

# 药用植物中农药残留检测技术的研究进展<sup>Δ</sup>

殷玉洁<sup>1,2,3\*</sup>, 夏秀萍<sup>4</sup>, 毛福英<sup>1,2,3</sup>, 彭艳群<sup>1</sup>, 赵云生<sup>1,2,3#</sup> (1.宁夏医科大学药学院, 银川 750004; 2.宁夏回药现代化工程技术研究中心, 银川 750004; 3.宁夏回医药现代化省部共建教育部重点实验室, 银川 750004; 4.宁夏中医研究院, 银川 750004)

中图分类号 R282.7;R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)12-1721-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.38

**摘要** 目的:为加强对药用植物中农药残留检测的相关研究及实践提供参考。方法:检索中国知网、SpringerLink、PubMed等数据库中2005年以后发表的药用植物中农药残留检测方面的研究文献,进行归纳和综述。结果:药用植物中农药残留的种类包括有机氯类、有机磷类、拟除虫菊酯类、氨基甲酸酯类等;农药污染途径主要包括生长环境污染、加工及贮藏施用农药污染、种植施用农药污染;进行检测前处理时,可选用乙酸乙酯、丙酮、乙腈和丙酮-石油醚等不同提取溶剂,提取方法主要有漂洗、匀浆、振荡、超声提取、索氏提取、微波辅助萃取法、快速溶剂萃取法、超临界流体萃取法等,净化方法主要有固相萃取法、固相微萃取法、凝胶渗透色谱法、基质固相分散萃取法、逆流色谱法、二维气相色谱法、磺化法等,富集浓缩方法主要有自然挥发法、真空旋转蒸发法、吹气法和免疫亲和色谱法等;检测技术包括色谱分析技术、免疫分析技术、生物传感器分析技术和酶抑制技术等。结论:目前色谱法仍是药用植物中农药残留检测的主流方法,但其在药用植物大规模检测或现场检测中的应用受到限制,开发出高效、快捷、可靠、灵敏、低成本的批量检测方法是该领域的一个新的发展方向。

**关键词** 药用植物;农药残留;检测技术

药用植物是中药产业得以存在、发展的重要物质基础。近年来,世界各国对药用植物的需求量日益增大,促进了药用植物栽培产业的发展,同时也带来了农药残留等问题。目前,我国药用植物出口国际市场占有率偏低,农药残留量过高是一个重要原因<sup>[1]</sup>。我国的绿色药材生产标准与国际标准衔接不理想,致使我国出口的药用植物在欧美市场上多次因农药残留超标而被查扣,农药残留超标问题已成为制约我国药用植物走向国际市场的瓶颈。因此,加强对药用植物中农药残留的检测,对于提高我国的药用植物品质,提升其国际市场占有率具有重要意义。笔者通过检索中国知网、SpringerLink、

PubMed等数据库中2005年以后发表的药用植物中农药残留检测方面的研究文献,进行归纳和综述,旨在为相关研究及实践提供参考。

## 1 药用植物中农药残留的种类

农药残留是指农药使用后残存于药用植物和环境中的有毒代谢物、农药原体、降解物等的总称,根据理化性质不同,农药残留种类可分为有机氯类、有机磷类、拟除虫菊酯类和氨基甲酸酯类等<sup>[2]</sup>。

### 1.1 有机氯类

有机氯类是较为常见的药用植物农药残留种类<sup>[3]</sup>。该类农药因其高效广谱的杀虫特点,曾被世界各国广泛

- 和基本路径[J].中国职业技术教育,2016(8):10-13.
- [3] 郭艳,张艺,王岳,等.生物医药产业创新人才培养模式的探索与实践[J].中国轻工教育,2015(4):83-85.
- [4] 周志勇,李德鸿,陈亚昕,等.基于创新型人才培养的药学专业实验教学改革的探索与实践[J].中国药房,2016,27(6):854-856.
- [5] 盛清,刘立丽,丁先锋,等.由生物产业发展需求引发的对生物类专业人才培养的思考[J].高校生物学教学研究:电子版,2015,5(1):27-31.

- [6] 肖海峻,田璐,杨新建,等.北京地区生物医药行业高技能型人才的需求情况与培养对策[J].安徽农业科学,2016,44(34):246-248.
- [7] 杨振军.关于优化高等职业教育专业布局的理性思考[J].江苏高教,2015(2):143-146.
- [8] 江小明,王国川,李志宏.优化高职专业目录,服务现代职教体系建设[J].中国职业技术教育,2016(4):24-28.
- [9] 胡志利.高职教育药学类人才培养实践教学体系研究[D].济南:山东大学,2013:10-13.
- [10] 郭洪月.我国高等职业教育实践教学环节的研究[D].天津:天津大学,2007:28-33.

Δ 基金项目:中国科学院“西部之光”人才培养计划资助项目(No.科发人字[2013]165号)

\* 硕士研究生。研究方向:生药学。E-mail:382660202@qq.com

# 通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药品质与资源。E-mail:zwhjzs@126.com

(收稿日期:2016-05-06 修回日期:2016-12-22)

(编辑:刘柳)

应用,曾是使用量最大的杀虫剂。有机氯类农药半衰期长,不易降解、转化,脂溶性强而水溶性小,在土壤中性质稳定,虽已禁用多年但仍在土壤、地下水中广泛残存,影响药用植物生产。有机氯类农药易在人体脂肪内蓄积,危害中枢神经系统,引起慢性中毒,危害人体健康<sup>[4]</sup>。常见的有机氯类农药主要有六六六、滴滴涕、百菌清等。

## 1.2 有机磷类

有机磷类属有机磷酸酯化合物,杀虫谱广,为一种神经毒剂,杀虫效果好,易降解,品种多,是目前用量最大的杀虫剂,过量施用容易残留在药用植物叶、花、果实中,进入人体后可抑制乙酰胆碱酯酶(AchE)活性,致使乙酰胆碱过量堆积,引起胆碱能神经过度兴奋,出现烟碱样和中枢神经系统症状,甚至引起死亡<sup>[5]</sup>。常见的有机磷类农药主要有乐果、对硫磷、敌敌畏、甲拌磷、甲胺磷等。

## 1.3 拟除虫菊酯类

拟除虫菊酯类农药具有杀虫力强、生物降解性好、对环境影响小、毒性低等特点,是一类常用杀虫剂,具有一定的毒性和蓄积性,长期食用残留有拟除虫菊酯类的植物会导致人体慢性中毒,主要表现为神经系统症状及皮肤症状,某些品种还有致癌、致畸、致突变等作用<sup>[6]</sup>。常见的拟除虫菊酯类农药主要有氯氰菊酯、溴氰菊酯、三氟氯氰菊酯、氰戊菊酯、甲氰菊酯等。

## 1.4 氨基甲酸酯类

与有机磷类农药类似,氨基甲酸酯类也是通过抑制AchE活性,引起乙酰胆碱蓄积,影响害虫正常的神经传导而致其死亡,服用被该类农药污染的药用植物可引起慢性中毒<sup>[7]</sup>。常见的氨基甲酸酯类农药主要有西维因、丙硫克百威、速灭威、灭多威、涕灭威、异索威等。

## 2 药用植物农药污染的途径

主要包括以下几方面:(1)生长环境污染。六六六、滴滴涕等有机氯类农药不易被破坏或分解而长期残留在土壤环境中,生长在该类土壤中的药用植物容易吸收并蓄积该类农药而被污染。(2)加工及贮藏施用农药污染。为防止生虫变质,药用植物在加工、贮藏过程中因不合理施用农药而造成的污染。(3)种植施用农药污染。药用植物在种植过程中因不合理施用农药,致使植物过量吸收或来不及降解就被采收而造成的污染<sup>[8]</sup>。

## 3 药用植物中农药残留检测前处理技术

农药残留检测前处理技术是为最大限度地提取农药从药用植物中提取出来,消除分析过程干扰,从而保障农药残留成分的准确检测,主要涉及提取溶剂选择、提取、净化、富集浓缩等方面。

### 3.1 提取溶剂选择

根据农药极性与“相似相溶”原理选择合适提取溶

剂,如有机氯类农药,极性较小,可选择乙酸乙酯等极性小的提取溶剂;有机磷类和氨基甲酸酯类农药,极性较大,可选择丙酮、乙腈等极性大的提取溶剂;拟除虫菊酯类农药属中等极性,可选择丙酮-石油醚等混合提取溶剂。

### 3.2 提取

传统方法主要包括漂洗、匀浆、振荡、超声提取、索氏提取等,前3种方法消耗溶剂多,提取效率低;索氏提取是农药残留提取的经典方法,但提取温度高、耗时长。近年来,微波辅助萃取法(MAE)<sup>[9]</sup>、快速溶剂萃取法(ASE)<sup>[10]</sup>、超临界流体萃取法(SFE)<sup>[11]</sup>以及QuEChERS法(Quick easy cheap effective rugged safe)等新的提取方法凭借其安全、高效、耐用、廉价等特点,在药用植物中农药残留检测领域得到越来越广泛的应用。

### 3.3 净化

净化是农药残留检测前处理的核心,液-液分配法和柱层析法是目前国内常用的净化方法,简便易行,不需昂贵的设备和试剂,但有机溶剂用量大,易形成乳状液。近年来,固相萃取法(SPE)、固相微萃取法(SPME)、凝胶渗透色谱法(GPC)、基质固相分散萃取法(MSPDE)、逆流色谱法(CCC)、二维气相色谱法(GC-GC)、磺化法等一些新的净化方法已被用于农药残留检测前处理中。

### 3.4 富集浓缩

自然挥发法、真空旋转蒸发法、吹气法等是富集浓缩的传统方法,效率较低。免疫亲和色谱法(IAC)将色谱分析与免疫反应相结合,把抗体固定在支持物上,利用抗体与抗原或半抗原的可逆反应来富集分析物,满足了农药残留检测中的低检测限、高分辨率与高灵敏度的要求,其高选择性的富集能力使得复杂样品的前处理过程大大简化。

## 4 药用植物中农药残留的检测技术

### 4.1 色谱分析技术

色谱法是农药残留检测的主要方法,包括气相色谱法(GC)、高效液相色谱法(HPLC)、薄层色谱法(TLC)、GC-质谱(MS)联用法与HPLC-MS联用法等。

4.1.1 GC法 GC法在药用植物中农药残留检测方面应用普遍,所需样品量少,适合于痕量农药的检测。相关研究如:同时检测西洋参根中六六六、五氯硝基苯等12种农药残留量(平均回收率为94.1%~99.4%)<sup>[12]</sup>;检测铁皮石斛中3种拟除虫菊酯类农药残留量<sup>[13]</sup>;检测珠子参中滴滴涕等3种有机氯类农药残留量<sup>[14]</sup>。GC法灵敏度高、分离效能好、选择性强、分析速度快。该法常用的检测器有电子捕获检测器(ECD)、火焰光度检测器(FPD)、氢火焰离子化检测器(FID)、氮磷检测器(NPD)等。

4.1.2 HPLC法 HPLC法适合于分析热不稳定和强极性农药及其代谢产物,在农药残留检测中应用越来越广泛。相关研究如:采用液-液微萃取技术结合HPLC法测定蜂蜜中溴氰菊酯残留量,检测限为8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,定量限为40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[15]</sup>;采用反相HPLC法(RP-HPLC)测定元参、黄芩和杭白菊中多菌灵残留量,检测限分别为0.01、0.05和0.01  $\text{mg}/\text{kg}$ <sup>[16]</sup>。

4.1.3 TLC法 TLC法操作简单,不需特殊设备,分析样品种类多,可通过显色剂观察斑点颜色和计算比移值(Rf)定性,也可与其他技术联用进行定性或定量分析,多用于分离和筛选复杂混合物,但该法灵敏度低,近年来已少有使用。相关研究如:采用TCL法测定益母草中百治磷的残留量,结果含量为0.282%~0.292%,平均回收率为99.8%<sup>[17]</sup>。

4.1.4 GC-MS联用法 GC-MS联用法和GC-串联MS(MS/MS)联用法既具有GC的高分离效能,又具有MS可鉴定化合物结构的特点,可同时快速测定样品中多种残留农药及其衍生物。相关研究如:采用改良QuEChERS法前处理样品,对车前草、甘草、枸杞、金银花等9种药用植物中六六六、乙草胺、三唑酮、甲氰菊酯等13种代表性农药残留量进行GC-MS联用法检测,方法定量限为0.004~0.03  $\text{mg}/\text{kg}$ ,检测限为0.009~0.01  $\text{mg}/\text{kg}$ <sup>[18]</sup>;以GPC法和SPE法净化,GC-MS联用法同时测定紫皮石斛中10种有机磷类农药残留量,结果含量为0.02~0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,检测限为0.0052~0.011  $\text{mg}/\text{kg}$ <sup>[19]</sup>。

4.1.5 HPLC-MS联用法 HPLC-MS联用法以HPLC作为分离系统,MS作为检测系统,将HPLC对复杂样品的高分离能力与MS具有高选择性、高灵敏度及能够提供相对分子质量与结构信息的优点结合起来,在药物分析、食品分析和环境分析等许多领域得到了广泛的应用。相关研究如:采用HPLC-MS/MS法测定黄芩中氨基甲酸酯类农药残留量,6种氨基甲酸酯类农药的检测限为0.002~0.004  $\text{mg}/\text{kg}$ <sup>[20]</sup>;黄芪中25种有机磷类农药残留量采用超高效液相色谱(UPLC)-MS/MS联用法检测,测得上述各有机磷类农药成分的检测质量浓度线性范围,各有机磷类农药成分的定量限为2~120  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[21]</sup>;甘草及其提取物中11种氨基甲酸酯类农药残留量采用UPLC-MS/MS联用法检测,11种待测成分的回收率为73.8%~94.7%<sup>[22]</sup>。

近年来,GC、HPLC、GC-MS和HPLC-MS法等农药残留检测领域发挥了重要作用。2015年版《中国药典》(四部)农药残留量测定方法中采用GC法测定了37种农药残留量,GC-MS法测定了76种农药残留量,HPLC-MS法测定了155种农药残留量<sup>[23]</sup>。

## 4.2 免疫分析技术

免疫分析技术(IA)具有简单、灵敏、快速、特异性强

等优点,是利用抗原与抗体特异性结合反应来检测农药残留的方法,适于检测一种或一类农药,适于大量样品和现场样品的快速检测,可分为酶免疫分析法(EIA)、化学发光免疫分析法(CLIA)等。

4.2.1 EIA法 灵敏度高,检测下限可达ng甚至pg水平,操作简单,特异性强,适用于大批样品农药残留的快速分析。其基本原理是在抗体或抗原分子上连接酶分子,形成免疫复合物,进行免疫反应时,免疫复合物上的酶可将反应底物转化为特定的颜色,颜色的深浅能够反映待测物的量。EIA法主要分为两类:酶放大免疫法(EMIT)和酶联免疫吸附分析法(ELISA)。其中,ELISA法把酶的高效催化作用与抗原抗体的高特异性反应有机结合起来,在农药残留检测中应用较多。相关研究如:采用ELISA法检测水中氰戊菊酯含量,检测限达0.017  $\text{mg}/\text{L}$ ,对其他大部分拟除虫菊酯类农药如甲氰菊酯、三氟氯氰菊酯等没有交叉反应<sup>[24]</sup>;采用间接竞争ELISA法(icELISA)检测环境水样中的异丙甲草胺,检测限为6.3  $\text{ng}/\text{mL}$ ,对其他结构类似物无交叉反应<sup>[25]</sup>。

4.2.2 CLIA法 由化学发光和免疫反应两个系统组成,是将化学发光物质标记在待检测的抗原或抗体上,反应后形成抗原-抗体复合物,复合物上的化学发光物质经催化与氧化后形成激发态中间体,该中间体在稳定状态下发射出光子,基于待测物浓度与发光强度的比例关系,可计算出待测物含量。相关研究如:采用CLIA法检测养殖的海参中有机氯类农药滴滴涕残留量,检测限为0.05  $\text{ng}/\text{mL}$ ,回收率为91.4%~107.8%<sup>[26]</sup>;采用CLIA法检测蔬菜中敌敌畏残留量,检测限为0.42  $\text{ng}/\text{L}$ ,检测时间较ELISA法短<sup>[27]</sup>。以CLIA法检测农药残留量,特异性强、灵敏度高、分析时间短,可用于小分子残留物的检测。

## 4.3 生物传感器分析技术

生物传感器分析技术建立在传感技术和生物化学基础之上,通常以酶、抗原、抗体、核酸、细胞、组织等生物活性单元作为敏感基元,与被检测农药残留物产生高选择性生物亲和或催化反应,反应过程中的物理、化学变化被捕获、转化成光信号或电信号,将这些信号放大后通过电子仪器测量,从而将生物学信息转换为可识别和测量的电信号<sup>[28-29]</sup>。该技术是近年来发展起来的一种新型农药残留检测技术,可在复杂的有机、生化样品中对目标物进行快速分析,选择性好、灵敏度高,可在复杂体系中连续监测,具有自动化、微型化与集成化的特点,在药用植物中农药残留检测方面应用前景广阔。

4.3.1 酶生物传感器技术 酶生物传感器技术是指将酶与固相载体特异性结合形成固定化酶,将此作为敏感元件,与被检测农药残留物进行酶促反应时会产生可测信号,通过信号转换器(电极)捕捉这些信号,实现对目

标物的定量测定<sup>[30]</sup>。酶生物传感器检测适于痕量农药残留量检测,具有灵敏、快速的特点。相关研究如:采用AChE生物传感器技术结合脂质体制备技术和多层膜组装技术检测样品中敌敌畏残留量,检测限为 $(0.68 \pm 0.076) \mu\text{g/L}$ <sup>[31]</sup>;采用AChE电化学传感器技术检测白菜样品中乙基对氧磷残留量,检测限达 $1.3 \times 10^{-9} \text{ mol/L}$ <sup>[32]</sup>。

4.3.2 电化学免疫传感器技术 电化学免疫传感器技术是通过将循环伏安法、差分脉冲伏安法、溶出伏安法、电化学流动注射分析法、脉冲差分法等电分析技术和免疫技术相结合,测量免疫反应前后电化学信号的变化,由此可以用于药用植物中农药残留的快速检测<sup>[33]</sup>。根据电化学信号可分为电位型、电容型和电流型免疫传感器等。在研究中可于电极表面修饰碳纳米材料、金纳米粒子、电信号标记分子等的条件下进行检测。相关研究如:基于纳米金/硫脲/纳米金纳米复合膜修饰基础上制备的电化学免疫传感器检测(大头菜中)克百威农药残留量,检测限为 $0.11 \text{ ng/mL}$ ,并基于纳米金/壳聚糖-功能化多壁碳-磁性纳米四氧化三铁基础上制备的电化学免疫传感器检测(大头菜中)克百威农药残留量,检测限为 $0.032 \text{ ng/mL}$ ,二者均具有良好的检测精度、重复性和稳定性<sup>[34]</sup>;将毒死蜱人工抗原作为识别元件固定在金电极表面制备电化学免疫传感器,检测青菜、苹果等农产品中毒死蜱农药残留量,检测限为 $0.01 \mu\text{g/mL}$ ,回收率 $> 85\%$ ,此传感器再生后可重复使用,检测时间短,灵敏、准确<sup>[35]</sup>。

4.3.3 分子印迹聚合物(MIPs)传感器技术 MIPs传感器主要由MIPs敏感膜和信号转换装置组成,其基本原理为农药残留物经扩散进入敏感层,与MIPs敏感膜上的印迹位点发生特异性结合,信号转换装置将敏感膜上接受到的信号转换为可测信号,由此实现对农药残留物的测定<sup>[36]</sup>。相关研究如:将吡咯与毒死蜱作为模板分子通过电化学聚合法制备毒死蜱分子印迹膜,检测玉米叶人工样品中毒死蜱残留量,检测限达 $1.28 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$ <sup>[37]</sup>。

4.3.4 表面等离子共振(SPR)传感器技术 SPR传感器由光源、棱镜、金属膜和生物分子识别膜等构成,当一束P-偏振光以一定角度照射到棱镜,在棱镜与金属膜界面将发生折射与反射,如入射角大于临界角,光线被全内反射,此时,金属与棱镜界面处的电场向金属介质中传输消失波,引发金属薄膜中电子形成表面等离子体(SP)。SP的集体振荡能够产生表面等离子波(SPW)。当消失波矢量与金属膜内SPW矢量相等时,两者产生共振,且入射光能量被SP吸收,反射光强度达最小,并在SPR反射光谱上出现共振峰,相应的入射光角度被称为“SPR角”,SPR角的改变随金属薄膜表面折射率的改变而改变,这样附着在金属薄膜表面残留农药成分的量、构型等发生改变时均可被SPR传感器检测出来<sup>[38]</sup>。SPR传感器具有快捷、定量、前处理简单、样品用量少、无需

标定等优势,现已得到广泛发展。相关研究如:基于亚胺硫磷多克隆抗体建立SPR传感器,检测苹果汁、桃汁和橙汁中亚胺硫磷残留量,检测限为 $0.1 \mu\text{g/L}$ ,比EIA法在精确度、灵敏度、检测限等方面更具优势<sup>[39]</sup>。

#### 4.4 酶抑制技术

适于有机磷类和氨基甲酸酯类农药的检测,其基本原理在于有机磷及氨基甲酸酯能够抑制昆虫中枢和周围神经系统中AChE活性,在AChE及乙酰胆碱共存时,加入待测有机磷类或氨基甲酸酯类农药残留物,根据AChE受抑制程度,判断药用植物中农药残留量<sup>[40]</sup>。该技术目前广泛应用于各种速测片和速测仪的研制中。相关研究如:采用酶抑制技术对西红柿、青椒、白菜、豆角和空心菜5种蔬菜中有机磷类和氨基甲酸酯类农药残留进行检测,5种蔬菜对AChE酶活性抑制率均在35%以下,该法对敌敌畏、辛硫磷和毒死蜱3种有机磷农药回收率都在80%~120%,检测结果准确、可靠<sup>[41]</sup>。

#### 5 结语

目前,色谱法仍是国内外药用植物中农药残留检测的主流方法,该类方法灵敏度高,分离效能好,所需样品量小,能够同时检测多种农药残留量,但所需仪器设备昂贵、体积庞大且需要专业技术人员操作,只能在实验室内进行,而且样品前处理复杂,检测时间长,成本高,限制了其在大规模农药残留检测或现场检测中的应用。因此,有必要进一步研究新的检测方法,从而在药用植物生长期、采收期、贮存期都能批量检测其农药残留,以全流程避免其农药污染,有效保证其质量。IA技术、生物传感器分析技术和酶抑制技术等具有快速、灵敏、特异性强等优点,适于快速检测一种或一类农药,目前多用于水果、蔬菜等食品中农药残留的检测,在药用植物方面应用较少。而将IA技术或酶抑制技术与生物传感器技术相结合,优势互补,开发出可用于药用植物中农药残留检测的高效、快捷、可靠、灵敏、低成本的批量检测方法,是该领域一个新的发展方向。

#### 参考文献

- [1] 叶荣华.我国中药出口贸易现状调查[J].现代商贸工业, 2012,24(3):79.
- [2] 傅巧真,管仁伟,顾正位,等.中药材农药残留检测与脱除的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(16):231-233.
- [3] 荣维广,郭华,杨红.我国中药材农药残留污染研究现状[J].农药,2006,45(5):302-305.
- [4] Hao LL, Xue J. Multiresidue analysis of 18 organochlorine pesticides in traditional Chinese medicine[J]. JCS, 2006,44(8):518-522.
- [5] 陈芳,杨冰仪,龙军标,等.有机磷农药残留检测的研究进展[J].中国卫生检验杂志,2007,17(2):382-384.
- [6] Chang QY, Feng T, Song SJ, et al. Analysis of eight py-

- rethroids in water samples by liquid-liquid microextraction based on solidification of floating organic droplet combined with gas chromatography[J]. *MCA*, 2010, 171(3): 241-247.
- [7] Wu JL, Li LQ, Zou YH. Determination of carbamate insecticides in Chinese medicinal herbs by gas chromatography with a nitrogen phosphorus[J]. *J Aoac Int*, 2005, 88(4):1261-1264.
- [8] 佟鹤芳,薛健苹,吴晓波.中药材农药残留检测方法与标准研究[J].*中国现代中药*,2011,13(6):49-54.
- [9] 石杰,刘婷,刘惠民,等.烟草中有机氯类农药多残留分析前处理方法对比研究[J].*分析实验室*,2010,29(2):52-55.
- [10] Richter BE, Ezzell JL, Felix D, et al. An accelerated solvent extraction system for the rapid preparation of environmental organic compounds in soil[J]. *American Laboratory*,1995,27(4):24-28.
- [11] 杨立荣,陈安良,冯俊涛,等.小白菜中残留高效氯氟菊酯及氟氯氰菊酯的超临界流体萃取条件的研究[J].*农业环境科学学报*,2005,24(3):616-619.
- [12] 赵春杰,侯哲,袁丽华,等.气相色谱法同时测定西洋参药材根中12种农药残留的含量[J].*沈阳大学学报(自然科学版)*,2014,26(3):193-197.
- [13] 杨青.拟除虫菊酯类农药在铁皮石斛中的残留量研究[J].*海峡药学*,2016,28(1):60-62.
- [14] 游燕,牛延菲,杨晓燕,等.GC-ECD法测定珠子参中有机氯农药残留量[J].*云南中医中药杂志*,2013,34(7):54-56.
- [15] 于玲.超声辅助分散液液微萃取-高效液相色谱法测定蜂蜜中溴氰菊酯残留[J].*食品工业科技*,2016,37(2):68-72.
- [16] 吴加伦,王天玉,王怀昌,等.高效液相色谱法测定元参、黄芩和杭白菊中的多菌灵残留[J].*农药学学报*,2010,12(4):489-493.
- [17] 权彦.薄层扫描法检测益母草中农药百治磷的限量[J].*陕西中医学院学报*,2007,30(3):47.
- [18] 刘晓亮,李雪生,刘绍文,等.中草药中13种代表性农药多残留的分散固相净化与气相色谱-质谱法测定[J].*分析化学*,2013,41(4):553-558.
- [19] 刘超,梅丽宝,张绍龙,等.全自动凝胶净化-浓缩-固相萃取/气相色谱-质谱法测定紫皮石斛中有机磷农药残留[J].*中国无机分析化学*,2015,5(4):8-12.
- [20] 赵琪博,田宏哲,周艳明,等.HPLC-MS/MS法测定黄芩药材中氨基甲酸酯类农药残留[J].*农药*,2010,49(6):434-435,438.
- [21] 李娜,邵辉,刘磊,等.中药材黄芩中有机磷农药残留量的超高效液相色谱-串联质谱法研究[J].*药物分析杂志*,2012,32(5):852-856.
- [22] 杨如斌,王金花,张蓉,等.凝胶渗透色谱净化超高效液相色谱-串联质谱法检测甘草及其提取物中的11种氨基甲酸酯类农药残留[J].*色谱*,2010,28(8):769-775.
- [23] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:209-224.
- [24] 卢希勤.氟戊菊酯和甲氧菊酯酶联免疫吸附测定方法的研究[D].南京:南京农业大学,2008.
- [25] 张焯坚,王强,唐秋实,等.酶联免疫吸附法检测除草剂异丙甲草胺[J].*食品科学*,2013,34(10):126-129.
- [26] 张峰,倪慧,张斯.用化学发光免疫法检测有机氯农药DDTs的残留量[J].*大连海洋大学学报*,2011,26(1):30-34.
- [27] Chen XM, Lin ZJ, Cai ZM, et al. Electrochemiluminescence detection of dichlorvos pesticide in luminol-CTAB medium[J]. *Talanta*,2008,76(5):1083-1087.
- [28] Sun QQ, Xu M, Bao SJ, et al. pH-controllable synthesis of unique nanostructured tungsten oxide aerogel and its sensitive glucose biosensor[J]. *Nanotechnology*, 2015, 26(11):115602.
- [29] Erden PE, Kacar C, Ozturk F, et al. Amperometric uric acid biosensor based on poly(vinylferrocene)-gelatin-carboxylated multiwalled carbon nanotube modified glassy carbon electrode[J]. *Talanta*,2015, 134:488-495.
- [30] 陈艺焯.酶生物传感器在食品分析检测中的应用[J].*科技传播*,2013(6):98,109.
- [31] Yan JX, Guan HN, Yu J, et al. Acetylcholinesterase biosensor based on assembly of multiwall carbon nanotubes onto liposome bioreactors for detection of organophosphates pesticides[J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2013, 105(3):197-202.
- [32] Wang BX, Ye C, Zhong X, et al. Electrochemical biosensor for organophosphate pesticides and huperzine: a detection based on Pd wormlike nanochains/graphitic carbon nitride nanocomposites and acetylcholinesterase[J]. *Electroanalysis*,2015,28(2):304-311.
- [33] 吴健民.临床化学自动化免疫分析[M].北京:科学出版社,2000:20-25.
- [34] 李青青.检测克百威农药残留的电流型免疫传感器制备方法的研究[D].淄博:山东理工大学,2012.
- [35] 蒋雪松,王维琴,卢利群,等.电化学免疫传感器快速检测农产品中的毒死蜱[J].*农业工程学报*,2014,30(12):278-283.
- [36] 曾延波.新型表面分子印迹和识别聚合物材料的制备及其在电化学传感器的应用研究[D].上海:华东师范大学,2013.
- [37] Uygun ZO, Dilgin Y. A novel impedimetric sensor based on molecularly imprinted polypyrrole modified pencil graphite electrode for trace level determination of chlorpyrifos[J]. *Sens Actuators B Chem*,2013,188(11):78-84.
- [38] 刘霞,李蕾,李文进,等.表面等离子共振传感器快速检测

# 利福平药动学影响因素的研究进展

荆颖\*,黄淑萍,王倩,张洁(天津市海河医院/天津市呼吸病研究所/国家中医药管理局中医药防治传染病重点研究室,天津 300350)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)12-1726-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.39

**摘要** 目的:为临床合理应用利福平(RFP)以及实现其个体化用药提供参考。方法:查阅PubMed、中国知网等数据库中收录的(1985—2015年)RFP的药动学及相关影响因素研究文献,并据此进行归纳和总结。结果:患者合并疾病、药物剂型、联合用药及食物等因素对于RFP吸收方面存在影响;患者合并疾病、性别、体质量等因素对于RFP分布方面存在影响;患者生活习惯、性别、年龄、体质量、基因多态性、联合用药及结核杆菌基因变异等因素对于RFP代谢方面存在影响。结论:RFP的药动学受到多种因素影响,在临床结核病治疗工作中,除常规的RFP血药浓度监测外,还应开展相关基因多态性检测以便调整剂量和防止耐药的发生,并综合考虑患者多方面情况包括基因型来制订个体化给药方案,以促进临床合理用药。

**关键词** 利福平;药动学;影响因素;基因多态性

自20世纪80年代以来,耐药结核(Tuberculosis, TB)尤其是耐多药TB的发病率不断上升,人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)感染并发TB导致TB疫情再度蔓延,成为全球关注的重大公共卫生问题和社会问题。令人遗憾的是,近几十年来几乎没有新作用机制的抗TB药问世<sup>[1]</sup>。利福平(Rifampicin, RFP)是一种半合成抗菌药物,能抑制细菌DNA转录合成RNA,对TB杆菌和其他分支杆菌(包括麻风杆菌等)在宿主细胞内、外均有明显的杀菌作用。因此,以RFP为代表的一线抗TB药,在TB治疗中任重道远<sup>[2-5]</sup>。而RFP的药动学及其影响因素研究可以为抗TB治疗的成败提供理论依据,是该方面研究的焦点。故笔者以“Rifampicin”“Pharmacokinetic”“利福平”“药动学”等组合作为关键词,查阅PubMed、中国知网等数据库中收录的(1985—2015年)有关RFP的药动学及相关影响因素的研究文献,并据此进行归纳和总结,旨在为临床合理应用RFP以及实现其个体化用药提供参考。

## 1 在RFP的吸收方面

### 1.1 合并疾病对于RFP吸收的影响

研究显示,在TB合并2型糖尿病的患者中,RFP的吸收速率常数( $K_a$ )高于不合并2型糖尿病的TB患者<sup>[6]</sup>。该研究人群在临床中较为常见,提示临床医师在用药时应考虑患者所合并疾病对于RFP吸收的影响。

### 1.2 剂型对于RFP吸收的影响

有观点认为,采用吸入给药可以通过提高抗TB药在肺部的血药浓度来提高其治疗作用。一项研究对象为几内亚猪的实验证实,RFP雾化吸入可以缩短药物的达峰时间( $t_{max}$ ),提高血药浓度,并且用药剂量更低<sup>[7]</sup>。提示如果在人群中应用该剂型可能达到用量低、达峰快、血药浓度高、不良反应少的目标。一项对墨西哥TB患者的研究中发现,制剂配方组成是影响 $K_a$ 和生物利用度( $F$ )的因素<sup>[8]</sup>。另一项对印第安健康成人的研究显示,600 mg溶液剂与450 mg片剂相比,药物在体内的 $t_{max}$ 短,血药浓度高,药-时曲线下面积(AUC)大,清除率(CL)低<sup>[9]</sup>,但两组之间的药动学参数变化的幅度与剂量的变化幅度不成正比。

### 1.3 联合用药对于RFP吸收的影响

在TB患者的抗TB治疗过程中,药物的联用是治疗的基础,作为一线抗TB药的RFP和异烟肼(INH)两者常常联用,INH是肝药酶抑制剂,而RFP是肝药酶诱导剂,两者联用可能存在潜在的相互作用。有研究证实,同时服用抗坏血酸和RFP-INH复合物时,抗坏血酸可以防止RFP在酸性环境中降解而提高RFP的生物利用度,以提高抗TB治疗的效果<sup>[10]</sup>。

### 1.4 食物对于RFP吸收的影响

在一项以亚洲大象为对象的群体药动学模型研究中发现,食物摄取对于RFP的延迟吸收是一个显著的影响因素<sup>[11]</sup>,服用RFP同时摄取食物的研究对象延迟吸收

农药残留的研究进展[J].食品安全质量检测学报,2013,4(2):321-327.  
[39] 宋洋,王静,陈晓明.表面等离子共振传感器检测3种果汁中亚胺硫磷残留[J].食品科学,2015,36(18):172-176.

[40] 杨静,王欢,谢伟强,等.酶抑制法速测技术在农药残留检测中的应用[J].现代农业科技,2015(17):161,164.  
[41] 邱朝坤,刘晓宇,任红敏,等.酶抑制法检测蔬菜中有机磷农药残留[J].食品与机械,2010,26(2):40-42.

\* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-58830259。E-mail:jingyinglc@126.com

(收稿日期:2016-07-31 修回日期:2017-03-21)  
(编辑:周 箐)