文章编号:1008-1534(2026)05-0428-07

HPLC-MS/MS 法测定丁苯酞原料药中 6 种潜在基因毒性杂质

马永青[1,2],王露露[2],任 阔[1],黄怡峰[1],闫宇轩[1],张 伟[1,3],
杨俊免[1,3],范天龙[3],冯 捷[4]

(1. 河北广祥制药有限公司,河北沧州 061100;2. 河北医科大学药学院,河北石家庄 050017;
3. 石家庄四药有限公司,河北石家庄 052165;4. 中国药科大学理学院,江苏南京 211198)

摘 要:为了进一步健全丁苯酞原料药质量控制机制,提升药品安全性,建立了一种高效液相色谱-串联质谱(high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry,HPLC-MS/MS)法,对丁苯酞原料药中 6 种潜在基因毒性杂质实现有效测定。采用 Waters XBridge® C_{18} 色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm),以 0.05%(体积分数)甲酸水溶液(A)和甲醇(B)为流动相,进行梯度洗脱;质谱采用电喷雾离子化,负离子多反应监测模式,对丁苯酞原料药中 5-溴-3-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮(杂质 H)、4-溴-3-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮(杂质 I)、6-溴-3-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮(杂质 G)、3-溴-2-甲酰基苯甲酸(杂质 L)、5-溴-2-甲酰基苯甲酸(杂质 M)、4-溴-2-甲酰基苯甲酸(杂质 N)等 6 种基因毒性杂质定量检测。结果表明:杂质 L、杂质 N 和杂质 G 在质量分别为 0.019 6~0.196 2、0.020 4~0.203 2、0.021 2~0.212 4 ng($r \geqslant 0.998\ 0$、$n=6$)内线性关系良好,定量限为 0.0196~0.0212 ng,平均回收率为 103.9%~105.5%;将建立的分析方法用于 3 批原料药检测,操作简单、定量准确、专属性好,均未检出潜在基因毒性杂质。该方法适用于丁苯酞原料药中 6 种基因毒性杂质的检测,并可为其他药品基因毒性杂质检测提供参考。

关键词:化学分析;基因毒性杂质;高效液相色谱-串联质谱法;丁苯酞

中图分类号:R917 **文献标识码**:A **DOI**: 10.7535/hbgykj.2026yx05006

Determination of six potential genotoxic impurities in butylphthalide active pharmaceutical ingredient by HPLC-MS/MS method

MA Yongqing[1,2], WANG Lulu[2], REN Kuo[1], HUANG Yifeng[1], YAN Yuxuan[1],
ZHANG Wei[1,3], YANG Junmian[1,3], FAN Tianlong[3], FENG Jie[4]

(1. Hebei Guangxiang Pharmaceutical Company Limited, Cangzhou, Hebei 061100, China; 2. College of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China; 3. Shijiazhuang No. 4 Pharmaceutical Company Limited,

收稿日期:2026-06-04;修回日期:2026-08-04;责任编辑:王海云
基金项目:沧州市自然科学基金(23241003002N)
第一作者简介:马永青(1978—),女,河北石家庄人,正高级工程师,博士,主要从事药物研发和药品质量控制方面的研究。
通信作者:冯捷副教授。E-mail:1020162519@cpu.edu.cn

马永青,王露露,任阔,等. HPLC-MS/MS 法测定丁苯酞原料药中 6 种潜在基因毒性杂质[J]. 河北工业科技,2026,43(5):428-434.
Ma Yongqing, Wang Lulu, Ren Kuo, et al. Determination of six potential genotoxic impurities in butylphthalide active pharmaceutical ingredient by HPLC-MS/MS method[J]. Hebei Journal of Industrial Science and Technology, 2026, 43(5): 428-434.

Shijiazhuang, Hebei 052165, China; 4. School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu 211198, China)

Abstract: To further imporve the quality control mechanism of the bulk drug of butylphthalide APIs and enhance drug safety, a high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method was established for the accurate determination of six potential genotoxic impurities in butylphthalide bulk drug. The separation was performed on a Waters XBridge® C_{18} column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) with gradient elution using 0.05% formic acid in water (A) and methanol (B) as the mobile phase. Mass spectrometry was conducted with electrospray ionization (ESI) in negative ion multiple reaction monitoring (MRM) mode for the quantitative detection of the six genotoxic impurities including 5-bromo-3-hydroxyisobenzofuran-1 (3H) -one, 4-bromo-3-hydroxyisobenzofuran-1 (3H) -one, 6-bromo-3-hydroxyisobenzofuran-1 (3H) -one, 3-bromo-2-formylbenzoic acid, 5-bromo-2-formylbenzoic acid and 4-bromo-2-formylbenzoic acid in butylphthalide bulk drug. The results demonstrate excellent linearity of three genotoxic impurities, including impurity L、impurity N and impurity G, within the mass concentration ranges of 0.019 6～0.196 2 ng, 0.020 4～0.203 2 ng and 0.021 2～0.212 4 ng, respectively ($r \geqslant 0.998\ 0$, $n=6$), with a limit of quantitation of 0.019 6～0.021 2 ng, and an average recovery of 103.9%～105.5%. The established method is applied to three batches of APIs, with no detectable levels of the six potential genotoxic impurities. The analytical method for butylphthalide genotoxic impurities described herein is simple to operate, accurate in quantification, and highly specific, making it suitable for the detection of these six impurities in butylphthalide APIs. The method can serve as a reference for the detection of genotoxic impurities in other pharmaceuticals.

Keywords: chemical analysis; potential genotoxic impurities; HPLC-MS/MS; butylphthalide

丁苯酞[即 3-丁基-1(3H)-异苯并呋喃酮]是一种抗脑卒中药物，具有多重作用机制，包括抑制线粒体损伤、抗氧化和神经细胞凋亡、维持神经元超微结构等[1]，并在减少基底节区脑梗死、改善神经功能缺损和防治帕金森病中发挥潜在的保护作用[2-4]。原料药合成过程中可能引入基因毒性杂质(potential genotoxic impurities，PGIs)，包括工艺杂质和降解杂质，而基因毒性杂质可直接或间接损伤细胞 DNA 复制，导致 DNA 染色体断裂、DNA 重组等，是肿瘤成瘤原因之一[5-6]，即使极微量也会造成不可逆危害，且损伤效应会随遗传物质复制不断放大。因此，建立基因毒性杂质的精确检测方法，制定相关控制策略至关重要[7]。国际药品监管机构[如人用药品注册技术要求国际协调理事会(international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use，ICH)、欧洲药品管理局(european medicines agency，EMA)与美国食品药品监督管理局(US food and drug administration，USFDA)]根据毒理学关注阈值(threshold of toxicological concern，TTC)相继发布指导原则[8]。

目前，对基因毒性杂质的检测一般采用气相色谱法[9]、液相色谱法[10-12]，或通过柱前衍生化与仪器分析联用[13]。传统分析方法灵敏度低、选择性差、抗基质干扰能力弱，无法进行痕量分析。而色谱-质谱联用技术将色谱高效分离能力和质谱精确质量分析能力相结合，具有高选择性、高灵敏度的优势[14]，已被广泛应用于化学、生物学、环境科学等领域，同时也被用于药物的基因毒性杂质痕量分析中[15]。

因此，本文基于对丁苯酞原料药中基因毒性杂质的控制要求，结合生产工艺路线(含起始物料工艺)，推测出可能引入成品的 6 种含警示结构的杂质，并以这 6 种潜在基因毒性杂质为研究对象，建立一种高效液相色谱-串联质谱(high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry，HPLC-MS/MS)法，进行高灵敏度、强专属性的定量测定，以期实现对丁苯酞原料药的质量控制。

1　材　料

1.1　仪　器

高效液相色谱-三重四极杆质谱联用仪，由日本岛津公司提供；Waters XBridge® C_{18} 色谱柱(250 mm×4.6 mm，5 μm)，由沃特世公司提供；电子天平(XSR105DU)，由梅特勒托利多科技(中国)有限公司提供；超纯水仪(Milli-Q)，由美国密理博公司提供。

1.2　试药和试剂

甲醇(LC-MS 级)，由默克公司提供；甲酸(分析纯)，由科密欧化学试剂有限公司提供；去离子水，由实验室自制。

5-溴-3-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮(纯度不小

于 98.00%，以下简称杂质 H），由上海毕得医药有限公司提供；4-溴-3-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮（纯度不小于 97.76%，以下简称杂质 I），由河北广祥制药有限公司提供；6-溴-3-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮（纯度不小于 98.00%，以下简称杂质 G），由上海阿拉丁生化科技股份有限公司提供；3-溴-2-甲酰基苯甲酸（纯度不小于 97.00%，以下简称杂质 L），由河北广祥制药有限公司提供；5-溴-2-甲酰基苯甲酸（纯度不小于 97.00%，以下简称杂质 M），由上海毕得医药有限公司提供；4-溴-2-甲酰基苯甲酸（纯度不小于 98.00%，以下简称杂质 N），由河北广祥制药有限公司提供；丁苯酞原料药（批号为 BUT-220301、BUT-220302、BUT-220303，验证批产品），由河北广祥制药有限公司提供。

2 方 法

2.1 溶液的制备

2.1.1 空白溶液的制备

取适量水和甲醇，以体积比 30∶70 混合均匀，即得。

2.1.2 对照品溶液的制备

分别取对照品杂质 H、杂质 I、杂质 G、杂质 L、杂质 M、杂质 N 适量，精密称定，分别加入 70%（体积分数，下同）甲醇溶液溶解并定量稀释，制成每 1 mL 中约含 100 ng 杂质的溶液，作为对照品贮备液。

分别取对照品杂质 H、杂质 I、杂质 G、杂质 L、杂质 M、杂质 N 适量，精密称定，加入 70%甲醇溶液溶解并定量稀释，制成每 1 mL 中各杂质均为 100 ng 的混合溶液，作为混合对照品贮备液。精密量取混合对照品贮备液适量，加 70%甲醇溶液定量稀释，制成每 1 mL 中各杂质均为 5 ng 的溶液，即得对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备

取丁苯酞原料适量，精密称定，加 70%甲醇溶液溶解，并稀释制成每 1 mL 中含 2 mg 丁苯酞的供试品溶液。

2.1.4 系统适用性溶液的制备

取丁苯酞原料约 40 mg，精密称定，置于 20 mL 量瓶中，精密量取混合对照品贮备液 1 mL，加 70%甲醇溶液至刻度，摇匀。

2.2 色谱与质谱条件

2.2.1 色谱条件

色谱柱为 Waters XBridge® C_{18}（250 mm×4.6 mm，5 μm），以 0.05%（体积分数）甲酸水溶液（A）-甲醇（B）为流动相，并按表 1 所示进行梯度洗脱，流速为 1 mL/min，柱温为 30 ℃，样品温度为 10 ℃，进样体积为 20 μL。

表 1 流动相梯度洗脱程序

Tab.1 Mobile phase gradient elution program

时间/min	φ(流动相 A)/%	φ(流动相 B)/%
0～6	40	60
6～7	40→10	60→90
7～10	10	90
10～10.1	10→40	90→60
10.1～15	40	60

2.2.2 质谱条件

利用岛津 LabSolutions 工作站的 MRM 方法开发功能，优化母离子、子离子及碰撞电压。采用电喷雾（electro-spray ionization，ESI）离子源负离子扫描、多反应监测模式（multiple reaction monitoring，MRM），毛细管电压为 3.20 kV，电喷雾离子源温度为 350 ℃，干燥气体流速为 10 mL/min，雾气室压力为 3 200 V，化合物检测离子对（m/z）为 228.8→184.8（定量离子），最佳碰撞电压（CE）为－15 eV。

2.3 方法学考察

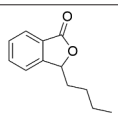
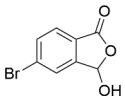
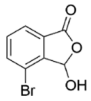
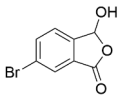
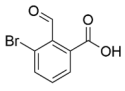
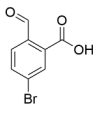
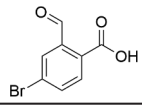
2.3.1 专属性考察

杂质 H、杂质 I、杂质 G、杂质 L、杂质 M、杂质 N 为起始物料引入的不同位置溴取代杂质，均为卤代芳烃，含有基因毒警示结构。其中：杂质 L、杂质 M、杂质 N 含有苯甲醛基团和卤代芳烃基团；杂质 H 和杂质 N、杂质 I 和杂质 L、杂质 G 和杂质 M 为互变异构体。丁苯酞及其基因毒性杂质化学结构如表 2 所示。

分别精密量取空白溶液、供试品（以批号为 BUT-220302 的丁苯酞原料药制备，下同）溶液、对照品溶液，按照“2.2.1”项下色谱条件和“2.2.2”项下质谱条件进行分析。结果表明，杂质 L、杂质 I、杂质 H、杂质 N、杂质 G、杂质 M 的保留时间分别为 4.40、4.41、5.63、5.66、6.03、6.04 min，空白溶液及供试品溶液对杂质 L、杂质 N、杂质 G 检测无干扰，方法专属性良好。空白溶液、对照品溶液和供试品溶液的质谱图分别如图 1—图 3 所示。其中，杂质 I 与杂质 L、杂质 H 与杂质 N、杂质 G 与杂质 M 的定量离子及保留时间两两相同，选择以杂质 L 计算杂质 I 与杂质 L 的总和、以杂质 N 计算杂质 H 与杂质 N 的总和、以杂质 G 计算杂质 G 与杂质 M 的总和（下同）。

表 2　丁苯酞及其基因毒性杂质的化学结构

Tab. 2　Chemical structural formula of 3-n-butylphthalide and its genotoxic impurities

物质名称	结构式	化学名	来　源
丁苯酞		3-丁基-1（3H）-异苯并呋喃酮	主成分
杂质-H		5-溴-3-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮	工艺杂质
杂质-I		4-溴-3-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮	工艺杂质
杂质-G		6-溴-3-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮	工艺杂质
杂质-L		3-溴-2-甲酰基苯甲酸	工艺杂质
杂质-M		5-溴-2-甲酰基苯甲酸	工艺杂质
杂质-N		4-溴-2-甲酰基苯甲酸	工艺杂质

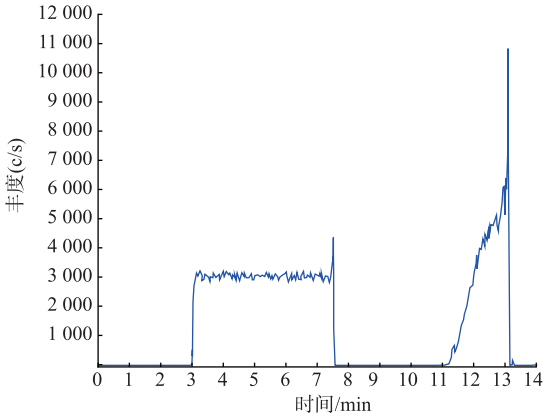


图 1　空白溶液的质谱图

Fig. 1　Mass spectrum of blank solution

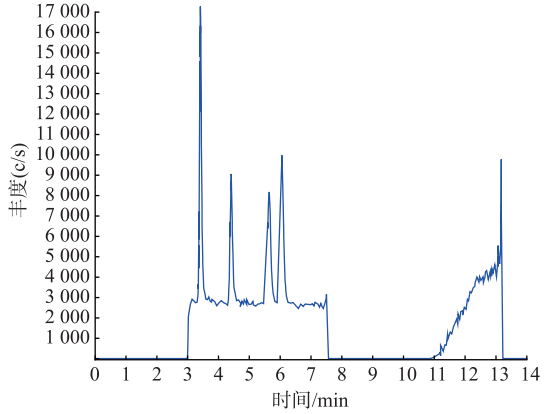


图 2　对照品溶液质谱图

Fig. 2　Mass spectrum of control solution

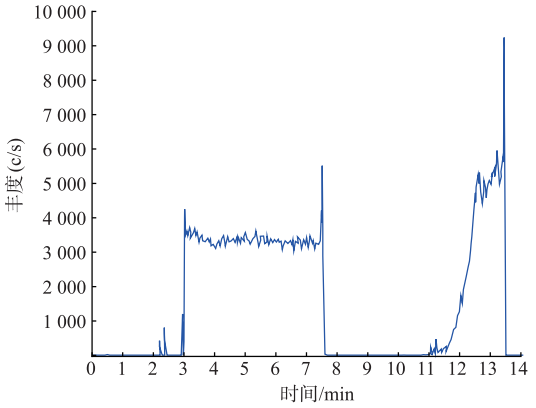


图 3　供试品（批号：BUT-220302）溶液的质谱图

Fig. 3　Mass spectrum of sample solution (Batch No.: BUT-220302)

2.3.2　精密度考察

精密量取对照品溶液，按照“2.2.1”项下色谱条件和“2.2.2”项下质谱条件进行分析，重复进样 6 次，结果表明，杂质 L、杂质 N、杂质 G 峰面积的 RSD 分别为 4.19%、2.91%和 3.16%，所测 6 份对照品溶液峰面积的 RSD 均小于 10%，表明方法仪器的精密度良好。

2.3.3　检测限和定量限

精密量取对照品溶液适量，加 70%甲醇溶液定量稀释，分别制成质量浓度为 0.5 ng/mL 的检出限（以下简称 LOD）溶液和质量浓度为 1 ng/mL 的定量限（以下简称 LOQ）溶液。精密量取 LOD 溶液和 LOQ 溶液

适量，按照“2.2.1”项下色谱条件和“2.2.2”项下质谱条件进行分析。结果表明，杂质 L、杂质 N、杂质 G 的 LOQ 溶液峰面积的 RSD 分别为 4.31%、9.94%和 7.47%，所测 6 份 LOQ 溶液峰面积的 RSD 均小于 10%，信噪比（S/N）分别为 11、14 和 16.5，均大于 10。杂质 L、杂质 N、杂质 G 的 LOD 溶液 S/N 分别为 5.1、7.5 和 7.7。经计算，杂质 L 的 LOD 和 LOQ 分别为 0.009 8 ng 和 0.019 6 ng；杂质 N 的 LOD 和 LOQ 分别为 0.010 2 ng 和 0.020 4 ng；杂质 G 的 LOD 和 LOQ 分别为 0.010 6 ng 和 0.021 2 ng。结果表明，所有杂质的 LOD、LOQ 均能满足检测要求，方法灵敏度良好。

2.3.4 线性关系考察

杂质 I 与杂质 L、杂质 H 与杂质 N、杂质 G 与杂质 M 互为同分异构体，因此只需对杂质 L、杂质 N、杂质 G 进行线性回归分析即可。精密量取对照品贮备液适量，加 70%甲醇溶液定量稀释，制成质量浓度分别为 0.98、1.96、2.94、4.90、6.86、9.81 ng/mL 的杂质 L 系列溶液，质量浓度分别为 1.02、2.03、3.05、5.08、7.11、10.16 ng/mL 的杂质 N 系列溶液，质量浓度分别为 1.06、2.12、3.19、5.31、7.43、10.62 ng/mL 的杂质 G 系列溶液。按照“2.2.1”项下色谱条件和“2.2.2”项下质谱条件进行分析，以进样量作为横坐标（x），峰面积作为纵坐标（y），进行线性回归，绘制标准曲线。基因毒性杂质的线性回归方程如表 3 所示。结果表明，在限定浓度范围内，杂质的峰面积与其质量浓度的线性关系良好。

表 3 基因毒性杂质的线性回归方程

Tab. 3 Linear regression equation of the genotoxic impurities

杂质名称	回归方程	相关系数（$n=6$）	线性范围/ng
杂质 L	$y = 8\,403.2x - 1015.9$	$r=0.998\,0$	0.019 6～0.196 2
杂质 N	$y = 9\,570.9x - 172.94$	$r=0.999\,4$	0.020 4～0.203 2
杂质 G	$y = 12\,464x - 1\,680.9$	$r=0.998\,9$	0.021 2～0.212 4

2.3.5 加样回收率试验

杂质 I 与杂质 L、杂质 H 与杂质 N、杂质 G 与杂质 M 互为同分异构体，因此只需对杂质 L、杂质 N、杂质 G 进行加样回收率分析即可。取丁苯酞原料药约 20 mg，精密称定，置于 10 mL 量瓶中，分别加入混合对照品贮备液 0.3、0.5、0.7 mL，用 70%甲醇溶液稀释定容至刻度，作为低、中、高浓度 3 个水平的加样溶液。精密量取各溶液，按照“2.2.1”项下色谱条件和“2.2.2”项下质谱条件进行分析。基因毒性杂质的加样回收率结果如表 4 所示。由表可知，杂质 L、杂质 N、杂质 G 的低、中、高浓度加样溶液的平均回收率分别为 104.2%、103.9%和 105.5%，RSD 分别为 3.06%、5.07%和 3.23%。结果表明，方法回收率良好。

表 4 基因毒性杂质的加样回收率结果

Tab. 4 Results of the sample spiked recoveries for the genotoxic impurities

杂质名称	加入量/ng	平均测得值/ng	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
杂质 L	29.42	31.67	107.64	104.2	3.06
	49.03	50.96	103.93		
	68.65	69.38	101.07		
杂质 N	30.49	33.29	109.19	103.9	5.07
	50.81	52.64	103.59		
	71.14	70.45	99.03		
杂质 G	31.86	34.60	108.45	105.5	3.23
	53.10	56.09	105.63		
	74.34	76.11	102.38		

2.3.6 稳定性试验

杂质 I 与杂质 L、杂质 H 与杂质 N、杂质 G 与杂质 M 互为同分异构体，因此只需对杂质 L、杂质 N、杂质 G 进行稳定性分析即可。将对照品溶液、供试品溶液在室温下静置，每隔 0、2、4、6、8 h，按照“2.2.1”项下色谱条件和“2.2.2”项下质谱条件进行分析，记录谱图。稳定性试验结果如表 5 所示。由表可知：对照品溶液中杂质 L、杂质 N、杂质 G 峰面积的 RSD 分别为 1.91%、6.55%和 4.26%，均小于 10%；供试品溶液中各杂质均未检出。结果表明，对照品溶液和供试品溶液 8 h 内稳定。

表 5 基因毒性杂质的稳定性试验结果

Tab. 5 Results of the stability test for the genotoxic impurities

杂质名称	峰面积					平均值	RSD/%
	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h		
杂质 L	38 920	38 951	38 835	38 285	37 220	38 442	1.91
杂质 N	50 208	50 896	51 984	54 336	58 825	53 250	6.55
杂质 G	69 839	63 156	68 309	67 814	70 544	67 932	4.26

注：表中数据均为对照品溶液检出，供试品溶液中均未检出相应杂质。

2.4 样品检测

分别取批号为 BUT-220301、BUT-220302、BUT-220303 共 3 批丁苯酞原料药，采用本文建立的 HPLC-MS/MS 法对其进行检测。按照“2.1.3”项下制备供试品溶液，并按照“2.2.1”项下色谱条件和“2.2.2”项下质谱条件进行测定。采用外标法，以

杂质 L 计算供试品溶液所含杂质 I 与杂质 L 的总和、以杂质 N 计算杂质 H 与杂质 N 的总和、以杂质 G 计算杂质 G 与杂质 M 的总和。实际样品杂质检测结果如表 6 所示。根据《ICH 协调指南 M7 评估和控制药物中 DNA 反应性(致突变)杂质以限制潜在的致癌风险》[16]，基于 TTC(1.5 μg/d)作为可接受的每日摄入量为基准，以丁苯酞胶囊的最大日用量为 0.6 g 进行计算，限度应不得过 0.000 25%。由表 6 中结果可知，3 批丁苯酞原料药中 6 种杂质的检出量均低于安全限度。

表 6　实际样品杂质检测结果

Tab. 6　Results of the impurities detection in actual samples

批　号	ω(杂质)/%		
	杂质 H 和杂质 N 的总和	杂质 I 和杂质 L 的总和	杂质 G 和杂质 M 的总和
BUT-220301	n. d.	n. d.	n. d.
BUT-220302	n. d.	n. d.	n. d.
BUT-220303	n. d.	n. d.	n. d.

注：n. d. 表示未检出(not detected)或小于检出限。

3　结　语

本文利用 HPLC-MS/MS 联用技术，建立丁苯酞原料药中 6 种潜在基因毒性杂质痕量分析方法，并对分析方法进行了方法学验证，为建立丁苯酞原料药质量标准提供数据参考。主要结论如下。

1) 色谱条件采用 Waters XBridge® C_{18} 色谱柱(250 mm×4.6 mm，5 μm)，以 0.05%甲酸水溶液(A)和甲醇(B)为流动相梯度洗脱；质谱条件优化后，确定在 ESI 离子源负离子模式下，碰撞电压(CE)为−15 eV 时，m/z 228.8→184.8 响应最高，适用作定量离子对。

2) 杂质 I 与杂质 L、杂质 H 与杂质 N、杂质 G 与杂质 M 两两互为同分异构体，具有相同分子式及分子质量，相同质谱电离条件下，产生一致的定性和定量离子碎片，可实现 2 种同分异构体杂质同步定量分析。

3) 根据《ICH 协调指南 M7 评估和控制药物中 DNA 反应性(致突变)杂质以限制潜在的致癌风险》，基于 TTC(1.5 μg/d)作为可接受的每日摄入量为基准，以丁苯酞胶囊的最大日用量为 0.6 g 进行计算，限度应不得过 0.000 25%。

本文所建丁苯酞原料药中 6 种潜在基因毒性杂质痕量分析方法，专属性强、灵敏度高、准确度好，可为丁苯酞原料药国家药品标准制定提供依据，保障药品安全、有效和质量可控。后续研究中，可对丁苯酞制剂中基因毒性杂质做进一步深入系统研究。

参考文献/References：

[1] 张慧予. 丁苯酞促进线粒体自噬保护阿尔茨海默病神经元的分子机制[D]. 沈阳：中国医科大学，2019.
Zhang Huiyu. The molecular mechanism of 3-N-butylphthalide (NBP) promotes mitophagy for protecting neurons in Alzheimer's disease[D]. Shenyang: China Medical University, 2019.

[2] 孔起良，刘娟，杨震，等. 早期使用丁苯酞注射液治疗基底节区脑梗死对侧支循环建立及神经功能的影响[J]. 临床神经病学杂志，2016，29(4)：293-295.
Kong Qiliang, Liu Juan, Yang Zhen, et al. Effects of early administration of butylphthalide injection on collateral circulation establishment and neurological function in patients with basal ganglia infarction treated with butylphthalide injection [J]. Journal of Clinical Neurology, 2016, 29(4): 293-295.

[3] 张兰，张健，韩惠慧，等. 丁苯酞通过激活 Akt/CREB/BDNF 通路促进脑梗死小鼠神经发生[J]. 脑与神经疾病杂志，2026，34(3)：156-161.
Zhang Lan, Zhang Jian, Han Huihui, et al. Dl-3-n-butylphthalide promotes neurogenesis in mice with cerebral infarction via activation of the Akt/CREB/BDNF pathway[J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2026, 34(3): 156-161.

[4] 张鑫，郭宝娟，徐慧鑫，等. 丁苯酞对帕金森病细胞模型的保护作用及机制[J]. 中国组织工程研究，2025，29(30)：6466-6473.
Zhang Xin, Guo Baojuan, Xu Huixin, et al. Protective effects and mechanisms of 3-N-butylphthalide in Parkinson's disease cell models [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2025, 29(30): 6466-6473.

[5] Li Mingxian, Gu Congcong, Luo Lan, et al. Determination of trace methanesulfonates in drug matrix using derivatization and headspace single drop microextraction followed by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection [J]. Journal of Chromatography A, 2019, 1591: 131-137.

[6] 田冶，陶晓莎，冯媛媛，等. 化学药品中的遗传毒性杂质的质量控制[J]. 中国抗生素杂志，2024，49(1)：13-25.
Tian Ye, Tao Xiaosha, Feng Yuanyuan, et al. Quality control of genotoxic impurities in chemical pharmaceuticals[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2024, 49(1): 13-25.

[7] 阮晓玲，郑项元，徐洁，等. 药物中基因毒性杂质分析方法的研究进展[J]. 中国药科大学学报，2016，47(3)：267-274.
Ruan Xiaoling, Zheng Xiangyuan, Xu Jie, et al. Research progress on analytical methods for genotoxic impurities in drugs[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2016, 47(3): 267-274.

[8] Zeller A, Brigo A, Brink A, et al. Genotoxicity assessment of drug metabolites in the context of MIST and beyond[J]. Chemical Research in Toxicology, 2019, 33(1): 10-19.

[9] 杨海洋，王策，林妮妮. 顶空-气相色谱法测定阿糖胞苷原料药中基因毒杂质氯甲烷和氯乙烷[J]. 中国药物评价，2023，40(4)：309-312.
Yang Haiyang, Wang Ce, Lin Nini. Determination of genotoxic impurities chloromethane and chloroethane in cytarabine active pharmaceutical ingredient by headspace-gas chromatography [J]. Chinese Journal of Drug Evaluation, 2023, 40(4): 309-312.

[10] 徐甲,黄伟勤. 高效液相色谱法测定艾拉莫德原料药中潜在基因毒杂质水合肼的残留量[J]. 今日药学,2025,35(1):34-36.
Xu Jia, Huang Weiqin. Determination of residual levels of potential genotoxic impurity hydrazine hydrate in the raw material of Iguratimod by high-performance liquid chromatography[J]. Pharmacy Today,2025,35(1):34-36.

[11] 朱小华,吕列超,赵金亮,等. HPLC 法测定原料药 AL58805 中基因毒杂质[J]. 化工时刊,2020,34(2):17-20.
Zhu Xiaohua,Lü Liechao,Zhao Jinliang,et al. Determination of genotoxic impurities in active pharmaceutical ingredient AL58805 by HPLC method[J]. Chemical Industry Times, 2020,34(2):17-20.

[12] 王程霖. K-5a2 原料药杂质研究及其质量标准建立[D]. 济南:山东大学,2022.
Wang Chenglin. Research on K-5a2 API impurities and establishment of Quality Standards [D]. Jinan: Shandong University,2022.

[13] 陈轶嘉,石玲玲,陈阳,等. 无催化剂衍生 GC-MS 法测定利伐沙班基因毒杂质 5-氯-2-酰氯噻吩[J]. 药物分析杂志,2021,41(4):714-719.
Chen Yijia, Shi Lingling, Chen Yang, et al. Determination of genetic toxic impurities 5-chloro-2-acylchlorothiophene in rivaroxaban by catalyst-free derivative GC-MS method[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2021, 41(4): 714-719.

[14] 马岚,李冰,陈建平,等. 超高效液相色谱-质谱联用在药物分析中的应用[J]. 疾病监测与控制,2018,12(6):463-465,468.

[15]张芮腾,青旺旺,廖星星,等. 药物中基因毒性杂质检测方法研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(3):327-332.
Zhang Ruiteng,Qing Wangwang,Liao Xingxing,et al. Research progress on detection methods for genotoxic impurities in drugs [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(3): 327-332.

[16] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于适用《M7(R2):评估和控制药物中 DNA 反应性(致突变)杂质以限制潜在致癌风险》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2024 年第 1 号)[EB/OL]. (2024-01-05)[2026-06-10]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20240105155616198.html.

(上接第 410 页)

[12] GB/T 50010—2010 混凝土结构设计标准(2024 年版)[S].

[13] 杜亮. ECC 材料基本力学性能研究[D]. 苏州:苏州科技大学,2019.
Du Liang. Experimental study on mechanical properties of ECC [D]. Suzhou: Suzhou University of Science and Technology, 2019.

[14] 吕帅帅. 基于细观有限元模型的工程水泥基复合材料的力学性能研究[D]. 福州:福州大学,2021.
Lü Shuaishuai. Study on mechanical properties of engineering cement-based composites based on meso-finite element model [D]. Fuzhou: Fuzhou University,2021.

[15] 胡世超. PVA 纤维水泥基复合材料纤维桥联作用研究[D]. 沈阳:沈阳建筑大学,2024.
Hu Shichao. Study on fiber bridging of PVA fiber cementitious composites[D]. Shenyang: Shenyang Jianzhu University,2024.

[16] Marshall D B, Cox B N. A J-integral method for calculating steady-state matrix cracking stresses in composites [J]. Mechanics of Materials,1988,7(2):127-133.

[17] Li Junsheng, Li V C, Zhang Duo. Breaking strength-ductility trade-off dilemma for Engineered Cementitious Composites (ECC) through filler effect[J]. Cement and Concrete Composites, 2025,164:106248.