

冬虫夏草中砷及其安全性评价研究进展

肖远灿^{1,2,3}, 李 岑^{1,2}, 杨红霞^{1,2}, 杜玉枝^{1,2}, 张 明^{1,2}, 毕宏涛^{1,2}, 魏立新^{1,2*}

1. 中国科学院 西北高原生物研究所, 青海省藏药药理学和安全性评价研究重点实验室, 青海 西宁 810008

2. 中国科学院藏药研究重点实验室, 青海 西宁 810008

3. 中国科学院大学, 北京 101408

摘 要: 传统名贵中药冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* 中砷超标及其安全性问题近年来备受关注, 针对冬虫夏草中砷的研究逐渐增加并不断深入。在文献查阅的基础上, 从冬虫夏草砷及砷形态的分析方法, 砷的含量、分布、存在形态, 安全性评价, 以及野生和人工仿生繁育冬虫夏草中砷含量等方面进行归纳总结, 并对冬虫夏草中砷的认知及研究进行展望, 以期对冬虫夏草安全性评价的深入研究提供参考。

关键词: 冬虫夏草; 总砷; 砷形态; 限量标准; 未知结构砷; 安全性评价

中图分类号: R285.53 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)15-4731-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.15.032

Research progress on arsenic and its safety evaluation of *Cordyceps sinensis*

XIAO Yuan-can^{1,2,3}, LI Cen^{1,2}, YANG Hong-xia^{1,2}, DU Yu-zhi^{1,2}, ZHANG Ming^{1,2}, BI Hong-tao^{1,2}, WEI Li-xin^{1,2}

1. Qinghai Key Laboratory of Tibetan Medicine Pharmacology and Safety Evaluation, Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810008, China

2. Key Laboratory of Tibetan Medicine Research, Chinese Academy of Sciences, Xining 810008, China

3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 101408, China

Abstract: Excessive arsenic content and its safety problem of Dongchongxiacao (*Cordyceps sinensis*) attracted much more attention in recent years. The researches on arsenic of *C. sinensis* was increased and deepened gradually. Based on literatures reviewing, the analysis methods of arsenic and arsenic speciation, the data of concentration, distribution, existential form and safety evaluation of arsenic in *C. sinensis* were reviewed in this paper. Arsenic in natural and artificial bionic breeding *C. sinensis* was also compared. In view of current research work, the understanding and in-depth research of the arsenic in *C. sinensis* was prospected with aim of providing reference for further research on health safety evaluation of *C. sinensis*.

Key words: *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc.; arsenic; arsenic speciation; standard limit; unknown arsenic; safety evaluation

冬虫夏草是我国名贵中药材, 为麦角菌科真菌冬虫夏草菌 *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. 寄生于蝙蝠蛾科昆虫幼虫形成的虫菌复合物^[1], 自然分布于我国青海、西藏、四川、甘肃和云南等地区, 生长在海拔 3000 m 以上的高寒草地、高山草甸和高山灌丛^[2]。冬虫夏草味甘, 性平, 归肺、肾经, 具有补肾益肺、止血化痰的功效^[1], 还具调节免疫^[3]、抗肿瘤^[4]、抗疲劳^[5]、治疗 2 型糖尿病^[6]等众多的药理活性。

冬虫夏草中砷超标及其安全性问题由来已久^[7],

2016 年 2 月 4 日国家食品药品监督管理总局发布“关于冬虫夏草的消费提示”, 提示消费者“冬虫夏草、冬虫夏草粉及纯粉片产品中, 砷含量为 4.4~9.9 mg/kg”“长期食用冬虫夏草、冬虫夏草粉及纯粉片等产品会造成砷过量摄入, 并可能在人体内蓄积, 存在较高风险”^[8]。

砷是一种广泛存在于自然界的类金属元素^[9], 其毒性依赖于其存在的化学形态, 无机砷具有较高毒性, 被列入 I 类致癌物质中, 有机砷毒性较小或没

收稿日期: 2020-11-10

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1708006); 青海省重点实验室专项 (2017-ZJ-Y08)

作者简介: 肖远灿, 助理研究员, 博士研究生, 主要从事药物分析和药理学研究。

*通信作者: 魏立新, 研究员, 博士生导师, 主要从事藏药研究。E-mail: lxwei@nwipb.cas.cn

有毒性^[10]。此外,含砷物质的毒性还受到生物可利用性和生物利用度的制约^[11]。本文对近年来冬虫夏草中砷及其安全性的研究进展进行归纳总结,从保障人民群众用药安全和增加对冬虫夏草中砷认知的角度对冬虫夏草中砷的研究进行展望,以期对冬虫夏草的安全性评价及合理用药研究提供参考。

1 冬虫夏草中的总砷

1.1 总砷的分析方法

1.1.1 样品消解方法 微波消解^[7,12-38]和湿法消解^[12,39-41]是冬虫夏草样品消解的 2 种主要方式。微波消解均采用以硝酸和硝酸为主的混合酸体系及程序升温的方法,湿法消解都采用了混合酸溶液。硝酸为冬虫夏草样品消解的主要消解溶剂,用量 5~

20 mL;以硝酸为主的混合酸包括硝酸与过氧化氢、盐酸、高氯酸等。冬虫夏草总砷测定的样品用量 0.05~1.0 g,且多为 0.2~0.5 g。

1.1.2 仪器分析方法 冬虫夏草总砷含量分析的仪器方法有电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法、原子荧光光谱(AFS)法、石墨炉原子吸收(GFAAS)法和电感耦合等离子体发射光谱(ICP-AES)法。ICP-MS 法以其定性准确,灵敏度高,检出限低,样品用量少等优点得到广泛应用,成为冬虫夏草中砷含量分析的主流方法。AFS 法、GFAAS 法和 ICP-AES 法在冬虫夏草中总砷的分析中应用相对较少。冬虫夏草中总砷含量测定的检出限、定量限、加样回收率等方法学数据见表 1。

表 1 冬虫夏草中总砷测定的方法学数据

Table 1 Methodology data of total arsenic determination of *Cordyceps sinensis*

分析方法	仪器分析模式	内标	检出限	回收率/%
ICP-MS	标准模式(无气体模式) ^[16-18,24-26,28,34,38,42]	⁸⁹ Y, 1 mg·L ⁻¹ ^[17-18] ; ⁷² Ge ^[12,24-25,38] , ⁷² Ge 100 μg·L ⁻¹ ^[24] , ⁷² Ge 10 μg·L ⁻¹ ^[25] , ⁷² Ge 1 μg·L ⁻¹ ^[12]	0.29 mg·kg ⁻¹ ^[16] , 0.034 μg·L ⁻¹ ^[17-18] , 0.01 μg·L ⁻¹ ^[25,34] , 0.019 μg·L ⁻¹ ^[26]	96 ^[16] , 107.3 ^[17-18] , 78 ^[28] , 85~118 ^[38] , 99.46 ^[26]
ICP-MS	氦气碰撞模式,氦气流 量 3.0 mL·min ⁻¹ ^[19] , 4.2 mL·min ⁻¹ ^[35] , 4.3 mL·min ⁻¹ ^[21,29,37] , 4.8 mL·min ⁻¹ ^[22] , 5.0 mL·min ⁻¹ ^[30,36]	Rh, 1 μg·mL ⁻¹ ^[19] , ⁷² Ge, 10 μg·L ⁻¹ ^[36] , ⁷² Ge, 100 ng·mL ⁻¹ ^[29] , ⁷² Ge, 1 μg·mL ⁻¹ ^[21-22,30]	0.009 mg·kg ⁻¹ ^[22] , 0.094 μg·L ⁻¹ ^[23] , 2.3 μg·kg ⁻¹ ^[35] , <2 μg·kg ⁻¹ ^[37]	95~104 ^[19] , 95 ^[21] , 87.5 ^[22] , 100.33 ^[23] , 92.3~106.6 ^[35] , 92.0~106.0 ^[37] , 99.55~121.73 ^[29] , 103 ^[30]
AFS			7.0 ng·g ⁻¹ ^[39] , 0.2 μg·kg ⁻¹ ^[15]	95.7 ^[39] , 93.8~104.4 ^[15]
ICP-AES			0.2 μg·g ⁻¹ ^[13-14]	92 ^[13-14]

1.2 冬虫夏草中总砷含量

文献报道了 307 批次西藏、青海、四川、甘肃、云南等地产野生冬虫夏草样品中总砷含量的分析结果,质量分数为 0.052~24 mg/kg,仅有 7 批次^[7,20,27,39-40]质量分数低于 2 mg/kg,最高 24 mg/kg 的样品采自西藏比如县^[21]。20 批次^[21,29,37]人工繁育冬虫夏草中总砷含量均低于 2 mg/kg,其中鲜样中总砷 0.07~0.13 mg/kg^[29],干品中总砷 0.223~0.5 mg/kg^[21,37]。砷在野生冬虫夏草中的含量:虫体>子实体,子实体中的总砷均低于 2 mg/kg,且虫体总砷是子实体的 7~13 倍^[25,34],见表 2。总体上看,野生冬虫夏草中总砷含量均较高,而人工繁育冬虫夏草中总砷均能满

足《中国药典》2020 年版对植物药的限量要求。

2 冬虫夏草中的砷形态

砷对生物体的毒性与其化学形态密切关联,亚砷酸根(iAs^{III})和砷酸根(iAs^V)对人体细胞的半数致死剂量(median lethal dose, LD₅₀)分别为 5.49、571 μmol/L,而砷糖、砷脂等有机砷的 LD₅₀ 值远大于 iAs^{III}和 iAs^V,为低毒或无毒^[10]。因此,仅以总砷含量来判断冬虫夏草的安全性较为片面,采用砷形态分析结果能够更为准确地评价其安全性。

2.1 常见砷形态的分析

2.1.1 常见砷形态的分析方法 高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用(HPLC-ICP-MS)法、离

表 2 不同产地冬虫夏草中总砷含量

Table 2 Content of total arsenic in *C. sinensis* from different origins

冬虫夏草	产地和数量	质量分数/(mg·kg ⁻¹)	平均值/(mg·kg ⁻¹)	文献
野生	青海、西藏, 17 批	1.16~9.97, 仅 1 批中砷含量小于 2	4.98	7
	西藏, 天然虫草子实体 1 批	<0.2	<0.2	13
	青海 1 批	2.12	2.12	17
	青海省兴海县 1 批	未检出	未检出	20
	青海、西藏、四川、云南, 26 批	2~24	6.877±4.787	21
	采集或购自市场, 38 批	>2	8.25±3.68	22
	西藏、四川, 5 批	6.6~11.4		23
	青海、西藏, 45 个样品	2.560~5.590	4.032±0.989	24
	青海、西藏市售, 17 批	17 批 2.59~12.56; 3 批中虫体 11.74~13.59, 子座 1.10~1.66	17 批均值 7.23	25
	青海、西藏, 17 批	那曲 3.544±1.596, 玉树 5.760±3.413, 果洛 7.437±2.750	6.059±1.332	26
	西藏、青海、四川, 7 批	1.3~5.0, 2 批小于 2	2.74	27
	青海、四川、西藏, 10 批	1.96~20.96	6.27	28
	西藏、青海、甘肃, 5 批	5.9~12.5		30
	西藏、青海、四川, 32 批	4.36~9.18		31
	青海, 粉末 1 批	5.163	5.163	32
	青海, 1 批	全草 9.7±0.62, 子实体 1.49±0.17, 虫体 13.47±0.84		34
	西藏、青海、四川, 12 批	4.09~5.25	4.63	35
	青海、四川、西藏、云南, 34 批	2.12~15.51	8.32±3.25	36
	青海、四川、西藏、甘肃、云南, 17 批	4.7~15.5	9.5	38
	未注明产地, 1 批	0.052	0.052	39
	西藏、四川, 17 批	0.49~13.88, 仅 2 批砷含量小于 2	4.18	40
	云南、西藏、青海各 1 批	2.75~4.86	3.63	41
人工繁育	湖北宜都, 20 批	0.3~0.5	0.391±0.044	21
	鲜草冻干, 东阳光公司, 5 批	0.223~0.289	0.26	37
	鲜草, 东阳光公司, 15 批	0.07~0.13		29
	未注明产地, 4 批	0.027~0.030	0.029	15
	青海, 1 批	0.42	0.42	16
	南京市场, 1 批	<2	<2	19

子色谱-电感耦合等离子体质谱联用 (IC-ICP-MS) 法和高效液相色谱-氢化物发生-原子荧光联用 (HPLC-HG-AFS) 法是目前用于冬虫夏草中砷形态分析的 3 种主要方法, 其中又以 HPLC-ICP-MS 法在冬虫夏草砷形态分析中应用最多。已报道的冬虫夏草中常见砷形态分析的成分有 iAs^{III}、iAs^V、一甲

基砷 (MMA)、二甲基砷 (DMA)、砷胆碱 (AsC) 和砷甜菜碱 (AsB)。

(1) 提取及样品溶液制备: 提取是冬虫夏草中砷形态分析至关重要的步骤, 有效、真实地提取样品中的砷形态成分并保持其在检测前的稳定为准确获取冬虫夏草中的砷形态数据提供了必要前提。冬

虫夏草中砷形态分析采用的提取溶剂及溶液制备方法见表 3。

(2) 分离及检测: 冬虫夏草中砷形态的分离采用了阴离子交换色谱柱, 使用的色谱柱、流动相体系、体积流量、柱温、进样量和分离组分的检测方式等分析条件以及方法学数据见表 4。

2.1.2 冬虫夏草中常见砷形态分析结果 冬虫夏草中砷形态分析报道较少, 且报道中得出的冬虫夏草中砷形态的种类和含量差异很大, 见表 5。文献报道了来源于西藏、青海、四川和云南等地 89 批次野

生冬虫夏草和东阳光公司 15 批次人工繁育冬虫夏草中砷形态的分析结果。结果显示, 冬虫夏草中均检出了 iAs^{III} , 大都检出了 iAs^V , 少数样品检出了 MMA、DMA 和 AsB。采用 1.4 mol/L 硝酸溶液 70 °C 微波对冬虫夏草中砷有最高的提取率, 达 $(99.85 \pm 0.007) \% (n=34)$ [36], 纯水超声对砷形态的提取率最低, 仅为 0.14%~1.48% ($n=32$) [31]。2%、0.15 mol/L 稀硝酸对野生冬虫夏草中无机砷的提取率不高于 8.69% [34-35], 对人工繁育冬虫夏草的提取率分别高达 87.0%~104.2% [37] 和 85.5% [42]。人工胃液提

表 3 冬虫夏草砷形态分析中的样品溶液制备

Table 3 Sample solution preparation for arsenic speciation analysis of *C. sinensis*

取样量/g	提取溶剂	样品溶液制备	文献
0.5	50%甲醇水溶液	10 mL 提取液浸泡 1 h, 超声提取 30 min, 5000 r·min ⁻¹ 离心 15 min, 滤过, 滤渣再提取 2 次, 合并上清液, 40 °C 减压浓缩至近干, 超纯水溶解定容至 10 mL, 摇匀, 过 0.2 μm 滤膜	17
0.2	人工肠液	10 mL 人工肠液 37 °C 水浴超声 1 h, 摇匀, 静置 24 h, 4000 r·min ⁻¹ 离心 15 min, 上清液过 0.45 μm 滤膜	23
0.5	纯水	纯水 10 mL, 混匀, 超声 20 min, 9000 r·min ⁻¹ 离心 10 min, 取上清液; 上清液 16 000 r·min ⁻¹ 离心 10 min; 该上清液再过 0.22 μm 滤膜	31
0.2	2%硝酸溶液	5 mL 2%硝酸浸泡过夜, 90 °C 水浴提取 120 min, 每 30 min 取出振摇 1 min, 11.5 g 离心 10 min, 取出上清液, 残渣再重复提取 1 次, 合并上清液, 过 0.45 μm 滤膜	34
0.5	人工胃液	5 mL 人工胃液, 38 °C 水浴提取 1 h, 250 r·min ⁻¹ 振摇 30 min, 再在 38 °C 水浴提取 3 h, 11.5 g 离心 10 min, 取上清液过 0.45 μm 微孔滤膜	34
0.5	人工肠液	人工胃液提取后残渣, 加 5 mL 人工肠液, 38 °C 水浴提取 1 h, 250 r·min ⁻¹ 振摇 30 min, 再在 38 °C 水浴提取 3 h, 11.5 g 离心 10 min, 取上清液过 0.45 μm 滤膜	34
1.0	0.15 mol·L ⁻¹ 硝酸溶液	90 °C 水浴提取 12 h, 离心取上清液, 过 0.22 μm 滤膜	35
0.25	1.4 mol·L ⁻¹ 硝酸溶液	70 °C 微波提取 10 min, 过 0.22 μm 滤膜	36
1.0	2%硝酸溶液	90 °C 水浴提取 12 h, 每 2 h 取出涡旋 1 min, 上清液过 0.22 μm 滤膜	37
适量	人工肠液	适量人工肠液, 于 37 °C 水浴中超声适当时间, 摇匀, 取适量, 静置 24 h, 吸取中层溶液适量, 微孔滤膜滤过, 0.02 mol·L ⁻¹ 乙二胺四乙酸二钠稀释至一定体积, 摇匀	12
0.5, 鲜样	0.15 mol·L ⁻¹ 硝酸溶液	95 °C 水浴提取 2.5 h, 每 0.5 h 涡旋振荡 1 次, 提取液 3000 r·min ⁻¹ 离心 20 min, 上清液过 0.45 μm 滤膜	42
1.0	0.15 mol·L ⁻¹ 硝酸溶液	20 mL 提取液, 混匀后放置过夜, 90 °C 恒温箱中浸提 2.5 h, 每 0.5 h 振摇 1 min。提取液于 7104×g 离心 15 min; 上清液用 10 mL 正己烷脱脂 2 次后下层清液过 0.22 μm 滤膜及 C ₁₈ 小柱	43
0.05	1.2 mol·L ⁻¹ 硝酸溶液	10 mL 提取液浸提过夜, 70 °C 恒温箱中浸提 2.5 h, 每 0.5 h 振摇 1 min。提取液于 8000 r·min ⁻¹ 离心 15 min; 上清液过 0.45 μm 滤膜	44

表4 冬虫夏草中砷形态的分离条件及检测方法学数据

Table 4 Separation conditions and determination method data of arsenic speciation in *C. sinensis*

色谱柱	色谱条件	检测方式	检出限和定量限	回收率/%	文献
Agilent G3154-65001 (150 mm×4.6 mm, 5 μm)	2 mmol·L ⁻¹ NH ₄ H ₂ PO ₄ 和0.2 mmol·L ⁻¹ EDTA (氨水调至pH 6.0), 体积流量0.8 mL·min ⁻¹	ICP-MS	定量限: iAs ^{III} 和iAs ^V 均为0.8 μg·L ⁻¹ , DMA和MMA均为1 μg·L ⁻¹	iAs ^{III} 82.4~98.8, iAs ^V 104.8~119.5, DMA 87.87~98.72, MMA 95.09~113.7	17
Dionex IonPac As19 (250 mm×4 mm, 4 μm)	含10 mmol·L ⁻¹ 乙酸钠、3 mmol·L ⁻¹ 硝酸钾、10 mmol·L ⁻¹ 磷酸二氢钾、0.2 mmol·L ⁻¹ 乙二胺四乙酸二钠的缓冲液(氨水调节pH 10)-无水乙醇(99:1); 体积流量1.0 mL·min ⁻¹ ; 进样量25 μL; 柱温30 ℃	ICP-MS	检出限: AsB、MMA、DMA、iAs ^V 均为0.25 μg·L ⁻¹ , iAs ^{III} 为0.15 μg·L ⁻¹	iAs ^{III} 90.11, iAs ^V 109.64, DMA 97.33, MMA 98.53, AsB 89.78	23
Hamilton PRP-X100 (250 mm×4.1 mm, 10 μm); 保护柱(25 mm×2.3 mm, 12~20 μm)	20 mmol/L 磷酸氢二铵水溶液(10%甲酸调pH 6.0), 1.0 mL·min ⁻¹ ; 进样量100 μL, 柱温30 ℃	HG-AFS	检出限: iAs ^{III} 和iAs ^V 均为0.01 mg·kg ⁻¹ , MMA和DMA均为0.005 mg·kg ⁻¹	iAs ^{III} 87.6~90.8, iAs ^V 97.0~91.3, DMA 88.0~93.2, MMA 88.6~94.0	31
Dionex IonPacTM AS7 (250 mm×2 mm)	0.1 mol·L ⁻¹ 碳酸铵(A)和4 mmol·L ⁻¹ 碳酸铵(B), 梯度洗脱, 100% A (0~2.5 min), 100% A~100% B (2.5~8 min), 100% B (8~10 min), 100% B~100% A (10~10.01 min), 100% A (10.01~20 min); 体积流量0.25 mL·min ⁻¹ ; 进样量20 μL	ICP-MS			34
Dionex IonPac As19 (250 mm×4 mm, 4 μm)	含10 mmol·L ⁻¹ 乙酸钠、3 mmol·L ⁻¹ 硝酸钾、10 mmol·L ⁻¹ 磷酸二氢钾、0.2 mmol·L ⁻¹ 乙二胺四乙酸二钠缓冲液的水溶液; 体积流量1.0 mL·min ⁻¹ ; 进样量50 μL; 柱温室温	ICP-MS	检出限: AsB和iAs ^V 均为1.1 μg·kg ⁻¹ , MMA、DMA、iAs ^{III} 分别为2.2、1.3、1.0 μg·kg ⁻¹	iAs ^{III} 86.3~111.7, iAs ^V 104.8~119.5, DMA 86.5~105.2, MMA 94.2~107.2, AsB 83.6~100.1	35
Agilent AS7 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)	0.1 mol·L ⁻¹ 碳酸铵溶液(A)和水(B), 梯度洗脱, 流动相A, 10%经3 min 线性梯度升至50%, 经4 min 升至100%, 保持至11 min, B (8~10 min), 经2 min 降至10%, 平衡4 min; 体积流量0.5 mL·min ⁻¹ ; 进样量10 μL	ICP-MS	检出限: 2.0 ng·mL ⁻¹ , 定量限: 10.0 ng·mL ⁻¹	iAs ^{III} 94.14±0.03, iAs ^V 98.09±0.01, DMA 106.53±0.007, MMA 97.61±0.02, AsB 94.41±0.02	36
Dionex IonPac As19 (250 mm×4 mm, 4 μm), 保护柱(50 mm×4 mm)	含10 mmol·L ⁻¹ 乙酸钠、3 mmol·L ⁻¹ 硝酸钾、10 mmol·L ⁻¹ 磷酸二氢钾、0.2 mmol·L ⁻¹ 乙二胺四乙酸二钠的缓冲液的水溶液; 体积流量1.0 mL·min ⁻¹ ; 进样量50 μL; 柱温25 ℃	ICP-MS			37
Hamilton PRP-X100, 250 mm×4.1 mm, 10 μm; 保护柱(20 mm×2.1 mm, 10 μm)	A为10 mmol·L ⁻¹ (NH ₄) ₂ CO ₃ 溶液, B为50 mmol/L H ₃ PO ₄ +100 mmol·L ⁻¹ HNO ₃ (氨水调节pH 9.2), C为纯水, 梯度洗脱, 0~1 min, 10% A, 4% B; 1~7.5 min, 10%~0 A, 4%~50% B; 7.5~10 min, 0~10% A, 50%~4% B; 体积流量1.0 mL·min ⁻¹ ; 进样量20 μL	ICP-MS	检出限: AsB、iAs ^V 、MMA和iAs ^{III} 均为0.10 ng·mL ⁻¹ , AsC、DMA分别为0.12、0.15 ng·mL ⁻¹	iAs ^{III} 105.42, iAs ^V 94.47, DMA 98.84, MMA 96.31, AsB 100.84, AsC 105.15	42
Dionex IonPacTM AS7 (250 mm×4 mm, 5 μm)	5 mmol·L ⁻¹ 碳酸铵溶液(A)和100 mmol·L ⁻¹ 碳酸铵溶液(B), 梯度洗脱, 0~3.4 min, 100% A, 3.4~3.5 min, 100%~20% A, 3.5~8.5 min, 20% A~100% B, 8.5~15 min, 100% B~100% A; 柱温25 ℃, 平衡30 min; 体积流量0.5 mL·min ⁻¹ ; 进样量20 μL	ICP-MS	检出限: AsB、iAs ^V 、MMA、iAs ^{III} 、AsC、DMA分别为0.561、4.122、0.365、0.453、0.041、0.564 μg·kg ⁻¹	加标浓度为10和100 μg·kg ⁻¹ 时回收率分别为AsB 97.1、110.8, iAs ^V 83.3、97.7, MMA 95.5、114.5, iAs ^{III} 115.9、92.9, AsC 107.6、94.7, DMA 85.8、89.9	43
Hamilton PRP-X100 (250 mm×4.1 mm, 10 μm)	15 mmol·L ⁻¹ (NH ₄) ₂ HPO ₄ 溶液(pH 6); 体积流量1.0 mL·min ⁻¹ ; 进样量100 μL	HG-AFS	检出限: iAs ^{III} 、iAs ^V 、MMA和DMA分别为0.262、0.658、0.349、0.609 ng·mL ⁻¹	iAs ^{III} 90.2, iAs ^V 87.2, DMA 81.3, MMA 85.3	44

表 5 不同来源冬虫夏草中砷形态分析结果

Table 5 Arsenic speciation analysis results of *C. sinensis* from different origins

样品来源及数量	分析结果	文献
青海, 野生; 1 批	iAs ^{III} 、iAs ^V 、MMA、总砷的质量分数分别为 0.34、0.80、0.09、1.23 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 无机砷占总砷含量 (2.12 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) 的 58%, 占提取砷含量 (1.65 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) 的 74%, 推断含有 26%~42% 未知结构砷形态	17
西藏、四川, 野生; 5 批	iAs ^{III} 、iAs ^V 、AsB 的质量分数分别为 0.269~1.331、0.041~0.712、0.027~0.185 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; 人体可吸收砷 (溶出砷) 的量占总砷的 6.80%~16.83%, 且以无机砷为主, 占人体可吸收砷总量的 90% 以上	23
西藏、青海、四川, 野生; 32 批	iAs ^{III} 0.011~0.059 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 其中仅有 2 批次检出 iAs ^V , 分别为 0.015、0.020 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	31
青海, 野生; 1 批	全草、子实体和虫体中, 2% 硝酸提取: iAs ^{III} 分别为 (0.56 $\pm$ 0.16)、(0.08 $\pm$ 0.01)、(0.57 $\pm$ 0.08) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, iAs ^V 分别为 (0.29 $\pm$ 0.06)、(0.40 $\pm$ 0.02)、(0.30 $\pm$ 0.02) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 无机砷提取率分别为 8.69%、34.20%、6.45%; 人工胃液提取: 无机砷分别为 (0.20 $\pm$ 0.02)、(0.21 $\pm$ 0.08)、(0.09 $\pm$ 0.01) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; 残渣人工肠液提取: 无机砷分别为 (0.02 $\pm$ 0.01)、(0.02 $\pm$ 0.00)、(0.02 $\pm$ 0.01) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	34
西藏、青海、四川, 野生; 12 批	iAs ^{III} 、iAs ^V 、AsB 的质量分数分别为 0.20~0.27、0.07~0.13、0.07~0.15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; 无机砷 0.31~0.38 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 占总砷的 6.0%~8.3%	35
西藏、青海、四川, 云南, 野生; 34 批	iAs ^{III} 、iAs ^V 的质量分数分别为 (6.68 $\pm$ 2.68)、(1.84 $\pm$ 1.15) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; 提取效率 (99.850 $\pm$ 0.007) %	36
广东, 人工繁育; 5 批	iAs ^{III} 和 iAs ^V 总量 0.078~0.140 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 提取效率 87.0%~104.2%	37
广东, 人工繁育; 10 批	iAs ^{III} 、iAs ^V 的质量分数分别为 0.054~0.077、0.013~0.021 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	42
四川理塘, 野生; 3 批	iAs ^{III} 、iAs ^V 、AsB、DMA 的质量分数分别为 (0.414 $\pm$ 0.027) ~ (0.624 $\pm$ 0.058)、(0.578 $\pm$ 0.013) ~ (0.703 $\pm$ 0.018)、(0.007 8 $\pm$ 0.000 6) ~ (0.015 7 $\pm$ 0.001 1)、(0.000 7 $\pm$ 0.000 1) ~ (0.000 8 $\pm$ 0.000 2) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	43
青海玉树, 药店市售	iAs ^{III} 虫部 9.16、13.14 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; 草部 1.01、1.50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	44

取出的无机砷占冬虫夏草总砷的 6.80%~16.83%^[23]和 2.33%^[34]。2% 稀硝酸对野生冬虫夏草子实体和虫体中无机砷的提取率分别为 34.20%、6.45%^[34]。

2.2 冬虫夏草中砷的溶出形态

砷的溶出及溶出砷形态研究对增加冬虫夏草中砷的认知具有积极意义。陈炜等^[32]采用 Tessier 连续提取法对冬虫夏草中砷的溶出形态进行了研究。Tessier 连续提取法将重金属形态分为水溶态和交换态、碳酸盐结合态、铁锰氧化物结合态、有机结合态和残渣态等 5 态, 已被广泛应用于土壤和沉积物重金属形态的分析中^[33]。该研究采用 80% 乙醇、去离子水、1.0 mol/L 氯化钠溶液、2.0% 醋酸和 0.6 mol/L 盐酸对青海冬虫夏草粉末进行了依次连续提取。结果表明, 冬虫夏草大部分的砷 (2.187 5 $\pm$ 0.039 7 $\mu\text{g/g}$, 占总砷的 42.37%) 在残渣中, 去离子水、80% 乙醇、

1.0 mol/L 氯化钠、2.0% 醋酸和 0.6 mol/L 盐酸溶液提取物中砷在总砷中的占比分别为 28.43%、13.32%、13.34%、2.38%、0.15%。

2.3 冬虫夏草中的未知结构砷形态

未知结构砷形态的发现是近几年来冬虫夏草砷研究的重要成果, 为冬虫夏草砷的深入研究提供了参考。对于野生冬虫夏草中存在未知结构砷的推断金鹏飞等^[17]、曹晓钢等^[31]、Zhou 等^[34]、Guo 等^[35]和邵劲松等^[44]均有报道, 但对未知砷的深入研究极少。

Li 等^[38]以阴离子交换色谱柱和分子排阻色谱柱为分离手段, 采用 ICP-MS 和 HPLC-ICP-MS 技术, 结合模拟胃液提取、不同比例硝酸溶液提取和纯水、5% NaCl 溶液、0.08 mol/L NaOH 溶液、70% 乙醇溶液依次提取方法对野生冬虫夏草中砷的溶

出、砷形态在提取过程中的转化、砷在化学成分中的分布等进行了研究。结果表明,模拟胃液溶出砷占总砷的 52%,其中无机砷仅占总砷的约 4%;阴离子色谱-HPLC-ICP-MS 法仅能检出溶出砷中 8% 的游离无机砷;分子排阻-高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用 (SEC-HPLC-ICP-MS) 法图谱显示有含量较高的未知砷存在。砷在冬虫夏草碱性蛋白中含量最高,在脂溶性成分、盐溶性蛋白、醇溶性蛋白和多糖中均有分布。

3 冬虫夏草砷的安全性评价

3.1 安全性分析方法

冬虫夏草砷的安全性是近几年人们关注的焦点,通过现有方法评价冬虫夏草砷的安全性能够提供冬虫夏草初步的安全性数据。目前,对冬虫夏草中砷进行健康风险评价的研究^[24,34-36,38]均采用了美国国家环境保护局 (U.S. Environmental Protection Agency, US EPA) 长期暴露的非致癌风险模型和致癌模型^[45]。非致癌风险评价模型采用靶标危害系数 (target hazard quotients, THQ) 对污染物长期健康风险进行评价,而致癌风险评价是在其基础上引入了

致癌斜率系数,模型的计算式如下。

$$EDI=(C \times FIR \times EF \times ED)/(BW \times TA \times 1000)$$

$$THQ=EDI/RFD$$

$$R=SF \times THQ$$

计算公式中,EDI 为砷的平均每日摄入量 [mg/(kg·d)]; C 为冬虫夏草中砷的浓度 (mg/kg); FIR 为每日冬虫夏草摄入量[g/(person·d)]; EF 为暴露频率 (d/a); ED 为暴露年限 (a); BW 为平均体重 (kg); TA 为暴露时间 (d); 1000 为计量单位 (g 到 kg) 换算系数; THQ 为靶标危害系数; RFD 为砷的每日允许最大摄入量[mg/(kg·d)]; R 为终身致癌风险; SF 为致癌斜率系数。当 THQ≤1 时被认为对人体健康的影响不明显;世界卫生组织 (world health organization, WHO) 对 R 的建议值为 1×10⁻⁵; RFD 和 SF 的取值来源于 US EPA 或 WHO^[46-50]。

3.2 基于砷的安全性评价

文献中基于各自对冬虫夏草中总砷、生物可利用砷、无机砷等含量的实验分析结果和 ED、EF、BW、TA 等参数的不同设定,对冬虫夏草砷的安全性进行了评价,得出了不同的结果,见表 6。

表 6 冬虫夏草中砷的健康风险评价
Table 6 Health risk evaluation of arsenic in *C. sinensis*

类别	C/(mg·kg ⁻¹)	FIR/(g·d ⁻¹)	EF/(d·a ⁻¹)	ED/a	BW/kg	TA/d	RFD/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	SF/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	THQ	R	无机砷/%	校正后 R 或 THQ	文献
总砷	4.032	6	90	30	60	25 550		1.5	6.39×10 ⁻⁵		0.485	3.09×10 ⁻⁷	24
总砷	9.70±0.62	9	90	50	62	25 550	0.000 3		0.827		64.46	0.5334	34
总砷	4.63	10	365	70	58.7	25 550	0.000 3	1.5	2.6	1.2×10 ⁻³			35
无机砷	0.33	10	365	70	58.7	25 550	0.000 3	1.5	0.19	8.7×10 ⁻⁵			
女性	8.32	9	30	77	57.3	28 105	0.000 3	1.5	0.358	1.61×10 ⁻⁴			36
男性	8.32	9	30	74	66.2	27 010	0.000 3	1.5	0.310	1.39×10 ⁻⁴			
总砷	9.5	9	365	70	60	25 550	0.000 3	1.5	4.75	2.14×10 ⁻³			38
生物可利用砷	5.0	9	365	70	60	25 550	0.000 3	1.5	2.52	1.13×10 ⁻³			
无机砷	0.4	9	365	70	60	25 550	0.000 3	1.5	0.2	0.82×10 ⁻⁴			

文献中对 EF、ED 的设定值和获得的冬虫夏草中总砷含量的差别是造成健康风险评价结果差异的主要原因。

卢恒等^[24]分析了北京市售 15 批冬虫夏草样品中总砷含量,均值 4.032 mg/kg,计算得到致癌风险 R 为 6.39×10⁻⁵,高于 WHO 建议的 1×10⁻⁵;在引入曹晓钢等^[31]得出的冬虫夏草中无机砷占总砷的平均比例 0.485%后,将 R 值校正为 3.09×10⁻⁷,并以此为依据认为冬虫夏草中的砷不具有致癌风险。

Zhou 等^[34]对产自青海的 3 个野生冬虫夏草样品进行了总砷和生物可利用砷 (人工胃肠液提取) 分析,获得生物可利用砷占总砷的 64.46%,生物靶标危害系数 (BTHQ) 为 0.533 4,在设定的前提下没有明显健康风险。

Guo 等^[35]将分别产自那曲、理塘和玉树的 12 个冬虫夏草样品进行了总砷和砷形态分析,分别从总砷、无机砷、无机砷+未知砷等不同角度计算了长期食用风险;结果表明将未知砷设定为无毒和仅以

无机砷计算时,冬虫夏草砷没有长期健康风险。Zuo 等^[36]采用 34 个来自西藏、青海、甘肃和云南的冬虫夏草样品中总砷和无机砷检测数据对中国男性和女性冬虫夏草砷长期暴露风险进行了评价,结果表明当每年暴露频率小于 2 个月时,冬虫夏草砷对人健康风险较小。

Li 等^[38]以 17 批次来自西藏、青海、甘肃和云南的冬虫夏草中总砷、无机砷和生物可给性砷的分析结果为基础进行了健康风险评价,得出了冬虫夏草砷的健康安全性不容忽视的结论。

4 冬虫夏草中砷含量的限量标准

安全有效和质量可控是药品的基本属性,也是保障人民群众用药安全的必然要求,对药品中重金属和有害元素进行限量是确保用药安全的有效手段之一。然而,目前对于冬虫夏草药材中砷的限量标准并不十分明确。

4.1 限量标准的来源

文献在判别冬虫夏草中总砷含量是否超标时引用的标准包括 2001 年《药用植物及制剂进口绿色行业标准》^[51]、《中国药典》2005 年版^[52]、2010 年版^[53]和 2015 年版^[1]、《食品安全国家标准 保健食品》^[54]、2015 年由中国制定的《中医药-中药材重金属限量》国际标准^[55]和《食品安全国家标准 食品中污染物限量》^[56]等。

4.2 相关标准的解读

《药用植物及制剂进口绿色行业标准》^[51]中对植物药材及制剂的总砷限量为 2 mg/kg。自 1965 年版收载冬虫夏草以来,历版《中国药典》^[1,52-53,57]均未对冬虫夏草中砷的残留量进行限定。《中医药-中药材重金属限量》国际标准^[55]中根据我国中药材重金属的具体情况,制定的中药材中总砷限量值为 4 mg/kg。《食品安全国家标准 保健食品》^[54]将保健食品中总砷的限量标准值定为 1 mg/kg。《食品安全国家标准 食品中污染物限量》^[56]按照食品的不同种类对总砷的限量值为 0.1~0.5 mg/kg。

4.3 砷限量标准的适用性分析

通过对上述冬虫夏草研究报道中引用的砷限量标准的解读,作为中药材,文献报道的某些冬虫夏草样品中总砷的含量超过了国际标准^[55]4 mg/kg 的限量。在没有明确的砷限量标准的情况下,为最大限度地保障人民群众的用药安全和食品安全,参考如《药用植物及制剂进口绿色行业标准》^[51]、《中国药典》^[1,52-53]植物类药材砷的限量标准,以及现行的

食品和保健食品安全标准(虽然冬虫夏草从 2010 年以来已经被明令禁止作为食品 and 食品原料^[58],但在民间冬虫夏草仍然常作为食疗保健品使用)来评价冬虫夏草中砷的超标情况具有一定的合理性和可操作性。同时,目前冬虫夏草中砷没有明确限量的情况也提示从保障人民群众用药安全和食品安全角度,对冬虫夏草中砷开展深入的研究十分必要。

5 冬虫夏草中砷研究存在的问题

冬虫夏草中砷的基础研究薄弱。已有的研究报道大多数以测定冬虫夏草的总砷含量为主要内容,少数的研究涉及砷形态和生物可给性的探讨,研究中仅能推断冬虫夏草中含有大量的结合态未知砷^[38]。由于冬虫夏草药材本身价格昂贵,研究成本高,其深入研究极少。

针对冬虫夏草中砷的研究方法有待建立。现阶段对冬虫夏草中砷形态分析的方法多借鉴采用食品砷形态分析的分析方法^[59],且不同的研究者采用的提取溶剂体系差异较大,提取温度和提取时间又各不相同,造成结果的较大差别,数据可比性差。

冬虫夏草中砷的安全性评价均采用了 US EPA 的长期健康风险评价和致癌风险评价方法,这些方法基于总砷含量,且其模型主要针对环境中的无机砷,是否适合作为含有含量较高未知砷的中药材的安全性评价模型值得探讨^[45]。

6 结语与展望

近年来对冬虫夏草中砷的研究逐渐增多,并不断深入,不同产地冬虫夏草中总砷和砷形态分析数据不断积累,冬虫夏草中砷的暴露分析和基于总砷含量的安全性评价也陆续开展,采用污染物和致癌物评价模型初步获取了冬虫夏草砷的安全性评价数据,推断并间接验证了未知结构砷形态的存在。然而,对冬虫夏草中砷的认知还很有限,冬虫夏草中砷存在形态的精准分析方法有待建立和完善,未知结构砷需要引入先进技术探索解析,基于砷形态成分代谢的毒理学机制仍需继续深入研究,针对冬虫夏草自身特征、用药特点的安全性评价模型也有待研究和建立。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 115.
- [2] Li Y, Wang X L, Jiao L, et al. A survey of the geographic distribution of *Ophiocordyceps sinensis* [J]. *J Microbiol*, 2011, 49(6): 913-919.

- [3] Shi B Y, Wang Z, Jin H L, *et al.* Immunoregulatory *Cordyceps sinensis* increases regulatory T cells to Th17 cell ratio and delays diabetes in NOD mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(5): 582-586.
- [4] Nakamura K, Shinozuka K, Yoshikawa N. Anticancer and antimetastatic effects of cordycepin, an active component of *Cordyceps sinensis* [J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 127(1): 53-56.
- [5] Kumar R, Negi P S, Singh B, *et al.* *Cordyceps sinensis* promotes exercise endurance capacity of rats by activating skeletal muscle metabolic regulators [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(1): 260-266.
- [6] Liu H, Cao D Y, Liu H, *et al.* The herbal medicine *Cordyceps sinensis* protects pancreatic beta cells from streptozotocin-induced endoplasmic reticulum stress [J]. *Can J Diabetes*, 2016, 40(4): 329-335.
- [7] 王钢力, 金红宇, 韩小萍, 等. 冬虫夏草药材的质量研究及存在问题 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 115-118.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于冬虫夏草类产品的消费提示 [EB/OL]. [2016-02-04]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1986/144020.html>.
- [9] Mandal B K, Suzuki K T. Arsenic round the world: A review [J]. *Talanta*, 2002, 58(1): 201-235.
- [10] Sharma V K, Sohn M. Aquatic arsenic: Toxicity, speciation, transformations, and remediation [J]. *Environ Int*, 2009, 35(4): 743-759.
- [11] Caussy D. Case studies of the impact of understanding bioavailability: Arsenic [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2003, 56(1): 164-173.
- [12] 中国药典 [S]. 四部. 2015: 205-208.
- [13] Li C, Li Z, Fan M, *et al.* The composition of *Hirsutiella sinensis*, anamorph of *Cordyceps sinensis* [J]. *J Food Compos Anal*, 2006, 19(8): 800-805.
- [14] Allen L B, Siitonen P H, Thompson H C. Methods for the determination of arsenic, cadmium, copper, lead, and tin in sucrose, corn syrups, and high-fructose corn syrups by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry [J]. *J Agric Food Chem*, 1997, 45(1): 162-165.
- [15] 师存杰, 汪正花. 微波样品消解-原子荧光光谱法同时测定冬虫夏草中的砷和汞 [J]. 理化检验: 化学分册, 2009, 45(11): 1317-1319.
- [16] 陈辉. 微波消解 ICP-MS 测定冬虫夏草中铜、铅、砷和镉的含量 [J]. 光谱实验室, 2010, 27(1): 309-311.
- [17] 金鹏飞, 吴学军, 邹定, 等. HPLC-ICP-MS 研究炮制对中药砷形态的影响 [J]. 光谱学与光谱分析, 2011, 31(3): 816-819.
- [18] 金鹏飞, 宋丽洁, 邹定, 等. ICP-MS 同时分析中药材中 7 种微量元素的方法研究 [J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(21): 1660-1664.
- [19] 汪琼, 徐增莱, 吕晔. 微波消解 ICP-MS 法测定冬虫夏草中 30 种无机元素的含量 [J]. 江苏农业科学, 2013, 41(2): 269-270.
- [20] Chen Y L, Li J T, Hu Q, *et al.* Detection of 21 elements in cordyceps grown in xinghai county by ICP-OES/ICP-MS [J]. *Med Plant*, 2015, 6(5/6): 21-22.
- [21] 刘杰, 李耀磊, 咎珂, 等. 冬虫夏草人工繁育品和野生冬虫夏草中 5 种重金属及有害元素含量的比较 [J]. 中国药事, 2016, 30(9): 912-918.
- [22] 陈虹, 夏晶, 李丽敏, 等. 3 种动物类中药材中无机元素的分布规律研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(3): 359-363.
- [23] 孙鹏飞, 李龙因, 丁晴. 电感耦合等离子质谱法测定虫草及其制品的总砷及可吸收砷含量 [J]. 中国药业, 2017, 26(7): 27-31.
- [24] 卢恒, 徐宁, 孟繁蕴. 冬虫夏草重金属的含量测定和健康风险评价 [J]. 环境化学, 2017, 36(5): 1003-1008.
- [25] 周利, 郝庆秀, 王升, 等. 微波消解 ICP-MS 法对冬虫夏草不同部位 5 种重金属元素的分布研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15): 2934-2938.
- [26] 张敏敏, 赵恒强, 赵志国, 等. 微波消解-ICP-MS 法测定青海和西藏产区冬虫夏草中的 35 种元素 [J]. 山东科学, 2017, 30(5): 14-20.
- [27] 李岚, 李文贵, 唐立跃. 不同产地冬虫夏草品质分析 [J]. 江西中医药, 2017, 48(3): 52-55.
- [28] 陈蓉, 李阳, 白静, 等. 微波消解电感耦合等离子体质谱法测定冬虫夏草铅、砷、镉、铬、铜含量 [J]. 中药与临床, 2018, 9(4): 1-4.
- [29] 钱正明, 周建桥, 李文庆, 等. ICP-MS 法测定鲜冬虫夏草中 5 种重金属的含量 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(1): 66-68.
- [30] 李耀磊, 徐健, 金红宇, 等. 冬虫夏草及产区土壤中 5 种重金属及有害元素污染评价 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(4): 677-684.
- [31] 曹晓钢, 王君, 李建民, 等. HPLC-HG-AFS 法分析西藏冬虫夏草中的砷形态化合物 [J]. 中成药, 2015, 37(9): 1985-1989.
- [32] 陈炜, 杜光, 郭霞. 冬虫夏草重金属化学形态的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(22): 2062-2064.
- [33] 张永利, 刘晓文, 陈启敏, 等. Tessier 法和改进 BCR 法提取施加熟污泥后黄土中 Cd 的对比研究 [J]. 环境工程, 2019, 37(5): 34-38, 81.
- [34] Zhou L, Wang S, Hao Q X, *et al.* Bioaccessibility and risk assessment of heavy metals, and analysis of arsenic speciation in *Cordyceps sinensis* [J]. *Chin Med*, 2018, 13: 40.
- [35] Guo L X, Zhang G W, Wang J T, *et al.* Determination of

- arsenic species in *Ophiocordyceps sinensis* from major habitats in China by HPLC-ICP-MS and the edible hazard assessment [J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1012.
- [36] Zuo T T, Li Y L, Jin H Y, *et al.* HPLC-ICP-MS speciation analysis and risk assessment of arsenic in *Cordyceps sinensis* [J]. *Chin Med*, 2018, 13: 19.
- [37] Guo L X, Zhang G W, Li Q Q, *et al.* Novel arsenic markers for discriminating wild and cultivated *Cordyceps* [J]. *Molecules*, 2018, 23(11): 2804.
- [38] Li Y L, Liu Y, Han X, *et al.* Arsenic species in *Cordyceps sinensis* and its potential health risks [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1471.
- [39] 刘惠麒. 冬虫夏草中砷含量的原子荧光光度测定法 [J]. 环境与健康杂志, 2008, 25(8): 740.
- [40] Zuo H L, Chen S J, Zhang D L, *et al.* Quality evaluation of natural *Cordyceps sinensis* from different collecting places in China by the contents of nucleosides and heavy metals [J]. *Anal Methods*, 2013, 5(20): 5450.
- [41] 周苏. 冬虫夏草及虫草制品中活性成分检测方法的建立及含量测定 [D]. 上海: 上海海洋大学, 2013.
- [42] 钱正明, 周建桥, 喻后全, 等. 鲜冬虫夏草中 6 种不同砷形态化合物含量的 HPLC-ICP-MS 法测定 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2582-2584.
- [43] 王鸿丽, 刘倩, 何昆. HPLC-ICP-MS 法测定中药冬虫夏草中 6 种砷形态化合物 [J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(12): 946-949.
- [44] 邵劲松, 胡耀娟, 刘苏莉, 等. 冬虫夏草中砷的形态分析与评价 [J]. 分析科学学报, 2020, 36(2): 229-234.
- [45] Risk assessment, guidance for superfund volume I human health evaluation manual (Part A) [S]. 1989.
- [46] Evaluation of certain food additives and contaminants, technical Report Series 776 [S]. 1989.
- [47] Integrated risk information system (IRIS): Arsenic, inorganic, CASRN 7440-38-2 [S]. 1998.
- [48] Guidance for assessing chemical contamination data for use in fish advisories. Risk assessment and fish consumption limits, vol. II [S]. 2000.
- [49] Integrated risk information system (IRIS), in arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2)-748 [S]. 2009.
- [50] Human exposure assessment. environmental Health creteria [S]. 2000.
- [51] 药用植物及制剂进口绿色行业标准 [S]. 2001: 1.
- [52] 中国药典 [S]. 一部. 2005.
- [53] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [54] 食品安全国家标准保健食品 [S]. GB 16740-2014. 2015: 2.
- [55] Traditional Chinese medicine-determination of heavy metals in herbal medicines used in traditional Chinese medicine [S]. ISO 18664-2015. 2015: 7.
- [56] 食品安全国家标准食品中污染物限量 [S]. GB 2762-2017. 2017: 6-7.
- [57] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 119.
- [58] 国家食品药品监督管理总局. 质检食监函[2010]243 号关于冬虫夏草不得作为普通食品原料的通知 [EB/OL]. [2010-12-07]. <http://law.foodmate.net/show-165471.html>.
- [59] 食品安全国家标准食品中总砷及无机砷的测定 [S]. GB 5009.11-2014. 2014: 11-17.

[责任编辑 崔艳丽]