

· 中药质量专栏 ·

山药饮片中外源性有害物质残留情况分析

张红伟, 王晓燕, 李振国, 黄霞, 杨元, 蒋芦荻, 代雪平 (河南省食品药品检验所, 郑州 450018)

摘要 目的: 了解山药饮片中外源性有害物质的残留状况。方法: 依据《中华人民共和国药典》和探索性研究方法对不同来源的山药饮片中的二氧化硫残留量、脱硫剂、重金属及有害元素、农药残留进行分析和评价。结果: 168 批样品中检出 11 批二氧化硫残留量超标, 检出 1 批使用了脱硫剂; 37 批样品中检出 2 批汞元素超标; 38 批样品中检出 5 批含有国家禁用和限用农药残留 (涕灭威砒、3-羟基克百威、甲拌磷砒、氟虫腈、杀虫脒), 检出 15 批含有植物生长调节剂残留。结论: 山药饮片中外源性有害物质以二氧化硫和农药残留为主, 需要进一步加强生产监管, 建议完善现行质量标准对农药残留进行限量控制。

关键词: 山药饮片; 二氧化硫; 脱硫剂; 重金属; 农药残留

中图分类号: R28 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)07-0746-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.07.005

Analysis of Exogenous Harmful Residues in *Dioscoreae Rhizoma* Decoction Pieces

Zhang Hongwei, Wang Xiaoyan, Li Zhenguo, Huang Xia, Yang Yuan, Jiang Ludi, Dai Xueping (Henan Institute for Food and Drug Control, Zhengzhou 450018, China)

Abstract Objective: To study the exogenous harmful residues in *Dioscoreae Rhizoma* decoction pieces. **Methods:** The residual sulfur dioxide, desulfurizer, heavy metals, harmful elements and pesticide residues in *Dioscoreae Rhizoma* decoction pieces from different sources were analyzed and evaluated according to the Chinese Pharmacopoeia and exploratory research methods. **Results:** Sulphur dioxide residues exceeding the standard were detected in 11 among 168 batches of samples and desulfurizer was detected in 1 batch of sample. Mercury exceeding the standard was detected in 2 out of 37 batches of samples. Nationally banned and restricted pesticide residues (aldicarb sulfone, 3-hydroxy carbofuran, phorate, fipronil, chlordimeform) were detected in 5 out of 38 batches of samples. Plant growth regulator residues were detected in 15 batches of samples. **Conclusion:** Exogenous harmful substances in *Dioscoreae Rhizoma* decoction pieces are mainly sulphur dioxide and pesticide residues. It is necessary to further strengthen production supervision. It is suggested that the current quality standard should be improved to control pesticide residues.

Keywords: *Dioscoreae Rhizoma* decoction pieces; sulfur dioxide; desulfurizer; heavy metal; pesticide residue

山药为常用中药,始载于《神农本草经》,列为上品^[1]。山药来源于薯蓣科植物薯蓣*Dioscorea opposita* Thunb.干燥根茎^[2],主产河南、河北、山西、山东等省区及中南、西南等地区,以河南产的怀山药为道地药材,为“四大怀药”之一。山药应用范围广且需求量大,山药野生、栽培均有,现在主要使用栽培品。山药作为“药食两用”的中药,其安全性更值得关注。影响山药安全性的物质,主要是外源性物质,根据目前山药栽培、采收加工、包装、流通的实际情况,山药外源性有害物质主要有重金属及有害元素、农药残留、二氧化硫残留量、脱硫剂等。本单位承担了2018年国家药品抽样计划中药饮片专项山药评价性抽检任务。按照《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2015年版一部山药标准,对从全国范围内抽取的168批山药饮片进行检验,并针对发现的问题进行了探索性研究,本文就山药饮片外源性有害物质进行分析,为山药饮片的监管和质量标准完善提供参考。

1 样品信息

本次专项抽检共收到山药样品168批次,均为中药饮片,其中山药148批次,麸炒山药10批次,山药片10批次。抽样地域覆盖了除香港、澳门、台湾外的31个省、自治区、直辖市。抽样样品涉及138家中药饮片生产企业,其中生产单位41批次,零售单位24批次,批发单位56批次、医疗单位47批次,分别占抽样总数的24.40%、14.29%、33.33%、27.98%。本次抽检的168批样品中,167批样品有标注产地来源,其中河南149批,河北15批,山西、广西、湖南各1批,其余1批样品未标注产地来源。

2 仪器

Thermo ICS-5000⁺离子色谱仪;ST107-1P型中药二氧化硫测定仪;CEM微波消解仪;Aglient

Technologies 7900 ICP-MS; Thermo TSQ8000EVO气相色谱-质谱联用仪;Thermo TSQ-Quantiva液相色谱-质谱联用仪;MILLI-PROA纯水处理器。

3 方法与结果

3.1 二氧化硫残留量检测

依据《中国药典》2015年版四部通则2331“二氧化硫残留量测定法”对168批山药饮片的二氧化硫残留量进行检测。结果158批山药及麸炒山药(标准规定:不得过400 mg·kg⁻¹)中5批不符合规定,不合格率为3.2%,测定结果在2~946 mg·kg⁻¹,频率分布直方图见图1;10批山药片(标准规定:不得过10 mg·kg⁻¹)中6批不符合规定,不合格率为60.0%,测定结果在0~742 mg·kg⁻¹,频率分布直方图见图2。

山药在产地加工的过程中,为了便于干燥和贮存,传统产地加工方法采用了硫磺熏蒸,但是硫磺熏工艺易使山药SO₂残留量超标,并易使其有效成分和药理作用发生改变^[3-4],因此,《中国药典》2010年版开始增加了山药的二氧化硫残留量检查,规定山药及麸炒山药不得过400 mg·kg⁻¹。随着加工设备和技术的进步,山药的产地加工出现了无硫加工趁鲜切片工艺,二氧化硫残留量大幅下降,甚至检测不到,《中国药典》2015年版在药材和饮片项下增加了无硫加工趁鲜切制的“山药片”规格,规定二氧化硫残留量不得过10 mg·kg⁻¹。经调研了解,对于药材来说,监管上未要求必须达到中药饮片企业的GMP条件,药材“山药片”生产多在产地完成,由于产地人员或企业技术和设备良莠不齐,所以存在不规范的现象,虽然是趁鲜切片,但是有的产地加工者为了干燥和贮存采用了稍微硫熏,甚至以普通“山药”二氧化硫残留量的标准套用到“山药片”上,混淆普通“山药”饮片与无硫“山药片”的区别,因此,“山药片”的二氧化硫残留量不合格率较高。

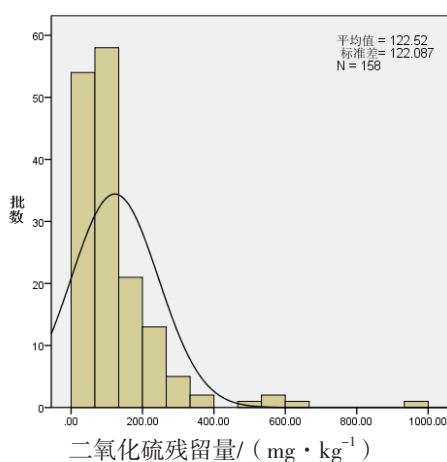


图1 山药及麸炒山药

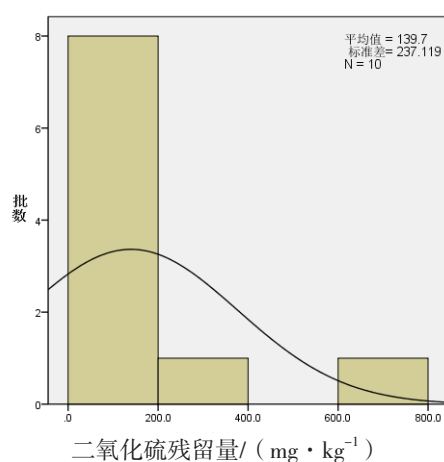


图2 山药片

3.2 脱硫剂检测

传统的山药产地加工均采用硫磺熏制,为了符合药典标准,个别加工者采用具有氧化性的化工产品对过度硫熏的山药进行脱硫。具有氧化性的脱硫剂可以使药材中含有的亚硫酸根转化为硫酸根, SO_3^{2-} 大幅度减少甚至消失, SO_4^{2-} 含量会增加,从而使药典方法测定时,蒸馏不出 SO_2 或者很少。本研究采用离子色谱法测定山药中硫酸根的含量来间接检查样品是否使用过脱硫剂。

3.2.1 色谱条件^[5-6]

Thermo IonPac AS11 (250 mm × 4 mm) 阴离子交换柱,淋洗液为30 mmol · L⁻¹ 氢氧化钾溶液,由自动淋洗液发生器产生,流速为1.0 mL · min⁻¹,柱温:30℃,电导池温度35℃,阴离子抑制器(4 mm),抑制器电流75 mA,进样量10 μL。

3.2.2 对照品溶液的制备

取硫酸根离子标准溶液(100 μg · mL⁻¹),使用超纯水制成含硫酸根离子50.0 μg · mL⁻¹的对照品溶液。

3.2.3 供试品溶液的制备

取本品粉末1.0 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加超纯水100 mL,称定重量,超声处理(功率250 W,频率40 kHz)20 min,放冷,称定重量,加超纯水补足减失的重量,摇匀,离心,分取上清液,过滤,取续滤液,即得。

3.2.4 系统性试验

按“3.2.1”节色谱条件,分别精密吸取对照品溶液、供试品溶液各10 μL,注入离子色谱仪中,记录色谱图,即得。离子色谱图见图3、图4。

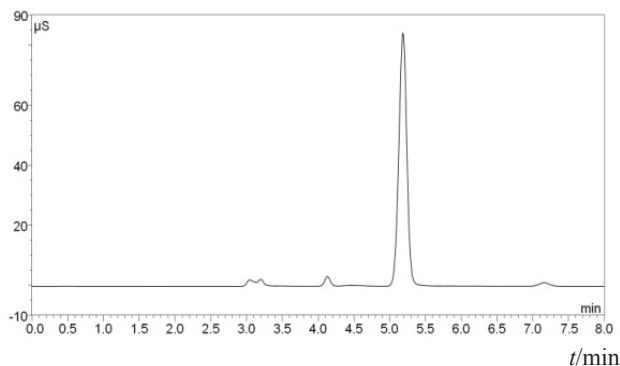
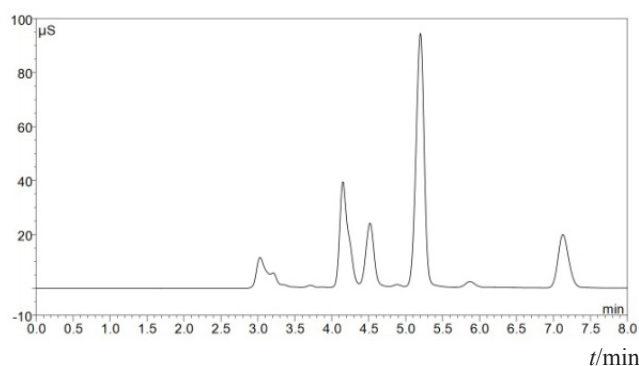
图3 SO_4^{2-} 对照品

图4 山药供试品

3.2.5 线性关系考察

取硫酸根离子标准溶液 ($100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 使用超纯水制成含硫酸根离子浓度为 10.0、20.0、50.0、80.0、100.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准系列溶液。取上述标准系列浓度溶液, 按色谱条件进样分析, 以峰面积为纵坐标, 浓度为横坐标, 绘制标准曲线, 回归方程为 $Y=0.2171X+0.1169$, $r=0.9999$ 。结果表明在 10 ~ 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 硫酸根离子的线性关系良好。

3.2.6 精密度试验

精密吸取硫酸根离子 50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 对照品溶液 10 μL , 连续进样 6 次, 记录峰面积, 结果硫酸根离子峰面积的 RSD 为 0.22% ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

3.2.7 重复性试验

取供试品 (检品编号: 201800189) 6 份, 分别按照 “3.2.3” 节方法制备供试品溶液, 按 “3.2.1” 节色谱条件测定, 记录峰面积, 计算含量。结果各

份供试品溶液硫酸根离子的测定结果 RSD ($n=6$) 为 1.01%, 表明重复性良好。

3.2.8 稳定性试验

取同一份供试品溶液, 分别于 0、2、4、8、12 h 进样测定。结果硫酸根离子峰面积的 RSD ($n=6$) 为 1.89%, 表明供试品溶液在 12 h 内稳定。

3.2.9 加样回收率试验

精密称取无水硫酸钠适量 (相当于含硫酸根离子 0.32 g) 于 100 mL 容量瓶中, 加超纯水定容, 配制成浓度为 3.2 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的硫酸钠溶液。取已知含量供试品 (检品编号: 201800189) 6 份, 每份约 0.5 g, 置具塞锥形瓶中, 精密加入硫酸钠溶液 (相当于硫酸根离子浓度 3.208 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 1 mL, 分别按照 “3.2.3” 节方法制备供试品溶液, 按 “3.2.1” 节色谱条件测定, 记录峰面积, 计算回收率, 结果平均回收率均大于 95%, $\text{RSD} < 2.0\%$ ($n=6$), 符合定量分析的要求, 测定结果见表 1。

表 1 加样回收率试验结果

称样量 /g	样品中的量 /mg	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均回收率 /%	RSD/%
0.5003	3.2620	3.2080	6.3785	97.15	97.71	0.46
0.5006	3.2639	3.2080	6.3811	97.17		
0.5001	3.2607	3.2080	6.4052	98.02		
0.5012	3.2678	3.2080	6.4103	97.96		
0.5015	3.2698	3.2080	6.4058	97.76		
0.5001	3.2607	3.2080	6.4112	98.21		

3.2.10 样品测定

取山药饮片粉末 1.0 g, 按照 “3.2.3” 节方法制备供试品溶液, 按 “3.2.1” 节色谱条件进行测定, 采用外标法按干燥品计算样品中硫酸根离子含量。除 4 批已确定为山药伪品的样品没有测定外, 164 批山药饮片硫酸根离子含量平均值为 4.94

$\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 其中 163 批测定值在 2.32 ~ 8.96 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 占 99.39%, 有 1 批测定均值高达 25.50 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 为异常值, 见图 5。该批样品很可能经过了氧化型脱硫剂的处理, 山药中超标的亚硫酸根转化为硫酸根, 因此, 硫酸根离子含量异常偏高。这种方法引入了外来试剂, 影响山药的安全性和有效性。

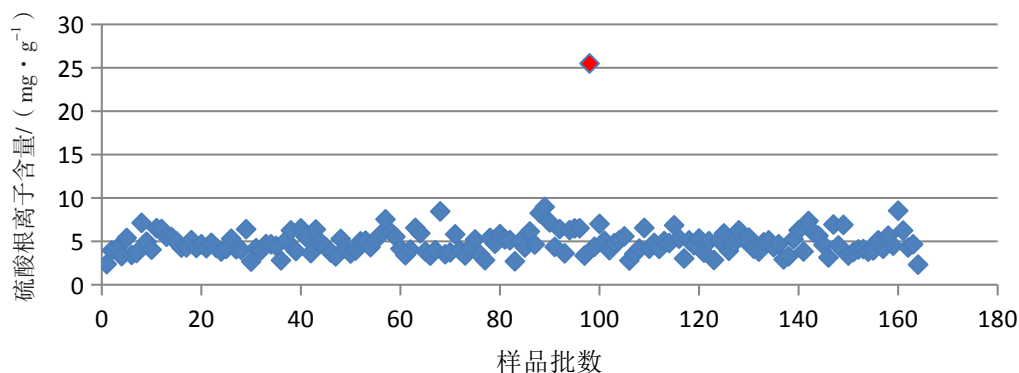


图5 164批山药饮片硫酸根离子含量散点图

3.3 重金属及有害元素检测

依据《中国药典》2015年版四部通则2321“铅、镉、砷、汞、铜测定法”，采用电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）测定山药饮片中的重金属及有害元素-铅、镉、砷、汞、铜的含量，参照《中国药典》2015年版一部甘草、黄芪等药材项下“重金属及有害元素”的限度，随机选取本次抽验的37批样品进行检测。测定结果见

表2，37批山药饮片中各元素残留量范围分别为铅0.194~1.105 mg·kg⁻¹，镉0.004~0.086 mg·kg⁻¹，砷0.024~0.507 mg·kg⁻¹，汞0.011~2.339 mg·kg⁻¹，铜6.18~8.62 mg·kg⁻¹。参照《中国药典》2015年版甘草、黄芪的标准规定（铅≤5 mg·kg⁻¹、镉≤0.3 mg·kg⁻¹、砷≤2 mg·kg⁻¹、汞≤0.2 mg·kg⁻¹，铜≤20 mg·kg⁻¹），仅有2批样品汞超标，分别为2.339 mg·kg⁻¹、0.201 mg·kg⁻¹。

表 2 重金属及有害元素检测结果

检品编号	Pb 含量 / (mg·kg ⁻¹)	Hg 含量 / (mg·kg ⁻¹)	Cu 含量 / (mg·kg ⁻¹)	As 含量 / (mg·kg ⁻¹)	Cd 含量 / (mg·kg ⁻¹)
201800168	0.450	0.159	7.49	0.147	0.013
201800172	0.942	0.138	8.32	0.442	0.012
201800175	0.198	0.028	7.22	0.063	0.019
201800188	0.845	0.089	6.83	0.288	0.010
201800210	0.319	0.031	7.09	0.123	0.012
201800216	0.790	0.018	7.05	0.428	0.019
201800217	0.425	0.017	6.37	0.195	0.008
201800231	0.557	0.073	8.11	0.186	0.013
201800243	0.194	0.062	8.62	0.024	0.086
201800244	0.402	0.056	7.36	0.062	0.019
201800255	0.437	0.029	7.50	0.139	0.007
201800258	0.414	0.034	7.50	0.117	0.009
201800267	0.432	0.018	6.22	0.112	0.012
201800254	0.392	0.026	6.72	0.273	0.031

续表2

检品编号	Pb 含量 / (mg · kg ⁻¹)	Hg 含量 / (mg · kg ⁻¹)	Cu 含量 / (mg · kg ⁻¹)	As 含量 / (mg · kg ⁻¹)	Cd 含量 / (mg · kg ⁻¹)
201800271	0.685	0.028	7.80	0.163	0.007
201800269	0.811	0.201	7.91	0.507	0.023
201800280	0.966	0.019	7.46	0.464	0.014
201800312	0.225	0.125	7.66	0.033	0.017
201800344	0.443	0.024	7.05	0.153	0.009
201800366	0.480	0.022	7.25	0.177	0.010
201800409	0.215	0.118	7.20	0.040	0.020
201800424	0.512	0.041	6.79	0.176	0.011
201800431	0.573	0.082	8.08	0.148	0.009
201800433	0.705	0.020	7.55	0.366	0.021
201800467	0.491	2.339	6.91	0.177	0.014
201800474	0.230	0.184	6.18	0.114	0.024
201800859	1.105	0.038	6.45	0.187	0.010
201800882	0.610	0.027	7.58	0.354	0.020
201800889	0.361	0.031	6.71	0.080	0.016
201800918	0.343	0.085	7.41	0.112	0.012
201800909	0.404	0.030	8.05	0.159	0.012
201800985	0.822	0.028	7.36	0.451	0.012
201801006	0.869	0.022	8.41	0.336	0.014
201801047	0.301	0.020	6.50	0.125	0.012
201801050	0.272	0.011	6.21	0.055	0.004
201801098	0.799	0.014	7.80	0.081	0.070
201801106	0.344	0.016	6.97	0.158	0.009

3.4 农药残留量检测

参考有关文献^[7-9]和《中国药典》2015年版四部通则2341“农药残留量测定法-第四法农药多残留量测定法-质谱法”，采取气相色谱-串联质谱

法同时测定91种农药，液相色谱-串联质谱法同时测定135种农药，随机选取本次抽验的38批样品进行测定。MRM叠加离子色谱图见图6、图7。

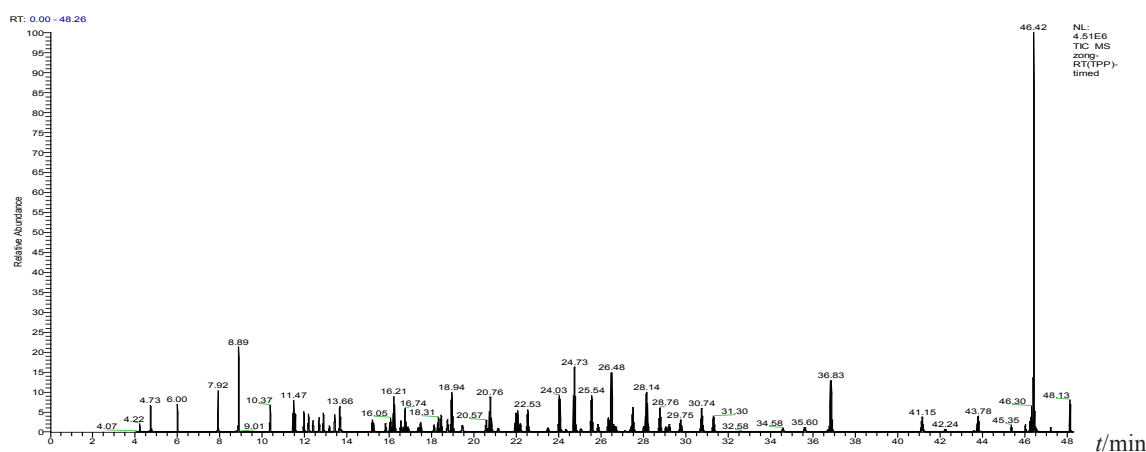


图6 GC-MSMS MRM叠加离子色谱图

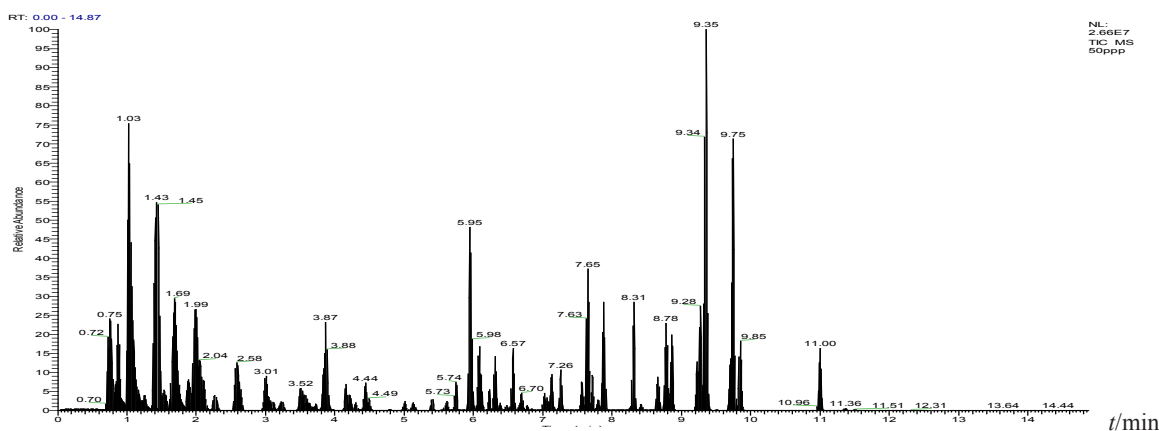


图7 LC-MSMS MRM叠加离子色谱图

结果38批样品中有35批检出农药残留, 检出率高达92.11%, 说明山药在种植的过程中农药使用较为普遍, 但是依据有关食品安全国家标准—食品中农药最大残留限量^[10], 超标率并不高。有机氯类农药检出率虽然较高, 但是残留量处于极低的水平, 风险较小。根据国家农业农村部(原农业部)历年来发布的有关禁用和限用的农药种类公告, 有5批山药饮片检出国家禁用和限用的农药残留涕灭威砒、3-羟基克百威、甲拌磷砒、氟虫腈、杀虫脒。其中, 杀虫脒已经被国家禁止生产销售和使用, 涕灭威砒、3-羟基克百威、甲拌磷砒、氟虫腈等在中草药材上限制使用。参照食品安全国家标准—食品中农药最大残留限量^[10]对检出的禁用和限用农药进行风险评估, 结果涕灭威砒检出量在 $0.10 \sim 0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (超出了食品中农药最大残留限量 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 3-羟基克百威

检出量在 $0.10 \sim 0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (超出了食品中农药最大残留限量 $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 甲拌磷砒检出量在 $0.10 \sim 0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (超出了食品中农药最大残留限量 $0.01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 以上3种农药安全风险较高, 氟虫腈和杀虫脒检出量均在 $0.01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 以下, 安全风险较低。有15批山药饮片检出植物生长调节剂残留胺鲜酯、丁酰肼、烯效唑、多效唑等, 占检验批次的39.47%, 其中胺鲜酯检出量超过 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 丁酰肼、烯效唑、多效唑检出量在 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 以下, 说明山药在种植过程中, 使用植物生长调节剂较多, 目前暂时缺少对山药质量影响的评价, 需要高度重视并进行研究。

4 讨论

4.1 二氧化硫残留量超标问题

建议在加强监管的同时, 修订山药质量标准, 建议药材项下不再保留“山药片”这个规格,

可以避免产地的无序加工,将“山药片”仅作为山药饮片项下的一个规格,由具备资质的中药饮片企业生产。建议“山药片”名称修订为“山药(鲜切片)”,解决饮片项下“山药片”与“山药”饮片两个规格概念容易混淆问题。

4.2 过度硫熏后采用脱硫剂的问题

根据调研情况,个别地方存在采用具有氧化性化工产品对过度硫熏的山药进行脱硫的现象,建议加强产地加工、生产、流通、使用领域的监管,建立补充检验方法,依法打击非法加工。

4.3 重金属及有害元素残留的问题

考虑到重金属及有害元素对人体健康的危害性,对中药中重金属残留问题也应高度关注,建议在质量标准中对重金属及有害元素进行限量控制^[11-12]。

4.4 农药残留问题

针对农药残留的问题,特别是检出国家禁用和限用的农药残留的问题^[13-14],建议完善山药质量标准,对山药中农药残留进行限量控制。另外,植物生长调节剂已经成为药材种植中除了化肥、杀虫杀菌农药外,又一类值得高度重视的化学物质,目前,中药材种植在植物生长调节剂的使用种类、使用数量、使用次数和使用方法等方面呈现严重的盲目和滥用状态,使用后对中药材产量均有一定的促进作用,但对于药材质量的影响无论是从研究方面还是产业方面的评价严重缺失^[15]。据调研,山药在种植过程中,为了增加产量,有不少种植农户使用多种“壮根灵”类植物生产调节剂,建议对这个问题进行系统研究,为山药的安全性和有效性提供技术支持^[16]。

山药外源性有害物质主要包括硫化物、重金属及有害元素、农药残留等,主要来源于土壤、水、大气等环境污染以及种植过程中人为引入的有害物质、加工生成或残留的有害物质。山药作为常用中药之一,药食两用,应用广泛,因此,更需要对其外源性有害物质残留进行严格控制。

参考文献:

- [1] 清·顾观光 辑. 神农本草经[M]. 北京:学苑出版社, 2007: 49.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 28.

- [3] 毛春芹, 季琳, 陆兔林, 等. 中药材硫磺熏蒸后有害物质及其危害研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (15): 2801-2806.
- [4] 杨智海, 宋莉, 乔蓉霞, 等. 中药外源性有害残留物二氧化硫的研究进展[J]. 药物分析杂志, 2010, 30 (11): 2246-2250.
- [5] 吴凡, 刘继华, 李婷婷. 离子色谱法测定硫酸庆大霉素中硫酸盐的含量[J]. 海峡药学, 2017, 29 (2): 57-59.
- [6] 甘盛, 施晓光, 韩婷, 等. 离子色谱法测定药用芒硝中硫酸钠含量[J]. 中国药业, 2012, 21 (14): 39-40.
- [7] 陈晶, 王京辉, 李纯, 等. GC-MS/MS 法和 LC-MS/MS 法对玉竹根茎和白茅根茎中 224 种农药多残留的测定[J]. 药物分析杂志, 2018, 38 (11): 1960-1973.
- [8] 王莹, 金红宇, 孙磊, 等. 中药材中 198 种农药残留测定样品前处理平台的建立[J]. 药物分析杂志, 2011, 31 (12): 2199-2207.
- [9] 金红宇, 王莹, 兰钧, 等. 气相色谱-质谱联用法测定金银花中 192 种农药多残留[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47 (8): 613-619.
- [10] GB 2763-2016 食品安全国家标准 食品中农药最大残留限量[S]. 2016.
- [11] 韩旭, 骆骄阳, 杨美华, 等. 中药饮片重金属与有害元素残留现状及防控措施[J]. 世界中医药, 2015, 10 (8): 1152-1156.
- [12] 马双成, 金红宇, 刘丽娜, 等. 中药中外源性有害物质残留风险控制初探[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50 (2): 99-103.
- [13] 陈君, 徐常青, 乔海莉, 等. 我国中药材生产中农药使用现状与建议[J]. 中国现代中药, 2016, 18 (3): 263-270.
- [14] 王莹, 金红宇, 姜艳彬, 等. 中药材中农药多残留样品普查与监控建议[J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (5): 807-811.
- [15] 翟宇瑶, 郭宝林, 黄文华. “壮根灵”类药剂检测及植物生长延缓剂在根及根茎类道地药材栽培中使用情况调查[J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (3): 414-420.
- [16] 魏赫, 王莹, 金红宇, 等. 植物生长调节剂研究进展及其在中药种植中使用和检测[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51 (2): 81-85.

(收稿日期 2019年4月7日 编辑 王雅雯)