

# 动物药中甲基汞和无机砷的检测方法及限量

## 编制说明

提出单位：中国医学科学院药用植物研究所

归口单位：中华中医药学会

起草单位：中国医学科学院药用植物研究所、北京中医药大学、北京市药品检验研究院、中国中药公司、上海市药材有限公司、无锡中德伯尔生物技术有限公司、盛实百草药业有限公司、山西振东制药股份有限公司、北京振东光明药物研究院有限公司、亳州市沪谯药业有限公司、北京园禾方圆植物科技股份有限公司、上海复振科技有限公司、北京鸿测科技发展有限公司。

主要起草人：杨美华、孙晓波、骆骄阳、翟华强、郭洪祝、兰青山、李琦、罗长财、李刚、李安平、秦文杰、张洪坤、王其丰、孟宪军、曹丽娟、陈涌、徐涛、张连中、豆小文、王玉丹、郭梦月、秦家安、孔丹丹、张磊、赵祥升、何春娇。

## 二〇二二年三月

### 目 次

一、工作简况 .....	3
1. 任务背景 .....	3
2. 任务来源 .....	7
3. 标准起草单位 .....	7
二、主要技术内容 .....	8
1. 动物药中汞和砷形态检测前期研究 .....	8
2. 31 种动物药中汞、砷元素形态残留分析 .....	8
3. 86 批土鳖虫中汞、砷元素形态分析及风险评估 .....	11
4. 20 种含土鳖虫中成药中汞、砷形态分析 .....	117
5. 32 批海螵蛸中汞、砷形态分析 .....	20
6. 20 批金钱白花蛇中汞形态分析及风险评估 .....	22
7. 蕲蛇、蜈蚣、地龙中汞、砷形态分析 .....	24
8. 多元素不同形态同时检测新技术研究 .....	29
三、主要编制过程 .....	30
（一）成立标准起草组 .....	30
（二）详细工作内容 .....	32
四、与国内外同类标准的对比和最新标准采用情况 .....	33
五、与现行强制性国家标准或政策法规的关系 .....	36
六、代表性分歧意见的处理经过和依据 .....	36
七、宣传、贯彻标准和后效评价标准的要求和措施 .....	37
八、废止现行有关标准的建议 .....	38

# 一、工作简况

## 1. 任务背景

### 1.1 动物药中重金属限量标准制定的意义

动物药是中药资源的重要组成部分,有着悠久的历史使用历史。自《神农本草经》就有动物药的收载,历代本草收录动物药最多的本草为明代李时珍的《本草纲目》,收录动物药461种,占24.4%<sup>[1]</sup>。历代本草和《中国药典》收录动物药情况见表1。自20世纪60年代起,经资源考察和文献整理,形成了一系列现代本草,如《中华本草》、《中国中药资源志要》等,其中也包括动物志,如《中国动物药志》、《动物本草》等,其中收载的动物药数量愈发增多,《中国动物药资源》中收载的动物药数量达2215种。

表1 我国历代本草及历版《中国药典》动物药收录情况<sup>[1]</sup>

年代	数目	载药总数	动物药数	比例 (%)
汉代	《神农本草经》	365	67	18.4
梁代	《本草经集注》	730	113	15.5
唐代	《新修本草》	850	128	15.1
宋开宝年间	《开宝本草》	983	149	15.2
宋大观年间	《证类本草》	1749	326	18.6
明代	《本草纲目》	1892	461	24.4
清代	《本草纲目拾遗》	706	122	17.3
当代	2005版《中国药典》	553	52	9.4
当代	2010版《中国药典》	641	51	8.0
当代	2015版《中国药典》	618	51	8.3
当代	2020版《中国药典》	618	51	8.3

2005年版至2020版《中国药典》中动物药收载数量为51~52种,占比为8.0%~9.4%;收载含动物药的中成药数量分别为165种、376种、461种、504种,数量大幅增加,占中成药比例为28.9%~35.1%。其中,2020版《中国药典》收载的动物药及分类见表2。

表2 2020版《中国药典》收载动物药及分类

动物分类	动物药名称
环节动物门	水蛭、地龙
软体动物门	瓦楞子、石决明、牡蛎、珍珠、珍珠母、蛤壳、海螵蛸
节肢动物门	九香虫、土鳖虫、五倍子、虫白蜡、蜂房、蜂蜡、蜂蜜、蜂胶、桑螵蛸、斑蝥、蝉蜕、僵蚕、冬虫夏草、蜂胶、全蝎、蜈蚣
两栖纲	蛤蟆油、蟾酥
爬行纲	龟甲、鳖甲、乌梢蛇、金钱白花蛇、蛇蜕、蕲蛇、龟甲胶、蛤蚧
哺乳纲	人工牛黄、牛黄、水牛角、血余炭、猪胆粉、羚羊角、鹿角、

	鹿角霜、鹿茸、麝香、体外培育牛黄、鹿角胶、阿胶
鱼纲	海龙、海马
鸟纲	鸡内金

由表2可知，2020版《中国药典》收录的动物药种类多，差异大，原动物的生活环境和生态环境差异很大。加之不同动物的活动幅度不同，在食物链中所处地位不同，其生物富集过程不同，比植物药的重金属研究更为复杂。

环境污染的日益严重，加之在动物养殖、药材加工和储藏过程中的不规范，均易导致动物药中重金属污染。前期研究表明，动物药中重金属污染问题较为突出。根据《中医药—中药材重金属限量》ISO国际标准，动物类药材的铅、砷、汞、镉的超标率分别为33.33%、16.67%、12.00%和28.00%，在所有类的药材中超标率最高<sup>[2]</sup>。另有学者采用ICP-MS法测定了18种动物药中重金属与有害元素残留量并进行风险评估。结果表明，18种共58批动物药的总体合格率为74.1%，其中铅、镉、砷、汞元素均存在超标情况，其合格率分别为91.4%、89.7%、86.2% 和96.6%<sup>[3]</sup>。由此可见，动物药中重金属污染现状较为严峻。然而，目前我国中药材重金属限量标准及法规中只对部分动物药进行了限制，见表3，给动物药中重金属的检测及监管增加了难度<sup>[4]</sup>。

表3 《中国药典》2020版中动物药重金属及有害元素的限量标准

动物药	铅 (mg/kg)	镉 (mg/kg)	砷 (mg/kg)	汞 (mg/kg)	铜 (mg/kg)	重金属总量
地龙	/	/	/	/	/	30
龟甲胶	/	/	/	/	/	30
鹿角胶	/	/	2	/	/	30
牡蛎	5	0.3	2	0.2	20	/
阿胶	5	0.3	2	0.2	20	/
水蛭	10	1	5	1	/	/
珍珠	5	0.3	2	0.2	20	/
海螵蛸	5	5	10	0.2	20	/
蛤壳	5	0.3	2	0.2	20	/
蜂胶	8	/	/	/	/	/

结合表3及已有的研究工作可以发现现行的重金属限量存在以下两个问题：

(1) 对于部分残留水平高的动物药品种无限量规定；(2) 对具有高毒形态残留的动物药，无法进行有效控制。由于不同形态的重金属毒性可能相差极大，单以总量控制的模式存在明显弊端。

## 1.2. 重金属形态限量的重要性

重金属与有害元素毒性和生物有效性不仅与其浓度相关，还取决于其化学形

态<sup>[5-7]</sup>。其中，有机汞因其具有亲脂性和生物放大效应，毒性大于无机汞，例如甲基汞（MeHg）的毒性要远高于离子汞（Ion-Hg），并且 MeHg 具有极强的生物亲和力，更容易进入体内，主要侵犯中枢神经系统，典型症状为末梢感觉错乱、视野收缩、运动性共济失调等，其还可透过胎盘屏障，对胎儿脑细胞发育造成严重损害<sup>[8]</sup>。日本水俣病事件就是由 MeHg 污染食物链引起的，人体血液中 MeHg 的含量超过 0.2 mg/kg 就会出现中毒症状<sup>[9]</sup>。进入海洋、湖泊和河流的汞会被水生生物群转化为 MeHg，并在包括鱼类和贝类在内的水生食物网中积累。研究表明，MeHg 还会对发育中小孩和成人的心血管系统（血压调节、心率变异性和心脏病）产生不利影响。此外，一些研究还表明 MeHg 与癌症有关，具有致癌性<sup>[10]</sup>。

甲基汞已被列入 2B 类致癌物清单中，GB 2762-2017 规定水产动物及其制品中 MeHg 的限量值为 0.5 mg/kg，联合国粮食及农业组织和世界卫生组织（FAO/WHO）联合食品添加剂专家委员会（JECFA）规定 MeHg 的暂定每周可耐受摄入量（PTWI）为 1.6 µg/kg 体重，美国环境保护署（EPA）规定人体每日摄入 MeHg 的参考剂量（RfD）为 0.1 µg/kg。不同组织制定了有关 MeHg 在食品中毒理学参考值（TRV），不同组织制定的参考值有所不同，大多数为每周 0.7~2.1 µg/kg，如表 4 所示。

表 4 不同组织制定的有关甲基汞在食品中毒理学参考值（TRV）<sup>[11]</sup>

Organisme Année	NOAEL µg Hg/g (cheveux)	BMD µg Hg/g (cheveux) ou µg/L (sang)	Facteur d'incertitude	VTR jour <sup>a</sup> µg/kg de p.c.	VTR semaine <sup>a</sup> µg/kg de p.c.
ITER-PR (ICF Kaiser) [34] 1998		21 µg/g (BMD <sub>L10</sub> )	3	RfD : 0,3 à 1	2,1 à 7
ATSDR [30,35] 1999/2001	15,3		4,5	MRL : 0,3	2,1
NRC [4] 2000		12 µg/g (BMD <sub>L05</sub> )	10	RfD : 0,1	0,7
RiVM [36] 2001	15,3		10	TDI : 0,1	0,7
US-EPA [37] 2001		49-79 µg/L (BMD <sub>L05</sub> )	10	RfD : 0,1	0,7
JECFA 2003/2006 [13,38]	14 (composite BMD/NOAEL)	14 µg/g (composite BMD/NOAEL)	6,4	0,23	DHTP : 1,6
Santé Canada [39] 1997/2007	10		5	DJAP : 0,2	1,4
EFSA [3] 2012	11,5 (composite BMD/NOAEL)	11,5 µg/g (composite BMD/NOAEL)	6,4	0,19	DHTP : 1,3

NOAEL : no observed adverse effect level ; BMD : benchmark dose ; RfD : reference dose ; MRL : minimum risk level ; TDI : tolerable daily intake ; DJAP : dose journalière admissible provisoire ; DHTP : dose hebdomadaire tolérable provisoire.  
<sup>a</sup> En italique : dose calculée pour permettre les comparaisons.

对于砷（As）而言，无机砷的毒性大于有机砷，亚砷酸盐化合物的可溶性、迁移性和毒性更高<sup>[12]</sup>，三价砷（As(III)）的毒性是五价砷（As(V)）的 60 倍，是一甲基砷（MMA）的 70 倍<sup>[13]</sup>；而有机态的 As 中，MMA 的毒性要强于其他的有机态 As，砷甜菜碱（AsB）、砷胆碱（AsC）等则基本无毒，以砷化合物的半数致死量 LD<sub>50</sub> 计，其毒性由大到小依次为 AsH<sub>3</sub> > As(III) > As(V) > MMA > DMA >

TMAO > AsC > AsB > As<sup>[14,15]</sup>。重金属与有害元素主要通过生物链的富集作用进入动物或人体，其富集倍数可高达  $10^6 \sim 10^7$ <sup>[16,17]</sup>。动物药是来源于动物的药物，为动物的全体、器官或组织等，相较于植物药，其在生物链中富集有机态元素的途径更广，残留问题也变得越来越突出<sup>[4]</sup>，应给予足够的重视。

欧洲食品安全局（EFSA）和联合国粮食及农业组织和世界卫生组织（FAO/WHO）联合食品添加剂专家委员会（JECFA）对膳食无机砷暴露进行的两项毒理学评估研究表明，长期接触无机砷会对人体产生一系列不良影响，包括皮肤损伤、癌症、发育毒性、神经毒性、心血管疾病、葡萄糖代谢异常和糖尿病等<sup>[18]</sup>。EFSA 和 JECFA 提供了关于无机砷每天基准剂量水平（BMDL） 0.3~8  $\mu\text{g/kg}$ （BMDL01, EFSA），肺癌、皮肤癌和膀胱癌的风险增加 1%；2~7  $\mu\text{g/kg}$ （BMDL0.5, JECFA），使肺癌风险增加 0.5%。但在两次评估中，由于缺乏数据，对无机砷的含量进行了若干估计，因此需要更具体的以无机砷为重点的物种形成数据<sup>[19]</sup>。

然而，目前动物药的重金属与有害元素残留研究并不系统和深入，品种涉及不全面，且主要围绕残留总量开展研究<sup>[3]</sup>，2020 版《中国药典》收录了阿胶、水蛭、蜂胶、牡蛎、蛤壳、珍珠、海藻、海螵蛸等动物药的重金属与有害元素限量标准<sup>[20]</sup>。虽有风险评估工作，但基本是参考当前的国家或国际标准关于总残留量限量的初步分析<sup>[2]</sup>。据统计，目前动物药蟾酥、蜈蚣检测过 AsB 和 AsC<sup>[21,22]</sup>，全蝎检测过六种 As 元素形态；尚未发现动物药中 Hg 元素形态检测的报道，部分有海产品中 Hg 元素形态研究。综上所述，动物药中重金属形态亟待深入研究，并建立相应的质量控制方案。

### 1.3 亟需建立动物药中重金属形态限量

现行的《中国药典》中共收录了10种动物药的重金属总量限量，以及铅、镉、砷、汞、铜限量。从中可发现部分重金属限量值较比通则中的限量均有不同程度的提高，例如，2020版《中国药典》中砷的限量为10 mg/kg，其原因可能是海螵蛸中砷形态主要为几乎无毒的AsB，无机态砷含量相对较低。但仅以提高砷总量的控制模式也存在明显漏洞，无法监管因环境污染或不规范的市场行为所带来的风险。更重要的是，研究发现部分动物药中无机砷或甲基汞的残留量较高（例如蕲蛇中的甲基汞，地龙中无机砷等），现有的重金属限量标准难以实现有效监管。

因此，亟待制定适合动物药特点的重金属限量标准，对于易污染高毒形态重金属的动物药，制定重金属形态限量。

## 1.4 制定本限量标准的意义

动物药是中药资源的重要组成部分，《中国药典》中近 1/3 的中成药含有动物药，但动物药中重金属研究相对滞后，质量控制薄弱，目前仅有少数品种对重金属总量进行了规定。众所周知，重金属形态不同，毒性迥异。目前中药中重金属限量是采取总量控制的模式，但研究发现部分动物药（如蕲蛇、乌梢蛇、地龙等）中甲基汞或无机砷的残留水平高，少数药材中重金属残留以这类高毒形态为主，单以总量控制难以保证其安全性。

本项目首次提出动物药中汞、砷形态的限量标准，根据动物药中重金属残留特点，进行精细化、个性化的限量标准制定，切实有效保障药材的安全性，同时也为中药饮片和中成药等终端产品提供安全保障。本项目将引领中药中重金属限量标准向精细化、个性化方向发展，制定科学的、符合品种特点的中药重金属限量标准，并最终推荐为行业标准或国家标准。

## 2. 任务来源

本任务来源于中国医学科学院医学与健康科技创新工程协和重大协同创新项目“中药安全风险预警及防控”（No. 2017-I2M-1-013）课题，由中国医学科学院药用植物研究所负责组织完成，立项时间是 2017 年，项目首席专家杨美华研究员；国家自然科学基金（No. 82074009）课题，由中国医学科学院药用植物研究所负责组织完成，立项时间是 2021 年，项目负责人骆骄阳副研究员；国家级外专项目“中药中重金属形态分析、风险评估及国际标准研制”（G20200001511），由中国医学科学院药用植物研究所负责组织完成，立项时间是 2021 年，项目负责人骆骄阳副研究员。

## 3. 标准起草单位

中国医学科学院药用植物研究所、北京中医药大学、北京市药品检验所、中国中药公司、上海市药材有限公司、无锡中德伯尔生物技术有限公司、盛实百草药业有限公司、山西振东制药股份有限公司、北京振东光明药物研究院有限公司、亳州市沪谯药业有限公司、北京园禾方圆植物科技股份有限公司、上海复振科技有限公司。

二、主要技术内容

1. 动物药中汞和砷形态检测前期研究

项目申报团队前期搭建了重金属与有害元素形态与价态研究平台，建立了中药中 Hg、As、Cr 元素形态检测方法，适用对象涵盖了 16 种植物药、31 种动物药、24 种矿物药及成方制剂。另外，针对复杂的生物样品（血液、尿液、组织样本），进行了样品前处理方法摸索，实现了生物样品中痕量重金属形态的准确分析。所建立的分析方法在灵敏度、重复性、回收率、分析效率等方面具有明显的优势。具体研究的中药汇总如图 1 所示。

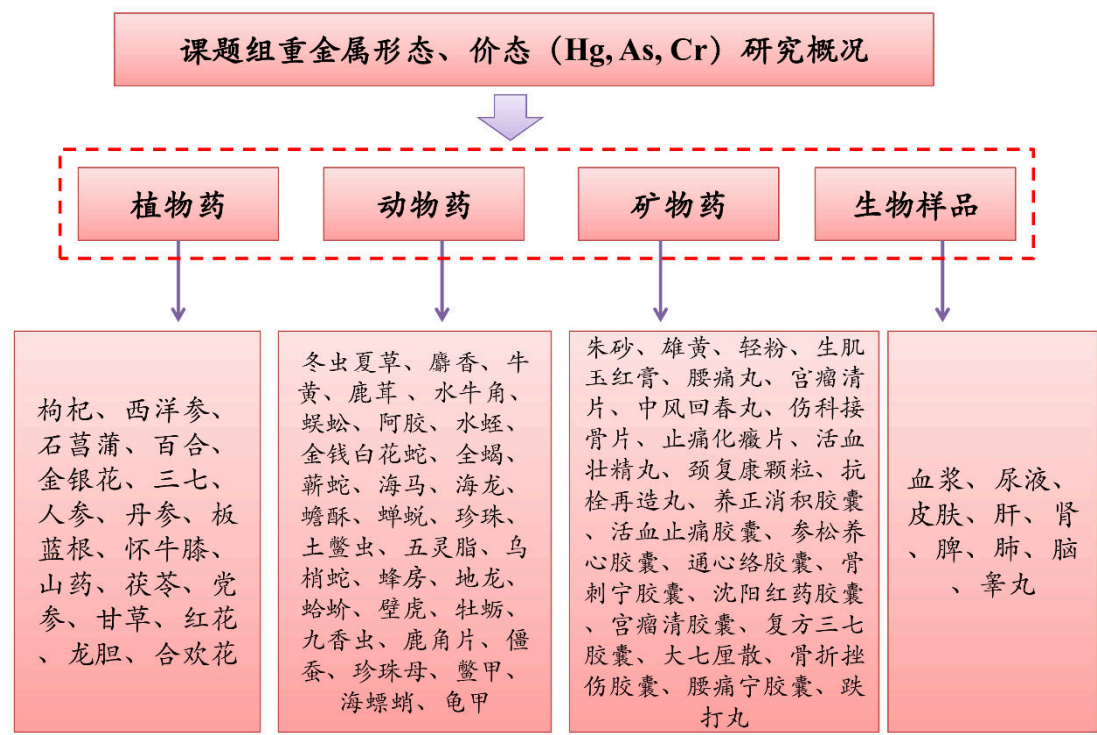


图 1 项目申请小组重金属形态研究概况

2. 31种动物药中汞、砷元素形态残留分析

重金属与有害元素的毒性与其形态直接相关。项目申报团队建立了基于 HPLC-ICP-MS 的动物药中汞、砷形态分析方法，在此基础上检测了 31 种动物药（含 2015 版《中国药典》项下 29 个品种）中不同形态汞、砷的残留量。本研究以扇贝和冻干人尿标准物质作为参照，对方法进行校验（表 5，表 6）。结果发现，不同形态汞、砷的 LOQ 为 0.1~0.65  $\mu\text{g/kg}$ ，回收率为 86.9%~116.6%，RSD



为 1.49%~4.23%。31 种动物药共 87 个批次均检测到  $\text{Hg}^{2+}$ ，含量为 2.39~6567  $\mu\text{g/kg}$ ；12 种动物药共 33 个批次检测到 MeHg，含量为 2.83~319.7  $\mu\text{g/kg}$ ；所有动物药样品中均未检测到 EtHg（表 7）。31 种动物药中不同砷形态的检出率分别为：As(III)：96.77%，As(V)：100%，MMA：45.16%，DMA：90.32%，AsB：93.55%，AsC：22.58%（表 8）。根据不同形态毒性强弱，Hg 残留高风险的品种为：蕲蛇、金钱白花蛇、乌梢蛇、蜈蚣；As 残留高风险的品种为：地龙、蕲蛇、乌梢蛇、九香虫。

研究结果提示，重金属总量与形态并非呈简单的正相关。以 Hg 元素为例，大部分动物药品种以  $\text{Hg}^{2+}$  为主（如地龙、蝉蜕），少部分则以 MeHg 为主（如蛇类动物药）。蕲蛇的  $\text{Hg}^{2+}$  含量低于 10  $\mu\text{g/kg}$ ，但其中 MeHg 含量高达 300  $\mu\text{g/kg}$ ，提示该品种的风险较高，相较于地龙更有控制必要。另外，地龙中 As（III）和 As（V）含量高，而海洋动物药中 AsB 与 AsC 含量高。由于不同形态的重金属毒性可能相差极大，单以总量控制的模式存在明显弊端。

表 5 扇贝标准物质中汞形态 HPLC-ICP-MS 检测. (n=3)

Certified reference material	Analyte	Found ( $\mu\text{g/kg}$ )	Certified value ( $\mu\text{g/kg}$ )
Scallop GBW10024	Ino-Hg	18.14±0.54	
	MeHg	24.45±0.95	
	EtHg	ND	
	Total Hg	42.59±1.49	40±7
ND: not detected			

表 6 冻干人尿标准物质中砷形态 HPLC-ICP-MS 检测. (n=3)

Certified reference material	Analyte	Found ( $\mu\text{g/kg}$ )	Certified value ( $\mu\text{g/kg}$ )
lyophilized human urine GBW09115	$\text{As}^{3+}$	11.25±0.10	11.4±0.225
	DMA	62.45±2.3	64.5±4.5
	MMA	16.12±0.50	15.45±1.2

以上结果表明所建立的方法适合于动物药中 As、Hg 元素形体的定量分析。

表 7 三十一一种动物药中汞形态检测结果

Types	Batch number	Hg <sup>2+</sup> (µg/kg)			MeHg (µg/kg)		
		Batch 1	Batch 2	Batch 3	Batch 1	Batch 2	Batch 3
Bombyx Batryticatus	3	1595	1601	144.3	ND	ND	ND
Bubali Cornu	3	2.39	2.76	3.46	2.83	3.23	3.33
Margarita	3	5.07	7.56	59.25	ND	ND	ND
Faeces Trogopteroni	3	529.1	1562	42.58	ND	ND	ND
Scorpio	3	38.04	29.66	21.53	53.97	47.31	39.91
Pheretima	3	2888	4120	43.74	10.07	ND	16.56
Testudinis Carapax et Plastrum	3	10.19	7.94	22.08	ND	ND	ND
Eupolyphaga Steleophaga	3	728.2	738.1	21.18	ND	ND	ND
Cervi Cornu Pantotrichum	3	8.58	10.74	19.66	ND	ND	ND
Asini Corii Colla	3	4.44	6.34	3.65	ND	ND	ND
Cervi Cornu	3	1604	778.2	9.90	ND	ND	ND
Ostreae Concha	3	12.91	33.21	10.50	ND	ND	ND
Cicadae Periostracum	3	3036	3406	127.6	ND	ND	ND
Margaritifera Concha	3	146.0	119.2	9.51	ND	ND	ND
Trionycis Carapax	3	15.93	32.09	10.59	ND	ND	ND
Gecko	3	7.63	24.13	11.96	21.59	91.97	30.22
Scolopendra	3	9.87	14.25	19.22	131.4	186.6	156.6
Hirudo	3	12.56	14.73	15.12	ND	ND	17.12
Zaocys	3	5.25	8.23	4.50	97.49	104.5	47.80
Hippocampus	3	7.59	23.82	8.48	37.92	17.45	14.53
Gekko Japonicus Dumeril et Bibron	3	6567	397.3	22.73	41.11	50.93	45.15
Agkistrodon	3	4.08	8.11	7.38	313.1	319.7	6.99
Syngnathus	3	8.32	8.52	7.05	7.75	9.37	11.82
Vespae Nidus	3	145.5	66.00	128.0	ND	ND	ND
Aspongopus	3	52.39	67.80	49.05	ND	ND	ND
Sepiae Endoconcha	3	56.36	20.56	10.15	ND	ND	ND
Bufonis Venenum	3	33.22	54.55	14.37	ND	ND	ND
Bungarus Parvus	3	48.87	72.71	15.74	158.1	225.4	137.8
Bovis Calculus	1	229.9	/	/	ND	ND	ND
Moschus	1	54.63	/	/	ND	ND	ND
Cordyceps	1	240.6	/	/	ND	ND	ND

ND: not detected; /: not applicable

表 8 三十一種動物藥中砷形態檢測結果

Types	Batch number	As(III) (μg/kg)	As(V) (μg/kg)	MMA (μg/kg)	DMA (μg/kg)	AsB (μg/kg)	AsC (μg/kg)
Bombyx Batryticatus	3	132.7±100.6	17.28±5.77	ND	<LOQ	3.81±0.58	ND
Bubali Cornu	3	16.90±4.02	7.16±0.79	9.11±0.73	45.67±5.50	3.76±0.75	ND
Margarita	3	ND	3.50±0.51	ND	<LOQ	1.80±0.14	ND
Faeces Trogopteroni	3	49.29±41.29	19.73±6.32	ND	28.34±3.04	16.64±2.40	ND
Scorpio	3	19.91±4.41	11.67±4.27	ND	2.47±0.48	17.12±7.10	ND
Pheretima	3	1883±391.5	431.8±100.1	ND	32.12±2.34	311.6±12.70	ND
Testudinis Carapax et Plastrum	3	24.16±23.99	3.10±2.07	ND	<LOQ	5.29±0.88	ND
Eupolyphaga Steleophaga	3	178.2±228.0	30.56±8.23	ND	48.87±5.65	37.96±1.45	ND
Cervi Cornu Pantotrichum	3	4.39±0.39	3.55±0.98	ND	<LOQ	2.64±0.48	ND
Asini Corii Colla	3	19.69±0.86	7.46±1.77	ND	<LOQ	1.59±0.36	ND
Cervi Cornu	3	53.52±45.26	6.00±1.58	ND	<LOQ	2.58±0.35	ND
Ostreae Concha	3	7.38±5.79	4.42±1.60	ND	ND	1.55±0.77	ND
Cicadae Periostracum	3	59.45±41.17	21.42±1.46	3.11±1.08	2.79±2.50	11.84±15.22	ND
Margaritifera Concha	3	18.94±13.16	6.86±5.27	<LOQ	4.24±2.73	10.71±4.19	ND
Trionycis Carapax	3	27.39±9.39	5.98±0.98	6.91±1.80	4.02±0.90	5.05±1.06	ND
Gecko	3	7.68±1.94	12.14±4.11	3.62±0.56	10.63±2.97	23.86±19.68	5.10±2.94
Scolopendra	3	14.29±2.39	9.85±0.81	6.24±1.84	3.78±0.44	99.20±21.94	ND
Hirudo	3	189.2±73.12	10.29±4.23	7.88±3.68	40.61±15.59	161.1±187.5	19.51±24.22
Zaocys	3	331.5±202.6	24.95±15.78	6.33±1.79	30.84±18.09	356.0±406.0	120.8±198.7
Hippocampus	3	12.94±4.69	15.12±3.46	<LOQ	6.80±1.91	61.90±31.94	9.29±1.97
Gekko Japonicus Dumeril et Bibron	3	97.34±33.27	15.50±4.42	3.51±1.64	27.24±2.29	46.39±4.58	8.45±3.47
Agkistrodon	3	411.9±85.47	15.45±2.52	1.12±0.64	2.58±1.46	19.50±12.13	ND
Syngnathus	3	10.94±9.82	7.78±6.01	ND	95.26±32.74	2016±676.5	36.09±6.60
Vespae Nidus	3	143.1±173.4	20.63±14.55	5.88±0.62	13.32±1.62	25.23±3.15	ND
Aspongopus	3	275.5±449.4	27.74±28.38	ND	2.13±0.23	6.28±1.33	ND
Sepiae Endoconcha	3	36.63±57.81	8.62±8.71	ND	401.5±122.9	1257±129.5	10.38±0.75
Bufonis Venenum	3	10.94±2.13	8.35±4.11	ND	ND	ND	ND
Bungarus Parvus	3	2.93±1.13	4.90±3.04	ND	62.28±43.54	15.22±17.66	ND
Bovis Calculus	1	5.79	4.44	ND	ND	ND	ND
Moschus	1	11.72	19.00	5.16	3.65	9.92	ND
Cordyceps	1	165.31	219.6	83.12	4.97	11.53	ND

ND: not detected

### 3. 86批土鳖虫中汞、砷元素形态分析及风险评估

### 3.1 86 批土鳖虫中汞、砷元素形态分析

从山东、安徽、河南、河北、江苏、福建等地收集土鳖虫样品共 86 批，分别开展汞、砷形态研究。结果发现，6 种砷形态中除 AsC 外在所有批次中均有检出，其中 As(V)的检出值在 6 种砷形态中最高（最高检出值 1314  $\mu\text{g/kg}$ ），部分批次中 As(III)检出值高（最高能达到 532  $\mu\text{g/kg}$ ）；无机砷占比为 63.0%~91.1%，可见土鳖虫中主要以无机砷形态为主（表 9）。汞形态研究结果显示，Ion-Hg 检出率为 100%，含量为 3.24  $\mu\text{g/kg}$ ~29.11  $\mu\text{g/kg}$ ；MeHg 的检出率为 53.49%，检出值较低，为 2.13  $\mu\text{g/kg}$  ~8.20  $\mu\text{g/kg}$ ；EtHg 在所有样品中均未检出。

表 9 八十六批土鳖虫中砷、汞形态检测结果

编号	产地	AsB ( $\mu\text{g/kg}$ )	As(III) ( $\mu\text{g/kg}$ )	DMA ( $\mu\text{g/kg}$ )	AsC ( $\mu\text{g/kg}$ )	MMA ( $\mu\text{g/kg}$ )	As(V) ( $\mu\text{g/kg}$ )	As 总和 ( $\mu\text{g/kg}$ )	Ion-Hg ( $\mu\text{g/kg}$ )	MeHg ( $\mu\text{g/kg}$ )
1	山东	83.20	60.06	103.68	ND	28.11	574.07	849.13	8.03	<LOQ
2	山东	128.52	92.20	121.22	4.49	34.53	607.79	984.26	6.81	ND
3	河北	104.05	44.04	75.13	ND	31.43	529.84	784.48	5.85	ND
4	山东	63.25	39.61	68.59	ND	29.86	566.24	767.54	5.07	ND
5	山东	54.18	36.11	59.10	6.85	25.54	497.57	672.50	5.26	ND
6	安徽	80.70	20.41	39.58	ND	21.12	509.36	671.16	6.73	ND
7	山东	106.78	324.46	171.31	ND	42.81	878.98	1524.34	6.29	<LOQ
8	安徽	72.69	46.10	52.72	ND	18.23	516.36	706.10	6.44	ND
9	山东	68.38	104.09	72.90	ND	20.54	651.39	917.30	5.45	ND
10	山东	91.82	86.70	104.40	ND	25.49	672.36	980.77	7.87	ND
11	河南	72.62	58.71	90.04	ND	18.79	649.03	889.19	7.47	<LOQ
12	山东	61.88	63.89	115.45	ND	37.84	675.03	954.08	5.65	ND
13	安徽	225.96	196.13	273.82	ND	57.13	1017.28	1770.31	6.38	<LOQ
14	河南	73.16	62.23	122.96	ND	26.34	629.79	914.48	7.53	ND
15	山东	63.55	74.89	101.40	ND	24.77	623.73	888.35	12.04	<LOQ
16	山东	55.22	56.53	60.15	ND	12.78	518.50	703.19	11.13	7.41
17	安徽	62.95	277.53	119.01	ND	28.52	728.43	1216.44	6.98	<LOQ
18	河北	33.79	119.15	29.71	ND	17.75	662.89	863.29	5.77	ND
19	山东	49.76	152.55	50.21	ND	12.04	564.77	829.33	12.38	7.56
20	山东	62.93	62.14	88.55	ND	23.31	700.39	937.33	5.09	ND
21	山东	76.87	121.45	111.04	ND	31.25	690.81	1031.43	6.30	ND
22	安徽	139.67	92.75	172.40	ND	34.70	661.56	1101.09	6.22	ND
23	山东	42.80	48.19	86.31	ND	34.68	548.27	760.25	8.23	<LOQ

24	山东	47.62	129.97	78.53	4.77	29.85	661.45	947.41	5.20	<LOQ
25	安徽	44.26	78.48	80.29	ND	26.76	625.42	855.21	8.89	2.73
26	山东	93.88	58.24	76.28	ND	25.83	635.04	889.26	7.65	<LOQ
27	山东	101.07	170.46	169.05	ND	36.51	1146.83	1623.92	5.91	<LOQ
28	安徽	121.52	46.83	190.89	ND	76.88	614.87	1050.99	3.24	<LOQ
29	山东	68.41	384.29	97.76	ND	26.98	1034.47	1611.91	4.16	<LOQ
30	山东	61.45	160.70	101.12	ND	30.15	754.88	1108.30	13.25	2.13
31	山东	164.15	115.85	201.28	6.47	44.20	753.12	1278.61	4.81	<LOQ
32	河南	19.48	139.41	39.43	3.77	17.65	579.38	795.35	10.11	8.20
33	安徽	140.78	109.68	160.67	ND	37.32	686.65	1135.10	4.24	ND
34	山东	70.43	563.21	138.03	ND	32.58	893.73	1697.99	5.52	ND
35	安徽	115.64	43.69	156.27	3.12	111.80	705.55	1132.95	3.77	ND
36	河北	33.64	117.52	40.71	ND	18.81	621.58	832.27	4.75	ND
37	安徽	91.37	100.92	147.49	ND	43.99	689.46	1073.23	4.06	ND
38	安徽	146.75	129.87	170.51	ND	36.89	727.49	1211.50	5.08	ND
39	河北	99.66	73.13	108.26	4.31	28.21	648.66	957.92	4.76	2.48
40	山东	72.47	48.94	78.85	ND	24.26	566.55	791.07	3.80	ND
41	安徽	44.94	45.62	86.10	ND	27.08	549.36	753.10	5.57	<LOQ
42	安徽	34.79	83.56	84.74	ND	23.75	708.65	935.48	7.07	<LOQ
43	安徽	41.88	166.28	90.04	5.68	22.43	758.39	1079.02	5.40	<LOQ
44	山东	50.61	56.75	71.14	ND	25.38	590.69	794.57	4.24	<LOQ
45	山东	48.04	88.98	69.48	5.04	27.68	620.06	854.24	4.73	2.14
46	山东	54.68	59.50	65.18	ND	27.45	683.02	889.83	6.49	ND
47	山东	38.20	26.92	38.62	ND	20.92	566.53	691.19	3.74	ND
48	山东	38.66	37.95	44.48	ND	21.94	587.19	730.22	4.07	ND
49	江苏	20.21	47.07	25.68	ND	19.14	614.68	726.78	24.72	3.27
50	安徽	24.73	58.18	46.38	ND	21.36	590.77	741.42	18.05	3.50
51	山东	65.18	92.63	85.50	ND	20.33	647.03	910.68	7.53	ND
52	山东	63.21	68.99	95.07	ND	34.65	673.35	935.28	4.49	<LOQ
53	山东	50.25	71.49	83.14	ND	31.69	646.46	883.03	3.90	<LOQ
54	山东	59.64	58.93	88.98	ND	36.31	661.87	905.72	4.57	<LOQ
55	安徽	59.22	48.39	47.69	ND	17.06	562.86	735.21	4.83	ND
56	山东	62.33	497.32	83.17	4.09	24.86	643.88	1311.57	4.69	<LOQ
57	安徽	59.34	187.06	95.36	ND	22.32	703.05	1067.13	6.21	ND
58	江苏	31.46	47.97	34.21	ND	20.67	482.60	616.91	4.23	ND
59	安徽	105.01	38.70	149.54	ND	100.40	679.17	1072.83	3.83	ND

60	山东	68.46	72.73	103.85	ND	23.56	625.69	894.30	5.45	ND
61	山东	52.61	47.25	69.97	ND	24.04	542.74	736.61	6.14	<LOQ
62	安徽	49.45	247.24	100.24	ND	25.07	765.72	1187.72	6.21	<LOQ
63	山东	53.94	70.00	87.28	ND	24.53	695.03	930.78	5.54	ND
64	山东	76.49	114.17	151.41	ND	27.83	992.65	1362.54	5.30	<LOQ
65	安徽	46.71	185.15	72.34	ND	20.78	665.81	990.80	5.78	<LOQ
66	安徽	41.71	45.53	83.36	ND	26.34	594.93	791.87	4.82	<LOQ
67	山东	40.94	136.49	59.33	ND	23.46	730.62	990.84	8.22	<LOQ
68	安徽	113.48	119.34	188.59	ND	29.84	748.86	1200.11	4.82	<LOQ
69	福建	93.39	121.70	159.29	ND	36.68	1041.64	1452.69	4.72	<LOQ
70	山东	89.43	106.14	163.24	ND	32.74	1037.66	1429.21	6.40	<LOQ
71	山东	79.69	532.05	121.10	ND	25.49	1314.09	2072.42	7.10	<LOQ
72	山东	93.43	70.20	71.22	ND	15.88	692.85	943.58	16.59	6.53
73	山东	93.69	58.51	136.02	ND	22.98	614.69	925.89	15.18	ND
74	山东	52.60	134.28	185.15	ND	25.68	530.48	928.19	14.60	ND
75	山东	42.00	141.20	137.04	ND	25.14	655.94	1001.33	10.30	ND
76	山东	60.65	92.86	122.33	ND	30.28	643.40	949.52	11.85	ND
77	山东	59.56	81.45	90.00	ND	36.75	691.31	959.07	29.11	<LOQ
78	山东	64.95	73.81	96.38	ND	30.59	644.90	910.64	6.55	ND
79	山东	83.13	84.35	179.56	4.86	24.00	698.93	1069.97	21.38	ND
80	山东	59.58	230.15	190.82	ND	26.86	746.63	1254.03	12.45	ND
81	山东	53.41	165.39	77.37	ND	38.44	613.93	948.54	12.67	ND
82	山东	59.47	188.02	116.26	ND	26.17	699.91	1089.82	13.18	3.01
83	山东	83.36	73.73	105.06	ND	29.22	860.03	1151.39	6.35	3.27
84	山东	77.89	74.18	147.36	ND	34.89	617.81	952.13	11.99	<LOQ
85	山东	83.31	199.92	85.69	ND	41.15	644.67	1054.74	4.12	ND
86	山东	94.30	174.89	96.26	ND	35.67	656.55	1057.68	7.59	<LOQ

### 3.2 86 批土鳖虫中无机砷形态的风险评估

采用美国环保局(USEPA)广泛使用的风险评估模型<sup>[23,24]</sup>, 结合无机砷(iAs)和甲基汞(MeHg)的参考剂量, 以估计每日摄入量(EDI)和危害商值(HQ)为指标, 评估样品中高毒形态(iAs 和 MeHg)的健康风险。

#### 3.2.1 估计每日摄入量(EDI)及致非癌疾病风险评估

计算某种污染物的估计每日摄入量(EDI), 具体计算公式如下(公式1):

$$EDI = C \times D / BW$$

式中:EDI 是个体通过食用动物药摄入的 iAs 或 MeHg 的含量( $\mu\text{g/kg/day}$ ); C ( $\mu\text{g/kg}$ ) 样品中 iAs 和 MeHg 形态平均浓度; BW (kg) 成年人的平均体重, 此处采用 2020 版《中国药典》推荐值—63 kg<sup>[25]</sup>; D 是每日食用动物药的平均量 ( $\text{g/day}$ ), 每日食用动物药的平均量根据 2020 年版《中国药典》土鳖虫用法用量项下的最大剂量来计算, 在此等式中采用“最差情况”。通过服用药物量计算土鳖虫中 iAs 的 EDI。由于服药过程持续天数通常较短, 仅是偶尔的短期暴露, 因此, 使用非致癌性评估方法根据危险商值 (HQ) 估算通过服用上述药物的重金属形态潜在健康风险。

### 3.2.2 危害商值 (HQ) 计算

危害商值 (HQ) 可用来评估某种污染物的致非癌疾病风险, 计算公式如下 (公式 2):

$$HQ = EDI / RfD$$

式中:EDI 为某种污染物的估计每日摄入量;iAs 和 MeHg 的参考剂量(RfD)参照 USEPA 提供的参考剂量, 分别为 (每日): iAs =  $0.0003\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , MeHg =  $0.0001\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。如果 HQ 值大于 1 时, 则认为会对人体造成毒性风险, HQ 值越大表示毒性风险越高。

### 3.2.3 土鳖虫中无机砷形态的风险评估结果

通过计算土鳖虫饮片在“最差情况”下 iAs 的 EDI, 结果显示土鳖虫中 iAs 的 EDI 最大值为  $0.2930\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , HQ 值最大为 0.98, 接近 1, 表明土鳖虫中的 iAs 存在一定的健康风险。其详细结果见表 10。

表 10 土鳖虫中的 iAs 的风险评估结果

编号	EDI ( $\mu\text{g/kg}$ )	HQ(iAs)	编号	EDI ( $\mu\text{g/kg}$ )	HQ(iAs)
1	0.1007	0.34	44	0.1028	0.34
2	0.1111	0.37	45	0.1125	0.38
3	0.0911	0.30	46	0.1179	0.39
4	0.0962	0.32	47	0.0942	0.31
5	0.0847	0.28	48	0.0992	0.33
6	0.0841	0.28	49	0.1050	0.35
7	0.1910	0.64	50	0.1030	0.34

8	0.0893	0.30	51	0.1174	0.39
9	0.1199	0.40	52	0.1178	0.39
10	0.1205	0.40	53	0.1140	0.38
11	0.1123	0.37	54	0.1144	0.38
12	0.1173	0.39	55	0.0970	0.32
13	0.1926	0.64	56	0.1811	0.60
14	0.1098	0.37	57	0.1413	0.47
15	0.1109	0.37	58	0.0842	0.28
16	0.0913	0.30	59	0.1139	0.38
17	0.1597	0.53	60	0.1109	0.37
18	0.1241	0.41	61	0.0936	0.31
19	0.1139	0.38	62	0.1608	0.54
20	0.1210	0.40	63	0.1214	0.40
21	0.1289	0.43	64	0.1757	0.59
22	0.1197	0.40	65	0.1351	0.45
23	0.0947	0.32	66	0.1017	0.34
24	0.1256	0.42	67	0.1376	0.46
25	0.1117	0.37	68	0.1378	0.46
26	0.1100	0.37	69	0.1847	0.62
27	0.2091	0.70	70	0.1816	0.61
28	0.1050	0.35	71	0.2930	0.98
29	0.2252	0.75	72	0.1211	0.40
30	0.1453	0.48	73	0.1069	0.36
31	0.1379	0.46	74	0.1055	0.35
32	0.1141	0.38	75	0.1265	0.42
33	0.1264	0.42	76	0.1169	0.39
34	0.2313	0.77	77	0.1227	0.41
35	0.1189	0.40	78	0.1141	0.38
36	0.1173	0.39	79	0.1243	0.41
37	0.1255	0.42	80	0.1550	0.52
38	0.1361	0.45	81	0.1237	0.41
39	0.1146	0.38	82	0.1409	0.47
40	0.0977	0.33	83	0.1482	0.49
41	0.0944	0.31	84	0.1098	0.37
42	0.1257	0.42	85	0.1341	0.45
43	0.1468	0.49	86	0.1320	0.44

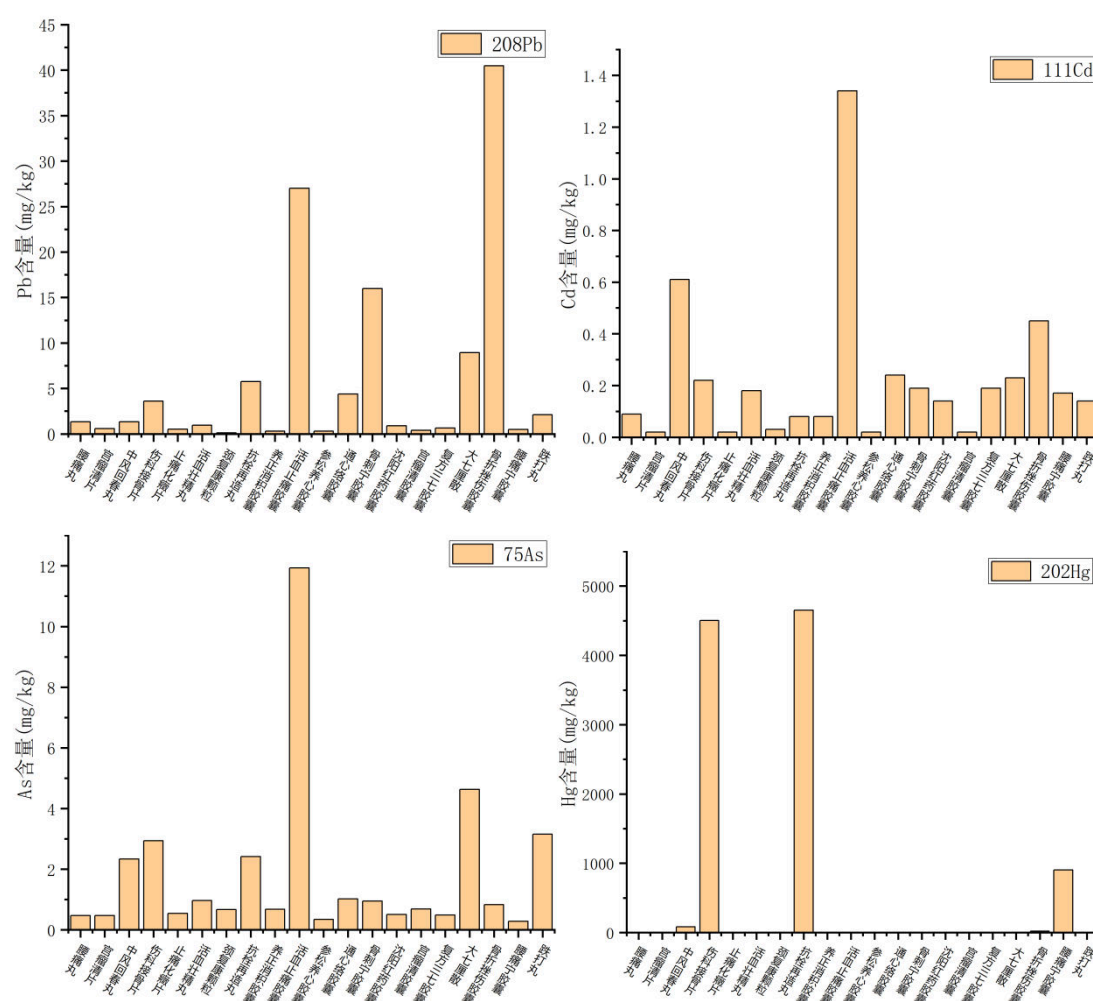
---



## 4. 20种含土鳖虫中成药中汞、砷形态分析

20种含土鳖虫中成药中重金属元素含量范围如下：铅 0.12~40.47 mg/kg、镉 0.02~1.34 mg/kg、砷 0.35~11.93 mg/kg、汞 0.01~4651 mg/kg、铜 1.62~188.1 mg/kg。铜含量较高的品种有活血止痛胶囊 188.1 mg/kg、大七厘散 49.36 mg/kg、骨折挫伤胶囊 49.87 mg/kg；砷含量较高的品种有活血止痛胶囊 11.93 mg/kg、大七厘散 4.63 mg/kg；镉含量较高的品种有活血止痛胶囊 1.34 mg/kg、中风回春丸 0.61 mg/kg等；汞含量较高的品种有中风回春丸 84.69 mg/kg、伤科接骨片 4503 mg/kg、抗栓再造丸 4651 mg/kg、腰痛宁胶囊 903.7 mg/kg；铅含量较高的品种有骨折挫伤胶囊 40.47 mg/kg、活血止痛胶囊 27.02 mg/kg、骨刺宁胶囊 15.99 mg/kg（图2）。

注：汞含量很高的品种是因处方中包含矿物药朱砂所致；铜含量很高的品种是因处方中含有矿物药自然铜。



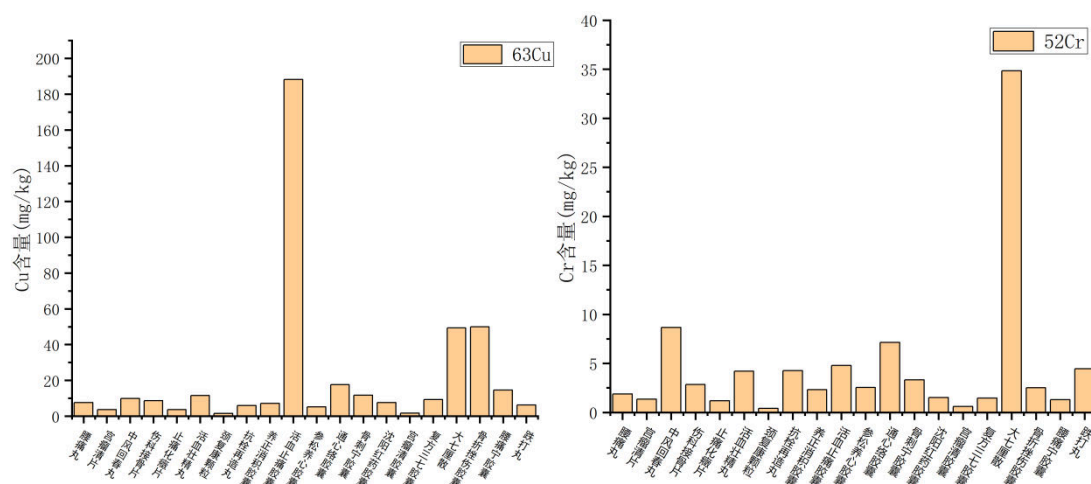
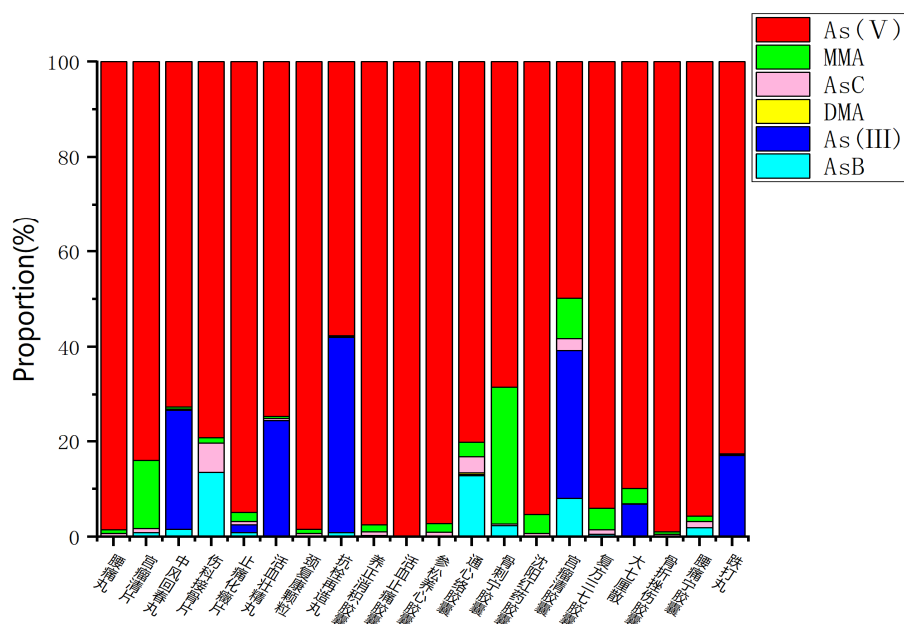


图 2 二十种含土鳖虫中成药中铅、镉、砷、汞、铜、铬的总量测定结果

砷形态检测结果见图 3，从百分比柱状图可知，所有中成药中均检出 As(V)、AsC 和 MMA。无机砷占比超过 60%，其中 16 个品种无机砷占比超 90%以上。从柱状堆积图中可知：中风回春丸、伤科接骨片、抗栓再造丸、活血止痛胶囊、大七厘散、跌打丸砷含量超过 2 mg/kg。因 As(III)毒性最大，As(III)含量高的品种有一定的安全用药风险。



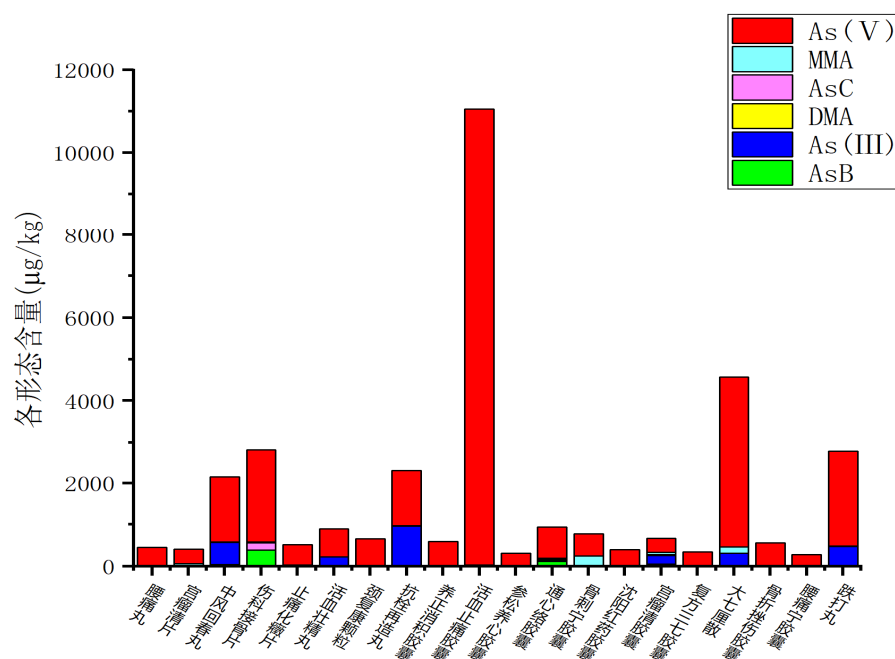


图 3 二十种含土鳖虫中成药中砷形态测定结果（上：百分比图；下：堆积图）

汞形态研究结果见图 4，结果表明，中风回春丸、通心络胶囊、腰痛宁胶囊检出 MeHg。参照 GB 2762-2017 规定水产动物及其制品中甲基汞的限量值为 0.5 mg/kg，上述品种符合限量要求。但参照美国环境保护署 (EPA) 规定人体每日摄入 MeHg 的参考剂量 (RfD) 为 0.1 µg/kg 的标准，中风回春丸按处方计量服用则超出这一建议要求。中风回春丸、抗栓再造丸中无机汞含量超过 0.2 mg/kg，存在一定健康风险。

注：经处方分析，上述品种中含有多味动物药成分，这可能是导致形态汞含量较高的原因。

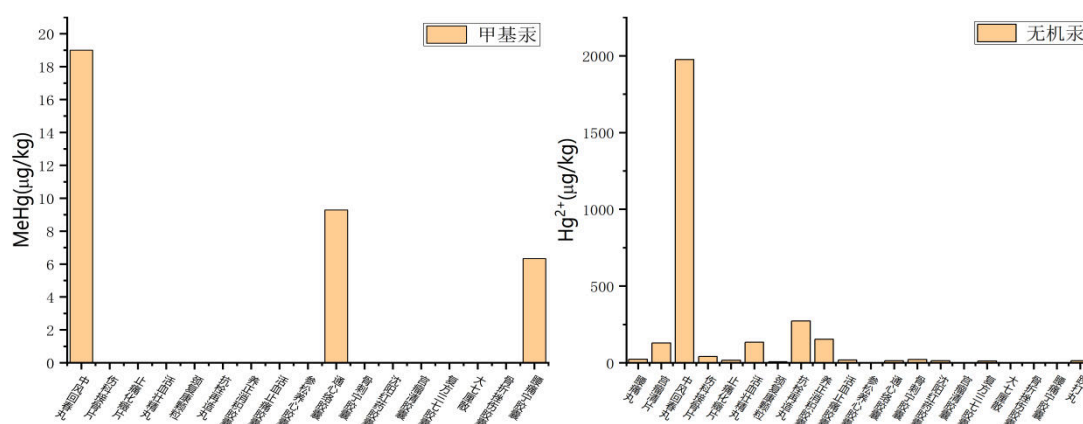
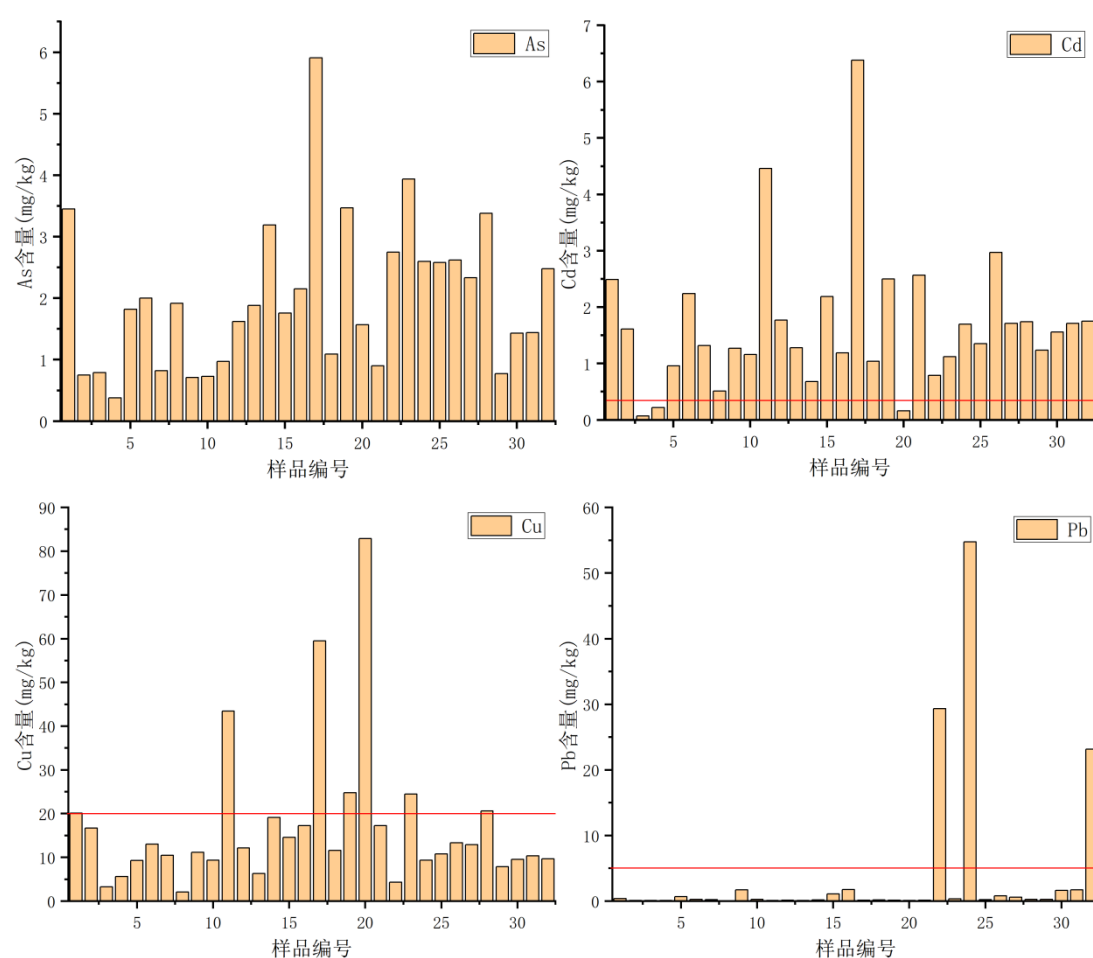


图 4 二十批含土鳖虫中成药中汞形态测定结果（上：百分比图；下：堆积图）

## 5. 32批海螵蛸中汞、砷形态分析

### 5.1 32批海螵蛸中汞、砷总量分析

从图 5 可知，32 批海螵蛸中砷含量 0.38~5.91 mg/kg，符合 2015 版《中国药典》的限量要求。但同时也发现 7 个批次的样品铜超标，最高为 82.81 mg/kg，超标 4 倍；19 个批次的样品镉超标，最高为 6.38 mg/kg，超标 21 倍；4 个批次样品汞超标，最高为 1.16 mg/kg，超标 5 倍；3 个批次样品铅超标，最高为 54.72 mg/kg，超标 10 倍。



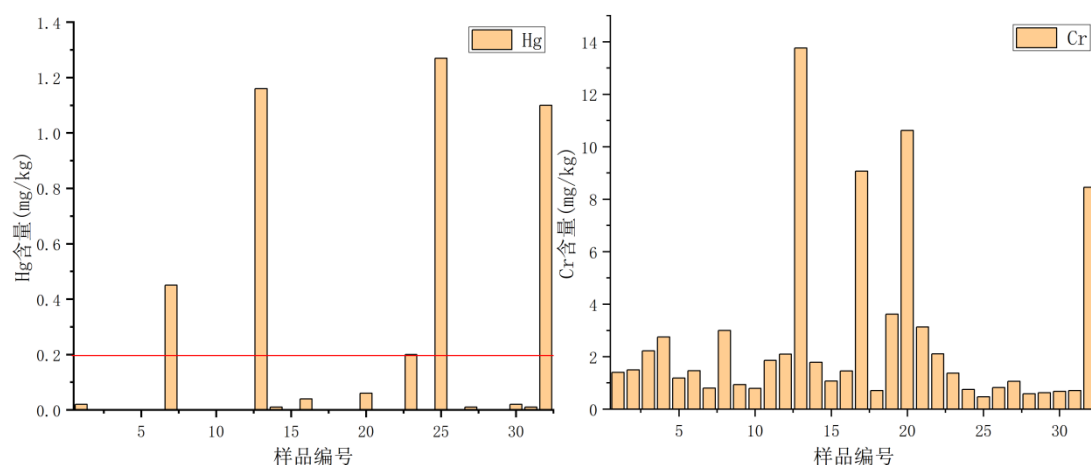


图 5 三十二批海螺蛸中铅、镉、砷、汞、铜、铬的总量测定结果

### 5.1 32 批海螺蛸中砷形态分析

32 批次海螺蛸样品中砷形态检测结果见图 6。9 批次中检测到无机砷，占比 28%。As(III)含量最高达 103.3  $\mu\text{g/kg}$ ，As(V)含量最高达 222.42  $\mu\text{g/kg}$ 。参照 2014 年食品法典委员会规定大米的无机砷限量为 0.2 mg/kg，有一批次样品无机砷超标；参照 2013 年美国 FDA 公布的苹果汁中无机砷的指南草案 0.1 mg/kg，有 6 批次样品不符合要求。从样品分析结果来看，砷元素总量与形态并非呈简单的正相关，由于砷元素形态的毒性差异极大，单一以总量控制的模式并不能充分反映其对人体的健康风险。

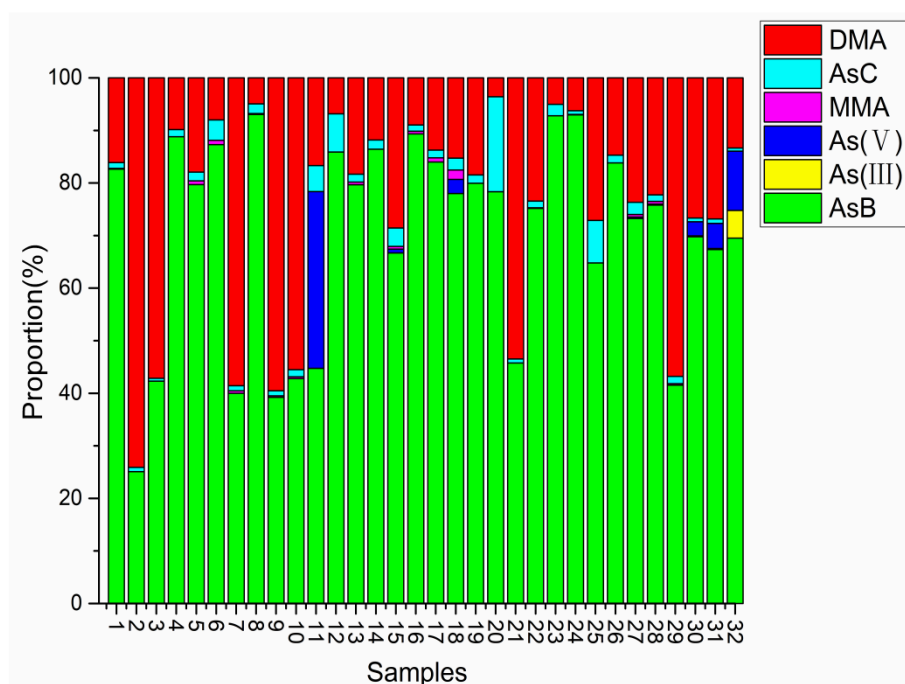


图 6 三十二批海螺蛸中砷形态测定结果

## 6. 20批金钱白花蛇中汞形态分析及风险评估

### 6.1 20 批金钱白花蛇中汞形态分析

对收集到的 20 批金钱白花蛇中的 Hg 形态进行测定，结果见表 11。从结果可知，金钱白花蛇中的 Hg 形态主要为 MeHg，占比 97.2%以上，其次是 Hg<sup>2+</sup>，而 EtHg 在所有样品中均未检出。20 批次样品中均检测到 MeHg，含量范围 51.31~186.21 µg/kg，超过半数的样品 MeHg 含量高于 100 µg/kg，其次有 3 批检测到 Hg<sup>2+</sup>，占比 15%，含量小于 2.70 µg/kg。

表 11 金钱白花蛇中汞形态含量

编号	产地	无机汞(µg/kg)	甲基汞(µg/kg)	乙基汞(µg/kg)	总和(µg/kg)
1	湖北	<LOQ	87.60±5.2	ND	87.6
2	湖北	ND	83.21±2.83	ND	83.21
3	湖北	ND	71.26±0.33	ND	71.26
4	湖南	<LOQ	97.01±3.52	ND	97.01
5	湖南	ND	82.31±3.58	ND	82.31
6	江西	ND	116.96±1.3	ND	116.96
7	江西	1.57±0.13	152.73±2.23	ND	154.3
8	江西	1.80±0.08	111.08±1.9	ND	112.88
9	广西	<LOQ	167.07±1.5	ND	167.07
10	广西	ND	120.53±1.36	ND	120.53
11	广西	<LOQ	118.25±0.35	ND	118.25
12	广西	ND	79.09±0.13	ND	79.09
13	广西	ND	116.27±1.96	ND	116.27
14	广东	ND	51.31±0.60	ND	51.31
15	广东	ND	71.43±3.60	ND	71.43
16	广东	ND	94.08±2.31	ND	94.08
17	广东	ND	186.21±5.20	ND	186.21
18	浙江	2.70±0.13	93.71±0.50	ND	96.41
19	浙江	ND	128.30±0.58	ND	128.3
20	浙江	ND	165.25±1.36	ND	165.26

## 6.2 金钱白花蛇饲养环境样中汞形态含量分析

本研究以金钱白花蛇饮片汞形态研究为基础,进一步对其可能的污染来源进行研究,结果见表 12。对金钱白花蛇喂养饲料(黄鳢 6 批、泥鳅 5 批)中的汞形态进行研究发现,黄鳢和泥鳅中 Hg 的赋存形态同样为 MeHg 和  $\text{Hg}^{2+}$ , MeHg 同样为主要赋存形态,其中黄鳢中 MeHg 含量范围 52.11~171.76  $\mu\text{g/kg}$ 、泥鳅中 MeHg 含量范围 15.41~79.53  $\mu\text{g/kg}$ ; 在黄鳢和泥鳅中  $\text{Hg}^{2+}$  含量较低,范围分别为 1.95~6.55  $\mu\text{g/kg}$  和 3.38~7.94  $\mu\text{g/kg}$ 。对饲养水样进行调查分析,发现水样中不存在汞 Hg 污染,间接论证了黄鳢和泥鳅是金钱白花蛇中高 MeHg 的来源。

表 12 金钱白花蛇饲料(黄鳢、泥鳅)中汞形态含量

编号	品种	无机汞( $\mu\text{g/kg}$ )	甲基汞( $\mu\text{g/kg}$ )	乙基汞( $\mu\text{g/kg}$ )	总和( $\mu\text{g/kg}$ )
H1	黄鳢	2.40±0.07	52.11±0.73	ND	43.78
H2	黄鳢	2.79±0.06	143.98±2.28	ND	40.18
H3	黄鳢	3.99±0.03	137.06±0.64	ND	41.02
H4	黄鳢	2.76±0.02	140.58±0.71	ND	41.72
H5	黄鳢	1.95±0.10	78.23±0.82	ND	34.77
H6	黄鳢	6.55±0.23	171.76±0.69	ND	33.69
N1	泥鳅	7.94±0.13	79.53±0.06	ND	15.84
N2	泥鳅	3.38±0.01	15.41±0.11	ND	14.03
N3	泥鳅	3.54±0.01	20.55±0.23	ND	12.35
N4	泥鳅	5.00±0.03	31.40±0.06	ND	9.28
N5	泥鳅	5.06±0.05	23.40±0.27	ND	16.69

## 6.3 金钱白花蛇中甲基汞的风险评估

采用美国环保局(USEPA)广泛使用的风险评估模型,以估计每日摄入量(EDI)和危害商值(HQ)为指标,评估样品中高毒形态 MeHg 的健康风险。公式参见 3 项下 3.2。通过计算金钱白花蛇饮片在“最差情况”下 MeHg 的 EDI,金钱白花蛇中 MeHg 的 EDI 按照煎煮量 5g 和冲服量 1.5g 分别计算(表 13),EDI 最大值为别为 0.0148 和 0.0044  $\mu\text{g/kg}$ , HQ 最大值分别为 0.15 和 0.04,表明煎服和研磨冲服条件下金钱白花蛇中的 MeHg 对人体的健康风险比较低。

表 13 20 批金钱白花蛇风险评估结果

编号	按煎煮量 5g EDI (ug/kg)	按煎煮量 5g HQ 值(McHg)	按冲服量 1.5g EDI (ug/kg)	按冲服量 1.5g HQ 值(McHg)
1	0.0070	0.07	0.0021	0.02
2	0.0066	0.07	0.0020	0.02
3	0.0057	0.06	0.0017	0.02
4	0.0077	0.08	0.0023	0.02
5	0.0065	0.07	0.0020	0.02
6	0.0093	0.09	0.0028	0.03
7	0.0121	0.12	0.0036	0.04
8	0.0088	0.09	0.0026	0.03
9	0.0133	0.13	0.0040	0.04
10	0.0096	0.10	0.0029	0.03
11	0.0094	0.09	0.0028	0.03
12	0.0063	0.06	0.0019	0.02
13	0.0092	0.09	0.0028	0.03
14	0.0041	0.04	0.0012	0.01
15	0.0057	0.06	0.0017	0.02
16	0.0075	0.07	0.0022	0.02
17	0.0148	0.15	0.0044	0.04
18	0.0074	0.07	0.0022	0.02
19	0.0102	0.10	0.0031	0.03
20	0.0131	0.13	0.0039	0.04

## 7. 蕲蛇、蜈蚣、地龙中汞、砷形态分析

### 7.1 蕲蛇、蜈蚣、地龙中重金属总量分析

从广东、江西、湖南、浙江、福建、云南等地收集 9 批蕲蛇、9 批蜈蚣、8 批地龙，进行汞、砷总量、形态分析，其总量结果分布见图 7、图 8、图 9。从图可知，蕲蛇中有 1 批样品中砷元素有检出，砷含量 0.22 mg/kg；蕲蛇中汞元素均有检出，汞含量 0.06~0.09 mg/kg。蜈蚣中汞元素含量 0.06~0.09 mg/kg，砷含量 0.03~1.02 mg/kg，符合《中国药典》2020 年版的限量要求。但同时也发现蜈蚣 8 个批次的样品中铜含量超过 20 mg/kg，最高达 31.10 mg/kg。地龙中汞元素含量较高，残留水平为 0.39~0.66 mg/kg；砷元素含量也较高，残留水平为 0.49~18.40 mg/kg，其中 6 批超过 2 mg/kg。同时还发现地龙 8 个批次的样品中镉元素含量比较高，均大于 1 mg/kg，含量范围为 1.70~12.87 mg/kg；6 个批次的样品中铅元素



含量超过 5 mg/kg，最大值为 36.20 mg/kg。

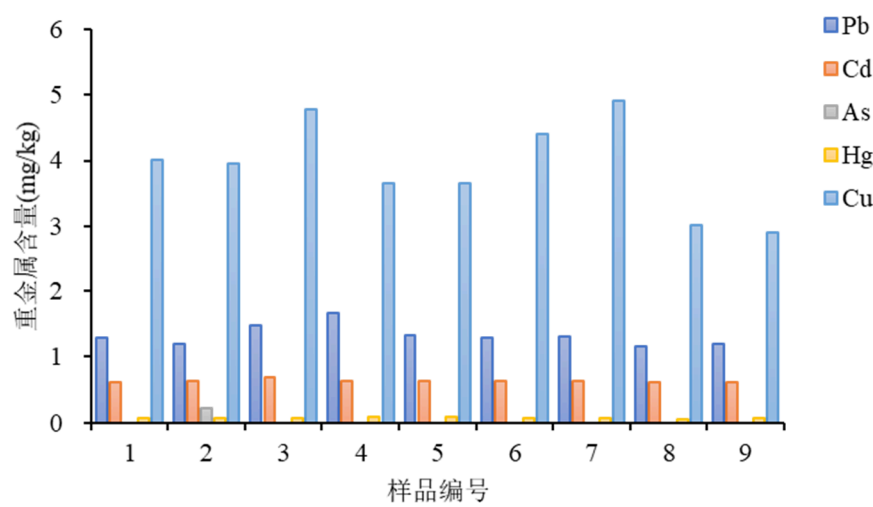


图 7 九批蕲蛇中铅、镉、砷、汞、铜的总量测定结果

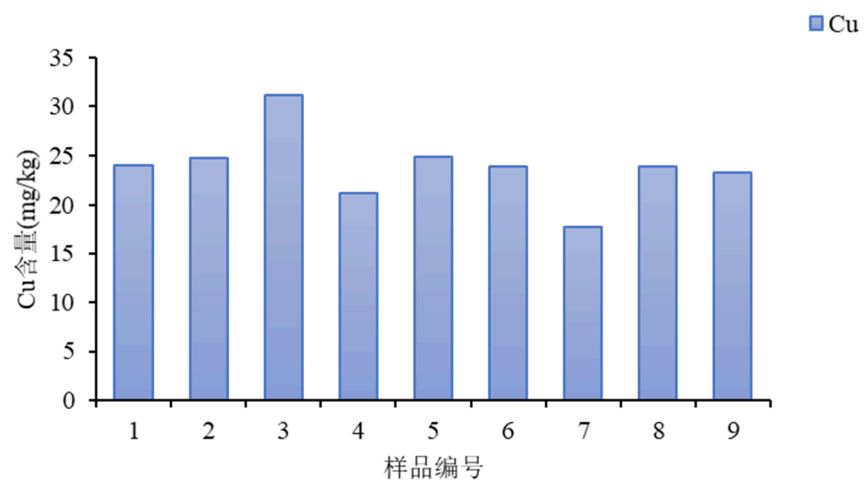
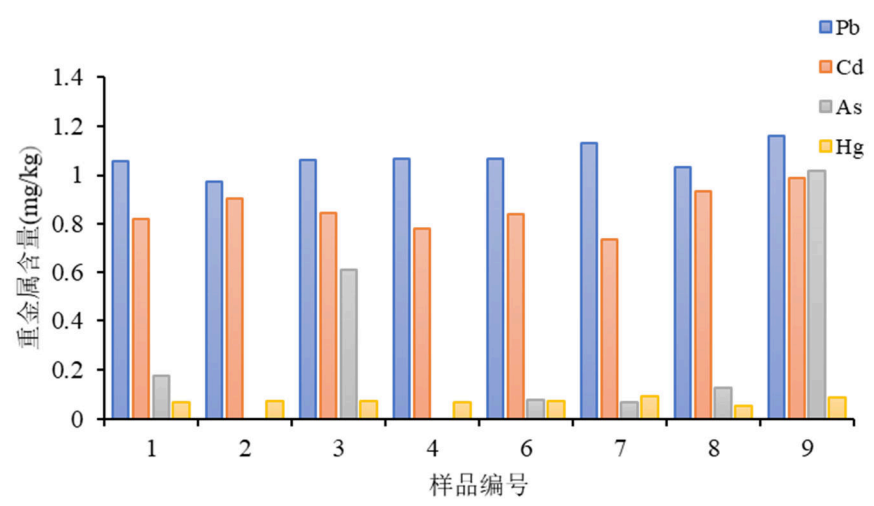


图 8 九批蜈蚣中铅、镉、砷、汞、铜的总量测定结果

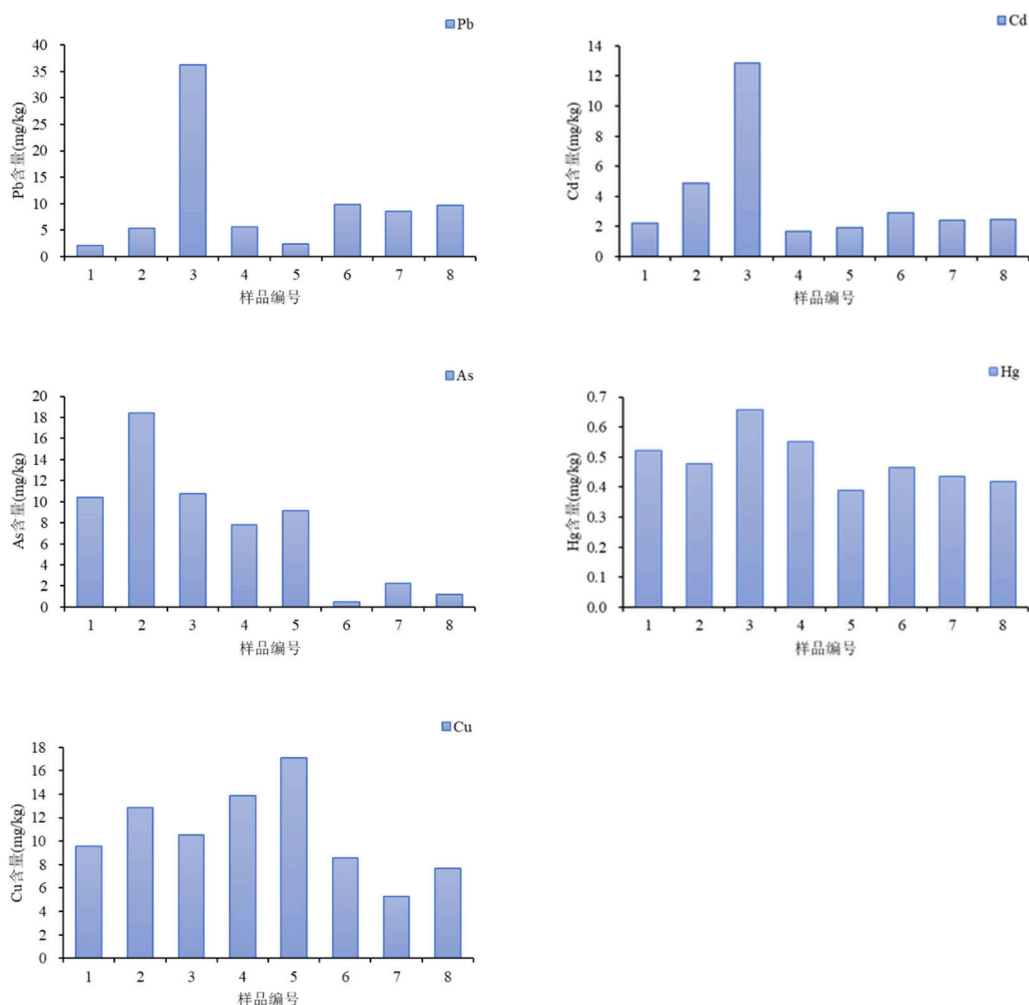


图 9 八批地龙中铅、镉、砷、汞、铜的总量测定结果

## 7.2 蕲蛇、蜈蚣、地龙中汞、砷形态分析

9 批蕲蛇、9 批蜈蚣、8 批地龙中汞、砷形态研究结果分别见表 14, 15, 16。结果发现 3 种动物药所有批次中不同砷形态的检出率分别为:As(III): 80%, As(V): 95%, MMA: 40%, DMA:77.5%, AsB: 82.5%, AsC: 17.5%。其中, As(III) 和 As(V)、检出值最高的品种为地龙。As(V)的检出值在 6 种砷形态中最高 (最高检出值 13680  $\mu\text{g/kg}$ ), As(III)检出值高达 3098.04  $\mu\text{g/kg}$ 。汞形态研究结果显示, 3 种动物药中不同汞形态的检出率分别为:  $\text{Hg}^{2+}$ : 100%, MeHg: 100%, EtHg: 未检出。其中,  $\text{Hg}^{2+}$ 、MeHg 检出值最高的品种为地龙,  $\text{Hg}^{2+}$ 检出值最高为 180.17  $\mu\text{g/kg}$ , MeHg 检出值最高为 153.02 $\mu\text{g/kg}$ 。

表 14 蕲蛇中砷、汞形态检测结果

编号	来源	AsB (µg/kg)	As (III) (µg/kg)	DMA (µg/kg)	AsC (µg/kg)	MMA (µg/kg)	As(V) (µg/kg)	砷总和 (µg/kg)	Hg <sup>2+</sup> (µg/kg)	MeHg (µg/kg)	EtHg (µg/kg)	汞总和 (µg/kg)
1	广东	30.91	19.26	4.54	ND	3.72	ND	58.43	7.33	33.83	ND	41.16
2	广东	48.03	91.48	6.64	ND	18.33	39.35	203.83	8.13	27.27	ND	35.40
3	江西	16.48	19.11	<LOQ	ND	ND	42.82	78.41	11.23	29.22	ND	40.45
4	江西	4.55	2.78	7.81	ND	ND	26.86	42.00	5.90	43.04	ND	48.94
5	湖南	4.77	3.73	12.29	ND	ND	14.60	35.39	9.44	56.72	ND	66.16
6	湖南	17.17	14.62	8.31	<LOQ	ND	52.56	92.66	9.53	37.53	ND	47.06
7	浙江温州	16.06	5.37	8.69	<LOQ	ND	27.36	57.48	5.79	41.78	ND	47.57
8	浙江丽水	7.37	5.17	7.21	ND	ND	31.75	51.50	4.83	36.04	ND	40.87
9	福建	5.53	6.02	7.16	ND	ND	27.54	46.25	4.01	30.95	ND	34.96

表 15 蜈蚣中砷、汞形态检测结果

编号	来源	AsB (µg/kg)	As (III) (µg/kg)	DMA (µg/kg)	AsC (µg/kg)	MMA (µg/kg)	As(V) (µg/kg)	砷总和 (µg/kg)	Hg <sup>2+</sup> (µg/kg)	MeHg (µg/kg)	EtHg (µg/kg)	汞总和 (µg/kg)
1	云南	60.78	22.84	6.56	ND	8.47	155.84	254.49	13.11	13.37	ND	26.48
2	云南	90.36	9.11	9.20	ND	ND	73.37	182.04	13.67	11.47	ND	25.14
3	浙江	42.43	28.38	14.36	ND	ND	101.28	186.45	14.48	22.86	ND	37.34
4	浙江	41.17	5.46	5.29	ND	ND	47.92	99.84	22.23	7.63	ND	29.86
5	广东	40.97	10.92	5.01	ND	ND	51.20	108.1	16.39	16.52	ND	32.91
6	上海	83.84	24.33	5.86	ND	<LOQ	60.66	174.69	15.46	11.04	ND	26.50
7	广西	61.01	26.78	7.96	ND	ND	62.47	158.22	14.39	8.70	ND	23.09
8	江苏	104.17	20.72	6.21	ND	ND	56.34	187.44	14.00	11.75	ND	25.75
9	贵州	95.68	55.94	11.32	ND	<LOQ	98.86	261.8	5.90	12.10	ND	18.00

表 16 地龙中砷、汞形态检测结果

编号	来源	AsB (µg/kg)	As (III) (µg/kg)	DMA (µg/kg)	AsC (µg/kg)	MMA (µg/kg)	As(V) (µg/kg)	砷总和 (µg/kg)	Hg <sup>2+</sup> (µg/kg)	MeHg (µg/kg)	EtHg (µg/kg)	汞总和 (µg/kg)
1	上海	254.74	1232.46	10.56	10.90	59.15	6522.75	8090.56	83.44	50.48	ND	133.92
2	上海	287.80	3098.04	ND	7.39	83.30	13680.26	17156.79	92.82	38.17	ND	130.99
3	上海	319.35	1697.02	11.35	<LOQ	36.33	5479.63	7543.68	142.44	46.76	ND	189.20

4	浙江	281.58	744.23	11.99	7.18	34.92	2561.86	3641.76	153.92	18.16	ND	172.08
5	海南	368.22	906.58	23.80	<LOQ	42.89	4467.53	5809.02	81.58	48.18	ND	129.76
6	广东	53.34	53.59	ND	ND	ND	140.67	247.6	107.39	55.89	ND	163.28
7	安徽	16.14	928.78	ND	ND	<LOQ	420.89	1365.81	121.30	93.23	ND	214.53
8	广西	15.68	292.75	ND	ND	<LOQ	252.66	561.09	180.17	153.02	ND	333.19

### 7.3 蕲蛇、蜈蚣、地龙中甲基汞、无机砷形态的风险评估

采用美国环保局（USEPA）广泛使用的风险评估模型，以估计每日摄入量（EDI）和危害商值（HQ）为指标，评估样品中高毒形态 iAs 和 MeHg 的健康风险，公式参见 3 项下 3.2。MeHg 的计算结果显示（见表 17），蕲蛇、蜈蚣和地龙 EDI 最大值分别为 0.0081、0.0018 和 0.0243  $\mu\text{g/kg}$ ，HQ 最大值分别为 0.08、0.02 和 0.24，表明蕲蛇、蜈蚣和地龙中的 MeHg 对人体的健康风险的影响都较低。iAs 的计算结果显示，蕲蛇、蜈蚣和地龙 EDI 最大值分别为 0.0187、0.0142 和 2.6632  $\mu\text{g/kg}$ ，HQ 最大值分别为 0.06、0.05 和 8.88。表明蕲蛇、蜈蚣中的 iAs 对人体的健康风险都较低，地龙中 iAs 的 HQ 值有 5 个批次大于 1，说明地龙饮片健康风险相对较高。

表 17 蕲蛇、蜈蚣和地龙中 iAs 和 MeHg 的风险评估结果

编号	甲基汞		无机砷	
	EDI ( $\mu\text{g/kg}$ )	HQ 值(MeHg)	EDI ( $\mu\text{g/kg}$ )	HQ 值(iAs)
蕲蛇				
1	0.0048	0.05	0.0028	0.01
2	0.0039	0.04	0.0187	0.06
3	0.0042	0.04	0.0088	0.03
4	0.0061	0.06	0.0042	0.01
5	0.0081	0.08	0.0026	0.01
6	0.0054	0.05	0.0096	0.03
7	0.0060	0.06	0.0047	0.02
8	0.0051	0.05	0.0053	0.02
9	0.0044	0.04	0.0048	0.02
蜈蚣				
1	0.0011	0.01	0.0142	0.05
2	0.0009	0.01	0.0065	0.02
3	0.0018	0.02	0.0103	0.03

4	0.0006	0.01	0.0042	0.01
5	0.0013	0.01	0.0049	0.02
6	0.0009	0.01	0.0067	0.02
7	0.0007	0.01	0.0071	0.02
8	0.0009	0.01	0.0061	0.02
9	0.0010	0.01	0.0123	0.04
地龙				
1	0.0080	0.08	1.2310	4.10
2	0.0061	0.06	2.6632	8.88
3	0.0074	0.07	1.1392	3.80
4	0.0029	0.03	0.5248	1.75
5	0.0076	0.08	0.8530	2.84
6	0.0089	0.09	0.0308	0.10
7	0.0148	0.15	0.2142	0.71
8	0.0243	0.24	0.0866	0.29

## 8. 多元素不同形态同时检测新技术研究

不同元素多种形态同时检测是近 3 年开始发展的新型分析领域，在中药中具有一定的应用前景，可大幅节省分析时间和试剂。该技术受色谱柱类型、分离体系、缓冲体系等的影响，较比单元素形态分析难度提升，目前有 As & Se、As, Cr & Se 形态同时分析的报道，但单个元素检测的形态数量较少，大多为 2~3 种，基质主要为水和食品。本项目申请团队经过前期研究，建立了中药中 As & Se、As, Hg & Se 形态同时检测的新方法，同时分析的形态超过 10 种。图 10 为项目申请团队前期建立的 6 种 As 形态和 5 种 Se 形态同时分析的方法，成功应用于西洋参和丹参的检测。

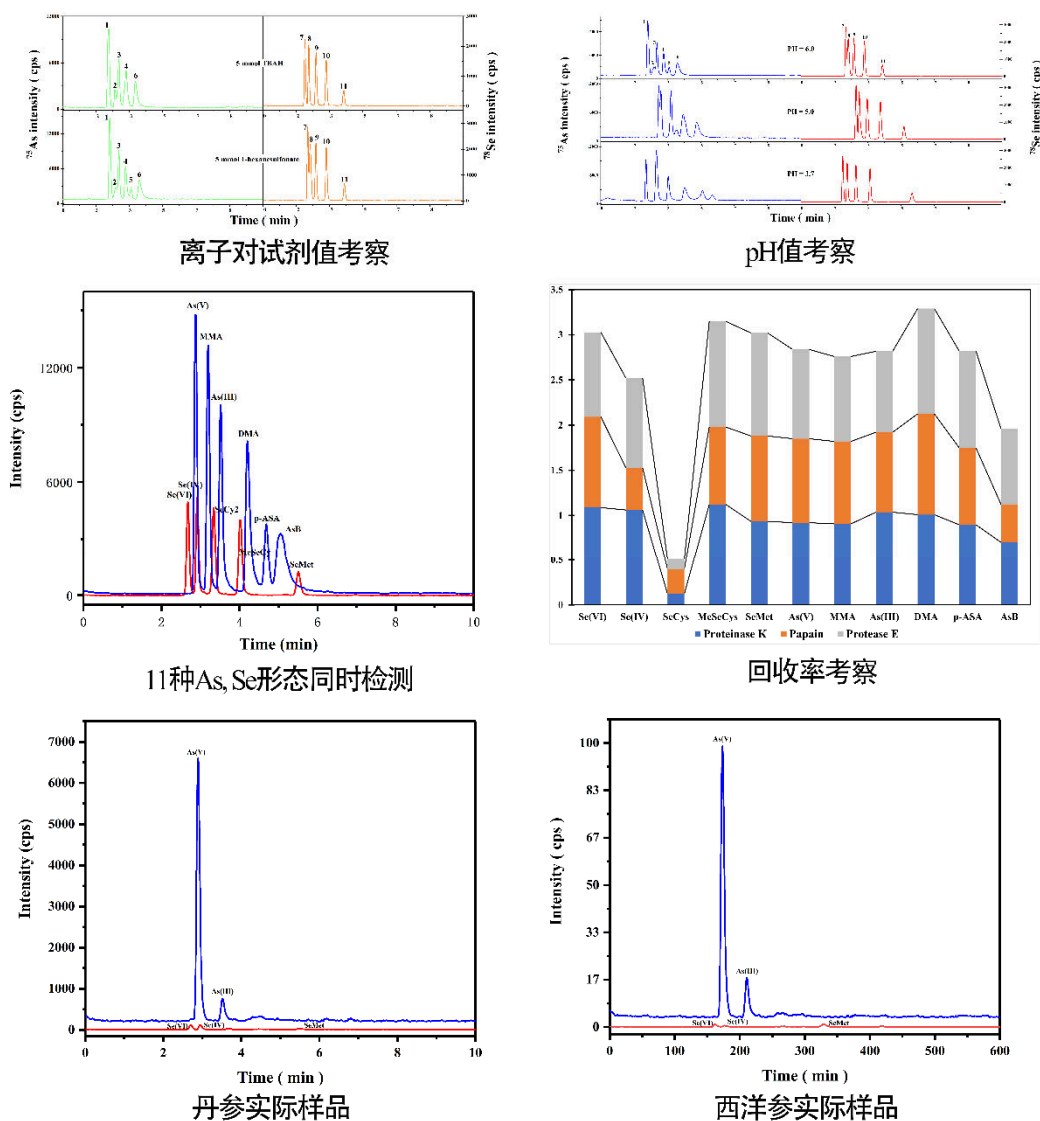


图 10 中药中 6 种 As 形态和 5 种 Se 形态同时分析

### 三、主要编制过程

#### (一) 成立标准起草组

##### 1. 标准起草组成立方式

标准起草起源于在样品检测过程中发现有的样品中重金属与有害元素超标，而毒性和生物有效性与其化学形态密切相关。通过测定动物药中汞、砷元素形态的残留情况，发现部分动物药样品中有害元素以高毒形态（甲基汞、无机砷）为主，与其他元素形态相比会带来更高的风险。因此，项目牵头单位通过微信联系，电话沟通等方式组织和成立了本标准产学研及管理监督检验机构结合的项目组

成员。

## 2. 标准起草组组长情况

### ① 标准起草组组长情况：

起草单位：中国医学科学院药用植物研究所、北京中医药大学、北京市药品检验所、中国中药公司、上海市药材有限公司、无锡中德伯尔生物技术有限公司、盛实百草药业有限公司、山西振东制药股份有限公司、北京振东光明药物研究院有限公司、亳州市沪谯药业有限公司、北京园禾方圆植物科技股份有限公司、上海复振科技有限公司、北京鸿测科技发展有限公司。起草人包括研究人员、教职人员、药检机构从业人员、企业（中药制药企业、中药饮片企业、生物技术企业）创始人和高管等。

### ② 标准起草组成员名单及分工：

表 18 标准起草组成员及其工作内容

序号	姓名	单位	职务/职称	专业	工作内容
1	杨美华	中国医学科学院药用植物研究所	研究员	药物分析学	标准的建立、制作、审核与推广应用
2	孙晓波	中国医学科学院药用植物研究所	研究员	药理学	标准指导与宣传
3	骆骄阳	中国医学科学院药用植物研究所	副研究员	药物分析学	标准的建立、制作、审核与推广应用
4	翟华强	北京中医药大学	教授	中药调剂学	标准评审与宣传贯彻
5	郭洪祝	北京市药品检验研究院	主任药师	中药质量控制	标准评审与宣传贯彻
6	兰青山	中国中药公司	主任中药师	中药学	标准的推广应用与意见反馈
7	李琦	上海市药材有限公司	高级工程师	中药质量管理	标准的推广应用与意见反馈
8	罗长财	无锡中德伯尔生物技术有限公司	高级工程师	食品安全检测	标准的推广应用与意见反馈
9	李刚	盛实百草药业有限公司	高级国际商务师	工商管理	标准的推广应用与意见反馈
10	李安平	山西振东制药股份有限公司	主任药师、高级工程师	中药学	标准的推广应用与意见反馈
11	秦文杰	北京振东光明药物研究院有限公司	研究员	中药学	标准的推广应用与意见反馈
12	张洪坤	亳州市沪谯药业有限公司	执业药师	中药学	标准的推广应用与意见反馈
13	王其丰	亳州市沪谯药业有限公司	高级工程师	中药学	标准的推广应用与意见反馈
14	孟宪军	北京园禾方圆植物科技股份有限公司	总经理	中药检验及生产加工	标准的推广应用与意见反馈

15	曹丽娟	上海市药材有限公司	研究员	中药学	标准的推广应用与意见反馈
16	陈涌	上海复振科技有限公司	高级工程师	产品开发	标准的推广应用与意见反馈
17	徐涛	上海复振科技有限公司	高级工程师	产品开发	标准的推广应用与意见反馈
18	张连中	北京鸿测科技发展有限公司	总经理	中药学	标准的推广应用与意见反馈
19	豆小文	中国医学科学院药用植物研究所	助理研究员	药物分析学	标准相关背景调研
20	王玉丹	中国医学科学院药用植物研究所	无	药物分析学	标准实验验证与草案撰写
21	秦家安	中国医学科学院药用植物研究所	无	药物分析学	标准实验验证与草案撰写
22	孔丹丹	中国医学科学院药用植物研究所	副研究员	药物分析学	标准推广应用
23	张磊	中国医学科学院药用植物研究所	助理研究员	药物分析学	标准相关背景调研
24	赵祥升	中国医学科学院药用植物研究所	副研究员	药物分析学	标准评审与宣传贯彻
25	何春娇	中国医学科学院药用植物研究所	无	中药学	标准实验验证与草案撰写

### 3. 利益冲突声明

标准起草组成员不存在利益冲突。

## （二）详细工作内容

### 1. 调研、提案、申请和立项

2019年6-9月，中国医学科学院药用植物研究所组织标准编制工作小组查阅了大量国内、国外有关标准和相关专业期刊上发表的文献等技术资料，并对国内一些饲养药用动物的产地进行调研，了解国内外动物药中甲基汞、无机砷的污染情况，结合实验室的自身条件、仪器特性和方法技术特点，初步设计编制方案。2019年9-10月，立项申请材料提交、立项答辩及立项通过，立项审查会议纪要见附件1。

### 2. 形成标准草案

2019年9月-2022年10月，在标准的制定过程中，结合我国的实际情况，邀请行业内相关专家进行探讨，吸纳专业意见和建议。参阅相关文献资料，建立了动物药中甲基汞、无机砷的前处理方法及仪器分析方法。对仪器分析方法进行优化，确定最佳工作条件；进行方法学考察，包括标准曲线与检出限、仪器精密度、重复性、加样回收率、标准样品校验等。前处理方法合格后，进行



样品中甲基汞、无机砷的测定。在完成了大量实验工作之后，根据测定结果制定相关限量，起草编写标准的文本内容和编制说明内容。

### 3. 验证和推广

工作组调研和走访了不同厂家设备的技术人员和操作使用人员进行了技术交流，并对草案进行多轮探讨，获得相关的技术支持和宝贵的编制建议。此外，在多个学术会议以及网络平台进行了研究成果报告和推广，包括：中药中重金属形态分析研究进展（北京，2021.02.20）；矿物药中重金属与有害元素形态分析及质谱连用技术在中药质量分析中的应用概况（北京，2020.08.20）；与四川豪运药业股份有限公司线上交流和推广（北京，2021.09.07）；中药中重金属与有害元素（形态）分析研究进展（通化，2021.07.02）等。

### 4. 形成征求意见稿

2019年9月到2022年10月，根据标准化工作程序，起草单位通过与来自多个高校、科研院所和企业的专家和起草组成员通过线上交流等方式多方沟通，并邀请国标委专家进行一对一指导，征求修订意见和建议。主要针对动物药品种、检测方法的通用性、术语与定义、文本的规范性描述、参考文献数量、标准引用、限量制定的合理性及权威性、标准的适用范围等问题对标准草案进行修改，最终由中国医学科学院药用植物研究所负责修改和完成标准征求意见稿的正式文本。研讨会参会专家和起草组成员信息、详细意见及工作组答复内容如下：

	姓名	单位
专家	南铁贵	中国中医科学院中药资源中心
	王保民	中国农业大学农学院
	许文涛	中国农业大学
	王战辉	中国农业大学
	李文龙	天津中医药大学
	詹若挺	广州中医药大学
起草组	杨美华	中国医学科学院药用植物研究所
	孙晓波	中国医学科学院药用植物研究所
	骆骄阳	中国医学科学院药用植物研究所

	孔丹丹	中国医学科学院药用植物研究所
	翟华强	北京中医药大学
	罗长财	无锡中德伯尔生物技术有限公司
	孟宪军	北京园禾方圆植物科技有限公司
	秦文杰	北京振东光明药物研究院有限公司
	张连中	北京鸿测科技发展有限公司

意见 1（南铁贵）：“术语与定义中”最大残留限量：建议直接改为“限量”即可，或者删除本词条。

答复 1：已在草案中进行修改。

意见 2（王保民）：储备液浓度和标准品体积单位应统一，建议统一改为 mL。

答复 2：已在草案中进行修改。

意见 3（许文涛）：选择的方法是否经过加标回收验证，在动物药应用中的加标回收率如何？

答复 3：我们对方法的回收率均进行了考察。

意见 4（王战辉）：题目仅指明“限量”，文本是限量指标和检测方法，修改题目或分为两个标准？

答复 4：相关内容已在编制说明中进行阐述。

意见 5（李文龙）：动物药品种是药材还是饮片？

答复 5：已删除“品种”，此处的动物药包含了药材和饮片。

意见 6（詹若挺）：增加总汞和总砷的检测方法。标准里规定了珍珠、阿胶、牡蛎等动物药的总汞和总砷的限量。

答复 6：已在草案中进行修改。

意见 7（罗长财）：汞、砷限量指标未全部标识。本标准动物药中甲基汞和无机砷限量标准，因此所列项目中这些指标应全部给出。

答复 7：根据您的建议，针对品种项下未作限定的，我们采用“/”在表格中标注，并在尾注中进行注解。

意见 8（孟宪军）：建议增加蝎子、土鳖虫。常用药、用量大！

答复 8：已根据建议增加土鳖虫。

意见 9（秦文杰）：设定两个检测方法，满足不同检测需求，设计考虑比较周全。

答复 9：正如您所说，设置两种方法满足不同条件下的未检测需求。

意见 10（张连中）：建议将“来源于动物的药物，可以是动物的全体、器官或组织等。”补充为“来源于动物的药物，可以是动物的全体、器官或组织及其生理、病理产物等。”

答复 10：已在草案中修改为“来源于动物的药物，可以是动物的全体、器官、组织、生理或病理产物、提取物或加工品等。”

意见 11（张连中）：“色谱、质谱条件与系统适用性试验”修改为“色谱条件与系统适用性试验”，附录 A 中不涉及质谱；“8 000 r/min”修改为“8000 r/min”；建议将“试样溶液”修改为“待测样品溶液”。

答复 11：已在草案中修改。

## 5. 标准草案答复

2022 年 1 月到 2023 年 2 月，本工作组将形成的标准征求意见稿送 30 位专家进行审阅，最终收到 27 位专家的 114 条评审意见，对相关意见进行一一答复并对草案进行进一步完善和修改，详见附件“征求意见稿汇总处理表”。

## 四、与国内外同类标准的对比和最新标准采用情况

目前，尚无动物药中重金属形态的限量标准。2015 版《中国药典》新增了汞、砷元素形态分析方法，2020 版《中国药典》中进行修订和完善。相比之下，食品中重金属形态标准已早有发布，而且分类越来越精细。例如，GB 2762-2017 食品安全国家标准中规定了我国粮食等食品中无机砷和甲基汞的限量，包括粮食类、水产品、婴幼儿食品等。另外，美国、加拿大、澳大利亚、欧盟、国际食品法典委员会（CAC）等也先后对食品中无机砷和甲基汞进行了限量控制。例如，CAC 早在 1995 年就对大米和糙米中无机砷进行了限量对应，标准“General Standard For Contaminants and Toxins in Food and Feed”从颁布之日起至 2009 年进行了 4 次修订，并自 2010 年起每年修订一版（表 19）。

从标准限量值来看，无机砷在不同国家或组织中的限量为 0.1~3 mg/kg，其中鱼类及其制品、果汁及婴幼儿食品的限量最低，为 0.1 mg/kg，藻类（调味品）等限量较高（3 mg/kg），这与对消费者的膳食暴露量影响的程度有关。另外，不

同国家和组织对于无机砷的限量值不同，这与各国的消费情况与国情有关。甲基汞在不同国家或组织中的限量为 0.25~1.7 mg/kg，主要是针对鱼类食品，其中日本食品卫生协会的限量值较低，为 0.3 mg/kg。另外，印度对所有食物的甲基汞限量均为 0.25 mg/kg（表 20）。

表 19 食品中无机砷国内外限量标准控制现状

国家或组织	检测对象	无机砷 (mg/kg)	出处
法国	藻类（调味品）	3	CEVA (2010) Réglementation algues alimentaires Synthèse CEVA au 1/04/2010. France
澳大利亚和新西兰	甲壳动物	2	Australia New Zealand Food Standards Code: Standard 1.4.1: Contaminants and Natural Toxicants
	鱼	2	
	软体动物	1	
	海藻（食用海带）	1	
中国	糙米，稻谷，大米	0.2	GB 2762-2017 食品安全国家标准 食品中污染物限量
	水产动物及其制品（鱼类及其制品除外）	0.5	
	鱼类及其制品	0.1	
	水产调味品（鱼类调味品除外）	0.5	
	鱼类调味品	0.1	
	婴幼儿谷类辅助食品（添加藻类的产品除外）	0.2	
	婴幼儿谷类辅助食品（添加藻类的产品）	0.3	
	婴幼儿罐装辅食（以水产及动物肝脏为原料的产品除外）	0.1	
	婴幼儿罐装辅食（以水产及动物肝脏为原料的产品）	0.3	
美国	鸡肉/火鸡（未煮过的肌肉组织）	0.5	The US Food and Drug Administration (FDA, 2001) Code of Federal Regulations (annual edition). Part 556 - Tolerances for residue of new animal drugs in food. 21 CFR 556.60 - Arsenic
	鸡肉/火鸡（未煮熟的副产品）	2	
	鸡肉/火鸡（鸡蛋）	0.5	
	猪（未煮过的肝脏肾脏）	2	
	猪（未煮过的肌肉组织和副产品）	0.5	
加拿大	鱼蛋白	3.5	CFIA (2014) Food and Drugs Act Regulations (FDAR). Section B.15.001
	食用骨粉	1	
	果汁，水果花蜜或其他饮料（非矿泉水）	0.1	
	猪，鸡和火鸡的肌肉；鸡蛋	0.5	
	猪，鸡和火鸡的肝脏	2	
欧盟	用于生产婴幼儿食品的大米	0.1	
	大米制品	0.3	
	半熟米和糙米	0.25	
	白米或大米	0.2	
CAC	大米	0.2	CAC CODEX STAN 193-1995 General Standard for Contaminants and Toxins in Food and Feed (Amended in 2018)
	糙米	0.3	

表 20 食品中甲基汞国内外限量标准控制现状

国家或组织	检测对象	甲基汞 (mg/kg)	出处
CAC	鲨鱼	1.6	CAC (2009) CODEX STAN 193-1995. Codex general Standard for contaminants and Toxins in food and feed
	马林鱼	1.7	
	金木鲷	1.5	
	金枪鱼	1.2	
韩国	冷冻食用鱼内脏（不包含深海鱼、金枪鱼和鲑鱼）	1	Korean Food Standards Codex Volume I, 10-6-15-16, KFDA (Korean Food and Drug

	冷冻食用鱼头（不包含深海鱼、金枪鱼和鲱鱼）	1	Administration), Seoul, Korea (2012)
	鱼类（不包含深海鱼、金枪鱼和鲱鱼）	1	
美国	鱼、贝、甲壳及其他水生动物（新鲜、冷冻或加工）	1	Guidance for industry: Action Levels for Poisonous or Deleterious Substances in Human Food and Animal Feed
	所有鱼	1	
日本	鱼类	0.3	Japanese Society of Food Sanitation, Tokyo (2003), pp. 2270-2271
印度	所有食物	0.25	Standard Method of Analysis in Food Safety Regulation

经统计，动物药中铅、镉、砷、汞、铜总量的研究涉及品种包括地龙、水蛭、土鳖虫、龟甲及龟甲胶、鹿茸、牡蛎、水蛭、蕲蛇、蜂房、人工麝香、蜂蜜、蛤蚧、蝉蜕、蜈蚣、乌梢蛇、海马、全蝎、金钱白花蛇、壁虎、九香虫、僵蚕、鳖甲、羚羊角。其中，根据《中国药典》的限量，检出超标的动物药有地龙、水蛭、龟甲及龟甲胶、蜂房、蝉蜕、蜈蚣、全蝎、九香虫、海马、冬虫夏草、僵蚕。至于形态研究，冬虫夏草中检测了四种砷形态，并采用 HI 评分进行了初步的风险评估；蟾酥、蜈蚣检出过 AsB 和 AsC；全蝎检出过六种 As 元素形态（见表 21）。目前暂未发现其他动物药重金属形态的工作。项目申报组在重金属形态方法开发的基础上，对 31 种动物药的汞、砷形态进行了较为系统的研究，总结了残留高风险的品种，为标准的建立提供基础数据。

表 21 文献报道中动物药中重金属及有害元素研究情况

药材	来源	重金属及有害元素情况	文献
31 种动物药(含 2015 版《中国药典》项下 29 个品种)	31 种动物药收集于药材市场、各大药店等销售点	31 种动物药共 87 个批次均检测到 $Hg^{2+}$ , 含量为 2.39~6567 $\mu g/kg$ ; 12 种动物药共 33 个批次检测到 MeHg, 含量为 2.83~319.7 $\mu g/kg$ ; 所有的动物药样品中均未检测到 EtHg。 31 种动物药批次中不同砷形态的检出率分别为: As(III): 96.77%, As(V): 100%, 一甲基砷(MMA): 45.16%, 二甲基砷(DMA): 90.32%, 砷甜菜碱(AsB): 93.55%, 砷胆碱(AsC): 22.58%。根据不同形态毒性强弱, Hg 残留高风险的品种为: 蕲蛇、金钱白花蛇、乌梢蛇、蜈蚣; As 残留高风险的品种为: 地龙、蕲蛇、乌梢蛇、九香虫。	[26]
18 种动物药中重金属及有害元素的残留量及初步风险分析	样品分别来源于北京同仁堂中药饮片厂、北京卫仁中药饮片厂、北京德威治药房和北京时代千方大药房等	18 种 58 批动物药的总体合格率为 74.1%, 其中铅、镉、砷、汞元素均存在超标的情况, 其中合格率分别为 91.4%、89.7%、86.2% 和 96.6%。	[3]
冬虫夏草	从西藏传统草药市场或零售药店以及青海, 云南和四川省分批收集了 34 批冬虫夏草样本	冬虫夏草的主要砷形态不止是四种有机砷化合物, 包括二甲基砷, 一甲基砷, 砷甜菜碱和砷胆碱, 且含有无机砷和其他未知风险的砷化合物。HI 评分表明冬虫夏草的风险是可以接受的。	[27]
地龙、水蛭	不同商品地、不同品种地龙、水蛭共 40 批	经测定所有检测地龙、水蛭样品所含铜、砷、铬、汞、铅 5 种重金属及有害元素均超标。	[28]
土鳖虫	土鳖虫药材采至各地药材市场	不同产地土鳖虫中重金属含量存在一定差异, 其中山东淄博的土鳖虫重金属含量最高, 为 55.51 $\mu g/g$ ; 河北石家庄的最低, 为 39.19 $\mu g/g$ 。	[29]
龟甲及龟甲胶	市售 42 批龟甲及混伪品、16 批龟甲胶药材	龟甲及混伪品中重金属元素含量平均值从高到低依次为铜(21.96 $\mu g/g$ )、铬(1.70 $\mu g/g$ )、铅(1.28 $\mu g/g$ )、砷(0.29 $\mu g/g$ )、汞(0.15 $\mu g/g$ )、镉(0.09 $\mu g/g$ )。龟甲胶中重金属含量平均值从高到低依次	[30]

		为铜(1.90 µg/g)、铬(0.83 µg/g)、铅(0.19 µg/g)、砷(0.07 µg/g)、汞(0.02 µg/g)、镉(0.004 µg/g)。其中铬和铅元素超过国家限量标准现象比较明显。	
鹿茸	鹿茸样品购于吉林双阳	鹿茸中铜、砷、铅、镉、汞含量分别为 17.3、0.014、0.16、0.0030、0.0061 mg/kg；所测样品中五种重金属含量均远远低于标准规定限量值。	[31]
牡蛎	东山县鲜沛水产有限公司	测定牡蛎中铜、镉、铬和砷重金属元素的含量，结果表明这 4 种重金属均被检测出来，且牡蛎内脏团中的镉元素超出国家食品卫生限量标准范围。	[32]
水蛭	25 批次不同生产企业的水蛭药材	25 批次水蛭药材中，砷、汞、铜和铬均有不同程度超出规定限度，铅和镉均符合现行标准。	[33]
蕲蛇	野生蕲蛇购自浙江中医药大学中药饮片厂，人工养殖蕲蛇由浙江中医药大学蕲蛇养殖中心提供	人工饲养蕲蛇与野生蕲蛇中 Cu、Hg、Cd、Pb、As 含量为均低于《中国药典》2010 版限定值。	[34]
蜂房	2016 年 1—3 月收集主要产地的 7 批蜂房样品	山东、河北产药材样品中重金属超标情况最为严重，其主要超标的重金属是 Pb；蜂室药材样品中 Pb 含量高于其他药用部位。	[35]
人工麝香	10 批人工麝香样品由北京联馨药业有限公司提供	10 批人工麝香样品中 Pb 的含量小于 0.35 mg/kg、Cd 的含量小于 0.05 mg/kg、As 的含量小于 0.30 mg/kg、Hg 的含量小于 0.20 mg/kg、Cu 的含量小于 4.50 mg/kg。人工麝香中 5 种重金属含量较低，符合药品质量安全的要求。	[36]
蜂蜜	枣花蜜、槐花蜜、荔枝蜜、野桂花蜜、枸杞蜜和苦瓜蜜	各种蜂蜜中重金属的含量较少，As 和 Pb 的含量在 30 ng/g.FW 以下，Hg、Cd 和 Cr 的含量更低，在 10 ng/g.FW 以下，且品种间差别不大。	[37]

## 五、与现行强制性国家标准或政策法规的关系

本标准与现行强制性国家标准《中国药典》及政策法规没有矛盾和冲突。《中国药典》是药品研制、生产、经营、使用和监督管理等均应遵循的法定依据，也是药材质量和安全控制的最低要求。该标准是对《中国药典》相关限量标准的补充，可作为一推荐执行的标准。

## 六、代表性分歧意见的处理经过和依据

代表性分歧意见：测定所使用的技术(HPLC-ICP-MS)门槛较高，价格较贵，不便于推广。

处理经过和依据：目前对于汞、砷形态分析的方法，主要包括高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法（HPLC-ICP-MS）、离子色谱-电感耦合等离子体质谱法（IC-ICP-MS）、液相色谱-原子吸收光谱法（LC-AAS）、液相色谱-原子荧光光谱法（LC-AFS）、高效液相色谱-电感耦合等离子体原子发射光谱法(HPLC-ICP-AES)。其中，HPLC-ICP-MS 灵敏度最高，使用最为广泛，但需要依托于大型质谱仪，检测成本高。HPLC-ICP-AES 和 LC-AFS 成本相对较低，我们已经根据专

家的意见修改了草案，增加了 LC-AFS 检测法的资料性附录。

## **七、宣传、贯彻标准和后效评价标准的要求和措施**

### **（一）宣传、贯彻标准的措施**

#### **1. 标准的实施单位**

拟于中国中药公司、上海市药材有限公司、无锡中德伯尔生物技术有限公司、盛实百草药业有限公司、山西振东制药股份有限公司、北京振东光明药物研究院有限公司、亳州市沪谯药业有限公司、北京园禾方圆植物科技股份有限公司、上海复振科技有限公司、北京鸿测科技发展有限公司等相关单位进行本标准的实施和推广应用。

#### **2. 其他宣传、贯彻本标准的措施**

（1）借助中药行业的学术论坛如国家中药标准化与质量评估创新联盟、北京药学会、世中联中药分析专业委员会、药植论坛、仪器信息网等中药质量控制研究方面的会议力量，对本标准进行宣传和推广。宣传推广次数不低于 5 场次。

（2）开展标准合作，通过与起草单位以及相关生产应用单位进行合作，在公司内进行培训应用，将该标准推广应用于实际中。

（3）通过媒体宣传，通过团队自创的“药材安全学习于创新”公众号，检测方法微视频的录制以及仪器信息网等进行本标准的推广应用。

（4）在国内外主流期刊上发表相关论文。

### **（二）标准的用户评价**

拟于 2022 年 9 月起将本标准检测方法交付各中药材与中药饮片生产与经营企业使用评价，同时以上述传宣、贯彻的措施对本标准进行推广应用，并及时获取用户的应用反馈意见。拟进行为期一年的推广应用，整合各行业对本标准的用户评价，对本标准进行进一步的优化和修订。

### **（三）标准的修订**

本标准的检测限与动物药中甲基汞和无机砷形态的限量要求紧密相关。目前该标准的限度结合了国内动物药的风险评估现状及国家和行业政策，随着国内外

限量标准的修订，拟对本标准的检测限进行修订和提升。

## **八、废止现行有关标准的建议**

目前还没有用于关于蕲蛇、地龙、海螵蛸等动物药中甲基汞、无机砷限量的标准，是基于已有标准的增补，因此不存在相关标准的废止。



## 附件 1

### 立项审查会议纪要

**会议时间：**2019 年 9 月 18 日上午 9:00

**会议地点：**北京

**专 家 组：**杨秀伟、刘春生、许保海、杜守颖、李国辉、肖小河、吴剑坤、沈欣、陈世忠、赵奎军

**参会人员：**杨美华、骆骄阳、王玉丹、秦家安、翟华强、孟宪军

**记 录 人：**秦家安



**会议议题：**《动物药中甲基汞和无机砷形态限量》团体标准立项审查

**会议内容（提问及回复）：**

1.增加研究内容，如急毒、长毒试验，作为标准的依据。

**回复：**感谢专家的建议，我们在标准的制定过程中查阅了目前国际上已有甲基汞和无机砷的毒理学研究相关的资料。联合国粮食及农业组织和世界卫生组织（FAO/WHO）联合食品添加剂专家委员会（JECFA）规定 MeHg 的暂定每周可耐受摄入量（PTWI）为  $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重，美国环境保护署（EPA）规定人体每日摄入 MeHg 的参考剂量（RfD）为  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。世界卫生组织国际癌症研究机构已经将无机砷列为I类人类致癌物。我国国家食品药品检定研究院联合国家食品风险评估中心也针对中药材开展了汞、砷的风险评估研究，这部分的研究结果可以作为参考。

2.测定所使用的仪器，尽量使用常规仪器，提高可行性，降低测定费用。

**回复：**感谢专家的建议，目前对于汞、砷形态分析的方法，主要包括高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法（HPLC-ICP-MS）、离子色谱-电感耦合等离子体质谱法（IC-ICP-MS）、液相色谱-原子吸收光谱法（LC-AAS）、液相色谱-原子荧光

光谱法(LC-AFS)、高效液相色谱-电感耦合等离子体原子发射光谱法(HPLC-ICP-AES)。其中, HPLC-ICP-MS 灵敏度最高, 使用最为广泛, 但需要依托于大型质谱仪, 检测成本高。HPLC-ICP-AES 和 LC-AFS 成本相对较低, 我们已经根据专家的意见修改了草案, 增加了 LC-AFS 检测法的资料性附录。

3.在标准制定时, 一定要充分考虑行业实用性, 人用剂量与标准量的关系。

**回复:** 感谢专家的建议, 在标准制定时, 我们一方面根据甲基汞和无机砷的毒性及国际限量标准; 另一方面也会结合中药的服用特点, 服用方式和服用剂量, 采用合适的模型进行动物药中甲基汞或无机砷的风险评估。最后结合我国行业现状, 制定适宜的限量标准。

4.注意如何与药典标准的衔接。

**回复:** 感谢专家的建议。《中国药典》(2020 年版, 四部) 已收录 3 种汞形态和 6 种砷形态的分析方法(HPLC-ICP-MS 法), 但目前暂无各品种的限量标准收录(只收录了矿物药朱砂和雄黄的重金属形态限量), 重金属限量的精准化控制策略将是中药国际化的趋势。另外, 《中国药典》中部分品种的重金属限量还有待进一步修订和完善, 而形态限量将是一个很好的补充。

5.仅以三药材为标的, 是否具有动物药的代表性和典型性, 建议修改适宜的名称。

**回复:** 感谢专家的建议。本标准是以易污染高毒形态重金属的动物药作为研究对象, 列举的三种动物药是基于前期的研究基础, 后期通过补充实验, 增加了一些动物药的检测, 如土鳖虫、金钱白花蛇、蕲蛇、蜈蚣、地龙。

6.ICP-MS 是研究价态很好的仪器, 但价格偏高, 建议在研究过程中要研究一些替代方法, 以使标准可以推广。

**回复:** 感谢专家的建议。同意意见 2, 可采用 LC-AFS 技术开发汞、砷形态的替代方法。

7.应考虑到可推广及实用性。

**回复:** 感谢专家的建议。标准可推广性: 可以在部分品种率先推广该限量, 可先测定汞或砷总量, 如总量测定结果超过形态限量值, 则需要进一步测定其形态。目前, 重金属总量测定的主流方法为 HPLC-ICP-MS 法, 该方法具有高灵敏度, 高通量以及很好的重复性等特点; 而 LC-AFS 则相对廉价, 门槛较低, 两种方法可以针对于不同的检测需求。与拟制定标准方法类似, 具有很好的过渡性。

实用性: 重金属形态控制方法是一个精准控制模式, 针对的是部分品种, 较比以

往的控制策略能更有效的保障中药的安全性，也能较好的弥补药典限量标准的盲区。

8.吸收国家药典委员会的风险评估委员会委员。

**回复：**同意专家的意见，我们积极征询了国家药典委员会的专家的宝贵意见，并加入到标准草案的修订中。

9.在保证灵敏度的条件下，分析仪器尽量多样化。

**回复：**感谢专家的建议。同意意见 2，可采用 LC-AFS 的分析方法。由于 HPLC-ICP-MS 的灵敏度最高，目前依然为最常用的方法，而且可以与现行对重金属总量检测方法进行很好的衔接。我们将尽量考虑分析方法的多样化。

10.注意既考虑科学性，更要考虑技术适用性，及平衡各方面关切和利益，力求更加严谨的标准。

**回复：**感谢专家的建议。标准的科学性将进一步结合风险评估的数据；标准适用性在前面已做阐述。在后期标准的验证中，我们将重点对动物药产业链的企业进行应用和推广，在标准制定中将企业和行业现状考虑进来。

11.研究汤药中的甲基汞和无机砷含量，建议在技术路线中增加。

**回复：**同意专家的意见，在技术路线中补充了汤药的研究环节。查阅文献发现，通过对部分药材提取前后重金属及有害元素转移率进行考察，不同提取方法得到的药材中重金属及有害元素的转移率不同。我们也针对部分药材补充了转移的研究内容。

12.在技术路线中增加确定限量的依据。

**回复：**感谢专家的建议。已对技术路线进行了修改，补充了确定限量的依据，包括污染残留水平、风险评估、国内和行业现状。

13.进一步完善技术路线。

**回复：**感谢专家的建议。已对技术路线进行了完善。

14. 建议把如何控制动物药原料中的汞、砷含量加入研究内容。

**回复：**感谢专家的建议。已在研究内容中补充动物药原料中砷、汞含量控制方案。

15. 药品与食品服用量不同，所以，动物药中甲基汞和无机砷的限量制定过程中要充分考虑到动物药的服用剂量。

**回复：**标准草案及研制说明中已考虑到该差异，我们将结合中药的服用剂量，服用频率和服用方式进行风险评估，并结合行业现状制定限量标准。