研究制订领域影响巨大,在该领域起着引领作用。中国药典 2015 年版一部收载的天然药物品种数在各国药典中占据首位,所使用的对照品、对照药材等对照物质数量也占第 1 位,其研究的理念和收载的方法领先于其他各国药典的天然药物标准。随着我国科技和经济的发展,随着中药走向国际步伐的加快,中国药典一部在国际上的影响也必将越来越大,中国药典一部和世界各国药典间的交流和融合也会更加深入。

3 改进的建议

中国药典 2015 年版的成就是巨大的,但小问题还是少量存在。如有些品种来源项的规定对原植物基源描述不清,如石斛除明确基源的 3 种原植物外,其他的为同属近似种,蒲公英为菊科植物蒲公英、碱地蒲公英及其同属数种植物等,这些描述概念模糊。另一些原植物产地在国外或边疆地区的品种如紫草等,其植物基源与实际商品并不一致。再者,尚存在一些中成药处方使用而药材标准尚未收载的“倒挂品种”问题。

检查项中有些问题的研究尚不深入,如黄曲霉毒素检查项,究竟哪些品种需制订该检查项,

此问题尚有待深入研究,真菌种类繁多,有些药材品种易霉变,但并非一定系黄曲霉感染,如陈皮,虽制订了黄曲霉毒素检查项,但实际极少能检出阳性的,有些品种虽易于被黄曲霉感染而污染黄曲霉毒素,却并未制定该检查项。

此外,含量测定项个别品种如土茯苓,其落新妇苷含量测定限度设定过高,致使我国各省产的土茯苓样品 80%不符合规定,另其含量测定的加热提取方法也不可取,因落新妇苷热不稳定等。

笔者深信,随着分析技术和研究水平的不断提高,这些小问题必然会得到不断解决和完善,中国药典也会体现出更大的权威性。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2015.
- [2] 中国药典. 一部[S]. 2010.
- [3] SHI S M. Standard update and the quality control system of traditional Chinese medicines [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2015, 50(20): 1752-1753.
- [4] LI T T, ZHANG Q, LAI Y S, et al. Determination of multi components and pattern recognition of fingerprint of Huai Chrysanthemi Flos [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2015, 32(5): 551-556.

收稿日期: 2016-02-26

中国药典 2015 年版中药中有害物残留检测的质量控制新动向

马临科, 方翠芬, 祝明, 陈碧莲* (浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052)

摘要: 目的 介绍中国药典 2015 年版在痕量残留分析过程中的质量控制要求。方法 分别从干扰与污染、样品制备、准确度、分析校准、结果确证等方面探讨中国药典 2015 年版中的质量控制要求。结果 中国药典 2015 年版提出了较为系统的质量控制要求。结论 中国药典 2015 年版质量控制要求可有效地保证检测结果的准确性。

关键词: 中国药典 2015 年版; 痕量分析; 残留检测; 质量控制

中图分类号: R921.2 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2016)05-0608-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.05.021

Quality Control Requirements for Harmful Residues Analysis in Chinese Herbs in Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition)

MA Linke, FANG Cuifen, ZHU Ming, CHEN Bilian* (Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the technical requirements of the quality control on trace analysis in Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition). **METHODS** The quality control were discussed by the classification as contamination and

基金项目: 国家科技重大专项课题(2014ZX09304307-002); 浙江省自然科学基金资助项目(LY12H28001)

作者简介: 马临科, 男, 硕士, 副主任中药师 Tel: (0571)86459425 E-mail: marlink78@126.com *通信作者: 陈碧莲, 女, 主任中药师 Tel: (0571)86459402 E-mail: chenbilian@zjyj.org.cn

interference, sample preparation, accuracy, analytical calibration and confirmation. **RESULTS** It build the requirements of the quality control systematically in the Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition). **CONCLUSION** It can ensure the accuracy of the results more effectively in the Ch.P 2015.

KEY WORDS: Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition); trace analysis; residual detection; quality control

中国药典 2015 年版的一个重要特色是重点加强和完善了安全性控制技术, 加强了对中药中有害物质控制, 如完善了原有农药残留测定方法, 新增的气质和液质测定方法将可检农药残留种类提高到 229 种, 增修了二氧化硫残留测定方法、汞和砷元素形态及其价态测定法等检测方法, 新增了中药中真菌毒素测定、色素测定等指导原则^[1], 从点、线、面多个层次系统构建了中药安全性控制体系。

中药有害残留物的检测多属于痕量分析范畴, 中药基质种类多且成分复杂, 易对检测结果产生多种干扰, 造成检测结果不稳定, 影响检测准确性, 故对于痕量残留分析尤其应加强质量控制, 并贯穿于检测的各个环节。中国药典 2015 年版对中药有害残留物检测的质量控制有了较为明确的规定和要求, 而在以往历版中国药典中较少涉及。这些要求主要体现在相关检测方法通则或指导原则的注意事项中, 内容涵盖了空白干扰、样品制备、标准曲线、结果确证等多个关键因素。笔者对中国药典 2015 年版中药有害残留物检测相关通则中所阐述的质控要求进行归纳整理, 并结合在残留分析工作的实践经验进行分析讨论。

1 污染与干扰控制

中药有害物残留含量很低, 任何微量的污染都会对测定结果带来影响, 所以避免污染是要首先关注的。污染的来源是多方面的, 主要有试剂、器皿、实验室环境以及阳性样品在制备、检测中造成的交叉污染等等, 有效排除假阳性是痕量分析的特点之一, 也是保证分析结果可靠的必需步骤。中国药典 2015 年版在通则 2322, 2341, 9303, 9304 等多处都明确要求注意试验环境、使用器皿、试剂等对待测成分的污染问题, 并通过空白试验对系统进行验证。

痕量残留分析必须使用清洁的器皿, 并尽可能做到标准品和样品制备所用器皿容器等分开使用, 避免交叉污染, 对于过度刮擦的玻璃容器, 因可能吸附待测成分应避免使用。重金属测定时重金属易吸附在玻璃表面, 故所用玻璃器皿需以 20%硝酸溶液浸泡 24 h 后使用, 并尽量减少在玻

璃容器中的保存时间, 推荐采用聚四氟乙烯材质容器。试剂的污染与干扰也常常影响残留检测的专属性和灵敏度, 在采用 GC-ECD 等色谱分析时尤其严重, 纯度不高的试剂将带来很高的本底, 故要注意试剂级别(如在采用 GC 测定农药残留时, 应使用色谱纯级的试剂; 重金属元素测定时应使用优级纯硝酸)。实验前需进行试剂空白实验, 以确保实验本底控制在较低的水平。

检测中污染也是不容忽视的, 在通则 9304 中对进样浓度与进样顺序也做了规定, 当待测成分浓度过高时, 应进行必要的稀释, 一般建议浓度应由低到高, 按空白试验、样品测定、回收试验等顺序操作。不同类型的仪器在测定时表现的干扰情况也不尽相同, 如 ICP-MS 测定汞时容易产生记忆效应, 测完高浓度样品后, 需用 10%硝酸充分清洗。

2 样品的制备

痕量残留分析中供试品溶液的制备过程复杂, 一般包括提取、净化、富集与浓缩, 以提高目标成分的检测浓度。各个步骤除要防止污染外, 还要保证净化富集的效果、防止待测成分的损失。取样应具备代表性, 一般应充分的粉碎以使待测成分得到充分提取。但对于药材表面的残留测定则应有所区别, 在通则 9303 色素测定法指导原则中明确样品适当粉碎但不宜过细, 以减少基质成分对测定的干扰。

为保证净化效果, 所用的净化填料以及 SPE 柱等应进行合适的预处理, 并进行效果确认。如通则 2341 农药残留量测定中所用 GPC 凝胶层析柱, 在使用前需进行洗脱曲线的测定, 并根据洗脱曲线确定合适的收集时间。中药基质复杂, 所用品种采用同一种净化方法并不一定能得到良好的净化效果, 新增的色质联用农药残留测定法, 其供试品制备是基于 QuEChERS 方法, 净化材料比例也可根据样品实际进行调整, 但须进行方法学考察。

在浓缩的过程中需防止成分的损失或挥发。如在农残测定的氮吹操作时, 溶剂不可全干, 否则一些挥发性较高的农药(如敌敌畏、甲拌磷等)

极易损失，一般可加入少量高沸点溶剂作为保护剂，并控制好气体流速，避免提取液沸腾起泡或液滴溅散。

3 准确度

准确度试验是确认结果可靠性的主要环节。在通则 9304、9305 等多处均明确规定，在样品测定时一般需同时进行添加回收实验，如有可能，应使用有证标准物质，对测定结果进行验证。在使用有证标准物质时应注意是否与待测物质的基质相同或近似。

随行回收试验是最常用的方法。回收试验中样品一般无需减量，加对照品后应静置一段时间，待对照品溶液充分吸收后再进行提取，以尽可能模拟实际样品测定过程。随行回收试验中一般至少应设计以规定的最大残留限量(maximum residue limit, MRL)的浓度为添加水平，这也符合以 MRL 为核心的风险分析的要求，另外通常还需设计相当于最低校准水平或以 1/10~1/5MRL 的浓度作为低水平。

通则 2343 农药残留量测定中对回收率进行了规定，一般应在 70%~120%之间，在方法重现性可获得的情况下，部分农药回收率可放宽至 50%~130%。未检出的成分若其随行回收结果高于规定范围，认为可不必重新检测以证明其未检出，但如果一直出现这种高回收率的情况，则应查找原因。

4 分析校准

通则 9305 中明确应采用标准曲线法测定样品中各真菌毒素的含量。这是由于残留实际含量水平差异较大，故建议采用标准曲线法定量，降低检测的系统误差。对于农残、重金属等其他残留检测同样也适用。校准曲线一般无需强制通过原点，曲线拟合也非一定需要直线。线性范围的最低校准浓度(LCL)应包括检测限水平，MRL 所对应的浓度应在校准曲线的中间或偏上浓度位置。线性范围过宽对于测定残留量较低样品时，测量误差可能会增大，可以采用分段校准或采用加权校正的方式进行定量。

在残留分析中，基质效应对分析结果准确性影响常常是一个不容忽视的因素。基质效应的有无和强弱可通过比较对照品在纯溶剂和空白基质中的仪器响应值的变化来判断。对照品在基质溶液中的信号强则表明存在基质增强效应，反之则

为基质抑制效应。对于气相、气质一般多表现为基质增强效应，对于液质则多为基质抑制效应，且不同测定成分、不同样品基质中表现出的情况也各不相同。

针对基质效应，目前常用的校准方法为基质匹配校准法、标准加入法、同位素内标法、添加分析保护剂法以及柱后分流法等。药典新增的农药残留测定法采用的就是基质匹配校准法，该法能较好地补偿基质效应而实现较为准确的定量。但也存在难以克服的缺点，如筛选空白基质的难度较大；不同品种的基质效应差异明显需针对不同基质制备基质对照；如果待测成分含量超出标准曲线需稀释后测定时，对照品溶液中基质的浓度也可能需要相应调整。采用添加分析保护剂法，由于能竞争性吸附进样系统的活性位点，故能较好地克服基质效应，无需制备空白基质溶液，分析测试方便简捷，在气相、气质测定中得到了有效应用^[2]。但在液质测定方面由于原理不同尚未能应用，目前仍以基质匹配校准法为主。同位素内标法，由于具备与待测成分相同的理化性质，可有效消除基质效应，且能解决提取回收率偏低的问题，是残留分析中最先进有效的校准方法。在通则 9305 中明确必要时可选择同位素内标对基质效应进行校正。但目前同位素内标数量有限，且价格昂贵，也限制了该法的应用。

5 结果确证

痕量残留分析其质量控制的重要任务是有效排除假阳性和假阴性结果。对于阴性结果，在通则 9303、9305 中都明确应结合方法检测限，综合判断，必要时应采用更灵敏的方法进行检测。如果其检测限和准确度符合要求，则阴性结果即可确证。而对于阳性结果除进行空白试验以证明未被污染外，还需要进一步的结果确证，并需复测来进行验证，尤其是超标样品。通则 9303 中明确可用其他适宜的方法进行确认。不同的净化、衍生、分离和检测方法的组合都可用于确证。通则 2341 指出，可更换色谱柱进行验证；通则 9303 指出，可用 DAD 进行全光谱比较。但采用气液相色谱并配备 ECD、FPD 和 DAD 等选择性的检测器进行验证、不同极性的色谱柱验证均仅提供有限的特异性，即仅适用于排除性确认。

在通则 2341、9303、9305 中指出在阳性检出或必要时采用色谱-质谱联用方法作为定性确证方

法,可采用多种不同原理的质谱作为检测技术。结果的确证应要求供试品与对照品的保留时间以及离子质荷比一致、离子的丰度比符合要求。供试品与对照品保留时间一致,对于气相或气质,一般允许±0.5%偏差,对液相或液质允许±2.5%偏差。离子丰度比要求:相对比例>50%,允许±20%偏差;相对比例 20%~50%,允许±25%偏差;相对比例 10%~20%,允许±30%偏差;相对比例<10%,允许±50%偏差。测定成分的浓度应适宜,以免检测器过载而产生离子比率失真。基质效应的存在会影响待测成分的电离,故必要时需要与基质对照的丰度比进行比较。如果其中某个监测离子对存在干扰,则需要选用其他监测离子对。

6 小结

中国药典 2015 年版安全性检测项目的大幅提升,加强了对药品质量的控制,同时对痕量分析的质量控制要求提升了一个台阶,对检测人员的

素质要求也明显提高。对于痕量分析的质量控制也并不限于上面阐述的内容,如实验室环境要求、样品的传递、标准物质的制备与储存等等,检验人员要在检测中树立全过程、全因素的质量控制理念。目前中国药典对于痕量残留分析的质量控制要求还主要以注意事项等形式体现,较为分散,系统性和整体性尚欠缺。鉴于痕量分析的特殊性,建议在下版中国药典中增加中药有害残留物痕量测定质量控制指导原则,以期更为系统、宏观地指导检测人员进行痕量分析,构建中药安全性控制体系,从而进一步提升保障中药安全的能力和水平。

REFERENCES

- [1] 中国药典[S]. 2015.
- [2] WANG Y, JIN H Y, MA S C, et al. Determination of 195 pesticide residues in Chinese herbs by gas chromatography-mass spectrometry using analyte protectants [J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1218(3): 334-342.

收稿日期: 2016-02-26

中药指纹图谱技术在中国药典 2015 年版一部中的应用

祝明¹, 陈碧莲¹, 石上梅^{2*} (1.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052; 2.国家药典委员会, 北京 100061)

摘要: 目的 通过对中国药典 2015 年版一部新增特征图谱或指纹图谱应用介绍,以便更好地理解与执行新版中国药典。方法 介绍中药指纹图谱技术的不同测定方法、不同评价模式与在中药质量标准中的应用,并列举实例说明。结果 特征图谱与指纹图谱技术应用使得中国药典 2015 年版一部中药质量整体可控性明显增加。结论 特征图谱与指纹图谱技术在中药质量标准中的应用完善了中药复杂体系质量标准研究思路、方法和模式,也是今后中药质量整体可控性的发展趋势。

关键词: 中国药典 2015 年版; 指纹图谱; 特征图谱; 中药质量标准

中图分类号: R284.1; R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2016)05-0611-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.05.022

Application of Fingerprint Technology on Traditional Chinese Medicine in Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition) Volume I

ZHU Ming¹, CHEN Bilian¹, SHI Shangmei^{2*} (1.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China; 2.Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To better understand and perform the new version of Chinese Pharmacopoeia, the new applications of characteristic chromatograms or fingerprint are reviewed in Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition) Volume I. **METHODS** The different determination methods and different evaluation models of the traditional Chinese medicine(TMC)

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(LQ12H28001)

作者简介: 祝明, 女, 主任中药师 Tel: (0571)86734991 E-mail: zhumingd@hotmail.com *通信作者: 石上梅, 女, 主任药师 Tel: (010)67079537 E-mail: ssm@chp.org.cn