

中药材农药残留研究概况

李 宝 芬

沧州中西医结合医院,河北省沧州市黄河西路 31 号,061001)

★ 通讯作者:libaofen618@sina.com,(0317)2078635

[摘 要] 简要介绍了国际组织对中药农药残留限量标准的制订概况和中药农药残留的国内研究现状,评述了中药农药残留面临的问题、发展的趋势与解决问题的措施。

[关键词] 中药材;农药残留;限量标准

近些年来,世界各国对天然药物的需求日益扩大,尤其对绿色药品尤为关注。中药材有效成分的不确定与农药、重金属等有害物质的残留量超标是中药跻身世界的两大障碍。中草药农药残留量的国家标准目前不多见,《中华人民共和国药典》(一部)只规定了黄芪和甘草的农药残留量限度标准,对其他药材及中药制剂尚未制定有关限量标准。中药走向世界,必须制定和完善现代中药标准和规范,运用先进的科学技术手段,加强中药质量控制技术和研究,建立中药材和中药饮片的质量标准及有害物质限量标准,提高中成药、中药饮片、中药新药等的质量控制水平,建立和完善中药种植(养殖)、研究开发、生产、销售的标准和规范,保证中药产品安全有效、质量可控。

1 中药农药残留的种类

根据不同的标准,农药可以分为许多种类^[1]。一般说来,有机氯类农药容易通过在生物体内积聚引起慢性中毒,降解半衰期长,而有机磷农药则容易引起急性中毒但降解半衰期短。其中有机氯类杀虫剂曾是各国杀虫剂中使用最广泛的一大类,由于其残留量大,毒性大,污染性强,因此,在农残研究中很受重视。药材中有机氯农药的检测,目前主要有六六六(BHC)、滴滴涕(DDT)以及五氯硝基苯(PCNB)。而有机磷农药化学结构中多有酯键,不稳定,因此在药材中残留较少。

我国中药材生产中规定了可以使用的低毒农药种类,但由于药材的种植者不能根据农药本身的物理、化学性质对中药材栽培植物群体的作用机制及其对生态环境的影响等因素,使用一些高毒及高残留农药(有时是几种混用)防治药材病虫害。由此造成了一些高毒及高残留农药在中药材中的残留。中药材生产过程中禁止使用的农药种类见表 1^[2]。

表 1 中药材生产中禁止使用的农药种类

种类	农药名称	禁用原因
有机氯杀虫剂	滴滴涕、六六六、林丹、艾氏剂、狄氏剂	高残毒
有机磷杀虫剂	甲拌磷、乙拌磷、久效磷、对硫磷、甲基对硫磷、甲胺磷、甲基异柳磷、治螟磷、氧化乐果、磷胺、地虫硫磷、灭克磷(益收宝)、水胺硫磷、氯唑磷、硫线磷、杀扑磷、特丁硫磷、克线丹、苯线磷、甲基硫环磷	剧毒、高毒
氨基甲酸酯杀虫剂	涕灭威、克百威、灭多威、丁硫克百威、丙硫克百威	高毒、剧毒或代谢物高毒
卤代烷类熏蒸杀虫剂	二溴乙烷、环氧乙烷、二溴氯丙烷、溴甲烷	致癌、致畸、高毒
无机砷杀虫剂	砷酸钙、砷酸铅	高毒
有机砷杀虫剂	甲基砷酸锌(稻脚青)、甲基砷酸钙(稻宁)、甲基砷酸铁铵(田安)、福美甲砷、福美砷	高残毒
有机汞杀菌剂	氯化乙基汞(西力生)、醋酸苯汞(赛力散)	剧毒、高残毒
氟制剂	氟化钙、氟化钠、氟乙酸钠、氟铝酸胺、氟硅酸钠	剧毒、高毒
有机磷杀菌剂	稻瘟净、异噁米	高毒
取代苯类杀菌剂	五氯硝基苯、稻瘟醇(五氯苯甲醇)	致癌、高残留

2 中药农药残留研究现状

2.1 中药材农药残留污染途径^[3]

中药材在种植过程中造成的直接污染:中药材的种植者缺乏基本的植保常识,对农药的选择是高效、低成本,甚至仍在使用一些禁用农药。为保产增收,种植者施药次数频繁,且经常是几种高毒农药混配使用。特别是在虫害严重时期,提高使用浓度,造成了中药材农药残留超标。

土壤和空气中残留的农药对中药材的间接污染:在中药材种植和生产过程中,中药材被动地从受到农药污染的环境,如土壤、水源、大气中吸收与积

累农药。

中药材在采收、加工、贮存、运输过程中造成的污染:农药施用时机和季节不合理,一些中药材产区,在施用农药后不久就开始采收。在中药的生产过程中,环节多,污染的可能性大,药材炮制中辅料、晾晒场所的污染及运输过程中都会造成污染。

2.2 中药材农药残留污染特点^[4]

目前我国中药的农药残留污染以有机氯农药为主,有机磷和拟除虫菊酯类农药次之,氨基甲酸酯类农药残留极少。中药中有机氯农药残留具有以下特点:①农药残留特别是有机氯类农药残留具有普遍性,药材中有机氯农药检出率相当高;②种植药材中农药残留量较高,野生药材中仅痕量检出;③栽培药材中药用部位为地下者受污染几率最大,部分药材栽培时间长,农药在植物体内蓄积,如人参、西洋参、三七等根茎类药材检出率高;④中成药中农药残留量一般较低;⑤同一地区的同种药材、同一药材的不同部位农药残留量也有较大差异;⑥不易发生急性中毒事件,但慢性蓄积不可忽视;⑦有机磷类和拟除虫菊酯类农药检出率较低,残留量也低。

2.3 中药有机氯农药残留研究现状

近年来,有关中药有机氯农药残留量的分析研究较多,但对其在中药植物体内残留规律及对土壤、中药体内的降解、脱除规律等研究较少。研究显示^[5-7],西洋参、三七部分药材有机氯农药严重超标,进口药材西洋参和番泻叶有机氯农药严重超标,说明国外虽禁用 BHC、DDT,但土壤中仍有残留。有机氯农药脂溶性大,西洋参种植过程中常用 PCNB 作为土壤消毒剂。党参的 PCNB 残留量超标最常见,可能是种植过程中常用 PCNB 作为土壤消毒剂所致^[8]。菊花中有机氯农药残留量叶略大于花,远大于根,可能由于有机氯农药多为脂溶性成分,而叶、花中含有大量挥发油,易蓄积所致^[9]。王元鸿等^[10]观察到,人参须的表面面积大,其有机氯农药残留量较其他部位高。我国栽培人参主要使用 PCNB 作为土壤消毒剂,因此有关人参中有机氯农药残留超标的研究也较多。魏云洁等^[11]观察到,桔梗有机氯农药残留量须根>韧皮部>叶>茎。张雪辉等^[12]总结有机氯农药的残留规律,认为 BHC 和 DDT 残留在土壤中,导致药材残留量根茎类>全草>果实类;PCNB 残留量果实类>根茎类>全草。此外,部分中药材中有机氯农药残留量较低,如枳实^[13]、瓜蒌^[14]、鸡血藤、枸杞子等。

3 常用中药材农药残留分析方法

3.1 农药残留分析方法

仪器分析是最常用的中药材中农药残留分析检测方法。常用的仪器分析方法有色谱法。依据流动相的状态色谱法又分为气相色谱法(GC)、高效液相色谱法(HPLC)和超临界流体色谱(SFC)等。

气相色谱法(GC)中对检测精度影响最大的因素是填充色谱柱(如 V-17, QF 等)。针对含氯等电负性较大元素的有机氯农药采用了灵敏度更高的电子捕获检测器(ECD),使填充色谱柱的柱效率太低、某些组份的检测峰不能完全分离、检测数据不够准确的情况有了很大改善。在此基础上,又进行了各种局部的改善。王元鸿等^[10]采用高分离效能的毛细管气相色谱检测了六六六、滴滴涕、六氯苯、五氯硝基苯、环氧七氯等有机氯农药残留量,结果表明样品中和对照品中待测组份的保留时间保持一致,各组份检测峰的分离效果令人满意。

薄层色谱法(TLC)在中药材残留农药定量分析中也获得了较为广泛的应用。TLC 无需特殊设备,简便易行,可同时分析多个样品,多用于复杂混合物的分离和筛选。TLC 除用特殊的显色剂观察斑点颜色和用 R_f 定性外,与其他技术联用,不仅可定性,而且可对样品中被分离的一种或多种成分进行定量分析。

近年来超临界色谱(SFC)在分析胺类、芳香油、鸦片碱等的应用日益广泛。开管柱型 SFC 分离胺类、氨基吡啶效果良好;填充柱 SFC 分离内酰胺、安息香类镇静剂等已取得了成功。制备型超临界色谱(Prep SFC)也已经问世,它可用来纯化饱和脂肪酸。另外,超临界色谱还可以与 GC、HPLC、TLC 及 MS 等联用,大大拓宽其应用范围。

高效液相色谱法(HPLC)在农残分析的应用越来越广泛,适合于分析热不稳定和强极性农药及其代谢产物,其局限性在于主要用于对热不稳定、难挥发的离子型农药,现常用于氨基甲酸酯类化合物分析测定。HPLC 可以与柱前提取、纯化及柱后荧光衍生化反应并与 MS 等联用,易实现分析自动化,同时一些新型检测器的问世在一定程度上提高了 HPLC 的检测灵敏度。

此外,仪器联用如 GC-MS 联用仪、HPLC-MS 联用仪、AAS-MS 联用仪酶免疫分析法和毛细管电泳法等,在中药材农药残留量分析中也逐渐增多。由于痕量残留农药的色谱检测方法比较可靠,是目

前比较成功的中药材农残检测的主流方法,被列为国家进出口商品农药残留量检测的标准方法之一。

3.2 残留农药的提取与净化

色谱分析样品的预处理,即待测农残的提取与净化,直接影响色谱分析结果,是一个进展缓慢的薄弱环节。由于目标检测药物大都是相对分子质量较高、结构复杂的化合物,它们与中药材基体间存在着较强的束缚作用力(物理或化学结合力),使得痕量的农药残留难以从束缚作用中解脱出来。适当的前处理是必不可少的步骤。至少仍普遍采用的方法为经典有机溶剂萃取方法,如浸取、索氏萃取等。这些方法不仅步骤多、费时、试剂消耗量大,并对操作人员健康和环境造成危害。一般地说,完成整个样品分析全过程,分析测定时间仅占 6%,而样品制备时间占 61%。如何开发使用溶剂量少,尤其是不用有机溶剂的样品制备与预处理技术应是当今痕量分析研究的热点之一。

痕量残留农药的提取:用于中药材中痕量农残提取的常见方法有漂洗法、组织捣碎法、振荡法、冷浸法、索氏萃取法、超声法、固相萃取法以及超临界萃取法等。目前比较常用的提取方法主要有振荡法、索氏萃取法、超声法等;萃取剂可以是纯溶剂或混合溶剂。常用的萃取剂有正己烷、石油醚、丙酮、水、乙腈等。

痕量残留农药提取液的净化:为了除去农药富集样品中对后面的定量分析造成干扰的杂质,常需进行适当的净化。常用的净化方法有液-液分配法、单一或混合填料的固相萃取法、磺化法和低温冷冻法等。

液-液分配法采用在农药富集样品中加入溶剂的办法分相,而低温冷冻法利用降低样品温度的办法分相。由于目标农药和干扰成分在两相间分配系数不同,达到提取干扰成分的目的。

磺化法是在样品中加入浓硫酸,利用浓硫酸有磺化作用使干扰定量分析的杂质或溶剂形成溶于水的磺化物,通过水洗来达到提取干扰物的目的。磺化法一般适用于较稳定的有机氯农药的净化。

单一或混合填料的固相萃取法^[15]在本质上就是吸附法,通过填料的选择性吸附来去除样品中的干扰杂质。这种方法可以是选择性吸附目标农药,再用洗脱液洗脱;也可以是对干扰杂质进行选择性吸附来实现干扰物的去除。此法常用微型柱,填料主要有硅胶、凝胶、 Al_2O_3 、纤维素、活性炭、Celite 545 等。

4 中药材农药残留量限度标准的研究

中药材质量直接影响中药产品的质量,衡量中药材质量标准除中药自身的有效成分外,还包括化学农药及重金属的污染。中药材中农药残留问题日益引起世界各国的重视,中药材中农药残留量的检测,早在 20 世纪 80 年代初就引起了我国有关部门的重视,并逐步建立了各种中药材中农药残留的限量标准和检测标准。国家中医药管理局于“七五”、“八五”期间组织浙江农业大学、上海中医学院、中国医学科学院药用植物研究所等单位对部分农药在“浙八味”、西洋参等药材中的消解动态进行了研究,并根据分析结果提出限量标准建议。

近几年,由中国药品生物制品检定所、中国医学科学院药用植物研究所、北京市药品检验所、广东省药品检验所和广州市药品检验所参加的国家中医药管理局重点课题“10 种中药中农药残留量检测方法与限量标准的研究”已完成,其中有机氯农药测定方法经有关专家审核,已收入 2010 年版《中华人民共和国药典》附录;“九五”攻关项目“中药材质量标准规范化研究”中“农药残留量和重金属的测定研究”获得单独立项;“创新药物与中药现代化”成为“十五”期间科技部组织实施的 12 个国家重大科技专项之一;中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所和中国医学科学院药用植物研究所联合申请了世界卫生组织(WHO)课题:“The development of international maximum residue level for pesticide in medicinal plants”。在国外 Schilcher 在 20 世纪 60 年代便开始这方面研究,并就研究结果进行了总结,1980 年 WHO 将中药中农药残留测定单独列为检测项目;90 年代以来,对中药材中农药残留检测方法又进一步进行了研究。

迄今为止,国内正式颁布的中药中农药残留的分析标准只有两个^[16],仅限六六六、滴滴涕的 4 个异构体和五氯硝基苯,显然与实际使用的农药品种相差很远。《中华人民共和国药典》(一部)附录记载了一套中药材中有机氯农药残留量的 GC 法检测法,但要求不全,仅有黄芪和甘草两个药材品种的限量标准,需要进一步完善。首先要对全国范围内的各种药材的农药残留量进行普查,然后根据普查结果,参照世界粮农组织(FAO)和 WHO 及我国对蔬菜、茶等作物的农药允许残留量,制定出常用、大宗中药材品种的农药残留限量标准。在此基础上,再制定出中成药的农药最大允许残留量(MRL),使得中成药的农残量控制有法可依,保障用药安全。

5 控制中药中农药残留量的建议研究措施

5.1 建立绿色药材生产基地^[17]

“药材生产基地”是指生产者以某种形式组织在一起专门从事药材生产,达到相当规模且形成一定优势的药材生产区。近些年来许多有实力的大型制药企业纷纷斥资建立自己的药材基地,建立绿色药材基地,研究并推行规范化种植技术,合理使用农药,建立科学合理的采收加工制度。相信随着国家、政府的大力推动,基地建设将会越来越走向规范化、科学化。

5.2 合理使用农药

除了要选择合理的农药品种,还要掌握合适的使用时期,在对杀伤害虫最有力的虫龄阶段进行防治,在收获前一定间隔时间内禁止用药。为了兼治多种病虫害,有时需要对不同的农药进行混用,混用农药间不能产生拮抗或降解作用,不使用增毒显著的混用配方。

5.3 中药材的抗病虫害品种的研究

如果能利用分子生物技术使植物自身获得抗病虫害的能力已成功地应用在药用植物上,增强抗病虫害能力,就不再需要大量的形形色色的农药,中药材将会成为低农残、高质量的绿色药材。

6 小结

虽然我国在检测农药残留方面的研究取得了一些进展,但均为被动的补救措施。要生产出合格的中药材,建立绿色中药材生产基地才是最根本的措施,具体包括:①根据中药材及中成药的特点建立一套快捷、简便、可靠、易普及的科学的农药残留量测定法,对中药材的农药残留量进行测定,根据结果制定相应的限量标准,成立监控机构,严格执行标准,对不合格产品应采取销毁并对相关人员及机构予以处罚的措施;②由于中药材的有机氯农药主要来源于土壤,选择药材生产基地应对土壤农药残留情况进行分析,建立优质中药材规范化生产基地,有计划和有组织地开发利用天然药物资源及开展中药材的人工种植,避免将中药材和果树、蔬菜、农作物间种、套种,避免农药污染,严格按国家制定的 GAP 生产,以提高药材的质量;③加强 GAP 法规宣传,提高药材种植人员农药使用知识,树立保护天然资源,改善生态环境,尽量不使用或使用低毒、无残留农药的观念,杜绝使用已禁用的高毒和伪劣农药,拓宽相应防治病虫害途径,如采用生物技术选育和推广中药材的抗病虫害品种,提倡生物防治法,使用生物农药,加大对中药材无公害防治的资金投入;④改善中

药加工的设备和仓储条件,加工高品质的绿色药用经济作物,禁止引入化学污染物。只有这样才能确保中药材、中成药质量及人类健康和患者用药安全,同时有利于增强我国中药材及中成药在国际市场上的竞争力。

参考文献

- [1] van der Hoff GR, van Zoonen P. Trace analysis of pesticide by gas chromatography [J]. J Chromatogr A, 1999, 843(1-2):301-322.
- [2] 陈君,陈惠珍,丁万隆. 中药材规范化生产必须科学使用农药[J]. 中药研究与信息,2000,2(8):23.
- [3] 王丽丽,夏会龙. 我国中草药中农药残留的特点[J]. 中草药,2007,38(3):471-474.
- [4] 马虹英. 浅谈中药中有机氯农药残留问题[J]. 中国药房,2005,16(21):1667-1669.
- [5] 张曙明,郭怀忠,陈建民. 黄芪、三七和西洋参中多种有机氯农药残留量分析[J]. 中国中药杂志,2000,25(7):402.
- [6] 马虹英,李新中,徐平声. 湖南省部分市售药材中有机氯农药残留情况研究[J]. 中国药学杂志,2005,40(16):1260.
- [7] 李玲玲,袁文杰,张水龙,等. 进口药材西洋参、番泻叶中有机氯农药残留量分析[J]. 中草药,2003,34(7):610.
- [8] 赵春杰,郝桂明,李欢欣. 毛细管气相色谱法测定党参中有机氯农药残留量[J]. 中国药学杂志,2002,37(7):527.
- [9] 乐巍,吴后南,王永珍,等. 有机氯农药在菊花中的残留规律研究[J]. 中国中药杂志,2002,27(4):298.
- [10] 王元鸿,荣会. 毛细管气相色谱法分析人参中有机氯农药残留量[J]. 分析化学研究简报,1994,22(9):931.
- [11] 魏云洁,孔祥义,王英平,等. 桔梗种有机氯农药现状及其在植株中的分布[J]. 特产研究,1999,3:39.
- [12] 张雪辉,陈建民,张曙明,等. 23 种中药材中农药残留量的研究[J]. 药学学报,2002,37(11):904.
- [13] 惠玉虎,王让成. 毛细管气相色谱法测定枳实及其提取物中有机氯农药残留量[J]. 中草药,2004,35(12):1368.
- [14] 巢志茂. 瓜蒌中有机氯农药残留量的含量测定[J]. 中国药学杂志,2004,39(3):179.
- [15] Hwang BH, Lee MR. Solid-phase microextraction for organochlorine pesticides residues analysis in Chinese herbal formulations [J]. J Chromatogr A, 2000, 898(2):245-256.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010 年版(一部)[M]. 北京,中国医药科技出版社,2010,附录 57.
- [17] 马小军,邹健强,肖小河,等. 我国药材基地建设的运营机制及关键技术[J]. 中国中药杂志,2000,25(11):643.

(收稿日期:2011-04-20;修回日期:2012-03-31)

[编辑:李 巍]