

· 检验检测 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.23.005

基于电感耦合等离子体质谱法建立风眩宁合剂中多元素的分析方法

常志惠¹, 胡军华²

(1. 南京中医药大学连云港附属医院, 江苏 连云港 222002; 2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222000)

摘要:目的 采用电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)建立风眩宁合剂中锂(Li)、铍(Be)、硼(B)、钒(V)、铬(Cr)、钴(Co)、镍(Ni)、铜(Cu)、镓(Ga)、砷(As)、锶(Sr)、镉(Cd)、锡(Sn)、锑(Sb)、钡(Ba)、铊(Tl)、铅(Pb)、铋(Bi)、镁(Mg)、铝(Al)、铁(Fe)、锰(Mn)、钛(Ti)、锌(Zn)、汞(Hg)共25种元素的分析方法。方法 经微波消解后,以Ge和In为内标,以灌木枝叶标准药材作为质控标准物质,采用ICP-MS进行测定,选择内标法定量,以改善基体效应和干扰。结果 各元素线性关系良好,相关系数(R^2) $\geq 0.998\ 9$;加样回收率为85.63%~118.65%,RSD为1.90%~4.88%($n=6$)。结论 该方法操作简便,分析速度快,灵敏度高,专属性好,适用于风眩宁合剂微量元素的测定。

关键词:风眩宁合剂;电感耦合等离子质谱;微波消解;元素分析

中图分类号:R932;R917

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)23-0016-04

Establishment of Analysis Method of Multi Elements in Fengxuanning Mixture Based on ICP-MS

CHANG Zhihui¹, HU Junhua²

(1. Lianyungang Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Lianyungang, Jiangsu, China 222002; 2. Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang, Jiangsu, China 222000)

Abstract: Objective To establish a method for the simultaneous analysis of 25 elements(Li, Be, B, V, Cr, Co, Ni, Cu, Ga, As, Sr, Cd, Sn, Sb, Ba, Tl, Pb, Bi, Mg, Al, Fe, Mn, Ti, Zn and Hg) in Fengxuanning Mixture by ICP-MS. **Methods** After microwave digestion, the samples were determined by ICP-MS with Ge and In as internal standard elements and with bush branches and leaves as the controlled reference standard. The internal standard method was selected to improve the matrix effect and interference. **Results** The linear relationship of all elements was good, the correlation coefficient(R^2) $\geq 0.998\ 9$, the recovery was in the range of 85.63% - 118.65%, RSD was in the range of 1.90% - 4.88% ($n=6$). **Conclusion** The method is simple, rapid, sensitive and specific, which is suitable for the determination of trace elements in Fengxuanning Mixture.

Key words: Fengxuanning Mixture; ICP-MS; microwave digestion; element analysis

风眩宁合剂为连云港市中医院的中药制剂,由半夏、川芎、天麻、陈皮、葛根、甘草等13味中药组方,具有燥湿化痰、健脾和胃、舒筋活络解痉等功效,临床用于痰湿阻滞、风痰上扰所致头痛头晕的治疗,对颈部不适等症有较好疗效。中药中的微量元素对疾病的治疗有一定作用^[1-4],但中药材中某些有害元素含量超标会严重危害身体健康。目前,元素分析方法有石墨炉原子吸收法(GF-AAS)、电感耦合等离子体发射光谱法(ICP-OES)、电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS),以ICP-MS法灵敏度高,专属性强,基体干扰小,分析效率高,已成为中药微量元素分析的首选方法^[5-9]。本研究中基于ICP-MS法建立了风眩宁合剂中包括重金属及有害元素在内的25种元素的分析方法,可为风眩宁合剂中微量元素的药效关系和质量控制提供参考。

1 仪器与试剂

NexION 300X型电感耦合等离子体质谱仪(美国Perkin Elmer公司);Mars型高压微波消解仪(美国CEM公司)。金元素标准溶液(1 g/L,批号为12616-1),汞元素标准溶液(1 g/L,批号为12664),铜元素标准

溶液(1 g/L,批号为129100),镉元素标准溶液(1 g/L,批号为12910),混合标准品溶液[含锂(Li)、铍(Be)、硼(B)、钒(V)、铬(Cr)、钴(Co)、镍(Ni)、铜(Cu)、镓(Ga)、砷(As)、锶(Sr)、镉(Cd)、锡(Sn)、锑(Sb)、钡(Ba)、铊(Tl)、铅(Pb)、铋(Bi)、镁(Mg)、铝(Al)、铁(Fe)、锰(Mn)、钛(Ti)、锌(Zn),共24种元素,均为100 mg/L,批号为13926],均由国家有色金属及电子材料分析测试中心提供;调谐液[含Be、铈(Ce)、Fe、铟(In)、Li、Mg、Pb、铀(U),均为1 μ g/L, Lot17-157GSX1,购自Perkin Elmer公司];灌木枝叶(地矿部物化探研究所,批号为06074)。硝酸(优级纯,南京化学试剂有限公司,批号为161226113,规格为500 mL),水为经Millipore Milli-Q水处理系统处理后的去离子水;风眩宁合剂(连云港市中医院自制,批号分别为20161128, 20161216, 20161223, 20160109, 20160117, 20160203, 20160215, 20160224, 20160304, 20160316)。

2 方法与结果

2.1 工作条件与半定量扫描

微波消解程序:功率1 600 W, 0~25 min内升至

180 ℃,持续 25 min。

仪器调谐:等离子体流量 17 L/min;辅助气流量 1.3 L/min;雾化器流量 0.93 L/min;ICD 射频功率 1.5 kW;脉中阶段电压 1 100 V;模拟阶段电压 -1 900 V;工作模式为 KED 模式,碰撞气为氦气。

半定量扫描:取风眩宁合剂 2 mL,置聚四氟乙烯消解罐内,加硝酸 10 mL,按以上消解程序消解,消解完成后转入 50 mL 聚丙烯量瓶中,加水定容至刻度,摇匀,进行半定量扫描,得供试品溶液中所有可测元素的浓度。根据扫描结果选择待测元素的种类,选择合适的内标元素,制订合理的标准曲线范围及确定供试品溶液的稀释倍数。

2.2 溶液制备

供试品溶液:取样品溶液 1 mL,置消解罐内,加硝酸 10 mL,待气泡散尽,置微波消解仪内,按消解程序消解。消解完全后取出,待蒸气挥尽后,转入 50 mL 容量瓶中,用水洗消解罐数次,并转入容量瓶,加入金单元素标准溶液(1 μg/mL)100 μL,加水定容至刻度,摇匀,即得原液(测定 Li, Be, B, V, Cr, Co, Ni, Cu, Ga, As, Sr, Cd, Sn, Sb, Ba, Tl, Pb, Bi, Mn, Ti, Zn, Hg)。精密吸取原液 1 mL,置 100 mL 容量瓶中,加入金单元素标准溶液(1 μg/mL)200 μL,加 50% 硝酸定容至刻度,摇匀,即得(测定 Mg, Al, Fe)。除不加金单元素标准溶液外,余同法制备试剂空白溶液。

标准溶液:精密量取多单元标准溶液,用 5%(V/V)硝酸溶液稀释成每 1 mL 含各元素为 0.1, 0.5, 2, 10, 50, 100, 250, 400, 500 ng 的系列质量浓度标准溶液。另精密量取汞单元素标准溶液,用 5%(V/V)硝酸溶液稀释成每 1 mL 含汞 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 ng 的溶液(现用现配,配制时加入 1 μg/mL 金元素标准溶液 200 μL)。

内标溶液:精密量取锗、铟单元素标准溶液适量,用水稀释成每 1 mL 各含 1 μg 的混合溶液,即得。

2.3 测定方法

测元素 Li, Be, B, V, Cr, Co, Ni, Cu, Ga, As, Sr, Cd, Sn, Sb, Ba, Tl, Pb, Bi, Mg, Al, Fe, Mn, Ti, Zn, Hg;其中 Li, Be, B, V, Cr, Co, Ni, Cu, Ga, As, Sr, Mg, Al, Fe, Mn, Ti, Zn 以 Ge 作为内标, Cd, Sn, Sb, Ba, Hg, Tl, Pb, Bi 以 In 作为内标。采用内标法测定,以标准曲线各质量浓度点测量值为纵坐标,以质量浓度为横坐标,绘制标准曲线。样品测量值代入标准曲线,计算得相应浓度。

2.4 方法学考察

线性范围考察:在上述条件下对系列标准溶液进行测试,仪器自动绘制标准曲线,各元素线性相关系数(R^2)

均在 0.999 2 ~ 1.000 范围内。根据样品半定量结果选取的各元素线性范围及所得线性结果见表 1。

表 1 各元素线性关系考察结果

元素	回归方程	R^2	线性范围(μg/L)	检出限(μg/L)
⁷ Li	$Y = 0.016\ 358\ 7\ X$	0.999 1	0.1 ~ 50	0.111
⁹ Be	$Y = 0.011\ 258\ 9\ X$	0.999 3	0.1 ~ 50	0.034
¹¹ B	$Y = 0.003\ 854\ 7\ X$	0.999 9	10 ~ 500	1.652
²⁴ Mg	$Y = 0.025\ 128\ 7\ X$	0.999 8	10 ~ 500	4.358
²⁷ Al	$Y = 0.012\ 698\ 8\ X$	0.999 5	10 ~ 500	3.254
⁴⁷ Ti	$Y = 0.003\ 857\ 7\ X$	0.999 8	10 ~ 500	0.557
⁵¹ V	$Y = 0.096\ 572\ 1\ X$	0.999 4	0.1 ~ 50	0.063
⁵² Cr	$Y = 0.137\ 594\ 5\ X$	0.999 5	2 ~ 250	1.214
⁵⁵ Mn	$Y = 0.087\ 542\ 3\ X$	0.999 9	10 ~ 500	2.314
⁵⁷ Fe	$Y = 0.003\ 145\ 2\ X$	1.000 0	10 ~ 500	3.627
⁵⁹ Co	$Y = 0.236\ 894\ 5\ X$	0.999 1	0.1 ~ 50	0.114
⁶⁰ Ni	$Y = 0.059\ 564\ 2\ X$	0.999 3	0.1 ~ 50	0.821
⁶³ Cu	$Y = 0.150\ 128\ 5\ X$	0.999 2	2 ~ 250	0.947
⁶⁶ Zn	$Y = 0.018\ 547\ 9\ X$	0.999 9	10 ~ 500	1.324
⁶⁹ Ga	$Y = 0.053\ 651\ 4\ X$	0.999 8	0.1 ~ 50	0.115
⁷⁵ As	$Y = 0.015\ 942\ 4\ X$	0.999 6	0.1 ~ 50	0.072
⁸⁸ Sr	$Y = 0.087\ 523\ 1\ X$	0.999 9	10 ~ 500	0.147
¹¹¹ Cd	$Y = 0.003\ 305\ 4\ X$	0.999 3	0.1 ~ 50	0.056
¹¹⁸ Sn	$Y = 0.006\ 236\ 4\ X$	0.999 1	0.1 ~ 50	0.062
¹²¹ Sb	$Y = 0.006\ 425\ 1\ X$	0.998 9	0.1 ~ 50	0.096
¹³⁸ Ba	$Y = 0.025\ 624\ 5\ X$	0.999 9	10 ~ 500	0.223
²⁰² Hg	$Y = 0.007\ 531\ 4\ X$	0.999 2	0.2 ~ 5	0.011
²⁰⁵ Tl	$Y = 0.057\ 214\ 5\ X$	0.999 3	0.1 ~ 50	0.037
²⁰⁸ Pb	$Y = 0.041\ 452\ 4\ X$	0.999 0	0.1 ~ 50	0.124
²⁰⁹ Bi	$Y = 0.068\ 216\ 4\ X$	0.999 3	0.1 ~ 50	0.066

检出限确定:以样品空白溶液连续测定 20 次所产生信号响应标准偏差(δ)的 3 倍所对应的待测元素质量浓度为检出限。结果见表 1。

精密度的试验:以多元素标准溶液及汞单元素标准溶液的低浓度(0.1 ~ 10 μg/L)和高浓度(50 ~ 500 μg/L)标准溶液重复进样 6 次,记录测量值。各元素低浓度精密度的 RSD 为 1.02% ~ 4.68% ($n = 6$),高浓度精密度的 RSD 为 0.33% ~ 0.85% ($n = 6$)。取样品(批号为 20161128)1 mL,依法制备供试品溶液,重复进样 6 次,记录测量值。结果样品中各元素精密度的 RSD 为 0.87% ~ 3.42% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

重复性试验:取样品(批号为 20161128)1 mL,依法制备供试品溶液 6 份,进样测定,结果各元素的 RSD 为 0.75% ~ 6.34% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取样品(批号为 20161128)0.5 mL,加对照品(Hg 100 ng, Mg 500 μg, Al 和 Fe 各 50 μg,其余元素均为 2.5 μg),分别依法制备供试品溶液各 6

份,进样测定。结果的加样回收率为 85.63% ~ 118.65%, RSD 为 1.90% ~ 4.88% ($n=6$)。

准确性试验:取灌木枝叶约 0.5 g,依法制备供试品溶液 6 份,进样测定。结果见表 2。

2.5 样品含量测定

取 10 批样品各 1 mL,依法制备供试品溶液,按 2.3 项下方法测定。结果见表 3。

3 讨论

Fe, Mg, Al 在操作过程中很容易引入,通过准确性试验与标准物质比较可知,测量值均在参考值范围内,表明方法的准确度良好,能较准确地测定风眩宁合剂中的 Fe, Mg, Al。

通过不同批次样品的测定可知,本品 Mg 元素含量最高,其次为 Al, Fe, Mn, B, Ti, Zn, 符合人体对这些元素的需求。有害元素 Be, Sb, Hg 均非常低或未检出, Cu, As, Pb, Cd, Hg 的含量符合《药用植物及制剂进出口绿色行业标准》中各元素的限量指标。

现代研究表明,微量元素与药效具有相关性, Mg 是人体必需的常量元素,能激活人体内多种酶的活

表 2 标准参考物质测定结果($\bar{X} \pm s, \mu\text{g/g}, n=6$)

元素	参考值	测定值	元素	参考值	测定值
^7Li	2.6 ± 0.4	2.8 ± 0.1	^{63}Cu	6.6 ± 0.8	6.5 ± 0.3
^9Be	0.051 ± 0.004	0.050 ± 0.002	^{66}Zn	55 ± 4	57 ± 2
^{11}B	38 ± 6	37 ± 0.88	^{75}As	1.25 ± 0.15	1.24 ± 0.05
^{24}Mg	0.48 ± 0.04	0.47 ± 0.06	^{88}Sr	246 ± 16	248 ± 6
^{27}Al	0.20 ± 0.03	0.19 ± 0.03	^{121}Sb	0.095 ± 0.014	0.094 ± 0.011
^{47}Ti	95 ± 20	90 ± 5	^{138}Ba	18 ± 2	18 ± 1
^{51}V	2.4 ± 0.4	2.2 ± 0.2	^{208}Pb	47 ± 3	48 ± 2
^{52}Cr	2.6 ± 0.2	2.6 ± 0.1	^{57}Fe	1070 ± 57	1062 ± 23
^{55}Mn	61 ± 5	63 ± 1	^{59}Co	0.41 ± 0.05	0.40 ± 0.02
^{60}Ni	1.7 ± 0.3	1.6 ± 0.2			

性,可维持人体部分激素的含量稳定,对于血管的完整有重要意义; Mn 是人体的必需微量元素,通过形成结合蛋白、酶、激素和维生素发挥对人体生命活动的调节作用; Fe 与人体造血过程密切相关,此外还参与机体多种酶的反应,对细胞能量代谢及对细胞膜的稳定具有促进作用,这与本品舒筋活络解痉等功效相印证。

表 3 不同批次样品中各元素含量测定结果($\mu\text{g/mL}, n=3$)

元素	20161128	20161216	20161223	20160109	20160117	20160203	20160215	20160224	20160304	20160316
^7Li	0.213 5	0.151 8	0.365 9	0.269 8	0.076 2	0.200 0	0.114 0	0.217 2	0.129 5	0.316 1
^9Be	0.002 8	0.003 7	—	—	0.005 8	0.003 5	—	0.004 6	—	—
^{11}B	2.784 5	2.102 4	5.354 8	4.159 8	1.947 2	2.786 7	2.024 8	3.553 6	1.797 2	4.584 4
^{24}Mg	1400.436 5	1000.325 7	805.385 5	658.545 2	1642.354 5	1092.013 9	1321.340 1	1141.752 3	964.486 2	891.374 0
^{27}Al	114.728 7	85.565 0	96.648 4	100.367 5	77.012 5	100.191 0	81.288 8	82.979 8	73.622 1	97.711 2
^{47}Ti	2.130 8	1.356 5	3.564 4	2.654 1	1.145 6	1.925 7	1.251 1	2.297 7	1.315 6	3.072 8
^{51}V	0.133 1	0.265 8	0.054 7	0.105 6	0.085 4	0.180 7	0.175 6	0.065 8	0.101 6	0.092 5
^{52}Cr	0.421 1	0.365 4	0.658 4	0.156 5	0.541 6	0.345 9	0.453 5	0.572 9	0.301 3	0.564 7
^{55}Mn	9.663 0	5.365 4	10.654 6	7.658 4	12.326 6	7.543 0	8.846 0	10.874 2	6.600 7	9.721 1
^{57}Fe	71.338 8	82.256 4	55.687 4	68.354 7	95.546 8	75.109 0	88.901 6	70.839 8	53.449 7	61.513 9
^{59}Co	0.320 8	0.655 3	0.245 5	0.452 7	0.365 8	0.481 0	0.510 6	0.287 4	0.262 5	0.316 2
^{60}Ni	0.351 9	0.549 7	0.148 6	0.265 9	0.305 7	0.413 8	0.427 7	0.211 8	0.261 5	0.228 1
^{63}Cu	0.569 4	0.256 4	0.658 9	0.415 7	0.359 5	0.413 4	0.307 9	0.491 2	0.346 3	0.585 3
^{66}Zn	1.665 0	2.365 5	3.697 8	2.698 5	1.215 6	2.151 9	1.790 6	2.395 9	1.190 6	3.234 0
^{69}Ga	0.016 7	0.075 4	0.054 5	0.036 0	0.011 2	0.044 0	0.043 3	0.032 3	0.017 0	0.051 4
^{75}As	0.032 3	0.021 5	0.018 8	0.012 0	0.057 5	0.023 9	0.039 5	0.035 3	0.024 0	0.020 4
^{88}Sr	6.102 9	5.364 5	3.659 0	4.652 9	8.547 1	5.517 5	6.955 8	5.675 7	4.442 6	4.216 5
^{111}Cd	0.032 8	0.012 4	0.054 6	0.023 6	0.019 0	0.022 8	0.015 7	0.035 8	0.019 5	0.045 0
^{118}Sn	0.007 9	—	0.006 0	0.008 9	—	0.003 7	0.005 8	—	0.005 1	0.005 3
^{121}Sb	0.007 2	0.005 7	—	0.004 2	—	0.006 0	0.003 7	—	0.004 3	—
^{138}Ba	3.716 6	2.659 8	1.658 9	2.365 9	4.632 9	3.023 7	3.646 3	2.914 2	2.587 6	2.068 3
^{202}Hg	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
^{205}Tl	0.015 1	0.052 4	0.026 9	0.010 9	0.038 5	0.029 2	0.045 4	0.030 7	0.016 6	0.027 6
^{208}Pb	0.175 3	0.056 4	0.105 5	0.036 5	0.106 7	0.100 0	0.081 6	0.100 7	0.103 9	0.103 8
^{209}Bi	—	0.004 6	0.001 6	—	0.005 4	—	0.005 0	0.003 2	0.001 8	—

注:—为低于检测限。