

展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27 (10): 1155-1162.

[33] Vrhovac Madunić I, Madunić J, Antunović M, *et al.* Apigenin, a dietary flavonoid, induces apoptosis, DNA damage, and oxidative stress in human breast cancer MCF-7 and MDA MB-231 cells[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2018, 391(5): 537-550.

[34] 谢巧, 栗圣榕, 廖莉, 等. 切片与切段对叠鞘石斛多糖、联苳类化合物及石斛酚提取量的影响研究[J]. 中国药房, 2018, 29(17): 2376-2380.

[35] 杨莉, 谷丽华, 栾洁, 等. 叠鞘石斛中联苳类成分的定性定量分析[J]. 中国药学杂志, 2007(21): 1620-1623.

颈康胶囊中乙醇、黄曲霉毒素、重金属元素残留量测定与风险评估

周云峰¹, 吴杨一帆¹, 周彩丽², 高慧¹, 王仕平^{1*}
(1. 宜春市检验检测中心, 江西 宜春 336000; 2. 宜春学院第二附属医院药剂科, 江西 宜春 336000)

摘要: **目的** 测定颈康胶囊中乙醇、黄曲霉毒素 B₁、B₂、G₁、G₂、Pb、As、Cu、Cd、Hg 残留量, 并评估其风险。**方法** 采用 GC 法测定乙醇残留量, UPLC-MS/MS 法测定黄曲霉毒素残留量, ICP-MS 法测定重金属元素残留量, 综合污染指数法、超额风险法、危害指数法进行风险评估。**结果** 60 批样品中有 31 批检出乙醇, 22 批超过 2020 年版《中国药典》规定值, 28 批检出黄曲霉毒素 B₁, 各重金属元素平均残留量分别为 0.32、0.47、1.05、0.10、0.03 mg/kg。黄曲霉毒素、重金属元素安全风险较低, 乙醇安全风险较高。**结论** 颈康胶囊存在残留溶剂污染, 建议补充乙醇限量检查法。

关键词: 颈康胶囊; 乙醇; 黄曲霉毒素; 重金属元素; 残留量; 风险评估

中图分类号: R927.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2456-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.045

颈康胶囊由三七、何首乌、熟地黄、杜仲、葛根、鹿衔草、骨碎补(烫)、钩藤、莱服子(炒)9 味中药组成^[1-2], 具有活血化瘀、补肾强骨功效, 用于治疗肾虚血瘀型颈椎病^[3]。近年来, 中药制剂安全性备受关注, 残留溶剂、黄曲霉毒素及重金属元素成为关键监控指标^[4], ICH Q3C 残留溶剂指导原则和 2020 年版《中国药典》强调药品需严格控制残留溶剂残留水平^[4-5], 但部分企业在制备颈康胶囊过程中采用乙醇湿法制粒, 存在溶剂残留风险; 中药材贮藏不当时易滋生黄曲霉毒素^[6], 并且三七等多种药材曾有黄曲霉毒素超标报道^[7-8]; 药品中残留的重金属元素也是导致不良反应发生的重要原因之一^[9]。目前, 颈康胶囊的法定质量标准尚无乙醇、黄曲霉毒素和重金属元素的检查项, 文献也鲜有报道, 不利于该制剂安全监管。因此, 本实验首次采用 GC、UPLC-MS/MS、ICP-MS 法对颈康胶囊中乙醇、黄曲霉毒素 B₁、B₂、G₁、G₂、Pb、As、Cu、Cd、Hg 残留量进行检查, 评估

潜在风险, 以期为该制剂安全性评价提供参考。

1 材料

安捷伦 7890A 气相色谱仪, 配置 7694E 顶空进样器(美国安捷伦公司); NexION 350D 电感耦合等离子体质谱仪(美国珀金埃尔默仪器公司); Xevo TQD 超高效液相串联质谱仪(美国沃特世公司); MARS 6 微波消解仪(美国培安公司); TLE 204E 电子天平(万分之一, 瑞士梅特勒-托利多公司); BT25S 电子天平(十万分之一, 德国赛多利斯公司); PL-S60 超声波清洗仪(东莞康士洁超声波科技有限公司)。

乙醇对照品(批号 130106-202406, 纯度 99.7%, 中国食品药品检定研究院); 黄曲霉毒素 B₁、B₂、G₁、G₂ 混标液(批号 C0610065, 质量浓度 1 μg/mL, 上海安谱实验科技股份有限公司); 黄曲霉毒素总量免疫亲和柱(批号 Z2E00D02, 规格 20T, 青岛普瑞邦生物工程有限公司); 标准物质 Cu(批号 23C043-2, 质量浓度 1 000 μg/mL)、

收稿日期: 2026-01-23
基金项目: 宜春市指导性科技计划项目(JXYC2025KSA181)
作者简介: 周云峰(1989—), 男, 硕士, 主管药师, 从事药物分析、药品检测研究。E-mail: 768417683@qq.com
* 通信作者: 王仕平(1982—), 男, 副主任药师, 从事食品、药品检测研究。E-mail: wangshiping6@126.com

Cd (批号 244056-4, 质量浓度 1 000 μg/mL)、Pb (批号 23A035-2, 质量浓度 1 000 μg/mL)、Hg 标准物质 (批号 241046-2, 质量浓度 1 000 μg/mL)、As 标准物质 (批号 23C027-7, 质量浓度 1 000 μg/mL) (国家有色金属及电子材料分析测试中心); In、Bi、Y、Tb 内标标准物质 (批号 Mix1-SCP-IS7, 质量浓度 10 mg/L) (加拿大思耐睿化学产品有限公司); Au 标准液 (批号 23-2AUY1, 质量浓度 1 000 mg/L) (珀金埃尔默仪器有限公司)。二甲基亚砷 (批号 3212529)、甲酸 (批号 214911) (质谱纯, 美国赛默飞世尔科技公司); 正丙醇 (批号 C17569031, 色谱纯, 上海麦克林生化科技股份有限公司); 甲醇 (批号 SHBQ0110, 色谱纯)、乙腈 (批号 I1233229234, 质谱纯) (德国西格玛奥德里奇公司); 氯化钠、氯化钾、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾 (分析纯); 水 (一级纯化水)。

颈康胶囊为 2025 年江西省评价性抽验品种, 共 60 批 (规格 0.22、0.23、0.25、0.27、0.3、0.31、0.4、0.5 g/粒), 来源于 15 个厂家 (编号 C1~C15), 抽样于江西省 11 个地级市。

2 方法与结果

2.1 分析条件

2.1.1 GC 法 Agilent J&W DB-WAX 毛细管柱 (30 m×0.45 mm, 0.85 μm); 固定液聚乙二醇; 柱温 60 ℃, 保持 12 min, 以 50 ℃/min 升至 220 ℃, 保持 6 min, 以 50 ℃/min 降至 60 ℃, 保持 2 min; 进样口温度 200 ℃; 分流比 10 : 1; 氢火焰检测器 (FID) 温度 250 ℃; 顶空瓶平衡温度 85 ℃, 平衡时间 50 min。

2.1.2 UPLC-MS/MS 法 Waters ACQUITY UPLC® BEH C₁₈ 色谱柱 (2.1 mm×100 mm, 1.7 μm); 流动相乙腈 (A) -0.1% 甲酸 (B), 梯度洗脱 (0~4 min, 80%~60% B; 4~7 min, 60%~10% B; 7~10 min, 10% B; 10~11 min, 10%~80% B; 11~14 min, 80% B); 体积流量 0.25 mL/min, 柱温 30 ℃; 进样量 5 μL; 电喷雾离子源 (ESI); 正离子扫描; 多反应监测 (MRM) 模式; 脱溶剂气体积流量 980 L/h; 锥孔气体积流量 60 L/h; 离子源温度 150 ℃; 脱溶剂气温度 600 ℃; 毛细管电压 0.7 kV。其他参数见表 1。

2.1.3 ICP-MS 法 QID 检测器; 标准扫描模式和跳峰模式采集数据; 雾化气、等离子体气、辅助气体积流量 0.93、20、1.4 L/min; 脉冲阶段电压

表 1 各成分质谱参数

成分	母离子 <i>m/z</i>	子离子 <i>m/z</i>	锥孔电压/V	碎裂电压/V
黄曲霉毒素 B ₁	313.0	241.0	48	39
		285.0 [*]	48	23
黄曲霉毒素 B ₂	315.0	259.0	48	28
		287.0 [*]	48	27
黄曲霉毒素 G ₁	329.0	243.0 [*]	48	28
		311.0	48	23
黄曲霉毒素 G ₂	331.0	245.0	48	32
		313.0 [*]	48	24

注: * 表示定量离子。

1 350 V; 射频功率 1 200 W;⁶³ Cu、⁷⁵ As 内标⁸⁹ Y, ²⁰² Hg、²⁰⁸ Pb 内标²⁰⁹ Bi, ¹¹¹ Cd 内标¹¹⁵ In, 内标溶液 (10 ng/mL) 在线加入。

2.2 溶液制备 精密量取正丙醇 5 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 作为内标溶液 (50 μL/mL)。精密称取乙醇 717.14 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 50% 二甲基亚砷稀释至刻度, 摇匀, 准确量取 5 mL, 置于 50 mL 量瓶中, 加水定容至刻度, 摇匀。分别精密量取 0、1、2、3、5、10、15 mL 及 1 mL 内标溶液, 置于 25 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 制成 0、0.286 0、0.572 0、0.858 0、1.430 0、2.860 0、4.289 9 mg/mL 贮备液 (内标质量浓度均为 2 μL/mL), 分别精密量取 3 mL, 置于 20 mL 顶空进样瓶中, 密封, 作为乙醇对照品溶液。精密称取本品内容物约 0.2 g, 置于 20 mL 顶空进样瓶中, 精密加入 3 mL 水 (内标质量浓度为 2 μL/mL), 密封, 涡旋 30 s, 过夜, 作为供试品溶液。

精密量取黄曲霉毒素 B₁、B₂、G₁、G₂ 混标液各 1 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 70% 甲醇稀释成质量浓度均为 0、0.04、0.08、0.2、0.4、1、2、5、10 ng/mL 的溶液, 作为黄曲霉毒素对照品溶液。取本品内容物约 6 g, 置于 100 mL 锥形瓶中, 精密加入 50 mL 70% 甲醇溶液, 称定质量, 超声 (300 W、50 Hz) 处理 50 min, 放冷, 70% 甲醇溶液补足减失的质量, 摇匀, 10 000 r/min 离心 5 min, 准确量取 15 mL 上清液, 转移至 50 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 10 000 r/min 离心 5 min, 精密量取 20 mL 上清液至免疫亲和柱上, 体积流量约为 3 mL/min, 依次用 10 mL 淋洗缓冲液 (取磷酸二氢钾 0.2 g、氯化钠 8 g、氯化钾 0.2 g、磷酸氢二钠 1.2 g, 加 990 mL 水溶解, 盐酸调节 pH 值至 7.0, 加水稀释至 1 000 mL, 即得)、20 mL 水洗脱, 弃去洗脱液, 压缩空气进入柱子, 将残留水挤出, 再用 1.5 mL

甲醇分多次洗脱柱子，收集洗脱液，转移至 2 mL 量瓶中，加水定容至刻度，摇匀，0.22 μm 微孔滤膜过滤，作为供试品溶液。

精密量取各重金属元素标准物质适量，5% 硝酸稀释成含 Hg 0、0.2、0.5、1.25、2.5、3.75、6.25 ng/mL，其他 4 种重金属元素 0、0.5、2.5、5、10、25、50 ng/mL 的重金属元素混标液。取装量差异下样品约 0.6 g，精密称定，置于消解罐中，加入 10 mL 浓硝酸，进行微波消解，程序升温（0~5 min，从室温升至 120 ℃，保持 2 min；7~13 min，升至 160 ℃，保持 3 min；16~20 min，升至 180 ℃，保持 25 min，降至 60 ℃ 以下）。取出消解罐，将消解液完全转移至 50 mL 量瓶中，少量水多次洗涤内壁直至无残留，洗涤液合并后收集到同一量瓶中，加入 200 μL Au 溶液（1 μg/mL），加水定容至刻度，摇匀，离心，取上清液，即得。同法制备不加样品的空白溶液。

2.3 专属性试验 取“2.2”项下溶液适量，在“2.1”项条件下进样测定，结果见图 1~2。由此可知，未检出乙醇的供试品溶液色谱图中不含与乙醇、正丙醇保留时间一致的色谱峰，而检出乙醇的供试品溶液中检出与乙醇保留时间相同的色谱峰，

表明各药味基质对该成分检测基本无干扰；未检出黄曲霉毒素的供试品溶液色谱图中未发现与黄曲霉毒素对照品溶液保留时间一致的色谱峰，说明各药味基质对该类成分检测基本无干扰。

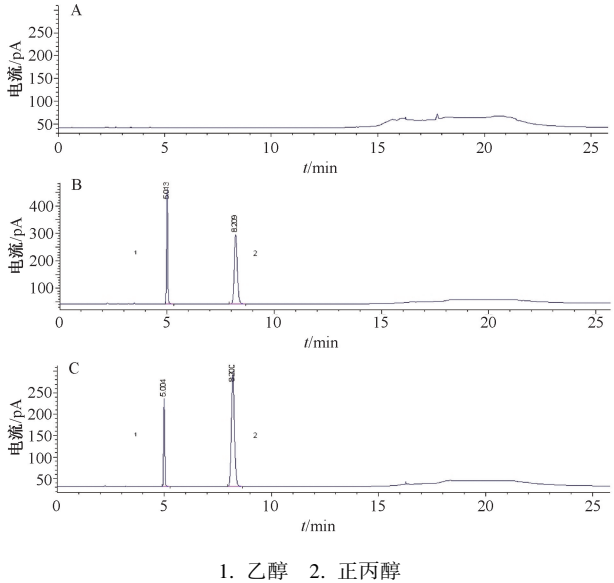


图 1 乙醇、正丙醇 GC 色谱图

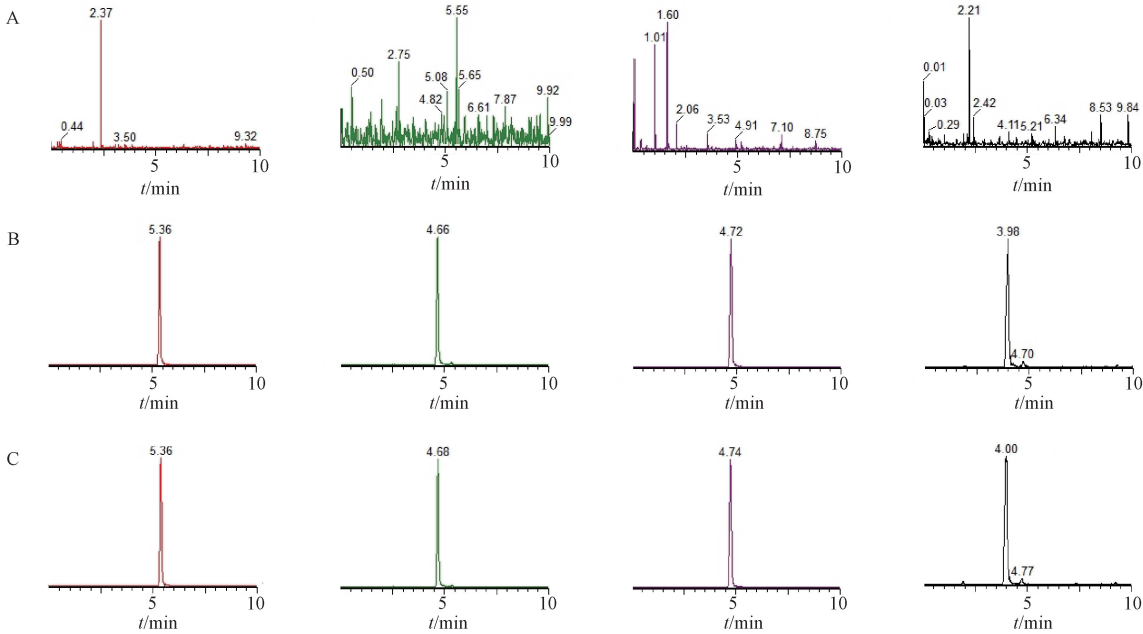


图 2 各黄曲霉毒素离子流色谱图

2.4 线性关系考察 取相应溶液适量，在“2.1”项条件下进样测定。以乙醇质量浓度为横坐标（X），乙醇、正丙醇峰面积比值为纵坐标（Y），或以黄曲霉毒素质量浓度为横坐标（X），峰面积

为纵坐标（Y），或以重金属元素质量浓度为横坐标（X），重金属元素、内标计数值比值为纵坐标（Y）进行回归，结果见表 2，可知各成分在各自范围内线性关系良好。

表 2 各成分线性关系

成分	回归方程	R^2	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	检出限/(ng·g ⁻¹)
乙醇	$Y=34.93\times10^{-2}X-0.57\times10^{-2}$	0.999 9	0~4.289 9×10 ⁶	1.5×10 ⁴
黄曲霉毒素 B ₁	$Y=2.52\times10^2X-1.34\times10^2$	0.999 1	0~10	0.01
黄曲霉毒素 B ₂	$Y=1.82\times10^2X+54.27\times10^{-2}$	1.000 0	0~10	0.02
黄曲霉毒素 G ₁	$Y=2.44\times10^2X-0.46\times10^2$	0.999 9	0~10	0.01
黄曲霉毒素 G ₂	$Y=1.25\times10^2X-0.22\times10^2$	0.999 4	0~10	0.04
Pb	$Y=4.55\times10^{-2}X+2.03\times10^{-2}$	0.999 9	0~50	1.84
As	$Y=2.87\times10^{-3}X+2.03\times10^{-4}$	1.000 0	0~50	7.24
Cu	$Y=1.45\times10^{-2}X+9.40\times10^{-3}$	0.999 9	0~50	2.89
Cd	$Y=4.22\times10^{-3}X+4.00\times10^{-6}$	1.000 0	0~50	0.37
Hg	$Y=3.90\times10^{-3}X-2.59\times10^{-4}$	0.999 0	0~6.25	0.45

2.5 精密度、重复性、稳定性试验

2.5.1 精密度试验 取黄曲霉毒素对照品溶液（5 ng/mL）、乙醇对照品溶液（2.860 0 mg/mL）、重金属元素混标液（Hg 0.5 ng/mL，Cu、Pb、As、Cd 2.5 ng/mL）适量，在“2.1”项条件下进样测定 6 次，测得黄曲霉毒素 B₁、B₂、G₁、G₂ 峰面积 RSD 分别为 1.10%、1.02%、1.99%、1.74%，乙醇、正丙醇峰面积比值 RSD 为 0.24%，Cu、Pb、As、Cd、Hg 响应值 RSD 分别为 0.59%、1.42%、0.99%、0.69%、0.34%，表明仪器精密度良好。

2.5.2 重复性试验 以未检出黄曲霉毒素的本品（批号 241101）为基质，加入 1 mL 黄曲霉毒素对照品溶液（100 ng/mL）和 49 mL 70% 甲醇，按“2.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“2.1”项条件下进样测定，测得黄曲霉毒素 B₁、B₂、G₁、G₂ 含量 RSD 分别为 3.87%、4.23%、3.66%、2.95%；平行称取 6 批本品（批号 240410），每批约 0.2 g，按“2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项条件下进样测定，测得乙醇含量 RSD 为 3.52%；同法测得本品（批号 241008）中 Cu、Pb、As、Cd、Hg 含量 RSD 分别为 2.30%、3.11%、2.61%、3.84%、2.96%，表明该方法重复性良好。

2.5.3 稳定性试验 取“2.5.2”项下供试品溶液适量，于 0、1、2、4、8 h 在“2.1”项条件下进样测定黄曲霉毒素峰面积，乙醇、正丙醇峰面积比值，同时于 0、0.5、1、2、3 h 在“2.1”项条件下进样测定重金属元素、内标计数值比值，测得黄曲霉毒素 B₁、B₂、G₁、G₂，乙醇，Cu、Pb、As、Cd、Hg 相应 RSD 分别为 2.02%、4.25%、3.31%、3.61%、5.14%、2.47%、1.52%、1.98%、3.06%、2.10%，表明溶液中黄曲霉毒素和乙醇在 8 h 内、各重金属元素在 3 h 内稳定性良好。

2.6 加样回收率试验 以检测结果为阴性的本品（批号 241101）为基质，按“2.2”项下方法平行制备 6 份加标供试品溶液（各黄曲霉毒素质量浓度均为 6 ng/mL），在“2.1”项条件下进样测定，测得黄曲霉毒素 B₁、B₂、G₁、G₂ 平均加样回收率分别为 91.24%、85.45%、83.97%、87.11%，RSD 分别为 3.23%、1.79%、3.11%、3.02%。取乙醇含量已知的本品（批号 240410）6 份，每份约 0.1 g，加入 3 mL 对照品溶液（含乙醇 1.287 0 mg/mL、内标 2 μL/mL），密封，按“2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项条件下进样测定，测得乙醇平均加样回收率为 98.53%，RSD 为 3.45%。取 6 批本品（批号 241008），每批约 0.3 g，精密称定，置与消解罐中，精密加入 1 mL 重金属元素混标液（质量浓度分别为 Cu 400 ng/mL、As 200 ng/mL、Cd 40 ng/mL、Hg 400 ng/mL、Pb 200 ng/mL），按“2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项条件下进样测定，测得 Cu、As、Cd、Hg、Pb 平均加样回收率分别为 95.67%、93.85%、89.32%、86.74%、101.49%，RSD 分别为 2.13%、3.48%、1.98%、4.56% 和 2.89%。符合 2020 年版《中国药典》规定^[4]。

2.7 结果分析 表 3 显示，31 批样品检出乙醇，含量范围为 0.1%~3.9%；所有批次样品均未检出黄曲霉毒素 B₂、G₁、G₂；28 批样品检出黄曲霉毒素 B₁，含量范围为 0.15~0.54 ng/g；各批样品中 Pb、Cd、Cu、Hg、As 含量范围分别为 0.06~0.69、0.03~0.15、0.44~1.88、0~1.36、0.12~1.12 mg/kg。

2.8 风险评估 采用综合污染指数法^[10]评价乙醇的污染状况，公式为 $P=C/S$ 、 $P_{综合}=[(P_{max}^2+P_{ave}^2)/2]^{1/2}$ ，其中 P 为单项污染指数（ $P>1$ 表示被污染）， C 为实测值， S 为 2020 年版《中国药典》^[4]规定的限量值（乙醇残留量不得超过

表 3 各成分含量测定结果

序号	生产企业	批号	乙醇/%	黄曲霉毒素 B ₁ /	Cd/	Hg/	Pb/	As/	Cu/
				(ng·g ⁻¹)	(mg·kg ⁻¹)	(mg·kg ⁻¹)	(mg·kg ⁻¹)	(mg·kg ⁻¹)	(mg·kg ⁻¹)
1	C1	241101	1.0	—	0.07	0.01	0.16	0.41	1.20
2	C1	250302	0.2	—	0.08	0.01	0.16	0.34	1.15
3	C2	20240402	—	—	0.13	0.01	0.40	0.52	1.01
4	C3	240201	2.0	—	0.09	0.02	0.28	0.67	1.12
5	C3	240401	1.4	—	0.10	0.06	0.36	0.44	1.08
6	C3	240502	0.7	—	0.11	0.01	0.20	0.31	1.88
7	C3	240201	2.0	—	0.13	0.01	0.48	0.74	1.33
8	C3	240201	1.9	—	0.10	0.02	0.32	0.64	1.19
9	C3	240301	1.6	—	0.15	0.06	0.59	0.38	1.11
10	C4	2306101	—	—	0.09	0.01	0.33	0.41	1.35
11	C5	20241110	0.1	—	0.08	—	0.24	0.42	0.97
12	C5	20240512	0.1	—	0.08	0.02	0.27	0.54	1.15
13	C5	20240709	0.1	—	0.07	0.04	0.27	0.46	1.14
14	C5	20240906	0.1	—	0.08	0.01	0.25	0.48	1.01
15	C5	20240305	0.1	—	0.09	0.01	0.26	0.64	1.11
16	C5	20241103	0.1	—	0.09	0.01	0.36	0.53	1.30
17	C5	20241210	0.1	—	0.10	0.01	0.35	0.51	1.10
18	C5	20250301	0.1	—	0.10	0.01	0.21	0.40	1.25
19	C6	240901	3.6	0.24	0.05	—	0.14	0.28	0.87
20	C6	241011	2.9	0.15	0.08	—	0.22	0.27	0.91
21	C6	240410	3.5	0.25	0.04	—	0.11	0.23	0.75
22	C6	241001	3.1	0.23	0.07	—	0.22	0.26	0.88
23	C6	250206	3.9	0.23	0.06	—	0.16	0.27	0.87
24	C7	240808	0.9	0.33	0.10	0.01	0.16	0.18	0.63
25	C7	241102	2.3	0.43	0.09	—	0.21	0.23	0.84
26	C7	230901	1.9	0.20	0.10	—	0.26	0.28	0.78
27	C7	241108	2.2	0.32	0.09	—	0.12	0.21	0.71
28	C7	241003	2.5	0.26	0.09	—	0.16	0.20	0.73
29	C7	241209	2.4	0.38	0.13	—	0.16	0.25	0.86
30	C7	241111	2.5	0.36	0.08	—	0.11	0.21	0.66
31	C8	20241002	1.4	—	0.08	0.01	0.15	0.67	0.91
32	C9	20240901	1.5	0.19	0.10	0.01	0.69	1.12	1.76
33	C10	24090218	—	—	0.10	0.02	0.30	0.59	1.30
34	C10	24050218	—	—	0.09	—	0.39	0.58	1.03
35	C10	24120218	—	—	0.12	—	0.48	0.61	1.18
36	C10	24110318	0.6	—	0.14	0.01	0.39	0.73	1.30
37	C10	24110118	—	0.26	0.13	—	0.51	0.57	1.15
38	C10	24120318	—	0.21	0.13	0.01	0.46	0.72	1.27
39	C11	240702	—	0.26	0.10	0.01	0.48	0.59	1.80
40	C12	20240502	—	0.22	0.03	—	0.14	0.12	0.46
41	C12	20241102	—	0.19	0.04	—	0.09	0.18	0.65
42	C12	20240401	—	0.18	0.04	—	0.06	0.17	0.44
43	C12	20250402	—	0.17	0.04	—	0.28	0.13	0.56
44	C13	250203	—	0.32	0.09	—	0.33	0.63	1.16
45	C13	250201	—	—	0.07	0.05	0.23	0.62	1.22
46	C13	250205	—	0.30	0.12	0.01	0.37	0.65	1.20
47	C13	250102	—	0.32	0.20	—	0.58	0.55	1.00
48	C14	240806	—	—	0.10	0.02	0.44	0.62	1.17
49	C14	241019	—	—	0.14	0.02	0.58	0.75	1.3
50	C14	241018	—	—	0.13	0.02	0.57	0.72	1.42
51	C14	241008	—	—	0.12	1.36	0.63	0.70	1.27
52	C14	240502	—	—	0.10	0.02	0.64	0.88	1.14
53	C14	240903	—	—	0.12	0.02	0.51	0.67	1.10
54	C14	240511	—	—	0.15	0.01	0.48	0.72	1.18
55	C14	240903	—	—	0.12	0.02	0.57	0.69	1.13
56	C15	241209	—	0.24	0.07	—	0.21	0.36	0.71
57	C15	231106	—	0.31	0.13	—	0.25	0.34	0.96
58	C15	250202	—	0.14	0.08	0.02	0.18	0.32	0.72
59	C15	241207	—	0.17	0.08	—	0.24	0.32	0.64
60	C15	240204	—	0.54	0.11	0.01	0.44	0.27	0.92

注：—表示未检出。

0.5%)， $P_{综合}$ 为综合污染指数， P_{max} 为综合污染指数最大值， P_{ave} 为综合污染指数平均值，等级分为重度污染 ($P_{综合}>3$)、中度污染 ($2<P_{综合}\leq 3$)、轻度污染 ($1<P_{综合}\leq 2$)、警戒级 ($0.7<P_{综合}\leq 1$)、安全级 ($P_{综合}\leq 0.7$)。结果，22 批样品 $P>1$ ， $P_{综合}$ 为 5.6，表明为重度污染，构成安全风险。

由于黄曲霉毒素 B_1 具有致癌性^[11]，故采用联合国粮农组织和世界卫生组织下的食品添加剂联合专家委员会 (JECFA) 提出的“超额风险”的方法对其进行致癌风险评估^[12]，公式为 $PR=LP\times HP\times f\times AP/bw$ ，其中 PR 为超额风险，即黄曲霉毒素暴露可能增加的癌症病例数。美国环保署 (USEPA) 认为，每 100 万人中增加 1 例癌症病例，风险可接受^[13]，即 $PR\leq 1$ ；LP 为制剂日消耗量，颈康胶囊为 2.4 g；HP 为制剂中检出黄曲霉毒素 B_1 的含量 (单位 ng/g)； f 为消费频率校正 (0.247)^[12]；AP 为黄曲霉毒素 B_1 的致癌作用强度，我国规定为 0.03^[12]；bw 为人体质量 (60 kg)。结果，60 批样品中 PR 为 0~0.000 2，均未超过限度值，即致癌风险可忽略不计。

由于重金属元素半衰期长，易在人体蓄积，会对人体的组织器官造成损伤^[14]，故采用危害指数法 (HI) 进行安全风险评估^[15]，公式为 $Exp=EF\times Ed\times IR\times C/(AT\times W)$ 、 $HI=Exp\times 10/HBGV$ ，其中 Exp 为重金属元素日均暴露量 (单位 $\mu\text{g/kg}$)，EF 为药品使用频率 (每年 90 d)，Ed 为服用年限 (20 年)，IR 为药品日消耗量 (2.4 g)，C 为药品中重金属元素残留量 (单位 mg/kg) (各批次样品平均值)，AT 为人平均寿命 (25 550 d)，W 为服药者体质量 (60 kg)，10 为安全因子，HBGV 为每日重金属元素耐受值 (单位 $\mu\text{g/kg}$) (Pb、Cd、Cu、Hg、As 的分别为 3.57、0.83、20、0.57、2.14 $\mu\text{g/kg}$ ^[16-19])。结果，Pb、Cd、Cu、Hg、As 的 HI 分别为 0.003、0.003、0.001、0.001、0.006，叠加 HI 为 0.014<1，表明各重金属元素导致的安全风险较低，可忽略不计。

3 讨论

乙醇作为第三类溶剂，进入人体后可能对药物代谢产生影响，损害人体肝脏、神经系统、消化系统、心脑血管系统等器官组织，并且对于乙醇过敏人群而言即便药品中仅含少量该物质也可能诱发过敏反应，故在药品生产过程中需对其应用加以限制。本实验发现，7 家企业 22 批颈康胶囊中乙醇含量超过 2020 年版《中国药典》限量值，并且其

整体上属于重度污染，提示部分企业生产工艺存在重大缺陷，出现残留溶剂污染情况，该安全风险现已上报省级药监部门。

黄曲霉毒素属于黄曲霉等真菌产生的代谢产物，其中 B_1 、 B_2 、 G_1 、 G_2 毒性最强，污染最普遍，被世界卫生组织列为 I 类致癌物^[20]。本实验发现，约 46.7% 的颈康胶囊检出黄曲霉毒素 B_1 ，其余毒素未检出，与文献 [21-22] 报道一致。虽然该制剂致癌风险较低，表明黄曲霉毒素 B_1 含量整体上处于较低水平，但考虑到患者个体差异等因素，该类成分限量应越低越好。另外，上述 28 批颈康胶囊涉及 8 家生产企业，其中有 4 家所有批次样品均检出黄曲霉毒素 B_1 ，表明这些厂家可能没有对原辅料质量及生产工艺进行严格把关，出现加工、储藏不当或生产线清理不到位、交叉污染等情况，应加以监管。

中药及其制剂易残留以 Cu、As、Cd、Hg、Pb 等为代表的重金属元素，摄入过量会对人体产生危害，故有必要对其残留量进行监控。本实验发现，Cu、As、Cd、Hg、Pb 的 HI 均小于拟定限度，表明其残留量较低；1 批颈康胶囊中 Hg 残留量超过《药用植物及制剂进出口绿色行业标准》的重金属元素限量要求 ($\leq 0.2\text{ mg/kg}$)，表明在缺乏有效技术监督的情况下，部分企业对源自制备工艺、原料药、辅料的潜在重金属元素污染缺乏足够关注。

4 结论

本实验所建立的 GC、UPLC-MS/MS、ICP-MS 法可对颈康胶囊中乙醇、黄曲霉毒素、重金属元素残留量进行有效检测，发现不同企业多批样品中出现超标情况。由此建议，应加强药品生产质量管理和风险防控工作，从源头上减少外源性毒性成分污染的风险，同时在现行质量标准中增加乙醇等成分检查项，以期进一步保障颈康胶囊安全性。

参考文献：

[1] YBZ04122009. 国家药品标准[S].
[2] YBZ06472009. 国家药品标准[S].
[3] 曾翠梅, 凌志敏, 李 娟, 等. 颈康胶囊的质量标准研究[J]. 福建中医药, 2009, 40(4): 49-52.
[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 118; 482.
[5] 朱凤昌, 崇小萌, 杨 青, 等. ICH Q3C 残留溶剂指导原则与中国药典残留溶剂控制策略[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(9): 1259-1262.
[6] 刘云杰, 张 梦, 李雯婷, 等. 中药材及其制剂中毒性成分

质量控制检测技术与限量安全风险评估研究进展[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(17): 4717-4728.

[7] 陈旭, 刘春波, 李桂平. 中药黄芪饮片中黄曲霉毒素 B₁、B₂、G₁、G₂ 的 UPLC-MS/MS 分析测定[J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(11): 143-145; 168.

[8] 谢珊珊, 王洁雯, 李雪梅, 等. 高效液相色谱法分析土鳖虫药材黄曲霉毒素[J]. 中南农业科技, 2024, 45(10): 51-53; 63.

[9] 孙颖, 张龙霏, 邱荣英, 等. 基于 ITS 序列和 HPLC 指纹图谱法结合重金属元素定量评价忍冬茶藨子叶状层菌的质量[J]. 中草药, 2025, 56(13): 4789-4798.

[10] 王政委, 于飞, 杨程, 等. 连云港地区养殖池塘水质监测与评价[J]. 中国农学通报, 2025, 41(28): 155-164.

[11] 王爽, 周丽, 时海燕, 等. 六神曲在发酵过程中 6 种真菌毒素含量的动态变化规律分析[J]. 中成药, 2025, 47(3): 740-744.

[12] 左甜甜, 刘丽娜, 孙磊, 等. 动物药中黄曲霉毒素 B₁ 的定量风险评估探索[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(7): 1267-1271.

[13] 左甜甜, 刘静, 王莹, 等. 中药外源性有害物质和内源性有毒成分风险评估技术体系研究进展及展望[J]. 中国现代中药, 2023, 25(6): 1179-1186.

[14] 黄炳泉, 周云峰, 邓杰华, 等. 龙胆泻肝丸(片)中 5 种重金属元素测定与风险评估[J]. 中成药, 2023, 45(4): 1275-1279.

[15] 左甜甜, 王莹, 张磊, 等. 中药中外源性有害残留物安

全风险评估技术指导原则[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(10): 1902-1907.

[16] The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants: forty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives[R]. 1993.

[17] The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives[R]. 2010.

[18] US ATSDR. Minimal Risk Levels (MRLs) for Hazardous Substances[EB/OL]. [2025-10-12]. <https://wwwn.cdc.gov/TSP/MRLS/mrlsListing.aspx>.

[19] 国家食品安全风险评估中心. 解读“部分婴幼儿罐装辅助食品汞超标事件”处理措施[EB/OL]. [2025-10-12]. <https://www.cfsa.net.cn/zxdt/gzdt/2023/11444.shtml>.

[20] Devleeschauwer B, Haagsma J A, Angulo F J, *et al*. Methodological framework for World Health Organization estimates of the global burden of foodborne disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0142498.

[21] 赵庆林, 王孟阳, 姚晨, 等. 超高效液相色谱串联质谱法检测山药丸中 4 种黄曲霉毒素[J]. 中国药业, 2024, 33(23): 67-70.

[22] 史达, 陈洁, 张玲, 等. LC-MS/MS 法同时测定活血止痛胶囊/片中 16 种真菌毒素及污染状况分析[J]. 中成药, 2024, 46(3): 1019-1024.