

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.17.003

固本安神胶囊中5种重金属和有害元素残留量测定及健康风险评估*

张玉昆¹, 郭珊珊², 牛雯颖^{1△}, 冯月男¹, 卞敬琦¹

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 河北省沧州市人民医院, 河北 沧州 061000)

摘要:目的 完善固本安神胶囊的质量标准和安全评价体系,并对服用固本安神胶囊可能产生的健康风险进行评估。方法 采用原子吸收分光光度法,通过氢化物发生原子化器、石墨炉原子化器、火焰原子化器分别对固本安神胶囊细粉中的砷(As)、汞(Hg)、铅(Pb)、镉(Cd)、铜(Cu)5种重金属及有害元素的残留量进行检测;采用目标危险商值(THQ)评估健康风险。结果 固本安神胶囊中As、Hg、Pb、Cd、Cu 5种元素的残留量分别为0.230,0.055,2.060,0.033,7.370 mg/kg,均符合2015年版《中国药典(一部)》的限量要求;健康风险评估结果显示,固本安神胶囊不会对人体造成明显的健康影响,其中Pb元素的THQ>0.003 2,可能会对人体健康产生一定风险。结论 固本安神胶囊中As、Hg、Pb、Cd、Cu 5种重金属及有害元素残留量符合国家标准要求。在批量生产时,应严格限制处方中各中药材中Pb元素的内控标准,以防对患者的健康产生潜在风险。

关键词:固本安神胶囊;风险评估;重金属;有害元素;铅

中图分类号:R932;R284.1;R286.0

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)17-0009-04

Residual Quantity and Health Risk Assessment of 5 Heavy Metals and Harmful Elements in Guben Anshen Capsules

ZHANG Yukun¹, GUO Shanshan², NIU Wenyang¹, FENG Yuenan¹, BIAN Jingqi¹

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China 150040; 2. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China 061000)

Abstract: **Objective** To improve the quality standard and the safety evaluation system of the Guben Anshen Capsules, and to evaluate the health risks of taking Guben Anshen Capsules. **Methods** The residual quantity of the elements of As, Hg, Pb, Cd, Cu were detected by atomic absorption spectrophotometry, and the probability of health risk was evaluated by using the target risk quotient value (THQ) model. **Results** The residual quantity of As, Hg, Pb, Cd, Cu in Guben Anshen Capsules were 0.230, 0.055, 2.060, 0.033, 7.370 mg/kg respectively, which all met the limit requirements of the 2015 edition of Chinese Pharmacopoeia for the above five elements. The result of health risk assessment suggested that Guben Anshen Capsules would not cause significant health effects on human body, while Pb element THQ > 0.003 2 might be of some risk to human health. **Conclusion** The residual heavy metals and the residual harmful elements of As, Hg, Pb, Cd, Cu in Guben Anshen Capsules meet the requirements of the national standards. In mass production, the internal control standards of the Pb element in the traditional Chinese medicinal materials in the prescription should be strictly limited to prevent potential risks to the patient's health.

Key words: Guben Anshen Capsules; risk assessment; heavy metals; harmful elements; Pb

固本安神胶囊是由葛根、黄芩、五味子、生地、淫羊藿、巴戟天等12味中药经粉碎灌装而成^[1]有滋阴补阳,交通心肾之功效,用于绝经前后诸证属阴阳两虚者,是临床有效经验方剂制成的医院制剂。中医学认为,绝经

*基金项目:国家自然科学基金[81703981];黑龙江中医药大学校科研基金资助项目[201739];黑龙江省高校基本科研业务费支持计划项目[2017PT07]。

第一作者:张玉昆,男,硕士研究生,实验师,研究方向为复方中药药理学,(电子信箱)zhang520-888@163.com。

△通信作者:牛雯颖,女,博士研究生,研究员,研究方向为方剂药理学,(电子信箱)121505982@qq.com。

[17] OZDEN S, DURUST N, TOKI K, et al. Acylated kaempferol glycosides from the flowers of *Delphinium formosum*[J]. *Phytochemistry*, 1998, 49(1): 241-245.
[18] KITE GC, VEITCH NC, BOALCH ME, et al. Flavonol tetraglycosides from fruits of *Styphnolobium japonicum* (Leguminosae) and the authentication of Fructus Sophorae and Flos Sophorae[J]. *Phytochemistry*, 2009, 70(6): 785-794.
[19] LIN HY, CHANG ST. Kaempferol glycosides from the twigs of *Cinnamomum osmophloeum* and their nitric oxide production

inhibitory activities[J]. *Carbohydrate Research*, 2012, 364: 49-53.
[20] 袁琳, 黄文忠, 梁德强, 等. 合柄铁线莲中黄酮苷类化学成分研究[J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50(6): 497-501.
[21] 史小平, 苏聪, 齐博文, 等. 地桃花中黄酮苷类成分研究[J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(19): 1670-1674.
[22] FICO G, BRACA A, BILIA AR, et al. New flavonol glycosides from the flowers of *Aconitum napellus* ssp. *tauricum*[J]. *Planta Med*, 2001, 67(3): 287-290.

(收稿日期:2020-03-19)

前后诸证多发生在女子七七前后,常伴有月经周期紊乱、月经量异常,潮热,汗出,心烦失眠,情绪改变等症状^[2]。绝经前后诸证的发生与发展持续时间多则数年,一般都需要药物治疗。但长时间的药物治疗,重金属及有害元素就会在机体富集,从而产生一定的潜在安全隐患^[3]。2015年版《中国药典(一部)》对部分中药材或中药饮片砷(As)、汞(Hg)、铅(Pb)、镉(Cd)、铜(Cu)5种元素的含量限度要求分别为As<2 mg/kg, Hg<0.2 mg/kg, Pb<5 mg/kg, Cd<0.3 mg/kg, Cu<20 mg/kg。本研究中应用原子吸收光谱仪检测固本安神胶囊中重金属及有害元素的含量,并通过风险评估,评价固本安神胶囊中As, Hg, Pb, Cd, Cu的健康风险,为临床提供安全的医院制剂奠定基础。现报道如下。

1 仪器与试剂

仪器:novAA400P型原子吸收光谱仪, TOPwave PL100型微波消解炉,均购自德国耶拿分析仪器股份公司。

试剂:固本安神胶囊细粉(黑龙江中医药大学实验实训中心自制);优级纯硝酸(天津科密欧公司);As, Hg, Pb, Cd, Cu 5种元素的标准溶液(质量浓度均为1 000 μg/mL,批号分别为GBW08611-13051027, GBW08617-17203402, GBW08601-17201301, GBW08612-17020613, GBW08615-16011006),均购自中国计量科学研究院;纯净水(实验室自制)。

2 方法与结果

2.1 溶液制备

标准溶液:以As元素为例,取1 mL As元素标准溶液(质量浓度为1 000 μg/mL),用2%硝酸溶液定容至100 mL,作为母液;再取400, 200, 100, 50, 0 μL定容至100 mL,最终As元素标准溶液质量浓度为40, 20, 10, 5, 0 ng/mL。同法制备其余4种元素的标准溶液。详见表1。

表1 5种元素标准溶液质量浓度

编号	As(ng/mL)	Hg(ng/mL)	Pb(ng/mL)	Cd(ng/mL)	Cu(μg/mL)
浓度1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
浓度2	5.00	2.00	10.00	1.00	0.20
浓度3	10.00	6.00	20.00	2.00	0.40
浓度4	20.00	10.00	30.00	3.00	0.60
浓度5	40.00	14.00	40.00	4.00	0.80

供试品溶液:称取样品内容物细粉0.20 g,精密称定,精密量取8.00 mL硝酸。分先后置消解罐中,微波消解炉中消解50 min,取出,置120℃控温电热板赶酸至约1.5 mL,分别多次用2%硝酸溶液润洗消解罐,并转移至25 mL容量瓶中,用2%硝酸定容,混匀,即得。

空白溶液:同供试品溶液制备方法,不加入固本安神胶囊细粉,制备空白溶液。

2.2 测定方法^[4-7]

原子吸收光谱仪参数见表2。As, Hg 2种元素采用氢化物法进行测定,相关参数见表3;Pb, Cd 2种元素采用石墨炉法测定,相关参数见表4及表5;Cu元素采用火焰法测定。火焰原子化器装置参数设置:Cu元素模式为火焰法;助燃气为乙炔-空气;积分模式为平均值;读数时间为3 s;燃烧头高度为6 mm。

表2 原子吸收分光光度计参数

元素	波长(nm)	光源模式	灯	电流(mA)	狭缝(nm)	测量时间(s)	PMT(V)
As	193.70	单光束	HCL	6.00	1.20	40.00	300.00
Hg	253.70	单光束	HCL	2.50	1.20	45.00	300.00
Pb	283.30	单光束	HCL	2.00	0.80	3.00	300.00
Cd	228.80	单光束	HCL	2.00	0.80	2.80	300.00
Cu	324.80	单光束	HCL	2.00	1.20	3.00	300.00

表3 氢化物发生原子化器参数

元素	测量池温度(℃)	预清洗时间(s)	泵吸样时间(s)	清洗时间(s)	样品体积(mL)	归零等待时间(s)
As	950	30	15	20	2	5
Hg	950	30	13	32	1	5

表4 测定Pb元素石墨炉升温参数

步骤	名称	温度(℃)	升温速率(℃/s)	保持时间(s)	时间(s)	清洗
1	干燥	80.00	6.00	20.00	30.50	最大
2	干燥	90.00	3.00	20.00	23.30	最大
3	干燥	110.00	5.00	10.00	14.00	最大
4	灰化	750.00	300.00	25.00	27.10	最大
5	自动归零	750.00	0.00	6.00	6.00	停止
6	原子化	1900.00	1400.00	4.00	4.80	停止
7	除残	2450.00	500.00	4.00	5.10	最大

表5 测定Cd元素石墨炉升温参数

步骤	名称	温度(℃)	升温速率(℃/s)	保持时间(s)	时间(s)	清洗
1	干燥	80.00	6.00	20.00	29.00	最大
2	干燥	90.00	3.00	20.00	23.30	最大
3	干燥	110.00	5.00	10.00	14.00	最大
4	灰化	500.00	300.00	15.00	16.30	最大
5	灰化	600.00	300.00	10.00	10.30	最大
6	自动归零	600.00	0.00	6.00	6.00	停止
7	原子化	1800.00	1500.00	4.00	4.80	停止
8	除残	2450.00	500.00	4.00	5.30	最大

2.3 方法学考察

线性关系考察:取2.1项下各元素不同质量浓度的标准溶液,按2.2项下设定参数进行测定,以标准溶液质量浓度(X)为横坐标、吸光度(Y,3次测量的平均值)为纵坐标绘制标准曲线,得线性方程 $Y_{As}=0.5738550+0.0689433X$ ($R=0.9997$), $Y_{Hg}=0.0085810+0.0376303X$ ($R=0.9991$), $Y_{Pb}=0.1352755+0.0044456X$

($R = 0.9973$), $Y_{Cd} = 0.0167623 + 0.0443228X$ ($R = 0.9963$); $Y_{Cu} = 0.008270 + 0.142073X$ ($R = 0.9993$)。

检测限和定量限确定:取空白溶液连续进样11次,计算出空白值的标准偏差,灵敏度为标准曲线斜率。检测限 = $3 \times$ 标准偏差/灵敏度;定量限 = $10 \times$ 标准偏差/灵敏度。结果As, Hg, Pb, Cd, Cu 5种元素的检测限分别为0.021, 0.012, 0.033, 0.0051, 0.17 mg/kg;定量限分别为0.07, 0.04, 0.11, 0.017, 0.57 mg/kg。

精密度试验:取5种元素标准溶液单一浓度,重复检测6次,记录各元素的吸光度。结果As, Hg, Pb, Cd, Cu 吸光度的RSD分别为2.35%, 2.08%, 1.32%, 1.04%, 1.88% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

重复性试验:取同批(批号为181201)固本安神胶囊细粉0.20 g,精密称定,平行制备6份供试品溶液,检测5种元素含量。结果As, Hg, Pb, Cd, Cu的平均含量分别为0.38, 0.053, 2.03, 0.03, 7.01 mg/kg, RSD分别为3.62%, 4.10%, 2.33%, 2.08%, 4.85% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取同批(批号为181201)固本安神胶囊细粉0.20 g,共6份,其中As, Hg, Pb, Cd, Cu含量已知,分别加入等量As, Hg, Pb, Cd, Cu标准溶液,微波消解后重新制成6份供试品溶液,检测5种元素的含量,并计算回收率。结果见表6。

2.4 样品中5种元素含量测定

对5批固本安神胶囊细粉中As, Hg, Pb, Cd, Cu元素的含量进行测定,结果Cu元素的残留量最多,其次为Pb元素。详见表7。

2.5 固本安神胶囊重金属健康风险评估

2.5.1 每日最大可耐受摄入量EDI计算

$$EDI = (C \times F) / BW$$

式中, C 为固本安神胶囊中重金属质量比(mg/kg); F 为固本安神胶囊的每日服用量(4.8 g); BW 为我国成年女性的平均体质量(57.3 kg)。

每日暂定可耐受摄入量(PIDI)参照食品添加剂专家联合委员会(JECFA)的报告,As, Hg, Pb, Cd, Cu的PIDI分别为0.00214, 0.00057, 0.00357, 0.00083, 0.50000 mg/kg^[8-12]。当 $EDI/PIDI < 1$ 时,可认为负荷的重金属量对人体无明显健康影响。

2.5.2 风险评估

在无明显健康影响基础上进行风险评估,目标危险商值(THQ)是广泛认同的用于人体通过饮食摄取重金属风险的评估方法。每日服用药物的质量与每日总体饮食的质量比值是影响计算THQ的重要因素。固本安神胶囊每日服用量为4.8 g,估算成人每天饮食量为1500 g,故当 $THQ < 0.0032$ 时,固本安神胶囊不会对人体造成

表6 5种元素加样回收试验结果($n = 6$)

元素	样品含量(mg/kg)	加入量(mg/kg)	测得量(mg/kg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
As	0.23	0.23	0.4528	96.87	98.39	4.06
	0.23	0.23	0.4555	98.04		
	0.25	0.23	0.4930	105.65		
	0.23	0.23	0.4502	95.74		
	0.25	0.23	0.4671	94.39		
	0.24	0.23	0.4692	99.65		
Hg	0.057	0.055	0.1120	100.00	99.06	2.39
	0.058	0.055	0.1121	98.36		
	0.054	0.055	0.1108	103.27		
	0.056	0.055	0.1090	96.36		
	0.054	0.055	0.1081	98.36		
	0.053	0.055	0.1069	98.00		
Pb	2.12	2.06	4.3479	108.15	104.14	4.38
	2.03	2.06	4.2353	107.05		
	2.06	2.06	4.0947	98.77		
	2.08	2.06	4.1048	98.29		
	2.06	2.06	4.2103	104.38		
	2.08	2.06	4.3092	108.21		
Cd	0.036	0.033	0.0695	101.52	98.89	2.62
	0.034	0.033	0.0656	95.76		
	0.035	0.033	0.0675	98.48		
	0.037	0.033	0.0694	98.18		
	0.033	0.033	0.0668	102.42		
	0.035	0.033	0.0670	96.97		
Cu	7.16	7.37	14.3649	97.76	100.90	4.62
	7.39	7.37	14.6341	98.29		
	7.72	7.37	15.7395	108.81		
	7.12	7.37	14.7260	103.20		
	7.59	7.37	15.0595	101.35		
	7.60	7.37	14.6741	95.99		

表7 固本安神胶囊5种元素含量测定结果(mg/kg)

元素	1	2	3	4	5	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
As	0.220	0.250	0.240	0.230	0.240	0.230	4.32
Hg	0.058	0.053	0.058	0.057	0.052	0.055	4.63
Pb	2.080	2.010	2.050	2.030	2.140	2.060	2.20
Cd	0.031	0.035	0.033	0.032	0.035	0.033	4.82
Cu	7.180	7.420	7.650	7.090	7.530	7.370	2.85

明显风险影响;反之,则会造成明显风险影响。

$$THQ = (C \times F \times ED \times EF) / (BW \times AT \times RFD)$$

式中, C 为固本安神胶囊中重金属质量比(mg/kg); F 为固本安神胶囊的每日服用量为4.8 g; ED 为暴露于含重金属固本安神胶囊的年数(按30计); EF 为每年暴露于重金属的天数(按30计); BW 为我国成年女性的平均体质量(57.3 kg); AT 为平均接触含重金属固本安神胶囊的时间(按平均人寿命70年 $\times$ 365天/年)。RFD为美国环保署(USEPA)的日参考剂量:As, Hg, Pb, Cd, Cu分

别为 0.000 3, 0.000 3, 0.001 5, 0.001, 0.04 mg/kg)^[13]。重金属及有害元素对人体健康的影响通常是多种有害元素共同发挥作用,故总危险商值用 $TTHQ$ 表示,计算方法如下列公式。

$$TTHQ = THQ_1 + THQ_2 + \dots + THQ_n$$

$TTHQ \leq 1.0$, 表明无明显风险影响; $TTHQ > 1.0$, 表明对人体健康产生风险影响的可能性大; $TTHQ > 10.0$, 表明存在慢性毒性效应。

2.5.3 评估结果

固本安神胶囊中 As, Hg, Pb, Cd, Cu 5 种元素的 $EDI/PTDI < 1$ 。可认为人体负荷固本安神胶囊中重金属的量无明显健康影响。以目标危险商值 $THQ < 0.003 2$ 为评价标准时,固本安神胶囊中 As, Hg, Cd, Cu 的单一元素均未对人体健康产生风险影响;但 Pb 元素的 $THQ = 0.004 226 > 0.003 2$, 可能对人体健康产生风险影响。Pb 元素过多也会导致 $TTHQ$ 指数超标, Pb 元素的贡献度超过 54%。详见表 8。

表 8 固本安神胶囊安全风险评估结果

元素	EDI(mg/kg)	PTDI(mg/kg)	THQ	TTHQ
As	0.000 019 267 0	0.002 14	0.002 359	
Hg	0.000 004 607 3	0.000 57	0.000 564	
Pb	0.000 172 565 4	0.003 57	0.004 226*	0.007 818*
Cd	0.000 002 764 4	0.000 83	0.000 102	
Cu	0.000 617 382 2	0.500 00	0.000 567	

注: * 为对人体健康可产生风险影响。

3 讨论

重金属及有害元素富集在中药材中,与其毒副作用密切相关^[14]。重金属易在人体富集,不易分解,蓄积到一定程度会引起系列疾病^[15]。固本安神胶囊用于女性更年期前后诸症,需长期用药。因此,对其中 As, Hg, Pb, Cd, Cu 5 种重金属及有害元素的限量进行鉴定具有重要意义。本研究中应用原子吸收光谱仪对固本安神胶囊中以上 5 种重金属及有害元素进行了限量检测,并对检测方法学进行了考察。结果显示,仪器设备精密度和准确度符合要求,试验方法合理;固本安神胶囊中的重金属及有害元素的含量符合 2015 年版《中国药典(一部)》的要求^[16]。基于以上 5 种重金属及有害元素符合标准的情况下,本研究中对固本安神胶囊又进行了健康风险评估,结果显示固本安神胶囊不会对人体造成明显健康影响,但其中 Pb 元素的 $THQ > 0.003 2$, 可能对人体健康产生风险影响,故批量生产过程中应严格控制投料药材中的 Pb 元素的内控标准。

参考文献:

- [1] 张玉昆,冯月男,孙思邈,等. 固本安神胶囊质量标准研究[J]. 中国药业,2019,28(13):33-35.

- [2] 马丽然,江媚,刘旭昭. 加减三甲复脉汤治疗肝肾阴虚绝经前后诸证的疗效及其对骨密度的影响[J]. 世界中医药,2019,14(5):1266-1269.
- [3] 姚姣姣,孔丹丹,骆骄阳,等. 膜荚黄芪中重金属污染分析及其健康风险评估[J]. 中国中药杂志,2019,44(14):3094-3099.
- [4] 何凤芹,刘汉彬,林庆昶,等. 石墨消解器加热法消解—石墨炉原子吸收光谱法测定火龙果中的铅、镉[J]. 安徽化工,2019,45(5):95-97.
- [5] 李西林,柳国斌,夏晶,等. 原子吸收分光光度法测定紫来软膏中总汞的含量[J]. 上海中医药杂志,2019,53(10):97-99.
- [6] 玄静,赵振华,李哲,等. 中药材中镉含量研究现状[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(8):138-141.
- [7] 罗茜. 微波消解—火焰原子吸收光谱法测定彝药一口血中 6 种金属元素的含量[J]. 中国药房,2012,23(31):2932-2933.
- [8] JECFA(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Twenty-sixth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical Report Series, No 683[R]. Geneva: World Health Organization, 1982.
- [9] JECFA(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Thirty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 776[R]. Geneva: World Health Organization, 1989.
- [10] JECFA(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). 53rd report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on food Additives, No 44[R]. Geneva: World Health Organization, 1999.
- [11] JECFA(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Summary Report of the Seventy-Second Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives WHO Technical Report Series, No 959[R]. Rome: World Health Organization, 2010.
- [12] JECFA(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Seventy-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 960[R]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [13] US EPA. Guidelines for performing aggregate exposure and risk assessments[R]. Washington DC: U. S. environmental protection agency, Office of Pesticide Programs, 1999.
- [14] 朱仁愿,姬良亮,张晓萍,等. ICP-MS 法同时测定白石脂药材中 27 种重金属及微量元素的含量[J]. 中国药房,2019,30(10):1380-1385.
- [15] 张德伟,封海霞,熊学庆,等. 不同商品来源云南黄连中重金属含量的测定与评价[J]. 中国药业,2016,25(4):79-81.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:31,84,87,105,131.

(收稿日期:2019-12-12;修回日期:2020-03-01)