

超高效液相色谱 – 静电场轨道阱高分辨质谱法测定法莫替丁及其制剂中的痕量 N-亚硝基二甲胺

郭常川, 杨书娟, 刘琦, 王维剑, 文松松, 牛冲, 徐玉文*

(山东省食品药品检验研究院 国家药品监督管理局仿制药研究与评价重点实验室 山东省仿制药一致性评价工程技术研究中心, 山东 济南 250101)

摘要: 建立了测定法莫替丁及其制剂中 N-亚硝基二甲胺 (NDMA) 含量的超高效液相色谱 – 静电场轨道阱高分辨质谱法 (UHPLC – Orbitrap HRMS)。样品以甲醇作为提取溶剂, 经涡旋混匀、恒温振荡、高速离心、微孔过滤后进行液相色谱 – 质谱 (LC – MS) 分析。采用 ACE EXCEL 3 C₁₈ – AR (150 mm × 4.6 mm, 3 μm) 色谱柱, 以 0.1% 甲酸水溶液和 0.1% 甲酸乙腈为流动相梯度洗脱分离, 流速为 0.50 mL/min, 柱温为 30 °C, 自动进样器温度为 4 °C, 设置六通阀切换保护质谱系统。质谱分析采用 ESI 离子源, 正离子平行反应监测 (PRM) 扫描模式, 外标法定量。NDMA 在 1.00 ~ 100.00 ng/mL 范围内线性良好, 相关系数 (r) 为 0.999 7, 检出限和定量下限分别为 0.20 ng/mL 和 1.00 ng/mL, 在法莫替丁及其制剂中的平均回收率为 98.5% ~ 108%, 相对标准偏差 (RSD) 为 2.3% ~ 6.7%。将该法用于 47 批供试品中 NDMA 的测定, 在 1 批法莫替丁原料和 2 批制剂中检出 NDMA, 其含量超过限度规定。该方法灵敏、准确、操作简便, 可用于法莫替丁及其制剂中 NDMA 的测定。

关键词: N-亚硝基二甲胺; 法莫替丁; 超高效液相色谱; 静电场轨道阱; 高分辨质谱; 基因毒性
中图分类号: O657.63; R284 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2020)09-1079-06

Determination of Trace N-nitrosodimethylamine in Famotidine and Its Preparations by Ultra-high Performance Liquid Chromatography – Orbitrap High Resolution Mass Spectrometry

GUO Chang-chuan, YANG Shu-juan, LIU Qi, WANG Wei-jian, WEN Song-song,
NIU Chong, XU Yu-wen*

(Shandong Research Center of Engineering and Technology for Consistency Evaluation of Generic Drugs, National Medical Products Administration (NMPA) Key Laboratory for Research and Evaluation of Generic Drugs, Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China)

Abstract: An ultra-high performance liquid chromatography – orbitrap high resolution mass spectrometry (UHPLC – Orbitrap HRMS) was used for the determination of N-nitrosodimethylamine (NDMA) in famotidine and its preparations. The samples were extracted with methanol, followed by vortex mixing, constant temperature shaking, high speed centrifugation and microfiltration, and finally analyzed by liquid chromatography – mass spectrometry (LC – MS). The chromatographic separation was performed on an ACE EXCEL 3 C₁₈ – AR (150 mm × 4.6 mm, 3 μm) column at 30 °C by gradient elution, with water and acetonitrile both contained 0.1% formic acid as mobile phases at a flow rate of 0.50 mL/min. The temperature of the autosampler was set at 4 °C, and the mass spectrometer was protected with a valve switching apparatus. The MS analysis was performed with ESI ion source in positive ion parallel reaction monitoring (PRM) scanning mode, and the quantitation was achieved by the external standard method. Results showed that there was a good linear relationships for NDMA in the concentration range of 1.00 – 100.00 ng/mL with correlation coefficient (r) of 0.999 7. The limit of detection and limit of quantitation were 0.20 ng/mL and 1.00 ng/mL, respectively. The

收稿日期: 2020-05-21; 修回日期: 2020-06-21

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81573606, 81973486)

* 通讯作者: 徐玉文, 博士, 主任药师, 研究方向: 药品检验, E-mail: xuyuwen250101@126.com

mean recoveries of NDMA from spiked famotidine and its preparations ranged from 98.5% to 108% with relative standard deviations (RSD) of 2.3% – 6.7%. The method was then applied to the determination of NDMA in famotidine and its preparations. Among 47 batches of samples, NDMA was detected in 1 batch of famotidine and 2 batches of famotidine preparations, which contents exceeded the limit requirement. This method is sensitive, accurate and easy to operate, and could be used for the determination of NDMA in famotidine and its preparations.

Key words: N-nitrosodimethylamine; famotidine; ultra-high performance liquid chromatography; orbitrap; high resolution mass spectrometry; genotoxicity

N-亚硝基二甲胺(N-nitrosodimethylamine, NDMA)又名N-二甲基亚硝胺,具有很强的致癌、致畸和致突变毒性,在ICH M7指南中明确说明该化合物具有强致癌性^[1]。根据世界卫生组织(WHO)公布的致癌物清单,NDMA属于2A类致癌物质^[2]。自2018年以来,国内外多家药企涉及了缬沙坦、雷尼替丁等药品中NDMA污染事件,甚至启动了全球召回程序。2020年4月1日,美国食品药品监督管理局(FDA)发布公告要求制药商立即撤回所有雷尼替丁药物,涉及处方药和非处方药,这是全球针对雷尼替丁NDMA污染调查的最新重磅举措。法莫替丁化学结构中具有与雷尼替丁类似的遗传毒性、致癌性警示基团,因此很有必要对法莫替丁中的NDMA含量进行调查。

2020年5月8日,中国国家药品监督管理局(NMPA)发布了《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》^[3],分析了药品中亚硝胺类杂质引入的原因,并规定了亚硝胺类杂质的限度控制。目前,NDMA的检测方法主要为高效液相色谱法(HPLC)^[4]、HPLC-化学发光检测法^[5]、表面增强拉曼散射法(SERS)^[6]、分子印迹聚合物电化学检测法^[7]、分子印迹聚合物液质联用检测法^[8]、超临界流体色谱法^[9]、二维离子色谱法^[10]、液相色谱-质谱联用法(LC-MS)^[11-12]、气相色谱-热能分析法^[13]、气相色谱-质谱联用法(GC-MS)^[13-15]等。但这些方法主要应用于食品(饮用水、水产品、肉制品等)、化妆品和烟草行业,而药品中NDMA检测的研究极少,目前仅有测定缬沙坦、厄贝沙坦中NDMA的文献报道^[16-18],但对雷尼替丁、法莫替丁中NDMA的检测至今未见报道。然而,由于原料药不同,其理化性质不同导致提取方法、色谱保留行为均有差异,因此测定其它药物中NDMA的文献方法不能直接应用于法莫替丁中NDMA的测定,亟需重新开发方法。静电场轨道阱(Orbitrap)高分辨质谱技术由于其高灵敏度、高质量精度的优势,在药物杂质分析领域应用广泛^[19]。本研究首次建立了用于测定法莫替丁及其制剂中NDMA含量的超高效液相色谱-静电场轨道阱高分辨质谱法(UHPLC-Orbitrap HRMS),样品前处理简便快速,灵敏度高、专属性强,已用于法莫替丁及其制剂中NDMA的测定。

1 实验部分

1.1 仪器、试剂与材料

Thermo Q Exactive PlusTM超高效液相色谱-质谱联用系统包括Ultimate 3000液相泵、自动进样器、柱温箱以及Orbitrap高分辨质谱部分(美国Thermo Fisher Scientific Inc.); XCalibur 4.0软件(美国Thermo Fisher Scientific Inc.)用于质谱仪控制和数据处理; Mettler XS205型电子天平(瑞士Mettler-Toledo LLC); Heraeus Multifuge X1R型高速冷冻离心机(美国Thermo Fisher Scientific Inc.); KQ-500 DE型温控超声仪(昆山市超声仪器有限公司); THZ-82型水浴恒温振荡器(常州金坛精达仪器制造有限公司); 2 mL一次性使用无菌注射器(山东新华安得医疗用品有限公司); 13 mm、0.22 μm微孔滤头(上海安谱实验科技股份有限公司)。

NDMA对照品(含量为99.5%, TCI公司); 甲醇、乙腈、甲酸均为HPLC级(美国Thermo Fisher Scientific Inc.); 实验用纯水(18.2 MΩ·cm)由Millipore Milli-Q Advantage A10超纯水系统(美国Merck-millipore Inc.)制得。11批法莫替丁原料、36批法莫替丁钙镁咀嚼片(每片含法莫替丁10 mg)及辅料均为药企委托检验提供。

1.2 对照品及供试品溶液的制备

1.2.1 对照品溶液 取NDMA对照品适量,精密称定,置于50 mL容量瓶中,加甲醇溶解并稀释至

刻度,得1.00 mg/mL的NDMA对照品储备液;精密移取上述储备液1.0 mL于100 mL容量瓶中,加甲醇定容至刻度,摇匀得10.00 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液;同法以甲醇逐步稀释,得1.00、2.00、5.00、10.00、50.00、100.00 ng/mL的系列质量浓度对照品溶液。

1.2.2 供试品溶液 法莫替丁供试品溶液(1.00 mg/mL):取供试品约10 mg,精密称定,置于50 mL离心管中,加入10 mL甲醇,涡旋混匀1 min使其完全溶解,即得。

法莫替丁钙镁咀嚼片供试品溶液(1.00 mg/mL):取本品5片,精密称定,研细,称取细粉适量(约相当于法莫替丁10 mg)至50 mL离心管中,加入10 mL甲醇,涡旋混匀1 min,再以350 r/min振荡40 min,于10 000 r/min、4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下离心10 min,上清液过0.22 μm 微孔滤膜,取续滤液即得。

1.3 色谱条件

色谱柱为ACE EXCEL 3 C_{18} -AR(150 mm \times 4.6 mm, 3 μm),流速:0.50 mL/min;柱温:30 $^{\circ}\text{C}$;自动进样器温度:4 $^{\circ}\text{C}$;进样量:5 μL 。流动相:A为0.1%甲酸水溶液,B为0.1%甲酸乙腈。梯度洗脱程序:0~1.0 min,5% B;1.0~3.0 min,5%~20% B;3.0~7.0 min,20%~100% B;7.0~9.0 min,100% B;9.0~9.1 min,100%~5% B;9.1~14.0 min,5% B。六通阀切换设置:保留时间5.00~7.00 min的流动相进入质谱,其余时间的流动相进入废液。按外标法以峰面积计算供试品中NDMA含量。

1.4 质谱条件

电喷雾离子源(ESI),采用正离子平行反应监测(PRM)扫描模式,扫描范围: m/z 50~95,扫描 m/z :75.055 6,隔离窗口: m/z 1.5,碰撞能量(NCE):30。鞘气流速:55 arb(arbitrary units),辅助气流速:15 arb,喷雾电压:3.5 kV,离子传输管温度:350 $^{\circ}\text{C}$,辅助气加热温度:400 $^{\circ}\text{C}$ 。

2 结果与讨论

2.1 实验条件的考察

2.1.1 质谱条件的优化 《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》^[3]规定NDMA的可接受摄入限度为96 ng/d,而法莫替丁钙镁咀嚼片的最大摄入量为20 mg/d,二者的比值 4.80×10^{-6} (即4.8 ppm)即为法莫替丁及法莫替丁钙镁咀嚼片中NDMA的允许限度。根据供试品溶液中法莫替丁的质量浓度为1.00 mg/mL,NDMA的定量下限须低于2.40 ng/mL(即NDMA限度浓度4.8 ng/mL的50%),对仪器灵敏度性能要求很高。但NDMA是低质量数化合物,其母离子 m/z 仅为75.055 6,质谱检测时基线噪音较大,影响色谱峰信噪比,导致灵敏度较低。为此,考察了全扫描(Full MS)、目标物选择性离子检测(Targetd SIM)、全扫描-数据依赖的二级扫描(Full MS/dd MS²)、平行反应监测(PRM)等不同的质谱扫描模式,发现PRM模式下NDMA的基线噪音最低、信噪比最高,其信噪比高于其他扫描模式10倍以上。应用XCalibur 4.0软件选择最佳碰撞能量、提取离子,并对离子源气流速、温度、电压进行优化,最终实现了NDMA检测的灵敏度要求。最佳质谱条件如“1.4”所示,NDMA的高分辨质谱图如图1所示。

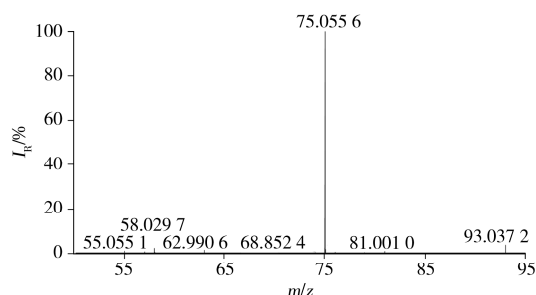


图1 NDMA的PRM模式高分辨质谱图
Fig.1 High resolution mass spectrum of NDMA in PRM mode

2.1.2 色谱条件的优化 供试品溶液中含有高质量浓度的法莫替丁(1.00 mg/mL)和痕量的NDMA(<100.00 ng/mL),如果高浓度法莫替丁进入质谱系统,会污染离子源并产生严重的基质效应,影响痕量NDMA的准确测定。因此,应使NDMA和法莫替丁达到足够的色谱分离度,通过六通阀将法莫替丁色谱峰切换到废液,避免高浓度法莫替丁进入质谱。考察了ACE EXCEL 3 C_{18} -AR(100 mm \times 4.6 mm, 3 μm)色谱柱的分离效果,发现NDMA和法莫替丁的色谱分离较差,二者保留时间仅相差1.3 min,对阀切换造成了困难。改用ACE EXCEL 3 C_{18} -AR(150 mm \times 4.6 mm, 3 μm)色谱柱,NDMA的保留时间约为6.15 min,与主成分法莫替丁的保留时间差值增至2.4 min,实现了较好的色谱分离,通过六通阀仅将保留时间5.00~7.00 min的流动相进入质谱,有效避免了高浓度法莫替丁的基质干扰,保护了离

子源,使 NDMA 的测定更加准确可靠。优化的色谱条件如“1.3”所示。

2.1.3 样品预处理方法的优化 NDMA 易溶于水、醇,但法莫替丁在冰醋酸中易溶,在甲醇中微溶,在水中几乎不溶。本实验分别以冰醋酸和甲醇作为溶剂配制 1.00 mg/mL 的法莫替丁和 5.00 ng/mL NDMA 混合溶液,平行测试 6 次($n=6$)。结果显示,冰醋酸中 NDMA 的平均色谱峰面积仅为在甲醇中峰面积的 34.2%。原因可能为暴露在酸中的 NDMA 在前处理过程中不稳定所致。因此,本实验选用甲醇作为提取溶剂,并控制称样量使主成分法莫替丁的质量浓度为 1.00 mg/mL(浓度过高则法莫替丁过饱和)。此外,还考察了振摇时间对 NDMA 提取的影响,发现振摇 20、40、60、90 min 时,阴性样品加标溶液中 5.00 ng/mL NDMA 的色谱峰面积分别为 421 078、497 403、518 269、513 247,提取时间为 40、60、90 min 时的 NDMA 峰面积无显著差异,故选择振摇时间为 40 min。本实验前处理简单,提取效果好。

2.2 方法学验证

2.2.1 专属性 将溶剂(甲醇)、处理后的辅料溶液、NDMA 对照品溶液、法莫替丁溶液、加标回收溶液分别进样测定,NDMA 的出峰时间为 6.16 min,相同保留时间处的溶剂及辅料溶液均无干扰峰。辅料溶液、NDMA 对照品溶液和加标回收溶液的提取离子色谱图见图 2。法莫替丁的保留时间为 8.57 min,对 NDMA 色谱峰无干扰。以上结果表明本方法的专属性良好。

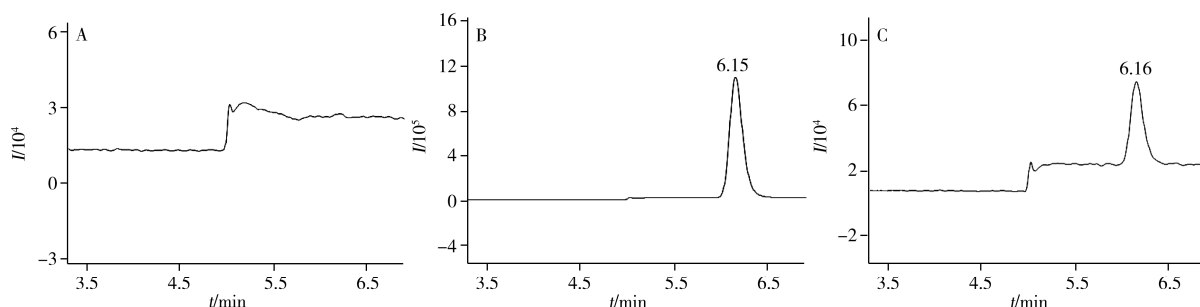


图 2 提取离子色谱图

Fig. 2 Extracted ion chromatograms

A: excipients; B: NDMA standard solution; C: sample of recovery test

2.2.2 基质效应 分别制备低(2.50 ng/mL)、中(5.00 ng/mL)、高(7.50 ng/mL)3个水平的空白基质加标溶液和对照品标准溶液,分别进样测定,计算两种溶液中 NDMA 响应值的百分比,即为基质效应。结果表明,NDMA 在低、中、高 3 个不同浓度下的基质效应为 91.4%~102.7%,表明基质不影响 NDMA 的质谱测定。

2.2.3 线性范围 将“1.2.1”配制的系列浓度对照品溶液进样测定。以所得峰面积为纵坐标(y),NDMA 标准溶液的质量浓度为横坐标(x , ng/mL),加权重 $1/x^2$ 拟合线性校正曲线,建立回归方程,并计算相关系数(r)。结果表明,NDMA 在 1.00~100.00 ng/mL 质量浓度范围内线性关系良好,回归方程为 $y=98\ 665x-19\ 485$,相关系数 $r=0.999\ 7$ 。

2.2.4 检出限与定量下限 精密移取 1.00 ng/mL 的 NDMA 标准溶液,以甲醇为溶剂逐级稀释,采用本方法进行测定,按信噪比 $S/N \geq 3$ 计算检出限, $S/N \geq 10$ 计算定量下限。结果表明方法的检出限为 0.20 ng/mL,定量下限为 1.00 ng/mL。

2.2.5 回收率与相对标准偏差 考察低、中、高 3 个浓度的 NDMA 在法莫替丁及其制剂中的回收率和相对标准偏差(RSD)。取已知未检出 NDMA 的阴性样品约 1 次服用量(以法莫替丁计 10 mg),法莫替丁原料药(API)及制剂均精密称取 9 份(低、中、高水平各 3 份),分别精密加入适量的 NDMA 对照品溶液,后续操作按照“1.2.2”方法处理,进样测定,按外标法计算 NDMA 含量。由表 1 可知,3 个加标浓度下 NDMA 在法莫替丁及制剂中的平均回收率为 98.5%~108%,RSD 为 2.3%~6.7%,符合药典规定,表明 NDMA 的回收率和重复性良好。

表1 NDMA 在法莫替丁及其制剂中的回收率及相对标准偏差($n=3$)
Table 1 Recoveries and RSDs of NDMA in famotidine API and preparations($n=3$)

Dosage form	Added (ng/mL)	Measured (ng/mL)	Mean recovery (%)	RSD(%)
Famotidine API	2.50, 5.00, 7.50	2.62, 4.93, 7.74	105, 98.5, 103	5.6, 4.0, 2.3
Famotidine calcium and magnesium chewable tablet	2.50, 5.00, 7.50	2.71, 5.13, 7.91	108, 103, 105	6.7, 4.9, 5.1

2.2.6 稳定性 将2.00 ng/mL的NDMA标准溶液保存于进样瓶中,在自动进样器中按照实验条件放置0、4、8、12、24、48 h后进样测定,记录色谱图和峰面积。结果显示,NDMA峰面积的RSD为6.9%,说明该条件下NDMA在48 h内稳定性良好。

2.2.7 耐用性 采用2.00 ng/mL的NDMA标准溶液考察了方法的耐用性。将超高效液相色谱-质谱联用仪的柱温分别调整为27、33 °C,流动相流速分别调整为0.45、0.55 mL/min时,NDMA的色谱图峰形无变化,保留时间和峰面积发生微小改变,表明测定条件轻微变动不影响NDMA的测定,方法耐用性良好。

2.3 样品测定

将47批法莫替丁及制剂样品按照“1.2.2”方法制备供试品溶液,按照“1.3”和“1.4”条件进样测定,记录色谱图和峰面积,外标法计算NDMA含量。按照法莫替丁中NDMA的限度要求 4.8×10^{-6} (即4.8 ppm),在1批法莫替丁原料和2批法莫替丁制剂中检出了超标的NDMA,测得其质量浓度为6.77~9.73 ng/mL,含量为 6.62×10^{-6} ~ 9.57×10^{-6} (即6.62~9.57 ppm)。阳性样品的测定结果如表2所示。

表2 阳性样品的测定结果
Table 2 Determination results of positive samples

No.	Sample name	Batch	Concentration of NDMA(ng/mL)	Content of NDMA($\times 10^{-6}$)
1	Famotidine API	Y0420190716	6.77	6.62
2	Famotidine calcium and magnesium chewable tablet	190923	9.73	9.57
3	Famotidine calcium and magnesium chewable tablet	191011	8.45	8.15

3 结论

本研究建立了法莫替丁中NDMA的UHPLC-Orbitrap HRMS法,进行了方法学验证并将方法用于法莫替丁及其制剂中NDMA的测定。NDMA的线性范围为1.00~100.00 ng/mL,检出限和定量下限分别为0.20 ng/mL和1.00 ng/mL,低、中、高3个加标浓度下的平均回收率为98.5%~108%,RSD为2.3%~6.7%。将该法用于47批供试品中NDMA的测定,在1批法莫替丁原料和2批法莫替丁制剂中检出了超标的NDMA。本方法灵敏度高、专属性好、回收率高、线性范围宽,操作简便、快速,已用于法莫替丁及其制剂中NDMA的检验,填补了该研究技术空白。本研究有助于医药企业进行生产工艺控制,并为药监部门的监管提供有力的技术支持。

参考文献:

- [1] International Council for Harmonization(ICH). Assessment and Control of DNA Reactive(Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk M7. **2013**. [2020-05-17]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential_en.pdf.
- [2] International Agency for Research on Cancer(IARC). Agents Classified by the IARC Monographs. **2015**. [2020-05-17]. <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>.
- [3] National Medical Products Administration. Technical Guidelines for Research on Nitrosamine Impurities in Chemical Drugs (for Trial Implementation)(国家药品监督管理局. 化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)). **2020**. [2020-05-17]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/377043.html>.
- [4] Iammarino M, Mangiacotti M, Chiaravalle A E. *Int. J. Food Sci. Technol.*, **2020**, 55(3): 1097-1109.

- [5] Kodamatani H, Yamasaki H, Sakaguchi T, Itoh S, Iwaya Y, Saga M, Saito K, Kanzaki R, Tomiyasu T. *J. Chromatogr. A*, **2016**, 1460: 202–206.
- [6] Lin C H, Wang P H, Wang T H, Yang L J, Wen T C. *Nanoscale*, **2020**, 12(2): 1075–1082.
- [7] Ceto X, Saint C P, Chow C W K, Voelcker N H, Prieto-Simon B. *Sens. Actuators B*, **2016**, 237: 613–620.
- [8] Li Z G, Wang J J, Chen X, Hu S Y, Gong T T, Xian Q M. *Food Chem.*, **2019**, 292: 267–274.
- [9] Schmidtsdorff S, Schmidt A H. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2019**, 174: 151–160.
- [10] Ji Y, Guo R, Lee S F, Li S F Y. *J. Hazard. Mater.*, **2019**, 368: 452–458.
- [11] Ishizaki A, Kataoka H. *Anal. Chim. Acta*, **2019**, 1075: 98–105.
- [12] Chen J B, Sun H F, You J Q, Zhu G T, He J, Xie T. *J. Instrum. Anal.* (陈嘉彬, 孙海峰, 游金清, 朱钢添, 何君, 谢涛. 分析测试学报), **2018**, 37(5): 588–593.
- [13] GB 5009.26—2016. National Food Safety Standards, Determination of N-nitrosamines in Foods. National Standards of the People's Republic of China(食品安全国家标准 食品中 N-亚硝胺类化合物的测定. 中华人民共和国国家标准).
- [14] Sieira B J, Carpinteiro I, Rodil R, Quintana J B, Cela R. *Separations*, **2020**, 7(3): 1–12.
- [15] Yu W J, Wang P, Qiu Y S, Rong M X, Deng H. *J. Instrum. Anal.* (余卫军, 王佩, 邱月升, 容敏贤, 邓红. 分析测试学报), **2016**, 35(6): 719–723.
- [16] Jiang J, Zou Y, Sun L P, Li X D. *Chin. J. Anal. Lab.* (姜俊, 邹韵, 孙丽鹏, 李晓东. 分析实验室), **2020**, 39(2): 245–248.
- [17] Wu Z W, Du K, Wang L, Zheng J, Hu Q, Zhang Z, Wu B. *Chin. J. New Drugs*(吴兆伟, 杜凯, 王琳, 郑洁, 胡琴, 张喆, 吴斌. 中国新药杂志), **2019**, 28(20): 2478–2481.
- [18] Xian R Q, Gong L P, Xing S, Shi X Y, Hu D F, Shi F. *Chin. J. Pharm. Anal.* (咸瑞卿, 巩丽萍, 邢晟, 石晓玥, 胡德福, 石峰. 药物分析杂志), **2019**, 39(8): 1501–1505.
- [19] Yu M Y, Li Y J, Ling X. *J. Pharm. Res.* (于明艳, 李玉杰, 凌霄. 药学研究), **2017**, 36(3): 145–148, 152.

(责任编辑: 丁岩)

(上接第1078页)

- [20] Bell S E J, Sirimuthu N M S. *J. Phys. Chem. A*, **2005**, 109: 7405–7410.
- [21] Hasi W L J, Lin X, Lou X T, Lin S, Yang F, Lin D Y, Lu Z W. *Appl. Phys. A*, **2015**, 118: 799–807.
- [22] Xie L F, Lu J L, Liu T, Chen G Y, Liu G K, Ren B, Tian Z Q. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2020**, 11: 1022–1029.
- [23] Zhu C H, Meng G W, Zheng P, Huang Q, Li Z B, Hu X Y, Wang X J, Huang Z L, Li F D, Wu N Q. *Adv. Mater.*, **2016**, 28: 4871–4876.
- [24] Liu Y P, Lu Z W, Zhu H B, Hasi W L J. *J. Phys. Chem. C*, **2017**, 121: 950–957.

(责任编辑: 盛文彦)