

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)18-0014-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.18.004



2015年至2024年中药饮片污染细菌类型及风险文献分析*

雷秀丽¹, 李小伟¹, 李辉^{2△}

(1. 西安力邦制药有限公司, 陕西 西安 710075; 2. 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 为中药饮片微生物标准的合理制订及中药饮片的微生物控制提供依据。方法 检索中国知网2015年1月1日至2024年5月31日发表的相关文献。分析污染微生物的类群, 建立失效模式和效应分析(FMEA)模型, 对中药饮片中污染微生物的风险进行识别、分析和评估。结果 共纳入29篇文献, 涉及123个、1281批中药饮片品种, 污染的微生物类群(属或种水平)65个。33种革兰阴性菌中, 高风险类型占24.24%(大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、沙门菌、阪崎克罗诺杆菌、志贺氏菌、假结核耶尔森氏菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌); 15种革兰阳性菌中, 高风险类型占6.67%(金黄色葡萄球菌); 17种芽孢杆菌中, 高风险类型占5.88%(蜡样芽孢杆菌)。中药饮片污染细菌中的高风险类型占15.38%, 低风险类型占73.85%。结论 FMEA模型可从风险管理角度定量评估污染微生物对中药饮片质量的影响, 有利于中药饮片中微生物控制。应高度关注中药饮片中大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、蜡样芽孢杆菌等10种高风险菌群, 尤其加强对革兰阴性菌的控制。

关键词: 中药饮片; 微生物污染; 风险评估; 失效模式和效应分析

Bacterial Types and Risk Assessment of Contaminated Traditional Chinese Medicine Decoction Pieces from 2015 to 2024: A Literature Review

LEI Xiuli¹, LI Xiaowei¹, LI Hui²

(1. Xi'an Libang Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi, China 710075; 2. Shaanxi Shengde Tailin Biosafety Technology Testing Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi, China 710077)

Abstract: Objective To provide a basis for the rational formulation of microbial standards in traditional Chinese medicine (TCM) decoction pieces and the microbial control in TCM decoction pieces. **Methods** The relevant literature in the CNKI from January 1, 2015 to May 31, 2024 were searched. The groups of microorganisms in contaminated TCM decoction pieces were analyzed, a failure mode and effects analysis (FMEA) model was constructed to identify, analyze and evaluate the risks of microorganisms in contaminated TCM decoction pieces. **Results** A total of 29 literature was included, involving 123 varieties, 1281 batches of TCM decoction pieces and 65 microbial groups (genera or species). The high-risk groups accounted for 24.24% among 33 Gram-negative bacteria, including *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Cronobacter sakazakii*, *Shigella*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter cloacae*; those accounted for 6.67% among 15 Gram-positive bacteria, involving *Staphylococcus aureus*; those accounted for 5.88% among 17 *Bacillus*, involving *Bacillus cereus*. There were 15.38% of high-risk groups and 73.85% of low-risk groups of bacteria in contaminated TCM decoction pieces. **Conclusion** The FMEA model can quantitatively evaluate the effect of microorganisms on the quality of TCM decoction pieces from a risk management perspective, which is beneficial for microbial control in TCM decoction pieces. We should pay high attention to the 10 high-risk bacterial groups such as *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, and *Bacillus cereus* in TCM decoction pieces, especially strengthening the control of Gram-negative bacteria.

Key words: traditional Chinese medicine decoction pieces; microbial contamination; risk assessment; failure mode and effects analysis

中药饮片来源于动物、植物、矿物及微生物等, 其中可能存在各种类型的微生物, 如果在采收、加工炮制、贮存、运输和使用过程中未进行合理的微生物控制, 饮片及其下游中成药的质量易受到影响^[1]。有研究显示, 中药饮片污染微生物种类繁多^[2-5], 数量分布不均^[6-11], 需重点关注污染情况^[7-8, 12-13]。但相关调查数据较分散, 尚未形成科学有效的信息体系, 不利于指导实践, 亟待对文献数据进行归纳整理。根据人用药品注

册技术国际协调会议发布的质量风险管理指南(Q9), 有效的质量风险管理方法可在药品研发、生产和流通过程中主动识别和控制潜在的质量问题, 进一步保证患者使用药品的质量。本研究中通过梳理2015年1月1日至2024年5月31日已发表文献中的中药饮片常见微生物污染类群, 对其中123个品种(1281批)的中药饮片微生物类群数据进行分析和风险评估, 以期科学、客观、系统地掌握中药饮片污染微生物的类群规律, 提高

*基金项目: 陕西省科技计划项目[2022SF-390]。

第一作者: 雷秀丽, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为药品生产质量管理, (电子信箱)1071179745@qq.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。

对中药饮片污染微生物类群的认识,为中药饮片微生物标准的合理制订及中药饮片的微生物控制提供依据。现报道如下。

1 资料来源

检索中国知网2015年1月1日至2024年5月31日发表的相关文献,以“中药饮片”+“微生物”为关键词,获得文献125篇;以“饮片”+“微生物”或“细菌”或“控制菌”或“致病菌”或“耐热菌”等组合为关键词,获得文献103篇。筛选后,对数据完整且为实验研究的一次文献(29篇)进行统计研究。共涉及123个中药饮片品种、1281批,污染的微生物类群(属或种水平)65个。

2 风险评估方法建立

2.1 失效模式和效应分析(FMEA)模型建立

通过评估各种细菌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。污染微生物的类群是否影响中药饮片的质量是多种因素综合作用的结果。分3个维度,其中,S为该微生物类群对中药饮片及患者的危害程度,主要取决于是否具有致病性、中药饮片是否经过煎煮、煎煮能否杀死污染的微生物类群;O为该微生物类群在所统计的文献中的报道频次,报道次数越多,涉及品种越多,说明其出现的可能性越大;D为该微生物类群检出的难易程度,取决于检测方法、技术和设备。按照以上原则形成中药饮片污染微生物类群的FMEA风险评估(见表1)。

2.2 风险等级的确定

根据污染微生物对中药饮片质量安全造成的风险程度,以风险指数(RPN)量化风险,并按公式 $RPN = S \times O \times D$ 计算。当RPN为1~4时或S为1时均为低风险;当RPN为6~12时均为中风险;当RPN为18~27或S为3时均为高风险。

3 中药饮片污染微生物类群分析与风险评估

中药饮片中的微生物分布呈多样性特点,对大量污染微生物数据筛选分析可获得其内在的分布规律和特点。中药饮片的污染微生物种群分布复杂,但以细菌为主。史亚等^[3]和赵红霞^[14]研究了11种中药饮片的174种微生物,其中细菌最多,共131个种,占有微生物的75%。污染微生物分布不均,如郁金中细菌多达36个属,麦冬和玄参中仅2个属;甘永琦等^[5]报道通草中污染细菌多达30种。江志杰等^[15]报道鳖甲中污染微生物68株,其中革兰阳性菌和革兰阴性菌52株(占

76.5%)。中药饮片中的微生物主要有控制菌检查项中分离得到的革兰阴性菌、革兰阳性菌,以及从耐热菌检查项中分离得到的芽孢杆菌等。不同类群的微生物对中药饮片质量会造成何种风险,这是制订标准和控制措施需要考虑的重要问题。鉴于目前污染微生物的主要类群以细菌为主,且对细菌分离鉴定报道多、数据相对充分,故采用建立的FMEA模型对污染的细菌类群进行风险评估。

革兰阴性菌:中药饮片污染的革兰阴性菌共33种,主要包括肠杆菌科(肠杆菌属、埃希菌属、沙门菌属、志贺菌属、克雷伯菌属、沙雷菌属等)和假单胞菌属。1)微生物类群。大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌是4个主要污染类群,与邓海英等^[8]报道的中药饮片微生物污染状况及绳金房等^[6]报道的肠杆菌科微生物数居首的结果一致。2)品种。在不同来源的10类饮片样本中,全草类饮片的污染微生物量最高,矿物药样本的污染微生物量最低^[16]。3)致病性和饮片使用方式。大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、沙门菌、阪崎克罗诺杆菌、志贺氏菌、假结核耶尔森氏菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌是革兰阴性菌中影响直接口服和泡服类饮片的主要风险类群,其他类群多为条件致病菌。中药饮片污染革兰阴性菌的分布及风险评估见表2。

革兰阳性菌:中药饮片污染的革兰阳性菌共15种,主要为球菌和链球菌,其中以缓慢葡萄球菌和金黄色葡萄球菌较常见;仅金黄色葡萄球菌为致病菌,为高风险类群,其他大多数为条件致病菌。李琼琼等^[32]认为,制药企业生产环境中污染微生物多由人员带入,药品生产环境中污染的葡萄球菌以人源性凝固酶阴性葡萄球菌为主,提示革兰阳性菌的污染可能来自环境和人员,在中药饮片的加工生产中应予以重视。中药饮片污染革兰阳性菌的分布及风险评估见表3。

芽孢杆菌:中药饮片污染的芽孢杆菌共17种。芽孢是细菌的休眠体,在适宜条件下芽孢可以重新转变为营养态细胞,并不断繁殖^[33]。芽孢杆菌具有耐热,是耐热菌检查中分离得到的主要微生物;此类菌中枯草芽孢杆菌最常见,其次为地衣芽孢杆菌。陈楠楠等^[34]报道芽孢杆菌是自然界中的优势微生物菌群,多为非致病性、对人畜无害,且多数种类具有抑制病原菌生长的能力。甘永琦等^[4]报道耐热菌微生物类群以芽孢杆菌科和类芽孢杆菌科为主;其中检出率最高的菌属为芽孢杆

表1 中药饮片污染微生物类群的FMEA风险评估

Tab.1 FMEA risk assessment of microbial groups in contaminated TCM decoction pieces

| 赋值 | S | O | D |
|----|--|--------------|---|
| 1 | 益生菌或非致病菌,或多数品种使用需要煎煮 | 文献报道涉及1~3个品种 | 参照《中国药典(四部)》控制菌检查方法可直接检测(除耐胆盐革兰阴性菌),如大肠埃希菌 |
| 2 | 条件致病菌,在特殊人群、部位或生物负载水平可能造成危害;多数可能煎煮或直接口服/泡服 | 文献涉及报道4~9个品种 | 参照《中国药典(四部)》需氧菌总数、耐胆盐革兰阴性菌、耐热菌等的计数法,需进一步分离鉴定,如阴沟肠杆菌 |
| 3 | 致病菌;使用时存在直接口服或泡服及外用的品种 | 文献报道涉及≥10个品种 | 难以使用《中国药典(四部)》方法直接检测,依赖分离鉴定技术和设备,如蜡样芽孢杆菌 |

表2 中药饮片污染革兰阴性菌的分布及风险评估

Tab. 2 Distribution and risk assessment of Gram - negative bacteria in contaminated TCM decoction pieces

| 污染微生物 | 饮片 | S | O | D | RPN | 风险等级 | 污染微生物 | 饮片 | S | O | D | RPN | 风险等级 |
|----------|--|---|---|---|-----|------|----------|---|---|---|---|-----|------|
| 肺炎克雷伯菌 | 通草 ^[5] 、合欢皮 ^[6] 、姜黄 ^[6] 、鸦胆子 ^[6] 、蒲黄 ^[12] 、青箱子 ^[12] 、两头尖 ^[17] 、桑寄生 ^[17] 、枸杞 ^[18] 、浙贝母 ^[19] 、菊花 ^[19] 、黄芪 ^[20] 、砂仁 ^[21] 、绞股蓝 ^[22] | 3 | 3 | 2 | 18 | 高 | 泛菌属 | 通草 ^[5] 、合欢皮 ^[6] 、蒲黄 ^[12] 、两头尖 ^[17] 、枸杞 ^[18] 、黄芪 ^[20] 、砂仁 ^[21] 、熟地黄 ^[30] 、山药 ^[30] | 2 | 2 | 2 | 8 | 中 |
| 阴沟肠杆菌 | 鱼腥草 ^[1] 、金银花 ^[6] 、合欢皮 ^[6] 、姜黄 ^[6] 、鸦胆子 ^[6] 、牡蛎 ^[6] 、白术 ^[6] 、丹参 ^[7] 、天冬 ^[7] 、两头尖 ^[17] 、枸杞 ^[18] 、菊花 ^[19] 、黄芪 ^[20] 、板蓝根 ^[20] 、砂仁 ^[21] 、绞股蓝 ^[22] 、海螵蛸 ^[23] | 3 | 3 | 2 | 18 | 高 | 少动鞘氨醇杆菌 | 龙骨 ^[6] 、姜黄 ^[6] 、重楼 ^[6] 、牡丹皮 ^[30] 、泽泻 ^[30] 、山药 ^[30] | 2 | 2 | 2 | 8 | 中 |
| 阪崎克罗诺杆菌 | 龙骨 ^[6] 、麦冬 ^[7] 、柴胡 ^[12] 、两头尖 ^[17] 、砂仁 ^[21] 、海螵蛸 ^[23] | 3 | 2 | 2 | 12 | 高 | 水生拉恩菌 | 三七 ^[31] | 2 | 1 | 3 | 6 | 中 |
| 大肠埃希菌 | 鱼腥草 ^[1] 、金银花 ^[6] 、合欢皮 ^[6] 、重楼 ^[6] 、穿心莲 ^[6] 、当归 ^[9] 、黄芪 ^[10] 、丹参 ^[10] 、天冬 ^[10] 、山慈菇 ^[11] 、蒲黄 ^[12] 、柴胡 ^[12] 、青箱子 ^[12] 、两头尖 ^[17] 、桑寄生 ^[17] 、绞股蓝 ^[22] 、海螵蛸 ^[23] 、菊花 ^[24] 、枸杞 ^[24-25] 、艾叶 ^[25] 、甘松 ^[25] 、炒芥子 ^[26] 、淡豆豉 ^[27] 、六神曲 ^[27] | 3 | 3 | 1 | 9 | 高 | 鲍曼不动杆菌 | 青箱子 ^[12] 、砂仁 ^[21] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 铜绿假单胞菌 | 海螵蛸 ^[6] 、姜黄 ^[6] 、百合 ^[6] 、白术 ^[6] 、穿心莲 ^[6] 、鸦胆子 ^[6] 、龙骨 ^[6] 、天冬 ^[10] 、绞股蓝 ^[22] 、艾叶 ^[25] 、甘松 ^[25] 、炒芥子 ^[26] 、淡豆豉 ^[27] | 3 | 3 | 1 | 9 | 高 | 普利茅斯沙雷氏菌 | 川芎 ^[7] 、党参 ^[7] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 志贺氏菌 | 两头尖 ^[17] | 3 | 1 | 3 | 9 | 高 | 肠杆菌属 | 通草 ^[5] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 假结核耶尔森氏菌 | 党参 ^[7] | 3 | 1 | 3 | 9 | 高 | 霍氏肠杆菌 | 蒲黄 ^[12] 、海螵蛸 ^[23] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 沙门菌 | 甘草 ^[20] 、甘松 ^[25] 、麦冬 ^[26] 、麸炒苍术 ^[26] 、红花 ^[28] | 3 | 2 | 1 | 6 | 高 | 路德维希肠杆菌 | 青箱子 ^[12] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 产气肠杆菌 | 鱼腥草 ^[1] 、海螵蛸 ^[6] 、鸦胆子 ^[6] 、龙骨 ^[6] 、浙贝母 ^[19] 、砂仁 ^[21] 、绞股蓝 ^[22] | 2 | 2 | 2 | 8 | 中 | 赫氏埃希菌 | 牡蛎 ^[6] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 假单胞菌属 | 夏枯草 ^[6] 、姜黄 ^[6] 、重楼 ^[6] 、柴胡 ^[12] | 2 | 2 | 2 | 8 | 中 | 河生肠杆菌 | 麦冬 ^[7] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 非脱羧拉克菌 | 两头尖 ^[17] 、板蓝根 ^[20] 、砂仁 ^[21] 、盐补骨脂 ^[29] 、生石膏 ^[29] 、制吴茱萸 ^[29] | 2 | 2 | 2 | 8 | 中 | 格高菲肠杆菌 | 天冬 ^[7] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| | | | | | | | 泰勒肠杆菌 | 党参 ^[7] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |
| | | | | | | | 创伤埃希氏菌 | 当归 ^[7] 、砂仁 ^[21] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |
| | | | | | | | 产酸克雷伯氏菌 | 丹参 ^[7] 、蒲黄 ^[12] 、柴胡 ^[12] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |
| | | | | | | | 潘尼变形杆菌 | 党参 ^[7] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |
| | | | | | | | 奇异变形杆菌 | 砂仁 ^[21] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |
| | | | | | | | 恶臭假单胞菌 | 砂仁 ^[21] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |
| | | | | | | | 奈特西地西菌 | 川芎 ^[7] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |
| | | | | | | | 放射形根瘤菌 | 穿心莲 ^[6] 、牡丹皮 ^[30] 、泽泻 ^[30] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |
| | | | | | | | 巴斯德菌属 | 鸦胆子 ^[6] 、合欢皮 ^[6] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |
| | | | | | | | 莫拉菌 | 鸦胆子 ^[6] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |
| | | | | | | | 纤维杆菌 | 甘草 ^[20] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |

表3 中药饮片污染革兰阳性菌的分布及风险评估

Tab. 3 Distribution and risk assessment of Gram - positive bacteria in contaminated TCM decoction pieces

| 污染微生物 | 饮片 | S | O | D | R | 风险等级 | 污染微生物 | 饮片 | S | O | D | R | 风险等级 |
|---------|--|---|---|---|----|------|--------|---|---|---|---|---|------|
| 金黄色葡萄球菌 | 甘草 ^[10] 、绞股蓝 ^[22] 、枸杞 ^[24] 、菊花 ^[24] 、艾叶 ^[25] 、甘松 ^[25] 、淡豆豉 ^[27] 、六神曲 ^[27] | 3 | 2 | 1 | 6 | 高 | 铅黄肠球菌 | 海螵蛸 ^[2] 、白术 ^[2] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 缓慢葡萄球菌 | 牡蛎 ^[2] 、鸦胆子 ^[2] 、合欢皮 ^[6] 、夏枯草 ^[6] 、白术 ^[6] 、姜黄 ^[6] 、两头尖 ^[17] 、菊花 ^[19] 、绞股蓝 ^[22] 、牡丹皮 ^[30] 、泽泻 ^[30] 、山药 ^[30] | 2 | 3 | 2 | 12 | 中 | 变异库克菌 | 重楼 ^[2] 、龙骨 ^[2] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 溶血葡萄球菌 | 海螵蛸 ^[2] 、白术 ^[2] 、龙骨 ^[2] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 | 里拉微球菌 | 龙骨 ^[2] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 松鼠葡萄球菌 | 牡蛎 ^[2] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 | 玫瑰色库克菌 | 牡丹皮 ^[30] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 托尔豪特链球菌 | 牡蛎 ^[2] 、菊花 ^[19] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 | 浅绿气球菌 | 泽泻 ^[30] 、酒萸肉 ^[30] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 狗链球菌 | 龙骨 ^[2] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 | 产色葡萄球菌 | 茯苓 ^[30] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| | | | | | | | 嗜热链球菌 | 姜黄 ^[2] 、绞股蓝 ^[22] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |
| | | | | | | | 耐久肠球菌 | 姜黄 ^[2] 、绞股蓝 ^[22] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |
| | | | | | | | 罗伊氏乳杆菌 | 板蓝根 ^[20] | 1 | 1 | 2 | 2 | 低 |

菌属。张学博等^[35]通过对麻黄、杏仁、厚朴、白术、桂枝、白芍、枳实、甘草、大黄、泽泻10种中药饮片高通量测序发现,检出耐热菌检出率为93%,且基本为芽孢杆菌属。李珏等^[33]考察中药饮片麦冬和芫花中耐热菌发现,耐热菌株鉴定结果均为芽孢杆菌属。该类微生物中仅蜡样芽孢杆菌为致病菌,且难以杀灭,对中药饮片安全具有较高风险,其他类型(除蜡样芽孢杆菌、枯草芽孢

杆菌、地衣芽孢杆菌)部分未明确报道,暂归属为条件致病菌。中药饮片污染芽孢杆菌的分布及风险评估见表4。尽管芽孢杆菌多为非致病菌,但由于其难于杀灭,故在某些条件下依然可能会对用药安全造成一定的威胁,应引起重视。李珏等^[33]认为,若煎煮后汤药中仍存在一定数量耐热菌,则冷藏条件下无法抑制耐热菌重新变成营养态细胞;且药液中多含有淀粉、糖类、蛋白

表4 中药饮片污染芽孢杆菌的分布及风险评估

Tab. 4 Distribution and risk assessment of *Bacillus* in contaminated TCM decoction pieces

| 污染微生物 | 饮片 | S | O | D | RPN | 风险等级 |
|-----------|---|---|---|---|-----|------|
| 蜡样芽孢杆菌 | 通草 ^[4] 、小通草 ^[4] 、海螵蛸 ^[25] | 3 | 2 | 3 | 18 | 高 |
| 枯草芽孢杆菌 | 红花 ^[28] 、芫花 ^[33] 、鹤胆子 ^[2] 、通草 ^[5] 、蒲黄 ^[12] 、柴胡、青箱子 ^[12] 、砂仁 ^[21] 、海螵蛸 ^[25] 、钩藤 ^[36] 、紫苏子 ^[36] | 1 | 2 | 3 | 6 | 低 |
| 地衣芽孢杆菌 | 海螵蛸 ^[2] 、牡蛎 ^[2] 、通草 ^[5] 、青箱子 ^[12] 、砂仁 ^[21] 、三七 ^[31] 、钩藤 ^[36] 、紫苏子 ^[36] 、瓜蒌 ^[37] | 1 | 2 | 2 | 4 | 低 |
| 弯曲芽孢杆菌 | 柴胡 ^[12] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 缓慢芽孢杆菌 | 瓜蒌 ^[37] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 解淀粉芽孢杆菌 | 砂仁 ^[21] 、麦冬 ^[35] 、芫花 ^[33] | 1 | 1 | 3 | 3 | 低 |
| 类芽孢杆菌 | 甘草 ^[20] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 短小芽孢杆菌 | 板蓝根 ^[20] 、海螵蛸 ^[25] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 环状芽孢杆菌 | 砂仁 ^[21] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 凝结芽孢杆菌 | 瓜蒌 ^[37] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 死谷芽孢杆菌 | 瓜蒌 ^[37] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 巨大芽孢杆菌 | 三七 ^[31] 、钩藤 ^[36] 、瓜蒌 ^[37] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 萎缩芽孢杆菌 | 麦冬 ^[35] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 特基拉芽孢杆菌 | 甘草 ^[20] 、砂仁 ^[21] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 嗜热脂肪地芽孢杆菌 | 砂仁 ^[21] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 克劳氏芽孢杆菌 | 砂仁 ^[21] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |
| 贝莱斯芽孢杆菌 | 砂仁 ^[21] | 2 | 1 | 2 | 4 | 低 |

质等成分,可为微生物的大量繁殖提供营养条件。蜡样芽孢杆菌为致病菌,也在不同的中药饮片中检出。

4 中药饮片微生物污染的风险评估结果

尽管污染微生物通过煎煮,多数能被杀灭,但微生物污染对药效的影响及耐胆盐革兰阴性菌产生的毒素对于人体健康的威胁不容忽视^[12]。若中药饮片原粉入药、未经过充分煎煮、直接口服或泡服、通过非无菌加工工艺途径进入中药制剂,污染微生物可能造成安全风险。中药饮片中污染微生物类群的风险分析见图1。结果显示,33种革兰阴性菌中,高风险类型占24.24%,低风险类型占57.58%;15种革兰阳性菌中仅1种为高风险类型(6.67%),低风险类型占86.67%;17种芽孢杆菌中仅1种为高风险类型(5.88%),其余94.12%为低风险类型。从污染细菌总体上看,低风险类型占73.85%,高风险类型占15.38%,说明中药饮片微生物污染风险整体可控。监测和控制的重点为8种革兰阴性菌和蜡样芽孢杆菌;同时根据是否煎煮及是否外用关注金黄色葡萄球菌和耐热菌,在制订标准时可更明确中药饮片细分类型,有针对性地控制微生物限度,降低风险。

5 讨论

本研究中通过对123个、1281批次中药饮片污染的细菌类群进行系统的风险评估分析发现,中药饮片

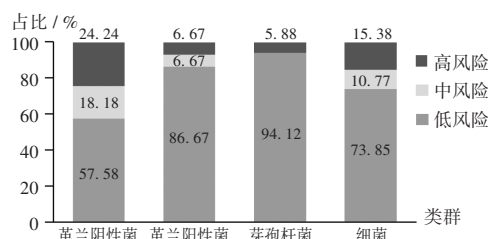


图1 中药饮片中污染微生物类群风险分析

Fig. 1 Risk analysis of microbial groups in contaminated TCM decoction pieces

污染革兰阴性细菌中高风险类型占24.24%,分别为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、沙门菌、阪崎克罗诺杆菌、志贺氏菌、假结核耶尔森氏菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌;高风险类型的革兰阳性菌占6.67%,为金黄色葡萄球菌;高风险类型的芽孢杆菌占5.88%,为蜡样芽孢杆菌。中药饮片的革兰阴性菌污染是微生物控制的主要矛盾,2020年版《中国药典(四部)》1108检查项的设置较为合理,可进一步优化检查项目,重点关注革兰阴性菌。对于其他品种宜根据风险评估结果进一步优化检查项目,考虑对革兰阳性菌和芽孢杆菌的控制。对细菌类型的风险评估结果显示,57.58%的革兰阴性菌、86.67%的革兰阳性菌和94.12%的芽孢杆菌(耐热菌)为低风险类群。中风险的微生物类群及涉及的中药饮片品种宜进行平衡风险收益,进行适度的控制。

本研究中依据人用药品注册技术国际协调会议发布的质量风险管理指南(Q9)建立FMEA模型,并结合实际应用中用药安全造成的严重程度SEV进行修正,未完全采用RPN值进行风险评估,形成改进的风险评估模型,克服了风险评估模型量化系统自身的局限性,明确了中药饮片污染微生物的重点类群,有助于中药行业将有限的质量控制资源投入到关键环节和关键指标中,归纳的类群风险可为下一步控制策略和标准的制订提供参考^[38-39]。考虑到污染微生物的种属特征、生物负载等在不同饮片中的分布具有高度不确定性^[40],且污染微生物的种属分布、数量、致病性等均会影响中药饮片的质量,其不同于其他外源性污染物,难以直接通过2020年版《中国药典(四部)》推荐的风险评估方法进行评价,采用风险评估工具根据不同风险等级的品种和指标制订差异化控制策略平衡风险收益^[41],将不确定性问题逐步细化处理为相对确定的问题,可作为探索中药饮片污染微生物研究的新思路。

本研究的不足之处在于,评估结果建立在已有研究数据的基础上,主要考虑了检测方法、报道数量、给药途径、致病性等关键因素,未考虑产品性质、药材来源、水分活度、用药人群、炮制方法、包装方式、生物负载、处方用量、处方组成、配伍关系、用药部位、贮运方式、贮存条件、贮存时间、微生物毒素等非关键因素,且研究对象主要为中药饮片污染微生物类群中的细菌,未涉及其他类

型的微生物。后续拟深入研究各类微生物类群及其在不同类型中药饮片中的分布规律,以期分阶段、有重点地对各类微生物进行风险评估和控制。

综上所述,本研究中运用现代质量风险管理工具探寻中药饮片污染微生物的分布规律,通过风险评估分析其主要问题,使外源性污染微生物控制更有针对性,平衡风险和收益之间的矛盾。应高度关注中药饮片中大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、蜡样芽孢杆菌等10种高风险菌群,尤其加强对革兰阴性菌的控制。

参考文献

- 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.
- 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.
- 史亚,赵红霞,刘程智,等. 中药饮片中微生物的快速检测技术研究及风险评估方法初探[J]. 中国现代应用药学,2019,36(4):461-465.
- 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.
- 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.
- 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.
- 邓彦,王娅珂,韩晓宇,等. 不同品种根类中药饮片耐胆盐革兰阴性菌污染研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(21):4135-4141.
- 邓海英,龚勇祥,李连凤,等. 中药饮片微生物污染现状及典型菌鉴定研究进展[J]. 中草药,2019,50(9):2242-2250.
- 张光华,王似锦,李志杰,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.
- 江珍玉,陈纯纯,龚勇祥,等. 5种常见根类中药饮片微生物污染相关因素分析研究[J]. 中药材,2018,41(7):1593-1597.
- 范一灵,李琼琼,房蕊,等. 上海地区10种中药饮片微生物污染情况研究[J]. 中草药,2015,46(13):1908-1913.
- 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.
- 刘洪祥,曹晓云. 中药饮片中需氧菌、霉菌和酵母菌污染情况的研究及分析[J]. 天津药学,2017,29(1):9-14.
- 赵红霞. 中药饮片中微生物种类的快速检测技术研究[D]. 杭州:浙江大学,2019.
- 李志杰,刘文杰,张光华,等. 鳖甲中污染微生物检测、分离鉴定及耐药性分析[J]. 中药材,2014,37(10):1739-1742.
- 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.
- 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.
- 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(12):70-72.
- 邵力成,潘建文,谢文明,等. 中药饮片菊花、浙贝母的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.
- 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.
- 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.
- 陈玉珍,赵子冰,胡翻. 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.
- 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.
- 高新贞,刘枕,王颖,等. 药食两用中药饮片微生物污染现状考察与研究[J]. 食品与药品,2019,21(1):70-74.
- 刘洪祥,曹晓云. 中药饮片中控制菌的研究及分析[J]. 天津药学,2017,29(4):11-17.
- 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.
- 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.
- 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.
- 沈海英,顾珉. 30批中药饮片中检出5株非脱羧胺克菌[J]. 中国药事,2015,29(9):926-931.
- 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.
- 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.
- 李琼琼,宋明辉,秦峰,等. 制药企业生产环境中污染葡萄球菌菌种鉴定方法的比较评价及毒素基因调查分析[J]. 中国医药工业杂志,2019,50(4):416-421.
- 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.
- 陈楠楠,秦平伟,尹琚伊,等. 解淀粉芽孢杆菌抗菌机制研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2018,30(12):1464-1469.
- 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.
- 宋铁蛋,陈艳菲,李璐. 中药饮片紫苏子和钩藤的耐热菌考察[J]. 中国现代应用药学,2019,36(10):1229-1231.
- 刘广楨,林永强,林林,等. 部分地区瓜蒌饮片的微生物污染状况分析[J]. 中国药理学杂志,2016,51(22):1962-1966.
- 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.
- 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.
- 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.
- 朱加武,李辉. 中药饮片生物负载量化风险评估方法研究[J]. 中国药业,2022,31(15):65-70.

(收稿日期:2024-06-11;修回日期:2024-07-29)