

• 专 论 •

中药真菌毒素质量控制概况、限量标准制定及有关问题的思考

刘丽娜, 李海亮, 李耀磊, 金红宇*, 马双成*

中国食品药品检定研究院, 北京 102629

摘 要: 外源性有害残留物污染引起的中药安全性问题日益受到关注。中药在种植、采集、贮藏、制备、运输过程中可导致真菌毒素污染, 给中药带来安全风险。通过对中药中真菌毒素质量控制、限量标准制订情况进行概述, 分析梳理中药中真菌毒素质量控制及限量标准的现状, 并对存在的问题进行归纳总结, 针对中药真菌毒素的监管提出建议, 以保证中药质量, 促进行业发展。

关键词: 中药; 外源性有害残留; 风险控制; 真菌毒素; 限量标准; 黄曲霉毒素

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)19-6197-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.19.001

Overview on quality control of mycotoxins in traditional Chinese medicine, limit requirements and discussion on related issues

LIU Li-na, LI Hai-liang, LI Yao-lei, JIN Hong-yu, MA Shuang-cheng

National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

Abstract: The safety of traditional Chinese medicine (TCM) caused by pollution of exogenous harmful residues has attracted increasing attention. TCM can cause mycotoxin pollution in the process of planting, collection, storage, preparation and transportation, which brings safety risk to traditional Chinese medicine. This paper summarized current situation of mycotoxin prevention and control in TCM, analyzed the current situation of quality control and limit standards of mycotoxins in TCM, and summarized the existing problems. Countermeasures and suggestions were put forward for the effective prevention, control and supervision of mycotoxins in TCM, to ensure the quality and safety of TCM and promote the development of the industry.

Key words: traditional Chinese medicine; exogenous harmful residues; risk management; mycotoxins; limit standard; aflatoxins

真菌毒素是由真菌在适宜环境条件下在食品或饲料里产生的代谢产物。真菌毒素按产毒素的菌种不同, 主要分为曲霉菌属、青霉菌属、镰孢菌属、麦角菌属 4 大类。根据文献报道^[1-4], 真菌毒素可能会污染饲料、谷物、果蔬、中药材及其制品。现代研究表明, 部分真菌毒素具有致畸、致癌、致突变效应, 并具有肝肾毒性、免疫毒性和神经毒性等危害, 对人体与动物健康造成严重威胁^[5]。目前, 已知的真菌毒素和代谢产物有 400 多种^[6], 其中由于黄

曲霉毒素(aflatoxin, AF)、赭曲霉毒素(ochratoxin, OT)、玉米赤霉烯酮(zearalenone, ZEN)、单端孢霉烯族类毒素、伏马毒素(fumonisin, FB)、展青霉素(patulin, PAT)等真菌毒素的毒性及污染率较高, 而普遍受到关注^[7]。国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)将这些真菌毒素对人类癌症危险性按其致癌性证据是否充分分为几类, AF 为 1 类, 致癌证据充足, 其致癌性明确; OT 和 FB 为 2B 类, 对人类是可能致癌物; PAT、

收稿日期: 2023-04-05

基金项目: 中医药现代化国家重点研发计划: 生态种植药材品质多维评价及价值评估(2022YFC3501505)

作者简介: 刘丽娜, 女, 副研究员, 从事中药、天然药质量控制及有害残留物分析。Tel: (010)53822466 E-mail: klln@163.com

*通信作者: 金红宇, 男, 主任药师, 从事中药天然药物质量控制。E-mail: jhyu@nifdc.org.cn

马双成, 男, 博士, 博士生导师, 研究员, 从事中药民族药质量控制与评价。E-mail: masc@nifdc.org.cn

镰刀菌素及 T-2 毒素为 3 类, 致癌性证据不足。

中药在疾病预防及治疗等方面发挥重要作用, 但同时由于外源性有害残留物污染引起的中药安全性问题也越来越受到关注。中药在种植、采集、贮藏、制备、运输过程中如处置不当, 极易被真菌毒素污染, 给中药及其制剂带来安全问题。

本文对中药真菌毒素质量控制情况、限量标准的制订情况进行概述, 分析梳理中药中真菌毒素质量控制及限量标准的现状, 归纳总结可能存在的问题, 并就中药真菌毒素的有效监管与控制提出相关建议与意见。

1 中药真菌毒素质量控制概况

目前研究表明, 种子果实类中药、发酵类中药及以易污染 AF 的中药材为处方的中成药, 是污染 AF 的最主要种类^[8-9]。《中国药典》2010 年版第 1 次收载了 AF 检查项, 并在僵蚕、酸枣仁、桃仁、胖大海、陈皮 5 个药材品种项下增加 AF 限量检查, 规定的限度为每 1000 克药材中, 含 AFB₁ 不得超过 5 μg , AFB₁、AFB₂、AFG₁、AFG₂ 的总量不得超过 10 μg ^[10]。

中国食品药品检定研究院曾对常用中药中 AF 样品的污染情况进行筛查, 包括 220 余种常用中药材、部分中成药制剂, 对 2100 批次样品中 AF 污染情况进行测定^[8]。通过筛查发现, 按照《中国药典》2010 年版^[10]陈皮等品种项下限量标准, 中药材的总体合格率接近 97%。同时, AF 在筛查的中药材中的整体检出率为 7.7%。从测定结果看, 中药中 AF 污染情况, 主要集中在柏子仁、土鳖虫、决明子、使君子、槟榔、延胡索、肉豆蔻、莲子等药材中, 这些药材检出率在 50% 以上, 不合格率在 25% 以上, 而且有些品种超标数十倍, 严重危害药用安全^[11]。为此, 《中国药典》2015 年版^[12]对 AF 的检测品种进行完善, 在《中国药典》2010 年版基础上, 在大枣、水蛭、地龙、肉豆蔻、全蝎、决明子、麦芽、远志、使君子、柏子仁、莲子、蜈蚣、槟榔、薏苡仁 14 味易受 AF 感染药材及饮片项下增加了 AF 的检查项目和限度标准。

《中国药典》2015 年版仅收载了地龙、蜈蚣、水蛭、全蝎 4 种易受 AF 感染的动物药, 但是其他动物药 AF 的污染情况并不明晰, 课题组前期摸排了常用动物药中 AF 污染情况^[1], 结果显示动物药中 AF 污染情况的检出率及不合格率均显著高于植物药中 AF 的检出率 and 不合格率, 动物药中 AF 污染

情况应予以关注。《中国药典》2020 年版^[13]进一步加强了对药材饮片中真菌毒素的控制, 在《中国药典》2015 年版基础上, 增加了延胡索、土鳖虫、九香虫、蜂房、马钱子 5 种药材及饮片项下 AF 的检查项目和限度标准。

中药除了可能被 AF 污染, 也存在被其他种真菌毒素污染的情况。147 份薏苡仁中 ZEN 污染状况调查发现, 检出率为 69.39%, 含量平均值为 327.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。有研究表明薏苡仁中 ZEN 的污染状况相较小麦粉、玉米制品、玉米油等其他谷物及谷物制品更为严重^[14]。为此, 《中国药典》2020 年版^[13]首次收载了 ZEN 检查项, 并在薏苡仁项下规定了限量, 限度为每 1000 克薏苡仁中含 ZEN 不得超过 500 μg 。

此外, 为了方便对中药中真菌毒素的监测, 《中国药典》2020 年版^[13]首次收载了真菌毒素的测定方法, 包括 AF 测定法、ZEN 测定法、OTA 测定法、呕吐毒素测定法、PAT 测定法等多种真菌毒素的测定方法。表 1 对历版《中国药典》中收载的真菌毒素检测项目进行了汇总。

2 限量标准的制定

对于真菌毒素等有毒物质限量标准的制定应通过风险评估这一科学评估来确定。风险评估是指有毒化学品对人体健康影响的健康风险评价, 应综合预防成本、纠正成本、惩治成本和损失成本。人体健康风险评估是通过估算有害因子对人体产生的不良影响发生机率, 用以评价暴露该因子的个体健康受到影响的风险^[15-16]。

2.1 AF

AF 为黄曲霉和寄生曲霉产生的次生代谢产物, 是化学结构类似于二呋喃香豆素类衍生物的一组化合物。1993 年, AF 被 IARC 评价为 1 类致癌物, 其致癌性明确, 是一种毒性极强的剧毒物质, 为此, 各个国家对食品中 AF 的残留限量都执行严格的监管。目前已发现 AF 及其衍生物有 20 多种, 其中, AFB₁、AFB₂、AFG₁ 和 AFG₂ 的毒性最强, 而在这 4 种主要的 AF 中, AFB₁ 在自然界分布最为广泛, 其毒性和致癌性最强, 其急性毒性是氰化钾的 10 倍, 是砒霜的 68 倍。

AF 是目前已知毒性最强的化合物之一, 有极强的致畸、致癌、致突变毒性, 能损伤人体的多种脏器, 尤其是肝脏的损伤尤为严重。食品添加剂专家委员会 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) 分别在第 46、49 和 56 次会议

表 1 历版《中国药典》中真菌毒素检查项收载情况

Table 1 Inclusion of mycotoxin test items in Chinese Pharmacopoeia in previous edition

《中国药典》	检验项目	收载品种	方法	限量标准	附录收载方法
2010 年版	AF	僵蚕、陈皮、酸枣仁、桃仁、胖大海	高效液相色谱法-碘衍生	$AFB_1 \leq 5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	高效液相色谱法-碘衍生
2015 年版	AF	僵蚕、陈皮、酸枣仁、桃仁、胖大海、大枣、水蛭、地龙、肉豆蔻、全蝎、决明子、麦芽、远志、使君子、柏子仁、莲子、蜈蚣、槟榔、薏苡仁	(1) 高效液相色谱法-碘衍生及光化学衍生； (2) 高效液相色谱-串联质谱法	AFB_1 、 AFB_2 、 AFG_1 、 AFG_2 总量 $\leq 10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	(1) 高效液相色谱法-碘衍生及光化学衍生； (2) 高效液相色谱-串联质谱法
2020 年版	AF	大枣、水蛭、地龙、肉豆蔻、全蝎、决明子、麦芽、远志、陈皮、使君子、柏子仁、胖大海、莲子、桃仁、蜈蚣、槟榔、酸枣仁、僵蚕、薏苡仁、延胡索、土鳖虫、九香虫、蜂房、马钱子	(1) 高效液相色谱法-碘衍生，光化学衍生； (2) 高效液相色谱-串联质谱法； (3) 酶联免疫法		真菌毒素测定法（AF 测定法；OTA 测定法；ZEN 测定法；呕吐毒素测定法；展青毒素测定法；多种真菌毒素测定法）
	ZEN	薏苡仁	(1) 高效液相色谱-荧光检测法； (2) 高效液相色谱-串联质谱法	$ZEN \leq 500 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	

上对 AF 进行评估，并得出以下结论：AF 可能导致人类肝癌，是强致癌物，而且携带乙肝病毒可能会使 AF 致癌力增强，所以应尽可能控制膳食中 AF 污染，尽量减少 AF 的摄入对人类带来的危害。但 AF 即使在极低摄入量时，仍有致癌危险性，所以不能推导出 AF 的最大限量理论值，一般不能用安全系数来制定允许摄入量。由于 AF 是在中药生产、贮藏过程中产生的，对于这种毒性致癌物，禁用该物质很难实现。因此，需要根据风险评估结果，并综合考虑其他影响因素，进而设置一个适宜的限量水平，并制定切实可行的风险管理措施，避免消费者摄入高水平被 AF 污染食物。

AF 限量水平的设置主要是依据人类健康影响的危害指数确定，同时还应综合考虑成本、效益、技术可行性、社会发展水平等因素，而不是无限地降低 AF 含量，否则会限制经济 and 行业的发展。美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）和美国环保署所设置的可接受的危险性水平是百万分之一，即每 100 万人中癌症发生率少于 1 人时，被认为是一种不显著的危险性^[17]。JECFA 在 1997 年第 49 届会议上^[18]，经评估认为 AFB_1 的限量标准从 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 降低到 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，即便对于乙肝患者这种高风险人群，每 1000 万人中每年也仅能减少 3 例肝癌的发生，降低限量标准带来的公共卫

生学意义不大，但是由于降低限量标准带来的粮食损失，为此所采取的农业措施则是不能接受的。目前，美国、中国对花生及其制品中 AF 设定的限度为 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。部分代表性国家及组织对食品中 AF 的限量标准见表 2^[19-25]。从中国、美国、欧盟及国际食品法典委员会（Codex Alimentarius Commission，CAC）对食品中 AF 限量标准看，除婴幼儿食品外， AFB_1 的限量为 $2\sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ （其中美国未规定 AFB_1 的限量），欧盟对于谷物类的限度要求为 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，较为严格，此外，其他地区或国家的限度为 $5\sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。AF 总量的限度为 $4\sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。

部分国家及地区针对草药中 AF 的相关规定见表 3^[13,26-28]。从监测的草药品种看，《香港中药材标准》和《欧洲药典》对所有草药都进行 AF 检查，而中国、韩国、美国都是仅针对部分品种进行 AF 限量检查，美国对不同的草药品种也设置了不同的限量要求。就限量标准的设置而言，《欧洲药典》最为严格的，韩国标准相对宽松，而《中国药典》的限量要求处于中间位置。

限度标准的制定应通过风险评估，综合考虑危险指数及成本-效益分析结果对 AF 的限度进行了考查。限量水平设置过低，并未使我国人群肝癌患病数显著减少，但因此产生的中药材的资源浪费却显著增加。而且，中药有别于食品，中药是以达到特

表 2 中美及各组织对食品中 AF 限量标准
Table 2 Comparison for AF limits in foods in Chinese, American and organization

国家或组织	种类	限量/($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	
		AFB ₁	AFB ₁ 、AFB ₂ 、AFG ₁ 、AFG ₂
中国	玉米及玉米制品，花生及其制品	20	—
	稻谷、糙米、大米，植物油脂（花生油、玉米油除外）	10	—
	小麦、大麦、其他谷物发酵豆制品，酱油、醋、酿造酱	5	—
	婴幼儿配方食品等	0.5	—
	先经过分级或其他物理处理的花生和其他油籽，榛子和巴西坚果	8	15
	需进行分类或其他物理处理开心果和杏仁	12	15
欧盟	谷物及其制品；供人类直接食用或用作食品配料的花生和其他油籽及其制品；供人类直接食用或用作食品配料的除杏仁、开心果、榛子和巴西坚果以外的坚果及其制品	2	4
	先经过分级或其他物理处理的玉米和大米；除榛子、巴西坚果、开心果和杏仁以外的坚果；供人类直接食用或用作食品配料的榛子和巴西坚果；香料	5	10
	供人类直接食用或用作食品配料的杏仁、开心果和杏仁	8	10
	干无花果	6	10
	婴幼儿加工谷物食品和婴儿食品	0.1	—
CAC	花生，需进行处理的巴西坚果、榛子、开心果、杏仁	15	—
	直接食用的巴西坚果、巴西坚果、榛子、开心果、杏仁	10	—
美国	巴西坚果、花生和花生制品、食物、开心果	—	20

表 3 各国及地区对植物药中 AF 限量标准比较
Table 3 Comparison for AF limits in herbal drug in various countries and region

标准来源	品种	限量/($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	
		AFB ₁	AFB ₁ 、AFB ₂ 、AFG ₁ 、AFG ₂
《中国药典》2020 年版	大枣、水蛭、地龙、肉豆蔻、全蝎、决明子、麦芽、远志、陈皮、使君子、柏子仁、胖大海、莲子、桃仁、蜈蚣、槟榔、酸枣仁、僵蚕、薏苡仁、延胡索、土鳖虫、九香虫、蜂房、马钱子	5	10
《韩国药品标准》	甘草、决明子、桃仁、半夏、柏子仁、槟榔子、酸枣仁、远志、红花	10	—
《欧洲药典》	草药	2	4
《美国药典》	丹参及其提取物、红景天及其提取物、大豆异黄酮提取物、姜黄及其提取物、南非醉茄根及其提取物	5	20
	番茄提取物、臀果木提取物	2	4
《香港中药材标准第五册》	药材	5	10

定治疗为目的,特定人群在特定的时间范围内使用,在膳食结构中占比较小。为此,建议可以适当提高 AF 的限量水平,一方面能更好的节约资源,另一方面,也可以降低行业成本,减少损失。

2.2 ZEN

ZEN 又称 F-2 毒素,是一类非甾体类雌激素类的镰刀菌毒素。ZEN 是由禾谷镰刀菌、三线镰刀菌、木贼镰刀菌、粉红镰刀菌、串珠镰刀菌等多种镰刀菌属真菌产生的一种有毒次级代谢产物,最初是从

有赤霉病的玉米中分离纯化得到。

ZEN 及其代谢产物(简称 ZEN 类)是世界上污染粮食最广泛的真菌毒素之一,主要污染玉米,其次是大麦、燕麦、小麦、高粱、粟和大米,通过食物链进入动物体或人体,也可通过被污染的奶、肉等食品进入人体。由于 ZEN 的化学结构类似于天然雌激素,所以其危害主要表现为高雌激素作用。它们能与哺乳动物体内雌激素受体结合,从而引起哺乳动物激素紊乱,此外,还会引起生殖系统功能

障碍, 甚至是流产、死胎和畸形等^[29-31]。在哺乳动物体内, ZEN 结构中 C-8 位的酮基被还原生成 ZEN 的 2 种异构体代谢物 α -玉米赤霉烯醇(α -zearalenol, α -ZEL) 和 β -ZEL, 且都具有雌激素活性, 其中 α -ZEL 的雌激素活性是 ZEN 的 3 倍。

ZEN 主要对人体内分泌、生殖功能造成损伤, IARC 将 ZEN 列为 3 类致癌物。JECFA 建议 ZEN 的临时最大每日容许摄入量为 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$, ZEN 及其代谢物的总摄入量不应超过此值^[32]。

由于 ZEN 的毒性作用, 且 ZEN 对谷物类污染程度高, 全球高度重视谷物及制品中 ZEN 的控

制, 很多国家都设定了 ZEN 的限度。目前, 大部分国家制定了谷物、食品和饲料中的 ZEN 的限量标准。表 4 对不同国家和组织对食品中 ZEN 的限量进行汇总^[33-35]。从表中可以看出, 对于用于人类消费的谷物中 ZEN 的限量为 $60 \sim 200 \mu\text{g}/\text{kg}$ (婴幼儿食品除外)。CAC 和美国未制定 ZEN 的限量标准, 而只对动物饲料进行了规定。欧盟除包括小麦、玉米外, 还包含了其他谷物, 并且区分了原粮和成品粮。而且对于婴幼儿这一特殊敏感人群, 欧盟制定了更加严格的限量要求。欧盟对原粮和成品粮的限值均高于我国。

表 4 各国及组织对食品中 ZEN 限量标准

Table 4 Comparison for ZEN limits in food in various countries and organization

国家或地区	种类	限量/ $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$
中国	谷物及其制品: 小麦、小麦粉、玉米、玉米面 (片、渣)	60
澳大利亚	谷物 (食品)	60
法国	谷物、植物药	200
意大利	谷物	100
欧盟	未加工的农作物 (除玉米)	100
	加工后的粉末 (除玉米粉)	75
	饼干、面包等烘焙食品	50
	未加工的玉米	350
	直接用于人类消费的玉米、玉米粉、玉米面、玉米胚芽、玉米胚芽油和玉米精油	200
	加工谷类婴幼儿食品	20

《美国药典》43 版在薏苡仁项下设置了 ZEN 检查项, 限度为 $60 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。《中国药典》2020 年版首次收载了 ZEN 检查项, 并在薏苡仁项下规定了限量, 限度为每 1000 克薏苡仁中含 ZEN 不得过 $500 \mu\text{g}$ 。鉴于薏苡仁作为药用时在膳食结构中所占比例较小, 且作为中药材在使用时会再次加工。为此, 认为现行限量标准可更好的节约资源, 且能达到控制质量的目的。

2.3 OT

OT 主要是由青霉属某些菌株、赭曲霉及黑曲霉产生的有毒代谢产物, 包括 OTA、OTB、OTC、OTD 等 7 种化合物, 其中以 OTA 污染最为广泛, 毒性也是最强的。OTB 的毒性是 OTA 毒性的 $1/20$, 而 OTC 及 OTD 毒性较低^[36-37]。OT 主要污染谷物类、小麦、花生、啤酒等多种产品。研究表明, OTA 有免疫毒性、肾毒性和肝毒性, 还有致突变、致畸和致癌作用^[38], IARC 将其定为第 2 级 B 类致癌物。

OTA 有肾脏毒性, 并可导致肾癌。JECFA 第 37 届会议上首次评价了 OTA, 将 OTA 的每周耐受摄入量 (provisional tolerated weekly intake, PTWI) 暂定为 $112 \text{ ng}/\text{kg}$ 。但在第 44 届 JECFA 会议上, 再次评价 OTA, 对新的毒理学数据、肾脏毒性、基因毒性及流行病学进行综合考虑后, 将 OTA 的 PTWI 由 $112 \text{ ng}/\text{kg}$ 降低至 $100 \text{ ng}/\text{kg}$ ^[39]。在 JECFA 第 56 次会议上, 对 5 、 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 这 2 个 OTA 的最大允许限量进行评估^[40], 综合研究流行病学研究结果、食物中 OTA 的污染水平和食物摄入量, 认为这 2 个最大允许限量对膳食摄入 OTA 引起的差异较小。

目前已有多个国家或地区制定了食品中 OTA 的限量标准, 限量范围为 $0.5 \sim 80.0 \mu\text{g}/\text{kg}$, 见表 5。我国对谷物、豆类、咖啡、葡萄酒等设置了 OTA 的限量, 范围在 $2 \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ^[19]。欧盟委员会对谷物、咖啡、葡萄酒、甘草等食品中设置了 OTA 的限量, 限量范围在 $0.5 \sim 80.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ ^[20]。CAC 对小麦、大麦、黑麦等

表 5 中国及不同组织对食品中 OTA 限量标准

Table 5 Comparison for OTA limits in food in China and different organizations

国家或地区	种类	限量/($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)
中国	谷物及其制品、豆类及其制品、烘焙咖啡豆、研磨咖啡（烘焙咖啡）	5.0
	葡萄酒	2.0
	速溶咖啡	10.0
欧盟	未加工谷物；烘培咖啡豆及磨碎的烘培咖啡，不含可溶性咖啡	5
	所有来自未加工谷物的产品，包括加工谷物制品和直接供人食用的谷物	3
	葡萄干果、速溶咖啡	10
	葡萄酒及果酒；芳香化葡萄酒，芳香化葡萄酒饮料和芳香化葡萄酒鸡尾酒；供人类直接消费的葡萄汁	2
	胡椒、肉豆蔻、姜、姜黄、辣椒及含有上述香料之一的香料混合物，甘草	15
	用于草药冲剂的甘草根	20
	甘草提取物，用于食品，特别是饮料和糖果	80
	不直接卖给消费者小麦面筋	8
	婴幼儿加工谷物食品和婴儿食品，专门为婴儿设计的特殊医疗用途的膳食食品	0.5
	小麦、大麦、黑麦	<5
CAC	小麦、大麦、黑麦	<5

谷物及其产品中 OTA 限量为小于 $5.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ ^[23]。

目前，对于药品中 OTA 的控制，只有《欧洲药典》10.0 版^[27]及《英国药典》2020 年版^[41]对于甘草、甘草提取物设置了检查项，限度均为 $80 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。《中国药典》2020 年版尚未有具体药材品种收载 OT 检查项。OTA 的毒性较强，污染范围较广，很多国家在食品中规定了 OTA 的检测标准和限量，但一些易染 OTA 的中药并未规定的 OTA 的限量还不够完善。为保证中药的使用安全，建议参照食品的检测标准和限量，制订中药中 OTA 的检测标准及限量。

2.4 FB

FB 是由串珠镰刀菌、层生镰刀菌和轮枝镰刀菌等产生的次级代谢产物。目前，已被发现的 FB 类似物有 28 种^[42]，FB 分为 A、B、C 和 P4 类，其中 B 族的 FB₁ 和 FB₂ 最为常见^[43]，而 FB₁ 占 70% 以上，并且毒性最强。FB 是热稳定的水溶性毒素，玉米、小麦、高粱、水稻等农作物在收割、储藏、加工等环节中容易污染，还易污染瓜果、蔬菜等多种食物^[44]。研究表明，FB 可引起小鼠肾肿瘤和肝癌、马脑白质软化症、猪肺水肿综合征等，并且能引起人类食管癌。IARC 已将 FB 分类为人类潜在的致癌物质（2B 级）。JECFA 对 FB 设定的暂定每日最大耐受摄入量为 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。

由于 FB 富含毒性，许多国家制订了相应的限量标准。欧盟规定玉米中的 FB₁、FB₂ 总量最高限量

值为 $4 \text{ mg}/\text{kg}$ ^[20]，而美国 FDA 规定玉米中 FB₁、FB₂ 和 FB₃ 总量的最高限量值为 $4 \text{ mg}/\text{kg}$ ，见表 6。而我国在食品中对其尚无明确的限量规定。目前，尚未见有国家或地区对药材中 FB 进行限量检查。

2.5 脱氧雪腐镰刀菌烯醇（deoxynivalenol, DON）

镰刀菌毒素是镰刀菌属在农业生长过程中产生的有毒代谢产物。由镰刀菌属产生的单端孢霉烯族化合物有多种，按照其化学结构功能团的不同而被分为 A、B、C、D 型，其中，污染农作物的是 A 和 B 型。A 型化合物以 T-2 毒素为代表，主要特征是在 C-8 位上不含碳基。B 型化合物以 DON 为代表，主要特征是在 C-8 位上含有碳基^[44]。

DON 又称呕吐毒素，主要是由禾谷镰刀菌、尖孢镰刀菌、串珠镰刀菌、拟枝镰刀菌、粉红镰刀菌、雪腐镰刀菌等一些镰刀菌产生。DON 主要污染小麦、大麦、燕麦、玉米等谷物，主要毒性是引起人类恶心、呕吐、胃肠不适、腹泻及头痛。1993 年 IARC 将 DON 列入第 3 类致癌物，即“现有证据未能对人类致癌性进行分级评价”的物质。JECFA 的第 56 次会议上，首次评估了 DON，根据现有毒理学数据及人群暴露量数据，认为 DON 的每日最大耐受摄入量值为 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 时，不会对人类免疫系统、生长和生殖产生负面影响。

目前，多个国家和地区已经制定了食品中 DON 的限量标准，见表 7。我国食品安全国家标准 GB

表 6 中美及各组织对食品中 FB 限量标准
Table 6 Comparison for FB limits in food in China, the United States and organization

国家或地区	种类	限量/($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	
		FB ₁ 、FB ₂	FB ₁ 、FB ₂ 、FB ₃
中国	—	—	—
	未加工玉米，除了拟采用湿磨法加工的未加工玉米	4000	—
	供人类直接食用的玉米，供人类直接食用的玉米食品	1000	—
	玉米早餐谷物和玉米零食	800	—
欧盟	粒度 $>500\ \mu\text{m}$ 的玉米粉，其他不直接供人食用的粒度 $>500\ \mu\text{m}$ 的玉米研磨制品	1400	—
	精制玉米油	400	—
	除玉米除外的未加工的谷物	100	—
	粒度 $\leq 500\ \mu\text{m}$ 的玉米粉，其他不直接供人食用的粒度 $\leq 500\ \mu\text{m}$ 的玉米研磨制品	2000	—
	婴幼儿玉米加工食品和婴儿食品	200	—
美国	脱胚的干磨玉米制品（脂肪质量分数 $<2.25\%$ ，干基质量）	—	2000
	制爆米花的净玉米	—	3000
	部分脱胚的干磨玉米制品（脂肪质量分数 $\geq 2.25\%$ 干基质量），干磨玉米麸皮，用干生产	—	4000
	粗玉米粉的净玉米	—	—
CAC	玉米原粮	4000	—
	玉米粉和玉米渣	2000	—

表 7 中美及各组织对食品中 DON 限量标准
Table 7 Comparison for DON limits in food in China, the United States and organization

国家或地区	种类	限量/($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)
中国	玉米、玉米面（渣、片）	1000
	大麦、小麦、麦片、小麦粉	1000
欧盟	未加工谷物，硬粒小麦、燕麦和玉米除外；粒度 $\leq 500\ \mu\text{m}$ 的玉米粉，其他不直接供人食用的	1250
	粒度 $\leq 500\ \mu\text{m}$ 的玉米碾磨制品	—
	未经加工硬粒小麦和燕麦	1750
	未加工玉米，拟采用湿磨法加工的未加工玉米除外	1750
	面包（包括小型烘焙食品）、点心、饼干、谷物零食和早餐谷物	500
CAC	婴幼儿加工谷物食品和婴儿食品	200
	婴幼儿谷物食品	200
	以小麦、玉米、大麦为原料制成的面粉、粗粉或麦片	1000
	用于进一步加工的谷物（小麦、玉米和大麦）	2000
美国	小麦制品	1000

2761-2017 中规定^[16]，谷物及其制品主要包括玉米、玉米面（渣、片）、大麦、小麦、麦片和小麦粉中，DON 含量不得超过 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。同时，美国 FDA 建议供人食用小麦制品中 DON 的含量为 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[2]，而欧盟制定的 DON 限量标准则相对较严，对于加工及未加工的食品分开设定限度，对于直接食用的谷物类限度为 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，对于未加工的谷物等限度范围为 1250~1750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。目前，尚未见有国家或地区对药材中 DON 进行限量检查。

2.6 PAT

PAT 是由青霉菌属、曲霉菌属、裸囊菌属等霉菌产生的次生代谢产物，易污染山楂、苹果汁等水果或酸性果实类药材。研究表明，PAT 有致癌、致突变的毒性，此外，还有胚胎毒性^[45]，高剂量的 PAT 还可抑制免疫^[46]。由于 PAT 的毒性，许多国家对水果及其制品中 PAT 进行限量检查。JECFA 第 44 次会议确定了 PAT 每周最大耐受摄入量为 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。我国 GB 2761-2017《食品中真菌毒素限量》中规定了 PAT 的

限量标准为 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[19], 见表 8。目前, 尚未见有国家或地区对药材中展青毒素进行限量检查。

3 结语与展望

3.1 中药中 AF 的控制

AF 是真菌毒素里面毒性最强的物质, 其污染较为广泛, 随着人民生活水平的提高, 国家对人民的用药的安全问题越来越关注。中药材和农作物一样, 在种植、采收、贮藏过程在都可能受到真菌毒素的

污染。研究人员在对中药中 AF 进行研究时, 发现中药中存在 AF 污染的问题。《中国药典》自 2010 年版开始收载黄曲霉素测定法, 并在陈皮等 5 种药材项下规定了限度, 随后, 每版药典收载的检查 AF 的品种逐版增加, 《中国药典》2020 年版已有 19 种中药材设置了 AF 检查项。虽然 AF 监测的品种不断完善, 但仍有一些高风险品种没有设置 AF 检查项, 如生川乌、瓜蒌皮、九香虫、青葙子等^[1]。

表 8 中美及各组织对食品中 PAT 限量标准

Table 8 Comparison for PAT limits in food in China, the United States and organization

国家或地区	种类	限度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$
中国	仅限于以苹果、山楂为原料制成的水果制品 (果丹皮除外), 果蔬汁类及其饮料	50
CAC	苹果汁 (包括用作其他饮料成分的苹果汁)	50
欧盟	果汁、浓缩果汁、果蜜、苹果酒和其他从苹果中提取或含有苹果汁的发酵饮料	50
	固体苹果产品, 包括苹果果酱、苹果蜜饯、直接食用的苹果泥等。	25
	婴幼儿苹果汁和固体苹果制品	10
美国	苹果汁和苹果制品	50

此外, 如果使用了被 AF 污染的药材作为原料生产中成药, 那么就会导致中成药的真菌毒素污染, 尤其以生粉投料的传统中药制剂如丸剂、散剂等, 由于不经过提取的步骤, 而使得污染情况更为严重。文献报道^[47], 处方中含有莲子等容易被黄曲霉污染的药材品种的参苓白术散、参苓白术颗粒及参苓白术丸中的 AF, 按《中国药典》2020 年版莲子项下限量标准计, 检出率及不合格率均较高。活血止痛散为当归、三七、乳香 (制)、冰片、土鳖虫、煅自然铜 6 味药材原粉直接入药, 土鳖虫属于易霉变药材, AF 检出率为 89%, 不合格率为 47%^[48]。李媛等^[49]对 6 种含土鳖虫的成方制剂中 9 种真菌毒素进行测定, 活血止痛胶囊、通心络胶囊、腰痛宁胶囊、复方三七胶囊、伤科接骨片几种制剂都检出不同量的 AF。72 批舒筋活血丸中共有 27 批样品检出 AF, 5 家生产企业均有样品涉及, 其中有 3 家企业共 13 批样品检出 AFB₁^[50]。

建议进一步完善易染 AF 药材品种的 AF 检查项, 同时对处方中含有易染 AF 的药材且以原粉入药的中成药中 AF 进行控制, 设置合理的限度, 切实保障人类用药安全。

3.2 其他种真菌毒素的控制

《中国药典》2020 年版中收载了真菌毒素测定法, 其中包含 AFB₁、AFB₂、AFG₁、AFG₂、OTA、呕吐毒素、ZEN、PAT、FB₁、FB₂ 及 T-2 毒素的测

定法。《中国药典》2020 年版中有 19 种药材品种设置了 AF 检查项, 并规定了限度, 薏苡仁项下设置了 ZEN 检查项, 并规定了限度。其他的真菌毒素只收录了方法, 并未有具体品种进行检测。

然而, 中药可能被多种真菌毒素污染, 中药中其他种真菌毒素的污染情况也值得关注。甘草药材中真菌毒素共检出 10 批次, 检出率为 90.9%, 涉及 AFB₁、FB₁、FB₂、FB₃ 及 OTA 等 5 种真菌毒素, 其中 10 批次样品检出 AF, 5 批次样品检出 FB, 4 批次样品检出 OT^[51]。毛丹等^[52]测定了肉豆蔻中 12 种真菌毒素, 结果表明肉豆蔻易感染 AF 及 OTA。王莎等^[53]考察了麦芽药材中 11 种真菌毒素的污染, 检出的真菌毒素有 5 种, 包含 AF、T-2 毒素、FB₂、OTA 及 DON。使君子中检出 AF、OT 及 ZEN^[54]。OTA 在甘草药材、肉豆蔻、人参、生姜、黄芪中检出率均较高, 检出量高达 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[55-57]; 薏苡仁、肉豆蔻、瓜蒌皮等中药材中发现 ZEN 污染^[14,58-59]; 薄荷、三七、地龙等药材容易被 FB 污染^[60-61]。

OTA 的毒性较高, 而且在食品及中药中检出率均较高, 很多国家设置了食品和饲料中 OTA 的限量检查。OTA 在甘草中检出率较高, 《欧洲药典》10.0 版^[27]对甘草、甘草提取物设置了 OTA 的限量检查。但《中国药典》2020 年版未对中药中 OTA 规定限量。因此, 为了保证中药的使用安全, 建议参照食品中 OTA 的限量标准, 对易染 OTA 的中药设置

OTA 的限量检查。

建议根据中药基质的特点,完善中药中真菌毒素的检测项目,设置合理的限度。

3.3 规范中药材的种植、加工与存储

土壤可能会被多种真菌感染,那么种植的中药也有被真菌感染的风险,从而代谢产生真菌毒素,危害人类健康。有研究表明^[62-63],连作可抑制土壤细菌、放线菌的生长,而促进真菌的生长,连作使得土壤的细菌和有益微生物逐渐减少,而真菌逐渐增加,连作使土壤由细菌型向真菌型转换。此外,种植过度密集可能造成通风不畅,也可能导致真菌对种植药材的感染。研究中药连作对真菌感染的风险,建立中药轮种或连作规范,科学规范种植,从种植源头控制真菌的污染。

发酵类中药是一种常用的中药发酵炮制品,包括淡豆豉、六神曲、半夏曲、建曲、胆南星等。由于发酵类中药的发酵过程较为开放,易遭杂菌污染,如果含氧量、温湿度控制不当,可能产生真菌,而被真菌毒素污染^[4,64],建议对发酵类中药的生产环节进行优化与控制,优先选择现代纯种菌发酵,严格控制参与催化分解作用的微生物种类和数量等,减少真菌毒素的产生。

中药不当的加工及贮藏可能产生真菌毒素,目前迫切需要规范易染真菌毒素的药材产地初加工及饮片加工,规范干燥、杀菌方法,建立中药贮藏规范,开展真菌毒素防控研究,从源头上减少 AF 污染的风险。研究易染 AF 的中药材品种适宜储存条件,避免在适宜产生 AF 的条件存储。同时,药材的含水量也会影响真菌毒素的产生,建议对药材设置合理的含水量范围,避免真菌毒素的产生。

3.4 真菌毒素污染不均匀

由于产毒真菌具有局部侵染的特性,而且产毒真菌在适宜环境可极短时间快速增长,代谢产生大量真菌毒素,进一步加剧了各个部位污染的差异。这就导致 AF 等真菌毒素污染呈现不规律、不均匀的特性,给检验工作及质量评价带来极大的挑战。

为避免发生污染样品被漏取的情况,保证检验结果的准确,进行 AF 检验时,不采用传统的四分法取样,而是取全部检验样粉碎并混匀后进行检验。为了保证抽检样品更能代表整体样品的情况,建议对抽检规范进行研究。

3.5 真菌毒素快速筛查研究

为了尽可能了解真菌毒素对中药的污染情况,

针对真菌毒素多样性及中药基质的复杂性,开发快速筛查方法,了解中药真菌毒素污染情况,研究中药真菌毒素的污染规律,为中医药的健康发展提供技术支撑,实现中药中真菌毒素的全面控制。

3.6 真菌毒素的累积风险评估

研究表明^[51-53,65-66],中药存在多种真菌毒素的污染,鉴于消费者可以通过多种途径接触到多种真菌毒素,因此,多种真菌毒素的累积暴露风险更加科学合理。已有研究提出,在暴露于 2 种或 2 种以上的毒素时,即使单个毒素浓度低于安全阈值水平,但是暴露于这种混合物仍可能会导致累积毒性效应^[3]。因此,建议开展多种真菌毒素的联合毒性研究,根据污染真菌毒素的种类、浓度、摄入量等,综合评价真菌毒素的整体暴露风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘丽娜,李耀磊,金红宇,等.免疫亲和净化 HPLC 柱后光化学衍生荧光法测定动物药中黄曲霉毒素[J].中草药,2017,48(6):1220-1224.
- [2] 隋凯,李军,卫锋,等.谷物中脱氧雪腐镰刀菌烯醇的高效液相色谱检测及质谱确证[J].分析化学,2005,33(11):1643-1646.
- [3] Alassane-Kpembi I, Schatzmayr G, Taranu I, et al. Mycotoxins co-contamination: Methodological aspects and biological relevance of combined toxicity studies[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(16): 3489-3507.
- [4] 刘妍,陈坚,谭贵良,等. QuEChERS-超高效液相色谱串联质谱法测定发酵黑茶中的 10 种真菌毒素[J].现代食品科技,2017,33(7):280-288.
- [5] Bräse S, Encinas A, Keck J, et al. Chemistry and biology of mycotoxins and related fungal metabolites[J]. Chem Rev, 2009, 109(9): 3903-3990.
- [6] Ülger T G, Uçar A, Çakıroğlu F P, et al. Genotoxic effects of mycotoxins[J]. Toxicon, 2020, 185: 104-113.
- [7] Alshannaq A, Yu J H. Occurrence, toxicity, and analysis of major mycotoxins in food[J]. Int J Environ Res Public Health, 2017, 14(6): 632-651.
- [8] 刘丽娜,金红宇,孙磊,等.中药材及部分制剂中黄曲霉毒素残留筛查报告及初步风险评估[J].中国药理学杂志,2015,50(17):1541-1546.
- [9] 刘丽娜,王莹,金红宇,等. HPLC 法测定虫草发酵粉中黄曲霉毒素残留量[J].药物分析杂志,2011,31(7):1256-1259.
- [10] 中国药典[S].一部.2010:343.
- [11] 赵祥升,应光耀,魏建和,等.中药中黄曲霉毒素 B₁污染概况[J].中国药物警戒,2018,15(10):608-616.

- [12] 中国药典 [S].一部. 2015: 375.
- [13] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 11.
- [14] 诸寅, 毛伟峰, 季申, 等. 上海市售薏苡仁中玉米赤霉烯酮的污染状况及暴露评估 [J]. 卫生研究, 2020, 49(5): 840-843.
- [15] Upton A. Science and judgement in risk assessment: Needs and opportunities [J]. *Environ Heath Perspect*, 1994, 102: 908-909.
- [16] Munn S J, Hansen B G. EU risk assessment: Science and policy [J]. *Toxicology*, 2002, 181/182: 281-285.
- [17] 赵丹宇. 危险性分析原则及其在食品标准中的应用 [M]. 北京: 中国标准出版社, 2001: 1.
- [18] Evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives [J]. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1999, 884: i-viii, 1-96.
- [19] 食品安全国家标准 食品中真菌毒素限量: GB 2761-2017 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [20] European Union. Commission Regulation (EU) No Commission regulation (EC) No. 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs (Text with EEA relevance) [J]. *Official Journal of the European Union*, 2010 (L364): 5-24.
- [21] European Union. Commission Regulation (EU) No 178/2010 of 2 March 2010 amending Regulation (EC) No 401/2006 as regards groundnuts (peanuts), other oilseeds, tree nuts, apricot kernels, liquorice and vegetable oil (Text with EEA relevance) [J]. *Official Journal of the European Union*, 2010 (L52): 32-43.
- [22] European Union. Commission Regulation (EU) No 1058/2012 of 12 November 2012 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels for aflatoxins in dried figs (Text with EEA relevance) [J]. *Official Journal of the European Union*, 2010 (L313): 14-15.
- [23] Codex Alimentarius Commission. CODEX General standard for contaminants and toxins in food and feed (Codex Stan 193-1995). 1995, http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/agms/pdf/CXS_193e.pdf.
- [24] 国际食品法典委员会. 食品和饲料中污染物和毒素通用标准: CXS 193-1995 [EB/OL]. [2023-04-23]. <http://sps.gdtbt.org.cn/noteshow-141990.html>.
- [25] FDA. Guidance for industry: Action levels for poisonous or deleterious substances in human food and animal feed [EB/OL]. (2000-07-31). <https://www.regulations.gov/document/FDA-2020-D-1956-0001>.
- [26] USP43-NF38 [S]. 2021: 561.
- [27] European Pharmacopoeia 10.0 [S]. 2020: 1450.
- [28] 香港中药材标准 [S]. 第五册. 2012: 128-131.
- [29] Tiemann U, Dänicke S. *In vivo* and *in vitro* effects of the mycotoxins Zearalenone and deoxynivalenol on different non-reproductive and reproductive organs in female pigs: A review [J]. *Food Addit Contam*, 2007, 24(3): 306-314.
- [30] Hasunuma H, Takagi M, Kawamura O, *et al*. Natural contamination of dietary rice straw with Zearalenone and urinary Zearalenone concentrations in a cattle herd [J]. *J Anim Sci*, 2012, 90(5): 1610-1616.
- [31] Marin S, Ramos A J, Cano-Sancho G, *et al*. Mycotoxins: Occurrence, toxicology, and exposure assessment [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60: 218-237.
- [32] Bolger M, Dinovi M, Renwick A, *et al*. WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 58 Safety evaluation of certain food additives and contaminants [M]. WHO, 2014.
- [33] Anukul N, Vangnai K, Mahakarnchanakul W. Significance of regulation limits in mycotoxin contamination in Asia and risk management programs at the national level [J]. *J Food Drug Anal*, 2013, 21(3): 227-241.
- [34] Van Egmond H P, Jonker M A. Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003 [J]. *FAO Food Nutr*, 2014, 5(9): 297-301.
- [35] EFSA. Scientific Opinion on the risks for public health related to the presence of Zearalenone in food [J]. *EFSA J*, 2011, 9(6): 2197.
- [36] Bascarán V, de Rojas A H, Chouciño P, *et al*. Analysis of ochratoxin A in milk after direct immunoaffinity column clean-up by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection [J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1167(1): 95.
- [37] Leszkowicz A P, Manderville R A. Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2007, 51(9): 1191.
- [38] Hohler D. Ochratoxin A in food and feed: Occurrence, legislation and mode of action [J]. *Z Ernährungswiss*, 1998, 37(1): 2-12.
- [39] 刘中勇, 刘津, 张喆, 等. 粮谷类食品中伏马毒素限量标准和检测方法进展 [J]. 粮食与饲料工业, 2009, 7: 45-47.
- [40] Planttner R D, Weisleder D, Shackelford D D, *et al*. A new fumonisin from solid cultures of *Fusarium moniliforme* [J]. *Mycopathologia*, 1992, 117: 23-28.
- [41] British Pharmacopoeia [S]. 2020: 2378.
- [42] Waskiewicz A, Golinski P, Karolewski Z, *et al*. Formation of fumonisins and other secondary metabolites by *Fusarium oxysporum* and *F. proliferatum*: A comparative study [J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2010, 27(5): 608-615.

- [43] Gelderblom W, Marasas W. Controversies in fumonisin mycotoxicology and risk assessment [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2012, 31(3): 215-235.
- [44] McMullen M, Jones R, Gallenberg D. Scab of wheat and barley: A re-emerging disease of devastating impact [J]. *Plant Dis*, 1997, 81(12): 1340-1348.
- [45] 周克权. 展青霉素的化学检测方法 [J]. 国外医学: 卫生学分册, 2001(1): 29-32.
- [46] LLewellyn G C, McCay J A, Brown R D, *et al*. Immunological evaluation of the mycotoxin patulin in female B₆C₃F₁ mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 1998, 36(12): 1107-1115.
- [47] 刘宁, 王萌萌, 金红宇, 等. 高效液相色谱-柱后光化学衍生法测定参苓白术散中黄曲霉毒素 G₂、G₁、B₂、B₁ [J]. 中国药事, 2012, 26(5): 442-445.
- [48] 聂黎行, 刘燕, 鲁静, 等. 活血止痛制剂质量评价与研究 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(2): 131-139.
- [49] 李媛, 张楠, 张亚锋, 等. QuEChERS 结合 UHPLC-MS 同时测定土鳖虫及其成方制剂中 9 种真菌毒素含量 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(1): 142-146.
- [50] 谢静, 杨惠莲, 冷静, 等. HPLC-柱后光化学衍生法测定 72 批舒筋活血丸中黄曲霉毒素 G₂、G₁、B₂、B₁ 的含量 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(3): 437-441.
- [51] 汪杨, 王嫣, 杨雅婷, 等. 甘草饮片中微生物及真菌毒素污染状况考察 [J]. 中国药师, 2021, 24(11): 2114-2117.
- [52] 毛丹, 叶林链, 王少敏, 等. LC-MS/MS 法同时测定中药肉豆蔻中 12 种真菌毒素 [J]. 中国药师, 2020, 23(7): 1311-1315.
- [53] 王莎, 孔维军, 杨美华. 同位素内标-超高效液相色谱串联质谱法检测麦芽中 11 种真菌毒素 [J]. 药学学报, 2016, 51(1): 110-115.
- [54] 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.
- [55] Trucksess M W, Weaver C M, Oles C J, *et al*. Use of multitoxin immunoaffinity columns for determination of aflatoxins and ochratoxin A in ginseng and ginger [J]. *J AOAC Int*, 2007, 90(4): 1042-1049.
- [56] 曹纪亮. 中药鸦胆子 and 生姜中黄曲霉毒素和赭曲霉毒素 A 的检测研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [57] 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.
- [58] 叶林链, 毛丹, 王少敏, 等. 肉豆蔻中赭曲霉毒素的测定及赭曲霉毒素产毒菌的分离鉴定 [J]. 分析试验室, 2021, 40(1): 7-11.
- [59] 王少敏, 黄晓静, 毛丹, 等. QuEChERS-超高效液相色谱串联质谱法同时测定中药瓜蒌皮中 22 种真菌毒素 [J]. 食品安全质量检测学报, 2018, 9(22): 5843-5850.
- [60] Altyn I, Twarużek M. Mycotoxin contamination concerns of herbs and medicinal plants [J]. *Toxins*, 2020, 12(3): 182.
- [61] 王少敏, 杜春晓, 刘贤贤, 等. QuEChERS-超高效液相色谱-串联质谱法同时测定三七中 26 种真菌毒素 [J]. 世界中医药, 2019, 14(4): 798-804.
- [62] Zhang S S, Lu J W, Wang S M, *et al*. Multi-mycotoxins analysis in *Pheretima* using ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry based on a modified QuEChERS method [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2016, 1035: 31-41.
- [63] Yao Z Y, Xing J J, Gu H P, *et al*. Development of microbial community structure in vegetable-growing soils from open-field to plastic-greenhouse cultivation based on the PLFA analysis [J]. *J Soils Sediments*, 2016, 16(8): 2041-2049.
- [64] Li X G, Ding C F, Hua K, *et al*. Soil sickness of peanuts is attributable to modifications in soil microbes induced by peanut root exudates rather than to direct allelopathy [J]. *Soil Biol Biochem*, 2014, 78: 149-159.
- [65] 任晓航, 杜锐, 张旭, 等. 中药外源性污染物检测技术的现代研究 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2480-2490.
- [66] 郭梦月, 庞晓慧. 中药材污染曲霉属真菌鉴定研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3933-3941.

[责任编辑 赵慧亮]