盐酸氨基葡萄糖片中5-HMF的含量测定及形成动力学研究Δ

倪东宇[1,2*]，王琼芬[2]，张梦奇[2]，李　彬[2]，石　婧[2]，徐　虹[2]，张　帅[1#]（1.浙江海洋大学食品与药学学院，浙江 舟山　316022；2.舟山市食品药品检验检测研究院，浙江 舟山　316021）

中图分类号　R917　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）08-0950-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.11

摘　要　目的　建立测定盐酸氨基葡萄糖片中5-羟甲基糠醛（5-HMF）含量的方法，分析其含量变化规律及影响因素。**方法**　采用高效液相色谱法对5-HMF进行定量测定，以Shim-pack GIST C_{18}-AQ为色谱柱，0.1%磷酸溶液-甲醇（90∶10，*V*/*V*）为流动相，柱温为30 ℃，检测波长为284 nm，流速为1.0 mL/min，进样量为20 μL。通过不同温度反应动力学实验分析5-HMF含量与反应温度、反应时间的相关性，建立其形成动力学模型。**结果**　5-HMF检测质量浓度的线性范围为0.057～5.698 μg/mL（r=0.999 9）；检测限为5.70 ng/mL，定量限为17.09 ng/mL；精密度、重复性和稳定性（24 h）试验的RSD均小于1.0%（n=6）；加样回收率为99.38%～99.73%（RSD=0.53%，n=9）。8批样品含量为4.10～35.13 μg/g。反应动力学实验数据拟合结果显示，随着反应温度升高、反应时间延长，样品中5-HMF含量越高。50、60、70、80 ℃下，5-HMF含量与反应时间均呈线性关系，符合零级动力学模型，反应速率常数分别为6.789、7.715、8.815、11.430。**结论**　所建含量测定方法专属性强、灵敏度高、准确度好；反应温度和反应时间是影响盐酸氨基葡萄糖片中5-HMF形成的重要因素，其含量变化规律符合零级动力学模型。

关键词　盐酸氨基葡萄糖片；5-羟甲基糠醛；高效液相色谱法；含量测定；形成动力学

Content determination of 5-HMF in glucosamine hydrochloride tablets and formation kinetics study

NI Dongyu[1,2], WANG Qiongfen[2], ZHANG Mengqi[2], LI Bin[2], SHI Jing[2], XU Hong[2], ZHANG Shuai[1] (1. College of Food and Pharmacy, Zhejiang Ocean University, Zhejiang Zhoushan 316022, China; 2. Zhoushan Institute for Food and Drug Control, Zhejiang Zhoushan 316021, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To establish the method for the content determination of 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) in glucosamine hydrochloride tablets, and to analyze its regularity and influential factors. **METHODS** Quantitative analysis of 5-HMF was performed using high-performance liquid chromatography. The analysis was conducted on Shim-pack GIST C_{18}-AQ column with mobile phase consisted of 0.1% phosphoric acid solution-methanol (90∶10, *V*/*V*) at the flow rate of 1.0 mL/min. The column temperature was 30 ℃, and detection wavelength was 284 nm. The injection volume was 20 μL. Reaction kinetics test of different temperatures was adopted to analyze the relationship of 5-HMF content with reaction temperature and reaction time, and utilized to build its formation kinetic model. **RESULTS** The linger range of 5-HMF was 0.057-5.698 μg/mL (r=0.999 9). The limits of detection and quantitation were 5.70 and 17.09 ng/mL; RSDs of precision, repeatability and stability (24 h) tests were all lower than 1.0% (n=6). The average recoveries ranged from 99.38% to 99.73% (RSD=0.53%, n=9). The contents of the 5-HMF in 8 batches of samples ranged 4.10-35.13 μg/g. Results of data fitting in reaction kinetics test showed that the higher reaction temperature and the longer reaction time, the higher 5-HMF content in the sample. At 50, 60, 70 and 80 ℃, the relationship between the content of 5-HMF and the reaction time was linear, in accordance with a zero-order kinetic model. The reaction rate constants were 6.789, 7.715, 8.815 and 11.430, respectively. **CONCLUSIONS** The established method has strong specificity, high sensitivity, and good accuracy; the reaction temperature and reaction time are important influential factors for the formation of 5-HMF in glucosamine hydrochloride tables. The change rule of its content conforms to the zero-order kinetic model.

KEYWORDS　glucosamine hydrochloride tables; 5-hydroxymethylfurfural; HPLC; content determination; formation kinetics

5-羟甲基糠醛（5-hydroxymethylfurfural，5-HMF）是一种含有呋喃环的小分子化合物，是葡萄糖等单糖化合物在高温或弱酸等条件下脱水产生的醛类化合物，也是美拉德反应的重要产物。文献报道，5-HMF可引起人体

Δ**基金项目**　浙江省药品监管系统科技计划项目（No.2021004）

＊**第一作者**　主管药师，硕士研究生。研究方向：药物质量分析与检测。电话：0580-2033860。E-mail：nidongyu9307@163.com

＃**通信作者**　副研究员，硕士生导师，博士。研究方向：药品、食品分析。E-mail：zs_4444666666@163.com

横纹肌麻痹、内脏损害，同时具有神经毒性和一定的基因毒性，此外还可刺激眼睛、皮肤、上呼吸道及黏膜[1－3]。5-HMF为含糖类药物生产和贮存中产生的主要降解产物，已在相关药品标准中规定了限值，如2020年版《中国药典》（一部、二部）中规定了20多个药品的5-HMF限值。目前，关于5-HMF形成机制和安全性的报道较多[4－5]。祝清芬等[6]通过毒理学预测软件预测了5-HMF的基因毒性，结果显示，5-HMF为2类基因毒性杂质，对人体具有遗传毒性，可能存在潜在的致癌性。

氨基葡萄糖是从天然甲壳素中水解提取的氨基己糖，具有促进人体黏多糖合成，改善关节软骨代谢，促进软骨细胞修复，以及预防和治疗骨关节炎和骨质疏松症的作用[7－8]。由于氨基葡萄糖结构中含有氨基和羰基，而美拉德反应又称为羰氨反应，因此氨基葡萄糖自身具备了发生美拉德反应的条件[9]，这可触发5-HMF的形成，因此有必要对氨基葡萄糖相关制剂中的5-HMF含量进行研究。氨基葡萄糖制剂主要以盐酸盐和硫酸盐形式存在，由于盐酸氨基葡萄糖制剂的稳定性、纯度以及疗效高于硫酸氨基葡萄糖制剂[10]，因此盐酸氨基葡萄糖制剂的临床使用更为广泛。目前，有研究测定了盐酸氨基葡萄糖原料药中5-HMF的含量[11]，但其制剂（片、胶囊）中5-HMF的含量测定尚未见报道。盐酸氨基葡萄糖胶囊为原料过筛后直接填装，工艺简单，而片剂生产工艺较为复杂，不同厂家的工艺特征和工艺参数不同，这对5-HMF的形成具有较大影响[12]。本课题组前期研究发现，采用湿法制粒工艺生产的盐酸氨基葡萄糖片中5-HMF含量较高，且与贮存时间存在一定的相关性。因此，本研究采用高效液相色谱（HPLC）法测定了盐酸氨基葡萄糖片中5-HMF的含量，通过对不同温度反应体系中5-HMF含量进行拟合，并建立反应动力学模型，以分析其含量变化规律及影响因素，旨在为临床安全用药提供参考。

1　材料

1.1　主要仪器

本研究所用主要仪器有1260型HPLC仪（美国Agilent公司）、XSE205DU型电子天平[梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司]、DHG-9071A型电热恒温干燥箱（上海精宏实验设备有限公司）、KQ-250DV型数控超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）等。

1.2　主要药品与试剂

5-HMF对照品（批号111626-202215，纯度99.5%）购自中国食品药品检定研究院，8批盐酸氨基葡萄糖片（编号S1～S8，批号分别为201257、210213、210503、210914、211102、211121、220137、220326，规格0.75 g/片）、盐酸氨基葡萄糖片阴性样品（批号220622，规格0.75 g/片）均购自国内某厂家；甲醇为色谱纯，磷酸为优级纯，水为超纯水。

2　方法与结果

2.1　5-HMF的含量测定

2.1.1　色谱条件　以Shim-pack GIST C_{18}-AQ（4.6 mm×150 mm，3 μm）为色谱柱，以0.1%磷酸溶液-甲醇（90∶10，*V*/*V*）为流动相；流速为1.0 mL/min；柱温为30 ℃；检测波长为284 nm；进样量为20 μL。

2.1.2　对照品溶液的制备　精密称取5-HMF对照品适量，加水溶解，制成5-HMF质量浓度为0.142 mg/mL的对照品储备液，于4 ℃保存。精密吸取上述储备液适量，加水稀释，制成5-HMF质量浓度为5.698 μg/mL的对照品溶液。

2.1.3　供试品溶液的制备　取盐酸氨基葡萄糖片10片，除去包衣，研细，精密称取（约相当于盐酸氨基葡萄糖500 mg）适量，置于50 mL容量瓶中，加水40 mL，超声（功率250 W，频率40 kHz）处理10 min，加水定容至刻度，摇匀，静置5 min后，取上清液，经0.22 μm滤膜滤过，即得。

2.1.4　阴性样品溶液的制备　称取盐酸氨基葡萄糖片阴性样品，按“2.1.3”项下方法制备阴性样品溶液。

2.1.5　专属性试验　分别精密吸取上述对照品溶液、供试品溶液和阴性样品溶液，按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。结果显示，供试品溶液中5-HMF和相邻峰之间分离良好，在阴性样品溶液中与5-HMF相同保留时间处无干扰峰。结果见图1。

2.1.6　线性关系及定量限、检测限考察　精密吸取“2.1.2”项下对照品储备液适量，加水稀释，制成5-HMF质量浓度分别为5.698、2.849、1.425、0.712、0.285、0.057 μg/mL的系列标准溶液。取上述系列标准溶液，按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。以5-HMF质量浓度（*x*）为横坐标、峰面积（*y*）为纵坐标进行线性回归。结果显示，5-HMF的回归方程为$y=151.69x-1.389$（$r=0.999\ 9$），表明5-HMF检测质量浓度的线性范围为0.057～5.698 μg/mL。取线性范围内最低质量浓度溶液（0.057 μg/mL），加水稀释，分别以信噪比10∶1作为定量限，3∶1作为检测限。结果显示，定量限为17.09 ng/mL，检测限为5.70 ng/mL。

2.1.7　精密度试验　取“2.1.3”项下供试品溶液（编号S1），按“2.1.1”项下色谱条件连续进样6次，记录峰面积。结果显示，5-HMF峰面积的RSD为0.21%（$n=6$），表明方法精密度良好。

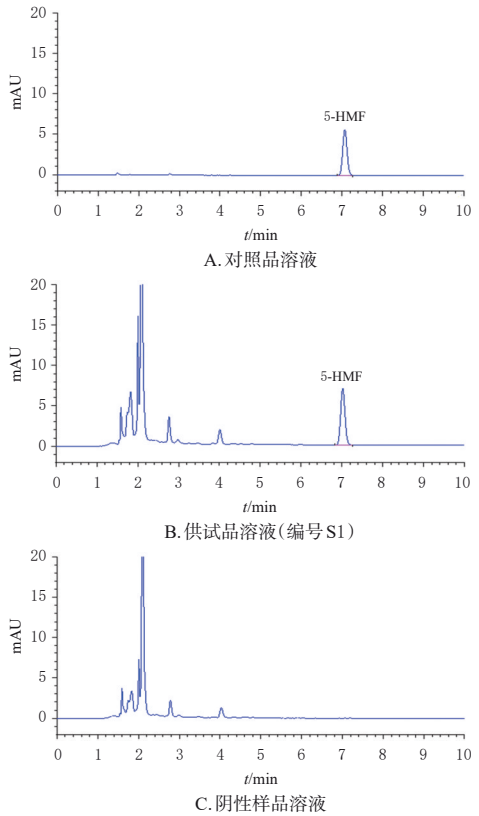


图1　5-HMF对照品溶液、供试品溶液、阴性样品溶液的HPLC图

2.1.8　重复性试验　取样品（编号S1）细粉，共6份，精密称定，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，再按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录峰面积，依据标准曲线计算样品中5-HMF含量并换算成盐酸氨基葡萄糖片标示量的含量。结果显示，5-HMF的含量为30.44 μg/g，RSD为0.59%（n=6），表明方法重复性良好。

2.1.9　稳定性试验　取供试品溶液（编号S1），分别于室温下放置0、4、8、12、18、24 h时按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录峰面积。结果显示，5-HMF峰面积的RSD为0.36%（n=6），表明供试品溶液于室温下放置24 h内稳定性良好。

2.1.10　加样回收率试验　取样品（编号S1）细粉适量（约相当于盐酸氨基葡萄糖250 mg），共9份，精密称定，分别置于50 mL容量瓶中，按已知量的80%、100%、120%精密加入“2.1.2”项下对照品溶液，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，再按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录峰面积并计算加样回收率。结果显示，5-HMF的加样回收率为99.38%～99.73%（RSD=0.53%，n=9），表明方法准确度好。

2.1.11　样品含量测定　精密称取8批样品，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，再按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录峰面积，依据标准曲线计算样品中5-HMF含量并换算成相当于盐酸氨基葡萄糖片标示量的含量，每批样品平行测定3次。结果见表1。由表1可见，不同批次样品中5-HMF含量为4.10～35.13 μg/g，含量差异较大。使用SPSS 26软件对贮存时间（贮存时间为生产日期到样品检测时间2022年6或7月）与5-HMF含量进行相关性分析，结果显示，贮存时间与5-HMF含量呈显著正相关（P<0.01），表明盐酸氨基葡萄糖片中5-HMF含量呈明显的动态变化趋势。

表1　8批样品中5-HMF的含量测定结果（n=3，μg/g）

编号	生产日期	5-HMF含量	编号	生产日期	5-HMF含量
S1	2020年12月	30.82	S5	2021年11月	10.97
S2	2021年2月	35.13	S6	2021年11月	6.81
S3	2021年5月	26.65	S7	2022年1月	8.09
S4	2021年9月	18.84	S8	2022年3月	4.10

2.2　5-HMF的形成动力学研究

2.2.1　反应动力学实验　取样品（编号S8）细粉，共4份，平铺于称量瓶中，加盖密封后，分别置于50、60、70、80 ℃恒温箱中放置7 d，每隔1 d取细粉适量（约相当于盐酸氨基葡萄糖500 mg），精密称定，平行3份，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，再按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，依据标准曲线计算样品中5-HMF含量并换算成相当于盐酸氨基葡萄糖片标示量的含量。结果显示，反应温度越高，反应时间越长，样品中5-HMF含量越高，同一反应温度下5-HMF含量与反应时间呈正相关。与放置第0天相同反应温度相比，50、60 ℃下放置第1天时5-HMF含量增加小于5倍；70、80 ℃下放置第1天时5-HMF含量快速上升，相比放置第0天相同反应温度时，5-HMF含量增加超过10倍，表明当反应温度超过60 ℃时，反应存在快速诱导期。结果见表2。

表2　不同反应温度、时间下样品中5-HMF的含量测定结果（$\bar{x}\pm s$，n=3，μg/g）

时间/d	50 ℃	60 ℃	70 ℃	80 ℃
0	4.10±0.03	4.10±0.03	4.10±0.03	4.10±0.03
1	14.21±0.27	18.63±0.32	42.57±0.88	50.58±1.48
2	25.87±0.35	31.17±1.56	52.56±1.46	64.65±1.12
3	36.12±0.68	42.03±1.12	66.36±1.23	82.17±2.98
4	41.53±1.99	50.56±0.98	71.48±2.44	91.32±2.23
5	43.32±0.66	53.25±1.12	80.34±1.23	99.02±1.21
6	51.92±1.48	59.12±1.43	86.16±1.28	111.50±3.74
7	57.81±1.08	68.27±1.28	97.79±3.74	120.40±1.78

2.2.2　5-HMF形成动力学模型分析　热反应体系中5-HMF含量随时间的变化规律，可采用零级动力学模型或一级动力学模型进行分析，拟合得到不同温度下的反应速率常数（k），再利用Arrhenius公式计算5-HMF的表观活化能（E_a，kJ/mol），公式如下[13]：

$$\text{零级动力学模型：}C_t=C_0+k_0\cdot t \quad \cdots\cdots (1)$$

$$\text{一级动力学模型：}C_t=C_0\exp(k_1\cdot t) \quad \cdots\cdots (2)$$

式中，C_t为t时的5-HMF含量（μg/g），C_0为5-HMF

的起始含量（μg/g），t为反应时间（h），k_0为零级反应速率常数，k_1为一级反应速率常数。

Arrhenius公式：$k=k_f\exp(-E_a/RT)$ ……（3）

式中，k_f为速率因子（1/d），R为气体常数[8.314 J/(k·mol)]，T为热力学温度（K）。

拟合后建立的模型以根平均方差（root mean square error，RMSE）、回归系数（R^2）、精确因子（accuracy factor，A_f）和偏差因子（bias factor，B_f）对模型进行评价，公式如下[13]：

$$RMSE=\sqrt{\sum(预测值-实测值)^2/(n-1)} \quad \cdots\cdots (4)$$

$$A_f=10^{\sum lg(预测值/实测值)/n} \quad \cdots\cdots (5)$$

$$B_f=10^{\sum lg(预测值/实测值)/n} \quad \cdots\cdots (6)$$

式中，n为实测值个数。

采用Excel 2016对表1中的5-HMF含量结果进行拟合。结果显示，50、60、70、80 ℃下，5-HMF含量与反应时间均呈线性关系，符合零级动力学模型，k值随反应温度升高而增大。模型评价结果显示，不同反应温度线性拟合的R^2均大于0.96，A_f和B_f值均接近1，RMSE的值较小，表明不同反应温度模型对数据的拟合度高、精确性好[14]，提示该模型能够很好地描述5-HMF含量随反应时间变化的规律。5-HMF的E_a为16.00 kJ/mol，E_a较低，表明反应速率对反应温度具有较强的依赖性，较高反应温度下更容易发生反应，提示反应温度和反应时间是影响盐酸氨基葡萄糖片中5-HMF形成的重要因素。结果见图2、表3。

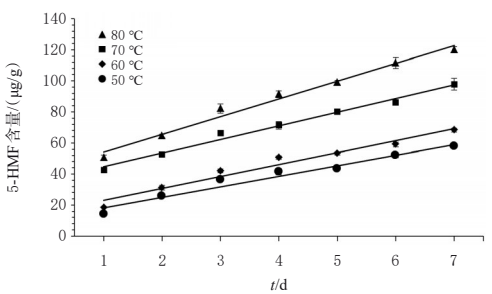


图2　不同反应温度下5-HMF的含量-时间曲线

表3　5-HMF形成动力学分析结果

温度/℃	拟合方程	k	R^2	A_f	B_f	RMSE
50	C_t=11.53+6.789t	6.789	0.962 9	1.081	1.001	2.922
60	C_t=15.28+7.715t	7.715	0.965 7	1.070	1.012	3.142
70	C_t=35.78+8.815t	8.815	0.987 0	1.025	1.002	2.190
80	C_t=42.80+11.430t	11.430	0.985 3	1.030	1.003	3.013
k_f	2 548					
E_a/(kJ/mol)	16.00					

3　讨论

3.1　流动相选择

本课题组前期分别对水-甲醇、0.1%磷酸溶液-甲醇、0.1%甲酸溶液-甲醇流动相体系进行考察，结果显示，以水-甲醇为流动相时，5-HMF峰存在明显的前沿，洗脱效果显著低于另外2种流动相。进一步比较后，0.1%磷酸溶液-甲醇、0.1%甲酸溶液-甲醇所得5-HMF峰形基本一致，但考虑到甲酸具有腐蚀性和刺激性，故选择0.1%磷酸溶液-甲醇为流动相。同时，本课题组又对0.1%磷酸溶液与甲醇的体积比（95∶5、90∶10、85∶15）进行优化，结果显示，当二者体积比为90∶10时，所得5-HMF峰形最佳，故选择0.1%磷酸溶液-甲醇（90∶10，V/V）为5-HMF含量测定的流动相。

3.2　不同制粒工艺对盐酸氨基葡萄糖片中5-HMF含量的影响

本课题组前期调研并收集了不同厂家的盐酸氨基葡萄糖片，结果发现，不同厂家的生产工艺特性、工艺参数差异较大，5-HMF含量也相距甚远。5-HMF作为氨基葡萄糖美拉德反应的降解产物，不同制粒工艺对5-HMF具有较大的影响。本研究所用盐酸氨基葡萄糖片采用湿法制粒，需对药物颗粒进行干燥处理，因此干燥温度、干燥时间可直接影响样品中5-HMF含量，温度越高、时间越长，样品中5-HMF含量越高。而采用干法制粒的盐酸氨基葡萄糖片不涉及干燥处理，通过对4批不同生产日期的样品进行测定，发现5-HMF的平均含量仅为2.4 μg/g。本课题组前期参考湿法制粒工艺中的干燥温度和时间，利用反应动力学模型预测得到50、60、70、80 ℃下加热2 h产生的5-HMF含量分别为12.09、15.93、36.51、43.75 μg/g；加热4 h的5-HMF含量分别为12.66、16.57、37.25、44.70 μg/g。预测结果显示，在短时间的加热过程中，反应温度相比反应时间，对5-HMF含量影响更大。考虑到5-HMF为基因毒性杂质且在贮存中仍会持续形成，因此厂家应将样品中5-HMF含量尽可能降到最低。在湿法制粒工艺中，建议厂家优先选择较低干燥温度（如50 ℃），适当延长干燥时间，在不影响疗效的前提下，进一步降低样品中5-HMF的含量。为验证不同批号样品中5-HMF含量与原料药是否存在相关性，本课题组咨询厂家后发现，原料药均来自同一厂家，且均未检出5-HMF，表明盐酸氨基葡萄糖片中测得的5-HMF很可能为其生产和贮存中降解产生。此外，影响氨基葡萄糖发生美拉德反应的因素较为复杂，氨基葡萄糖和辅料间化学特性的相容性也可能是影响5-HMF形成的因素之一，故后续有待对辅料的优选进行研究。

3.3　贮存条件对5-HMF含量的影响

本课题组前期运用公式（3），由5-HMF的E_a预测得到了10、20、30 ℃下的k值分别为2.836、3.577、4.443，提示常温下盐酸氨基葡萄糖片中5-HMF形成反应速率对

温度具有较高依赖性，由此推测贮存温度对5-HMF含量影响明显。考虑到低温度下5-HMF反应动力学模型对数据的拟合性可能会产生一定偏倚，因此常温下预测得到的k值仅仅是理论预测值。鉴于盐酸氨基葡萄糖片中5-HMF形成反应速率与温度具有相关性，因此有必要对其贮存条件进行修改，建议由“遮光，密闭保存”改为“遮光，阴凉处密闭保存”。

3.4 现行标准限度合理性分析

盐酸氨基葡萄糖片用于治疗和预防各类关节炎时，其疗程不少于6周。按照国际人用药品注册技术协调会和2020年版《中国药典》（四部）收载的遗传毒性杂质控制指导原则相关要求，2类基因毒性杂质的毒理学关注阈值以20 μg/d计算[14—15]，同时结合临床实际，推算得到盐酸氨基葡萄糖片中5-HMF含量的限度为0.001 3%（13.33 μg/g）。本研究中，8批样品中有4批超过该限度值，这些样品的生产日期均较早，表明尽管这些药品出厂时5-HMF含量较低，但在室温下随着贮存时间延长，5-HMF含量呈动态增加趋势。同时，形成动力学研究结果也显示，温度和时间对5-HMF的形成具有显著影响。目前，在已收载5-HMF限度的盐酸氨基葡萄糖制剂生产企业注册质量标准中，规定其限度均为不得过0.1%（1 000 μg/g），该限度远高于基于毒理学关注阈值的限度，存在安全隐患。5-HMF作为一个共性的基因毒性杂质普遍存在于含糖类注射剂、中药糖浆等制剂中，且含量较高。因此，不同于其他一些药物中特定的基因毒性杂质，必须严格按毒理学关注阈值的限度对其进行控制。本研究中，虽然盐酸氨基葡萄糖片中检出的5-HMF含量较低，但在贮存过程中其含量会随时间延长而增加，若质量标准中的限度规定过严，则可能导致上市后的药品中该杂质含量超标的概率增大。故在制定制剂中该杂质的限度时，不仅要考虑其自身的形成特性和生产工艺的可行性，同时还应兼顾其他制剂的要求。因此建议将限度值修订为不得过0.01%。

综上所述，本研究建立了盐酸氨基葡萄糖片中5-HMF的含量测定方法，该方法专属性强、灵敏度高、准确度好；反应温度和反应时间是影响盐酸氨基葡萄糖片中5-HMF形成的重要因素。5-HMF含量变化规律符合零级动力学模型，建议生产工艺中尽可能采用较低干燥温度，同时药品应置于遮光、阴凉处密闭保存。

参考文献

[1] 朱秀清，雷文华，黄雨洋，等. 5-羟甲基糠醛在食品中的变化及其安全性研究进展[J]. 食品安全质量检测学报，2022，13(15)：4983-4991.

[2] 赵玲，周臣清，朱婉清，等. 5-羟甲基糠醛的生物安全性和生物活性研究进展[J]. 食品工业科技，2016，37(11)：372-377.

[3] 潘卓，邵禾欣，刘婷，等. 中药注射剂中安全性相关物质5-羟甲基糠醛的研究进展[J]. 中国中药杂志，2017，42(10)：1842-1846.

[4] 曹粤锋，孙逍，谢升谷，等. 右旋糖酐40葡萄糖注射液中遗传毒性降解杂质含量测定及风险因素分析[J]. 中国现代应用药学，2021，38(12)：1474-1478.

[5] 关贵彬，张瑜，刘迪，等. 中药与食品中共性成分5-羟甲基-2-糠醛的生物活性及其安全性研究进展[J]. 中国药师，2018，21(8)：1456-1459.

[6] 祝清芬，魏霞，王维剑，等. 基于杂质遗传毒性谈药物中5-羟甲基糠醛的质量控制[J]. 药物分析杂志，2018，38(3)：485-489.

[7] 韩丽华. 盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗骨关节炎的现状及进展研究[J]. 中国现代药物应用，2020，14(8)：232-233.

[8] 肖壮，唐涛，孙先润，等. 骨关节炎治疗药物的研究进展[J]. 中国药房，2016，27(35)：5037-5040.

[9] 步芬，李博，徐光富，等. 壳寡糖/氨基葡萄糖非酶褐变研究进展[J]. 食品工业，2013，34(5)：181-185.

[10] 喻斌，刘卓群，柴川，等. 给予盐酸氨基葡萄糖和硫酸氨基葡萄糖后的氨基葡萄糖药动学和生物利用度研究[J]. 中国药理学通报，2019，35(2)：278-282.

[11] 陈伯玮，徐千捷，赵霞，等. 高效液相色谱法测定盐酸氨基葡萄糖中5-羟甲基糠醛[J]. 药物生物技术，2014，21(5)：441-444.

[12] 沈丹丹，曾杰，吴群，等. 盐酸氨基葡萄糖原料及制剂的药学影响因素研究[J]. 中国药业，2016，25(23)：46-50.

[13] 张玉玉，张兴，章慧莺，等. 3种单糖模拟体系中5-羟甲基糠醛的形成动力学分析[J]. 食品科学，2014，35(17)：41-47.

[14] ICH. M7：assessment and control of DNA reactive（mutagenic）impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk [EB/OL].[2022-09-09]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICHProducts/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf.

[15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[S].2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：527-530.

（收稿日期：2022-09-26　修回日期：2023-03-10）

（编辑：陈　宏）