

当归阿魏酸、藁本内酯含量与植物生长调节剂残留量的相关性研究



张生杰^{1,2}, 马彦涛³, 赵尚一⁴, 贾金茹⁵, 马 潇^{1,2}, 李冬华^{1,2}

1. 甘肃省药品检验研究院中藏药检验研究室 (兰州 730070)
2. 国家药品监督管理局中药材及饮片质量控制重点实验室 (兰州 730070)
3. 西北师范大学生命科学学院 (兰州 730030)
4. 甘肃中医药大学药学院 (兰州 730101)
5. 上海爱博才思分析仪器贸易有限公司应用部 (北京 100015)

【摘要】目的 通过测定 44 批当归药材阿魏酸、藁本内酯含量并筛查 59 种植物生长调节剂 (PGRs) 残留量, 分析总残留量与当归关键药效成分间的剂量效应关系。**方法** 采用 HPLC 法测定 44 批不同产区当归样品中阿魏酸和藁本内酯的含量, 并用液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 测定样品中 59 种 PGRs 的残留量, 最后运用 R 语言对药效成分含量与 PGRs 残留量进行相关性分析和回归模型拟合。**结果** 阿魏酸与藁本内酯含量呈中度正相关 ($r=0.62$, $P<0.001$)。44 批当归样品中共检出 13 种 PGRs, 其中 5-硝基邻甲氧基苯酚钠、对硝基苯酚钠、萘乙酸甲酯的检出率高达 95%。相关性分析表明, 阿魏酸和藁本内酯含量均随 PGRs 总残留浓度的升高而呈总体下降趋势, 二次多项式回归模型对两者关系的拟合优度略优于线性模型, 呈现出“U 型”或“先降后缓”的非线性特征。**结论** 当归中 PGRs 残留具有普遍性和特异性的特点, 其浓度的升高对阿魏酸和藁本内酯的积累具有抑制作用, 且两者呈非线性衰减关系, 建议应加强种植监管, 保障当归临床疗效。

【关键词】 当归; 阿魏酸; 藁本内酯; 植物生长调节剂; 残留量; 量效关系

【中图分类号】 R284.1

【文献标识码】 A

Correlation study of ferulic acid and ligustilide levels with plant growth regulator residues in *Angelica sinensis*

ZHANG Shengjie^{1,2}, MA Yantao³, ZHAO Shangyi⁴, JIA Jinru⁵, MA Xiao^{1,2}, LI Donghua^{1,2}

1. Traditional Chinese and Tibetan Medicine Testing Laboratory, Gansu Institute for Drug Control, Lanzhou 730070, China

2. Key Laboratory for Quality Control of Traditional Chinese Medicines and Decoction Pieces, National Medical Products Administration, Lanzhou 730070, China

3. School of Life Sciences, Northwest Normal University, Lanzhou 730030, China

4. School of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730101, China

5. Application Department, Shanghai AB Sciex Analytical Instrument Trading Co., Ltd., Beijing 100015, China

Corresponding author: LI Donghua, Email: wwcml40217@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202601067

基金项目: 中药材及饮片质量控制重点实验室项目 (2024GSMPA-KL10); 甘肃省药品监督管理局药品监督科学研究项目 (2024GSMPA001)

通信作者: 李冬华, 硕士, 主任药师, Email: wwcml40217@163.com

【Abstract】Objective To determine the contents of ferulic acid and ligustilide in 44 batches of *Angelica sinensis*, screen for 59 plant growth regulators (PGRs) residues, and analyze the dose-effect relationship between the total PGRs residues and the key efficacy components of *Angelica sinensis*. **Methods** The contents of ferulic acid and ligustilide in 44 batches of *Angelica sinensis* samples from different producing areas were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). Residues of 59 PGRs in the samples were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Correlation analysis and regression model fitting between the active component contents and PGRs residues were performed using R language. **Results** There was a moderate positive correlation between ferulic acid and ligustilide content ($r=0.62, P<0.001$). A total of 13 PGRs were detected across the 44 batches of *Angelica sinensis* samples, among which sodium 5-nitroguaiacolate, sodium p-nitrophenolate, and methyl 1-naphthaleneacetate had detection rates exceeding 95%. Correlation analysis indicated that the contents of both ferulic acid and ligustilide generally decreased with increasing total PGRs residue concentrations. The quadratic polynomial regression model provided a slightly better fit for the relationship compared to the linear model, exhibiting a non-linear characteristic described as a "U-shaped" or "initially sharp then gradual decline" pattern. **Conclusion** PGRs residues in *Angelica sinensis* have the characteristics of universality and specificity. The increase of their residual concentrations has an inhibitory effect on the accumulation of ferulic acid and ligustilide, and there is a non-linear attenuation relationship between them. It is recommended to strengthen cultivation supervision to ensure the clinical efficacy of *Angelica sinensis*.

【Keywords】 *Angelica sinensis*; Ferulic acid; Ligustilide; Plant growth regulator; Residues; Dose-effect relationship

当归 [*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels] 具有补血活血、调经止痛、润肠通便之功效，在《伤寒论》《千金方》等典籍中记载应用逾千例，素有“十方九归”之称，被誉为“血中之圣药”^[1]。阿魏酸和藁本内酯是当归的关键活性成分^[2]，前者通过抑制血小板聚集发挥活血作用^[3]，后者则具有显著的抗炎镇痛活性^[4-5]。《中国药典（2025年版）》^[6]明确将二者作为质量评价的关键指标。当归种植已有1400多年的历史，随着中药材种植产业化发展，当归栽培面临连作障碍加剧以及病虫害频发等问题^[7]。为保障产量，部分药农通过使用植物生长调节剂（plant growth regulators, PGRs）干预药用植物生长。已有研究在当归药材中检出赤霉酸、矮壮素以及多效唑等PGRs的残留^[8-9]。研究表明，使用PGRs会影响药用植物有效成分的积累^[10]。例如，党参使用“壮根灵”后，党参多糖、党参炔苷、白术内酯III含量会显著降低；脱落酸能提高甘草的甘草酸和甘草苷的含量^[11-12]。PGRs虽可促进根系膨大、缩短生长周期，提高产量，但过度或滥用可能会干扰次生代谢通路从而影响药效成分的积累^[13]。现行《中药材生产质量管理规范》^[14]已明确禁止中药材种植使用

PGRs。尽管《中国药典（2025年版）》^[15]已收录69种PGRs的检测方法，但尚未规定其残留量的限量标准。因此，有必要对PGRs进行深入研究以制定科学合理的限度要求，从而保障中药材的临床疗效和用药安全。

本研究通过测定44批当归阿魏酸、藁本内酯含量以及PGRs残留量，采用R语言进行可视化和相关性分析，解析当归阿魏酸、藁本内酯含量与PGRs残留量之间的关系，以探讨确定当归合理的PGRs残留限量标准。

1 仪器与材料

1.1 主要仪器

Sciex Qtrap 5500液质联用仪（美国AB SCIEX公司）；LC-20AT高效液相色谱仪（日本岛津公司）；ME204/02电子天平（瑞士梅特勒托利多公司）；XMTD 4000电热恒温水浴锅（北京市永光明医疗仪器有限公司）；VXRBSO25混匀仪（德国IKA公司）；ZTY-70N摇床（上海知楚仪器有限公司）；S4-30R离心机（艾本德中国有限公司）；N-EVAP-112氮吹仪（美国Orgomation公司）。

1.2 主要药品与试剂

阿魏酸对照品（中国食品药品检定研究院，批号：110773-201614，纯度 99.0%）；藁本内酯对照品（上海源叶生物科技有限公司，批号：JB336265，纯度 98.0%）；乙腈/水中 59 种 PGRs 混标溶液（天津阿尔塔科技有限公司，批号：S204825，浓度：100 mg/L）；乙腈为色谱纯，其余试剂均为分析纯，水为超纯水。

44 批样品（编号：S1~S44，表 1）均为 2024 年 10~11 月自行采集样品，经甘肃省药品检验研究院李冬华主任药师鉴定均为当归 [*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels] 的干燥根。

表1 当归药材来源

Table 1. Source of *Angelica sinensis*

编号	产地	编号	产地
S1	甘肃岷县	S23	甘肃岷县
S2	甘肃陇西	S24	甘肃岷县
S3	甘肃陇西	S25	青海大通
S4	甘肃定西	S26	青海湟中
S5	甘肃岷县	S27	青海大通
S6	甘肃岷县	S28	青海大通
S7	甘肃漳县	S29	青海业隆
S8	甘肃漳县	S30	青海互助
S9	甘肃渭源	S31	青海大通
S10	甘肃渭源	S32	青海大通
S11	甘肃岷县	S33	青海互助
S12	甘肃岷县	S34	青海大通
S13	甘肃岷县	S35	云南昭通
S14	甘肃岷县	S36	云南香格里拉
S15	甘肃岷县	S37	云南曲靖
S16	甘肃岷县	S38	云南七河
S17	甘肃宕昌	S39	云南九河
S18	甘肃宕昌	S40	云南太安
S19	甘肃宕昌	S41	云南丽江
S20	甘肃宕昌	S42	云南丽江
S21	甘肃宕昌	S43	云南微山
S22	甘肃岷县	S44	云南曲靖

2 方法与结果

2.1 当归药材阿魏酸和藁本内酯含量测定

2.1.1 混合对照品储备液的制备

分别精密称取阿魏酸对照品 15.29 mg、藁本内酯对照品 20.01 mg，置 50 mL 棕色量瓶中，用 70% 甲醇溶解定容，即得混合对照品储备液。

2.1.2 供试品溶液的制备

取当归药材，粉碎（过三号筛），精密称取药材粉末 0.2 g，置具塞锥形瓶中，加入 70% 甲

醇 20 mL，密塞，称定重量，加热回流 30 min，放冷，再称定重量，用 70% 甲醇补足减失的重量，摇匀，静置，取上清液滤过，取续滤液，即得。

2.1.3 HPLC 色谱条件

色谱柱：Waters X-Bridge® C₁₈ 柱（250 mm × 4.6 mm，5 μm）；流动相：0.3% 醋酸溶液（A）-乙腈（B），梯度洗脱（洗脱程序见表 2）；检测波长：316 nm；流速：1.0 mL/min；柱温：35 °C；进样量：10 μL。

2.1.4 系统适用性考察

取空白溶剂（70% 甲醇）、混合对照品溶液（取混合对照品储备液，用 70% 甲醇稀释即得，其中含阿魏酸 61.16 mg/L、藁本内酯 80.04 mg/L）和供试品溶液适量，按“2.1.3”项下色谱条件进样测定，各被测成分色谱峰与相邻峰间的分离度均 ≥ 1.5，未见明显干扰（图 1）。

表2 阿魏酸和藁本内酯含量测定的流动相梯度洗脱程序

Table 2. Mobile phase gradient elution program for the determination of ferulic acid and ligustilide

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0~15	82	18
15~30	82→25	18→75
30~60	25→10	75→90

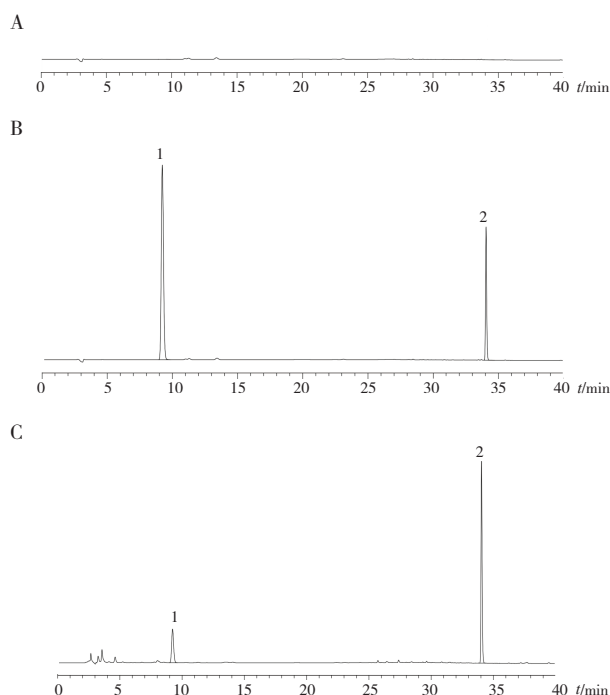


图1 HPLC 色谱图

Figure 1. HPLC chromatograms

注：A. 空白溶剂；B. 混合对照品溶液；C. 供试品溶液；1. 阿魏酸；2. 藁本内酯。

2.1.5 线性关系考察

精密吸取混合对照品储备液，用 70% 甲醇稀释 2、4、5、10、20 倍，配制成一系列不同浓度的对照品溶液。按“2.1.3”项下色谱条件进样测定，以对照品浓度为横坐标 (X , $\mu\text{g/mL}$)、峰面积为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线，得线性回归方程：阿魏酸： $Y=45\ 705X-9\ 252$ ($r=0.999\ 9$)；藁本内酯： $Y=45\ 793X-18\ 666$ ($r=0.999\ 7$)。阿魏酸和藁本内酯分别在 15.29~152.90 $\mu\text{g/mL}$ 、20.01~200.10 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内线性关系良好。

2.1.6 精密度试验

取混合对照品溶液（阿魏酸 61.16 mg/L、藁本内酯 80.04 mg/L），按“2.1.3”项下色谱条件连续进样 6 次。计算得阿魏酸和藁本内酯峰面积的 RSD 分别为 0.89% 和 1.20% ($n=6$)，结果表明仪器精密度良好。

2.1.7 稳定性试验

将供试品溶液分别于 (25 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 条件下放置 0、2、4、8、12、24 h 后，按“2.1.3”项下色谱条件进样测定。计算得阿魏酸和藁本内酯峰面积的 RSD 分别为 0.66% 和 1.04% ($n=6$)，结果表明供试品溶液在室温条件下放置 24 h 稳定性良好。

2.1.8 重复性试验

取当归样品（编号：S1），按“2.1.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，并按“2.1.3”项下色谱条件进样测定。计算得阿魏酸和藁本内酯的平均含量分别为 0.096% 和 1.623%， RSD 分别为 1.02% 和 1.31% ($n=6$)，结果表明该方法重复性良好。

2.1.9 加样回收率试验

取已知阿魏酸 (0.096%) 和藁本内酯 (1.623%) 含量的当归粉末（编号：S1）9 份，每份约 0.2 g，精密称定，置具塞锥形瓶中。精密加入 70% 甲醇 20 mL，再分别加入相当于样品含量 50%、80%、100% 的对照品溶液，按“2.1.2”方法制备回收率试验的供试品溶液，并按“2.1.3”项下色谱条件进样测定，计算得阿魏酸和藁本内酯的平均回收率为 99.62% 和 99.71%， RSD 分别为 0.76% 和 1.32% ($n=9$)，结果表明该方法准确度良好。

2.1.10 当归阿魏酸和藁本内酯含量分布与相关性分析

取不同产地的当归样品粉末各约 0.2 g，按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，并按“2.1.3”

项下色谱条件下进样测定，记录峰面积。采用外标法计算各样品中阿魏酸和藁本内酯的含量，并运用 R 语言进行 Pearson 相关性分析及含量分布可视化分析（图 2）。

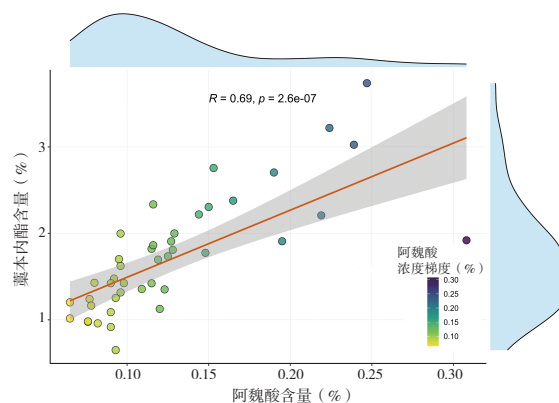


图2 阿魏酸和藁本内酯含量分布与相关性分析
Figure 2. Content distribution and correlation analysis of ferulic acid and ligustilide

阿魏酸与藁本内酯含量呈中度正相关 ($r=0.62$, $P<0.001$)，说明两种成分可能存在协同合成代谢途径。阿魏酸含量为 (0.123 ± 0.046) %，变异系数 (coefficient of variation, CV) 为 37.4%；而藁本内酯含量为 (1.732 ± 0.742) %，CV 为 42.8%。这表明藁本内酯含量的波动更大，这可能与其化学性质不稳定有关。阿魏酸含量主要分布在 0.05%~0.25%，呈右偏分布；藁本内酯含量主要分布在 1.0%~3.0%，呈双峰分布。

2.2 当归药材中59种PGRs的测定

2.2.1 样品制备

取当归药材，粉碎（过三号筛），精密称取药材粉末 3 g，置于 50 mL 聚苯乙烯具塞离心管中，精密加入水 10 mL，涡旋使药粉充分浸润，放置 30 min；精密加入乙腈 15 mL，涡旋混匀，置振荡器上剧烈振荡 5 min；加入无水硫酸镁、氯化钠、柠檬酸三钠和柠檬酸氢二钠的混合粉末 (4 : 1 : 1 : 0.5) 6.5 g，立即摇散，再置振荡器上剧烈振荡 3 min，于冰浴中冷却 10 min，离心 ($1\ 790 \times g$) 5 min；精密吸取上清液 9 mL，置已预先装有净化材料的分散固相萃取净化管中，涡旋使充分混匀，再置振荡器上剧烈振荡 5 min 使净化完全，离心 ($1\ 790 \times g$) 5 min；精密吸取上清液 5 mL，置氮吹仪上于 40 $^{\circ}\text{C}$ 水浴浓缩至约 0.4 mL，加乙腈稀释至 1 mL，涡旋混匀，用 0.22 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，即得。

2.2.2 色谱条件

色谱柱：ACQUITY UPLC HSS T3 柱 (150 mm × 2.1 mm, 3.5 μm)；流动相：含 0.05% 甲酸和 10 mmol/L 甲酸铵水溶液 (A) – 含 0.05% 甲酸和 10 mmol/L 甲酸铵甲醇溶液 (B)，梯度洗脱 (洗脱程序见表 3)；流速：0.3 mL/min；柱温：40 °C；进样量：5 μL。

2.2.3 质谱条件

采用电喷雾离子源，在正、负离子模式下同时采集，扫描方式为定时多重反应监测模式；辅助气压力 GS1 和 GS2 分别为 55 psi、55 psi；雾化气压力为 35 psi；离子化电压为正离子模式 +5 500 V、负离子模式 -4 500 V；碰撞气强度

为 10；雾化温度为 400 °C。59 种 PGRs 的检测离子对及对应的碰撞电压见表 4，其多反应监测色谱图见图 3。

表3 PGRs残留量测定的流动相梯度洗脱程序
Table 3. Mobile phase gradient elution program for the determination of PGRs residues

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0~1	95	5
1~4	95→40	5→60
4~8	40→36	60→64
8~8.5	36→32	64→68
8.5~9	32→25	68→75
9~18	25→5	75→95
18~20	5	95

表4 59种PGRs的质谱分析参数

Table 4. Mass spectrometry analysis parameters of 59 PGRs

化合物	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	保留时间 (min)	去簇电压 (V)	碰撞能 (V)
莠去津	216.3	173.9	8.39	105	24
	216.3	104.0	8.39	105	40
氟代莠去津 (内标)	221.0	178.8	8.29	100	25
	221.0	101.1	8.25	100	35
芸苔素内酯	481.4	315.2	12.66	140	26
	481.4	445.1	12.65	140	18
24-表芸苔素内酯	481.3	315.0	12.65	135	25
	481.3	445.4	12.65	135	17
丙酰芸苔素内酯	589.4	459.4	17.80	140	18
	589.4	441.4	17.79	140	19
28-表高芸苔素内酯	495.5	459.5	13.51	140	19
	495.5	315.2	13.50	140	26
仲丁灵	296.2	240.2	15.54	75	19
	296.2	222.1	15.54	75	31
矮壮素	122.3	58.2	1.34	90	39
	122.3	62.8	1.34	90	30
坐果胺	200.0	155.0	6.95	80	20
	200.0	91.1	6.95	80	36
氯苯胺灵	214.1	172.0	10.73	70	15
	214.0	154.0	10.73	70	25
增产胺	262.1	100.1	6.35	105	26
	262.1	58.1	6.35	105	53
胺鲜酯	216.0	143.1	5.75	90	23
	216.0	100.2	5.75	90	23
调味酸	275.2	159.0	5.64	90	19
	275.2	96.9	5.65	90	30
1,3-二苯基脲	213.1	94.0	8.01	90	25
	213.1	77.0	8.01	90	55
吡啶酯	239.1	165.0	9.27	80	29
	239.1	138.0	9.27	80	50
氟节胺	422.1	143.0	15.35	60	30
	422.1	107.0	15.35	60	80
咪啉醇	313.1	270.0	10.69	125	33
	313.1	269.0	10.69	125	47
糠氨基嘌呤	216.0	80.7	5.65	90	30
	216.0	147.9	5.65	90	19

续表4

化合物	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	保留时间 (min)	去簇电压 (V)	碰撞能 (V)
抗倒胺	339.1	321.1	10.07	110	27
	339.1	80.1	10.07	110	37
3-吡啶乙酸	176.1	130.1	5.87	85	28
	176.1	103.0	5.87	85	43
3-吡啶丁酸	204.1	186.1	7.04	85	20
	204.1	130.0	7.04	85	38
3-吡啶丙酸	190.1	130.0	6.39	85	30
	190.1	172.1	6.39	85	13
甲哌鎊	114.1	98.1	1.67	100	36
	114.1	58.2	1.67	100	33
茉莉酸甲酯	225.2	151.2	10.10	85	20
	225.2	133.2	10.09	85	22
烯腺嘌呤	204.1	136.0	6.63	85	22
	204.1	148.1	6.63	85	19
萘乙酸乙酯	215.2	141.1	11.25	85	26
	215.2	115.1	11.25	85	59
萘乙酸甲酯	201.1	141.0	10.12	80	30
	201.1	115.1	10.12	80	55
萘乙酰胺	186.1	141.1	6.42	90	26
	186.1	115.1	6.42	90	53
多效唑	294.2	70.1	10.61	100	55
	294.2	125.1	10.61	100	50
调环酸	213.1	157.0	6.02	80	16
	213.1	139.1	6.02	80	15
茉莉酮	255.3	153.3	13.09	90	23
	255.3	135.3	13.09	90	20
吡啶醇	137.9	120.1	2.20	70	23
	137.9	92.0	2.20	70	32
反式-玉米素	220.2	136.2	4.97	95	24
	220.2	119.0	4.97	95	50
抑芽唑	264.3	70.1	11.93	115	54
	264.3	109.2	11.93	115	29
脱叶磷	315.1	169.0	16.38	105	23
	315.1	113.0	16.38	105	30
抗倒酯	253.1	207.1	8.80	90	18
	253.1	69.1	8.80	90	32
烯效唑	292.1	70.0	11.62	115	55
	292.1	43.0	11.62	115	80
脱落酸	263.1	204.1	6.52	-95	-25
	263.1	219.1	6.53	-95	-20
6-苄氨基嘌呤	224.2	133.0	6.41	-110	-30
	224.2	106.0	6.41	-110	-45
4-溴苯氧乙酸	228.9	171.0	6.42	-65	-20
	228.9	78.9	6.42	-65	-46
4-氯苯氧乙酸	185.0	127.0	6.17	-66	-20
	187.0	129.0	6.18	-66	-20
调果酸	198.9	127.0	7.04	-70	-19
	200.9	129.0	7.04	-70	-18
坐果酸	215.0	157.0	5.65	-70	-20
	215.0	155.0	5.64	-70	-33
氯氨环丙酸	271.9	159.9	10.01	-85	-30
	271.9	227.8	10.01	-85	-16
2,4-二氯苯氧乙酸	218.9	160.9	7.16	-65	-20
	220.9	162.9	7.16	-65	-20

续表4

化合物	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	保留时间 (min)	去簇电压 (V)	碰撞能 (V)
2,4-滴丙酸	232.9	161.0	8.70	-65	-19
	234.9	163.0	8.70	-65	-22
地乐酚	239.0	193.0	11.65	-110	-34
	239.0	208.9	11.65	-110	-38
4-氟苯氧乙酸	169.0	111.0	5.52	-67	-20
	169.0	91.0	5.52	-67	-42
氯吡啶	245.9	126.6	8.55	-80	-17
	245.9	90.9	8.55	-80	-38
赤霉素	345.1	143.0	5.47	-120	-42
	345.1	221.1	5.47	-120	-35
赤霉素7	329.1	223.1	8.94	-115	-30
	329.1	211.1	8.94	-115	-38
14-羟基芸苔素甾醇	481.1	387.4	6.33	-170	-33
	481.1	347.1	6.33	-170	-34
碘苯氧乙酸	276.7	218.9	6.84	-70	-20
	276.7	126.8	6.84	-70	-43
5-硝基邻甲氧基苯酚钠	168.0	153.0	5.91	-65	-19
	168.0	123.0	5.91	-65	-28
萘氧乙酸	185.0	127.0	6.17	-60	-19
	185.0	141.0	7.78	-60	-13
2-萘氧乙酸	201.0	143.0	6.82	-70	-24
	201.0	115.1	6.82	-70	-54
对硝基苯酚钠	138.0	108.0	5.98	-85	-24
	138.0	92.0	5.98	-85	-31
噻苯隆	218.9	99.9	6.79	-65	-15
	218.9	70.7	6.79	-65	-44
2,4,5-三氯苯氧乙酸	252.9	194.9	8.62	-65	-20
	254.9	196.9	8.61	-65	-20
2,3,5-三碘苯甲酸	498.7	127.1	8.42	-68	-30
	498.7	454.7	8.42	-68	-13

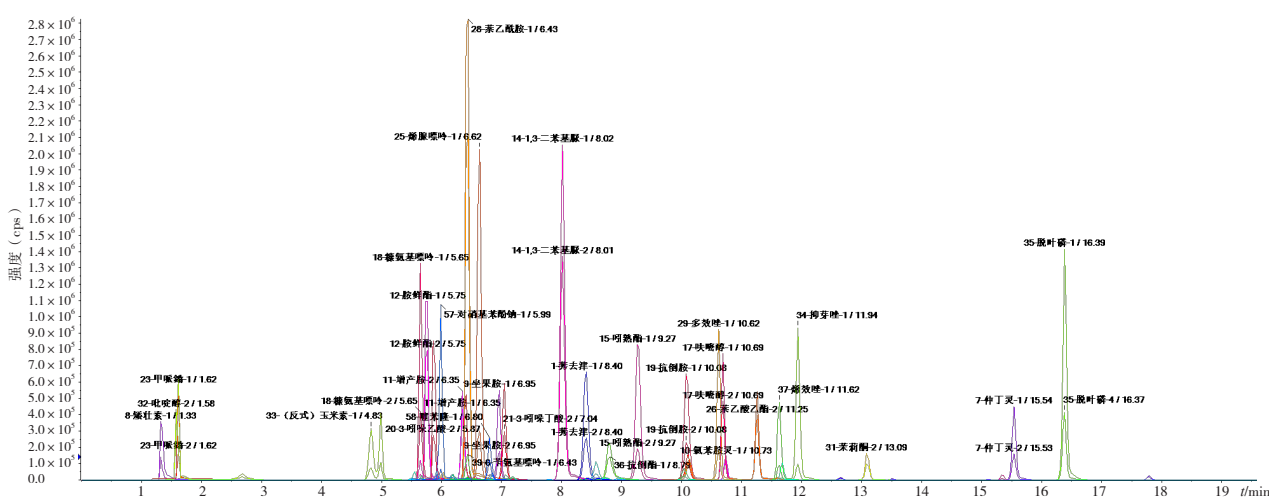


图3 59种PGRs多反应监测谱图

Figure 3. Multiple reaction monitoring chromatograms of the 59 PGRs

2.2.4 方法学验证

参照《中国药典(2025年版)》四部通则9101分析方法验证指导原则^[15],对所建立的分析方法进行了方法学验证,结果见表5。结果表明,

该方法符合方法学验证的相关要求。

2.2.5 样品测定结果可视化分析

采用R语言(4.4.2)中的pheatmap包,对44批当归样品中检出的13种PGRs的浓度进行

可视化分析 (图 4)。原始浓度数据经 $\lg(X+1)$ 转换处理,有效解决了右偏分布问题,偏度由 2.37 降至 0.85,转换后数据范围压缩至 [0, 1.92] 区间。热图采用优化的 9 级蓝色渐变色谱,低于定量限的数值 ($n=177$) 以浅灰色标示。54 号 (5-硝基邻甲氧基苯酚钠)、57 号 (对硝基苯酚钠) 及

27 号 (萘乙酸甲酯) 几乎在所有样本中均有检出。54 号和 57 号在多个样本中呈现深蓝色,表明其普遍浓度较高,尤其在 S3 (83.657 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、S7 (66.957 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 及 S16 (75.799 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 等样本中浓度异常偏高。27 号 (萘乙酸甲酯) 的浓度范围为 2.895~27.116 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

表5 方法学验证结果

Table 5. Method validation results

化合物	线性方程	<i>r</i>	线性范围 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	定量限 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	精密度 RSD (%)
莠去津	$Y=154\ 131X+6\ 764$	0.999 8	0.05~200.00	0.05	4.05
氘代莠去津 (内标)	$Y=1\ 734X-31$	0.999 4	2.00~200.00	2.00	1.43
芸苔素内酯	$Y=2\ 116X+771$	0.999 8	1.00~200.00	1.00	3.05
24-表芸苔素内酯	$Y=7\ 087X+745$	0.999 8	0.50~200.00	0.50	5.05
丙酰芸苔素内酯	$Y=725X+154$	0.999 6	2.00~200.00	2.00	9.80
28-表高芸苔素内酯	$Y=78\ 445X+15\ 554$	0.999 9	0.05~200.00	0.05	3.77
仲丁灵	$Y=63\ 403X+2\ 743$	0.996 4	0.05~200.00	0.05	4.34
矮壮素	$Y=52\ 997X+185$	0.999 8	0.50~200.00	0.50	7.26
坐果胺	$Y=12\ 043X+1\ 369$	0.999 8	0.20~200.00	0.20	7.47
氯苯胺灵	$Y=48\ 157X+644$	0.999 8	0.10~200.00	0.10	8.02
增产胺	$Y=182\ 084X-3\ 942$	0.999 9	0.10~200.00	0.10	3.28
胺鲜酯	$Y=11\ 609X-201$	0.999 9	2.00~200.00	2.00	4.91
调味酸	$Y=346\ 834X+127\ 307$	0.999 3	0.20~200.00	0.20	3.30
1,3-二苯基脲	$Y=164\ 373X+160$	0.999 9	0.20~200.00	0.20	5.03
吡啶酮	$Y=6\ 217X-201$	0.999 9	0.50~200.00	0.50	17.5
氟节胺	$Y=29\ 435X+1\ 466$	0.999 9	0.20~200.00	0.20	6.63
咪啉醇	$Y=11\ 039X+3\ 685$	0.999 8	0.20~200.00	0.20	6.45
糠氨基嘌呤	$Y=110\ 840X+5\ 231$	0.999 6	0.20~200.00	0.20	4.23
抗倒胺	$Y=40\ 712X+239\ 467$	0.999 9	0.50~200.00	0.50	4.95
3-吡啶乙酸	$Y=34\ 901X+135\ 114$	0.999 5	1.00~200.00	1.00	3.24
3-吡啶丁酸	$Y=22\ 345X+58\ 779$	0.999 8	5.00~200.00	5.00	1.85
3-吡啶丙酸	$Y=86\ 303X+5\ 984$	0.999 0	0.20~200.00	0.20	8.31
甲哌鎗	$Y=24\ 754X+25\ 601$	0.999 8	2.00~200.00	2.00	2.44
茉莉酸甲酯	$Y=30\ 458X+39\ 184$	0.999 6	0.10~200.00	0.10	3.60
烯腺嘌呤	$Y=66\ 232X+4\ 986$	0.999 4	0.20~200.00	0.20	4.91
萘乙酸乙酯	$Y=30\ 313X+134\ 567$	0.999 8	0.20~200.00	0.20	3.02
萘乙酸甲酯	$Y=252\ 138X-190$	0.998 7	0.05~200.00	0.05	4.71
萘乙酰胺	$Y=71\ 624X+1\ 282$	0.999 7	0.05~200.00	0.05	3.85
多效唑	$Y=6\ 474X+423$	0.999 1	2.00~200.00	2.00	3.19
调环酸	$Y=7\ 814X+3\ 650$	0.999 9	1.00~200.00	1.00	4.96
茉莉酮	$Y=114\ 673X+99\ 921$	0.998 9	0.50~200.00	0.50	3.78
吡啶醇	$Y=34\ 132X+54\ 630$	0.998 9	2.00~200.00	2.00	2.72
反式-玉米素	$Y=92\ 864X+1\ 689$	0.999 7	0.05~200.00	0.05	1.95
抑芽唑	$Y=170\ 821X-1\ 098$	0.999 7	0.05~200.00	0.05	1.52
脱叶磷	$Y=35\ 039X-9\ 540$	0.999 7	2.00~200.00	2.00	4.31
抗倒酯	$Y=36\ 191X+2\ 268$	0.999 8	0.10~200.00	0.10	3.35
烯效唑	$Y=820X+1\ 142$	0.999 2	2.00~200.00	2.00	4.32
脱落酸	$Y=22\ 209X-1\ 609$	0.999 9	0.50~200.00	0.50	14.56
6-苄氨基嘌呤	$Y=4\ 062X+588$	0.999 6	1.00~200.00	1.00	10.95
4-溴苯氧乙酸	$Y=8\ 992X+558$	0.999 6	0.50~200.00	0.50	6.99
4-氯苯氧乙酸	$Y=10\ 507X+716$	0.999 7	0.20~200.00	0.20	4.19
调果酸	$Y=4\ 983X-265$	0.999 8	1.00~200.00	1.00	1.74
坐果酸	$Y=49\ 767X+628$	0.999 5	0.05~200.00	0.05	3.57
氯氨环丙酸	$Y=5\ 868X+249$	0.999 7	2.00~200.00	2.00	5.02
2,4-二氯苯氧乙酸	$Y=6\ 233X+1\ 279$	0.999 8	0.50~200.00	0.50	3.61
2,4-滴丙酸	$Y=43\ 714X+949$	0.999 8	0.10~200.00	0.10	2.38

续表5

化合物	线性方程	r	线性范围 (μg/L)	定量限 (μg/kg)	精密度假RSD (%)
地乐酚	$Y=10\ 111X+372$	0.999 8	0.50~200.00	0.50	2.71
4-氟苯氧乙酸	$Y=37\ 826X+169$	0.999 7	0.05~200.00	0.05	6.76
氯吡啶	$Y=2\ 217X+450$	0.999 9	1.00~200.00	1.00	7.16
赤霉素	$Y=4\ 814X+238$	0.999 9	0.20~200.00	0.20	12.33
赤霉素7	$Y=40X+31$	0.998 3	10.00~200.00	10.00	4.64
14-羟基芸苔素甾醇	$Y=6\ 899X-84$	0.999 9	1.00~200.00	1.00	4.57
碘苯氧乙酸	$Y=8\ 275X+341$	0.999 5	2.00~200.00	2.00	3.96
5-硝基邻甲氧基苯酚钠	$Y=9\ 515X+1\ 378$	0.999 4	0.50~200.00	0.50	4.40
萘氧乙酸	$Y=9\ 149X-109$	0.999 8	0.50~200.00	0.50	10.82
2-萘氧乙酸	$Y=166\ 583X+1\ 024\ 150$	0.999 4	0.50~200.00	0.50	2.03
对硝基苯酚钠	$Y=70\ 596X+285$	0.998 8	0.05~200.00	0.05	7.58
噻苯隆	$Y=3\ 481X+248$	0.999 6	0.50~200.00	0.50	9.21
2,4,5-三氯苯氧乙酸	$Y=42\ 776X-750$	0.999 7	0.50~200.00	0.50	12.15

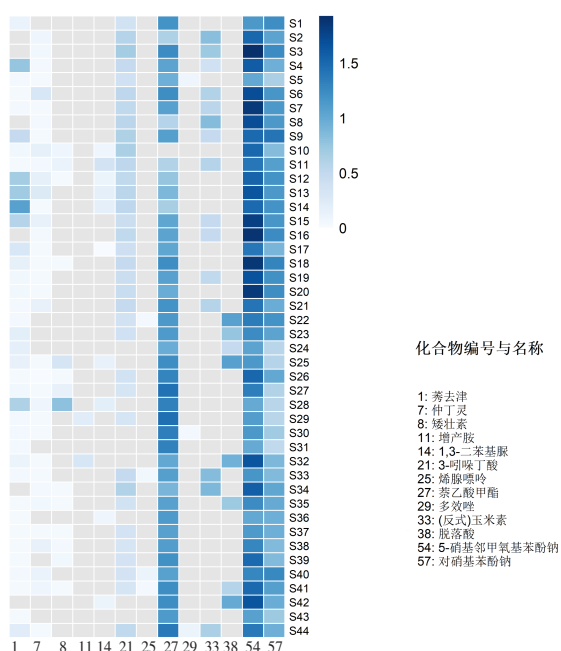
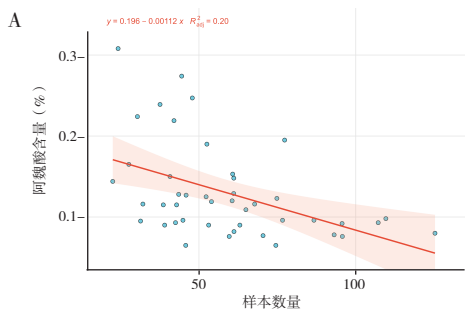


图4 PGRs浓度分布

Figure 4. Concentration profiles of PGRs

2.3 当归药材阿魏酸含量与PGRs残留相关性分析

为明确 PGRs 残留量与当归中阿魏酸、藁本内酯含量的相关性，采用 R 语言 (4.4.2) 中的



ggplot 23.4.2 和 ggpmisc 0.5.0 包，对 44 批样品的测定结果进行线性回归与二次多项式回归分析 (图5和图6)。在阿魏酸的相关性分析中，线性回归模型显示阿魏酸含量随 PGRs 总残留浓度升高呈显著负相关下降趋势 ($Y=0.196-0.001\ 12X$, $R_{adj}^2=0.20$)；二次多项式模型拟合优度略有提升 ($Y=0.13-0.177X+0.064\ 3X^2$, $R_{adj}^2=0.21$)，曲线呈“U型”特征，提示在试验浓度范围内阿魏酸含量随浓度升高持续降低，但下降速率逐渐放缓。

在藁本内酯的相关性分析中，线性回归模型表明藁本内酯含量与 PGRs 总残留浓度呈显著负相关线性下降趋势 ($Y=2.37-0.011X$, $R_{adj}^2=0.14$)；二次多项式模型拟合优度略有提高 ($Y=1.73-1.73X+0.792X^2$, $R_{adj}^2=0.16$)，同样呈现“先降后缓”的趋势，且在 50~100 μg/kg 浓度区间内拟合一致性更高。

综合来看，两种有效成分含量均随 PGRs 浓度升高而降低，且二次模型对数据变异的解释能力略优于线性模型，但整体调整决定系数 ($R_{adj}^2=0.14\sim0.21$) 均较低，提示单一浓度变量对成分含量的解释能力有限，其调控效应可能受植物品种、生长环境等多因素共同影响。

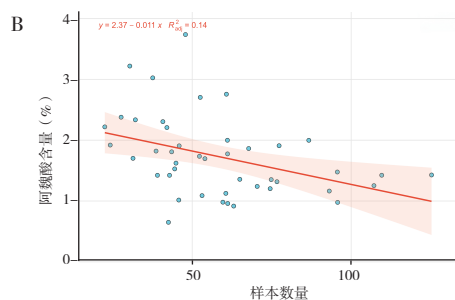


图5 PGRs浓度与阿魏酸、藁本内酯含量的线性关系

Figure 5. Linear regression analysis of PGRs concentrations and ferulic acid and ligustilide content

注：A. PGRs与阿魏酸含量的相关性；B. PGRs与藁本内酯含量的相关性；阴影区域表示95%置信区间。

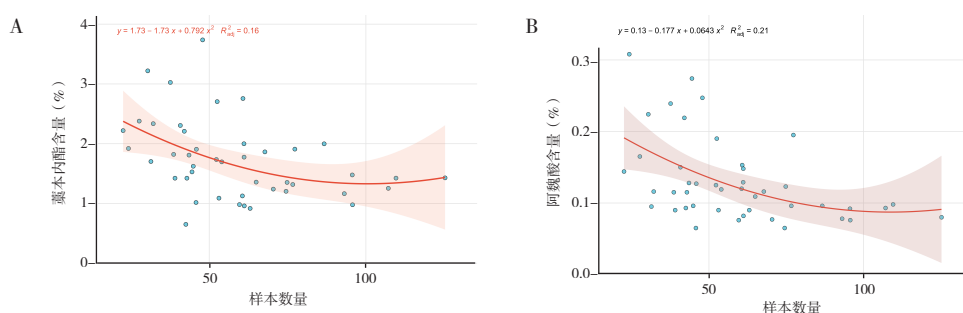


图6 PGRs浓度与阿魏酸、藁本内酯含量的非线性关系

Figure 6. Nonlinear regression analysis of PGRs concentrations and ferulic acid and ligustilide content

注：A. PGRs与阿魏酸含量的相关性；B. PGRs与藁本内酯含量的相关性；阴影区域表示95%置信区间。

3 讨论

3.1 药效成分关联性分析

本研究证实当归中阿魏酸与藁本内酯含量呈中度正相关 ($r=0.62$, $P<0.001$)，二者均源自苯丙烷类代谢通路^[16-17]，该通路是植物次生代谢的核心通路之一。阿魏酸作为酚酸类物质，是苯丙烷类代谢通路的重要中间产物，而藁本内酯作为苯酞类化合物，是该通路的终产物之一^[18-19]；阿魏酸的积累可通过激活4-香豆酰辅酶A连接酶的活性，促进藁本内酯的合成^[20]，因此二者呈现协同合成的正相关关系。

3.2 PGRs 残留污染特征

本研究采用LC-MS/MS法对59种PGRs进行筛查，44批不同产区当归样品中均检出PGRs残留，共检出13种，其中5-硝基邻甲氧基苯酚钠、对硝基苯酚钠、萘乙酸甲酯检出率 $>95\%$ ，为当归中主要的PGRs残留种类，表明当归PGRs污染具有广泛性和特异性。结合实际种植情况分析，当归PGRs残留的主要原因并非单一的直接使用，还包括种植环境的交叉污染：当归主产区多采用套种、轮作模式，与其套种的农作物（如小麦、马铃薯）常使用PGRs，导致土壤中PGRs残留并被当归根系吸收；同时，部分药农为提高当归产量，仍存在非法使用PGRs的行为。

3.3 PGRs 残留与阿魏酸、藁本内酯的相关性

阿魏酸、藁本内酯含量均随PGRs施用浓度的升高而呈总体下降趋势，提示外源PGRs的介入可能对当归次生代谢产物的积累产生抑制效应。在模型拟合优度方面，二次多项式模型对两者关系的解释能力均略优于线性模型。这一结果表明，PGRs对有效成分的调控并非简单的线性

递减关系，而是呈现出“U型”或“先降后缓”的非线性特征，即在低浓度区间可能下降速率较快，而随着浓度进一步升高，下降速率逐渐趋于平缓。这与植物化感调节中常见的“低促高抑”现象及非线性响应模式具有一定相似性。

3.4 小结

本研究虽明确了当归PGRs残留与药效成分的U型剂量效应关系，但仍存在一定不足：样本量相对有限，仅分析了PGRs总残留的效应，未深入研究单一PGRs组分（如5-硝基邻甲氧基苯酚钠）对药效成分的独立作用。后续研究将从3个方面展开：扩大样本量至200批以上，分析主要PGRs单一组分与当归药效成分的剂量效应关系，明确各组分的独立作用及协同/拮抗效应；结合多组学技术（转录组、代谢组）和离体培养体系，从分子水平阐明PGRs调控当归药效成分合成的机制，同时开展动物实验评估PGRs残留与药效成分的交互作用对当归临床疗效的影响，为当归PGRs残留限量标准制定和质量控制提供更全面的科学依据。

当归中阿魏酸与藁本内酯因共享苯丙烷代谢通路而呈显著正相关。PGRs残留具有普遍性和特异性，5-硝基邻甲氧基苯酚钠等3种PGRs检出率 $>95\%$ 。相关性分析表明，PGRs浓度升高对两种有效成分的积累具有抑制作用，且呈非线性衰减特征。PGRs可能通过干扰苯丙烷代谢通路影响有效成分合成，其污染防控需重点关注种植环境交叉传递。

参考文献

- 张瑛, 王亚丽, 潘新波. 当归历史资源分布本草考证[J]. 中药材, 2016, 39(8): 1908-1910. [Zhang Y, Wang YL, Pan XB. Textual research on historical resource distribution of *Angelica sinensis*[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2016, 39(8): 1908-1910.]

- DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2016.08.057.
- 2 吴娇, 张驾龙, 全芳超, 等. 当归的化学成分、药理作用及临床应用[J]. 中医学报, 2025, 40(9): 1917-1923. [Wu J, Zhang JL, Tong FC, et al. Chemical constituents, pharmacological effects and clinical application of *Angelica sinensis*[J]. Chinese Medicine and Natural Products, 2025, 40(9): 1917-1923.] DOI: 10.1055/s-0045-1814093.
 - 3 王庆彦, 毕映燕, 徐生杰, 等. 当归中活性成分提取方法及药理作用的研究进展[J]. 化学试剂, 2025, 47(4): 43-51. [Wang QY, Bi YY, Xu SJ, et al. Research progress on extraction methods and pharmacological effects of active components in *Angelica sinensis*[J]. Chemical Reagents, 2025, 47(4): 43-51.] DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0455.
 - 4 何树苗, 陈元堃, 曾奥, 等. 藜本内酯药理作用及机制研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(2): 152-156. [He SM, Chen YK, Zeng A, et al. Research progress on pharmacological effects and mechanism of ligustilide[J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2021, 37(2): 152-156.] DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2020081202.
 - 5 彭涛, 张慧, 杨一帆, 等. 川芎及其方剂抗偏头痛的药理学研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(3): 1004-1013. [Peng T, Zhang H, Yang YF, et al. Research progress on pharmacology of Chuanxiong and its prescriptions in anti-migraine[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2024, 55(3): 1004-1013.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.03.030.
 - 6 中国药典 2025 年版. 一部[S]. 2025: 142-143.
 - 7 魏赫, 王莹, 金红宇, 等. 植物生长调节剂研究进展及其在中药种植中使用和检测[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(2): 81-85. [Wei H, Wang Y, Jin HY, et al. Research progress of plant growth regulators and their use and detection in traditional Chinese medicine planting[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2016, 51(2): 81-85.] DOI: 10.11669/cpj.2016.02.001.
 - 8 刘志荣, 张明童, 马潇, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定党参和当归中 23 种植物生长调节剂的残留量[J]. 理化检验(化学分册), 2023, 59(11): 1303-1310. [Liu ZR, Zhang MT, Ma X, et al. Simultaneous determination of 23 plant growth regulator residues in *Codonopsis pilosula* and *Angelica sinensis* by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Physical Testing and Chemical Analysis (Part B: Chemical Analysis), 2023, 59(11): 1303-1310.] DOI: 10.11973/lhjj-hx202311010.
 - 9 柳娜. 植物生长调节剂配方优化及其对当归品质影响的研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2020. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10735-1020903540.htm>.
 - 10 张生杰, 马彦涛, 朱雅君, 等. 植物生长调节剂在中药材中的应用及其对品质影响的研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2025, 39(4): 76-81. [Zhang SJ, Ma YT, Zhu YJ, et al. Research progress on application of plant growth regulators in traditional Chinese medicinal materials and their effects on quality[J]. Research and Practice on Chinese Medicines, 2025, 39(4): 76-81.] DOI: 10.13728/j.1673-6427.2025.04.013.
 - 11 李成义, 魏学明, 李硕, 等. 植物生长调节剂壮根灵对党参药材中党参炔苷含量的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(11): 766-768. [Li CY, Wei XM, Li S, et al. Influence of plant growth regulator Zhuanggenling on lobetyolin content in *Codonopsis Radix*[J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2011, 34(11): 766-768.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2011.11.013.
 - 12 项好, 刘春生, 刘勇, 等. 脱落酸对甘草化学成分含量和颜色的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9): 1688-1692. [Xiang Y, Liu CS, Liu Y, et al. Effects of abscisic acid on chemical component content and color of *Glycyrrhiza uralensis*[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2015, 40(9): 1688-1692.] DOI: 10.4268/cjcm20150911.
 - 13 张腾腾, 钱心悦, 孙俊杰, 等. 植物生长调节剂对根及根茎类药材质量影响的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(8): 752-761. [Zhang TT, Qian XY, Sun JJ, et al. Research progress on effects of plant growth regulators on quality of root and rhizome medicinal materials[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2022, 31(8): 752-761.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2022.08.006.
 - 14 国家药品监督管理局, 农业农村部, 国家林业和草原局, 国家中医药管理局. 中药材生产质量管理规范. 2022 年第 24 号公告 [EB/OL]. (2022-03-01) [2026-01-02.] <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20220317110344133.html>.
 - 15 中国药典 2025 年版. 四部[S]. 2025: 360-368, 676-682.
 - 16 刘天乐, 朱田田, 张明惠, 等. 当归活性成分生物合成与调控研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(22): 7545-7553. [Liu TL, Zhu TT, Zhang MH, et al. Research progress on biosynthesis and regulation of active components in *Angelica sinensis*[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2023, 54(22): 7545-7553.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.22.031.
 - 17 熊昊哲, 李乾, 龙玉佳, 等. 黄芪-川芎药对药理作用及临床应用的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(20): 3936-3941. [Xiong HZ, Li Q, Long YJ, et al. Research progress on pharmacological effects and clinical application of *Astragalus membranaceus-Chuanxiong rhizoma* herb pair[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2025, 36(20): 3936-3941.] DOI: 10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-2021.
 - 18 唐潇潇, 温伟炬, 李佳乐, 等. 阿魏酸药理活性研究进展[J]. 广州化工, 2024, 52(6): 22-25. [Tang XX, Wen WX, Li JL, et al. Research progress on pharmacological activities of ferulic acid[J]. Guangzhou Chemical Industry, 2024, 52(6): 22-25.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-9677.2024.06.007.
 - 19 左爱华, 王莉, 肖红斌. 藜本内酯药理学和药代动力学研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(22): 3350-3353. [Zuo AH, Wang L, Xiao HB. Research progress on pharmacology and pharmacokinetics of ligustilide[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2012, 37(22): 3350-3353.] DOI: 10.4268/cjcm20122202.
 - 20 Li S, Chiu TY, Jin X, et al. Integrating genomic and multiomic data for *Angelica sinensis* provides insights into the evolution and biosynthesis of pharmaceutically bioactive compounds[J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 1198-1218. DOI: 10.1038/s42003-023-05542-2.

收稿日期: 2026 年 01 月 23 日 修回日期: 2026 年 04 月 12 日
本文编辑: 马琳璐 钟巧妮