

安全监测

中药材提取前后重金属及有害元素转移率和分级别风险评估的研究*

左甜甜¹, 张磊², 金红宇^{1**}, 马双成^{1**}

(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100022)

摘要 目的: 通过对药材提取前后重金属及有害元素转移率的考察, 建立分级别的整合“点评估”模型, 为制定限量标准提供参考依据。**方法:** 分别用水煎煮、70% 乙醇溶液回流提取和 95% 乙醇溶液震荡提取川芎、黄连、水蛭、白花蛇舌草和海藻 5 种药材, 浓缩成浸膏, 采用电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS 法) 测定浸膏中重金属及有害元素的残留量。并采用分级别的风险评估方法, 对于药材提取前后重金属及有害元素残留量进行风险评估。其中第 1 级采用最大残留限量进行评估, 第 2 级采用监测数据进行评估, 第 3 级在第 2 级的基础上考虑加工因子等因素进行评估。**结果:** 不同提取方法得到的药材中重金属及有害元素的转移率均值均不足 10%。5 种药材中重金属及有害元素的提取率大多数符合水煎煮提取大于 70% 乙醇水回流提取大于 95% 乙醇水震荡提取的规律。就不同元素而言, 砷的提取率普遍高于其他元素。一级风险评估的结果表明川芎和水蛭中的铅和砷, 黄连中的铅, 海藻中的铅和镉可能对于部分人群具有一定的风险; 二级风险评估的结果表明, 水蛭中的砷, 海藻中的铅、镉和砷可能对于部分人群具有一定的风险; 三级风险评估的结果表明海藻中的砷可能对于部分人群具有一定的风险。**结论:** 提取后重金属及有害元素有很大一部分减少, 转移率不容忽视。本研究建立了中药外源性有害残留物的分级别的整合“点评估”模型。对于较低级别评估模型得到的较高风险的情况, 应一步采用更加精确的更高级别的评估模型进行评估。该风险评估模型的建立, 为制定限量标准提供参考依据。

关键词: 重金属; 有害元素; 转移率; 分级别风险评估; 限量标准; 川芎; 黄连; 水蛭; 白花蛇舌草; 海藻; 电感耦合等离子体质谱

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2017)08-1398-08

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.08.08

Research of transfer rates of heavy metals and harmful elements in tradition Chinese medicines before and after extraction and tiered risk assessment*

ZUO Tian-tian¹, ZHANG Lei², JIN Hong-yu^{1**}, MA Shuang-cheng^{1**}

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China;

2. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China)

Abstract Objective: To study the transfer rates of heavy metals and harmful elements in traditional Chinese medicines (TCMs) before and after extraction and establishing tiered risk assessment models in order to provide basis

* 国家十二五“重大新药创制”课题“中药质量安全检测和风险控制技术平台”(2014ZX09304307-002)

** 通信作者 金红宇 Tel:(010)67095994; E-mail:jhyu@nifdc.org.cn

马双成 Tel:(010)67095272; E-mail:masc@nifdc.org.cn

第一作者 Tel:(010)67095994; E-mail:zuotiantian2011@163.com

for the formulation of standards. **Methods:** Szechwan lovage rhizome, golden thread, leech, hedyotis diffusa and seaweed were extracted by water, 70% ethanol or 95% ethanol, and were concentrated into extraction. The heavy metals and harmful elements were detected by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method. Risk assessment for heavy metals and harmful elements in TCMs before and after extraction was done by tiered risk assessment approach. The first tiered risk assessment was assessed by maximum residue limits. The second tiered risk assessment was finished by monitoring data. The third tiered risk assessment was done based on the second tiered risk assessment and the processing factors were considered. **Results:** The average transfer rates of heavy metals and harmful elements in TCMs obtained by different extraction methods were less than 10%. The extraction rates of heavy metals and harmful elements of 5 kinds of TCMs followed the fact that water decoction extraction rates were larger than 70% ethanol reflux extraction rates. And 70% ethanol reflux extraction rates were larger than 95% ethanol shake extraction rates. For different elements, the extraction rates of arsenic were higher than those of other elements. The first tiered risk assessment results demonstrated that the lead and arsenic in szechwan lovage rhizome and leech, the lead in golden thread and lead and cadmium in seaweed may have certain risks for some people; The second tiered risk assessment results showed that the arsenic in the leech and the lead, cadmium and arsenic in seaweed might have risks for certain people; The third tiered risk assessment results displayed that the arsenic in seaweed might have risks for a part of population. **Conclusion:** Most of the heavy metals and harmful elements were reduced after extraction, and the transfer rates should not be ignored. The study established tiered risk assessment models for exogenous harmful residues in TCMs. For the high risk results got by lower tiered risk assessment models, a more precise and higher risk assessment model should be used to assess the risks. The establishment of the tiered risk assessment models provided references for the formulation of standards.

Keywords: heavy metals; harmful elements; transfer rates; tiered risk assessment; standards; szechwan lovage rhizome; golden thread; leech; hedyotis diffusa; seaweed; ICP-MS

中药的药效缓慢而持久,一旦中药被重金属污染,在人体中蓄积,会对人体正常的生理功能造成明显的损害^[1-3]。因此,中药中重金属及有害元素的研究是中药研究的重要方面^[4-8]。中药一般由药材或饮片煎煮后得到煎煮液或由药材经过提取制成制剂才能被患者服用。换言之,只有转移到煎煮液或制剂中的重金属及有害元素才可能被人体服用后吸收。本研究以具有代表性的根茎类、动物类、全草类、海洋性中药材为研究对象,采用 ICP-MS 法分别测定川芎 (*Ligusticum chuanxiong* Hort.)、黄连 (*Coptis chinensis* Franch)、水蛭 (*Hirudo nipponica* Whitman)、白花蛇舌草 [*Oldenlandia diffusa* (Willd.) Roxb.]、海藻 [*Sargassum fusiforme* (Harv.) Setch] 5 种药材中重金属及有害元素的残留量,并考察不同提取方式重金属及有害元素的转移规律。同时,建立分级别的整合“点评估”模型,对于药材提取前后重金属及有害元素进行分级别风险评估,作为中药重金属及有害元素风险评估的系列研究,为中药重金属及有害元素限量

标准的制定进一步提供依据。

1 仪器和材料

Agilent 7700X ICP-MS (安捷伦公司); Mars5 微波消解仪 (CEM 公司); Mill-Q 超纯水机 (Millipore 公司)。

铅、镉、砷、汞、铜单元素标准溶液购于国家标准物质研究中心,其浓度均为 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; 调谐溶液为锂、镁、钇、铈、铊、铋的混合标准溶液 (安捷伦公司,浓度: $1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,批号 5185-5959); 内标溶液为 $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 锂、钪、锆、铪、铟、铀、钽、钨、铼的混合内标溶液 (安捷伦公司,批号 5188-6525); 硝酸为微电子级 (Sigma-Aldrich 公司,批号 SZBD1060V), 水为高纯水。样品川芎、黄连、水蛭、白花蛇舌草和海藻分别来源于北京和祥康药房、北京卫仁中药饮片厂、北京德寿堂药房和北京时代千方大药房等,由中国食品药品检定研究院康帅助理研究员鉴定。

2 仪器工作参数

等离子气流量: $15.0 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$; 蠕动泵: $0.20 \text{ r} \cdot \text{s}^{-1}$; 雾化室温度: $2 \text{ }^\circ\text{C}$; 辅助气流量: $0.8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$; He 气流量:

5 mL·min⁻¹;载气流量:0.8 L·min⁻¹;射频功率:1 550 W;数据采样模式:跳峰采集模式;采样深度:10 mm;重复次数:3次;扫描次数:100次。

3 药材提取液的制备

将样品粉碎,过50目筛,精密称取川芎、黄连、水蛭、白花蛇舌草、海藻各2份,每份5g,将每份样品分为3组,第1组用70%乙醇溶液(8倍量)回流提取30 min,第2组用水(8倍量)煎煮30 min,第3组用95%乙醇溶液(8倍量)震荡提取30 min。分别将以上3种方式得到的溶液滤过,药材重复提取1次,合并滤液,减压浓缩至1~2 mL,用水转移至5 mL量瓶中并定容至刻度,即得药材提取液,备用。

4 供试品溶液、空白对照溶液的制备

精密称取药材粉末0.5 g或精密量取“3”中的药材提取液1 mL,置微波消解罐中,加硝酸8.0 mL,按《中国药典》2015年版四部通则方法^[9]消解样品,制备供试品溶液,同法同时制备试剂空白溶液。

5 检测方法确认

由于所采用的方法为《中国药典》2015年版四部通则^[9]通用方法,故仅以随行质量控制(包括精密程度试验、同位素内标试验及随行回收试验)来确认方法的适用性。

5.1 进样精密性

分别精密量取铅、镉、砷、汞单元素标准溶液,用5%硝酸溶液配成含铅、镉、砷、汞质量浓度分别为20、20、4、200 μg·mL⁻¹的混合标准溶液,连续进样5次,分别以各元素峰面积值计算RSD,铅、镉、砷、汞、铜的RSD分别为4.1%、2.4%、2.6%、2.7%、2.8%。

5.2 同位素内标

对整个测定过程的质量稳定性监控与评估。选取的同位素为⁶³铜、⁷⁵砷、²⁰²汞、¹¹⁴镉和²⁰⁸铅,⁶³铜和⁷⁵砷以⁷²锆为内标,¹¹⁴镉以¹¹钪为内标,²⁰²汞和²⁰⁸铅以²⁰⁹铋为内标。内标回收率均在80%~120%之间,结果符合残留检测要求。

5.3 加样回收率试验

取白花蛇舌草粉末6份,每份约0.5 g,精密称定,置消解罐中,加入混合标准溶液1 mL,按“4”项下自“加硝酸8.0 mL”起操作,测定,计算加样回收率,铅、镉、砷、汞、铜的回收率分别为98.3%、89.1%、89.6%、98.8%、86.1%,RSD分别为3.1%、2.7%、1.2%、3.7%、2.3%。

6 样品测定

川芎、黄连、水蛭、白花蛇舌草和海藻药材中铅、镉、砷、汞、铜残留量及转移率测定结果见表1。

表1 5种药材提取前后的铅、镉、砷、汞、铜的含量及转移率结果

Tab. 1 The contents of lead, cadmium, arsenic, mercury and copper in five types of TCMs pre-and post-extraction and their transfer rate results

药材 (TCM)	提取方式 (extract method)	元素 (element)	药材中的重金属含量 (content of heavy metals in TCMs before extraction)/ (mg·kg ⁻¹)	提取后的重金属含量 (content of heavy metals in TCMs after extraction)/ (mg·kg ⁻¹)	转移率 (transfer rate)/%
川芎 (szechwan lovage rhizome)	水煎煮 (decoction by water)	Pb	1.010	0.076	7.5
		Cd	1.016	0.025	2.4
		As	0.165	0.140	84.7
		Hg	0.062	0.010	16.1
		Cu	6.927	0.669	9.7
	70%乙醇水回流 (reflux by 70% ethanol)	Pb	1.010	0.076	7.5
		Cd	1.016	0.008	0.7
		As	0.165	0.196	118.6
		Hg	0.062	N.D	N.D
		Cu	6.927	0.606	8.8
	95%乙醇水震荡 (shake by 95% ethanol)	Pb	1.010	0.036	3.5
		Cd	1.016	0.006	0.6
As		0.165	0.083	50.2	
Hg		0.062	N.D	N.D	
Cu		6.927	0.060	0.9	
黄连 (golden thread)	水煎煮 (decoction by water)	Pb	1.888	0.145	7.7
		Cd	0.564	0.087	15.4
		As	0.171	0.287	28.1
		Hg	0.030	0.003	10.0
		Cu	16.041	0.937	5.8

表 1(续)

药材 (TCM)	提取方式 (extract method)	元素 (element)	药材中的重金属含量 (content of heavy metals in TCMs before extraction)/ (mg·kg ⁻¹)	提取后的重金属含量 (content of heavy metals in TCMs after extraction)/ (mg·kg ⁻¹)	转移率 (transfer rate)/%	
水蛭 (leech)	70% 乙醇水回流 (reflux by 70% ethanol)	Pb	1.888	0.023	1.2	
		Cd	0.564	0.010	1.7	
		As	0.171	0.045	26.4	
		Hg	0.030	N.D	N.D	
	95% 乙醇水震荡 (shake by 95% ethanol)	Cu	16.041	1.654	10.3	
		Pb	1.888	0.060	3.0	
		Cd	0.564	0.003	0.6	
		As	0.171	0.024	13.9	
	水煎煮 (decoction by water)	Hg	0.030	N.D	N.D	
		Cu	16.041	0.181	1.1	
		Pb	1.567	0.278	17.7	
		Cd	0.092	0.031	33.8	
	白花蛇舌草 (hedyotisdi-ffusa)	70% 乙醇水回流 (reflux by 70% ethanol)	As	6.477	1.507	23.3
			Hg	0.075	0.003	4.0
			Cu	16.031	0.225	1.4
			Pb	1.567	0.043	2.7
95% 乙醇水震荡 (shake by 95% ethanol)		Cd	0.092	0.005	5.1	
		As	6.477	0.996	15.4	
		Hg	0.075	N.D	N.D	
		Cu	16.031	0.356	2.2	
水煎煮 (decoction by water)		Pb	1.567	0.039	2.5	
		Cd	0.092	0.001	0.9	
		As	6.477	0.039	0.6	
		Hg	0.075	N.D	N.D	
海藻 (seadweed)		70% 乙醇水回流 (reflux by 70% ethanol)	Cu	16.031	0.028	0.2
			Pb	4.958	0.223	4.5
			Cd	1.920	0.086	4.5
			As	0.555	0.207	37.3
	95% 乙醇水震荡 (shake by 95% ethanol)	Hg	0.021	N.D	N.D	
		Cu	10.800	0.784	7.3	
		Pb	4.958	0.047	1.0	
		Cd	1.920	0.015	0.8	
	水煎煮 (decoction by water)	As	0.555	0.065	11.7	
		Hg	0.021	N.D	N.D	
		Cu	10.800	1.051	9.7	
		Pb	4.958	0.104	2.1	
	海藻 (seadweed)	70% 乙醇水回流 (reflux by 70% ethanol)	Cd	1.920	0.011	0.6
			As	0.555	0.031	5.5
			Hg	0.021	N.D	N.D
			Cu	10.800	0.128	1.2
95% 乙醇水震荡 (shake by 95% ethanol)		Pb	2.476	0.088	3.6	
		Cd	1.026	0.061	5.9	
		As	209.769	105.416	50.3	
		Hg	0.100	0.059	58.8	
水煎煮 (decoction by water)		Cu	2.193	0.139	6.3	
		Pb	2.476	0.038	1.5	
		Cd	1.026	0.061	5.9	
		As	209.769	68.141	32.5	
70% 乙醇水回流 (reflux by 70% ethanol)		Hg	0.100	N.D	N.D	
		Cu	2.193	0.054	2.5	
		Pb	2.476	0.045	1.8	
		Cd	1.026	0.007	0.5	
95% 乙醇水震荡 (shake by 95% ethanol)	As	209.769	0.571	0.5		
	Hg	0.100	N.D	N.D		
	Cu	2.193	0.029	1.3		
	Pb	2.476	0.029	1.3		

注 (note): 表中部分汞的结果为“N.D”,表示未检出(仪器检出限为 $3 \times 10^{-6} \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$); 重金属及有害元素的转移率 = 提取液中重金属及有害元素的残留量 / 药材提取前重金属及有害元素的残留量 $\times 100\%$ (The results of mercury in a part of TCMs were non-detected, which were expressed as “N.D”; The transfer rates of heavy metals and harmful elements rate = heavy metals and harmful elements in extracted liquid/heavy metals and harmful elements in TCMs before extraction $\times 100\%$)

将 5 种药材中铅、镉、砷、汞、铜的测定值低于 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的数据忽略不计, 5 种药材不同提取方法转移率进行对比统计, 见表 2。

将 5 种药材中铅、镉、砷、汞、铜的测定值低于 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的数据忽略不计, 5 种药材不同提取方法转移率进行对比统计, 见表 3。

表 2 5 种药材不同提取方式转移率统计情况 (%)

Tab. 2 Results of transfer rate of 5 types of TCMs with different extract methods

提取方式 (extract method)	范围 (range)	均值 (average)	中位值 (median)
水煎煮 (decoction by water)	1.4~37.3	9.8	7.3
70% 乙醇水回流 (reflux by 70% ethanol)	0.7~32.5	6.8	2.7
95% 乙醇水震荡 (shake by 95% ethanol)	0.2~5.5	1.6	1.1

表 3 5 种药材不同提取方法不同元素转移率统计情况 (%)

Tab. 3 Results of the transfer rates of different elements with different extract methods in 5 types of TCMs

元素 (element)	水煎煮 (decoction by water)			70% 乙醇水回流 (reflux by 70% ethanol)			95% 乙醇水震荡 (shake by 95% ethanol)		
	范围 (range)	均值 (average)	中位数 (median)	范围 (range)	均值 (average)	中位数 (median)	范围 (range)	均值 (average)	中位数 (median)
Pb	3.0~17.7	8.2	7.5	1.0~7.5	2.8	1.5	1.8~3.5	2.5	2.5
Cd	2.4~15.4	7.1	5.2	0.7~5.9	2.3	1.2	0.5~0.6	0.6	0.6
As	23.3~50.3	37.0	37.3	11.7~32.5	19.9	15.4	0.5~5.5	2.2	0.6
Cu	1.4~9.7	6.1	6.3	2.5~10.3	6.7	8.8	0.2~1.3	0.9	1.1

由表 1 和 2 统计结果可见, 汞在 5 种药材中的残留量均小于或等于 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 3 种方法提取得到的汞均未检出 (检出限为 $3 \times 10^{-5} \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。对于铅的转移率, 黄连、白花蛇舌草、海藻中铅的转移率符合水煎煮提取大于 95% 乙醇水震荡提取大于 70% 乙醇水回流提取的规律。对于砷的转移率, 川芎中砷的转移率, 符合 70% 乙醇回流提取大于水煎煮提取大于 95% 乙醇震荡提取的规律。对于铜的转移率, 水蛭、黄连和白花蛇舌草的转移率符合 70% 乙醇水回流提取大于水煎煮提取大于 95% 乙醇水震荡提取的规律。然而, 对于 5 种药材中 4 种元素的提取率大多数符合水煎煮提取大于 70% 乙醇水回流提取大于 95% 乙醇水震荡提取的规律。由表 3 可见, 就不同元素而言, 砷的提取率普遍高于其他元素, 其他元素提取率并无明显差异。

7 对于 5 种药材重金属及有害元素提取前后的分级风险评估

本研究采用分级别的整合“点评估”方式, 对于 5 种药材提取前后中铅、镉、砷、汞等元素分别进行评估。分级评估先从低级别的方法对暴露和毒性进行评估, 如不满足需要再逐渐提高评估级别, 综合利用各级评估方法, 是目前最有效利用数据的风险评估方法^[10]。例如, 在欧洲食品安全局 (EFSA) 2009 年推出的三唑类农药的累积风险评估工作范例中^[11], 第 1 级评估采用农药的最大残留限量 (MRL) 计算暴露量、进行评

估, 第 2 级采用监测数据代替 MRL 评估, 第 3 级是在第 2 级的基础上考虑加工因子等因素来评估, 第 4 级为概率评估方法。本文重点探讨前三级评估。

7.1 一级风险评估

7.1.1 危害识别和危害特征描述 2010 年第 73 次 JECFA 会议决定将原来镉的健康指导值修改为每千克体重每月可耐受摄入量 (PTMI) 为 $25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[12]。铅的健康指导值于 2010 年被 WHO 取消并重新评估, 新健康指导值有待给出, 为了便于计算, 采用 1999 年制定的每千克体重每周可耐受摄入量 (PTWI) 为 $25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[13]。砷的健康指导值于 2010 年被 WHO 取消并重新评估, 本文采用 1988 年制定的无机砷的健康指导值, PTWI 为 $15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[12]; 无机汞的 PTWI 为 $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[12]。

7.1.2 暴露评估 计算每人每周或每月每公斤体重重金属的摄入量, 其公式为: $\text{Exp} = F \times C \times 7$ 或 $30/W$ (1)

其中: Exp 为每人每周或每月每千克体重重金属摄入量, 单位为 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$; F 为中药材每天摄入量, 可参照药典规定的最大摄入量, 单位为 $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$; C 为中药材重金属的最大残留限量, 参照药典限量标准, 单位为 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; W 为某个体的体重, 一般为 60 kg; 7 或 30 为平均每周或每月的天数。

一级评估没有涉及药材的转移因子等问题, 因此仅以药材提取前重金属及有害元素的残留量进行评估。以黄连中镉的残留量为例, F 值参照药典

规定的黄连每日最大摄入量,为 $5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$; 药典未对于黄连的重金属及有害元素的限量作出规定,参照《中国药典》2015 年版植物药限量标准, C 值为 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。根据公式(1) 每人每月每千克体重镉的摄入量 $\text{Exp}=5 \times 0.3 \times 30/60=0.75 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$

7.1.3 风险描述 美国国家卫生基金会(NSF)认为每日由膳食补充剂中摄取的污染元素量占日总暴露量(从食物、水、环境等各种途径中摄取的总污染元素量)的 10% 不会引起健康风险^[14]。因此,将由公

式(1)得出的计算值与镉的健康指导值的 10% 进行比较,即 0.75 小于 2.5,认为由一级评估得到的黄连中镉的风险较小。

因为白花蛇舌草不是药典品种,故对其没有进行风险评估。类似地,川芎、黄连参照《中国药典》2015 年版植物药限量标准,水蛭、海藻分别参照《中国药典》2015 年版规定的限量标准,并将镉的 PTMI 值 25 折合成 PTWI 的值约为 6,计算每人每周每千克体重摄入药材中铅、镉、砷、汞的量,见表 4。

表 4 4 种药材中每千克体重每周理论最大摄入重金属及有害元素的量与健康指导值的比较 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)

Tab. 4 Comparison of theoretically weekly maximum intake of heavy metals and harmful elements per kilogram of body weight in 4 types of TCMs with health guidance value

元素 (element)	PTWI 的 10% (10% of PTWI)	每周理论最大摄入量 (theoretically weekly maximum intake)			
		川芎 (szechwan lovage rhizome)	黄连 (golden thread)	水蛭 (leech)	海藻 (seaweed)
Pb	2.5	5.8	2.9	3.5	7
Cd	0.6	0.4	0.2	0.4	5.6
As	1.5	2.3	1.2	1.8	/
Hg	0.4	0.2	0.1	0.4	0.1

注 (note): 药典没有对海藻中砷作出限量规定,故无法对其进行一级风险评估,以“/”表示 (There was no arsenic limit for sargassum in pharmacopeia, so its first level risk assessment was not included)

由表 4 统计结果可见,川芎中的铅和砷,黄连中的铅,水蛭中的铅和砷,海藻中的铅和镉可能对于部分人群具有一定的风险,因此需要采用更精确的数据进一步评估。

7.2 二级风险评估

7.2.1 危害识别和危害特征描述 铅、镉、砷的健康指导值同“7.1.1”项中所描述。

7.2.2 暴露评估 二级评估在一级评估的基础上,对于其风险较高的情况,进行风险评估。同时,因为药典没有规定海藻中砷的限量规定,故无法对其进行一级风险评估,直接对其进行二级评估。二级评估没有涉及药材的转移因子等问题,所以仅以药材提

取前重金属及有害元素的残留量进行评估。以黄连中铅的残留量为例,在二级评估中,公式(1)同样适用于计算每人每周或每月每公斤体重重金属及有害元素的摄入量,但不同的是 C 值为实际测定值 $1.888 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。根据公式(1) 每人每月每千克体重铅的摄入量 $\text{Exp}=5 \times 1.888 \times 7/60=1.1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

7.2.3 风险描述 将由公式(1)得出的计算值与铅的健康指导值的 10% 进行比较,即 1.1 小于 2.5,认为由二级评估得到的黄连中铅的风险较小。

同理,计算川芎中的铅和砷,水蛭中的铅和砷,藻中的铅、镉和砷的每人每周每千克体重摄入量,见表 5。

表 5 每千克体重每周平均摄入重金属及有害元素的量与健康指导值的比较 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)

Tab. 5 Comparison of weekly average intake of heavy metals and harmful elements per kilogram of body weight with health guidance value

元素 (element)	PTWI 的 10% (10% of PTWI)	每周平均摄入量 (weekly average intake)			
		川芎 (szechwan lovage rhizome)	黄连 (golden thread)	水蛭 (leech)	海藻 (seaweed)
Pb	2.5	1.2	1.1	0.5	3.5
Cd	0.6	/	/	/	1.4
As	1.5	0.2	/	2.3	293.7

注 (note): 因为二级风险评估对于一级风险评估风险较低的情况无需进行评估,故以“/”表示 (There was no need to assess the low risk results got from first level risk assessment, by the second level risk assessment. And these circumstances were expressed as “/”)

由表 5 统计结果可见,水蛭中的砷,海藻中的铅、镉和砷可能对于部分人群具有一定的风险,因此需要采用更精确的数据进一步评估。

7.3 三级风险评估

7.3.1 危害识别和危害特征描述 铅、镉、砷的健康指导值同“7.1.1”项中所描述。

7.3.2 暴露评估 三级评估对于二级评估风险较高的情况进行评估,同时涉及到药材提取后的转移因子等问题,因此以药材提取后转移到溶液中的重金属及有害元素的残留量进行评估。以水煎煮后海藻中砷的残留量为例,在三级评估中,公式(1)同样适用于计算每人每周或每月每公斤体重重金属及有害元

素的摄入量,但不同的是 C 值为提取后溶液中砷的残留量 $105.416 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。根据公式(1)每人每月每千克体重砷的摄入量 $\text{Exp}=12 \times 105.416 \times 7/60=147.6 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

7.2.3 风险描述 将由公式(1)得出的计算值与砷的健康指导值的 10% 进行比较,即 147.6 大于 1.5,认为由三级评估得到的海藻中的砷具有一定的风险。

同理,计算不同提取方式得到的水蛭中的砷,海藻中的铅、镉和砷每千克体重每人每周摄入量,见表 6。由表 6 统计结果可见,海藻中的砷可能对于部分人群具有一定的风险。

表 6 每周每千克体重平均摄入重金属及有害元素的量与健康指导值的比较 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)

Tab. 6 Comparison of weekly average intake of heavy metals and harmful elements per kilogram of body weight with health guidance value

元素 (element)	PTWI 的 10% (10% of PTWI)	每周平均摄入量 (weekly average intake)					
		水蛭 (leech)			海藻 (seaweed)		
		水煎煮 (decoction by water)	70% 乙醇水回流 (reflux by 70% ethanol)	95% 乙醇水震荡 (shake by 95% ethanol)	水煎煮 (decoction by water)	70% 乙醇水回流 (reflux by 70% ethanol)	95% 乙醇水震荡 (shake by 95% ethanol)
Pb	/	/	/	0.01	0.1	0.05	0.06
Cd	/	/	/	0.0004	0.09	0.09	0.01
As	1.5	0.5	0.3	0.01	147.6	95.4	0.8

注 (note): 因为三级风险评估对于二级风险评估风险较低的情况无需进行评估,故以“/”表示 (There was no need to assess the low risk results which were got from second level risk assessment, by the third level risk assessment. And these circumstances were expressed as “/”)

8 讨论和结语

药材、生产工艺等不同会导致重金属及有害元素的转移率不同。重金属及有害元素在加热回流提取及浓缩过程中只有部分转移到提取溶液中。制定中药重金属及有害元素限量标准,应以风险评估为基础,并兼顾诸多情况:应充分考虑中药不同煎煮及炮制方式等特点,以及不同元素在同种提取方式转移率不同的特点,同时,应考虑到药材与制剂的不同以及不同剂型给药方式、进入体循环方式不同等因素。

根据风险评估评估的方式,可分为点评估、分布式点评估和概率评估。根据评估的级别可分为 4 个级别。分级别的风险评估在国际上是一个全新的方向^[10]。本研究首次尝试将分级别的“点评估”策略应用于中药中重金属及有害元素的风险评估,为中药外源性有害残留物的风险评估提供新的思路。一、二级评估的特点为宁可高估风险,因而评估结果较为保守;三级评估,所用数据更加精确,有效利用重金属转移率数据,考虑重金属转移因子等因素进行评估,因此更加接近实际。

在后续研究中,考虑到重金属的形态、价态不同,其毒性不同^[15-17],建议对砷、汞等不同形态、价态以及不同形态、价态之间的转化进行进一步研究和评估。同时,建议建立不同人群的中药用药模式模型,借鉴国际先进风险评估理念,探索建立更加精确的“分布式点评估”模型和“概率评估”模型,以便在 WHO 推荐的健康指导值的基础上,制定科学、合理的重金属及有害元素限量标准。

参考文献

- [1] 胡麟,胡昌江,吴文辉,等.微波消解-ICP-MS法测定 3 种中药饮片及配方颗粒中的重金属及其转移率[J].中成药,2015,37(10):2238
HU L, HU CJ, WU WH, *et al.* Determination of heavy metals and their transfer rates in three traditional Chinese medicine decoction pieces and dispensing granules by microwave digestion-ICP-MS [J]. *Chin Tradit Pate Med*, 2015, 37(10): 2238
- [2] 孙艳,赵余庆.药食同源品中重金属的检测方法与思考[J].中草药,2011,42(11):2351
SUN Y, ZHAO YQ. Consideration and detection methods of heavy

- metals in medicinal and edible goods [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2011, 42(11): 2351
- [3] 郭伟. 中药中的重金属及其检测和去除方法[J]. *天津中医药*, 2010, 27(4): 351
- GUO W. Detection and removal methods of Heavy metal in Chinese traditional medicine[J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2010, 27(4): 351
- [4] 赵连华, 杨银慧, 胡一晨, 等. 我国中药材中重金属污染现状分析及对策研究[J]. *中草药*, 2014, 45(9): 1199
- ZHAO LH, YANG YH, HU YC, *et al.* Current situation analysis and countermeasures on contamination of heavy metal in traditional Chinese medicinal materials in China [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2014, 45(9): 1199
- [5] 李丽敏, 夏晶, 王欣美, 等. HPLC-ICP-MS 法研究 5 种含雄黄中成药的可溶性砷及其形态[J]. *中成药*, 2012, 34(11): 2118
- LI LM, XIA J, WANG XM, *et al.* Speciations of soluble arsenic in five Chinese patent medicines by HPLC-ICP-MS [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2012, 34(11): 2118
- [6] WU L, HU MF. Determination of As, Cd, Hg and Pb in medicinal herbs by ICP-MS [J]. *Chem Res Appl*, 2005, 17(4): 525
- [7] SCHEER J, FINDENIG S, GOESSLER W, *et al.* Arsenic species and selected metals in human urine: validation of HPLC/ICPMS and ICPMS procedures for a long-term population-based epidemiological study [J]. *Anal Methods*, 2012, 4(2): 406
- [8] B' HYMER C, CARUSO JA. Arsenic and its speciation analysis using high performance liquid chromatography and inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2004, 1045(1-2): 1
- [9] 中国药典 2015 年版. 四部 [S]. 2015:205
- ChP 2015. Vol IV [S]. 2015:205
- [10] 张磊, 李凤琴, 刘兆平. 食品中化学物累积风险评估方法及应用 [J]. *中国食品卫生杂志*, 2011, 23(4): 378
- ZHANG L, LI FQ, LIU ZP. Cumulative risk assessment of chemicals in food [J]. *Chin J Food Hyg*, 2011, 23(4): 378
- [11] European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on risk assessment for a selected group of pesticides from the triazole group to test possible methodologies to assess cumulative effects from exposure through food from these pesticides on human health [EB/OL]. (2009-06-19) [2009-10-30]. <http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/1167>
- [12] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Summary Report of the Seventy-third Meeting of JECFA [R/OL]. 2010 [2012-06-09]. <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/>
- [13] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Summary Report of the Seventy-third Meeting of JECFA [R/OL]. 2010 [2012-06-09]. <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/>
- [14] NSF International: Dietary Supplement-Standard 173, Metal Contaminant Accepted level [S]. 2003: 1
- [15] 陈秋生, 程奕, 孟兆芳, 等. 仿生提取-HPLC-ICP-MS 测定含雄黄中成药中可溶性砷含量 [J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(10): 1829
- CHEN QS, CHENG Y, MENG ZF, *et al.* Bionic extraction-HPLC-ICP-MS determination of soluble arsenic in Chinese traditional patent medicine containing realgar [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2010, 30(10): 1829
- [16] da SILVA EG, MATAVELI LR, ARRUDA MA. Speciation analysis of selenium in plankton, Brazil nut and human urine samples by HPLC-ICP-MS [J]. *Talanta*, 2013, 110: 53
- [17] CHEN H, CHEN J, JIN X, *et al.* Determination of trace mercury species by high performance liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry after cloud point extraction [J]. *J Hazard Mater*, 2009, 172(2): 1282

(本文于 2016 年 9 月 14 日收到)