

养阴清肺糖浆中多效唑和赭曲霉毒素 A 残留量筛查

王 菲¹, 刘 新¹, 李 青¹, 吴 芳¹, 梁佳龙², 孙智勇², 杨晓莉¹, 罗定强¹

1. 陕西省食品药品检验研究院中药检验检测部 (西安 710065)

2. 中国人民解放军陆军第946医院医疗保障中心 (新疆伊宁 835000)

【摘要】目的 建立养阴清肺糖浆中多效唑和赭曲霉毒素 A 残留量测定方法, 评估该制剂潜在的安全风险因素。**方法** 运用高效液相色谱-荧光检测 (HPLC-FLD) 法结合免疫亲和柱法对赭曲霉毒素 A 进行定量筛查, 同时采用液相色谱-质谱联用 (LC-MS) 技术测定多效唑残留量, 进而对养阴清肺糖浆开展安全评价。**结果** 54 批样品中, 有 24 批检出赭曲霉毒素 A, 含量均低于拟定限度; 26 批样品多效唑残留量超出拟定限度, 分析原因可能为麦冬原料药引入。**结论** 建立的方法可准确检测养阴清肺糖浆中多效唑和赭曲霉毒素 A 残留量, 相关企业应关注真菌毒素污染及农药残留所带来的安全性风险。

【关键词】 养阴清肺糖浆; 多效唑; 赭曲霉毒素 A; 液相色谱-质谱联用; 液相色谱-荧光检测

【中图分类号】 R286.0**【文献标识码】** A

Residues of paclobutrazol and ochratoxin A in Yangyin Qingfei syrup

WANG Fei¹, LIU Xin¹, LI Qing¹, WU Fang¹, LIANG Jialong², SUN Zhiyong², YANG Xiaoli¹, LUO Dingqiang¹

1. Department of Traditional Chinese Medicine Inspection and Testing, Shaanxi Institute for Food and Drug Control, Xi'an 710065, China

2. No. 946 Hospital Medical Security Center of The People's Liberation Army, Yining 835000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: LUO Dingqiang, Email: Luodq@sina.com

【Abstract】Objective To establish a method for determining the residues of paclobutrazol and ochratoxin A in Yangyin Qingfei syrup, and to evaluate potential safety risk factors of this preparation. **Methods** High-performance liquid chromatography with fluorescence detection (HPLC-FLD) combined with an immunoaffinity column was used for the quantitative screening of ochratoxin A, while liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) was employed to determine the residue of paclobutrazol. A safety assessment of Yangyin Qingfei syrup was subsequently conducted. **Results** Among the 54 samples, ochratoxin A was detected in 24 batches, but all concentrations were below the proposed limit. The residue of paclobutrazol exceeded the proposed limit in 26 batches, which was analyzed to be introduced by the raw material of *Ophiopogon japonicus*. **Conclusion** The established method accurately detected the residues of paclobutrazol and ochratoxin A in Yangyin Qingfei syrup. Relevant manufacturers should pay attention to the safety risks associated with mycotoxin contamination and pesticide residues.

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202603005

基金项目: 中央公共卫生发展项目 (2023-QYP2-24); 陕西省食品药品检验研究院博士科研创新项目 (2024KYJB002)

通信作者: 罗定强, 硕士, 主任药师, Email: Luodq@sina.com

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

【Keywords】Yangyin Qingfei syrup; Paclobutrazol; Ochratoxin A; LC-MS; LC-FLD

养阴清肺糖浆处方源自清代《重楼玉钥》^[1]卷上的“养阴清肺汤”，是在传统汤剂、丸剂、膏剂基础上改进研制而成，现行质量标准收载于原《卫生部药品标准》^[2]和国家药品监督管理局国家药品标准修订批件2000ZFB0040，处方包含地黄、玄参、麦冬、甘草、牡丹皮、川贝母、白芍和薄荷脑8味中药材。

养阴清肺糖浆为传统糖浆剂型，在存放和运输过程中易滋生真菌毒素。赭曲霉毒素A是其中最为常见的毒素之一，被国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer, IARC）列为2B类致癌物^[3]，在食品和中药领域的污染问题，受到了广泛的关注^[4-6]。已有研究显示，六神曲中赭曲霉毒素A超标情况较为严重^[7]，坤宝丸制剂中该毒素的检出率高达50%以上^[8]，这一现象提示，加强中药材及制剂真菌毒素的污染防控工作已刻不容缓。

此外，中药材种植过程中植物生长调节剂（如多效唑）的滥用问题，是中药材及其制剂的重要安全风险因素之一。多效唑虽属于低毒农药，但在实际栽培过程中，存在盲目施用、剂量失控的现象，不仅易导致药害，还可能会影响中药材的品质。此外，多效唑在土壤中半衰期较长^[9]，这使得其能够在药材中持续累积，进而随原料加工过程带入制剂中。

养阴清肺糖浆的质量隐患主要集中在种植与采收贮运。其一，中药材栽培过程中，为调控植株长势、提升产量与品相，常存在不规范施用多效唑情况，易造成残留；其二，该制剂属于糖浆，成品储运温湿度失衡，极易引发霉菌生长并代谢产生赭曲霉毒素A。这2类均为目前中药制剂质量管控中关注的有害残留物。基于此，本研究收集了来自全国5个不同生产企业、54批不同批号的养阴清肺糖浆样品，选取多效唑与赭曲霉毒素A作为检测指标，开展残留量筛查，分别从药材种植源头和贮藏加工末端2个层面分析该制剂的残留物污染。建立高效液相色谱-荧光检测器（HPLC-FLD）-免疫亲和柱法和液相色谱-质谱联用（LC-MS）法对样品中的赭曲霉毒素A和多效唑残留量进行定量筛查，旨在为此制剂中两类残留物的检测及质量控制提供参

考方法与试验依据。

1 仪器与材料

1.1 主要仪器

2695高效液相色谱仪，包括2475荧光检测器（美国Waters公司）；KQ-500DE型数控超声波清洗仪（昆山市超声仪器有限公司）；Sartorius BP211D电子分析天平（德国Sartorius公司）；Triple Quad 5500+液质联用仪（美国AB公司）；IKA VIBRAX VXR basic涡旋振荡器 [艾卡（广州）仪器设备有限公司]；HT18MM型台式高速离心机（湖南赫西仪器装备有限公司）；TTL-DC II型氮吹仪（北京同泰联科技发展有限公司）。

1.2 主要药品与试剂

赭曲霉毒素A对照品（坛墨质检-标准物质中心，批号：94813C A24070003，含量：10 μg/mL）；多效唑对照品（上海鸿永生物科技有限公司，批号：040168-202202，纯度95.0%）；吐温20（国药集团化学试剂有限公司，批号：20200109）；甲醇、乙腈和甲酸为色谱纯；磷酸为分析纯；水为超纯水。

收集国内5家生产企业的养阴清肺糖浆样品共54批次，其中企业a 4批，企业b 6批，企业c 7批，企业d 28批，企业e 9批，具体信息见表1。

1.3 其他材料

赭曲霉毒素A免疫亲和柱 [拜发亚太（广东）生物科技有限责任公司，批号：C23R0450H01]；萃取盐包（内含4 g无水硫酸镁、1 g氯化钠、0.5 g二水合柠檬酸氢二钠、1 g柠檬酸三钠二水合物）；净化管（SHIMSEN QuEChERS，内含150 mg C₁₈和900 mg无水硫酸镁）。

2 方法与结果

2.1 赭曲霉毒素A残留量的测定

2.1.1 HPLC色谱条件

参考《中国药典》2025年版一部2351真菌毒素测定法^[10]，采用InsertSustain C₁₈色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相为乙腈-2%冰醋酸水溶液（49：51）；流速为1.0 mL/min；采用荧光检测器，激发与发射波长分别为333、477 nm；柱温为35℃。

表 1 样品信息
Table 1. Sample information

生产企业	批号	生产日期	生产企业	批号	生产日期
企业 a	2303058	2023 年 03 月 28 日	企业 e	230536	2023 年 05 月 26 日
	2303057	2023 年 03 月 28 日		231025	2023 年 10 月 23 日
	2303050	2023 年 03 月 26 日		230917	2023 年 09 月 15 日
	2303049	2023 年 03 月 26 日		221226	2022 年 12 月 20 日
企业 b	1381012	2023 年 09 月 07 日		231019	2023 年 10 月 19 日
	1381014	2023 年 09 月 07 日		230539	2023 年 05 月 29 日
	1381028	2024 年 01 月 10 日		230602	2023 年 06 月 01 日
	1381036	2024 年 01 月 26 日		230904	2023 年 09 月 02 日
	1381046	2024 年 02 月 28 日		230923	2023 年 09 月 20 日
企业 c	1381045	2024 年 02 月 28 日		230320	2023 年 03 月 25 日
	230306	2023 年 03 月 18 日		231140	2023 年 11 月 29 日
	230307	2023 年 03 月 19 日		230219	2023 年 02 月 22 日
	230310	2023 年 03 月 22 日		231113	2023 年 11 月 08 日
	230305	2023 年 03 月 17 日		231029	2023 年 10 月 25 日
	230303	2023 年 03 月 08 日		240230	2024 年 02 月 29 日
	230311	2023 年 03 月 23 日		240231	2024 年 02 月 29 日
企业 d	230309	2023 年 03 月 21 日		231016	2023 年 10 月 17 日
	230410	2023 年 04 月 12 日		231209	2023 年 12 月 07 日
	231015	2023 年 10 月 17 日		23155001	2023 年 03 月 10 日
	231010	2023 年 10 月 11 日		23155002	2023 年 03 月 15 日
	231023	2023 年 10 月 21 日		23155008	2023 年 10 月 27 日
	230610	2023 年 06 月 07 日		22155001	2023 年 01 月 05 日
	231013	2023 年 10 月 13 日		23155000	2023 年 03 月 09 日
	230311	2023 年 03 月 17 日		23155007	2023 年 10 月 26 日
	230408	2023 年 04 月 10 日		24155001	2024 年 01 月 22 日
	230528	2023 年 05 月 22 日		24155000	2024 年 01 月 19 日
	230513	2023 年 05 月 11 日		23155001	2023 年 03 月 10 日

2.1.2 溶液的制备

(1) 对照品溶液：精密量取赭曲霉毒素 A 对照品溶液 1.0 mL，加甲醇定量稀释制成每 1 mL 含 1 μg 的对照品贮备液；再精密吸取对照品贮备液适量，加甲醇定量稀释制成每 1 mL 中含 2.5 ng 的对照品溶液。

(2) 供试品溶液：精密量取养阴清肺糖浆 15 mL，加提取液（称取 150 g 氯化钠、20 g 碳酸氢钠，用 950 mL 水溶解后定容至 1 000 mL）稀释并定容至 50 mL，摇匀，离心（1 930 × g）10 min；精密量取上清液 15 mL，加水稀释并定容至 50 mL；同法离心后精密量取上清液 20 mL 过免疫亲和柱，流速为 3 mL/min，先用淋洗缓冲液（称取 25 g 氯化钠、5 g 碳酸氢钠溶于水，加入 0.1 mL 吐温 20，用水稀释至 1 000 mL）10 mL 洗

脱，再经过 10 mL 水洗脱，弃去 2 次洗脱液，用空气将水挤出柱子后用适量甲醇洗脱，收集于 2 mL 量瓶中，作为供试品溶液。

(3) 空白溶液：供试品溶液方法中从“加提取液……”开始，同法制备空白溶液。

2.1.3 系统适用性试验

分别精密吸取对照品溶液 10 μL、供试品溶液和空白溶液各 20 μL，按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录色谱图（图 1）。供试品色谱图中，在与赭曲霉毒素 A 对照品色谱峰保留时间一致的位置出现目标色谱峰，表明该批次样品中检出赭曲霉毒素 A。空白溶液在目标峰保留时间处无明显色谱峰，证明空白基质对检测无干扰。综上，本方法专属性良好，符合定量分析要求。

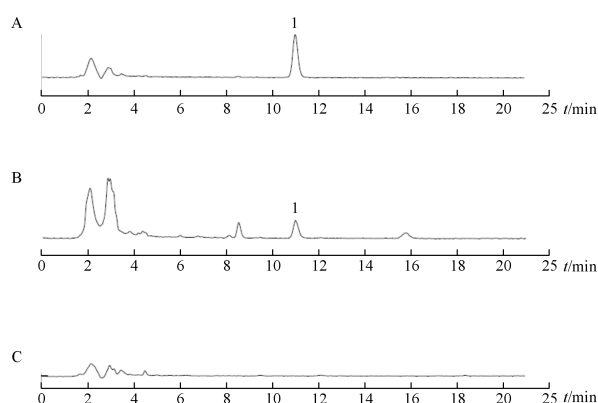


图1 HPLC 色谱图

Figure 1. HPLC chromatogram

注：A. 对照品溶液；B. 供试品溶液（企业c，批号：230307）；C. 空白溶液；1. 赭曲霉毒素A。

2.1.4 线性关系与检出限

分别精密吸取上述对照品溶液1、2、5、10、15、20、25、30 μL ，按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，以进样量为横坐标（ X ，ng）、峰面积为纵坐标（ Y ）绘制标准曲线，得线性回归方程为 $Y=7.710\times10^6X-33.451$ ， $r=0.9999$ ，结果显示赭曲霉毒素A进样量在0.0025~0.0750 ng范围内线性关系良好。

精密量取阴性样品（企业d）15 mL，精密加入对照品溶液0.8 mL，按供试品溶液制备方法制备并进样测定，进样20 μL ，该浓度下对照品色谱峰与基线信噪比基本达3：1，确定赭曲霉毒素A的检出限为0.13 ng/mL。

2.1.5 精密度试验

取对照品溶液，按“2.1.1”项下色谱条件连续进样6次，每次20 μL ，计算得赭曲霉毒素A峰面积的 RSD 为1.31%（ $n=6$ ），结果表明该仪器精密度良好。

2.1.6 稳定性试验

取同一供试品溶液（企业b，批号：230306），分别于室温放置0、2、5、8、13、24 h后，按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，进样20 μL ，计算得赭曲霉毒素A峰面积的 RSD 为2.16%（ $n=6$ ），结果表明供试品溶液24 h内稳定性良好。

2.1.7 重复性试验

取同一养阴清肺糖浆样品（企业b，批号：230306），平行制备6份供试品溶液，按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，进样20 μL ，计算得赭曲霉毒素A的平均含量为0.5261 ng/mL， RSD 为2.58%（ $n=6$ ），结果表明该方法重复性良好。

2.1.8 回收率试验

精密量取养阴清肺糖浆（企业b，批号：230306）7.5 mL，精密加入对照品溶液（2.5 ng/mL）2.0 mL，按拟定方法制备供试品溶液6份，测定，赭曲霉毒素A平均回收率92.8%， RSD 为3.68%（ $n=6$ ），回收率良好。

2.1.9 样品测定

按拟订方法对来自5家生产企业共计54批养阴清肺糖浆样品中的赭曲霉毒素A残留量进行测定，结果见表2。

表2 54批样品中赭曲霉毒素A残留量
测定结果（ $n=2$ ）

Table 2. Determination results of ochratoxin A residues in 54 batches of samples ($n=2$)

生产企业	批号	赭曲霉毒素A残留量（ng/mL）
企业a	2303058	9.641
	2303057	11.556
	2303050	7.793
	2303049	7.214
企业b	1381012	0.150
	1381028	0.406
	1381046	0.156
	1381045	0.161
企业c	230306	0.526
	230307	0.551
	230310	0.395
	230305	0.629
	230303	0.523
	230311	1.397
企业d	230309	0.479
	230410	0.184
	230536	0.150
	221226	0.178
	230602	0.245
	230219	0.200
企业e	240230	0.534
	240231	0.484
	24155001	0.150
	24155000	0.306

根据食品添加剂联合专家委员会设定的赭曲霉毒素A暂定每周可耐受摄入量为100 ng/kg BW^[11]，折算每日暂定最大耐受摄入量为14 ng/kg BW。以成人标准体重60 kg计，每日最大可耐受摄入量为840 ng。养阴清肺糖浆临床用法为20 mL，po，bid，日服用总量40 mL。按此计算，若每1 mL糖浆中赭曲霉毒素A残留量为21 ng，则日摄入量恰

好达限值 840 ng。因此,拟定该品种中赭曲霉毒素 A 的残留量限度为 21 ng/mL。

54 批样品中赭曲霉毒素 A 残留量的测定结果显示,共 24 批检出赭曲霉毒素 A,覆盖所有生产企业,其中企业 a 和 b 均为 4 批,企业 c 和 d 均为 7 批,企业 e 2 批。总检出率为 44.4%,含量为 0.150~11.556 ng/mL,但均低于拟定限度。不同企业间检出率差异明显,其中企业 a 和企业 c 的样品检出率为 100%,而企业 d 和企业 e 的检出率相对较低(分别为 25.0% 和 22.2%)。由图 2 可以看出,检出的 24 批样品中,企业 b、c、d 和 e 共有 20 批,赭曲霉毒素 A 残留量均小于 1.5 ng/mL,占比 83.3%;企业 a 的 4 批样品赭曲霉毒素 A 残留量为 6~12 ng/mL,占比 16.7%,提示该企业在生产方面的把控有待改进。

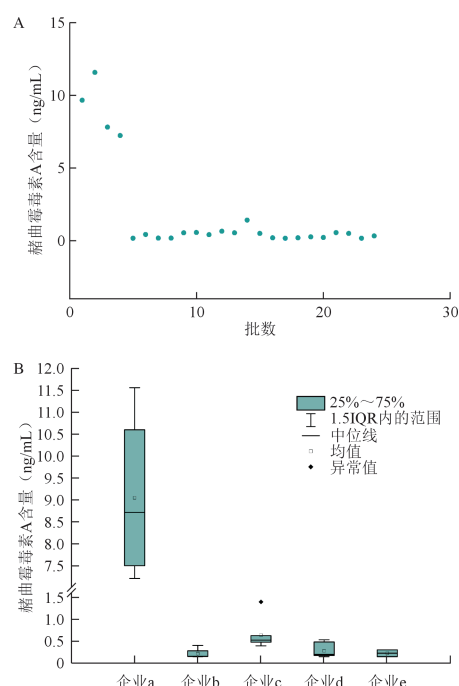


图 2 24 批检出赭曲霉毒素 A 散点图和箱线图

Figure 2. Scatter plots and boxplots of ochratoxin A detected in 24 batches

注: A. 散点图; B. 箱线图。

2.2 多效唑的残留量测定

2.2.1 分析条件

色谱条件:采用 ACQUITY UPLC HSS T3 C_{18} 色谱柱 (150 mm $\times$ 2.1 mm, 1.8 μ m);流动相为 0.1% 甲酸溶液 (A)-乙腈 (B),梯度洗脱 (0~35 min, 0% $\rightarrow$ 90% B; 35~38 min, 90% $\rightarrow$ 0% B; 38~40 min, 0% B);流速为 0.2 mL/min;柱温为 40 $^{\circ}$ C。

质谱条件:采用三重四极杆串联质谱仪检

测;电喷雾离子化正离子模式下进行多反应监测;定量与定性监测离子对分别为 m/z 294.3 $\rightarrow$ 70.0 和 m/z 294.3 $\rightarrow$ 125.0。

2.2.2 溶液的制备

(1) 对照品溶液:精密称取多效唑适量,用 50% 乙腈溶解制成浓度为 157.4 μ g/mL 的对照品贮备液;精密吸取对照品贮备溶液适量,用 50% 乙腈稀释成浓度为 787 ng/mL 的对照品溶液。

(2) 供试品溶液:精密吸取养阴清肺糖浆样品 5 mL,精密加入乙腈 10 mL,1 500 r/min 涡旋 1 min,加入萃取盐包,1 500 r/min 涡旋 1 min 后,离心 (1 930 $\times g$) 5 min;取上清液 6 mL 至净化管中,1 500 r/min 涡旋 1 min 使净化完全,再离心 (1 710 $\times g$) 5 min;取上清液 2 mL 置离心管中,室温下氮吹至近干,加 0.1% 甲酸溶液定容至 5 mL,涡旋使混匀溶解,滤过,取续滤液,即得。

(3) 基质对照品溶液和阴性样品溶液:取阴性基质样品 (自制) 5 mL,一式 6 份,按供试品溶液的制备方法处理至“室温下氮吹至近干”,每份中分别加入对照品溶液 10、20、30、50、100、150 μ L,加 0.1% 甲酸溶液定容至 5 mL,涡旋使混匀溶解,滤过,即得。同法制备不加对照品的阴性样品溶液。

2.2.3 系统适用性试验

分别取基质对照品溶液、供试品溶液及阴性样品溶液各 1~2 μ L 进样分析,结果见图 3。提取离子流图中,多效唑对照品峰形对称、保留时间稳定,无杂质干扰;供试品在对照品相应保留时间处呈现特征色谱峰,判定样品中检出多效唑;阴性样品在目标峰保留时间区间无响应,基质无干扰。系统适用性符合方法学要求。

2.2.4 线性关系、检出限与定量限

取系列基质对照品溶液,按“2.2.1”项下分析条件进样测定,以对照品浓度为横坐标 (X , ng/mL)、峰面积为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线,得线性回归方程为: $Y=1.132\ 8\times 10^4 X-1.721\ 6\times 10^4$, $r=0.997\ 3$,结果显示多效唑在 1.574~23.610 ng/mL 浓度范围内线性关系良好。

精密量取阴性基质样品 5 mL,加入多效唑浓度为 0.756 ng/mL 的对照品溶液 2 mL,按供试品溶液制备方法制备并进样测定,按信噪比 3:1、10:1 分别计算得多效唑的检出限和定量限分别为 0.3、1.0 ng/mL。

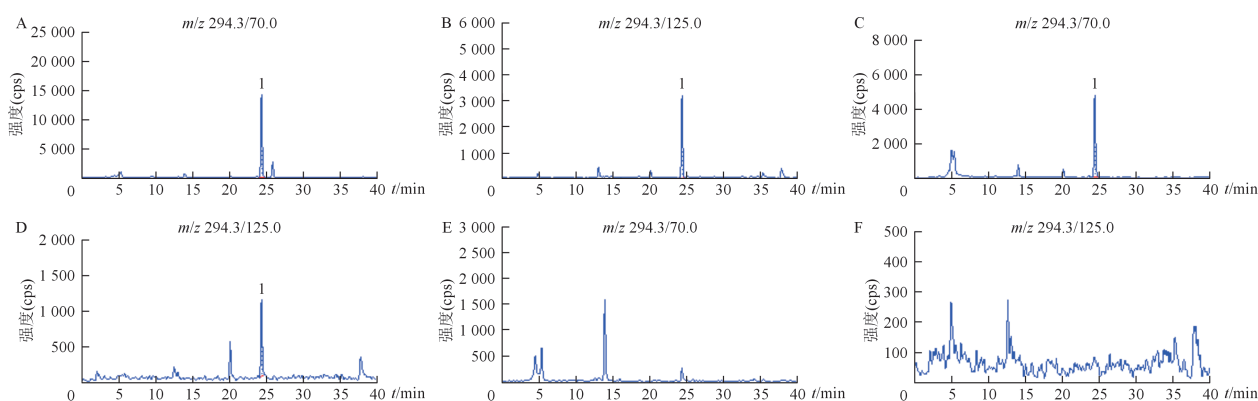


图3 提取离子流图

Figure 3. Extraction ion flow chromatogram

注：A和B. 基质对照品溶液；C和D. 供试品溶液；E和F. 阴性样品溶液；1. 多效唑。

2.2.5 精密度试验

精密量取多效唑浓度为15.74 ng/mL的对照品溶液1 μ L，按“2.2.1”项下分析条件连续进样6次，计算得多效唑峰面积的RSD为3.02% ($n=6$)，结果表明该仪器精密度良好。

2.2.6 稳定性试验

取同一供试品溶液（企业a，批号：2303058），分别于室温条件放置0、4、8、12、18、24 h后，按“2.2.1”项下分析条件进样测定，计算得多效唑峰面积的RSD为3.64% ($n=6$)，结果表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.2.7 重复性试验

取同一养阴清肺糖浆样品（企业a，批号：2303058），平行制备6份供试品溶液，按“2.2.1”项下分析条件进样测定，计算得多效唑平均含量为13.548 ng/mL，RSD为8.68% ($n=6$)，结果表明该方法重复性良好。

2.2.8 回收率试验

取阴性样品溶液5 mL共9份，分别加入低（367 ng/mL，70 μ L）、中（787 ng/mL，100 μ L）、高（787 ng/mL，300 μ L）3个浓度的多效唑对照品溶液，每个浓度3份，按供试品溶液制备方法处理后进样测定。经计算，多效唑的平均加标回收率为100.8%，RSD为9.26% ($n=9$)，表明该方法回收率良好。

2.2.9 样品测定

按拟定方法对来自5家生产企业共计54批养阴清肺糖浆样品中的多效唑残留量进行测定，结果见表3。

依据《中国药典》2025年版《0212 药材和饮

表3 54批样品中多效唑残留量测定结果 ($n=2$)Table 3. Determination results of paclobutrazol residues in 54 batches of samples ($n=2$)

生产企业	批号	多效唑残留量 (ng/mL)	生产企业	批号	多效唑残留量 (ng/mL)
企业a	2303058	12.871		231025	19.215
	2303057	12.284		230917	16.536
	2303050	13.817		221226	4.906
	2303049	14.249		231019	14.725
	1381012	4.892		230539	20.703
企业b	1381028	4.814		230602	23.495
	1381045	4.773		230904	4.875
	230303	4.802		230923	17.446
企业c	230410	4.853		231140	4.815
	231015	21.279		230219	16.330
企业d	231010	13.629		231113	17.957
	231023	15.080		231029	22.650
	230610	18.663		240230	14.805
	231013	20.546		240231	13.805
	230311	4.889		231016	17.790
	230408	4.876		231209	14.470
	230528	20.486		231114	13.717
	230513	19.739	企业e	22155001	4.901
	230536	21.737			

片检定通则》^[12]中关于麦冬多效唑最大残留限量（0.1 mg/kg）的规定，结合转移率，计算养阴清肺糖浆中多效唑的最大残留限度。考虑到试验过程较为复杂且存在操作误差，在限度拟定时进行适当放宽：按转移率100%计算，拟定限度值略高于转移率折算后的理论值。处方中麦冬用量为150 g，其多效唑最大残留量为0.015 mg，共制成制剂2 940 mL，则每1 mL制剂中多效唑的最大残留量为5.1 ng/mL，故拟定本品中多效唑残留量不

得过 5.1 ng/mL。

采用拟定方法对收集的 54 批样品进行多效唑残留量测定。图 4-A 显示，共有 37 批样品检出多效唑，其中企业 a 检出率为 100% (4/4)，企业 b 为 50% (3/6)，企业 c 为 14% (1/7)，企业 d 为 97% (28/29)，企业 e 为 12% (1/8)。在检出样品中，11 批多效唑残留量低于 5 ng/mL，占检出样品的 29.7%；19 批残留量在 12~20 ng/mL 之间，7 批在 20~24 ng/mL 之间；共计 26 批样品残留量处于 12~24 ng/mL，占检出样品的 70.3%。图 4-B 结果显示，多效唑残留超过拟定限度的样品均来自企业 a 和企业 d，且企业 d 的样品离散程度较大，而企业 b、c、e 的样品残留量均低于拟定限度。

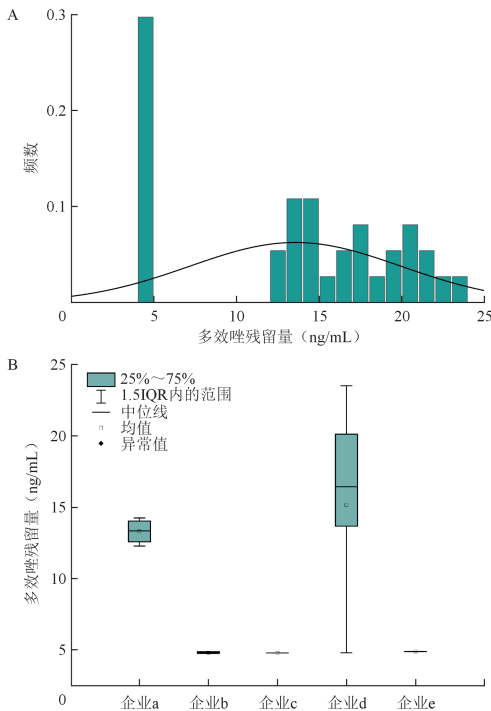


图4 37批检出多效唑频数直方图及箱线图

Figure 4. Frequency histogram and box plot of paclobutrazol detection in 37 batches

注：A. 直方图；B. 箱线图。

3 讨论

在赭曲霉毒素 A 残留的探索研究中，本课题组同时对收集到的企业 a 处方中的 7 味药材进行了赭曲霉毒素 A 的检测，结果均为阴性，推测企业 a 的 4 批制剂与收集的药材无对应关系。本制剂处方中除甘草外，其余几味药材均未见存在赭曲霉毒素 A 的报道。甘草易受赭曲霉毒素 A 的污

染，有研究表明在环境湿度较大的情况下，即使在通风良好的仓库贮藏，甘草的切口和表皮破损部位也极易发霉^[13]。本次虽未检出，但仍需关注处方中易受赭曲霉毒素 A 污染的中药材，如黄芪^[14]、连翘、葛根、莲子、麦芽、陈皮等^[15]。本试验结果中赭曲霉毒素 A 几乎接近二分之一的检出率，表明制剂存在较高的毒素污染风险。

多效唑残留的检测结果显示，70.3% 的样品残留量超出拟定限度。考虑到制剂在生产加工过程中不可能使用多效唑，因此种植环节的植物调节剂滥用可能是主要污染源。前期对 3 批麦冬原料药的多效唑残留量进行检测，结果为 0.133~0.273 mg/kg，均超出拟定限度，推断制剂中的多效唑残留可能来源于麦冬原料药。有文献^[16]表明，多效唑在麦冬种植过程中的应用较为普遍，而含麦冬的中药制剂中检出该残留的报道^[17-18]亦屡见不鲜。

本研究收集 5 家不同生产企业的养阴清肺糖浆开展有害残留物筛查，各企业污染特征差异显著：企业 a 所有批次样品均同检出赭曲霉毒素 A，且多效唑残留全部超出拟定限度，双重污染物风险突出；企业 b 样品中赭曲霉毒素 A、多效唑的检出率均超过 50%，2 类残留污染问题并存；企业 c 全部样品均检出赭曲霉毒素 A，但多效唑残留检出比例偏低，核心风险集中于真菌毒素污染；企业 d 赭曲霉毒素 A 检出水平较低，多效唑残留却近乎全覆盖，植物调节剂多效唑污染为主要隐患；企业 e 赭曲霉毒素 A 与多效唑 2 类残留物检出率均处于较低水平，整体风险可控。不同药企样品残留污染表现分化明显，直观反映出各企业在中药材源头管控、进厂原料验收、储存、成品质量管控能力参差不齐。上述企业间的质控差异也提示，当前养阴清肺糖浆生产行业残留风险管控水平不均衡，不同生产企业均需针对性完善全链条残留物防控体系。

综合赭曲霉毒素 A 与多效唑 2 类风险物质检测结果，本制剂同时存在真菌毒素、植物生长调节剂双重残留隐患，2 类污染物来源存在明显区别：赭曲霉毒素 A 为代谢产物，制剂在生产加工、运输、储存不当可产生；药材在采收、储藏不当亦可产生。赭曲霉毒素 A 研究的检测结果提示，企业应制定有效的预防措施，从原料采购、

生产加工到成品储存的全流程, 把控卫生标准, 防止真菌污染。另外, 定期对生产的制剂进行抽样检测, 及时掌握产品中赭曲霉毒素 A 的残留情况。多效唑残留研究警示企业应在原料麦冬采购环节严格把关, 对多效唑残留进行检测, 确保原料药质量, 同时建立健全制剂生产过程多效唑残留量的质量控制程序, 以保证制剂质量。本研究还同步开展了养阴清肺糖浆样品中 4 种黄曲霉毒素 (黄曲霉毒素 B₁、B₂、G₁、G₂) 及 33 种禁用农药残留检测, 结果均未检出。

回收率试验中, 个别测定值 (115.26%) 因基质增强效应而偏高, 属痕量分析中常见的随机波动, 仍在可接受范围之内。全部 9 次加标试验的平均回收率为 100.8%, RSD 为 9.26%, 表明方法整体准确度良好。此外, 试验所用阴性基质系按养阴清肺糖浆标准制法自制的制剂, 其处方组成与制备工艺与市售品基本一致, 仅生产规模存在差异 (工业批量 *vs.* 实验室小试), 可有效排除基质差异对测定结果的干扰。

在方法学验证的基础上, 本研究进一步将该方法应用于养阴清肺糖浆中多效唑和赭曲霉毒素 A 的残留量测定。结果表明, 该制剂中同时存在植物生长调节剂与真菌毒素的双重残留风险。本研究所建方法可为中药制剂中外源性有害残留的痕量检测提供参考, 亦为提高养阴清肺糖浆的安全性及质量可控性奠定了一定的方法学基础。

参考文献

- 1 清·郑梅涧, 著. 重楼玉钥: 卷上[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1957: 25–26.
- 2 原国家卫生部. 卫生部药品标准中药成方制剂. 第十五册[S]. 1998: 152.
- 3 杨兴晶, 刘妍如, 唐志书, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法快速测定沙棘药材及食品制品中 10 种真菌毒素[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(2): 366–373. [Yang XJ, Liu YR, Tang ZS, et al. Determination of 10 mycotoxins in *Hippophae Fructus* medicinal and edible products by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2023, 48(2): 366–373.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20220917.102.
- 4 Liu WC, Pushparajb K, Meyyazhagan A, et al. Ochratoxin A as an alarming health threat for livestock and human: a review on molecular interactions, mechanism of toxicity, detection, detoxification, and dietary prophylaxis[J]. Toxicon, 2022, 213: 59–75. DOI: 10.1016/j.toxicon.2022.04.012.
- 5 Ganesan AR, Balasubramanian B, Park S, et al. Ochratoxin A: carryover from animal feed into livestock and themitigation strategies[J]. Anim Nutr, 2021, 7(1): 56–63. DOI:10.1016/j.aninu.2020.06.006.
- 6 刘蕊, 赵新悦, 毛雯雯, 等. 中药材中黄曲霉毒素及赭曲霉毒素 A 污染的研究进展[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(2): 117–120. [Liu R, Zhang XY, Mao WW, et al. Aflatoxin and ochratoxin A contamination in Chinese herbal medicines[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2020, 17(2): 117–120.] DOI: 10.19803/j.1672-8629.2020.02.11.
- 7 张伟, 杨直, 金滕娜, 等. 高效液相荧光光谱法同时测定六神曲中黄曲霉毒素、玉米赤霉烯酮和赭曲霉毒素 A[J]. 中国医药科学, 2024, 14(9): 61–64. [Zhang W, Yang Z, Jin MN, et al. Simultaneous determination of aflatoxin, zearalenone, and ochratoxin A in *Massa Medicata Fermentata* by high-performance liquid chromatography and fluorescence detection[J]. China Medicine and Pharmacy, 2024, 14(9): 61–64.] DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2024.09.14.
- 8 叶林链, 王少敏, 周恒, 等. 高效液相荧光光谱法测定坤宝丸中赭曲霉毒素 A[J]. 中成药, 2022, 44(4): 1264–1266. [Ye LL, Wang SM, Zhou H, et al. Determination of ochratoxin A in Kunbao pills by high performance liquid chromatography with fluorescence detection [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2022, 44(4): 1264–1266.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.04.041.
- 9 叶坤浩, 赵丹, 陈杰, 等. 多效唑的作用机制及其对中药材的影响[J]. 安徽农业科学, 2022, 50(13): 27–29. [Ye KH, Zhao D, Chen J, et al. Research progress on the mechanism of action of paclobutrazol and its regulation on the growth of traditional Chinese medicines[J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2022, 50(13): 27–29.] DOI: 10.3969/j.issn.0517-6611.2022.13.008.
- 10 中国药典 2025 年版. 一部[S]. 2025: 370.
- 11 FAO/WHO 食品添加剂联合专家委员会. FAO/WHO 食品添加剂联合专家委员会第 56 次会议报告[R]. 日内瓦: 世界卫生组织, 2002.
- 12 中国药典 2025 年版. 四部[S]. 2025: 30–33.
- 13 韦日伟, 杨小丽, 仇峰, 等. 免疫亲和柱净化-在线柱后光化学衍生-HPLC-FLD 同时测定甘草中黄曲霉毒素 B₁, B₂, G₁, G₂ 和赭曲霉毒素 A 的含量[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(17): 2342–2346. [Wei RL, Yang XL, Qiu F, et al. Determination of aflatoxins B₁, B₂, G₁, G₂ and ochratoxin A in licorice by HPLC-FLD with immunoaffinity column clean-up and on-line post-column photochemical derivatization[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2011, 36(17): 2342–2346.] DOI: 10.4268/cjmm20111708.
- 14 Yang L, Wang LN, Pan JY, et al. Determination of ochratoxin A in traditional Chinese medicinal plants by HPLC-FLD[J]. Food Addit Contam B, 2010, 27(7): 989–997. DOI:10.1080/19440041003647122.
- 15 曾云龙, 赵敏, 张敏, 等. 近红外荧光传感法测定中药材中赭曲霉毒素 A[J]. 发光学报, 2019, 40(1): 115–121. [Zeng YL, Zhao M, Zhang M, et al. A novel near-infrared fluorescence aptasensor assay for ochratoxin A in traditional Chinese medicine[J]. Chinese Journal Of Luminescence, 2019, 40(1): 115–121.] DOI: 10.3788 /fgxb20194001.0115.

- 16 许艳秋,王广成,高立明,等.麦冬种植中植物生长调节剂使用情况、残留现状及影响综述[J].农药学学报,2021,23(6):1073-1084.[Xu YQ, Wang GC, Gao LM, et al. Review on uses, residues and effects of plant growth regulators in the cultivation of *Ophiopogon japonicus*[J]. Chinese Journal of Pesticide Science, 2021, 23(6): 1073-1084.] DOI: [10.16801/j.issn.1008-7303.2021.0121](https://doi.org/10.16801/j.issn.1008-7303.2021.0121).
- 17 许玮仪,郭藤,黄金莉,等.超高效液相色谱-串联质谱法测定3种含麦冬中药注射剂中多效唑残留量[J].药物分析杂志,2023,43(11):1884-1890.[Xu WY, Guo T, Huang JL, et al. Determination of paclobutrazol residues in traditional Chinese medicine injections containing ophiopogon by UPLC-MS[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2023, 43(11): 1884-1890.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2023.11.10](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2023.11.10).
- 18 王晓蕾,孙慧珠,雷蓉,等.参麦颗粒中多效唑残留转移状况分析及风险评估[J].医药导报,2024,43(3):435-440.[Wang XL, Sun HZ, Lei R, et al. Analysis of residue and transfer status and risk assessment of plant growth regulator paclobutrazol in Shenmai granules[J]. Herald of Medicine, 2024, 43(3): 435-440.] DOI:[10.3870/j.issn.1004-0781.2024.03.019](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2024.03.019).

收稿日期: 2026 年 03 月 02 日 修回日期: 2026 年 07 月 10 日
 本文编辑: 钟巧妮 沈静怡