

## 欧盟当归属欧白芷制剂中呋喃香豆素风险评估报告的介绍及思考

张凤莲<sup>1</sup>, 杨哲萱<sup>1</sup>, 杨文静<sup>1</sup>, 张文生<sup>1</sup>, 齐敏超<sup>1</sup>, 周梦鸽<sup>1</sup>, 周立红<sup>1\*</sup>, 章顺楠<sup>2\*</sup>

1. 天士力医药集团股份有限公司 创新中药关键技术国家重点实验室, 天津 300410

2. 天士力医药集团股份有限公司 中药先进制造技术国家地方联合工程实验室, 天津 300410

**摘要:** 欧洲药品管理局(EMA)于2007年10月颁布了《欧白芷 *Angelica archangelica* L. 制剂中含有的呋喃香豆素相关的风险评估报告》, 建议了关于草药中呋喃香豆素的风险管理策略。欧盟当局及其成员国往往要求申报者依据该评估报告对含当归的草药制剂进行安全性评估。介绍该评估报告的主要内容, 并勘误了关于当归 *Angelica sinensis* 的2处错误, 阐述了笔者的观点, 期望对中国含当归的中成药进入欧洲市场有所启示。

**关键词:** 欧洲药品管理局; 当归; 欧白芷; 呋喃香豆素; 风险评估

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)08-1644-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.011

## Introduction and consideration of EMA's reflection paper on risk associated with furocoumarins contained in preparations of *Angelica archangelica*

ZHANG Fenglian<sup>1</sup>, YANG Zhexuan<sup>1</sup>, YANG Wenjing<sup>1</sup>, ZHANG Wensheng<sup>1</sup>, QI Minchao<sup>1</sup>, ZHOU Mengge<sup>1</sup>, ZHOU Lihong<sup>1</sup>, ZHANG Shunnan<sup>2</sup>

1. Tasly Pharmaceutical Co., Ltd., State Key Laboratory of Core Technology in Innovative Chinese Medicine, Tianjin 300410, China

2. Tasly Pharmaceutical Co., Ltd., National & Local United Engineering Laboratory for TCM Advanced Manufacturing Technology, Tianjin 300410, China

**Abstract:** The European Medicines Agency released "Reflection Paper on the Risk Associated with Furocoumarins Contained in Preparations of *Angelica archangelica* L." in October 2007, which proposed risk-management strategy for furocoumarins contained in herbal preparations. The European Union or Member States authorities often require applicants to conduct safety assessments of relevant herbal preparations containing *Angelica* based on the reflection paper. This paper introduces the main contents of the reflection paper, corrects two errors about *Angelica sinensis*, states the author's opinions in conclusion and discussion, and is expected to give some enlightenment for Chinese herbal preparations containing *Angelica* to enter the European market.

**Key words:** European Medicines Agency (EMA); *Angelica sinensis*; *Angelica archangelica*; furocoumarin; risk assessment

欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)的草药委员会(Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC)于2006年10月发布了《欧白芷 *Angelica archangelica* L. 制剂中含有的呋喃香豆素相关的风险评估报告》(EMA/HMPC/317913/2006)草案, 经过一年的意见征询期, 于2007年10月31日正式颁布(以下简称为评估报告)<sup>[1]</sup>。评估报告基于当前国际上关于呋喃香豆素的德文

和英文的研究文献, 结合实际草药制剂的使用特点, 建议了不同的风险管理策略。评估报告包括背景介绍、呋喃香豆素的安全评估、结论、参考文献和附件5个部分, 旨在解决草药制剂中含有的呋喃香豆素相关的风险评估和风险管理, 着重于欧白芷制剂中含有的香豆素及其衍生物。此外, HMPC还搜集了当归属中10个其他当归物种的香豆素类成分研究文献, 详细数据以表格形式在评估报告附件部

收稿日期: 2021-03-22

基金项目: 科技部“重大新药创制”重大专项资助项目(2018ZX09303024)

第一作者: 张凤莲, 高级工程师, 研究方向为中药国际化。Tel: (022)26735204 E-mail: zhangfenglian@tasly.com

\*共同通信作者: 周立红, 高级工程师, 研究方向为中药国际化注册与新产品开发。Tel: (022)86342806 E-mail: zhoulh@tasly.com

章顺楠, 研究员, 研究方向为中药国际化与智能制造。Tel: (022)26736870 E-mail: zsn@tasly.com

分列出。

本文介绍的EMA这份评估报告从发布到现在已有近14年了,恰逢笔者公司的1个含当归的大复方中药逍遥片在欧盟申报,因此对这份评估报告及相关支持资料进行了反复研读,并在EMA官网对评估报告发布后的进展进行了检索跟踪;此外,笔者检索了HMPC于3月9日公布的2021年工作计划(HMPC work plan, EMA/HMPC/608067/2020),也未发现评估报告相关的修订议程。截止投稿,EMA未对评估报告中的两处引用不当做出修订,也无任何第三方机构提出过异议。因此,笔者通过本文介绍评估报告的主要内容,同时勘误关于国内常用当归物种 *Angelica sinensis* 的2处引用不当,以期对我国含当归的中成药进入欧洲市场有所启示,同时对我国草药制剂研究及监管有所帮助。

## 1 有关专业用语的解释

为了读者能更好地理解所介绍的评估报告,引入 Directive 2001/83/EC<sup>[2]</sup>对专业名词的定义,不是该评估报告带有的。此外,还对评估报告中主要缩略语进行了解释。本节之后的内容,除“评估报告要点勘误”和“结语与讨论”部分外,都源自EMA的评估报告。

草药物质(herbal substances):主要指未经加工的完整的、破碎的或切碎的植物、植物部位、藻类、真菌、地衣等。通常以干燥形式存在,但有时是新鲜的。某些未经特殊处理的渗出液也被视为草药。根据双名法命名系统(属,种,变种和作者),通过所使用的植物部位和植物名称精确定义草药物质[见 Directive 2001/83/EC 第1(31)条]。

草药提取物/制剂(herbal preparations):通过对草药物质进行诸如提取,蒸馏,压榨,分馏,纯化,浓缩或发酵等处理获得的物质。这些包括粉碎的或粉状的草药物质,酊剂,提取物,精油,浓缩果汁和经加工的渗出液[见 Directive 2001/83/EC 第1(32)条]。

草药产品(herbal medicinal product):任何仅包含一种或多种草药物质或一种或多种草药提取物,或一种或多种此类草药物质与一种或多种此类草药提取物合并作为活性成分的药物产品[见 Directive 2001/83/EC 第1(30)条]。

补骨脂素和长波紫外线疗法[Psoralen(P) and ultraviolet A(UVA) therapy, PUVA]<sup>[3-4]</sup>:是以波长为320~400 nm的UVA联合系统口服或局部外用补骨脂素(一种光敏药物)的一种光疗方法。治

疗过程中,患者首先暴露于补骨脂素类药物中,然后在紫外线A下进行辐照。

未见不良反应剂量(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)<sup>[5-6]</sup>:指在规定的暴露条件下,某种物质不引起机体出现可检测到的损害作用的最高剂量或浓度。

毒理学关注阈值(Threshold of Toxicological Concern, TTC)<sup>[7-8]</sup>:指在对大量化学物的化学结构特征和相关毒理学数据分析的基础上,为不同类别化学物的人体暴露水平建立的一个安全阈值。如果摄入量低于该阈值,就可以预测其不会对人体健康造成危害。TTC方法作为一种新的风险评估工具,可以对缺乏完整毒理学数据且暴露量较低的化学物质进行风险评估。目前已被全球范围内许多食品安全风险评估和管理机构采用,主要用于食品包装材料、食用香料等化学物质的风险评估,并作为标准制订的科学依据。

## 2 背景介绍

应成员国要求,HMPC对于含有欧白芷的草药制剂的使用风险进行了风险评估,形成了本评估报告。报告中确定了不同的暴露水平,在这些水平范围内认为光毒性相关的风险是较低或不相关的;超出这些暴露水平,应该进行详细的收益风险评估和相关的研究。国家主管部门依据评估报告评估含欧白芷的草药产品或其他含有呋喃香豆素的草药的安全性,申请者在申请产品注册和上市许可时也可使用该评估报告。

评估报告着重于欧白芷中含有的香豆素衍生物(表1),因为这些物质是与光毒性最相关的。除这些香豆素类成分外,在精油中还发现了大量的其他化合物(表2)。这些化合物的安全性不在本评估报告中阐述。

值得强调的是,欧白芷提取物的成分组成不能直接反应单个成分的全身暴露水平,因为许多糖苷可能会在吸收前立即水解,而且苷元在进入全身循环之前被广泛代谢。本质上,需要提取物的成分、给药后成分的生物转化、生物利用度和药动学的详细知识,才能清楚表征全身系统的暴露水平。由于欧白芷的提取物含有大量的呋喃香豆素,其动力学和代谢特性尚未得到全面研究,因此全身暴露的评估仍然是零碎的。

该评估报告旨在解决草药制剂中含有的呋喃香豆素有关的风险评估和风险管理。其他人用药品不在本评估报告中讨论。

### 3 呋喃香豆素的安全评估

在植物中,最常检测到的线型呋喃香豆素有补骨脂素、8-甲氧基补骨脂素(8-MOP)和5-甲氧基补骨脂素(5-MOP)。角型香豆素包括异补骨脂素及其衍生物。这些化合物在欧白芷提取物中都可以检出(表1)。由于当归及当归提取物中单个呋喃香豆素成分的毒理学数据几乎是没的,因此该评估主要基于5-MOP和8-MOP的数据,该2种成分研究较多。因此,2种物质都被用作风险评估的模型。如果研究草药提取物中呋喃香豆素类成分的实际混合物,可能会得到不同的结果。然而,在对草药产品没有进行具体研究的情况下,本模型提供了安全性评估的可接受标准。

#### 3.1 呋喃香豆素的光毒性

线型呋喃香豆素,例如8-MOP和5-MOP是有光毒性的,而且在紫外线A(ultraviolet A, UVA)辐照下光毒性会增强,并引起急性皮肤反应。这些反应表现为瘙痒、色素沉着和红斑。长期采用8-MOP的PUVA疗法会引起持久的色素沉着和其他皮肤改变。在表观血药浓度达到30~50 ng/mL时产生红斑。该血药浓度值可能与8-MOP进入全身循环之前在肝脏的首过代谢有关。这种代谢饱和可能在临床应用PUVA剂量时发生。

#### 3.2 呋喃香豆素的致癌潜力

国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)工作组基于来自人类和动物的充分证据得出结论,认为8-MOP加紫外线辐照对人类是有致癌性的。尚无5-MOP致癌性相关的流行病学数据,而在UVA或日光模拟辐照测试5-MOP对小鼠皮肤致IARC癌性的实验中,有足够的来自实验动物的致癌性证据。在没有UVA辐照情况的证据是不足的。总体评估是5-MOP可能对人类具有致癌性<sup>[9-10]</sup>。

对于当归素(angelicin)及一些甲基衍生物,结合UVA辐照对实验动物的致癌性方面获得了一定的证据,但无法评估对人的致癌性<sup>[11]</sup>。

在UVA辐照情况下,体外实验表明8-MOP和5-MOP均可引起人类细胞染色体畸变、姐妹染色单体交换和计划外的DNA合成;啮齿动物细胞中的姐妹染色单体交换、突变和DNA交联;酵母中的突变、基因转化和DNA交联;以及细菌中的基因突变。在无UVA辐照下,2种补骨脂素衍生物均对细菌具有弱的致突变性。当归素也具有基因毒性,但可能弱于两种甲氧基补骨脂素。

#### 3.3 作用机制

光活化的呋喃香豆素与DNA的结合已被广泛表征。此外,研究还显示它们与蛋白质,膜中的脂质和核糖体存在相互作用。

#### 3.4 人体毒性

PUVA疗法与急性或延迟性皮肤反应和皮肤癌后遗症有关。采用PUVA疗法后,某些个体身上出现了轻微的免疫毒性。

自1974年以来,PUVA(口服8-MOP结合紫外线A辐照)一直是牛皮癣的标准治疗方法。基于几项大型队列研究和病例对照研究,人们已经达成了明确的共识:PUVA治疗可引起鳞状细胞皮肤癌,且呈剂量和时间相关性,在约8~10年的随访后,相对风险约为6~12倍。“经验法则”的观点是:在约3 000名接受治疗的患者中,约200次暴露导致另1例鳞状细胞皮肤癌的平均超额风险。其他皮肤或非皮肤癌的风险要低得多或无法检测到。

#### 3.5 出于风险评估目的的各种考虑

从风险评估的角度来看,光基因毒性和光致癌性是呋喃香豆素最重要的毒性。这些现象可以恰当地描述为共致癌条件,但尚不确定将其解释为阈值条件还是非阈值条件。因为光毒剂的形成本质上是一种物理化学现象,所以谨慎地假设它在人和实验动物中均会发生。至少某些呋喃香豆素被认为对人体构成遗传毒性和致癌性,因此应评估暴露于草药制剂中呋喃香豆素的人体健康风险。

由于尚无针对草药产品光毒性的详细风险评估方案,因此本节中,首先介绍了几个国家机构或委员会对饮食中呋喃香豆素的暴露评估,然后介绍了一些可能用于评估草药产品的方法。

呋喃香豆素存在于各种饮食商品中,例如芹菜,因此是人类饮食中的常规部分。饮食中呋喃香豆素的风险评估是由瑞士(Schlatter等,1991)<sup>[12]</sup>,美国(Wagstaff, 1991)<sup>[13]</sup>,英国致突变性和致癌性委员会(COT, 1996)<sup>[14]</sup>以及德国DFG不同机构进行的(DGF-SKLM, 2005)<sup>[15]</sup>。根据这些评估,估计日平均摄入1.45 mg的饮食性呋喃香豆素,高暴露峰值可达14 mg<sup>[15]</sup>,接近可能与紫外线结合发生光毒性反应的阈值(>14~15 mg)<sup>[12,15]</sup>。这些评估得出的结论是饮食中呋喃香豆素的风险很小或不重要。

应该注意的是,部分评估是基于非常有限的饮食性呋喃香豆素的生物利用度信息,根本没有考虑呋喃香豆素混合物的首过代谢,未评估通过草药制剂的暴露。但是应该指出的是,通过草药产品的暴

露会增加通过食物的一般平均暴露。

2005年,欧洲食品安全局科学委员会(EFSA)<sup>[16]</sup>得出结论:“对于具有遗传毒性和致癌特性的化合物,建议采用暴露极限(margin of exposure, MOE)方法进行风险评估。暴露极限定义为剂量-反应曲线(通常基于没有人类数据的动物实验)的比较点除以人类的估计摄入量”。此外,“考虑到解释中的总体不确定性,EFSA目前认为计算出的MOE值为10 000或更高的化合物将具有低健康风险,因此被视为风险管理措施的低优先级。一个可接受的MOE值是风险管理的责任。”然而,MOE方法得到的呋喃香豆素的可接受暴露量非常低。该方法被认为不适用于含有呋喃香豆素的草药产品的评估。

有人提出了针对药物潜在的遗传毒性和致癌杂质的毒理学关注阈值(TTC),即暴露时间为1个月或更短时最大关注阈值为120  $\mu\text{g}$ ;如果终身暴露,阈值为1.5  $\mu\text{g}$ (Müller et al, 2006)<sup>[17]</sup>。尽管草药产品的成分不是“杂质”,但在本案例中,这种方法为风险管理提供了一种可能的方法。

安全系数法[standard uncertainty (safety) factor approach]需要满足2个假设:(1)应有足够的证据证明遗传毒性和致癌性的阈值(该方面存在不确定性)。(2)应基于充分研究得到NOAEL(尚无此类研究可用)。

但是,以下计算可作为潜在风险的例证。PUVA治疗是间歇性的,通常每周1~3次药物暴露结合UVA辐照。根据以往经验,PUVA治疗剂量为30 mg的8-MOP,并在几个月的时间内间歇性服用约200个剂量,会增加患皮肤癌的风险(但无法准确量化)。通过设定安全系数为1 000限制剂量,即剂量减少至每天30  $\mu\text{g}$ ,可以将患皮肤癌的风险降到非常低的水平。

### 3.6 其他衍生物的评估问题

除8-MOP和5-MOP外,几乎没有其他呋喃香豆素的可靠信息。很显然,呋喃香豆素类化合物不是同质的,例如角型呋喃香豆素可能不像线型衍生物那样具有光毒性。然而,在风险评估中很难考虑这些差异。众所周知,呋喃香豆素衍生物会影响细胞色素系统的活性。由于安全性除其他因素外,还取决于首过机制的失活,因此草药制剂中存在的呋喃香豆素混合物可能会带来其他挑战。

## 4 结论

欧白芷含有包括呋喃香豆素在内的多种成分,

被认为对人类健康带来威胁。多种呋喃香豆素具有光遗传毒性和光致癌性,对人体健康构成潜在风险。通过饮食和草药可能会发生大量暴露,因此应评估对人类健康的风险。

欧白芷制剂中含有呋喃香豆素衍生物,风险评估应同时考虑饮食性呋喃香豆素的暴露也是相当大的,并且大多数情况下饮食性呋喃香豆素带来的风险可能超过草药制剂。因此,风险评估需要考虑两个关键因素:首先,与饮食暴露有关的风险;其次,通过草药产品暴露呋喃香豆素是否会造成额外的负担。上述饮食性呋喃香豆素暴露的评估结论是:每日平均摄入约1.5 mg呋喃香豆素不会引起重大的健康风险。通过饮食,呋喃香豆素的最高暴露量达到14~15 mg仍被认为是NOAEL。非常接近光毒性极限值,可能带来重大健康风险,暂时确定峰值暴露的10倍的安全系数是有必要的。但是应该强调的是,欧盟或成员国当局尚未设定饮食性呋喃香豆素暴露的官方可接受限值。

基于以下原因,确定通过食物的峰值暴露量的安全系数(uncertain factor)为10。

在草药产品中呋喃香豆素的研究方面,存在很多不确定性和空白。事实上,呋喃香豆素的首过代谢会影响全身暴露,从而影响光毒性,而且需要紫外线来实现呋喃香豆素的遗传毒性和致癌性,这可能就是所谓的阈值现象。然而过程中的许多细节仍然是基于一般考虑的假设,而并非完全确定的事实。例如,首过效应所基于的临床药动力学研究是相当早期的,仅涉及很少的研究对象,缺乏对草药产品及草药提取物的研究。

草药中的呋喃香豆素是一类复杂的物质,以天然的混合物形式存在,具有高度可变的毒理动力学和毒代动力学行为、毒性作用和效力。如果风险评估是使用例如8-MOP作为基准计算毒性当量,会得到最坏的结果。但是除进行详细的收益/风险评估外,这种方法是许多通用的毒性物质进行风险评估时的可接受方法。

潜在的遗传毒性不能通过药物警戒或长期使用的经验来监测。需要指出的是,在大多数欧盟成员国中,没有关于传统草药制剂的有组织的药物警戒。人体研究中,可能有时会发现致癌,但在设计良好的同类研究中,总是会追溯性地发生致癌,尚无草药产品的此类研究。不能排除饮食性呋喃香豆素可能是癌症发病率的部分因素,草药产品的暴露会增加这种潜在风险。

尚不清楚通过饮食和通过草药制剂进行的暴露是否真正具有可比性。基质效应(matrix effects)可能对生物利用度很重要,但缺乏证据表明饮食暴露的基质效应是否与草药制剂类似。

饮食性呋喃香豆素的暴露主要属于不可避免的风险类别,但原则上,通过草药制剂进行的暴露属于可避免的风险类别,需要评估风险与收益。

综上所述,提出以下风险管理策略。

#### 4.1 基于TTC概念

源于TTC的120  $\mu\text{g}$  呋喃香豆素的最高剂量不能被接受,因为它适用于少于1个月的治疗,并且该剂量对于不同草药制剂的预期的间歇性暴露过高而不能维持大多数人的生活。另一方面,源于TTC的1.5  $\mu\text{g}$  的终生最大日暴露量,不能反映当前草药产品的使用情况。

因此,草药制剂中总呋喃香豆素的日摄入量等于或低于15  $\mu\text{g}$  时,被视为不会对使用者带来任何不可接受的风险。对于不超过此限度的草药产品,如果申请者提交分析数据或书面证据表明不太可能发生更高的暴露,则不需要提交光毒性相关的安全性数据。

#### 4.2 基于与饮食暴露的比较

基于饮食性呋喃香豆素的平均暴露,通过草药产品呋喃香豆素的每日暴露量为1.5 mg时被认为对总体风险无影响。鉴于不确定性,应禁止敏感人群使用,例如儿童和孕妇。对于协同因素应该做出

警示,尤其关于紫外线暴露。

#### 4.3 呋喃香豆素日暴露量超过1.5 mg的制剂

呋喃香豆素暴露量超过1.5 mg/d的草药制剂,需要开展详细的收益/风险评估。为了评估安全性,需要有草药产品中的呋喃香豆素相对于8-MOP的相对光毒性、代谢和生物利用度的数据。

策略2和3的限度值应基于适当的质量标准对草药制剂进行分析确定,限度值以8-MOP表示。申请者可以计算呋喃香豆素的总和相当于8-MOP的量(从而提供额外的安全范围),或者提交适当的体外研究,以比较该草药制剂与8-MOP的光毒性(这样就可以允许通过草药制剂有更高的暴露)。

### 5 附件

#### 5.1 不同种的当归属中香豆素类成分含量表

评估报告中列出11种不同当归属中含有的香豆素成分信息,其中从根、果实和全草部位重点介绍了欧白芷中含有的香豆素类成分含量,研究数据较多;其余11种当归属植物分别是林当归 *A. sylvestris*、当归 *A. sinensis*、白芷 *A. dahurica*、朝鲜当归 *A. gigas*、*A. edulis*、*A. japonica*、拐芹 *A. polymorpha*、灰叶当归 *A. glauca*、东当归 *A. acutiloba*、毛当归 *A. pubescens* 和大齿山芹 *A. koreana*,大部分研究数据较少,本文仅列出欧白芷和当归的相关信息,便于读者理解。其中,当归收载于《中国药典》和《欧洲药典》,是中成药常用的当归品种。

表1 欧白芷 *A. archangelica* 和当归 *A. sinensis* 中香豆素成分

Table 1 Coumarin content of *A. archangelica* and *A. sinensis*

| 化合物类别 | 化合物名称                                     | 欧白芷                          |                 |                 | 当归                                       |
|-------|-------------------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------|
|       |                                           | 根                            | 果实 <sup>1</sup> | 全草 <sup>2</sup> |                                          |
| 香豆素   | 欧芹酚                                       | 0.37~0.47 mg·g <sup>-1</sup> |                 |                 |                                          |
|       | 伞形花素                                      | +                            | 0.31%           | +               |                                          |
|       | 伞花内酯                                      | +                            | +               |                 |                                          |
|       | 蛇床子素                                      | +                            |                 |                 | +                                        |
|       | 东莨菪素                                      |                              |                 |                 |                                          |
|       | 当归醇                                       |                              |                 |                 | +                                        |
|       | 当归酮                                       |                              |                 |                 | +                                        |
|       | 当归醇 I, H                                  |                              |                 |                 |                                          |
|       | 6-[(1S),2R-2,3-二羟基-1-甲氧基-3-甲基丁基]-7-乙氧基香豆素 |                              |                 |                 |                                          |
|       | 前胡酮                                       |                              |                 |                 |                                          |
|       | 白芷属脑                                      |                              |                 |                 | 0.38 <sup>3</sup> mg·g <sup>-1</sup> (f) |
|       | heraclinin                                |                              |                 |                 | 3.0 <sup>3</sup> mg·g <sup>-1</sup> (f)  |
| 吡喃香豆素 |                                           |                              |                 |                 |                                          |
| 十香酚   |                                           |                              |                 |                 |                                          |

| 续表1     |                     | 欧白芷   |                 |                 | 当归                                       |
|---------|---------------------|-------|-----------------|-----------------|------------------------------------------|
| 化合物类别   | 化合物名称               | 根     | 果实 <sup>1</sup> | 全草 <sup>2</sup> |                                          |
| 紫花前胡素   |                     |       |                 |                 |                                          |
| 呋喃香豆素   |                     |       | 1.3%            |                 |                                          |
|         | 白芷素                 | 0.08% | 0.01%           | 0.014%          |                                          |
|         | 元当归素                | +     |                 |                 | 0.29 <sup>3</sup> mg·g <sup>-1</sup> (r) |
|         | 佛手柑内酯               | +     | 0.59%           | 0.015%          | 1.81 <sup>3</sup> mg·g <sup>-1</sup> (f) |
|         | 欧前胡素                | +     | 2.33%           | 0.057%          |                                          |
|         | 异欧前胡素               | +     | 0.04%           | 0.011%          | 0.59 <sup>3</sup> mg·g <sup>-1</sup> (r) |
|         |                     |       |                 |                 | 2.06 <sup>3</sup> mg·g <sup>-1</sup> (f) |
|         | 异茴芹内酯               | +     |                 | +               |                                          |
|         | 氧化前胡素               | +     | 0.13%           | 0.046%          | 0.21 <sup>3</sup> mg·g <sup>-1</sup> (r) |
|         |                     |       |                 |                 | /3.8 <sup>3</sup> mg·g <sup>-1</sup> (f) |
|         | 水合氧化前胡素             | +     |                 |                 | 0.35 <sup>3</sup> mg·g <sup>-1</sup> (f) |
|         | 水合氧化前胡素-3-丁基醚       |       |                 |                 |                                          |
|         | 紫花前胡苷元              | +     |                 |                 |                                          |
|         | 花椒毒素                | +     | 0.08%           | 0.087%          |                                          |
|         | 花椒毒醇                | +     | 0.01%           |                 |                                          |
|         | 奥斯竹素                | +     |                 |                 | 1.75 <sup>3</sup> mg·g <sup>-1</sup> (r) |
|         | 补骨脂素                | +     | 0.02%           |                 | +                                        |
|         | 白当归素                |       |                 |                 |                                          |
|         | 白当归脑                |       |                 |                 |                                          |
|         | 栓翅芹内酯               |       |                 |                 |                                          |
|         | 异珊瑚菜素               |       |                 |                 |                                          |
|         | edulisin III, IV, V |       |                 |                 |                                          |
|         | edulitin            |       |                 |                 |                                          |
|         | 蛇床素                 |       |                 |                 |                                          |
|         | 日本当归酮               |       |                 |                 |                                          |
|         | japangelol A—D      |       |                 |                 |                                          |
|         | 珊瑚菜素                | +     |                 |                 |                                          |
| 二氢呋喃香豆素 |                     |       |                 |                 |                                          |
|         | apterin             | +     |                 |                 |                                          |
|         | 元当归素                | +     |                 |                 |                                          |

r-根; f-果实; 1-采用甲醇, 索氏提取 2 h; 2-鲜叶采用 60% 甲醇提取; 3-风干的物料采用醋酸乙酯提取

r- root/radix; f-fruit; 1- methanol extract, soxhlet 2 h; 2- fresh leaves extract by 60% methanol; 3- air dried material extract by ethyl acetate

## 5.2 不同种的当归属精油中主要成分信息表

评估报告在该部分列出了上述提到的 11 种当归精油中发现的主要成分, 该类成分安全性不在本评估报告中阐述。

## 6 评估报告要点勘误

笔者在该评估报告“5.3 References for Table 1 and Table 2”部分, 当归支持文献项下发现了 2 处错误, 直接影响了对其安全性的认知, 一定程度阻碍了含当归的草药制剂在欧盟及其成员国的注册和上市申请, 值得监管方和申请者引起重视, 错误说

明如下:

错误 1: 第 7 篇文献“Furo- and pyranocoumarins from plant species *Angelica silvestris* and

*Peucedanum austriacum*”<sup>[18]</sup> 错写为“Furo- and pyranocoumarins from plant species *Angelica sinensis* and *Peucedanum austriacum*”, 该错误导致评估报告“5.1 Table 1: Coumarin content of *Angelica species*”部分, *Angelica silvestris* 的香豆素类成分数据放到了 *Angelica sinensis* 项下。

错误 2: 第 11 篇文献“Variability in the Essential

表2 欧白芷 *A. archangelica* 和当归 *A. sinensis* 的精油成分  
Table 2 Constituents of essential oil of *A. archangelica* and *A. sinensis*

| 精油名称               | 欧白芷/%     |         |              | 当归/%     |
|--------------------|-----------|---------|--------------|----------|
|                    | 根         | 种子或果实   | 全草或叶         |          |
| 精油                 | 0.05~1    | 0.5~1.5 | 0.35~1.3/0.1 | 0.4~0.7  |
| β-水芹烯              | 10~30     | 35~65   | 13~28/33.8   |          |
| α-水芹烯              | 2~20      |         | 2~14         |          |
| α-蒎烯               | 4.4~31    |         | 14~31/27     | 0.6~6.1  |
| β-蒎烯               | 0.2~1.4   |         | 23.9         | 2.3~17   |
| 柠檬萜                | 6~11.53   |         |              | 1.2~16   |
| 对伞花烃               | 3.5~11.3  |         | +            |          |
| 间伞花烃               |           |         |              |          |
| 月桂烯                | 1.4~5.5   |         | +            |          |
| 顺式-罗勒烯             | 1.0~1.9   |         | +            |          |
| 反式-罗勒烯             | 0.24~4.9  |         | +            |          |
| 丁香烯                | +         |         |              |          |
| β-石竹烯氧化物           |           |         |              |          |
| α-蒎品烯              | +         |         |              |          |
| 异松油烯               | 0.2~0.39  |         |              |          |
| γ-蒎品烯              |           |         |              |          |
| Δ <sup>3</sup> -蒎烯 | 4.5~13    |         |              |          |
| 桉烯                 | 0.4~1.2   |         |              | 0.4~1.5  |
| 茨烯                 | 0.2~1.43  |         |              | 0.8~3.0  |
| 可巴烯                | 0.93~1.29 |         |              |          |
| 反式-香茅醇             |           |         |              |          |
| 侧柏烯                |           |         |              |          |
| 橙花叔醇               |           |         |              |          |
| bisabolone         |           |         |              |          |
| 大根香叶烯              |           |         |              |          |
| 硝基水芹醛衍生物           | 4~7       |         |              |          |
| β-桉醇               |           |         |              |          |
| 芳樟醇                |           |         |              |          |
| 樟脑                 |           |         |              |          |
| 龙脑醇                |           |         |              |          |
| 4-蒎烯醇              |           |         |              |          |
| 薄荷醇                |           |         |              |          |
| 香茅醇                |           |         |              |          |
| 金合欢醇               |           |         |              |          |
| 乙酸香草酯              |           |         |              | 3.4~10.3 |
| 2-甲基辛烯             |           |         |              | 4.1~13.8 |

Oil of *Angelica glauca* Edgew of Different Geographical Regions”<sup>[19]</sup> 错写为“Variability in the essential oil of *Angelica sinensis* Edgew of different geographical regions”, 该错误导致评估报告“5.2 Table 2: Constituents of essential oil of *Angelica Species*”部分, *Angelica glauca* 的精油成分数据放到

了 *Angelica sinensis* 项下。

## 7 结语与讨论

《欧白芷 *Angelica archangelica* L. 制剂中含有的呋喃香豆素相关的风险评估报告》提出了关于呋喃香豆素的3种控制策略: 对于呋喃香豆素日摄入量等于或低于15 μg 的草药制剂, 认为对消费者不会

构成任何不可接受的风险,申请者提交分析数据或文献证据表明不会发生更高的暴露,则不需要进行光毒性的安全性研究;对于呋喃香豆素日摄入量低于1.5 mg的草药制剂,认为对总体风险不产生不产生重大影响,但是考虑到不确定性,应禁止敏感人群使用并警示紫外线的协同作用。即低于1.5 mg,在说明书中应注明禁止儿童和孕妇使用,勿暴露于紫外线下;对于呋喃香豆素日摄入量超过1.5 mg的草药制剂,必须进行详细的收益风险评估,并提供相对于8-MOP的相对光毒性数据、代谢和生物利用度的数据。

已有研究报道,呋喃香豆素类成分普遍存在于当归属的多个物种<sup>[20-21]</sup>。申请者在欧盟申请产品注册或上市许可时,欧盟当局往往依据评估报告要求申请者评估含当归类产品的使用风险。例如,兰州佛慈制药生产的浓缩当归丸是第一个在欧盟申请注册的中国中成药,当时EMA依据评估报告建议的控制策略,要求对浓缩当归丸的安全性进行风险评估,鉴于此,佛慈制药针对浓缩当归丸中的补骨脂素、8-MOP和5-MOP制定了相应的控制策略<sup>[22]</sup>。

国内当归类制剂使用的当归主要为当归,收载于《中国药典》和《欧洲药典》,其主产于甘肃东南部,其次为云南、四川、陕西、湖北等省<sup>[23]</sup>。评估报告中重点介绍的含呋喃香豆素类成分较多的欧白芷主产地为欧洲、西亚及格陵兰,在整个欧洲常有种植<sup>[24]</sup>。根据评估报告,笔者针对当归(产自甘肃,共计10个批次)中的6种主要呋喃香豆素类成分进行了研究,并建立了可同时准确测定当归中多种呋喃香豆素类成分的检测方法,发现6种呋喃香豆素成分均未检出,该结论不同于评估报告,后续笔者还会继续积累不同产地的药材,进行深入探索。经过反复研读评估报告及相关文献,笔者提出的关于当归的2处勘误,值得引起国内中成药生产企业关注和深入研究。一旦勘误被HMPC接受,对于计划申报欧盟注册的当归类制剂不失为一个重大利好。

欧盟传统药品法(Directive 2001/83/EC)规定在欧盟使用15年以上,并在欧盟以外应用了30年以上的传统草药制品,可以通过登记注册作为传统草药制品在欧洲销售<sup>[2]</sup>。注册中成药是中药开辟欧洲植物药市场、进入健康发展轨道的必由之路。然而欧盟及成员国对中药安全性的高度关注,一定程度阻碍了中药在欧洲的发展进程。随着科学技术的发展,过去难以被发现的健康风险在今天已经可以利用现代科学手段识别,所以研究中药安全性并不

是为了否定中药,而恰恰是为了更好的传承。不能因为部分中药成分具有潜在致癌毒性而以偏概全,要应用现代技术手段阐明毒性机理,进行风险评估,找到科学的使用方法,才能使中药更好地得到传承发展,更好地为公众健康服务。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] European Medicines Agency. Reflection paper on the risk associated with furocoumarins contained in preparations of *Angelica archangelica* L. EMEA/HMPC/317913/2006 [EB/OL]. (2007-10-31) [2021-01-09]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/final-reflection-paper-risks-associated-furocoumarins-contained-preparations-angelica-archangelica-l\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/final-reflection-paper-risks-associated-furocoumarins-contained-preparations-angelica-archangelica-l_en.pdf).
- [2] European Union. Directive 2001/83/EC [EB/OL]. (2001-11-06) [2021-02-23]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20190726&from=EN.pdf>.
- [3] 丁香玉, 李承新. 光疗法治疗银屑病新进展 [J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(6): 590-592.  
Ding X Y, Li C X. Advances in phototherapy for psoriasis [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2017, 38(6): 590-592.
- [4] 王娜, 单晓峰, 杨宝琦, 等. NB-UVB联合8-MOP PUVA治疗小腿斑块状银屑病疗效评价 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2016, 32(6): 352-353.  
Wang N, Shan X F, Yang B Q, et al. Efficacy of NB-UVB combined with 8-MOP PUVA in the treatment of psoriasis vulgaris [J]. Chin J Lepr Skin Dis, 2016, 32(6): 352-353.
- [5] 张凤琴, 孙涛, 王海学, 等. 新药人体首次剂量设计的技术考虑 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(13): 1456-1463.  
Zhang F Q, Sun T, Wang H X, et al. Considerations on the estimation of the starting dose design for a new drug in first-in-human study [J]. Chin J New Drugs, 2020, 29(13): 1456-1463.
- [6] European Medicines Agency. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1 [EB/OL]. (2017-07-20) [2021-02-05]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational_en.pdf).
- [7] 杨岳平, 胡长鹰, 李克亚, 等. 毒理学关注阈值方法在食品接触材料风险评估中的应用 [J]. 食品科学, 2015, 36(23): 334-339.

- Yang Y P, Hu C Y, Li K Y, et al. Threshold of toxicological concern approach for the risk assessment of substances in food contact materials [J]. Food Sci, 2015, 36(23): 334-339.
- [8] 杨辉, 贾旭东. 毒理学关注阈值应用研究进展 [J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(5): 452-456.
- Yang H, Jia X D. Progress in the application of threshold of toxicological concern [J]. Chin J Prev Med, 2015, 49(5): 452-456.
- [9] International Agency for Research on Cancer (IARC). 5-Methoxypsoralen [A]// IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man [C]. Lyon, France: World Health Organization, 1986.
- [10] International Agency for Research on Cancer (IARC). 8-Methoxypsoralen (methoxsalen) plus ultraviolet radiation [A]// IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man [C]. Lyon, France: World Health Organization, 1987.
- [11] International Agency for Research on Cancer (IARC). Angelicin and some synthetic derivatives [A]// IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man [C]. Lyon, France: World Health Organization, 1986.
- [12] Schlatter J, Zimmerli B, Dick R, et al. Dietary intake and risk assessment of phototoxic furocoumarins in humans [J]. Food Chem Toxicol, 1991, 29(8): 523-530.
- [13] Wagstaff DJ. Dietary exposure to furocoumarins [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 1991, 14(3): 261-272.
- [14] Committees on Toxicity, Mutagenicity, Carcinogenicity. Report of the Committees on toxicity, mutagenicity, carcinogenicity of chemicals in food, consumer products and the environment [M]. UK: Dept of Health, 1996: 39-41.
- [15] DFG — SKLM. Toxikologische Beurteilung von Furocoumarinen in Lebensmitteln [A]// Sammlung der Beschlüsse und Stellungnahmen/Opinions (1997 — 2004) [C]. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.
- [16] European Food Safety Authority Scientific Committee. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic [J]. EFSA J, 2005(282): 1-31.
- [17] Müller L, Mauthe R J, Riley C M, et al. A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential or genotoxicity [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2006(44): 198-211.
- [18] Milosavljevic S, Jeremic D, Nevescanin M. Furo- and pyranocoumarins from plant species *Angelica silvestris* and *Peucedanum austriacum* [J]. J Serb Chem Soc, 1993, 58(12): 997-1001.
- [19] Thappa R K, Kaul P, Chisti A M. Variability in the essential oil of *Angelica glauca* Edgew of different geographical regions [J]. J Essent Oil Res, 2005, 17(4): 361-363.
- [20] 陈江弢, 杨崇仁. 当归属植物的研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(4): 359-365.
- Chen J T, Yang C R. Researches in *Angelica* L. [J]. Nat Prod Res Develop, 2004, 16(4): 359-365.
- [21] 李丽丽, 刘向前, 张晓丹. 当归属植物研究进展 [J]. 中成药, 2009, 31(4): 601-607.
- Li L L, Liu X Q, Zhang X D. Researches in *Angelica* L. [J]. Chin Tradit Patent Med, 2009, 31(4): 601-607.
- [22] 杨英来, 杨涛, 杨玉华, 等. 超高效液相色谱法测定浓缩当归丸和当归药材中光毒性化合物香豆素 [J]. 分析化学研究简报, 2013, 41(11): 1744-1748.
- Yang Y L, Yang T, Yang Y H, et al. Determination of light toxic compound coumarin in enrichment *Angelica* Pills and *Angelica Sinensis* by ultra performance liquid chromatography [J]. Chin J Anal Chem, 2013, 41(11): 1744-1748.
- [23] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1992.
- Editorial Committee of *Flora Reipublicae Popularis Sinicae*. *Flora Reipublicae Popularis Sinicae* [M]. Beijing: China Science Publishing & Media Ltd., 1992.
- [24] Madeleine K. *Angelica archangelica* L. [D]. Swedish: Swedish University of Agricultural Sciences, 2010: 28-30.

[责任编辑 李红珠]