

• 综 述 •

中药外源性污染物检测技术的现代研究

任晓航¹, 杜 锐², 张 旭¹, 时 坤¹, 宗 颖^{1*}

1. 吉林农业大学中药材学院, 吉林 长春 130118

2. 教育部动物生产及产品质量安全重点实验室, 吉林省梅花鹿生产与产品应用研究室, 吉林 长春 130118

摘 要: 中药外源性污染物残留现已成为引起中药不良反应的重要原因之一, 按照其来源不同主要包括农/兽药残留、重金属污染、真菌毒素残留、病原微生物污染及其他有机污染物残留。对中药的主要外源性污染物的检查对象及检测方法的现代研究进行综述, 为补充、完善、提升中药质量安全体系提供参考和依据。

关键词: 中药; 外源性污染物; 农药残留; 重金属污染; 真菌毒素; 病原微生物

中图分类号: R282.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)10-2480-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.10.032

Modern research on detection technology of exogenous pollutants in Chinese materia medica

REN Xiao-hang¹, DU Rui², ZHANG Xu¹, SHI Kun¹, ZONG Ying¹

1. College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

2. Key Laboratory of Animal Production & Product Quality and Security, Ministry of Education, Laboratory of Production and Product Application of Sika Deer of Jilin Province, Changchun 130118, China

Abstract: The residues of exogenous pollutants in Chinese materia medica (CMM) have become an important cause of adverse reactions of CMM, including agricultural/veterinary drug residues, heavy metal contamination, mycotoxin residues, pathogenic microbial contamination and other organic pollutant residues according to their sources. This paper reviews the modern research on inspection objects and detection methods of main exogenous pollutants in CMM, with view to providing reference and basis for supplementing, perfecting and improving the quality and safety system of CMM.

Key words: Chinese materia medica; exogenous pollutants; pesticide residues; heavy metal contamination; mycotoxin; pathogenic microbial

中医药独特的用药原则与整体观的治疗特点使其在世界范围内的影响不断扩大。为了更好地完成中药与国际接轨, 中药的质量安全是必要而有力的保障。除了通过建立科学的质量标准对中药质量进行控制外, 中药的外源性污染物监测是从源头上解决中药质量安全问题的关键突破口。

中药外源性有害污染物不同于中药本身所具有的、特异性的毒性化学成分, 是动、植物在生长过程中从所接触的土壤、水、大气、饲料等环境中吸附或蓄积, 以及在养殖、栽培过程中的病、虫害防

治后的残留而成, 也可能是由于饮片的不当炮制、加工、贮藏所造成的污染导致的, 主要包括农/兽药残留、重金属及有害元素残留、真菌毒素残留、有机污染物残留及病原微生物污染等。外源性有害污染物是可以科学、合理的途径、方法、手段消除安全隐患的可控因素。

中药外源性毒/害物质多难以表现出极性毒性, 但却易导致蓄积中毒。重金属残留不仅可以通过皮肤、呼吸等途径进入人体, 还会使酶活性减弱或者丧失, 影响细胞生长, 进而影响其遗传, 导致机体

收稿日期: 2018-12-11

基金项目: 吉林省科技发展规划: 梅花鹿鹿茸质量综合评价体系及污染检测关键技术研究 (20160209006YY); 国家自然科学基金资助项目: 氨基酸衍生化法提高抗 BVDV 活性成分黄芩苷生物利用度的研究 (31502109); 国家自然科学基金资助项目: 鹿源 BVDV E2 的优化基因与布氏杆菌主要保护性抗原的融合基因在 BCG 中的共表达及 rBCG 免疫原性研究 (31372436)

作者简介: 任晓航, 女, 研究生, 研究方向为中药物质基础研究。Tel: 15943863747 E-mail: 632897516@qq.com

***通信作者** 宗 颖, 女, 副教授, 研究方向为中药物质基础与产品开发。Tel: 18186869850 E-mail: zongying7699@126.com

畸变或致癌^[1-4]，甚至会伴有恶心、休克、肾衰竭等症状。黄曲霉毒素的残留会导致机体免疫力下降、不孕等，严重者可发生急性中毒等症状，甚至突然死亡^[5-6]。中药外源性污染物所存在的巨大安全隐患已经引起了各个层面的高度重视，《中国药典》2015 年版中已收录了部分药材及中成药的外源性污染物

的检测方法（表 1）。近年来，亦有学者采用各种先进的检测技术，有针对性地对不同中药品种进行了中药外源性污染物的检测。本文主要针对不同中药品种、不同外源性污染物的污染检测技术进行了归纳与总结，为中药质量安全控制体系的建立与完善提供参考和借鉴。

表 1 《中国药典》2015 年版中收录的含有外源性污染物检测项的中药材及中成药品种

Table 1 Traditional Chinese medicinal materials and Chinese patent medicines containing items of exogenous pollutants included in Chinese Pharmacopoeia (2015 edition)

外源性污染物	中药材	中成药
重金属及砷、镉、铅、汞、铜	山楂 ^{a-f} 、丹参 ^{a-f} 、水蛭 ^{a-f} 、甘草 ^{a-f} 、炙甘草 ^{a-f} 、石膏 ^{ab} 、白芍 ^{a-f} 、白矾 ^{af} 、玄明粉 ^{ab} 、地龙 ^a 、西瓜霜 ^{ab} 、西洋参 ^{a-f} 、冰片 ^{ab} 、牡蛎 ^{a-f} 、龟甲胶 ^a 、阿胶、 ^{a-f} 、昆布 ^{a-f} 、金银花 ^{a-f} 、珍珠 ^{a-f} 、枸杞子 ^{a-f} 、海螵蛸 ^{a-f} 、黄芪 ^{a-f} 、鹿角胶 ^{ab} 、蛤壳 ^{a-f} 、蜂胶 ^{a-f}	心脑血管健片 ^{ab} 、正清风痛宁片 ^a 、甘露消毒丸 ^{ab} 、地奥心血康胶囊 ^a 、妇必舒阴道泡腾片 ^{a-f} 、灵莲花颗粒 ^a 、郁金银屑片 ^{ab} 、金振口服液 ^a 、注射用双黄连（冻干） ^{ab} 、荡石胶囊 ^{ab} 、速效牛黄丸 ^b 、夏天无滴眼液 ^{ab} 、蚝贝钙咀嚼片 ^{a-f} 、脑心清片 ^a 、益气维血颗粒 ^{ab} 、黄连上清丸 ^{ab} 、黄连上清片 ^{ab} 、黄连上清颗粒 ^{ab} 、清开灵注射液 ^a 、琥珀抱龙丸 ^b 、葶贝胶囊 ^{ab} 、紫雪散 ^{a-f} 、舒筋通络颗粒 ^a
二氧化硫残留	山药、天冬、天花粉、天麻、白及、白术、白芍、党参、粉葛	
黄曲霉毒素	水蛭、地龙、肉豆蔻、全蝎、决明子、麦芽、远志、陈皮、胖大海、莲子、桃仁、蜈蚣、槟榔、酸枣仁、僵蚕、薏苡仁	
有机氯农药残留	甘草、炙甘草、西洋参、使君子、黄芪	

a-重金属（可被《中国药典》2015 年版第四部 0821 项重金属检查法检测到的重金属） b-砷 c-镉 d-铅 e-汞 f-铜

a-heavy metal (heavy metals detectable by 0821 heavy metal detection methods in the fourth part of Chinese Pharmacopoeia 2015 edition) b-arsenic

c-cadmium d-lead e-mercury f-copper

1 中药中农药残留检测技术

随着我国民族医学的蓬勃发展，对于中药的需求量持续增长，使得部分中药材需采用人工种植、养殖的方式以扩大其药用资源，满足市场需求。然而中药材在种植或养殖过程中避免不了防治病虫害，继而导致农药/兽药在中药材及其制成的中成药中的残留，并成为了新的中药质量安全问题。目前已报道的用于中药中农药残留检测技术主要包括薄层色谱法技术（TLC）、气相色谱-质谱法（GC-MS）、高效液相色谱-质谱法（HPLC-MS）和免疫分析法（ELISA）。而关于动物类药材中的抗生素、麻醉药等兽药残留检测技术未见报道。

根据现有农药残留文献报道统计，TLC 主要应用于三嗪类农药莠去津、西玛津残留的检测^[7-8]；GC-MS 主要应用于有机氯类、有机磷类、有机氮类和拟除虫菊酯类农药残留的检测^[8-13]；HPLC-MS 主

要应用于酰胺类、有机氟类、有机磷类、有机硫类农药残留的检测^[14-15]；ELISA 主要应用于有机磷类和拟除虫菊酯类农药的检测^[16-17]。

1.1 TLC

TLC 是一种快速而有效对混合样品进行分离、鉴定和定量的色谱分离技术。该法无需特殊设备、操作简便易行，可用于同时分析多个样品，因此多用于复杂混合体系的分离和筛选。TLC 不仅可利用特殊的显色剂观察目标斑点及用 R_f 值进行化学成分的定性，还经常与其他技术联用，对样品中的一种或多种成分进行定量分析。Rezic 等^[7]用超声提取法提取蜂蜜中的三嗪类除草剂，采用纤维素薄层色谱板对其进行分离，并联合 TLC 扫描影像系统 CAMAG REPROSTAR 3 对其进行了定量分析，建立了一种快速定量测定蜂蜜样品中莠去津和西玛津的方法。

1.2 GC-MS

GC 对有机化合物具有有效的分离、分辨能力,而 MS 则是准确鉴定化合物的有效手段。二者联用技术 GC-MS 可以在计算机操控下,直接用 GC 分离复杂的混合物样品,使其中的化合物逐个进入质谱仪的离子源,可用电子轰击或化学离子化等方法,使每个样品中所有的化合物都离子化,进而对化合物逐个作出定性鉴定与定量分析,可以大大降低方法检测限,并能提高检测样品的定性准确度,因此在多残留物检测方面被广泛应用。

Mousav 等^[8]建立了一种简便、快速、高效的超声乳化微萃取-GC-MS 联用分析方法,用于蜂蜜样品中有机氯农药的检测。该方法具有较低检测限,适合于痕量水平的毒死蜱和有机氯农药检测,且已成功应用于蜂蜜样品中有机氯农药的分析。Taha 等^[9]优化了提取工艺条件,用较低的共萃取基质成分取代醋酸乙酯或乙腈,用于红外光谱和 GC-MS 分析,该方法已成功用于从埃及市场采集的 20 种草药样品中农药残留量的测定。大量文献报道采用 GC-MS 对中药材中农药多残留物进行测定,所建立的方法满足农药残留测定要求^[10-13]。

1.3 HPLC-MS

目前,在进行中药材中农药残留检测技术方面,GC 和 GC-MS 这 2 种方法都比较常用,但和很多传统的检测手段一样,对检测农药的性质和种类都有一定的限制。因此,HPLC-MS 应运而生,可用于检测新型农药。因其具有更高的灵敏度和分析效率,近些年被广泛用于中药材农药残留的检测中,随之其优势也越来越凸显出来。

Chen 等^[14]通过改良 QuEChERS (quick、easy、cheap、effective、rugged、safe) 法和 HPLC-MS 多反应监测模式下对样品进行检测,采用基体匹配校准量化,检测 102 种中药材 138 个样品,结果检测到 95 个阳性标本,建立了快速检测农药残留的 HPLC-MS 检测方法。林涛等^[15]建立了金银花中 77 种农药残留的测定方法,为金银花中多种农药的检测提供技术支持。

1.4 ELISA

免疫分析是利用抗原和相应抗体特异性结合这一原理,发展的一类特异性强、灵敏度高、安全可靠的快速检测技术。其中 ELISA 具有快速简便、准确定量等优点,近些年发展迅速,逐渐被广泛用于中药材中农药残留的检测。王华^[16]采用 ELISA 直接竞争检测技术,检测了甲胺磷、对硫磷、甲基

对硫磷 3 种有机磷农药,方法检测限分别达到 0.01、1、0.01 $\mu\text{g/mL}$,并进一步研制了 3 种农药的直接竞争 ELISA 试剂盒。殷玉洁^[17]建立了枸杞中拟除虫菊酯类农药残留 ELISA 快速检测方法,为该类农药的快速检测奠定了基础。

2 中药材中重金属及有害元素残留检测技术

自然界大环境的污染及中药材在采集、运输加工过程中的污染是中药材中重金属的 2 大来源。重金属超标已经成为制约我国中药出口贸易的重要因素之一,同时由于其在体内具有蓄积性,将会致使人的新陈代谢紊乱,损害生理机能^[18-19],甚至会导致各种疾病的发生,极大影响了中药使用的安全性。2015 年由我国主要负责的 ISO 国际标准《中医药-中药材重金属限量》正式颁布实施,规定了中药材中铅、砷、汞、镉的限量。另外,美国、日本、英国等国家也都对中药的重金属限量进行了规定,其限量值低于 ISO 国际标准^[20]。近年来,针对于中药重金属问题,科研工作者们亦采用新技术、新方法展开了大量的研究工作。

2.1 原子荧光光谱法 (AFS)

1964 年, Winefordner 首先提出 AFS 分析方法的观念,而后我国科技工作者又将 AFS 推向实际应用前沿,其优点使其在冶金、农业、生物医学、地球化学、环境科学等各个领域内获得了相当广泛的应用。张瑜等^[21]采用一次性微波消解原子荧光法建立白花蛇舌草药材中有害重金属 As、Cd、Pb、Hg 的含量测定方法,为从源头上控制白花蛇舌草的质量提供科学依据。王军仓等^[22]建立了灵芝中的残留重金属检测方法,为中药中重金属检测技术的完善及质量标准的制定提供科学依据。

2.2 原子吸收光谱法 (AAS)

AAS 又分为冷原子吸收法和石墨炉原子吸收法。AAS 的检测对象是呈原子状态的金属元素和部分非金属元素,是由待测元素灯发出的特征谱线通过供试品经原子化产生的原子蒸气时,被蒸气中待测元素的基态原子所吸收,通过测定辐射光强度减弱的程度,得出供试品中待测元素的含量^[23-24]。

张卫佳等^[25]通过测定川贝、川芎、甘草等 10 种川产道地药材中 Pb、Cu、Fe、Zn 等重金属的含量,建立了湿法消解-火焰原子吸收分光光度法检测有害重金属元素的方法,并成功检测了川贝等 10 种川产道地药材中有害重金属元素含量。Yuan 等^[26]采用流动注射氢化物-氢化物发生-石墨炉原子吸收

光谱法分析中药中的重金属含量,该分析方法灵敏、快速。研究者分别建立了 AAS 测定不同产地栀子、人参果及黄芪中残留的重金属及微量元素,该方法精密度高、准确可靠,为市面上的部分中药质量控制提供保障^[27-29]。

2.3 紫外分光光度法 (UV)

UV 是利用重金属元素与试剂反应后显色,在紫外光下有吸收的原理来测定重金属的含量。陈远航^[30]和沈晓君等^[31]均采用 UV 分别对枸杞、甘草、川贝母、丹参、蜈蚣、僵蚕和人参等 7 种吉林省道地药材中重金属含量进行测定。结果显示所检测中药材中均含有一定量的重金属,有的甚至已超过重金属限度,应引起注意。张春盛等^[32]运用 UV 测定西洋参、人参和枸杞等 8 种中药材中重金属的含量,测得蜈蚣和僵蚕的重金属含量高于其他几种中药。

2.4 电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 和电感耦合等离子原子发射光谱法 (ICP-OES)

ICP-MS 是 20 世纪 80 年代发展起来的无机元素和同位素分析测试技术,而 ICP-OES 是一种以电感耦合等离子炬为激发光源的光谱分析方法,可以克服质谱检测中的干扰问题,并且其可以用于样品中含量相对较高的元素检测。二者技术优势可以互

补,在 ICP-OES 分析样品遇到光谱干扰时,或许可以选择 ICP-MS 测定以避免干扰。另外,还可以采用 ICP-MS 和 ICP-OES 联合分析的方式,实现互校准,且具有降低氩气消耗、减少样品消耗以及缩短测定时间等优点。

符德欢等^[33]采用微波消解法进行样品前处理,检测 9 个铁皮石斛叶样品中 5 种重金属元素含量,建立了 ICP-MS 测定重金属元素的方法。Limmatvapirat 等^[34]和 Arjouni 等^[35]用同样的方法检测分析了 15 个高良姜根茎样品中 20 种矿物元素和重金属含量,结果显示不同样品来源的金属元素含量差别很大,成功建立 ICP-MS 分析方法。王枚博等^[36]和陈虹等^[37]分别采用微波消解法进行样品前处理,对金银花等 10 种中药材中 15 种无机元素的含量和哈蟆油、沪地龙、冬虫夏草 3 种动物类药材中的 35 种无机元素含量进行测定及统计学分析,成功建立了 ICP-MS 和 ICP-OES 检测重金属元素的方法。甘彦雄等^[38]和廖婉等^[39]采用 ICP-MS 对蓬莪术醋制前后重金属在煎液及其沉淀中转移率的变化进行了考察,反映了中药煎煮服用及其炮制的科学性。

中药中常见重金属及有害元素残留检测技术及应用见表 2。

表 2 中药中常见重金属及有害元素残留检测技术
Table 2 Detection technology of common heavy metals and harmful elements in CMM

检测技术	检测对象	样品处理方法	内标液的选择	中药材
AFS	As ^[21-22] 、Cd ^[21-22] 、Pb ^[21-22] 、Hg ^[21-22]	一次性微波消解 ^[21-22]	—	白花蛇舌草 ^[21] 、灵芝 ^[22]
AAS	Cu ^[25,27-29] 、Pb ^[25,27-29] 、Cu ^[25] 、Cd ^[27,29] 、Mn ^[29] 、Zn ^[29] 、As ^[26,28] 、Pb ^[26] 、Hg ^[26] 、Cr ^[27-28] 、Zn ^[25,28]	微波消解 ^[29] 、酸消解 ^[26-27] 、电热板湿法消解 ^[25,28]	—	川贝 ^[25] 、川芎 ^[25] 、甘草 ^[25] 、续断 ^[25] 、麦冬 ^[25] 、半夏 ^[25] 、白芷 ^[25] 、黄柏 ^[25] 、厚朴 ^[25] 、姜黄 ^[25] 、栀子 ^[27] 、人参果 ^[28] 、黄芪 ^[29]
UV	Pb ^[30-32] 、Hg ^[30-32] 、As ^[30-32] 、Cd ^[30-32]	炭化灰化 ^[30-32]	硝酸铝标准溶 (10 ng·mL ⁻¹) ^[30] 、铅标准溶液 (10 ng·mL ⁻¹) ^[31] 、硝酸铅标准溶 (10 ng·mL ⁻¹) ^[32]	枸杞 ^[30,32] 、甘草 ^[30,32] 、川贝母 ^[30,32] 、丹参 ^[30,32] 、蜈蚣 ^[30,32] 、僵蚕 ^[30,32] 、人参 ^[31-32] 、细辛 ^[31] 、五味子 ^[31] 、黄芪 ^[31] 、龙胆草 ^[31] 、柴胡 ^[31] 、黄柏 ^[31] 、西洋参 ^[32]
ICP-MS/ICP-OES	Al ^[34,36-37] 、Cr ^[34,36-37] 、Fe ^[34-37] 、Mg ^[35] 、Mn ^[34-37] 、Ni ^[34,36-37] 、Zn ^[34-37] 、Cu ^[34-39] 、Pb ^[33-39] 、Cd ^[33-39] 、As ^[33-39] 、Hg ^[33-39]	微波消解 ^[33,36-39] 、硝酸消化 ^[34-35]	Ge、In、Bi 元素标准溶 (10 μg·mL ⁻¹) ^[33] 、Li、Sc、Ge、In、Bi 元素标准溶 (10 μg·mL ⁻¹) ^[36] 、In 元素标准溶 (10 μg·mL ⁻¹) ^[38-39]	铁皮石斛 ^[33] 、高良姜根茎 ^[34] 、大戟根茎 ^[35] 、红花 ^[36] 、黄柏 ^[36] 、金银花 ^[36] 、五味子 ^[36] 、山楂 ^[36] 、牡丹皮 ^[36] 、积雪草 ^[36] 、薄荷 ^[36] 、僵蚕 ^[36] 、地龙 ^[36] 、蛤蟆油 ^[37] 、沪地龙 ^[37] 、冬虫夏草 ^[37] 、蓬莪术 ^[38] 、莪术 ^[39] 、姜黄 ^[39] 、郁金 ^[39]

3 中药材中真菌毒素残留检测技术

黄曲霉菌是中药材贮藏、生产过程中的主要污染菌，在合适的温度、湿度条件下即会产生黄曲霉毒素（AFT）^[40]。由于 AFT 具有强致畸、致癌、致

突变毒性^[41]，是造成中药材使用安全问题的又一重要因素。近年来有关黄曲霉毒素的检测技术主要包括各种色谱及其联用技术、胶体金免疫色谱技术（GICA）和 ELISA（表 3）。

表 3 中药中常见真菌毒素残留检测技术

Table 3 Detection technology of mycotoxin residues in CMM

检测技术	样品提取方法	样品净化方法	衍生化方法	中药及中药制剂
HPLC	溶剂直接提取法 ^[42] 、70%甲醇提取 ^[43] 、甲醇-水溶液提取 ^[44] 、乙腈-水溶液提取 ^[44]	液-液萃取法 ^[42] 、免疫亲和净化法 ^[43-44] 、分子印迹固相萃取柱净化法 ^[44]	柱后光化学衍生 ^[43-44]	菖蒲 ^[42] 、芦笋 ^[42] 、肉桂 ^[42] 、椰子 ^[42] 、豆蔻 ^[42] 、茴香 ^[42] 、甘草 ^[42] 、肉豆蔻 ^[42] 、鸦胆子 ^[44] 、生姜 ^[44] 、归脾丸 ^[43]
HPLC-MS	乙腈-水溶液（84:16） ^[45] 提取、10%甲酸-乙腈溶液提取 ^[46] 、溶剂直接提取 ^[47]	分散固相萃取法 ^[46] 、免疫亲和净化法 ^[47]	—	龙眼肉 ^[45] 、马蹄莲 ^[45] 、枸杞子 ^[45] 、苦杏仁 ^[45] 、薏苡仁 ^[45] 、芡实 ^[45] 、莲子仁 ^[45] 、桃仁 ^[45] 、车前子 ^[45] 、牛膝 ^[45] 、紫茎泽兰 ^[45] 、天门冬 ^[45] 、巴戟天 ^[45] 、太子参 ^[45] 、熟地黄 ^[45] 、百部 ^[45] 、薯蓣 ^[45] 、黄精 ^[45] 、玉竹 ^[45] 、酸枣仁 ^[46] 、麦冬 ^[45,47] 、冬虫夏草 ^[47]
GICA	70%甲醇提取 ^[48-49] 、甲醇-水溶液提取 ^[50]	PBS 缓冲液稀释 ^[48,50] 、免疫亲和净化法 ^[49]	—	陈皮 ^[48] 、杏仁 ^[48] 、胖大海 ^[48] 、酸枣仁 ^[48] 、僵蚕 ^[48] 、熟地 ^[48] 、酸枣仁 ^[49] 、薏苡仁 ^[49] 、槟榔 ^[49] 、决明子 ^[49] 、远志 ^[49] 、莲子 ^[49-50]
ELISA	70%甲醇提取 ^[51] 、甲醇-水溶液提取 ^[52]	液-液萃取法 ^[51] 、固液萃取法 ^[51]	—	金银花 ^[52] 、胖大海 ^[52] 、远志 ^[52]

3.1 色谱及其联用技术

TLC、HPLC 及 HPLC-MS 技术被广泛应用于中药中黄曲霉毒素的定性、定量分析。其中，TLC 主要用于未知的真菌毒素的定性研究和检测方法学研究。HPLC 因其灵敏度高、自动化程度高、检测限低等优点在真菌毒素检测方面得到了广泛的应用。但是对于一些无荧光和紫外吸收的真菌毒素的检测，则需进行复杂的衍生化处理。HPLC-MS 作为一种不需要衍生化即可检测的分析方法，亦成为检测微量真菌毒素比较常用的方法。

Aiko 等^[42]则采用 TLC 和 HPLC 检测 63 个样品中黄曲霉毒素、桔霉素含量，为评估中药材和香料中霉菌和潜在霉菌毒素污染程度提供了依据。栗建明等^[43]和曹纪亮^[44]用 HPLC-柱后光化学衍生-荧光检测器方法，对中药鸦胆子、生姜及中药制剂归脾丸中黄曲霉毒素（G2、G1、B2、B1、AFB₁、AFB₂、AFG₁、AFG₂）的残留量进行分析测定，首次建立了鸦胆子、生姜中黄曲霉毒素的检测方法。Zheng 等^[45]和毛丹等^[46]采用 HPLC-MS 法对 25 种中药材中黄曲霉毒素 B1、B2、G1、G2 和赭曲霉毒素 A

同时分析，然后对 244 个被霉菌毒素污染的样品进行了评价和方法验证，结果表明该方法灵敏度高、重现性强。Sun 等^[47]建立了 HPLC-MS 同时测定冬虫夏草及其制剂中黄曲霉毒素 B1、B2、G1、G2、M1 和 M2 的方法，所建立的方法简便、准确，可用于测定冬虫夏草及其制剂中的黄曲霉毒素。

3.2 GICA

GICA 是一种固相膜免疫分析方法，其是将胶体金免疫色谱技术和色谱技术相结合，具有特异性好、稳定性高、快速简便等优点，因此被广泛应用于中药材中的真菌毒素的检测。林方芬等^[48]和李细芬等^[49]采用 GICA 对 30 多种中药饮片中的黄曲霉毒素 B1 的含量进行检测，其结果与 ELISA 测定结果一致，所检测中药饮片中黄曲霉毒素 B1 含量均符合要求。杨英等^[50]基于测流免疫层析技术制备一种适用于快速检测莲子中黄曲霉毒素 B1 的试纸条，操作简单、结果准确，适合大量莲子中 AFB₁ 的现场检查。

3.3 ELISA

ELISA 是一种特殊的试剂分析方法，其是在免

免疫技术的基础上发展起来的一种新型的免疫测定技术,该方法准确、有效,从 20 世纪 50 年代发展至今,仍被药物分析、医学、化学等领域广泛应用。

研究者应用 ELISA 法检测黄曲霉毒素 B1 含量,通过初步筛选实验和最终定量分析,成功建立了酶联免疫吸附检测方法,该方法特异性良好^[51-52]。

4 中药材中其他污染物残留检测技术

炮制加工是我国中医用药的特色。通过炮制可以达到缓和药性、增效减毒、便于贮存等目的。硫磺熏制是一种传统的中药材养护方法,具有干燥、

增白、防虫、防腐和防霉变等作用,但同时也存在着有机污染物残留问题。硫磺熏蒸后,中药材会残留大量的二氧化硫,可能会造成中药材本身有效成分的改变,影响中药材的质量和疗效^[53],长期服用将对人体产生严重危害,故对中药材中二氧化硫残留的检测十分必要。色谱技术仍是近年来二氧化硫残留检测的主要技术,主要包括离子色谱法(IC)^[54-56]和 GC 法^[57-58]。此外,采用显色法^[59-60]、荧光分析法^[61]、醋酸铅试纸法^[62]检测中药材中的二氧化硫残留亦有报道(表 4)。

表 4 中药中其他污染物残留检测技术

Table 4 Detection techniques for other pollutants in CMM

检测技术	样品提取方法	样品处理方法	对照品溶液	中药材
IC	水蒸气蒸馏法 ^[54-56]	滤膜过滤 ^[54-56]	硫酸根标准溶液 (1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) ^[54-56]	苦杏仁 ^[54] 、桃仁 ^[54] 、芡实 ^[55] 、郁李仁 ^[56]
GC	水浴融化、冷却凝固法 ^[57] , 水浴蒸发法 ^[58]	石蜡封层 ^[57] 、 酸液封层 ^[58]	亚硫酸钠标准溶液 (500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) ^[57] 、二氧化硫 标准溶液 ^[58] (500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	山药 ^[57] 、白芍 ^[57] 、金银花 ^[57] 、秦皮 ^[58] 、杜 仲 ^[58] 、丹参 ^[58] 、山茱萸 ^[58] 、连翘 ^[58] 、天 麻 ^[58] 、五味子 ^[58] 、当归 ^[58]
显色法 (酸蒸 馏碘滴定 法)	回流提取 ^[59] 、溶剂直接提 取法 ^[60]	—	亚硫酸氢钠标准溶液 (1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) ^[59-60]	党参 ^[59-60] 、白芍 ^[59-60] 、苍术 ^[59-60] 、粉葛 ^[59-60] 、 肉桂 ^[59] 、菊花 ^[59] 、百合 ^[59] 、黄连 ^[59] 、山 药 ^[59-60] 、天麻 ^[59-60] 、金银花 ^[59] 、枸杞 ^[59] 、 怀牛膝 ^[60] 、天花粉 ^[60] 、天冬 ^[60] 、白及 ^[60]
荧光分析法	氢氧化钠溶液提取法 ^[61]	—	亚硫酸钠标准溶液 (1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) ^[61]	山药 ^[61] 、葛根 ^[61] 、百合 ^[61] 、党参 ^[61] 、黄 芪 ^[61] 、薏苡仁 ^[61] 、枸杞子 ^[61] 、当归 ^[61]
醋酸铅试纸法	水中浸泡提取法 ^[62]	加入锌粒、盐 酸溶液 ^[62]	亚硫酸氢钠标准溶液 ^[62]	菊花 ^[62] 、金银花 ^[62] 、枸杞子 ^[62] 、麦冬 ^[62] 、 黄芪 ^[62]

5 中药常见外源性污染物检测技术分析

根据现有文献报道,本文对中药外源性污染物检测应用的现代检测技术的适用范围、技术原理及特点进行汇总分析,结果见表 5。

6 结语与展望

中药质量安全问题是制约我国传统中医学快速发展及提高国际竞争力的主要瓶颈问题,而中药外源性污染物的监测与控制是解决中药质量安全问题的有效手段和途径。目前虽然关于中药外源性污染物的检测技术取得了加大进展,但是还有一些问题有待深入的思考与解决。

6.1 加强中药外源性污染物检测范围的横向扩充与纵向延伸

现有文献报道表明,目前对于中成药及中药材的外源性污染物检测主要集中在农药残留、重金属

及有害元素残留、真菌毒素残留、有机污染物残留四大方面。在此基础之上,中药外源性污染物的检测范围应向横向扩充和纵向延伸。横向扩充主要针对我国对中药材可持续利用资源的不断开发的现状,中药材的种植与养殖所带来的新的外源性污染物也应该引起高度重视,尤其在药用动物的养殖过程中用于动物的病虫害防治的兽药及由药用部位的采收加工引入的污染物应增补到中药外源性污染物的检测范围中。例如,我国在梅花鹿、马鹿养殖过程中用到的增茸灵及采茸时用到的麻醉药残留问题。纵向延伸则应主要针对易被代谢且在体内代谢后产生毒性更加强烈的次生代谢产物类的外源性污染物质展开深入研究,如有机磷类农药、对硫磷、甲基对硫磷等,经过代谢会产生对氧磷、甲基对氧磷等毒性更强的次生代谢产物,则在外源性污染物

表 5 中药常见外源性污染物检测技术分析

Table 5 Technical analysis of common exogenous pollution detectors in CMM

检测技术	适用范围	原理	特点
TLC	混合样品如脂肪酸、类固醇、氨基酸、核苷酸、生物碱及其他多种物质；已知杂质并能制备得到杂质对照品、杂质的结构不能确定或无杂质对照品的物质	TLC 是一种吸附薄层色谱分离法，利用各成分对同一吸附剂吸附能力不同，使在流动相流过固定相的过程中，连续产生吸附、解吸附、再吸附、再解吸附，从而达到各成分的互相分离的目的	操作方便，设备简单，显色容易；展开速率快；混合物易分离，但对生物高分子的分离效果不甚理想
GC	小分子、易挥发、热稳定、能气化的化合物；部分热不稳定物质或难以气化的物质，通过化学衍生化的方法仍可分析	利用气体作流动相的色谱分离分析方法	分离效率高，分析速度快；样品用量少，检测灵敏度高；选择性好，但在对组分直接进行定性分析时，必须用已知物或已知数据与相应的色谱峰进行对比，或与其他方法（如质谱、光谱）联用，才能获得直接肯定的结果
GC-MS	多组分的混合样品；文物中有机物等	直接用 GC 分离复杂的混合物样品，使其中的化合物逐个进入质谱仪的离子源，可用电子轰击，或化学离子化等方法，使每个样品中所有的化合物都离子化	具有极强的分离能力；对未知化合物具有独特的鉴定能力，且灵敏度极高；分析速度快；应用范围广
HPLC	高沸点、高相对分子质量、受热易分解的不稳定有机化合物；生物活性物质；多种天然产物等	以液体为流动相，采用高压输液系统，将具有不同极性的单一溶剂或不同比例的混合溶剂、缓冲液等流动相泵入装有固定相的色谱柱，在柱内各成分被分离后，进入检测器进行检测，从而实现对试样的分析	具有“四高一广”的特点，即高压、高速、高效、高灵敏度、应用范围广；柱子可反复使用；样品量少、容易回收，但其存在“柱外效应”，检测器的灵敏度不及气相色谱
LC-MS	不挥发性化合物；极性化合物；热不稳定化合物；大分子化合物（如蛋白、多肽等）	LC 能够有效的将有机物待测样品中的有机物成分分离开，而 MS 能够对分开的有机物逐个分析，得到有机物相对分子质量、结构（在某些情况下）和浓度（定量分析）的信息	分析快速；所需样品量少；高灵敏度并结合可分析多个化合物能力，甚至可以跨越化合物的种类；高精度、高分辨率鉴定且可量化目标分析物，但也存在沸点与溶剂相近的组分不能检测等不足之处；溶剂难挥发尽，本底效应高，不利于分辨
HPLC-MS	强极性、高沸点、难挥发和热不稳定化合物	利用 HPLC 的分离技术，对样品进行初步分离纯化，按照荷质比分离离子，通过测量离子谱峰的强度实现分析目的	准确度高；分离范围广；对化合物的结构破坏性小；灵敏度高；对于未知化合物的结构分析定性准确
ELISA	大分子抗原；特异性抗体；细胞培养上清、血清、血浆及组织液中的样本等	抗原或抗体能与酶通过共价键形成酶结合物，同时保持各自的免疫活性或酶活性；通过加入底物的颜色反应来确定免疫反应的发生，颜色反应的深浅与标本中相应抗原或抗体的量呈正比	检出限低；灵敏度高；特异性好，但抗体制备难度较大；费用较高；时间较长

续表 5

检测技术	适用范围	原理	特点
AFS	生物制品、中药样品中常量、微量、痕量元素	利用基态原子（一般蒸汽状态）吸收合适的特定频率的辐射而被激发至高能态，而后激发过程中以光辐射的形式发射出特征波长的荧光	谱线简单；分析校准曲线线性范围宽；多元素可同时测定，但仍存在荧光淬灭效应、散射光的干扰等问题，用于复杂样品的测定比较困难
AAS	同 AFS	利用气态原子可以吸收一定波长的光辐射，使原子中外层的电子从基态跃迁到激发态	选择性强；灵敏度高；分析范围广；抗干扰能力强；精密度高，但不能多元素同时分析，标准工作曲线的线性范围窄，样品前处理麻烦，对操作人员的基础理论和操作技术要求较高
UV	各种物料中微量、超微量和常量的无机和有机物质的定量分析；推断空间阻碍效应、氢键的强度、互变异构等的定性和结构分析；反应动力学研究及溶液平衡等	基于物质与电磁辐射作用时，测量由物质内部发生量子化的能级之间的跃迁而产生的发射、吸收或散射辐射的波长和强度进行分析的方法	仪器设备简单，操作简便；分析快速；应用广泛，但存在准确度相对不高的缺点
ICP-MS	痕量及超痕量多元素分析；同位素比值分析等	雾化器将溶液样品送入等离子体光源，在高温下汽化，解离出离子化气体，通过铜或镍取样锥收集的离子，在低真空中形成分子束，再通过 1~2 mm 直径的截取板进入四极质谱分析器，经滤质器质量分离后，到达离子探测器，根据探测器的计数与浓度的比例关系，可测出元素的含量或同位素比值	灵敏度高；速度快，可在几分钟内完成几十个元素的定量测定；谱线简单，干扰相对于光谱技术少；线性范围可达 7~9 个数量级；样品的制备相对于其他质谱技术简单；既可用于元素分析，还可进行同位素组成的快速测定；测定精密度 RSD 可到 0.1%，但也会受到双电离离子、同量异位素离子以及多原子离子的干扰
ICP-OES	金属元素；冶金材料中非金属元素	由高频感应电流产生的类似火焰的激发光源，利用被激发原子发出的辐射线形成的光谱与标准光谱比较，识别物质中含有何种物质的分析方法	时间分布稳定，线性范围宽，能够一次性显示多种被测元素的特征光谱，并且对多元素进行定性和定量分析
GICA	乙肝表面抗原（HBsAg）；人绒毛膜促性腺激素（HCG）和抗双链 DNA 抗体等	以胶体金作为示踪标志物应用于抗原抗体的一种新型的免疫标记技术	便捷快速；成本低；标记物稳定；适合现场使用，但存在一定的灵敏度问题
荧光分析法（HPLC-柱后光化学衍生-荧光法）	有机物质如农药、氨基酸、蛋白质、核酸等；多种无机元素如 Pb 等	利用某些物质被紫外光照射后处于激发态，激发态分子经历 1 个碰撞及发射的去激发过程所发生的能反映出该物质特性的荧光，可以进行定性或定量分析的方法	灵敏度高；选择性强，但易受干扰且只有少数化合物产生荧光
IC	水溶液中低浓度的阴离子；生物体液（尿和血等）中的离子；碱金属；碱土金属；重金属；稀土离子和有机酸；胺和铵盐等	基于离子色谱柱（离子交换树脂）上可离解的离子与流动相中具有相同电荷的溶质离子之间进行的可逆交换和分析物溶质对交换剂亲和力的差别而被分离	快速方便；灵敏度高；选择性好；可同时分析多种离子化合物；分离柱的稳定性好、容量高
显色法（酸蒸馏碘滴定法、醋酸铅试纸法）	二氧化硫；水中游离氯、总氯、溶解氧；气体中硫化氢；食品中维生素 C、葡萄糖等物质	将试样中被测组分转变成气体，用有机试剂滴定或与试纸反应，发生有色的化学反应	成本低廉；准确可控，但操作繁琐又费时，难以进行快速分析

残留检测中,不仅要对其农药本体化合物的残留进行测定,还要对其有毒的代谢产物残留进行测定,规避未知污染物影响中药资源质量安全问题的出现。

6.2 开发与建立时效性强的中药外源性污染物检测方法与技术

目前用于中药外源性污染物的检测技术虽已具备一定的科学性与先进性,但是很多相应的仪器设备只集中在科研院所或者高等学校。同时,其相应的检测人员也要求具备非常高的专业技术水平,所以普遍存在现场检测可操作性差的特点。因此,建立具备操作简单、节省空间、成本低、便于现场检测等优点的检测技术才能真正实现中药质量安全的实时监测,有利于问题的及时发现与解决。虽然已有 GICA 技术应用于中药真菌毒素的检测研究中,但是由于抗体的成本高、不易保存等缺点使得该技术无法得到推广。因此,检测新材料的开发、仪器设备的更新、生物技术的运用等全方位的交叉融合是实现中药外源性污染物的检测时效性的有力保障。

6.3 保证现有中药外源性污染物检测技术与与时俱进

随着时代的发展,一方面仪器设备的更新换代,使得同一类仪器的检测限越来越低,灵敏度越来越高;另一方面,新的检测仪器和技术也在物质分析领域不断涌现。基于此,应该保证现有中药外源性污染物检测技术的与时俱进,即对于现有的检测设备要用其最新的升级产品,建立与之相适应的中药外源性污染物的检测方法;对于新产生的检测技术,则要开拓其在中药外源性污染物检测领域中的应用。以 HPLC-MS 为例,超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱法(UPLC-QTOF/MS)就是一个典型的检测设备的升级换代,虽然适用对象范围没有改变,但是与传统的 HPLC-MS 相比,具有更高的质荷比精度,更快速、更大的目标物检测通量,更为准确的定性、定量结果等特点,检测灵敏度可以达到纳克级,可有效实现待检物质的痕量分析。该技术已被应用到姜、葱^[63]等食品的农药残留检测中,而在中药外源性污染物检测中的应用却鲜有报道。另外,对于新出现的物质分析检测技术,亦可以考虑应用到中药外源性污染物检测中去,如氮硫共掺杂碳点荧光探针法(NSCDs),该技术利用了一种绿色无毒的新型荧光纳米材料(碳点),与传统的量子点相比,具有优越的生物相容性、良好的水溶性、低毒性、荧光量子产率高等特性,被广泛应用于金属离子检测、生物成像等领域,现已被应用于黄芩素的

检测研究^[64]。综上所述,只有保证现有中药外源性污染物检测技术的与时俱进,才能保证中药外源性污染物的检测的科学性和先进性。

参考文献

- [1] Raque I B, Roger J, Nuria P, *et al.* Evaluation of genotoxic effects of heavy metals and arsenic in wild nestling white storks (*Ciconia ciconia*) and black kites (*Milvus migrans*) from southwestern Spain after a mining accident [J]. *Envir Toxicol Chem*, 2010, 25(10): 2794-2803.
- [2] Wang L, Ma L, Yang Z. Spatial variation and risk assessment of heavy metals in paddy rice from Hunan Province, Southern China [J]. *Int J Envir Sci Technol*, 2018, 15(7): 1561-1572.
- [3] Liang H, Wu W L, Hui Y, *et al.* Levels, temporal trend and health risk assessment of five heavy metals in fresh vegetables marketed in Guangdong Province of China during 2014-2017 [J]. *Food Control*, 2018, 92(4): 107-120.
- [4] 刘 静, 李树先, 朱 江, 等. 浅谈几种重金属元素对人体的危害及其预防措施 [J]. *中国资源综合利用*, 2018, 36(3): 182-184.
- [5] Zerfiridis G K. Potential aflatoxin hazards to human health from direct mold growth on Teleme cheese [J]. *J Dairy Sci*, 1985, 68(9): 2184-2188.
- [6] 乔宏兴, 姜亚乐, 王永芬, 等. 黄曲霉毒素的危害及其脱毒方法研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2017, 38(1): 89-93.
- [7] Rezić I, Horvat A J M, Babić S, *et al.* Determination of pesticides in honey by ultrasonic solvent extraction and thin-layer chromatograph [J]. *Ultrason Sonochem*, 2005, 12(6): 477-481.
- [8] Mousav M M, Arefhosseini S, Nabili A A A, *et al.* Development of an ultrasound-assisted emulsification microextraction method for the determination of chlorpyrifos and organochlorine pesticide residues in honey samples using gas chromatography with mass spectrometry [J]. *J Separat Sci*, 2016, 1229(46): 63-71.
- [9] Taha S M, Gadalla S A. Development of an efficient method for multi residue analysis of 160 pesticides in herbal plant by ethyl acetate hexane mixture with direct injection to GC-MS/MS [J]. *Talanta*, 2017, 174(7): 767-779.
- [10] Du G, Song Y L, Wang Y T. Rapid simultaneous determination of multiple pesticide residues in traditional Chinese medicines using programmed temperature vaporizer injection-fast gas chromatography coupled with mass spectrometry [J]. *J Separat Sci*, 2015, 34(23): 2488-2495.

- 3372-3382.
- [11] 苗水, 郑征伟, 毛秀红, 等. 气相色谱串联质谱法同时测定黄芪中 238 种农药残留 [J]. 中国药杂志, 2012, 47(4): 303-310.
- [12] 李艳霞. 中药中有机农药残留量检测方法的研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2005.
- [13] 钟瑶. 不同中药制剂中有机农药多残留分析新技术研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2014.
- [14] Chen L N, Song F R, Liu Z Q, *et al.* Multi-residue method for fast determination of pesticide residues in plants used in traditional Chinese medicine by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1225(1): 132-140.
- [15] 林涛, 陈兴连, 姚清华, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法快速测定金银花中 77 种农药残留 [J]. 分析试验室, 2018, 37(9): 1037-1044.
- [16] 王华. 有机磷农药残留酶联免疫直接竞争检测技术的研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2007.
- [17] 殷玉洁. 枸杞中菊酯类农药残留 ELISA 检测方法研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2017, 12(3): 104-153.
- [18] Jiang Y X, Chao S H, Liu J W, *et al.* Source apportionment and health risk assessment of heavy metals in soil for a township in Jiangsu Province, China [J]. *Chemosphere*, 2017, 168: 1658-1668.
- [19] Saha N, Rahman M S, Ahmed M B, *et al.* Industrial metal pollution in water and probabilistic assessment of human health risk [J]. *J Envir Manag*, 2017, 185(1): 70-78.
- [20] 郭兰萍, 周利, 王升, 等. 《中医药-中药材重金属限量》ISO 国际标准下中药材重金属污染现状与分析 [J]. 科技导报, 2017, 35(11): 91-98.
- [21] 张瑜, 谈献和, 蒋国斌, 等. 原子荧光法测定中药白花蛇舌草中重金属的含量 [J]. 南京中医药大学学报, 2007, 23(6): 382-384.
- [22] 王军仓. 灵芝中 4 种重金属元素含量的测定 [J]. 安徽农业科学, 2018, 46(4): 186-187.
- [23] Yuan X D, Chapman R L, Wu Z Q. Analytical methods for heavy metals in herbal medicines [J]. *Phytochem Anal*, 2011, 22(3): 189-198.
- [24] Kamyabi M A, Aghaei A. A simple and selective approach for determination of trace Hg (II) using electromembrane extraction followed by graphite furnace atomic absorption spectrometry [J]. *Spectrochim Acta Part B: Atomic Spectr*, 2017, 128(2): 17-21.
- [25] 张卫佳, 陈家树, 蒋其斌. 川产道地药材的重金属含量测定与分析 [J]. 西北药杂志, 2010, 25(2): 104-105.
- [26] Yuan X D, Ling K H, Keung C W. The analysis of heavy metals in Chinese herbal medicine by flow injection-mercury hydride system and graphite furnace atomic absorption spectrometry [J]. *Phytochem Anal*, 2010, 20(4): 293-297.
- [27] 邱婧然, 王佰灵, 赵永恒, 等. 原子吸收光谱法测定不同产地栀子中重金属含量 [J]. 湖北医药学院学报, 2018, 37(4): 349-352.
- [28] 陈桂芳, 高丹丹, 田晓静, 等. 火焰原子吸收光谱法测定人参果中微量元素 [J]. 农产品加工, 2018, 17(15): 49-51.
- [29] 张文清. 利用原子吸收光谱法测定中药黄芪制剂中重金属微量元素含量 [J]. 化工技术与开发, 2011, 40(7): 22-29.
- [30] 陈远航. 枸杞等 6 种中药的重金属检测研究 [J]. 中国医药导报, 2007(20): 144-145.
- [31] 沈晓君, 蔡广知, 齐晋楠, 等. 人参等 7 种吉林省道地药材中重金属检测方法研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(4): 585-586.
- [32] 张春盛, 吴舜芳, 林炳国, 等. 西洋参等 8 种中药的重金属检测 [J]. 中国药业, 2009, 18(17): 20-21.
- [33] 符德欢, 王丽, 蒲星宇. 铁皮石斛非传统药用部位叶中多糖及 5 种重金属含量的测定 [J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(16): 17-20.
- [34] Limmatvapirat C, Phaechamud T, Charoenteeraboon J. Determination of heavy metals in rhizomes of *Alpinia galanga* by inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. *Key Eng Mater*, 2011, 1367(486): 143-146.
- [35] Arjouni M Y, Bennouna M A, El Alaoui M A, *et al.* Assessment of mineral elements and heavy metals in leaves of indigenous cypress of High Atlas Mountains [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(8): 37-41.
- [36] 王枚博, 夏晶, 王欣美, 等. 金银花等 10 种中药材中 15 种无机元素分布规律及其相关性研究 [J]. 中国药杂志, 2012, 47(8): 620-625.
- [37] 陈虹, 夏晶, 李丽敏, 等. 3 种动物类中药材中无机元素的分布规律研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(3): 359-363.
- [38] 甘彦雄, 郑勇凤, 汪蕾, 等. 基于 ICP-MS 分析蓬莪术醋制前后煎液及沉淀物重金属转移率变化 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(1): 65-69.
- [39] 廖婉, 高天慧, 林美斯, 等. 姜黄属中药重金属元素与道地性的相关性研究 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2833-2839.
- [40] 陈建民, 张雪辉, 杨美华, 等. 中药中黄曲霉毒素检测概况 [J]. 中草药, 2006, 37(3): 463-466.
- [41] 上海飞测生物科技有限公司. 黄曲霉毒素的危害、限量标准及检测方法 [J]. 食品安全导刊, 2017(13): 58-60.
- [42] Aiko V, Mehta A. Prevalence of toxigenic fungi in

- common medicinal herbs and spices in India [J]. 3 *Biotech*, 2016, 6(159): 2-10.
- [43] 栗建明, 顾利红, 隆 颖. 高效液相色谱柱后衍生法测定归脾丸中的黄曲霉毒素 [J]. 今日药学, 2017, 27(7): 460-462.
- [44] 曹纪亮. 中药鸦胆子 and 生姜中黄曲霉毒素和赭曲霉毒素 A 的检测研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [45] Zheng R S, Xu H, Wang W L, *et al.* Simultaneous determination of aflatoxin B (1), B (2), G (1), G (2), ochratoxin A, and sterigmatocystin in traditional Chinese medicines by LC-MS-MS [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406(13): 3031-3039.
- [46] 毛 丹, 王少敏, 杨新华, 等. LC-MS/MS 法测定酸枣仁中赭曲霉毒素 A [J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(10): 1412-1414.
- [47] Sun S J, Xie J, Peng T, *et al.* Broad-spectrum immunoaffinity cleanup for the determination of aflatoxins B₁, B₂, G₁, G₂, M₁, M₂ in *Ophiocordyceps sinensis* and its pharmaceutical preparations by ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2017, doi: 10.1016/j.jchromb.2017.10.013.
- [48] 林方芬, 郑志勇, 黄 剑, 等. 中药饮片中的黄曲霉毒素 B₁ 含量的快速测定研究 [J]. 江苏中医药, 2016, 48(12): 65-69.
- [49] 李细芬, 毛雯雯, 张雅琴, 等. 6 种中药材黄曲霉毒素 B₁ 快速检测方法研究 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(8): 968-974.
- [50] 杨 英, 谢艳君, 孔维军, 等. 基于侧流免疫层析技术制备胶体金试纸条检测莲子中黄曲霉毒素 B₁ 的研究 [J]. 中南药学, 2015, 13(3): 246-250.
- [51] 柳其芳. 酶联免疫吸附法和薄层色谱法联合分析黄曲霉毒素 B₁ 的研究 [J]. 中国热带医学, 2006, 6(2): 246-248.
- [52] 王彤颖, 陈媛媛, 高 璇, 等. 中药材中黄曲霉毒素 B₁ 免疫学快速检测方法研究 [J]. 现代医药卫生, 2017, 33(2): 177-179.
- [53] 康传志, 吕朝耕, 蒋靖怡, 等. 霉变与煎煮对硫熏天麻质量及二氧化硫残留量的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 2047-2050.
- [54] 谭 聪, 夏 洋. 离子色谱法测定苦杏仁和桃仁中的二氧化硫残留量 [J]. 中南药学, 2017, 15(9): 1296-1299.
- [55] 陈 蓉, 陈 伟, 顾炳仁. 离子色谱法测定不同产地芡实中二氧化硫残留量 [J]. 安徽医药, 2018, 22(9): 1674-1677.
- [56] 王佳慧, 夏 洋. 离子色谱法测定郁李仁药材中的二氧化硫残留量 [J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(22): 142-144.
- [57] 郑征伟, 毛北萍, 苗 水, 等. 顶空气相色谱法测定硫磺熏蒸中药材中二氧化硫的残留量 [J]. 药学报, 2014, 49(2): 277-281.
- [58] 李 涛, 林 芳, 徐长根, 等. 顶空气相色谱法测定中药饮品中二氧化硫 [J]. 药物鉴定, 2010, 19(24): 32-33.
- [59] 敬小丽, 王旭东, 刘兴睿, 等. 基于中国药典的中药饮片二氧化硫残留检测 [J]. 成都医学院学报, 2017, 12(1): 37-39.
- [60] 谢嘉驰, 彭 曦, 周亚敏, 等. 显色法快速检测 10 种中药材中二氧化硫残留 [J]. 中成药, 2017, 39(8): 1655-1660.
- [61] 彭 月, 李雪莲, 银 铃, 等. 荧光衍生法测定中药二氧化硫残留量研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 212-216.
- [62] 吉 琅, 廖 晴, 吕 维, 等. 中药材中二氧化硫残留量快速测定方法 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 66-69.
- [63] 刘永强, 刘 胜, 许文娟, 等. 超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法快速筛查姜和葱中 44 种农药残留 [J]. 色谱, 2017, 35(9): 941-948.
- [64] 王 宁, 陈文芳, 王 璇, 等. 氮硫共掺杂碳点荧光探针检测黄芩素的研究 [J]. 化学研究与应用, 2018, 30(8): 1232-1238.