

液相色谱 – 串联质谱法与气相色谱 – 串联质谱法 测定茶叶中苦参碱残留量

陈红平, 刘新, 汪庆华, 蒋迎, 王川丕

(中国农业科学院茶叶研究所 农业部茶叶质量监督检验测试中心, 浙江 杭州 310008)

摘要: 建立了茶叶中苦参碱残留检测的两种前处理方法, 比较了液相色谱 – 串联质谱 (LC-MS/MS) 与气相色谱 – 串联质谱 (GC-MS/MS) 检测茶叶中苦参碱残留量分析方法的适用性。结果表明, 在添加标准样品 10~100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 3 个水平时, 两种前处理方法的回收率和精密度无显著差别; GC-MS/MS 和 LC-MS/MS 回收率分别为 81%~85%、82%~86%, 相对标准偏差 (RSD) 分别为 4.6%~11.5% 和 2.9%~4.2%。结果表明两种样品前处理方法以及 LC-MS/MS 与 GC-MS/MS 检测均能满足茶叶中苦参碱残留量的测定, 但采用前处理方法二, LC-MS/MS 检测茶叶中苦参碱残留更具优势。

关键词: 苦参碱; 茶; 液相色谱 – 串联质谱; 气相色谱 – 串联质谱

中图分类号: O657.63 S482.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-4957(2010)12-1162-06

doi: 10.3969/j.issn.1004-4957.2010.12.008

Determination of Matrine Residue in Tea Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry or Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry

CHEN Hong-ping, LIU Xin, WANG Qing-hua, JIANG Ying, WANG Chuan-pi
(Tea Quality and Supervision Testing Center (Ministry of Agriculture), Tea Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Hangzhou 310008, China)

Abstract Two preparation methods was developed for the determination of matrine residue in tea samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and gas chromatography-tandem mass spectrometry (GC-MS/MS), respectively. And comparison of the applicability between in LC-MS/MS and GC-MS/MS was carried out. At the spiked levels of 10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, no significant differences existed between the recoveries and the relative standard deviations (RSDs) of two methods. In both methods, the recoveries were 81% - 85% for GC-MS/MS and 82% - 86% for LC-MS/MS, with RSDs of 4.6% - 11.5% and 2.9% - 4.2%, respectively. Both methods were accurate, reliable and sensitivity, and was suitable for the determination of matrine residue in tea. With the second sample preparation, the matrine residue in tea could be detected by LC-MS/MS with more advantages.

Key words matrine; tea; liquid chromatography-tandem mass spectrometry; gas chromatography-tandem mass spectrometry

苦参碱是一种高效广谱植物源杀虫剂, 对 2~3 龄茶毛虫具有速效性和持久性^[1], 对茶尺蠖 2 龄幼虫和茶假眼小绿叶蝉低龄若虫有显著的毒杀作用^[2-3]。苦参碱属低毒植物源农药, 对人体伤害较小, 因此在我国无公害生态茶园、有机茶园大面积推广使用^[4]。但是, 研究表明高剂量的苦参碱对小鼠生殖细胞有损伤作用, 能诱发精子畸变^[5]。苦参碱在茶叶中的滥用导致食品安全隐患, 茶叶中苦参碱残留风险评估以及最大残留限量值 (MRL) 的制定势在必行。然而, 茶叶中苦参碱残留检测方法还未见报道, 这使得茶叶中苦参碱残留检测工作难以开展, 风险评估也难以进行。

目前测定苦参碱的方法主要有薄层扫描法 (TLC)^[6]、高效液相色谱法 (HPLC)^[7-8]、毛细管电泳法 (CE)^[9-10]、气相色谱-质谱法 (GC-MS)^[11]、液相色谱-质谱法 (LC-MS)^[12-13] 等。TLC 法样品用

收稿日期: 2010-07-19 修回日期: 2010-08-19

基金项目: 现代农业产业技术体系建设专项基金资助项目 (nyeytx-26)

第一作者: 陈红平 (1977-), 男, 江西樟树人, 助理研究员, 硕士, Tel: 0571-86650634, E-mail: thean27@mail.tricaas.com

量大, 分离步骤繁琐, 分析时间较长, 抗干扰能力差, 因而难以满足茶叶中苦参碱检测; HPLC 灵敏度不理想, 且苦参碱在 HPLC 中出峰时间短, 茶叶基质干扰较大。LC-MS 和 GC-MS 由于灵敏度较低, 难以满足茶叶中苦参碱残留的痕迹分析。目前, 茶叶中苦参碱的测定方法尚未建立, 本文主要通过优化前处理方法, 比较 LC-MS/MS 与 GC-MS/MS 检测茶叶中苦参碱残留量分析方法的适用性, 建立了茶叶中苦参碱残留检测方法, 为开展茶叶中苦参碱残留日常工作以及风险评估提供依据。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Varian 450 GC-300 MS 气相色谱串联质谱联用仪 (美国 Varian 公司); Waters UPLC-API 3200 MS (美国 Waters 公司与美国应用生物系统公司); KAT18 高速均质仪 (德国 KA 公司); Buchi R215 旋转蒸发仪 (瑞士 Buchi 公司); pH 计 (瑞士 Mettler 公司); 高速冷冻离心机 (上海卢湘仪离心机仪器有限公司)。

三氯甲烷、石油醚、二氯甲烷、乙腈 (色谱级, 美国 Tedia 公司); 甲酸铵、甲酸、氨水、无水硫酸钠 (分析纯, 杭州长征化学试剂有限公司); 娃哈哈纯净水 (杭州娃哈哈有限公司); 苦参碱 (纯度 99.7%, 购于美国 Sigma 公司)。

苦参碱标准溶液与校正溶液: 称取苦参碱固体标准样品 0.020 0 g (按标准样品纯度折算), 用甲醇定容至 100 mL, GC-MS/MS 检测的标准样品采用三氯甲烷稀释至所需浓度, LC-MS/MS 检测的标准样品采用甲醇稀释至所需浓度; 校正溶液采用空白样品经“1.3”方法处理后, 分别采用所需浓度的苦参碱标样定容至 2 mL。

实验样品包括绿茶、乌龙茶、红茶以及普洱茶, 样品来自抽检样品或茶叶公司送检样品。

1.2 仪器条件

1.2.1 GC-MS/MS 条件 色谱柱 VF-5 ms 毛细管柱 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 柱流速 1.0 mL/min, 柱箱起始温度 80 °C, 保持 1 min, 以 20 °C/min 升温至 280 °C, 保留 9 min, 进样口温度 250 °C, 不分流进样, 进样量 1 μL, 连接杆温度 280 °C; EI 源, 轰击能量 70 eV, 离子源温度 230 °C, EDV 电压 1 000 V。MRM 参数见表 1。

1.2.2 UPLC-MS/MS 条件 色谱柱 BEH C₁₈ (2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm), 柱温 30 °C, 流动相 A: 乙腈 (含 1% 甲酸和 0.5% 甲酸铵), 流动相 B: pH 9.5 水 (加入 1% 甲酸, 再用氨水调至 pH 9.5); 以体积比为 1:9 的流动相 A-流动相 B 等梯度洗脱, 流速 0.25 mL/min, 进样量 5 μL; 大气压电喷雾离子源 (ESI), 正离子模式, 离子源温度 500 °C, 雾化气 25 mL/min, 气帘气 55 mL/min。MRM 参数见表 1。

表 1 GC-MS/MS 和 LC-MS/MS MRM 参数

Table 1 GC-MS/MS and LC-MS/MS parameters of multi reaction monitoring mode

Instrument	Ionization	Precursor ion (m/z)	Daughter ion (m/z)	DP volt (V)	Collision energy [#]	Dwell time (ms)
GC-MS/MS	EI	248.2	205.2 [*] , 137.0, 150.1	-	15, 8, 8	100
LC-MS/MS	ESI(+)	249.3	148.2 [*] , 176.2, 150.2	64.6, 64.6, 61.8	43.2, 45.2, 43.8	100

* quantitative ion # the unit is “eV” in GC-MS/MS and “V” in LC-MS/MS

1.3 样品前处理

1.3.1 方法一 提取: 茶叶干样 15.0 g 药用粉碎机粉碎后过 2.0 mm 筛, 取 2.0 g 于 100 mL 敞口烧瓶中, 加入 2 mL 氨水后静置 30 min, 加入 30 mL 三氯甲烷, 18 000 r/min 均质 2 min, 提取液经无水硫酸钠过滤于 100 mL 鸡心瓶中, 再用 15 mL 三氯甲烷洗涤茶叶样品 2 次后, 过滤, 合并滤液, 在水浴温度 40 °C, 气压 0.014 MPa 下旋转蒸发浓缩至近干, 2 mL 二氯甲烷-石油醚 (1:9 体积比) 定容, 备用。

净化: C₁₈ 固相小柱用 5 mL 二氯甲烷-石油醚 (1:9) 活化, 2 mL 备用液上样后, 用 4 mL 二氯甲烷-石油醚 (1:9) 分两次洗涤鸡心瓶后加入固相小柱中, 去除前 6 mL 淋洗液; 再用 6 mL 二氯甲烷-石油醚 (9:1), 分 3 次洗涤鸡心瓶后加入固相小柱, 用 50 mL 鸡心瓶接收洗脱液, 再用 20 mL 二氯甲烷-石油醚 (9:1) 洗脱固相小柱, 合并淋洗液, 旋转蒸发浓缩近干。GC-MS/MS 采用三氯甲烷定容至 2

mL, LC-MS/MS 采用甲醇定容至 2 mL, 过 0.22 μm 有机膜待上机 (相当于最后茶叶进样量为 1 g)。

1.3.2 方法二 茶叶干样 15.0 g 药用粉碎机粉碎后过 2.0 mm 筛, 取 2.0 g 于 100 mL 敞口烧瓶中, 加入 50 mL 水 (用甲酸调至 pH 3.5), 75 $^{\circ}\text{C}$ 水浴加热 45 min, 抽滤后滤液用氨水调至 pH 9.5 转移至 250 mL 分液漏斗中, 100 mL 三氯甲烷萃取 1 次, 剧烈摇晃 1 min 后, 静置 30 min 待水相与三氯甲烷相基本分层后, 取三氯甲烷相以 5 000 r/min 离心 10 min 去除上层水分, 在滤纸上加入 10 g 无水硫酸钠, 三氯甲烷相经无水硫酸钠过滤于 150 mL 鸡心瓶中, 旋转蒸发浓缩至近干。以下操作同 “1.3.1”。

2 结果与讨论

2.1 色谱-质谱条件优化

苦参碱沸点 223 $^{\circ}\text{C}$ (800 Pa), 因此, 气相色谱进样口温度 250 $^{\circ}\text{C}$ 能够使苦参碱处于汽化状态。GC-MS/MS 在 MRM 检测模式下具有强大的定性功能, 因此, GC 的柱箱升温程序无需进一步优化, 为节约分析时间, 本实验采用 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率直接从起始温度 80 $^{\circ}\text{C}$ 升至 280 $^{\circ}\text{C}$ 。苦参碱在全离子扫描模式下得到 4 个丰度较高的碎片离子: m/z 248.2、247.2、150.1、205.1, 分别对其进行子离子扫描, 并优化碰撞能量, 得到 MRM 参数为: m/z 248.2/150.1 (8 eV)、 m/z 248.2/137.0 (8 eV)、 m/z 248.2/205.2 (15 eV), 各离子对驻留时间均为 100 ms。苦参碱 GC-MS/MS 色谱图及质谱图分别见图 1 及图 2。

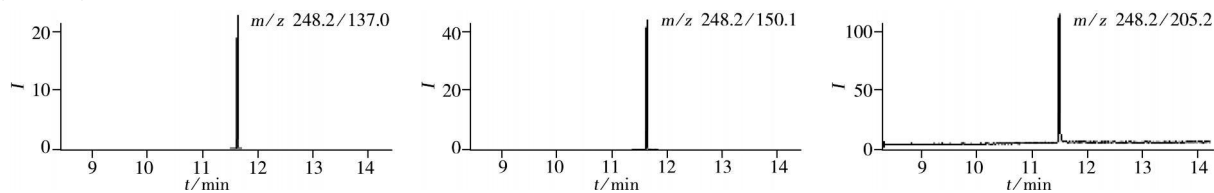


图 1 空白茶叶基质中苦参碱标准样品的 GC-MS/MS 提取离子流图 (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

Fig. 1 Extraction ion chromatogram of matrine in negative tea sample by GC-MS/MS (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

本文比较了 BEH C_{18} 和 BEH H ilic 两种适用于 pH 1.0~12 的色谱柱, 由于 BEH H ilic 填料为改性 C_{18} , 对极性化合物具有较好的保留, 因此苦参碱在 UPLC-MS/MS 上表现峰形展宽, 且出现分叉现象; 而 BEH C_{18} 峰形具有较好的对称, 半峰宽为 0.2+0.02 s。因此, 本文选用 BEH C_{18} (2.1 mm \times 100 mm, 1.7 μm) 色谱柱。甲醇-水或乙腈-水是 HPLC 检测生物碱的常用流动相^[14-15], 实验比较了这两种流动相对苦参碱保留时间以及串联质谱响应值的影响, 发现两者对苦参碱的灵敏度不存在显著差异, 本文采用乙腈-水 (1:1, 体积比) 为流动相。加入 1% 甲酸和 0.5% 甲酸铵有利于碱性目标化合物在 ESI 正离子模式下离子化, 提高离子化效率, 从而增加 UPLC-MS/MS 灵敏度, 因而在流动相中加入了 1% 甲酸和 0.5% 甲酸铵。用氨水将流动相酸碱度调至 pH 9.5 可以避免由于苦参碱碱基与色谱柱硅羟基相互作用引起的拖尾现象, 改善苦参碱峰形。苦参碱在 ESI 电离源作用下, 产生 $[\text{M}+1]^+$ 准分子离子峰 m/z 249.3 对 m/z 249.3 进行子离子扫描, 分别得到 m/z 148.2、176.2、150.2 优化后相对应的 DP 电压为 64.6、61.8、64.2 V; CE 能量为 43.2、43.8、45.2 V。苦参碱的 LC-MS/MS 色谱图见图 3。

2.2 前处理条件优化

茶叶样品与中药材均属于水分较低的植物样品, 因此, 本文前处理 “方法一” 参考了中华人民共和国药典中苦参碱含量测定前处理方法^[16]。由于苦参碱与咖啡碱均属于碱性水溶性化合物, 因此, 前

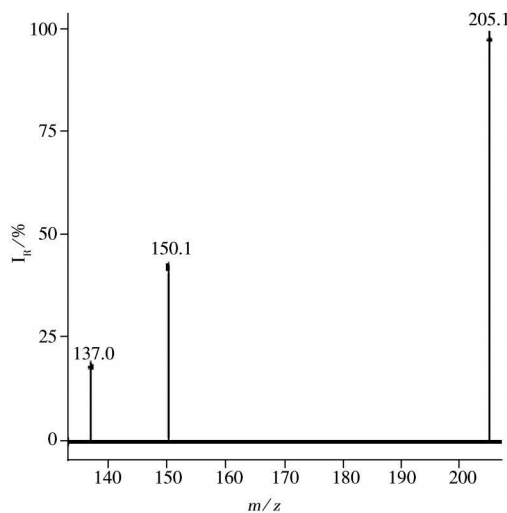


图 2 苦参碱的 GC-MS/MS MRM 质谱图

Fig. 2 Mass spectrum of matrine by GC-MS/MS under MRM mode

处理“方法二”参考了 GB/T 8312-2002^[7]。两种前处理方法的提取溶剂和净化方式有所不同, 前者的提取溶剂是三氯甲烷, 净化方式为固相萃取; 后者提取溶剂是水, 净化方式为液液萃取。

前处理“方法一”采用 C₁₈固相小柱, 考察了不同体积比的二氯甲烷-石油醚混合液(1:9 3:7 9:1)作为洗脱剂时对苦参碱回收率和净化效果的影响。分别采用各自比例淋洗液 5 mL 活化 C₁₈固相小柱后, 加入 2 mL 50 μg/L 标样样品(溶剂为二氯甲烷-石油醚各自比例的混合溶剂)。当采用 1:9 的二氯甲烷-石油醚, 在前 8 mL 淋洗液中无苦参碱流出, 且此时收集液颜色很深; 采用 3:7 的混合液时, 前 8 mL 淋洗液中有 46% 苦参碱流出, 且颜色较深; 采用 9:1 比例时, 在前 10 mL 淋洗液中有 95% 苦参碱流出, 在第 11~20 mL 淋洗液中共有约 3.5% 苦参碱流出。本实验采用 1:9 的二氯甲烷-石油醚淋洗固相小柱后, 去除淋洗液, 再用 9:1 比例淋洗固相小柱, 收集淋洗液 26 mL, 此时淋洗液呈透明状, 颜色很浅甚至无色, 在添加标准样品 10 50 100 μg/kg 水平时, 淋洗液回收率为 95%~99%。

样品前处理“方法二”中取茶叶干样 2.0 g 于 100 mL 敞口烧瓶中, 加入 50 mL 水(用甲酸将水调至 pH 3.5), 75 °C 下水浴加热 45 min。此方法中茶叶干样取样量不宜过大, 当茶叶干样取样量为 5.0 g 时, 在最后甲醇定容步骤, 定容液在 2 h 后有明显白色粉末析出, 经 HPLC-MS/MS 确认白色粉末为咖啡碱, 咖啡碱粉末可能对 HPLC 泵以及色谱柱造成伤害。因此本文取样量为 2.0 g 采用 pH 3.5 甲酸水溶液作为提取溶液, 有利于提高苦参碱提取效率。

2.3 方法的线性范围与检出限

苦参碱标准样品 10 000 μg/kg 用空白基质液体(三氯甲烷定容)分别稀释为 0.5 1.0 5.0 10.0 50 100 200 500 1 000 2 000 μg/kg 10 个水平, GC-MS/MS 进样分析, 以定量离子丰度(Y)为纵坐标, 样品含量(X , μg/kg)为横坐标, 建立标准曲线。线性方程为 $Y = 4\,003\,125X + 73\,380$, r 值为 0.999 95, 线性范围为 10~2 000 μg/kg。LC-MS/MS 标准曲线建立时则将空白基质液体的定容溶剂改为甲醇, 得到相应的线性方程为 $Y = 94\,697X + 14\,267$, r 值为 0.999 91, 线性范围为 1~1 000 μg/kg。进样 10 μg/kg 时, GC-MS/MS 信噪比 $SN = 12$, LC-MS/MS 的 $SN = 87$, 以信噪比 $SN = 3$ 时计算检出限(LOD)分别为 2.5、0.4 μg/kg。以添加农药标准测得的定量下限(LOQ)分别为 10、2 μg/kg。

2.4 方法的准确度、精密度与回收率

选择茶叶空白样品, 取 2.0 g 加入 100 mL 敞口烧瓶中, 分别加入 10 50 100 μg/kg 3 个水平的标准样品 2 mL, 每个水平重复测定 7 次, 计算各水平的回收率和相对标准偏差(RSD)。“方法一”和“方法二”在各个加标水平上的回收率无显著差异, 分别在 82%~86% 和 81%~85% 范围内; GC-MS/

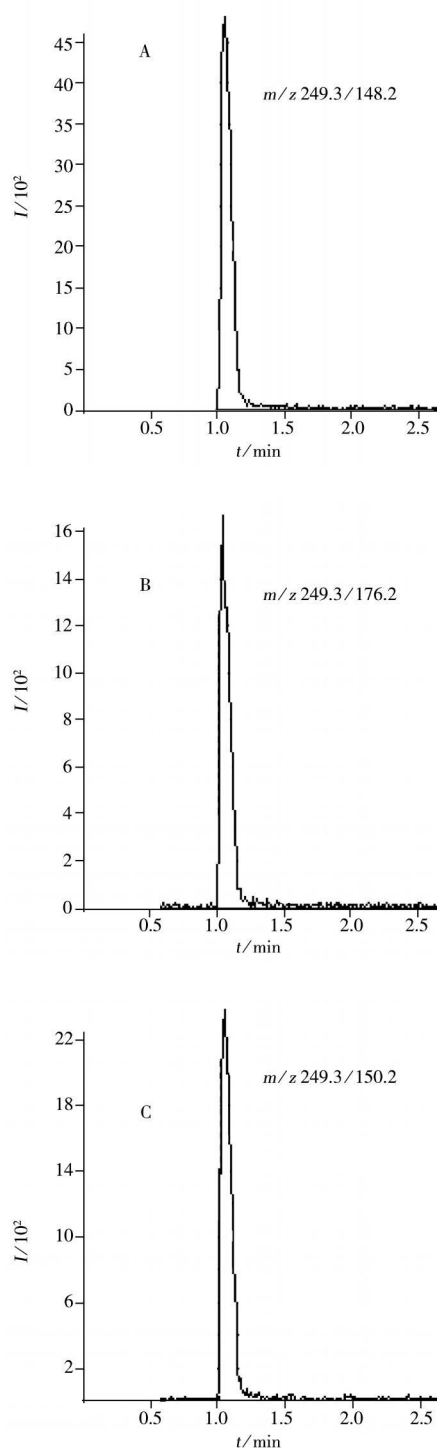


图 3 空白茶叶基质中苦参碱标准样品的 LC-MS/MS 提取离子流图 (10 μg/kg)

Fig. 3 Extraction ion chromatograms of matrine in negative tea sample by LC-MS/MS (10 μg/kg)

MS和 LC-MS/MS结果也无显著差异, 回收率分别为 81%~85% 和 82%~86% (见表 2)。在方法的精密度方面, 采用 GC-MS/MS和 LC-MS/MS测定时, 两者 RSD 相差较大, 分别为 4.6%~11.5% 和 2.9%~4.2%; GC-MS/MS测定时, 随着样品中苦参碱含量降低, 其 RSD 增大, 在添加苦参碱标准样品水平为 100、50、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时, RSD 分别达 4.6%~5.2%、6.4%~7.1%、10.8%~11.5%; 而 LC-MS/MS 在 3 个水平上均有较好的重复性。

表 2 GC-MS/MS、LC-MS/MS 法的回收率及相对标准偏差
Table 2 Spiked recoveries and RSDs of GC-MS/MS and LC-MS/MS

Method	Recovery $R\%$ (RSD $s_r\%$)					
	Added 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$		Added 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$		Added 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$	
	Extraction method 1	Extraction method 2	Extraction method 1	Extraction method 2	Extraction method 1	Extraction method 2
GC-MS/MS	83(11.5)	81(10.8)	85(7.1)	84(6.4)	85(4.6)	85(5.2)
LC-MS/MS	82(4.2)	82(3.7)	86(2.9)	85(3.4)	82(3.2)	83(3.5)

2.5 方法比较

综合分析方法的操作、成本、环保、效率与灵敏度、可靠性等, 比较“方法一”与“方法二”, LC-MS/MS与 GC-MS/MS在茶叶中苦参碱残留检测的适用性(表 3)。前处理“方法二”成本远低于“方法一”, 而 LC-MS/MS分析方法在灵敏度、精密度上均优于 GC-MS/MS, 因此, 采用“方法二”进行前处理, LC-MS/MS分析方法更满足茶叶中苦参碱残留的测定要求。

表 3 LC-MS/MS与 GC-MS/MS 法的比较
Table 3 Comparison of applicability between LC-MS/MS and GC-MS/MS

Method	Manipulation	Cost	Environmental protection	Efficiency	Sensitivity	Reliability
Extraction method 1	++	+	+	+	+	+
Extraction method 2	++	++	+	+	+	+
LC-MS/MS	+	+	+	++	++	++
GC-MS/MS	+	+	++	+	+	+

“+” means “recommendation”; “++” means “more recommendation”

3 结论

本文考察了茶叶中苦参碱残留量检测的两种前处理方法, 研究了水和三氯甲烷两种提取溶剂以及液液萃取(LLE)和固相萃取(SPE)净化方法对苦参碱检测方法的准确度、精密度和回收率的影响。结果表明应用 LC-MS/MS与 GC-MS/MS检测方法均能满足茶叶中苦参碱残留分析要求, 但采用“方法二”进行前处理时, LC-MS/MS检测茶叶中苦参碱残留量在操作、成本、分析时间、方法稳定性以及可靠性更具优势。

参考文献:

- [1] 陈官菊, 厉晓腊, 刘小丽, 金轶伟, 刘又高, 柴一秋. 几种无公害农药对茶毛虫的防治试验[J]. 茶叶, 2008, 34(2): 83-85
- [2] 陈建明, 张珏锋, 陈列忠, 何月平. 几种植物源农药对茶树主要害虫的毒杀作用[J]. 浙江农业科学, 2009, 4: 759-762
- [3] 王庆森, 吴光远, 曾明森, 余素红. 苦参素防治茶树主要害虫的效果[J]. 武夷科学, 2002, 18(1): 191-195
- [4] 文兆明, 韦静峰, 彭有兵, 余志强. 几种植物源杀虫剂防治茶小绿叶蝉效果比较试验[J]. 中国农学通报, 2008, 24(1): 379-383
- [5] 姚玉娜, 刘萍, 王淑娥, 朱蕾, 董怀军. 苦参素对小鼠的急性毒性和外周血红细胞微核和精子畸变试验[J]. 癌变·畸变·突变, 2004, 16(2): 110-113
- [6] 贾敏鸽, 孙文基. 苦参及其复方中苦参碱与氧化苦参碱的转化研究[J]. 药物分析杂志, 2003, 23(2): 90-93
- [7] 白小红, 杨雪, 陈璇, 王琳慧. 液相微萃取/后萃取-高效液相色谱法测定氧化苦参碱和苦参碱[J]. 分析化学, 2008, 36(2): 182-186
- [8] 方海红, 鄢燕, 朱圣生, 张洁, 魏惠珍, 饶毅. 氧化苦参碱、槐定碱在离子交换色谱上的色谱行为研究[J]. 分析测试学报, 2008, 27(10): 1054-1057

- [9] 张国庆, 吕磊, 赵亮, 王彬, 龚纯贵, 徐丽丽, 柴逸峰. 优化的高效毛细管电泳法测定肝力保胶囊中苦参碱和氧化苦参碱的含量 [J]. 第二军医大学学报, 2008, 29(1): 108-110
- [10] 孙林, 甘婷婷, 陈华, 夏之宁. 毛细管电泳-化学发光法用于分析苦参有效成分苦参碱 [J]. 分析试验室, 2007, 26(S): 168-171
- [11] 黄晓文, 范华均, 黄庆华, 叶博文. 气相色谱-质谱法测定苦参中生物碱 [J]. 理化检验: 化学分册, 2009, 45(2): 190-191, 196
- [12] 赵领军, 岳晖, 王玉涛, 郭栋梁, 赵善仓. 超高效液相色谱串联质谱法测定冬枣中苦参碱残留 [J]. 农药, 2008, 47(10): 757-758
- [13] WANG S J, WANG G J, LIX T, SUN J G, MA R L, SHENG L S. Simultaneous determination of oxymatrine and its active metabolite matrine in dog plasma by liquid chromatography-mass spectrometry and its application to pharmacokinetic studies [J]. J Chromatogr B, 2005, 817(2): 319-325
- [14] WU Y J, CHEN J J, CHENG Y Y. A sensitive and specific HPLC-MS method for the determination of sophoridine, sophocapine and matrine in rabbit plasma [J]. Anal Bioanal Chem, 2005, 382(7): 1595-1600
- [15] FUX E, MCMILLAN D, BRE R, HESS P. Development of an ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry method for the detection of lipophilic marine toxins [J]. J Chromatogr A, 2007, 1157(1/2): 273-280
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [S]. 1部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 141.
- [17] GB/T 8312-2002 茶咖啡碱测定 [S].

(上接第 1161 页)

- [10] WENSTEIN R D, HANLON W H, DONOHUE J P, SMEONE M, ROZICH A, MUSKEK R. Solubility of febudipine and nitrendipine in liquid and supercritical carbon dioxide by cloud point and UV spectroscopy [J]. J Chem Eng Data, 2007, 52(1): 256-260
- [11] 中华人民共和国国家药典委员会. 中国药典 [S]. 2部. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 169
- [12] 沈春鸣. 紫外分光光度法测定尼群地平片含量和溶出度 [J]. 海峡药学, 2004, 16(3): 63-65
- [13] 刘永明, 李桂芝, 荆济荣. 尼群地平在玻碳电极上的伏安行为及应用 [J]. 分析化学, 2002, 30(11): 1341-1343
- [14] 郑妍鹏, 莫金垣, 赖蓉. 胶束电动毛细管色谱双通道电化学检测尼群地平 [J]. 化学学报, 2003, 61(1): 89-94
- [15] 米振清, 刘芹. HPLC法测定尼群地平片的含量 [J]. 齐鲁药事, 2007, 26(2): 85-86
- [16] YU W W, QU L H, GUO W Z, PENG X G. Experimental determination of the extinction coefficient of CdTe, CdSe, and CdS nanocrystals [J]. Chem Mater, 2003, 15(14): 2854-2860
- [17] TIPRE D N, VAVIA P R. Oxidative degradation study of nitrendipine using stability indicating HPLC, HPTLC and spectrophotometric method [J]. J Pharm Biomed Anal, 2001, 24(4): 705-714