

· 综述 ·

中药农药残留问题研究与思考

薛健¹, 金红宇², 田金改², 林瑞超², 陈建民¹

(1. 中国医学科学院 中国协和医科大学药用植物研究所, 北京 100094; 2. 中国药品生物制品检定所, 北京 100050)

摘要:对目前中药农药残留研究状况进行分析讨论。通过对近期文献的查阅, 对中药中农药残留污染现状、标准、脱除方法及农药安全使用的研究进行综述及讨论分析。建议应该加快残留农药检测方法和限量标准的研究工作, 及时制订管理法规、加大监管力度, 同时从生产源头抓起才能根本解决中药农药残留问题。

关键词:中药; 农药残留; 限量标准; 绿色药材

中图分类号: R286.015

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)10-1578-04

Study and thought on issues of pesticide residues in Chinese materia medica

XUE Jian¹, JIN Hong-yu², TIAN Jin-gai², LIN Rui-chao², CHEN Jian-min¹

(1. Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100094, China; 2. National Institute for Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050, China)

Key words: Chinese materia medica; pesticide residue; limit standard; safe medicinal materials

中药质量除了中药自身的有效成分应稳定可控外, 中药中的农药残留问题已经引起大家的重视, 并威胁到人民的健康和生活的质量。我国的中药多是以食品或食品补充剂的身份出口到国外, 世界上许多国家和地区是按严格的标准要求中药, 只要某个指标超标一律停售并销毁。我国出口的中药在欧美等国市场上多次因农药残留超标等原因被查封^[1], 农药残留污染已成为中药走向世界的“瓶颈”, 影响到中药现代化、国际化进程。因此, 中药农药残留问题是我国中药研究领域迫切需要解决的关键问题之一。

1 中药农药残留现状

中药农药残留污染具有普遍性, 尤其是有机氯农药。根据“九五”攻关课题“中药材质量标准规范化研究”中对 72 种中药材的 850 份样品的检测 results 和“十五”重大科技专项“创新药物和中药现代化”中“有机氯农药残留研究”对 50 种中药近 500 个样品的测定结果及多年来的文献报道数据可以看出, 中药材中有机氯农药残留检出率达 90% 以上, 尽管大多在合格范围内, 总体超标率低于 10%, 但个别药材中六六六或滴滴涕残留超标现象非常严重, 如部分人参、三七、西洋参样品。据韩广奇^[2]报道, 2003 年全国出口 2 000 t 人参, 只有 500 t 属低农残人参, 而据李玲玲等^[3]报道的数据, 按 2005 年《中国药典》的标准衡量, 所测定的几批进口西洋参药材有机氯农药 100% 超标; 马虹英^[4]报道, 所测定的 19 批西洋参、人参样品全部检出有机氯农药残留, 其中仅有 4 批是符合进出口标准, 五氯硝基苯(PCNB)最高的达到 700 ng/g, 超过标准 7 倍; 所测定的 7 批三七样品也只有 4 批符

合标准。

人参、西洋参是最常用的药材和大众所熟知的药食兼用滋补品, 在我国还经常作为礼品送给亲朋好友, 长期的直接服用量相对于其他药材是很大的, 有机氯农药不易分解且具有强脂溶性, 能在人体中富集, 对人体健康造成威胁, 其慢性毒理作用主要表现在影响神经系统、内分泌系统和侵害肝脏、肾脏, 可引起内分泌紊乱、肝肿大、肝细胞变性和中枢神经系统等病变^[5]。因此, 这些药材的农药残留问题更应加倍关注。

根据文献报道的数据和作者对样品测定数据的积累, 总结出中药农药残留具有以下特点: 1) 中药中有机氯农药较其他类型的农药污染程度高, 污染程度为有机氯类 > 菊酯类 > 有机磷、氨基甲酸酯类, 有机磷和氨基甲酸酯类农药检出率较低, 只有人工种植历史久、虫害严重的药材如枸杞偶有检出; 2) 种植药材中农药残留量稍高, 而野生药材中仅有痕量检出; 3) 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的差异; 4) 根类、根茎类药材一般较其他类药材更容易被农药污染; 5) 中成药和提取物中残留农药较少, 残留量也低。因此, 应该对种植历史长、病虫害发生严重的根类药材有机氯类农药残留重点关注。

2 中药农药残留测定方法研究

对中药农药残留污染问题, 研究较早也最多的是测定方法的研究^[6-10]。测定方法从最初的比色法, 薄层半定量、定量方法发展到如今的 GC-MS、LC-MS-MS 法, 测定精确度和准确度逐步提高; 分析测定的农药类型也涵盖了有机氯、

收稿日期: 2007-03-14

作者简介: 薛健(1964—), 女, 河南人, 硕士学位, 研究员, 研究方向为中药成分分析、药物中有害污染物(残留农药、残留溶剂、重金属)分析。 Tel: (010)62895076 E-mail: xuejian200@sina.com

有机磷、菊酯、氨基甲酸酯等大多数生产中应用的农药类型,样品涉及到中药材、中成药、粉针剂、茶饮等类型,研究最多的是半衰期长、易引起蓄积毒性的有机氯类农药(六六六、DDT、PCNB等)。近期也有关于农药残留分析的研究报道^[11,12]。考虑到中药农药残留问题的重要性,科技部在“十五”科技攻关计划中设立了研究专项“50种中药农药残留检测方法和限量标准的研究”对中药中近60种中药的残留检测方法进行研究。目前国内比较权威的中药农药残留分析方法是2005年版《中国药典》中收录的方法,用气相色谱分别对有机氯、有机磷、菊酯类共24种农药进行分析测定。

分析文献报道的研究情况可以看出,许多的实验都是将《中国药典》中所收录的方法在不同药材上进行重复的测定,研究内容则类似于一般的中药分析,大多包括标准曲线、回收率、重复性等。但是,农药残留分析属于痕量分析,不同于成分分析等常量分析,又因为中药是一个性状、成分都很复杂的群体,农药的种类也很多,因此不能把一个方法用于所有中药,应针对具体中药、农药的特性来研究残留分析方法。

中药农药残留分析方法研究在以下几方面应该引起重视:1)首先应对全国药材生产、贮存加工及成药制作过程进行广泛的跟踪调研分析,对各种药材及成药农药污染的途径、种类进行摸底调查,建立污染数据库,对中药农药污染的可能性进行系统地评价,确定中药农药污染的风险系数,为中药中残留农药的种类确定和检测研究提供依据。2)在中药的种类确定的前提下,根据中药的特性分类进行检测研究方法研究,如在粮食食品领域,根据其属于动物性样品或植物样品、样品含水量高低、样品含油脂多少等分别有不同的处理方法。中药成分和性状更加复杂,更应分类研究,建立按中药特性分类的中药中农药多残留检测前处理技术集成平台。3)在进行分析方法研究时,添加回收试验常带来很大偏差,因为人为添加到样品中的农药和中药中的这种农药存在状态是完全不同的,中药样品中的农药有很大比例是药材生长过程中“吸收”到体内并有可能和药材的成分呈结合态,因此用临时添加附着在样品上的农药的回收率来说明方法的准确性是不妥的。本课题组的实验表明,与经典的完全提取法比较,曾有报道回收率很高的方法对样品中有机氯农药的提取率只有30%~50%,这将造成测定结果的偏差。因此,在建立一个方法时,应选择提取率高的方法而不是只关注其回收率。4)对于污染农药种类明确的中药,可以建立针对性强的测定方法;对于全面质量监督可以研究建立覆盖面广、系统性强、高技术集成的检测方法。也就是研究建立不同层次的中药农药残留检测的方法,一方面满足中药企业、基层监督管理部门应用需求,同时又有一套国家级权威仲裁部门和中药进出口部门使用的系统方法。这样可以照顾到检测方法的成本、测定的难易、是否便于基层单位掌握、是否易与国际接轨等多方面因素。

3 中药农药残留限量标准研究

中药农药残留问题是中药出口的“瓶颈”,但只靠提倡绿色中药材是不能从根本上解决问题的。现在有一种现象,凡

是中药出口企业对农药残留问题都非常重视,经常送样检测的一般是准备出口的产品样品,参考的标准也是准备出口目标国家或地区的标准,因为如果不积极检测,等出口时被口岸检测超标,不仅要退货还要承担高额的违约赔偿;而在国内销售的中药一般没有生产企业主动检测的,偶尔有样品送检也是因为新药报批资料的要求。因此,必须制订出相应的限量标准才能够有法可依,并加大执法和宣传的力度,使高残留农药的中药在国内外都没有市场,使优质无污染的中药获得更好的经济效益,这样才能使绿色中药的生产变成中药生产企业的自觉行为。

国际上对残留农药的危害极为重视,各国管理部门对粮食、水果、蔬菜等的农药残留量有明确的规定,并制定了严格的限量标准。日本厚生劳动省于2006年5月30日起正式实施新食品卫生法“肯定列表”制度,重新设定了734种农药、兽药及饲料添加剂(其中农药498种)的数万个最大允许残留限量标准;对尚不能确定具体“标准”的农药、兽药及饲料添加剂,设定 1×10^{-5} 的“一律标准”,一旦食品中残留物的量超过此标准,将被禁止进口或流通。我国也制订了食品中农药残留限量标准GB2763-2005,其中规定了130余种农药在各种食品中的残留限量。《美国药典》《英国药典》对40余种农药作了最大残留限量规定。日本第14版《药局方》中对人参和番泻叶中六六六、滴滴涕异构体共8种农药规定了限量标准;为了限制中药材进口以及保护本国中药材生产商的利益,日本汉方生药制剂协会于2005年5月发布有关中药材重金属与农残的行业新标准,并于该年6月起在日本正式施行。日本的新标准将原先人参等3个中药材的有关标准推广到14个中药材品种,并影响到含有这14个中药材的300多个中药材对日本的出口。国际上的中药标准之战已给我国的中药产业和中药出口带来严重的挑战。

我国现在执行的涉及中药农药残留限量的标准有2005年版《中国药典》中规定的甘草、黄芪标准;药用植物及制剂外经贸绿色行业标准(WM/T 2-2004);人参标准(GB/T 15517.1及GB/T 18335);甘草标准(GB/T 19618-2004);枸杞标准(GB/T 18672-2002);三七标准(GB 19086-2003)等,《北京市中药炮制规范》中对人参、枸杞饮片的农药残留量也做出了规定。

根据上述情况可以看出,我国目前中药农药残留限量标准很少,也很分散,不够系统,这与我国中药大国的身份很不协调,与国际上对中药的要求也相差较远,严重影响了中药的生产和出口。因此,标准制订迫在眉睫,应尽快组织力量调查中药农药残留背景和污染状况,获得基础数据,根据CCPR、美国FDA、欧盟等对于各种农药安全性的最新权威评价结论,由相关的中医、中药和毒理学专家对中药炮制、配伍、生产、使用、代谢过程进行系统的分析研究,对残留农药的安全风险进行评价,建立一套符合中药用药特点并与国际接轨的农药残留风险评估技术体系和模型,提出中药农药残留限量制定规程,制订限量标准。

4 中药中残留农药控制研究

4.1 中药中残留农药脱除研究:对于已经污染严重的药材,就不能出口和药用,这将造成很大的经济损失,针对药材中的残留农药的脱除方法也有一些研究,如万绍晖等^[13]采用CO₂超临界流体萃取法去除当归中残留的有机氯农药,国外也有相关的报道^[14,15]。另据郑兴等^[16]报道,1%洗洁精可使人参六六六、PCNB的残留量有一定程度的降低,剥去表皮也能降低药材中总体残留量;邹芳玉等^[17]采用光化学法对人参中残留农药进行降解研究也取得一定效果。

这些研究工作是对农药残留超标的药材进行后处理,试图降低残留农药量,但这些方法首先是被动的不得已而为之,还要有大量的人力、物力等成本支出以及相应的设备,其次有的方法在去除残留农药的同时还引起溶剂残留(溶剂提取法),甚至造成药材有效成分的流失(剥皮和萃取法),使药材品质下降,结果可能得不偿失。因此笔者建议,对农药残留超标的药材可以用提取有效成分弃去药渣的办法减少残留农药的危害,但也要针对不同药材的用途和农药的性质进行实验后方可应用。

4.2 中药生产中农药的科学、安全使用控制研究:残留农药的污染应从源头控制才是根本。也有一些控制药材农药残留的研究报道,如吴庆军等^[18]通过控制使用农药、调整耕作措施等手段降低收获药材中农残的量;樊瑛等^[19]进行了山楂病虫害无公害综合防治研究,应用农业的、生物的、物理的方法和无公害农药等技术措施,综合防治山楂多种病虫害,防治成本降低,农药残留也大幅度降低。在国家中医药管理局科技基金资助下,药用植物研究所科研人员完成了西洋参农药安全使用标准的课题研究,并在国家科技部社会公益基金的资助下,进行中药材农药安全使用控制技术的研究,拟通过对药材上农药残留动态的系统研究及农药对药材生长和成分的影响研究,提出绿色药材种植的农药安全使用标准。

通过在这方面研究经验的积累,笔者认为:1)首先应对药材种植环境的农药残留背景进行调查的检验,环境不达标不能种植药材;对一些残留超标率高的药材,应针对其农药污染途径和机制进行深入的研究,探索农药污染防控技术。中药材较农作物来说是一个更复杂的群体,目前,药材种植沿用的都是一般农业用地环境标准,但是在药材这个庞大的家族里,是否有一些药材对特定的农药有富集作用,农田土壤标准是否适用都应进行深入细致的研究。2)一些高残留农药如六六六、滴滴涕以及一些高毒农药如磷胺、甲胺磷、氧化乐果、敌敌畏等禁止在药材上使用。3)对允许使用的农药,农业部已经制订出多种作物的常用农药安全使用标准,包括剂型、施药方法、安全间隔期等,药材种植单位都应参照这些标准,并结合各种药材的病虫害发生特点通过实验总结出一套科学农药使用方案。4)在中药材储藏过程中,针对化学农药的安全性问题,利用辐照、气调、臭氧、高温、低温等方法研究无污染养护替代技术,尽量减少熏蒸农药的使用。5)在药材的炮制、中成药的生产过程中,要对加入的辅料进行农药残留检测和控制,以免在这个过程引入新的污染源。

5 讨论

根据以上的论述可以看出,我国中药的农药残留污染情况是存在的,虽然大多数中药是合格的,但是污染严重的几种药材恰好是出口量较大的品种,因此就经常有农残超标事件被曝光,对中药造成严重的不良影响。所以应该加快残留农药检测方法和限量标准的研究工作,及时制订管理法规,加大管理执法力度,使相关的企业重视并主动避免农药残留超标的现象出现。

测定方法和限量标准的研究目标只是得到一个判断残留是否合格的技术手段,不能根本解决药材中的残留农药问题,因此应鼓励绿色中药材的生产,在中药材种植这个中药生产的源头阶段,提倡农药安全使用规范的应用,这不仅可以改善目前我国中药材农药污染的现状,填补我国无污染、安全中药材在市场上的空白,而且也有利于增强我国中药材及中成药在国际市场上的竞争力。

References

- [1] Chen J C. The pollution of heavy metals and chemical in Chinese medicine [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2000, 7(8): 90-91.
- [2] Han G Q. The low production and the market problem of *Radix Ginseng* [J]. *Radix Ginseng Res* (人参研究), 2003 (2), 10-13.
- [3] Lin L L. Study on residues of organic chloride pesticides in import medicine of *Panax quinquefolium* L. and *Folium Sennae* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34 (7): 610-612.
- [4] Ma H Y, Li Y Z, Xu P S, et al. Studies on determination of organochlorine pesticide residues in parts of medicinal plants in Hunan market [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2005, 40(16): 1260-1263.
- [5] Fryas M M, Garrido Frenich A, Martınez Vidal J L, et al. Analyses of Lindane, vinclozolin, aldrin P, P-DDE, O-P-DDT and P-DDT in human serum using gas chromatography with electroncapture detection and tandem massspectrometry [J]. *J Chromatogr*, 2001, 760: 1-15.
- [6] Jian X, Chen J M, Du C G. The determination of carbofuran in *Semen Arecae* [J]. *Pesticide* (农药), 1989(28): 35-36.
- [7] Jian X, Chen J M, Ge X, et al. Study on residues of carbendazol in *Folium Isatidis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1996, 27(3): 156.
- [8] Zhang W, Zhang H M. The determination of organic chloride pesticides in several Chinese patent medicine [J]. *J Second Milit Med Univ* (第二军医大学学报), 1999, 20(4): 267-268.
- [9] Wang L, Cui Z P, Yang Y J. The determination of BHC in Shuanghuanglian injection by GC [J]. *Inf Tradit Chin Med* (中医药信息), 1999, 16(2): 63.
- [10] Jian X. The determination of pesticide residues in teas by GC [J]. *Lab Anal* (分析实验室), 2001, 20(1): 22-23.
- [11] Hao L L, Xue J. Multiresidue determination of 18 organochlorine pesticides in *Folium Ginkgo* [J]. *Anal Chem* (分析化学), 2006, 34(2): 231-234.
- [12] Wang L, Xia J, Ji S. Determination of 12 organophosphorus pesticides in *Folium Sennae* by GC [J]. *China Pharm J* (中国药理学杂志), 2004, 39(11): 861-863.
- [13] Wang Z H, Zhao C J, Xu M, et al. Study on removing organochlorine pesticide in *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels by supercritical fluid extraction-determination [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2003(3): 187-190.
- [14] Barnabas I J, Dean J R, Hitchen S M, et al. Selective extraction of organ chlorine and organ phosphorus pesticides using a combined solid phase extraction supercritical fluid extraction approach [J]. *Anal Chem Acta*, 1994, 291: 261-267.
- [15] Ling Y H, Teng H C, Cartwright C. Supercritical fluid extraction and clean-up of organ-chlorine pesticides in Chinese herbal medicine [J]. *J Chromatogr A*, 1999, 835: 145-157.
- [16] Zheng X, Piao J Y, Yao Y H. Research on method of washing away residue of organic chlorine pesticides in Ginseng [J]. *J Yanbian Univ* (延边大学学报), 2002, 28

- [17] Zou F Y, Sun S Y, Sun D L, *et al.* The degradation of pesticide residue in *Radix Ginseng* [J]. *Agric Circ Dev* (农业环境与发展), 2002, 19(4): 25-26.
- [18] Wu Q J, Wang B, Du Z B. The experiment of low residue in

Radix ginseng [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2000, 23 (1): 5.

- [19] Fan Y., Yang C Q., Zhang H. Study of the prevention and cure of pest in *Fructus Crataegi* [J]. *China Pharm J* (中国药学杂志), 1992, 17(11): 651-654.

红茶中多酚类物质的抗氧化机制及其构效关系

屠幼英¹, 杨子银^{1,2}, 东方¹

(1. 浙江大学茶学系, 浙江 杭州 310029; 2. 日本静冈大学应用生物化学系, 日本 静冈 422-8529)

摘 要:绿茶中主要多酚类物质为儿茶素。儿茶素抗氧化作用与机制已经较明确。茶黄素作为红茶中主要多酚类物质,是衡量红茶品质的重要指标,也是红茶中发挥生物学作用的主要物质。根据目前关于红茶中多酚类物质的研究报告,分析了茶黄素结构对抗氧化活性的影响,并阐明其发挥抗氧化作用的机制。

关键词: 红茶; 茶黄素; 抗氧化性; 机制; 构效关系

中图分类号:R282.710.5

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)10-1581-05

Antioxidation mechanism of phenolic compounds in black tea and its structure-activity relationship

TU You-ying¹, YANG Zi-yin^{1,2}, DONG Fang¹

(1. Department of Tea Science, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China; 2. Department of Applied Biological Chemistry, Shizuoka University, Shizuoka 422-8529, Japan)

Key words: black tea; theaflavine; antioxidation activity; mechanism; structure-activity relationship

近年来,自由基与多种疾病的关系已愈来愈被重视,自由基生物医学的发展使得探寻高效低毒的自由基清除剂——天然抗氧化剂成为生物化学和医药学的研究热点。21世纪现代农业的一个重要内容也是寻求和利用农产品的新的生物活性物质,其中抗氧化活性的研究至关重要。

抗氧化作用被认为是茶叶保健抗癌作用最重要的机制。在茶的多酚类物质中研究最多的是绿茶多酚,如儿茶素类的抗氧化作用。近年来,作为世界上消费量最大的茶类红茶,其抗氧化等生物活性也逐渐引起人们的重视。大量研究结果也表明儿茶素在经酶促反应生成的茶黄素及茶红素所起的生物学活性并没有降低,仍具有良好的抗氧化等作用,甚至在某些方面强于儿茶素^[1-3]。茶黄素是一类具有苯并萘醌结构的物质,通过儿茶素苯并环化作用而形成(图1)。目前已发现并鉴定的茶黄素种类共有28种^[4,5],其中茶黄素(TF或TF1)、茶黄素-3-没食子酸酯(TF-3-G或TF2A)、茶黄素-3'-没食子酸酯(TF-3'-G或TF2B)和茶黄素-3,3'-双没食子酸酯(TFDG或TF3)是4种最主要的茶黄素(图2)。本文将根据目前关于红茶中多酚类物质的研究报道,阐明其发挥抗氧化作用的机制,并分析其分子结构对抗氧化活性的影响。

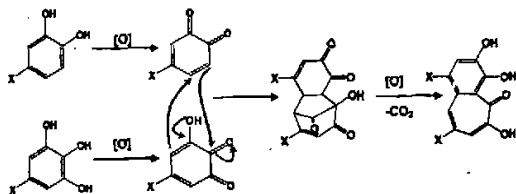


图 1 苯并葑醌酮结构形成的可能机制^[6]

Fig. 1 Possible mechanism for formation of benzotropolone structures

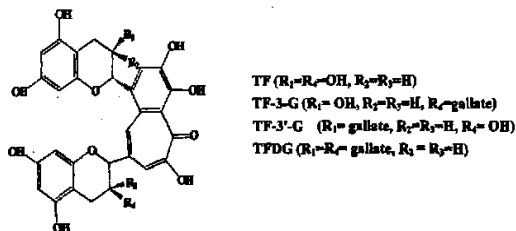


图 2 4 种主要茶黄素衍生物的化学结构

Fig. 2 Structures of four major theaflavine derivatives

收稿日期:2007-04-09

基金项目: 国家科技支撑计划“茶资源高效加工与多功能利用研究”(2006BAD06B01-02), 浙江省钱江人才计划“固定化细胞和氧化酶催化茶色素生物合成产业化”

作者简介:屠幼英,浙江大学茶学系博士生导师,教授,从事茶叶生物化学与综合利用研究。

Tel: (0571) 86971743 E-mail: youyvtu@zju.edu.cn