谱和飞行时间质谱串联, 可对准分子离子和子离子的精确质量数进行分析, 比三重四极杆质谱具有更高的分辨率和更好的选择性<sup>[10]</sup>。

本研究建立了一种高效液相色谱-四极杆/飞行时间高分辨质谱测定化妆品中2种组胺H<sub>2</sub>受体拮抗药物西咪替丁和雷尼替丁的方法, 基于其化学结构, 提出了含柔性连接链类和二元芳环或芳杂环类的组胺H<sub>2</sub>受体拮抗剂经碰撞诱导解离的裂解规律。该方法可同时完成定性筛查和定量分析, 为发现、识别和检测该类组胺受体拮抗剂提供了研究基础, 有利于对样品中未知组胺受体拮抗剂进行筛查和确证。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器、试剂与材料

1290 高效液相色谱仪串联 6540 四极杆/飞行时间质谱仪, 配双喷雾电喷雾离子源 Dual-ESI(美国安捷伦科技公司); AL204 电子分析天平(万分之一)、XP205 电子分析天平(十万分之一)均购于瑞士梅特勒-托利多公司; arium pro 超纯水系统(德国赛多利斯公司)。

西咪替丁标准品(99.8%)、盐酸雷尼替丁标准品(99.9%), 购于中国食品药品检定研究院; 甲醇、乙腈(色谱纯, 美国赛默飞世尔公司); 甲酸(质谱纯, 美国赛默飞世尔公司)。祛痘类化妆品购自网店和线下商店。

### 1.2 标准溶液的配制

标准储备液: 分别取西咪替丁、雷尼替丁标准品约 10 mg, 精密称定, 置于 10 mL 容量瓶中, 加入甲醇溶解并定容, 得到质量浓度约为 1 mg/mL 的标准储备液, 于 -20 °C 保存。

混合标准溶液: 将标准储备液用甲醇稀释, 得到质量浓度为 5、10、20、50、100 ng/mL 的系列混合标准工作溶液。

### 1.3 色谱条件

色谱柱: Zorbax SB-Aq 柱(3.0 mm × 100 mm, 1.8 μm, 美国安捷伦科技公司); 柱温为 30 °C; 进样体积为 2 μL; 流速为 0.3 mL/min; 流动相: A 为含 0.1% 甲酸的水溶液, B 为乙腈, 梯度洗脱程序: 0~6.0 min, 5%~90% B; 6.0~9.0 min, 90% B; 9.0~9.1 min, 90%~5% B; 9.1~12 min, 5% B。

### 1.4 质谱条件

采集模式: 正离子模式; 离子源: 双喷雾电喷雾离子源(Dual-ESI源), 检测时同时导入参比离子对仪器质量轴进行实时校正, 参比离子的  $m/z$  为 121.050 9 和 922.009 7; 干燥气温度: 350 °C; 干燥气流速: 10 L/min; 毛细管电压: 3 500 V; 锥孔电压: 65 V, 碰撞气: 氮气。用全扫描(Scan)模式对准分子离子  $[M+H]^+$  进行确认后, 进一步对其进行碰撞诱导解离(CID), 将样品的二级质谱图与标准品图谱进行比对和确证。

### 1.5 样品制备

取样品约 0.5 g, 精密称定, 置于 25 mL 比色管中, 加入 20 mL 甲醇, 在涡旋振荡仪上混匀 30 s 后超声提取 20 min, 静置至室温, 用甲醇定容, 摇匀, 提取液经 0.22 μm 滤膜过滤后分析。必要时用适量甲醇对样品进行稀释后测定。

### 1.6 筛查分析方法

通过安捷伦 MassHunter 工作站的数据采集软件对样品进行全扫描, 用定性分析软件对采集的数据进行分析, 同时对保留时间和精确质量数进行检索, 软件打分 80 分以上认为匹配成功, 作为疑似阳性

样品进行二级碎片离子扫描。若经二级碎片离子扫描确证为阳性样品,进一步用定量分析软件对其进行定量。

## 2 结果与讨论

### 2.1 仪器条件的优化

**2.1.1 色谱条件的优化** 分别考察了 BEH C<sub>18</sub> (2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm)、HSS T3 (2.1 mm × 100 mm, 1.8 μm) 和 Zorbax SB - Aq (3.0 mm × 100 mm, 1.8 μm) 3 种色谱柱对西咪替丁和雷尼替丁的分离效果, 结果表明, 目标化合物在 BEH C<sub>18</sub> 色谱柱上拖尾较明显, 在 HSS T3 和 Zorbax SB - Aq 色谱柱上的峰形对称, 可选择 HSS T3 和 Zorbax SB - Aq 色谱柱或其等效色谱柱进行检测。本实验选择 Zorbax SB - Aq 色谱柱进行分析。

实验发现在不同时间检测时, 西咪替丁和雷尼替丁的保留时间变化较大, 将同一标准品放置 12 h 后进行测定时, 保留时间与放置前相差约 1.5 min, 这可能与西咪替丁和雷尼替丁对流动相的 pH 值变化敏感有关。考虑到西咪替丁和雷尼替丁的胺基易接受 H<sup>+</sup> 形成 [M + H]<sup>+</sup> 的准分子离子, 在水相中加入适量的 H<sup>+</sup>, 利于有机胺类向其共轭酸转化形成质子化形式, 一方面可提高质谱分析的离子化效率, 另一方面可使液相色谱的保留时间稳定。在脂肪族的一元羧酸中, 甲酸的酸性最强<sup>[11]</sup>, 因此考察了流动相水相中加入不同含量甲酸的分离效果, 结果表明, 当水相中甲酸含量为 0.1% 时, 西咪替丁和雷尼替丁的保留时间稳定且响应良好。最终选择含 0.1% 甲酸的水溶液与乙腈作为流动相。

**2.1.2 质谱条件的优化** 定性分析: 高分辨质谱通过对二级碎片离子指纹图谱的比对进行定性, 考察了碰撞能量为 10~40 eV 时西咪替丁和雷尼替丁的母离子及碎片离子丰度比。结果表明, 当碰撞能量为 10 eV 时, 二者的母离子被碰撞诱导解离的程度较低(相对丰度比高于 80%); 当碰撞能量 ≥ 20 eV 时, 母离子基本完全被碰撞诱导解离(相对丰度比小于 1%), 且碰撞能量为 20 eV 时, 西咪替丁和雷尼替丁的主要碎片离子具有较高的相对丰度, 可提高定性分析时子离子比对的准确性。相对丰度为西咪替丁:  $m/z$  95.060 7(100%),  $m/z$  159.069 8(73%); 雷尼替丁:  $m/z$  176.049 0(100%),  $m/z$  130.055 8(61%)。因此, 选择碰撞能量为 20 eV。

定量分析: 与低分辨质谱不同, 高分辨质谱的定量分析可选择用母离子或子离子<sup>[12-17]</sup>, 由于母离子的响应更强, 且一级全扫描具有更快的速度, 因此选用母离子进行定量分析。西咪替丁的定量离子为  $m/z$  253.123 5, 雷尼替丁的定量离子为  $m/z$  315.149 1。

### 2.2 方法学考察

**2.2.1 空白实验** 分别取甲醇、空白基质提取液按优化的色谱条件和质谱条件进行测定, 结果表明空白基质中西咪替丁和雷尼替丁的提取色谱图均无干扰。

**2.2.2 线性范围** 分别用甲醇、空白基质配制质量浓度为 5、10、20、50、100 ng/mL 的溶剂标准工作溶液和基质标准工作溶液, 以西咪替丁、雷尼替丁的质量浓度( $x$ , ng/mL)为横坐标, 对应峰面积( $y$ )为纵坐标进行线性拟合。结果表明, 西咪替丁和雷尼替丁分别在 5.65~113 ng/mL 和 4.95~99.0 ng/mL 范围内线性关系良好, 相关系数  $r > 0.999$ (见表 1)。

**2.2.3 检出限与定量下限** 采用本方法对基质标准工作溶液进行测定, 以信噪比分别为 3、10 时样品的质量浓度作为方法的检出限和定量下限。结果表明, 西咪替丁的检出限和定量下限分别为 1.1、5.6 ng/mL, 雷尼替丁的检出限和定量下限分别为 0.99、5.0 ng/mL。当取样量为 0.5 g 时, 西咪替丁的检出浓度和定量浓度分别为 0.057、0.28 μg/g, 雷尼替丁的检出浓度和定量浓度分别为 0.050、0.25 μg/g。

**2.2.4 基质效应** 质谱分析时, 基质中的共提取物可能会对西咪替丁和雷尼替丁产生抑制或增强作用, 影响结果的准确性。本实验采用标准曲线测定法对基质效应进行考察, 通过空白基质标准曲线斜率与溶剂标准曲线斜率的比值(简称斜率比)进行评价, 若斜率比 < 100%, 则表示基质对分析物存在抑制作用; 若斜率比 > 100%, 则表示基质对分析物存在增强作用; 若斜率比 = 100%, 则表示不存在基质效应。当斜率比为 80%~120% 时, 表明基质干扰作用较小<sup>[18]</sup>。对液态水基、乳液、膏霜类化妆品的基质效应进行了考察, 实验结果表明, 乳液、膏霜类基质对西咪替丁、雷尼替丁的测定干扰作用较小, 液态水基类基质对测定具有一定程度的抑制作用(见表 1)。本实验采用基质匹配标准曲线外标

法进行定量分析, 以消除或降低基质效应的影响。

表1 西咪替丁与雷尼替丁的回归方程、相关系数、线性范围及基质效应

Table 1 Regression equations, correlation coefficients, linear ranges and matrix effects for cimetidine and ranitidine

Analyte	Matrix	Regression equation	Correlation coefficient( <i>r</i> )	Linear range (ng/mL)	Matrix effect (%)
Cimetidine	Standard	$y = 6\ 036.0x + 53\ 024$	0.999 5	5.65 ~ 113	-
	Water-based liquid	$y = 3\ 877.0x + 50\ 319$	0.999 6	5.65 ~ 113	64.2
	Cream	$y = 6\ 768.0x + 65\ 326$	0.999 5	5.65 ~ 113	112.1
	Lotion	$y = 5\ 486.0x + 44\ 940$	0.999 8	5.65 ~ 113	90.9
Ranitidine	Standard	$y = 10\ 447x + 42\ 203$	0.999 5	4.95 ~ 99.0	-
	Water-based liquid	$y = 6\ 747.0x + 23\ 138$	0.999 3	4.95 ~ 99.0	64.6
	Cream	$y = 9\ 955.0x + 35\ 341$	0.999 5	4.95 ~ 99.0	95.3
	Lotion	$y = 9\ 266.0x + 49\ 389$	0.999 9	4.95 ~ 99.0	88.7

2.2.5 回收率与重复性 通过标准加入法, 在液态水基、膏霜、乳液空白基质中分别加入标准溶液, 按样品制备方法, 对低、中、高浓度水平的待测样品进行加标回收率考察, 实验结果采用基质匹配标准曲线外标法进行定量分析。其中, 西咪替丁的加标浓度分别为 11.3、56.4、90.2 ng/mL, 雷尼替丁的加标浓度分别为 9.90、49.5、79.2 ng/mL。结果表明, 在不同基质中西咪替丁和雷尼替丁的回收率为 86.7%~110%, 相对标准偏差(RSD)为 0.90%~6.0%。另制备 6 份低浓度平行样品, 测定目标化合物的含量, 对方法重复性进行考察, RSD 均小于 10%。低浓度样品放置 3 d, 每天检测 1 次, 日间精密度 RSD 不大于 8.5% (见表 2)。

表2 不同基质中的回收率( $n=3$ )、重复性( $n=6$ )及日间精密度( $n=3$ )

Table 2 Recoveries( $n=3$ ), repeatability( $n=6$ ) and inter-day precision( $n=3$ ) of cimetidine and ranitidine spiked to different matrix samples (%)

Analyte	Matrix	Low concentration		Middle concentration		High concentration		Repeatability RSD	Inter-day precision
		Recovery	RSD	Recovery	RSD	Recovery	RSD		
Cimetidine	Lotion	98.4~105	3.6	92.0~99.4	4.0	97.7~99.5	0.90	6.6	4.8
	Cream	88.9~91.7	1.6	86.7~92.2	3.1	87.0~93.3	3.7	4.8	4.9
	Water-based liquid	92.5~101	4.3	103~106	1.7	98.7~107	4.3	5.1	8.5
Ranitidine	Lotion	89.9~101	6.0	91.2~98.8	4.1	96.2~102	2.9	7.1	6.6
	Cream	91.1~99.9	4.8	93.6~102	4.9	94.0~96.9	1.6	7.3	2.5
	Water-based liquid	108~110	1.2	92.3~104	5.7	99.0~104	2.8	1.5	5.0

### 2.3 裂解规律解析

根据化学结构不同, 组胺  $H_2$  受体拮抗剂可分为含柔性连接链类和二元芳环或芳杂环类。西咪替丁和雷尼替丁均属于含柔性连接链类结构<sup>[1]</sup>, 结构通式为: 氢键键合的极性基团—柔性链—芳环 (见图 1)。对西咪替丁和雷尼替丁主要碎片离子(相对丰度比 >50%)的精确质量数(见表 3、图 2)及分子离子式进行分析, 推断西咪替丁和雷尼替丁的裂解规律。

西咪替丁的分子式为  $C_{10}H_{16}N_6S$ , 在正离子模式下获得质子, 形成  $C_{10}H_{17}N_6S$  的准分子离子(精确质量数为 253.123 0), 经碰撞诱导解离, 与芳杂环连接的一侧柔性链断裂, 形成  $C_5H_{11}N_4S$  (精确质量数为 159.069 9)及  $C_5H_7N_2$  (精确质量数为 95.060 4)的离子。 $C_5H_{11}N_4S$  离子可在极性基团一侧发生断裂, 即图 1 中与 X 连接的键断裂, 脱去  $NCNH_2$  后形成  $C_4H_9N_2S$  的离子(精确质量数为 117.048 1)。

雷尼替丁的分子式为  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ , 在正离子模式下获得质子, 形成  $C_{13}H_{23}N_4O_3S$  的准分子离子(精确质量数为 315.148 5)。雷尼替丁的分子式中有 3 个 O 原子, 分布在柔性连接—S—的两侧, 分别为芳杂环上的 1 个 O 原子和极性基团末端— $NO_2$  中的 2

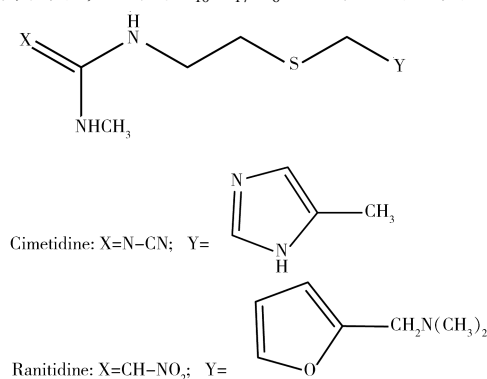


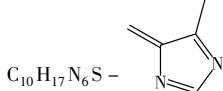
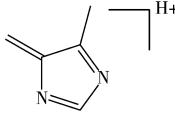
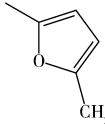
图1 西咪替丁和雷尼替丁的结构

Fig. 1 Structures of cimetidine and ranitidine

个 O 原子。依据分子离子式中 O 原子的数量可对裂解途径进行辅助判断。准分子离子  $C_{13}H_{23}N_4O_3S$  被碰撞诱导解离后—S—与芳杂环连接的键断裂, 脱去芳杂环分子  $C_8H_{13}NO$ , 形成  $C_5H_{10}N_3O_2S$  的离子(精确质量数为 176.048 8), 该离子进一步脱去 1 分子  $NO_2$ , 形成  $C_5H_{10}N_2S$  的离子(精确质量数为 130.055 9)。

上述裂解途径表明, 西咪替丁及雷尼替丁的准分子离子经碰撞诱导解离后, 与芳杂环连接的一侧柔性键易发生断裂, 脱去芳杂环分子, 形成—S—与极性基团连接的离子, 该离子末端的含 N 基团随后发生断裂(见表 3)。对裂解规律的研究有利于发现、识别和检测该类组胺受体拮抗剂, 为化妆品中含柔性连接链类结构的组胺  $H_2$  受体拮抗剂的非靶向筛查提供依据。

表 3 西咪替丁和雷尼替丁主要碎片离子的精确质量数  
Table 3 Exact mass numbers of main fragment ions for cimetidine and ranitidine

Analyte	Detected ( $m/z$ )	Ion formula	Calculated ( $m/z$ )	Difference (ppm)	Structural feature
Cimetidine	253.123 0	$C_{10}H_{17}N_6S$	253.123 5	2.13	$C_{10}H_{16}N_6S + H^+$
	159.069 9	$C_5H_{11}N_4S$	159.070 4	3.41	$C_{10}H_{17}N_6S -$ 
	117.048 1	$C_4H_9N_2S$	117.048 6	4.65	$C_5H_{11}N_4S - NCNH_2$
	95.060 4	$C_5H_7N_2$	95.060 9	5.50	
Ranitidine	315.148 5	$C_{13}H_{23}N_4O_3S$	315.149 1	1.86	$C_{13}H_{22}N_4O_3S + H^+$
	176.048 8	$C_5H_{10}N_3O_2S$	176.049 4	2.11	$C_{13}H_{23}N_4O_3S -$ 
	130.055 9	$C_5H_{10}N_2S$	130.056 5	5.14	$C_5H_{10}N_3O_2S - NO_2$

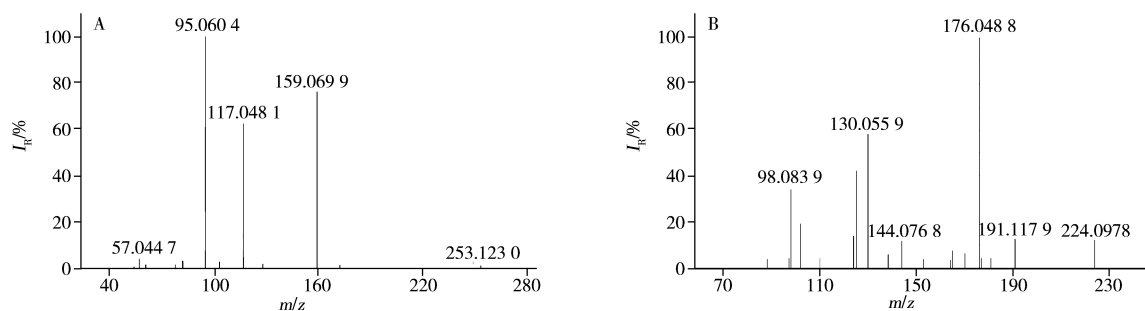


图 2 西咪替丁(A)和雷尼替丁(B)的二级碎片离子质谱图  
Fig. 2 Secondary fragment ion mass spectra of cimetidine(A) and ranitidine(B)

## 2.4 样品测定

在销售环节采购祛痘类化妆品 51 批, 对其中的西咪替丁和雷尼替丁进行筛查和确证。经高效液相色谱-四极杆/飞行时间高分辨质谱进行全扫描, 用 MassHunter 定性分析软件对样品中母离子的精确质量数及保留时间与标准品进行匹配, 发现有 3 批样品中西咪替丁的保留时间差在  $\pm 0.2$  min, 母离子精确质量数误差在 20 ppm 以内, 疑似为西咪替丁阳性样品。根据 2002/657/EC 准则<sup>[19]</sup>对于质谱方法 4 个识别点的规定, 高分辨质谱的母离子为 2 个识别点, 子离子为 2.5 个识别点, 即只要找到母离子及 1 个子离子或找到 2 个子离子即可对目标化合物进行确证。因此进一步对疑似阳性样品进行二级碎片离子全扫描, 在 20 eV 的碰撞能量下, 将阳性样品的二级碎片指纹图谱与标准图谱进行比对(图 3), 在样品中至少可找到 2 个西咪替丁的子离子与标准品一致, 例如二者中均存在  $m/z$  95.060 4、117.048 9、159.069 6 碎片离子, 确证为阳性样品。对 3 批阳性样品进行定量分析, 其中 1 批西咪替丁的含量高于检出限, 低于定量下限, 另 2 批样品中西咪替丁的含量分别为 6.67 mg/g、10.6 mg/g。51 批样品均未检

出雷尼替丁。采用液相色谱-三重四极杆质谱对 51 批样品进行定性和定量分析, 结果与本方法一致。

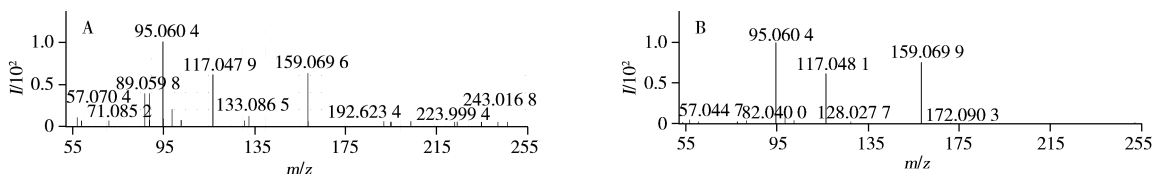


图3 西咪替丁阳性样品(A)与标准品(B)的比对谱图

Fig. 3 Comparison of mass spectra for cimetidine positive samples (A) and standard (B)

### 3 结 论

本文采用高效液相色谱-四极杆/飞行时间高分辨质谱建立了化妆品中西咪替丁及雷尼替丁的测定方法。应用高分辨质谱技术, 不仅前处理方法简单、仪器扫描速度快, 且无需标准品即可完成定性筛查和确证, 提高了实验效率, 节约了实验成本。此外, 本文对西咪替丁和雷尼替丁的裂解规律进行了研究, 提出碰撞诱导解离的可能路线, 为化妆品中抗组胺类化合物的非靶向筛查提供了研究基础, 也为化妆品安全监管提供了技术支持。

#### 参考文献:

- [1] You Q D. *Medicinal Chemistry*. Beijing: Chemical Industry Press (尤启东. 药物化学. 北京: 化学工业出版社), 2004: 354-355.
- [2] Hatwal A, Bhatt R P, Agrawal J K, Singh G, Bajpai H S. *Acta Dermatol. Venerol.*, 1988, 68(1): 84-87.
- [3] Nan Y. *Contemp. Med. Symp.* (南艳. 当代医药论丛), 2018, 16(2): 138-139.
- [4] Expert Committee on Cosmetic Standards of the State Food and Drug Administration. *Safety and Technical Standards for Cosmetics*. Beijing: People's Medical Publishing House (国家食品药品监督总局化妆品标准专家委员会. 化妆品安全技术规范. 北京: 人民卫生出版社), 2015.
- [5] National Medical Products Administration. Bulletin of the National Medical Products Administration (2019 No. 148). (国家药监局. 国家药监局关于发布化妆品中西咪替丁检测方法的通告 2019 年第 48 号). [2019-08-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/357486.html>.
- [6] Majidano S A, Khuhawar M Y. *Chromatographia*, 2012, 75(21): 1311-1317.
- [7] Wu S M, Ho Y H, Wu H L, Chen S H, Ko H S. *Electrophoresis*, 2001, 22(13): 2758-2762.
- [8] Qiu Y Q, Chang Y X, Du L M, Wu H, Li C F. *Chin. J. Pharm. Anal.* (邱月琴, 常银霞, 杜黎明, 吴昊, 李常风. 药物分析杂志), 2012, 32(6): 973-977.
- [9] Wang C, Liang R Q, Cao J, Ding H. *J. Food Saf. Qual.* (王聪, 梁瑞强, 曹进, 丁宏. 食品安全质量检测学报), 2018, 9(5): 1038-1044.
- [10] Lacorte S, Fernandezalba A R. *Mass Spectrom. Rev.*, 2006, 25: 866-880.
- [11] Ni P Z. *Organic Chemistry*. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House (倪沛洲. 有机化学. 6 版. 北京: 人民卫生出版社), 2004: 322.
- [12] Tang X Q, Gan Y, Qin M, He L Y, Li L, Zhou C Y. *Chin. J. Health Lab. Technol.* (唐晓琴, 甘源, 覃梅, 贺丽迎, 李莉, 周春艳. 中国卫生检验杂志), 2019, 29(20): 2478-2480, 2523.
- [13] Huang C Q, Chen Q K, Chen L, Wang Y Y, Ma Z, Shen M, Huang J B. *Chin. J. Chromatogr.* (黄超群, 陈钦可, 陈丽, 王云宇, 马喆, 沈咪, 黄佳波. 色谱), 2019, 37(10): 1048-1052.
- [14] Meng Z J, Huang Y X, Li Y, Sun W Y, Wang D, Li Q, Fan S F, Zhang Y. *Food Sci.* (孟志娟, 黄云霞, 李岩, 孙文毅, 王东, 李强, 范素芳, 张岩. 食品科学), 2019. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20191220.0857.002.html>.
- [15] Liu Y F, Li R, Liu G Y, Zhang P J, Rong Y T, Zhang X C, Hu Y G. *Food Res. Dev.* (刘益锋, 李蓉, 刘恭源, 张朋杰, 容裕荣, 张宪臣, 胡仪光. 食品研究与开发), 2019, 40(19): 181-186.
- [16] Hong D, Xie W, Hou J B, Hu X L, Shi Y Z, Li J. *Chin. J. Chromatogr.* (洪灯, 谢文, 侯建波, 胡晓莉, 史颖珠, 李杰. 色谱), 2019, 37(11): 1173-1178.
- [17] Zhang J W, Zhang H C, Wang J, Li W, Jia H T, Ai L F, Kang W J. *Chin. J. Anal. Lab.* (张婧雯, 张海超, 王敬, 李玮, 贾海涛, 艾连峰, 康维钧. 分析实验室), 2020, 39(2): 154-160.
- [18] Han M, Hou X, Qiu S T, Jiao Y, Luo X M, Xian Z Q, Wang T. *J. Instrum. Anal.* (韩梅, 侯雪, 邱世婷, 焦颖, 罗晓梅, 先正其, 王天. 分析测试学报), 2019, 38(9): 1126-1131.
- [19] Costi E M, Sicilia M D, Rubio S. *J. Chromatogr. A*, 2010, 1217(40): 6250-6257.