

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.03.11

毛细管电泳方法在兽药质量控制中的可行性探讨

王 轩¹, 杨秀玉¹, 赵 晖¹, 周天慧², 韩宁宁¹, 戴 青¹, 季 璇¹, 叶能胜^{3*}, 汪 霞^{1*}

(1. 中国兽医药品监察所, 北京 100081; 2. 北京市疾病预防控制中心, 北京 100013; 3. 首都师范大学化学系, 北京 100048)

[收稿日期] 2022-04-22 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 03-0073-08 [中图分类号] S859.2

[摘 要] 兽药质量控制是兽药生产、使用过程中的一个重要环节, 通过建立可行的质量标准, 对兽药的质量进行有效控制, 保障动物源性食品安全。毛细管电泳作为一种以电驱动为主的分离技术手段, 近年来得到了广泛的应用。本文将从毛细管电泳发展史、毛细管电泳相关标准、毛细管电泳在化学合成药品、抗生素、中药及其他领域的分析应用等方面, 尝试讨论其在兽药行业应用的可行性。

[关键词] 毛细管电泳; 药物分析; 质量控制; 化学合成药品; 抗生素; 中药

Feasibility Study of Capillary Electrophoresis in Quality Control of Veterinary Drugs

WANG Xuan¹, YANG Xiu-yu¹, ZHAO Hui¹, ZHOU Tian-hui², HAN Ning-ning¹,
DAI Qing¹, JI Xuan¹, YE Neng-sheng^{3*}, WANG Xia^{1*}

(1. China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China; 2. Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China; 3. Capital Normal University, Department of Chemistry, Beijing 100048, China)

Corresponding author: WANG Xia, E-mail: 13611250702@126.com; YE Neng-sheng E-mail: yensh@cnu.edu.cn

Abstract: Quality control is an important part of veterinary drug production and use. Through the establishment of feasible quality standards, the quality of veterinary drugs was controlled to ensure the safety of foods of animal origin, effectively. Capillary electrophoresis (CE), as an electrically driven separation method, has been widely utilized. This review will focus on the history of CE, standards of CE, the utilization of CE in chemical medicines, antibiotics, Chinese medicines, and other analysis applications to discuss the feasibility of CE application in veterinary drugs industry.

Key words: capillary electrophoresis; pharmaceutical analysis; quality control; chemical medicine; antibiotics; Chinese medicines

毛细管电泳 (capillary electrophoresis, CE) 是一种以熔融石英毛细管为分离通道, 以高压直流电场

基金项目: 北京市科学技术协会 2020-2022 年度青年人才托举工程项目 (No. 118); 中国兽医药品监察所兽药行业公益性重点专项 (No. GY202107)

作者简介: 王 轩, 硕士, 从事兽药抗生素检测与研究。

通讯作者: 汪 霞, E-mail: wangxia_0909@126.com; 叶能胜, E-mail: yensh@cnu.edu.cn

形成的电渗流为主要驱动力的色谱分析技术。根据目标分析物的大小、带电情况进行分离检测。毛细管电泳技术中,分离通道通常为总长度 30 ~ 60 cm、内径为 25 ~ 100 μm 的聚酰亚胺涂层熔融石英毛细管,其具有容积小、侧面积与截面积之比大和可填充等特点,使得 CE 拥有高效、快速、微量、经济等优点^[1]。同时,在同一台毛细管电泳仪上,可实现多种分离模式,从而对不同的分离对象均有良好的分离效果。本文将从毛细管电泳的发展史、相关质量标准、在化学合成药品、抗生素、中药及其他领域的应用进行讨论,以论述毛细管电泳方法在兽药质量控制中应用的可行性。

1 毛细管电泳发展史

电泳 (Electrophoresis) 的历史可以追溯至 19 世纪,俄国科学家 Ruess^[2] 在实验中第一次探索出了电泳这一现象,实现了在铂电极上沉积二氧化钨,开创了电泳的先河。瑞典科学家 Tiselius^[3] 在博士期间,一直致力于研究自由界面电泳方法,并成功研制了首台电泳仪器,以血清蛋白作为目标物进行电泳实验。Martin^[4] 提出在电泳中也存在与色谱理论相似的三种方法,指明 Tiselius 的经典界面电泳法可类比于色谱中的前沿法;区带电泳法可类比于洗脱法;同时他提出的等速电泳可类比于置换法。1981 年, Jorgenson 和 Lukacs^[5] 提出了毛细管电泳方法。他们实现了在石英毛细管柱中对尿样中的氨基酸、二肽和胺类物质的分离,并且该方法拥有出色的分离效率,理论塔板数可达四十万板每米,为现代 CE 发展奠定基础。随后,毛细管凝胶电泳^[6] 和胶束电动色谱^[7] 方法被提出,不断扩展毛细管电泳的应用领域。

至此以后,毛细管电泳得到了快速的发展,第一台商品化毛细管电泳仪在 1988 年上市,推动了毛细管电泳在各个领域的发展。1990 年,阵列毛细管电泳被成功研发,成功实现了对 DNA 碱基序列的检测,推动了人类基因组计划的进展,为完成人类基因组测序工作奠定了重要基础。近年来,对于毛细管电泳分析领域的拓展,人们还在不断向前推进。陈义^[8] 利用电动分离统一理论,从牛顿力学第

二定律出发,在理论层面统一了毛细管电泳、传统凝胶电泳、离子淌度谱和质谱等手段的运动方程。同时,改变以经典液相色谱的保留时间作为变量,而是基于电量测量得到的加权淌度谱、电荷谱、电量谱等超重毛细管电泳概念的提出,为毛细管电泳的发展指明了新的方向^[9]。

2 目前毛细管电泳相关标准

在各国药典中,首次收录了毛细管电泳法的是 2000 年美国药典第 24 版的第二增补本,自此,毛细管电泳法就相继被各国药典所收录。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》) 2005 年版和 2010 年版一部和二部附录中收录了毛细管电泳方法,并在《中国药典》2015 年版三部中增修订了毛细管电泳方法,拓宽了其在生物制品领域的检测范围。《中华人民共和国兽药典》(以下简称《中国兽药典》) 自 2015 年版起,在附录中增加毛细管电泳方法,但截止 2021 年,还未有兽用化学药品的相关质量标准中使用该方法。

同时,也关注到,一些毛细管电泳相关方法已被废止。如《中国药典》2015 年版中收录了盐酸头孢吡肟质量标准,使用毛细管电泳法测定 N - 甲基吡咯烷(第二法),但在《中国药典》2020 年版中仅保留了高效液相色谱法(第一法)。中华人民共和国出入境检验检疫行业标准 SN/T 1405 - 2004 进出口蜂产品中 10 - 羟基 - α - 癸烯酸的检验方法毛细管电泳法,但由于国家标准 GB 9697 - 2008 蜂王浆的颁布实施而遭到废止。这证明了毛细管电泳方法虽得到了部分专家的认可,但在推广应用过程中仍存在一些弊端。因此,如何建立系统完善的毛细管电泳标准体系,是一个严峻的课题。

3 毛细管电泳方法在化学合成药品和抗生素分析中的应用

3.1 含量测定 近年来,基于毛细管电泳的检测方法在药物分析中已有部分应用,实现了对化学药品、抗生素等药品的定量分析,在化学药品检测中以崭露头角^[10]。施祖灏等^[11] 采用毛细管电泳法,对三嗪类抗球虫药地克珠利和妥曲珠利进行分离检测,线性范围 0.5 ~ 100 $\mu\text{g/mL}$,检出限为

0.1 $\mu\text{g/mL}$ 。孟欢欢等^[12]以硼砂作为缓冲液,建立了注射用青霉素钾的毛细管电泳检测方法,在优化的条件下,青霉素峰形尖锐,线性范围良好,回收率在 99.3% 至 101.5% 之间, RSD 小于 4%, 并能在 10 min 内完成样品的检测。邵红^[13]建立了头孢羟氨苄胶囊中头孢羟氨苄的毛细管电泳测定方法,以盐酸布特罗为内标,可在 4 min 内完成测定。王亚琼等^[14]采用毛细管电泳法对小儿咳喘灵制剂中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱进行拆分检测,并与高效液相方法进行比较,结果表明,毛细管电泳法与 HPLC 法测定结果接近,且样品无需经过萃取或蒸馏等复杂的前处理过程,分析时间短,适合大批量样品的快速定量。张剑等^[15]建立了检测硝苯地平含量的毛细管区带电泳方法,并与《中国药典》方法进行对比,结果差异较小。李金祥等^[16]采用毛细管区带电泳方法测定药物中的祛黑素和维生素 B_6 , 线性范围为 3.6 ~ 50 $\mu\text{g/mL}$ 和 2.7 ~ 50 $\mu\text{g/mL}$, 检出限为 1.5 $\mu\text{g/mL}$ 和 1.0 $\mu\text{g/mL}$, 且分离度符合规定。由此可见,在常规检验检测范围内,毛细管电泳线性范围和检出限能够满足日常检测工作,完全可以作为液相色谱的补充方法,为化学药品质量控制提供新思路新方法。《中国药典》也收录了部分质量标准,证明了毛细管电泳对化学药品含量进行检验检测的可行性。同时,毛细管电泳展现出了良好的分离效率,尤其是在手性药物分析方面。通过加入环糊精等手性选择剂,或采用毛细管电色谱等方式,能够有效实现手性药物的拆分,分离度良好。相比手性液相色谱柱,毛细管电泳可大幅降低检验成本。另一方面,相比液相色谱方法,毛细管电泳方法的进样量可减少数十倍,有效节省价格昂贵的手性药物的使用。

3.2 有关物质 作为兽药质量控制的关键项之一,如何准确的将兽药中的有关物质进行分离并定量检测尤为关键。Orlandini 等^[17]使用质量源于设计方法建立了毛细管电泳方法测定二甲双胍片中二甲双胍及其有关物质。该方法能够在 9 min 内有效将二甲双胍及其五个已知杂质进行分离检测,二甲双胍主峰在 4 分钟内即可实现检测,相比液相色

谱方法,能够有效提升检测效率。杨直等^[18]建立了毛细管区带电泳法测定盐酸雷尼替丁注射液的含量和有关物质。该方法能够在 13 min 内完成盐酸雷尼替丁及其有关物质的检测,与《中国药典》盐酸雷尼替丁注射液质量标准中有关物质检查方法相比能够节约 2/3 的时间。同时,能够有效避免高盐流动相对液相色谱仪的损耗。对于具有旋光性的有关物质,毛细管电泳也展现出了良好的分析能力,成功实现了硫酸多黏菌素 B 原料^[19]、盐酸达泊西汀原料^[20]、瑞格列奈片^[21]、盐酸左西替利嗪片^[22]中的有关物质分析。由此可见,毛细管电泳对于有关物质检查项具有良好的应用前景,相比液相色谱方法,能够有效缩短检验时间。同时,由于毛细管电泳能够在高盐缓冲液条件下进行检测,能够有效减少同类液相色谱方法对仪器的损耗。但不可否认的是,毛细管电泳法由于光程较短,导致常用紫外检测器的灵敏度较低,很大程度上限制了其进入日常的检验检测工作。有文献报道^[23]可通过柱前衍生等方法进行,但这无疑增加了检验的成本,与毛细管电泳高效、经济、实用的特点相违背。

4 毛细管电泳方法在中药分析中的应用

4.1 中药成分分析 中药成分复杂多样,药材质量受到产地、生长环境、生长期、栽培方法等条件的影响。近年来,用于中药质量控制的方法主要以薄层色谱方法和高效液相色谱方法为主。何绮霞^[24]综述了毛细管电泳方法在中药分析中的应用研究,提出了毛细管电泳在中草药分析中的五个优势,包括分离模式多、前处理要求简单、分析时间短、毛细管柱易清洗损耗小以及所用化学试剂少、分析成本低的特点。从近年来的研究中可以看到,毛细管电泳在生物碱^[25]、黄酮类^[26]、固醇类^[27]、多糖^[28]及中药复方制剂^[29]中均有良好的应用,成功实现了多组分中药的定性和定量分析,为中药的检验检测工作提出了新方法新思路,成为了可以与高效液相色谱相互补充的新型检测技术。

4.2 中药指纹图谱 以指纹图谱作为中药提取物及制剂的质量控制方法已得到国内国际的广泛关注^[30]。在部分中药活性成分不确定时,通过提供

指纹图谱也可以证明产品质量的一致性。孙国祥等^[31]以咖啡酸色谱峰为参照,建立了逍遥丸的毛细管电泳指纹图谱,确定了 13 批次逍遥丸供试品中的 21 个共有指纹峰,为逍遥丸的质量控制提出了新的依据。许丽莹^[32]采用毛细管电泳一评多测技术,确定了 8 批冠心宁注射液中 7 种主要有效成分,建立了冠心宁注射液的指纹图谱,为冠心宁注射液的鉴定提供了更多的方法。另一方面,随着中药基因组学、中药蛋白质组学、中药代谢组学等学科的研究深入,毛细管电泳方法作为推动完成人类基因组学的一个核心方法,必将为中药的定性与定量分析方法提供更多的可能性。

5 毛细管电泳方法的其他应用

5.1 标准物质研制 根据 JJF 1343 - 2012《标准物质定值的通用原则及统计学原理》^[33]以及《中国兽药典》2020 年版一部附录 9901 国家兽药标准物质指导原则^[34],在定值方式的选择中,同一实验室需采用两种或多种不同原理的已知准确度的可靠参考方法定值。毛细管电泳法能够作为常用液相色谱赋值方法的有效补充,徐慕华等^[35]采用超高效液相色谱和毛细管电泳两种不同原理的方法进行定值,结果通过一致性检验,成功研制出牛磺酸标准物质。宋玉娟等^[36]采用毛细管电泳法和离子色谱法对肝素钠进行纯度分析,制备了肝素钠鉴别及检查用对照品,为多糖类对照品的研制思路具有重要参考意义。同时,令人欣喜的是王永乐等^[37]使用毛细管电泳实现了对西酞普兰手性异构体的拆分并独立制备。虽然在实验室条件下其 R - 异构体的制备效果不理想,限制了单一制备的产出率,但该成果为毛细管电泳技术对标准物质的研制具有很好的指导价值。由此可见,对于标准物质研制工作,毛细管电泳法能够很好的实现与液相色谱的互补定值,为标准物质定值方法提供了更多的可能性。

5.2 残留分析 毛细管电泳法在兽药残留分析^[38]、农药残留分析^[39]、食品添加剂分析^[40]等方面也有应用。Wang 等^[41]通过将多孔有机骨架材料键合至毛细管柱内壁,采用毛细管电色谱技术,成功实

现了牛奶中 10 种磺胺类药物的检测。农药残留分析一般以气相色谱串联质谱方法为主要分析方法,但由于部分农药热稳定性较差,也会使用其他分析方法以弥补^[42]。张庆庆等^[43]利用毛细管电泳对离子型化合物的高选择性及其高效的分离能力,对季铵盐类农药检测方法进行了系统性的分析。朱江等^[44]建立了食品中 5 种添加剂的毛细管电泳检测方法,对脱氢乙酸钠、山梨酸、苯甲酸、糖精钠、安赛蜜、对羟基苯甲酸甲酯进行检测,对比现行国家标准,该方法更加高效环保。

但需要关注的是,对于一些限量要求比较严格的组分,需通过固相萃取等技术进行样品前处理,或使用连接 MS 检测器、激光诱导荧光 (laser induced fluorescence, LIF) 检测器等灵敏度较高的检测器,从而有效提升了方法的检测限。同时,需要在进行方法开发的过程中,选择适当的样品前处理方法,如使用多孔材料或分子印迹等作为吸附剂^[45],结合分散固相萃取或固相微萃取技术,使用很少的吸附剂就能够达到出色的富集效果,从而为检验检测机构降低检测成本。

5.3 消毒剂分析 兽用消毒剂系指用于杀灭动物体表、畜舍、运输车辆、兽用手术器械等传播媒介上的微生物使其达到消毒或灭菌的制剂^[46]。目前,针对兽用消毒剂成分分析,主要以液相色谱方法和容量分析方法为主。对于日用消毒剂,已有部分文献报道采用毛细管电泳方法进行测定。宋宝花等^[47]建立了同时测定复方化学消毒剂中醋酸洗必泰和苯扎氯铵的毛细管电泳方法,并与液相色谱的分析结果进行比对,结果满意。王萍等采用毛细管电泳分析方法,对消毒剂中的利巴韦林^[48]和邻苯二甲醛^[49]进行测定。另外,随着便携式毛细管电泳仪器的发展,王源豫等^[50]建立了基于智能手机的便携式毛细管电泳装置检测消毒剂中两种季铵盐,为现场快速定量检测提出了应用基础。由此可见,毛细管电泳法在兽用消毒剂分析方面具有广泛的应用前景,国家标准 GB/T 26369 - 2020《检验类消毒剂卫生要求》中对苯扎氯铵 (洁尔灭) 和苄索氯铵均采用毛细管电泳测定方法,为毛细管电泳法

在检验检测机构中的进行推广提供了基础。

6 展 望

目前,毛细管电泳在大多数领域都有较为广泛的应用,比如生物分析、食品成分分析、有害物分析、核酸适配体的筛选等等,均显示出了很好的发展前景。同时,多个国内、国际重大学术研究会议中均有关于毛细管电泳的报告出现,并且基于毛细管电泳-质谱、毛细管电泳-核磁共振、毛细管电泳-电感耦合等离子体质谱等新型联用技术也在不断发展,已成为主要创新方向的前沿领域,对旋光异构体拆分定量、中药定性定量展现了极强的优势。同时,对于生物制品的分析,不论是细菌制品^[51]还是病毒制品^[52],毛细管电泳均能够对其进行质量控制。毛细管电泳就像一座桥梁,成功连接起了兽用化学药品、中兽药和兽用生物制品的检验检测方法。目前,我们看到对托曲珠利、地克珠利、青霉素等原料和制剂,已经成功建立了基于毛细管电泳法的含量测定方法,那么是否可以通过实验验证,将可行的毛细管电泳法列为含量测定的方法二,不断推进毛细管电泳法的应用范围,让兽药行业逐步去接受这个新型的检验检测技术?另一方面,随着各大毛细管电泳仪器制造厂商对电渗控制的更加精密,以及对分析重现性的改善、芯片毛细管电泳的发展、小型化便携式仪器的制造,使得毛细管电泳仪拥有了独具特色的应用前景,为毛细管电泳应用于检验检测机构、现场监督检查提供可能。随着检测新方法的开发、新分离机理的研究以及新型仪器设备的研制,无疑为毛细管电泳的广泛应用提供了更加广阔的前景。

但是,也会清楚地看到,毛细管电泳仪器在整个兽药行业的保有量极低,若大范围推广必将为兽药生产企业及兽药检验检测机构带来一定的经济压力以及人员培训的困难。作为色谱领域的一员,在当前常规液相色谱能够解决绝大多数问题的现状下,如何在兽药质量标准中发展毛细管电泳方法,怎样能为兽药生产、使用、监管单位带来实际应用价值,是一个亟待解决的问题。

人病兽防,关口前移,推动兽药行业高质量发

展,保障我国的畜产品的质量安全是兽药监察工作的目标之一。毋庸置疑的是,兽药的检验检测工作是兽药行业中不可缺失的一环,是保障兽药产品质量,保障动物源性食品安全的重要举措。仪器分析技术的进步会推动兽药检验检测技术的进步,那么如何将新型的、技术前沿的仪器设备应用到日常检验过程中,建立可行的质量标准,从而不断完善提升检验检测的工作效率,使得兽药质量得到有效地控制并提升,为畜牧业发展提供质量保障仍是一个亟待解决的问题。毛细管电泳作为一项检验检测工具,若在兽药行业中进行应用,一定会遇到很多的困难和问题。作为色谱技术的一员,毛细管电泳将如何发挥自身技术优势推动兽药检验工作的发展和提升,如何为兽药质量控制提供新思路,如何为兽药监察提供新的活力,也是需要思考和解决的问题。

参考文献:

- [1] 陈义. 毛细管电泳技术及应用. 第三版[M]. 北京:化学工业出版社, 2019.
Chen Y, Capillary Electrophoresis Technology and Application, 3rd edition[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2019.
- [2] Ruess F. F., Memoires de la Societe Imperiale de Naturalistes de Moscou[J] 1809, 2: 327 - 337.
- [3] Poole C. F., Capillary Electromigration Separation Methods[M]. Elsevier: 2018.
- [4] Martin A. J. P., Everaert. Fm, Displacement electrophoresis[J]. Analytica Chimica Acta 1967, 38 (1 - 2): 233.
- [5] Jorgenson J. W., Lukacs K. D., Zone electrophoresis in open - tubular glass - capillaries [J]. Analytical Chemistry 1981, 53 (8): 1298 - 1302.
- [6] Hjerten S., High - performance electrophoresis - the electrophoretic counterpart of high - performance liquid - chromatography[J]. Journal of Chromatography 1983, 270: 1 - 6.
- [7] Terabe S., Otsuka K., Ichikawa K., Tsuchiya A., Ando T., Electrokinetic separations with micellar solutions and open - tubular capillaries [J]. Analytical Chemistry 1984, 56 (1): 111 - 113.
- [8] 陈义. 电动分离统一理论[J]. 色谱 2020, 38 (10): 1211 - 1216.
Chen Y. Unified theory of electroseparations[J]. Chinese Journal

- of Chromatography 2020, 38(10): 1211 – 1216.
- [9] 陈义. 超重毛细管电泳的理论及例证[J]. 色谱 2020, 38(10): 1217 – 1223.
- Chen Y. Super stable capillary electrophoresis: theory and examples[J]. Chinese Journal of Chromatography 2020, 38(10): 1217 – 1223.
- [10] 蔡卓, 江彩英, 谢梅冬, 等. 毛细管电泳在兽医药品分析中的应用[J]. 广西农业生物科学, 2008, 27(1): 84 – 88.
- Cai Z, Jiang C Y, Xie D M, et al. Application of capillary electrophoresis in veterinarian drugs analysis[J]. Journal of Guangxi Agricultural and Biological Science, 2008, 27(1): 84 – 88.
- [11] 施祖灏, 陆俊贤, 葛庆联, 等. 高效毛细管电泳法同时检测地克珠利和妥曲珠利的含量[J]. 中国兽药杂志, 2008, 42(9): 13 – 16.
- Shi Z H, Lu J X, Ge Q L, et al. Simultaneous Determination of Diclazuril and Toltrazuril by High – Performance capillary electrophoresis[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2008, 42(9): 13 – 16.
- [12] 孟欢欢, 何东旭, 陈玳玳, 等. 高效毛细管电泳法测定兽用注射用青霉素钾的含量[J]. 中国兽药杂志, 2008, 42(6): 29 – 31.
- Meng H H, He D X, Chen D D, et al. Determination of Penicillin Potassium Salt Injection for Veterinaries by High Performance Capillary Electrophoresis[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2008, 42(6): 29 – 31.
- [13] 邵红. 毛细管电泳法测定头孢羟氨苄胶囊中头孢羟氨苄的含量[J]. 中外医疗, 2013, 13: 119 – 120.
- Shao H. Determination of Cefadroxil in Cefadroxil Capsules by Capillary Electrophoresis[J]. China and Foreign Medical Treatment, 2013, 13: 119 – 120.
- [14] 王亚琼, 钟水生, 张华锋. 小儿咳嗽灵制剂中麻黄碱类成分的快速定量方法研究[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(3): 382 – 386.
- Wang Y Q, Zhong S S, Zhang H F, Study on Rapid Quantification of Ephedrine in Xiaoer Kechuangling Preparations[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2021, 36(3): 382 – 386.
- [15] 张建, 张博, 韩禄, 等. 毛细管区带电泳法检测硝苯地平[J]. 分析科学学报, 2019, 35(1): 129 – 132.
- Zhang J, Zhang B, Han L, et al. Determination of Nifedipine by Capillary Zone Electrophoresis[J]. Journal of Analytical Science, 2019, 35(1): 129 – 132.
- [16] 李金祥, 李真, 任航. 毛细管区带电泳法测定药物制剂中祛黑素与维生素 B6[J]. 德州学院学报, 2016, 32(6): 52 – 55.
- Li J X, Li Z, Ren H. Determination of Melatonin and Pyridoxine in Tablets by Capillary Zone Electrophoresis[J]. Journal of Dezhou University, 2016, 32(6): 52 – 55.
- [17] Orlandini S, Pasquini B, Gotti R, et al. Analytical quality by design in the development of a cyclodextrin – modified capillary electrophoresis method for the assay of metformin and its related substances[J]. Electrophoresis, 2014, 35: 2538 – 2545.
- [18] 杨直, 林丽琴, 汪霞, 等. 毛细管区带电泳法测定盐酸雷尼替丁注射液的含量和有关物质[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(11): 2025 – 2030.
- Yang Z, Lin L Q, Wang X, et al. Simultaneous determination of content and related substances in ranitidine hydrochloride injection by capillary zone electrophoresis[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2017, 37(11): 2025 – 2030.
- [19] 张含智, 秦峰, 徐晓曦, 等. 毛细管电泳法测定硫酸多黏菌素 B 中的有关物质[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(4): 450 – 454.
- Zhang H Z, Qin F, Xu X X, et al. Determination of related substances in polymyxin B sulfate by capillary electrophoresis[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2019, 44(4): 450 – 454.
- [20] Harnisch H, Scriba G. Capillary electrophoresis method for the determination of (R) – dapoxetine, (3S) – 3 – (dimethylamino) – 3 – phenyl – 1 – propanol, (S) – 3 – amino – 3 – phenyl – 1 – propanol and 1 – naphthol as impurities of dapoxetine hydrochloride[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2019, 162: 257 – 263.
- [21] 袁晓薇, 孙嘉仪, 王诗卓, 等. 毛细管电泳法检查瑞格列奈片中左旋异构体杂质[J]. 浙江大学学报(医学版), 2014, 43(2): 145 – 149.
- Yuan X W, Sun J Y, Wang S Z, et al. Determination of R(–) – isomer in repaglinide tablets by capillary electrophoresis[J]. Journal of Zhejiang University(Medical Science). 2014, 43(2): 145 – 149.
- [22] 王诗卓, 赵允凤, 孙嘉仪, 等. 毛细管电泳法检查盐酸左西替利嗪片中右旋异构体杂质[J]. 浙江大学学报(医学版), 2014, 43(2): 150 – 154.
- Wang S Z, Zhao Y F, Sun J Y, et al. Determination of enantiomeric impurity in levocetirizine tablets by capillary electrophoresis[J]. Journal of Zhejiang University(Medical Science). 2014, 43(2): 150 – 154.
- [23] 黄征, 张红医. 柱前衍生 – 酸诱导瞬时等速堆积柱上富集毛细管电泳法测定巯基化合物[J]. 分析化学, 2016, 44(7): 1065 – 1070.
- Huang Z, Zhang H Y. Determination of Mercapto Compounds by

- Pre-column Derivatization - Acid-induced Transient Isotachophoretic Stacking Capillary Electrophoresis[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2016, 44(7): 1065-1070.
- [24] 何绮霞. 高效毛细管电泳法在中药分析中的应用[J]. 中国兽药杂志, 2003, 37(10): 44-46.
- He Q X. The Use of HPCE in Analyzing Traditional Chinese Medicine[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2003, 37(10): 44-46.
- [25] 何建忠, 黄丽珍. 乌头类生物碱检测方法的研究进展[J]. 职业与健康, 2021, 37(19): 2726-2726+2732.
- He J Z, Huang L Z. Research Progress on Detection Methods for Aconitine Alkaloids[J]. Occupation and Health, 2021, 37(19): 2726-2726+2732.
- [26] 方芳, 王凤忠. 植物黄酮醇的检测方法研究进展[J]. 食品工业科技, 2018, 39(11): 327-332.
- Fang F, Wang F Z. Research Progress on the detection methods of Flavonols in Plants[J]. Science and Technology of Food Industry, 2018, 39(11): 327-332.
- [27] 赵曼佳. 含皂苷类成分中药的质量控制方法的研究及应用[D]. 北京中医药大学, 2020.
- Zhao M J. Research and Application of Quality Control of Traditional Chinese Medicine Containing Saponins[D]. Beijing University of Chinese Medicine, 2020.
- [28] 刘美廷, 赵静, 李绍平. 毛细管电泳在中药多糖成分分析中的研究进展[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(10): 1727-1735.
- Liu M T, Zhao J, Li S P. Research Advance of Capillary Electrophoresis on the Analysis of Saccharides from Traditional Chinese Medicine[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2020, 40(10): 1727-1735.
- [29] 翁蓓, 陶遵威. 毛细管电泳技术在中药方面的研究进展[J]. 天津药学, 2015, 27(1): 61-63.
- Weng B, Tao Z W. Research Progress of Capillary Electrophoresis in Traditional Chinese Medicine[J]. Tianjin Pharmacy, 2015, 27(1): 61-63.
- [30] 叶能胜, 谷学新. 高效毛细管电泳指纹图谱鉴别天然药物研究进展[J]. 中草药, 2002, 33(3): 274-275.
- Ye N S, Gu X X. Progress in Studies on Fingerprint of Nature Medicine by HPCE[J]. Chinese traditional and Herbal Drugs, 2002, 33(3): 274-275.
- [31] 孙国祥, 丁国瑜. 逍遥丸的毛细管电泳指纹图谱的建立[J]. 色谱, 2011, 29(10): 1020-1026.
- Sun G X, Ding G Y. Establishment of Capillary Electrophoresis Fingerprints of Xiaoyao Pills[J]. Chinese Journal of Chromatography, 2011, 29(10): 1020-1026.
- [32] 许丽莹. 高效毛细管电泳技术在冠心宁注射液质量评价中的应用[D]. 山西医科大学, 2018.
- Xu L Y. Application of HPCE in Quality Evaluation of Guan-Xin-Ning Injection[D]. Shanxi Medical University, 2018.
- [33] JJF 1343-2012 标准物质定值的通用原则及统计学原理[S].
- JJF 1343-2012 General and Statistical Principles for Characterization of Reference Materials[S].
- [34] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典 2015 年版(一部)[S].
- Commission of Chinese Veterinary Pharmacopoeia. Veterinary Pharmacopoeia of the People's Republic of China (the first volume of 2015 edition) [S].
- [35] 徐慕华, 刘军. 牛磺酸标准物质的研制[J]. 化学分析计量, 2013, 22(3): 5-8.
- Xu M H, Liu J. Development of Taurine Certified Reference Material[J]. Chemical Analysis and Meterage, 2013, 22(3): 5-8.
- [36] 宋玉娟, 任丽萍, 王悦, 等. 肝素钠鉴别及有关物质检查用国家对照品的研制[J]. 中国药事, 2011, 25(9): 885-886+898.
- Song Y J, Ren L P, Wang Y, et al. Study on Establishment for National Reference Standard of Heparin Sodium's Identification and Related Substances[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2011, 25(9): 885-886+898.
- [37] 王永乐, 李爱梅, 林广, 等. 毛细管电泳法分取制备西酞普兰单一对映体的研究[J]. 广东化工, 2014, 41(1): 14-16.
- Wang Y L, Li A M, Lin G, et al. A Novel Method to Prepare Monoenantiomer of Citalopram by Capillary Electrophoresis[J]. Guangdong Chemical Industry, 2014, 41(1): 14-16.
- [38] 李倩, 王甲, 张玉洁, 等. 动物性食品中喹诺酮类药物残留检测方法研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(08): 3016-3022.
- Li Q, Wang J, Zhang Y J, et al. Research progress on determination methods of quinolone residues in animal food[J]. Journal of Food Safety and Quality 2021, 12(8): 3016-3022.
- [39] 杨明, 涂凤琴, 伊莹, 等. 蔬菜中农药残留分析检测技术的研究进展[J]. 河南工业大学学报(自然科学版), 2020, 41(06): 119-128.
- Yang M, Tu F Q, Yi J, et al. Advances on pesticide residues analysis and detection techniques for vegetables[J]. Journal of Henan University of Technology(Natural Science Edition) 2020, 41(6): 119-128.
- [40] 陈丽霞, 赵志毅, 杨森, 等. 毛细管电泳在食品安全检测中的

- 应用进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11 (20): 7189–7195.
- Chen L X, Zhao Z Y, Yang S, et al. Recent advances in the application of capillary electrophoresis for food safety[J]. Journal of Food Safety and Quality 2020, 11(20): 7189–7195.
- [41] Wang X, Ye N, Hu X, et al. Open-tubular capillary electrochromatographic determination of ten sulfonamides in tap water and milk by a metal-organic framework-coated capillary column[J]. Electrophoresis 2018, 39: 2236–2245.
- [42] Fuiko R, Saracevic E, Koenka I J, et al. Capillary electrophoresis for continuous nitrogen quantification in wastewater treatment processes [J]. Talanta, 2019, 195: 366–371.
- [43] 张庆庆. 季铵盐农药离线在线富集毛细管电泳法研究及分子印迹快检技术初探[D]. 北京: 中国人民公安大学, 2017.
- Zhang Q Q. Study on capillary electrophoresis with off-line enrichment of quaternary ammonium salt pesticide and preliminary study on molecular imprinting fast detection technology [D]. Beijing: People's Public Security University of China, 2017.
- [44] 朱江, 梁婷婷, 王强. CE 色谱法测定食品中 5 种添加剂方法[J], 化学工程与装备, 2021, 7: 213–214+206.
- Zhu J, Liang T T, Wang Q. Determination of five additives in food by CE[J]. Chemical Engineering and Equipment, 2021, 7: 213–214+206.
- [45] Wang X, Ye N. Recent advances in metal-organic frameworks and covalent organic frameworks for sample preparation and chromatographic analysis. Electrophoresis 2017, 38 (24): 3059–3078.
- [46] 郭桂芳, 温芳, 刘自扬, 等. 兽用消毒剂申报资料中杀灭微生物效力试验探讨[J], 中国兽药杂志, 2020, 12: 71–76.
- Guo G F, Wen F, Liu Z Y, et al. Explore on germicidal efficacy test of application data of veterinary disinfectants[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug 2020, 12: 71–76.
- [47] 宋宝花, 丁晓静, 李佳, 等. 毛细管电泳法同时测定复方化学消毒剂中醋酸洗必泰和苯扎氯铵[J]. 色谱, 2012, 30(09): 943–950.
- Song B H, Ding X J, Li J, et al. Simultaneous determination of chlorhexidine acetate and benzalkonium chloride in compound chemical disinfectants by capillary electrophoresis[J]. Chinese Journal of Chromatography 2012, 30(09): 943–950.
- [48] 王萍, 丁晓静. 毛细管电泳法测定消毒剂与抗菌制剂中的利巴韦林[J], 中国消毒学杂志 2019, 36 (08): 568–570+573.
- Wang P, Ding X J. Determination of ribavirin in disinfectants and antibacterial products by capillary electrophoresis[J]. Chinese Journal of Disinfection 2019, 36(08), 568–570+573.
- [49] 王萍, 李琳, 赵立文, 等. 仪器分析法测定复方化学消毒剂中邻苯二甲醛的含量[J]. 中国消毒学杂志, 2019, 36 (07): 481–486.
- Wang P, Li L, Zhao L W, et al. Determination of o-phthalaldehyde in compound chemical disinfectant by instrumental analysis [J]. 2019, 36(07): 481–486.
- [50] 王源豫, 张瑞华, 张强, 等. 基于智能手机的便携式毛细管电泳装置检测消毒剂中 2 种季铵盐[J]. 色谱, 2021, 39 (11): 1151–1156.
- Wang Y Y, Zhang R H, Zhang Q, et al. Determination of Two Quaternary Ammonium Salts in Disinfectant by Portable Capillary Electrophoresis Device Based on Smartphone[J]. Chinese Journal of Chromatography, 2021, 39(11): 1151–1156.
- [51] Kartsova L A, Makeeva D V, Kravchenko A V, et al. Capillary electrophoresis as a powerful tool for the analyses of bacterial samples[J]. Trends in Analytical Chemistry, 2021, 134: 116110.
- [52] Kaur H, Beckman J, Zhang Y, et al. Capillary electrophoresis and the biopharmaceutical industry: Therapeutic protein analysis and characterization[J]. Trends in Analytical Chemistry, 2021, 144: 116407.

(编辑: 侯向辉)