

9302 中药有害残留物限量制定指导原则

本指导原则提供了中药中有害残留物最大限量制定的有关理论依据，最大限量理论值计算方法和有关影响限量制定的因素。主要适用于中药材及其饮片中有有害残留物限量的制定，其他药品中有害残留物最大限量的制定可参考本指导原则。

本指导原则中的有害残留物系指：残留农药、重金属及有害元素、生物毒素等。

一、概述

中药品种的原材料大多源于自然环境下生长的植物、动物或矿物，其存在有害残留物质或污染物质的概率较高。中药中有害残留物或污染物的种类主要是残留农药、重金属和生物毒素等。重金属及有害元素主要是指铅（Pb）、汞（Hg）、镉（Cd）、铜（Cu）、银（Ag）、铋（Bi）、锑（Ti）、锡（Sn）、砷（As）等。生物毒素主要指黄曲霉毒素（aflatoxin, AF）、赭曲霉毒素（ochratoxins）等，黄曲霉毒素是由真菌黄曲霉（*Aspergillus flavus*）和寄生曲霉（*Aspergillus parasiticus*）产生的一类代谢产物，广泛存在于自然界中。

有害残留物限量制定主要依赖于风险评估结果。风险评估是在有害残留物的毒理学、流行病学和其他相关数据的基础上，通过对污染物暴露情况和可能的膳食摄入量等信息进行综合分析评价，针对风险性质确定有害残留物人体暴露危害的一种方法。中药的风险评估有别于食品的风险评估，风险评估结果是有害残留物限量制定的重要依据。

无明显毒性作用剂量（no observed adverse effect level, NOAEL）是在规定的试验条件下，用现有的技术手段或检测指标未观察到任何与受试样品有关的毒性作用的最大剂量。NOAEL 是通过动物毒理学试验能够确定的一个重要参数，在制定化学物质的安全限量时起着重要作用。对于同一化学物质，在使用不同种属动物、暴露方法、接触时间和观察指标时，会得到不同的 NOAEL。因此，在表示这个毒性参数时应注明具体试验条件。随着检测手段的进步和更为敏感的观察指标的发现，NOAEL 也会不断更新。

每日允许摄入量（acceptable daily intake, ADI）是指人类终生每日摄入某种物质，而不产生可检测到的危害健康的估计量，以每千克体重可摄入的量表示

(mg/kg bw)。ADI 是国际上通用的术语，已被很多国家和国际组织所使用。世界卫生组织/世界粮食及农业组织 (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations, WHO/FAO) 和 (或) 其他国家或组织公布了绝大部分有关农药和重金属的 ADI 值，可供参考。ADI 一般来源于敏感动物长期毒性实验中获得的 NOAEL，NOAEL 除以适宜的安全因子即为 ADI，通常将安全因子设定为 10×10，即人和动物的种间差异为 10 倍，不同人体间的个体差异为 10 倍。选择安全因子时，除考虑种间差异和种内差异外，还要考虑有害残留物的毒性程度、暴露方式等因素，对安全因子进行适当的放大或缩小。相对于一般毒性污染物，具有遗传毒性、致癌性的有害残留物，安全因子也更大，可增加至 1000~10000，限值的制定更为严格。

急性参考剂量 (acute reference dose, ARfD) 是指人类在 24 小时或更短时间内摄入某种物质，而不产生可检测到的危害健康的估计量，以每千克体重可摄入的量表示 (mg/kg bw)。

二、最大限量理论值计算公式

有害残留物限量制定是以毒理学数据为基础，结合残留物的暴露情况和人类日常膳食摄入情况，进行分析评估的结果。有害残留物的毒性程度是限量控制考虑的首要因素。残留物的动物毒理学实验数据，中药使用剂量及频率，人类经膳食日常摄入量是推导有害残留物最大限量理论值计算公式的主要依据。通过以下公式计算得到的结果是基于毒理学评估的有害残留物最大限量的理论计算值，在有害残留物最大限量制定过程中，还应结合其他影响因素进行综合评价后，确定最终限量标准。

1. 农药残留量

建立农药残留量限量标准时，可按照下列公式计算其最大限量理论值：

$$L = \frac{A \times W}{M \times 100} \times \frac{AT}{EF \times ED} \times \frac{1}{t}$$

式中 L 为最大限量理论值(mg/kg)；

A 为每日允许摄入量(mg/kg bw)；

W 为人体平均体重 (kg)，一般按 63kg 计；

M 为中药材 (饮片) 每日人均可服用的最大剂量 (kg)；

AT 为平均寿命天数,一般为 365 天/年×70 年；

EF 为中药材或饮片服用频率（天/年）；

ED 为一生的服用中药的暴露年限；

t 为中药材及饮片经煎煮或提取后，农药的转移率（%）；

100 为安全因子，表示每日由中药材及其制品中摄取的农药残留量不大于日总暴露量（包括食物和饮用水）的 1%。

2. 重金属及有害元素

建立重金属及有害元素限量标准时，可按照下列公式计算其最大限量理论值：

$$L = \frac{A \times W}{M \times 10} \times \frac{AT}{EF \times ED} \times \frac{1}{t}$$

式中 L 为最大限量理论值(mg/kg)；

A 为每日允许摄入量(mg/kg bw)；

W 为人体平均体重（kg），一般按 63kg 计；

M 为中药材(饮片) 每日人均可服用的最大剂量(kg)；

AT 为平均寿命天数,一般为 365 天/年×70 年；

EF 为中药材或饮片服用频率（天/年）；

ED 为一生的服用中药的暴露年限；

t 为中药材及饮片经煎煮或提取后，重金属元素的转移率（%）；

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量不大于日总暴露量（包括食物和饮用水）的 10%。

由于重金属在人体的半衰期较长，并且在长期的暴露过程中，每日摄入量或每周摄入量微小。因此，WHO 和 FAO 有时不设立 ADI，而以每周耐受摄入量（provisional tolerable weekly intake, PTWI）(单位：μg/kg b.w.)或每月耐受摄入量（provisional tolerable monthly intake, PTMI）(单位：μg/kg b.w.)代替。此时，ADI 可以通过 PTWI 或 PTMI 换算得到。ADI=PTWI/7/1000 或 ADI=PTMI/30/1000。

3. 黄曲霉毒素

由于黄曲霉毒素毒性强，目前国际上不建议设定黄曲霉毒素的安全耐受量 and 无毒作用剂量，也无最大限量理论值计算公式，限量越低越好。黄曲霉毒素限量标准的制定，应根据具体品种和具体污染状况，参考相关品种国外药典和各国、各国际组织相关限量标准等规定，尽可能的将其限量控制在最低范围内，以降低安全风险。通常要求规定黄曲霉毒素 B₁ 和黄曲霉毒素 B₁、黄曲霉毒素 B₂、黄曲

霉毒素 G₁、黄曲霉毒素 G₂ 总和的限量标准。

三、限量制定的影响因素

有害残留物的限量制定，除了应用上述计算公式得到最大限量理论值外，还应考虑其他影响因素，进行综合评价后，确定其标准限值。各国家和国际组织对于已经规定的农药、重金属等最大残留限量，也会定期根据影响因素进行调整。影响因素包括但不限于以下几方面。

1、毒性程度的影响 残留物的毒性越大，其对人类的风险越高。因此，在最大限量理论值的计算中，毒性越大，设定的安全因子就会越大，限量的控制也更为严格。相对于一般毒性污染物，具有遗传毒性、致癌性的有害残留物，危害更大。对于具有遗传毒性或致癌性的物质，在理论上已逐渐趋向于不建议制定 ADI。即无论摄入量多少，都具有风险。但在实践中，很多情况下，又不可能实现这些毒性物质的零残留。因此，其限量值建议越小越好，限量值体现的是为保障作物作为生产供应而应达到的最小残留量，而不是安全剂量。

2、暴露水平的影响 从毒理学角度考虑，暴露量越大，暴露时间越长、频次越高的有害残留物，带来的风险就越大，其最大残留量控制应越严格。中药材、饮片及制剂的服用量和日暴露量均存在差异，所以，其最大残留限量控制会不相同。此外，用药途径和适应证人群不同，也会影响限量的制定。直接进入体循环的药物，重症疾病或长期服用的药物，儿童、孕妇、老人使用的药物等，应严格控制残留物标准限值。

3、残留水平的影响 有害残留物限值的规定应基于中药材良好种植规范（GAP）、良好加工规范和贮藏条件、或野生背景条件下的实际残留水平。农药残留应根据农药使用规范性残留试验结果，确定规范性残留试验中值和最高残留值，进而进行膳食摄入风险评估。重金属及有害元素多来源于生态环境，因此更应关注生物体的天然蓄积作用，在一定的安全水平范围内，科学地制定有害残留物限量标准。

4、生产方式的影响 中药的质量受农业生产、中药材的炮制方法、制备工艺、储存等因素影响。可能会引入或消除一些有害残留物。

四、最大限量制定的一般步骤

1. 确定健康指导值

对于一个具体的有害残留物限量的确定，首先要获得有害残留物的动物长期毒性评价信息或人体流行病学信息，从动物长期毒性试验的数据中确立有害残留物的 NOAEL，然后，通过 NOAEL 推算 ADI。若该残留物的 ADI 值或 ARfD 值已经被有关国际组织或其他国家公布，则可直接参考其数值。

2. 计算最大限量的理论值

在确定的 ADI 值基础上，通过上述推荐的有关农药残留或重金属及有害元素最大限量理论值计算公式，计算出其最大限量理论值。不具有急性毒性，或短期仅带来微小的摄入风险时，可通过风险评估，豁免残留限量。针对短期或急症用药，可以使用 ARfD 值代替 ADI 值。

3. 制定最大残留限量

在拟定一个有害残留物的限量标准时，除参考理论值外，还应充分考虑残留物的毒性性质和毒性程度；中药制品的人体用药方式、用药剂量和疗程长短；残留物可能与中药材接触的方式，中药材污染水平；中药材后续加工方式；以及当前的检测技术水平等各方面的影响。综合分析并在风险评估的基础上修订理论值。

为满足风险控制的需要，可以将我国食品安全国家标准、国际食品法典或国外药典标准、其它具有权威性的国际标准相关残留限量转化为我国药品标准。其基本程序是将待转化标准按照中药使用特点和我国膳食结构直接进行评估，并根据我国农药登记情况，结合不少于 50 批次的中药品种市场监测数据进行科学性和适用性验证。

五、重金属及有害元素一致性限量指导值

药材及饮片(植物类)铅不得过 5mg/kg, 镉不得过 1mg/kg, 砷不得过 2mg/kg, 汞不得过 0.2mg/kg, 铜不得过 20 mg/kg。