

不同种类牛黄投料的小儿化毒胶囊(散) 中胆红素的研究

冯睿¹ 夏晶¹ 潘杰^{1,2} 胡青¹ 毛秀红¹ 季申¹

(1 上海市食品药品检验所,上海,201203; 2 上海中医药大学,上海,200082)

摘要 目的:建立“小儿化毒胶囊(散)”中游离胆红素、总胆红素以及部分胆红素的 HPLC 测定方法,比较以人工牛黄、体外培育牛黄 2 种牛黄分别投料的小儿化毒散之间差异。方法:分别以二氯甲烷、10% 草酸溶液(含 0.15% 十六烷基三甲基氯化铵)-二氯甲烷、0.2 mol/L 乙二胺四醋酸二钠-二氯甲烷提取样品中游离胆红素、部分胆红素、总胆红素,用 HPLC 法测定,固定相为 C₁₈ 色谱柱,流动相为乙腈-1% 冰乙酸(95:5),检测波长 450 nm,柱温为 25 ℃,流速为 1.0 mL/min。结果:胆红素在 5.64~282 ng 范围内线性关系良好,游离胆红素、部分胆红素、总胆红素平均加样回收率为 90%~95%,RSD 分别为 4.2%、4.1% 和 4.9%,2 种牛黄投料的小儿化毒散中胆红素含量及形态存在明显差异。结论:建立的方法可有效识别“小儿化毒胶囊(散)”中牛黄的投料种类,为其他含有牛黄的中药制剂质量评价提供了借鉴。

关键词 小儿化毒胶囊(散);人工牛黄;体外培育牛黄;游离胆红素;总胆红素;部分胆红素;高效液相

Study on Bilirubin in Xiaoer Huadu Capsule Made of Different Calculus Bovis

Feng Rui¹, Xia Jing¹, Pan Jie^{1,2}, Hu Qing¹, Mao Xiuhong¹, Ji Shen¹

(1 Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China; 2 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To establish an HPLC methods for free, portion and total bilirubin in Xiaoer Huadu Capsule (Powder) and compare the difference between 2 types of Calculus Bovis. **Methods:** The free, portion and total bilirubin were extracted with dichloromethane, 10% oxalic acid solution (containing 0.15% cetyltrimethylammonium chloride)-dichloromethane, 0.2 mol/L disodium ethylenediaminetetraacetate-dichloromethane, determined by HPLC with C₁₈ column, the mobile phase was acetonitrile-1% glacial acetic acid (95:5). The detection wavelength is 450 nm, and the column temperature was 25 ℃. The flow rate was 1.0 mL/min.

Results: Bilirubin showed good linear relationship in the range of 5.64 ng-282 ng, and the average recoveries of free, portion and total bilirubin was 90%-95%, with RSD 4.2%, 4.1% and 4.9%. There were significant differences in the content and form of bilirubin of 2 kinds of Calculus Bovis. **Conclusion:** The method established is easy to operate with high effectiveness in identifying bezoar in Xiaoer Huadu Jiaonang and other Chinese traditional patent medicines containing Calculus Bovis.

Key Words Xiaoer Huadu Capsule (Powder); Artificial calculus bovis; Cultured calculus bovis in vitro; Free bilirubin; Total bilirubin; Portion bilirubin; HPLC

中图分类号:R284.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.04.002

“小儿化毒散”现收载于中华人民共和国药典 2015 年版 1 部,由人工牛黄、珍珠、大黄、雄黄、黄连、甘草、天花粉、川贝母、赤芍、乳香(制)、没药(制)、冰片十二味药组成,具有清热解毒、活血消肿的功能,常用于热毒内蕴、毒邪未尽所致的口疮肿痛、疮疡溃烂^[1]。“小儿化毒胶囊”的质量标准中处方量和制法均保密,经团队调研发现该品种是由小儿化毒散改变剂型而来,且用法、用量以及规格基本一致,因此对 2 个品种合并研究。

“小儿化毒胶囊”为西安碑林药业控股有限公

司的独家产品,处方中原使用牛黄,2013 年向国家食品药品监督管理局备案药品注册补充申请,使用人工牛黄代替牛黄投料^[2]。含有牛黄的经典方剂多与雄黄、朱砂等矿物药配伍,而此类方剂的安全性一直以来受到高度的关注^[3-5]。有研究表明,安宫牛黄丸中牛黄等其他药味与雄黄配伍后,可降低可溶性砷含量而具有减毒作用^[6],人工牛黄是否可以发挥出牛黄的作用成为了目前讨论的热点。但是目前中华人民共和国药典中“小儿化毒胶囊(散)”现行质量标准尚无针对牛黄的质控项目和检测手段。因

基金项目:上海市科学技术委员会基金项目(16DZ0500201,18DZ2292200)

作者简介:冯睿(1988.09—),女,硕士,理化检验师,研究方向:中药检验和安全性检测,E-mail:fengrui-vc@163.com

通信作者:季申(1963.08—),女,博士,主任药师,研究方向:中药、天然药物及保健食品和有害残留物的质量标准研究,E-mail:jishen2013@163.com

此,建立一个针对“小儿化毒胶囊(散)”质量控制方法迫在眉睫。

胆红素是牛黄及其替代品的主要成分之一,近几年研究发现其在机体中发挥着抗氧化、抗凋亡、免疫调节等作用^[7-9],又因为胆红素的性质较为特殊,光、热等多种因素都会导致其变性^[10],导致分析较为困难,在实际操作中以游离胆红素、部分胆红素(游离胆红素+结合胆红素)和总胆红素(游离胆红素+结合胆红素+共价胆红素)的形式进行测定。本研究根据已有的文献报道^[11-15],通过对不同种类牛黄投料的“小儿化毒胶囊(散)”中所含胆红素进行研究,分别建立了游离胆红素、总胆红素以及部分胆红素的 HPLC 法测定方法,结合该 3 种方法可有效控制投料牛黄的质量,从而对“小儿化毒胶囊(散)”质量进行监控。并且通过分析胆红素的含量^[16],可有效鉴别“小儿化毒胶囊(散)”中牛黄投料的品种。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 Agilent 1100 液相色谱仪(美国 Agilent 公司);超声波清洗仪(上海科导超声仪器有限公司 SK8210LHC);离心机(Eppendorf 5430R);旋涡混合器(IKA MS2)。

1.2 试剂 胆红素对照品(中国药品生物制品检定所提供,批号 10077-200503,纯度 99.0%,使用前无需处理);草酸、十六烷基三甲基氯化铵均购自国药集团化学试剂有限公司;乙二胺四乙酸二钠(化学纯)购自国药集团化学试剂有限公司;二氯甲烷、冰醋酸均为分析纯,购自上海凌峰化学试剂有限公司,色谱纯级乙腈。

1.3 样品 由于目前在售和生产的小儿化毒散/胶囊样品极少,故委托武汉健民大鹏药业有限公司按处方模拟生产体外培育牛黄制和人工牛黄制小儿化毒散各 3 批,除牛黄品种不同外,其余药味均采用同一原料;另收集了西安碑林药业股份有限公司生产的小儿化毒胶囊 1 批,具体样品见表 1。

2 方法与结果

2.1 供试品的制备

2.1.1 游离胆红素含量测定 取小儿化毒散(批号:XES-1)研细,精密称取约 210 mg,置锥形瓶中,精密加入二氯甲烷 20 mL,称定重量,分别冰浴超声(功率 500 W,频率 53 kHz)30 min,再称定重量,用二氯甲烷补足减失的重量,摇匀,取二氯甲烷液用微孔滤膜(0.22 μm)滤过,取续滤液,注入液相色谱仪,记录峰面积,计算。

2.1.2 部分胆红素含量测定 取小儿化毒散(批号:XES-3)研细,精密称取约 0.12 g,置于 100 mL 具塞锥形瓶中,分别加入不同体积的 0.2 mol/L 乙二胺四乙酸二钠溶液,密塞,涡旋均匀,精密加入水饱和二氯甲烷 25 mL,密塞,称定重量,涡旋混匀,冰浴超声处理(功率 500 W,频率 53 kHz)30 min,再称定重量,用水饱和二氯甲烷补足减失的重量,摇匀,取二氯甲烷液,用微孔滤膜(0.22 μm)滤过,取续滤液 5 μL,注入液相色谱仪,记录峰面积,计算。

2.1.3 总胆红素含量测定 取小儿化毒散(批号:XES-1)研细,精密称取约 0.12 g,置于具塞锥形瓶中,分别加入不同体积的 10% 草酸溶液(含 0.15% 十六烷基三甲基氯化铵),密塞,涡旋均匀,精密加入水饱和二氯甲烷 25 mL,密塞,称定重量,涡旋混匀,冰浴超声处理(功率 500 W,频率 53 kHz)30 min,再称定重量,用水饱和二氯甲烷补足减失的重量,摇匀,离心(4 000 r/min),取二氯甲烷液,用微孔滤膜(0.45 μm)滤过,取续滤液 5 μL,注入液相色谱仪,记录峰面积,计算。

2.3 色谱条件与系统实用性实验

2.3.1 检测波长 取胆红素对照品溶液进行紫外-可见分光光度扫描,结果在 450 nm 波长处有最大吸收,对胆红素对照品色谱和供试品色谱中胆红素色谱峰进行二极管阵列扫描,结果显示,两者均在 450 nm 波长处有最大吸收且干扰峰极少,故选择 450 nm 作为检测波长。

表 1 样品收集情况

自编号	样品类型	来源	批号	备注
1	小儿化毒胶囊	西安碑林药业股份有限公司	201301001	体外培育牛黄
2	小儿化毒散	武汉健民大鹏药业有限公司	XES-1	研究用小样,体外培育牛黄
3	小儿化毒散	武汉健民大鹏药业有限公司	XES-2	研究用小样,体外培育牛黄
4	小儿化毒散	武汉健民大鹏药业有限公司	XES-3	研究用小样,体外培育牛黄
5	小儿化毒散	武汉健民大鹏药业有限公司	XES-4	研究用小样,人工牛黄
6	小儿化毒散	武汉健民大鹏药业有限公司	XES-5	研究用小样,人工牛黄
7	小儿化毒散	武汉健民大鹏药业有限公司	XES-6	研究用小样,人工牛黄

表 2 游离胆红素线性范围

进样量(ng)	5.64	11.28	22.56	56.4	112.8	225.6	282
峰面积	25.643 66	60.515 59	120.014 33	297.753 85	603.545 17	1185.265 38	1445.004 88
回归方程	$Y = 5.167\ 4X + 5.206\ 2(r = 0.999\ 8)$						

2.3.2 色谱条件及专属性试验 色谱柱:迪马 Diamonsil(5 μm,0.46 cm×15 cm);流动相:乙腈-1%冰乙酸(95:5);检测波长:450 nm;柱温:25 ℃;流速:1.0 mL/min;进样量:5 μL。供试品色谱中,具与胆红素对照品保留时间一致的色谱峰,且无其他成分干扰。空白样品(缺牛黄)在胆红素对照品保留时间处无色谱峰,无干扰。供试品色谱中,具与胆红素对照品保留时间一致的色谱峰,且无其他成分干扰。空白样品(缺牛黄)在胆红素对照品保留时间处无色谱峰,无干扰,方法专属性较好。见图 1。

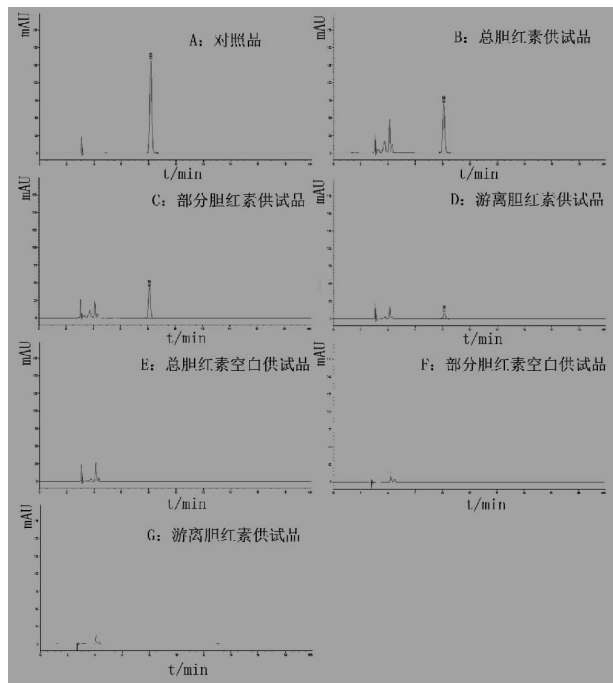


图 1 专属性试验

2.4 耐用性试验 由于不同生产厂家不同牌号的色谱柱存在填料及性能上的差异,为考察拟订方法的可行性及通用性,对 1) TSKgel ODS-100V(0.46 cm×25 cm,5 μm)、2) Agilent Eclipse Plus C18(0.46 cm×15 cm,5 μm)、3) Boston Green ODS(0.46 cm×15 cm,5 μm)3 根色谱柱进行了考察。3 根色谱柱均得到的供试品色谱均具与对照品保留时间一致的色谱峰,且峰形均较对称、尖锐,对称因子分别为 0.78、1.04、1.12;理论板数分别为 14 933、6 797、6 946。表明拟订方法通用性较广。

2.5 胆红素线性关系考察 精密量取胆红素对照品适量,加二氯甲烷分别制成含胆红素 1.128 μg/

mL(ST1)、11.28 μg/mL(ST2)、56.4 μg/mL(ST3)的对照品溶液。

分别精密吸取 ST1 溶液 5 μL,ST2 溶液 1 μL、2 μL、5 μL,ST3 溶液 2 μL、4 μL 和 5 μL 注入液相色谱仪,记录峰面积,以进样量(ng)为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线。结果表明,胆红素在进样量 5.64~282 ng 范围内,进样量与峰面积呈良好的线性关系。具体见表 2。

2.6 重复性试验 因样品中游离胆红素含量太低,因此以加样回收率来考察方法重复性,总胆红素和部分胆红素直接考察方法重复性。

取编号为 2、4 的小儿化毒散(含体外培育牛黄,4 号样品进行部分胆红素测定)样品平行制备 6 份供试品溶液进行测定,游离胆红素、总胆红素和部分胆红素的 RSD 分别为 3.1%、4.2% 和 4.1%,表明重复性良好。

2.7 稳定性试验 参考含牛黄的同系列品种,胆红素对照品在 24 小时内稳定。

分别取游离胆红素、部分胆红素及总胆红素供试品溶液,分别在 0、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24 h 进行测定,记录峰面积,RSD 分别为 3%、1.28%、0.17%,表明供试品溶液在 24 h 内基本稳定。

2.8 准确度试验

2.8.1 游离胆红素试验准确度 取 2 号小儿化毒散样品(游离胆红素含量为 0.0398 mg/g)研细,精密称取约 210 mg,一式 9 份,精密称定,置具塞锥形瓶中,每 3 份为一组,分别精密加入对照品溶液(6.702 3 μg/mL)20 mL、10 mL、5 mL,精密加入二氯甲烷至 20 mL,自“密塞”起同供试品溶液制备,进样测定,测定结果见表 3。

结果表明,准确度处于 85%~105% 之间,RSD 值小于 5%,表明拟订的游离胆红素方法准确度良好。

2.8.2 总胆红素试验准确度 取 2 号小儿化毒散样品(含量为 4.02 mg/g)研细,取约 0.06 g,一式 9 份,精密称定,置具塞锥形瓶中,每 3 份为 1 组,每组分别精密加入对照品加样溶液(16.755 75 μg/mL)10 mL、15 mL、20 mL,再分别精密加入水饱和二氯甲烷溶液 15 mL、10 mL 和 5 mL,自“加入 10% 草酸

溶液(含 0.15% 十六烷基三甲基氯化铵)8 mL”起按供试品溶液的制备方法制备,进样测定。见表 4。

表 3 游离胆红素准确度试验 (n = 9)

样品中含量 (μg)	对照品加入量 (μg)	测得量 (μg)	回收率 (%)	平均值 (%)	RSD (%)
8.437 60	33.511 5	38.749 4	90.451	93.4	4.2
8.469 44	33.511 5	38.168 6	88.623		
8.481 38	33.511 5	37.927 4	87.868		
8.385 86	67.023	71.307 6	93.880		
8.429 64	67.023	70.229 8	92.207		
8.549 04	67.023	71.592 6	94.062		
8.405 76	134.046	139.588 4	97.863		
8.433 62	134.046	139.595 6	97.848		
8.521 18	134.046	139.813 2	97.945		

表 4 总胆红素准确度试验

样品中含量 (μg)	对照品加入量 (μg)	测得量 (μg)	回收率 (%)	平均值 (%)	RSD (%)
222.145 2	167.557 5	373.584 8	90.380	94.9	4.1
222.064 8	167.557 5	373.227 3	90.215		
236.536 8	167.557 5	404.337 3	100.144		
223.230 6	251.336 3	461.777 0	94.911		
243.933 6	251.336 3	498.785 3	101.398		
221.220 6	251.336 3	460.823 8	95.331		
243.652 2	335.115	557.007 8	93.506		
242.164 8	335.115	564.290 8	96.124		
243.853 2	335.115	552.408 3	92.074		

结果表明:方法的准确度处于 90.0 ~ 110.0% 之间,RSD 值小于 5%,拟定的总胆红素测定方法准确度较好。

2.8.3 部分胆红素试验准确度 取 4 号小儿化毒散样品(含量为 3.42 mg/g)研细,取约 0.06 g,一式 9 份,精密称定,置具塞锥形瓶中,每 3 份为 1 组,每组分别精密加入对照品加样溶液(17.436 375 μg/mL)5 mL、8 mL、12 mL,再分别精密加入水饱和二氯甲烷溶液 20 mL、17 mL、13 mL,自“加入 0.2 mol/L 乙二胺四乙酸二钠 5 mL”起按供试品溶液的制备方法制备,进样测定,结果见表 5。

表 5 部分胆红素准确度试验

样品中含量 (μg)	对照品加入量 (μg)	测得量 (μg)	回收率 (%)	平均值 (%)	RSD (%)
211.663 8	87.181 88	298.044 3	99.080	93.9	4.9
211.834 8	87.181 88	298.272	99.145		
189.194 4	87.181 88	274.288 8	97.605		
196.171 2	134.91	318.445 3	90.633		
197.334 0	134.91	316.127	88.053		
206.260 2	134.91	325.168 5	88.138		
210.227 4	209.236 5	409.845 3	95.402		
210.877 2	209.236 5	413.712 8	96.940		
207.559 8	209.236 5	396.08	90.099		

结果表明:方法的准确度处于 90.0 ~ 110.0% 之间,RSD 值小于 5%,拟定的部分胆红素测定方法准确度较好。

2.9 样品测定 按供试品溶液制备及测定方法测定各样品中游离胆红素、总胆红素及部分胆红素的含量,结果见表 6。

表 6 游离胆红素、部分胆红素及总胆红素含量
测定结果 (mg/g)

自编号	游离胆红素含量	部分胆红素含量	总胆红素含量
1	0.130	2.51	4.29
2	0.022	3.29	4.02
3	0.121	3.14	3.76
4	0.042	3.42	4.18
5	—	0.041	0.040
6	—	0.039	0.039
7	—	0.032	0.034

3 讨论

3.1 供试品溶液的制备 根据已有文献^[15]的记载胆红素易受光、热和金属离子的影响而加速分解,所以实验过程中应在避光、冰水浴的条件下进行。胆红素在三氯甲烷中较为稳定,但游离胆红素与结合胆红素、共价胆红素的性质存在差异,当亲水性较强的结合胆红素、共价胆红素被解离成游离胆红素后,脂溶性增强,故选用二氯甲烷作为主溶剂。

为防止金属离子对胆红素提取的影响,还需在溶剂中加入金属螯合剂对金属离子进行螯合。根据共价胆红素以及结合胆红素的特点,分别选用 10% 草酸(含 0.15% 十六烷基三甲基氯化铵)和 0.2 mol/L 乙二胺四乙酸二钠作为总胆红素和部分胆红素的提取螯合剂。此外本研究还对螯合剂加入体积进行了考察,平行取样 8 份,分别加入 2、5、8、10 mL 螯合剂,平行操作进行提取,根据液相中的峰面积及稳定性来筛选最优加入体积,最终选择加入 0.2 mol/L 乙二胺四乙酸二钠 5 mL、10% 草酸(含 0.15% 十六烷基三甲基氯化铵)8 mL 提取部分胆红素和总胆红素。

本研究还考察了样品超声提取的时间,平行取样 12 份分为 6 组,分别避光冰浴超声 10、20、30、40、50、60 后进行提取,根据液相中的峰面积及稳定性来筛选最优超声时间,最终选择超声处理 30 分钟来提取“小儿化毒胶囊(散)”中的 3 种胆红素。

3.2 结果分析 体外培育牛黄投料的“小儿化毒胶囊(散)”相比于人工牛黄投料的“小儿化毒胶囊(散)”总胆红素和部分胆红素含量较高,游离胆红

素含量则符合药典规定限量。针对总胆红素, 中华人民共和国药典 2015 年版一部中“人工牛黄”胆红素含量限度为“按干燥品计算, 含胆红素($C_{33}H_{36}N_4O_6$) 不得少于 0.63%”, 水分限度为不得过 5.0%, 方法同为紫外—可见分光光度法。按人工牛黄中牛黄处方量, 及液相与紫外—可见分光光度法的差异本品理论含量限度应为每 g 不少于 71.4 μg 胆红素(人工牛黄)。考虑到原料制成制剂的损失, 且胆红素易分解, 以理论量的 70% 制订含量限度。即“本品每 g 含人工牛黄以胆红素计, 不得少于 45 μg ”。含人工牛黄的 3 批样品含量均未达到限度。对于体外培育牛黄, 根据中华人民共和国药典有关含量限度, 含体外培育牛黄的 4 批样品含量均符合规定。

人工牛黄投料的小儿化毒散中总胆红素以及部分胆红素的含量远低于体外培育牛黄投料制剂, 因此人工牛黄对雄黄的减毒作用及其本身的药效都不及体外培育牛黄。考虑到处方中含有雄黄, 又是小儿用药, 故建议将中华人民共和国药典中“小儿化毒胶囊(散)”处方中的人工牛黄重新改为牛黄(包括天然牛黄及体外培育牛黄)。

本研究建立的方法可快速、准确测定“小儿化毒胶囊(散)”中的游离胆红素、总胆红素和部分胆红素, 可以有效区分所投牛黄是人工牛黄还是体外培育牛黄, 并进一步对投料牛黄进行质量评价, 为其他含牛黄的中药制剂的质量控制提供借鉴。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年[S]. 1 部.

- [2] 赵姗姗, 罗定强, 吴芳, 等. 高效液相色谱法测定小儿化毒胶囊人工牛黄中胆红素含量[J]. 中国药业, 2018, 27(6): 11-13.
- [3] 张力, 高思华, 周超凡, 等. 从牛黄解毒片(丸)看含砷中成药的安全性问题[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(23): 2010-2013.
- [4] 郭娟. 中成药牛黄解毒丸(片)的不良反应[J]. 中国医药指南, 2013, 11(32): 192-193.
- [5] 郭集军, 潘金城. 长期服用牛黄解毒片致慢性砷中毒及黑皮病 1 例报告[J]. 中国职业医学, 2003, 30(2): 7.
- [6] 汤毅珊, 王宁生. 安宫牛黄丸中配伍药物对雄黄可溶性砷含量的影响[J]. 现代食品与药物杂志, 2006, 16(3): 4-7.
- [7] 冯承阳, 张程亮, 刘东. 牛黄的现代研究(二): 质量控制[J]. 医药导报, 2017, 36(2): 117-122.
- [8] ZAHIR F, RABBANI G, KHAN R H, et al. The pharmacological features of bilirubin; the question of the century[J]. Cell Mol Biol Lett, 2015, 20(3): 418-447.
- [9] JANGI S, OTTERBEIN L, ROBSON S. Themolecular basis for the immunomodulatory activities of unconjugated bilirubin[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(12): 2843-2851.
- [10] 郑文杰, 杨芳, 曾鑫华. 胆红素的结构、发光与配位化学[J]. 暨南大学学报, 2000, 21(5): 57-64.
- [11] 曹帅, 夏晶, 杨新华, 等. 3 种牛黄及安宫牛黄丸中总胆红素含量测定方法的优化[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(2): 329-334.
- [12] 郝博, 曹帅, 夏晶, 等. 大活络丸及其同系列品种中牛黄的质量分析研究[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(8): 1470-1475.
- [13] 郝博, 曹帅, 夏晶, 等. 六应丸中牛黄品种和质量控制方法的研究[M]. 中国药品标准, 2016, 17(2): 99-102.
- [14] 曹帅, 夏晶, 钟吉强, 等. 牛黄及安宫牛黄丸中游离胆红素的 RP-HPLC 测定方法改进[J]. 中成药, 2014, 36(3): 536-540.
- [15] 夏晶, 曹帅, 沙祎炜, 等. 天然牛黄和体外培育牛黄中不同胆红素含量及比例的初步探究[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(11): 971-977.
- [16] 夏晶, 曹帅, 杨新华, 等. 安宫牛黄丸中牛黄的质量分析和研究对策[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(23): 2048-2055.

(2019-03-10 收稿 责任编辑: 徐颖)

(上接第 792 页)

- [7] 梁利鹏, 丁辉, 余河水, 等. QuEChERS 法结合气相色谱-质谱快速测定人参中 33 种农药残留[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(9): 63-67.
- [8] 王建国, 魏玉霞, 王芳, 等. 气相色谱-三重四级杆串联质谱法快速检测中草药中 85 种农药残留[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(3): 324-330.
- [9] 李妮娜, 王举涛. 气相色谱法对丹参中有机氯农药残留的分析研究[J]. 安徽医药, 2015, 19(4): 656-659.
- [10] 沈廷明, 刘知远, 吴仲玉, 等. 气相色谱法测定金钱莲中六六六和滴滴涕农药残留[J]. 中草药, 2016, 47(22): 4082-4084.
- [11] 陆继伟, 苗水, 毛秀红, 等. 固相萃取-气相色谱双塔双柱法同时测定中药材中 53 种有机磷类农药残留量[J]. 中成药, 2010, 32(1): 94-99.
- [12] 刘洪波. 气质联用测定杭白菊等 3 种中药中 5 种拟除虫菊酯类农药残留[J]. 浙江农林大学学报, 2015, 32(1): 110-115.
- [13] 林林, 刘广桢, 穆向荣, 等. 气相色谱-质谱法测定瓜蒌中的 70 种农药残留[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(9): 1217-1221.
- [14] 苗水, 郑延伟, 毛秀红, 等. 液相色谱-串联质谱法同时测定穿心

- 莲中敌克松、甲基托布津、甲萘威和敌百虫的农药残留量[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(3): 529-533.
- [15] 田绍琼, 毛秀红, 苗水, 等. 气相色谱-串联质谱法测定人参与黄芩中 7 种毒杀芬残留量[J]. 色谱, 2012, 30(1): 14-20.
- [16] 程志, 张蓉, 刘韦华, 等. 气相色谱-串联质谱法快速筛查测定中药材中 144 种农药残留[J]. 色谱, 2014, 32(1): 57-68.
- [17] 王建国, 万丽葵, 魏玉霞, 等. 气相色谱-串联质谱同位素内标法测定中草药中 124 种农药及其代谢物残留[J]. 分析试验室, 2017, 36(2): 220-225.
- [18] 刘银, 龚婧如, 毛秀红, 等. 高效液相色谱-质谱联用法测定白芍药材中 23 种农药残留[J]. 农药学报, 2011, 13(5): 496-502.
- [19] 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.
- [20] 俞建忠, 苍涛, 戴芬, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定浙贝母中 6 种农药残留[J]. 农药学报, 2018, 20(3): 370-376.
- [21] 黄莉莉, 李丽莉, 罗轶, 等. LC-MS/MS 法测定桑叶药材中 100 种农药残留量[J]. 中国药房, 2016, 27(15): 2122-2126.
- [22] 郑尊涛, 龚勇, 孙丰收, 等. 高效液相色谱-串联质谱法同时测定枸杞中 24 种农药残留[J]. 农药, 2018, 57(11): 826-828, 839.

(2019-03-10 收稿 责任编辑: 徐颖)