

性研究[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2015.

[10] Linciano P, Cendron L, Gianquinto E, *et al.* Ten years with New Delhi metallo-β-lactamase-1 (NDM-1): From structural insights to inhibitor design[J]. *ACS Infect Dis*, 2019, 5(1): 9-34.

[11] 刘海宾. NDM-1 天然产物抑制剂的筛选与体外抗菌活性评价[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2022.

[12] Tripathi R, Nair N N. Mechanism of meropenem hydrolysis by New Delhi metallo β-lactamase[J]. *Acs Catal*, 2015, 5(4): 2577-2586.

[13] 罗满平, 孟瑛瑛, 李德民, 等. AmpC 酶抑制剂筛选方法的建立及 136 种中药材活性评价[J]. *中草药*, 2023, 54(19): 6351-6361.

[14] Zhang J H, Chung T D, Oldenburg K R. A simple statistical parameter for use in evaluation and validation of high throughput screening assays[J]. *J Biomol Screen*, 1999, 4(2): 67-73.

[15] 王斯文, 陈向东, 汪 辉, 等. β-内酰胺酶抑制剂高通量筛选模型的建立[J]. *中国抗生素杂志*, 2013, 38(2): 102-105.

[16] 王 颖, 刘忆霜, 李兴华, 等. 新型 NDM-1 酶抑制剂的筛选与研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2015, 40(6): 401-406.

[17] Li T, Wang Q, Chen F H, *et al.* Biochemical characteristics of New Delhi metallo-β-lactamase-1 show unexpected difference to other MBLs[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61914.

[18] Kim S K, Sims C L, Wozniak S E, *et al.* Antibiotic resistance in bacteria: novel metalloenzyme inhibitors[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2009, 74(4): 343-348.

[19] Wei W J, Yang H F, Ye Y, *et al.* New Delhi metallo-β-lactamase-mediated carbapenem resistance: Origin, diagnosis, treatment and public health concern[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(14): 1969-1976.

[20] 赵雨佳, 廖焱毅, 范培蕾, 等. 超级细菌 NDM-1 及其检测方法的研究进展[J]. *化学试剂*, 2021, 43(8): 1077-1082.

[21] 崔 灿, 杨海涛, 王泽方. NDM-1 结构功能及抑制剂的抑制机理[J]. *微生物学报*, 2021, 61(1): 41-57.

[22] Sharma S, Sharma S, Singh P P, *et al.* Potential inhibitors against NDM-1 type metallo-β-lactamases: An overview[J]. *Microb Drug Resist*, 2020, 26(12): 1568-1588.

[23] 庞 丽, 丁 蕊, 韩静娴. 不同浓度乙二胺四乙酸对产 ESBLs 多重耐药肺炎克雷伯菌的体外抗菌活性的影响[J]. *江苏预防医学*, 2023, 34(1): 102-104.

基于 QuEChERS-色谱-质谱联用法分析 21 种含人参中成药农药残留状况

郑冠鑫^{1,2}, 苏 建², 袁 浩², 侯晓梦^{2,3}, 石迎梅^{2,4}, 王晓蕾^{2*}, 刘永利^{2*}

(1. 河北医科大学, 河北 石家庄 050017; 2. 河北省药品医疗器械检验研究院, 国家药品监督管理局中药材质量监测评价重点实验室, 河北省中药质量评价与标准研究重点实验室, 河北 石家庄 050227; 3. 河北大学, 河北 保定 071002; 4. 河北中医药大学, 河北 石家庄 050200)

摘要: **目的** 分析 21 种含人参中成药的农药残留状况。**方法** 样品以 1.0% 乙酸浸泡后乙腈提取, 提取液经 QuEChERS 法净化, 采用 GC-MS/MS、LC-MS/MS 法筛查农药残留情况, 结合农药限量、工艺转移等评价安全性风险。**结果** 共检出 23 种农药残留, 各农药在各自线性范围内线性关系良好 ($r>0.990$), 加样回收率 62.1%~103.6%, RSD<20%。各中成药农药残留水平较低, 1 批人参健脾丸中五氯硝基苯残留量超标, 1 批参桂鹿茸丸中甲拌磷超过定量限。**结论** 21 种中成药整体安全性风险较低, 但投料用人参存在五氯硝基苯超标风险, 而且从饮片转移到制剂, 建议生产企业加强饮片管理以全面提升制剂安全性。

关键词: 中成药; 人参; 农药残留; QuEChERS; GC-MS/MS; LC-MS/MS; 安全性

中图分类号: R927.2 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2025)10-3502-08

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.050

收稿日期: 2025-03-11
基金项目: 河北省科技研发平台专项 (24462503D); 河北省中医药管理局科研计划 (2021207)
作者简介: 郑冠鑫 (2000—), 男, 硕士生, 研究方向为中药质量控制。Tel: 18830909016, E-mail: 1196382159@qq.com
*** 通信作者:** 王晓蕾 (1985—), 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为中药质量控制。Tel: 18603318068, E-mail: 18603318068@163.com
刘永利 (1973—), 男, 硕士, 主任药师, 研究方向为中药质量评价及其安全性。Tel: 13932166206, E-mail: liuyongli2008@126.com

人参具有大补元气、复脉固脱等功效^[1]，广泛应用于医药、食品及保健品等领域^[2]，但其病虫害常发，农药使用较多^[3-5]。2020 年版《中国药典》规定，药材及饮片（植物类）中 33 种禁用农药不得检出，人参、红参等品种规定有机氯农药限量，《食品安全国家标准食品中农药最大残留限量》（GB2763-2021）中人参收载 19 种常用农药的限量标准。目前，人参及其炮制品农药残留状况成为关注热点，五氯硝基苯超标较多^[6-7]，但关于含人参中成药的相关研究较少。药典收载人参制剂超过 130 种，而李耿等^[8]发现共 533 种。李正刚、李本淳等^[9-10]采用气相色谱-电子捕获检测法（GC-ECD）分别测定人参归脾丸、人参健脾丸中 17 种有机氯残留量，发现五氯硝基苯超标率为 11.8%。刘静等^[11]总结 2008 年至 2021 年国家药品抽检的 672 种中成药，发现存在禁用农药检出及超标现象。《美国药典》和《欧洲药典》对植物药制剂 70 种农残做出一致性限度^[12-13]，使我国出口中成药贸易壁垒变高^[14]。人参大多以原粉入药，农药易引入制剂，故掌握其制剂相关情况十分重要。

本研究采用 QnEChERS 法制备 21 种人参制剂溶液，通过 LC-MS/MS、GC-MS/MS 法筛查农药残留，考察基质效应，确定通用基质，建立人参禁限用及常用农药的定量检测方法，分析农药残留状况，研判重点风险农药的归属药味，结合制剂处方、剂型、工艺等因素提出相关安全性控制建议。

1 材料

1.1 仪器 LCMS-8050 高效液相色谱-三重四极杆质谱联用仪、GCMS-TQ8050NX 气相色谱-三重四极杆质谱联用仪、

Shim-pack Velox C₁₈ 色谱柱（2.1 mm×100 mm，1.8 μm）、SH-Rxi-17sil 毛细管柱（0.25 mm×30 m，0.25 μm）（日本岛津公司）；AE240 电子分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；精密移液器（德国 Eppendorf 公司）。

1.2 试剂 乙腈、甲醇（色谱纯，德国默克公司）；甲酸（色谱纯，美国 Thermo Fisher Scientific 公司）；甲酸铵（色谱纯，天津科密欧化学试剂有限公司）；水为蒸馏水（广州屈臣氏食品饮料有限公司）。α-六六六、β-六六六、滴滴涕（PP-DDE）、甲拌磷（甲拌磷亚砷）、克百威、烯酰吗啉 [1 000 μg/mL，批号 GBW（E）081358、GBW（E）081359、GBW（E）081363、BWD1121009、GBW（E）081312、BWD1121006]，均由农业农村部环境质量监督检验测试中心提供；毒死蜱、戊唑醇、五氯苯胺、五氯硝基苯、六氯苯、氟乐灵、丙环唑、腐霉利、啉酰菌胺、联苯菊酯（100 μg/mL，批号 S083749、S078995、S081659、S067999、S074685、S060403、S067303、1ST21226、1ST21077、1ST20210），均由天津阿尔塔科技有限公司提供；苯醚甲环唑（100 μg/mL）、多效唑（100 μg/mL）、吡唑醚菌酯（100.4 μg/mL）、二苯胺（100 μg/mL）、啉霉胺（999.2 μg/mL）、啉虫脒（100.2 μg/mL）、啉菌环胺（99.9 μg/mL）、三唑磷（100 μg/mL）（批号 G0088137、C0023632、F0054793、22313XM、C0051175、F0067078、C0054641、C0066954），均由北京曼哈格生物科技有限公司提供。

1.3 药物 收集 24 家生产企业的 21 种人参制剂，共 41 批，具体见表 1。24 批人参饮片均购自河北省安国中药材市场，经河北省药品医疗器械检验研究院中药室段吉平主任药师鉴定为正品。

表 1 人参制剂信息

序号	企业代码	剂型	名称	批号	序号	企业代码	剂型	名称	批号
1	A	散剂	参苓白术散	2109001	22	K	水丸	参苓白术丸	20120110
2	B	散剂	参苓白术散	22012001	23	K	水丸	参苓白术丸	20090301
3	C	散剂	参苓白术散	210801	24	K	水丸	参苓白术丸	20090510
4	G	胶囊剂	参乌健脑胶囊	2203011	25	K	水丸	参苓白术丸	20060110
5	H	散剂	一捻金	07201001	26	G	片剂	木瓜片	200301
6	E	颗粒剂	玉泉颗粒	22110027	27	E	水蜜丸	锁精丸	21030071
7	F	胶囊剂	清官长春胶囊	120161	28	U	水蜜丸	人参健脾丸	190104
8	D	胶囊剂	益脑胶囊	211202	29	P	水蜜丸	人参健脾丸	289026
9	D	胶囊剂	三宝胶囊	220402	30	P	大蜜丸	人参健脾丸	114012
10	D	胶囊剂	甘露消渴胶囊	220301	31	P	水蜜丸	人参健脾丸	289020
11	N	颗粒剂	津力达颗粒	B2205006	32	Q	水蜜丸	人参健脾丸	12180527
12	I	大蜜丸	偏瘫复原丸	220501	33	R	大蜜丸	人参健脾丸	20191036
13	J	大蜜丸	人参养荣丸	220101	34	S	大蜜丸	人参健脾丸	211002
14	J	大蜜丸	乌鸡白凤丸	220601	35	T	大蜜丸	人参健脾丸	4910152
15	E	大蜜丸	妇科回生丸	22010030	36	E	大蜜丸	人参健脾丸	17015988
16	J	大蜜丸	人参归脾丸	220601	37	J	大蜜丸	人参健脾丸	200401
17	K	大蜜丸	人参归脾丸	20050130	38	V	水蜜丸	人参健脾丸	20201206
18	O	水蜜丸	补肾填精丸	20210401	39	K	大蜜丸	人参健脾丸	2090329
19	F	片剂	益心舒片	130385	40	W	大蜜丸	人参健脾丸	20210401
20	L	小蜜丸	参桂鹿茸丸	210101	41	X	水蜜丸	人参健脾丸	20022521
21	M	小蜜丸	参桂鹿茸丸	202101052					

2 方法

2.1 对照品溶液制备 取各对照品单标贮备液适量，乙腈制成质量浓度为 1 000 ng/mL 的溶液，即得。

2.2 GC-MS/MS 法内标溶液制备 精密称取磷酸三苯酯对

照品适量，乙腈溶解并制成 1.0 mg/mL、0.1 μg/mL 溶液，即得。

2.3 供试品溶液制备 水蜜丸、片剂研细，大蜜丸剪碎，分别取约 3 g，精密称定，置于 50 mL 苯乙烯具塞离心管

中，加 15 mL 1% 冰醋酸，涡旋使其充分溶散，静置 30 min，加入 15 mL 乙腈，涡旋混匀，冰浴 10 min，加入 7.5 g 无水硫酸镁-无水乙酸钠（4：1）混合粉末，涡旋混匀，在振荡器上 350 次/min 振摇 3 min，冰浴冷却 10 min，5 000 r/min 离心 5 min。取上清液 9 mL，置于预先装有净化材料的分散固相萃取净化管〔含无水硫酸镁 900 mg、PSA 300 mg、C₁₈ 300 mg、硅胶 300 mg、石墨化炭黑 90 mg〕中，涡旋混匀，在振荡器上 350 次/min 振摇 5 min，5 000 r/min 离心 5 min，精密吸取 5 mL 上清液，氮气吹至 0.4 mL，乙腈定容至 1 mL，混匀，即得。

2.4 空白基质溶液制备 取人参空白基质样品适量，按“2.3”项下方法制备，即得。

2.5 基质对照品溶液制备 精密量取空白基质溶液 1.0

mL，各 6 份，置于氮吹仪上，40 ℃ 水浴浓缩至约 0.4 mL，分别加入 10、20、50、100、150、200 μL 对照品溶液，乙腈稀释至 1 mL，涡旋混匀，即得。

2.6 分析条件

2.6.1 LC-MS/MS 法

2.6.1.1 色谱 岛津 Shim-pack Velox C₁₈ 色谱柱（10 cm×2.1 mm，1.8 μm）；流动相 0.1% 甲酸（A）-含 0.1% 甲酸的 95% 甲醇（B）（均含 5 mmol/L 甲酸铵），梯度洗脱（0~1 min，30% B；1~12 min，30%~70% B；12~15 min，70%~90% B，15~16 min，90%~100% B）；体积流量 0.3 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 1 μL。

2.6.1.2 质谱 电喷雾离子源；正离子扫描；多反应监测模式，其他参数见表 2。

表 2 LC-MS/MS 法参数

序号	名称	保留时间/min	母离子 <i>m/z</i>	子离子 <i>m/z</i>	碰撞能量/V	序号	名称	保留时间/min	母离子 <i>m/z</i>	子离子 <i>m/z</i>	碰撞能量/V
1	啉虫脒	2.8	223.10	126.05	-22	9	氟硅唑	11.5	316.10	165.10	-25
			223.10	56.10	-37				316.10	247.10	-37
2	克百威	6.1	222.10	165.10	-13	10	醚菌酯	12.0	351.90	199.90	-18
			222.10	123.10	-21				351.90	96.95	-33
3	甲拌磷亚砷	7.5	277.00	97.00	-34	11	戊唑醇	12.3	308.10	125.00	-39
			277.00	199.05	-10				308.10	70.00	-22
4	甲霜灵	8.1	288.20	220.10	-14	12	丙环唑	12.6	342.05	159.10	-30
			288.20	248.10	-19				342.05	205.10	-18
5	嘧霉胺	8.4	200.10	107.10	-33	13	吡唑醚菌酯	13.2	388.10	296.10	-19
			200.10	183.10	-33				388.10	194.10	-17
6	烯酰吗啉	9.8	388.10	301.10	-29	14	苯醚甲环唑	13.9	406.10	251.00	-25
			388.10	165.10	-42				406.10	337.05	-17
7	三唑磷	10.7	314.05	162.15	-19	15	氟啶胺	15.2	463.00	415.90	28
			314.05	119.15	-35				463.00	397.00	24
8	嘧菌环胺	11.1	226.10	93.10	-34	16	毒死蜱	15.5	463.00	369.90	48
			226.10	108.10	-27				351.90	199.90	-18
9	氟硅唑	11.5	316.10	165.10	-25				351.90	96.95	-33
			316.10	247.10	-37						

2.6.2 GC-MS/MS 法

2.6.2.1 色谱 SH-Rxi-17sil 毛细管柱（0.25 mm×30 m，0.25 μm）；进样口温度 250 ℃，不分流进样；载气高纯氦气；进样口恒压，柱前压力 146 kPa；柱温梯度增加（60 ℃，1 min；60~120 ℃，30 ℃/min；120~160 ℃，

10 ℃/min；160~230 ℃，2 ℃/min；230~300 ℃，15 ℃/min；300 ℃，6 min）；进样量 1 μL。

2.6.2.2 质谱 电子轰击离子源；离子源温度 250 ℃；碰撞气氮气或氦气；质谱传输接口温度 250 ℃；多反应监测模式，其他参数见表 3。

表 3 GC-MS/MS 法参数

编号	名称	保留时间/min	母离子 <i>m/z</i>	子离子 <i>m/z</i>	碰撞能量/V	编号	名称	保留时间/min	母离子 <i>m/z</i>	子离子 <i>m/z</i>	碰撞能量/V
1	氟乐灵	13.5	306.10	264.10	8	11	毒死蜱	22.9	313.90	257.90	14
			306.10	206.10	14				313.90	285.90	8
			306.10	160.10	22				313.90	193.90	28
2	嘧霉胺	15.3	198.00	183.10	14	12	腐霉利	25.3	283.00	96.00	10
			198.00	118.10	18				285.00	96.00	10
			198.00	158.10	18				283.00	68.00	24
			169.10	66.00	24	13	多效唑	25.8	236.00	125.10	15
3	二苯胺	16.3	167.10	139.10	28				236.00	167.10	12
			169.10	77.00	28				236.00	132.10	18
			283.80	248.80	24				246.00	176.10	30
4	六氯苯	16.7	283.80	213.80	28	14	p,p'-DDE	26.6	316.00	246.00	24
			285.80	250.80	22				246.00	211.10	21
			217.00	181.00	9				181.10	166.10	12
			181.00	145.00	15				181.10	179.10	12
5	α-六六六	17.4	217.00	145.00	21	15	联苯菊酯	29.7	181.10	166.10	12
			263.80	168.00	25				181.10	179.10	12
			263.80	229.00	20				181.10	153.10	8
			265.80	168.00	25				233.10	165.10	15
6	百菌清	18.2	294.80	236.80	16	16	氟硅唑	29.8	233.10	91.00	20
									314.70	232.90	10
									326.00	169.10	27
7	五氯硝基苯	18.6				17	磷酸三苯酯	30.9			

续表 3

编号	名称	保留时间/min	母离子 <i>m/z</i>	子离子 <i>m/z</i>	碰撞能量/V	编号	名称	保留时间/min	母离子 <i>m/z</i>	子离子 <i>m/z</i>	碰撞能量/V
8	甲霜灵	19.7	294.80	264.80	12	18	啉酰菌胺	36.2	326.00	215.10	24
			294.80	142.90	30				326.00	233.10	12
			234.00	146.10	20				140.10	112.10	12
			220.00	192.10	5				140.10	76.00	24
9	β-六六六	20.6	234.00	174.10	10	19	氯氟氰菊酯	37.9/38.2	342.10	140.10	14
			217.00	181.00	9				208.00	181.00	5
			181.00	145.00	15				197.00	141.00	10
			217.00	145.00	21				197.00	161.00	5
10	五氯苯胺	21.1	262.80	191.90	21	20	苯醚甲环唑	38.3	323.00	265.00	14
			264.80	193.90	21				265.00	202.00	20
			264.80	191.90	21				265.00	139.00	30

2.7 测定方法

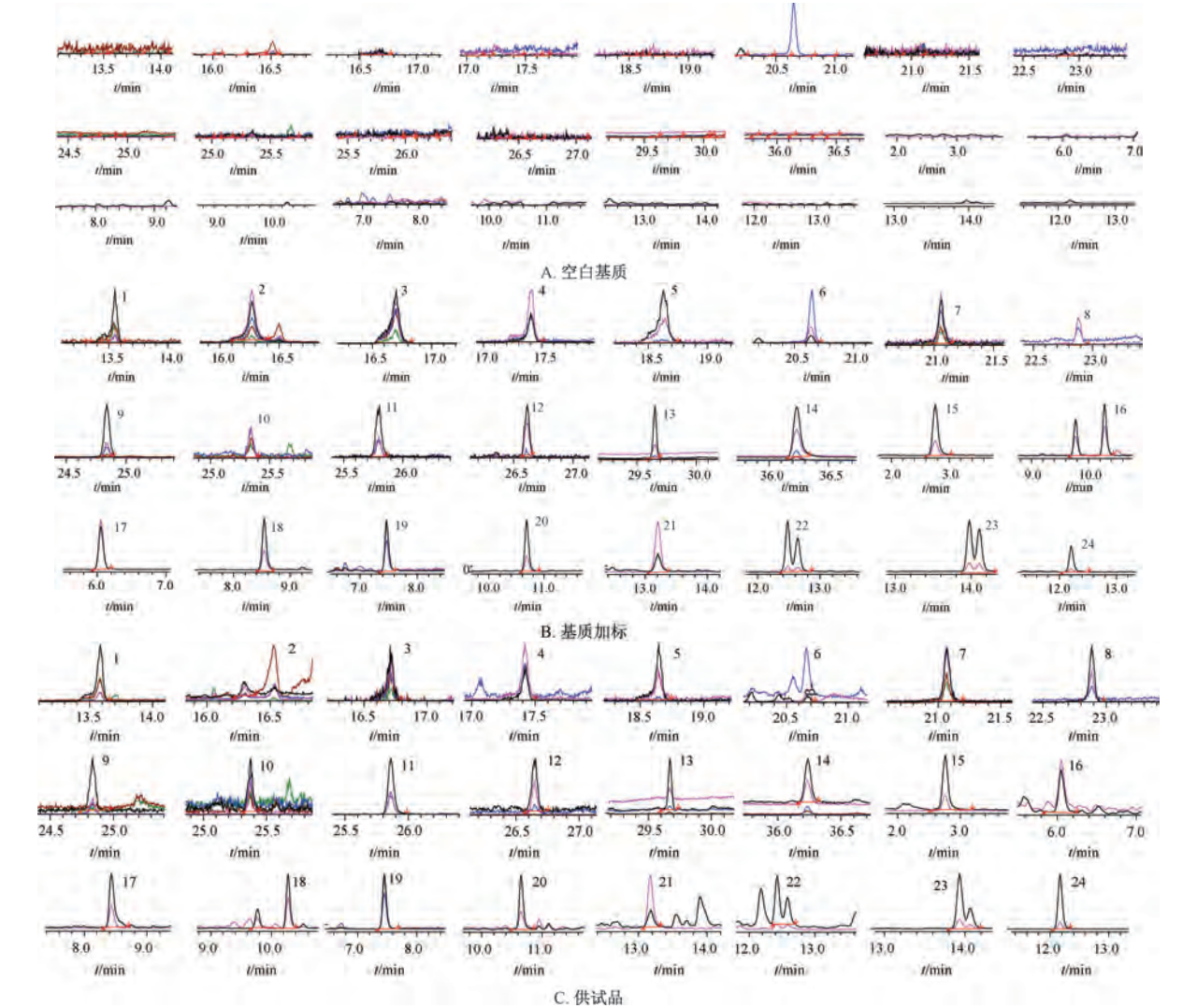
2.7.1 LC-MS/MS 精密量取“2.5”项下基质对照品溶液及“2.3”项下供试品溶液各 1 mL，精密加入 0.3 mL 水，混匀，过滤，取续滤液，在“2.6.1”项条件下进样测定。当供试品色谱中相应农药检出时，取与其面积最接近的对照品，以外标法计算。

2.7.2 GC-MS/MS 精密量取“2.5”项下基质对照品溶液及“2.3”项下供试品溶液各 1 mL，精密加入 0.3 mL 内标

溶液，混匀，过滤，取续滤液，在“2.6.2”项条件下进样测定。当供试品色谱中有相应农药检出时，取与其面积最接近的对照品，以内标法计算。

3 方法学考察

3.1 专属性试验 取空白基质、基质加标、供试品溶液适量，在“2.7”项条件下进样测定。结果，空白基质未呈现相同保留时间色谱峰，供试品、基质加标色谱峰离子丰度比一致，表明该方法专属性良好，见图 1。



注：1~24 分别为氟乐灵、二苯胺、六氯苯、α-六六六、五氯硝基苯、β-六六六、五氯苯胺、毒死蜱、啉菌环胺、腐霉利、多效唑、p，p'-DDE、联苯菊酯、啉酰菌胺、啉虫脲、烯酰吗啉、克百威、啉霉胺、甲拌磷亚砷、三唑磷、吡唑啉菌酯、丙环唑、苯醚甲环唑、戊唑醇。

图 1 24 种农药提取离子流图

3.2 基质效应考察 基质效应是指样品中除待测物以外的组分对待测结果准确性的影响^[15-16]，对于中药复方制剂更重要^[17]。本研究涉及 21 种人参制剂，均为原粉入药，而且大部分为丸剂，以人参健脾丸最多，同时其处方药味与其他中成药处方药味性质接近，因此以其为代表考察基质效应，用不同空白基质溶液配制 20 ng/mL 基质对照品溶液，在“2.7”项条件下进样测定，以空白基质中对照品峰面积与纯溶剂中对照品峰面积的比值来反映基质效应，结果见表 4。由此可知，GC-MS/MS 法整体呈基质增强，LC-MS/MS 法中烯酰吗啉、丙环唑、苯醚甲环唑在人参中基质效应不明显，在制剂中呈基质抑制，其他品种在 3 种基质中均呈基质抑制。因此，采用以人参溶液为空白溶剂的基质匹配法，可在保证结果准确性的前提下有效提升检测效率。

表 4 人参、人参健脾丸基质效应测定结果（%）

检测方式	农药	人参	人参健脾丸 (水蜜丸)	人参健脾丸 (大蜜丸)
GC-MS/MS 法	氟乐灵	120.1	143.0	156.9
	二苯胺	150.8	154.9	163.6
	六氯苯	131.6	147.9	162.0
	α-六六六	140.6	144.5	168.8
	五氯硝基苯	175.3	175.1	187.2
	β-六六六	134.7	145.1	140.9
	五氯苯胺	151.4	156.7	171.4
	毒死蜱	170.0	208.1	220.6
	腐霉利	124.2	135.6	144.4
	多效唑	121.3	149.3	167.5
	p,p'-DDE	129.4	126.8	140.4
	联苯菊酯	136.5	141.5	151.2
	啶酰菌胺	161.6	181.7	186.2
	苯醚甲环唑	113.9	139.3	135.2
	啉虫脒	78.4	49.1	59.0
LC-MS/MS 法	克百威	81.0	59.1	67.1
	啉霉胺	92.1	71.5	74.2
	烯酰吗啉	108.2	82.9	84.8
	甲拌磷亚砷	84.1	73.6	78.7
	三唑磷	51.1	49.9	41.5
	啉菌环胺	77.9	29.1	28.1
	吡啉醚菌酯	63.7	69.7	48.7
	丙环唑	103.5	83.3	81.6
	苯醚甲环唑	119.5	96.9	102.5
	毒死蜱	61.5	44.0	38.8
	戊唑醇	97.0	75.6	71.2

3.3 线性关系考察 取空白基质 6 份，按“2.3”项下方法操作，分别配制质量浓度为 1、5、20、50、100、200 ng/mL 的基质对照品溶液，在“2.7”项条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标（ X ），峰面积为纵坐标（ Y ）进行回归，发现各农药在各自范围内线性关系良好（ $r>0.990$ ），见表 5。

3.4 精密度、准确度试验 取空白样品 9 份，分别按低、中、高水平（0.001、0.02、0.1 mg/kg）加入对照品溶液适量，每个水平平行 3 份，按“2.3”项下方法制备供试品

表 5 各农药线性关系

农药	回归方程	r	线性范围/ (ng·mL ⁻¹)
氟乐灵	$Y=5.72\times10^{-2}X-3.12\times10^{-3}$	0.999 2	1~200
啉霉胺	$Y=1.74\times10^2X+6.68\times10^2$	0.998 7	2~200
百菌清	$Y=8.83\times10^2X+7.78$	0.997 1	2.5~200
二苯胺	$Y=4.76\times10^{-2}X+3.04\times10^{-2}$	0.999 0	1~200
六氯苯	$Y=2.24\times10^{-2}X+9.21\times10^{-3}$	0.998 8	1~200
α-六六六	$Y=4.26\times10^{-2}X+2.79\times10^{-4}$	0.997 5	1~200
五氯硝基苯	$Y=1.59\times10^{-2}X-6.69\times10^{-3}$	0.996 6	1~200
β-六六六	$Y=2.05\times10^{-2}X+4.22\times10^{-3}$	0.999 2	1~200
五氯苯胺	$Y=4.75\times10^{-2}X+9.65\times10^{-4}$	0.999 9	1~200
毒死蜱	$Y=3.39\times10^{-2}X-2.80\times10^{-3}$	0.998 8	1~200
啉菌环胺	$Y=1.20\times10^{-1}X-2.57\times10^{-2}$	0.999 3	1~200
腐霉利	$Y=4.09\times10^{-2}X+7.22\times10^{-3}$	0.999 1	1~200
多效唑	$Y=7.76\times10^{-2}X+6.27\times10^{-2}$	0.999 2	1~200
氟硅唑	$Y=5.99\times10^2X+1.28\times10^2$	0.996 0	0.5~50
p,p'-DDE	$Y=1.20\times10^{-1}X+2.03\times10^{-2}$	0.999 0	1~200
联苯菊酯	$Y=4.30\times10^{-1}X+8.81\times10^{-2}$	0.998 2	1~200
啶酰菌胺	$Y=2.50\times10^{-1}X-1.89\times10^{-2}$	0.999 2	1~200
苯醚甲环唑	$Y=1.80\times10^{-1}X+5.30\times10^{-2}$	0.997 6	1~200
氯氟氯菊酯	$Y=2.20\times10^{-2}X+5.35\times10^{-3}$	0.999 0	0.25~25
啉虫脒	$Y=2.76\times10^5X+3.61\times10^4$	0.998 4	1~200
甲霜灵	$Y=1.21\times10^5X-1.72\times10^4$	0.998 7	1~100
啉霉胺	$Y=1.06\times10^4X+1.79\times10^3$	0.997 9	1~200
烯酰吗啉	$Y=1.40\times10^5X+2.57\times10^4$	0.998 4	1~200
甲拌磷亚砷	$Y=1.15\times10^5X+1.43\times10^4$	0.999 5	1~200
克百威	$Y=2.27\times10^5X+2.82\times10^4$	0.998 4	1~200
三唑磷	$Y=5.88\times10^5X+6.66\times10^4$	0.996 6	1~100
氟硅唑	$Y=4.12\times10^4X-1.68\times10^4$	0.998 9	1~200
啉菌环胺	$Y=6.01\times10^4X+1.00\times10^4$	0.999 9	1~200
吡啉醚菌酯	$Y=4.58\times10^4X+3.57\times10^3$	0.998 7	1~200
丙环唑	$Y=7.00\times10^4X+1.15\times10^4$	0.999 5	1~200
苯醚甲环唑	$Y=2.04\times10^5X+9.44\times10^4$	0.998 1	1~200
毒死蜱	$Y=6.06\times10^4X+7.10\times10^3$	0.998 2	1~200
戊唑醇	$Y=8.99\times10^4X+2.59\times10^4$	0.999 4	1~200
醚菌酯	$Y=1.92\times10^4X-1.86\times10^2$	0.995 1	0.25~25

溶液，在“2.7”项条件下进样测定，计算回收率。结果，六氯苯、五氯苯胺、百菌清平均加样回收率为 60%~70%，其他农药均为 70%~120%；重复性 RSD 为 2.1%~17.5%；取标准曲线第 3 浓度水平的溶液，在“2.7”项条件下进样测定 6 次，结果见表 6，可知仪器精密度良好，符合痕量分析要求。

4 样品检测

21 种人参制剂中检出农药共 24 种，检出率为 100%，见图 2。其中，7 种农药检出率高于 50%，人参健脾丸、参苓白术散、参苓白术丸、人参归脾丸、清宫长春胶囊中检出农药数量多于 10 种。

参照 2020 年版《中国药典》规定的中药农药残留限量，1 批人参健脾丸中五氯硝基苯残留量超过人参项下限度 0.1 mg/kg；禁用农药检出 4 种，为克百威、甲拌磷、滴滴涕、六六六，其中滴滴涕仅在人参健脾丸中检出，六六六在参苓白术散和参苓白术丸中检出，参桂鹿茸丸中甲拌磷超过定量限，清宫长春胶囊中克百威残留量较高，其他品种残留检出水平远低于限度；人参限用农药参照 GB

表 6 精密度、准确度试验结果 (n=9)

农药	回收率/%			平均回收率/%	准确度 RSD/%	精密度 RSD/%
	低水平	中水平	高水平			
六氯苯	66.7	62.9	61.5	63.7	3.9	4.0
α-六六六	94.2	92.1	87.8	91.4	4.3	1.6
五氯硝基苯	110.9	81.0	79.5	90.5	17.5	1.7
β-六六六	96.7	85.6	89.5	90.6	6.4	6.1
五氯苯胺	66.8	69.3	65.1	67.1	15.9	1.7
毒死蜱	109.7	86.3	87.7	94.6	4.2	3.0
多效唑	76.8	97.6	101.8	92.1	13.3	3.8
p,p'-DDE	78.5	74.1	73.8	75.5	4.6	1.7
嘧霉胺	95.1	93.6	90.1	92.9	3.4	1.3
百菌清	62.2	62.7	61.4	62.1	2.1	0.7
甲霜灵	94.5	96.0	91.0	93.8	4.6	2.6
氟硅唑	101.9	88.1	89.9	93.3	7.5	1.6
戊唑醇	104.8	89.4	87.7	94.0	9.2	0.8
啶酰菌胺	104.5	90.3	91.4	95.4	7.4	3.2
氯氟氰菊酯	81.9	79.8	79.7	80.5	2.1	10.7
苯醚甲环唑	76.4	78.7	79.8	78.3	3.1	2.0
克百威	82.0	85.4	92.6	86.7	6.1	7.8
甲霜灵	108.0	102.0	100.9	103.6	4.3	4.4
氟硅唑	93.7	95.1	93.5	94.1	4.2	4.2
醚菌酯	76.8	79.4	75.1	76.0	4.1	4.2
氟啶胺	89.5	88.4	86.6	88.2	2.5	2.6
嘧霉胺	78.4	77.7	83.8	80.0	6.2	3.1
烯酰吗啉	73.6	73.4	76.6	74.5	4.1	7.8
甲拌磷亚砷	74.8	72.6	77.1	74.8	4.2	11.7
啉菌环胺	72.2	68.2	72.8	71.1	4.5	7.3
吡唑醚菌酯	79.8	75.9	78.1	77.9	4.3	12.6
丙环唑	71.3	83.8	82.6	79.2	8.5	12.0
苯醚甲环唑	72.2	71.3	73.2	72.2	2.6	10.2
毒死蜱	93.9	83.5	86.4	87.9	7.7	11.7
戊唑醇	88.5	85.9	87.2	87.2	3.3	15.2

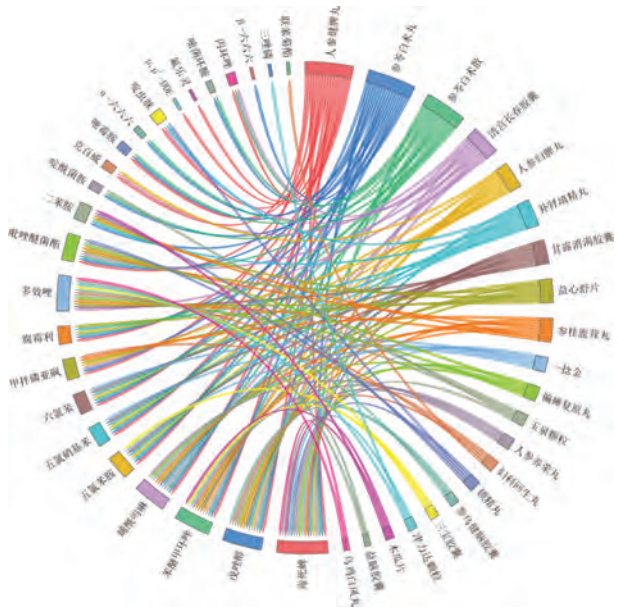


图 2 21 种人参制剂农药残留分布

2763-2021 标准中干人参中各农药最大残留量，整体呈高检出率、低残留量的状况，见表 7。

人参健脾丸、参苓白术散、参苓白术丸批次均大于 3 批，故统计三者中 7 种高检出率的农药，绘制其分布图，

见图 3。其中，人参健脾丸中五氯硝基苯、五氯苯胺、六氯苯平均残留量较高，分布较散；参苓白术散、参苓白术丸处方药味相同，六氯苯、五氯硝基苯、五氯苯胺平均残留量接近；其他农药在参苓白术丸中平均残留量较高。

5 讨论

5.1 方法学考察 农药分离度、离子化效率等因素会受到流动相种类和比例的影响^[18]，本实验根据各农药色谱分离及对基质效应、灵敏度的影响，确定液质分析条件，再采用全扫描模式获得目标化合物母离子，二级离子扫描确定丰度大、干扰小的子离子，优化碰撞电压，建立多反应监测方法，根据对照品测定结果确定农药定量、定性离子对。同时，考察人参及其制剂对农药的基质效应。最终，建立了人参制剂农药残留量高效通用的检测方法，其专属性、线性关系、灵敏度、精密度、准确度良好。

5.2 高检出率农药的处方药味归属 通过筛查各人参制剂中处方药味的农药残留状况，结合文献 [19-21] 报道进行归属。通过文献调研和实验室筛查发现，人参中五氯硝基苯残留超标频发，而且未登记^[22]；本实验收集的 24 批人参中五氯硝基苯检出率为 100%，而黄芪、甘草均未检出六氯苯和五氯硝基苯^[23-25]，故确定制剂中五氯硝基苯残留来源于人参。苯醚甲环唑、烯酰吗啉、戊唑醇、吡唑醚菌酯、

表 7 人参制剂农药残留测定结果

序号	农药	毒性	种类	批次/批	检出率/%	最大残留量/(mg·kg ⁻¹)	最大残留限量(人参)/(mg·kg ⁻¹)
1	毒死蜱	中毒	杀虫剂	40	97.6	0.021 1	—
2	戊唑醇*	低毒	杀菌剂	31	75.6	0.035 2	0.4
3	苯醚甲环唑*	低毒	杀菌剂	29	70.7	0.023 1	0.5
4	烯酰吗啉*	低毒	杀菌剂	26	63.4	0.010 7	0.5
5	五氯苯胺	高毒	杀虫剂/代谢物	24	58.5	0.071 5	0.1
6	五氯硝基苯	低毒	杀菌剂	22	53.7	0.237 6	0.1
7	六氯苯	高毒	杀菌剂	21	51.2	0.006 3	0.1
8	甲拌磷亚砷	剧毒	杀虫剂	17	41.5	0.026 3	0.02
9	腐霉利	低毒	杀菌剂	15	36.6	0.012 2	—
10	多效唑	低毒	植调剂	13	31.7	0.080 2	—
11	吡唑醚菌酯*	微毒	杀菌剂	11	26.8	0.016 2	0.5
12	二苯胺	低毒	杀菌剂	10	24.4	0.228 6	—
13	啶酰菌胺	低毒	杀菌剂	7	17.1	0.046 0	—
14	克百威	高毒	杀虫剂	6	14.6	0.021 9	0.05
15	啉霉胺*	低毒	杀菌剂	6	14.6	0.023 3	1.5
16	六六六	中毒	杀虫剂	6	14.6	0.046 9	0.1
17	啉虫脲	中毒	杀虫剂	5	12.2	0.058 3	—
18	滴滴涕	高毒	杀虫剂	4	9.8	0.005 4	0.1
19	氟乐灵	低毒	除草剂	4	9.8	0.003 4	—
20	啉菌环胺*	低毒	杀菌剂	3	7.3	0.003 4	0.2
21	丙环唑*	低毒	杀菌剂	3	7.3	0.011 2	0.1
22	三唑磷	中毒	杀虫剂	1	2.4	0.010 0	—
23	联苯菊酯	中毒	杀虫/杀螨剂	1	2.4	0.530 6	—

注：* 为 GB 2763-2021 标准中干人参限量农药。

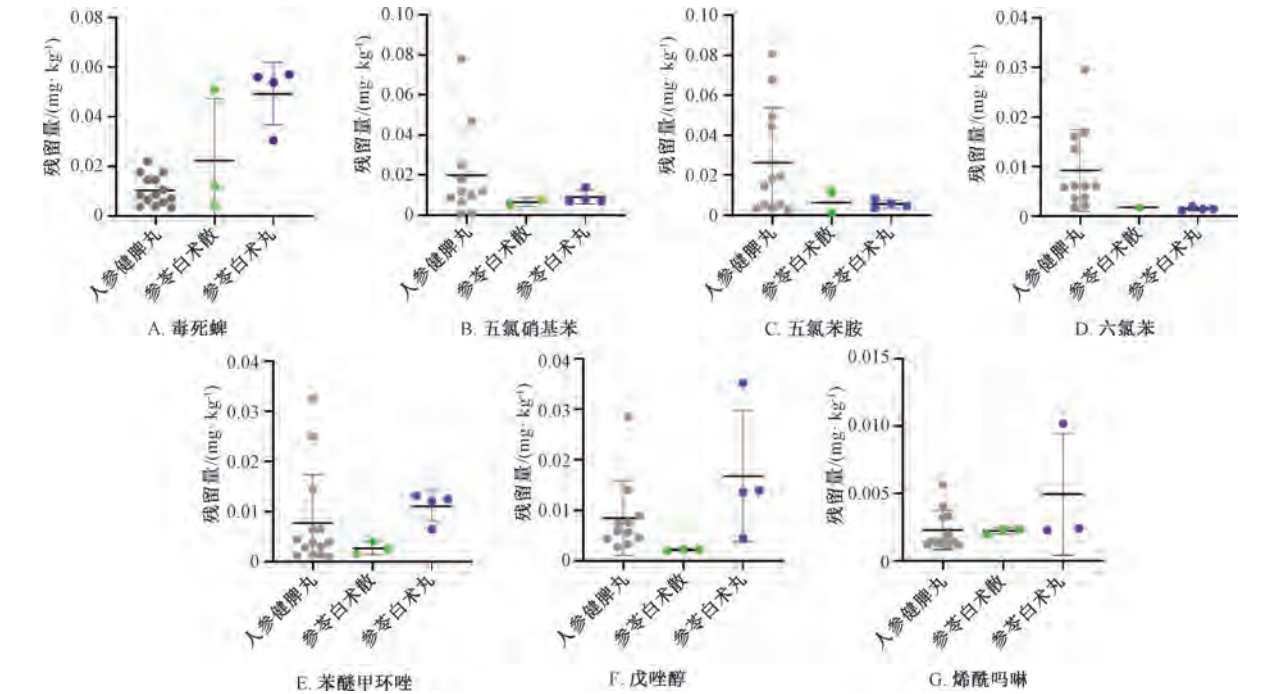


图 3 7 种高检出率农药残留分布

啉菌环胺、啉霉胺、丙环唑为 GB2763 标准中人参限用农药，而且在 24 批药材中均有检出，其中检出率较高的苯醚甲环唑、烯酰吗啉、戊唑醇广泛用于人参种植过程的病虫害防治，故推测由人参引入农药残留的可能性较大。

5.3 安全性分析 本实验参照人参药材农残限度，发现 1 批人参健脾丸中五氯硝基苯超标；检出禁用农药克百威、

3508

甲拌磷、滴滴涕、六六六，除甲拌磷在 1 批参桂鹿茸丸中超过药典定量限外，其余 3 种的检出率和检出量均较低；检出频率较高的毒死蜱、苯醚甲环唑、烯酰吗啉、戊唑醇在制剂中处于残留低水平，其余农药整体检出率和检出量均较低。由此表明，人参制剂的整体安全性风险可控。

5.4 投料用人参农药残留情况分析 为探索五氯硝基苯等

农药残留的转移行为，本实验以人参健脾丸为代表模拟制剂工艺，结果五氯硝基苯在水蜜丸、大蜜丸中的转移率分别为 97.2%、94.7%，而五氯苯胺大于 100%，推测可能是在制剂制备过程中部分五氯硝基苯转化为五氯苯胺^[26]；制剂中各农药残留量虽整体处于较低水平，但根据处方量及转移率推算，人参可能存在超标现象，如五氯硝基苯理论超标率为 100%，因此上述现象需引起高度重视；检出率较高的农药（如苯醚甲环唑、戊唑醇等）中苯醚加环唑工艺转移率均小于 100%，按 100% 计算出投料人参的理论农药残留量均未超限，即在 24 批药材中亦有检出但不超过相应限量标准，表明其安全性风险较低。

5.5 安全性控制建议 基于研究结果，人参制剂整体安全性风险可控，限用农药残留的安全性风险较低，风险主要来源于五氯硝基苯及禁用农药残留；投料用人参中五氯硝基苯残留存在高超标率、高残留量的情况，同时推测投料用饮片中检出率较高的人参限用农药存在一定风险。因此，建议生产企业加强对药材及饮片的农药残留管理，完善追溯体系，从源头管控农药的引入，保证中成药用药安全。同时，现阶段研究仍存在一定局限性，后续拟应用高分辨质谱筛查样本，增加农药品种数量；广泛收集不同入药方式、处方配伍的人参，考察不同因素对农药转移的影响，完成相应风险评估，为人参制剂质量的安全性评价提供参考。

利益冲突：所有作者均无利益冲突。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年版一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020.

[2] 乔永飞，王馨翊，冯 涛，等. 人参农药残留的检测方法及去除技术研究进展[J]. 食品安全质量检测学报，2023，14(24)：140-151.

[3] 王嘉琦，金书含，高海云，等. QuEChERS-液相色谱-串联质谱法测定不同产地人参中 147 种农药残留[J]. 中草药，2023，54(14)：4662-4671.

[4] 金书含，王嘉琦，白海斌，等. 人参中 3 种农药残留分布规律及短期膳食风险评估[J]. 农药学学报，2023，25(2)：461-467.

[5] 屈浩然，王 莹，卢建秋，等. 加味道遥片及其处方中药材的农药多残留研究[J]. 药物分析杂志，2021，41(2)：269-292.

[6] 孙 海，钱佳奇，张小波，等. 人参农药残留研究进展[J]. 中国中药杂志，2022，47(6)：1427-1432.

[7] 宋莹莹，郭畅冰，王国明，等. 气相色谱测定人参和红参中 16 种有机氯农药残留量的方法研究[J]. 粮食与油脂，2022，35(11)：152-157；162.

[8] 李 耿，王 华，董政起，等. 中国人参产业发展现状及趋势分析[J]. 中国中药杂志，2024，49(17)：4818-4828.

[9] 李正刚，赵 磊，李文君，等. GC-ECD 法测定人参归脾

丸中 17 种有机氯类农药残留[J]. 中国卫生工程学，2024，23(1)：42-44；48.

[10] 李本淳，马 彧，程 焱. GC-ECD 法测定人参健脾丸中 17 种有机氯类农药残留[J]. 质量安全与检验检测，2022，32(1)：29-32.

[11] 刘 静，于健东，朱嘉亮，等. 2008—2021 年国家药品抽检中成药质量分析[J]. 中国现代中药，2023，25(1)：9-14.

[12] 高红艳，宋欣阳，黄奕然，等. 中药国际标准构建的战略思考[J]. 世界科学技术（中医药现代化），2021，23(1)：33-38.

[13] 刘 明，李 铂，杨 洋，等. 中药制剂国际注册质量标准要求与对策[J]. 中国食品药品监管，2024(4)：100-107.

[14] 张 囡，李丝雨，刘国秀，等. “一带一路”背景下我国与欧盟的中药贸易现状分析及发展策略思考[J]. 中国现代中药，2022，24(11)：2222-2227.

[15] 高 娜，乔 颖，刘雪红，等. Sin-QuEChERS-GC-MS/MS 法快速测定人参中 47 种残留农药[J]. 药物分析杂志，2022，42(12)：2145-2154.

[16] 杜玲玲，王小东，冯 华，等. GC-MS/MS 测定 8 种中药材中 31 种农药残留[J]. 中成药，2024，46(5)：1734-1739.

[17] 王晓蕾，雷 蓉，赵振霞，等. 人参与其制剂中违法掺加西洋参补充检验方法与监管策略分析[J]. 中国中药杂志，2024，49(20)：5469-5478.

[18] 孙 磊，金红宇，王 莹，等. 高效液相色谱串联质谱法测定人参和金银花中 103 种农药残留[J]. 药物分析杂志，2012，32(11)：2017-2024.

[19] 肖欧丽，李敏敏，李瑞理，等. 中药材中农药残留现状及标准体系建设研究进展[J]. 植物保护，2022，48(5)：1-14.

[20] 张辰辰，程 蒙，李新月，等. 药食同源物质种植中农药使用情况及残留述评与展望[J]. 中国中药杂志，2024，49(17)：4553-4561.

[21] 陈丹丹，万建春，连 琦，等. 中药材农药残留研究进展[J]. 中国农学通报，2022，38(31)：125-135.

[22] 王 莹，李耀磊，于新兰，等. 人参中五氯硝基苯残留的加工因子测定及其在膳食暴露评估中的应用[J]. 中成药，2019，41(2)：368-373.

[23] 张 平，王晓琳，马 潇，等. 气相色谱-质谱联用法检测甘草、黄芪、党参中 21 种农药残留[J]. 甘肃中医药大学学报，2022，39(4)：28-33.

[24] 赵志高，付延伟，秦家安，等. QuEchERS 前处理法联合气相色谱串联质谱检测法快速定量分析甘草中 34 种农药残留[J]. 中国中药杂志，2019，44(23)：5094-5101.

[25] 田 丽，胡佳薇，尹丹阳，等. 气相色谱-三重四极杆质谱法测定黄芪中 42 种农药残留[J]. 食品安全质量检测学报，2024，15(7)：225-233.

[26] 刘晓漫，曹勤程，王秋霞，等. 建议我国重视五氯硝基苯的应用风险[J]. 植物保护，2018，44(3)：1-5.