

UPLC-MS/MS法快速测定六神曲中的7种真菌毒素

王俊虎¹, 齐永¹, 吕瑞辰¹, 陆年宏¹, 朱渊²

1. 中国人民解放军东部战区疾病预防控制中心(南京 210019)

2. 江苏省食品药品监督检验研究院(南京 210019)

【摘要】目的 建立快速测定六神曲中7种真菌毒素残留的超高效液相色谱-串联质谱方法。**方法** 色谱柱为 Waters ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm), 流动相为乙腈-含0.1%甲酸的5 mmol·L⁻¹甲酸铵溶液, 梯度洗脱, 流速为0.4 mL·min⁻¹, 柱温为30℃。采用电喷雾离子源, 正离子模式, 工作模式为多反应监测模式。**结果** 该方法专属性好, 7种真菌毒素在各自的线性范围内线性关系良好, 相关系数 r 在0.9987~0.9995之间, 平均回收率为84.7%~108.0%, RSD 为2.8%~5.8% ($n=6$)。实际样测定中, 10批样品中共有2批检出黄曲霉毒素B1, 含量分别为1.24, 2.35 μg·kg⁻¹, 其余毒素均未检出。**结论** 该方法快速、简便、回收率高, 适用于六神曲中真菌毒素的质量监测。

【关键词】 六神曲; 真菌毒素; 超高效液相色谱-质谱法; 快速测定

Rapid determination of 7 mycotoxin contaminants in Liushenqu with UPLC-MS/MS

Jun-Hu WANG¹, Yong QI¹, Rui-Chen LYU¹, Nian-Hong-LU¹, Yuan ZHU²

1. Center for Disease Control and Prevention of Eastern Theater Command of PLA, Nanjing 210019, China

2. Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210019, China

Corresponding author: Yuan ZHU, Email: dreamzy215@sina.com

【Abstract】Objective A method for the rapid determination of 7 mycotoxin contaminants in Liushenqu was established using ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry(UPLC-MS/MS). **Methods** An Waters ACQUITY UPLC HSS T3 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm) column was used as the stationary phase at 30℃. Mobile phase was acetonitrile and 5 mmol·L⁻¹ ammonium formate solution (contained 0.1% formic acid) with gradient elution at a flow rate of 0.4 mL·min⁻¹. Mass spectrometry was performed by using an ESI source in a multiple reaction monitoring positive ion mode. **Results** The method had a good specificity. The developed method provided a good linearity for the 7 mycotoxins with their respective linear rangers. The correlation (r) ranged from 0.9987 to 0.9995. The average recoveries ranged from 84.7% to 108.0% with relative standard deviation ($RSDs$) of 2.8% to 5.8% ($n=6$). Among 10 samples which were selected for analysis, aflatoxin B1 was detected from

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202307008

基金项目: 江苏省药品监督管理局药品监管科学研究计划项目(202210); 东部战区疾病预防控制中心自主科研项目(2023YQFH03)

通信作者: 朱渊, 博士, 副主任药师, Email: dreamzy215@sina.com

2 samples at concentration of $1.24 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ and $2.35 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Other mycotoxins were not detected.

Conclusion The determination method is rapid, simple, and has high recovery rate. It is applicable for quality detection of mycotoxins in Liushenqu.

【Keywords】 Liushenqu; Mycotoxin; UPLC-MS/MS; Rapid determination

六神曲又名六曲、神曲，被誉为中药第一曲，最早记载于唐代的《药性论》^[1]，是由苦杏仁、赤小豆、青蒿、苍耳、辣蓼药 5 种药材加入面粉和麦麸混合后，再经发酵而制成的曲剂^[2]。六神曲具有健脾和胃、消食调中等功效^[3]，是中药中重要的健胃消食药，尤其善于消米食^[4]。现代研究发现六神曲可以促进胃泌素、胆碱酯酶等的分泌增加，降低血清中一氧化氮的含量，从而增强肠胃消化功能^[5]。此外，现代研究还发现六神曲具有抗菌活性和修复肠道溃疡、增强平滑肌收缩等功能^[4]。

真菌毒素是真菌在生长过程中产生的有毒有害的次生代谢产物，存在于中药材、食品、农作物和饲料等中^[6]。目前报道的真菌毒素共有 400 多种，其中典型的有黄曲霉毒素、伏马菌素、脱氧雪腐镰刀菌烯醇、赭曲霉毒素、玉米赤霉烯酮等，这些毒素对人体有致畸、致癌、致突变等毒性^[7-8]。中国药典 2020 年版规定了桃仁、地龙等 24 种中药材中黄曲霉毒素 B1 和黄曲霉毒素 B2、G1、G2 四种毒素总量的限度要求^[9]。《食品安全国家标准 食品中真菌毒素限量》（GB 2761-2017）规定了食品中黄曲霉毒素 B1、黄曲霉毒素 M1、脱氧雪腐镰刀菌烯醇、展青霉素、赭曲霉毒素 A 和玉米赤霉烯酮的限量指标^[10]。《饲料卫生标准》（GB 13078-2017）规定了黄曲霉毒素 B1 在不同饲料中的限量要求。《饲料卫生标准饲料中赭曲霉毒素 A 和玉米赤霉烯酮的允许量》（GB 13078.2-2006）规定配方饲料中玉米赤霉烯酮和赭曲霉毒素 A 限量要求。《配合饲料中脱氧雪腐镰刀菌烯醇允许量》（GB 13078.3-2007）规定了配方饲料中脱氧雪腐镰刀菌烯醇的限量要求。六神曲在制备过程中需要经过发酵工艺，而发酵过程中可能会滋生真菌。已有文献报道^[11]从六神曲中分离得到黄曲霉菌、青霉菌、黑曲霉菌、枝孢霉等真菌。混入的真菌在生长和代谢过程中很可能产生真菌毒素，从而污染六神曲，带来安全风险。韩凤等^[12]在六神曲中检测到黄曲霉毒素 G2，石柳^[13]在六神曲中检测到黄曲霉毒素 B1、玉米赤霉烯酮和赭曲霉毒素

A，但目前关于六神曲中其他真菌毒素检测的文献报道较少，因此亟需建立六神曲中多种真菌毒素的检测方法并评估其污染状况。本文选择了毒性较强，可对人体健康造成重大危害，且中药和食品等行业法律法规重点关注的黄曲霉毒素 B1、B2、G1、G2、伏马菌素 B1 和脱氧雪腐镰刀菌烯醇 7 种毒素作为监测指标，评价六神曲中真菌毒素的暴露水平。

目前，真菌毒素的检测方法主要有酶联免疫吸附法、薄层色谱法、液相色谱荧光检测器法、液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）等^[14]。其中 LC-MS/MS 法因灵敏度高、快速、专属性强特别适合于真菌毒素的高通量检测^[15]。本文采用超高效液相色谱/串联质谱法（UPLC-MS/MS）建立起一种快速、高选择性的检测方法，能够同时测定 7 种真菌毒素，并应用该方法实际评估了六神曲样品的真菌毒素污染水平，为六神曲的质量监控和风险评估提供了科学依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Waters UPLC Xevo TQ-S 超高效液相色谱-质谱联用仪，含有超高效液相色谱仪、电喷雾离子化源和三重四级杆质量分析器（美国沃特世公司）；METTLER AE-200 型万分之一电子天平和 METTLER XS105DU 型十万分之一电子天平（瑞士梅特勒-托利多公司）；SK5200HP 型超声波提取器（上海科导公司）；MILLI-Q 超纯水制备仪（美国密理博公司）。

1.2 试剂

黄曲霉毒素混合对照品（批号：352733，黄曲霉毒素 B1、B2、G1、G2 浓度分别为 0.9, 0.3, 0.9, 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ）购自 Organic Standards Solutions International (O2Si) 公司；黄曲霉毒素 M1 对照品（批号：O3430095，浓度：10.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ）购自安谱公司；脱氧雪腐镰刀菌烯醇对照品（批号：349508，浓度：200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ）购自 O2Si 公司；伏马菌素 B1 对照品（批号：SZBE295XV，

浓度: $50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 购自 Sigma 公司; 甲醇和乙腈购自默克公司, 均为色谱纯; 甲酸购自 Anaqua Chemical Supply 公司, 为质谱纯; 水为 Milli-Q 制备的超纯水; Oasis PRiME HLB 柱 (3 cc/60 mg) 固相萃取小柱购自 Waters 公司; QuEChERS 提取盐包 (包括 4 g 硫酸镁, 1 g 氯化钠, 1 g 柠檬酸钠, 0.5 g 柠檬酸氰二钠) 购自安谱公司。

六神曲样品购自本地中药材市场 (样品 1: 产地安徽, 批号: 20180521; 样品 2: 产地安徽, 批号: 20180711; 样品 3: 产地安徽, 批号: 20190507; 样品 4: 产地福建, 批号: 20190315; 样品 5: 产地福建, 批号 20181107; 样品 6: 产地广东, 批号 20180311; 样品 7: 产地广东, 批号: 20190120; 样品 8: 产地广东, 批号: 20190215; 样品 9: 产地四川, 批号: 20180316; 样品 10: 产地四川, 批号: 20190718)。

2 方法与结果

2.1 色谱-质谱条件

2.1.1 色谱条件

色谱柱: Waters ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱 (100 mm \times 2.1 mm, 1.8 μm); 流动相: 乙腈 (A)-含 0.1% 甲酸的 $5\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 甲酸氨溶液 (B), 梯度洗脱程序见表 1; 流速: $0.4 \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 柱温: 30°C , 进样量: $5 \mu\text{L}$ 。

表1 梯度洗脱程序

Table 1. Gradient elution procedure

时间 (min)	流动相A (%)	流动相B (%)
0~1	10	90
1~2	10~50	90~50
2~3.2	50~70	50~30
3.2~4	70~75	30~25
4~4.5	75~100	25~0
4.5~5	100	0
5~5.2	100~10	0~90

2.1.2 质谱条件

离子源: 电喷雾电离源; 离子模式: 正离子模式; 毛细管电压: 3.5 kV; 离子源温度: 150°C ; 脱溶剂气温度: 350°C ; 脱溶剂气流速: $650 \text{L} \cdot \text{h}^{-1}$; 扫描方式: 多反应检测模式; 其余检测离子参数见表 2。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液

取 7 种真菌毒素对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成标准溶液储备液 (黄曲霉毒素 B1 浓度为 $18 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 黄曲霉毒素 B2 浓度为 $6 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 黄曲霉毒素 G1 浓度为 $18 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 黄曲霉毒素 G2 浓度为 $6 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 黄曲霉毒素 M1 浓度为 $21 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 脱氧雪腐镰刀菌烯醇浓度为 $4000 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 伏马菌素 B1 浓度为

表2 真菌毒素的质谱参数

Table 2. Parameters and fragment ions for mycotoxin

化合物名称	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	驻留时间 (s)	锥孔电压 (V)	碰撞能量 (eV)
黄曲霉毒素B2	315.3	259.2*	0.1	20	30
		287.3	0.1	20	25
黄曲霉毒素B1	313.2	241.2*	0.1	20	35
		285.3	0.1	20	24
黄曲霉毒素G1	329.3	243.2*	0.1	20	26
		311.2	0.1	20	20
黄曲霉毒素G2	331.4	245.2*	0.1	20	30
		313.4	0.1	20	24
黄曲霉毒素M1	329.3	259.1*	0.1	20	22
		273.1	0.1	20	15
脱氧雪腐镰刀菌烯醇	297.2	203.2*	0.1	20	22
		249.2	0.1	20	10
伏马菌素B1	722.5	334.4*	0.1	20	35
		352.4	0.1	20	35

注: *为定量离子对

1 000 ng · mL⁻¹), 于棕色试剂瓶中 -18℃ 避光保存, 测定当天用流动相稀释得到系列标准曲线, 现配现用。

2.2.2 样品的处理

取已均质后的六神曲供试品 1 g, 精密称定, 置 50 mL 的离心管中, 加入 5 mL 水和 10 mL 的 0.1% 甲酸乙腈, 超声 (功率: 250 W, 频率: 40 kHz) 10 min, 加入提取盐包 (EN 法), 大力振摇 1 min, 离心 (6 000 × g) 5 min, 取提取液 2 mL 上样 Oasis PRiME HLB 柱 (无需活化直接上样) 接收流出液, 取流出液 1 mL 于 50℃ 下

旋转蒸干, 用流动相溶解旋蒸后的残渣并定容至 1 mL, 再经过 0.22 μm 的微孔滤膜过滤, 即得。

2.2.3 空白样品溶液

取经检测不含有 7 种真菌毒素的六神曲 1 g, 按“2.2.2”项下方法进行前处理, 得到空白样品溶液。

2.3 方法专属性

上述色谱 - 质谱条件下, 对照品的 7 种真菌毒素的 MRM 定量离子图见图 1, 空白样品的 7 种真菌毒素的 MRM 定量离子图见图 2。从图中可知 7 种真菌毒素分离良好, 空白样品的图谱表明样品基质成分不干扰真菌毒素的检测。

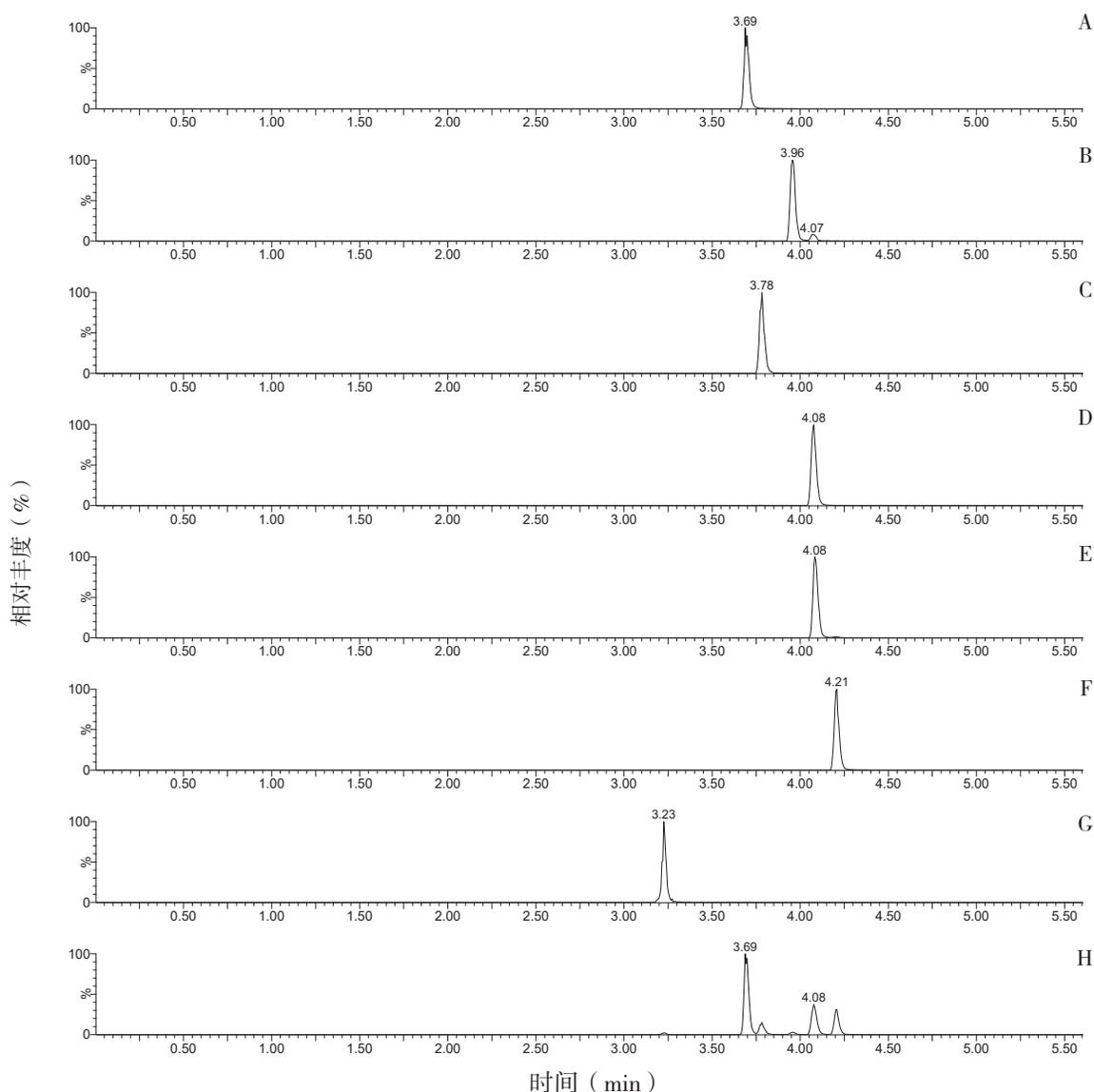


图1 7种真菌毒素的多反应监测色谱图

Figure 1. Representative extract ions chromatograms of multiple-reaction monitoring of 7 mycotoxin contaminants

注: A.伏马菌素B1; B.黄曲霉毒素G2; C.黄曲霉毒素M1; D.黄曲霉毒素G1; E.黄曲霉毒素B2; F.黄曲霉毒素B1; G.脱氧雪腐镰刀菌烯醇; H.总离子流图

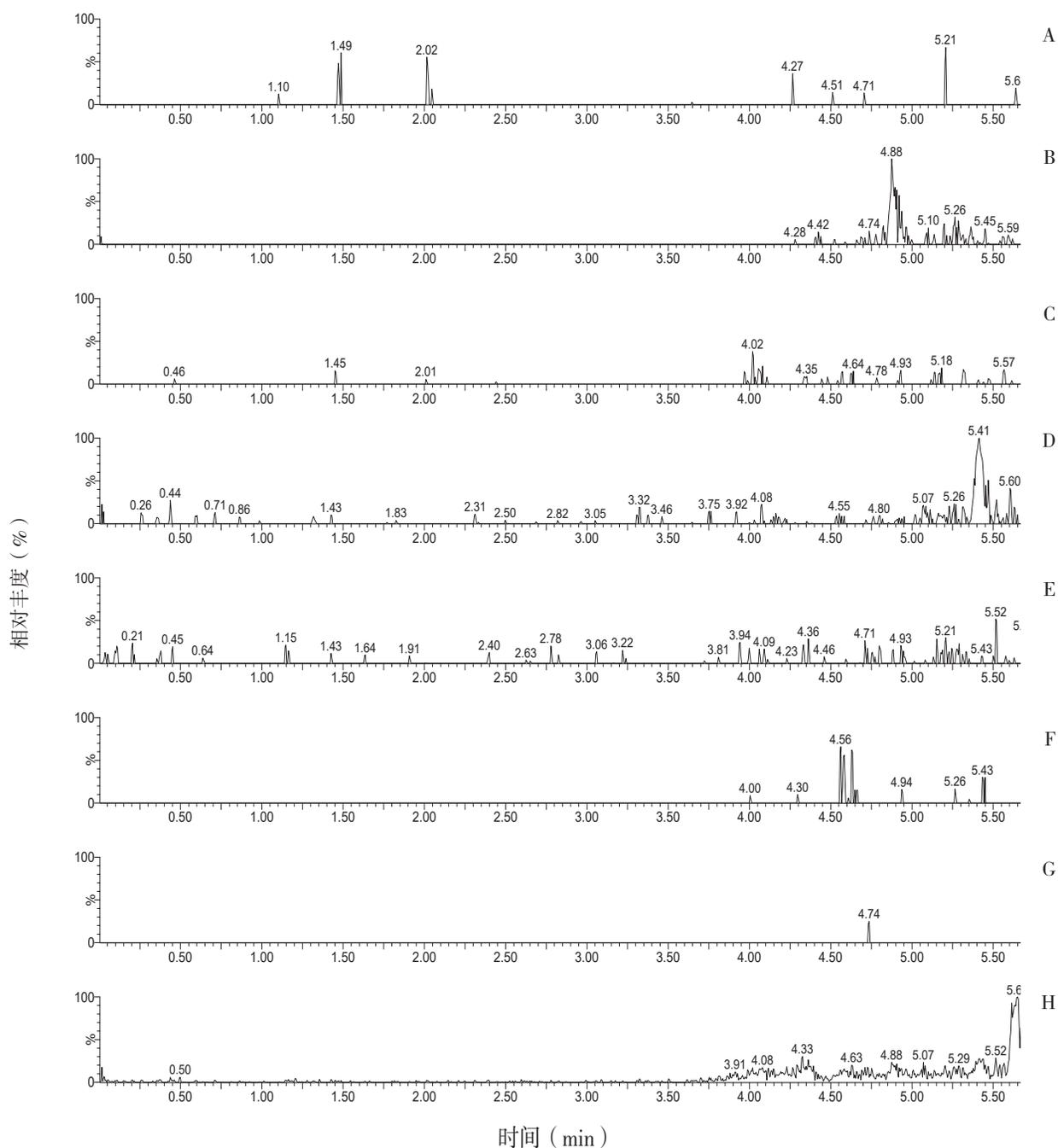


图2 空白样品溶液的多反应监测色谱图

Figure 2. Representative extract ions chromatograms of multiple-reaction monitoring of blank sample

注: A.伏马菌素B1; B.黄曲霉毒素G2; C.黄曲霉毒素M1; D.黄曲霉毒素G1; E.黄曲霉毒素B2; F.黄曲霉毒素B1; G.脱氧雪腐镰刀菌烯醇; H.总离子流图

2.4 线性关系考察

取“2.2.1”项下的对照品溶液用流动相依次稀释,得到标准工作溶液,分别精密吸取系列标准工作溶液 10 μL ,按“2.1”项下试验条件测定,以待测化合物的峰面积作为纵坐标 (Y),以标准曲线的浓度为横坐标 (X , $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$),绘制线性回归方程,得线性回归方程,见表 3。

2.5 定量限和检测限测定

将真菌毒素混合对照品溶液用流动相稀释,按“2.1”项下试验条件测定,以信噪比 (S/N) = 3 确定检测限,以信噪比 (S/N) = 10 确定定量限,结果见表 3。

2.6 回收率试验

精密称取六神曲空白样品,取约 1 g,按照低、

中、高 3 个浓度水平加入真菌毒素混合对照品适量（每个浓度水平制备 6 份样品），按照“2.2”项下的试验方法制备供试品溶液，再按“2.1”项下试验条件测定，用外标法计算各真菌毒素的回收率及其 RSD，结果见表 3。结果表明，7 种真菌毒素的平均回收率为 84.7%~108.0%，RSD 为 2.8%~5.8%（ $n=6$ ）。因此本方法回收率好，准确性高。

表3 7种真菌毒素的线性回归方程、线性范围、相关系数（ r ）、检测限、定量限、回收率（ $n=18$ ）

Table 3. Linear equation, linear range, correlation coefficient (r), LOD, LOQ and recovery of 7 mycotoxin contaminants ($n=18$)

化合物名称	线性方程	r	线性范围 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	检测限 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	定量限 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	平均回收率 (%)	RSD (%)
黄曲霉毒素B1	$Y=1.29 \times 10^5 X - 6.91 \times 10^2$	0.9993	0.018~1.8	0.0030	0.011	103.2	4.3
黄曲霉毒素B2	$Y=1.1 \times 10^6 X - 1.99 \times 10^3$	0.9992	0.006~0.6	0.0004	0.001	108.0	4.1
黄曲霉毒素G1	$Y=4.77 \times 10^5 X + 1.05 \times 10^3$	0.9995	0.018~1.8	0.0010	0.003	92.8	4.5
黄曲霉毒素G2	$Y=9.53 \times 10^4 X + 4.23 \times 10^1$	0.9991	0.006~0.6	0.0050	0.016	90.1	2.8
黄曲霉毒素M1	$Y=2.29 \times 10^5 X + 6.79 \times 10^2$	0.9994	0.021~2.1	0.0020	0.005	84.7	3.6
脱氧雪腐镰刀菌烯醇	$Y=1.15 \times 10^2 X + 7.80 \times 10^1$	0.9987	4~400	2.5000	8.000	89.3	5.8
伏马菌素B1	$Y=2.32 \times 10^4 X - 3.86 \times 10^3$	0.9994	1~100	0.0140	0.045	94.2	4.3

3 讨论

3.1 检测方法的选择

真菌毒素的检测方法主要有酶联免疫吸附法（ELISA）、薄层色谱法（TLC）、液相色谱荧光检测器法（LC-FLD）、液相色谱-串联质谱法等（LC-MS/MS）^[14]。酶联免疫吸附法（ELISA）操作简单，检测时间短，但检测结果受试剂盒差异、仪器灵敏度等条件的影响较大，重复性较差、假阳性率较高。薄层色谱法（TLC）对仪器设备要求较低，但灵敏度较低，专属性较差，假阳性率和假阴性率较高。液相色谱荧光检测器法（LC-FLD）采用免疫亲和柱纯化和柱后碘衍生或柱后光衍生相结合的方法，其灵敏度较高，但其前处理复杂、对人员的操作要求较高、检测成本高，不适合大批量药材的检测要求。液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）前处理简单，灵敏度高，检测时间短，专属性强，可同时进行定性和定量测定，一次进样可同时检测多种真菌毒素，整个分析时间仅有几分钟，特别适合大批量中药材中真菌毒素污染情况的快速、准确和高通量筛查。

2.7 实际样品测定

取 10 批六神曲制剂，按照“2.2”项下的试验方法制备供试品溶液，再按“2.1”项下试验条件测定，用外标曲线法定量，计算样品中真菌毒素的含量。结果 10 批样品中共有 2 批检出黄曲霉毒素 B1，含量分别为 1.24, 2.35 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ （ $n=3$ ），其余毒素均未检出。

3.2 色谱质谱条件

本文测定的 7 种真菌毒素在质谱方法优化过程中，将真菌毒素的混标标准储备液利用针泵直接进质谱测定，同时比较正离子和负离子模式下的响应值。结果各真菌毒素在正离子模式下的响应值明显高于负离子模式，因此选择显示正离子模式作为电离模式。正离子模式下通过针泵直接进样优化了离子源的参数，使响应值达到最优。设置最优离子源参数后，利用针泵分别优化了 7 种真菌毒素的子离子碎片和碰撞能量参数，选择了其中响应值最高的子离子作为各待测组分的检测定量离子对，选择响应值次高的子离子作为待测组分的定性离子对，最终建立了本文中真菌毒素检测的多反应检测模式方法。

在正离子电离模式下，液相流动相中添加酸性缓冲盐体系既可增加电离环境中的氢质子，提高待测组分的电离效率，增强响应值，又可以改善色谱峰形和分离度，提高分离效果。试验中分别考察了乙腈 -5 mmol $\cdot \text{L}^{-1}$ 甲酸铵体系、乙腈 -0.1% 甲酸体系和乙腈 - 含 0.1% 甲酸的 5 mmol $\cdot \text{L}^{-1}$ 甲酸铵体系。结果显示在乙腈 -0.1% 甲酸体系下，脱氧雪腐镰刀菌烯醇和伏马菌素 B1

的响应值很强,但5种黄曲霉毒素的响应值很低;在乙腈-5 mmol·L⁻¹甲酸铵体系下,黄曲霉毒素的响应值很强,但伏马菌素 B1 和脱氧雪腐镰刀菌烯醇的响应值很低,基本无质谱信号;而在乙腈-含 0.1% 甲酸的 5 mmol·L⁻¹甲酸铵体系下,伏马菌素 B1、脱氧雪腐镰刀菌烯醇和 5 种黄曲霉毒素的响应值均较高,且各组分峰形良好,分离度好。同时研究分别对甲醇和乙腈系统进行了对比,结果显示两者均能得到良好的峰形,但甲醇条件下,脱氧雪腐镰刀菌烯醇的响应值较低,且色谱柱压力较高,故选择乙腈-含 0.1% 甲酸的 5 mmol·L⁻¹甲酸铵体系作为梯度洗脱的流动相。

3.3 样品前处理

六神曲为 6 种中药材经过发酵等工艺制成的曲剂,样品中基质复杂,干扰成分较多,因此需选择适宜的方法进行前处理净化。QuEChERS (Quick、Easy、Cheap、Effective、Rugged and Safe) 方法为一种基于固相萃取和基质固相分散技术的预处理方法,一般分为两步法,第一步采用缓冲盐体系萃取样品溶液,第二步加入固体吸附剂填料与基质中的杂质相互作用,吸附杂质从而达到除杂净化的目的^[6]。因为其前处理简单、快速、廉价、回收率高等特点广泛应用于谷物等农产品和中药材中的质量检测等。本文考察了 QuEChERS 方法对于 7 种真菌毒素的回收率,结果显示第一步加入缓冲盐体系萃取样品溶液时,各待测组分的回收率良好,但第二步加入 PSA 和 C18 吸附剂去除杂质后,脱氧雪腐镰刀菌烯醇和伏马菌素 B1 的回收率很低,因此并不能采用 QuEChERS 两步法进行前处理净化。本文考虑采用 QuEChERS 方法结合固相萃取柱的方法进行前处理,样品经 QuEChERS 方法第一步萃取后,萃取液直接过 Oasis PRiME HLB 柱净化,结果显示 7 种真菌毒素的回收率均较好,因此本文最终选定了 QuEChERS 结合 Oasis PRiME HLB 柱的试验前处理方法。

3.4 结果分析

实际样品检测中有 2 批六神曲样品检出了黄曲霉毒素 B1,含量分别为 1.24, 2.35 μg·kg⁻¹,这揭示了六神曲发酵曲剂中存在着被黄曲霉毒素污染的风险,而目前关于六神曲的真菌毒素检测并没有相应的标准和法规,因此使用不加真菌毒素风险监控的六神曲存在健康风险。本文建立了

一种快速、高效、准确性高的检测方法,可同时检测六神曲中 7 种真菌毒素,为六神曲中真菌毒素风险监控方法的建立提供了科学依据。

参考文献

- 王玉霞,毛鑫,王熠,等.六神曲炮制历史沿革及现代研究[J].时珍国医国药,2017,28(5):1182-1184.[Wang YX, Mao X, Wang Y, et al. The historical evolution and modern research of Liushen Qu[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2017, 28(5): 1182-1184.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2017.05.060.
- 曹美娇,张婷婷,许枏,等.NMR 法分析鉴定神曲的发酵产物[J].中国现代中药,2017,19(2):183-187.[Cao MJ, Zhang TT, Xu D, et al. Identification of chemical component in SHEN QU based on NMR analysis[J]. Modern Chinese Medicine, 2017, 19(2): 183-187.] DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.2017.2.004.
- 仇雪,任娟,呼木吉勒图,等.市售六神曲质量研究[J].中南药学,2019,17(8):1260-1263.[Qiu X, Ren J, Humu JLT, et al. Quality of Liushenqu in the market[J]. Central South Pharmacy, 2019, 17(8): 1260-1263.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2019.08.017.
- 尹磊,朱月健,李冬梅,等.六神曲炮制及现代研究进展[J].亚太传统医药,2021,17(1):186-189.[Yin L, Zhu YJ, Li DM, et al. Analysis of the process evolution and modern research progress of Massa Medicata Fermentata[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2021, 17(1): 186-189.] DOI: 10.11954/ytctyy.202101057.
- 张红玲,孙佳彬,覃艺,等.六神曲最佳发酵周期研究[J].亚太传统医药,2018,14(4):31-34.[Zhang HL, Sun JB, Qin Y, et al. Investigation on the optimal fermentation period of Massa Medicata Fermentata[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2018, 14(4): 31-34.] DOI: 10.11954/ytctyy.201804012.
- 陈勇,陈重均,李劲,等.超高效液相串联质谱法检测三七药材中 10 种真菌毒素[J].药学学报,2015,50(1):81-85.[Chen Y, Chen ZJ, Li J, et al. Determination of 10 mycotoxin contaminants in Panax notoginseng by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2015, 50(1): 81-85.] DOI: 10.16438/j.0513-4870.2015.01.002.
- 刘文静,黄彪,傅建炜,等.超高效液相色谱-串联质谱法同时测定陈年老茶中 16 种真菌毒素残留[J].

- 食品科学, 2021, 42(2): 299-305. [Li WJ, Huang B, Fu JW, et al. Simultaneous determination of 16 mycotoxin residues in aged tea by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Food Science, 2021, 42(2): 299-305.] DOI: 10.7506/spkx1002-6630-20200611-157.
- 8 许莉, 黄晓婧, 罗霄, 等. 使君子中 22 种真菌毒素 UHPLC-MS/MS 同步检测与风险评估 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4): 984-987. [Xu L, Huang XJ, Luo X, et al. Synchronous determination and risk evaluation of 22 mycotoxin contaminants in Shijunzi with UHPLC-MS/MS[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2021, 32(4): 984-987.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.04.63.
- 9 中国药典 2020 年版. 一部 [S]. 2020: 280-283.
- 10 国家卫生和计划生育委员会, 国家食品药品监督管理总局. 食品中真菌毒素限量: GB 2761-2017[S]. 2017: 2-5.
- 11 陈彦琳, 王云庭, 关凯乐, 等. 六神曲发酵过程中微生物群落结构研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(21): 5219-5225. [Chen YL, Wang YT, Guan KL, et al. Investigation of microbial community involved in fermentation of *Massa Medicata Fermentata*[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2020, 45(21): 5219-5225.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20200819.301.
- 12 韩凤, 李正刚, 刘丽. 高效液相色谱-荧光检测法同时测定六神曲(炒)中 4 种黄曲霉毒素 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(11): 1138-1141. [Han F, Li ZG, Liu L. Simultaneous determination of four kinds of aflatoxin in *massa medicata fermentata* (fried) by HPLC-FLD[J]. Chinese Journal of Medicinal Guide, 2022, 24(11): 1138-1141.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2022.11.020.
- 13 石柳. 淡豆豉和六神曲内外源污染物考察及主要活性物质分析 [D]. 黑龙江省中医药科学院, 2022.
- 14 郑润生, 徐晖, 彭苑霞, 等. 稀释法结合 LC-MS/MS 检测在 10 种中药材污染黄曲霉毒素高通量筛查中的应用研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2): 273-277. [Zheng RS, Xu H, Peng YX, et al. A high throughput coupled with high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determination of aflatoxin B1, B2, G1, G2 in 10 traditional Chinese medicines[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2014, 39(2): 273-277.] DOI: 10.4268/cjcmm2014022.2.
- 15 罗朝权, 张敏玲, 郑润生, 等. 6 种动物类药材中黄曲霉毒素污染的液质联用检测 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3): 67-71. [Luo CQ, Zhang ML, Zheng RS, et al. Detection of aflatoxin contamination in 6 traditional Chinese animal medicines by LC-MS/MS[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2018, 24(3): 67-71.] DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.201803006.7.
- 16 耿昭, 李小红, 荀琰, 等. QuEChERS 法结合气相色谱-串联质谱法测定贝母类中药中 53 种农药残留 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5337-5347. [Geng Z, Li XH, Gou Y, et al. Determination of 53 pesticide residues in different category of fritillaria by QuEChERS and GC-MS/MS[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2020, 51(20): 5337-5347.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.20.028.

收稿日期: 2022 年 07 月 29 日 修回日期: 2023 年 02 月 14 日
本文编辑: 周璐敏 钟巧妮