

累积风险评估方法在5种植物类中药材中铅和镉联合暴露评估中的应用

左甜甜¹, 申明睿², 金红宇¹, 聂晶³, 刘永利⁴, 张磊⁵, 李静¹, 石上梅^{2*}, 马双成^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 国家药典委员会, 北京 100061; 3. 湖北省药品监督管理局, 武汉 430075; 4. 河北省药品检验研究院, 石家庄 050011; 5. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100022)

摘要 目的: 利用中药材中铅(Pb)和镉(Cd)的残留量数据, 探索不同累积风险评估方法在评估中药外源性有害残留物联合暴露风险中的应用。方法: 以5种植物类中药材中Pb和Cd的残留量专项监测数据为基础, 计算暴露量。并通过文献检索, 获得Pb和Cd的相关毒理学参数。根据分级评估的原则, 分别采用危害指数(HI)法、靶器官毒性剂量(TTD)法和证据权重(WOE)法等3种累积风险评估方法, 评估5种植物类中药材中Pb和Cd联合暴露的健康风险。结果: HI法的评估结果表明, 艾叶、车前草和黄连的HI值大于1。TTD法的评估结果表明, Pb和Cd的联合暴露对于神经系统和肾脏来说, 艾叶、车前草、黄连、金银花的HI值>1; 对于心血管和血液来说, 艾叶、车前草、黄连的HI值>1。而WOE法的评估结果表明, Pb和Cd的联合暴露对于心血管、神经系统和睾丸来说, 艾叶、车前草、黄连、金银花的HI值大于1; 对于血液来说, 艾叶的HI值大于1; 对于肾脏来说, 艾叶、车前草、黄连的HI值大于1。结论: 本研究首次建立了中药中铅和镉元素的分级别的累积评估模型。该评估模型的建立, 为中药中重金属及有害元素的风险评估打开新的思路, 为制定更加科学的限量标准提供技术支撑。

关键词: 铅; 镉; 植物药; 联合暴露; 累积风险评估

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)09-1020-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.09.005

Application of Cumulative Risk Assessment on Combined Exposure of Lead and Cadmium in 5 Types of Traditional Chinese Herbal Medicines

Zuo Tiantian¹, Shen Mingrui², Jin Hongyu¹, Nie Jing³, Liu Yongli⁴, Zhang Lei⁵, Li Jing¹, Shi Shangmei^{2*}, Ma Shuangcheng^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China; 3. Hubei Institute for Drug Control, Wuhan 430075, China; 4. Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China; 5. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China)

Abstract Objective: To explore the application of different cumulative risk assessment methods in evaluating risk of combined exposure of exogenous harmful residues in traditional Chinese medicines (TCMs) based on the

作者简介: 左甜甜, 硕士, 助理研究员; 研究方向: 中药质量控制; Tel: (010) 67095994; E-mail: zuotiantian2011@163.com

通信作者: 石上梅, 主任药师; 研究方向: 中药质量标准研究; E-mail: ssm@chp.org.cn

马双成, 教授; 研究方向: 中药质量控制; E-mail: masc@nifdc.org.cn

contents of lead (Pb) and cadmium (Cd) in TCMs. **Method:** Based on the monitoring data of lead and cadmium contents in 5 types of traditional Chinese herbal medicines, the exposure dosage was calculated. The toxicological parameters of lead and cadmium were obtained by literature review. According to the principle of grading assessment, three cumulative risk assessment methods, namely hazard index (HI), target organ toxicity dose (TTD) and weight of evidence (WOE), were used to assess the health risk of combined exposure of lead and cadmium in 5 types of traditional Chinese herbal medicines. **Results:** The results of HI method showed that the HI values for *Artemisia argyi* LevL et Vant., *Plantago asiatica* L., and *Coptis chinensis* Franch were greater than 1. The results of TTD method exhibited that for the combined exposure of Pb and Cd in the nervous system and kidney, the HI values of *Artemisia argyi* LevL et Vant., *Plantago asiatica* L., *Coptis chinensis* Franch and *Lonicera japonica* Thunb were more than 1. For the cardiovascular system and blood, the HI values of *Artemisia argyi* LevL et Vant., *Plantago asiatica* L., *Coptis chinensis* Franch were more than 1. The results of WOE method demonstrated that for cardiovascular system, nervous system, and testis, the HI values of *Artemisia argyi* LevL et Vant., *Plantago asiatica* L., *Coptis chinensis* Franch and *Lonicera japonica* Thunb were greater than 1. For blood, the HI value of *Artemisia argyi* LevL et Vant. was were greater than 1. For kidney, the HI values of *Artemisia argyi* LevL et Vant., *Plantago asiatica* L., and *Coptis chinensis* Franch were greater than 1. **Conclusion:** For the first time the study establishes the grading cumulative assessment models for the evaluation of Pb and Cd in TCMs. The established assessment model paves a new way for risk assessment of heavy metals and harmful elements in TCMs and provides technical support for formulating scientific limit standards.

Keywords: lead; cadmium; traditional Chinese herbal medicines; combined exposure; cumulative risk assessment

目前,对于污染物的健康风险评估主要基于美国国家研究委员会1983年提出的风险评估四步法,即危害识别、危害特征描述、暴露评估和风险评估特征描述^[1]。该评估模式通常以单一物质的单一途径暴露为基础,这对于确定某种污染物暴露的“可接受水平”以及相关“最大残留限量”的制定具有重要的意义。然而在实际生活中,人们每天都会通过多种途径暴露于多种污染物,两种或多种污染物通过不同途径和媒介共同引起的总暴露称为累积暴露,对于累积暴露所产生健康风险的评估,称为累积风险评估(Cumulative Risk Assessment)^[2]。世界卫生组织(WHO)在1997年强调应重视具有相同毒性作用机制的化学物的联合暴露问题^[3]。

近年来,基于多种污染物联合暴露的累积风险评估模型在国际上应运而生,美国环保署(EPA)、欧洲食品安全局(EFSA)、英国食品标准局(FSA)等机构先后提出了食品领域中化学物(如食品添加剂、农药残留等)的累积暴露风险评估方法,包括危害指数(HI)法、靶器官毒性剂量(TTD)法、相对效能因子(RPF)法、证据权重(WOE)法、生理毒物代谢动力学模型法

(PBTk)等^[4-7]。这些累积风险评估方法所关注的信息以及所需要的毒理学参数有所不同。本研究以全国范围内收集到的艾叶、车前草、黄连、金银花、紫苏子等380批次中药材中Pb和Cd残留量数据为基础,探索性建立Pb和Cd联合暴露的累积风险评估方法,首次开展5种植物类中药材中重金属累积风险评估的研究,为中药中重金属的风险评估方法打开新的思路,为制定更加科学的外源性有害残留物的限量标准提供科学手段。

1 样品收集

本次抽样年份为2016–2019年,涉及叶类中药材艾叶,根和根茎类中药材黄连,花类中药材金银花,果实类中药材紫苏子和全草类中药材车前草;覆盖全国湖北、河南、广西、重庆、浙江、贵州、江苏、陕西、福建、湖南、安徽、辽宁、山东、河北、云南、江西、甘肃、四川、山西等19个省及直辖市;抽样单位涉及中药材及中药饮片生产、经营和流通环节,样品可以反映近三年国内的实际情况,覆盖面广泛,剪表性强。

2 数据来源

中药材中Pb和Cd残留量的测定由湖北省药品

监督检验研究院和河北省药品检验研究院完成；根据《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）2015年版四部收录的“电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）”进行测定分析后得到数据。未检出数据根据WHO提出的“食品中低水平污染物可信评价”原则来处理^[8]。

3 结果分析

对于5种中药材残留量的均值、最大值和合格率分别进行统计分析，结果如表1所示。参照《中

国药典》2015年版（一部）对枸杞子等植物类中药材Pb和Cd的限量标准^[9]（ $Pb \leq 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ； $Cd \leq 0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ），380批中药材中Pb和Cd均有不同程度的超标现象。从具体品种分析，黄连中Cd的均值高于限量标准。艾叶和车前草中Pb的合格率不足80%；艾叶、车前草、黄连和金银花中Cd的合格率不足80%，其中艾叶、黄连超标情况严重，合格率分别仅为30.16%和17.54%。这些品种可能存在着一一定的安全隐患，需进一步进行健康风险评估。

表1 中药材中Pb和Cd的均值、最大值、合格率统计

品种	批数	Pb			Cd		
		均值/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	最大值/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	合格率/%	均值/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	最大值/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	合格率/%
艾叶	63	4.10	19.08	76.19	0.92	3.69	30.16
车前草	68	5.02	47.12	73.53	0.27	1.02	76.47
黄连	114	3.26	16.05	86.84	0.58	2.20	17.54
金银花	74	2.92	32.98	90.54	0.27	1.40	63.51
紫苏子	61	0.53	0.57	98.36	0.08	0.08	93.44

4 风险评估

4.1 暴露量的计算

按每人每千克体重计算摄入中药材中Pb或Cd的日摄入量的计算公式：

$$Exp = \frac{EF \times Ed \times IR \times C \times t}{W \times AT} \quad (1)$$

公式(1)中Exp为每人每千克体重Pb或Cd的日摄入量，单位为 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ；其中，EF为中药材的服用频率，Ed为服用中药的年限，IR为处方中药材的日摄入量。根据国家食品安全风险评估中心在我国11个省份20917名调查者的有效消费调查数据^[10]，EF的P95值为每年90天、Ed为20年、IR的P95值为500g；t为经过煎煮等方式提取后Pb和Cd的转移率，综合文献和课题组的研究结果，在水煎的条件下，Pb和Cd的t值均为14%^[11-15]；C为中药材中Pb和Cd的残留量，单位为 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ；W为人体体重，以63 kg计算；AT为平均寿命天数（25550天）。

4.2 累积风险评估方法

采用分级别的原则开展中药材中Pb和Cd的累

积风险评估。先从低级别的累积风险评估方法即HI法进行评估，如不能满足需求，再根据数据的充分性和评估要求采用TTD法及WOF法，逐级提高评估级别^[2]。

4.2.1 危害指数法

HI是各化学物危害商（HQ）之和，HQ为暴露水平（Exp）与其参比值（RV）或健康指导值的比值。HI的计算公式：

$$HI = \sum_{i=1}^n HQ_i = \sum_{i=1}^n \frac{10 \times Exp_i}{RV_i} \quad (2)$$

公式(2)中，Exp_i为中药材中Pb或Cd的日摄入量，RV_i为Pb或Cd的健康指导值；10为安全因子，表示每日由中药材及其制品中摄取的重金属的量不大于日总暴露量（包括食物和饮用水）的10%^[16]。若HI ≤ 1，则认为风险可以被接受；若HI > 1，则认为风险不可接受^[17]。

对于健康指导值，检索WHO的研究报告，在食品添加剂联合专家委员会第73次会议将尿中β2-微球蛋白作为镉的最适标志物，Cd的每月可耐受摄入量为25 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[18]；铅的参考剂量于2010

年被 WHO 取消并重新评估，新参考剂量有待给出；本文采用1999年WHO推荐的Cd每月可耐受摄入量 (PTWI) 为 $25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

4.2.2 靶器官毒性剂量法

TTD 法对于 HI 法进行改进，是针对特定毒理作用靶器官风险特征描述的方法。TTD法需考虑每一污染物质基于每一作用靶器官的毒理效应，计算基于每一特定作用靶器官效应的HQ 和 HI 值^[17]。TTD法中HI的计算公式同公式(2)，所不同的是参比值RV代入每一毒理效应靶器官的健康指导值。根据美国环保署发布的指南^[19]，针对心血管、血液、神经系统、肾脏、睾丸这5种不同毒性靶器官的铅的每日允许摄入量 (ADI) 分别为1.3、4.17、4.17、0.63和16.67 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ；镉的ADI分别为5.0、0.80、0.20、0.83和3.00 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[19]。若 $\text{HI} \leq 1$ ，则认为风险可以被接受；若 $\text{HI} > 1$ ，则认为风险不可接受。

4.2.3 证据权重法

根据混合污染物交互作用(拮抗或协同作用)的信息，采用 WOE 法对于风险赋予分值进行量化，对每一污染物的 HQ 进行校正，其公式：

$$\text{HI}_{\text{int}} = \text{HQ}_{\text{intPb}} + \text{HQ}_{\text{intCd}} = \text{HQ}_{\text{Pb}} \times \text{UF}^{\text{BINWOE}} + \text{HQ}_{\text{Cd}} \times \text{UF}^{\text{BINWOE}} \quad (3)$$

其中， HI_{int} 为交互作用校正后的 HI； HQ_{Pb} 和 HQ_{Cd} 分别为交互作用校正前Pb和Cd的HQ； HQ_{intPb} 和 HQ_{intCd} 交互作用校正后Pb和Cd的HQ；UF为不确定系数，一般默认为10；BINWOE是交互作用分值和数据质量分值的乘积^[19]。针对心血管、血液、神经系统、肾脏、睾丸这5种不同毒性靶器官Cd对Pb 的BINWOE以及Pb对Cd 的BINWOE分别如表5所示^[19]。若 $\text{HI}_{\text{int}} \leq 1$ ，则认为风险可以被接受；若 $\text{HI}_{\text{int}} > 1$ ，则认为风险不可接受。

5 结果

5.1 基于HI法

计算中药材Pb和Cd的日摄入量，结果如表2所示。针对Pb和Cd的最敏感毒性靶器官 (Pb和Cd分别选择成年人心血管效应和 $\beta 2$ -微球蛋白作为标

志物的肾脏效应作为其最敏感毒性靶器官)^[18]，分别计算5种中药材的HQ值，并计算其HI值，结果如表3所示。不同中药材Pb的HQ 值均大于 Cd的HQ值，说明Pb对人体的健康风险相对高于Cd。艾叶、车前草、黄连的 HI值均 >1 ，因此，有必要采用更高级别的累积评估方法对Pb和Cd可能产生的交互作用做出进一步的评估。

表2 中药材 Pb 和 Cd 的日摄入量

中药材	摄入量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	
	Pb	Cd
艾叶	0.33	0.07
车前草	0.40	0.02
黄连	0.26	0.05
金银花	0.23	0.02
紫苏子	0.04	0.01

表3 中药材中 Pb 和 Cd 的累积暴露评估结果 (HI 法)

中药材	HQ_{Pb}	HQ_{Cd}	HI
艾叶	0.92	0.88	1.80
车前草	1.12	0.26	1.38
黄连	0.73	0.56	1.29
金银花	0.65	0.26	0.91
紫苏子	0.12	0.08	0.20

5.2 TTD法修正的HI值

对于Pb和Cd，其非致癌作用靶器官主要包括心血管系统、神经系统、肾脏、血液和睾丸等，针对每一种靶器官的毒性剂量，分别计算出Pb和Cd相应的HQ值，进一步计算出HI值 (表4)。对于作用靶器官神经系统和肾脏，艾叶、车前草、黄连、金银花的HI值 >1 ；对于作用靶器官心血管和血液，艾叶、车前草、黄连的HI值 >1 。

表4 中药材中 Pb 和 Cd 的累积暴露评估结果 (TTD 法)

中药材	作用靶器官	Pb		Cd		HI
		TTD	HQ	TTD	HQ	
艾叶	心血管	1.30	2.54	5.00	0.14	2.68
	血液	4.17	0.79	0.80	0.88	1.67
	神经	4.17	0.79	0.20	3.50	4.29
	肾脏	0.63	5.24	0.83	0.84	6.08
	睾丸	16.67	0.20	3.00	0.23	0.43
车前草	心血管	1.30	3.08	5.00	0.04	3.12
	血液	4.17	0.96	0.80	0.25	1.21
	神经	4.17	0.96	0.20	1.00	1.96
	肾脏	0.63	6.35	0.83	0.24	6.59
	睾丸	16.67	0.24	3.00	0.07	0.31
黄连	心血管	1.30	2.00	5.00	0.10	2.10
	血液	4.17	0.62	0.80	0.63	1.25
	神经	4.17	0.62	0.20	2.50	3.12
	肾脏	0.63	4.13	0.83	0.60	4.73
	睾丸	16.67	0.16	3.00	0.17	0.32
金银花	心血管	1.30	1.77	5.00	0.04	1.81
	血液	4.17	0.55	0.80	0.25	0.80
	神经	4.17	0.55	0.20	1.00	1.55
	肾脏	0.63	3.65	0.83	0.24	3.89
	睾丸	16.67	0.14	3.00	0.07	0.20
紫苏子	心血管	1.30	0.31	5.00	0.02	0.33
	血液	4.17	0.10	0.80	0.13	0.22
	神经	4.17	0.10	0.20	0.50	0.60
	肾脏	0.63	0.63	0.83	0.12	0.76
	睾丸	16.67	0.02	3.00	0.03	0.06

5.3 WOE法修正的HI值

参照美国环保署发布的指南^[19], 获得相应的BINWOE分值, 结果如表5所示, 基于交互作用校正, 计算中药材中Pb和Cd的累积暴露 HI_{int}值(表5)。考虑Pb和Cd的交互作用, 作用靶器官为心血管系统系统时, 艾叶、车前草、黄连、金银花的HI_{int}>1, 且4种药材的HQ_{intPb}>HQ_{intCd}; 作用靶器官为血液系统时, 艾叶的HI_{int}>1, 且HQ_{intCd}>

HQ_{intPb}; 作用靶器官为神经系统系统, 艾叶、车前草、黄连、金银花的HI_{int}>1。除车前草外, 其他3种药材的HQ_{intCd}>HQ_{intPb}; 作用靶器官为肾脏时, 艾叶、车前草、黄连的HI_{int}>1, 且3种药材的HQ_{intPb}>HQ_{intCd}; 作用靶器官为睾丸时, 艾叶、车前草、黄连、金银花的HI_{int}>1, 其中艾叶和黄连的HQ_{intCd}>HQ_{intPb}。

表5 中药材中 Pb 和 Cd 的累积暴露评估结果 (WOE 法)

中药材	作用靶器官	Pb		Cd		HI _{int}
		Cd对Pb BINWOE	HQ _{intPb}	Pb对Cd BINWOE	HQ _{intCd}	
艾叶	心血管	0.00	2.54	0.00	0.14	2.68
	血液	-0.23	0.47	0.00	0.88	1.35
	神经	0.10	0.99	0.00	3.50	4.49
	肾脏	-0.71	1.02	0.00	0.84	1.86
	睾丸	0.71	1.03	0.71	1.18	2.21
车前草	心血管	0.00	3.08	0.00	0.04	3.12
	血液	-0.23	0.57	0.00	0.25	0.82
	神经	0.10	1.21	0.00	1.00	2.21
	肾脏	-0.71	1.24	0.00	0.24	1.48
	睾丸	0.71	1.23	0.71	0.36	1.59
黄连	心血管	0.00	2.00	0.00	0.10	2.10
	血液	-0.23	0.37	0.00	0.63	1.00
	神经	0.10	0.78	0.00	2.50	3.28
	肾脏	-0.71	0.81	0.00	0.60	1.41
	睾丸	0.71	0.82	0.71	0.87	1.69
金银花	心血管	0.00	1.77	0.00	0.04	1.81
	血液	-0.23	0.32	0.00	0.25	0.57
	神经	0.10	0.69	0.00	1.00	1.69
	肾脏	-0.71	0.71	0.00	0.24	0.95
	睾丸	0.71	0.72	0.71	0.36	1.08
紫苏子	心血管	0.00	0.31	0.00	0.02	0.33
	血液	-0.23	0.06	0.00	0.13	0.19
	神经	0.10	0.13	0.00	0.50	0.63
	肾脏	-0.71	0.12	0.00	0.12	0.24
	睾丸	0.71	0.10	0.71	0.15	0.25

6 讨论

HI法评估结果发现,艾叶、车前草和黄连中Pb和Cd的联合暴露存在一定健康风险。TTD法评估结果发现,对于作用靶器官神经系统和肾脏,艾叶、车前草、黄连、金银花中Pb和Cd的联合暴露存在一定健康风险;对于作用靶器官心血管和血液,艾叶、车前草、黄连中Pb和Cd的联合暴露存在一定健康风险。而WOE法评估结果则发现,对于作用靶器官心血管、神经系统和睾丸,艾叶、车前草、黄连、金银花中Pb和Cd的联合暴露存在一定健康风险;对于作用靶器官血液,艾叶中Pb和Cd的联合暴露存在一定健康风险;对于作用靶器官肾脏,艾叶、车前草、黄连中Pb和Cd的联合暴露存在一定健康风险。

本研究将Pb和Cd作为两种污染物的混合物,探索性地对中药材中重金属的联合暴露采用分级的原则开展累积风险评估。首先采用低级别的评估方法HI法,计算其值是否大于1。结果部分药材的HI值大于1,需对其加和或交互效应作出进一步的评估。再针对Pb和Cd不同毒理学作用靶器官,应用TTD法对HI法作出修正和改进。最后根据Pb和Cd不同的毒性作用模式,应用WOE法对其交互效应作出进一步的评估^[9]。

目前,国内、国际大多是以简单的“剂量相加”的假设为前提,采用HI法进行污染物的累积风险评估^[20]。该方法相对保守,对于数据要求相对简单,多数情况下若缺少污染物间交互作用的相关证据,HI法是较为务实的选择。但不可否认的是,作为初级累积风险评估的HI法存在着一定的局限性和不确定性。本研究在采用TTD法和WOE法评估后,评估结果与HI法相比较,存在一定的差异。可见HI法尚存在不足之处,尤其是对于具有交互效应的污染物进行累积风险评估,丢失的关键信息可能较多,可能会存在低估或高估风险的情况。然而,基于交互作用的累积风险评估方法也并非十全十美,例如WOE法需要的参数较多,操作起来较为复杂,并且该方法只对混合污染物的潜在风险提供了一个数值评分,可能会受到“主观评估”的影响等^[21]。选择合适的累积风险评估方法,需要充分考虑每种方法的应用条件与限制、评估所需要的数据的充分性以及风险管理的需求。

污染物的累积风险评估在国际上仍然是一个

全新的课题,中药中外源性有害残留物的累积风险评估更是刚刚起步。本研究首次在中药领域采用分级评估的原则,开展重金属的累积风险评估,为中药中外源性有害残留物风险评估的方法开发开拓了新思路。建议借鉴国际先进风险评估的理念和方法,在累积风险评估的方法研究和应用方面进一步积累经验,并进一步探索适用于中药使用特点的风险评估模式,为中药外源性有害残留物限量标准的制、修订提供科学依据。

【致谢:感谢湖北省药品监督检验研究院和河北省药品检验研究院对样品收集和测定工作的大力支持!】

参考文献:

- [1] National Research Council (NRC). Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process[S]. 1983.
- [2] 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):378-382.
- [3] World Health Organization. Food Consumption and Exposure Assessment of Chemicals: Report of FAO/WHO Consultation on Food Consumption and Exposure Assessment of Chemicals[S]. 1997.
- [4] Food Standards Agency. Review of the Risk Assessment of Mixtures of Pesticides and Similar Substances: FSA/0691/0902. E231: E244 [S]. 2002.
- [5] Health Council of the Netherlands. Pesticides in Food: Assessing the Risk to Children [S]. 2004.
- [6] Environmental Protection Agency. Organophosphate Pesticides: Revised Cumulative Risk Assessment[S]. 2002.
- [7] European Food Safety Authority. Cumulative Risk Assessment of Pesticides to Human Health: The Way Forward. European Food Safety Authority Scientific Colloquium 7, Summary Report[S]. 2007.
- [8] 王绪卿,吴永宁,陈君石.食品污染监测低水平数据处理问题[J].中华预防医学杂志,2002,36(4):278-279.
- [9] 中华人民共和国药典:一部[S].2015:249.
- [10] 王彝白纳,刘爱东,李建文,等.11省市成年居民中药消费状况调查[J].中国药事,2017,31(6):666-672.
- [11] 潘兰,贾新岳,石明辉,等.6种药材中5种重金属转移

- 率的测定[J]. 中成药, 2017, 39(6): 1315.
- [12] 甘彦雄, 郑勇凤, 汪蕾, 等. 基于ICP-MS分析蓬莪术醋制前后煎液及沉淀物重金属转移率变化[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(1): 65-69.
- [13] 金力薇, 赵灵佳, 岳显可, 等. 十全大补膏及其组方药材重金属残留分析[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(11): 1310-1314.
- [14] 王国海, 郭耀武, 乔蓉霞, 等. 药材煎煮前后重金属及有害元素转移率的研究[J]. 安徽医药, 2014, 18(11): 2072-2078.
- [15] 左甜甜, 张磊, 金红宇, 等. 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[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(8): 1398-1405.
- [16] 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015: 402-404.
- [17] US. Environmental Protection Agency. Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals that Have a Common Mechanism of Toxicity[S]. 1999.
- [18] Summary Report of the Seventy-Third Meeting of JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives[EB/OL]. (2010-06-24) [2019-06-09]. <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/>.
- [19] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Guidance Manual for the Assessment of Joint Toxic Action of Chemical Mixtures[EB/OL]. (2004-10-12) [2019-10-11]. <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-ga/ipga.pdf>.
- [20] 隋海霞, 王珊, 杨大进, 等. 我国成人饮白酒者抗雄激素作用样邻苯二甲酸酯类物质的累积风险评估[J]. 中国食品卫生杂志, 2015, 27(4): 451-455.
- [21] SccS, Scenhi R, Sche R. Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures[EB/OL]. (2012-08-11) [2019-10-11]. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf.

(收稿日期 2019年10月16日 编辑 范玉明)