

· 中药工业 ·

人参中农药残留在水煎及研粉吞服两种用药方式下 溶出转移情况研究[△]

杨婉珍^{1,2}, 吕朝耕², 康传志², 王升², 周良云³, 周利², 蒋靖怡², 李佳兴², 郭兰萍^{1,2*}

(1 首都医科大学 中药学院, 北京 100069;

2 中国中医科学院 中药资源中心/道地药材国家重点实验室培育基地, 北京 100700;

3 广东药科大学 中药学院/国家中药材产业技术体系广州综合试验站 CARS-21-16, 广东 广州 510006)

[摘要] 目的: 考察水煎及粉末直接服用两种用药方式下人参中残留农药的溶出情况, 为中药材农残风险评估及标准制定提供参考。方法: 参考《中华人民共和国药典》对6批人参饮片70项农药残留进行检测, 进而以有检出的7种农药腐霉利、六氯苯、五氯硝基苯、毒死蜱、乐果、马拉硫磷、亚胺硫磷为指标, 对人参水煎液及加入人参粉末反应后的人工胃肠液中的农残溶出进行测定分析。结果: 腐霉利、六氯苯和五氯硝基苯3种农药在水煎液及人工胃肠液中均有检出, 溶出率分别为腐霉利0.92%、11.46%, 六氯苯0.42%、4.95%, 五氯硝基苯0.02%、1.76%, 其余农药则均未能检测到。结论: 煎煮和研粉吞服两种日常用药方式下, 人参中农药残留均只有少量溶出, 溶出率均低于12%。特别是在水煎这种最普遍的中药使用方式下, 3种残留农药溶出率均低于1%, 提示在中药材农药残留风险评估时应充分考虑中药材使用方式的特殊性, 与一般食品相区别。本研究以人参为例, 对两种用药方式下中药材农残溶出情况进行了初步研究, 以期为中药材农药残留标准的制定提供思路与基础数据。

[关键词] 农残; 人参; 水煎液; 人工胃肠液; 溶出率

Dissolution Rate of Pesticide Residues in Ginseng Radix et Rhizoma under Two Medication Methods

YANG Wan-zhen^{1,2}, LV Chao-geng², KANG Chuan-zhi², WANG Sheng², ZHOU Liang-yun³,

ZHOU Li², JIANG Jing-yi², LI Jia-xing², GUO Lan-ping^{1,2*}

(1 School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

2. The State Key Laboratory Breeding Base of Dao-di Herbs, National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. Comprehensive Experimental Station of Guangzhou CARS-21-16, Chinese Materia Medica, China Agriculture Research System, School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To provide a basis for making standard of pesticide residues in Traditional Chinese medicines, we investigated the dissolution of pesticide residues in Ginseng Radix et Rhizoma under two medication methods of decoction and powder directly. **Methods:** Refer ring to the "Chinese Pharmacopoeia" for the detection of 70 pesticide residues in ginseng preparations, and using the 7 pesticides identified as indicators, the content of procymidone, hexachlorobenzene, quitozene, chlorpyrifos, dimethoate, malathion and phosmet in decoction and the artificial gastrointestinal fluid were measured and analyzed. **Results:** Procymidone, hexachlorobenzene and quitozene were detected in both decoction and artificial gastrointestinal fluid. The dissolution rates were 0.92%, 11.46% for Procymidone; 0.42%, 4.95% for hexachlorobenzene; 0.02%, 1.76% for quitozene, and other pesticides were not detected. **Conclusion:** No matter whether it is decocted or swallowed, only a few pesticides in Ginseng Radix et Rhizoma can be dissolved, and the content of dissolution is very limited, dissolution rates are lower than 12%. Especially in the decoction, the most commonly used method of Traditional Chinese Medicines, the dissolution rates of three pesticides were all less than 1%, suggesting that the particularity of Traditional Chinese

[△] [基金项目] 国家自然科学基金项目(81325023, 81473307), 国家重点研发计划(2017YFC1700701, 2017YFC1701405), 中国中医科学院重点领域(ZZ10-027)、财政部中央本级专项(2060302); 发改委标准化项目(ZYBZH-C-HLJ-17, ZYBZH-C-GD-07)

* [通信作者] 郭兰萍, 研究员, 研究方向: 中药资源; E-mail: glp01@126.com

Medicines should be fully taken into account when evaluating the risk assessment of pesticide residues. Taking Ginseng Radix et Rhizoma as an example, this study conducted a preliminary study on the dissolution of pesticide residues in Traditional Chinese Medicines under two medication methods in order to provide ideas and basic data for setting standards of pesticide residues in Traditional Chinese Medicines.

[**Keywords**] pesticide residue; decoction; artificial gastrointestinal fluid; dissolution rate

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20180417002

生态农业是中药农业的必由之路^[1],当前中药生态农业的重要工作内容之一就是减少和规范中药材栽培中的农药使用,其中安全性评价是规范中药材农药使用和中药材农残标准制定的基础,同时对中药材农药残留进行有效监测是其重要环节之一。安全性评价与中药的服用方式密切相关^[2],但目前尚未见中药材在日常服药方式下农残溶出情况的相关文献报道,本课题组前期通过文献调研对中药材农药残留情况及现有标准概况进行了了解,发现人参为农药残留较严重的一味药材^[3]。本研究在前期6批人参饮片中70种农药残留检测基础上,进而考察其中农残种类、残留量较多的一批代表性样品中7种农药残留在水煎和粉末吞服两种用药方式下的溶出转移情况,并对其性质特点进行探讨,以期为准的中药材农残风险评估和限量标准制定提供参考。

1 材料与方 法

1.1 材 料

药材、水煎液及人工胃肠液溶出所选用药材为同一批在前期研究基础上筛选出的购自河北安国药材市场的人参饮片。腐霉利、六氯苯、五氯硝基苯、毒死蜱、乐果、马拉硫磷和亚胺硫磷7种农药标准品(均为溶液标准样品 $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 1 mL)购自农业部环境保护科研监测所(各农药信息见表1),内标物质氘代倍硫磷和氘代莠去津均购自德国

Dr. Ehrenstorfer 公司。乙腈(色谱纯,德国 Merck 公司);正己烷(色谱纯,天津市康科德科技有限公司); Milli-Q 超纯水;二氯甲烷、氯化钠、无水硫酸钠(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)。

Agilent7890A-7000B 气相色谱-质谱联用仪,色谱柱为 HP-5 (30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm),固定相为(5%)-二苯基-(95%)二甲基聚硅氧烷; Thermo U3000-AB SCIX Qtrap 5500 液相色谱-质谱联用仪(赛默飞世尔科技有限公司),色谱柱以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(150 mm \times 3 μm \times 3.5 μm);煎药锅(潮州市潮安区康雅顺电器有限公司); Eppendorf 5810R 离心机(德国 Eppendorf 公司); Agilent 5982-0028 净化柱(安捷伦科技有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 水煎液制备 称取 30 g 样品(精确至 0.01 g)于 1 L 烧杯中,称重;加水 300 mL,浸泡 60 min,煎煮 60 min 一次,为头煎,转移水煎液至烧杯中;药材再加水 180 mL,煎煮 40 min 一次,为二煎;合并水煎液及药渣,称重,将水煎液过滤,存放于 $-4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中^[4-6]。

1.2.2 人工胃肠液的配制 人工胃液的配制 取稀盐酸 16.4 mL,加入水约 800 mL 与胃蛋白酶 10 g,摇匀后,加水稀释成 1 L, pH 1.5 ~ 1.8 即得。

人工肠液的配制 磷酸盐缓冲液(含胰酶)(pH 6.8)(《中华人民共和国药典》通则 8004)取磷酸二氢钾 6.8 g,加水 500 mL 使溶解,用 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$

表 1 7 种农药类型、溶解度及限量值信息

编号	农药	英文名	类型	正辛醇-水分配系数 (Log P)	在水中溶解度 (20 $^{\circ}\text{C}$, $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	《欧洲药典》限量值/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$
1	腐霉利	Procymidone	杀菌剂	3.3	2.46	0.1
2	六氯苯	Hexachlorobenzene	杀菌/杀虫剂	3.93	0.004 7	0.1
3	五氯硝基苯	Quintozene	杀菌剂	4.46	0.44	1
4	毒死蜱	Chlorpyrifos	杀虫剂	4.7	1.05	0.2
5	乐果	Dimethoate	杀虫/杀螨剂	0.75	25 900	0.1
6	马拉硫磷	Malathion	杀虫/杀螨剂	2.75	148	1
7	亚胺硫磷	Phosmet	杀虫/杀螨剂	2.8	15.2	0.05

氢氧化钠溶液调节至 pH 6.8; 另取胰酶 10 g, 加水适量使溶解, 将两液混合后, 加水稀释至 1 L, 即得^[7]。

1.2.3 人工胃肠提取液的制备 称取药材粉末 3 g (精确至 0.01 g), 加入配制好的人工胃液 50 mL, 置于 37 °C 恒温摇床上, 在避光条件下振荡提取 2 h, 于 6000 r·min⁻¹ 离心 5 min 后倒出上清液为人工胃液提取液。

向残渣中加入人工肠液 50 mL, 置于 37 °C 恒温摇床上, 在避光条件下振荡提取 2 h, 于 6000 r·min⁻¹ 离心 5 min 后倒出上清液为人工肠液提取液^[8]。每个样品平行 3 次。

1.2.4 样品前处理 液体样品 称取水煎液 50 g (人工胃液提取液或人工肠液提取液 40 mL), 于 250 mL 分液漏斗中, 分别用 30 mL 二氯甲烷萃取 2 次, 静置分层, 取有机层置于装有无水硫酸钠的玻璃漏斗中过滤, 收集滤液; 水相再用正己烷萃取 2 次, 重复上述操作, 合并滤液, 40 °C 旋转蒸发至约 1 mL 左右, 待净化^[9]。

固体样品 称取 5 g 样品粉末 (精确至 0.01 g), 于 50 mL 离心管中, 加入 15 mL 乙腈, 15 000 r·min⁻¹ 均质提取 2 min, 4200 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液于 100 mL 鸡心瓶中。残渣用 15 mL 乙腈重复提取一次, 离心, 合并二次提取液, 40 °C 水浴旋转蒸发至 1 mL 左右, 待净化^[10]。

将待净化样品转移至净化柱中, 鸡心瓶用乙腈洗涤 2 次, 液体转移至净化柱, 将净化柱漩涡振荡 1 min, 离心, 取上清液用微孔滤膜 (0.22 μm) 过滤, 待测。

1.2.5 样品检测条件 参照《中华人民共和国药典》中农残检测方法进行检测。线性、检出下限、定量下限等见表 2。

2 结果与分析

2.1 人参药材中检测结果

人参药材检测结果显示 70 项指标中共 7 种有检出, 这 7 种农药的类型主要包括杀菌剂、杀虫剂和杀螨剂 3 类, 且均未在人参中登记使用。其中六氯苯和五氯硝基苯 2 种农药出现超标现象。六氯苯残留量为 0.175 5 mg·kg⁻¹, 超过了《中华人民共和国药典》和《欧洲药典》^[11]限定的 0.1 mg·kg⁻¹; 五氯硝基苯残留量 6.697 8 mg·kg⁻¹, 远远超出《中华人民共和国药典》限量值 0.1 mg·kg⁻¹, 相比于《欧洲药典》的限量值 1 mg·kg⁻¹ 亦是超标 6 倍有余。《中华人民共和国药典》未对其余 5 种农药有限量规定, 若以《欧洲药典》的限量值进行衡量, 则这 5 种农药虽有检出但均符合规定。前期文献调研结果发现, 人参中农药残留总体超标率为 8.53%, 涉及到的残留量较高的农药有六六六、滴滴涕、五氯硝基苯、六氯苯、毒死蜱、乐果、马拉硫磷、腐霉利等, 其中六六六、滴滴涕已在我国农业部于 2002 年发布的第 199 号公告中明令禁止使用, 在所检测样品中均未检出。

2.2 水煎液及人工胃肠液中的溶出情况

人参药材及水煎液的检测结果见表 3, 水煎液中有检出的 3 种农药腐霉利、六氯苯和五氯硝基苯的转移率分别为 0.92%、0.42% 和 0.02%, 溶出均较低。结合溶解度来看, 其中腐霉利受热稳定, 20 °C 时在水中的溶解度为 2.46 mg·L⁻¹; 六氯苯几乎不溶于水, 20 °C 时在水中的溶解度为 0.004 7 mg·L⁻¹, 有 0.42% 转移至水煎液中; 五氯硝基苯属于微溶物质, 20 °C 时水中溶解度为 0.44 mg·L⁻¹, 虽然在原药材中残留量较大, 但转移至水煎液中的量同样很低。毒死蜱、乐果、马拉硫磷和亚胺硫磷在水煎液中均

表 2 7 种农药标准品的线性方程、检测限及定量限

编号	中文名	检出下限/mg·kg ⁻¹	定量下限/mg·kg ⁻¹	线性范围/ng·mL ⁻¹	线性方程	r
1	腐霉利	0.001 0	0.003 0	5 ~ 400	$Y = 161.86X - 74.753$	0.999 8
2	六氯苯	0.001 0	0.003 0	5 ~ 400	$Y = 163.53X - 805.59$	0.999 4
3	五氯硝基苯	0.001 0	0.003 0	5 ~ 400	$Y = 70.84X - 219.9$	0.999 7
4	毒死蜱	0.001 0	0.003 0	5 ~ 400	$Y = 79.613X - 313.04$	0.999 7
5	乐果	0.000 5	0.001 5	5 ~ 400	$Y = 113.90X + 9958$	0.996 8
6	马拉硫磷	0.000 5	0.001 5	5 ~ 400	$Y = 1308X + 255$	0.995 9
7	亚胺硫磷	0.000 5	0.001 5	5 ~ 400	$Y = 247X + 89.7$	0.993 7

未检测到。

表3 人参中农药残留在水煎液中的溶出转移情况

($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, $n=3$)

编号	农药名	药材中农药含量	水煎液中农药含量	水煎液中转移率
1	腐霉利	58.79	0.54 ± 0.19	0.92%
2	六氯苯	175.47	0.74 ± 0.20	0.42%
3	五氯硝基苯	6 697.76	1.63 ± 0.06	0.02%
4	毒死蜱	38.62	N. D.	N. D.
5	乐果	18.12	N. D.	N. D.
6	马拉硫磷	6.43	N. D.	N. D.
7	亚胺硫磷	31.91	N. D.	N. D.

注：“N. D.”表示低于LOQ。

胃/肠液中农药检测结果见表4。腐霉利、六氯苯和五氯硝基苯在胃液和肠液中均有溶出，总溶出率分别为11.46%、4.95%和1.76%，且不同农药在不同环境中的溶出情况不同。其中腐霉利在胃环境和小肠环境中的溶出率相近，而六氯苯和五氯硝基苯在小肠环境中溶出率明显高于胃环境，推测应与环境pH差异有关。在相同的环境中，不同农药的溶出率亦有很大区别，如在胃环境中腐霉利溶出率为6.43%，五氯硝基苯为0.55%，相差10倍之多，除了不同性质的农药受pH影响程度不同外，这两种农药在原药材中残留的初始浓度有极大差异（五氯硝基苯6 697.76 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，腐霉利58.79 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ），这是否会对溶出率产生影响仍有待进一步研究。

7种农药中均只有腐霉利、六氯苯和五氯硝基苯在人参水煎液及胃肠溶出液中均有检出，且其溶出在水煎液和人工胃肠液中趋势一致，按溶出率由大到小排列为腐霉利 > 六氯苯 > 五氯硝基苯。3种农药在水煎液的溶出明显低于胃肠液，本文推测可

能与长时间不封闭的煎煮过程有关，为证实此推测，后续研究中对本次实验所得的煎后药渣（预先冷冻干燥后保存）中农残情况进行了测定，结果为：腐霉利为15.67 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、六氯苯为52.74 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、五氯硝基苯为948.35 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，与原药材中残留量仍有较大差距，表明可能是在煎煮过程中通过分解或挥发损失，具体原因有待进一步研究。

3 讨论

水煎液和胃肠溶出液农残溶出结果显示不同服用方式下药材中农残溶出情况有较大差异，打粉吞服下农残暴露的风险高于煎汤服用，但总体看来，两种方式下农残溶出率均在12%以下，且中药材在临床上以煎煮服药方式为主，仅少数贵重药材研粉吞服，本研究中腐霉利、六氯苯和五氯硝基苯3种残留农药在水煎液中溶出率更是均在1%以下，考虑到服用方式及用药周期，农药残留通过中药材带给人们的风险仍应小于每日直接食用的水果蔬菜等常规农作物。因此，在制定中药材农药残留限量标准时应考虑中药材使用的特殊性，使其既能保证药用植物的生长的需要，又能够保障人民的健康安全。就此而言，当前茶叶相关农残标准制定中以茶汤而非茶叶本身的残留为依据制定茶叶MRL标准的经验值得中药材相关研究借鉴^[12]。此外，本研究仅对两种日常服药方式中农残转移进行了考察，尚未考虑中成药制药过程中加压、超声等工艺对农药溶出的影响^[13]，相关问题仍待进一步深入研究。

目前，中药材作为特色小作物在农药残留方面的研究基础与其他农作物相比还较为薄弱。除残留限量与风险评估问题研究外，中药材农残问题的解决核心仍在于中药材栽培过程中农药的合理使用，

表4 人参中农药残留在人工胃肠液中的溶出转移情况($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, $n=3$)

编号	农药名	药材中农药残留量	人工胃液中农药残留量	人工胃液中溶出率	人工肠液中农药残留量	人工肠液中溶出率	总溶出率
1	腐霉利	58.79	3.78 ± 0.30	6.43%	2.96 ± 0.29	5.38%	11.46%
2	六氯苯	175.47	3.02 ± 0.18	1.72%	5.66 ± 0.98	3.28%	4.95%
3	五氯硝基苯	6 697.76	36.84 ± 6.21	0.55%	80.97 ± 9.49	1.22%	1.76%
4	毒死蜱	38.62	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
5	乐果	18.12	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
6	马拉硫磷	6.43	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
7	亚胺硫磷	31.91	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.

注：“N. D.”表示低于LOQ。

要解决这个问题就需要①相关部门加强管理、完善登记制度；②加大宣传力度，使种植者认识到高毒高残留农药的危害，鼓励他们在药效对等情况下选用低毒、脂溶性农药；③大力推进中药材规范化种植、生态种植等模式。

参考文献

- [1] 郭兰萍,王铁霖,杨婉珍,等. 生态农业——中药农业的必由之路[J]. 中国中药杂志,2017,42(2):231-238.
- [2] 李璇. 重金属对《中国药典》收载6种中药材品质的影响及其限量标准的制定[D]. 成都:西南交通大学,2012.
- [3] 杨婉珍,康传志,纪瑞锋,等. 中药材残留农药情况分析及其标准研制的思考[J]. 中国中药杂志,2017,42(12):2284-2290.
- [4] 佚名. 浅谈中草药汤剂的制法与服法[J]. 新医学,1977,8(6):295-299.
- [5] 易锦锦,刘尽礼. 浅谈中药汤剂的传统煎法[J]. 中国现代药物应用,2012,6(24):131-131.
- [6] 赵玉清,庄志宏. 再谈中药煎服法[J]. 首都食品与医药,2016,23(12):68-69.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [8] 周良云,岳红,李璇,等. 野生青蒿体内重金属的生物可给性及风险评估[J]. 中国中药杂志,2015,40(10):1904-1907.
- [9] 顾炎,薛健,常琪,等. 人参中残留有机氯农药在人工胃液中的生物有效性[J]. 中成药,2014,36(6):1250-1253.
- [10] GB/T 23204-2008 茶叶中519种农药及相关化学品残留量的测定气相色谱-质谱法[S]. 北京:中国标准出版社,2008.
- [11] Europe pharmacopoeia:8th edition[M]. Strasbourg:European Directorate for the quality of medicines and healthcare of council of europe,2013.
- [12] 中国分析计量网. 以茶汤农残水平为依据制定茶叶MRL标准成为国际共识[J]. 化学分析计量,2014,23(4):47-47.
- [13] Chen H, Pan M, Liu X, et al. Evaluation of transfer rates of multiple pesticides from green tea into infusion using water as pressurized liquid extraction solvent and ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. [J]. Food Chem,2017,216:1-9.

(收稿日期 2017-08-29)

(上接第728页)

- [21] Brodhagen M, Keller N P. Signaling pathways connecting mycotoxin production and sporulation [J]. Mol Plant Pathol,2006,7(4):285-301.
- [22] Diener U L, Davis N D. Limiting temperature and relative humidity for growth and production of aflatoxin and free fatty acids by *Aspergillus flavus* in sterile peanuts [J]. J Am Oil Chem Soc,1967,44(4):259-263.
- [23] Northolt M D, Verhulsdonk C A H, Soentoro P S S, et al. Effect of water activity and temperature on aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus* [J]. J Milk Food Technol, 1976,39(3):170-174.
- [24] 刘光宪,祝水兰,周中英,等. CO₂ 密闭贮藏对花生脂肪氧化及黄曲霉生长的影响[J]. 食品研究与开发,2017,38(6):197-200.
- [25] 徐新刚,付加雷,闫雪生. 柏子仁和柏子仁霜中脂肪酸的GC-MS比较分析研究[J]. 齐鲁药事,2009,28(9):523-524.
- [26] Tiwari R P, Mittal V, Singh G, et al. Effect of fatty acids on aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus* [J]. Folia Microbiol,1986,31(2):120-123.
- [27] Yan S J, Liang Y T, Zhang J D, et al. Autoxidated linolenic acid inhibits aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus flavus* via oxylipin species [J]. Fungal Genet Biol,2015,81:229-237.
- [28] Burow G B, Nesbitt T C, Dunlap J, et al. Seed lipoxygenase products modulate *Aspergillus* mycotoxin biosynthesis [J]. Mol Plant Microbe In,1997,10(3):380-387.
- [29] 罗小荣,李人超,付刚剑,等. 莲子中黄曲霉毒素去除方法研究[J]. 现代食品,2017,19:115-119.

(收稿日期 2018-03-16)