基于在线固相萃取二维液相色谱的内标法测定维生素 D 滴剂中维生素 D_3 含量

刘慧香[1],刘文涛[2],高天阳[1],王星星[3],孔祥雨[2],宋文艳[3],王燕[1],谢强胜[1]

(1.山东省食品药品检验研究院,工业和信息化部产业技术基础公共服务平台,国家药品监督管理局监管科学创新研究基地,山东省仿制药一致性评价工程技术研究中心,山东 济南 250101;2.山东省药学科学院,山东 济南 250101;3.华夏国药<菏泽>制药有限公司,山东 菏泽 274000)

摘要:目的 建立基于在线固相萃取二维液相色谱测定维生素 D 滴剂中维生素 D_3 含量的内标方法。**方法** 以维生素 D_2 为内标,样品经皂化处理后定容,采用在线固相萃取-二维液相色谱联用进行检测;在线固相萃取采用 Agilent PLRP-S(4.6 mm×12.5 mm,15 μm)固相萃取柱,以水-乙腈-甲醇-甲基叔丁基醚作为淋洗液;第一维液相色谱采用 Agilent Poroshell 120 PFP(4.6 mm×100 mm,4 μm)色谱柱,以 0.1%磷酸-甲醇为流动相进行梯度洗脱;第二维液相色谱采用 ShimNex S-C_{18}-PAH(4.6 mm×150 mm,3 μm)色谱柱,以甲醇为流动相进行等度洗脱;检测波长为 264 nm;配备两个多中心切割阀,在不同时间节点进行切割,对维生素 D_2 和维生素 D_3 峰进行多次切割,达到有效分离和测定。**结果** 维生素 D_3 在 0.557 5~55.75 μg·L^{-1} 范围内,线性关系良好($r \geq 0.999\ 9$);维生素 D_3 仪器精密度和中间精密度试验 *RSD* 分别是 1.0%和 0.89%;重复性试验 *RSD* 为 0.62%;平均加标回收率为 100.5%;供试品溶液在 24 h 内稳定性试验 *RSD* 为 0.86%;维生素 D_3 检出限和定量限分别为 0.17 和 0.56 μg·L^{-1};6 批样品中维生素 D_3 含量为标示量的 99.1%~102.3%。**结论** 本研究建立在线固相萃取-二维液相色谱内标法对维生素 D 滴剂中维生素 D_3 含量进行测定,可以实现目标组分与辅料的完全分离和目标物的准确定量,该技术可为难分离样品的定量分析提供参考。

关键词:在线固相萃取;二维液相;维生素 D_3;内标法;维生素 D 滴剂

中图分类号:R927.2 **文献标志码:**A **文章编号:**2095-5375(2026)09-1007-06

doi:10.13506/j.cnki.jpr.2026.09.007

Determination of vitamin D_3 content in vitamin D drops by an internal standard method based on online solidphase extraction two-dimensional liquid chromatography

LIU Huixiang[1],LIU Wentao[2],GAO Tianyang[1],WANG Xingxing[3],KONG Xiangyu[2],SONG Wenyan[3],WANG Yan[1],XIE Qiangsheng[1]

(1.Ministry of Industry and Information Technology Industrial Technology Infrastructure Public Service Platform,NMPA Regulatory Science Innovation Research Base,Shandong Engineering and Technology Research Center for Generic Drug Consistency Evaluation,Shandong Institute for Food and Drug Control,Jinan 250101,China;2.Shandong Academy of Pharmaceutical Sciences,Jinan 250101,China;3.Cathay Biopharmaceutical <Heze> Co.,Ltd.,Heze 274000,China)

Abstract:Objective To establish an internal standard method for the determination of vitamin D_3 in vitamin D drops based on on-line solid-phase extraction two-dimensional liquid chromatography. **Methods** Vitamin D_2 was used as the internal standard. After saponification and dilution, the sample was detected by on-line solid-phase extraction coupled with two-dimensional liquid chromatography. On-line solid-phase extraction was performed on an Agilent PLRP-S (4.6 mm×12.5 mm,15 μm) column using water-acetonitrile-methanol-methyl tert-butyl ether as the washing solvent. The first-dimensional

作者简介:刘慧香,女,硕士,副主任药师,研究方向:药品质量评价与标准,E-mail:liuhuixiang2014@163.com

通信作者:谢强胜,男,博士,主任药师,研究方向:药品质量控制与研究,E-mail:xie_qsh@163.com

liquid chromatography was performed on an Agilent Poroshell 120 PFP (4.6 mm×100 mm,4 μm) column with a gradient elution using 0.1% phosphoric acid-methanol as the mobile phase. The second-dimensional liquid chromatography was performed on a ShimNex S-C_{18}-PAH (4.6 mm×150 mm,3 μm) column with isocratic elution using methanol as the mobile phase.The detection wavelength was 264 nm.Equipped with two multi-center cutting valves,multiple cuts of vitamin D_2 and vitamin D_3 peaks were performed at different time points to achieve effective separation and determination.**Results** Vitamin D_3 showed a good linear relationship in the range from 0.557 5 to 55.75 μg·L^{-1} ($r \geqslant 0.999\ 9$).The *RSD* for instrument precision and intermediate precision of vitamin D_3 were 1.0% and 0.89%, respectively. The *RSD* for repeatability was 0.62%.The average spiked recovery was 100.5%.The *RSD* for solution stability test within 24 hours was 0.86%.The limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) for vitamin D_3 were 0.17 and 0.56 μg·L^{-1}, respectively.The vitamin D_3 content in six batches of samples ranged from 99.1% to 102.3% of the labeled amount.**Conclusion** The on-line solid-phase extraction two-dimensional liquid chromatography internal standard method established in this study can achieve complete separation and accurate quantification of the target component. This technique provides a reference for the quantitative analysis of difficult-to-separate samples.

Key words: On-line solid-phase extraction; Two-dimensional liquid chromatography; Vitamin D_3; Internal standard method; Vitamin D drops

维生素 D(vitamin D,VD)是类固醇类衍生物,其主要形式为维生素 D_2(VD_2,麦角钙化醇)和维生素 D_3(VD_3,胆钙化醇),并称为钙化醇。维生素 D_2 和维生素 D_3结构不同之处在于其侧链的差异,维生素 D_2的 22 位和 23 位之间为双键,而且在 24 位多了 1 个甲基[1](维生素 D_2和维生素 D_3结构式见图 1)。市售制剂主要有维生素 D 滴剂、维生素 AD 滴剂和软胶囊等,其主要成分为维生素 D_3或维生素 D_2,加鱼肝油或精炼食用植物油(0 ℃左右脱去固体脂肪)溶解并调整浓度后制得[2]。临床主要用于预防、治疗维生素 D 缺乏症(儿童佝偻病)、预防成人骨质疏松症,若长期超量服用可能会引发骨关节肿痛、高钙血症等维生素 D 中毒现象[3]。《中国药典》2025 年版(四部)通则 0722 项下收载了 4 种维生素 D 的含量测定方法[4],前 3 种方法均需对供试品进行皂化、萃取等处理,第四法供试品经正己烷溶解后直接进入第一维液相色谱分析系统,将维生素 D 目标峰切入收集管中,再注入第二维色谱系统,收集管体积约 9 mL,存在分析时间长的问题。食品安全国家标准中收载了 3 种维生素 D 测定方法,其中第二法为在线切换-反相液相色谱法,存在前处理复杂、检测成本高等问题[5]。此外,有关文献报道,采用反相液相色谱法测定口服液、片剂等无油性辅料干扰的制剂中维生素 D 含量,或者采用液质联用仪对维生素 AD 滴剂中维生素 D_3含量进行测定,均存在前处理复杂、检测周期长、环保性差等问题[6-11]。

本研究开发了一种在线固相萃取二维液相色谱内标法,试样经皂化处理,用 50%乙醇定容后过滤,直接上机分析,经紫外检测器检测,以保留时间定性,以维生素 D_2作为内标进行定量,实现目标组分与辅料的完全分离和准确定量。本方法简化了样品前处理步骤、缩短分析时间,有效减小了样品前处理、进样量、仪器响应波动等操作误差,提高了维生素 D_3分析测定效率,为维生素 D 类制剂的准确定量提供了新思路和新方法。

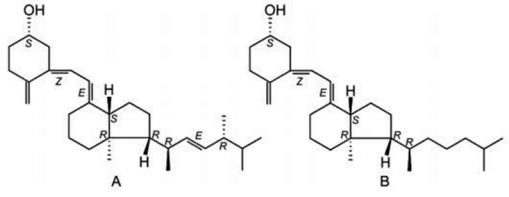


图 1　维生素 D_2(A)和维生素 D_3(B)化学结构式

Fig.1　Chemical structural formulas of vitamin D_2(A) and vitamin D_3(B)

1　仪器与试药

1.1　仪器　Mettler Toledo MS 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司);Nexera LC-40D 二维高效液相色谱仪(日本岛津公司);普析通用 TU—1901 紫外分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);Milli-Q IQ7000 超纯水仪(美国 Millipore 公司)。

1.2　试药　甲醇(色谱纯,默克股份两合公司);乙腈[色谱纯,霍尼韦尔贸易(上海)有限公司];甲基叔丁基醚[色谱纯,赛默飞世尔科技(中国)有限公司];无水乙醇、氢氧化钾、L(+)-抗坏血酸(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);磷酸(色谱纯,天津市科密欧化学试剂有限公司);2,6-二叔丁基对甲酚(BHT,分析纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);水为纯化水,Milli-Q 纯水仪制得;维生素 D_3(批号:100061-202311,含量 100.0%)、维生素 D_2

(批号:100155-202309,含量 99.9%)均购自中国食品药品检定研究院;大豆油(空白辅料,由生产企业提供);维生素 D 滴剂[批号:42503001、42503002、42503003、42502001、42502002、42502003,华夏国药(菏泽)制药有限公司]。

2 方法与结果

2.1 溶液制备

2.1.1 对照品溶液 精密称取维生素 D_3 对照品 10 mg,置 100 mL 棕色量瓶中,加无水乙醇溶解并定容至刻度,得到维生素 D_3 标准储备液。精密量取 0.5 mL 置 100 mL 量瓶中,用甲醇定容后摇匀,得到维生素 D_3 对照品中间溶液。

2.1.2 内标溶液 精密称取维生素 D_2 对照品 10 mg,置 100 mL 棕色量瓶中,加无水乙醇溶解并定容至刻度,得到维生素 D_2 标准储备液。精密量取 5.0 mL 置 100 mL 量瓶中,用甲醇定容后摇匀,得到内标溶液。

2.1.3 供试品溶液 取混匀的试样内容物适量(约 40 单位),置平底烧瓶中,加入维生素 D_2 内标溶液 1.0 mL,依次加入水 20 mL、抗坏血酸 1.0 g 和 BHT 0.1 g,振摇使混匀,再加入无水乙醇 30 mL 和 50% 氢氧化钾溶液 15 mL,置于恒温磁力搅拌器上,80 ℃ 加热皂化 30 min,冷却至室温,用 50% 乙醇转移并定容至 100 mL。取适量皂化液,10 000 $r\cdot min^{-1}$ 高速离心 5 min,再用 0.22 μm 聚偏氟乙烯滤膜过滤,滤液作为待测液。

2.1.4 空白辅料溶液 称取大豆油适量,精密称定,按"2.1.3"项下方法,制备空白辅料溶液。

2.2 色谱条件 在线固相萃取柱(SPE):Agilent PLRP-S(4.6 mm×12.5 mm,15 μm);第一维色谱柱:Agilent Poroshell 120 PFP(4.6 mm×100 mm,4 μm);第二维色谱柱:ShimNex S-C_{18}-PAH(4.6 mm×150 mm,3 μm);捕集柱:Agilent InfinityLab 在线过滤器(孔径 0.5 μm,内径 4.6 mm);柱温:35 ℃;进样体积:100 μL;检测波长:264 nm。

SPE 泵、第一维液相泵和第二维液相泵的流动相及流速、梯度洗脱程序、切阀位置等信息见表 1。

表 1 系统洗脱条件*

Tab.1 System elution conditions*

项目	在线固相萃取系统						一维液相色谱系统				二维液相色谱系统		
	时间/min	A(水,%)	B(乙腈,%)	C(甲醇,%)	D(甲基叔丁基醚,%)	流速/mL·min^{-1}	时间/min	A(0.1%磷酸,%)	B(甲醇,%)	流速/mL·min^{-1}	时间/min	A(甲醇,%)	流速/mL·min^{-1}
梯度	0	20	0	80	0	1.0	0	70	30	0.5	0	100	0.4
	4.0	20	0	80	0	1.0	6.5	70	30	0.5	5.0	100	0.4
	4.1	10	90	0	0	1.0	7.0	25	75	1.0	6.0	100	0.4
	8.0	10	90	0	0	1.0	17.0	10	90	1.0	8.0	100	0.4
	8.5	0	100	0	0	1.0	19.0	0	100	1.0	9.0	100	0.4
	15.0	0	100	0	0	1.0	22.0	0	100	1.0	10.0	100	0.4
	16.0	0	80	0	20	1.0	23.0	70	30	1.0	12.0	100	0.4
	20.0	0	80	0	20	1.0	24.0	70	30	1.0	16.0	100	0.4
	21.0	0	0	100	0	1.0	26.0	70	30	1.0	20.0	100	0.4
	22.0	0	0	100	0	1.0	28.0	70	30	1.0	24.0	100	0.4
	22.1	20	0	80	0	1.0	30.0	70	30	1.0	28.0	100	0.4
	32.0	20	0	80	0	1.0	32.0	70	30	1.0	32.0	100	0.4

注:*阀位置:阀 1:0 min(位置 1~6);4.5 min(位置 1~2);5.9 min(位置 1~6);阀 2:0 min(位置 1~6),15.0 min(位置 1~2);16.5 min(位置 1~6)。

Note: * Valve position: Valve 1: 0 min(Position 1~6);4.5 min(Position 1~2);5.9 min(Position 1~6); Valve 2: 0 min(Position 1~6),15.0 min(Position 1~2);16.5 min(Position 1~6).

2.3 方法学验证

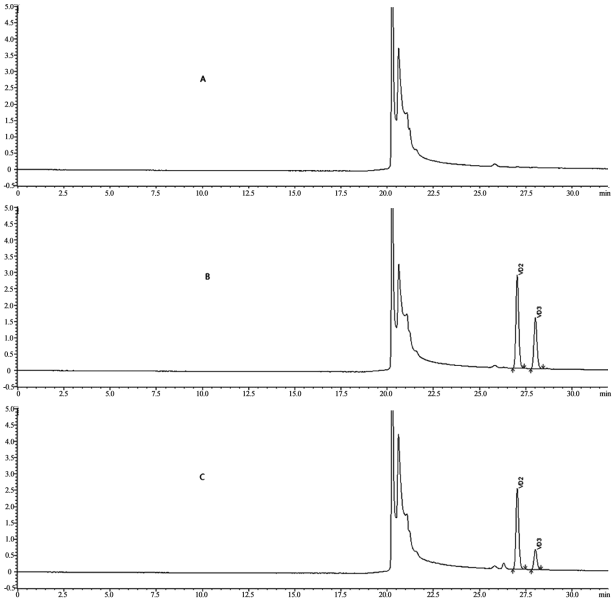
2.3.1 色谱条件的优化

2.3.1.1 切阀时间的影响 主成分在第一维色谱柱的保留时间为 15.971 min,在切割至第二维液相时要考虑到第一维色谱柱到第一维检测器管路的死体积,因此切阀开始时间要略早。开始第一维液相主成分切割至第二维液相的时间段设置为 15.0~16.5 min,第二维色谱图中维生素 D_3 的峰面积为 146 171。当时间段缩短至 15.5~16.3 min 时,峰面积减小至 142 239,因时间范围略窄,导致主成分未能完全切割转移到第二维液相,最终选择第一维切割至第二维的时间段为 15.0~16.5 min。

2.3.1.2 不同色谱柱的影响 分别以 Agilent ZORBAX Eclipse PAH(2.1 mm×100 mm,3.5 μm)色谱柱和 ShimNex S-C_{18}-PAH(4.6 mm×150 mm,3 μm)色谱柱为第二维色谱柱,进行考察。结果表明,采用 Agilent ZORBAX Eclipse PAH 色谱柱,第二维色谱图中维生素 D_2 峰与维生素 D_3 峰无法实现分离。采用色谱柱 ShimNex S-C_{18}-PAH(4.6 mm×150 mm,3 μm),第二维色谱图中维生素 D_2 峰与维生素 D_3 峰

完全分离。

2.3.2　专属性试验　精密量取空白辅料提取液、对照品溶液和供试品溶液各 100 μL 分别按“2.2”项下条件进样测定。结果见图 2 所示，空白辅料（大豆油）对维生素 D_3 峰无干扰。



A.空白辅料提取液；B.对照品溶液；C.供试品溶液

图 2　专属性试验色谱图

A. Blank auxiliary material extraction solution; B. Reference solution; C. Test solution

Fig.2　Specificity test chromatogram

2.3.3　精密度试验　精密吸取对照品溶液，按“2.2”项下色谱条件连续进样 6 次，记录维生素 D_3 和内标维生素 D_2 的峰面积，维生素 D_3 峰面积的相对标准偏差（*RSD*）为 1.3%，维生素 D_2 峰面积的 *RSD* 为0.24%，二者峰面积比值的 *RSD* 为 1.0%。结果表明，仪器精密度良好。

2.3.4　重复性试验　取供试品 6 份，精密称定，按“2.1.3”项下供试品溶液方法制备供试品溶液，按“2.2”项下色谱条件进样检测，供试品中维生素 D_3 的平均含量为 100.6%，*RSD* 为 0.62%（$n=6$）。结果表明，方法重复性良好。

2.3.5　线性关系考察　分别准确吸取适量维生素 D_3 标准中间使用液和维生素 D_2 内标使用液，用 50% 乙醇配制成维生素 D_3 质量浓度为 0.557 5、2.788、5.575、11.15、27.88、55.75 μg·L^{-1} 的标准系列工作液，维生素 D_2 的质量浓度均为 52.20 μg·L^{-1}。

按“2.2”项下色谱条件，依次进样分析，以标准系列工作液维生素 D_3 与内标维生素 D_2 的质量浓度比为横坐标（X），以维生素 D_3 的峰面积与内标维生素 D_2 的峰面积比为纵坐标（Y），绘制标准曲线，维生素 D_3 线性方程：$Y=1.133\ 85X-0.004\ 527\ 62$，相关系数 r 为 0.999 9，表明该内标法具有良好的线性关系。

2.3.6　中间精密度　通过两名不同分析人员，使用同一台高效液相色谱仪，分别在两天内对相同样品中维生素 D_3 含量进行测定，所有测得维生素 D_3 含量的 *RSD* 为 0.89%（$n=12$），结果表明，中间精密度良好。

2.3.7　回收率试验　取供试品 9 份，每份约 15.0 mg，置平底烧瓶中，分 3 组，每组 3 份样品，每份样品中分别加入对照品储备液适量，按“2.1.3”项下方法制备样品，按照“2.2”项下进行二维液相分析，计算回收率，结果见表 2。结果表明，维生素 D_3 回收率良好。

2.3.8　检出限与定量限　精密吸取维生素 D_3 标准中间液和维生素 D_2 内标液适量，用 50% 乙醇稀释适当浓度。按“2.2”项下色谱条件测定，进样量 100 μL，以 *S/N* 为 3 时的质量浓度作为检出限，以 *S/N* 为 10 时的质量浓度作为定量限。维生素 D_3 检出限为 0.17 μg·L^{-1}，定量限为 0.56 μg·L^{-1}。

表 2　回收率试验结果（$n=9$）

Tab.2　Results of recovery rate test（$n=9$）

原有量 /μg	加入量 /μg	测得量 /μg	回收率 /%	平均回收率 /%	*RSD* /%
0.984 8	0.793 4	1.792	101.73		
0.983 2	0.793 4	1.776	99.92		
0.984 4	0.793 4	1.795	102.17		
0.986 3	0.991 8	1.977	99.89		
0.983 9	0.991 8	1.983	100.74	100.5	0.99
0.984 6	0.991 8	1.967	99.05		
0.985 1	1.190 2	2.186	100.90		
0.984 7	1.190 2	2.172	99.76		
0.987 2	1.190 2	2.181	100.30		

2.3.9　稳定性试验　取供试品溶液，按“2.2”项下色谱条件，在 0、4、8、12、18、24 h 分别进样测定，测得供试品中维生素 D_3 浓度 *RSD* 为 0.86%（$n=6$）。结果表明，供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4　样品含量测定　精密量取供试品溶液 100 μL，按“2.2”项下色谱条件进行测定，6 批样品的含量测定结果见表 3，样品中维生素 D_3 含量在 99.1% ~ 102.3%范围内，符合维生素 D 滴剂产品质量标准中的规定。

表 3　样品中维生素 D_3 含量测定结果

Tab.3　Determination results of vitamin D_3 content in samples

批号	规格（单位）	维生素 D_3 含量/%
42503001		99.5
42503002	800	99.1
42503003		101.2
42502001		99.8
42502002	1 000	102.3
42502003		101.5

3 讨论

本研究采用在线固相萃取二维液相色谱内标法对维生素 D 滴剂中维生素 D_3 含量进行研究,总分析时间为 32 min,而《中国药典》2025 年版(四部)通则 0722 四法的分析时间为 80 min[4],本方法缩短了检测时间,提高了分析效率。《GB 5009.296-2023 食品安全国家标准 食品中维生素 D 的测定》中第二法需要将皂化液进行液液萃取或固相萃取净化、浓缩后方可进入二维液相系统[5],本法皂化后只需要过滤处理后即可引入二维液相系统,操作简便,极大缩短了前处理时间。

文献报道的维生素 D 二维液相方法多采用正相色谱系统,以正己烷为主要流动相,而正己烷具有较强的毒性,本法采用反相色谱系统,以甲醇为主,方法相对环保。

已有标准和文献提及的维生素 D 一维液相色谱研究中,样品需经皂化提取、液液萃取或固相萃取、氮吹浓缩、复溶过滤等前处理,部分方法还需正相液相净化、馏分氮吹复溶后引入反相色谱系统,操作烦琐,不仅耗费大量的时间和精力,还易造成测定成分的损失[12-14]。本方法样品经皂化处理后直接用 50% 乙醇定容过滤后即可进样,操作简便,极大缩短了前处理时间;且维生素 D_3 的回收率较高,也极大提高了结果的准确性。

由于样品为强碱溶液,过滤过程需选择合适的滤膜,由于尼龙滤膜的主要成分为聚酰胺,在强碱作用下容易发生水解,从而引入新的杂质。聚四氟乙烯滤膜(PTFE)具有卓越的化学惰性,但高浓度碱液可能会对 PTFE 滤膜的机械强度产生不利影响,导致滤膜破裂,从而影响过滤效果和实验安全。聚偏氟乙烯(PVDF)滤膜具有较强的耐受强碱的能力,最终选择聚偏氟乙烯滤膜。

本试验采用的二维液相系统共有三套泵单元,负责洗脱固相萃取小柱的泵单元主要发挥洗脱碱液、保留待测成分、洗脱再生小柱的功能,为了实现快速洗脱和再生,该套泵流速设置为 1.0 $mL\cdot min^{-1}$。第一维液相泵主要负责洗脱第一根色谱柱,考虑到主成分由固相萃取小柱洗脱至第一维色谱柱时,两套泵单元为串联模式,会导致整体柱压的升高,试验过程中切阀之前 SPE 泵单元压力为 0.7 MPa,第一维泵单元压力为 6.8 MPa,切阀瞬间,在 30 s 内二者压力同步上升至 20.2 MPa,因此第一维泵单元起始流速设为 0.5 $mL\cdot min^{-1}$,同时能实现目标物在第一维色谱柱柱头富集,富集完毕后流速提高至 1.0 $mL\cdot min^{-1}$。第二维色谱对分离度要求高,一般采用细粒径的柱子,流速通常设置为 0.4 $mL\cdot min^{-1}$,既能实现色谱分离,又能节约流动相,从而降低试验成本。本试验涉及较多的管路,建议色谱柱前端均采用不锈钢的一体式接头,从而减小死体积,提高耐压能力。

4 结论

本研究建立维生素 D 滴剂中维生素 D_3 含量测定的在线固相萃取二维液相色谱内标法,通过对该方法线性关系、范围、精密度(仪器精密度、重复性、中间精密度)、稳定性、回收率、检出限、定量限等进行验证,采用该方法对 6 批次样品进行分析。该方法前处理简单,分离度高,准确度好,适用于维生素 D 滴剂中维生素 D_3 的含量测定,可用于评价维生素 D 滴剂类产品的质量状况。本方法降低了检测成本、缩短了分析时间,为基质复杂难以分离样品的定量分析提供了分析思路。

参考文献:

[1] Holick M F. The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites[J]. J Nutr, 1990, 120(Suppl 11):1464-1469.

[2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典 2025 年版(二部)[S].北京:中国医药科技出版社,2025:1540,1551.

[3] 周建烈,刘启沛.实用维生素矿物质补充剂手册[M].北京:中国轻工业出版社,2003:46-48.

[4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典 2025 年版(四部)[S].北京:中国医药科技出版社,2025:155-157.

[5] 国家卫生健康委员会,国家市场监督管理总局.食品中维生素 D 的测定:GB 5009.296-2023[S].北京:中国标准出版社,2023.

[6] 许强,刘金生,王轶鹏,等.反相高效液相色谱法测定维生素 D_2 和维生素 D_3[J].理化检验(化学分册),2011,47(10):1168-1169.

[7] 范世德,廖晓君,邱正霞,等.RP-HPLC 法测定钙佳锌口服液中维生素 D_2 含量[J].中国医药导报,2010,7(13):59-60.

[8] 周璟明,许福春,陈秀明,等.高效液相色谱-串联三重四极杆质谱法测定维生素 D/AD 滴剂(软胶囊)中维生素 D_3 的含量[J].药物分析杂志,2022,42(5):780-788.

[9] 陈建彪.在线净化二维液相色谱快速检测食品中维生素 A、D、E[J].食品安全检测学报,2019,10(6):1726

-1733.
[10] 马莉,王英新,王龙江,等.复方碳酸钙泡腾颗粒中维生素 D_3 含量测定的方法改进[J].药学研究,2017,36(7):393-395.
[11] 王瑾,施洁明,张立雯,等.HPLC 法测定维生素 D 含量结果计算方法的研究[J].中国药品标准,2020,21(2):107-113.
[12] 韦月早,杨世联,黄艳芳,等.高效液相色谱法测定多种维生素多种矿物质片中的维生素 D_3 含量[J].大众科技,2019,21(6):40-42.
[13] Zhang Y H,Lin Y K,Yang X L,et al.Fast determination of vitamin A,vitamin D and vitamin E in food by online SPE combined with heart-cutting two dimensional Liquid Chromatography[J].J Food Compos Anal,2021(101):103983.
[14] 李媛,范芳芳,张敏娟,等.半制备-高效液相色谱法测定乳粉中维生素 D_2 和 D_3 含量[J].中国乳业,2022(3):66-70.

(收稿日期:2026-06-16)

(上接第 989 页)

[8] Malhotra A,Grunstein R R,Fietze I,et al.Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity[J].N Engl J Med,2024,391(13):1193-1205.
[9] Doan A E,Mueller K P,Chen A Y,et al.FOXO1 is a master regulator of memory programming in CAR T cells[J].Nature,2024,629(8010):211-218.
[10] Pang Z,Zhang H,Zheng S,et al.HNF4α-CDKL3 axis restricts MASLD progression by targeting FoxO1 via noncanonical phosphorylation[J].Hepatology,2025,82(3):702-721.
[11] Zhang W,Hong W.Upregulation of miR-519d-3p inhibits viability,proliferation,and G1/S cell cycle transition of oral squamous cell carcinoma cells through targeting CCND1[J].Cancer Biother Radiopharm,2024,39(2):153-163.
[12] Wang Y,Wang Q,Li X,et al.Paeoniflorin sensitizes breast cancer cells to tamoxifen by downregulating microRNA-15b via the FOXO1/CCND1/β-catenin axis[J].Drug Des Devel Ther,2021(15):245-257.
[13] Cai J,Zhou X,Zhuang Y,et al.Reprogramming of fatty acid metabolism via PPARα-orchestrated FADS2 in keratinocytes modulates skin inflammation in psoriasis[J].Adv Sci(Weinh),2025,12(40):e17049.
[14] Nagashima T,Shigematsu N,Maruki R,et al.Discovery of novel forkhead box O1 inhibitors for treating type 2 diabetes:improvement of fasting glycemia in diabetic db/db mice[J].Mol Pharmacol,2010,78(5):961-970.
[15] Santos B F,Grenho I,Martel P J,et al.FOXO family isoforms[J].Cell Death Dis,2023,14(10):702.
[16] Shi F,Li T,Liu Z,et al.FOXO1:Another avenue for treating digestive malignancy?[J].Semin Cancer Biol,2018(50):124-131.
[17] Fan Y,Lu J,Liu J,et al.1,3-dichloro-2-propanol induced hepatic lipid accumulation by inhibiting autophagy via AKT/mTOR/FOXO1 pathway in mice[J].Food Chem Toxicol,2021(157):112578.
[18] Cheng C,Wang Y,Huo J,et al.SIRT6 knockdown alleviates keratinocyte hyperproliferation and inflammation in psoriasis via modulating acetylation of FOXO1[J].Int Immunopharmacol,2025(146):113932.
[19] Li B,Lei J,Yang L,et al.Dysregulation of Akt-FOXO1 pathway leads to dysfunction of regulatory T cells in patients with psoriasis[J].J Invest Dermatol,2019,139(10):2098-2107.
[20] Huang Z,Liu L,Zhang J,et al.Glucose-sensing glucagon-like peptide-1 receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus regulate glucose metabolism[J].Sci Adv,2022,8(23):eabn5345.
[21] 李含章,祁羚,张小蕾,等.电针对帕金森病小鼠胰高血糖样肽-1 受体/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 蛋白通路的调控作用[J].针刺研究,2022,47(1):27-32.
[22] Cai P,Lu Y,Yin Z,et al.Baicalein ameliorates osteoporosis via AKT/FOXO1 signaling[J].Aging(Albany NY),2021,13(13):17370-17379.
[23] da Silva R S,de Paiva I H R,Mendon A I P,et al.Anorexigenic and anti-inflammatory signaling pathways of semaglutide via the microbiota-gut--brain axis in obese mice[J].Inflammopharmacology,2025,33(2):845-864.

(收稿日期:2026-03-02)