

## 中药中外源性有害物的残留现状及风险评估的研究进展

窦亚洁, 刘 慧, 李晓萌, 苏布达, 许妍妍\*, 李遇伯\*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

**摘 要:** 中药在保障人民健康、预防疾病等方面发挥重要作用, 然而其在种植、加工、运输、储藏等过程中可能会遭受外源性有害物的污染并且在其中残留, 对机体产生潜在的危害。风险评估作为科学控制有害物残留风险的有效手段, 已逐渐应用于食品、环境等领域中化合物的安全性评价, 因此对中药中外源性有害物进行风险评估研究具有重要意义。以中药中外源性有害物的风险评估为中心进行综述, 重点关注中药中的农药残留、重金属及有害元素、真菌毒素、植物生长调节剂、二氧化硫等外源性有害物的残留现状、检测手段以及风险评估方法的研究进展, 以期为中药的质量控制和安全性评价提供参考。

**关键词:** 中药; 外源性有害物; 重金属; 风险评估; 安全性评价

**中图分类号:** R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)02-0396-12

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.02.006

## Research progress on residual status and risk assessment of exogenous hazardous substances in traditional Chinese medicine

DOU Ya-jie, LIU Hui, LI Xiao-meng, SU Bu-da, XU Yan-yan, LI Yu-bo

School of Chinese Materia Medica Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

**Abstract:** Traditional Chinese medicine is a unique medicine of China, which plays an important role in protecting people's health and preventing disease. In the process of planting, processing, transportation and storage, exogenous hazardous substances may contaminate traditional Chinese medicine and remain, which causes potential harm to the body. Risk assessment, as a means to scientifically control the residual risk of hazardous substances, has been gradually used in the safety assessment of compounds in food, environment and other fields. Therefore, it is of great significance to study the risk assessment of exogenous hazardous substances in traditional Chinese medicine. This paper focused on the risk assessment of exogenous hazardous substances in traditional Chinese medicine, and summarized the present situation, detection methods and risk assessment methods of pesticide residues, heavy metals and harmful elements, mycotoxins, plant growth regulators, sulfur dioxide and other exogenous hazardous substances, in order to provide a reference for the quality control and the safety evaluation of traditional Chinese medicine.

**Key words:** traditional Chinese medicine; exogenous hazardous substances; heavy metal; risk assessment; safety evaluation

中医药的发展及在抗击新冠疫情中发挥的重大作用使其在国际社会上的认可度逐步提高, 并加快了国际化进程。中药是中医药发挥作用的关键性物质基础, 然而其安全性却受到外源性有害物残留和内源性有害物的影响, 若控制不当会造成药害事件, 危及人体健康。其中外源性有害物残留主要包括 5 类: 农药残留、重金属及有害元素、真菌毒素、植物生长调节剂和二氧化硫。调查显示, 仅 2020 年上半年我国出口的中药材因质量问题被退回 31 批, 其

中 80% 以上是农药残留和重金属残留所致<sup>[1]</sup>, 对此美国、日本、欧盟等均针对中药制定了严格的检测标准, 形成了高标准的贸易壁垒<sup>[2]</sup>。中药中外源性有害物残留问题造成的经济损失、发展受限和健康风险引起了人们的重视, 需借助液相色谱、气相色谱和质谱等分析技术对其实施监测。风险评估最早被应用于环境科学和食品安全领域, 是一种系统地采用科学技术对某种暴露因子产生不良效应的可能性和严重性做出科学评价的手段<sup>[3-4]</sup>。近年来风险评

收稿日期: 2022-08-09

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82004093); 国家自然科学基金项目 (81873194); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目

作者简介: 窦亚洁 (1999—), 女, 研究方向为中药学。E-mail: douyajie99720@163.com

\*通信作者: 李遇伯, 教授, 博士生导师。E-mail: yaowufenxi001@sina.com

许妍妍, 女, 副教授, 硕士生导师。E-mail: xyytjutc@163.com

估被用于中药中外源性有害物如农药残留<sup>[5]</sup>、重金属<sup>[6]</sup>、真菌毒素<sup>[7]</sup>等的安全性评价和健康风险分析，以保证用药安全、引导中医药行业发展。本文综述了各种外源性有害物残留的现状和检测手段，重点综述了其风险评估方法和各种外源性有害物残留的评估现状，为更科学地制定中药中外源性有害物残留限量标准提供科学依据，进而保证临床用药安全以及推动中药现代化和国际化。

## 1 中药中外源性有害物的残留现状

### 1.1 农药残留

农药残留包括农药、农药的代谢产物和降解产物，其主要来源于产地中受污染的土壤、灌溉水和空气以及种植、采收、加工、运输和储存等过程中的污染，且随着时间的推移和土壤的老化，有机氯和有机磷类等难降解的农药会累积得越来越多，进而被中药材吸收富集。农药残留主要包括 5 类，即有机氯类、烟碱等新型农药、有机磷类、拟除虫菊

酯类和氨基甲酸酯类<sup>[8]</sup>。长期低剂量接触农药残留会造成人类健康风险，尤其是有机氯和有机磷类等亲脂性强或可与酶和蛋白质牢固结合的农药容易产生蓄积毒性<sup>[9-10]</sup>，影响生殖系统<sup>[11]</sup>、内分泌系统<sup>[12]</sup>、脑组织<sup>[13]</sup>和肝脏<sup>[14]</sup>等正常功能，增加不孕不育、癌症和神经系统疾病等患病风险<sup>[15]</sup>。中药材中以有机氯和有机磷类农药的检出率最高，并在根茎类药材中超标最为严重。人参、西洋参和黄芪被发现多批药材中有机氯含量严重超标，并且在含有挥发油的多年生三七和西洋参中更易富集<sup>[16]</sup>。根茎类中药材的农药登记中没有有机磷类农药<sup>[17]</sup>，然而其在三七、莪术、太子参、人参、黄连、白芷等根茎类中药材中超标都较为严重<sup>[18]</sup>，表明有机磷农药在根茎类药材中被不规范使用。鉴于有机氯和有机磷类农药均具有较强的蓄积毒性，因此要重视发展相应的检测技术来保证用药安全。5 类常见农药的品种、特点及检出中药如表 1 所示。

表 1 农药种类及常见品种、特点和检出中药

Table 1 Pesticide types, common varieties, characteristics and Chinese medicines with pesticide detected

| 农药种类    | 农药品种                 | 特点                            | 检出中药                                             | 文献           |
|---------|----------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------|--------------|
| 有机氯类    | 滴滴涕、六六六、七氯、百菌清、艾氏剂等  | 脂溶性高、化学性质稳定、难降解；容易通过食物链富集到人体内 | 丹参、当归、天麻、黄芪、甘草、玉竹、百合、金银花、山银花、菊花、绵萆薢、桔梗、人参、西洋参、三七 | 19-23        |
| 烟碱等新型农药 | 吡虫啉、啉虫脒、噻虫啉等         | 低毒性、低成本、环保、不会使害虫产生耐药性         | 白芍、金银花、白花蛇舌草                                     | 24-27        |
| 有机磷类    | 毒死蜱、敌百虫、乐果、敌敌畏、辛硫磷等  | 毒性强、容易降解、广谱性；高效性              | 薄荷、荆芥、连翘、黄芪、柴胡、浙贝母、三七、莪术、人参、太子参、黄连               | 17-18, 28-35 |
| 拟除虫菊酯类  | 联苯菊酯、氯菊酯、氰戊菊酯、氟氰戊菊酯等 | 强效性、作用时间长、安全性、灭虫速度快、易被人体代谢    | 枸杞、亳菊、山茱萸、杭白菊、白术、桔梗                              | 36-39        |
| 氨基甲酸酯类  | 灭多威、速灭威、涕灭威等         | 广谱性、作用范围广、低毒性、作用时间长、选择性强      | 金银花、甘草、黄芪、当归、党参、干姜、丹参、白芍 8 种中药材饮片、大枣             | 40-44        |

### 1.2 重金属及有害元素残留

我国中药材中重金属残留的情况十分普遍且来源复杂，其主要与被工业生产污染的环境、不合格农药和肥料的使用、炮制过程中由容器或辅料带入以及药用植物本身的特性等因素有关<sup>[45]</sup>。重金属及有害元素主要包括镉、汞、铅、铬等比重大于 5 的金属元素和某些微量即能危害人体健康的有毒金属。其具有隐蔽性和蓄积毒性，进入人体后与蛋白酶牢固结合，破坏人体的代谢功能和组织结构<sup>[46]</sup>，引起癌症、帕金森病、阿尔茨海默病和不孕不育<sup>[47-48]</sup>等。我国对重金属残留的限量标准为 0.2~3.0 mg/kg，而在各种中药材中重金属超标的情况仍时有发生。对全国 10 个产地的共 48

批次玄参药材进行重金属残留检测，结果显示汞的含量有 3 批次超标<sup>[49]</sup>。普查 182 种药材共 1771 多批次样本，根据残留限量的标准计算，所有样品都检测到了重金属，其中超标率最高的是铅，此研究还表明重金属在果实和种子类的药材中检出率最高，而在全草类药材中超标率最高<sup>[50]</sup>。此外，采用电感耦合等离子质谱技术检测水蛭中的重金属残留，结果表明水蛭样品中的重金属含量严重超标<sup>[51]</sup>，提示同样要重视监测动物类中药材中的重金属残留。

### 1.3 真菌毒素残留

中药材在储存、加工和运输等过程中，一旦有适合真菌生长的温度、湿度、光照、酸碱度和渗透压等环境条件就有可能产生真菌毒素，危及人体健

康和带来经济损失。目前中药中受到关注的真菌毒素主要有黄曲霉素、赭曲霉素、玉米赤霉烯酮和伏马毒素<sup>[52]</sup>。真菌毒素具有致癌、诱变、免疫抑制、肾毒性和致畸性<sup>[53]</sup>等毒性特点。黄曲霉毒素是世界上毒性最强的真菌毒素之一，其研究和监测广受重视。Zhao 等<sup>[54]</sup>研究发现含脂肪油的中药材最容易受到黄曲霉素的污染，其次是含多糖和蛋白质的中药材，挥发油含量高的中药材不容易被污染。测定 21 种中药饮片中的几种真菌毒素的含量，结果有柏子仁和薏苡仁中全检出黄曲霉素，且 75% 的柏子仁中黄曲霉素含量超出了法定标准限量，不合格率较高<sup>[55]</sup>。赭曲霉素也是一种毒性较强的真菌毒素。研究者检测来自不同产区的 57 种中药材，其中 44% 的样品检出赭曲霉毒素，同时研究还表明了中药材受赭曲霉毒素污染的程度与发霉程度并不呈正相关<sup>[56]</sup>。因此，为了保证安全，不能靠外观断定药材是否有赭曲霉毒素的污染。此外在人参、姜黄、连翘、葛根、麦芽等中药材中也检出赭曲霉毒素<sup>[57]</sup>。同时其他真菌毒素也在中药材中频繁检出，比如地龙、薄荷、三七等药材中检出伏马毒素、薏苡仁、瓜蒌皮中检出玉米赤霉烯酮<sup>[58]</sup>。真菌毒素在中药材中普遍存在，故要加强防护措施并且有针对性地进行风险评估。

#### 1.4 植物生长调节剂残留

作为一种可以提高作物产量、优化作物品相的新型农药，植物生长调节剂在中药材种植过程中常被不规范使用，导致其在药用植物上残留过多或者蓄积于土壤中引起中药材的二次污染。植物生长调节剂根据其功能的不同可分为 7 类：生长素类、赤霉素类、细胞分裂素类、乙烯类、脱落酸、甾醇类和生长抑制物质<sup>[59]</sup>。除少数植物生长调节剂属于中等毒性物质外，多数属于低毒性物质，但目前不完全清楚其毒性机制。研究发现多效唑可抑制视网膜感光细胞的增殖和分化<sup>[60]</sup>、提高肝细胞的凋亡率<sup>[61]</sup>，还会使雄性大鼠和雌性大鼠甲状腺分泌紊乱，且对雌性大鼠的干扰效应强于雄性大鼠<sup>[62]</sup>。近年来植物生长调节剂的不规范使用和乱用、滥用偶有发生，导致中药中植物生长调节剂残留严重。麦冬中多效唑的检出率可达 100%<sup>[63]</sup>。采用超高效液相色谱-串联质谱法从知母中检出了矮壮素<sup>[64]</sup>。同法测定多种常用中药材中植物生长调节剂的含量，发现 4-硝基苯酚钠的检出率高达 50%，党参、白术和丹参中几乎全部检出植物生长调节剂<sup>[65]</sup>。综上分析发

现，植物生长调节剂在根茎类药材中的检出率较高，究其原因可能与土壤中的残留有较强的相关性。在规范使用的条件下，植物生长调节剂不会对人体健康造成危害，但是乱用滥用势必会产生一定的健康风险，故一方面应该监督植物生长调节剂的规范使用，另一方面要重视其风险评估以保证用药安全。

#### 1.5 二氧化硫残留

硫磺熏蒸是防止中药材霉变和虫蛀以及保色的一种传统手段，且与自然风干的药材相比，经过硫磺熏蒸的药材含有更多水分，增加了质量并带来更多经济收益，这很容易促使中药加工厂商过度使用硫磺熏蒸方法，此举会导致二氧化硫的残留量超标和有效成分的破坏<sup>[66-68]</sup>。体内蓄积的二氧化硫会产生一种衍生物——亚硫酸钠，其能损害皮肤黏膜及呼吸系统<sup>[69]</sup>、神经系统<sup>[70]</sup>、心血管系统<sup>[71]</sup>和生殖系统<sup>[72]</sup>，增加人患哮喘<sup>[73]</sup>、心血管疾病和慢性肺病<sup>[74]</sup>的风险。虽然鉴于二氧化硫的毒性，《中国药典》2005 年版已删除了硫磺熏蒸的方法并在增补版中增加了用酸碱滴定测二氧化硫残留量的方法<sup>[75]</sup>，但其在许多中药中仍然被检出。如针对不同产区黄精中的二氧化硫残留量的研究中发现云南产区的二氧化硫残留检出率为 3.7%，而其他产区的检出率达 26.9%<sup>[76]</sup>。周同等<sup>[77]</sup>在银川市随机抽取多批黄芪饮片样品进行检测，结果二氧化硫超标率达 68.18%。相比之下，对不同产区的荷叶进行检验发现均未检出二氧化硫<sup>[78]</sup>。综上分析，在黄精、黄芪等颜色偏白或偏浅的中药材饮片更容易有二氧化硫残留，因此要重视监测此类药材的二氧化硫残留量。

### 2 中药中外源性有害物的检测手段

#### 2.1 农药残留检测

现代农药成分多属于有机小分子，有紫外或荧光吸收且一般具有很好的挥发性和流动性，故可以采用气相色谱-串联质谱技术、液相色谱-串联质谱技术、免疫分析技术和质谱联用技术进行检测。农药残留检测包括样品前处理和检测 2 个步骤<sup>[79]</sup>，其中最关键的步骤是农药残留检测。由于样品基质复杂，因此必须经过前处理才能用于仪器测定。经过前处理的样品质量分数越高，对检测仪器的灵敏度和选择性要求越低。前处理方法主要有索氏提取法、分散固相萃取法、加速溶剂萃取法、QuEChERS 样品前处理方法和超临界流体萃取法<sup>[80]</sup>，其中应用最广泛的是固相萃取法，其次是 QuEChERS 样品前处理方法。中药中的农药残留检测方法总结如表 2 所示。

表 2 中药中农药残留的检测技术

Table 2 Detection technology of pesticide residues in traditional Chinese medicines

| 检测技术                    | 中药                         | 检测农药对象                         | 特点                                          | 文献                                 |                |
|-------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|----------------|
| 气相色谱及气相色谱法<br>联用技术      | 黄芪                         | 七氯、艾氏剂、DDT、DDD<br>等 8 种有机氯农药   | 选择性和灵敏性高、分析速度快，<br>但只适用于挥发性、热稳定性的农<br>药残留检测 | 81                                 |                |
|                         | QuEChERS-气相色谱-<br>串联质谱法    | 三七                             | 五氯硝基苯、氟氯氰菊酯、多<br>效唑等 116 种农药                | 简单准确、快速、高通量、前处理<br>除杂效果好，可同时检测出多种农 | 82             |
|                         |                            | 麦冬、牡丹皮、多效唑、吡虫啉、戊唑醇等            | 药残留                                         |                                    | 83             |
|                         |                            | 玉竹                             | 108 种农药                                     |                                    |                |
| 液相色谱及固相萃取-高效液相色<br>联用技术 | 桔梗                         | 溴氰菊酯、氰戊菊酯、氯菊酯<br>等 6 种拟除虫菊酯类农药 | 净化效果好、灵敏度高、选择性强、<br>操作简单，适用范围较气相色谱广         | 84                                 |                |
|                         | 固相萃取-高效液相色<br>谱-串联质谱法      | 浙八味：白术、敌敌畏、吡虫啉、多效唑等<br>白芍、麦冬等  | 抗干扰能力强、定性和定量更准确，<br>可满足农药多残留分析的要求           | 85                                 |                |
|                         | QuEChERS-超高效液<br>相色谱-串联质谱法 | 牡丹皮、麦冬                         | 克百威、灭多威、涕多威等<br>10 种氨基甲酸酯类农药                | 净化效果好、灵敏度高、准确度高、<br>操作简单           | 86             |
|                         | 免疫分析<br>技术                 | 化学发光-免疫传感<br>技术                | 人参、西洋参                                      | 甲基对硫磷和吡虫啉                          | 操作简单、成本低、线性范围宽 |
| 质谱联用<br>技术              | 毛细管电泳-质谱联用<br>技术           | 白芍                             | 多菌灵、噻菌灵、多效唑等<br>19 种有机氮类农药                  | 专属性强、重现性好、准确度高                     | 88             |
|                         | 分子印迹膜电喷雾<br>质谱法            | 三七、当归、<br>党参                   | 毒死蜱、吡虫啉、氯氰菊酯等<br>多种农药                       | 强敏感性和特异性，可实现农药残<br>留的直接定量          | 89             |
|                         | 超临界流体色谱-串联<br>质谱法          | 菊花                             | 涕灭威、杀虫脒、克百威等<br>112 种农药                     | 可显著改善农药基质效应，提高分<br>析效率             | 90             |

## 2.2 重金属及有害物残留检测

重金属及有害物本身不具有紫外或荧光吸收，因此需要先进行衍生化再测定，其测定方法主要有 3 种：原子荧光光谱法、原子吸收光谱法和电感耦合等离子体发射光谱法<sup>[91]</sup>。采用电感耦合等离子体质谱联用技术测定中药饮片重金属及有害元素的含量，结果显示线性关系良好，灵敏度较高<sup>[92]</sup>。邢凤晶等<sup>[93]</sup>用冷蒸汽-原子吸收分光光度法测定金银花中砷和汞的含量，阐明金银花中的重金属残留量符合中国药典的要求。但是冷蒸汽-原子吸收分光光度法不能连续测定多种重金属残留，无法很好地满足现实需要，而电感耦合等离子体原子发射光谱法弥补了这一缺陷。李佳<sup>[94]</sup>用电感耦合联合质谱连续分析紫梢花中 5 种重金属元素；李邦进<sup>[95]</sup>用高效液相色谱-电感耦合等离子质谱连续分析中药中 10 种不同形态的砷，以上 2 个研究结果均表明此法满足中药材重金属残留的检测需求。

## 2.3 真菌毒素残留检测

真菌毒素多为香豆素或生物碱等小分子化合物，

可溶于水或有机试剂，有紫外或荧光吸收，故可以采用薄层色谱法、流式微球技术<sup>[96]</sup>、液相色谱法<sup>[55]</sup>以及免疫分析技术、分子印迹技术和生物酶抑制技术等快速检测技术<sup>[97]</sup>进行检测。李小琪<sup>[98]</sup>用薄层色谱法测定广藿香中黄曲霉毒素残留量，证明此方法灵敏度较低，适宜用于定性及辅助定量检测。Wang 等<sup>[99]</sup>用 QuEChERS-高效液相-串联质谱法快速检测葛根 17 种真菌毒素的残留量，结果表明此方法线性关系良好，灵敏度高。基于间接竞争原理的简单、快速且灵敏的流式微球技术可用于复杂基质中真菌毒素的分析检测<sup>[96]</sup>。此外以荧光传感检测、表面增强拉曼散射和电化学传感器等为识别原件的分子印迹技术在黄曲霉毒素的检测中也有良好的应用前景<sup>[100]</sup>。Sun 等<sup>[101]</sup>成功开发了时间分辨荧光免疫色谱法，此法用具有独特光学特性的 Eu 纳米球和单克隆抗体作为检测探针，提高了荧光色谱的灵敏度和稳定性。

## 2.4 植物生长调节剂残留检测

植物生长调节剂的化学性质与农药类似，但目前国家关于植物生长调节剂的相关标准大多侧重于食

品领域,较少涉及到药品领域,并且检测方法操作繁琐,缺乏便捷高通量的检测技术。植物生长调节剂的检测方法主要有:免疫测定法,以气相色谱、液相色谱及其联用技术等为代表的色谱法和以原子吸收光谱法为代表的光谱法<sup>[102]</sup>,其中最常用的是色谱法。QuEChERS-高效液相色谱-串联质谱法可以同时测定中药中多种植物生长调节剂的残留量,此法操作简单、耗时较少。Luo 等<sup>[103]</sup>用高效液相色谱-串联质谱法检测中药中多种植物生长调节剂残留量,结果表明此方法结果线性关系良好,符合方法学验证要求。色谱法有仪器要求精密且昂贵、对技术人员要求高、前处理复杂等特点,仍需探索更加高效快速地检测中药材中的植物生长调节剂残留的技术。三相中空纤维液相膜微萃取联合液相色谱法是一种新的、简单有效的分析方法,适合用于分析痕量且基质复杂的植物生长调节剂残留。Hong 等<sup>[104]</sup>成功用此法分析了金线莲中的 3 种微量植物生长调节剂,结果表明此法的样品纯化能力强、灵敏度高且溶剂耗量少。

## 2.5 二氧化硫残留检测

中药中的二氧化硫残留通常以亚硫酸盐的形式存在,既可电离又可在酸性条件下生成二氧化硫气体。常用的二氧化硫残留检测方法有滴定法、气相色谱法、离子色谱法和比色法,随着技术的发展又有了表面增强拉曼光谱分析技术和高场不对称波形离子迁移谱技术(FAIMS 技术)。牛鹤丽<sup>[105]</sup>用库伦滴定法测枸杞中的二氧化硫残留量,结果精密度和准确度均较好。滴定法操作简单方便,满足二氧化硫残留的快速检测需求。张丹<sup>[106]</sup>用离子色谱法、酸碱滴定法和 FAIMS 技术测定山药、枸杞和丹参等中药材中二氧化硫残留量并将结果做了对比,发现 3 种方法测得的二氧化硫残留量有一定的差异:离子色谱法检测结果比较准确但仪器昂贵;酸碱滴定法可以比较准确的判定终点,但耗时长且试剂容易变质;FAIMS 技术灵敏快速、耗材少。盐酸副玫瑰苯胺法是测定二氧化硫残留量最常用的比色法也是我国国家标准规定的方法,此法用于测定中药材中二氧化硫的残留量具有良好的可行性,检测限较低<sup>[107]</sup>。表面增强拉曼技术是一种拉曼光谱和纳米技术相结合而来的新型光谱分析技术。Dong 等<sup>[108]</sup>成功用顶空薄膜微萃取技术结合表面增强拉曼光谱技术测定了白芍等中药材中亚硫酸盐含量,结果显示该法简单、快速、线性关系好、选择性强,有望成为各种固体物质中亚硫酸盐的检测通用技术。

## 3 中药中外源性有害物风险评估的研究进展

### 3.1 风险评估方法

**3.1.1 点评估** 点评估又称为确定性评估,急性和慢性暴露评估是其中最常用的评估方式。此法使用现有的消费数据和污染物含量数据评估暴露风险,可以直观地反映短期和长期摄入有害物质的暴露风险,为安全用药增加了保障<sup>[109]</sup>。然而此法结果保守,与实际有一定的差距。根据公式(1)计算急性暴露量(acute dietary exposure portion, EXPa),其中 LP 表示日消费最大量的 97.5%,HR 表示污染物的最大含量,bw 表示理论平均体质量 60 kg。根据公式(2)计算慢性暴露量(chronic dietary exposure portion, EXPc),其中 I 表示日消费量,R 表示污染物平均含量。EXPa 和急性参考剂量(acute reference dose, ARfD)之比即为急性暴露风险;EXPc 与每日允许摄入量(acceptable daily intake, ADI)之比即为慢性暴露风险,分别用公式(3)和公式(4)表示<sup>[110]</sup>。当比值 $\leq 100\%$ 时认为暴露风险属于可接受范围内,对人体不会产生健康威胁,反之则超过可接受限度,提示应该采取控制措施。值得一提的是,《中国药典》2020 年版规定要先从长期的毒性试验数据中获得的无明显毒性效应剂量(no observed adverse effect level, NOAEL),再依此推算 ADI 值,并推荐了各种外源性有害物的残留限量最大理论值的计算方法,还对无急性毒性或仅短期暴露的情况做了特殊说明,为风险评估指明了方向。

$$\text{EXPa} = \text{LP} \times \text{HR} / \text{bw} \quad (1)$$

$$\text{EXPc} = \text{I} \times \text{R} / \text{bw} \quad (2)$$

$$\text{急性暴露风险} = \text{EXPa} / \text{ARfD} \quad (3)$$

$$\text{慢性暴露风险} = \text{EXPc} / \text{ADI} \quad (4)$$

**3.1.2 概率评估** 概率评估又称为不确定性评估,此方法进行大批量随机抽检,用消费量和不同摄入量相乘得一个概率分布。此法相较于点评估考虑的因素更多,结果更接近于实际,更具有科学性和代表性。概率评估的理想模型如公式(5)。

$$y_{i,j} = \frac{\sum_{k=1}^p x_{i,j,k} \times c_{i,j,k}}{bw_i} \quad (5)$$

$y_{i,j}$  表示第  $i$  个受试者第  $j$  天的暴露量, $x_{i,j,k}$  表示第  $i$  个受试者第  $j$  天第  $k$  种暴露, $bw_i$  表示  $i$  受试者的体质量<sup>[111]</sup>

**3.1.3 累积暴露评估** 累积暴露评估是指对多种因素、多环境、多途径综合风险的分析、表征和

量化<sup>[112]</sup>。目前用于中药的累积暴露评估常用方法包括相对效能因子 (relative potency factor, RPF) 法<sup>[38]</sup>、危害指数 (hazard index, HI) 法、暴露限值 (margin of exposure, MOE) 法和靶标危害系数 (target hazard quotients, THQ) 法<sup>[113]</sup>。其中应用最广泛的是 HI 法, 此法适用于有相似毒性且剂量-反应关系明确的一组外源性污染物。单个外源性污染物暴露量  $EXP_i$  和参考剂量 RfD (一般用每日允许摄入量 ADI 代替) 的比值即为外源性污染物的危害商 HI, 其计算方法如公式 (6) 所示。

$$HI = \sum_{i=1}^n HQ_i = \sum_{i=1}^n \frac{EXP_i}{ADI} \quad (6)$$

当  $HI > 1$  时表示这一组外源性污染物对人的暴露风险很大, 会对健康带来伤害, 应当引起足够重视。当多种外源性污染物具有相同的作用靶点和相似的毒性机制时可以采用 RPF 法进行评估, 此法相对于 HI 法具有更高的准确性。MOE 法是以毒性效应为终点的一种评估方法, 按公式 (7) 来计算, 其中  $BMDL_{10}$  为毒性发生率为 10% 时的暴露浓度,  $MOE < 10\,000$  时认为暴露风险超出可接受范围, 应该引起关注<sup>[114]</sup>。THQ 法是一种评估通过食物摄取外源性污染物风险的方法<sup>[115]</sup>, 按公式 (8) 计算 THQ 值, 其中 C 表示外源性污染物的质量分数, EF 表示一年中的暴露天数, ED 表示暴露年数, IRD 表示每日服用的药材量, AT 表示平均接触外源性污染物时间 (70 年  $\times$  365 d)。当  $THQ < 1$  时, 认为外源性污染物对人体健康的危害处于可接受范围内, 反之则认为外源性污染物对人体的健康危害超出了可接受范围, 应当引起重视。

$$MOE = BMDL_{10} / \text{暴露水平} \quad (7)$$

$$THQ = (C \times EF \times ED \times IRD) / (bw \times AT \times RfD) \quad (8)$$

## 3.2 风险评估研究

**3.2.1 农药残留** 《中国药典》2020 年版收载了人参、西洋参、红参、黄芪和甘草 5 种药材以及人参总皂苷和人参茎叶总皂苷 2 种中药提取物的农药限量标准, 其中五氯硝基苯限量均为 0.1 mg/kg, 对其他有机氯类农药也分别做了限量规定<sup>[116]</sup>。已有限量标准的中药和农药种类有限, 不能满足于现实需求, 因此采用各种评估手段对中药进行风险评估尤为重要。李纯等<sup>[117]</sup>采用 HI 法计算陈皮中农药残留的慢性累积风险, 结果显示累积暴露指数略小于 1 而农药检出率却高达 98.5%, 提示有机磷农药的残留风险虽可控但仍需要密切关注。Xiao 等<sup>[118]</sup>用 HI 法和

THQ 法评估白芍、牡丹和木瓜中农药残留造成的健康风险, 结果表明其暴露水平远低于健康风险水平, 但 3 种中药中检出了几种禁用农药, 提示不可忽视长期暴露带来的累积风险且应当考虑制定最大残留限量标准。王莹等<sup>[38]</sup>采用 HI 法和 RPF 法评价枸杞中拟除虫菊酯类农药的累积暴露风险并将 2 种评估方法进行对比, 发现 2 种方法的累积风险值均远小于 1 但存在一定的差异, 从评估角度分析发现 RPF 法的准确度高于 HI 法。

**3.2.2 重金属残留** 重金属作为外源性有害物之一, 人们格外重视对其暴露风险的研究。孔丹丹等<sup>[119]</sup>用电感耦合等离子体质谱法 (inductively coupled plasma-mass spectrometry, ICP-MS) 结合 THQ 法和致癌风险值 (carcinogenic risk, CR) 测定党参、黄芪和昆布中的重金属含量以及致癌和非致癌风险, 结果表明 3 种药材的 THQ 值对于成人和儿童都远高于标准值, 对健康存在一定的威胁, 而其中镉、铅、砷的 CR 值均低于标准值而不存在致癌风险。左甜甜等<sup>[120]</sup>采用 HI 法对 40 批玉竹中的铅、镉和砷进行联合暴露风险的评估, 结果发现其中 2 批镉残留量超标, 3 批 HI 值大于 1, 表明玉竹中重金属的联合暴露风险需要关注。为了更准确地分析外源性危害物进入机体的剂量, 生物可给性被纳入风险评估的范畴。基于体外消化模型, 生物可给性是指胃消化液和肠消化液中的外源性危害物残留量之和与药材中的残留量之比。研究发现黄连、川芎、莪术和乌药 4 种药材中镉的生物可给性均小于 70%, 说明重金属残留不能被人体全部吸收<sup>[121]</sup>。吴建杰等<sup>[122]</sup>用 ICP-MS 测定 30 批柴胡饮片中重金属残留量, 并用体外消化模型结合 HQ 法进行重金属残留的风险评估, 结果铬、铜、砷、镉、铅的生物可给性分别为 41.01%~98.09%、43.30%~66.02%、26.92%~56.78%、62.89%~108.50%、10.49%~25.21%, 成人和儿童的 HQ 值以及多种重金属 HI 值均小于 1, 表明柴胡中的重金属残留对成人和儿童都没有健康风险。此外细胞转运模型也被应用于生物可给性考察之中, 例如研究者借助犬肾小管上皮细胞系 (madin-darby canine kidney, MDCK) 构建体外消化/MDCK 模型模拟胃、肠二步消化, 并采用 HI 法和 MOE 法对地龙中镉和砷进行风险评估的结果显示镉在 MDCK 细胞转运前风险不可接受, 细胞转运后风险降至可接受范围内<sup>[123]</sup>。综上可知, 生物模型直接模拟生物体对外源性有害物的代谢途

径,增加了风险评估的准确性和客观性。

**3.2.3 二氧化硫残留** 《中国药典》2020 年版规定毛山药、光山药、天冬和天麻等 10 余种中药材的二氧化硫限量为 400 mg/kg,山药片限量为 10 mg/kg。用 HI 法评估菊苣根中的二氧化硫残留风险,其残留量为 7.8~46.3 mg/kg,HI 值小于 1,证明健康风险较低<sup>[124]</sup>。王艳红等<sup>[125]</sup>用点评估法和概率评估法评估鲜参、生晒参、红参和人参蜜片中二氧化硫残留风险,其 HI 值均小于 1。天麻是市场上二氧化硫含量最高的硫熏中药之一,Kang 等<sup>[126]</sup>对不同比例的硫熏天麻进行风险评估,并综合考虑了二氧化硫的 ADI 值,结果表明按 1:40 的比例进行硫熏处理 1 h 既可达到杀菌、防霉、防蛀的效果又不会造成健康风险。许玮仪等<sup>[127]</sup>用点评估的方法评估了来自全国的 10 种中药中亚硫酸盐残留量的暴露风险,分别用残留量平均值、中位值和最大值计算 HI 值,其中山药、党参和白芍等几种药材最大值对应的 HI 值大于 1,说明市售药材仍存在一定的二氧化硫暴露风险。

如前文所述,中药中的农药残留、重金属残留及二氧化硫残留的风险评估研究已取得一定进展,在缺乏外源性有害物质限量标准的情况下,风险评估是一种通过提示健康风险来保障用药安全的有效手段。同时,生物可给性理论、体外转运模型和细胞模型与风险评估的融合增加了评估的准确性与客观性。除以上 3 种外源性有害物,针对真菌毒素和植物生长调节剂在中药中残留风险的研究较少,已发现黄曲霉素在使君子、酸枣仁中的暴露水平会对人的健康产生负面影响<sup>[128]</sup>。而植物生长调节剂在中药种植过程中被广泛应用,其健康风险也应该引起重视。综上分析,有必要针对不同外源性有害物 and 不同检出中药建立更加健全的风险评估体系。

#### 4 生理药动学 (physiologically based pharmacokinetic, PBPK) 模型在中药外源性有害物质风险评估中的应用前景

目前中药中外源性有害物质残留的风险评估主要获得体外暴露量,实际上外源性有害物由于受本身性质和机体吸收、代谢等功能差异的影响,其体内暴露量与体外暴露量存在一定的差异,因此评估所得的风险值与客观实际之间有一定的差距。PBPK 模型是一种整合了解剖生理学和药物理化性质,用于研究药物在不同组织或器官内的吸收、分布、代

谢和排泄过程的数学模型<sup>[129]</sup>,将其应用于中药中外源性有害物的风险评估可提高评估的科学性和准确性。根据解剖生理学将不同的组织或器官视为独立的房室,其中对于每个房室来说流入和流出的药物遵循质量平衡的原则,因此可以预测外源性有害物在某个器官或组织的暴露量,同时借助计算机模拟和 PBPK 模型强大的外推力可进行由动物到人的跨物种外推,从而得到外源性有害物在人体中的药动学特性<sup>[130-131]</sup>,进一步明确量-毒关系,为制定中药中外源性有害物的限量标准提供科学依据。此外,PBPK 模型还可以根据儿童、老年人、孕妇或患者等特殊人群的生理病理特征在健康人体模型的基础上调节参数,使风险评估更具有针对性和准确性<sup>[132]</sup>。综上所述,PBPK 模型更能客观地反映外源性有害物在机体中的动态变化,对于提高风险评估的置信度具有重要的意义。

#### 5 结语与展望

中药质量安全不仅关系着人们的生命健康,也是制约中药走向国际社会的主要因素。中药中农药残留、重金属及有害元素、真菌毒素、植物生长调节剂、二氧化硫等外源性有害物残留复杂多样且通常为痕量,对人体产生慢性累积毒性。因此必须重视对中药中外源性有害物的监测,提高中药质量,保证用药安全,让中医药发展得更快更稳,走得更远。液相色谱、气相色谱、质谱等技术的发展为中药中外源性有害物的监测提供了技术手段。风险评估作为国际上推崇的评估有害物对人体产生不良反应概率的科学方法,已经在食品、环境等领域有所应用。中药中外源性有害物的风险评估目前还处于初级阶段,大多数有害物在中药中的残留还没有规定的限量标准,除了有明确规定限量标准的有毒重金属和农药,其他外源性有害物在中药中的残留情况也需要进行系统的风险评估。

目前中药中外源性有害物的风险评估主要结合目标人群的体外服用量和中药中有害物的残留量,通过急性和慢性暴露公式模拟得到体外的暴露量,然而由于中药种类繁多、外源性有害物污染复杂等诸多原因,这些评估方法仍存在一定的局限性,针对不同中药中农药残留、二氧化硫残留和重金属残留的风险评估研究有限,特别是对植物生长调节剂和真菌毒素在中药中残留风险评估的研究较少。此外,不同风险评估方法在客观性和准确性上存在一定差异,且方法通常忽视了禁用农药、禁用植物生



长调节剂和禁止在中药中出现的重金属等外源性有害物使机体面临的长期暴露风险以及体内代谢和体外模型之间的差异给风险评估准确性带来的影响。PBPK 模型能够通过建模和仿真来预测人体药动学行为,将其应用于中药中各种外源性有害物的风险评估当中,构建符合中药自身特点的评估模型,可以更好地推测外源性有害物在人体的安全剂量范围,改善暴露评估方法的准确度,为完善中药中有害物残留的风险控制和限量标准制定提供新策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 李亚楠, 刘国秀, 王燕平, 等. 我国中药产品出口大洋洲的贸易现状及发展战略 [J]. 世界中医药, 2022, 17(18): 2674-2680.
- [2] 董震, 徐文, 刘颖烁. 技术性贸易壁垒对中药出口贸易的影响及其对策研究 [J]. 西部中医药, 2015, 28(12): 78-80.
- [3] 左甜甜, 王莹, 张磊, 等. 中药中外源性有害残留物安全风险评估技术指导原则 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(10): 1902-1907.
- [4] 马双成, 金红宇, 刘丽娜, 等. 中药中外源性有害物质残留风险控制初探 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(2): 99-103.
- [5] Wang Y, Gou Y, Zhang L, et al. Levels and health risk of pesticide residues in Chinese herbal medicines [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 818268.
- [6] Zuo T T, Jin H Y, Zhang L, et al. Innovative health risk assessment of heavy metals in Chinese herbal medicines based on extensive data [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104987.
- [7] 许莉, 黄晓婧, 罗霄, 等. 使君子中 22 种真菌毒素 UHPLC-MS/MS 同步检测与风险评估 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4): 984-987.
- [8] Shaban N S, et al. Impact of toxic heavy metals and pesticide residues in herbal products [J]. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*, 2016, 5(1): 102-106.
- [9] Thompson L A, Darwish W S, Ikenaka Y, et al. Organochlorine pesticide contamination of foods in Africa: Incidence and public health significance [J]. *J Vet Med Sci*, 2017, 79(4): 751-764.
- [10] 王瑾, 孙凤娟, 王飞, 等. 有机磷农药/有机磷神经性毒剂的蛋白加合物及其加合机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(4): 481-487.
- [11] Ramos-Flores Á, Camacho-Hernández I, Sierra-Santoyo A, et al. Temephos decreases sperm quality and fertilization rate and is metabolized in rat reproductive tissues at low-dose exposure [J]. *Toxicol Sci*, 2021, 184(1): 57-66.
- [12] Yang F W, Li Y X, Ren F Z, et al. Assessment of the endocrine-disrupting effects of organophosphorus pesticide triazophos and its metabolites on endocrine hormones biosynthesis, transport and receptor binding in silico [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 133: 110759.
- [13] Gu Y M, Li G Y, Huang C, et al. Dichlorvos poisoning caused chicken *cerebrum* tissue damage and related apoptosis-related gene changes [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 783: 147051.
- [14] Karami-Mohajeri S, Ahmadipour A, Rahimi H R, et al. Adverse effects of organophosphorus pesticides on the liver: A brief summary of four decades of research [J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2017, 68(4): 261-275.
- [15] Curl C L, Spivak M, Phinney R, et al. Synthetic pesticides and health in vulnerable populations: Agricultural workers [J]. *Curr Environ Health Rep*, 2020, 7(1): 13-29.
- [16] 魏语宁, 刘春光, 付海燕, 等. 有机磷类农药微生物修复研究进展 [J]. 中国农学通报, 2022, 38(12): 131-137.
- [17] 穆希琼, 姚阳阳, 彭桐, 等. 根类药材有机磷农药残留现状及快速检测方法研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(22): 5736-5743.
- [18] 丁惠, 刘田园, 程素盼, 等. 中药材中农药残留及其分析检测研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(10): 168-172.
- [19] 商文贤, 徐宏英, 王俊伟, 等. 有机氯农药的微生物降解 [J]. 化学与生物工程, 2022, 39(3): 12-18.
- [20] Chien M Y, Yang C M, Chen C H. Organochlorine pesticide residue in Chinese herbal medicine [J]. *J Pestic Sci*, 2022, 47(1): 30-34.
- [21] 何清彦, 皮胜玲, 谢嘉驰, 等. GC-ECD 测定当归等 10 种药食两用中药材中有机氯残留量 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(10): 4-7, 12.
- [22] 李妮娜. 丹参、黄芪、桔梗及绵草蓼四种根及根茎类药材的质量评价研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.
- [23] 刘莹, 李启艳, 胡德福, 等. QuEChERS-气相色谱串联质谱法测定西洋参中 17 种有机氯农药残留 [J]. 药学研究, 2020, 39(8): 457-462.
- [24] Mužinić V, Želježić D. Non-target toxicity of novel insecticides [J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2018, 69(2): 86-102.
- [25] Xiao J J, Duan J S, Xu X, et al. Behavior of pesticides and their metabolites in traditional Chinese medicine *Paeoniae Radix Alba* during processing and associated health risk [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 161: 20-27.
- [26] Wu P L, Wang P S, Gu M Y, et al. Human health risk assessment of pesticide residues in honeysuckle samples from different planting bases in China [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 759: 142747.
- [27] Qin Y, Chen L N, Yang X J, et al. Multi-residue method



- for determination of selected neonicotinoid insecticides in traditional Chinese medicine using modified dispersive solid-phase extraction combined with ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Anal Sci*, 2015, 31(8): 823-830.
- [28] 罗梅英, 彭超, 唐丽娟, 等. 茶叶中多种有机磷类农药残留检测气相色谱法研究 [J]. 农业与技术, 2022, 42(4): 29-32.
- [29] 古飞燕, 邹玉婷, 段宁馨, 等. 茶叶中有机磷农药残留检测前处理技术的研究进展 [J]. 食品科技, 2022, 47(4): 335-341.
- [30] 徐彦军. 薄荷上 3 种农药用药风险评估及加工过程中残留转移规律研究 [D]. 北京: 中国农业大学, 2014.
- [31] 周国威, 贾月梅, 赵亚文, 等. 荆芥中有机磷类农药残留测定方法的建立及残留状况调查 [J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(6): 62-65.
- [32] 郭爱玲, 张淑蓉, 王秀文, 等. 毛细管气相色谱法测定山西产连翘中有机磷农药残留 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(10): 23-25.
- [33] 李娜, 邵辉, 刘磊, 等. 中药材黄芪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.
- [34] 赵海艳, 柴胡等 7 种大宗中药材中农药残留检测研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2018.
- [35] 马临科, 李文庭, 赵维良. 高效液相-质谱联用法测定浙贝母中 12 种农药残留成分 [J]. 中草药, 2014, 45(6): 849-853.
- [36] 刘洪波. 气质联用测定杭白菊等 3 种中药中 5 种拟除虫菊酯类农药残留 [J]. 浙江农林大学学报, 2015, 32(1): 110-115.
- [37] 肖新生, 张慎, 袁芳, 等. 烟草中拟除虫菊酯类农药残留分析技术研究进展 [J]. 烟草科技, 2022, 55(4): 101-112.
- [38] 王莹, 刘芫汐, 林林, 等. 采用相对效能因子法对枸杞中拟除虫菊酯类农药的慢性累积暴露评估 [J]. 中国药事, 2021, 35(6): 653-660.
- [39] 任理雪, 邓高琼, 龙婉君, 等. 中药材中常见农药残留及其研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(11): 2899-2908.
- [40] Wei J C, Wei B, Yang W, *et al.* Trace determination of carbamate pesticides in medicinal plants by a fluorescent technique [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 430-437.
- [41] 吴定芳, 王磊, 何茫茫, 等. 高效液相色谱法测定蔬菜中 19 种氨基甲酸酯类农药的残留量 [J]. 理化检验: 化学分册, 2020, 56(2): 142-147.
- [42] 陈芳芳. 发酵食品中氨基甲酸酯类农药的微生物降解作用的研究 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2017.
- [43] 宋鑫, 王芹, 杭学宇, 等. 全自动 GPC-SPE-UPLC-MS/MS 检测中药饮片中的氨基甲酸酯类农药残留 [J]. 中国药师, 2017, 20(12): 2165-2168, 2172.
- [44] 雷甜甜, 刘世军, 唐志书, 等. 采用酶抑制法检测大枣中的农药残留 [J]. 陕西农业科学, 2018, 64(5): 21-22.
- [45] 梁晓艳, 梁旭霞. 中药重金属超标的研究概况 [J]. 广西中医药, 2021, 44(3): 75-77.
- [46] Jin D J, Li L, Dong W J, *et al.* Research on transfer rate of heavy metals and harmful elements in traditional Chinese medicine extraction and refining processes and product health risk assessment [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(4): 1956-1964.
- [47] Rehman K, Fatima F, Waheed I, *et al.* Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 157-184.
- [48] Kumar S, Sharma A, Sedha S. Occupational and environmental mercury exposure and human reproductive health - a review [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2022, 23(3): 199-210.
- [49] 张喜利, 梁慧慧, 张云莉, 等. 玄参重金属限量测定方法探讨 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 701-703.
- [50] 骆璐. 药用植物多农残重金属的大样本检测及综合风险评估 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [51] 王文祎, 杨瑶珺, 吕晓娜, 等. 水蛭药材重金属元素残留分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(9): 1890-1892.
- [52] Wang L L, Kong W J, Yang M H, *et al.* Safety issues and new rapid detection methods in traditional Chinese medicinal materials [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(1): 38-46.
- [53] Huang X R, Tang X Q, Jallow A, *et al.* Development of an ultrasensitive and rapid fluorescence polarization immunoassay for ochratoxin A in rice [J]. *Toxins*, 2020, 12(11): 682.
- [54] Zhao S P, Zhang D, Tan L H, *et al.* Analysis of aflatoxins in traditional Chinese medicines: Classification of analytical method on the basis of matrix variations [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30822.
- [55] 尹宁宁, 周黎明, 刘军田, 等. HPLC 法同时测定 21 种中药饮片中的 4 种黄曲霉毒素的含量 [J]. 山东中医杂志, 2019, 38(11): 1067-1071.
- [56] Yang L, Wang L N, Pan J Y, *et al.* Determination of ochratoxin A in traditional Chinese medicinal plants by HPLC-FLD [J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2010, 27(7): 989-997.
- [57] 曾云龙, 赵敏, 张敏, 等. 近红外荧光传感法测定中药材中赭曲霉毒素 A [J]. 发光学报, 2019, 40(1): 115-121.
- [58] 周恒, 王少敏, 季申. 中药中真菌毒素污染的现状与防控对策 [J]. 中国食品药品监管, 2022(3): 110-118.
- [59] 赵蕾. 植物生长调节剂的研究概况 [J]. 现代农业, 2022(1): 44-46.
- [60] Wang W D, Hsu H J, Li Y F, *et al.* Retinoic acid protects and rescues the development of zebrafish embryonic

- retinal photoreceptor cells from exposure to paclobutrazol [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1): 130.
- [61] Luo Y, Lu S, Sun X, *et al.* Paclobutrazol exposure induces apoptosis and impairs autophagy in hepatocytes via the AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(10): e22874.
- [62] Liu H, Xu Y Y, Wang Y M, *et al.* Study on endocrine disruption effect of paclobutrazol and uniconazole on the thyroid of male and female rats based on lipidomics [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 234: 113386.
- [63] 许艳秋, 王广成, 高立明, 等. 麦冬种植中植物生长调节剂使用情况、残留现状及影响综述 [J]. *农药学报*, 2021, 23(6): 1073-1084.
- [64] 黄晓婧, 曾桢, 肖春霞, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定知母药材中 8 种植物生长调节剂的残留量 [J]. *医药导报*, 2022, 41(3): 383-388.
- [65] 魏赫, 金红宇, 王莹, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定中药材中 23 种植物生长调节剂残留量 [J]. *中草药*, 2017, 48(8): 1653-1660.
- [66] Jiang X, Huang L F, Zheng S H, *et al.* Sulfur fumigation, a better or worse choice in preservation of traditional Chinese medicine? [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(2): 97-105.
- [67] Zhan J Y X, Yao P, Bi C W C, *et al.* The sulfur-fumigation reduces chemical composition and biological properties of *Angelicae Sinensis Radix* [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(11): 1318-1324.
- [68] Wang S, Hao L J, Zhu J J, *et al.* Study on the effects of sulfur fumigation on chemical constituents and antioxidant activity of *Chrysanthemum morifolium* cv. Hang-ju [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(5): 773-779.
- [69] Fan B, Wang Y C, Li Z H, *et al.* Si@Ag@PEI substrate-based SERS sensor for rapid detection of illegally adulterated sulfur dioxide in traditional Chinese medicine [J]. *Talanta*, 2022, 238(Pt 1): 122988.
- [70] Yao G Y, Yue H F, Yun Y, *et al.* Chronic SO<sub>2</sub> inhalation above environmental standard impairs neuronal behavior and represses glutamate receptor gene expression and memory-related kinase activation via neuroinflammation in rats [J]. *Environ Res*, 2015, 137: 85-93.
- [71] Zhang Q X, *et al.* Effects of sulfur dioxide and its derivatives on the functions of rat hearts and their mechanisms [J]. *Procedia Environ Sci*, 2013, 18: 43-50.
- [72] 薄芳芳. 二氧化硫体内衍生物对大鼠卵巢功能毒性的初步研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2012.
- [73] Li R J, Kou X J, Tian J J, *et al.* Effect of sulfur dioxide on inflammatory and immune regulation in asthmatic rats [J]. *Chemosphere*, 2014, 112: 296-304.
- [74] Rabiei K, Sarrafzadegan N, Ghanbari A, *et al.* The burden of cardiovascular and respiratory diseases attributed to ambient sulfur dioxide over 26 years [J]. *J Environ Health Sci Eng*, 2020, 18(1): 267-278.
- [75] 严安定, 唐斯琦, 程钢. 40 批中药饮片二氧化硫残留量的测定 [J]. *中医药临床杂志*, 2019, 31(7): 1394-1397.
- [76] 蒋智林, 周圆, 徐雨生, 等. 不同地区中药材黄精中二氧化硫含量测定及其安全性评价 [J]. *湖北农业科学*, 2022, 61(9): 123-126.
- [77] 周同宁, 张亚红, 秦佳琪, 等. 黄芪饮片中二氧化硫残留分析 [J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(4): 551-554.
- [78] 罗栩强, 刘经相, 曾丽婷, 等. 不同产地荷叶中二氧化硫和荷叶碱含量测定研究 [J]. *海峡药学*, 2022, 34(3): 75-78.
- [79] 王新雅, 孙文松, 温健. 中药材中农药应用及残留检测方法研究进展 [J]. *园艺与种苗*, 2022, 42(6): 88-91.
- [80] Chen L N, Song F R, Liu Z Q, *et al.* Multi-residue method for fast determination of pesticide residues in plants used in traditional Chinese medicine by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1225: 132-140.
- [81] 白春杰. 中药黄芪中 8 种有机氯农药残留气相色谱分析及检测结果研究 [J]. *当代医学*, 2018, 24(19): 39-42.
- [82] Duan X Y, Tong L, Li D X, *et al.* A multiresidue method for simultaneous determination of 116 pesticides in *Notoginseng Radix et Rhizoma* using modified QuEChERS coupled with gas chromatography tandem mass spectrometry and census 180 batches of sample from Yunnan Province [J]. *Chromatographia*, 2018, 81(3): 545-556.
- [83] 黄学者, 崔宗岩, 葛娜, 等. QuEChERS-气相色谱-串联质谱法高通量筛查植物源中药材中 460 种农药残留 [J]. *农药学报*, 2021, 23(4): 754-770.
- [84] 翁淑琴, 游勇基. 固相萃取-高效液相色谱法测定桔梗中拟除虫菊酯的农药残留 [J]. *药物分析杂志*, 2011, 31(9): 1818-1823.
- [85] 虞淼, 姚芳, 张寒, 等. 液相色谱-串联质谱法测定中药材浙八味中 30 种有机磷农药残留 [J]. *农药学报*, 2022, 24(3): 591-600.
- [86] Li R X, Li M M, Wang T, *et al.* Screening of pesticide residues in traditional Chinese medicines using modified QuEChERS sample preparation procedure and LC-MS/MS analysis [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2020, 1152: 122224.
- [87] 欧阳辉. 中药中农药残留和重金属的化学发光免疫传感器的构建及性能研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2017.
- [88] 杜雪纯, 徐毅敏, 季申, 等. 白芍中 19 种农药残留的毛细管电泳-质谱联用检测方法 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2012, 41(1): 25-31.

- [89] Wu C M, *et al.* Rapid detection of pesticide residues in Chinese herbal medicines by molecularly imprinted membrane electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Chin Chem Lett*, 2021, 32(7): 2174-2178.
- [90] Wang S C, Qi P P, Di S S, *et al.* Significant role of supercritical fluid chromatography - mass spectrometry in improving the matrix effect and analytical efficiency during multi-pesticides residue analysis of complex *Chrysanthemum* samples [J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1074: 108-116.
- [91] Li K J, *et al.* Recent developments of heavy metals detection in traditional Chinese medicine by atomic spectrometry [J]. *Microchem J*, 2021, 160: 105726.
- [92] 彭碧燕. ICP-MS 法测定根茎类中药饮片的重金属及有害元素 [J]. *海峡药学*, 2021, 33(11): 68-71.
- [93] 邢凤晶, 陆君, 崔巍, 等. 氢化物发生及冷蒸汽-原子吸收分光光度法测定金银花中砷和汞的含量 [J]. *中国卫生产业*, 2016, 13(23): 104-106.
- [94] 李佳. ICP-MS 测定中药紫梢花中重金属含量 [J]. *海峡药学*, 2018, 30(12): 40-43.
- [95] 李邦进. 高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱检测中药中的五种砷形态 [J]. *福建分析测试*, 2018, 27(3): 20-25.
- [96] 肖昌彬, 刘秋桃, 豆小文, 等. 基于间接竞争原理的流式微球技术快速检测麦芽中赭曲霉毒素 A [J]. *分析化学*, 2016, 44(4): 625-632.
- [97] 张成, 豆小文, 杨美华. 中药中常见真菌毒素毒理及快速检测技术 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(12): 1369-1378.
- [98] 李小琪. 广藿香药材的质量评价研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [99] Wang S, Cheng L, Ji S, *et al.* Simultaneous determination of seventeen mycotoxins residues in *Puerariae Lobatae Radix* by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 98: 201-209.
- [100] 郝铖, 王思齐, 李腾飞, 等. 分子印迹技术在黄曲霉毒素检测中的最新研究进展 [J]. *分析实验室*, 2022, 41(3): 350-356.
- [101] Sun S J, Zheng P M, Zhao S J, *et al.* Time-resolved fluorescent immunochromatographic assay-based on three antibody labels for the simultaneous detection of aflatoxin B1 and zearalenone in Chinese herbal medicines [J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2018, 35(12): 2434-2442.
- [102] 朱海荣, 刘爽, 于燕萍, 等. 植物生长调节剂检测方法研究进展 [J]. *肥料与健康*, 2021, 48(6): 15-18.
- [103] Luo Z L, Zhang L X, Mou Y, *et al.* Multi-residue analysis of plant growth regulators and pesticides in traditional Chinese medicines by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2019, 411(11): 2447-2460.
- [104] Hong R X, Wu P P, Lin J, *et al.* Three-phase hollow fiber liquid-phase microextraction combined with HPLC for determination of three trace acidic plant growth regulators in *Anoectochilus roxburghii* (Wall.) Lindl [J]. *J Sep Sci*, 2020, 43(14): 2773-2783.
- [105] 牛鹤丽. 库仑滴定法测定枸杞中二氧化硫的残留量 [J]. *化学试剂*, 2021, 43(6): 816-819.
- [106] 张丹. 中药材中二氧化硫残留量测定方法的对比分析 [J]. *黑龙江中医药*, 2020, 49(4): 180-181.
- [107] 刘玲, 陶松, 刘立民, 等. 盐酸副玫瑰苯胺法测定中药材二氧化硫残留量研究 [J]. *江西中医药大学学报*, 2019, 31(2): 72-77.
- [108] Dong J, Cai L M, Wang S Y, *et al.* Determination of sulfite in botanical medicine using headspace thin-film microextraction and surface enhanced Raman spectrometry [J]. *Anal Lett*, 2019, 52(8): 1236-1246.
- [109] Zhong Y H, Xu T, Wu X D, *et al.* Dietary exposure and risk assessment of cyanide via cassava consumption in Chinese population [J]. *Food Chem*, 2021, 354: 129405.
- [110] 苟琰. 7 种川产道地药材农药残留检测及风险评估研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [111] 李朝赞. 乐果残留膳食暴露点评估和参数模型概率评估方法之比较 [D]. 南京: 东南大学, 2011.
- [112] (efsa) E F S A, Anastassiadou M, Choi J, *et al.* Cumulative dietary risk assessment of chronic acetylcholinesterase inhibition by residues of pesticides [J]. *EFSA J*, 2021, 19(2): e06392.
- [113] 刘君, 任晓姣, 张水鸥, 等. 西安市猕猴桃主产区农药残留水平及累积急性膳食摄入风险评估 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(15): 5161-5166.
- [114] 陈夏威, 蔡春生, 陈燕红, 等. 基于暴露限值法与数学模型法的某市居民食用植物油中黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 的膳食暴露风险评估 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2019, 10(19): 6724-6728.
- [115] 姚姣姣, 孔丹丹, 骆骄阳, 等. 膜荚黄芪中重金属污染分析及其健康风险评估 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(14): 3094-3099.
- [116] 申明睿, 翟为民, 何轶, 等. 《中华人民共和国药典》2020 年版中药禁用农药残留限量标准的研究思路 [J]. *药物分析杂志*, 2020, 40(11): 2075-2081.
- [117] 李纯, 熊颖, 顾利红, 等. 陈皮中农药残留分析及风险评估研究 [J]. *分析测试学报*, 2021, 40(3): 370-376.
- [118] Xiao J J, Xu X, Wang F, *et al.* Analysis of exposure to pesticide residues from traditional Chinese medicine [J]. *J Hazard Mater*, 2019, 365: 857-867.
- [119] 孔丹丹, 李歆悦, 闫卉欣, 等. 药食两用植物药中重金属污染及其健康风险评估模型的建立: 以黄芪、党参、昆布为例 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(23): 5042-5050.

- [120] 左甜甜, 方翠芬, 金红宇, 等. 靶器官毒性剂量法在玉竹中铅、镉和砷联合暴露评估中的应用 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(7): 639-644.
- [121] 左甜甜, 屈浩然, 陈虹, 等. 中药材中镉的生物可给性在风险评估中的应用 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(15): 1243-1247.
- [122] 吴建杰, 骆骄阳, 谷善勇, 等. 柴胡饮片中重金属生物可给性研究及其风险评估 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(22): 4479-4485.
- [123] 左甜甜, 罗飞亚, 金红宇, 等. 基于体外消化/MDCK 细胞模型测定地龙中镉和砷的生物可给性及风险评估 [J]. 药理学学报, 2020, 55(5): 1004-1009.
- [124] 李耀磊, 巨珊珊, 张冰, 等. 菊苣根中二氧化硫残留量分析及其风险评估 [J]. 中成药, 2022, 44(6): 2053-2056.
- [125] 王艳红, 安宇, 张敏, 等. 人参中二氧化硫残留分析与健康风险评估 [J]. 食品科学, 2015, 36(24): 214-219.
- [126] Kang C Z, Lai C J, Zhao D, *et al.* A practical protocol for comprehensive evaluation of sulfur-fumigation of *Gastrodia Rhizoma* using metabolome and health risk assessment analysis [J]. *J Hazard Mater*, 2017, 340: 221-230.
- [127] 许玮仪, 于江泳, 王莹, 等. 全国 10 种中药材品种中亚硫酸盐残留量的初步风险评估 [J]. 中国药事, 2019, 33(5): 513-518.
- [128] 孙梅峰. 中药材酸枣仁中黄曲霉毒素和体内样本中多种真菌毒素的污染与健康风险评估 [D]. 镇江: 江苏大学, 2019.
- [129] 苏布达, 李晓萌, 刘慧, 等. 生理药代动力学模型用于中药风险评估的思考及认识 [J]. 中草药, 2022, 53(15): 4593-4603.
- [130] Jones H M, Chen Y, Gibson C, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: A pharmaceutical industry perspective [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(3): 247-262.
- [131] Zhuang X M, Lu C. PBPK modeling and simulation in drug research and development [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(5): 430-440.
- [132] 姚莉, 李思泽, 李敏, 等. 生理药代动力学模型在天然药物药动学研究中的应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(12): 4147-4153.

[责任编辑 时圣明]