

薏苡仁真菌毒素污染状况分析与暴露风险评估

张红霞¹, 江维克¹, 杨昌贵¹, 袁青松¹, 郭兰萍², 沈渊文¹, 温倪婷¹,
张进强¹, 周涛^{1*}

(1. 贵州中医药大学 中药民族药资源研究院, 贵州 贵阳 550025;

2. 中国中医科学院 中药资源中心, 北京 100700)

[摘要] 通过考察薏苡仁药材中真菌毒素的污染状况, 评估薏苡仁污染暴露的健康风险, 为中药材安全监管及真菌毒素限量标准的制(修)订提供科学指导。从全国五大药材市场收集薏苡仁药材 100 份, 采用 UPLC-MS/MS 测定样品中 14 种真菌毒素的含量, 经卡方检验和单因素方差分析, 结合污染数据建立基于 Monte Carlo 模拟法的概率评估模型, 利用暴露限值法(MOE)和安全限值法(MOS)进行健康风险评估。结果表明, 所测薏苡仁样本中玉米赤霉烯酮(ZEN)、黄曲霉毒素 B₁(AFB₁)、脱氧雪腐镰刀菌烯醇(DON)、杂色曲霉毒素(ST)、黄曲霉毒素 B₂(AFB₂) 检出率分别为 84%、75%、36%、19%、18%, 平均污染水平分别为 117.42、4.78、61.16、6.61、2.13 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$; 按照 2020 年版《中国药典》限量标准, AFB₁、黄曲霉毒素(AFs)、ZEN 存在一定程度的超标, 超标率分别为 12.0%、9.0%、6.0%。薏苡仁中 AFB₁、AFB₂、ST、DON、ZEN 暴露的健康风险较低, 但 86% 的样本存在 2 种及以上毒素混合污染, 需要引起重视。建议加强不同真菌毒素的联合毒性研究, 加快混合污染累积暴露评估和毒素限量标准的制(修)订工作。

[关键词] 薏苡仁; 真菌毒素; Monte Carlo 模拟; 暴露限值法; 风险评估

Contamination status and exposure risk of mycotoxins in Coicis Semen

ZHANG Hong-xia¹, JIANG Wei-ke¹, YANG Chang-gui¹, YUAN Qing-song¹, GUO Lan-ping², SHEN Yuan-wen¹, WEN Ni-ting¹,
ZHANG Jin-qiang¹, ZHOU Tao^{1*}

(1. Resource Institute for Chinese & Ethnic Materia Medica, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China;

2. National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] By investigating the contamination status and predicting the exposure risk of mycotoxin in Coicis Semen, we aim to provide guidance for the safety supervision of Chinese medicinal materials and the formulation (revision) of mycotoxin limit standards. The content of 14 mycotoxins in the 100 Coicis Semen samples collected from five major markets of Chinese medicinal materials in China was determined by UPLC-MS/MS. The probability evaluation model based on Monte Carlo simulation method was established after Chi-square test and One-way ANOVA of the sample contamination data. Health risk assessment was performed on the basis of margin of exposure (MOE) and margin of safety (MOS). The results showed that zearalenone (ZEN), aflatoxin B₁ (AFB₁), deoxynivalenol (DON), sterigmatocystin (ST), and aflatoxin B₂ (AFB₂) in the Coicis Semen samples had the detection rates of 84%, 75%, 36%, 19%, and 18%, and the mean contamination levels of 117.42, 4.78, 61.16, 6.61, and 2.13 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, respectively. According to the limit standards in the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition), AFB₁, AFs and ZEN exceeded the standards to certain extents, with the over-standard rates of 12.0%, 9.0%, and 6.0%, respectively. The exposure risks of Coicis Semen to AFB₁, AFB₂, ST, DON, and ZEN were low, while 86% of the samples were contaminated with two or more toxins, which needs more attention. It is suggested that the research on the combined toxicity of different mycotoxins should be strengthened to accelerate the cumulative exposure assess-

[收稿日期] 2022-08-04

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021B013); 贵州省高层次创新型人才项目(黔科合平台人才[2018]5638-2); 贵州省教育厅高校科研平台团队项目(黔教技[2022]021号); 贵州省科技计划成果应用及产业化项目(黔科合成果[2021]一般136); 中央本级重大增减支项目(2060302); 财政部和农业农村部国家现代农业产业技术体系项目(CARS-21); 贵州中医药大学大学生创新创业训练计划项目(贵中医大创合字(2020)52号)

[通信作者] *周涛, 教授, 研究方向为中药资源学, E-mail: taozhou88@163.com

[作者简介] 张红霞, 硕士研究生, 研究方向为中药及民族药资源分类鉴定及质量控制, E-mail: 2263813533@qq.com

ment of mixed contaminations and the formulation (revision) of toxin limit standards.

[Key words] Coicis Semen; mycotoxin; Monte Carlo simulation; margin of exposure method; risk assessment

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20221205.101

随着“健康中国”战略的深入实施,对优质中药材的需求持续增加,其安全性也成为当前关注的焦点^[1]。部分中药材因生产周期长且富含多糖、脂肪油、蛋白质等营养成分,在生产环节中易受产毒真菌感染而污染真菌毒素,给用药带来一定的安全风险^[2]。近年来国家药品质量抽检结果显示,外源真菌毒素污染成为影响中药材质量及安全的主要因素之一^[3]。真菌毒素具有致癌、致畸、致突变等毒害作用,在人体内蓄积可严重损害肝、肾功能^[4],尤其是黄曲霉毒素 B₁ (AFB₁),被国际癌症研究机构(IARC)划为 1 类强致癌物;赭曲霉毒素 A (OTA) 和伏马毒素(FUMs)被划为 2B 类可能致癌物^[5]。目前,已知的真菌毒素 400 余种,在中药材中污染率较高的包括黄曲霉毒素(AFs)、赭曲霉毒素(OTs)、烟曲霉毒素和玉米赤霉烯酮(ZEN)等^[6]。因此,全面了解中药材中真菌毒素的污染特征和风险水平,对保障其质量和患者用药安全具有重要的意义。

薏苡仁为禾本科植物薏苡 *Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-yuen* (Roman.) Stapf 的干燥成熟种仁^[7],是药食两用之佳品。我国是薏苡仁生产和消费大国,全国薏苡仁年产量在 55 万吨以上;约 140 个中成药以其为原料,年需求量在 5 万~10 万吨^[8]。然而,因薏苡仁富含碳水化合物、蛋白质等营养成分,在生产环节中易被产毒真菌感染而污染真菌毒素。欧盟农药数据库报告指出真菌毒素污染是薏苡仁安全风险的重要来源^[9];薏苡仁中 AFs 污染水平与贮藏时间、仓储条件有关,贮藏时间越长、仓储条件越差,受 AFs 污染越严重^[10];脱氧雪腐镰刀菌烯醇(DON)、ZEN、OTA 在薏苡仁中也有检出报道^[11-12]。可见,薏苡仁中真菌毒素污染的普遍性及种类的多样性给用药带来了一定的风险。

目前,对药用薏苡仁中真菌毒素的相关筛查多以 2020 年版《中国药典》中规定的 AFs、ZEN 2 类毒素为主^[13-14],且尚未对其安全风险进行有效评估,不能有效反映该药材受真菌毒素污染的情况和用药的安全风险。故本文运用超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)技术,对我国 5 个主要中药材市场销售的薏苡仁药材样本进行真菌毒素污染筛查,分

析受污染水平和特征,评估安全风险,为保障薏苡仁药材质量和患者用药安全以及相关监测标准、防控措施完善提供参考依据。

1 材料

1.1 药材与试剂

薏苡仁药材分别于 2020 年 9—12 月从河北安国、四川荷花池、江西樟树、广西玉林、贵州贵阳 5 大药材市场购买,每个市场收集到样品 20 批次,共计 100 批,自封袋密封保存于 4 ℃ 种子储藏箱,经贵州中医药大学江维克教授鉴定为禾本科植物薏苡 *C. lacryma-jobi* var. *ma-yuen* 的干燥成熟种仁;黄曲霉毒素 B₁ (AFB₁, 批号 0291904)、黄曲霉毒素 G₁ (AFG₁, 批号 1351809)、赭曲霉毒素 A (OTA, 批号 1641905)、伏马毒素 B₁ (FB₁, 批号 0012007) 对照品购于坛墨质检标准物质中心;黄曲霉毒素 B₂ (AFB₂, 批号 1H1B21)、黄曲霉毒素 G₂ (AFG₂, 批号 1I0F21)、赭曲霉毒素 B (OTB, 批号 1G0C25)、伏马毒素 B₂ (FB₂, 批号 2J0C09)、玉米赤霉烯酮(ZEN, 批号 1I0B15)、HT-2 (批号 1I1J17)、T-2 (批号 1I0G09)、脱氧雪腐镰刀菌烯醇(DON, 批号 2J0B05)、雪腐镰刀菌烯醇(NIV, 批号 1I0D15)、杂色曲霉毒素(ST, 批号 1I0C15) 对照品购于青岛普瑞邦有限公司,上述对照品纯度均≥99%。

1.2 仪器与设备

超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司, ACQUITY I-Class)、质谱仪(美国 Waters 公司, XEVO TQ-S)。

2 方法

2.1 真菌毒素的检测

参照沈渊文等^[15]建立的检测方法,并采取加样回收的方式验证了方法的准确性。

2.2 暴露评估模型的构建

2.2.1 薏苡仁临床用药剂量的统计分析 以中国知网数据库和《中药方剂大辞典》中收载含有薏苡仁药材的临床应用处方为数据来源,去除重复、未记载具体用量及非汤剂用药的处方,构建薏苡仁临床剂量数据库,采用频数分析法对其用量进行统计。

2.2.2 评估模型 依据美国环境保护署(USEPA)

发布的化学污染物健康风险评估模型,利用基于 Monte Carlo 模拟法的 Oracle Crystal Ball 风险评估软件,采用概率评估方法构建暴露评估模型,以日均估计摄入量(estimated daily intake,EDI)模拟居民摄入薏苡仁暴露主要污染真菌毒素的水平。对于 AFB₁ 等具有强基因毒性的无阈值化合物,本文采用暴露边界值(MOE)法对其进行健康风险的评估,根据公式(1)和(2)计算 MOE,若 MOE 大于 10 000,认为该毒素带来的健康分析可以接受,反之则存在风险^[16];对于 DON 等有阈值危险化合物的风险评估,依据食品添加剂联合专家委员会(JECFA)、欧洲食品安全局(EFSA)发布的每日最大耐受量(tolerable daily intake,TDI)来量化其对人体产生不良影响的限度值,以安全限值(MOS)来描述对人体产生的安全风险,根据公式(1)和(3)计算,若 MOS 小于 1 则表示该真菌毒素的暴露风险水平可以接受,反之则会对人产生不良影响^[17]。

$$EDI = \frac{C \times IR}{BW} \tag{1}$$

$$MOE = \frac{BMDL_{10}}{EDI} \tag{2}$$

$$MOS = \frac{EDI}{TDI} \tag{3}$$

式中 EDI 为日均估计摄入量(μg·kg⁻¹·d⁻¹);IR 为药材的日均摄入量(kg·d⁻¹);BW 为平均体质量,据《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》,我国居民平均体质量为 55 kg;C 为药材中真菌毒素的平均量(μg·kg⁻¹);BMDL₁₀ 为 90%置信区间内的基准剂量低可信区间低限值。

2.2.3 数据处理 基于 Monte Carlo 模拟法的 Oracle Crystal Ball 评估软件对测定样本中各毒素的含量后进行安德森-达令检验(Anderson-Darling test)、K-S 检验,对于未检出真菌毒素的样本,用 1/2 LOD(limit of detection)值代替,确定分布模型后计算薏苡仁中真菌毒素的暴露量。

3 结果与分析

3.1 加样回收率试验

按低(200 μL)、中(400 μL)、高(600 μL)3 个水平添加混合对照品溶液,按文献方法^[15]制备供试品溶液并测定,计算各真菌毒素的回收率和相对标准偏差。所测毒素回收率为 70.88%~116.2%,RSD 为 1.3%~5.0%,表明方法的准确性良好,可用于薏苡仁中 14 种真菌毒素的检测(表 1)。

表 1 真菌毒素加样回收率(n=3)

毒素种类	低水平		中水平		高水平	
	回收率	RSD	回收率	RSD	回收率	RSD
DON	103.5	3.6	116.2	1.7	102.8	1.2
AFB ₁	73.14	2.8	85.49	1.8	88.41	1.5
AFB ₂	101.6	2.5	104.7	1.9	94.64	2.1
AFG ₁	94.30	1.4	113.0	1.4	93.79	1.7
AFG ₂	95.61	1.4	88.75	2.0	104.4	1.5
OTB	97.85	2.4	96.15	1.6	114.9	1.5
OTA	82.36	3.5	77.10	2.0	70.88	3.5
HT-2	115.9	2.4	98.72	1.8	98.30	2.1
T-2	104.3	1.9	103.5	1.3	113.1	1.3
FB ₂	115.7	1.9	110.5	1.9	101.5	2.2
ZEN	94.57	1.5	94.11	1.6	84.30	1.6
ST	89.75	2.6	70.88	5.0	77.77	2.0
NIV	79.20	2.9	86.62	2.8	74.73	2.1
FB ₁	77.91	2.4	88.87	1.9	82.24	1.8

注: DON. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇; AFB₁. 黄曲霉毒素 B₁; AFB₂. 黄曲霉毒素 B₂; AFG₁. 黄曲霉毒素 G₁; AFG₂. 黄曲霉毒素 G₂; OTB. 赭曲霉毒素 B; OTA. 赭曲霉毒素 A; FB₂. 伏马毒素 B₂; ZEN. 玉米赤霉烯酮; ST. 杂色曲霉毒素; NIV. 雪腐镰刀菌烯醇; FB₁. 伏马毒素 B₁(表 2~5、图 2~3 同)。

3.2 市售薏苡仁中真菌毒素的总体污染情况

总体来看,所调查的 100 批次薏苡仁样品中有 90 批次存在不同程度的污染,总污染率达 90%; ZEN、AFB₁、DON、ST、AFB₂ 存在检出,检出率分别为 84%、75%、36%、19%、18%,污染值分别为 2.77~1 067.18、0.13~58.93、1.54~360.12、0.12~20.90、0.12~11.22 μg·kg⁻¹。2020 年版《中国药典》规定薏苡仁中 AFB₁、AFs、ZEN 不得过 5、10、500 μg·kg⁻¹,参照标准 AFB₁、AFs、ZEN 的超标率分别为 12%、9%、6%(表 2);2020 年版《中国药典》未收载有 DON、ST 的限量标准,超标情况无法评判,需要引起重视。

表 2 薏苡仁真菌毒素污染情况

毒素种类	污染水平/μg·kg ⁻¹	检出率/%	超标率/%
ZEN	2.77~1 067.18	84	6
AFB ₁	0.13~58.93	75	12
DON	1.54~360.12	36	—
ST	0.12~20.90	19	—
AFB ₂	0.12~11.22	18	—
AFs	0.13~70.15	19	9

注:—,2020 年版《中国药典》未收载该毒素的限量标准,无法判断其超标情况。

3.3 市售薏苡仁中真菌毒素的混合污染情况

所测 100 批薏苡仁药材中,受 2 种及以上毒素

污染的药材占总样品数的 86%, 占阳性样本的 96.63% (图 1)。其中, 有 39 批被 2 种毒素污染, 占总样本及阳性样本的 39%、43.82%; 35 批被 3 种真菌毒素污染, 占总样本及阳性样本的 35%、39.33%; 12 批被 4 种真菌毒素的污染, 占总样本

及阳性样本的 12%、13.48%。值得关注的是, 在薏苡仁中 AFB₁、ZEN、DON 常常同时检出或以两两组合的形式检出, 可见该药材同时受多种真菌毒素混合污染的现象较为严重, 该情况应引起重视。

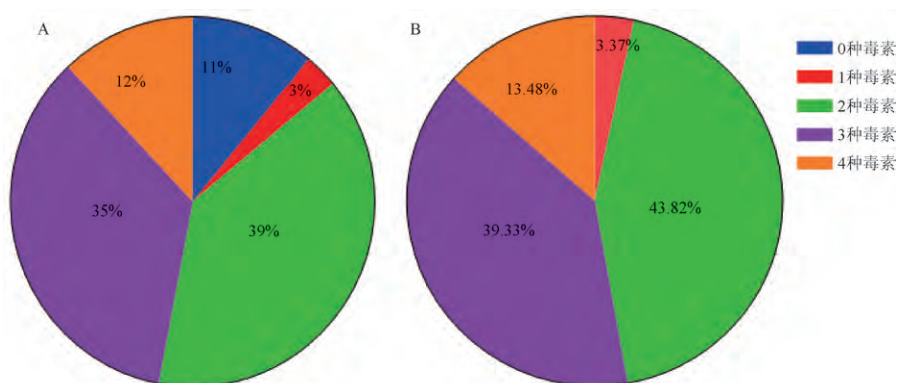


图 1 100 批薏苡仁样品中混合毒素污染情况 (A) 及阳性样本中混合毒素污染情况 (B)

Fig. 1 Contamination of mixed mycotoxins in 100 Coicis Semen samples (A) and contamination of mixed toxins in positive samples (B)

3.4 不同市场薏苡仁中真菌毒素的污染水平

从检出率来看 (图 2), DON 在不同市场间为 15%~75%, 来自贵州贵阳药材市场的样品检出率 (75%) 最高; AFB₁ 检出率为 10%~70%, 来自江西樟树药材市场的样品检出率 (70%) 最高; 除贵州贵阳外, 其余 4 个市场均检出 AFB₂, 检出率为 20%~25%; ZEN 检出率为 70%~95%, 来自四川荷花池、河北安国市场的样品检出率最高, 为 95%; ST 检出率为 5%~50%, 贵州贵阳药材市场的样品检出率最

高, 为 50%。而从 5 种毒素的污染水平来看 (图 3), DON 在四川荷花池、江西樟树间存在显著性差异, 广西玉林、贵州贵阳收集的薏苡仁中 ST 污染水平显著低于其余 3 个市场 ($P < 0.05$), 而 AFB₁、ZEN、AFB₂ 污染水平在各药材市场间差异不显著。故将数据汇总后取均值得 DON、AFB₁、AFB₂、ZEN、ST 的污染水平分别为 61.16、4.78、2.13、117.42、6.61 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 用于计算通过临床服用薏苡仁途径摄入 5 种真菌毒素的 EDI 概率分布。

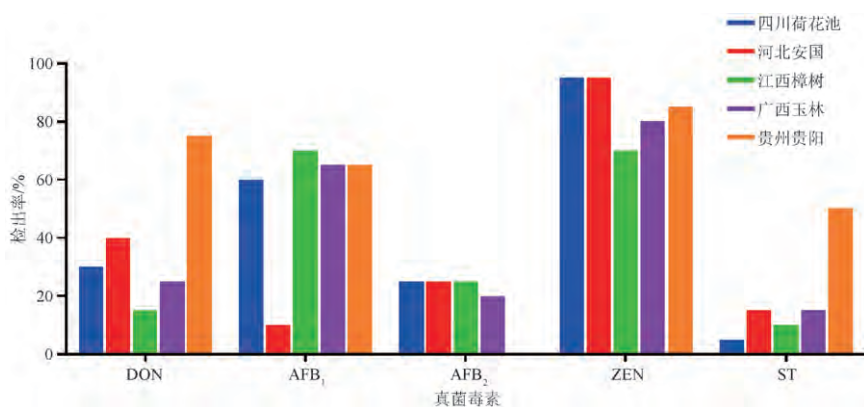
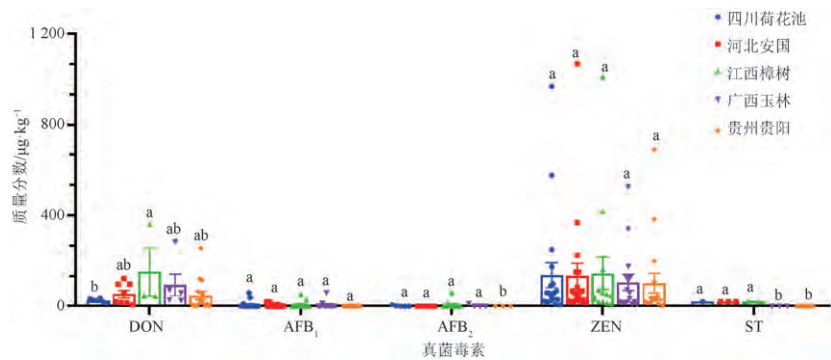


图 2 不同药材市场薏苡仁中真菌毒素的检出率

Fig. 2 Detection rates of mycotoxins in Coicis Semen samples from different markets of Chinese medicinal materials



以各个市场检出真菌毒素的样品进行统计分析,不同字母表示差异显著($P<0.05$)。

图3 不同药材市场薏苡仁中真菌毒素的污染水平($\bar{x}\pm s, n=20$)

Fig. 3 Contamination levels of mycotoxins in Coicis Semen samples from different markets of Chinese medicinal materials ($\bar{x}\pm s, n=20$)

3.5 薏苡仁受真菌毒素污染的健康风险评估

所测薏苡仁药材主要受 AFB₁、AFB₂、ST、ZEN、DON 污染,基于国际癌症研究机构(IARC)和 JEC-FA 报告,AFB₁、AFB₂ 是一类没有阈值的化学风险物质,ST 的结构与 AFs 类似,故 3 种毒素采用 MOE 法进行风险评估;DON、ZEN 属于有阈值危险化合物则采用 MOS 法进行风险评估。

3.5.1 薏苡仁临床用药日均剂量的统计分析 通过对 715 个含有薏苡仁的临床用药处方进行分析,薏苡仁临床用药的剂量阈为 2~200 g,使用率最高的为 30 g,频率为 48.39%,其余使用率较高的依次为 20 g (15.80%),15 g (13.71%),共计 557 频次,占 77.90% (图 4)。2020 年版《中国药典》规定薏苡仁临床使用剂量为 9~30 g,超范围用药占剂量数的 10.49%,约 90% 的薏苡仁处方的剂量是在药典指导下使用的。故以 30 g 作为薏苡仁临床每日用量用于后续的风险评估。

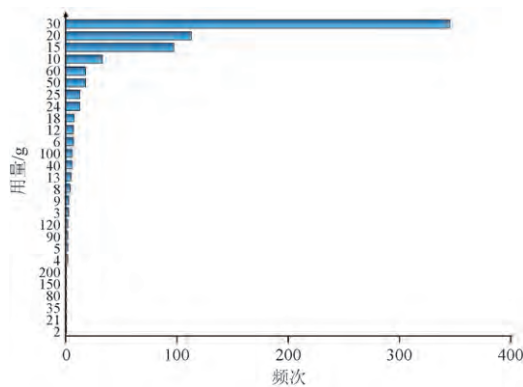


图4 薏苡仁日常使用剂量的统计

Fig. 4 Statistical results of daily dose of Coicis Semen

3.5.2 健康风险的暴露量评估 利用基于 Monte Carlo 模拟法的 Oracle Crystal Ball 风险评估软件以薏苡仁中 AFB₁、AFB₂、ST、ZEN、DON 的含量(C)、薏苡仁每日摄入量(IR)和平均体质量(BW)为影响因子建立模型,利用公式(1)计算通过食用薏苡仁途径摄入 5 种毒素的 EDI 概率分布,进行 1 000 次 Bootstrap 抽样,每个抽样结果进行 10 000 次模拟(表 3)。本研究采用平均值、中间值、95%分位和 97.5%分位统计量作为日暴露量指标进行分析,以 95%分位的值作为高摄入人群的暴露值。AFB₁、AFB₂、ST、ZEN、DON 暴露量的 95%分位分别为 3.297 4、3.182 3、3.151 9、3.228 4、3.313 2 ng·kg⁻¹·d⁻¹。

表3 薏苡仁中 AFB₁、AFB₂、ST、ZEN、DON 的暴露值

Table 3 Exposure values of Coicis Semen to AFB₁, AFB₂, ST, ZEN, DON

毒素种类	暴露值				
	平均值	中间值	90%分位	95%分位	97.5%分位
AFB ₁	0.084 7	0.078 2	2.500 1	3.297 4	4.094 3
AFB ₂	0.119 8	0.112 8	2.449 1	3.182 3	3.923 1
ST	0.076 2	0.090 0	2.422 0	3.151 9	3.888 7
ZEN	0.070 9	0.075 6	2.454 5	3.228 4	3.953 8
DON	0.136 5	0.123 4	2.501 9	3.313 2	4.089 1

3.5.3 膳食暴露风险评估 参照 EFSA 报告, AFB₁、AFB₂、ST 的 BMDL₁₀ 分别为 0.17、0.25^[18]、0.16 mg·kg⁻¹(BW)·d⁻¹^[19],带入公式(2)计算得到 ST、AFB₁、AFB₂ 的 MOE 均大于 10 000(表 4),表明通过服用薏苡仁导致 AFB₁、AFB₂、ST 暴露的健康风险较低,但高摄入量人群的健康风险明显高于平均摄入人群。

表 4 薏苡仁中 ST、AFB₁ 及 AFB₂ 的 MOE 计算

Table 4 MOE of ST, AFB₁, and AFB₂ in Coicis Semen

毒素种类	MOE	
	高摄入人群	平均摄入人群
ST	64 744. 76	167 669. 15
AFB ₁	12 802. 81	32 456. 72
AFB ₂	66 798. 62	173 832. 77

参照 EFSA 报告, DON、ZEN 的 TDI 分别为 1 000、200 ng·kg⁻¹(BW)·d⁻¹^[20-21], 带入公式(3) 计算得到 DON、ZEN 的 MOS 均小于 1(表 5), 表明通过服用薏苡仁导致 DON、ZEN 暴露的健康风险可以接受^[21]。

表 5 薏苡仁中 DON 及 ZEN 的 MOS 计算

Table 5 MOS of DON and ZEN in Coicis Semen

毒素种类	MOS	
	高摄入人群	平均摄入人群
DON	0. 003 313 2	0. 000 136 5
ZEN	0. 016 142 0	0. 000 354 5

4 讨论

薏苡仁药材蛋白质类成分丰富, 贮藏不当时易受镰刀菌属和曲霉属等真菌侵染, 这些真菌会产生 AFB₁、AFB₂、DON、ZEN 等毒素^[22], 这可能是薏苡仁样本 AFB₁、AFB₂、DON、ZEN、ST 毒素检出率较高的原因。依据 2020 年版《中国药典》规定, 所测薏苡仁药材中 AFB₁、AFs、ZEN 存在一定程度的超标, 超标率分别为 12. 0%、9. 0%、6. 0%, 虽现今尚缺乏 ST、DON 的限量标准, 不便进行安全风险判定^[7], 但应引起中药行业的关注。从文献报道来看, 在麦芽、肉豆蔻、黄芪、白茅根、土鳖虫等中药材中 DON 有检出, 若长期摄入 DON 污染的食物会引起机体内分泌和神经系统病变^[23]; ST 结构与 AFs 相似, 具有免疫毒性、遗传毒性和致癌性, 该毒素在中药材中未见检测报道, 但在小麦、玉米等粮食作物中存在。本研究首次从薏苡仁药材中检测到 ST 毒素, 且检出率达到了 19. 0%, 建议后期继续对该毒素跟踪监测。

中药材受多种真菌毒素混合污染的情况较为普遍, 应引起行业内的关注和重视。肉豆蔻^[24]、黄芪^[25]、沙棘^[26]等中药材中均同时检测到了 AFB₁、AFB₂、OTA 等多种真菌毒素; 沈渊文等^[15]从不同市场收集的太子参样本中检测到 9 种真菌毒素, 其中 19. 24% 的样本受 2 种及以上真菌毒素的污染。在

本次调查中, 有 86% 的薏苡仁样本受到 2~4 种真菌毒素同时污染。相关研究表明在多种真菌毒素混合污染下, 毒性往往会增强或形成累积效应。ZEN 与 AFB₁、DON 与 AFB₁ 联合暴露时对蓝鳃太阳鱼细胞 (BF-2) 的毒性比单独暴露更强; ZEN 与 DON 联合暴露时对人肝癌细胞 (HepG2) 及巨噬细胞 (RAW264. 7) 同样表现出更强的细胞毒性^[27-28]。因此, 针对易霉变中药材开展多种真菌毒素的监测和累积风险评估非常有必要。

临床服用薏苡仁导致 AFB₁、AFB₂、ST、DON、ZEN 暴露的健康风险较低, 即使对高摄入人群, 其安全风险也在可接受范围内, 但仍需引起重视。因真菌毒素摄入量与调查期间药材受污染的程度相关, 贮藏年份长和阴雨、潮湿等恶劣气候都有可能增加毒素的累积量^[29]。目前对中药材真菌毒素风险评估的研究尚未建立科学的方法体系, 只能按照食品膳食暴露风险评估的方法进行, 而中药材在使用方式、频率及适用人群上均与其存在较大差异, 因此建立适合于中药材真菌毒素风险评估的方法体系非常必要。由于缺乏中药材处方用量、使用频率以及毒素在制剂过程中的迁移转化等基础数据, 给风险评估增加了难度^[30-31]。故建议针对易霉变的中药材, 开展临床用量和疗程的调研, 基于大样本分析真菌毒素的污染水平, 并开展中药材中真菌毒素迁移转化规律的研究, 为构建适合中药服用特点的健康风险评估模型提供依据。

综上, 薏苡仁药材易受多种真菌毒素的污染, 带来的安全风险虽然不高, 但生产中仍要加强防控。针对中药材中真菌毒素迁移转化规律不清、多种毒素复合污染毒性机制不明的情况, 建议开展不同真菌毒素的联合毒性研究, 加快构建混合污染累积暴露评估模型, 为中药材真菌毒素限量标准的制(修)订提供科学依据。

[参考文献]

[1] 黄菊, 李耿, 张霄潇, 等. 新时期下中医药产业发展的有关思考[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(17): 4799.
[2] 周恒, 王少敏, 季申. 中药中真菌毒素污染的现状及防控对策[J]. 中国食品药品监管, 2022(3): 110.
[3] 《国家药品抽检年报(2021)》发布[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(3): 296.
[4] JAFARZADEH S, HADIDI M, FOROUGH M, et. al. The control of fungi and mycotoxins by food active packaging: a review[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022, 28: 1.

- [5] PIETSCH C. Risk assessment for mycotoxin contamination in fish feeds in Europe[J]. *Mycotoxin Res*, 2020, 36(1): 41.
- [6] 王文珺,孙双艳,叶金,等. 我国现行真菌毒素检测标准概述[J]. *食品安全质量检测学报*, 2019, 10(4): 837.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [8] 李发耀,石明,黄其松. 中国薏仁米产业发展报告(2019No. 3) [M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2019.
- [9] 孙楚绿,慕静. 发达国家食品安全科学监管及对我国的启示: 以欧盟监管谷物真菌毒素为例[J]. *科技管理研究*, 2016(21): 226.
- [10] 诸晨,钱勇. 高效液相色谱-质谱联用法测定薏苡仁药材中黄曲霉毒素[J]. *食品安全质量检测学报*, 2019, 10(5): 1273.
- [11] 邱文倩,林坚,陆秋艳. 福建省售薏苡仁常见真菌毒素污染状况研究[J]. *海峡预防医学杂志*, 2019, 25(6): 8.
- [12] 刘云翔,周荣荣,詹志来,等. 薏苡仁中呕吐毒素酶联免疫检测方法的建立[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(24): 6581.
- [13] 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.
- [14] 王晓红,豆金彦,肖正国. 不同储藏条件下薏苡仁中真菌毒素含量变化的研究[J]. *西部中医药*, 2018, 31(8): 20.
- [15] 沈渊文,杨昌贵,江维克,等. 太子参 14 种真菌毒素同步检测方法的建立及污染状况研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(3): 628.
- [16] 武琳霞,李培武,丁小霞,等. 农产品真菌毒素混合污染与累积风险评估研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2018, 9(14): 3553.
- [17] 王小博. 水产品中常见真菌毒素的污染调查及对虾中残留的风险评估[D]. 湛江: 广东海洋大学, 2017.
- [18] European Food Safety Authority (EFSA). Risk assessment of aflatoxins in food[J]. *EFSA J*, 2020, 18(3): 6040.
- [19] European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on the risk for public and animal health related to the presence of sterigmatocystin in food and feed[J]. *EFSA J*, 2013, 11(6): 3254.
- [20] European Food Safety Authority (EFSA). Risks to human and animal health related to the presence of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms in food and feed[J]. *EFSA J*, 2017, 15(9): 4718.
- [21] European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on the risks for public health related to the presence of zearalenone in food[J]. *EFSA J*, 2011, 9(6): 2197.
- [22] 石庆楠. 薏米霉变菌系鉴定及其毒素污染评价[D]. 贵阳: 贵州大学, 2017.
- [23] 刘慧,吴颖,黄华. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇及其衍生物检测方法的研究进展[J]. *食品科学*, 2021, 42(15): 356.
- [24] 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.
- [25] LI Y F, DU Y, ZHAO J J, et al. Dilute-and-shoot based UPLC-MS/MS method for multimycotoxins analysis in Astragali Radix[J]. *J AOAC Int*, 2019, 102(4): 1186.
- [26] 杨兴晶,刘妍如,唐志书,等. 超高效液相色谱-串联质谱法快速测定沙棘药材及食品制品中 10 种真菌毒素[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(2): 366.
- [27] ZHOU H, GEORGE S, LI C, et al. Combined toxicity of prevalent mycotoxins studied in fish cell line and zebrafish larvae revealed that type of interactions is dose-dependent[J]. *Aquat Toxicol*, 2017, 193: 60.
- [28] ZHOU H, GEORGE S, HAY C, et al. Individual and combined effects of aflatoxin B₁, deoxynivalenol and zearalenone on HepG2 and RAW 264. 7 cell lines[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 103: 18.
- [29] 聂秀美,慕平,赵桂琴,等. 贮藏年限对裸燕麦种带真菌和真菌毒素的影响[J]. *草业学报*, 2021, 30(6): 106.
- [30] 隋鸣,孔丹丹,丁淑敏,等. 中药中外源性污染物的健康风险评估研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(21): 5593.
- [31] 田婧卓,刘素彦,高月,等. 论含马兜铃酸中药的风险评估、安全用药与科学监管: 马兜铃酸种类不同毒性各异, 检控马兜铃酸 I/II 是关键[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(14): 3693.

[责任编辑 吕冬梅]