

不同产地黄连中重金属的含量测定及不同用药方式下 黄连重金属的风险评估

周利^{1,2}, 杨健^{1,3}, 詹志来^{1,3}, 舒少华⁴, 王升^{1,3}, 邓爱平^{1,2}, 马忠华⁵, 郭兰萍^{1,3*}

(1. 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; 2. 广东药科大学中药学院, 广东 广州 510006; 3. 中国中医科学院中药资源中心无限极中草药品质研究联合实验室, 北京 100700; 4. 华中农业大学植物科学技术学院, 湖北 武汉 430070; 5. 无限极(中国)有限公司, 广东 广州 510180)

摘要: 为了解黄连中重金属整体残留情况, 并对黄连中重金属进行风险评估, 本研究利用微波消解-ICP-MS法测定了不同产地黄连中重金属含量; 利用煎煮法及人工胃肠消化模型, 分别模拟黄连煎煮入药及原粉入药的服用方式, 测定重金属在两种入药方式下的转移率, 并利用靶标危害系数法 (THQ) 对黄连的重金属风险进行评估。结果显示, 在 ISO 国际标准下, 17 批黄连样品中重金属 Cu、Pb、As、Cd、Hg 含量的超标率分别为 0、12%、0、0、0。在水煎液和人工胃肠提取液中, 重金属 Cu、Pb、As、Cd、Hg 的转移率分别为 3.63%、1.69%、37.17%、20.86%、0 和 59.15%、29.98%、67.55%、104.59%、0。通过风险评估模型计算成人和小孩在两种用药方式下的 THQ 分别为 0.001 0、0.005 3 和 0.000 7、0.003 6, 黄连重金属限量理论值 (MRL) 均大于本研究样品中重金属含量。提示本研究中黄连重金属含量处于安全范围, 不会对人体产生明显危害; 黄连中重金属超标问题有可能为标准过严造成。本研究考察了不同产地黄连中重金属残留情况和黄连不同入药方法下重金属的溶出情况, 采用国际通用的健康风险评估模型对黄连中重金属风险进行评估, 为黄连重金属限量标准的制定奠定了基础。

关键词: 黄连; 重金属; 入药方式; 风险评估

中图分类号: R931

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 03-0432-07

Determination of heavy metals in Coptidis Rhizoma of different habitats and risk assessment of heavy metals under different ways of administration

ZHOU Li^{1,2}, YANG Jian^{1,3}, ZHAN Zhi-lai^{1,3}, SHU Shao-hua⁴, WANG Sheng^{1,3},
DENG Ai-ping^{1,2}, MA Zhong-hua⁵, GUO Lan-ping^{1,3*}

(1. 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; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 3. National Resource Center for Chinese Materia Medica-Infinity (China) Joint Laboratory Herbs Quality Research, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 4. Medicinal Plant Institute of Huazhong Agricultural University, College of Plant Science and Technology, Wuhan 430070, China; 5. Infinity (China) Company Ltd., Guangzhou 510180, China)

Abstract: Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was applied to this study to detect heavy metal contents in Coptidis Rhizoma from different habitats, for a comprehensive understanding of heavy metal residues in Coptidis Rhizoma. Decocting method and artificial gastrointestinal digestion model were used

收稿日期: 2017-08-31; 修回日期: 2017-10-16.

基金项目: 国家药典委员会药品医疗器械审评审批制度改革项目 (ZG2016-1); 中国中医科学院重点领域 (ZZ10-27); 国家重点研发计划 (2017YFC1700701).

*通讯作者 Tel: 86-10-64011944, E-mail: glp01@126.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0857

to determine transfer rates of heavy metals in assessment of health risk of heavy metals using the target hazard quotient (THQ) developed by the US EPA (1989). The results showed that excess rates of Cu, Pb, As, Cd and Hg of 17 batches of *Coptidis Rhizoma* were 0, 12%, 0, 0 and 0, respectively, under the ISO international standard of *Chinese medicine - Chinese herbal medicine heavy metal*. The transfer rates of Cu, Pb, As, Cd and Hg were 3.63%, 1.69%, 37.17%, 20.86% and 0 in decoction solution, respectively, and 59.15%, 29.98%, 67.55%, 104.59% and 0 in artificial gastrointestinal solution, respectively. The values of THQ under the two ways of administration in adults and children were 0.001 0, 0.005 3 and 0.000 7, 0.003 6, respectively, and the maximum residue limits (MRL) of heavy metals in *Coptidis Rhizoma* were higher than the contents of samples in this study. The research showed that the contents of heavy metals in *Coptidis Rhizoma* were in the safe ranges with no obvious risks to human body, indicating that the excessive of heavy metals in *Coptidis Rhizoma* might be attributed to the unduly strict standard. The contents of heavy metals in *Coptidis Rhizoma* of different habitats was estimated for health risks using international risk assessment model, which provides a reference for establishment of heavy metal standards in *Coptidis Rhizoma*.

Key words: *Coptidis Rhizoma*; heavy metal; different administration way; risk assessment

味连为毛茛科植物黄连 (*Coptis chinensis* Franch.) 的干燥根茎, 是我国传统中药黄连的来源之一^[1]; 目前, 市售黄连以味连为主流^[2]。黄连主要含小檗碱 (又称黄连素)、黄连碱等成分, 具有清热燥湿、泻火解毒等功效, 临床主要用于治疗泻痢、呕吐、湿热痞满、高热神昏等症^[3]。现代研究表明, 黄连还具有抗菌、抗病毒、降糖、降压等作用, 对治疗糖尿病、高血压等现代流行性高发性疾病有着重要意义, 医疗前景广阔^[4-6]。

黄连作为常用大宗药材, 不仅在临床上高频使用, 还远销东南亚及欧美等许多国家; 含黄连药材的大宗中成药品种, 如黄连上清丸、黄连清胃丸等亦有很高的市场占有率。近年来, 中药中重金属及有害元素残留问题在国内外引起越来越广泛的重视, 铅 (Pb)、镉 (Cd)、汞 (Hg)、砷 (As)、铜 (Cu) 等重金属元素被人体吸收, 蓄积至一定的量后会引发包括神经系统、内分泌系统、肝脏、肾脏及免疫系统等功能损害, 导致严重的健康问题^[7]。日前, 黄连中 Cd 超标的问题已成为黄连出口的重要障碍, 也引起了大众对黄连用药安全问题的关注, 严重影响了黄连产业的发展^[8]。

本研究针对黄连重金属元素超标问题, 以目前市售主流品种味连为研究对象, 对不同产地味连中重金属的含量进行测定, 以了解黄连重金属整体残留情况。结合黄连煎煮及原粉入药的两种入药方式, 考察在煎煮条件下黄连中重金属的溶出率以及在体外模拟人体消化过程, 测定在人工胃肠液中黄连重金属的生物可给性 (可被胃肠道溶出进而被吸收的部分重金属)^[9-11], 并采用国际上常用的靶标危害系

数法 (target hazard quotients, THQ)^[12]对黄连中重金属进行风险评估, 以期为黄连重金属限量标准的制定提供参考。

材料与方法

仪器与试剂 电感耦合等离子体质谱仪 (ICAP Q-MS 赛默飞世尔科技有限公司); CEM Mars 6 微波消解系统 (美国培安公司); 电子天平 (梅特勒-托利多公司); 超纯水系统 (赛默飞世尔科技有限公司)。砷、铜、铅、镉、汞标准溶液, 浓度均为 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 胡萝卜标准物质 (GBW10047), 购自中国计量科学研究院; 浓硝酸, 购置于默克化工技术有限公司; 双氧水 (分析纯), 购置于国药集团化学试剂有限公司; 去离子水 (电阻率 $\geq 18.2 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}^{-1}$)。

试药 采集了湖北利川、重庆石柱和四川峨眉等 3 个主流黄连产区的样品共 17 批, 经中国中医科学院中药资源中心詹志来副研究员鉴定, 均为味连。样品采集后用毛刷刷去须根和泥土, 置于烘箱中干燥, 粉碎后过筛备用。另于药店购买黄连饮片样品 5 批, 编号为 1~5 号, 置烘箱干燥, 粉碎后过筛备用。具体样品信息见表 1。

标准溶液的制备 精密吸取各标准储备溶液, 用 5% HNO_3 稀释, 配制以下相应元素质量浓度的混合系列溶液, 铜: 0、1、5、10、50、100、200 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; 砷、镉、铅: 0、0.1、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、20.0 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; 汞: 0、0.1、0.5、0.1、0.5、1.0、5.0 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。另精密吸取铯 (102Rh)、铋 (209Bi)、铟 (115In)、锗 (72Ge) 内标溶液适量, 用超纯水稀释成质量浓度为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的混合溶液, 即得内标溶液。

Table 1 Samples information of *Coptidis Rhizoma*. LC: Lichuan (Hubei); SZ: Shizhu (Chongqing); EM: Emei (Sichuan)

Province	No.	Location
Lichuan, Hubei	LC-1	Jiannan A
	LC-2	Jiannan B
	LC-3	Jiannan C
	LC-4	Jiannan D
	LC-5	Wangying A
	LC-6	Wangying B
Shizhu, Chongqing	SZ-1	Fengmu
	SZ-2	Shazi
	SZ-3	Huangshui A
	SZ-4	Guanmian
	SZ-5	Lengshui
	SZ-6	Huangshui B
Emei, Sichuan	EM-1	Kangmei A
	EM-2	Kangmei B
	EM-3	Kangmei C
	EM-4	Kangmei D
	EM-5	Kangmei E
Pharmacy	YP-1	Beijing Tongrentang A
	YP-2	Beijing Tongrentang B
	YP-3	Beijing Tongrentang C
	YP-4	Beijing Baoyuantang
	YP-5	Beijing Jingzhitang

仪器工作参数 ICP-MS 工作参数: 等离子体功率 1550 W; 辅助气体流量为 $0.80 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$; 冷却气体流量 $13.98 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$; 载气流量 $1.10 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$; 采样深度 5.0 mm; 采样锥孔径 1.0 mm; 截取锥孔径 0.4 mm; 分析模式: 碰撞气 (KED) 模式; 氧化物 < 1.9%; 雾化室温度 $2.63 \text{ }^\circ\text{C}$ 。ICP-MS 所用辅助气、冷却气和载气均为氩气。

线性和检出限 取空白对照溶液连续进样 11 次, 以空白对照溶液测定值的 3 倍标准偏差 (3SD) 所对应的待测元素浓度作为检测限; 将系列标准溶液分别进行分析, 得到各元素的线性方程和相关系数。

精密度实验 取样品溶液重复进样 6 次, 结果显示 Cu、Pb、As、Cd、Hg 浓度测定值的 RSD (%) 分别为 2.04、2.58、2.43、2.11、3.87, 显示精密度良好。

黄连药材及饮片中重金属含量待测液的制备 精密称取黄连样品粉末 0.3000 g (精确到 0.001 g), 置聚四氟乙烯消解罐中, 加入浓硝酸 5 mL, 浸泡过夜, 再加入双氧水 2 mL, 拧紧罐盖后置于微波消解仪中, 消解。消解程序为第一步, 升温时间 6 min, $100 \text{ }^\circ\text{C}$ 保持 3 min; 第二步, 升温时间 7 min, $160 \text{ }^\circ\text{C}$ 保持 4 min; 第三步, 升温时间 6 min, $190 \text{ }^\circ\text{C}$ 保持 30 min; 消解功率为 1600 W。消解完成后, 待消解液冷却至室温, 转

入 50 mL 量瓶中, 用少量超纯水洗涤消解罐 3 次, 洗涤液合并于容量瓶中, 用超纯水稀释至刻度。摇匀, 即得待测溶液。同时取等量浓 HNO_3 和 H_2O_2 , 采用同样方式消解, 做空白对照。在消解药材的同时消解国家标准物质胡萝卜, 并按相同的方法操作测定, 以证明该消解方法的可靠性^[13,14]。

黄连中重金属在水煎液中的溶出率考察

黄连水煎液的制备 取黄连饮片样品约 5.0 g, 加入超纯水 50 mL, 浸泡 30 min, 药材先用武火加热至沸腾, 然后继续用文火煎煮 30 min, 水煎液用 2 层脱脂纱布过滤。之后向药渣中加入超纯水 30 mL, 继续煎煮 20 min, 过滤, 合并两次滤液, 放冷, 转移至 100 mL 量瓶中超纯水定容至刻度, 备用。以上煎煮时间从沸腾之后算起。每个样品平行 3 次。

黄连水煎液的消解 取黄连水煎液 30 mL, 电热板低温浓缩至 5 mL 左右, 冷却后, 加硝酸 5 mL 继续消煮至清亮, 冷却后定容至 50 mL, 摇匀待测。同时随机抽取两份样品做加标回收实验。

黄连中重金属在人工胃肠液中的溶出率考察

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 取磷酸二氢钾 6.8 g, 加水 50 mL 使溶解, 用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 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^[1]。

黄连饮片粉末人工胃肠提取液的制备 精密称取药材粉末 0.5 g, 加入人工胃液 30 mL, 置于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 恒温摇床振荡提取 2 h, 于 $6000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 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 30 mL, 重复以上操作, 即得人工肠液提取液^[10]。每个样品平行 3 次。

人工胃肠提取液的消解及重金属的含量测定 分别取人工胃肠液各 25 mL, 电热板低温浓缩至 5 mL 左右, 冷却后, 加入硝酸 5 mL 和双氧水 1 mL, 盖上罐盖后置于微波消解仪中按程序进行消解。待消解液冷却后用超纯水定容至 50 mL 容量瓶中, 测定。取 5 批样品的测定结果, 分别计算各重金属在黄连饮片中的平均含量、水煎液中平均溶出量和在人工胃肠液中的平均溶出量。

黄连中重金属的风险评估

THQ 值的计算 THQ 靶标危害系数方法是美国环保局 (USEPA) 提出的一种用于评估人体通过食物摄取重金属风险的方法^[15]。本文根据 USEPA 的指

导结合本研究的实验数据计算不同给药方式下黄连重金属 THQ。若 $THQ < 1$, 则认为人体负荷的重金属量未对人体健康造成明显影响, 否则认为人体所负荷的重金属量已危害到人体健康。

$$THQ = \frac{C \times EF \times ED \times FIR}{WAB \times TA \times RFD \times 1000} \quad (1)$$

式 (1) 中 C 为污染物中重金属质量分数 ($mg \cdot kg^{-1}$); EF (exposure frequency) 为每年暴露于毒物 (此处指黄连中重金属) 的天数 (每年 EF 设定为 30 天); ED (exposure duration) 为暴露于毒物 (此处指含重金属中药材) 的年数 (30 年); FIR (food ingestion rate) 每日摄取含污染物的食物量 (成人按平均每天服用 5 g 计, 儿童按 2 g 计); WAB (average body weight) 为人体平均体重 (采用国际通用标准成人 55.9 kg, 儿童为 32.7 kg); TA (average exposure time for non-carcinogens) 为平均接触非致癌毒物 (此处指含重金属中药材) 的时间, 为平均人寿命 70 年 $\times 365$ 。 RFD (oral reference dose) 为参考剂量, USEPA 提供的参考剂量 (每日) 为: $Cu = 0.04 \mu g \cdot g^{-1}$, $Pb = 0.0035 \mu g \cdot g^{-1}$, $As = 0.0003 \mu g \cdot g^{-1}$, $Cd = 0.001 \mu g \cdot g^{-1}$, $Hg = 0.0005 \mu g \cdot g^{-1}$ 。

黄连重金属限量值 (MRL) 的计算 根据 WHO 的《Quality control methods for medicinal plant material》中规定植物药中重金属应该为食物摄取中的一部分, 因此在计算其风险时应该考虑药物所占食物的比例, 在安全的 THQ 取值情况下 ($THQ=1$), 计算不同用药方式下黄连重金属的安全限量值。散剂的用量较汤剂用量小, 研究表明, 多数药物的散剂使用剂量为汤剂剂量的 9.6%~16.6%, 即剂量比约为 1:5~2:5^[16]。本研究设定黄连散剂成人每日用量为 1 g, 儿童每日用量为 0.5 g。

$$MRL = THQ \times \frac{FIR}{WF} \times \frac{WAB \times TA \times RFD \times 1000}{EF \times ED \times FIR} \quad (2)$$

式 (2) 中已有的项目取值与式 (1) 一致。 WF 为每日摄入食物总量 (根据《中国居民膳食指南》给出的人一天摄入各类食物种类与质量, 估算为成人一天食物摄入量约为 1.5 kg; 儿童一天的食物摄入量约为 800 g)。用 FIR 与 WF 的比值来表示服用药材占摄入食物总量的比例。

结果

1 线性和检出限

表 2 结果显示 5 种重金属元素线性关系良好, 符合分析要求。

Table 2 Regression equations, correlation coefficients, linear ranges and detection limits of the five heavy metals

Analyte	Linear equation	R^2	Linear range / $\mu g \cdot L^{-1}$	LOD / $\mu g \cdot L^{-1}$
Cu	$Y = 25\ 883.77\ x + 133\ 042.69$	0.997 5	0-200	0.047
Pb	$Y = 150\ 153.36\ x + 471\ 706.65$	0.999 6	0-20	0.029
As	$Y = 1\ 419.14\ x + 356.17$	0.999 9	0-20	0.075
Cd	$Y = 7\ 981.16\ x + 64.46$	0.999 9	0-20	0.003
Hg	$Y = 17\ 313.88\ x + 667.01$	0.995 3	0-5	0.005

2 标准物质中的重金属含量测定

由表 3 可知, 标准物质中重金属含量测定结果与标准值相比, 所有测定结果均在其证书值范围之内, 证明方法符合检测要求。

Table 3 The content of heavy metals in standard reference material for carrot

Analyte	Carrot (reference material)		
	Reference value / $mg \cdot kg^{-1}$	Measured value / $mg \cdot kg^{-1}$	Relative error/%
Cu	4.1 ± 0.3	3.89	-5
Pb	0.43 ± 0.07	0.39	-9
As	0.11 ± 0.02	0.11	0
Cd	0.034 ± 0.004	0.036	12
Hg	0.0032 ± 0.0008	0.0026	-19

3 不同产地黄连药材中重金属的含量测定

本研究共测定了 3 个产地 17 批黄连药材中重金属的含量, 总体而言, 样品中 5 种重金属平均含量水平由高到低依次为 Cu、Pb、Cd、As、Hg, 其中 Cu 含量为 $15.42 \sim 31.19 mg \cdot kg^{-1}$, 平均值为 $22.30 mg \cdot kg^{-1}$; Pb 含量 $0.86 \sim 10.80 mg \cdot kg^{-1}$, 平均值为 $3.64 mg \cdot kg^{-1}$; Cd 含量为 $0.230 \sim 1.249 mg \cdot kg^{-1}$, 平均值为 $0.55 mg \cdot kg^{-1}$; As 含量为 $0.09 \sim 0.32 mg \cdot kg^{-1}$, 平均值为 $0.15 mg \cdot kg^{-1}$; Hg 含量为 $0.0030 \sim 0.0125 mg \cdot kg^{-1}$, 平均值为 $0.01 mg \cdot kg^{-1}$ 。将不同产地黄连样品中重金属含量取平均值 (表 4), 并进行比较分析可知, 四川峨眉产黄连中 Cu、Pb、As、Cd 的含量较湖北利川和重庆石柱产黄连样品要高, 而 Hg 含量在 3 个产地黄连中没有显著差别。而湖北利川和重庆石柱两个产地所产黄连中重金属残留情况较为接近。

4 黄连水煎液中的重金属含量测定回收率

黄连水煎液中重金属含量测定回收率结果见表 5, 由表可知, 5 种重金属的回收率在 92.72%~103.84% 之间, 结果符合分析要求。

5 黄连水煎液及人工胃肠提取液中的重金属转移率

黄连水煎液及人工胃肠提取液中重金属的转移结果见图 1。由图可知, 5 批黄连饮片中, Cu 的平均含

Table 4 The content of heavy metals in *Coptidis Rhizoma* from different habitats. $n=6, \bar{x} \pm s$

No.	Content / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$				
	Cu	As	Cd	Hg	Pb
LC	21.99 ± 2.55	0.13 ± 0.07	0.41 ± 0.12	0.006 5 ± 0.001 9	1.38 ± 0.56
SZ	18.17 ± 2.02	0.12 ± 0.02	0.47 ± 0.11	0.005 1 ± 0.001 7	4.02 ± 2.42
EM	27.62 ± 4.19	0.20 ± 0.09	0.82 ± 0.31	0.009 1 ± 0.003 2	5.91 ± 4.21

Table 5 Recovery of the five heavy metals

Analyte	Spiked / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	Recovery %
Cu	20	96.96
Pb	10	97.24
As	1	103.84
Cd	1	101.06
Hg	0.5	92.72

量为 $35.37 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，其在水煎液及人工胃肠提取液中平均含量分别为 1.31 和 $20.76 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，即 Cu 在两液中的平均转移率分别为 3.63% 和 59.15% ；Pb 的平均含量为 $5.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，其在水煎液及人工胃肠提取液中平均含量分别为 0.09 和 $1.56 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，即 Pb 在两液中的平均转移率分别为 1.69% 和 29.98% ；As 的平均含量为 $0.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，其在水煎液及人工胃肠提取液中平均含量分别为 0.05 和 $0.08 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，即 As 在两液中的平均转移率分别为 37.17% 和 67.55% ；Cd 的平均含量为 $0.46 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，其在水煎液及人工胃肠提取液中平均含量分别为 0.1 和 $0.48 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，即 Cd 在两液中的平均转移率分别为 20.86% 和 104.59% ；Hg 的平均含量为 $0.01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，其在水煎液及人工胃肠提取液中均未检出。

总体而言，除 Cd 在人工胃肠提取液中完全溶出外，其余 4 种重金属在两种提取液中均未完全溶出，且重金属 Cu、Pb、As、Cd 在胃溶液中的生物可给性显著大于其在人工肠液中的生物可给性。两种给药方式相比而言，黄连中重金属在水煎液中的溶出率显著低于其在人工胃肠液中的溶出率，即煎煮的给药方式较原粉入药带来的重金属风险更小。不同重金属在同一给药方式下的溶出率存在差异，这可能与各类重金属在黄连中存在的形态有关。

6 黄连中重金属的风险评估及限量值

由表 6 可得，各重金属项下 THQ 均远小于 1，表明本研究所使用的健康风险评估模型评估得出本实验所用的黄连药材在煎煮及原粉入药的两种给药方式下重金属对暴露人群造成的健康影响不明显。由表 7 可知，在两种用药方式下计算得出的黄连重金属限量值均大于本研究采集黄连样品中重金属各项的含量，且无论成人还是儿童， $C_{\text{汤剂}} > C_{\text{散剂}}$ ，表明在使用黄

连时，汤剂比散剂的重金属风险更低。由于在水煎液及人工胃肠液中 Hg 的溶出度均为 0，故本表中 Hg 的 $C_{\text{汤剂}}$ 、 $C_{\text{散剂}}$ 采用国际标准限量值。综合各产地黄连重

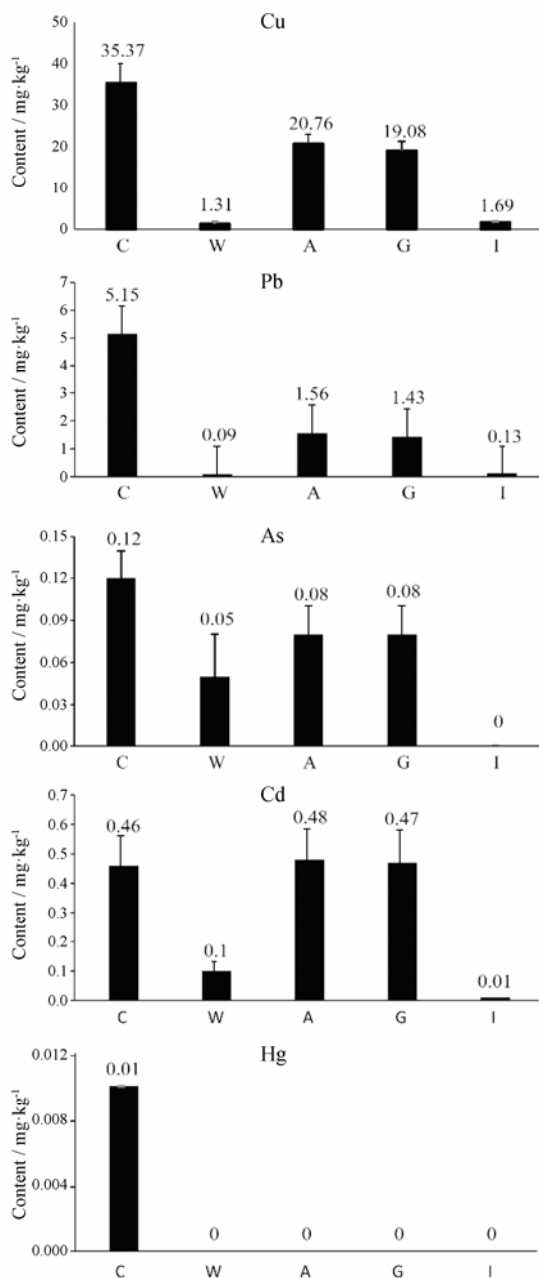


Figure 1 The content of heavy metals in water decoction solution and artificial gastrointestinal juice of *Coptidis Rhizoma* ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). C: Coptis Pieces; W: Water decoction solution; A: Artificial gastrointestinal juice; G: Gastric juice; I: Intestinal juice

Table 6 Risk assessment of heavy metals for adult and child taking in *Coptidis Rhizoma*. THQ: Target hazard quotient; THQ_w: THQ value of heavy metal which dissolved in water; THQ_G: THQ value of heavy metal which dissolved in artificial gastrointestinal juice; THQ_T: THQ value of the total content of heavy metal

Analyte	Adult			Child		
	THQ _w	THQ _G	THQ _T	THQ _w	THQ _G	THQ _T
Cu	0.000 1	0.001 6	0.002 8	0.000 1	0.001 1	0.001 9
Pb	0.000 1	0.001 4	0.004 6	0.000 1	0.001 0	0.003 1
As	0.000 5	0.000 8	0.001 3	0.000 3	0.000 5	0.000 9
Cd	0.000 3	0.001 5	0.001 4	0.000 2	0.001 0	0.001 0
Hg	0.000 0	0.000 0	0.000 1	0.000 0	0.000 0	0.000 1

Table 7 The limited of heavy metals in *Coptidis Rhizoma* for adults and children under different administration ways. MRL: Maximum residue limits; P: Powder; D: Decoction

Analyte / mg·kg ⁻¹	Adult		Child	
	MRL _D	MRL _P	MRL _D	MRL _P
Cu	1 165.84	71.55	1 278.79	78.48
Pb	218.93	12.34	240.24	13.54
As	0.86	0.47	0.94	0.52
Cd	5.08	1.06	5.56	1.16
Hg	3.00	3.00	3.00	3.00

金属残留情况和风险评估结果可知, 目前我国黄连在煎煮及原粉入药的两种给药方式下, 其重金属对人体健康产生的影响不明显。

讨论

由本研究结果可得, 在 ISO 国际标准下 (Traditional Chinese Medicine-Determination of heavy metals in herbal medicines used in Traditional Chinese Medicine ISO 18664 2015.8.1)^[17], 黄连重金属 Cu、Pb、As、Cd、Hg 的超标率分别为 0、12%、0、0、0; 在绿色行业标准下, Cu、As、Cd、Hg、Pb 的超标率分别为 71%、0、88%、0 和 18%, 在两项标准下黄连的重金属超标情况差异较大。Sun 等^[18]和 Fang 等^[8]研究发现, 黄连作为一种多年生药材, 对 Cd 未存在明显的富集性, 黄连 Cd 含量与土壤中 Cd 含量之间不存在线性相关关系, 但黄连中 Cd 的来源主要与土壤背景有关。土壤作为植物生存的重要生态因子, 其所含化学成分及元素含量等理化性质在短期内较难改变, 黄连重金属残留问题是自然的结果, 并非人为干扰, 因此目前黄连重金属超标问题很有可能为标准过严造成的。

中药材重金属的安全性评价不仅与其中的重金属含量高低有关, 还与重金属的溶出特性以及基质环境有关^[19]。由本研究实验结果可知, 在不同给药方

式下, 黄连中重金属的溶出情况不同。黄连中的重金属除在人工胃肠体系下 Cd 全部溶出外, 其余重金属在本研究中均未全部溶出。结合各产地黄连重金属残留情况和风险评估结果可知, 目前我国黄连中重金属在煎煮及原粉入药的两种给药方式下, 重金属对人体健康产生的影响不明显。因此, 若采用绿色行业标准作为黄连重金属的限量标准, 无法体现黄连服用方式的特殊性, 还需结合药材用药特点制定科学合理的重金属限量标准。

References

- [1] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [S]. 2015 ed. Part 1. Beijing: China Medical Science Press, 2015.
- [2] Liu X, Huang H, Huang L, et al. Investigation of resources and varieties of coptis crude drug original plant on Chinese market [J]. China Pharm (中国药师), 2014, 17: 87-91.
- [3] Gao R, Yang XF, Wang WY, et al. Extraction of berberine and removal of cadmium from *Coptis chinensis* Franch [J]. J Anhui Agric Univ (安徽农业大学学报), 2012, 39: 69-75.
- [4] Shen N, Li CN, Yi H, et al. Advances of the mechanism study on berberine in the control of blood glucose and lipid as well as metabolism disorders [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2010, 45: 699-704.
- [5] Bao Y, Li XM. Application of Dahuang Huanglian Xiexin Decoction in diabetes according to heat pathogenesis [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm (中医药导报), 2016, 22: 78-81.
- [6] Xie DZ, Zhan XJ, Shu XR, et al. *In vitro* antibacterial activity of traditional Chinese medicine such as coptidis rhizome on drug - resistant neisseria gonorrhoeae [J]. Chin J Nosocomiol (中华医院感染学杂志), 2016, 26: 2193-2195.
- [7] Zeng X, Xu X, Boezen HM, et al. Children with health impairments by heavy metals in an e-waste recycling area [J]. Chemosphere, 2016, 148: 408-415.
- [8] Fang QM, Zhang H. Assay of the trace elements in both rhizome and cultivated soils of *Coptis chinensis* growing in Sichuan [J]. West China J Pharm Sci (华西药学杂志), 2002, 17: 282-283.
- [9] Zhou LY, Yue H, Li X, et al. Bioaccessibility of heavy metal in wild *Artemisia annua* and its health risk assessment [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2015, 40: 1904-1907.
- [10] Ruby MV, Davis A, Schoof R, et al. Development of an *in vitro* screening test to evaluate the *in vivo* bioaccessibility of

- ingested mine-waste lead [J]. Environ Sci Technol, 1993, 27: 2870-2877.
- [11] Agency E. International workshop on the potential use of bioaccessibility testing in risk assessment of land contamination. Science Report SC040054 [J]. Iranian J Vet Res, 2005, 8: 239-243.
- [12] Li X. Effect and Limited Standards of Heavy Metals on the 6 Medicinal Materials in Pharmacopoeia of the People's Republic of China (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]. Chengdu: Southwest Jiaotong University, 2009.
- [13] Luo Y. Contents and dissolutions of 8 heavy metals in before and after decoctions of traditional Chinese medicines by ICP-MS [J]. Chin J Spectrosc Lab (光谱实验室), 2012, 29: 287-290.
- [14] Xie DW, Lian YP, Liang WL, et al. Determination of five heavy metals in Chuanxiong Rhizoma and Gastrodiae Rhizoma by ICP-MS [J]. World Sci Technol Mod Chin Med (世界科学技术-中医药现代化), 2015, 17: 740-743.
- [15] United States Environmental Protection Agency (USEPA). Risk-based concentration table [M]. Washington DC: United States Environmental Protection Agency, 2000.
- [16] Cai GX, Hu XJ, Liu F. Study on the dosage of common Chinese medicine powder [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2005, 11: 63-64.
- [17] Institution BS. Traditional Chinese Medicine-Determination of Heavy Metals in Herbal Medicines Used in Traditional Chinese Medicine. ISO 18664 2015.8.1. [S]. 2015-08 [2017-08-31]. <https://www.iso.org/standard/63150.html>.
- [18] Sun LX, Li LY, Qu XY, et al. Analysis of cadmium content in rhizome of *Coptis chinensis* and its soil [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2010, 35: 3120-3122.
- [19] Huang L, Zhou CY, Chen ZL, et al. Advances in the study of *in vitro* simulation of bioavailability of heavy metals in soil and crops [J]. J Yangtze Univ (Nat Sci Ed) (长江大学学报自然科学版), 2016, 13: 42-47.