

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.15.014

中药饮片生物负载定量化风险评估方法研究*

朱加武¹, 李 辉^{2,3,△}

(1. 西安海欣制药有限公司, 陕西 西安 710075; 2. 陕西科技大学食品与生物工程学院, 陕西 西安 710021;
3. 陕西盛德泰林生物安全技术检测有限公司, 陕西 西安 710077)

摘要:目的 建立定量评估中药饮片生物负载风险的方法。方法 采用计算机检索中国知网数据库中2012年至2021年发表的中药饮片污染微生物的相关文献,采用修正的失效模式与影响分析模型,从生物负载检测的难易程度、被报道的频率及可能造成的危害严重程度等方面分析中药饮片的生物负载研究数据,并以风险指数定量描述风险大小,判定风险等级。结果 共检索到相关文献135篇,确定相关研究文献29篇,最终纳入17篇。从风险评估结果看,中药饮片生物负载的高风险品种占3.45%~6.78%,以需氧菌总数占比最高;中风险占10.91%~17.24%,以霉菌和酵母菌总数占比最高;低风险占77.97%~85.45%,以耐热菌总数占比最高。从品种上看,松花粉、鱼腥草等药食同源类中药饮片的生物负载风险较高,大多数中药饮片的生物负载风险可控。结论 修正的失效模式与影响分析模型可用于确定中药饮片的生物负载风险等级,平衡风险收益,为其进一步的风险管理提供参考。

关键词: 中药饮片;生物负载;风险评估;失效模式与影响分析模型;风险管理

中图分类号:R932;R284.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)15-0065-06

Quantitative Assessment of Bioburden Risk of Traditional Chinese Medicine Decoction Pieces

ZHU Jiawu¹, LI Hui^{2,3}

(1. Xi'an Hai Xin Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi, China 710075; 2. School of Food and Biological Engineering, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an, Shaanxi, China 710021; 3. Shaanxi Sheng De Tai Lin Biological Safety Technical Testing Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi, China 710077)

Abstract: Objective To establish a quantitative method to assess the bioburden risk of traditional Chinese medicine (TCM) decoction pieces. **Methods** The relevant articles on the TCM decoction pieces contaminated by the microorganisms in the CNKI database from 2012 to 2021 were searched. The modified failure mode and effects analysis (FMEA) model was used to analyze the relevant research data from the aspects of the difficulty degree of detection, the occurrence of reporting and the severity of possible harm of the bioburden of TCM decoction pieces. The risk priority number (RPN) was used to quantitatively describe the risk and determine the risk level. **Results** A total of 135 relevant articles were searched, 29 relevant research articles were determined, and 17 articles were finally included. The results of risk assessment showed that the high-risk varieties of TCM decoction pieces with bioburden accounted for 3.45% - 6.78% with the highest bioburden risk of total aerobic microbial count, the medium-risk varieties accounted for 10.91% - 17.24% with the highest bioburden risk of total mold and yeast count, and the low-risk varieties accounted for 77.97% - 85.45% with the highest bioburden risk of total thermotolerant bacteria count. In terms of varieties, TCM decoction pieces with the characteristic of homology of medicine and food such as Pini Pollen and Houttuyniae Herba had a higher bioburden risk, and the bioburden risk of most TCM decoction pieces were controllable. **Conclusion** The modified FMEA model can be used to determine the bioburden risk level of TCM decoction pieces, balance the risk benefit, and provide a reference for the further management of the bioburden risk of TCM decoction pieces.

Key words: traditional Chinese medicine decoction pieces; bioburden; risk assessment; failure mode and effects analysis model; risk management

非无菌药品中污染微生物数量应控制在满足患者用药安全的限度范围内^[1],若控制不足,会导致药品的安全性问题;过度控制,会增加复杂性及提高成本,而无相应的安全收益,不利于产业发展。因此,采用科学的方法评估非无菌药品生物负载的安全风险是进行适

当微生物控制的重要措施。中药饮片为非无菌药品,含有一定量微生物,若在采收、炮制、运输、贮藏等环节未有效控制,会导致微生物增殖,影响其安全性和有效性。2020年版《中国药典(四部)》新增了中药饮片微生物限度检查法,其中需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数、

*基金项目:陕西省重点研发计划项目[2020SF-310]。

第一作者:朱加武,男,药师,研究方向为制药工程及药事管理学,(电子信箱)zjw98321@163.com。

△通信作者:李辉,男,硕士,副主任药师,研究方向为中药微生物控制,(电子信箱)flywithme100@163.com。

耐热菌总数等指标均反映中药饮片污染微生物的数量^[2],以中药饮片生物负载描述。目前,中药饮片生物负载的主要类型是需氧菌,平均对数值为4.7,霉菌和酵母菌总数、耐热菌总数的平均对数值为2~3^[3],污染微生物的分布具有不均一性和高度不确定性^[4]。近年来,诸多学者对中药饮片污染微生物状况进行了研究,积累了丰富的数据资料,亟待对这些数据进行系统分析,为中药饮片微生物限度标准的制订和控制提供参考。为此,本研究中建立了风险评估工具量化评估方法,为探索中药饮片微生物风险管理和控制提供了新思路。现报道如下。

1 风险评估方法的建立

1.1 文献筛选

采用计算机检索中国知网数据库中关于中药饮片污染微生物的相关文献,检索时间为2012年1月1日至2022年1月1日,检索关键词为“中药饮片”“饮片”“中药”“微生物”“细菌”“耐热菌”“需氧菌总数”“霉菌和酵母菌总数”“耐胆盐革兰阴性菌”。

共检索到相关文献135篇,确定相关研究文献29篇,剔除信息不完整、表述模糊、数据重复的文献,最终纳入17篇。为了便于统计与分析,对测定结果进行对数转换,规定测定结果低于10 cfu/g,对数转化后以0.5计。

1.2 方法

为了进行中药饮片生物负载的风险评估,建立中药饮片生物负载失效模式与影响分析(FMEA)模型,从生物负载检测的难易程度(DET)、被报道的频率、可能造成的危害严重程度(SEV)等方面评估生物负载的安全风险。

生物负载是否影响中药饮片的安全是多因素综合作用的结果,为简化问题,确定关键因素进行分析。其中,DET为检测方法执行的难易程度,取决于样品和方法2个因素;被报道的频率即发生的可能性(OCC),为生物负载在所统计的文献中所用样品的量,样品量大则代表性强;SEV为某类型的生物负载对中药饮片的危害程度,主要取决于是否符合相应生物负载的限度标准或参考标准。为确定风险等级并采取措施降低中药饮片的生物负载提供量化分析工具,SEV主要考虑中药饮片生物负载指标是否符合相关质量标准 and 中药饮片的服用方式2个关键因素。通过评估生物负载对中药饮片安全性的影响,形成低、中、高3个不同的风险等级。按上述方法建立中药饮片生物负载风险评估模型,详见表1。

表1 基于FMEA模型的中药饮片生物负载风险评估模型

Tab.1 Assessment model of bioburden risk for TCM decoction pieces based on the FMEA model

赋值	可检测性	可能性	严重性
1	按《中国药典》方法检测, 样本数量≤3批易检测	样本数量≤3批	均符合生物负载指标项的可接受最大菌数对数值
2	按《中国药典》方法检测, 3批<样本数, 饮片密度小, 较难检测	量<10批	部分样本不符合生物负载指标项的可接受最大菌数对数值,但平均值符合
3	饮片为粉状, 干扰结果, 难检测	样本数量≥10批	平均值不符合生物负载指标项的可接受最大菌数对数值

需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数、耐热菌总数是中药饮片的微生物学指标,主要反映中药饮片的卫生状况。目前,2020年版《中国药典(四部)》非无菌药品微生物限度标准和中药饮片微生物限度检查法项下,仅对直接口服及泡服的中药饮片的需氧菌总数及霉菌和酵母菌总数作了规定,对煎煮类中药饮片的微生物限度,以及耐热菌总数的限度标准尚无规定^[2]。为了深入了解中药饮片的安全风险,参考《欧洲药典10.0版》^[5]、《日本药局方17版》^[6]对煎煮类中药饮片的微生物限度要求进行分析,参考2020年版《中国药典》微生物通则草案(一)第一次征求意见稿^[7]对耐热菌限度进行分析。是否符合可接受最大菌数对数值的标准见表2。

表2 基于FMEA模型的中药饮片生物负载风险严重程度的判定标准

Tab.2 Criteria for the severity of the bioburden risk of TCM decoction pieces based on the FMEA model

项目	直接口服或泡服类中药饮片		煎煮类中药饮片	
	标准	可接受最大菌数对数值	标准	可接受最大菌数对数值
需氧菌总数	10 ⁵	5.7	10 ^{7#}	7.7
霉菌和酵母菌总数	10 ³	3.7	10 ^{5#}	5.7
耐热菌总数	10 ^{4*}	4.7	10 ^{4*}	4.7

注: *为2020年版《中国药典》修订过程中的征求意见稿标准, #为《欧洲药典10.0版》《日本药局方17版》的标准, 均仅用于中药饮片微生物风险评估的参考。

Note: * refers to the draft standard in the revision process of the Chinese Pharmacopoeia (2020 Edition), and # refers to the standards of the European Pharmacopoeia (10.0) and the Japanese Pharmacopoeia (Seventeenth Edition). The above standards are only used as a reference for the microbial risk assessment of TCM decoction pieces.

1.3 风险等级确定

根据生物负载是否超标及对中药饮片造成的质量风险,以风险指数(RPN)定量描述风险的大小, RPN = SEV × OCC × DET。按RPN值的大小确定风险等级,

RPN为1~4判定为低风险,为6~12判定为中风险,为18~27判定为高风险。考虑中药饮片生物负载的复杂性,为了弥补风险评估方法的不足,需对RPN评价系统进行部分修正,当SEV为1时,无论RPN值为多少,均认为是低风险;当SEV为3时,无论RPN值为多少,均认为是高风险。但豆豉、神曲等发酵类中药饮片除外,需综合考虑而评估风险。

2 中药饮片生物负载的风险评估

2.1 需氧菌总数

分析54个中药饮片的59组、756批次需氧菌总数的研究数据,结果见表3。可知,高风险4组(6.78%),中风险9组(15.25%),低风险46组(77.97%);熟地黄、白

术、海螵蛸(均为低风险)2组的评估结果一致,合欢皮(高风险和中风险)和甘草(中风险和低风险)2组的评估结果不一致,表明中药饮片污染生物负载存在分布不均一性;松花粉、蒲黄、鱼腥草、合欢皮4个品种中药饮片的需氧菌总数风险较高,其中松花粉、蒲黄为粉末状态,比表面积大,易导致污染和微生物滋生,松花粉与鱼腥草为药食同源类中药饮片,泡服应关注其高生物负载导致的风险;淡豆豉为微生物发酵类中药饮片,SEV虽为3,实际风险不高,故修正为低风险。

2.2 霉菌和酵母菌总数

分析53个中药饮片的58组、712批次霉菌和酵母菌总数的研究数据,结果见表4。可知,高风险2组

表3 中药饮片需氧菌总数及生物负载风险评估

Tab. 3 Total aerobic microbial count in TCM decoction pieces and risk assessment of bioburden

中药饮片	数量	最小值	最大值	平均值	DET	OCC	SEV	RPN	风险	中药饮片	数量	最小值	最大值	平均值	DET	OCC	SEV	RPN	风险
松花粉 ^[8]	10	5.8	6.8	6.5	3	3	3	27	高	炒白术 ^[8]	10	2.3	4.9	3.1	1	3	1	3	低
蒲黄 ^[9]	10	-	-	8.2	3	3	3	27	高	当归 ^[8]	10	3.5	5.6	4.2	1	3	1	3	低
鱼腥草 ^[10]	10	4.1	7.4	5.9	2	3	3	18	高	丁香 ^[8]	10	2.6	3.6	3.2	1	3	1	3	低
合欢皮 ^[11]	10	2.7	7.0	5.8	1	3	3	9	高	儿茶 ^[8]	10	2.4	4.4	3.6	1	3	1	3	低
红花 ^[12]	55	3.5	6.4	4.5	2	3	2	12	中	土荆皮 ^[8]	10	3.5	4.8	4.1	1	3	1	3	低
菊花 ^[13]	10	4.0	6.3	5.0	2	3	2	12	中	两头尖 ^[21]	11	2.7	6.2	4.6	1	3	1	3	低
芫花 ^[14]	7	6.4	7.9	7.5	2	2	2	8	中	桑寄生 ^[21]	12	2.8	6.4	4.9	1	3	1	3	低
白芍 ^[8]	10	2.0	6.2	3.9	1	3	2	6	中	柴胡 ^[9]	10	-	-	4.5	1	3	1	3	低
牡蛎 ^[11]	10	4.3	6.6	5.3	1	3	2	6	中	青箱子 ^[9]	10	-	-	5.7	1	3	1	3	低
板蓝根 ^[15]	30	2.5	6.0	3.4	1	3	2	6	中	枸杞 ^[22]	10	3.6	4.9	4.3	1	3	1	3	低
砂仁 ^[16]	50	2.6	7.0	4.5	1	3	2	6	中	浙贝母 ^[13]	10	2.3	6.1	4.0	1	3	1	3	低
合欢皮 ^[14]	10	3.5	6.4	5.2	1	3	2	6	中	黄芪 ^[15]	30	2.0	5.0	3.9	1	3	1	3	低
甘草 ^[17]	11	3.0	6.7	4.4	1	3	2	6	中	甘草 ^[15]	30	2.1	5.1	3.4	1	3	1	3	低
淡豆豉 ^[18]	10	4.0	9.0	7.5	1	3	3	9	低	海螵蛸 ^[23]	24	2.7	7.0	5.2	1	3	1	3	低
自然铜 ^[14]	10	2.1	3.1	2.6	3	3	1	9	低	麦冬 ^[14]	11	2.9	5.7	4.3	1	3	1	3	低
金银花 ^[11]	10	2.7	5.3	3.5	2	3	1	6	低	麸炒苍术 ^[14]	10	2.1	3.0	2.5	1	3	1	3	低
夏枯草 ^[11]	10	5.1	7.0	6.3	2	3	1	6	低	炒压枳壳 ^[14]	10	1.0	3.6	2.5	1	3	1	3	低
穿心莲 ^[11]	10	3.5	7.0	5.6	2	3	1	6	低	黄柏 ^[14]	10	3.4	5.0	4.2	1	3	1	3	低
鸦胆子 ^[11]	10	4.8	7.0	6.5	2	3	1	6	低	桃仁 ^[14]	10	2.9	4.8	3.8	1	3	1	3	低
绞股蓝 ^[19]	17	3.6	5.4	4.5	2	3	1	6	低	芥子 ^[14]	10	3.0	4.3	3.5	1	3	1	3	低
通草 ^[20]	44	2.9	6.3	4.6	2	3	1	6	低	酒女贞子 ^[14]	10	1.6	3.6	2.6	1	3	1	3	低
海螵蛸 ^[11]	10	5.2	6.8	6.2	1	3	1	3	低	牡丹皮 ^[24]	6	2.5	3.2	2.9	1	2	1	2	低
姜黄 ^[11]	10	3.4	5.9	4.5	1	3	1	3	低	泽泻 ^[24]	6	1.8	2.6	2.2	1	2	1	2	低
百合 ^[11]	10	2.9	5.0	3.8	1	3	1	3	低	熟地黄 ^[24]	6	1.5	2.3	1.9	1	2	1	2	低
重楼 ^[11]	10	2.0	7.0	5.2	1	3	1	3	低	酒萸肉 ^[24]	6	0.9	1.6	1.5	1	2	1	2	低
白术 ^[11]	10	1.8	5.3	3.3	1	3	1	3	低	茯苓 ^[24]	6	0.7	1.3	1.0	1	2	1	2	低
龙骨 ^[11]	10	2.0	6.6	3.1	1	3	1	3	低	山药 ^[24]	6	0.5	1.2	0.9	1	2	1	2	低
地黄 ^[8]	10	3.4	6.4	4.8	1	3	1	3	低	六神曲 ^[18]	5	3.1	5.3	4.4	1	2	1	2	低
熟地黄 ^[8]	10	2.0	4.4	3.1	1	3	1	3	低	三七 ^[25]	3	2.2	2.9	2.6	1	1	1	1	低
白术 ^[8]	10	3.4	6.8	4.5	1	3	1	3	低										

注:- 为未提及。表4和表5同。

Note:- indicates that the corresponding value is not mentioned (for Tab. 3-5).

表4 中药饮片霉菌和酵母菌总数及生物负载风险评估

Tab. 4 Total mold and yeast count in TCM decoction pieces and risk assessment of bioburden

中药饮片	数量	最小值	最大值	平均值	DET	OCC	SEV	RPN	风险	中药饮片	数量	最小值	最大值	平均值	DET	OCC	SEV	RPN	风险
松花粉 ^[8]	10	2.5	6.0	5.4	3	3	3	27	高	炒白术 ^[8]	10	1.0	2.2	1.3	1	3	1	3	低
鱼腥草 ^[10]	10	2.0	5.5	4.0	2	3	3	18	高	当归 ^[8]	10	1.5	4.7	2.7	1	3	1	3	低
金银花 ^[11]	10	0.5	4.4	1.8	2	3	2	12	中	丁香 ^[8]	10	1.0	1.5	1.0	1	3	1	3	低
鸦胆子 ^[11]	10	0.5	7.0	4.1	2	3	2	12	中	儿茶 ^[8]	10	1.0	4.4	3.1	1	3	1	3	低
绞股蓝 ^[19]	17	2.1	4.2	3.1	2	3	2	12	中	土荆皮 ^[8]	10	1.0	1.5	1.0	1	3	1	3	低
合欢皮 ^[11]	10	0.5	4.4	2.8	1	3	2	6	中	两头尖 ^[21]	11	0.5	3.0	2.2	1	3	1	3	低
百合 ^[11]	10	0.5	4.4	2.2	1	3	2	6	中	桑寄生 ^[21]	12	1.4	4.7	3.3	1	3	1	3	低
牡蛎 ^[11]	10	0.5	4.3	2.1	1	3	2	6	中	柴胡 ^[9]	10	—	—	1.4	1	3	1	3	低
白芍 ^[8]	10	1.0	5.7	3.0	1	3	2	6	中	青箱子 ^[9]	10	—	—	3.1	1	3	1	3	低
板蓝根 ^[15]	30	0.7	4.1	2.0	1	3	2	6	中	浙贝母 ^[13]	10	0.5	2.2	1.3	1	3	1	3	低
砂仁 ^[16]	50	0.5	4.4	1.9	1	3	2	6	中	六神曲 ^[18]	5	3.2	5.3	4.2	1	3	1	3	低
合欢皮 ^[14]	10	1.8	5.1	3.3	1	3	2	6	中	黄芪 ^[15]	30	1.0	3.2	2.1	1	3	1	3	低
淡豆豉 ^[18]	10	3.8	8.2	7.2	1	3	3	9	低	甘草 ^[15]	30	0.7	3.1	1.8	1	3	1	3	低
蒲黄 ^[9]	10	—	—	3.4	3	3	1	9	低	海螵蛸 ^[23]	24	3.5	5.1	4.4	1	3	1	3	低
自然铜 ^[14]	10	1.0	2.4	1.3	3	3	1	9	低	麦冬 ^[14]	11	1.3	3.1	2.0	1	3	1	3	低
夏枯草 ^[11]	10	0.5	4.7	3.6	2	3	1	6	低	麸炒苍术 ^[14]	10	1.0	1.9	1.4	1	3	1	3	低
穿心莲 ^[11]	10	1.2	5.3	3.3	2	3	1	6	低	炒压枳壳 ^[14]	10	1.0	3.2	1.6	1	3	1	3	低
红花 ^[12]	55	1.0	2.9	1.5	2	3	1	6	低	黄柏 ^[14]	10	1.8	3.5	2.4	1	3	1	3	低
枸杞 ^[22]	10	2.0	3.6	2.6	2	3	1	6	低	桃仁 ^[14]	10	1.0	2.5	1.9	1	3	1	3	低
菊花 ^[13]	10	1.7	2.6	2.3	2	3	1	6	低	芥子 ^[14]	10	1.0	3.5	1.9	1	3	1	3	低
芫花 ^[14]	7	1.5	4.4	3.3	2	2	1	4	低	酒女贞子 ^[14]	10	1.0	1.0	1.0	1	3	1	3	低
海螵蛸 ^[11]	10	1.8	5.0	3.8	1	3	1	3	低	甘草 ^[17]	11	0	3.1	2.1	1	3	1	3	低
姜黄 ^[11]	10	0.5	4.9	2.4	1	3	1	3	低	牡丹皮 ^[24]	6	0.5	0.5	0.5	1	2	1	2	低
重楼 ^[11]	10	0.5	4.9	3.2	1	3	1	3	低	泽泻 ^[24]	6	0.5	0.5	0.5	1	2	1	2	低
白术 ^[11]	10	0.5	4.1	1.7	1	3	1	3	低	熟地黄 ^[24]	6	0.5	0.5	0.5	1	2	1	2	低
龙骨 ^[11]	10	0.5	3.6	1.8	1	3	1	3	低	酒萸肉 ^[24]	6	0.5	0.5	0.5	1	2	1	2	低
地黄 ^[8]	10	1.0	3.4	2.0	1	3	1	3	低	茯苓 ^[24]	6	0.5	0.5	0.5	1	2	1	2	低
熟地黄 ^[8]	10	1.0	2.4	1.4	1	3	1	3	低	山药 ^[24]	6	0.5	0.5	0.5	1	2	1	2	低
白术 ^[8]	10	1.0	2.6	1.9	1	3	1	3	低	三七 ^[25]	3	1.3	2.8	2.1	1	1	1	1	低

(3.45%), 中风险 10 组 (17.24%), 低风险 46 组 (79.31%); 白术、甘草、海螵蛸、熟地黄 (均为低风险) 和合欢皮 (均为中风险) 2 组的评估结果均一致; 松花粉、鱼腥草 2 种药食同源类中药饮片的霉菌和酵母菌总数风险高。淡豆豉为发酵类中药饮片, 陈丽艳等^[26]从 6 个产地淡豆豉中共分离出 3 株细菌和 11 株霉菌, 其中霉菌中的曲霉菌和毛霉菌为优势发酵菌, 表明该品种自身特点决定了其生物负载风险较高, 对其风险等级进行了再修正。部分中风险中药饮片的霉菌和酵母菌污染量较高, 该类品种在保证生物负载降低的同时, 还应考虑温度、水分活度、基质等因素, 防止真菌毒素产生^[27]。

2.3 耐热菌总数

中药饮片中的耐热菌以芽孢杆菌为主, 包括枯草

芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌等^[3, 18, 28-31]。分析 51 个中药饮片的 55 组、622 批次耐热菌总数的研究数据, 结果见表 5。可知, 高风险 2 组 (3.64%), 中风险 6 组 (10.91%), 低风险 47 组 (85.45%); 白术、熟地黄、合欢皮 (均为低风险) 2 组的评估结果一致, 海螵蛸 (中风险和低风险) 2 组的评估结果不一致, 说明中药饮片污染生物负载存在分布不均一性; 松花粉、淡豆豉为药食同源类中药饮片, 高生物负载使污染微生物在泡服或煎煮中存活, 风险相对较高, 故此项下未调整其风险等级。

2.4 风险评估结果

从风险评估结果看, 中药饮片生物负载高风险占 3.45%~6.78%, 以需氧菌占比最高; 中风险占 10.91%~17.24%, 以霉菌和酵母菌总数占比最高; 低风险占 77.97%~85.45%, 以耐热菌总数占比最高。从

表5 中药饮片耐热菌总数及生物负载风险评估

Tab. 5 Total thermotolerant bacteria count in TCM decoction pieces and risk assessment of bioburden

中药饮片	数量	最小值	最大值	平均值	DET	OCC	SEV	RPN	风险	中药饮片	数量	最小值	最大值	平均值	DET	OCC	SEV	RPN	风险
松花粉 ^[8]	10	4.7	5.9	5.4	3	3	3	27	高	丁香 ^[8]	10	1.5	3.0	2.3	1	3	1	3	低
淡豆豉 ^[18]	10	3.0	8.0	—	1	3	3	9	高	儿茶 ^[8]	10	1.0	3.6	2.2	1	3	1	3	低
鸦胆子 ^[11]	10	0.5	7.0	3.9	2	3	2	12	中	土荆皮 ^[8]	10	1.8	3.0	2.4	1	3	1	3	低
鱼腥草 ^[10]	10	2.8	5.3	4.3	2	3	2	12	中	两头尖 ^[21]	11	0.5	1.3	0.6	1	3	1	3	低
海螵蛸 ^[11]	10	1.3	5.0	3.1	1	3	2	6	中	桑寄生 ^[21]	12	0.5	2.1	1.1	1	3	1	3	低
牡蛎 ^[11]	10	1.8	6.4	3.0	1	3	2	6	中	柴胡 ^[9]	10	—	—	1.4	1	3	1	3	低
龙骨 ^[11]	10	0.5	5.5	1.8	1	3	2	6	中	青箱子 ^[9]	10	—	—	2.8	1	3	1	3	低
甘草 ^[17]	11	1.2	5.1	2.6	1	3	2	6	中	枸杞 ^[22]	10	0.5	2.6	1.3	1	3	1	3	低
蒲黄 ^[9]	10	—	—	4.1	3	3	1	9	低	浙贝母 ^[13]	10	1.0	2.5	1.8	1	3	1	3	低
自然铜 ^[14]	10	0.5	0.5	—	3	3	1	9	低	砂仁 ^[16]	50	0.5	3.0	1.4	1	3	1	3	低
金银花 ^[11]	10	0.5	2.4	1.2	2	3	1	6	低	海螵蛸 ^[23]	24	—	—	4.1	1	3	1	3	低
夏枯草 ^[11]	10	0.5	3.3	2.2	2	3	1	6	低	麦冬 ^[14]	11	0.5	3.1	—	1	3	1	3	低
穿心莲 ^[11]	10	1.7	4.2	3.0	2	3	1	6	低	合欢皮 ^[14]	10	0.5	1.3	—	1	3	1	3	低
红花 ^[12]	55	1.0	4.0	2.0	2	3	1	6	低	麸炒苍术 ^[14]	10	0.5	2.1	—	1	3	1	3	低
菊花 ^[13]	10	1.3	4.2	2.3	2	3	1	6	低	炒压枳壳 ^[14]	10	0.5	0.5	—	1	3	1	3	低
绞股蓝 ^[19]	17	0.5	2.7	—	2	3	1	6	低	黄柏 ^[14]	10	0.5	0.5	—	1	3	1	3	低
芫花 ^[14]	7	1.7	4.0	—	2	2	1	4	低	桃仁 ^[14]	10	0.5	0.5	—	1	3	1	3	低
合欢皮 ^[11]	10	0.5	3.5	1.9	1	3	1	3	低	芥子 ^[14]	10	0.5	2.4	—	1	3	1	3	低
姜黄 ^[11]	10	0.5	3.9	2.2	1	3	1	3	低	酒女贞子 ^[14]	10	0.5	1.6	—	1	3	1	3	低
百合 ^[11]	10	0.5	2.4	1.6	1	3	1	3	低	牡丹皮 ^[24]	6	0.5	2.1	1.1	1	2	1	2	低
重楼 ^[11]	10	0.5	3.8	1.9	1	3	1	3	低	泽泻 ^[24]	6	0.6	2.3	1.4	1	2	1	2	低
白术 ^[11]	10	0.5	3.7	1.4	1	3	1	3	低	熟地黄 ^[24]	6	1.0	2.0	1.7	1	2	1	2	低
地黄 ^[8]	10	1.0	1.6	1.2	1	3	1	3	低	酒萸肉 ^[24]	6	0.6	1.8	1.3	1	2	1	2	低
熟地黄 ^[8]	10	1.0	2.0	1.3	1	3	1	3	低	茯苓 ^[24]	6	0.6	1.3	0.9	1	2	1	2	低
白术 ^[8]	10	1.0	3.8	2.2	1	3	1	3	低	山药 ^[24]	6	0.5	1.0	0.7	1	2	1	2	低
炒白术 ^[8]	10	1.0	2.8	1.4	1	3	1	3	低	六神曲 ^[18]	5	0	2.0	—	1	2	1	2	低
当归 ^[8]	10	1.5	3.8	2.1	1	3	1	3	低	三七 ^[25]	3	1.4	2.0	1.6	1	1	1	1	低
白芍 ^[8]	10	1.0	3.0	1.9	1	3	1	3	低										

品种上看,松花粉、鱼腥草等药食同源类中药饮片的生物负载风险较高,大多数中药饮片的生物负载风险可控。从同品种评估结果一致性角度看,部分中药饮片评估结果不一致,表明生物风险负载的分布不均一,污染程度不一致。

3 讨论

本研究中中药饮片的生物负载风险评估建立在已有研究数据的回顾性分析基础上,由于收集样品的数量、品种均有一定局限性,不能全面表征中药饮片的微生物污染特征^[32],尽管对风险评估方法进行了修正处理,但评估结果仍可能存在偏差。我国中药饮片整体生产水平和技术条件不及发达国家,产品普遍存在微生物污染,风险评估和风险管理的理念值得借鉴和参考^[33]。

对于豆豉、神曲等微生物发酵类中药饮片,生物负载风险较高,且微生物本身可能是其一部分,需综合判定其风险等级,不适用于直接采用本研究中建立的方法进行评价。若直接采用定量化风险评估方法,而不考虑此类中药饮片的特殊性和复杂性,将导致错误判断,故需对该类中药饮片的判定结果进行修正。

建议在建立中药质量等级评价体系时^[34],考虑生物负载对其质量造成的风险。中药饮片的等级划分标准相对宽松^[35],需建立与其质量密切相关的评价指标。中药饮片生物负载定量化风险评估方法的应用,为针对不同风险等级的品种和指标制订差异化控制策略、精准控制微生物风险提供依据。如松花粉、鱼腥草、蒲黄等中药饮片,应引导市场规范生产、增强意识,强化过程控制,逐步降低生物负载风险;如酒女贞子、自然

铜等中药饮片,应逐步放宽限制,平衡风险收益;如枸杞等中药饮片,应关注饮片净制工艺、趁鲜加工工艺、炮制程度等研究^[36],控制水分活度等关键指标^[37-38],关注贮藏环节的环境控制与污染微生物的引入^[39],防止污染微生物的生长繁殖。

参考文献

- [1] 王似锦,余萌,王杠杠,等. 非无菌药品中不可接受微生物的控制与风险评估[J]. 中国药事,2020,34(9):1028-1039.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:171-177.
- [3] 李辉,杨美琴,杨晓莉,等. 中药饮片微生物污染研究热点及标准探讨[J]. 中药材,2021,44(1):224-228.
- [4] 杨美琴,胡昌勤,刘鹏,等. 中药饮片微生物污染量调查分析[J]. 中国药理学杂志,2021,56(20):1671-1676.
- [5] European Pharmacopoeia Commission. EP10.0[M]. Strasbourg: European Directorate Health Care, 2019:68-97.
- [6] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan. JP17[M]. Tokyo:Ministry of Health, Labour and Welfare, 2016:138-147.
- [7] 国家药典委员会. 关于对《中国药典》2020年版微生物通则草案(一)公开征求意见的通知[EB/OL]. (2018-02-26) [2022-01-18]. <https://www.chp.org.cn/gjywj/gzwj/3797.jhtml>.
- [8] 张光华,王似锦,江志杰,等. 北京地区销售的10种中药饮片微生物污染程度考察[J]. 中国药房,2018,29(14):1940-1944.
- [9] 刘婷婷,姬俊,牛萌萌,等. 中药饮片蒲黄、柴胡和青箱子中微生物污染情况考察[J]. 中国药事,2018,32(9):1220-1225.
- [10] 林铁豪,张帆,曾璞. 中药饮片鱼腥草中微生物污染情况研究[J]. 广东化工,2018,45(8):86-87.
- [11] 绳金房,杨晓莉,李辉. 陕西省12种中药饮片微生物污染调查及风险评估[J]. 西北药学杂志,2016,31(6):608-612.
- [12] 刘鹏,战宏利,杨美琴,等. 红花的微生物污染状况分析[J]. 药物分析杂志,2015,35(7):1257-1262.
- [13] 邵力成,潘建文,谢文明,等. 中药饮片菊花、浙贝母的微生物污染状况及其微生物限度标准的研究[J]. 中南药学,2015,13(10):1093-1095.
- [14] 吴鑫. 10种中药饮片微生物限度检查方法的建立及污染的研究[D]. 杭州:浙江工业大学,2017.
- [15] 孙莺,王玉梅,何晓英,等. 甘肃省道地药材黄芪、甘草、板蓝根中药饮片的微生物污染状况研究[J]. 卫生职业教育,2020,38(22):119-122.
- [16] 王娜娜,周志,周海穆,等. 中药饮片砂仁微生物污染状况的研究[J]. 今日药学,2021,31(9):682-685.
- [17] 汪杨,王嫣,杨雅婷,等. 甘草饮片微生物及真菌毒素污染状况考察[J]. 中国药师,2021,24(11):2114-2117.
- [18] 石柳,丁纯洁,陈丽艳,等. 发酵类中药饮片淡豆豉和六神曲微生物污染情况及耐热菌考察[J]. 中国医药导报,2021,18(7):39-42.
- [19] 陈玉珍,赵子冰,胡翀. 中药饮片绞股蓝的微生物污染调查及风险评估[J]. 中国药品标准,2021,22(5):439-445.
- [20] 甘永琦,王涛,苏顶,等. 通草饮片的微生物污染状况考察[J]. 华西药学杂志,2018,33(1):52-56.
- [21] 谢文明,张敏,潘建文. 常用中药饮片两头尖和桑寄生中微生物污染的检测及分析[J]. 中国药理学杂志,2015,50(18):1630-1633.
- [22] 蒋惠源,钱桂英. 中药饮片枸杞子微生物污染调查[J]. 江苏科技信息,2016(34):70-72.
- [23] 田妮娜,白雯静,张彩霞,等. 甘肃地区海螵蛸饮片的微生物污染状况考察[J]. 中国卫生检验杂志,2020,30(22):2777-2779.
- [24] 李艳,周剑,刘霞,等. 6种中药饮片微生物检测状况分析[J]. 中国药业,2020,29(9):117-120.
- [25] 白雯静,李志俊,周斌,等. 三七药材中微生物污染的研究[J]. 食品安全质量检测学报,2021,12(8):3405-3409.
- [26] 陈丽艳,刘青,孙银玲,等. 不同产地淡豆豉优势发酵菌群的筛选及酶活性分析[J]. 中国药房,2017,28(31):4359-4361.
- [27] 王刚,王玉龙,张海永,等. 真菌毒素形成的影响因素[J]. 菌物学报,2020,39(3):477-491.
- [28] 甘永琦,农浚,樊兰艳,等. 中药饮片耐热菌微生物类群的分析[J]. 中国中药杂志,2018,43(11):2274-2281.
- [29] 李珏,郑小玲,梁法勇,等. 中药饮片麦冬和芫花中耐热菌的考察[J]. 中国现代应用药学,2016,33(5):642-644.
- [30] 杨晓莉,李辉,绳金房. 12种中药饮片耐热菌污染状况调查及风险评估[J]. 陕西中医,2016,37(6):740-743.
- [31] 张学博,郁爱萍,陆春胜. 中药饮片耐热微生物研究[J]. 亚太传统医药,2021,17(11):56-60.
- [32] 胡昌勤. 药品微生物控制体系建设现状与展望[J]. 中国现代应用药学,2021,38(5):513-519.
- [33] 范一灵,李琼琼,秦峰,等. 《美国药典》《欧洲药典》《日本药典》与《中国药典》中中药饮片微生物限度检查及标准的比较研究[J]. 中国药房,2020,31(22):2695-2700.
- [34] 钱秀玉,聂黎行,戴忠,等. 中药质量等级评价研究进展[J]. 药物分析杂志,2019,39(10):1724-1737.
- [35] 马双成,王莹,魏锋. 中药质量控制未来发展方向思考[J]. 中国药理学杂志,2021,56(16):1273-1281.
- [36] 王玲玲,周跃华,李计萍,等. 关于中药新药饮片炮制研究的思考[J]. 中草药,2021,52(1):9-13.
- [37] 刘珈羽,陈鸿平,胡媛,等. 枸杞子“走油”发生与水分含量及水分活度相关性研究[J]. 时珍国医国药,2017,28(6):1293-1296.
- [38] 刘珈羽,方皓,栗圣榕,等. 枸杞子贮藏中平衡含水率变化规律及等温吸附曲线研究[J]. 食品科技,2018,43(1):43-49.
- [39] 马双成,王翀,朱炯,等. 中成药的整体质量状况及有关问题分析[J]. 中国药理学杂志,2019,54(17):1369-1373.

(收稿日期:2022-01-19;修回日期:2022-03-12)