

- activity of a weed-suppressing orchid, *Bletilla striata* [J]. *Weed Biol Manag*, 2010, 10(3): 202-207.
- [29] 崔保松, 宋 杰, 李 帅, 等. RP-HPLC 同时测定山慈菇药材中 dactylorhin A 和 militarine 的含量 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4347-4350.
- [30] 管伦兴, 储益平. 云南丽江山慈菇品种考证及有效成分秋水仙碱含量的研究 [J]. 中药与临床, 2015, 6(3): 1-3.
- [31] 林新艳, 王 宓, 徐 超, 等. 正交试验法优选山黄祛痛喷雾剂醇提工艺 [J]. 中国药业, 2019, 28(9): 28-30.
- [32] 杨红燕, 项微微, 李玲燕. HPLC 法指纹图谱在山慈菇真伪鉴别中的应用 [J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(1): 72-73.

菊苣根中二氧化硫残留量分析及其风险评估

李耀磊¹, 巨珊珊¹, 张 冰^{1*}, 吴 昊¹, 任志鑫¹, 王 雨¹, 林志健¹, 金红宇², 马双成²

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要: 目的 分析菊苣根中二氧化硫残留量, 并对其进行风险评估。方法 菊苣根加酸后水蒸气蒸馏, 3% 双氧水吸收、氧化, 离子色谱法测定二氧化硫含量。测定条件为 IonPac AS-11-HC 阴离子交换柱 (4 mm×250 mm, 10 μm), 洗脱液 20 mmol/L KOH 溶液; 柱温 30 ℃; 体积流量 1 mL/min; 电导检测器检测。基于危害系数法 (HI) 进行风险评估。结果 硫酸根在一定范围内线性关系良好 ($r=0.999\ 9$), 平均加样回收率为 91.3%, RSD 为 0.45%, 残留量为 7.8~46.3 mg/kg。结论 菊苣根中二氧化硫潜在的安全风险整体较低。

关键词: 菊苣根; 二氧化硫; 风险评估; 离子色谱

中图分类号: R284.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)06-2053-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.06.060

外源性有害残留物的监测对中药质量控制具有重要的意义, 是中药材及饮片质量评价时不可或缺的一部分^[1]。由于中药材及饮片在贮藏时, 容易产生虫蛀, 破坏药材及饮片的质量, 故传统多采用硫磺熏蒸的方法防止虫蛀^[2-3]。硫磺熏蒸是我国药农传统习用中药材产地粗加工方法, 但硫磺熏蒸后的中药材及饮片中残留有挥发性二氧化硫, 过量的含硫物质的残留会对人体健康产生损害。因此, 关注中药材及饮片中的二氧化硫残留对于药品质量、疗效及患者安全具有重要的意义。

菊苣根为维吾尔族习用药材, 是常用的药食同源品种, 其具有调节血脂、降尿酸的作用, 可改善由高脂高嘌呤饮食引起的腹型肥胖、高尿酸血症^[4-6]; 在日常生活中, 菊苣根多用来泡水服用, 市场上更有众多菊苣根茶相关产品。菊苣根中含有多糖, 因此在常规贮藏过程中极易产生虫蛀等问题而影响其质量, 硫熏是解决其虫蛀问题的方法之一。根据 2020 年度中药材/中药饮片质量不合格数据统计报告, 在 1 047 批药材及饮片中, 二氧化硫项目不合格有 25 批, 约占 2.4%。由此可见, 中药材及饮片过度硫熏问题仍然存在。本研究通过收集不同产地的菊苣根及饮

片, 将样品经加酸后水蒸气蒸馏法进行处理, 采用离子色谱法, 初步分析菊苣根中二氧化硫残留量情况, 对其安全性进行风险评估, 为菊苣药材质量评价提供基础数据支撑。

1 材料

1.1 仪器 ICS-3000 型离子色谱仪, 配置电导检测器 (美国赛默飞公司); XS105DU 电子天平、FX-200 电热套 (天津市泰斯特仪器有限公司); Milli-Q 超纯水仪 (美国 Millipore 公司)。

1.2 试剂与药物 硫酸根标准物质溶液 [中国计量科学研究院, 编号 GBW (E) 080266]。26 批菊苣根收集于河北安国、安徽亳州等地药材市场, 以及部分药店、药材公司 (编号 JJG1~JJG26), 经北京中医药大学中药学院张冰教授鉴定为正品。过氧化氢 (30%, 优级纯)、盐酸 (优级纯)、无水亚硫酸钠 (分析纯) (国药集团化学试剂有限公司); 水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 采用离子色谱法测定二氧化硫含量。分析采用 AS11-HC 阴离子交换柱 (4 mm×250 mm, 10 μm)、

收稿日期: 2021-09-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (U20A20406); 北京市自然科学基金项目 (7212178)

作者简介: 李耀磊 (1990—), 男, 博士, 研究方向为中药防治代谢性疾病、中药药物警戒与合理用药

* 通信作者: 张 冰 (1959—), 女, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向为中药药物警戒与合理用药、中药药性理论与名老中医传承、中药防治代谢性疾病

AG11-HC 保护柱 (50 mm×4 mm); 洗脱液 20 mmol/L 氢氧化钾; 体积流量 1 mL/min; 柱温 30 ℃; 配备阴离子抑制器、电导检测器。

2.2 对照品溶液制备 精密量取硫酸根标准物质溶液适量, 加水制成 1 000 μg/mL, 分别精密量取适量, 加水制成 1、5、20、50、100、200 μg/mL, 即得。

2.3 供试品溶液制备 参考文献 [7] 报道, 精密称取药材粉末 5 g, 于置瓶两颈圆底烧瓶中, 加 50 mL 水振摇以使其分散均匀, 接通水蒸气蒸馏瓶, 以 100 mL 纳氏比色管为吸收瓶, 吸收瓶中加入 3% 过氧化氢溶液 20 mL 作为吸收液, 将吸收管下端插入吸收液液面以下。开始蒸馏前, 在两颈圆底烧瓶中加入 5 mL 盐酸, 迅速密塞, 开始蒸馏, 保持沸腾并调整火力, 使吸收管端馏出液流出速率约为 2 mL/min, 蒸馏至吸收瓶中溶液的体积约为 95 mL, 用水洗涤尾接管并将其转移至吸收瓶中并稀释至刻度, 摇匀, 放置 1 h 后微孔滤膜过滤, 即得。

2.3 线性关系考察 精密量取硫酸根标准物质溶液适量, 在“2.1”项色谱条件下进样测定。以硫酸根质量浓度为横坐标 (X), 响应值为纵坐标 (Y) 进行回归, 得方程为 $Y=0.9989X+0.1569$ ($r=0.9999$), 在 1~200 μg/mL 范围内线性关系良好。另外, 测得精密度 RSD 为 0.36%, 平均加样回收率为 91.3%, RSD 为 0.45%。

2.4 残留量测定 菊苣根中二氧化硫残留量在 7.8~46.3 mg/kg 范围内, 平均 18.5 mg/kg, 见表 1。2020 年版《中国药典》^[8] 规定, 山药、牛膝等部分药材中二氧化硫残留量不得超过 150 mg/kg, 可知本实验所用药材均符合上述要求。

表 1 二氧化硫残留量测定结果 (mg/kg, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

编号	残留量	编号	残留量
JJG1	7.8±1.0	JJG14	24.7±0.1
JJG2	13.9±1.0	JJG15	15.5±0.9
JJG3	22.4±2.2	JJG16	33.2±1.3
JJG4	12.9±0.5	JJG17	11.6±0.7
JJG5	12.6±0.9	JJG18	16.1±0.9
JJG6	14.8±0.6	JJG19	10.2±0.3
JJG7	18.3±0.6	JJG20	10.5±0.8
JJG8	27.3±1.6	JJG21	11.5±0.8
JJG9	13.3±0.3	JJG22	14.4±0.6
JJG10	17.5±0.9	JJG23	16.3±1.5
JJG11	18.5±1.7	JJG24	46.3±1.9
JJG12	13.6±0.3	JJG25	22.1±0.8
JJG13	24.8±1.6	JJG26	30.1±1.7

2.5 风险评估 根据二氧化硫残留量分析结果结合菊苣根使用特点, 从食用、药用两方面进行风险评估^[8]。

2.5.1 方法建立 菊苣根作为食品, 主要是以泡茶等形式使用, 故首先以膳食风险评估为基础, 根据日服用量 (IR, 18 g)、二氧化硫残留量 (C, mg/kg)、人体质量 (W, 60 kg) 进行日暴露量 (Exp) 的计算, 公式为 $Exp =$

$\frac{IR \times C \times 1000}{W}$ (1 000 为单位换算系数)。再采用危害系数法

(HI) 进行风险评判, 公式为 $HI = \frac{Exp}{HBGV}$, 其中 HBGV 为

健康指导值, $HI > 1$ 表示具有潜在的风险, < 1 表示风险较低。根据联合国粮农组织 (FAO)、世界卫生组织 (WHO) 联合食品添加剂专家委员会 (JECFA) 规定^[9-10], 二氧化硫类物质作为食品添加剂使用时 HBGV 为 0~0.7 mg/kg, 表明日最大摄入量不得超过 0.7 mg/kg。

再评估菊苣根药用时二氧化硫带来的真实风险, 选择使用频率 (EF)、一生服用年限 (ED)、平均寿命天数 (AT, 70×365 d)、安全因子 (T) 作为指标, 结合药材临床应用特点及前期研究基础, 确定 EF 为 30 d, ED 为 20 年, T 为 10 (即表示每天服用的中药中二氧化硫残留量不超过膳食中的 10%)^[11], 公式分别为 $Exp = \frac{EF \times ED}{AT} \times$

$\frac{IR \times C}{W}$ 、 $HI = \frac{Exp \times T}{HBGV}$ 。

2.5.2 结果分析 菊苣根作为食品使用时, 二氧化硫日暴露量见图 1, 风险评估见图 2, 可知 $HI < 1$, 表明其食用健康安全风险较小; 菊苣根作为药品使用时, 两者分别见图 3~4, 可知 $HI < 1$, 表明其药用健康安全风险也较小。

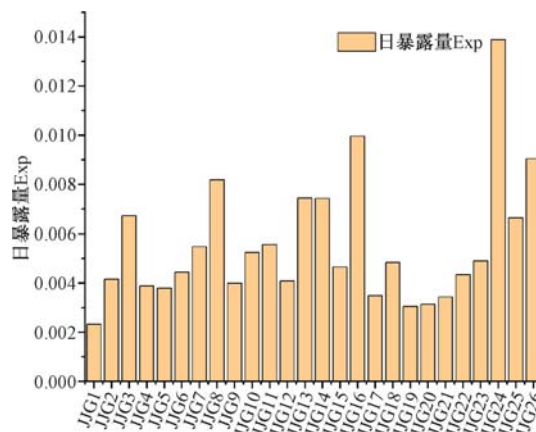


图 1 菊苣根作为食品使用时二氧化硫日暴露量

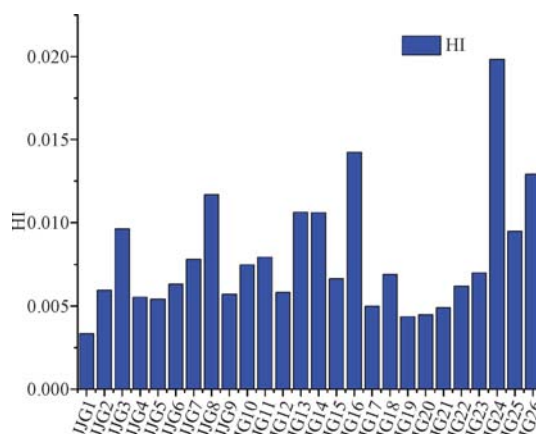


图 2 菊苣根作为食品使用时二氧化硫风险评估

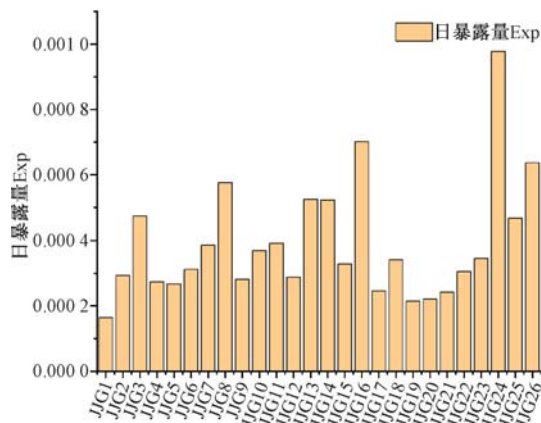


图 3 菊苣根作为药品使用时二氧化硫日暴露量

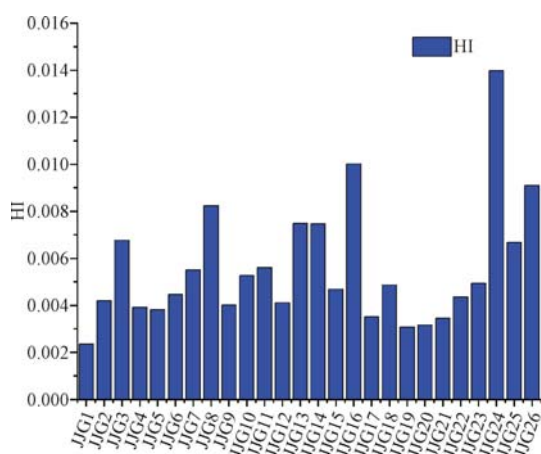


图 4 菊苣根作为药品使用时二氧化硫风险评估

3 讨论

亚硫酸盐能够引发哮喘、过敏等症状^[12]，过多的摄入亚硫酸盐能够使机体骨质钙大量流失^[13]。亚硫酸盐不仅能够增加 HepG2 细胞膜的通透性，而且可导致肝细胞内甘油三酯的异常蓄积^[14]。除此之外，硫磺熏蒸后的药材大多色泽变白，提升了药材及饮片的外观之美；硫磺熏蒸后的药材多数特有的气味消失，伴随刺鼻酸气^[3]。硫磺熏蒸能够使部分药材中的有效成分发生变化，如王赵等^[15]人发现，白芍中药药苷含量随着硫磺熏蒸程度的加剧，其含量明显下降，发现芍药苷部分转化为芍药苷亚硫酸酯，此种变化对于药材中的有效成分是不可逆的。

在目前的研究中，药材中二氧化硫检测方法多种多样，如酸碱滴定法、气相色谱法、离子色谱法、比色法、酶联免疫法等^[16-18]，以上方法的灵敏度、线性范围、准确性等差异较大，部分方法存在局限性。本研究采用离子色谱法测定分析菊苣根中的二氧化硫，其灵敏度较高，准确性及专属性较好，可保证测定过程质量可控。另外，在前处理方面，前处理装置的密闭性对实验结果影响较大；同时，双氧水的氧化能力、盐酸的加入时间等均可影响结果的稳定性。因此，需严格按照操作方法全面把控水蒸气蒸馏速度、试剂有效期、装置稳定性等因素。

硫磺熏蒸在一定程度上可防虫防霉，便于中药材及饮

片的贮藏，但是另有硫磺未规范使用的情况，常用于保湿、增重、改善外观等而过度使用。根据本研究收集到的样品，菊苣根饮片外包装多有无硫标识，结合分析结果来看，菊苣根二氧化硫残留量普遍较低，并且符合 2020 年版《中国药典》通用性残留量限度要求。过度硫磺后的药材可采用脱硫技术使亚硫酸盐的残留较少^[19]，逃避监管等行为。由此可见，后续还需持续关注药材中硫磺情况，保证药材的安全性及有效性。

风险评估在中药外源性有害残留检测方面发挥着重要的作用，合理的风评估方法不仅有助于中药中有害物质风险的准确评估，结合大样本筛查结果，制定合理的限量要求；而且可以有效评估含外源性有害物质的中药临床安全风险。前期建立基于毒害成分的中药临床安全性评价方法，使含有毒害成分的中药的风险评估更加贴近临床实际用药^[9]。本研究根据菊苣根的应用特征，基于食用和药用两方面，对二氧化硫残留量进行风险评估，根据中药材临床使用特点，纳入贴近临床实际的用药因素，如煎煮方式、使用频率、年限等因素，同时赋予药品在膳食中的适宜权重，使其更真实地反映临床用药风险，得到更准确的风险评估结果，从而指导临床用药、质量控制等。

4 结论

本实验通过收集不同产地的菊苣根及饮片，将样品经加酸后水蒸气蒸馏法进行处理，采用离子色谱法，初步分析菊苣根中二氧化硫残留量情况，并针对食用及药用两方面进行安全性风险评估，测定结果及风险评估结果均表明，菊苣根中二氧化硫残留量较低，整体风险较小。菊苣根中二氧化硫的残留特征分析及安全性风险评估对于菊苣药材质量评价、临床用药安全性等具有重要的意义，本研究为菊苣药材后续研究提供数据支撑。

参考文献：

- [1] 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]. 中国药学杂志, 2015, 50(2): 99-103.
- [2] 许玮仪, 于江勇, 金红宇, 等. 我国 2013-2017 年中药材及饮片硫磺熏蒸情况调查以及二氧化硫残留量限度标准建议[J]. 中国药房, 2019, 30(24): 3330-3336.
- [3] 高 妍. 当心“白富美”中药——防硫毒[J]. 中国食品药品监管, 2019(7): 95-97.
- [4] 徐慧哲, 王 雨, 毛秋月, 等. 菊苣化学成分及其防治尿酸相关代谢性疾病研究进展[J]. 世界中医药, 2021, 16(1): 35-40.
- [5] Wang Y, Lin Z J, Zhang B. *Cichorium intybus* L. extract suppresses experimental gout by inhibiting the NF- κ B and NLRP3 signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19) 4921.
- [6] 申玲玲, 朱春胜, 许石钟. 基于网络药理学的菊苣抗高脂血症作用机制研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(12): 2300-2306.
- [7] 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.
- [8] 李耀磊, 张 冰, 张晓朦, 等. 基于毒害成分的中药临床安全性评价与思考[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(6): 520-524.
- [9] World Health Organization. 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>.
- [10] 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>.
- [11] 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.
- [12] Kang C Z, Lai C J S, Zhao D, et al. A practical protocol for comprehensive evaluation of sulfur-fumigation of *Gastrodia Rhizoma* using metabolome and health risk assessment analysis [J]. *J Hazard Mater*, 2017, 340: 221-230.
- [13] 党卫红. 亚硫酸盐的毒性作用[J]. 河南预防医学杂志, 2008, 19(4): 318-320; 322.
- [14] 赵春燕, 原福胜, 白剑英, 等. 亚硫酸钠对 HepG2 细胞毒性的实验研究[J]. 环境与健康杂志, 2012, 29(3): 203-206; 289.
- [15] 王 赵, 陈玉武, 王 琼, 等. 硫熏白芍的质量评价[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(16): 3074-3078.
- [16] 张 丹. 中药材中二氧化硫残留量测定方法的对比分析[J]. 黑龙江中医药, 2020, 49(4): 180-181.
- [17] 谢嘉驰, 彭 曦, 周亚敏, 等. 显色法快速检测 10 种中药材中二氧化硫残留[J]. 中成药, 2017, 39(8): 1655-1660.
- [18] 孙 磊, 岳志华, 陈 佳, 等. 离子色谱法测定中药材中总二氧化硫残留[J]. 中国药事, 2011, 25(4): 336-338.
- [19] 张 萍, 李宁新, 李明华, 等. 2019 年全国中药材及饮片质量分析报告[J]. 中国现代中药, 2020, 22(5): 663-671.

不同产地初加工方法对云木香品质的影响

杨天梅¹, 李纪潮¹, 杨美权¹, 许宗亮¹, 杨绍兵¹, 杨维泽¹, 左应梅¹, 刘灿东², 张金渝^{1*}

(1. 云南省农业科学院药用植物研究所, 云南 昆明 650200; 2. 维西傈僳族自治县农业农村局, 云南 维西 674600)

摘要: 目的 研究不同产地初加工方法对云木香品质的影响。方法 对药材分别进行晒干、阴干、烘箱烘干、冻干等处理, 采用 HPLC 法测定木香烃内酯、去氢木香烃内酯含量, 烘干法测定水分含量, 总灰分测定法测定灰分含量。结果 烘箱烘干、冻干、微波干燥所需时间较短, 烘箱 40℃ 烘干后木香烃内酯、去氢木香内酯含量最高, 各批药材水分、灰分含量均达到药典规定。结论 烘箱 40℃ 烘干为云木香最佳初加工方法。

关键词: 云木香; 产地初加工方法; 木香烃内酯; 去氢木香内酯

中图分类号: R282.4

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)06-2056-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.06.061

云木香为菊科云木香属云木香 *Aucklandia costus* (Falc.) Lipsch. 多年生草本植物^[1], 具有行气止痛、健脾消食的功效, 用于胸胁、脘腹胀痛、泻痢后重^[2], 为许多中成药的原材料, 如木香顺气丸、六味木香丸、止痢宁片等^[3-6]。去氢木香内酯和木香烃内酯为主要的倍半萜类成分^[7], 具有抗肿瘤、抗炎、抗菌等作用^[8]。中药材产地初加工是药材品质形成的关键因素, 它决定中药材、中药饮片及制剂的质量, 科学合理的产地初加工方法至关重要^[9]。商品云木

香主要以栽培为主, 产地初加工成为木香药材生产及质量形成的源头。

通过对云木香主产地丽江鲁甸、迪庆维西等实地调查得知, 云木香产地初加工方法混乱, 干燥方式有晒干、烘干(烤房烘干、柴火烘干和烤箱烘干)、炕干和阴干; 干燥后有撞皮和不撞皮, 造成了云木香品质参差不齐的现状。李晓花等^[10]考察了不同干燥温度对云木香中木香烃内酯和去氢木香内酯的含量的影响, 发现随着干燥温度的升高,

收稿日期: 2020-10-30

基金项目: 云南省科技厅重大科技专项(2017AB002, 2017AB004)

作者简介: 杨天梅(1983—), 女, 硕士, 高级实验师, 从事中药材加工研究

*通信作者: 张金渝(1975—), 男, 博士, 研究员, 从事中药材资源育种及栽培。E-mail: zjy_wb740921@sina.com