

新会青柑皮中辛弗林含量及其健康风险评估*

廖彦¹, 余振兴¹, 曾嘉琳¹, 彭维¹, 苏薇薇¹, 潘华金²,
王冰³, 王淑红³, 谢诗婷¹, 苏畅³, 吴灏¹

- 广东省中药上市后质量与药效再评价工程技术研究中心 / 广东省植物逆境生物学重点实验室 / 中山大学生命科学学院, 广东 广州 510275
- 江门市新会区新会柑(陈皮)行业协会, 广东 江门 529100
- 国家药品监督管理局中药质量研究与评价重点实验室 / 深圳市药品检验研究院, 广东 深圳 518057

摘要:新会青柑(茶)是新会茶枝柑近成熟果实青柑去内瓤后加入茶制得的新型茶饮,因其独特的果香与茶香广受青睐。其柑皮中所含的特征性成分辛弗林被报道具有收缩血管、扩张支气管、升压、扩瞳、刺激平滑肌等活性。长期摄入柑皮,辛弗林是否会有潜在不良反应等健康风险,一直是业界关注的议题。本文围绕该问题开展研究,采用高效液相色谱法测定了26批新会青柑皮、45批新会青柑茶(皮)及20批广陈皮样品中辛弗林的含量;并依据其含量,采用Monte-Carlo模拟法评估了不同年龄和性别的人群在不同摄入方式的健康风险。结果表明,新会青柑皮和新会青柑茶(皮)所含辛弗林,对所有人群最大合理暴露风险(RME risk)的危害熵数(HQ, hazard quotient)均小于0.02,远低于USEPA规定限值(HQ<1)。因此,日常食用新会青柑皮和广陈皮均无风险,提示新会青柑皮可长期安全食用。

关键词:新会青柑;辛弗林;含量测定;健康风险评估;Monte-Carlo模拟

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:2097-0137(2025)06-0007-09

Synephrine quantification and health risk assessment of Xinhui Qinggan peel

LIAO Yan¹, YU Zhenxing¹, ZENG Jialin¹, PENG Wei¹, SU Weiwei¹, PAN Huajin²,
WANG Bing³, WANG Shuhong³, XIE Shiting¹, SU Chang³, WU Hao¹

- Guangdong Engineering and Technology Research Center for Quality and Efficacy Re-Evaluation of Post-Marketed TCM / Guangdong Provincial Key Laboratory of Plant Stress Biology / School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China
- The Jiangmen Xinhui District Xinhui-Tangerine (Chenpi) Industry Association, Jiangmen 529100, China
- NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Traditional Chinese Medicine / Shenzhen Institute for Drug Control, Shenzhen 518057, China

Abstract: Xinhui Qinggan Tea is a novel beverage produced from near-mature fruits of Xinhui (Guangdong, China) *Citrus reticulata* 'Chachi', commonly known as "Qinggan", in which the pulp is removed and filled with tea. Its distinctive blend of fruity and tea aromas has made it particularly

* 收稿日期:2025-02-24 录用日期:2025-05-29 网络首发日期:2025-06-17

基金项目:“十四五”广东省农业科技创新九大主攻方向专项(2023SDZG07);
广东省乡村振兴战略专项项目(2024KJ22)

作者简介:廖彦(1991年生),女;研究方向:中药质量分析;E-mail: liaoy239@mail2.sysu.edu.cn

通信作者:吴灏(1988年生),女;研究方向:药理学;E-mail: wuhao8@mail.sysu.edu.cn;

苏畅(1983年生),男;研究方向:中药质量研究与评价;E-mail: suchang2@mail3.sysu.edu.cn
(吴灏、苏畅为共同通信作者)



ZR20250037

popular among consumers. The peel of Qinggan contains alkaloids, particularly synephrine, which is known for its therapeutic properties including vasoconstriction, bronchodilation, blood pressure elevation, pupil dilation and smooth muscle stimulation. However, potential health risks associated with long-term intake of synephrine from Qinggan peel, including adverse reactions, have remained a matter of concern. To this end, this study aimed to determine the content of synephrine of Xinhui Qinggan peel and comprehensively evaluate their safety concern as well as its processed tea products. We have established a validated quantitative methodology and determined the content of synephrine in 26 batches of Xinhui Qinggan peel samples, 45 batches of Xinhui Qinggan tea rind (without tea) samples, and 20 batches of Guangchenpi (the authentic medicinal material for *Citri Reticulatae Pericarpium*) samples. Based on the determination of synephrine, we further performed the health risk assessments for synephrine exposure in consumers of different ages and both genders by using the Monte Carlo simulation. The results showed that the Hazard Quotient (HQ) values for the Reasonable Maximum Exposure risk (RME risk) of synephrine exposure from Xinhui Qinggan peel and Xinhui Qinggan tea rind were below 0.02 across all groups, significantly lower than the USEPA safety threshold ($HQ < 1$). Overall, our results indicated that daily consumption of Xinhui Qinggan peel and Guangchenpi poses no significant health risks.

Key words: Xinhui near-mature *Citrus reticulata* 'Chachi' (Qinggan); synephrine; determination; health risk assessment; Monte-Carlo simulation

芸香科柑橘属植物是我国食品原料和中药材的重要来源,根据《中国药典》记载(国家药典委员会, 2020),橘(*Citrus reticulata* Blanco)及其栽培变种的干燥果皮可制成青皮(未成熟果皮)与陈皮/广陈皮(成熟果皮),二者因采收期差异具有不同的作用。

青皮是橘及其栽培变种的干燥幼果或未成熟果实的果皮。其中,5月至6月自落幼果制得的称为个青皮,7月至8月采收的未成熟果实外果皮制得的称为四花青皮(国家药典委员会, 2020)。

陈皮/广陈皮则是橘及其栽培变种的干燥成熟果皮。采收期多见于霜降至小雪后,因其芳香化湿、疏肝理气和胃的功效而闻名于世,是历史悠久的药食同源品种。

青柑是橘及其栽培变种的近成熟柑果,采收期为8月至10月前(江门市档案馆等, 2023),果皮呈青绿色,柑香馥郁芬芳,被广泛用作食品加工和佐味的原料。青柑与青皮、陈皮/广陈皮属同一基源,参照《中国药典》(国家药典委员会, 2020)中对采收期的界定,青柑不属于青皮,是否应归属于陈皮/广陈皮亦存在争议。

茶枝柑(*Citrus reticulata* 'Chachi')是芸香科柑橘属的一种栽培变种,产于广东省江门市新会区,是中药材广陈皮的道地基源,也是江门新会区的国家地理标志产品。近年来,围绕茶枝柑这一地理标志品种,衍生出包括新会青柑茶在内的一系列产品。

新会青柑茶是取8月至10月前采收的,果身直径3~4 cm茶枝柑基源的青柑,经去除内瓢干燥处理后,与普洱熟茶、白茶等茶叶通过纯生晒、半生晒等加工工艺制得。因融合了柑皮的果香与茶叶的茶香,滋味独特,茶性温和,一经上市就广受青睐,尤其是在年轻消费群体中,饮用新会青柑茶成为了一种新时尚,市场需求大,产业逐年扩张(陈震寰, 2022)。

橘及其栽培变种(包括茶枝柑)的果皮中均含有一种特征性的生物碱辛弗林。辛弗林具有收缩血管、扩张支气管、升压、扩瞳、刺激平滑肌、增加能量消耗等生物活性(Sun et al., 2023b; Huang et al., 2022; Kim et al., 2019)。研究表明,柑橘未成熟果皮中的辛弗林含量高于成熟果皮,且随果实成熟进程呈下降趋势(赵祎姍, 2011; 许莉等, 2024)。长期或过量摄入辛弗林是否会增加发生心脑血管疾病、头痛、心悸、心律失常等不良反应的风险,是食品和健康领域备受关注的议题。近年来,加拿大、德国、俄罗斯、澳大利亚、新西兰等国家相继颁布了辛弗林的膳食服用指南,建议每日摄入量不宜超过30 mg(Pawar et al., 2020; Government of Canada, 2010; German Federal Institute for Risk, 2012)。

目前,新会青柑皮的辛弗林含量及其健康风险评估尚未有系统研究。基于此,本研究采集91批次新会茶枝柑基源的新会青柑皮、新会青柑含茶制品柑皮与广陈皮样品,在对柑皮中辛弗林进行含量测

定的基础上,结合不同年龄段人群对新会青柑的摄入特征,建立 Monte-Carlo 模拟法系统评估其对不同人群的健康风险,旨在阐明新会青柑皮及其含茶制品柑皮中辛弗林含量的变化规律,指导新会青柑皮的科学使用与安全推广。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

MS105DU 电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司),Simplicity 超纯水器(美国 Millipore 公司),KQ500DE 数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),Ultimate 3000 高效液相色谱仪(美国 Thermo Scientific 公司),LPG-3400SDN 四元泵、WPS-3000SL 自动进样器、TCC-3000RS 柱温箱、DAD-3000 检测器、Chromeleon7.0 数据处理软件)。

1.2 试剂

辛弗林对照品购自中国食品药品检定研究院

(批号:110727-202110;纯度: $w=99.8\%$),甲醇(色谱级,Fisher Scientific 公司),磷酸二氢钾(色谱级,天津市科密欧化学试剂有限公司),十二烷基磺酸钠(色谱级,麦克林公司),冰醋酸(色谱级,阿拉丁公司),超纯水由美国 Millipore 公司 Simplicity 超纯水器制备。

1.3 样品

本研究所使用的样品均为在广东新会收集。包括 26 批新会青柑皮、45 批新会青柑茶(皮)及 20 批广陈皮,经中山大学生命科学学院廖文波教授鉴定为芸香科植物茶枝柑的果皮,具体信息见表 1~3。

2 方法

2.1 新会青柑茶(皮)的质量

取新会青柑茶 10 个,倾出内容物(即茶叶,且不得损失皮),再分别精密称量皮的质量,计算得出平均质量。结果见表 1。

表 1 新会青柑茶(皮)样品

Table 1 Xinhui Qinggan tea rind (without tea) samples

批号	产地	皮质量/(g·个 ⁻¹)	w(辛弗林)/%	批号	产地	皮质量/(g·个 ⁻¹)	w(辛弗林)/%
茶 1	天禄	3.260 3	0.339	茶 24	三江	2.052 9	0.422
茶 2	双水	2.866 8	0.449	茶 25	三江	3.347 8	0.323
茶 3	三江	2.953 0	0.420	茶 26	三江	2.266 0	0.405
茶 4	三江	3.080 6	0.427	茶 27	三江	2.296 7	0.390
茶 5	三江	3.178 5	0.426	茶 28	三江	2.296 7	0.364
茶 6	三江	3.100 5	0.460	茶 29	三江	3.306 1	0.360
茶 7	三江	2.613 3	0.353	茶 30	三江	3.195 8	0.383
茶 8	三江	2.599 7	0.333	茶 31	三江	3.149 7	0.333
茶 9	双水	2.723 2	0.386	茶 32	三江	2.278 6	0.370
茶 10	天禄	2.678 7	0.360	茶 33	三江	2.140 0	0.290
茶 11	天禄	2.453 4	0.395	茶 34	三江	2.297 9	0.438
茶 12	天禄	2.533 1	0.348	茶 35	三江	2.266 8	0.371
茶 13	天禄	2.751 4	0.398	茶 36	三江	2.184 4	0.386
茶 14	天禄	2.877 2	0.338	茶 37	三江	2.243 0	0.384
茶 15	梅冈沙	2.912 5	0.347	茶 38	东甲	2.959 8	0.385
茶 16	梅冈沙	2.851 2	0.364	茶 39	三江	3.030 4	0.322
茶 17	梅冈沙	2.681 8	0.369	茶 40	三江	2.270 9	0.364
茶 18	梅冈沙	3.336 2	0.303	茶 41	东甲	2.995 0	0.289
茶 19	梅冈沙	3.250 6	0.298	茶 42	双水	2.636 2	0.401
茶 20	双水	3.181 6	0.305	茶 43	七堡	2.495 3	0.373
茶 21	双水	3.407 7	0.290	茶 44	天马	2.149 2	0.342
茶 22	双水	3.389 4	0.300	茶 45	三江	2.937 0	0.301
茶 23	双水	3.208 9	0.313				

表2 新会青柑皮样品

Table 2 Xinhui Qinggan peel samples

批号	产地	w(辛弗林)/%
皮1	双水	0.331
皮2	双水	0.350
皮3	梅冈沙	0.345
皮4	双水	0.354
皮5	双水	0.357
皮6	双水	0.352
皮7	天禄	0.454
皮8	天禄	0.415
皮9	天禄	0.424
皮10	天禄	0.452
皮11	天禄	0.412
皮12	天禄	0.422
皮13	天禄	0.478
皮14	天禄	0.496
皮15	天禄	0.424
皮16	天禄	0.470
皮17	天禄	0.423
皮18	天禄	0.452
皮19	梅冈沙	0.432
皮20	梅冈沙	0.365
皮21	梅冈沙	0.414
皮22	梅冈沙	0.364
皮23	双水	0.332
皮24	天马	0.416
皮25	双水	0.422
皮26	七堡	0.499

表3 广陈皮样品

Table 3 Guangchenpi samples

批号	产地	w(辛弗林)/%
二红皮 CP-A-1	七堡	0.167
二红皮 CP-A-2	双水	0.151
二红皮 CP-A-3	七堡	0.267
二红皮 CP-A-4	七堡	0.178
二红皮 CP-A-5	双水	0.171
二红皮 CP-A-6	七堡	0.217
二红皮 CP-A-7	七堡	0.195
二红皮 CP-A-8	七堡	0.157
二红皮 CP-A-9	双水	0.177
二红皮 CP-A-10	三江	0.194
二红皮 CP-A-11	三江	0.142
二红皮 CP-A-12	三江	0.127
大红皮 CP-B-1	双水	0.114
大红皮 CP-B-2	七堡	0.127
大红皮 CP-B-3	天马	0.150
大红皮 CP-B-4	七堡	0.097
大红皮 CP-B-5	双水	0.112
大红皮 CP-B-6	天马	0.108
大红皮 CP-B-7	三江	0.121
大红皮 CP-B-8	三江	0.151

2.2 样品中w(辛弗林)的测定

参照《中国药典》(国家药典委员会, 2020)以及部颁标准中收录的枳实、含枳实中药制剂以及青皮(四花青皮)配方颗粒中w(辛弗林)测定方法, 优化并建立了新会青柑皮、新会青柑茶(皮)及广陈皮中w(辛弗林)测定方法。

2.2.1 色谱条件 采用 YMC Hydrosphere C₁₈ (4.6 mm×250 mm, 5 μm) 色谱柱, 以甲醇-磷酸二氢钾溶液(取磷酸二氢钾 0.6 g, 十二烷基磺酸钠 1.0 g, 冰醋酸 1 mL, 加水溶解并稀释至 1 000 mL)(50:50, 体积比)为流动相, 流速 1.0 mL/min, 检测波长 275 nm, 柱温 30 °C, 进样量 10 μL。

2.2.2 溶液的制备 供试品溶液的制备: 取新会青柑皮 10 个, 粉碎, 过二号筛。取约 0.5 g, 精密称量, 置

100 mL 锥形瓶中, 精密加入 $\rho=60\%$ 甲醇 25 mL, 称定质量, 超声处理(500 W, 频率 40 kHz) 30 min, 放冷, 用 $\rho=60\%$ 甲醇补足质量, 过滤, 取续滤液, 即得。

对照品溶液的制备: 精密称取辛弗林对照品 10.84 mg, 置 10.00 mL 容量瓶中, 加入甲醇制成 1 081.83 μg/mL 的对照品母液, 备用。

2.2.3 方法学验证 根据《中国药典》2020年版四部通则 9101 分析方法验证指导原则对辛弗林含量测定方法的专属性、线性范围、准确度、精密度、稳定性进行考察。

(1) 专属性试验

取辛弗林对照品母液($\rho=1\ 081.83\ \mu\text{g}/\text{mL}$) 稀释至 81.14 μg/mL 的辛弗林对照品溶液, 另取空白溶剂($\rho=60\%$ 甲醇)、新会青柑皮样品进样, 得到专属性色谱图。

(2) 线性范围

取辛弗林对照品母液适量, 依次稀释为 162.27、135.23、108.18、81.14、54.09、27.05 和 2.70 μg/mL 的对照品溶液, 分别进样 10 μL, 以质量浓度(μg/mL) 为横坐标, 峰面积为纵坐标, 绘制标准曲线。

(3) 精密度试验

仪器精密度:取辛弗林对照品溶液($\rho=81.14 \mu\text{g/mL}$),连续进样6次,计算辛弗林峰面积的RSD。

重复性:取同一批新会青柑皮样品各约0.5 g,精密称定,精密加入 $\varphi=60\%$ 甲醇25 mL依法平行制备6份供试品溶液,进样测定,计算辛弗林含量的RSD。

(4) 稳定性试验

取辛弗林对照品溶液($\rho=81.14 \mu\text{g/mL}$)与新会青柑皮样品供试品溶液,分别于0、2、6、10、24、36、48 h进样,计算辛弗林峰面积的RSD。

(5) 加样回收率试验

取新会青柑皮样品粉末各约0.25 g,共9份,精密称定,加入约为样品中 w (辛弗林)50%、100%、150%的辛弗林对照品,按照供试品溶液的制备方法操作,进样测定,计算辛弗林的平均加样回收率和RSD。

2.2.4 样品测定 取供试品溶液10 μL ,进样分析,依法测定。

2.3 风险评估

本研究依据美国环境保护署(United States Environmental Protection Agency)的概率风险评估方案,采用Monte-Carlo模拟方法对新会青柑皮、新会青柑茶(皮)和广陈皮所含辛弗林进行风险评估。同时,将暴露人群按不同性别的年龄范围分为儿童(1~6岁)、青少年(7~16岁)、壮年(18~65岁)和老年(男:66~75岁;女:66~80岁)4个群体,以期进行更精准的预防控制。

本研究以RME(reasonable maximum exposure) risk表示合理可能发生的最高暴露相对应的风险,并以风险结果的95分位值表示(United States Environmental Protection Agency, 2001)。

新会青柑皮、新会青柑茶(皮)和广陈皮中辛弗林的经口慢性每日摄入量参考下式

$$\text{CDI} = \frac{\text{EF} \times \text{ED} \times \text{IR} \times w}{\text{AT} \times \text{BW}} \times t, \quad (1)$$

式中CDI(chronic daily intake)为慢性每日摄入量,指在一定时间内每日摄入某种化学物质的量,单位为 $\mu\text{g/kg/d}$;EF(exposure frequency)为暴露频率,指每年暴露于样品的天数,单位为d/a;ED(exposure duration)为暴露年限,指暴露于样品的年限,单位为a;IR(intake recommendation)为摄入推荐量,单位为g;w为样品中辛弗林的质量分数,单位为mg/kg;AT(average time of exposure)为平均暴露天数,单位为d;BW(body weight)为体质量,单位为kg;t为样品经过冲泡等方式提取后辛弗林的转移率。本研究

测定了样品经冲泡提取后辛弗林的转移率,结果显示辛弗林的转移率为80%左右。

危害熵数(HQ, hazard quotient)用于评估与接触活性成分相关的潜在健康风险。一般来说, $\text{HQ} \leq 1$ 表明风险是可接受的,而 $\text{HQ} > 1$ 则表明存在不良健康影响的潜在风险。新会青柑皮、新会青柑茶(皮)和广陈皮中辛弗林的健康风险描述参考下式

$$\text{HQ} = \frac{\text{CDI}}{\text{RfD}}, \quad (2)$$

式中RfD通常是从无观察不良影响水平(NOEL, no-observed-adverse-effect level)得出的口服或皮肤接触剂量(United States Environmental Protection Agency, 2011),单位为 $\mu\text{g/kg/d}$ 。目前尚未见药理毒理学研究报道辛弗林的NOEL,因此本研究参考加拿大对于辛弗林膳食服用指南的限量(30 mg/d)来计算。

本研究采用Monte-Carlo模拟的方法对新会青柑皮、新会青柑茶(皮)和广陈皮中 w (辛弗林)进行概率风险评估(Pouillot et al., 2010),具体步骤如下:根据样品中辛弗林的含量数据拟合其概率分布,分别获得3种类型样品的最佳概率分布;根据辛弗林含量的概率分布和其他暴露参数的概率分布(表4)随机生成10 001组暴露参数具体值;根据式(1)和(2)计算10 001组的风险模拟结果,同时采用Spearman相关性分析每个输入参数的敏感性。

3 结果

3.1 w (辛弗林)测定方法学验证

3.1.1 专属性试验 专属性试验结果(图1)显示,在目标成分辛弗林色谱峰的保留时间处无杂质及其他成分干扰,辛弗林的峰型、分离度等数据(表5)均表明该方法的专属性良好,适用于新会青柑皮中辛弗林的含量测定。

3.1.2 线性范围、加样回收率、精密度及稳定性试验 考察了在2.70~162.27 $\mu\text{g/mL}$ 线性范围内的7个质量浓度点(约80倍质量浓度值),回归方程为: $y = 0.0799x - 0.0006$ ($r=0.9999$),表明辛弗林在该质量浓度范围内呈良好的线性关系。加样回收率为95.92%,RSD为2.23%,表明该方法准确度良好。

同时,考察了仪器精密度和重复性,计算仪器精密度试验中辛弗林峰面积RSD为0.20%,重复性试验中辛弗林含量RSD为0.92%,结果表明精密度良好。稳定性试验中,对照品溶液与供试品溶液在室温下48 h内的峰面积RSD分别为0.30%与1.22%,结果表明,对照品溶液与供试品溶液48 h内稳定。

表 4 暴露评估中各参数的概率分布

Table 4 Probability distribution of parameters in exposure assessment

参数	概率分布	参数
BW/kg	对数正态分布(mean, sd) ¹⁾	【女性】 儿童: (16.52, 4.91); 青少年: (46.77, 18.02); 壮年: (69.45, 16.55); 老年: (66.76, 14.52); 【男性】 儿童: (16.88, 4.70); 青少年: (49.34, 20.94); 壮年: (82.19, 16.18); 老年: (79.42, 14.66)
ED/a	三角分布(min, mode, max)	儿童: (0, 0.5, 1); 青少年: (0, 2, 5); 壮年: (0, 12, 24); 老年(女性) ²⁾ : (0, 6, 15); 老年(男性) ²⁾ : (0, 5, 10)
AT/d	定值	儿童: 6×365; 青少年: 10×365; 壮年: 48×365; 老年(女性) ²⁾ : 15×365; 老年(男性) ²⁾ : 10×365
EF/(d·a ⁻¹)	三角分布(min, mode, max)	儿童: (0, 36, 72); 青少年: (0, 36, 180); 壮年: (0, 180, 360); 老年: (0, 180, 360)
IR/g	均匀分布(min, max)	(2, 3)

1) United States Environmental Protection Agency, 2011;

2) 男性平均寿命按 75 岁计, 女性平均寿命按 80 岁计(Delignette-Muller et al., 2015)。

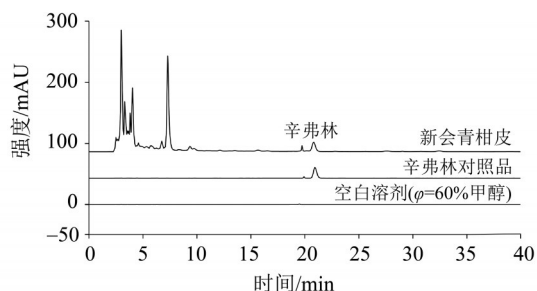


图 1 HPLC 专属性试验

Fig. 1 Specificity test for HPLC

表 5 HPLC 专属性试验

Table 5 Specificity test for HPLC

样品名称	保留时间/ min	峰面积	理论板数	分离度
辛弗林对照品	21.070	6.477 6	23 071	2.42
新会青柑皮	21.040	5.454 2	22 916	2.09

3.2 样品测定

采用建立的方法,对 26 批新会青柑皮、45 批新会青柑茶(皮)及 20 批广陈皮的 w (辛弗林)进行测定,结果见表 1~3。

对样品类型进行分层分析,新会青柑皮中 w (辛弗林)平均值为 0.410%,新会青柑茶(皮)中 w (辛弗林)平均值为 0.363%,广陈皮(二红皮)中 w (辛弗林)平均值为 0.179%,广陈皮(大红皮)中 w (辛弗林)平均值为 0.122%,表明新会茶枝柑皮中 w (辛弗林)值随着柑果成熟度的增加呈降低的趋势。

对采收产地分层分析,新会茶枝柑来源的青柑茶(皮)中 w (辛弗林)没有显著性差异($P > 0.05$)。通

过测定新会青柑茶中皮的质量,结合测得的新会青柑茶(皮)的 w (辛弗林),可以推测出单个新会青柑茶(皮)(质量约为 2~3 g)含辛弗林约为 7.3~10.9 mg。

3.3 新会青柑皮、新会青柑茶(皮)和广陈皮中辛弗林的风险评估

采用 Monte-Carlo 模拟分别对新会青柑皮、新会青柑茶(皮)和广陈皮所含辛弗林进行概率风险评估,以辛弗林危害熵数(HQ)的常用对数(\log_{10})为横坐标,以对应的累积概率作为纵坐标绘制累积概率分布曲线,从而直观地呈现不同年龄和性别人群的暴露风险,结果显示所有人群的 RME risk 值均远低于 1(如图 2b~g 所示)。在此基础上,比较不同年龄人群之间的差异,发现儿童和青少年 RME risk 值略低于壮年和老年人群,这一趋势在新会青柑皮、新会青柑茶(皮)和广陈皮中均表现一致。在所有类型样本中辛弗林的风险均可忽视的基础上,进一步选定老年人群(女性)作为受暴露人群,比较 3 种类型样品中辛弗林的健康风险(如图 2a 所示)。结果显示,新会青柑皮和新会青柑茶(皮)和广陈皮的风险均处于极低水平,表明三者均不构成健康风险。通过进一步分析暴露模型,发现 3 种样本在暴露频率、暴露年限和推荐摄入量的概率分布是相同的,因此 RME risk 值的差异主要源于辛弗林含量的不同。基于上述的风险评估结果,采用斯皮尔曼相关性进行敏感性分析,探究暴露参数在不同年龄、不同性别人群中对风险结果贡献情况。斯皮尔曼等级相关系数越大,表明对结果的贡献越高。如表 6 所示,对于同一年龄段人群,男性和女性的各暴露参数对风险结果的影响相似;而对于同一类型样品,不同年龄段的各

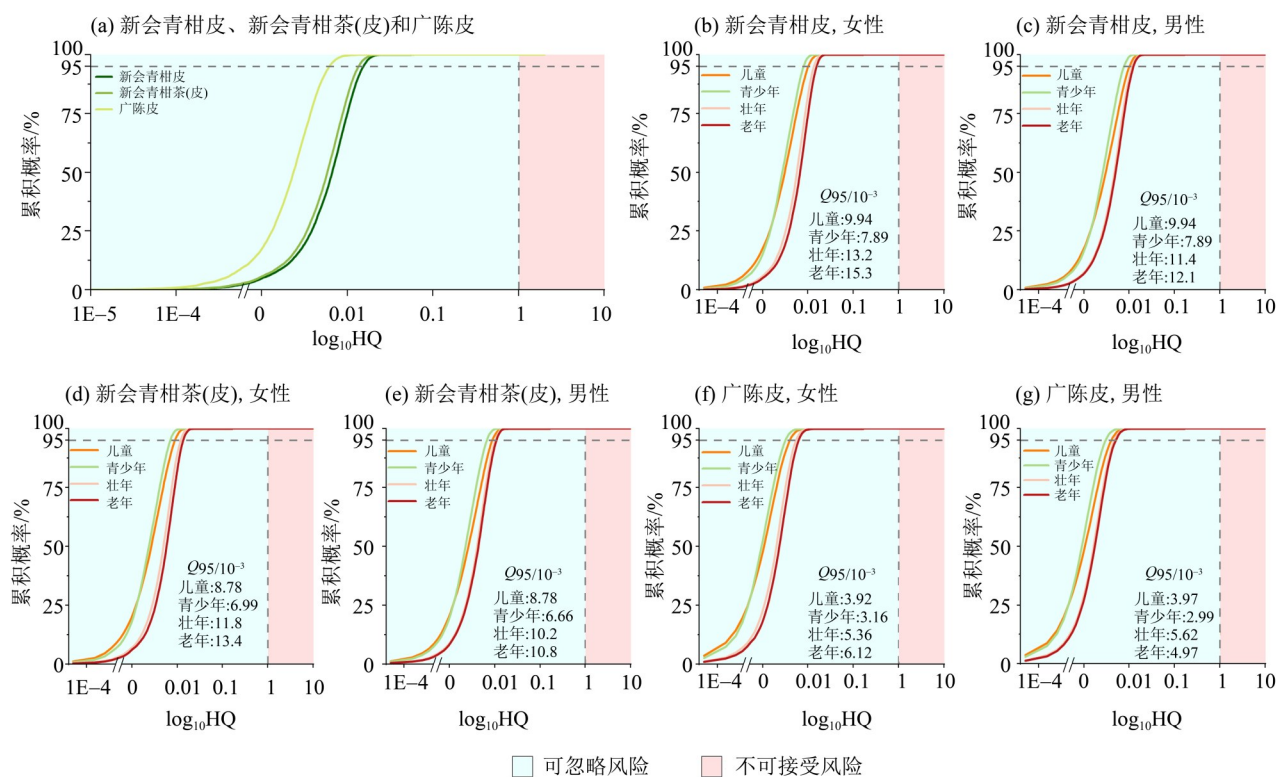


图2 新会青柑皮、新会青柑茶(皮)和广陈皮中辛弗林健康风险的分析

Fig. 2 Analysis of health risk for synephrine in Xinhui Qinggan peel, Xinhui Qinggan tea rind (without tea) and Guangchenpi

表 6 不同年龄、不同性别人群的暴露参数敏感性分析

Table 6 Sensitivity analysis of exposure parameters in different age-gender groups

样品	年龄人群	暴露年限		暴露频率		体质量		摄入量推荐量		w(辛弗林)	
		女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性
新会青柑皮	儿童	0.89	0.89	0.75	0.75	0.51	0.51	0.43	0.45	0.11	0.13
	青少年	0.72	0.70	0.86	0.85	0.40	0.37	0.37	0.37	0.14	0.14
	壮年	0.79	0.80	0.83	0.84	0.50	0.55	0.46	0.49	0.17	0.15
	老年	0.78	0.81	0.85	0.84	0.52	0.56	0.48	0.49	0.16	0.16
新会青柑茶(皮)	儿童	0.89	0.89	0.75	0.75	0.51	0.51	0.43	0.44	0.13	0.13
	青少年	0.72	0.70	0.86	0.85	0.39	0.37	0.37	0.37	0.13	0.14
	壮年	0.79	0.80	0.83	0.84	0.50	0.55	0.45	0.49	0.18	0.16
	老年	0.78	0.81	0.84	0.83	0.52	0.55	0.48	0.49	0.16	0.16
广陈皮	儿童	0.85	0.86	0.72	0.72	0.49	0.50	0.41	0.42	0.26	0.29
	青少年	0.69	0.67	0.82	0.81	0.38	0.36	0.36	0.36	0.33	0.31
	壮年	0.74	0.75	0.78	0.78	0.47	0.52	0.43	0.46	0.37	0.36
	老年	0.73	0.76	0.78	0.78	0.49	0.53	0.44	0.46	0.37	0.34

暴露参数对风险结果的影响则存在差异。其中,暴露年限和暴露频率对风险结果的贡献较大。

综上所述,新会青柑皮、新会青柑茶(皮)和广陈皮所含辛弗林对所有年龄人群均不存在风险。

4 讨论

本研究考察了不同 φ (30%、50%、60%、70%、

80%、100%)的甲醇作为提取溶剂对辛弗林的提取程度,同时考察了《中国药典》一部(国家药典委员会, 2020)枳实、青皮(四花青皮)配方颗粒二者含量测定项辛弗林测定的制样方法。使用《中国药典》一部(国家药典委员会, 2020)枳实的w(辛弗林)测定方法制备供试品溶液时,重复性较差。 φ 为60%~80%甲醇作为提取溶剂时,供试品溶液制备重复性

较好,且辛弗林含量无显著性差异,基于绿色环保、减少溶剂消耗污染等综合考虑,最终采用 $\varphi=60\%$ 甲醇作为供试品提取溶剂。同时考察了加热回流法提取和超声提取的区别,结果显示加热回流法提取和超声提取对辛弗林的提取效果无显著性差异,综合考虑选择采用超声提取作为提取方式。此外,考察了不同提取时间(15、30、45、60 min)的超声时长下的辛弗林提取率,结果表明提取时间 30 min 可将辛弗林成分提取完全,最后选择超声提取时间为 30 min。本方法对比《中国药典》一部(国家药典委员会, 2020)枳实含量测定项下辛弗林测定的制样方法,减少了提取步骤,缩短制样时间,减少试剂消耗,绿色环保,且重复性好。

新会茶枝柑是广东省江门市新会区的国家地理标志产品,因其口感独特、味道温和甘醇,适合各年龄段人群饮用,近年来市场规模不断扩大。不同采收期和贮存条件会影响柑橘属果皮中辛弗林的含量,而柑橘类药材的“同源不同性”可能与其成分含量的变化相关,这可能影响药材质量及消费者健康。因此,系统监测新会茶枝柑皮中的辛弗林含量对于保障食品安全具有重要意义。在日常饮用过程中,新会青柑茶通常以热水冲泡,导致辛弗林的实际摄入量低于实验测定值。结合本研究的风险评估结果,人们日常饮用新会青柑茶是安全的,每人每天食用一个完整的新会青柑茶不会超过国际主流膳食指南对辛弗林摄入量的限制,即每日不超过 30 mg (Pawar et al., 2020; Government of Canada, 2010; German Federal Institute for Risk, 2012)。

人类健康风险评估(Human health risk assessment, HHRA)是估计现在或将来可能暴露于受污染环境介质中的人类所面临的不良健康影响的性质和概率(U. S. Environmental Protection Agency, 2014)。HHRA 在多个领域中有广泛的应用。例如,在食品安全领域,评估食品添加剂和农药残留的健康风险(Kalantary et al., 2021; Wu et al., 2021; Yang et al., 2022);在环境科学中,通过评估空气和水中的污染物对健康的影响(Yao et al., 2024; Qin et al., 2021);在公共卫生政策中,通过风

险评估结果制定干预及防治策略(Maamari et al., 2025)。尽管 HHRA 在这些领域得到了广泛应用,但仍然面临一些挑战,包括研究数据的缺乏和不一致,这在评估新兴化学物质和慢性疾病的风险中尤为明显(Eberhard et al., 2024; Yuan et al., 2024)。此外,快速变化的环境和社会因素也使得传统评估方法无法及时应对,亟需不断更新和优化的方法和工具(Kafouris et al., 2024; Chen et al., 2013)。风险评估通常采用确定性评估和概率评估两种方法。传统的确定性评估基于暴露参数样本的均值或中位数,而概率评估则依赖于参数的概率分布,最终结果以概率分布形式呈现,在量化不确定性方面具有更大优势(Igos et al., 2019; Sun et al., 2023a; Eid et al., 2024)。本研究将 HHRA 应用于评估中药活性成分的健康风险,充分考虑不同暴露人群,并结合新会茶枝柑的饮用特点及不同年龄人群生理特征,采用 Monte-Carlo 模拟法对新会青柑皮、新会青柑茶(皮)和广陈皮所含辛弗林的风险进行概率评估。通过生成大量随机数进行迭代运算,得出的风险评估结果相比传统点评估更为科学和精确。实验结果表明,在新会青柑皮、新会青柑茶(皮)和广陈皮所含辛弗林的暴露下,所有年龄人群 HQ 值在 0.02 以下,远低于 USEPA 规定限值(HQ < 1),表明人们在日常摄入该 3 种类型样品时具有很高的安全性。

本研究采用高效液相色谱法检测了 91 批新会青柑皮、新会青柑茶(皮)及广陈皮样品的辛弗林含量,并评估了其健康风险。结果显示,新会青柑皮和新会青柑茶(皮)中的辛弗林含量虽略高于广陈皮,但其水平远未达到对人体构成危害的程度,所有年龄段人群均可放心饮用。此外,本研究也为中药活性成分的健康风险评估提供了一种科学有效的技术框架与研究范式,为相关领域研究提供了重要的科学参考。

致谢:感谢江门市新会区农业农村局、江门市新会区新会柑(陈皮)行业协会在样品采集过程中提供的支持与帮助。感谢中山大学生命科学学院徐雨晴、苏文烨在实验样品制备过程中提供的帮助,以及伦照荣教授在实验设计、数据分析和论文撰写过程中提出的意见和建议。

参考文献:

陈震寰, 2022. 基于乡村振兴的新会小青柑营销策略及口碑建设[J]. 食品研究与开发, 43(13): 229-230.
国家药典委员会编, 2020. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社.

江门市档案馆(江门市人民政府地方志办公室), 新会区档案馆, 新会区林业科学研究所, 2023. 新会陈皮志[M]. 广州:花城出版社.
许莉, 陈允斌, 文永盛, 等, 2024. 柑橘类药材中辛弗林含量

- 研究[J]. 中国药物评价, 41(2): 105-109.
- 赵祎姗, 2011. 源于同一植物的陈皮与青皮的品质评价研究[D]. 成都: 成都中医药大学.
- CHEN Y, DENNIS S B, HARTNETT E, et al, 2013. FDA-iRISK—A comparative risk assessment system for evaluating and ranking food-hazard pairs: Case studies on microbial hazards[J]. J Food Prot, 76(3): 376-385.
- DELIGNETTE-MULLER M L, DUTANG C, 2015. Fitdistrplus: An R package for fitting distributions[J]. J Stat Soft, 64(4): 1-34.
- EBERHARD T, CASILLAS G, ZARUS G M, et al, 2024. Systematic review of microplastics and nanoplastics in indoor and outdoor air: Identifying a framework and data needs for quantifying human inhalation exposures[J]. J Expo Sci Environ Epidemiol, 34(2): 185-196.
- EID M H, EISSA M, MOHAMED E A, et al, 2024. New approach into human health risk assessment associated with heavy metals in surface water and groundwater using Monte Carlo Method[J]. Sci Rep, 14(1): 1008.
- German Federal Institute for Risk, 2012. Health assessment of sports and weight loss products containing synephrine and caffeine[EB/OL]. (2012-11-16) [2025-01-30]. <https://www.bfr.bund.de>.
- Government of Canada, 2010. Guidelines for the use of synephrine in natural health products[EB/OL]. (2010-01-05) [2024-09-30]. <https://www.canada.ca>.
- HUANG Y C, LI J M, CHEN B Z, et al, 2022. Recent Advance in the biological activity of synephrine in Citri Reticulatae Pericarpium[J]. Eur J Med Chem Rep, 5: 100061.
- IGOS E, BENETTO E, MEYER R, et al, 2019. How to treat uncertainties in life cycle assessment studies? [J]. Int J Life Cycle Assess, 24(4): 794-807.
- KAFOURIS D, SARANDI A, STAVROULAKIS G, et al, 2024. ImproRisk model, an open access risk assessment tool[J]. Food Risk Assess Eur, 2(3): 0037E.
- KALANTARY R R, JAAFARZADEH N, KERMANI M, et al, 2021. Human health risk assessment of pesticide residues in honeysuckle samples from different planting bases in China[J]. Sci Total Environ, 759: 142747.
- KIM J J, KIM K, JUNG Y R, et al, 2019. Co-existence of hypertensive and anti-hypertensive constituents, synephrine, and nobiletin in *Citrus unshiu* peel[J]. Molecules, 24(7): 1197.
- MAAMARI D J, ABOU-KARAM R, FAHED A C, 2025. Polygenic risk scores in human disease[J]. Clin Chem, 71(1): 69-76.
- PAWAR R S, SAGI S, LEONTYEV D, 2020. Analysis of bitter orange dietary supplements for natural and synthetic phenethylamines by LC-MS/MS[J]. Drug Test Anal, 12(9): 1241-1251.
- POUILLOT R, DELIGNETTE-MULLER M L, 2010. Evaluating variability and uncertainty separately in microbial quantitative risk assessment using two R packages[J]. Int J Food Microbiol, 142(3): 330-340.
- QIN N, TUERXUNBIEKE A, WANG Q, et al, 2021. Key factors for improving the carcinogenic risk assessment of PAH inhalation exposure by Monte Carlo simulation[J]. Int J Environ Res Public Health, 18(21): 11106.
- SUN J, HUANG X, SONG X, et al, 2023a. New insights into health risk assessment on soil trace metal(loid)s: Model improvement and parameter optimization [J]. J Hazard Mater, 458: 131919.
- SUN Y, XIA X, YUAN G, et al, 2023b. Stachydrine, a bioactive equilibrin for synephrine, identified from four *Citrus* Chinese herbs[J]. Molecules, 28(9): 3813.
- United States Environmental Protection Agency (USEPA), 2001. Risk assessment guidance for superfund (RAGS) (Volume III Part A) [EB/OL]. [2025-01-20]. <https://www.epa.gov/risk/risk-assessment-guidance-superfund-rags-volume-iii-part>.
- United States Environmental Protection Agency (USEPA), 2011. Exposure factors handbook 2011 edition (final report) [EB/OL]. (2022-03-21) [2025-01-20]. <https://assessments.epa.gov/risk/document/&deid%3D236252>.
- United States Environmental Protection Agency (USEPA), 2014. Human health risk assessment[EB/OL]. (2025-01-31) [2025-02-10]. <https://www.epa.gov/risk/human-health-risk-assessment>.
- WU P, WANG P, GU M, et al, 2021. Human health risk assessment of pesticide residues in honeysuckle samples from different planting bases in China [J]. Sci Total Environ, 759: 142747.
- YANG Y, ZHENG K, GUO L P, et al, 2022. Rapid determination and dietary intake risk assessment of 249 pesticide residues in *Panax notoginseng* [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 233: 113348.
- YAO R, ZHANG Y, YAN Y, et al, 2024. Natural background level, source apportionment and health risk assessment of potentially toxic elements in multi-layer aquifers of arid area in Northwest China [J]. J Hazard Mater, 479: 135663.
- YUAN Z, NAG R, CUMMINS E, 2024. Human exposure to micro/nano-plastics through vegetables, fruits, and grains—A predictive modelling approach [J]. J Hazard Mater, 480: 135900.