

人参健脾丸中重金属及有害元素的测定、风险评估及最大限量理论值研究

周广涛¹, 黄蒙蒙², 栾永福¹, 周倩倩¹, 汪冰^{1*}, 林永强^{1*}

1. 山东省食品药品检验研究院 国家药监局胶类产品质量评价重点实验室 山东省中药标准创新与质量评价工程实验室, 山东 济南 250101
2. 东阿阿胶股份有限公司, 山东 聊城 252299

摘要: 目的 测定人参健脾丸(Renshen Jianpi Pills, RJP)中重金属及有害元素含量, 对其进行风险评估并制定限度, 为其安全使用提供指导。方法 采用电感耦合等离子体质谱法对收集到的30个厂家共135批RJP中的Pb、Cd、As、Hg和Cu 5种重金属及有害元素进行测定; 采用风险评估的方法对重金属和有害元素的安全性进行评估, 计算危害指数(hazard index, HI), 并根据评估结果制定最大限量理论值。结果 有21批样品Pb元素和55批样品Hg元素的HI值>1, Cd、As和Cu元素HI值均<1。Pb和Hg元素的HI均值分别为0.85和5.32, 远高于Cd、As和Cu元素的0.12、0.17和0.04, 应予以关注。根据评估结果, 结合RJP用法用量, 制定Pb、Cd、As、Hg、Cu的最大限量理论值, 大蜜丸和小蜜丸为0.5、0.5、1.0、0.1、135 mg/kg; 水蜜丸为1.0、0.5、1.5、0.2、200 mg/kg。按制订的限度评价, 分别有15批样品的Pb元素和70批样品的Hg元素超标, 超标率分别为11.1%和51.9%。结论 所建立的风险评估法可有效评估RJP中的重金属及有害元素健康风险, 制订的最大限量理论值针对性较强, 为其安全用药提供了依据。

关键词: 人参健脾丸; 重金属; 有害元素; 风险评估; 最大限量理论值; 电感耦合等离子体质谱法; 危害指数; Pb; Cd; As; Hg; Cu; 安全性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)16-5225-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.16.011

Determination, risk assessment and theoretical value of maximum limit of heavy metals and harmful elements in Renshen Jianpi Pills

ZHOU Guang-tao¹, HUANG Meng-meng², LUAN Yong-fu¹, ZHOU Qian-qian¹, WANG Bing¹, LIN Yong-qiang¹

1. National Medical Products Administration Key Laboratory of Rubber Product Quality Evaluation, Shandong Engineering Laboratory for Standard Innovation and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China
2. Dong'e Ejiao Co., Ltd., Liaocheng 252299, China

Abstract: Objective To determine the contents of heavy metals and harmful elements in Renshen Jianpi Pills (RJP, 人参健脾丸), conduct risk assessments and establish limits, so as to provide guidance for their safe use. **Methods** ICP-MS was used to determine five heavy metals (Pb, Cd, As, Hg and Cu) and harmful elements in 135 batches of RJP collected from 30 manufacturers. The safety of heavy metals and harmful elements were evaluated by the risk assessment method. The hazard index (HI) was calculated, and the theoretical value of the maximum limit was formulated according to the evaluation results. **Results** The HI value of Pb in 21 batches samples and Hg in 55 batches samples were all > 1, the HI values of Cd, As and Cu were all lower than 1. The average HI values of Pb and Hg were respectively 0.85 and 5.32, it was much higher than 0.12, 0.17 and 0.04 of Cd, As and Cu, which should be paid attention to. According to the evaluation results, combined with the usage and dosage of RJP, the theoretical maximum limit values of Pb, Cd, As, Hg and Cu were established, 0.5, 0.5, 1.0, 0.1, 135 mg/kg for Dami Pills and Xiaomi Pills; 1.0, 0.5, 1.5, 0.2 and 200 mg/kg for Water Pills. According to the established limit evaluation, 15 batches of Pb and 70 batches of Hg exceeded the standard, the exceeding

收稿日期: 2023-03-20

基金项目: 山东省重点研发计划资助项目(重大科技创新工程)(2021CXGC010511); 2021年度山东省人文社会科学课题(2021-YYGL-44)

作者简介: 周广涛, 主管中药师, 从事药品质量标准与评价工作。E-mail: zgt880528@163.com

*通信作者: 汪冰, 主任中药师, 从事药品质量标准与评价工作。E-mail: 507598522@qq.com

林永强, 主任药师, 从事药品质量标准与评价。E-mail: 13864067104@163.com

rate was 11.1% and 51.9%, respectively. **Conclusion** The risk assessment method established in this study can effectively assess the health risk of heavy metals and harmful elements in RJP, the theoretical maximum limit values formulated are highly targeted and provided a basis for its safe medication.

Key words: Renshen Jianpi Pills; heavy metals; harmful elements; risk assessment; maximum limit theoretical values; inductively coupled plasma mass spectrometry; hazard index; Pb; Cd; As; Hg; Cu; security

重金属及有害元素是目前公认的对人体有害的微量元素, 过量摄入会明显影响人体正常的新陈代谢和生理健康, 甚至导致各类疾病^[1]。近年来, 中药外源性有害物质残留, 特别是重金属及有害元素的残留, 引起了全社会的广泛关注^[2]。美国、日本、欧盟等均针对中药外源性残留, 制定了严格的检测标准^[3]。重金属及有害元素残留问题不仅影响了中药的质量与信誉, 同时还阻碍了中药的进一步发展。

人参健脾丸 (Renshen Jianpi Pills, RJP) 由人参、白术 (麸炒)、茯苓、山药、木香、陈皮、炙黄芪、砂仁、当归、酸枣仁 (炒) 以及远志 (制) 11 味中药材组成, 具有健脾益气、和胃止泻的功效。用于脾胃虚弱所致的饮食不化、脘闷嘈杂、恶心呕吐、腹痛便溏、不思饮食、体弱倦怠^[4]。方中人参、白术、山药、木香、黄芪、当归和远志 7 味药的用药部位为根及根茎。植物的根是其汲取水分、营养及其他物质的主要部位, 同时对重金属及有害元素的富集能力也明显强于其他部位^[5], 研究发现, 根系越发达的植物对土壤中的重金属吸附能力越强^[6]。近年来, 对根及根茎类中药材中重金属及有害元素的测定和研究越来越引起人们的重视。研究表明, 除受地域环境影响外, 不同种类的中药材对重金属及有害元素的富集亦有区别: 人参主要吸附富集的元素为 Pb 和 Hg, 白术主要富集元素为 Cd, 山药主要对 Hg 和 As 元素进行选择富集, 木香主要富集 Pb 元素, 黄芪主要富集 As 元素, 当归主要富集 Cu 元素, 远志主要富集 Cu 和 Cd 元素^[7-15]。其他部位入药的植物类中药材也会因生长环境 (化肥、土壤、工业等污染)、自身的蓄积或伴生以及后期的产地加工、贮藏等缺乏规范而造成重金属的污染^[16-18], 进而引入到制剂中。因此, 准确有效的对 RJP 中的重金属及有害元素进行测定、风险评估和针对性的限度制定极为重要。

1 仪器与试剂

ELAN DRC-e 型电感耦合等离子体质谱仪, PerkinElmer 公司; Mars 5 型微波消解仪, CEM 公司; Milli-Q Advantage A10 型超纯水仪, Millipore 公司; XSE205DU 型电子天平, 梅特勒-托利多公司。

单元素标准溶液, 批号分别为 Pb 20210121、Cd 20210225、As 20210225、Hg 20210121、Cu 20210218 和 Au 20200318, 国家有色金属及电子材料分析测试中心; 质量浓度均为 1.000 mg/mL; 单元素内标溶液, 批号分别为 Ge M2-GE657782AA、In M2-IN657694、Bi K2-BI02014, Inorganic Ventures 公司; 调谐液为 Ba、Be、Ce、Co、In、Mg、Pb、Rh、U 9 种元素的混合溶液, PerkinElmer 公司, 批号 27-118GSL1; 质量浓度均为 10 μg/mL; 硝酸, 批号 200629383, 优级纯, 苏州晶锐化学股份有限公司。

本次实验共收集到 30 个生产厂家共 135 批 RJP 样品, 包含大蜜丸、小蜜丸和水蜜丸 3 种剂型, 样品详细信息如下: 大蜜丸, 批号 A20004、A21147、A21203 (编号 S1~S3), 6 g/丸, 包头中药有限责任公司; 大蜜丸, 批号 20015086、20015134、21015038、21015045、21015057、21015120、21015140、21015142、21015145、21015146、21015147、21015193、21015194、21015268、21015270、21015275、21015276、21015280、21015292、21015293、21015297、21015298、21015300、21015318 (编号 S4~S27), 6 g/丸, 北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂; 大蜜丸, 批号 114012、114013、114015、114016 (编号 S28~S31), 6 g/丸, 北京御生堂集团石家庄制药有限公司; 小蜜丸, 批号 289026、289029、289032、289033、289034 (编号 S32~S36), 6 g/袋, 北京御生堂集团石家庄制药有限公司; 大蜜丸, 批号 2111062 (编号 S37), 6 g/丸, 广盛原中医药有限公司; 水蜜丸, 批号 211012、220105 (S38、S39), 60 g/瓶, 国药集团新疆制药有限公司; 大蜜丸, 批号 21010529、21090229、21090329 (编号 S40~S42), 6 g/丸, 河北凯诺制药有限公司; 大蜜丸, 批号 220201、220202 (编号 S43、S44), 6 g/丸, 河南润弘本草制药有限公司; 大蜜丸, 批号 210401、210402 (编号 S45、S46), 6 g/丸, 吉林国药制药有限责任公司; 大蜜丸, 批号 200801、210802、211101、220101 (编号 S47~S50), 6 g/丸, 吉林省银河制药有限公司; 水蜜丸, 批号 20210602、20220201 (编号 S51、S52), 200 丸/瓶, 吉林省正辉煌药业有限公司; 大蜜丸, 批号 210401、210402、

211002 (编号 S53~S55), 6 g/丸, 吉林市鹿王制药股份有限公司; 水蜜丸, 批号 210502 (编号 S56), 720 丸/瓶, 吉林市双士药业有限公司; 水蜜丸, 批号 210309、210716、210819、220204 (编号 S57~S60), 8 g/袋, 吉林一正药业集团有限公司; 大蜜丸, 批号 220301 (编号 S61), 6 g/丸, 吉林一正药业集团有限公司; 大蜜丸, 批号 201201 (编号 S62), 6 g/丸, 吉林长白山药业集团股份有限公司; 水蜜丸, 批号 2105068 (编号 S63), 8 g/袋, 颈复康药业集团赤峰丹龙药业有限公司; 大蜜丸, 批号 211002、220102 (编号 S64、S65), 6 g/丸, 孔圣堂(唐山)制药有限公司; 大蜜丸, 批号 20129、211015、211016 (编号 S66~S68), 6 g/丸, 兰州佛慈制药股份有限公司; 水蜜丸, 批号 12008051、12011038、12012005、12102028、12102029、12103117、12103118、12107071、12108043 (编号 S69~S77), 4 g/袋, 内蒙古天奇中蒙制药股份有限公司; 大蜜丸, 批号 12102036、12110031 (编号 S78、S79), 6 g/丸, 内蒙古天奇中蒙制药股份有限公司; 水蜜丸, 批号 1910063、2004083、2004123、2004213 (编号 S80~S83), 200 丸/瓶, 山东新大陆制药有限公司; 大蜜丸, 批号 2005272、2109262、2111012、2111022 (编号 S84~S87), 6 g/丸, 山东新大陆制药有限公司; 大蜜丸, 批号 20210401、20210702、20210704、20211001、20211002、20211201、20211202、20220101、20220102 (编号 S88~S96), 6 g/丸, 山西华康药业股份有限公司; 大蜜丸, 批号 121004、121005 (编号 S97、S98), 6 g/丸, 山西天生制药有限责任公司; 水蜜丸, 批号 20210403、20210801、20211003、20211201 (编号 S99~S102), 8 g/袋, 山西万辉制药有限公司; 大蜜丸, 批号 20210601、20210602、20210902、20211001、20211002 (编号 S103~S107), 6 g/丸, 山西万辉制药有限公司; 水蜜丸, 批号 20022721、21082121、21082322、21082421、21110321 (编号 S108~S112), 4 g/袋, 商丘市金马药业有限公司; 大蜜丸, 批号 201002 (编号 S113), 6 g/丸, 沈阳红药集团股份有限公司; 水蜜丸, 批号 2107003、2203002 (编号 S114、S115), 40 g/瓶, 太极集团四川绵阳制药有限公司; 大蜜丸, 批号 4910150、4910151、4910152 (编号 S116~S118), 6 g/丸, 天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂; 水蜜丸, 批号 0220004、6040009、6040010、6040014、6040015 (编号 S119~S123), 8 g/袋, 天津中新药

业集团股份有限公司达仁堂制药厂; 大蜜丸, 批号 191201 (编号 S124), 6 g/丸, 同药集团大同制药有限公司; 小蜜丸, 批号 201101、220101 (编号 S125、S126), 60 g/瓶, 药都制药集团股份有限公司; 大蜜丸, 批号 210101、210801、211001 (编号 S127~S129), 6 g/丸, 药都制药集团股份有限公司; 水蜜丸, 批号 20210207、20211099、20220367 (编号 S130~S132), 4 g/袋, 云南腾药制药股份有限公司; 大蜜丸, 批号 20211055、20220362 (编号 S133、S134), 6 g/丸, 云南腾药制药股份有限公司; 大蜜丸, 批号 20210601 (编号 S135), 6 g/丸, 长春人民药业集团有限公司。

2 方法与结果

2.1 仪器主要工作参数

ICP 射频功率 1300 W, 十字交叉型雾化器, 雾化器气流量 1.0 L/min, 载气流量 1.0 L/min, 等离子体气流量 17.0 L/min, 透镜电压 6.25 V, 模拟电压 -2100 V, 脉冲电压 1200 V, 蠕动泵转速 20 r/min, 采样锥与截取锥为镍锥, 扫描数 20, 驻留时间 50 ms, 每份样品重复测定 3 次。

2.2 溶液的制备

2.2.1 内标溶液的制备 精密量取各单元元素内标溶液适量, 加 10%硝酸制成含各单元元素 1 $\mu\text{g/mL}$ 的混合溶液, 即得。

2.2.2 标准品溶液的制备 精密量取 Pb、Cd、As、Hg、Cu 单元元素标准溶液适量, 用 10%硝酸溶液稀释成含 Pb 和 As 0、1、2、5、10、20 ng/mL, 含 Cd 0、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0 ng/mL, 含 Hg 0、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0 ng/mL, 含 Cu 0、25、50、125、200、500 ng/mL 的系列混合标准品溶液。

2.2.3 供试品溶液及空白溶液的制备 大蜜丸剪碎, 小蜜丸及水蜜丸研细, 取 0.5 g, 精密称定, 置微波消解管中, 加硝酸 5 mL, 密闭, 预消解 12 h, 照消解程序(表 1)进行消解, 待冷却至室温后, 将消解液转移至 50 mL 量瓶中, 用超纯水洗涤消解管 3 次, 洗液并入量瓶中, 再加入金元素溶液(质量浓度 1 $\mu\text{g/mL}$) 0.2 mL, 用超纯水稀释至刻度, 摇匀, 即得。同法处理制成空白溶液。

表 1 微波消解程序

Table 1 Microwave digestion procedure

步骤	温度/°C	升温时间/min	功率/W	保持时间/min
1	120	10	1200	2
2	150	7	1200	5
3	190	8	1200	20

2.3 方法学考察

2.3.1 线性关系考察 取系列混合物标准品溶液(各元素质量浓度分别为 Pb 和 As 0、1、2、5、10、20 ng/mL, Cd 0、0.5、1、2.5、5、10 ng/mL, Hg 0、0.2、0.5、1、2、5 ng/mL, Cu 0、25、50、125、200、500 ng/mL), 依法测定, 以各元素的质量浓度为横坐标 (X), 以各元素响应值与相应内标溶液响应值的比值为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, 得到各元素溶液的线性回归方程, 结果分别为 Pb $Y=5.033 \times 10^{-3} X-5.490 \times 10^{-4}$, $r=0.999\ 8$, 线性范围 0~20 ng/mL; Cd $Y=5.62 \times 10^{-4} X-1.20 \times 10^{-5}$, $r=0.999\ 9$, 线性范围 0~10 ng/mL; As $Y=2.945 \times 10^{-3} X+2.320 \times 10^{-4}$, $r=0.999\ 9$, 线性范围 0~20 ng/mL; Hg $Y=6.460 \times 10^{-4} X+1.210 \times 10^{-4}$, $r=0.996\ 9$, 线性范围 0~5 ng/mL; Cu $Y=0.014\ 034 X+0.056\ 712$, $r=0.999\ 7$, 线性范围 0~500 ng/mL; 结果表明, 各元素在系列质量浓度范围内线性关系良好。

2.3.2 精密度试验 取含 Pb 和 As 5.0 ng/mL、Cd 2.5 ng/mL、Hg 1.0 ng/mL、Cu 125.0 ng/mL 的混合外标溶液, 依法连续进样 6 次, 记录 6 次测定值并计算 RSD。结果 Pb、Cd、As、Hg、Cu 的 RSD 分别为 1.3%、0.9%、1.6%、2.1%、0.6%, 表明仪器精密度良好。

2.3.3 重复性试验 取 RJP 样品 (S17), 剪碎, 照“2.2.3”项下的方法, 平行制备 6 份供试品溶液, 依法测定。结果 Pb、Cd、As、Hg、Cu 的平均质量分数为 0.614、0.054、0.181、0.381、7.001 mg/kg, RSD 分别为 0.7%、1.8%、1.2%、0.9%、0.3%, 表明方法重复性良好。

2.3.4 稳定性试验 取 RJP 样品 (S17) 剪碎, 照“2.2.3”项下的方法制成供试品溶液。分别在 0、6、12、18、24 h, 依法进样测定, 记录各时间点样品中 5 种重金属及有害元素含量, 结果 Pb、Cd、As、Hg、

Cu 的 RSD 分别为 0.92%、3.56%、1.49%、1.11%、0.16%, 结果表明, 样品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3.5 加样回收率试验 取 Pb、Cd、As、Hg、Cu 单元素标准溶液, 加 10%硝酸溶液制成含 Pb 7.5 $\mu\text{g/mL}$ 、Cd 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、As 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 、Hg 4.5 $\mu\text{g/mL}$ 、Cu 85.0 $\mu\text{g/mL}$ 的混合标准溶液。取 RJP 样品 (S17), 剪碎, 取 0.25 g, 精密称定, 精密加入上述混合对照品溶液 0.5 mL, 照“2.2.3”项下的方法, 平行制备 6 份供试品溶液, 依法测定, 计算回收率。结果 Pb、Cd、As、Hg、Cu 的平均回收率分别为 102.6%、98.6%、96.9%、105.3%、101.1%, RSD 分别为 2.3%、3.1%、2.1%、4.3%、2.9%, 表明方法的准确度良好。

2.4 样品测定

取收集的 135 批 RJP 样品, 照“2.2.3”项下供试品溶液制备方法制成供试品溶液, 依法测定, 结果见表 2。经测定, 135 批样品中, Pb 在 0.092~1.524 mg/kg, Cd 在 0.013~0.094 mg/kg, As 在 0.010~0.733 mg/kg, Hg 在 0.000~68.576 mg/kg, Cu 在 2.438~112.831 mg/kg。其中, Hg 和 Cu 在不同厂家或同一厂家不同批次间质量分数差异较大, 可能与生产工艺差异大、生产设备清洁不彻底或原辅料受污染等因素有关。

3 风险评估

本研究参照左甜甜等^[19]提出的“中药中外源性有害残留物安全风险评估技术指导原则”的方法, 将 RJP 中的重金属及有害元素的风险评估按照: 危害识别、危害特征描述、暴露评估和风险特征描述 4 个步骤进行评估。

3.1 危害识别

目前, Pb、Cd、As 和 Hg 是国际上公认的有毒性元素, 在药典论坛^[20]中, 将这 4 种重金属及有害元素列为第一类。Cu 虽然是人体必需的微量元素, 但过量摄入亦会严重危害人体健康^[21]。

表 2 重金属及有害元素残留量测定值

Table 2 Determination values of heavy metals and harmful elements

编号	元素残留量测定值/(mg·kg ⁻¹)					编号	元素残留量测定值/(mg·kg ⁻¹)					编号	元素残留量测定值/(mg·kg ⁻¹)				
	Pb	Cd	As	Hg	Cu		Pb	Cd	As	Hg	Cu		Pb	Cd	As	Hg	Cu
S1	0.217	0.033	0.057	0.185	4.159	S6	0.226	0.024	0.152	0.099	3.983	S11	0.158	0.022	0.104	0.123	3.905
S2	0.332	0.024	0.046	0.235	12.133	S7	0.214	0.028	0.127	0.000	4.212	S12	0.155	0.022	0.095	0.028	3.925
S3	0.151	0.028	0.102	0.129	3.560	S8	0.671	0.027	0.153	0.076	3.967	S13	0.118	0.022	0.080	0.005	3.826
S4	0.274	0.033	0.053	0.622	3.302	S9	0.222	0.020	0.111	0.009	3.770	S14	0.092	0.022	0.079	0.002	3.450
S5	0.322	0.065	0.144	0.000	4.056	S10	0.165	0.019	0.096	0.000	3.209	S15	0.186	0.019	0.021	0.210	3.629

续表 2

编号	元素残留量测定值/(mg·kg ⁻¹)					编号	元素残留量测定值/(mg·kg ⁻¹)					编号	元素残留量测定值/(mg·kg ⁻¹)				
	Pb	Cd	As	Hg	Cu		Pb	Cd	As	Hg	Cu		Pb	Cd	As	Hg	Cu
S16	0.160	0.024	0.096	0.070	4.823	S56	0.442	0.030	0.226	0.243	4.701	S96	0.165	0.029	0.085	0.015	3.727
S17	0.614	0.054	0.181	0.381	7.001	S57	0.298	0.030	0.150	0.305	5.057	S97	0.194	0.022	0.105	0.026	3.152
S18	0.135	0.025	0.071	0.000	3.270	S58	0.220	0.029	0.144	0.036	5.762	S98	0.192	0.018	0.113	0.084	4.028
S19	0.156	0.024	0.067	0.000	3.594	S59	0.454	0.030	0.174	0.340	5.592	S99	1.375	0.056	0.535	0.054	6.683
S20	0.187	0.026	0.082	0.030	4.097	S60	0.357	0.031	0.177	0.297	5.434	S100	1.225	0.044	0.607	1.518	5.522
S21	0.147	0.028	0.076	0.050	3.646	S61	0.260	0.026	0.179	0.055	3.794	S101	1.323	0.050	0.438	0.018	5.363
S22	0.165	0.026	0.066	0.256	3.333	S62	0.246	0.024	0.121	0.141	4.520	S102	1.524	0.047	0.516	68.576	5.700
S23	0.317	0.025	0.069	0.083	3.837	S63	0.198	0.040	0.155	0.002	5.044	S103	0.853	0.030	0.222	0.316	3.427
S24	0.192	0.023	0.066	0.061	3.422	S64	0.300	0.023	0.191	0.208	3.671	S104	1.141	0.035	0.455	0.148	4.453
S25	0.155	0.029	0.073	0.000	3.725	S65	0.239	0.024	0.388	0.548	4.884	S105	0.850	0.031	0.340	0.008	5.337
S26	0.156	0.022	0.010	0.061	2.942	S66	0.134	0.024	0.097	0.000	3.633	S106	0.958	0.041	0.354	0.000	5.499
S27	0.123	0.021	0.080	0.195	3.258	S67	0.207	0.024	0.133	0.115	3.815	S107	1.085	0.038	0.328	0.106	4.647
S28	0.131	0.023	0.074	0.001	3.472	S68	0.320	0.021	0.064	0.263	3.076	S108	0.667	0.051	0.248	0.999	7.072
S29	0.195	0.022	0.101	0.066	3.232	S69	0.376	0.038	0.161	1.904	6.361	S109	0.549	0.068	0.239	1.561	5.807
S30	0.199	0.023	0.082	0.020	3.833	S70	0.195	0.039	0.733	0.094	5.954	S110	0.577	0.077	0.276	2.186	6.621
S31	0.164	0.024	0.114	0.107	4.223	S71	0.238	0.038	0.154	0.258	5.959	S111	0.948	0.087	0.275	0.378	6.324
S32	0.142	0.024	0.074	0.177	4.386	S72	0.183	0.032	0.139	0.578	5.618	S112	0.713	0.094	0.357	6.133	6.981
S33	0.174	0.029	0.093	0.834	4.615	S73	0.186	0.037	0.145	0.073	5.674	S113	0.187	0.030	0.127	0.033	2.989
S34	0.162	0.025	0.084	0.267	4.311	S74	0.281	0.035	0.173	0.027	5.789	S114	0.275	0.035	0.192	0.053	5.019
S35	0.169	0.026	0.089	1.059	4.316	S75	0.343	0.035	0.190	0.577	6.562	S115	0.509	0.033	0.174	1.298	5.110
S36	0.151	0.030	0.106	0.375	4.798	S76	0.230	0.037	0.164	0.109	5.964	S116	0.182	0.016	0.105	0.048	7.066
S37	0.107	0.024	0.090	0.023	3.150	S77	0.232	0.032	0.171	0.024	5.826	S117	0.218	0.018	0.095	0.094	4.078
S38	0.167	0.022	0.113	0.652	54.855	S78	0.135	0.018	0.096	0.005	3.290	S118	0.245	0.018	0.057	0.138	3.837
S39	0.282	0.031	0.181	1.323	112.831	S79	0.163	0.019	0.085	0.170	3.370	S119	0.215	0.027	0.156	0.000	5.757
S40	0.353	0.024	0.148	0.101	3.279	S80	0.204	0.040	0.163	0.000	5.546	S120	0.225	0.023	0.167	0.739	5.358
S41	0.503	0.032	0.244	0.107	4.402	S81	0.136	0.013	0.085	5.389	2.438	S121	0.237	0.028	0.177	0.020	6.204
S42	0.398	0.028	0.199	0.077	3.786	S82	0.281	0.036	0.160	0.182	5.882	S122	0.243	0.028	0.149	0.216	5.938
S43	0.220	0.022	0.167	0.048	4.015	S83	0.274	0.032	0.165	0.179	6.313	S123	0.426	0.028	0.150	0.372	5.524
S44	0.192	0.026	0.189	0.003	4.081	S84	0.178	0.024	0.501	0.000	3.764	S124	0.264	0.028	0.179	0.402	3.695
S45	0.244	0.027	0.103	0.121	3.635	S85	0.273	0.026	0.087	0.153	4.113	S125	0.207	0.028	0.083	2.538	4.348
S46	0.218	0.024	0.099	0.080	3.318	S86	0.170	0.021	0.242	0.073	4.096	S126	0.244	0.023	0.115	0.402	3.900
S47	0.368	0.026	0.094	5.621	4.167	S87	0.173	0.025	0.271	0.051	4.376	S127	0.196	0.030	0.088	0.209	4.198
S48	0.788	0.035	0.268	0.818	5.487	S88	0.178	0.031	0.109	0.049	3.915	S128	0.304	0.028	0.055	0.650	3.425
S49	0.691	0.032	0.242	4.926	5.928	S89	0.383	0.028	0.043	0.159	3.326	S129	0.269	0.032	0.039	0.165	3.315
S50	1.430	0.033	0.310	12.728	4.822	S90	0.244	0.031	0.060	0.041	3.535	S130	0.315	0.031	0.173	0.290	5.506
S51	0.518	0.059	0.318	1.785	5.953	S91	0.227	0.029	0.062	0.096	3.380	S131	0.368	0.035	0.274	1.246	5.638
S52	0.551	0.065	0.332	0.701	6.457	S92	0.216	0.028	0.098	0.063	4.036	S132	0.390	0.028	0.167	2.018	5.237
S53	0.175	0.023	0.109	0.068	3.893	S93	0.214	0.036	0.099	0.217	4.129	S133	0.361	0.027	0.136	0.169	3.750
S54	0.220	0.023	0.113	0.122	4.250	S94	0.147	0.033	0.095	0.056	3.474	S134	0.360	0.028	0.157	0.172	3.758
S55	0.128	0.023	0.010	0.000	3.542	S95	0.236	0.038	0.096	0.000	3.551	S135	0.170	0.026	0.120	0.020	4.739

3.2 危害特征描述

5种重金属及有害元素大多数已建立健康指导值 (health-based guidance values, HBGV)。据国际权威组织数据库显示,目前,Cd 暂定每月耐受摄入量 (provisional tolerable monthly intake, PTMI) 为 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$; Hg 的暂定每周耐受摄入量 (provisional tolerable weekly intake, PTWI) 为 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$; Cu 的理论最大日摄入量 (provisional maximum theoretical daily intake, PMTDI) 为 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。Pb 和 As 的 PTWI 于 2010 年被 WHO 取消,可参照文献报道或者试验获得的无可见有害作用水平 (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) 或基准剂量的 95% 可信限区间下限值即基准剂量下限 (benchmark dose lower, BMDL) 等毒理学参数,确定该元素的不确定系数,进而推算除健康指导值。Pb 元素参照 WHO 提出的成年人心血管效应毒性终点收缩压基准剂量下限值 BMDL₀₁ 为每日 1.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$; As 元素参照 WHO 提出的导致肺癌发病率比背景值增长 0.5% 的 BMDL_{0.5} 为每日 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

为方便计算,将 5 种元素的 HBGV 换算为每日可接受摄入量 (acceptable daily intake, ADI), 结果分别为 Pb 1.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、Cd 0.83 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、As 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、Hg 0.57 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、Cu 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

3.3 暴露评估

以日暴露量 (Exp) 对 RJP 中的 5 种重金属及有害元素进行暴露评估。参照栾永福等^[22]提出的 Exp 值计算改良公式 (1)。

$$\text{Exp} = MC/W \quad (1)$$

M 为该中成药的最大日摄入量,其值根据药品说明书中用法用量计算即得,单位为 g [RJP 规定的用法用量为水蜜丸 1 次 8 g; 小蜜丸 1 次 12 g; 大蜜丸 (每丸质量 6 g) 1 次 2 丸; 3 种剂型均 1 日服用 2 次]; C 为实际测定的中成药中某元素的残留量,单位为 mg/kg ; W 为人体的质量,按 63 kg 计

3.4 风险特征描述

综合危害识别、危害特征描述和暴露评估的结果,以确定 RJP 中的 5 种重金属及有害元素对人体健康的危害程度。该项研究参照左甜甜等^[19]提出的重金属及有害元素危害指数 (hazard index, HI) 计算公式,并予以改进,结果见公式 (2)。

$$\text{HI} = \text{Exp} \times 10/\text{ADI} \quad (2)$$

ADI 为每日可接受摄入量,单位为 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 10 为安全因子,表示由该中成药中每日摄入的重金属及有害元素的量不大于日总暴露量 (包括食物和饮用水) 的 10%

当 $\text{HI} \leq 1$ 时,中药中重金属及有害元素的健康风险较低;当 $\text{HI} > 1$ 时,健康风险较高,应予以关注。

经计算,135 批 RJP 中,HI 值 > 1 的元素为 Pb 和 Hg,批数分别为 21 批和 55 批,共涉及到 19 个生产厂家,66 批次样品。Cd、As 和 Cu 元素均未出现 HI 值 > 1 的情况。Pb 和 Hg 元素的 HI 均值分别为 0.85 和 5.32,远高于 Cd、As 和 Cu 元素的 0.12、0.17 和 0.04。重金属及有害元素在植物系统-人体中的迁移转化是人类对环境中的重金属暴露的主要途径之一^[23],RJP 为药材经粉碎后以原粉入药,且 Pb 和 Hg 元素为处方中几味主要药味的主要选择性富集元素,这可能是造成两种元素风险高于其他元素的原因,应引起重视。

4 限度的制定

限度的制定是在风险评估的基础上,结合被评估品种的用药特点和要求,对其提出的适用于本品种的、针对性的限度,即可保证制订的限度不至于宽泛,又可科学有效的控制该品种重金属及有害元素的残留风险。

参照《中国药典》2020 年版“中药有害残留物限量制定指导原则”建立的重金属和有害元素最大限量理论值 (L) 计算公式^[24],并结合栾永福等^[22]提出的改良公式 (3),将 RJP 中的 5 种重金属及有害元素的 L 计算公式改良为

$$L = \text{ADI} \times W/M \times 10 \quad (3)$$

照公式 (3) 计算 RJP 中 5 种重金属及有害元素的最大理论限量值,大蜜丸和小蜜丸为 0.3、0.2、0.8、0.1、131.3 mg/kg ; 水蜜丸为 0.5、0.3、1.2、0.2、196.9 mg/kg 。

由于目前 WHO 对 Pb 和 As 的 HBGV 值尚未推荐,本研究以 BMDL 值计算得到的最大限量理论值较为严格,可对其限度适当放宽调整;Cu 元素在 WHO 的评估报告中描述为“非致癌、高暴露并未观察到副反应,且尚未产生累积性的危害毒副作用”,其限度亦可适当放宽;此外,本研究中未发现 Cd 元素存在较大的健康风险,其 $\text{HI} < 1$,可适当放宽其限度。基于此,对结果适当取整调整,将 RJP 各剂型重金属及有害元素限度制订为大蜜丸和小蜜丸 0.5、0.5、1.0、0.1、135 mg/kg ; 水蜜丸 1.0、0.5、1.5、0.2、200 mg/kg 。

根据制订的限度,Pb 和 Hg 为超标元素,135 批样品中分别有 15 批和 70 批超出限度,超标率分别为 11.1% 和 51.9%,特别是 Hg 元素,有半数以上

样品超标,给RJP的安全性用药带来较大风险,应引起重视。

5 讨论

近年来,中药的外源性有害物质残留问题引起了国家药品监管部门及社会群体的高度关注^[25]。重金属及有害元素作为中药中的主要外源性有害物质之一,更是日益受到重视^[9]。《中国药典》2020年版也已初步形成了中药中重金属及有害元素的限量标准体系。据统计,《中国药典》2020年版中收录的有重金属及有害元素限量要求的中药(包括中药材、中药提取物和中成药)已达41种之多。但对比国内外关于中药中的重金属及有害元素的限量标准,发现存在较大差异。美国、欧洲等国家和地区以及WHO、ISO等组织仅关注植物药,为植物药设定了一致性的限量要求。但中药具有来源广且复杂的特点,我国针对性的对一部分中药制定了一致性限量,大部分中成药品种还缺乏科学有效的重金属及有害元素限量标准。因此,科学合理的对中药中的重金属及有害元素进行风险评估,并在此基础上制定适用于本品种的最大限量理论值非常有必要。

目前,针对中药材及饮片的重金属及有害元素的风险评估,国内已建立较科学和完善的评估体系和模型。中检院在借鉴美国环境保护署(Environmental Protection Agency, EPA)以及联合国粮食和农业/世界卫生组织(FAO/WHO)健康风险评估模式的同时,结合中药的使用特点、临床数据等首创性的提出了适合中药的风险评估模型。本研究参照此评估方法,对30家药品生产企业共135批RJP中的重金属及有害元素进行了风险评估,发现该品种中Pb和Hg元素存在较高的健康风险,两种元素危害系数HI均大于1。由于WHO没有Pb元素的推荐HBGV值,因此,可以以Hg元素摄入量,作为RJP服用疗程的指导。美国环保署(USEPA)发表的研究表明,当人体血Hg含量达到50 μg/L时,会表现出临床症状,成人体内血液总量约为5000 mL,即当Hg总摄入量达到250 μg时可能达到Hg中毒标准。135批RJP中Hg元素平均质量分数为1.05 mg/kg,最大日服用量大蜜丸和小蜜丸为24 g,水蜜丸为16 g,摄入Hg的量分别约为25 μg和17 μg,因此,可推断出大蜜丸和小蜜丸服用疗程一般不宜超过10 d,水蜜丸服用疗程一般不宜超过15 d。但由于RJP属于补益类中药,其用药数据及方式需进一步结合临床。

此外,关于如何避免或降低中药中的外源性残留来带的健康风险也是近年来人们关注的话题。中成药中的重金属及有害元素的来源主要有:药材本身的富集、药材杂质引入和生产过程中仪器设备的污染。针对这些污染途径,首先应严管药材种植基地及周边环境,防止因土壤和水源污染造成重金属及有害元素在药材生长过程中富集。其次,应严把药材和饮片质量关。一方面,药品监管部门应加强监管,加大处罚力度,严惩掺伪掺杂等不良现象。另一方面,药品生产企业在购入药材和饮片时,严控质量,剔除掺伪掺杂原料。最后,应严控生产过程,防止因生产设备清洁不到位等原因造成的过程污染,进而将重金属及有害元素引入制剂中。

本研究借鉴栾永福等^[22]对脑立清丸风险评估的计算公式对RJP提出了针对性的评估方法,并制订了初步的最大限量理论值,对RJP的安全用药有一定的指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵海燕. 食品中重金属污染、危害及研究危害及对策分析 [J]. 食品安全导刊, 2020(15): 25.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 491-492.
- [5] 窦亚洁, 刘慧, 李晓萌, 等. 中药中外源性有害物的残留现状及风险评估的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 396-407.
- [6] 朱加宾, 李冰, 侯谄然, 等. 人工湿地不同植物根系及基质重金属富集特征及其与环境因子相关性 [J]. 上海海洋大学学报, 2018, 27(4): 531-542.
- [7] 梁尧, 李刚, 曹庆军, 等. 人参产地土壤重金属污染现状及其修复技术的研究进展 [J]. 中药材, 2013, 36(10): 1709-1713.
- [8] 杜雪, 郭美玲, 刘洋, 等. 人参等10种中药材及饮片中重金属及有害元素测定 [J]. 中国药事, 2018, 32(10): 1354-1361.
- [9] 叶静, 马长宏, 赵龙山. 50批市售中药材中汞含量考察及结果分析 [J]. 世界中医药, 2021, 16(6): 901-905.
- [10] 邹耀华, 吴加伦. “浙八味”中药材及其土壤中有害重金属污染调查分析 [J]. 中成药, 2011, 33(10): 1826-1828.

- [11] 翟硕莉, 李志涛, 张秀丰. 前处理方法对测定山药中的汞和砷含量的影响 [J]. 农业与技术, 2022, 42(6): 30-33.
- [12] 魏祖晨, 赵顺鑫, 李卓蔚, 等. 接种丛枝菌根真菌对木香无机元素吸收的影响 [J]. 中国野生植物资源, 2021, 40(7): 34-39.
- [13] 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.
- [14] 仲启祥, 朱锦福, 谢慧春. 当归植株对重金属的富集特征研究 [J]. 青海草业, 2018, 27(1): 24-29.
- [15] 李庚飞. 黄金矿区周围三种植物对土壤中铜、镉和锌的吸收 [J]. 作物杂志, 2012(5): 35-38.
- [16] 费毅琴, 肖凌, 汪波, 等. 37种植物类药材中重金属和有害元素残留分析及风险评估 [J]. 药物分析杂志, 2021, 41(6): 1000-1008.
- [17] 聂黎行, 钱秀玉, 蒋沁悦, 等. 中成药中重金属及有害元素残留分析、风险评估和限量制定建议 [J]. 药学学报, 2020, 55(11): 2695-2701.
- [18] 李丽敏, 曹帅, 季申. 中药中重金属及有害元素控制的思考与建议 [J]. 中国食品药品监管, 2022(3): 104-109.
- [19] 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.
- [20] USP. <232> Elemental Impurities-Limits [J]. *Pharmacopeial Forum*, 2010, 36(1): 197-200.
- [21] 缪德仁, 李晓, 杨婉秋. 云南凤庆茶叶中铜、铅、锌、镉、铬和砷的健康风险评估 [J]. 昆明学院学报, 2019, 41(3): 56-60.
- [22] 栾永福, 焦阳, 周广涛, 等. 脑立清丸中重金属及有害元素残留量测定、风险评估和限量制定 [J]. 药物分析杂志, 2022, 42(11): 1947-1953.
- [23] 梁尧, 李刚, 曹庆军, 等. 人参产地土壤重金属污染现状及其修复技术的研究进展 [J]. 中药材, 2013, 36(10): 1709-1713.
- [24] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 520-522.
- [25] 马双成, 王莹, 魏锋. 中药质量控制未来发展方向的思考 [J]. 中国药学杂志, 2021, 56(16): 1273-1281.

[责任编辑 郑礼胜]