

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.031

· 技术与方法 ·

加压毛细管电色谱 - 微流蒸发光散射联用仪检测 5 种糖醇 *

王玉红^{1,2} 王彦² 阎超^{1,Δ}

(1 上海通微分析技术有限公司 上海 201203; 2 上海交通大学药学院 上海 200240)

摘要 目的: 本论文使用加压毛细管电色谱 - 微流蒸发光散射(pCEC-μELSD)联用仪,建立了一种赤藓糖醇、木糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇和乳糖醇的分离检测方法。**方法:** 实验采用亲水作用色谱柱,80%乙腈 - 水(含 40 mmol/L 三乙胺)为流动相,施加 +5KV 电压进行分离;蒸发光散射检测器蒸发温度 120℃,氮气载气流量 0.8 L/min 进行检测。**结果:** 实验结果表明,5 种糖醇在线性范围内线性关系良好,线性相关系数(r)均大于 0.998;3 个添加水平下的样品平均回收率在 82.4%-107.2%之间,相对标准偏差 RSD(n=3)小于 4.0%;方法最低检出限(LOD, S/N=3)在 4-11 ng 之间。**结论:** 该方法对比常规 HPLC-ELSD 法,分离速度快、重现性好、经济环保,具有较高的实用性,为无糖食品中糖醇的定量检测提供了一种快速且行之有效的办法。

关键词: 蒸发光散射检测器;加压毛细管电色谱;糖醇

中图分类号: Q-33; O657; O658 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)01-140-06

Determination of Five Sugar Alcohols by Pressurized Capillary Electrochromatography with Micro Flow Evaporative Light Scattering Detector*

WANG Yu-hong^{1,2}, WANG Yan², YAN Chao^{1,2,Δ}

(1 Shanghai Unimicro Technologies Co., Ltd. Shanghai, 201203, China;

2 School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China)

ABSTRACT Objective: A method for determination of five sugar alcohols (erythritol, xylitol, sorbitol, maltitol and lactitol) by pressurized capillary electrochromatography with micro flow evaporative light scattering detector was established. **Methods:** The chromatographic separation was conducted on an hydrophilic column using 80% acetonitrile-water (containing 40 mmol/L triethylamine) as the mobile phase, with +5 kV applied voltage. The drift tube temperature of the ELSD was set at 120℃ and the nitrogen flow rate was set at 0.8 L/min. **Results:** It was found that the reasonable linearity was achieved for five sugar alcohols with correlation coefficients no less than 0.998. The average recovery was between 82.4%-107.2% under three different level by using standard addition method, and the relative standard deviation (RSD, n=3) was less than 4.0%. The limit of detection (LOD, S/N=3) was between 4 to 11 ng. **Conclusions:** Compared with the conventional HPLC-ELSD, the method has the advantages of high separation speed, good reproducibility, and environment-friendly economy. The proposed method provides a fast and effective method for the quantitative detection of sugar alcohols in sugar-free foods.

Key words: Evaporative light scattering detector; Pressurized capillary electrochromatography; Sugar alcohol

Chinese Library Classification (CLC): Q-33; O657; O658 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)01-140-06

前言

加压毛细管电色谱 (Pressurized capillary electrochromatography, pCEC) 是一种结合了毛细管电泳 (Capillary electrophoresis, CE) 的高柱效与高效液相色谱 (High performance liquid

chromatography, HPLC) 的高选择性的新型电动微分离技术,具备二者的双重分离机理。与传统 CE 相比, pCEC 可以使用 HPLC 的色谱填料,具有高选择性的特点;与传统 HPLC 相比, pCEC 除压力流驱动外,还有电渗流驱动,柱效更高,分离速度更快;而与传统毛细管电色谱 (Capillary electrochromatography,

* 基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项项目(2011YQ15007202); 上海市科委科研计划项目(16142200300, 17142201000);

中国博士后基金项目(2016M591702); 上海市引进技术的吸收与创新专项(XC-ZXSJ-02-2016-11)

作者简介: 王玉红, 博士后, 主要从事色谱分析及色谱仪器微型化方面的研究, 电话: (021)38953588, E-mail: wangyh@unimicrotech.com.cn

Δ 通讯作者: 阎超, 博士生导师, 教授, 主要从事微分离分析及电色谱分离领域的研究,

电话: (021)38953588, E-mail: chaoyan@unimicrotech.com

(收稿日期: 2017-07-20 接受日期: 2017-08-15)

CEC)相比,pCEC 由于加入压力驱动,实现了梯度洗脱,改善了气泡和柱子烧干等这些由于焦耳热效应带来的问题,更适合复杂样品分离。pCEC 的微流量特点大大节省分析成本,有利于环境保护,近年来备受关注。

蒸发光散射检测器 (Evaporative light scattering detector, ELSD)不需要被测物质分子有特定官能团,不依赖物质本身的光学特性,只要待测物质的挥发度低于使用的流动相的挥发度,就可以被 ELSD 检测,故被称为 "通用型" 检测器;其对多数物质的响应因子保持一致,故被称为 "质量型" 检测器。ELSD 适用于绝大多数半挥发和不挥发性化合物的检测。ELSD 在微流量条件下对色谱峰展宽贡献很小,而使用毛细管色谱柱有利于提高 ELSD 的灵敏度^[1],因此将 pCEC 与 ELSD 二者优势结合,使其联用填补国际空白^[2,3],具有重要意义。目前,本课题组已成功研制出 pCEC- μ ELSD 联用仪,并将其用于中药有效成分的分析检测^[2-6]。

糖醇是糖的重要衍生物,是天然植物甜味剂。糖醇进入体内后,无需胰岛素调节,能透过细胞膜被组织吸收,给细胞提供营养和能量。因此糖醇替代简单糖制作的无糖食品不仅适合糖尿病患者食用,还有防蛀牙、防止肥胖的功效。糖醇与糖有相同或相似的理化性质,其极性较大且没有紫外吸收。目前糖醇类物质主要的分析方法有气相色谱法^[7-10]和高效液相色谱法^[11-27],其

中与高效液相色谱联用的检测方法又分为电化学检测法^[11-13]、示差折光检测法^[14-16]、紫外检测法^[17,18]、蒸发光散射检测法^[19-27]。气相色谱方法需要对糖醇进行衍生化,将其转化为挥发性衍生物才能进行测定。HPLC 方法中,示差折光检测器受外界环境影响较大,不适合梯度洗脱,检测灵敏度低;而电化学检测法稳定性要求较高,电极寿命有限;紫外检测法则需要对糖醇样品进行衍生化,样品制备过程繁杂;蒸发光散射检测法是目前操作简单,检测灵敏度相对较高的方法,国标 (GB5009. 279 - 2016)^[27]推荐的两种方法中,蒸发光散射检测法检测限明显高于示差折光检测法,并且受外界干扰小。

本文将 pCEC 双重分离机理与 ELSD 无需衍生直接检测的优点相结合,以 pCEC- μ ELSD 联用系统为平台,开发无糖食品中糖醇的分析检测新方法,本方法操作简单、分析速度快,对于糖醇的测定方法体系形成了有益补充。

1 材料与方法

1.1 仪器与设备

电子天平, (FA1004, 上海舜宇恒平科学仪器有限公司); pH 计, (PB-10, Sartorius); 超声波清洗器, (KQ2200B 型, 昆山超声仪器有限公司)。加压毛细管电色谱-微流蒸发光散射检测联用仪是本研究前期成果^[28],其结构图见图 1。

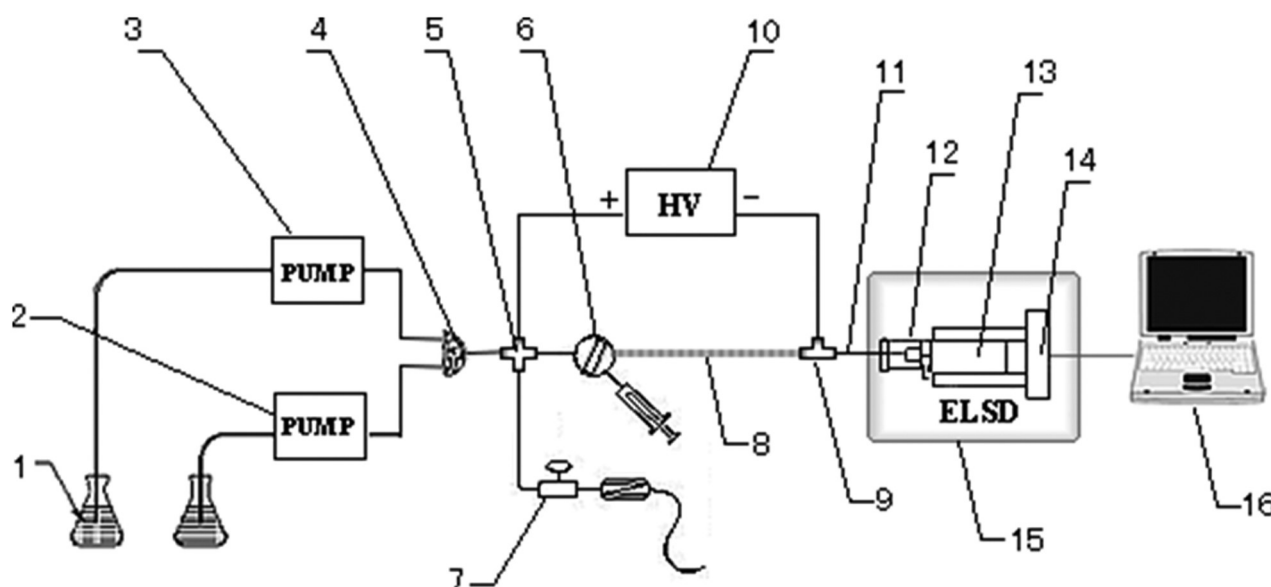


图 1 加压毛细管电色谱-微流蒸发光散射检测联用仪示意图

Fig.1 Schematic diagram of pCEC- μ ELSD

1. 储液瓶(reservoir); 2,3. 输液泵(pump); 4. 混合阀(mixing valve); 5. 分流三通(cross);
6. 进样阀(injection valve); 7. 分流阀(split-flow valve); 8. 毛细管色谱柱(capillary column);
9. 三通接口(T interface); 10. 高压电源(high voltage); 11. 雾化毛细管(nebulization capillary)
12. 雾化喷嘴(spraying nozzle); 13. 蒸发管(evaporative tube); 14. 光散射池(light scattering cell);
15. 微流蒸发光散射检测器(μ ELSD); 16. 计算机(computer)

1.2 材料与试剂

Amide 80 毛细管电色谱柱(苏州环球色谱有限公司);乙腈(色谱纯,美国 TEDIA 公司);甲醇,三乙胺(色谱纯,国药集团化学试剂有限公司);赤藓糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、山梨糖醇和乳糖醇(阿拉丁试剂有限公司,纯度 $\geq 99\%$);高纯氮气(上海纵

远化工有限公司);纯净水(杭州娃哈哈集团);无糖饮料(露露无糖杏仁露,河北承德露露股份有限公司)。

1.3 标准溶液的制备

5 种糖醇的标准储备液:分别准确称取木糖醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇、山梨糖醇和乳糖醇对照品各 10 g 置于烧杯中,先加

入 50 mL 纯净水溶解,定量转移至 100 mL 容量瓶中,再以乙醇定容,配制成 0.1 g/mL 的单标储备溶液,置于冰箱低温保存。5 种糖醇的标准工作溶液:准确吸取 5 种糖醇标准储备液于 10 mL 的容量瓶中,用 50%乙醇水溶液逐级稀释成 2×10^{-4} 、 1×10^{-3} 、 2×10^{-3} 、 1×10^{-2} 和 2×10^{-2} g/mL 的标准工作溶液,置于冰箱低温保存。

1.4 样品提取

准确移取 5 mL 无糖饮料(液体)样品于试管中,加入 20 mL 水,超声提取 1 小时;滤纸过滤后,滤液再用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤,超纯水定容于 50 mL 容量瓶中。

2 结果

2.1 pCEC- μ ELSD 分离糖醇的色谱条件

本实验综合相关文献和国标的分离条件^[25-27],以乙醇和水为流动相,采用亲水作用毛细管电色谱柱进行糖醇的分离。并通过对流动相添加剂体系、添加剂浓度、电场方向和电场强度各分离条件的优化,以及 μ ELSD 蒸发温度、载气流速各检测条件的选择,最终确定 pCEC- μ ELSD 色谱条件如下,色谱柱:200 μ m i.d. $\times$ 150 mm,5 μ m, Amide 80; 流动相:80%乙醇 - 水 (含 40 mmol/L 三乙胺);流动相流速:2 μ L/min;分离电压:+5 kV;蒸发温度:120 $^{\circ}$ C;雾化气体:氮气;载气流量:0.8 L/min;气体压力:4.3 MPa;进样体积:50 nL。

pCEC- μ ELSD 分离 5 种糖醇样品谱图如图 2 所示:

表 1 5 种糖醇的线性回归方程、线性相关系数、线性范围、检出限和定量限

Table 1 Regression equation, correlation coefficients (r), linear ranges, limits of detection and limits of quantitation of five sugar alcohols

Analyte	Regression equation	r	Linear range(μ g)	LOD(ng)	LOQ(ng)
Erythritol	$y = 1.9643x + 1.2384$	0.999	0.010-1.000	4	10
Xylitol	$y = 1.9154x + 1.4296$	0.998	0.010-1.000	4	10
Sorbitol	$y = 1.8796x + 1.2896$	0.999	0.015-1.500	6	11
Maltitol	$y = 1.8941x + 1.0587$	0.998	0.025-2.500	11	19
Lactitol	$y = 1.8038x + 1.2773$	0.998	0.020-2.000	8	15

Note: y: log10 (peak area of sugar alcohol); x: log10 (mass of sugar alcohol).

实验结果表明,本实验建立的 pCEC- μ ELSD 方法中,5 种糖醇在线性范围内线性关系良好,线性相关系数均大于 0.998;方法最低检出限在 4-11 ng 之间。

2.2.2 回收率 在 2.1 确定的 pCEC- μ ELSD 的色谱条件下,进行样品加标回收率实验。分别对无糖饮料(产品标明含有木糖醇主要甜味添加剂)进行三个水平的加标回收实验。样品分别

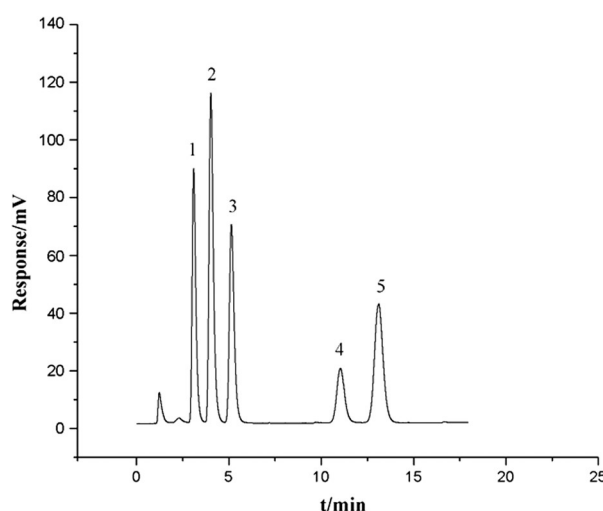


图 2 5 种糖醇的 pCEC- μ ELSD 条件优化后的分离色谱图

Fig.2 Electrochromatogram of 5 sugar alcohols after optimization

1. Erythritol; 2. Xylitol; 3. Sorbitol; 4. Maltitol; 5. Lactitol

2.2 分析方法验证

2.2.1 线性范围及检出限 在 2.1 确定的 pCEC- μ ELSD 实验条件下,对 1.3 节中的系列标准溶液进行分析检测,以色谱峰面积的对数与糖醇样品的质量对数进行线性回归,以 $S/N \geq 3$ 和 $S/N \geq 10$ 为原则计算检出限和定量限,实验结果见表 1。

按照 1.4 的方法进行处理,实验结果如表 2 所示,无糖饮料产品无标注添加的山梨糖醇、赤藓糖醇、乳糖醇和麦芽糖醇的加标回收率较好,在 94.6%-107.2%之间,相对标准偏差为 1.5%-3.0%之间;而无糖饮料产品中未标注添加的木糖醇的加标回收率稍差,在 82.4%-90.4%之间,相对标准偏差为 3.0%-4.0%之间。

表 2 无糖饮料样品中 5 种糖醇的加标回收率及相对标准偏差 (n=3)

Table 2 Recoveries and relative standard deviations (RSD) of five sugar alcohols in sugar-free beverage samples (n=3)

Analyte	Spiked(μ g)	Recovery/%	RSD/%
Erythritol	0.01	95.1	2.8
	0.10	96.5	2.2
	0.50	98.2	2.5
Xylitol*	0.01	90.4	3.3
	0.10	86.8	3.0
	0.20	82.4	4.0

Sorbitol	0.01	97.9	2.5
	0.10	99.7	1.5
	0.50	101.1	1.7
Maltitol	0.03	94.6	2.3
	0.10	97.8	2.1
	0.50	103.8	1.9
Lactitol	0.02	97.1	2.7
	0.02	97.1	2.7
	0.50	107.2	3.0

Note: *Sugar-free beverage samples contain ingredient.

2.3 实际样品检测

在 2.1 确定的 pCEC- μ ELSD 色谱条件下,测定无糖饮料样品(产品标明含有木糖醇为主要甜味添加剂),样品按照 1.4 的方法进行前处理,其中无糖饮料样品待测溶液稀释 10 倍后进样,测得此样品中木糖醇含量为 31.9 mg/mL,实验图谱见图 3。

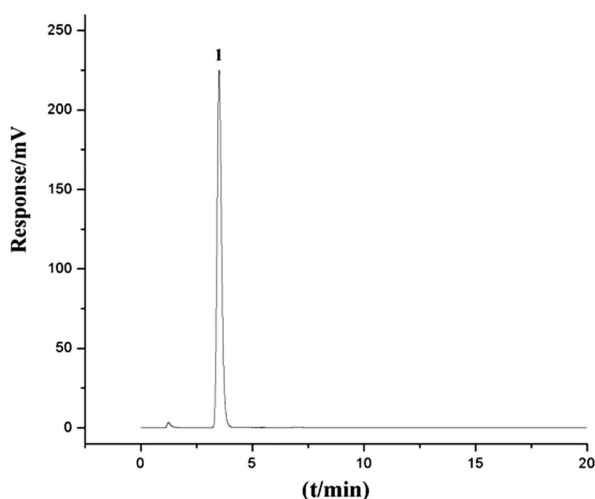


图 3 无糖饮料样品的 pCEC- μ ELSD 分离谱图 (1. 木糖醇)

Fig.3 pCEC- μ ELSD electrochromatograms of sugar-free beverage samples (1. Xylitol)

3 讨论

传统反相色谱(RP-HPLC)对强极性和亲水性小分子物质的保留和分离能力较弱,亲水作用色谱(HILIC)提供了一种与传统 RP-HPLC 互补的保留方式,能够为在 RP-HPLC 模式下保留较弱或没有保留的亲水性物质提供合适的保留能力,因而非常适合用于糖醇类样品分离,本实验结果也表明了亲水作用色谱柱对五种糖醇具有很好的保留能力。本实验采用 Amide 80 亲水作用毛细管电色谱柱,对流动相体系、电场方向和电场强度对分离的影响,蒸发温度和载气流速对信噪比的影响分别进行了优化和讨论。

3.1 流动相添加剂体系的选择

pCEC- μ ELSD 联用方法相比 HPLC-ELSD 联用方法,最显著的优势在 pCEC 的电渗流驱动可以有效提高其分离能力和分析速度。在流动相体系中添加适当的酸、碱或缓冲盐溶液,在电场作用下,才能够产生显著的电渗流。并且添加适当的添加

剂,有提高 μ ELSD 信噪比的效果。

本实验选择甲酸、三乙胺、乙酸-乙酸铵、三乙胺-甲酸为添加剂进行考察。分别在流动相中加入 5 mmol/L 甲酸、三乙胺、乙酸-乙酸铵和三乙胺-甲酸(等摩尔添加),考察 5 种糖醇在不同 pH 时的分离情况和信噪比。实验发现,5 种糖醇的分离情况未有明显变化;但信噪比差异明显,其信噪比在不同添加体系下的变化如图 4 所示:

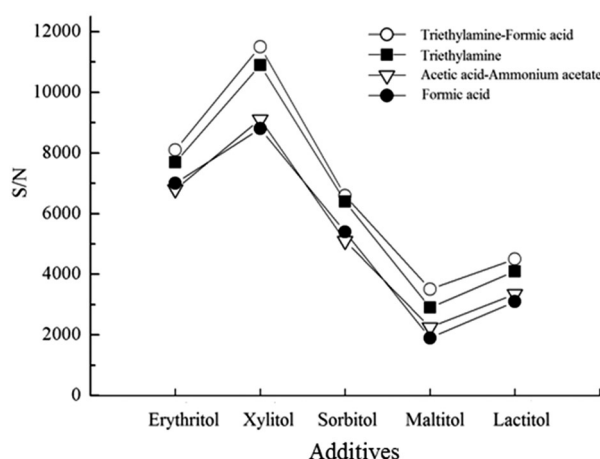


图 4 不同添加剂条件下 5 种糖醇的 pCEC- μ ELSD 信噪比

Fig.4 S/N of pCEC- μ ELSD with 5 sugar alcohols by adding different additives into the mobile phase

实验结果可以看出,三乙胺-甲酸添加体系的信噪比最高,这种添加剂可以形成离子对,能够有效提高溶质颗粒大小,从而提高散射光强度。另外,流动相添加三乙胺时信噪比也有明显提高,与添加三乙胺-甲酸时相差并不大,而且在碱性环境下更利于产生电渗流,故本实验最终选择三乙胺作为流动相添加剂。

3.2 流动相添加剂浓度的优化

分别在流动相中加入 10 mmol/L、20 mmol/L、30 mmol/L、40 mmol/L 和 50 mmol/L 浓度的三乙胺,考察三乙胺不同浓度添加下 5 种糖醇的信噪比,结果如图 5 所示。从图中可以看出,5 种糖醇样品的信噪比随着三乙胺浓度的增加而提高。但当三乙胺浓度大于 40 mmol/L 时,赤藓糖醇的信噪比开始出现下降趋势,并且焦耳热效应随着实验电流增大而增大,不利于实验稳定性,故本实验选择三乙胺添加浓度为 40 mmol/L。

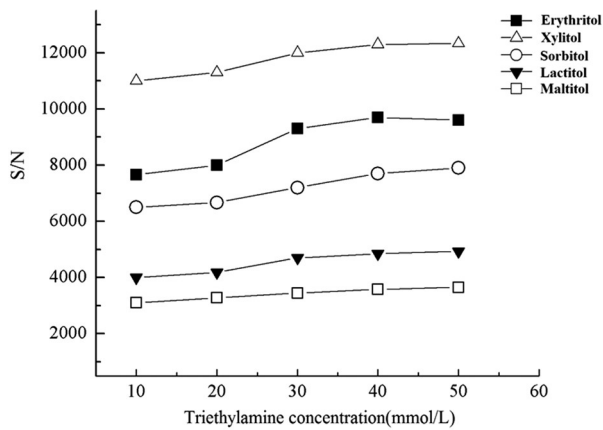


图 5 不同三乙胺浓度下 5 种糖醇的 pCEC-μELSD 信噪比

Fig.5 S/N of pCEC-μELSD with 5 sugar alcohols under different triethylamine concentration

3.3 pCEC 分离电压的选择

电压是 pCEC 实验条件中一个重要的实验参数,施加不同的电压对样品的分离能力和分离速度会产生不同影响。通过前面实验可见,5 种糖醇的分离效果良好,因此考查 pCEC 施加电压对分离速度的影响更有意义。

在流动相中加入 40 mmol/L 的三乙胺,分别施加 2 kV, 4 kV, 5 kV, 8 kV 正向电压,结果如图 6 所示。实验结果表明,随着电压升高,在电渗流的推动下 5 种糖醇的分离速度明显加快,同时色谱峰形变窄;当施加电压为 +5 kV 时,样品分离时间加快到 14 min 左右,并且 5 种糖醇样品完全分离。当施加电压达到 +8 kV 后,分离速度无明显加快,并且仪器电流急剧增大,故本实验最终选择 +5 kV 为施加电压。

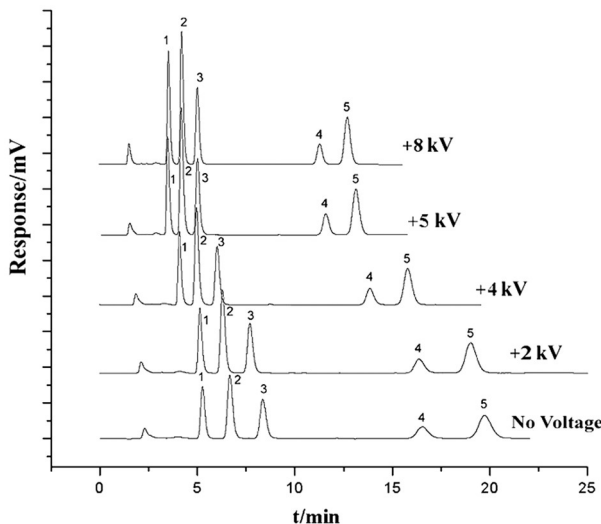


图 6 pCEC 施加电压对 5 种糖醇分离速度的影响

Fig.6 Effect of applied voltage on retention time of five sugar alcohol standards

1. Erythritol; 2. Xylitol; 3. Sorbitol; 4. Maltitol; 5. Lactitol

3.4 μELSD 蒸发温度的选择

本实验在上述优化实验条件下,载气流速 0.8 L/min,分别考察 5 种糖醇在蒸发温度为 90℃、100℃、110℃、120℃ 和 130℃ 时的信噪比,实验结果如图 7 所示。

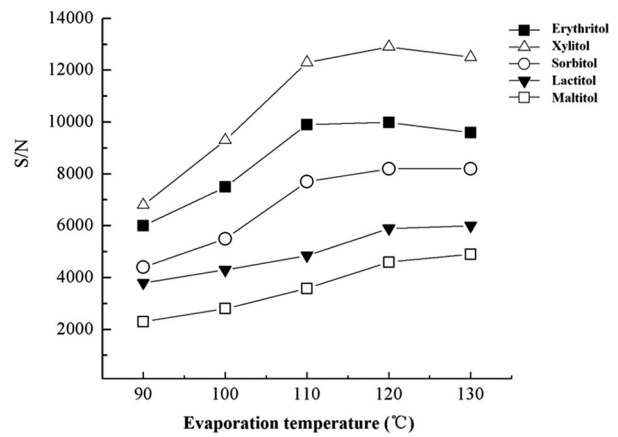


图 7 不同蒸发温度对 5 种糖醇信噪比的影响

Fig.7 Effect of evaporation temperature on S/N for 5 sugar alcohols

实验结果表明,山梨糖醇、麦芽糖醇和乳糖醇随着蒸发温度的升高其信噪比也一直保持上升趋势;而赤藓糖醇信噪比在蒸发温度超过 110℃ 时开始下降,木糖醇信噪比在蒸发温度超过 120℃ 时开始下降。综合考虑,以信噪比较低的麦芽糖醇或乳糖醇为主要优化对象,本实验最终确定 120℃ 为最佳蒸发温度。

3.5 μELSD 载气流速的选择

在研制 pCEC-μELSD 联用时发现,较低的载气流速有利于提高 μELSD 的检测灵敏度。所以本实验在较低的载气流速范围内进行最佳气体流速考察。分别在载气流速为 0.5 L/min、0.6 L/min、0.8 L/min、1.0 L/min 和 1.2 L/min 条件下,考察 5 种糖醇的信噪比,实验结果如图 8 所示:

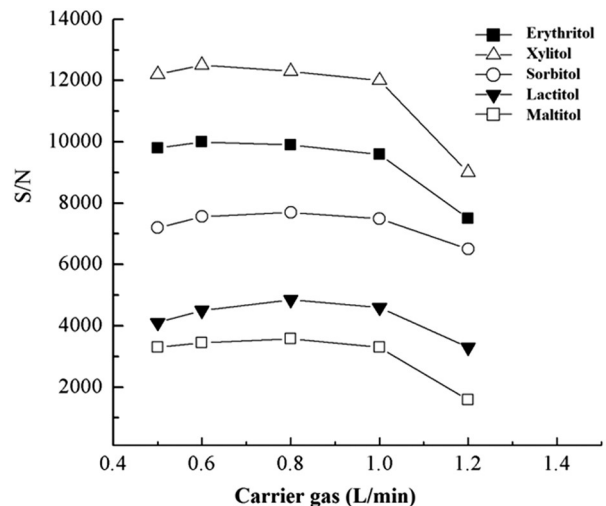


图 8 5 种糖醇信噪比随载气流速的变化

Fig.8 Effect of carrier gas flow on S/N for 5 sugar alcohols

实验结果表明,载气流速低于 0.8 L/min 时,糖醇样品的色谱峰开始明显展宽,影响到了样品分离度,信噪比也均出现了下降趋势。过低的气体流速会降低样品雾化效率,基线噪声变大,色谱峰展宽严重,从而使信噪比降低。故本实验选择 0.8 L/min 为最佳载气流速。

本实验利用加压毛细管电色谱-微流蒸发光散射联用平台,通过流动相体系、电场方向、电场强度、蒸发温度和载气流速的优化与讨论,建立了同时分离检测赤藓糖醇、山梨糖醇、木糖醇、乳糖醇和麦芽糖醇 5 种糖醇的亲水作用电色谱法。实验

结果表明,5种糖醇在线性范围内线性关系良好,线性相关系数(r)均大于0.998;方法最低检出限(LOD, $S/N=3$)在4-11 ng之间;无糖饮料产品中无标注添加的山梨糖醇、赤藓糖醇、乳糖醇和麦芽糖醇的加标回收率较好,在94.6%-107.2%之间,相对标准偏差为1.5%-3.0%之间;而无糖饮料产品中标注添加的木糖醇的加标回收率稍差,在82.4%-90.4%之间,相对标准偏差为3.0%-4.0%之间,这可能是因为木糖醇的线性上限相对较低,无糖饮料样品中含有木糖醇为主要成分且含量较大,可能会因为对照品加入量的增加使得样品中的木糖醇总含量接近本分析方法的线性上限,使得木糖醇样品的加标回收率结果变差。总体来说,本实验建立的分析方法具有良好的准确度和重现性,与现有HPLC方法相比具有简单、快速、灵敏且节约试剂消耗,对于糖醇的测定方法体系是一种有益补充。

参考文献(References)

- [1] Karen G, Arlette B, Pierre C. Adaptation of an evaporative light-scattering detector to micro and capillary liquid chromatography and response assessment[J]. *J Chromatogr A*, 2004, 1051: 43-51
- [2] Wang Yu-hong, Liu Fang, Zhao Hui, et al. Development and Evaluation of Micro Evaporative Light Scattering Detector[J]. *Chin. J. Anal. Chem*, 2012, 40(10): 1622-1626
- [3] Zhou Wen-li, Kan Wen-bin, Wang Yu-hong, et al. Development of evaporative light scattering detector for capillary electrochromatography and capillary liquid chromatography [J]. *Anal Chem*, 2015, 87(18): 9329-9335
- [4] Gao Hong-xiu, Zhou Wen-li, Wang Yu-hong, et al. Construction of Microflow Evaporative Light Scattering Detector Coupled with Pressurized Capillary Electrochromatography and Its Application[J]. *Chin J Anal Chem*, 2014, 42(5): 766-772
- [5] 赵卉,王玉红,刘芳,等.微流蒸发光散射检测器与毛细管液相色谱的联用及其在银杏叶提取物分析中的应用 [J]. *色谱*, 2013, 31(8): 795-799
Zhao Hui, Wang Yu-hong, Liu Fang, et al. Microfluidic evaporative light scattering detector coupled with capillary liquid chromatography and its application to Ginkgo biloba extract analysis [J]. *Chin J Chromatogr*, 2013, 31(8): 795-799
- [6] 周文莉,阚文彬,王玉红,等.微流蒸发光散射检测器与加压毛细管电色谱联用测定川贝枇杷糖浆中6种有效成分的含量[J].*分析测试学报*, 2015, 34(3): 321-327
Zhou Wen-li, Kan Wen-bin, Wang Yu-hong, et al. Determination of Six Active Components in Chuanbei Pipa Syrups by Micro-fluidic Evaporative Light Scattering Detector Coupled to Pressurized Capillary Electrochromatography [J]. *Journal of Instrumental Analysis*, 2015, 34(3): 321-327
- [7] Adams M, Chen Zu-Liang, Landman P, et al. Simultaneous determination by capillary gas chromatography of organic acids, sugars, and sugar alcohols in plant tissue extracts as their trimethylsilyl derivatives[J]. *Anal Biochem*, 1999, 266(1): 77-84
- [8] Gas Chromatography of Organic Acids, Sugars, and Sugar Alcohols in Plant Tissue Extracts as Their Trimethylsilyl Derivatives [J]. *Anal Biochem*, 1999, 266(1): 77-84
- [9] Bartolozzi F, Bertazza G, Bassi D, et al. Simultaneous determination of soluble sugars and organic acids as their trimethylsilyl derivatives in apricot fruits by gas-liquid chromatography[J]. *J Chromatogr A*, 1997, 758(1): 99-107
- [10] Zhang Ya-heng, Zhou Wei, Li Bin. Determination of Sugar Alcohols Sweeteners in Sugar-free Food by Derivatization Capillary Gas Chromatography[J]. *Chin J Anal Chem*, 2013, 41(06): 911-916
- [11] 曹玉林,束天锋,刘艳玲,等.牛奶中三种糖醇类甜味剂的气相色谱测定及前处理方法研究[J].*食品工业科技*, 2015, 36(10): 69-72
Cao Yu-lin, Shu Tian-feng, Liu Yan-ling, et al. Study on pretreatment methods for the simultaneous determination of three kinds of sugar alcohols in milk by gas chromatography[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2015, 36(10): 69-72
- [12] Hanko VP, Rohrer JS. Determination of Carbohydrates, Sugar Alcohols, and Glycols in Cell Cultures and Fermentation Broths Using High-Performance Anion-Exchange Chromatography with Pulsed Amperometric Detection[J]. *Anal. Biochem*, 2000, 283(2): 192-199
- [13] 刘玉峰,唐华澄,李东.离子色谱法在糖和糖醇分析检测中的应用研究[J].*北京工商大学学报(自然科学版)*, 2010, 28(4): 61-64
Liu Yu-feng, Tang Hua-cheng, Li Dong. Determination of sugars and sugar alcohols in foods by ion exchange chromatography [J]. *Journal of Beijing Technology and Business University (Natural Science Edition)* 2010, 28(4): 61-64
- [14] 张水锋,盛华栋,姜侃,等.梯度洗脱优化-离子色谱-脉冲安培法分析婴幼儿配方乳粉中的糖和糖醇[J].*色谱*, 2016, 34(10): 946-950
Zhang Shui-feng, Sheng Hua-dong, Jiang Kan, et al. Determination of carbohydrates and sugar alcohol in infant formula by ion chromatography with pulsed amperometric detection and an optimized gradient elution[J]. *Chin J Chromatogr*, 2016, 34(10): 946-950
- [15] 李黎,刘玉峰,唐华澄,等.高效液相色谱法测定食品中的糖醇[J].*食品科学*, 2007, 28(06): 278-280
Li Li, Liu Yu-feng, Tang Hua-cheng, et al. Determination of Sugar Alcohol in Foods by HPLC Method [J]. *Chinese Food Science*, 2007, 28(06): 278-280
- [16] 陈树东,林晓佳,林森煜,等.高效液相色谱法同时检测胶基糖果中的7种糖醇[J].*食品安全质量检测学报*, 2016, 7(05): 1908-1914
Chen Shu-dong, Lin Xiao-jia, Lin Sen-yu, et al. Simultaneous detection of 7 kinds of sugar alcohols in the gum base candy by high performance liquid chromatography[J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2016, 7(05): 1908-1914
- [17] 刘琳,郝鹏飞,张丽,等.高效液相色谱法测定葡萄酒中多种糖醇[J].*食品研究与开发*, 2016, 37(13): 147-150
Liu Lin, Hao Peng-fei, Zhang Li, et al. Determination of Multiple Sugar Alcohols in Wine by HPLC [J]. *Food Research and Development*, 2016, 37(13): 147-150
- [18] Nojiri S, Taguchi N, Oishi M, et al. Determination of sugar alcohols in confectioneries by high-performance liquid chromatography after nitrobenzoylation Determination of sugar alcohols in confectioneries by high-performance liquid chromatography after nitrobenzoylation [J]. *J Chromatogr A*, 2000, 893(1): 195-200
- [19] 刘亚攀,冉雪琴,陈璐莹,等.柱前紫外衍生-高效液相色谱法同时测定功能食品中八种糖醇和糖[J].*四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(05): 831-835
Liu Ya-pan, Ran Xue-qin, Chen Lu-ying, et al. Simultaneous determination of sugar alcohols and sugars in functional foods by precolumn ultraviolet derivatization-high performance liquid chromatography[J]. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*, 2014, 45(05): 831-835

- acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis[J]. *Lancet*, 2009, 373(9665): 746-758
- [47] Nagao K, Kishi T, Moriwaki M, et al. Comparative clinical profile of mirtazapine and duloxetine in practical clinical settings in Japan: a 4-week open-label, parallel-group study of major depressive disorder [J]. *Neuropsych Dis Treat*, 2013, 9: 781-786
- [48] Cornelius JR, Douaihy AB, Clark DB, et al. Mirtazapine in Comorbid Major Depression and Alcohol Use Disorder: A Long-Term Follow-Up Study[J]. *Journal TOCs*, 2013, 3(1): 1560-1566
- [49] Bunney B, Li J, Walsh D, et al. Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder [J]. *MolPsychiatr*, 2015, 20(1): 48-55
- [50] Zunsain P, Horowitz M, Cattaneo A, et al. Ketamine: synaptogenesis, immunomodulation and glycogen synthase kinase-3 as underlying mechanisms of its antidepressant properties [J]. *MolPsychiatr*, 2013, 18(12): 1236-1241
- [51] Harihar C, Dasari P, Srinivas J S. Intramuscular ketamine in acute depression: a report on two cases [J]. *Indian J Phychita*, 2013, 55(2): 186-188
- [52] De Gioannis A, De Leo D. Oral ketamine augmentation for chronic suicidality in treatment-resistant depression [J]. *AustNz J Psychiat*, 2014, 48(7): 686-686
- [53] Papolos DF, Teicher MH, Faedda GL, et al. Clinical experience using intranasal ketamine in the treatment of pediatric bipolar disorder/fear of harm phenotype[J]. *J Affect Disorders*, 2013, 147(1): 431-436
- [54] Sarkar MK, Kinter M, Mazumder B, et al. Purification and characterisation of a novel antioxidant protein molecule from *Phyllanthus niruri* [J]. *Food Chem*, 2009, 114(4): 1405-1412
- [55] Beurel E, Song L, Jope R. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 is necessary for the rapid antidepressant effect of ketamine in mice [J]. *MolPsychiatr*, 2011, 16(11): 1068-1070
- [56] Bellet MM, Vawter MP, Bunney BG, et al. Ketamine influences CLOCK: BMAL1 function leading to altered circadian gene expression[J]. *PLOS One*, 2011, 6(8): e23982
- [57] Browne CA, Lucki I. Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants [J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4: 1-18
- [58] Kavalali ET, Monteggia LM. Synaptic mechanisms underlying rapid antidepressant action of ketamine [J]. *Perspect*, 2012, 169 (11): 1150-1156

(上接第 145 页)

- [20] Bhandari P, Kumar N, Singh B, et al. Simultaneous determination of sugars and picosides in *Picrorhiza* species using ultrasonic extraction and high-performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection[J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1194: 257-261
- [21] 曹英华,贾丽,钱春燕,等. 蒸发光散射液相色谱测定无糖酸奶中糖醇[J]. *食品研究与开发*, 2011, 32(2): 117-119
- Cao Ying-hua, Jia Li, Qian Chun-yan, et al. Determination of sugar alcohols in Sugar free yoghurt by liquid chromatography with ELSD [J]. *Food Research and Development*, 2011, 32(2): 117-119
- [22] 赵志磊,张玉,闫正,等. HPLC-ELSD 法同时测定无糖食品中糖和糖醇的含量[J]. *食品研究与开发*, 2013, 34(03): 59-62
- Zhao Zhi-lei, Zhang Yu, Yan Zheng, et al. Determination of Sugar and Sugar Alcohol in Sugar Free Foods by HPLC-ELSD[J]. *Food Research and Development*, 2013, 34(03): 59-62
- [23] 丁洪流,李灿,金萍,等. 高效液相色谱-蒸发光散射法测定食品中的单糖、双糖、低聚果糖和糖醇[J]. *色谱*, 2013, 31(8): 804-808
- Ding Hong-liu, Li Can, Jin Ping, et al. Simultaneous determination of monosaccharides disaccharides oligosaccharides and sugar alcohols in foods by high-performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection[J]. *Chin J Chromatogr*, 2013, 31(8): 804-808
- [24] 唐治玉,傅博强,盛灵慧,等. 高效液相色谱-蒸发光散射法测定食品中糖醇含量的研究[J]. *食品工业科技*, 2016, 20: 78-82
- Tang Zhi-yu, Fu Bo-qiang, Sheng Ling-hui, et al. Study on the determination of sugar alcohols in foods by high performance liquid chromatography-evaporative light scattering detection [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2016, 20: 78-82
- [25] 张碧宇,食品中木糖醇、山梨醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇的测定[J]. *食品安全导刊*, 2017, 12: 82
- Zhang Bi-yu. Determination of xylitol, sorbitol, maltose, erythritol in foods[J]. *China Food Safety Magazine*, 2017, 12: 82
- [26] 林慧,颜春荣,徐春祥,等. HPLC-ELSD 法同时测定食品中的 10 种糖和糖醇[J]. *食品科学*, 2013, 34(12): 286-291
- Lin Hui, Yan Chun-rong, Xu Chun-xiang, et al. Simultaneous Determination by HPLC-ELSD of Ten Kinds of Sugars and Sugar Alcohols in Foods[J]. *Food Science*, 2013, 34(12): 286-291
- [27] 刘芳. 蒸发光散射检测器在食品安全方面的应用以及与加压毛细管电色谱的联用[D]. 上海交通大学药硕士论文, 2012-02-01
- Liu Fang. Applications in food safety and coupled with pressurized capillary electrochromatography of evaporative light scattering detection[D]. Dissertation, Shanghai Jiao Tong University, 2012-02-01
- [28] 食品中木糖醇、山梨醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇的测定[S]. GB5009. 279-2016
- Determination of xylitol, sorbitol, maltose, erythritol in foods [S]. GB5009. 279-2016
- [29] 阎超,王玉红,李鹏,等. 加压毛细管电色谱蒸发光散射检测器[P]. 中国发明专利, ZL201110137932.7, 2014-11-19
- Chao Yan, Wang Yu-hong, Li Peng, et al. Pressurized Capillary Electrochromatography- evaporative light scattering detector [P]. China, ZL201110137932.7, 2014-11-19