

刘慧, 穆同娜, 林立, 等. 新兴食品安全潜在风险因子生物碱成分的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(8): 485–494. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022070090

LIU Hui, MU Tongna, LIN Li, et al. Research Progress on Alkaloids as Emerging Potential Risk Factors for Food Safety[J]. Science and Technology of Food Industry, 2023, 44(8): 485–494. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022070090

· 专题综述 ·

新兴食品安全潜在风险因子生物碱成分的研究进展

刘 慧, 穆同娜, 林 立, 耿健强, 姜 洁*

(北京市食品检验研究院 (北京市食品安全监控和风险评估中心), 国家市场监督管理总局重点实验室 (食品安全重大综合保障关键技术), 北京 100094)

摘 要: 生物碱 (alkaloids) 是植物中较大的一类次级代谢产物, 具有显著的药理活性, 是许多中草药的有效成分, 在临床用药上有很大的应用价值。然而, 大部分生物碱具有明显的毒性作用, 并可能经食物链传递进入人体, 成为危害公众健康的新兴潜在风险因子。本文对食品中的具有潜在危害的高风险生物碱的种类、来源以及分析方法等方面进行综述, 旨在为此类生物碱的检测研究及相关监管部门的政策制定提供警示和参考依据。

关键词: 食品, 安全, 生物碱, 潜在风险, 危害性

中图分类号: TS207.5

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2023)08-0485-10

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022070090

本文网刊:



Research Progress on Alkaloids as Emerging Potential Risk Factors for Food Safety

LIU Hui, MU Tongna, LIN Li, GENG Jianqiang, JIANG Jie*

(Beijing Institute of Food Inspection (Beijing Municipal Center for Food Safety Monitoring and Risk Assessment), Key Laboratory of Key Technologies of Major Comprehensive Guarantee of Food Safety for State Market Regulation, Beijing 100094, China)

Abstract: Alkaloids are a large class of secondary metabolites in plants with significant pharmacological activity. As the active ingredients of many Chinese herbal medicines, they have great application value in clinical medicine. However, most alkaloids have obvious toxic effects and can be transmitted into the human body through the food chain, becoming an emerging potential risk factor for public health. This article reviews the types, sources and analytical methods of high-risk toxic and harmful alkaloids in food, aiming to provide warnings and reference for the detection and research of toxic and harmful alkaloids and the policy formulation of relevant regulatory authorities.

Key words: food; safety; alkaloids; potential risk; harmfulness

生物碱 (alkaloids) 是主要存在于植物中的一类含氮碱性有机化合物, 约占植物次生代谢产物的 20%, 广泛分布于毛茛科、防己科、罂粟科、木兰科、芸香科、紫草科、菊科、豆科、樟科等植物中。迄今为止, 已分离出的生物碱约有 12000 多种, 而且不断有新的生物碱被发现^[1]。生物碱的结构多呈环状, 具有光学活性和显著的生理药理功效, 是许多中草药的

有效成分, 如毛茛科黄连根茎中的小檗碱有抗菌消炎作用, 萝芙木中的利血平能降血压, 吗啡能镇痛, 麻黄碱可以止咳平喘, 喜树碱与秋水仙碱具有一定的抗癌作用等^[2]。同时, 越来越多的研究表明, 大部分的生物碱具有较强的毒性作用^[3], 并可能经食物链传递进入人体^[4-7], 成为危害公众健康的新兴潜在风险因子。此外, 还有一些生物碱正是因其特殊功效, 而被限制

收稿日期: 2022-07-12

作者简介: 刘慧 (1985-), 女, 博士, 高级工程师, 研究方向: 食品质量与安全, E-mail: ndliuhui@126.com。

* 通信作者: 姜洁 (1972-), 女, 博士, 教授级高级工程师, 研究方向: 食品安全监控和风险评估, E-mail: jyjbj2004@126.com。

于某些特殊群体如运动员等的食用^[8-9]。我国居民向来有食用药食同源植物、中草药、野菜、野生蜂蜜等的传统,且近年来随着人们消费习惯的改变,尤其是对纯天然或有机食品的推崇,使得特定生物碱在人类膳食中的暴露风险明显增加^[10]。目前,我国对食品中生物碱的安全性和风险评估等方面的研究还相对较少。鉴于此,本文对食品中存在的具有潜在危害的高风险生物碱的种类、来源以分析方法等方面进行综述,旨在为生物碱的检测研究及相关监管部门的政策制定提供警示和参考依据。

1 食品中天然存在的具有潜在危害的高风险生物碱

1.1 茄碱

茄碱属于甾体类生物碱,是茄属植物中最为常见的一类有毒生物碱,目前已在 1700 种茄科植物中被发现。甾体生物碱由三萜烯派生而来,经糖基转移酶作用,生成甾体糖苷类生物碱,其化学结构主要由亲水性的寡糖链和疏水性的含氮生物碱(又称糖苷配基)骨架构成。糖支链多为三糖或四糖,以氧糖苷键与糖苷配基的 C-3 相连接^[11]。甾体类生物碱具有抗微生物、杀虫和抗真菌等作用,可以帮助植物抵御外界有害物的入侵,且在保持种群间协同进化等方面具有重要作用,但是高浓度的甾体类生物碱对人体和动物有毒害作用^[12]。甾体糖苷类生物碱的毒性机制主要包括细胞膜破裂和抑制乙酰胆碱酶的活性。其浓度较低时,对人体的毒性作用主要是影响胃肠道消化和造成神经紊乱,例如呕吐、腹泻和腹痛;浓度较高时,会产生全身毒性包括发烧、脉搏加快、低血压、呼吸急促和神经系统疾病等症状,严重时还会致人死亡^[13]。因此,目前一些国家出于对该生物碱毒性的担忧制定了非正式指导方针,认为当食物中总的甾体糖苷类生物碱含量的安全阈值不能超过 200 mg/kg 鲜重^[14]。人体对甾体糖苷生物碱的毒性具有很强的敏感性,并存在个体差异。导致严重中毒的剂量为 1~5 mg/kg 体重,当剂量达到 3~6 mg/kg 体重时,可能会致命^[15]。

马铃薯(*Solanum tuberosum* L.)、茄子(*Solanum melongena* L.)及番茄(*Solanum lycopersicum* L.)等可食用茄科植物中也含有该类生物碱,特别是未成熟或者长时间贮存不当时往往会产生大量茄碱^[16],因此此类茄科蔬菜的食用安全性备受关注。马铃薯是一种粮菜兼用的农产品,据联合国粮农组织(Food and Agriculture Organization of United Nations, FAO)统计,2013 年我国马铃薯的产量达到 8800 万吨,居世界第一位^[17]。而自 2015 年实施了马铃薯主食化战略以来,马铃薯及其相关产品在日常膳食中的比重日益增加,进而使得有毒甾体类生物碱的暴露风险随之增加。可食用茄科植物中的有毒甾体类生物碱主要是以茄啶(Solanidine)为糖苷配基构成的茄碱和卡茄碱等不同的糖苷类生物碱,又称龙葵素(solanine)(见

图 1、表 1)。 α -茄碱(α -solanine)和 α -卡茄碱(α -chaconine)是马铃薯中糖苷类生物碱的主要形式,含量占总糖苷生物碱的 95 %^[18]。 β -茄碱和 γ -茄碱是 α -茄碱三糖的部分水解产物, β -卡茄碱和 γ -卡茄碱是 α -卡茄碱三糖的部分水解产物。成熟的马铃薯中,茄碱的含量一般为 7~10 mg/100 g,食用是安全的。而因储存不当或机械损伤导致的变绿或发芽的马铃薯中则含有大量的甾体类糖苷生物碱^[19]。马铃薯在加工过程中,生物碱不能被完全破坏,有报道称薯片中的配糖生物碱可高达 100 mg/kg^[20, 21]。茄子(*Solanum melongena* L.)的全部器官都含有茄碱^[22],但一般的烹饪过程能够将其去除。番茄(*Solanum lycopersicum* L.)中含有四糖配糖生物碱脱氢番茄碱和 α -番茄碱,但目前尚无强有力的证据表明它们具有毒性^[23]。

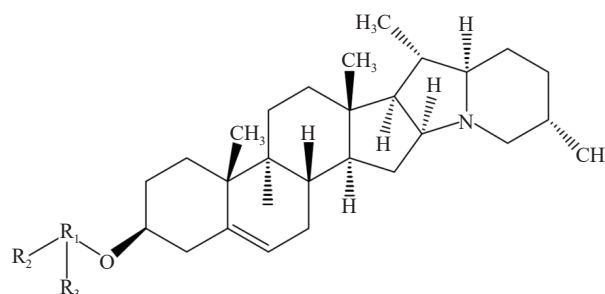


图 1 龙葵素的化学结构式

Fig.1 Chemical structure of solanine

表 1 龙葵素的种类

Table 1 Representative compounds of solanine

中文名	R1	R2	R3	糖苷配基	来源
α -茄碱	半乳糖	葡萄糖	鼠李糖		
β -茄碱	半乳糖	葡萄糖			
γ -茄碱	半乳糖				
α -卡茄碱	葡萄糖	鼠李糖	鼠李糖	茄啶	马铃薯、茄子等
β -卡茄碱	葡萄糖	鼠李糖			
γ -卡茄碱	鼠李糖				

1.2 咖啡因

咖啡因、可可碱和茶碱等黄嘌呤生物碱是存在咖啡豆(*Coffea arabica*)、茶(*Camellia sinensis*)及可可(*Theobroma cacao*)等天然植物中的一类重要的次级代谢产物。人们饮用茶、咖啡等已有上千年的历史,随着人们对健康的日益关注和科学研究的不断深

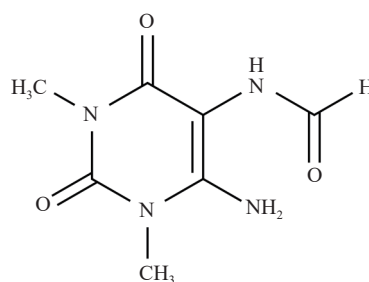


图 2 咖啡因的化学结构式

Fig.2 Chemical structure of caffeine

入,研究者也在持续关注其所含生物碱对身体健康的影响。其中,咖啡因是最重要的黄嘌呤生物碱,主要分布于植物的幼嫩组织部位,其化学式为 $C_8H_{10}N_4O_2$, 化学名为 1,3,7-三甲基黄嘌呤^[24], 化学结构如图 2 所示。

咖啡因具有较强的中枢神经兴奋作用,其纯品为强烈苦味的白色粉状物,临床上主要用作中枢兴奋剂药物,常用于治疗神经衰弱和昏迷复苏,是世界上使用最为广泛的精神活性药物^[25]。同时,咖啡因大剂量或长期摄入时会对人体中枢神经系统造成损伤,诱发高血压和心脏病,且会引起成瘾性,一旦停用会出现浑身困乏疲软、精神萎靡等各种戒断症状。此外,咖啡因还会给胎儿的新陈代谢系统增加负担,可能减少胎盘血流量,对胎儿造成伤害。咖啡因在体内代谢的半衰期较长,在体内容易蓄积,代谢后会产生茶碱,而茶碱的安全剂量范围更窄,极易引起中毒^[26]。因此,咖啡因已被列入国家管制的精神药品范围,并列为国际奥委会禁用物质中受管制的药物之一^[27]。

日常饮食中,除了饮用咖啡、茶等摄入咖啡因外,目前市面上还出现了很多用于补充能量和抵抗疲劳的含咖啡因的饮料,且大多数的功能性饮料中均含有咖啡因。成年人口服咖啡因后,吸收完全且速度快,生物利用度接近 100%,大量饮用含咖啡因的饮品很可能导致成瘾甚至中毒^[26]。人体咖啡因的半数致死量 LD_{50} 估计约为 150~200 mg/kg 体重,而对怀孕的妇女来说大剂量摄入咖啡因还可增加其流产风险。目前,国际上对不同消费人群咖啡因的安全摄入量并没有严格意义上的统一建议值。一些国家、地区或组织在风险评估的基础上,暂时明确了特殊人群如孕妇、哺乳期女性、婴幼儿、儿童青少年等的每日咖啡因的建议摄入量。国内外法规、标准中多规定咖啡因可作为食品添加剂,并明确其在软饮料等部分食品中的使用限量(150~300 mg/kg),使用范围以及咖啡因食品的标签标识等^[28]。如盟委员会的法规要求在咖啡因浓度超过 150 mg/L 的饮料上明确标明该产品为“高咖啡因含量”。另外,鉴于造成流产的风险,英国食品标准局建议孕妇每天应将咖啡因摄入量限制在 200 mg 以下^[13]。

1.3 去甲乌药碱

去甲乌药碱属于苄基异喹啉类生物碱(benzylisoquinoline alkaloids, BIAs),是异喹啉母核 1 位连有苄基的一类生物碱,由 Kosuge 等于 1978 年首次从附子中提取得到^[29]。去甲乌药碱是一种手性化合物,含有一个不对称碳,结构如图 3 所示^[30]。其具有显著的强心、扩张血管、抗心律失常等作用,能够刺激肾上腺素 β_2 受体,具有变力性以及变时性等特点,可加快心率和房室的传导并加强心肌收缩力,是一种天然植物来源的 β_2 -受体激动剂,在临床上通常被用作强心剂^[31]。由于其药理作用,运动员摄入去甲乌药碱成分后可以加快心率并提高肺活量,身体提前进入兴

奋状态,从而提高运动员的表现,尤其是在需要爆发力的运动中效果更为明显。所以,自 2019 年起,去甲乌药碱被国际反兴奋剂机构(World Anti-Doping Agency, WADA)列为 S3 类(β_2 -激动剂类)禁用药物^[32]。然而,去甲乌药碱广泛存在于细辛、附子、黄柏等中药材以及花椒、胡椒、桂皮等日常香料中,容易导致运动员在不知情的情况下摄入去甲乌药碱成分^[8,32]。因此,对于运动员这一特殊群体,去甲乌药碱是其膳食摄入兴奋剂的食物安全风险因素之一。WADA 规定尿液中去甲乌药碱浓度大于等于 10 ng/mL 时即构成阳性检测结果(Adverse analytical finding, AAF)^[9,33]。我国体育总局中国反兴奋剂中心也已明确将去甲乌药碱列入我国举办的大型赛事防控的食源性兴奋剂名单并作为防控重点。

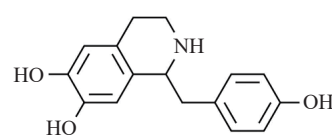


图 3 去甲乌药碱的化学结构式

Fig.3 Chemical structure of higenamine

1.4 槟榔碱

槟榔(*Areca catechu* L.)属棕榈科槟榔属常绿乔木,广泛分布于我国南部热带、亚热带地区以及南亚、东南亚等国家^[34]。槟榔的果皮和种子可以入药,是我国名贵的“四大南药”之一,其果实也被广泛食用。槟榔是棕榈科植物中唯一含有生物碱的植物,生物碱的含量为 0.3%~0.7%,其中最主要的是槟榔碱^[35]。槟榔碱是毒蕈碱(M)受体激动剂,与乙酰胆碱作用类似可刺激副交感神经,促进机体兴奋;此外,还具有促进胃肠运动,改善 2 型糖尿病、脂代谢紊乱等方面的功效^[36]。同其他中草药中的生物碱类似,槟榔碱在具有药理活性的同时,也具有一定的细胞毒性、遗传毒性、致突变性和致癌性等毒副作用^[37-39]。特别是自 2003 年世界卫生组织(world health organization, WHO)流行病学调查报告指出咀嚼槟榔与人类口腔癌等具有相关性后,国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)将槟榔列为一类致癌物^[38]。然而,槟榔果作为一种嗜好品,因食用后能产生欣快感和轻微兴奋性,近年来咀嚼槟榔的人群不断增大,广泛流行于亚洲地区。目前,槟榔果已成为仅次于烟草、酒精和咖啡因的第四位广泛食用的嗜好品,由于其所含槟榔碱,长期大量咀嚼槟榔的习惯性行为存在潜在健康风险。

2 可污染食品的具有潜在危害的高风险生物碱

具有潜在危害的高风险生物碱除了可以直接通过天然产生有毒生物碱的植物源性食物摄入外,还可间接通过污染食物如谷物、牛奶、蜂蜜等对人类或牲畜的生命造成危害。目前间接污染的途径主要有:谷

物等农作物被含有有毒生物碱的杂草污染,在采收阶段被共同收获,进而直接影响面粉及其下游衍生品的质量安全或作为饲料进入动物体内间接影响肉、蛋、奶等产品质量安全;动物直接采食了含有有毒生物碱的植物,如有毒牧草或有毒蜜源,而影响了其肉、蛋、奶、蜂蜜等产品的质量安全;一些具有特殊药理活性的中草药被直接用于保健品、膳食补充剂、特殊食疗食品、特殊提取物饮料等加工产品。目前,通过间接途径进入食物链的高风险生物碱主要有吡咯里西啶类生物碱(Pyrrolizidine alkaloids)、莨菪烷类生物碱(Tropane alkaloids)、麦角生物碱(Ergot alkaloids)及异喹啉类生物碱(Isoquinoline alkaloids)等。

2.1 吡咯里西啶类生物碱

吡咯里西啶类生物碱(Pyrrolizidine alkaloids, PAs)是有花植物为防御食草性动物而产生的一种次生代谢产物。PAs 在自然界中的分布极为广泛,据报道世界上约 3% 的有花植物含有 PAs,迄今为止已从 6000 多种植物中分离鉴定出 600 多种不同结构的 PAs 及其氮氧化物(PANOs)^[40-42]。PAs 的分布与植物的种属有关,主要存在于远缘相关的被子植物科,涉及紫草科(Boraginaceae)、菊科(Asteraceae)的千里光属和泽兰属、豆科(Leguminosae)的猪屎豆属;此外在夹竹桃科(Apocynaceae)、兰科(Orchidaceae)等部分植物中也还有此类生物碱^[43-44]。不同植物种类中 PAs 的质量分数相差较大,从痕量到高达 19%(以干质量计),通常种子和开花部位 PAs 浓度较高,其叶、茎和根中的含量较低^[45]。PAs 的化学结构由具有双稠吡咯烷衍生的氨基醇和植物中的有机酸两部分经酯化缩合而成,双稠吡咯环即氨基醇部分称千里光次碱(necine),有机酸部分称千里光次酸^[46]。PAs 双稠吡咯环的 1,2 位可以是饱和的也可以是不饱和的,当其处于饱和状态时, PAs 毒性较弱或无毒,饱和型 PAs 主要为阔叶千里光次碱;而当 1,2 位是双键时,形成烯丙酯结构,此时 PAs 具有肝脏毒性,不饱和 PAs 主要有倒千里光碱、天芥菜定、奥索千里光裂碱、仰卧天芥菜定、可洛他千里光碱 5 种。此外, PAs 还常以其氮氧化物(PANOs)的形式存在于植物中^[47], 见图 4 与图 5。关于 PAs 的毒性机制目前尚没有明确的结论,但普遍观点认为 PAs 与 PANOs 的毒性主要来自其在肝脏中形成的脱氢代谢产物脱氢吡咯(dehydropyrrolizidine alkaloids, DHPAs), 化学结构如图所示。DHPAs 是一种烷基

化试剂,具有很强的亲电性,可以与组织中的亲核性核酸、蛋白质或酶结合,从而产生毒性效应。由于其直接靶器官是肝脏,通常有较强的肝毒性,可引起肝小静脉闭塞病、肝窦阻塞综合征、肝细胞出血坏死等,所以又称为肝毒吡咯里西啶生物碱(hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids, HPAs)^[47-49]。另外还会引起肾脏、肺脏等器官毒性,神经和胚胎毒性,甚至致畸、致癌和致突变等^[50]。这些具有毒性的 PAs 可通过含 PAs 的传统中草药、膳食补充剂、功能性食品、饮料等直接摄入或间接通过污染食物如谷物、牛奶、蜂蜜等经食物链逐级传递被人体摄入^[51-54]。目前, PAs 污染食品已成为全球性问题,而茶、蜂蜜及相关产品是易受 PAs 污染的高风险食品^[55-58]。鉴于食品中 PAs 对人体健康的潜在危害,已有多个国家制定了食品中 PAs 的最大允许限度的相关标准或措施。如 1989 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)建议 PAs 的日摄入量限量为 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 2013 年德国联邦风险评估研究所(Bundesinstitut für Risikobewertung, BfR)建议不饱和 PAs 每日摄入量不超过 0.007 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 欧洲药物管理局建议 PAs 的成人每日摄入最大量为 0.35 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 儿童为 0.007 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[40]; 美国食品药品监督管理局禁止含 PAs 的紫草科植物用于食品加工业。而我国目前尚未对 PAs 的摄入量作出明确规定与建议^[56]。

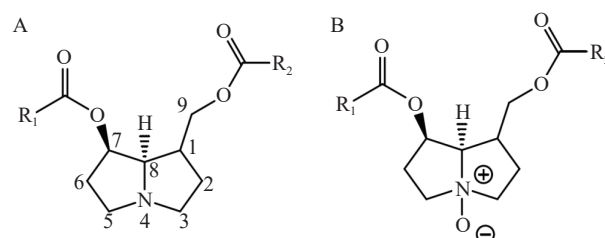


图 4 PAs (A)和 PANOs (B)的基本结构
Fig.4 Basic structure of PAs (A) and PANOs (B)

2.2 莨菪烷类生物碱

莨菪烷类生物碱(Tropane Alkaloids, TAs)是一类具有 8-氮二环辛烷母核的化合物,其分子中存在一种莨菪烷骨架。作为一类天然生物碱,其主要存在于茄科(Solanaceae)、十字花科(Brassicaceae)、红木科(Erythroxylaceae)、大戟科(Euphorbiaceae)和旋花科(Convolvulaceae)等植物中,且植物的种子、果实、花、叶和茎等各个部位均含有此类生物碱^[59]。迄今为止,已从植物中鉴定出多达 200 种不同结构的

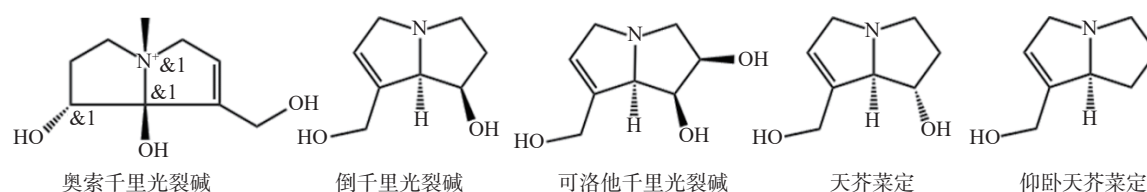


图 5 代表性不饱和千里光次碱的化学结构

Fig.5 Chemical structures of representative unsaturated necine base

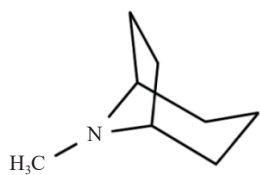


图 6 莨菪烷骨架的化学结构

Fig.6 Chemical structures of the tropane skeleton

莨菪烷生物碱,其中阿托品(atropine)、东莨菪碱(scopolamine)、山莨菪碱(anisodamine)及可卡因等是该家族中最具代表性的化合物^[60-61],见图 6。这些生物碱具有较强的生理活性,如止咳、平喘、镇痛等功效,在临床上常用作抗 M-胆碱药物,阿托品还常用于有机磷农药中毒抢救和麻醉前给药等^[62]。然而,莨菪烷类生物碱具有一定毒性,其中阿托品和东莨菪碱的毒性较大,有报道称阿托品对人的中毒量为 5~10 mg,对人的致死量为 80~130 mg,而东莨菪碱的致死量则低于 10 mg^[19]。曼陀罗、天仙子等茄科植物对粮谷类作物的污染是人类意外摄入莨菪烷类生物碱的最普遍来源。这是因为它们很容易像杂草一样在不同作物中生长,并在机械收割阶段被共同采收而造成颠茄类生物碱交叉污染食物和饲料及其下游产品。特别是曼陀罗种子广泛分布于世界温暖地区,是亚麻籽、大豆、小米、向日葵和荞麦等食物中出现最多的杂质。2003 年,斯洛文尼亚报告了一起家庭食物中毒的典型案例,原因即是摄入了一种由受曼陀罗种子污染的荞麦粉制成的传统菜肴。埃塞俄比亚和博茨瓦纳也报告了因曼陀罗种子污染作物而引起的急性食物中毒事件^[63]。2019 年人道主义援助乌干达的粮食因被曼陀罗种子污染而造成严重的食

源性疫情^[59]。从这个意义上说,欧盟重新考虑将莨菪烷类生物碱定义为不可忽视的食品安全风险因子并提出具体建议,旨在估计西方饮食中莨菪烷类生物碱对人体的实际暴露水平,确定高风险食物种类及最常见莨菪烷类生物碱(即阿托品和东莨菪碱等)的限量水平。

2.3 麦角生物碱

均吡啶类生物碱中的麦角生物碱是谷物及牧草中常见的生物碱,对家畜和人类具有一定的毒害作用。以 *Claviceps purpurea* 为代表的麦角菌属的所有菌种均能感染黑麦、小麦、大麦、燕麦、高粱等禾本科植物的子房,破坏雌蕊,在形成种子的地方产生黑硬的菌核(称为麦角),菌核中富含麦角生物碱(Ergot alkaloids)^[64]。该属的真菌菌核可在碾磨和烘焙过程中存活下来,因此还会污染面包、饼干、点心等其他食品。另外,动物在食用了被麦角菌属污染的牧草或饲料后,其生产的乳及蛋中也均发现有麦角生物碱的残留^[65]。麦角生物碱是一大类复杂的真菌毒素家族,它是色氨酸的异戊烯化产物,能在不同属的真菌中被进一步加工成具有不同结构的生物碱。麦角生物碱的活性成分主要是以麦角酸为结构基础的一系列生物碱衍生物,目前已经从麦角中提取出了 40 多种生物碱,其中对食品安全有重要影响的主要是麦角新碱、麦角柯宁碱、麦角卡里碱、麦角生碱以及麦角胺等^[66-67],见图 7、表 2。不同的麦角碱 C8 位被不同基团取代,由于 C8 位有不对称原子,所以麦角碱可以发生异构化,形成差向异构体,如麦角克碱和麦角异克碱等。不同构型的麦角生物碱其毒性是不同的,S 构型麦角碱(‘-inine’)较 R 构型(‘-ine’)的

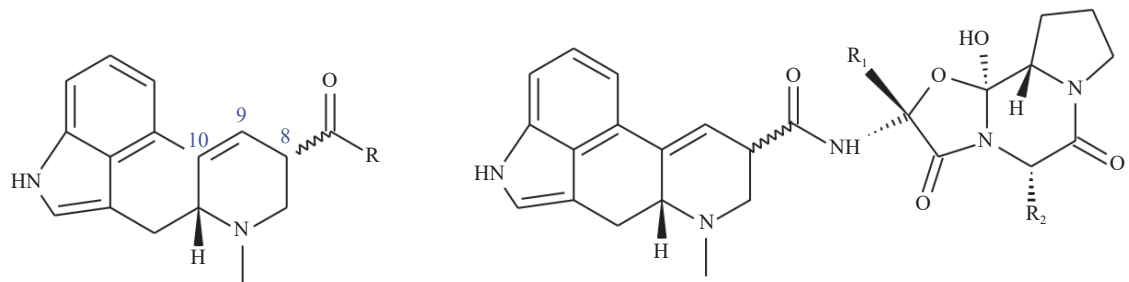


图 7 主要麦角生物碱的化学结构

Fig.7 Chemical structures of the major ergot alkaloids (EA)

表 2 麦角生物碱的种类

Table 2 Representative compounds of ergot alkaloids

中文名	类型	R	R ₁	R ₂
麦角酸二乙酰胺	麦角胺	-NH(C ₂ H ₅) ₂	-	-
麦角新碱	麦角胺	-NHCH(CH ₃)CH ₂ OH	-	-
麦角柯宁碱	麦角胺		-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂
麦角克碱	麦角胺		-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ C ₆ H ₅
麦角卡里碱	麦角胺		-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
麦角生碱	麦角胺		-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
麦角胺	麦角胺		-CH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₅

生物活性低,毒性较小。在评估消费者接触麦角生物碱的情况时,有必要对 R 和 S 对映体加以区分^[68]。麦角生物碱以部分激动剂或拮抗剂的形式作用于各种 5-羟色氨酸(5-HT 或血清素)、多巴胺和 α -肾上腺素受体及其亚基,从而影响机体神经、循环、生殖及免疫系统。人和动物在摄入麦角生物碱后,会产生痉挛、头昏、麻痹、呕吐等症状,急性中毒可能造成死亡^[69-70]。鉴于此,目前已对大米、玉米等谷物中的麦角菌核制定了严格限量标准,如我国对大米、玉米、豆类中麦角制定的限量是不得检出,对小麦等其他谷物的制定的限量是 0.01%;欧盟对除玉米和大米外的未加工谷物制定的限量值是 0.5 g/kg^[71]。根据欧洲食品安全局的大量监测数据表明,燕麦、小麦等谷物中麦角生物碱的含量与麦角的含量存在统计学意义上的线性关系,然而,麦角菌核未检出时,并不代表没有麦角生物碱,会存在假阴性的情况。因此,基于麦角生物碱的多样性及其潜在的安全风险,除了设定麦角的限量值外,我国应积极推进麦角生物碱风险监测计划,并结合本国居民的膳食情况,展开麦角生物碱的限量标准制定。

2.4 异喹啉类生物碱

异喹啉类生物碱在自然界中分布广泛,主要存在于毛茛科、防己科、芸香科、小檗科或罂粟科中。其化学结构是以异喹啉(isoquinoline)或四氢异喹啉(tetrahydroisoquinoline)为基核(如图 8 所示)并由此衍生出的多种生物碱结构,代表性生物碱包括吗啡、小檗碱、荷叶碱、罂粟碱等。异喹啉类生物碱具有抗肿瘤、抗炎和抗病毒等多种药理作用,如吗啡能止痛麻醉,罂粟碱可镇咳和松弛肌肉,血根碱和黄连素具有抗菌作用等^[72]。然而,有研究表明有些异喹啉类生物碱能引起摄食者肝损伤,中毒后的反应主要是恶心、腹痛、腹泻甚至腹水^[73]。其中,较为常见的小檗碱除了具有抗菌、抗炎、抗哮喘、抗癌等功效外,还可引起细胞毒性和干扰 DNA 合成,导致新生儿和胎儿核黄疸或加重^[74]。含有异喹啉类生物碱的植物可作为有毒蜜源被蜜蜂采食,食用此类蜂蜜或以此蜂蜜为基础的食品是引起人体生物碱中毒的一个重要途径。已有研究报道从蜂蜜或花粉中检测出小檗碱、原阿片碱和别隐品碱等异喹啉类生物碱^[75-76]。

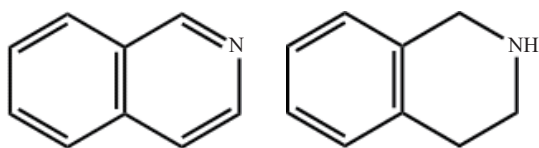


图 8 异喹啉(A)与四氢异喹啉(B)基核的化学结构

Fig.8 Chemical structures of isoquinoline (A) and tetrahydroisoquinoline (B)

3 高风险生物碱的分析检测方法

3.1 提取与富集

生物碱类化合物大多是相对极性较强的一类有

机化合物,极易溶于极性有机溶剂,常用的提取溶剂为甲醇或酸性 pH 的水溶液。提取时采用的策略是先将生物碱提取到有机溶剂中,然后再分配到稀盐酸或硫酸水溶液中;也可以直接用酸性溶液萃取,再将酸溶液与不相溶的有机溶剂(如氯仿)一起振荡,氯仿会溶解并去除大部分共萃取的物质。弃去有机层,通过加入强氨等碱性溶液使水提取物呈强碱性。碱性条件大大降低了生物碱在水相中的溶解度,而其本身可以被萃取到不相混溶的有机溶剂中。利用生物碱在水相和有机相之间的再分配,达到对其提取的目的^[13]。

生物碱类化合物在进行痕量分析之前通常需要净化来富集并去除食品基质中的干扰物质。目前常采用固相萃取柱(Solid-Phase Extraction, SPE)的方式进行处理^[77-78],SPE 技术是利用选择性吸附与选择性洗脱的液相色谱原理,在去除杂质的同时富集目标生物碱,具有易于操作、省时省力、效率高等特点。针对 PAs 生物碱,前期常用的 SPE 材料包括 C18、强阳离子交换树脂聚合物(SCX)及特殊材质的硅胶等,其中 SCX 是最常用的材料,尤其是针对蜂蜜等复杂食品基质,其优点是在去除杂质的同时可以将 PAs/PANOs 以高产量洗脱^[79]。最新研究发现,混合型阳离子交换固相萃取小柱可同时提供离子交换与反向保留两种保留模式,显著提高 PAs 的纯化能力^[46]。QuEChERS 法将提取与纯化同步进行,其核心是采用分散固相吸附剂去除干扰物质,具有操作简单、快速、环境友好、兼容性强的优点,且适用于高通量检测与样品前处理,近年来在 PAs 等生物碱痕量分析中也得到广泛应有^[42,80-81]。

3.2 检测

复杂样品基质中生物碱的检测技术从分光光度法、核磁共振法(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)、免疫学方法等常量定性定量分析方法,逐渐发展到高灵敏、高通量的色谱法和包括 GC-MS/MS 及 LC-MS/MS 在内的色谱质谱联用精准分析方法^[82]。基于显色反应的分光光度法仅能对生物碱的总量进行分析,对单一生物碱成分无法定量,且对复杂样品基质中目标生物碱的痕量分析缺乏选择性和灵敏性^[83-84]。NMR 法主要用于生物碱的结构鉴定,具有精密度好、快速等优点,但 NMR 灵敏度相对较差,很难进行痕量分析^[85]。ELISA 等免疫学方法主要是基于生物碱与蛋白质的特异性快速反应,形成生物碱-蛋白质复合物,可以快速、灵敏地检测复杂样品基质中的目标分析物,缺点是仅对于个别结构的生物碱敏感,专一性较强,方法的适用范围严重受限,且容易受到复杂基质的干扰,更多应用于生物碱毒理学方面的研究^[86]。目前,色谱与质谱联用技术在生物碱分析中选择性好,灵敏度高,且适用于高通量检测多种类型生物碱成分,广泛应用于茶、中草药等样品基质中生物碱的定性定量分析^[18,57,87-89]。鉴于 GC-MS/MS

有时需要对非挥发性的目标生物碱进行衍生化处理,因而 LC-MS/MS 是目前生物碱检测方法中应有最广泛的检测手段。另外,液相色谱与高分辨质谱(飞行时间/静电轨道阱质谱)的联用技术可用于对复杂样品基质中的有毒有害生物碱进行结构解析和确证分析。高分辨质谱因其超高分辨率下的精确质量数测定的优势,被越来越多的实验室用于非靶向快速筛查有毒有害生物碱及其未知的结构类似物^[89-91],该技术还可以对采集数据进行重新处理或进行回顾性分析,无需重新注入样品,不仅降低了实验成分,还提高了数据的可回溯性。

4 结论

生物碱作为对人体健康有潜在威胁的危害因子,在食品安全领域越来越受到关注。特别是近些年来诸如茶叶、蜂蜜等食品中有毒有害生物碱检出事件时有发生。目前,有关吡咯里西啶类等有毒有害生物碱成分的摄入标准,多个国家与机构已设置了明确的限量标准与建议。然而,我国在该领域的研究起步较晚,尚未对相关食品进行生物碱的风险分析。这将会造成国内市场有潜在危害性生物碱检出的可能,以及广大消费者也面临健康威胁,同时我国食品的出口贸易也存在潜在的贸易壁垒制约。因此,与具有潜在危害性的高风险生物碱有关的食物安全和人体健康的研究亟需引起相关部门的重视:开展更为广泛的调查与研究,梳理所有可能进入食物链的有毒有害生物碱种类;分析不同食品类别中的高风险有毒有害生物碱的分布情况,建立高效快速检测方法,进行系统性的质量评价;对潜在还有有毒有害生物碱的食品结合临床前及临床数据,制定出科学合理的限量标准;建立相应的法规和监控体系,以保证食品安全。

参考文献

- [1] KAUR R. Alkaloids-Important therapeutic secondary metabolites of plants origin[J]. *Journal of Critical Reviews*, 2015(2): 1-8.
- [2] 贺琦,黄玲凤,李忠达,等. HPLC-MS 法同时检测多类食品中 20 种有害生物碱含量[J]. *闽南师范大学学报(自然科学版)*, 2017, 30(3): 54-62. [HE Q, HUANG L F, LI Z D, et al. Simultaneous determination of over twenty kinds of harmful alkaloid in food by HPLC-MS[J]. *Journal of Minnan Normal University(Nat. Sci.)*, 2017, 30(3): 54-62.]
- [3] 胡增美,黄露,侯佳华,等. 中药中生物碱类化学成分毒性作用研究进展[J]. *中南药学*, 2022, 20(3): 633-641. [HU Z M, HUANG L, HOU J H, et al. Research progress in toxicity of alkaloids in traditional Chinese medicine[J]. *Central South Pharmacy*, 2022, 20(3): 633-641.]
- [4] VÉGH R, CSÓKA M, SÖRÖS C, et al. Food safety hazards of bee pollen-A review[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2021, 114: 490-509.
- [5] DEBNATH B, SINGH W S, DAS M, et al. Role of plant alkaloids on human health: A review of biological activities[J]. *Materials Today Chemistry*, 2018, 9: 56-72.
- [6] ARCELLA D, ALTIERI A, HORVÁTH Z. Human acute exposure assessment to tropane alkaloids[J]. *EFSA Journal*, 2018, 16(2): e05160.
- [7] ARCELLA D, GÓMEZ RUIZ J Á, INNOCENTI M L, et al. Human and animal dietary exposure to ergot alkaloids[J]. *EFSA Journal*, 2017, 15(7): 4902.
- [8] RANGELOV KOZHUHAROV V, IVANOV K, IVANOVA S. Higenamine in plants as a source of unintentional doping[J]. *Plants*, 2022, 11(3): 354.
- [9] YEN C, TUNG C, CHANG C, et al. Potential risk of higenamine misuse in sports: Evaluation of lotus plumule extract products and a human study[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 285.
- [10] CIRLINI M, DEMUTH T M, BIANCARDI A, et al. Are tropane alkaloids present in organic foods? Detection of scopolamine and atropine in organic buckwheat (*Fagopyron esculentum* L.) products by UHPLC-MS/MS[J]. *Food Chemistry*, 2018, 239: 141-147.
- [11] 王翠翠,许慧金兰,傅达奇. 茄属生物碱的研究进展[J]. *中国生物工程杂志*, 2015, 35(2): 99-104. [WANG C C, XU HUI J L, FU D Q. The research progress of alkaloids in solanaceous crops[J]. *China Biotechnology*, 2015, 35(2): 99-104.]
- [12] 梁克红,卢林纲,朱大洲,等. 马铃薯糖苷生物碱的研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2017, 38(21): 195-199. [LIANG K H, LU L G, ZHU D Z, et al. Research progress of potato glycoside alkaloids[J]. *Food Research And Development*, 2017, 38(21): 195-199.]
- [13] CREWS C. Natural toxicants: Alkaloids[J]. *Encyclopedia of Food Safety*, 2014(2): 251-260.
- [14] KOBAYASHI K, POWELL A D, TOYODA M, et al. High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous analysis of α -solanine and α -chaconine in potato plants cultured *in vitro*[J]. *Journal of Chromatography A*, 1989, 462: 357-364.
- [15] 曾凡达. 马铃薯糖苷生物碱的结构特征、生物合成、毒性及加工对其含量的影响[J]. *中国马铃薯*, 2022, 36(2): 155-164. [ZENG F K. Structural characteristics and biosynthesis, toxicity, and effects of processing on content of potato glycoalkaloids[J]. *Chinese Potato*, 2022, 36(2): 155-164.]
- [16] 许慧金兰,王翠翠,傅达奇. 甾族糖苷生物碱研究进展[J]. *生物技术通报*, 2015, 31(10): 24-30. [XU HUI J L, WANG C C, FU D Q. Research advances on steroidal glycoalkaloid[J]. *Biotechnology Bulletin*, 2015, 31(10): 24-30.]
- [17] 木泰华,李鹏高. 马铃薯中生物活性成分及其功能[J]. *食品科学*, 2016, 37(19): 269-276. [MU T H, LI P G. Bioactive components of potato and their functions[J]. *Food Science*, 2016, 37(19): 269-276.]
- [18] 任兴权,苏菊,苏阿龙,等. 液相色谱-串联质谱分析监测马铃薯中的主要糖苷生物碱[J]. *食品与发酵工业*, 2020, 46(14): 256-261. [REN X Q, SU J, SU A L, et al. Determination of major glycoside alkaloids in potatoes by liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *Food and Fermentation Industries*, 2020, 46(14): 256-261.]
- [19] 董晓茹. 龙葵素及莨菪烷类生物碱的中毒、检测及评价研究[D]. 江苏: 苏州大学, 2013. [DONG X R. Study on solanin and tropane alkaloids poisoning determination and evaluation[D]. Jiangsu: Soochow University, 2013.]
- [20] 李雨露,匡佩琳,唐丽君,等. 高效液相色谱-串联质谱法测定茄科蔬菜及其制品中 α -茄碱和 α -卡茄碱的含量[J]. *食品安全质量检测学报*, 2021, 12(3): 1066-1075. [LI Y L, KUANG P L,

- TANG L J, et al. Determination of α -solanine and α -chaconine in solanaceous vegetables and their products by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2021, 12(3): 1066–1075.]
- [21] 唐丽君, 匡佩琳, 李雨露, 等. 基于固相基质分散的高效液相色谱-串联质谱法测定茄科蔬菜及其制品中龙葵素的含量[J]. *食品安全质量检测学报*, 2019, 10(17): 5827–5836. [TANG L J, KUANG P L, LI Y L, et al. Determination of solanine in solanaceous vegetables and products of solanaceous vegetable by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry based on solid phase matrix dispersion[J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2019, 10(17): 5827–5836.]
- [22] 李玉珠, 郭华春, 王琼. 马铃薯不同品种各器官糖苷生物碱累积规律研究[J]. *食品工业科技*, 2020, 41(22): 1–7. [LI Y Z, GUO H C, WANG Q. Accumulation of steroidal glycoalkaloids in organs of different potato varieties[J]. *Science and Technology of Industry*, 2020, 41(22): 1–7.]
- [23] BAILLY C. The steroidal alkaloids α -tomatine and tomatidine: Panorama of their mode of action and pharmacological properties[J]. *Steroids*, 2021, 176: 108933.]
- [24] 姜美丽, 刘彩飞, 巩荣, 等. 咖啡碱研究进展[J]. *农业工程技术(农产品加工业)*, 2009(10): 34–36. [JIANG M L, LIU C F, GONG R, et al. Research progress of caffeine[J]. *Technology and Equipment*, 2009(10): 34–36.]
- [25] 李海霞, 陈榕, 周丹, 等. 咖啡因的合成及其药理作用的研究进展[J]. *华西药学杂志*, 2011, 26(2): 182–187. [LI H X, CHEN R, ZHOU D, et al. Advances in the synthesis and pharmacological effects of caffeine[J]. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, 26(2): 182–187.]
- [26] 翟金晓, 崔文, 朱军. 咖啡因的中毒、检测及其应用研究进展[J]. *中国司法鉴定*, 2017(5): 30–35. [ZHAI J X, CUI W, ZHU J. Recent advances on the study of the poisoning, analysis and application of caffeine[J]. *Chinese Journal of Forensic Sciences*, 2017(5): 30–35.]
- [27] 林凡, 何桀. 咖啡与健康研究进展[J]. *保健医学研究与实践*, 2019, 16(4): 15–18. [LIN F, HE J. Relationship between coffee and health[J]. *Health Medical Research and Practice*, 2019, 16(4): 15–18.]
- [28] 贾海先, 刘伟, 赵耀. 国内外咖啡因摄入现况、消费建议及法规要求[J]. *卫生研究*, 2018, 47(5): 853–857. [JIA H X, LIU W, ZHAO Y. Domestic and international caffeine intake status, consumption recommendations and regulatory requirements[J]. *Journal of Hygiene Research*, 2018, 47(5): 853–857.]
- [29] FENG Y, WANG B, LI G, et al. Determination of higenamine in multi-matrix by gas chromatography-mass spectrometry combined with derivatization technology[J]. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2020, 28(1): 124–131.]
- [30] NUNTAWONG P, TANAKA H, SAKAMOTO S, et al. ELISA for the detection of the prohibited doping agent higenamine[J]. *Planta Medica*, 2020, 86(11): 760–766.]
- [31] 郭鹏, 岳云, 高颖, 等. 苜蓿异喹啉类主要生物碱的药理活性和代谢研究进展[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2019, 28(12): 70–76. [GUO P, YUE Y, GAO Y, et al. Research progress in pharmacological activities and metabolism of main benzyloisoquinoline alkaloids[J]. *Journal of Logistics University of PAP(Medical Sciences)*, 2019, 28(12): 70–76.]
- [32] GRUCZA K, KOWALCZYK K, WICKA M, et al. The use of a valid and straightforward method for the identification of higenamine in dietary supplements in view of anti-doping rule violation cases[J]. *Drug Testing and Analysis*, 2019, 11(6): 912–917.]
- [33] WANG R, XIONG X, YANG M, et al. A pharmacokinetics study of orally administered higenamine in rats using LC–MS/MS for doping control analysis[J]. *Drug Testing and Analysis*, 2020, 12(4): 485–495.]
- [34] 易攀, 汤嫣然, 周芳, 等. 槟榔的化学成分和药理活性研究进展[J]. *中草药*, 2019, 50(10): 2498–2504. [YI P, TANG Y R, ZHOU F, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Areca catechu*[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2019, 50(10): 2498–2504.]
- [35] 曾琪, 李忠海, 袁列江, 等. 槟榔生物碱的研究现状及展望[J]. *食品与机械*, 2006(6): 158–161. [ZENG Q, LI Z H, YUAN L J, et al. Review on the actuality and prospect of areca alkaloids[J]. *Food and Machinery*, 2006(6): 158–161.]
- [36] 刘东林, 王小莹, 杨冰, 等. 槟榔药理毒理研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(14): 2273–2275. [LIU D L, WANG X Y, YANG B, et al. Advances in pharmacology and toxicology of *Areca catechu*[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2013, 38(14): 2273–2275.]
- [37] 栗剑, 郭迪, 周晓馥. 槟榔致癌性和毒性的药理学研究进展[J]. *食品与机械*, 2019, 35(2): 185–189. [LUAN J, GUO D, ZHOU X F. Advances of pharmacological research on carcinogenicity and toxicity of areca nut[J]. *Food and Machinery*, 2019, 35(2): 185–189.]
- [38] 孙娟, 曹立幸, 陈志强, 等. 中药槟榔及其主要成分的药理和毒理研究概述[J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35(6): 1143–1146. [SUN J, CAO L X, CHEN Z Q, et al. Review of pharmacological and toxicological studies on semen arecae and its main component[J]. *Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 35(6): 1143–1146.]
- [39] 熊雄, 李珂, 易书瀚, 等. 食用槟榔中槟榔碱毒性及生理活性研究进展[J]. *食品工业科技*, 2017, 38(20): 328–335. [XIONG X, LI K, YI S H, et al. Progress on toxicity and physiological activity of arecoline in edible areca[J]. *Science and Technology of Industry*, 2017, 38(20): 328–335.]
- [40] 朱雷, 花日茂, 王路瑶, 等. 植物中吡咯里西啶生物碱的检测分析方法研究进展[J]. *农产品质量与安全*, 2021(4): 36–42. [ZHU L, HUA R M, WANG L Y, et al. Research progress on detection and analysis methods of pyrrolizidine alkaloids in plants[J]. *Quality and Safety of Agro-Products*, 2021(4): 36–42.]
- [41] JIA N, ZENG S, CHEN W, et al. Application of liquid chromatography-mass spectrometry technology in the detection of pyrrolizidine alkaloids in agricultural products[J]. *Journal of Physics. Conference Series*, 2021, 2021(1): 12102.]
- [42] CASADO N, MORANTE-ZARCERO S, SIERRA I. Application of the QuEChERS strategy as a useful sample preparation tool for the multiresidue determination of pyrrolizidine alkaloids in food and feed samples: A critical overview[J]. *Applied Sciences*, 2022, 12(9): 4325.]
- [43] JANK B, RATH J. The risk of pyrrolizidine alkaloids in human food and animal feed[J]. *Trends in Plant Science*, 2017, 22(3): 191–193.]
- [44] 汤俊, 程敏. 紫草中的吡咯里西啶类成分及其代谢毒性研究

- 进展[J]. *药学报*, 2019, 54(3): 420-431. [TANG J, CHENG M. Recent progress in the research on pyrrolizidine alkaloids from Chinese medicinal herb "Zicao" and their metabolic toxicity[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2019, 54(3): 420-431.]
- [45] SCHRAMM S, KÖHLER N, ROZHON W. Pyrrolizidine alkaloids: biosynthesis, biological activities and occurrence in crop plants[J]. *Molecules*, 2019, 24(3): 498.
- [46] 张燕, 马思琪, 杨飞飞, 等. 食品和草药中吡咯里西啶类生物碱的含量分析现状[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(22): 5421-5428. [ZHANG Y, MA S Q, YANG F F, et al. Status of content analysis of pyrrolizidine alkaloids in food and herbs[J]. *China Journal of Chinese Matetira Medica*, 2020, 45(22): 5421-5428.]
- [47] 马跃新, 冯有龙, 吴嫣艳, 等. 中草药中毒性吡咯里西啶类生物碱分析方法研究进展及控制现状[J]. *中草药*, 2021, 52(24): 7645-7657. [MA Y X, FENG Y L, WU Y Y, et al. Toxic pyrrolizidine alkaloids in Chinese herbal medicine: Control status and advances in analytical method[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2021, 52(24): 7645-7657.]
- [48] 孙潇翔, 向娥, 邱帅凯, 等. 吡咯里西啶生物碱毒性作用研究进展[J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(02): 76-80. [SUN X X, XIANG E, QIU S K, et al. Research progress on toxicity of pyrrolizidine alkaloids[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2019, 16(02): 76-80.]
- [49] PRAKASH A S, PEREIRA T N, REILLY P E B, et al. Pyrrolizidine alkaloids in human diet[J]. *Mutation research*, 1999, 443(1): 53-67.
- [50] 韩佳寅, 梁爱华, 高双荣. 含吡咯里西啶生物碱植物的特殊毒性及致毒机制研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(10): 1397-1401. [HAN J Y, LIANG A H, GAO S R. Research progress on specific toxicity and toxicity mechanism of plants containing pyrrolizidine alkaloids[J]. *China Journal of Chinese Matetira Medica*, 2011, 36(10): 1397-1401.]
- [51] HE Y, ZHU L, MA J, et al. Comprehensive investigation and risk study on pyrrolizidine alkaloid contamination in Chinese retail honey[J]. *Environmental Pollution*, 2020, 267: 115542.
- [52] HAN H, JIANG C, WANG C, et al. Development, optimization, validation and application of ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for the analysis of pyrrolizidine alkaloids and pyrrolizidine alkaloid N-oxides in teas and weeds[J]. *Food Control*, 2022, 132: 108518.
- [53] CHEN L, MULDER P P J, LOUISSE J, et al. Risk assessment for pyrrolizidine alkaloids detected in (herbal) teas and plant food supplements[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2017, 86: 292-302.
- [54] 姜冰, 丁涛, 曹崇江, 等. HPLC-MS/MS法同时测定动物源性食品中9种吡咯里西啶类生物碱的含量[J]. *分析测试学报*, 2020, 39(4): 473-478. [JIANG B, DING T, CAO C J, et al. Determination of 9 pyrrolizidine alkaloids in animal-derived foods by HPLC-MS/MS[J]. *Journal of Instrumental Analysis*, 2020, 39(4): 473-478.]
- [55] 黄旦益, 马军辉, 王羽, 等. 吡咯里西啶生物碱及茶叶中的来源分析[J]. *食品安全质量检测学报*, 2018, 9(2): 229-236. [HUANG D Y, MA J H, WANG Y, et al. Pyrrolizidine alkaloids and its source analysis in tea[J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2018, 9(2): 229-236.]
- [56] 韩浩蕾, 姜长岭, 王晨, 等. 茶叶中吡咯里西啶生物碱检测技术、污染水平及健康风险研究进展[J]. *食品科学*, 2021, 42(17): 255-266. [HAN H L, JIANG C L, WANG C, et al. Pyrrolizidine alkaloids in tea: A review of analytical methods, contamination levels and health risk[J]. *Food Science*, 2021, 42(17): 255-266.]
- [57] 郭伟华. 蜂产品中生物碱的分布与变化规律研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2015. [GUO W H. Study on distribution and change rules of alkaloids in bee products[D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2015.]
- [58] 张帅. 蜂蜜、阿胶中化学性危害物检测技术研究[D]. 北京: 国际关系学院, 2020. [ZHANG S. Analytical technologies for hazardous-chemical detection in honey and E'jiao[D]. Beijing: University of International Relations, 2020.]
- [59] GONZÁLEZ-GÓMEZ L, MORANTE-ZARCERO S, PÉREZ-QUINTANILLA D, et al. Occurrence and chemistry of tropane alkaloids in foods, with a focus on sample analysis methods: A review on recent trends and technological advances[J]. *Foods*, 2022, 11(3): 407.
- [60] CALIGIANI A, PALLA G, BONZANINI F, et al. A validated GC-MS method for the detection of tropane alkaloids in buckwheat (*Fagopyron esculentum* L.) fruits, flours and commercial foods[J]. *Food Chemistry*, 2011, 127(1): 204-209.
- [61] LAMP J, KNAPPSTEIN K, WALTE H G, et al. Transfer of tropane alkaloids (atropine and scopolamine) into the milk of sub-clinically exposed dairy cows[J]. *Food Control*, 2021, 126: 108056.
- [62] 张静. 蜂蜜中木藜芦烷类毒素及托品烷类生物碱液相色谱串联质谱检测方法的研究[D]. 烟台: 烟台大学, 2019. [ZHANG J. Study on grayanane toxins and tropane alkaloids using liquid chromatography coupled with mass spectrometry in honey[D]. Yantai: Yantai University, 2019.]
- [63] DUSEMUND B, SCHAEFER B, ALFONSO. Plant alkaloids[J]. *Encyclopedia of Food Chemistry*, 2019: 344-347.
- [64] 王垠辉, 张峥, 马红梅, 等. 农产品中麦角生物碱分析方法的研究进展[J]. *食品科学*, 2012, 33(19): 353-357. [WANG Y H, ZHANG Z, MA H M, et al. Advances in ergot alkaloid analysis in agricultural products[J]. *Food Science*, 2012, 33(19): 353-357.]
- [65] 杨恬然, 冯芬, 陈萍, 等. 常见真菌毒素与食品健康[J]. *生物学通报*, 2015, 50(11): 12-14. [YANG T R, FENG F, CHEN P, et al. Common mycotoxins and food health[J]. *Bulletin Biology*, 2015, 50(11): 12-14.]
- [66] 汪薇, 余婷婷, 刘迪, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定粮谷中的九种麦角碱及污染状况分析[J]. *现代食品科技*, 2020, 36(5): 277-287. [WANG W, YU T T, LIU D, et al. Ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) analysis of nine ergot alkaloids in cereals and their contamination analysis[J]. *Modern Food Science and Technology*, 2020, 36(5): 277-287.]
- [67] BRYŁA M, KSIEŃIEWICZ-WOŹNIAK E, WAŚKIEWICZ A, et al. Stability of ergot alkaloids during the process of baking rye bread[J]. *LWT*, 2019, 110: 269-274.
- [68] SHERYL A T, DAINNA D, MIKE R, et al. Fate of ergot alkaloids during laboratory scale durum processing and pasta production. [J]. *Toxins*, 2019, 11(4): 195.
- [69] WALLWEY C, LI S M. Ergot alkaloids: structure diversity, biosynthetic gene clusters and functional proof of biosynthetic genes[J]. *Nat Prod Rep*, 2011, 28(3): 496-510.
- [70] PANACCIONE D G, SCHARDL C L, COYLE C M. Chap-

- ter two-pathways to diverse ergot alkaloid profiles in fungi [M]. Elsevier, 2006: 23–52.
- [71] 翟晨, 穆蕾, 杨悠悠. 中国及欧盟粮油食品真菌毒素限量及减控措施对比[J]. 现代食品科技, 2020, 36(3): 302–309. [ZHAI C, MU L, YANG Y Y. Comparison of mycotoxins limit standards and control measures of grain and oil foods between China and European Union: A review[J]. Modern Food Science and Technology, 2020, 36(3): 302–309.]
- [72] 程巧, 曾建国, 乐捷. 异喹啉类生物碱生物合成、运输、储藏相关细胞生物学研究进展[J]. 植物学报, 2014, 49(6): 720–728. [CHENG Q, ZENG J G, LE J. Isoquinoline alkaloid biosynthesis, transport, storage related advances in cell biology[J]. Chinese Bulletin of Botany, 2014, 49(6): 720–728.]
- [73] 郭伟华, 周金慧, 黄京平, 等. 分散固相萃取-高效液相色谱-串联质谱法测定蜂蜜中生物碱[J]. 分析化学, 2014, 42(10): 1453–1458. [GUO W H, ZHOU J H, HUANG J P, et al. Determination of alkaloids in honey by dispersive solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2014, 42(10): 1453–1458.]
- [74] IMENSHAHIDI M, HOSSEINZADEH H. Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): A clinical review[J]. Phytotherapy Research, 2019, 33(3): 504–523.
- [75] ZHAO L, LIANG X, WU L, et al. Use of isoquinoline alkaloids as markers for identification of honey and pollen from *Macleaya cordata* (Willd.) R. Br[J]. Journal of Food Composition and Analysis, 2018, 66: 237–243.
- [76] 陈宏标, 张永杰, 吴生根, 等. 2014年福建省某村庄一起野蜂蜜食物中毒事件调查[J]. 中国食品卫生杂志, 2016, 28(3): 392–395. [CHEN H B, ZHANG Y J, WU S G, et al. Investigation on a wild honey food poisoning incident in a village of Fujian Province in 2014[J]. Chinese Journal of Hygiene, 2016, 28(3): 392–395.]
- [77] KALTNER F, STIGLBAUER B, RYCHLIK M, et al. Development of a sensitive analytical method for determining 44 pyrrolizidine alkaloids in teas and herbal teas via LC-ESI-MS/MS[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2019, 411(27): 7233–7249.
- [78] CHUNG S W C, LAM C. Development of an analytical method for analyzing pyrrolizidine alkaloids in different groups of food by UPLC-MS/MS[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66(11): 3009–3018.
- [79] ZHOU Y, LI N, CHOI F F, et al. A new approach for simultaneous screening and quantification of toxic pyrrolizidine alkaloids in some potential pyrrolizidine alkaloid-containing plants by using ultra performance liquid chromatography-tandem quadrupole mass spectrometry[J]. Analytica Chimica Acta, 2010, 681(1–2): 33–40.
- [80] 咎珂, 李耀磊, 王莹, 等. QuEChERS-UPLC-MS/MS法快速测定蜂蜜中28种吡咯里西啶生物碱的含量及风险评估[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(12): 2087–2094. [ZAN K, LI Y L, WANG Y, et al. Risk assessment and fast determination of 28 pyrrolizidine alkaloids in honey by QuEChERS method and UPLC-MS/MS[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2021, 41(12): 2087–2094.]
- [81] MARTINELLO M, CRISTOFOLI C, GALLINA A, et al. Easy and rapid method for the quantitative determination of pyrrolizidine alkaloids in honey by ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry: An evaluation in commercial honey[J]. Food Control, 2014, 37: 146–152.
- [82] MA C, LIU Y, ZHU L, et al. Determination and regulation of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids in food: A critical review of recent research[J]. Food and Chemical Toxicology, 2018, 119: 50–60.
- [83] HOVERMALE J T, CRAIG A M. Metabolism of pyrrolizidine alkaloids by *Peptostreptococcus heliotrinreducens* and a mixed culture derived from ovine ruminal fluid[J]. Biophysical Chemistry, 2002, 101–102: 387–399.
- [84] PRELIASCO M, GARDNER D, MORAES J, et al. Senecio grisebachii baker: Pyrrolizidine alkaloids and experimental poisoning in calves[J]. Toxicon, 2017, 133: 68–73.
- [85] MEDINA J C M, GAUZE G F, VIDOTTI G J, et al. Structural characterization of saturated pyrrolizidine alkaloids from *Heliotropium transalpinum* var. *transalpinum* vell by NMR spectroscopy and theoretical calculations[J]. Tetrahedron Letters, 2009, 50(22): 2640–2642.
- [86] LI Y H, LAI W, KAN T, et al. Assessment of pyrrolizidine alkaloid-induced toxicity in an *in vitro* screening model[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2013, 150(2): 560–567.
- [87] 韩浩蕾, 姜长岭, 王晨, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定茶饮料中15种吡咯里西啶生物碱[J]. 农产品质量与安全, 2021(4): 18–22. [HAN H L, JIANG C L, WANG C, et al. Determination of 15 pyrrolizidine alkaloids in tea beverage by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Quality and Safety of Agricultural Products, 2021(4): 18–22.]
- [88] 章豪, 吴银良, 朱勇, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定菊花15种吡咯里西啶生物碱毒素[J]. 浙江农业科学, 2021, 62(11): 2286–2290. [ZHANG H, WU Y L, ZHU Y, et al. Determination of 15 pyrrolizidine alkaloid toxins in *Chrysanthemum* by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Zhejiang Agricultural Science, 2021, 62(11): 2286–2290.]
- [89] 许秀丽, 许博舟, 王蕊, 等. 超高效液相色谱-高分辨质谱法同时测定茶叶中15种吡咯里西啶类生物碱[J]. 中国食品卫生杂志, 2021, 33(6): 783–790. [XU X L, XU B Z, WANG H, et al. Simultaneous determination of pyrrolizidine alkaloids (PAs) in tea by ultra-high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2021, 33(6): 783–790.]
- [90] WANG H, XU X, WANG X, et al. An analytical strategy for discovering structural analogues of alkaloids in plant food using characteristic structural fragments extraction by high resolution orbitrap mass spectrometry[J]. LWT, 2022, 154: 112329.
- [91] 韦环, 刘珈玲, 廖强. 超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱法快速筛查及测定蜂蜜中20种植物源毒性成分[J]. 食品工业科技, 2021, 42(17): 285–293. [WEI H, LIU J L, LIAO Q. Rapid screening and determination of 20 plant-derived toxins in honey by UPLC-Q-exactive quadrupole-electrostatic field trap high resolution mass spectrometry[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(17): 285–293.]