金银花中铝的风险评估

# 摘 要

  铝是人体非必需微量元素，摄入过多会引起生殖毒性、神经毒性等。2011年6月，在JECFA的第74次大会上，委员会依据30 mg/kg bw/day 的未观察到不良作用水平（NOAEL），并利用 100 倍的安全系数,将铝的 PTWI 修订为每周2 mg/kg bw。经过风险评估得到以下结论：（1）216份金银花中铝的检出率为100%（216/216）。铝含量平均值、P50值、P95值分别为210 mg/kg，191.7 mg/kg，358.4 mg/kg。（2）金银花中铝的每日慢性暴露水平平均值、P50值、P95值分别为0.962 μg/kg bw ，0.4694 μg/kg bw，3.32 μg/kg bw。（3）由金银花摄入带来的铝风险熵平均值、P50值、P95值分别为0.0034、0.0016、0.0116。金银花中铝的暴露水平远远小于健康指导值，风险熵平均值和P95均小于0.02。金银花中铝的暴露风险较小。

缩 略 语

| 简写 | 英文全称 | 中文全称 |
| --- | --- | --- |
| WHO | World Health Organization | 世界卫生组织 |
| FAO | Food and Agriculture Organization of the United Nations | 联合国粮农组织 |
| CAC | Codex Alimentarius Commission | 国际食品法典委员会 |
| JECFA | Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives | FAO/WHO食品添加剂联合专家委员会 |
| EFSA | European Food Safety Authority | 欧洲食品安全局 |
| IARC | International Agency for Research on Cancer | 国际癌症研究机构 |
| NOAEL | No Observed Adverse Effect Level | 无可见有害作用水平 |
| LOAEL | Lowest Observed Adverse Effect Level | 最低观察到有害作用水平 |
| BMD | Benchmark dose | 基准剂量 |
| BMDL10 | Benchmark dose lower confidence limit for an extra cancer risk of 10% | 引起10%反应的基准剂量低限值 |
| LD50 | Median Lethal Dose | 半数致死剂量 |
| LOEL | Lowest Observed Effect Level | 最低观察到作用水平 |
| PTWI | Provisional Tolerable Weekly Intake | 暂定每周可耐受摄入量 |
| LOD | Limit of Detection | 检出限 |
| ND | Not Detected | 未检出 |

致谢

  本报告由国家科技部资助；由上海市食品药品检验研究院为本次评估所用监测数据和中药消费量付出了辛勤劳动。得益于各相关单位的支持，本评估项目才得以顺利完成，在此表示由衷的感谢！

# 1 中药材简介

  黄芪为豆科植物蒙古黄芪的根。春、秋季采挖，除去泥土、须根及根头，晒至六七成干，理直扎捆后晒干。功能主治为：补气固表，托毒排脓，利尿，生肌。用于气虚乏力、久泻脱肛、自汗、水肿、子宫脱垂、慢性肾炎蛋白尿、糖尿病、疮口久不愈合。用法与用量：9-30g。

# 2 危害识别

  铝是银白色的金属，化学符号是 Al，原子序数 13，相对分子量 26.98，CAS号7429-90-5，熔点 660°C，沸点 2467 °C，密度 2.7 g/cm3。地壳中铝含量丰富，活性很高，多以氧化态的Al3+形式存在。铝是两性元素，既能与大多数稀酸发生缓慢反应，又可与苛性碱溶液发生强烈反应生成铝酸根离子。

## 2.1 动物毒性效应

### 2.1.1 急性毒性

  金属铝和铝化合物的急性毒性较低。无机铝盐对大鼠和小鼠的急性经口LD50值依铝化合物的溶解度和生物利用率不同而异，大鼠为162-750 mg/kg.bw（以铝计，下同），小鼠则为164-980 mg/kg.bw。

### 2.1.2 亚急性及亚慢性毒性

  持续给大鼠含有磷酸铝钠（288 mg/kg.bw）或氢氧化铝（302 mg/kg.bw）的饲料28天，未发现与给药相关的毒性效应。每天经口给予比格犬碱性磷酸铝钠(80 mg /kg.bw)，26周后动物出现进食量下降，雄性动物伴有体重和睾丸重量降低及肝脏和肾脏组织病理学改变，其观察到效应的最低剂量（Lowest Observed Effect Level，LOEL）为75－80 mg /kg.bw。大鼠饮用含硝酸铝（104 mg/kg bw）的水28天，脾和肝均出现轻微的组织病理学改变，其未观察到不良作用水平(No observed adverse effect level，NOAEL)为52 mg/kg bw。有研究表明，以硫酸铝给大鼠灌胃21天，在17.2 mg/kg.bw的剂量水平即可引起大鼠肝、肾组织的轻度组织病理学改变，其严重程度与染毒剂量水平呈正相关，且肾切除动物对铝的敏感性高于正常者。

### 2.1.3 生殖毒性

  铝具有生殖毒性。研究表明，雄性小鼠交配前腹腔注射一定剂量的硝酸铝染毒四周以上，对睾丸有明显毒性，表现为睾丸及附睾的重量减轻、精子活力降低、数量减少、生殖能力下降，其NOAEL值为50 mg/kg bw。但当染毒途径改为灌胃时，则未观察到对雄性小鼠生殖能力的影响。以34 mg/kg bw（相当于6.4 mg/kg bw）氯化铝对雄兔每天灌胃持续16周，可引起雄兔睾丸重量及精液质量的下降。以75 mg/kg bw的碱性磷酸铝钠灌胃雄性比格犬26周，则出现睾丸重量下降和生殖上皮细胞的退化。铝对雌性动物生殖能力的影响研究较少。Agarwal等在雌性大鼠怀孕5天到15天期间，分别以0、5、25、50、250、500和1000 mg/kg.bw/d剂量的乳酸铝水溶液对其灌胃，结果显示，实验组大鼠除了暂时性发情周期改变外，未发现其生殖能力的异常。

### 2.1.4 发育毒性

  铝对小鼠发育的影响包括胎鼠出生体重下降、生长迟缓、内脏和骨骼畸形、骨化程度降低、骨发育抑制及出生后生长发育抑制等。给小鼠及大鼠灌胃染毒高剂量的硝酸铝、氯化铝或乳酸铝后，均呈现一定的胚胎毒性。给出生后的兔子皮下注射乳酸铝盐，出现了骨形成抑制的现象，表明骨骼是铝发育毒性的一个重要靶器官。此外，铝还可抑制小鼠和大鼠的大脑发育。 Domingo等的研究表明，经口摄入铝对动物发育影响的严重程度与铝化合物的溶解性有关，铝化合物的溶解度大，生物利用率就高，毒性就大。如经口灌胃硝酸铝对大鼠胚胎毒性的LOAEL为13 mg/kg bw，但大鼠经饲料暴露氯化铝和乳酸铝的NOAEL却为100 mg/kg bw。还有研究表明，给大鼠灌胃264 mg/kg bw的氯化铝溶液并未观察到有胚胎毒性。对怀孕小鼠在怀孕6天到15天期间灌胃染毒300 mg/kg的氢氧化铝（以铝计），也未观察到对胚胎/胎儿及母体的毒性。

### 2.1.5 神经毒性与神经发育毒性

  神经系统是铝作用的主要靶器官，动物实验结果表明，随着铝摄入量的增加，铝在大鼠海马中的富集增加而铁、锌含量下降，由此导致运动行为和短期记忆能力下降。高剂量铝可抑制大脑神经细胞的分化及功能，并呈现出剂量－反应关系，其机制可能是抑制神经细胞抗氧化能力，并产生脂质过氧化反应而导致细胞各种膜结构的损害。赵长安等研究发现，长期低剂量给予铝可导致大鼠端脑皮质和海马神经细胞损伤，端脑皮质雌激素受体亚型表达量异常，血液雌激素水平降低等，这些变化与阿尔茨海默病变化类似。

  将体外培养的大鼠全胚胎暴露于Al2(NO3)3，结果发现，Al3+可显著抑制胚胎的生长发育和器官形成，导致胚胎发育畸形，主要表现为神经管缺陷、脑发育不良和体曲异常。AlC13可经胎盘或乳汁进入胎鼠或乳鼠脑内而改变鼠脑内一氧化氮合酶(nNOS)的表达，并通过干扰Glu-NO-cGMP信号通路影响学习记忆、运动能力等神经行为。

### 2.1.6 遗传毒性

  铝可与DNA形成复合物，并与DNA及染色体蛋白发生交联作用。Wedrychowski等研究发现，腹水肝肿瘤细胞在体外暴露于铝时，可发生铝与细胞质蛋白及DNA的交联作用。DNA交联可影响DNA的构象及复制，从而增加染色体断裂和畸变的可能性。Manna等以一定剂量的AlCl3作用于小鼠骨髓细胞，发现染色单体断裂（包括裂隙、断裂、异位和成环）显著增加。Roy等发现，大鼠长期接触Al2(SO4)3或KAl(SO4)2可使骨髓细胞染色体畸变率增加。铝化合物还可引起大鼠、小鼠和仓鼠腹腔细胞及人类白细胞的染色体畸变。Arlik等人发现，铝在pH>6的环境里对DNA双螺旋结构具有稳定作用，但在低pH环境中铝却能降低DNA的稳定性。此外，体内外试验均发现，铝可特异性抑制ADP-核糖基化的作用，而ADP-核糖基化是DNA修复的一个重要环节。目前尚未在Ames实验中发现铝及其盐类具有致突变作用。

### 2.1.7 致癌性

  腹腔及静脉注射方式长期给小鼠、兔和豚鼠染毒铝粉、Al(OH)3、Al2O3、AlPO4，均未发现这些物质对动物的潜在致癌性，因此目前尚无动物实验证据表明铝具有致癌性。

### 2.1.8 其它毒性

  骨骼是机体铝蓄积的主要部位。铝蓄积于骨骼一方面可对骨骼产生毒性作用，另一方面骨骼可作为铝的蓄积库。骨骼中过量蓄积的铝可引发“铝骨病”，“铝骨病”的特点为骨软化、对维生素D的敏感性下降、骨吸收细胞减少、未矿化骨体积增加等，并随着骨组织的代谢铝可长时间持续释放入血液中。铝主要沉积在骨骼钙化骨的边缘（即矿化骨、未矿化骨交界面）而引起骨软化。骨软化组织学改变的严重程度与铝在钙化骨边缘的沉积程度相关。体外研究发现，铝可通过直接干扰小鼠骨细胞的代谢及对甲状旁腺激素和1,25(OH)2D3的反应而影响骨骼的重建，并抑制骨胶原的形成及骨细胞的增殖。Bushinsky等人在新生鸡胚成骨细胞中加入10−7 mol/L的铝作用24 h，结果发现铝可进入骨细胞中而影响钙的转运。还有研究表明，大鼠、狗、猪通过腹腔或静脉注射一定剂量的铝及其不同化合物，结果出现骨形成和类骨质成熟的抑制，并引起骨基质的减少。其中狗和猪等大型动物的软骨症表现与人类极其相近。

## 2.2 对人类健康的影响

### 2.2.1 对人类神经系统的影响

  部分研究结果表明，过量暴露铝与老年性痴呆的发生存在一定相关。但JECFA和EFSA等依据已掌握的关于老年性痴呆的知识，并综合已有流行病学研究证据后，认为通过食物、饮水、医疗产品和化妆品等途径暴露铝与老年性痴呆的发生尚无明显的相关性。何淑嫦、郭智勇等研究发现，职业暴露铝的作业工人会出现明显的神经功能性改变，表现为消极情感增加、感知/运动速度下降和精确度降低、副交感神经调节功能降低等。Bishop等对静脉营养早产儿的研究发现，接受含Al3+的普通静脉营养液者，18个月龄时的Bayley智力发育指数低于接受不含A13+的静脉营养液组，智力发育指数降低的程度与接受含Al3+营养液的时间长短有关。

### 2.2.2 对人类骨骼的影响

  20世纪70年代后期开展的流行病学调查研究发现，铝与骨软化病和脑病的发生相关。当食物中铝含量超过一般膳食中铝含量的5－10倍时，就可降低饮食中磷的吸收率和吸收量，导致血磷及机体总磷量减少，骨骼含钙量降低，引起骨软化及骨折。铝可通过与钙、磷以及与维生素D作用而引起骨骼的损伤和变形，发生软骨病、骨质疏松症等。

### 2.2.3 铝过量与癌症

  目前关于铝致癌性的资料较少。有限的流行病学研究发现，人类在特定的环境中职业暴露铝可增加肺癌和膀胱癌的发生率，但这一结果可能受环境中存在的其他化学物质如多环芳烃、芳香胺、硝基化合物及石棉的影响。目前非职业人群暴露铝尚没发现患肿瘤风险升高的证据，也没有因使用医用铝制剂及膳食暴露铝致癌的流行病学证据，现有的研究结果尚不能作出铝具有致癌作用的结论，因此国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer，IARC）认为铝本身不是人类致癌物。

# 3 危害特征描述

  JECFA曾在1987年第31次会议上根据一项为期189天的比格犬喂养毒理学试验结果，得出铝在110 mg/kg bw染毒剂量下未对比格犬产生任何毒效应，据此将铝的PTWI定为7 mg/kg bw。在2006年的第67次会议上，JECFA利用已更新的铝毒理学资料，再度对铝的安全性进行评价，结果认为铝化合物即使在低于先前用来制定健康指导值的染毒剂量时，仍可能会对实验动物造成生殖毒性和发育神经毒性，因此决定将铝的暂定PTWI由7 mg/kg bw/w降至1 mg/kg bw/w。2011年6月，在JECFA的第74次大会上，委员会依据30 mg/kg bw的NOAEL值和100倍的安全系数，将铝的PTWI重新修订为2 mg/kg bw/w，同时撤销先前执行的1 mg/kg bw/w的PTWI，新的PTWI适用于食用物品中所有含铝化合物，包括含铝食品添加剂。本次评估使用了JECFA最新制定2 mg/kg bw/w的PTWI值，对进行风险评估。

# 4 暴露评估

## 4.1 铝含量数据分析

### 4.1.1 样品

  上海药材市场、饮片厂、医院、药店等随机采集了金银花样品216份，采样后密封保存，实验室粉碎后4 ℃保存，尽快检测。

### 4.1.2 检测方法

  参照《中国药典》2020年版四部收录的“电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）”进行测定。

### 4.1.3 金银花中铝的污染水平

  216份金银花中铝的检出率为100%（216/216），浓度范围分别为<0.198 ~746.2 mg/kg。阳性样本中铝含量平均值、中位数、P95值分别为210 mg/kg，191.7 mg/kg，358.4 mg/kg。

## 4.2 金银花消费量数据分析

### 4.2.1 金银花消费量调查

  金银花消费量数据来源于2019年上海三家大型中药饮片厂18岁及以上上海市居民的处方数据，调查内容包括：主要包括处方号（PN）、日期（Date）、姓名（Name）、天数（days）、中药名（CMN）、剂量（DD）等。摄入金银花的18岁及以上人数大约为45312人。

### 4.2.2 消费量数据处理方法

  在数据清洗的过程中，已将中药的名称统一，故可对感兴趣的中药消费数据进行提取，并进行进一步分析。每日摄入量是指服用当日摄入量（CS）。由于数据没有社保号或身份证等唯一性识别号，本项目数据的唯一性识别号根据不同数据的完整情况，分别采用姓名+手机号，姓名+医院名称，姓名，其中姓名+医院或姓名存在重复性可能，消费量数据偏高。

### 4.2.3 上海市金银花的消费水平

  2019年金银花的年摄入量P50值、P95值和平均值分别为143、1008和300.9 g/y，摄入天数的P50值、P95值和平均值分别为14、84和25.6 d，服用当日每日摄入量的P50值、P95值和平均值分别为9、20和11.5 g/d。

表1 金银花消费量分布情况表

| 分位数 | 年摄入量（g/y） | 摄入天数（d） | 每日摄入量（g/d） |
| --- | --- | --- | --- |
| P5 | 45.0 | 7.0 | 6.0 |
| P50 | 143.0 | 14.0 | 9.0 |
| P95 | 1,008.0 | 84.0 | 20.0 |
| 平均值 | 300.9 | 25.6 | 11.5 |

## 4.3 暴露评估

### 4.3.1 暴露评估方法

  暴露概率评估方法有参数和非参数两类方法。参数方法是用适当理论分布（如对数正态分布、指数分布、伽马分布等）对污染物数据等参数进行拟合，b比较获得最优分布，对拟合的分布进行抽样模拟；非参数方法是指将具有代表性的较大容量原始观察数据作为经验分布，直接从中进行抽样模拟。本文以调查所得金银花消费量数据为基础，采用非参数抽样进行10000次随机抽样抽取消费量数据；以污染物数据拟合的最优分布为基础，对拟合的最优分布进行10000次随机抽样抽取铝污染数据，将抽样得到的数据按照暴露公式计算方法进行10000次Monte Carlo模拟，获得金银花中铝的暴露评估分布。

  该模型在R软件(版本4.0.2)中开发，采用1000次模拟× 10000次迭代，分别在不确定性维度和可变性维度上模拟金银花中铝的风险。为了反映由于摄入金银花而导致铝暴露风险的各种统计数据的不确定性，本研究使用每个模拟(10,000次迭代)的P50、P95和平均值作为点估计，以及1000次模拟的2.5和97.5个百分点创建相应的95%置信区间(CI)。

  金银花中铝的慢性暴露水平EDI（μg/kg bw）计算如下：

  CSY代表每年金银花的年摄入量（g/y）；BW代表人群体重（kg），这里取63 kg；t代表铝的转移率；Lt代表金银花中铝的污染水平（mg/kg）；EDI代表金银花中铝慢性暴露水平（μg/kg bw）。

### 4.3.2 金银花中铝的慢性暴露水平

  未检出浓度以检出限LOD/2计时，金银花中铝的每日慢性暴露水平平均值0.962 μg/kg bw （95%IC: 0.928-0.997 μg/kg bw，P50值0.4694 μg/kg bw（95%IC: 0.4587 - 0.4809 μg/kg bw，P95值3.32 μg/kg bw （95%IC: 3.15-3.53 μg/kg bw）。

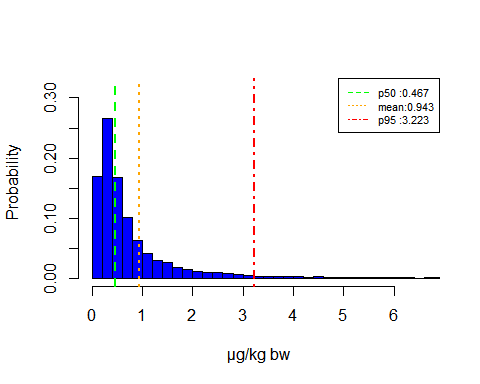


图1 金银花中铝的慢性暴露水平

# 5 风险特征描述

  本文风险评估使用了JECFA最新制定2 mg/kg bw/w的PTWI值，进行风险评估。由金银花摄入带来的铝风险熵： RQ=EXP/HBGV。HBGV=PTWI/7。 金银花中铝的风险熵平均值0.0034（95%IC: 0.0032-0.0035），P50值0.0016（95%IC: 0.0016 - 0.0017），P95值0.0116（95%IC: 0.011-0.0123）。金银花中铝的暴露水平远远小于健康指导值，风险熵平均值和P95均小于0.02。金银花中铝的暴露风险较小。

# 6 不确定性分析和建议

1. 金银花中铝监测数据

  污染水平的分析样本量为216个，阳性样本为216个，不确定性来源于样本量。铝在金银花药材转移到汤汁的转移率参考的文献的其他重金属的数据。

1. 消费量数据

  消费量数据来源于医院及饮片厂，主要以药用为主未考虑食用部分，其中医院部分数据唯一性识别号根据数据完整性分为三部分数据分别采用的是姓名+手机号，姓名+医院名称，姓名。其中姓名+医院名称和姓名存在重复情况，消费量数据一定程度高估。下一步可考虑，根据消费量数据要求扩大调查信息量和食品部分调查数据。

  因消费量数据缺少姓名、性别、年龄等数据，无法对不同人群进行更为精准的评估。

（3）样本代表性

  消费量和污染样本数据均来源于上海，如果了解更大区域情况需扩大调查。

# 7 总结与建议

  铝是人体非必需微量元素，摄入过多会引起生殖毒性、神经毒性等。2011年6月，在JECFA的第74次大会上，委员会依据每日每公斤体重 30mg 的未观察到不良作用水平（NOAEL），并利用 100 倍的安全系数,将铝的 PTWI 修订为每周每公斤体重 2mg。经过风险评估得到以下结论：

  （1）216份金银花中铝的检出率为100%（216/216）。铝含量平均值、中位数、P95值分别为210 mg/kg，191.7 mg/kg，358.4 mg/kg。

  （2）金银花中铝的每日慢性暴露水平平均值0.962 μg/kg bw ，P50值0.4694 μg/kg bw，P95值3.32 μg/kg bw 。

  （3）由金银花摄入带来的铝风险熵平均值0.0034，P50值为0.0016，P95值为0.0116。金银花中铝的暴露水平远远小于健康指导值，风险熵平均值和P95均小于0.02。金银花中铝的暴露风险较小。