

全国10种中药材品种中亚硫酸盐残留量的初步风险评估

许玮仪¹, 于江泳², 王莹¹, 金红宇^{1*}, 孙磊¹, 马双成^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 国家药典委员会, 北京 100061)

摘要 目的：统计全国市场上10种常用中药材及饮片品种的亚硫酸盐残留量，初步评估摄入的健康风险，对目前《中国药典》限量值提出建议标准。**方法：**在全国范围内，统计2013–2017年10种药材及饮片的二氧化硫残留量值，结合《中国药典》2015年版对服用剂量的规定，采用点评估的方法初步评估二氧化硫的暴露风险。**结果：**按各品种二氧化硫残留量平均值、中位值以及限量值计算，人群服用这10种药材及饮片二氧化硫暴露值低于国际食品法典食品添加剂专家委员会（JECFA）规定的二氧化硫每日允许摄入量上限（ $0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重），风险系数HI小于1，风险可接受；但部分品种二氧化硫残留量最大值计算的HI大于1，具有一定的风险。**结论：**从整体水平看，人群单一摄入10种中药材及饮片暴露二氧化硫的健康风险较低；但对于二氧化硫残留量超标的样品，会有一定的健康风险。《中国药典》2015年版规定的二氧化硫残留限量标准基本合理，可以达到控制风险的目的。但本次评估仅局限于单一药材的摄入暴露，未计算累积暴露风险，因此，建议在产业技术不断进步的基础上，逐渐严格限量标准值，以降低安全风险。

关键词：硫磺熏蒸；中药材及饮片；风险评估；限量标准

中图分类号：R28 **文献标识码：**A **文章编号：**1002-7777(2019)05-0513-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.05.004

Preliminary Risk Assessment of Sulfite Residues in Ten Kinds of Traditional Chinese Medicinal Materials

Xu Weiyi¹, Yu Jiangyong², Wang Ying¹, Jin Hongyu^{1*}, Sun Lei¹, Ma Shuangcheng^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

Abstract Objective: To assess sulfite residues in ten kinds of common traditional Chinese medicinal materials on the markets, to evaluate the health risk of the SO_2 intake and to put forward standard recommendation for the current limit value stipulated in the *Chinese Pharmacopoeia*. **Methods:** SO_2 residues in ten kinds of traditional Chinese medicinal materials and decoction pieces from 2013 to 2017 were collected from nationwide markets. In combination with the daily dosage stipulated in the *Chinese Pharmacopoeia* of 2015 edition, the point assessment method was used to evaluate the risk of SO_2 exposure. **Results:** According to the average value, the median value

基金项目：国家十二五“重大新药创制”专项—中药质量安全检测和风险控制技术平台（编号 2014ZX09304307-002）

作者简介：许玮仪；Tel: (010) 67095424; E-mail: xuwy118@163.com

通信作者：金红宇；Tel: (010) 67095424; E-mail: jhyu@nifdc.org.cn

马双成；Tel: (010) 67095272; 67023650; E-mail: masc@nifdc.org.cn

and the limit value of SO_2 residues, the SO_2 exposure value from taking these ten kinds of traditional Chinese medicinal materials and decoction pieces was lower than the upper limit of SO_2 for acceptable daily intake ($0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ body weight) stipulated by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). The hazard index (HI) was less than 1, indicating that the risk was acceptable. But the maximum HI of SO_2 residues in some kinds was greater than 1, indicating that the risk was unacceptable. **Conclusion:** On the whole, the health risk of the SO_2 exposure by taking one of the ten kinds of traditional Chinese medicinal materials and decoction pieces is low. However, there exists some health risk in the samples with excessive SO_2 residues. The limit standard for SO_2 residues stipulated in the *Chinese Pharmacopoeia* of 2015 edition is basically reasonable and can achieve the purpose of controlling risks. However, this assessment is limited to the exposure of a single medicinal material, so the cumulative exposure risk is not calculated. Therefore, it is recommended that the standard value be gradually limited to reduce the safety risks with the continuous improvement of industrial technology.

Keywords: sulphur fumigation; traditional Chinese medicinal materials and decoction pieces; risk assessment; limit standard

通过硫磺熏蒸中药材可以加快药材的干燥、在储藏过程中防霉防蛀,还可以增白护色使药材看起来更美观。但现代研究表明,硫熏时产生的二氧化硫气体以及熏蒸后残留的亚硫酸类物质对身体会产生一定危害,且硫磺熏蒸会对药材的化学成分及药效产生明显的影响。

硫磺熏蒸对天麻、白术、粉葛、党参、牛膝、白芍、山药等药材中化学成分会产生影响。硫熏天麻对天麻素含量影响较大,而且会造成二苯乙烯苷类成分转化和天麻多糖含量的下降,硫熏天麻汤剂中天麻苷含量少于未硫熏天麻^[1-3];硫磺熏蒸会减少白术内酯Ⅰ和白术内酯Ⅲ的含量^[4];硫熏后的粉葛质量显著下降,随着硫熏次数及硫磺用量的提高,其葛根素含量逐渐下降^[5];硫熏后党参中的党参炔苷含量明显下降,总黄酮含量增加^[6-8];硫磺熏蒸对牛膝成分有一定影响^[9];硫磺熏制可降低白芍中芍药苷含量,而产生新成分芍药苷亚硫酸酯,随硫磺熏蒸时间的增加芍药苷含量逐渐下降^[10-12];硫磺熏蒸对山药中尿囊素有影响,且有随硫磺用量增加、熏蒸时间延长、次数增加而减少的趋势;考察硫磺熏制对山药多糖含量的影响,用适量的硫磺熏制可使山药中的多糖含量升高,但在继续加大硫磺用量时,多糖含量反而下降,熏制时间长的山药多糖含量较熏制时间短的山药多糖含量低,而经最大硫磺量熏制的山药多糖含量与其他山药多糖含量仍然相当^[13-14]。

《中国药典》2015年版已在山药、天冬、天花粉、天麻、牛膝、白及、白术、白芍、党参、粉

葛10种药材及相应饮片品种项下规定了二氧化硫残留限量。本文统计了全国药检单位自2013年-2017年10个品种共4058批药材的二氧化硫残留量检测数据,样品信息见表1,采用经典的单一特定危害风险评估方法,对上述10个品种药材及饮片二氧化硫残留进行初步风险评估,该模式对于确定某类化学物暴露的“可接受水平”具有重要意义^[15]。本文通过探索开展对亚硫酸盐摄入健康风险的评价研究,为硫熏中药材安全风险管理提供依据。

1 二氧化硫残留风险评估的基本步骤

单一特定危害风险评估的四个基本步骤包括危害识别、暴露评估、危害特征描述和风险特征描述。危害识别主要是明确硫熏中药材及饮片可能对健康产生的危害。危害特征描述阶段主要是研究二氧化硫、亚硫酸盐类物质在什么条件下导致产生某种毒作用,并试图了解接触量与毒性反应之间的定量关系^[16]。

从毒理学上来说,硫磺属低毒化学品,但因其能在肠内部分转化为硫化氢而被吸收,故大量口服可导致硫化氢中毒,急性硫化氢中毒的全身毒作用表现为头痛、头晕、乏力、呕吐、昏迷等中枢神经系统症状;硫磺还可引起眼结膜炎、皮肤湿疹,对皮肤有弱刺激性;硫磺蒸汽及硫磺燃烧后产生的二氧化硫气体对呼吸道有刺激作用,可引起支气管痉挛,并可导致呼吸道阻力增加,对人的皮肤较薄及多汗的部位有刺激和烧灼感,此特点主要危害现场加工人员;残留的亚硫酸盐类物质本身低毒,但食用过量的亚硫酸盐,将会出现头痛、恶心、

呕吐、晕眩以及气喘等不良的反应，尤其是患哮喘的病人对亚硫酸盐有特强的反应，因为哮喘者的肺部已经失去了代谢亚硫酸盐的功能；亚硫酸盐类物质还可影响钙吸收，促进机体钙流失，过量进食引起的急性中毒可出现眼、鼻黏膜刺激症状，严重时产生喉头痉挛、喉头水肿、支气管痉挛等；也有文献报道还可在人体内转化成一种致癌物质—亚硝酸胺^[17-18]。

暴露评估是指对于通过可能摄入的或其他各种途径所产生的摄取量的定性或定量评价。风险特征描述，是根据危害识别、危害特征描述和暴露评估3个步骤的结果，对某一特定人群的已知或潜在的健康不良影响的可能性和严重程度进行的评估^[19-20]。

美国国家环境保护局（U.S. Environmental Protection Agency，USEPA）提出了可接受风险：每日允许摄入量（Acceptable Daily Intake，ADI）：人类终生每日摄入某物质，而不产生可检测到的危害健康的估计量，以每千克体重可摄入的量表示（ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{bw}$ ）。联合国粮农组织（FAO）和世界卫生组织（WHO）联合食品添加剂专家委员会（JECFA）对二氧化硫类物质作为食品添加剂的危险性评估为二氧化硫的日容许摄入量（ADI）为 $0 \sim 0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重，即一个60 kg体重的成人，

每天二氧化硫的摄入量不超过42 mg（以 SO_2 计，包括 SO_2 和亚硫酸盐的总ADI值）^[21-23]。

2 初步评估10个品种的硫磺熏蒸风险

《中国药典》2015年版对山药、天冬、天花粉、天麻、牛膝、白及、白术、白芍、党参、粉葛在品种项下规定，二氧化硫残留量不得过 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[24]。本次研究统计了2013–2017年全国范围内这10个品种的二氧化硫残留量，数据来源于各省市药检所。统计上述各品种中二氧化硫残留量检测值，并计算其平均值、中位值、P90、P95、最大值、合格率以及检出率（见表1）。根据WHO关于定量限（LOQ）或检出限（LOD）值的处理指南，本研究中未检出数据 $\leq 60\%$ ，所以，对于未检出二氧化硫残留的样品，结果应该用1/2 LOD计。但在统计时，滴定法、离子色谱法、气相色谱法检出限和定量限不同，滴定法属于酸碱滴定法，是氢氧化钠滴定液与亚硫酸盐类物质氧化生成的硫酸反应；离子色谱法对亚硫酸盐类物质氧化生成的硫酸根离子进行精确测定，灵敏度高；气相色谱法是对二氧化硫气体进行测定^[25]。因各单位操作方法和使用的仪器不同，各单位对于LOD规定不同，最终在数据统一时，将未检出样品的二氧化硫残留量测定值按 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 计算。

表1 10个品种二氧化硫残留量结果统计

序号	品种	数量/批	均值/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	中位数/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	P90/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	P95/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	最大值/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	合格率/%	检出率/%
1	山药	644	151	90	349.6	499	1715	90.5	88.4
2	天冬	107	415	163	1086	1394	3447	65.4	71.0
3	天花粉	247	328	112	991	1257	2829	69.6	59.9
4	天麻	212	112	41	286	368	1418	95.8	71.2
5	牛膝	177	596	239	1673	2203	3792	54.2	58.8
6	白及	160	206	88	555	827	1828	83.1	84.4
7	白术	500	178	96	429	662	1649	88.4	67.0
8	白芍	993	221	72	659	886	3594	84.5	69.2
9	党参	803	392	32	1249	2049	7501	78.4	63.3
10	粉葛	215	491	335	1146	1371	2322	54.9	77.7

对中药材或饮片中二氧化硫健康风险暴露评估采用点评估的方法, 计算二氧化硫日均暴露量 (Average Daily Doses, ADD), 计算公式: $ADD = C \times IR / BW$ 。式中C为药材或饮片中二氧化硫的含量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$); IR为每人每天药材或饮片消费量 ($\text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$); BW为居民平均体重 (kg)^[19-20]。

风险系数HI, 为ADD和ADI值的比值, $HI = ADD / ADI$ 。式中, ADD值通过计算得出, ADI值取 $0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重。USEPA的暴露评估指南规定, 当HI小于等于1时, 表示二氧化硫残留风险

可接受; 当HI在1和10之间时, 表示风险存在, 但是还不需要马上采取紧急措施; 当HI大于等于10时, 表示风险在不可接受水平, 需要马上采取相应措施^[26-27]。

目前, 尚没有关于中药材及饮片的消费量相关统计, 因此, 计算时, IR按《中国药典》2015年版规定的中药材及饮片最大服用剂量计算, BW以60 kg计, 评估按最大剂量服用单品种药材是否存在二氧化硫暴露风险。计算各个水平二氧化硫残留暴露的风险系数HI, 结果见表2。

表2 各品种不同二氧化硫残留量水平 HI 值

品种	药材及饮片消费量 IR/ ($\text{g} \cdot \text{day}^{-1}$)	按 SO_2 平均值 计算 HI	中位值 HI	最大值 HI	限量值为 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时的 HI
山药	30	0.11	0.06	<u>1.23</u>	0.29
天冬	12	0.12	0.05	0.98	0.11
天花粉	15	0.12	0.04	<u>1.01</u>	0.14
天麻	10	0.03	0.01	0.34	0.10
牛膝	12	0.17	0.07	<u>1.08</u>	0.11
白及	15	0.07	0.03	0.65	0.14
白术	12	0.05	0.03	0.47	0.11
白芍	15	0.08	0.03	<u>1.28</u>	0.14
党参	30	0.28	0.02	<u>5.36</u>	0.29
粉葛	15	0.18	0.12	0.83	0.14

注: 下划线的数值, $HI > 1$ 。

从表2可以看出, 10个品种按二氧化硫残留量平均值、中位值计算的风险系数HI均小于1, 而山药、天花粉、牛膝、白芍、党参按最大值计算的风险系数为1.23、1.01、1.08、1.28、5.36, 均大于1。说明从平均水平看, 单一使用其中某一味药材, 摄入二氧化硫的健康风险较低; 但市场上依然存在风险较高的药材和饮片, 如果遇到此类样品, 会存在一定的健康风险, 其中以党参最为显著, HI值相对较高。《中国药典》2015年版规定以上10个品种, 二氧化硫残留量不得过 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 按限量值 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 计算的HI值均小于1, 所以当二氧化硫残留量合格时, 单一使用这10个品种的药

材及饮片摄入二氧化硫的健康风险较低。

《中国药典》2015年版四部0212“药材和饮片检定通则”规定, 除以上10个品种外, “二氧化硫药材及饮片 (矿物类除外) 的二氧化硫残留量不得过 $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ”^[23]。按照以上方法计算可知, 当限量值是 $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 单一摄入合格药材及饮片造成的二氧化硫残留暴露风险较低。

3 潜在风险分析

通过对HI结果的分析, 评估人群通过服用10种中药材及饮片摄入二氧化硫引起的潜在健康风险。按平均值HI评估, 不同品种药材及饮片摄入二氧化硫的风险排序: 党参>粉葛>牛膝>天花粉

>天冬>山药>白芍>白及>白术>天麻。按最大值HI评估,通过山药、天花粉、牛膝、白芍、党参摄入二氧化硫存在较高的风险。但这种风险发生的可能性较小,仅存在于经常食用高残留量的药材及饮片的极端消费人群中。

4 灵敏度及不确定度分析

在进行二氧化硫风险评估时,定量值的灵敏度会对结果有一定影响。对本次评估影响最大的就是二氧化硫残留量检测值,测定时采用的方法不同,灵敏度不同,对评估结果有一定影响。比较《中国药典》收载的方法,滴定法灵敏度、准确度较低,平行样品测定存在一定偏差;离子色谱法准确度和灵敏度相对较高。因此,为了得到一个更好的评估结果,对于方法的改进还需进一步努力,提高方法灵敏度。

在本次二氧化硫暴露风险评估时,尚存在一些方法的局限性及不确定因素。首先,在计算ADD值时,采用了《中国药典》2015年版对本品种药材及饮片的最大服用剂量作为每人每日药材及饮片的消耗量IR,因为目前难以得到药材及饮片的日消耗量统计数据;采用《中国药典》的最大服用剂量作为IR,优点是将ADD值最大化,如果人群按最大剂量每日服用中药材及饮片,暴露二氧化硫的健康风险很低,则偶尔服用这些品种的中药材及饮片,暴露二氧化硫的风险更低。在评估中,未考虑暴露频率(天/年)、暴露年数(年)、平均暴露总天数(天)几个因素,全部按完全暴露计算。

5 总结及建议

硫磺熏蒸中药材是一种粗放的药材产地初加工方式,因其成本低廉、操作简便,被广泛使用甚至滥用,硫磺熏蒸可以加快药材干燥、防止虫霉变、漂白护色,但过度硫磺熏蒸不但对身体产生健康风险,而且对药材的有效成分产生一定影响。本研究对食用10个品种中药材及饮片暴露二氧化硫的风险进行了初步评估,在平均水平以及二氧化硫残留量合格水平,通过口服这几种药材暴露的二氧化硫风险可接受,而针对个别二氧化硫残留量极高的药材时,风险不可接受。

通常,中药材或饮片极少单独服用,中医处方一般是中成药或中药复方。若某个中成药处方中多个中药材或饮片存在硫熏的情况,那么二氧化硫的残留量可能会累积,风险增大。由于临床使

用的中成药制剂和中药复方品种繁多,目前缺少中药消费的准确数据,因此,本文从单品种出发进行评估,通过评估建议尽量降低单味药的二氧化硫残留量,以降低中药方剂整体的二氧化硫残留量。目前,《中国药典》2015年版对于二氧化硫残留有 $400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 及 $150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 两个限量值,其风险基本可接受;但随着药材加工技术水平的不断提高,以后应逐渐严格标准,保证用药安全,并提供高质量的饮片。针对部分高残留量的个别样品,有必要加强监管。同时,应严格规范产地加工过程中的硫磺熏蒸过程,并促进新加工方法的开发和普及,逐渐取代硫磺熏蒸法。

参考文献:

- [1] 赵四清,曾嵘,雷鹏,等. 熏硫加工对天麻饮片汤剂质量的影响[J]. 湖南中医学院学报, 2005, (2): 25-37.
- [2] 尹珉,毛克臣,陈志峰,等. 不同炮制方法对天麻中天麻素含量的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, (7): 49-50.
- [3] 季德,宁子琬,张雪荣,等. 不同干燥加工方法对天麻药材质量的影响[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(14): 2587-2590.
- [4] 孙学,文红梅,陆兔林,等. 硫磺熏蒸和鼓风烘制对鲜品白术药材中白术内酯Ⅰ和白术内酯Ⅲ含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(16): 10-13.
- [5] 郁红礼,张倩,金羊平,等. 硫熏和直接热风加热的粉葛中葛根素含量及药效的比较研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(14): 2571-2575.
- [6] 李成义,魏学明,王明伟,等. 硫熏对党参中党参炔苷含量的影响[J]. 中国现代中药, 2010, 12(12): 11-13.
- [7] 黄健,李洋,庄志宏,等. 不同炮制方法对党参中党参炔苷含量的影响[J]. 世界中医药, 2011, 6(4): 351-352.
- [8] 孟召全. 硫熏法对党参有效成分含量的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(S1): 37-38.
- [9] 王恒,高倩倩,赵根华,等. 硫磺熏蒸对牛膝HPLC特征图谱的影响[J]. 中成药, 2016, 38(11): 2515-2518.
- [10] 王巧,刘荣霞,郭洪祝,等. 加工炮制对白芍化学成分的影响[J]. 中国中药杂志, 2006, (17): 1418-

- 1421.
- [11] 孟祥松, 刘文苹, 李军, 等. 硫磺熏蒸时间对白芍中芍药苷含量影响[J]. 安徽医药, 2010, 14 (11) : 1278-1279.
- [12] 黄山君, 王瑞, 石燕红, 等. 硫磺熏制白芍的安全性评价初步研究[J]. 药学报, 2012, 47 (4) : 486-491.
- [13] 赵海霞, 刘伟. 硫磺熏蒸对山药中尿囊素的影响[J]. 中草药, 2009, 40 (6) : 903-904.
- [14] 崔援军, 辛爱玲. 硫磺熏制对山药多糖含量的影响[J]. 安徽医药, 2007, (12) : 1101-1102.
- [15] 孙金芳, 吴永宁. 化学污染物累积暴露风险评估研究现状及发展趋势[J]. 东南大学学报: 医学版, 2017, 36 (2) : 275-282.
- [16] National Research Council (NRC) . Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process[M/OL]. Natl AcadPress, 1983[2018-11-02]. <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309033497>.
- [17] 朱春红. 亚硫酸盐在食品加工中的作用与危害[J]. 技术与市场, 2012, 19 (3) : 95-96.
- [18] 许靖. 中草药中二氧化硫的使用研究现状: 综述[J]. 中国城乡企业卫生, 2011, 26 (1) : 117-119.
- [19] 王华丽. 食品添加剂的评估和管理[J]. 饮料工业, 2015, 18 (6) : 45-47.
- [20] 高四海, 林丹, 山若青, 等. 市售海捕虾二氧化硫残留及健康风险评估[J]. 预防医学, 2017, 29 (9) : 892-894, 898.
- [21] WHO. TRS 891-JECFA Fifty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: Sulfur Dioxide[EB/OL]. (1998-09-18) [2018-11-02]. <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=985>.
- [22] Acosta R, Granados J, Mourelle M, et al. Sulfite Sensitivity: Relationship Between Sulfite Plasma Levels and Bronchospasm: Case Report[J]. Ann Allergy, 1989, 62: 402-405.
- [23] Listed N. Guidelines for the Study of Dietary Intakes of Chemical Contaminants[J]. WHO Offset Publication, 1985, (87) : 1.
- [24] 中国药典: 一部[S]. 2015.
- [25] 中国药典: 四部[S]. 2015.
- [26] Su J. Study on Risk Assessment of Cadmium in Molluscs[D]. Ocean University of China, 2012.
- [27] Ling MP, lien KW, Wu CH, et al. Dietary Exposure Estimates for the Food Preservatives Benzoic Acid and Sorbic Acid in the Total Diet in Taiwan[J]. J Agric Food Chem, 2015, 63: 2074-2082.

(收稿日期 2018年12月28日 编辑 王雅雯)