

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20240629001

蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱的膳食摄入风险评估

王治颖, 黄学者, 贾光群, 祖铁红, 崔宗岩*

(秦皇岛海关技术中心, 秦皇岛 066004)

摘要: **目的** 明确我国各地蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱含量情况, 对其膳食摄入风险进行评估, 并对其最大残留限量(maximum residue limit, MRL)进行推算。**方法** 对苦参碱和氧化苦参碱作为中药成分的现有毒理学数据和临床试验数据进行统计分析, 结合现有蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱含量水平、分布特征等数据, 根据每日允许摄入量(acceptable daily intake, ADI)、急性参考剂量(acute reference dose, ARfD)、人均体重和蜂蜜消费量进行苦参碱和氧化苦参碱短期、长期膳食摄入风险评估。根据评估方法, 推算蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱的 MRL。**结果** 苦参碱和氧化苦参碱的短期风险熵数(short-term risk quotient, RQa)分别为 0.03200%和 0.18115%, 长期风险熵数(long-term risk quotient, RQc)分别为 0.00019%和 0.00133%, 均远小于 100%; 当 RQc=100%时, 推算苦参碱和氧化苦参碱的 MRL 均为 157.5 mg/kg。**结论** 中国蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱的膳食暴露人体健康风险非常低, 完全可接受。推算出蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱的 MRL 要远高于欧盟的限量要求, 为打破我国蜂蜜出口贸易壁垒提供了数据支持。

关键词: 蜂蜜; 苦参碱; 氧化苦参碱; 每日允许摄入量; 急性参考剂量; 膳食风险评估; 最大残留限量

Dietary intake risk assessment of matrine and oxymatrine in honey

WANG Zhi-Ying, HUANG Xue-Zhe, JIA Guang-Qun, ZU Tie-Hong, CUI Zong-Yan*

(Technology Center of Qinhuangdao Customs, Qinhuangdao 066004, China)

ABSTRACT: Objective To clarify the content of matrine and oxymatrine in honey from various regions of China, evaluate their dietary intake risk, and calculate their maximum residue limit (MRL). **Methods** Statistical analysis was conducted on the existing toxicological data and clinical trial data of matrine and oxymatrine as traditional Chinese medicine ingredients. Combined with the existing levels and distribution characteristics of matrine and oxymatrine in honey, short-term and long-term dietary intake risks of matrine and oxymatrine were evaluated based on acceptable daily intake (ADI), acute reference dose (ARfD), per capita weight, and honey consumption. The MRL of matrine and oxymatrine in honey were evaluated according to the evaluation method. **Results** The short-term risk quotient (RQa) of matrine and oxymatrine were 0.03200% and 0.18115%, respectively, while the long-term risk quotient (RQc) were 0.00019% and 0.00133%, both of which were far less than 100%; when the RQc was 100%, the estimated MRL of matrine and oxymatrine were both 157.5 mg/kg. **Conclusion** The dietary exposure of matrine and oxymatrine in Chinese honey poses a very low risk to human health and the dietary risk is completely acceptable. It has been calculated that the MRL of matrine and oxymatrine in honey is much higher than the limit requirements of

基金项目: 海关总署科研项目(2023HK006、2022HK023)

Fund: Supported by the Scientific Research Projects of the General Administration of Customs (2023HK006, 2022HK023)

*通信作者: 崔宗岩, 博士, 正高级工程师, 主要研究方向为蜂蜜真伪鉴别与质量安全检测。E-mail: ciqqhd@126.com

*Corresponding author: CUI Zong-Yan, Ph.D, Professor, Technology Center of Qinhuangdao Customs, No.1, Liupanshan Road, Qinhuangdao 066004, China. E-mail: ciqqhd@126.com

European Union, and it can provide data support for breaking down the export trade barriers of China's honey.

KEY WORDS: honey; matrine; oxymatrine; acceptable daily intake; acute reference dose; dietary risk assessment; maximum residue limits

0 引言

我国是世界蜂蜜生产大国,在世界蜂蜜贸易中占有重要地位,但 21 世纪以来,中国蜂蜜出口量逐年减少,国际贸易壁垒使中国蜂蜜正逐渐退出国际市场。自 2021 年 6 月欧盟委员会通过欧盟食品与饲料快速预警系统(the Rapid Alert System for Food and Feed, RASFF)通报中国蜂蜜检出苦参碱或氧化苦参碱以来,欧盟对中国出口的蜂蜜严格按照欧盟限量要求(小于 0.01 mg/kg)进行限制,导致中国出口欧盟的蜂蜜产品多次遭到退运,这一事件对中国蜂蜜出口造成沉重的打击^[1]。苦参碱和氧化苦参碱同属于苦参碱类生物碱,在苦参属植物如苦参(*Sophora flavescens*)^[2]、苦豆子(*Sophora alopecuroides*)^[3]、狼牙刺(*Sophora viciifolia* Hance)^[4]中含量丰富。苦参碱类生物碱具有抗肿瘤^[5]、抗病毒^[2,6]、抗炎^[7]和抗菌^[8]等药理活性,已被广泛应用于肺癌、肝病^[9-11]、皮肤病等临床疾病的治疗。苦参碱类物质作为农药具有低毒、环保、可长期使用等优点,在农业中用作杀虫剂,应用于蔬菜、果树等作物。GB 2763—2021《食品安全国家标准 食品中农药最大残留限量》规定了苦参碱在蔬菜和水果中的最大残留限量(maximum residue limits, MRL)。其中,结球甘蓝、黄瓜为 5 mg/kg;柑、橘、橙为 1 mg/kg;梨为 5 mg/kg。而欧盟农残数据库^[12]和日本肯定列表中对蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱均采用 0.01 mg/kg 的限量标准,我国与其他国家的限量标准相差悬殊。蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱的 MRL 是保障蜂蜜食用安全的有力数据。虽然目前研究工作已经探明了蜂蜜中苦参碱类生物碱的内源性(来自蜜源植物狼牙刺)^[13],但其在蜂蜜中的安全性尚不清晰。由于缺少苦参碱和氧化苦参碱的膳食摄入安全风险评价等相关分析,欧盟和日本修改限量的工作难以推进。本研究对苦参碱和氧化苦参碱作为中药成分的现有毒理学数据和临床试验数据进行统计分析,结合蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱含量水平、分布特征数据,采用急性、慢性膳食摄入风险方法评估消费者健康风险,并反推蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱的 MRL,以明确蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱膳食暴露风险状况,对保障蜂蜜的膳食安全具有积极意义,为推动国际限量标准的完善提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

在 2019—2021 年间,从我国 27 个地区(涵盖我国蜂蜜主产区)的养蜂机构收集的 567 批蜂蜜原料样品。

苦参碱、氧化苦参碱标准品(纯度≥98%,上海甄准生物科技有限公司);磷酸、氨水(优级纯,上海国药集团化学试剂有限公司);甲酸、甲醇(色谱纯,北京迪马科技有限公司);甲酸铵、乙酸铵(纯度≥99.99%,上海易恩化工科技有限公司)。

1.2 仪器与设备

Quattro Micro PremierXE 三重四极杆液质联用仪(配有 Masslynx 4.0 数据处理软件)、Oasis MCX 固相萃取柱(60 mg/3 mL)(美国沃特世公司);TXB622L 型电子天平(精度 0.01 g,日本岛津公司);XP105 型分析天平(精度 0.0001 g,瑞士 Mettler Toledo 公司);Vortex-Genie 2 型涡旋混匀器(美国 Scientific Industries 公司);N-EVAPTM112 型氮吹仪(美国 Organomation 公司);Mili-Q 型超纯水发生器(美国 Millipore 公司)。

1.3 方法

1.3.1 苦参碱和氧化苦参碱分析方法

参考 WANG 等^[13]的方法。

1.3.2 风险评估方法

膳食暴露风险评估是评定膳食中某物质是否会对公众健康带来风险和量化风险值的技术过程。污染物的风险程度根据比较该污染物的膳食暴露评估结果和其指导值来确定^[14]。短期、长期膳食暴露风险评估法常用于评估膳食风险。

(1)苦参碱和氧化苦参碱健康指导值的推算方法

参考 GB 15193.18—2015《食品安全国家标准 健康指导值》,推算苦参碱和氧化苦参碱的急性参考剂量(acute reference dose, ARfD)和氧化苦参碱的日容许摄入量(acceptable daily intake, ADI)。健康指导值(health-based guidance values, HBGV)由公式(1)得出:

$$HBGV = \frac{POD}{UFs} \quad (1)$$

式中:POD—起始点(point of departure),从人群资料或试验动物的敏感观察指标的剂量-反应关系得到的,用于外推健康指导值的剂量值;UFs—不确定系数(uncertainty factors),从试验动物外推到人或从部分个体外推到一般人群时所用的复合系数(通常为 100)。

(2)膳食暴露风险评估方法

参考中华人民共和国农业部公告第 2308 号《食品中农药残留风险评估指南》,对蜂蜜中检出的苦参碱和氧化苦参碱进行膳食风险评估,包括短期膳食风险和长期

膳食风险, 评估采用风险熵数(risk quotient, RQ)进行风险表征。

①短期膳食暴露风险评估方法

根据蜂蜜样品检出的苦参碱和氧化苦参碱数据及本研究设定的蜂蜜摄入量, 计算短期摄入量估算值(estimated short term intake, ESTI), 单位为 mg/(kg bw·d), 计算如式(2):

$$ESTI = \frac{HR \times Fa}{bw} \quad (2)$$

式中: HR—目标物在蜂蜜中的最高含量(使用文献[13]中两种化合物的最高含量), mg/kg; Fa—短期(1天或1餐)食用蜂蜜的摄入量, kg/(人·d); bw—居民平均体重, kg。

短期风险熵数(short-term risk quotient, RQa)按公式(3)计算:

$$RQa/\% = \frac{ESTI}{ARfD} \times 100\% \quad (3)$$

当 RQa < 100% 表示不会对人体健康造成危害, 风险可接受, 数值越小表示风险越小; 当 RQa ≥ 100% 表示对人体健康的风险不可接受。

②长期膳食暴露风险评估方法

每日摄入量估计值(estimated daily intake, EDI), 单位 mg/(kg bw·d), 计算如式(4):

$$EDI = \frac{STMR \times Fc}{bw} \quad (4)$$

式中: STMR—目标物在蜂蜜中的含量中值或 MRL, mg/kg; Fc—长期食用蜂蜜的摄入量, kg/(人·d); bw—居民平均体重, kg。

长期风险熵数(long-term risk quotient, RQc)按公式(5)计算:

$$RQc/\% = \frac{EDI}{ADI} \times 100\% \quad (5)$$

当 RQc < 100% 表示不会对人体健康造成危害, 风险可接受, 数值越小表示风险越小; 当 RQc ≥ 100% 表示对人体健康的风险不可接受。

1.4 数据处理

本研究采用 Waters MassLynx 4.1 工作站处理检测结果, Microsoft Excel 2021 统计数据。其中未检出苦参碱或氧化苦参碱的蜂蜜样品, 参考世界卫生组织(World Health Organization, WHO)中对于未检出数据处理指南进行统计分析^[15-16], 其含量按检出限的 1/2 计算(0.3 μg/kg), 得出苦参碱和氧化苦参碱中值分别为 0.3 μg/kg、2.1 μg/kg。我国不同人群的蜂蜜日均摄入量分别为儿童 18.85 g/d、青少年 16.95 g/d、孕龄女性 25.00 g/d、老人 18.45 g/d^[17], 而我国人均蜂蜜消费量基本维持在 240 g/年^[18]。考虑到膳食风险评估的安全性意义, 本研究中蜂蜜短期摄入量取 100 g/(人·d), 长期摄入量取 40 g/(人·d)^[19]。参考《第六次中国总膳食研究》, 我国成人的平均体重为 63.0 kg。

2 结果与分析

2.1 苦参碱与氧化苦参碱含量情况

567 批蜂蜜样品中苦参碱和氧化苦参碱检出率分别为 36.7%、58.2%, 平均检出含量分别为 12.8 μg/kg、77.7 μg/kg, 最大含量分别为 241.9 μg/kg、2282.5 μg/kg(样品信息及检测结果数据来源于文献[13])。

2.2 苦参碱和氧化苦参碱的毒理学分析

苦参碱和氧化苦参碱均具有四环喹啉啉类结构, 物化性质相近, 具有弱碱性和亲水性, 由于氧化苦参碱含有半极性配位键, 其亲水性强于苦参碱^[20]。体内或体外会发生氧化苦参碱向苦参碱的转化^[21-22]。

2.2.1 动物毒性分析

苦参碱和氧化苦参碱对小鼠的急性毒性可用半数致死量(median lethal dose, LD₅₀)表示, 不同给药途径下两种生物碱对小鼠的 LD₅₀ 见表 1, 苦参碱对小鼠的急性毒性为: 肌肉注射 > 静脉注射 > 腹腔注射 > 灌胃, 氧化苦参碱对小鼠的急性毒性为: 灌胃 > 静脉注射 > 肌肉注射 > 腹腔注射。郭秋平等^[31]报道小鼠单次灌胃氧化苦参碱 200 mg/kg 时, 小鼠全部存活, 而张宏利等^[30]报道的 LD₅₀ 仅为 86 mg/kg。相同给药途径时 LD₅₀ 出现差异可能是试验环境不同等原因造成的。除灌胃给药途径外, 苦参碱的毒性均明显强于氧化苦参碱, 虽然缺少更多氧化苦参碱灌胃的 LD₅₀ 数据, 但仍可推论出苦参碱的毒性强于氧化苦参碱。

表 1 不同给药途径下苦参碱和氧化苦参碱对小鼠的 LD₅₀ (mg/kg)

Table 1 LD₅₀ of matrine and oxymatrine in mice under different routes of administration (mg/kg)

物质	静脉注射	腹腔注射	灌胃	肌肉注射
苦参碱	83 ^[23]	92 ^[24] 、 157 ^[25]	245 ^[26] 、 571 ^[27]	74 ^[28]
氧化苦参碱	214 ^[23]	505 ^[29]	86 ^[30]	257 ^[28]

2.2.2 人体毒性分析

灌胃途径下苦参碱的吸收主要经过胃、小肠、大肠等, 易透过生物膜屏障, 因此在体内分布广泛, 靶器官主要为肝脏、脑、肺脏、心脏等, 约 50% 的苦参碱可通过代谢清除^[32-35]。苦参碱类生物碱药物与化疗药物联用时, 可显著提高治疗效果, 且能改善患者恶病质, 提升患者生活质量^[32]。苦参碱类药物可应用于肝炎、肺癌、结直肠癌等疾病的治疗, 临床研究中苦参碱对不同疾病的剂型和剂量见表 2, 静脉滴注的治疗剂量一般为 80~200 mg/d, 口服的剂量为一般 600 mg/d。氧化苦参碱, 药用名称为苦参素, 多用于病毒性肝炎的治疗, 临床研究中氧化苦参碱对不同疾病的剂型和剂量见表 3, 静滴剂量一般为 600 mg/d, 口服剂量为一般为 400~600 mg/d。临床研究证明上述剂量下不会对身体产

表 2 临床研究中苦参碱对不同疾病的剂型和剂量
Table 2 Formulation and dosage of matrine for different diseases in clinical studies

治疗疾病	苦参碱类药物的剂型和剂量	参考文献
新型冠状病毒肺炎	苦参碱注射液 80 mg/d, 静脉滴注	[34]
慢性萎缩性胃炎	苦参碱注射液 150 mg/d, 静脉滴注, 疗程 3 个月	[35]
宫颈癌	苦参碱注射液 200 mg/d, 静脉滴注	[36]
乙型肝炎	苦参碱注射液 100 mg/d, 静脉滴注, 疗程 6 个月	[37]
慢性乙型肝炎	苦参碱注射液 150 mg/d, 静脉滴注, 疗程 3 个月; 后苦参碱胶囊口服, 600 mg/d, 疗程 9 个月	[38]
肝纤维化	苦参碱注射液 200 mg/d, 静脉滴注, 疗程 30~40 d	[39]
急性髓性白血病	苦参碱注射液 150 mg/d, 静脉滴注, 疗程 2 周	[40]

表 3 临床研究中氧化苦参碱对不同疾病的剂型和剂量
Table 3 Formulation and dosage of oxymatrine for different diseases in clinical studies

治疗疾病	氧化苦参碱类药物的剂型和剂量	参考文献
慢性乙型肝炎	苦参素胶囊 600 mg/d, 口服	[41]
慢性乙型肝炎	苦参素胶囊 600 mg/d, 口服, 疗程 6 个月	[42]
肝纤维化	氧化苦参碱 900 mg/d, 口服, 疗程 3 个月	[43]
病毒性肝炎	静滴 600 mg/d, 疗程 3~6 个月; 肌注 400 mg/d 或 600 mg/d, 疗程 3~6 个月; 口服 600 mg/d, 疗程 6 个月	[44]
类风湿性关节炎	氧化苦参碱 50 mg/d, 口服	[45]
急性胰腺炎	苦参素注射液 600 mg/d, 静脉滴注, 疗程 2 周	[46]

生可观察到的毒副作用。综上所述, 苦参碱和氧化苦参碱的食用剂量不超过 600 mg/d 的情况下, 临床口服用药产生的人体健康风险可以接受。

2.3 风险评估

2.3.1 健康指导值的推算

推算苦参碱和氧化苦参碱的 ARfD, 使用的评价 POD 分别是在小鼠 14 d 试验中急性神经毒性和急性肝毒性的未观察到有害作用剂量(no observed adverse effect level, NOAEL), 即 POD 分别为 120.1 mg/kg^[27]和 200.0 mg/kg^[31]; 参考 GB 2763—2021 选取苦参碱的 ADI 为 0.1 mg/(kg bw·d); 由于缺少氧化苦参碱的慢性毒性试验数据, 氧化苦参碱计算临时 ADI, 根据 2.2.2 所述临床试验资料, 氧化苦参碱的食用剂量不超过 600 mg/d 的情况下, 是没有任何人体健康风险的, 按照正常人体重 63.0 kg 计算, POD 约为 10.0 mg/kg。UFs 为 100。推算结果见表 4。

2.3.2 短期、长期膳食暴露风险评估

根据公式(2)、(3)和公式(4)、(5)计算蜂蜜中苦参碱和

氧化苦参碱的短期膳食风险评估结果见表 5, 长期膳食风险评估结果见表 6。氧化苦参碱的短期和长期膳食摄入量均高于苦参碱, 氧化苦参碱对人体健康的毒性效应大于苦参碱。通过对比摄入量和毒性效应, 苦参碱和氧化苦参碱的 RQa 和 RQc 均远小于 100%。根据 EC 396/2005 指令 18 条(1)(b)的规定, MRL 为 0.01 mg/kg^[12], 按照该限量标准计算, 苦参碱和氧化苦参碱的 RQc 也远小于 100%。以上结果表明食用中国蜂蜜带来的苦参碱和氧化苦参碱的人体健康风险完全可接受。

表 4 苦参碱和氧化苦参碱的健康指导值
Table 4 Health-based guidance values for matrine and oxymatrine

化合物	POD /(mg/kg)	UFs	HBGV /[mg/(kg bw·d)]	
			ARfD	ADI
苦参碱	120.1	100	1.2	0.1
氧化苦参碱	200.0	100	2.0	0.1*

注: *为临时 ADI。

表 5 蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱的短期膳食风险评估结果
Table 5 Short-term dietary risk assessment of matrine and oxymatrine in honey

物质	HR /(μg/kg)	Fa /[g/(人·d)]	ESTI /[mg/(kg bw·d)]	ARfD /[mg/(kg bw·d)]	RQa/%
苦参碱	241.9	100	0.00038	1.2	0.03200
氧化苦参碱	2282.5	100	0.00362	2.0	0.18115

表 6 蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱的长期膳食风险评估结果
Table 6 Long-term dietary risk assessment of matrine and oxymatrine in honey

物质	STMR /($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Fc /[$\text{g}/(\text{人}\cdot\text{d})$]	EDI /[$\text{mg}/(\text{kg}\ \text{bw}\cdot\text{d})$]	ADI /[$\text{mg}/(\text{kg}\ \text{bw}\cdot\text{d})$]	RQc/%
苦参碱	0.3	40	1.90476E-07	0.1	0.00019
氧化苦参碱	2.1	40	1.33333E-06	0.1	0.00133
苦参碱	10.0*	40	6.34921E-06	0.1	0.00635
氧化苦参碱	10.0*	40	6.34921E-06	0.1	0.00635

注: *为按照欧盟限量标准进行计算。

2.3.3 最大残留限量的推算

根据公式反向推断苦参碱和氧化苦参碱的 MRL, 在 RQa=100%情况下, 计算目标物在蜂蜜中的最高含量, 得到蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱的 MRL 分别为 756.0 mg/kg 和 1260.0 mg/kg; 在 RQc=100%情况下, 得到蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱的 MRL 均为 157.5 mg/kg。据此, 可以推荐将苦参碱和氧化苦参碱的 MRL 均设定为 150.0 mg/kg, 其是目前欧盟默认限量的 1.5×10^4 倍, 且该 MRL 数值远远高于目前蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱的含量水平。

3 结论

苦参碱和氧化苦参碱药理作用多样, 且具有低毒性、安全范围大等特点, 在临床上应用广泛, 但目前仍缺乏系统性安全评价和深入机制的研究。本研究初步分析了苦参碱和氧化苦参碱的毒理学数据, 并基于现有研究的检测结果, 对苦参碱和氧化苦参碱进行膳食风险分析。结果表明, 在短期摄食和长期摄食情况下, 蜂蜜中的苦参碱和氧化苦参碱对人体健康的危害均较小, 属于风险可接受水平。使用 RQa 和 RQc 计算公式对两种化合物的 MRL 进行反推, 结果均设定为 150.0 mg/kg, 是目前欧盟默认限量的 1.5×10^4 倍, 且远高于目前蜂蜜中苦参碱和氧化苦参碱的含量水平。该结论对中国蜂蜜食用安全提供了数据支撑, 并为破解贸易壁垒提供了保障。

参考文献

- [1] 宗标. 破解国外技术壁垒 促进蜂产业健康稳定发展[N]. 中华合作时报, 2021-11-05(A06).
ZONG B. Breaking down the foreign technological barriers and promoting the healthy and stable development of the bee industry [N]. Chin Co-Operat Times, 2021-11-05(A06).
- [2] ZHANG Y, DING L, LI Y, *et al.* Matrine-type alkaloids from the roots of *Sophora flavescens* and their antiviral activities against the hepatitis B virus [J]. J Nat Prod, 2018, 81(10): 2259–2265.
- [3] LUO D, LIN Q, TAN J, *et al.* Water-soluble matrine-type alkaloids with potential anti-neuroinflammatory activities from the seeds of *Sophora alopecuroides* [J]. Bioorg Chem, 2021, 116: 105337.
- [4] ZHANG Z, DONG S, GAO D, *et al.* Unusual matrine-adenine hybrids isolated from *Sophora davidii* and their inhibitory effects on human

cytomegalovirus [J]. Phytochemistry, 2021, 190: 112842.

- [5] LI Y, WANG G, LIU J, *et al.* Quinolizidine alkaloids derivatives from *Sophora alopecuroides* Linn: Bioactivities, structure-activity relationships and preliminary molecular mechanisms [J]. Eur J Med Chem, 2020, 188: 111972.
- [6] ZOU J, ZHAO L, YI P, *et al.* Quinolizidine alkaloids with antiviral and insecticidal activities from the seeds of *Sophora tonkinensis* Gagnep [J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(50): 15015–15026.
- [7] LAN X, ZHAO J, ZHANG Y, *et al.* Oxymatrine exerts organ- and tissue-protective effects by regulating inflammation, oxidative stress, apoptosis, and fibrosis: From bench to bedside [J]. Pharm Res, 2020, 151: 1041–1054.
- [8] WANG H, XIA C, CHEN L, *et al.* Phytochemical information and biological activities of quinolizidine alkaloids in *Sophora*: A comprehensive review [J]. Curr Drug Targets, 2019, 20(15): 1572–1586.
- [9] ZHANG H, YANG LY, WANG YC, *et al.* Oxymatrine alleviated hepatic lipid metabolism via regulating miR-182 in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Life Sci, 2020, 257: 118–126.
- [10] WANG H, HAN B, WANG N, *et al.* Oxymatrine attenuates arsenic induced endoplasmic reticulum stress and calcium dyshomeostasis in hepatic stellate cells [J]. Ann Trans Med, 2020, 8(18): 1171–1187.
- [11] 张景正, 叶子昊, 祝可欣, 等. 氧化苦参碱改善非酒精性脂肪肝病的作用及转录组学研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(13): 229–238.
ZHANG JZ, YE ZH, ZHU KX, *et al.* Ameliorating non-alcoholic fatty liver disease of oxymatrine and transcriptomics study [J]. J Food Saf Qual, 2023, 14(13): 229–238.
- [12] European Commission. EU Pesticides database [EB/OL]. [2005-02-23]. <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/start/screen/active-substances> [2024-08-02].
- [13] WANG ZY, ZU TH, HUANG XZ, *et al.* Comprehensive investigation of the content and the origin of matrine-type alkaloids in Chinese honeys [J]. Food Chem, 2023, 402: 134254.
- [14] 叶孟亮. 苹果常用农药残留及其膳食暴露评估研究[D]. 北京: 中国农业科学院果树研究所, 2022.
YE ML. Studies on residue and dietary exposure risk assessment of pesticides applied in apple [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2022.
- [15] World Health Organization. Chapter 6: Dietary exposure assessment of chemicals in food [EB/OL]. [2019-12-10]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/publications/chapter6-dietary-exposure.pdf?sfvrsn=26d37b15_6 [2024-08-02].
- [16] 刘霞丽, 姚晓洁, 宁亚萍, 等. 河南省韭菜中农药残留情况分析及其膳食

- 暴露评估[J]. 中国食品卫生杂志, 2023, 35(2): 230–236.
- LIU XL, YAO XJ, NING YP, *et al.* Detection and exposure assessment of pesticide residues in leek in Henan Province [J]. *Chin J Food Hyg*, 2023, 35(2): 230–236.
- [17] 刘青, 张巍, 张振华, 等. 陕西省蜂蜜中甲硝唑和氯霉素膳食暴露风险评估[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(21): 2592–2594.
- LIU Q, ZHANG W, ZHANG ZH, *et al.* Exposure risk assessment of metronidazole and chloramphenicol in honey in Shanxi Province [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2021, 31(21): 2592–2594.
- [18] 荀利杰. 我国蜂蜜生产现状及国内外市场形势分析[J]. 南方农业学报, 2021, 52(11): 3174–3184.
- XUN LJ. Chinese honey production status and the market situation at home and abroad [J]. *J South Agric*, 2021, 52(11): 3174–3184.
- [19] 宋梓豪. 蜂蜜和蜂花粉中 53 种农药及 5 种代谢物残留检测研究及风险评估[D]. 北京: 中国农业科学院, 2021.
- SONG ZH. Determination and risk assessment of 53 pesticides and 5 metabolites in honey and bee pollen [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2021.
- [20] 高佩佩, 王珍, 刘静, 等. 氧化苦参碱的药代动力学、毒理学及药理作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(7): 898–902.
- GAO PP, WANG Z, LIU J, *et al.* The pharmacokinetics, toxicology and pharmacology of oxymatrine [J]. *Chin Pharm Bull*, 2019, 35(7): 898–902.
- [21] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱的药动学研究进展[J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1903–1911.
- ZHANG MF, SHEN YQ. Research advance on pharmacokinetics of oxymatrine [J]. *Drug Eval Res*, 2020, 43(9): 1903–1911.
- [22] 冷晓红, 郭鸿雁, 陈海燕. 苦豆子提取过程中氧化苦参碱与苦参碱、氧化槐果碱与槐果碱的相互转化[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(6): 688–691.
- LENG XH, GUO HY, CHEN HY. Study on transformation between matrine and oxymatrine, oxysophocarpine and sophocarpine in the extraction process of *Sophora alopecuroides* [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2015, 32(6): 688–691.
- [23] 戴五好, 钱利武, 王丽丽, 等. 苦参碱、氧化苦参碱对小鼠的毒性研究[J]. 安徽医药, 2012, 16(7): 904–905.
- DAI WH, QIAN LW, WANG LL, *et al.* Toxicity studies in mice of matrine and oxymatrine [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2012, 16(7): 904–905.
- [24] 贝宇飞, 王钦. 注射用苦参碱对小鼠的半数致死量测定[J]. 中国当代医药, 2012, 19(36): 64–65.
- BEI YF, WANG Q. Determination of the median lethal dose of matrine on mice [J]. *Chin Mod Med*, 2012, 19(36): 64–65.
- [25] 王晓燕, 梁磊, 常建兰, 等. 苦参碱对小鼠的毒性研究[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(9): 2154–2155.
- WANG XY, LIANG L, CHANG JL, *et al.* Toxicity of matrine in Kunming mice [J]. *J South Med Univ*, 2010, 30(9): 2154–2155.
- [26] 吴海港, 张梦瑶, 胡玉妍, 等. 苦参碱急性毒性试验及对小鼠血液生理生化指标影响[J]. 中国饲料, 2020, (23): 40–43.
- WU HG, ZHANG MY, HU YY, *et al.* Study on the acute toxicity and effect of matrine on the blood physiological and biochemical indexes of mice [J]. *Chin Feed*, 2020, (23): 40–43.
- [27] 杨良月. 苦参碱的毒理及 HPLC 法测定绵羊血浆苦参碱的研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2015.
- YANG LY. Analysis on matrine toxicity and HPLC determination of matrine in sheep plasma [D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2015.
- [28] 陶上乘, 王静珍. 苦豆子生物碱的药理作用[J]. 中国药理学杂志, 1992, 27(4): 201–204.
- TAO SC, WANG JZ. Pharmacological effects of *Sophora alopecuroides* L. alkaloids [J]. *Chin Pharm J*, 1992, 27(4): 201–204.
- [29] 姚玉娜, 刘萍, 王淑娥, 等. 苦参素对小鼠的急性毒性和外周血红细胞微核和精子畸变试验[J]. 癌变·畸变·突变, 2004, 16(2): 110–113.
- YAO YN, LIU P, WANG SE, *et al.* Study on acute toxicity of mice and micronucleus in peripheral blood and sperm abnormality of mice induced by matrine [J]. *Carcinog Teratog Mutag*, 2004, 16(2): 110–113.
- [30] 张宏利, 贺春玲, 杨清娥, 等. 氧化苦参碱的提取分离及对小鼠的毒性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(2): 279–281.
- ZHANG HL, HE CL, YANG QE, *et al.* Study on separating and toxicity to mus musculus of oxymatrine [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2006, 18(2): 279–281.
- [31] 郭秋平, 金若敏. 苦参碱和氧化苦参碱致小鼠肝毒性比较[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(7): 736–740.
- GUO QP, JIN RM. Comparison of liver toxicity of matrine and oxymatrine in mice [J]. *Chin J Pharm Toxicol*, 2016, 30(7): 736–740.
- [32] LI X, TANG ZW, WEN L, *et al.* Matrine: A review of its pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, clinical application and preparation researches [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269: 113682.
- [33] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱的药动学研究进展[J]. 药物评价研究, 2020, 43(12): 2571–2578.
- ZHANG MF, SHEN YQ. Research advance on pharmacokinetics of matrine [J]. *Drug Eval Res*, 2020, 43(12): 2571–2578.
- [34] 杨明炜, 陈锋, 朱定俊, 等. 苦参碱氯化钠注射液治疗 40 例新型冠状病毒肺炎的临床疗效分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(10): 2221–2231.
- YANG MW, CHEN F, ZHU DJ, *et al.* Clinical efficacy of matrine and sodium chloride injection in treatment of 40 cases of COVID-19 [J]. *Chin J Chin Mat Med*, 2020, 45(10): 2221–2231.
- [35] 曹世霞, 康斐, 王永飞, 等. 苦参碱注射液联合脾胃培源方对慢性萎缩性胃炎患者的临床疗效[J]. 中成药, 2020, 42(1): 257–259.
- CAO SX, KANG F, WANG YF, *et al.* Clinical efficacy of matrine injection combined with spleen stomach *Peiyuan formula* in patients with chronic atrophic gastritis [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2020, 42(1): 257–259.
- [36] 毛丽梅, 杜晓静, 翟芹红, 等. 苦参碱联合卡铂化疗方案治疗中晚期宫颈癌临床研究[J]. 中国药业, 2019, 28(11): 62–64.
- MAO LM, DU XJ, ZHAI QH, *et al.* Clinical study on matrine combined with carboplatin chemotherapy regimen in the treatment of middle and advanced cervical cancer [J]. *China Pharm*, 2019, 28(11): 62–64.
- [37] 王冠蕾, 富大智. 苦参碱与恩替卡韦联合介入治疗乙型肝炎的临床疗效分析[J]. 贵州医药, 2018, 42(4): 420–422.
- WANG GL, FU DZ. Clinical analysis of matrine and entecavir combined with interventional therapy for hepatitis B and liver cancer [J]. *Guizhou Med*, 2018, 42(4): 420–422.
- [38] 赵珊, 于桂青, 徐瑞峰. 苦参碱联合拉米夫定治疗慢性乙型病毒性肝炎临床疗效及对肝纤维化指标的影响[J]. 新中医, 2021, 53(6): 59–62.
- ZHAO S, YU GQ, XU RF. Clinical effect of matrine combined with lamivudine for chronic hepatitis B and its effect on liver fibrosis indexes [J]. *New Chin Med*, 2021, 53(6): 59–62.
- [39] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对肝纤维化患者临床疗效的再评价[J]. 抗感染药学, 2019, 16(3): 371–375.

- ZHANG MF, SHEN YQ. Evaluation on clinical efficacy of matrine in patients with hepatic fibrosis [J]. *Anti-Infect Pharm*, 2019, 16(3): 371–375.
- [40] 黄方, 刘小辉. 苦参碱注射液辅助 CAG 方案治疗儿童急性髓系白血病的临床研究[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(3): 516–518.
- HUANG F, LIU XH. Efficacy of matrine injection combined with CAG regimen for children with acute myeloid leukemia [J]. *Pract J Cancer*, 2018, 33(3): 516–518.
- [41] 尹雯, 鲁科翔, 王雪, 等. 恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者疗效研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(2): 173–176.
- YIN W, LU KX, WANG X, *et al*. Short-term efficacy of oxymatrine and entecavir combination in the treatment of patients with serum HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *J Pract Hepatol*, 2023, 26(2): 173–176.
- [42] 张宝清. 苦参素胶囊联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者肝功能及免疫功能的影响[J]. *哈尔滨医药*, 2021, 41(2): 135–136.
- ZHANG BQ. The effects of Kushensu capsules combined with entecavir on liver and immune function in patients with chronic hepatitis B [J]. *Harbin Med J*, 2021, 41(2): 135–136.
- [43] 王光娜, 王光玉, 张少华, 等. 恩替卡韦联合氧化苦参碱治疗对肝纤维化患者肝功能及肝纤维化指标的影响[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(1): 28–30.
- WANG GN, WANG GY, ZHANG SH, *et al*. The therapeutic value of entecavir combined with oxymatrine in the treatment of liver fibrosis and its effect on the expression of cytokines [J]. *Chin J Integ Tradit Western Med Liver Dis*, 2022, 32(1): 28–30.
- [44] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗淋巴细胞性白血病、淋巴瘤和骨髓瘤作用的研究进展[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(4): 799–804.
- ZHANG MF, SHEN YQ. Research advances on effects of matrine-type alkaloids against lymphocytic leukemia, lymphoma and myeloma [J]. *Drug Eval Res*, 2019, 42(4): 799–804.
- [45] 石飞, 李尚权, 石慧琴. 氧化苦参碱调节类风湿关节炎的免疫平衡及其对患者炎症水平的影响[J]. *海南医学*, 2018, 29(21): 2997–3000.
- SHI F, LI SQ, SHI HQ. Regulation of oxymatrine on the immunologic balance of rheumatoid arthritis and its effect on inflammatory [J]. *Hainan Med J*, 2018, 29(21): 2997–3000.
- [46] 任鹏程, 张登军. 氧化苦参碱联合乌司他丁治疗老年急性胰腺炎临床研究[J]. *中国药业*, 2018, 27(17): 66–68.
- REN PC, ZHANG DJ. Clinical study on oxymatrine combined with ulinastatin in the treatment of elderly patients with acute pancreatitis [J]. *Chin Pharm*, 2018, 27(17): 66–68.

(责任编辑: 于梦娇 韩晓红)

作者简介



王治颖, 硕士, 主要研究方向为食品安全。

E-mail: wangzhiying_777@163.com



崔宗岩, 博士, 正高级工程师, 主要研究方向为蜂蜜真伪鉴别与质量安全检测。

E-mail: ciqqhd@126.com