

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.07.017

电感耦合等离子体质谱法测定丙泊酚注射液中有毒元素含量*

郑颖, 白靖, 梁平, 高亚乾, 杜文力, 冯锐[△]

(河北医科大学第四医院药学部, 河北 石家庄 050011)

摘要:目的 建立测定丙泊酚注射液中铜(Cu)、砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)、铅(Pb)5种有毒元素含量的电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法。方法 样品用微波消解法进行前处理,采用ICP-MS法测定,等离子体射频功率为1400 W,载气为高纯氦气(流速为0.96 L/min),等离子体流速为18 L/min,蠕动泵转速为0.2 r/s,采样深度为7.5 mm,重复次数为3次。通过在线加入内标锆、铟、铋元素来校正基体效应和干扰。结果 Cu, As, Cd, Hg, Pb在各自测定范围内线性关系均良好($r \geq 0.9999$),回收率介于91.32%~102.33%,RSD不大于3.77% ($n=6$)。结论 该方法准确可靠、灵敏便捷,可用于丙泊酚注射液中有毒元素的含量测定。

关键词:电感耦合等离子体质谱法;丙泊酚;有毒元素;含量

中图分类号:R927.2;R971*.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)07-0062-04

Content Determination of Harmful Elements in Propofol Injection by Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry

ZHENG Ying, BAI Jing, LIANG Ping, GAO Yaqian, DU Wenli, FENG Rui

(Department of Pharmacy, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050011)

Abstract: Objective To establish a method for the content determination of five harmful elements [copper (Cu), arsenic (As), cadmium (Cd), mercury (Hg) and lead (Pb)] in Propofol Injection by inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS). **Methods** The

*基金项目:河北省医学科学重点课题[20170714]。

第一作者:郑颖,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药理学,(电子信箱)zheng-ying-521@163.com。

[△]通信作者:冯锐,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药物分析,(电子信箱)fengrui-125@163.com。

为乙腈-水(32:68, V/V)时,黄芪甲苷色谱峰可完全分离,且重复性好,阴性对照无干扰。

采用HPLC-DAD法测定连翘苷的含量,考虑了不同洗脱条件,即乙腈(A)-0.2%甲酸(B),梯度洗脱(0~60 min时15%A→45%A,85%B→55%B),乙腈(A)-0.05%磷酸(B)梯度洗脱(0~60 min时15%A→40%A,85%B→60%B)的洗脱效果,结果连翘苷出峰时间慢(约50 min),系统稳定性较差,不利于快速检测样品;后又调整流动相为乙腈-水(25:75, V/V),结果连翘苷出峰时间快(约20 min),但与其他峰分离不完全,色谱峰纯度未到90%;最后优化流动相比例为乙腈-水(20:80, V/V),结果连翘苷出峰时间约为30 min,与其他峰完全分离,系统适用性好,结果准确可靠,方法重复性良好。

3.3 方法评价

本研究中建立的方法操作简便、准确可靠、重复性好,可用于新冠病毒预防Ⅱ号方的质量评价。

参考文献

- [1] 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,2015:302-303.
- [2] 倪力强,陶弘武,杨小林,等. 中药预防新型冠状病毒肺炎策略与分析[J]. 中华中医药学刊,2020,38(4):8-14.
- [3] 史鸣飞,王传池,胡镜清. 新型冠状病毒肺炎中药预防方用

药规律分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2020,22(2):306-309.

- [4] 沈洁,郑敏霞,谢升阳,等. 新型冠状病毒肺炎中医药防治组方规律分析[J]. 中国药业,2020,29(6):25-28.
- [5] 蒋鹏飞,李书楠,刘培,等. 全国各地区新型冠状病毒肺炎中医防治方案分析[J]. 中医学报,2020,35(4):709-719.
- [6] 孙政华,邵晶,郭玫. 黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医临床研究,2015,7(25):22-25.
- [7] 曹玉冰. 黄芪甲苷的药理作用及其机制的研究进展[J]. 现代药物与临床,2017,32(5):954-960.
- [8] 孙豪栋,庞晓斌,李继扬. 黄芪甲苷生物活性研究进展[J]. 中国药房,2011,22(7):657-661.
- [9] 魏晋宝,杨光义,陈欢,等. 连翘苷的提取方法、药理毒理及药动学研究进展[J]. 中国药师,2015,18(12):2144-2148.
- [10] 夏伟,董诚明,杨朝帆,等. 连翘化学成分及其药理学研究进展[J]. 中国现代中药,2016,18(12):1670-1674.
- [11] 王红,杨慈海,宋军,等. 高效液相色谱-蒸发光散射检测法测定抗栓通络丸中黄芪甲苷含量[J]. 中国药业,2016,25(4):75-77.
- [12] 张火旺,蔡勇科,吴志国,等. 高效液相色谱-蒸发光散射检测法测定养阴生津片中黄芪甲苷含量[J]. 中国药业,2016,25(20):53-55.
- [13] 葛德洲,邓祖磊. 高效液相色谱-蒸发光散射法测定甜梦胶囊中黄芪甲苷含量[J]. 中国药业,2015,24(5):31-32.

(收稿日期:2020-06-22;修回日期:2020-09-06)

samples were digested by microwave, and the harmful elements in the samples were determined by ICP-MS. The RF power of plasma was 1 400 W, the carrier gas was high purity argon with flow rate of 0.96 L/min, the flow rate of plasma gas was 18 L/min, the peristaltic pump speed was 0.2 r/s, the sampling depth was 7.5 mm, and the repetition times was 3. The matrix effect and interference were corrected by the on-line addition of germanium(Ge), indium(In) and bismuth(Bi). **Results** The linear relationship of Cu, As, Cd, Hg and Pb was good ($r \geq 0.999\ 9$). The recoveries of Cu, As, Cd, Hg and Pb ranged from 91.32% to 102.33% with $RSD \leq 3.77\%$ ($n=6$). **Conclusion** The method is accurate, reliable, sensitive and convenient, which can be used for the content determination of harmful elements in Propofol Injection.

Key words: ICP-MS; propofol; harmful elements; content

丙泊酚注射液为短效静脉麻醉药,起效快,广泛用于临床麻醉^[1-3],其中含有的有害元素是临床主要风险来源。重金属在人体易与酶蛋白结合,使蛋白质失去活性,损伤人体组织细胞,过量摄入某些重金属会对人体产生危害^[4-6]。因此,建立一种快速检测丙泊酚注射液中铜(Cu)、砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)、铅(Pb)5种有害元素含量的方法十分重要。电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法灵敏度高、线性范围宽,可同时测定多元素,已成为痕量有害金属离子检测的首选方法^[7-9]。本研究中采用ICP-MS技术检测丙泊酚注射液中有毒元素的含量,以保障临床用药安全。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

安捷伦 7700 型电感耦合等离子体质谱仪,配安捷伦 SPS4 Autosampler 型自动进样器(美国安捷伦公司);Mars 型高压微波消解仪(美国 CEM 公司);Millipore Milli-Q IQ7000 型超纯水机(德国默克密理博公司)。

1.2 试剂

铅(Pb)标准溶液(纯度为 1 000 $\mu\text{g/mL}$,批号为 GSB04-1742-2004),镉(Cd)标准溶液(纯度为 1000 $\mu\text{g/mL}$,批号为 GSB 04-1721-2004),铜(Cu)标准溶液(纯度为 1 000 $\mu\text{g/mL}$,批号为 GSB 04-1725-2004),砷(As)标准溶液(纯度为 1 000 $\mu\text{g/mL}$,批号为 GSB 04-1714-2004),汞(Hg)标准溶液(纯度为 1 000 $\mu\text{g/mL}$,批号为 GSB 04-1729-2004),金(Au)标准溶液(纯度为 1 000 $\mu\text{g/mL}$,批号为 GSB 04-1715-2004),铟(In)标准溶液(纯度为 1 000 $\mu\text{g/mL}$,批号为 GSB 04-1731-2004),铋(Bi)标准溶液(纯度为 1 000 $\mu\text{g/mL}$,批号为 GSB 04-1719-2004),锗(Ge)标准溶液(纯度为 1 000 $\mu\text{g/mL}$,批号为 GSB 04-1728-2004),均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心;水为纯化水,硝酸为优级纯,其他试剂均为化学纯;丙泊酚注射液(西安力邦制药有限公司,批号分别为 1412262,1505141,1412253,1505112,1503142,规格为 20 mL:0.2 g)。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 工作条件

仪器最佳工作参数见表 1。

表 1 仪器工作参数

Tab. 1 The working parameters of the instruments

项目	工作参数
等离子气体流速	18 L/min
辅助气体流速	1.8 L/min
冷却气体流速	0.17 L/min
载气(氦气)流速	0.96 L/min
采样深度	7.5 mm
等离子体射频功率	1.4 kW
进样稳定时间	20 s
转角透镜	-220 V
蠕动泵转速	0.2 r/s
点数	1
扫描次数	30 次
重复次数	3 次
测量时间	0.43 s

2.2 溶液制备

内标溶液:精密量取 Ge, In, Bi 标准溶液各 0.1 mL,置 100 mL 容量瓶中,分别用水稀释成质量浓度为 1 $\mu\text{g/mL}$ 的标准溶液。

标准金溶液:精密量取 Au 标准溶液 0.1 mL,置 100 mL 容量瓶中,用 2% 硝酸稀释成质量浓度为 1 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液。

供试品溶液:精密量取样品 0.3 mL,加入硝酸 7 mL,置微波消解仪中消解完全,冷却后取出,精密加入 Au 标准溶液 0.2 mL,用 2% 硝酸稀释至 50 mL,摇匀,即得。如样品中测定结果超出线性范围,则用 2% 硝酸适当稀释后,进行测定。同法配制空白溶液。

2.3 方法学考察

线性关系考察:分别精密量取 Pb 标准溶液和 As 标准溶液各 50 μL , Cd 标准溶液 25 μL , Cu 标准溶液 500 μL ,置 50 mL 容量瓶中,用 2% 硝酸定容至刻度,作为标准贮备液 A。精密量取 Hg 标准溶液 50 μL ,置 50 mL 容量瓶中,用 2% 硝酸定容至刻度,作为标准贮备液 B。精密量取标准贮备液 A 和 B 适量,用 2% 硝酸配制成每 1 mL 含 Pb 1, 5, 10, 20 ng, 含 Cd 0.5, 2.5, 5, 10 ng, 含 As 1, 5, 10, 20 ng, 含 Cu 10, 50, 100, 200 ng, 含 Hg 0.2, 1, 2, 5 ng 的系列质量浓度标准溶

液。按仪器最佳工作条件进行测定,量取内标溶液和标准溶液同时进样(ICP是蠕动泵进样,无进样体积),依次测定,以测量值(Y)为纵坐标、质量浓度(X , $\mu\text{g/mL}$)为横坐标绘制标准曲线。结果见表2。

表2 5种有害元素线性关系、检测限和定量限考察结果

Tab. 2 Linear relationship, limit of detection and limit of quantitation of five harmful elements

元素	内标	标准曲线	线性范围 (ng/mL)	r	检测限 (ng/mL)	定量限 (ng/mL)
^{209}Pb	^{209}Bi	$Y = 10X + 0.0052$	0~20	1.0000	0.1857	0.619
^{111}Cd	^{15}In	$Y = 21X + 0.00014$	0~10	1.0000	0.0220	0.073
^{63}Cu	^{72}Ge	$Y = 25X + 0.0216$	0~200	1.0000	0.5363	1.788
^{75}As	^{72}Ge	$Y = 96X + 0.000214$	0~20	1.0000	0.4136	1.379
^{202}Hg	^{209}Bi	$Y = 16X + 0.000003$	0~5	1.0000	0.0574	0.574

检测限和定量限确定:照样品前处理方法,依法测定,样品空白溶液重复进样11次,以测定浓度标准偏差(SD)的3倍为检测限,以测定浓度标准偏差(SD)的10倍为定量限。结果见表2。

精密度试验:选取分别含Pb, As, Cd, Cu, Hg 10, 10, 5, 100, 2 ng 的标准溶液,重复进样6次,结果Pb, Cd, Cu, As, Hg含量的 RSD 分别为1.40%, 1.17%, 1.09%, 1.78%, 1.46% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

回收率和重复性试验:取样品适量,精密量取0.3 mL ,共18份,分别置50 mL 消解管中,各6份,平行测定3组,分别精密加入标准贮备液A 250, 500, 750 μL ,标准贮备液B 50, 100, 150 μL ,按2.2项下方法制备低、中、高3个浓度水平的供试品溶液,各6份,分别进样测定,并计算回收率。结果见表3。

2.4 样品含量测定

取样品(批号分别为1411242, 1505133, 1412233, 1409162, 1505131),按2.1项下工作条件进行测定,按标准曲线计算各元素浓度,得各元素对应含量。结果见表4。

3 讨论

有害元素如Pb, Cd, As, Cu, Hg等可通过土壤、水和环境的污染,对大豆、鸡蛋等造成吸收污染,通过注射液危害人体健康。丙泊酚注射液由大豆油、蛋黄卵磷脂、甘油和注射用水组成^[10],故检测有害元素十分必要。

相较于湿法、干法等传统样品消解方法^[11],微波消解法操作简单、高效,酸用量少,不易污染,在元素分析中应用广泛^[12]。重金属限量检查法除了有主观的目测颜色比对相关的明显误差外,不能给出单个元素浓度,且也不能测定一些常用元素^[13]。

本研究中采用ICP-MS法测定样品中Pb, Cd,

表3 回收率和重复性试验结果($n=6$)

Tab. 3 Results of recovery and repeatability tests($n=6$)

元素	测得值(ng/mL)	样品含量(ng/mL)	回收率(%)	RSD (%)
Pb	4.565	5.000	91.30	1.70
	10.015	10.000	100.15	0.59
	14.474	15.000	96.49	0.57
Cd	2.305	2.500	92.20	1.91
	4.878	5.000	97.56	1.58
	7.365	7.500	98.20	0.88
Cu	49.854	50.000	99.71	2.27
	102.289	100.000	102.29	1.68
	147.975	150.000	98.65	1.00
As	4.796	5.000	95.92	1.89
	9.857	10.000	98.57	1.27
	14.775	15.000	98.50	1.29
Hg	0.9658	1.000	96.58	3.77
	1.937	2.000	96.85	1.57
	2.862	3.000	95.40	1.66

表4 样品含量测定结果(ng/mL)

Tab. 4 Results of content determination of sample(ng/mL)

批号	Cu	As	Cd	Hg	Pb
1411242	21	4	—	1	21
1505133	15	5	—	2	8
1412233	82	5	2	4	28
1409162	54	5	1	9	17
1505131	46	5	—	6	1

注:—表示未检出。

Note: No detection is marked —.

As, Cu, Hg 5种有害元素的含量,方法简便,回收率在规定范围内,精密度高,重复性好,与标准方法测定结果基本一致^[14]。丙泊酚注射液中Pb, Cd, As, Cu, Hg的含量较低,均在标准限度范围内^[15]。本研究结果能为保障丙泊酚注射液的质量和临床用药安全提供参考。

参考文献

- [1] 郑荃菁,杜小宜,陈虹宇,等. BIS监测下丙泊酚闭环靶控输注用于胆胰手术麻醉的临床效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(6): 529-533.
- [2] 王晓阁. 丙泊酚临床应用进展[J]. 天津药学, 2019, 31(1): 67-70.
- [3] 赵华宇,刘彦辉,刘平水,等. 丙泊酚-瑞芬太尼静脉麻醉复合局部浸润麻醉用于老年髌骨骨折效果评价[J]. 中国药业, 2020, 29(10): 145-148.
- [4] 张玉伟,田方园,姚元成,等. ICP-MS法测定前列欣胶囊中铅、镉、铜、汞、砷的残留量[J]. 中国药物评价, 2019, 36(6): 430-434.
- [5] 郑艳燕. 药物检测过程中对重金属的检查分析[J]. 中国卫生产业, 2016, 13(17): 103-105.