

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.21.015

# 喉痛灵制剂中重金属及有害元素与禁用农药残留量测定\*

张美<sup>1</sup>,董文静<sup>1</sup>,王荣<sup>1</sup>,张瑶<sup>2</sup>,杨建兴<sup>2</sup>,李智<sup>2</sup>,吴少涛<sup>2</sup>,马桂娟<sup>2</sup>,田雨<sup>3</sup>,王庆<sup>1△</sup>

(1. 宁夏回族自治区药品检验研究院,宁夏银川 750000; 2. 宁夏回族自治区食品检测研究院,宁夏银川 750000;  
3. 宁夏医科大学,宁夏银川 750004)

**摘要:**目的 检测喉痛灵片和喉痛灵颗粒中重金属及有害元素与禁用农药残留量。方法 采用电感耦合等离子体-质谱(ICP-MS)法测定喉痛灵制剂中铅、镉、砷、铜、钙元素,采用原子荧光(AFS)法测定制剂中汞元素,采用气相色谱串联质谱法(GC-MS/MS)和液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法测定制剂中33种禁用农药残留量。结果 喉痛灵片和喉痛灵颗粒中均含有微量铅、砷、镉、铜、汞、钙,均未检出33种禁用农药。结论 喉痛灵片中重金属及有害元素均在安全限度范围内;部分批次喉痛灵颗粒中汞元素超出安全限度范围,有一定安全隐患,应引起重视。2种喉痛灵制剂中农药残留安全风险较低。

**关键词:**喉痛灵片;喉痛灵颗粒;重金属及有害元素;禁用农药残留量

中图分类号:R932;R927.2

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)21-0063-07

## Determination of Heavy Metals, Harmful Elements and Prohibited - Pesticide Residues in Houtongling Preparations

ZHANG Mei<sup>1</sup>, DONG Wenjing<sup>1</sup>, WANG Rong<sup>1</sup>, ZHANG Yao<sup>2</sup>, YANG Jianxing<sup>2</sup>, LI Zhi<sup>2</sup>, WU Shaotao<sup>2</sup>, MA Guijuan<sup>2</sup>, TIAN Yu<sup>3</sup>, WANG Qing<sup>1</sup>  
(1. Ningxia Hui Autonomous Region Institute for Drug Control, Yinchuan, Ningxia, China 750000; 2. Ningxia Hui Autonomous Region Food Inspection and Research Institute, Yinchuan, Ningxia, China 750000; 3. Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia, China 750004)

**Abstract: Objective** To determine the heavy metals, harmful elements and prohibited - pesticide residues in Houtongling Tablets and Houtongling Granules. **Methods** The contents of lead, cadmium, arsenic, copper and calcium in the Houtongling preparations were determined by the inductively coupled plasma - mass spectrometry (ICP - MS) method. The content of mercury in the preparations was determined by the atomic fluorescence spectrometry (AFS) method. The residues of 33 prohibited pesticides in the preparations were determined by the gas chromatography - tandem mass spectrometry (GC - MS / MS) and liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC - MS / MS) methods. **Results** Lead, arsenic, cadmium, copper, mercury and calcium were all detected in the Houtongling Tablets and Houtongling Granules, while 33 prohibited pesticides were all not detected in the above preparations. **Conclusion** The contents of heavy metals and harmful elements in Houtongling Tablets are all within the safe limits, while the content of mercury in some batches of Houtongling Granules is over the safe limit, which has a certain potential risk and should be paid attention to. The safety risks of pesticide residues in the two Houtongling preparations are low.

**Key words:** Houtongling Tablets; Houtongling Granules; heavy metals and harmful elements; prohibited - pesticide residues

喉痛灵制剂处方由水牛角浓缩粉、野菊花、荆芥穗、板蓝根或南板蓝根4味药材组方,具有清热解毒、消炎、利咽喉功效,用于治疗咽喉炎、急性化脓性扁桃体炎、感冒发热、上呼吸道感染、疔疮等<sup>[1]</sup>。重金属及有害元素是影响中药安全性的主要外源性污染物。重金属及有害元素会引起不同程度的中毒,农药蓄积会引起心脑血管疾病、肝病等<sup>[2]</sup>。农药的慢性危害虽不能直接危及人的生命,但可降低人体免疫力,影响人体健康。本研究中参考重金属及有害元素<sup>[2-11]</sup>和农药残留<sup>[2,11-13]</sup>的测定方法,采用电感耦合等离子体-质谱(ICP-MS)法测定喉痛灵制剂中铅、镉、砷、铜、钙元素,采用原子荧光法测定汞元素(Hg),采用气相色谱串联质谱(GC-

MS/MS)法和超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法筛查喉痛灵制剂中的33种禁用农药,为该制剂的安全用药和质量控制提供参考。现报道如下。

### 1 仪器与试剂

#### 1.1 仪器

7700e型电感耦合等离子体质谱仪,Agilent1290型液相色谱仪-Agilent6460型三重四极杆质谱仪,均购自美国Agilent公司;AFS-9750型原子荧光光度计(北京海光仪器有限公司);Mettler Toledo XS-205型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为万分之一);Milli-Q A10 System型超纯水仪(美国Millipore公司);MARS-6型微波消解仪(美国CEM公司);BHW-09C型

\*基金项目:2020年国家评价性抽检计划中央补助地方经费项目[国药监药管〔2020〕1号]。

第一作者:张美,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为中药质量控制,(电话)0951-4104823(电子信箱)zmbelle@163.com。

△通信作者:王庆,女,硕士研究生,主任中医师,研究方向为中药质量控制,(电子信箱)2751576307@qq.com。

赶酸仪(美国Perkin Elmer公司);TQ8040型气相色谱-三重四极杆质谱联用仪(日本岛津公司);BUCHI Rotavapor R-300型旋转蒸发仪(瑞士步琦公司);SIGMA 3K15型离心机(德国Sigma公司);Organomation MULTIVAP型氮吹仪(美国Organomation公司);Vortex-genie 2型漩涡混合器(美国SI公司)。

## 1.2 试剂

硝酸(优级纯,美国Sigma-Alorich公司);过氧化氢(优级纯,国药集团化学试剂有限公司);铅标准溶液(批号为GBW < E > 080129-14062,质量浓度为100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),镉标准溶液(批号为GBW < E > 080119-15061,质量浓度为100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),砷标准溶液(批号为GBW < E > 080117-15022,质量浓度为100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),汞标准溶液(批号为GBW < E > 080124-14124,质量浓度为100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),铜标准溶液(批号为GBW < E > 080122-18121,质量浓度为1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),钙标准溶液(批号为GBW < E > 080118,质量浓度为1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),均购自中国计量科学研究院;水为超纯水。CDAA-M-490360-JA-1 mL 33种农药混标(GC-MS/MS组,100 mg/L于乙腈,1 mL),CDAA-M-490361-JA-1 mL 30种农药混标(LC-MS/MS组,100 mg/L于乙腈,1 mL),CDAA-S-412134-JD-1 mL 三苯基磷酸酯(内标,1 000 mg/L于乙腈,1 mL),均购自上海安谱实验科技股份有限公司。喉痛灵片、喉痛灵颗粒产品信息见表1。

## 2 方法与结果

### 2.1 重金属及有害元素测定

#### 2.1.1 试验条件

ICP-MS工作参数由仪器自动调谐设定,以灵敏度、背景、稳定性等各项指标对仪器参数进行优化,确定了工作参数。ICP-MS工作参数:射频功率为1 550 W;ICP RF功率为1 550 W;载气流速为1.0 L/min;辅助气流速为1.0 L/min。ICP-MS调谐参数:锂(Li)为(7  $\pm$  0.1)amu, Max Intensity  $\geq$  3 000;钇(Y)为(89  $\pm$  0.1)amu, Max Intensity  $\geq$  1 000;铈(Ti)为(205  $\pm$  0.1)amu, Max Intensity  $\geq$  6 000。

原子荧光分光光度计工作参数:总灯电流为25 mA;负高压为280 V;载气流速为400 mL/min;屏蔽气为1 000 mL/min;原子化气高度为10 mm。

#### 2.1.2 溶液制备

标准溶液:精密量取铅、砷、镉、铜、汞、钙单元素标准溶液各适量,用10%硝酸溶液稀释成质量浓度铅、砷、镉分别为1,5,10,30,50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列标准溶液,铜为10,50,100,300,500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列标准溶液,钙为0.4,2,4,12,20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列标准溶液,汞为0.4,

表1 样品信息

Tab. 1 Information of samples

样品编号	名称	批号	生产企业	供样地区
1	喉痛灵片	181207	广东省某市某厂有限公司	江西省
2	喉痛灵片	20191002	广东某制药有限公司	江苏省
3	喉痛灵片	1905031	四川某制药有限公司	重庆市
4	喉痛灵片	191010	广东省某市某厂有限公司	四川省
5	喉痛灵片	20191001	广东某制药有限公司	广东省
6	喉痛灵片	190506	广东省某市某厂有限公司	新疆维吾尔自治区
7	喉痛灵片	20191101	广东某制药有限公司	广东省
8	喉痛灵片	1911021	四川某制药有限公司	浙江省
9	喉痛灵片	191211	广东省某市某厂有限公司	四川省
10	喉痛灵片	190601	云南某制药有限公司	浙江省
11	喉痛灵片	190707	四川某制药有限公司	吉林省
12	喉痛灵片	180101	广东省某市某厂有限公司	湖南省
13	喉痛灵片	191002	云南某制药有限公司	山西省
14	喉痛灵片	200102	四川某制药有限公司	山西省
15	喉痛灵颗粒	20190804	山西某中药有限公司	宁夏回族自治区
16	喉痛灵颗粒	190604	广西某药业股份有限公司	宁夏回族自治区
17	喉痛灵颗粒	190604	某药业集团股份有限公司	江西省
18	喉痛灵颗粒	04A190204	广州某制药有限公司	广东省
19	喉痛灵颗粒	9341902	河北某药业科技有限公司	广东省
20	喉痛灵颗粒	191201	广西某药业股份有限公司	贵州省
21	喉痛灵颗粒	19030313	山东某药业有限公司	河北省
22	喉痛灵颗粒	20190310	湖南省某药业有限公司	江苏省
23	喉痛灵颗粒	04A180604	河北某药业科技有限公司	青海省
24	喉痛灵颗粒	190801	某药业集团股份有限公司	上海市
25	喉痛灵颗粒	9343703	广州某制药有限公司	上海市
26	喉痛灵颗粒	20181209	山西某中药有限公司	云南省
27	喉痛灵颗粒	190303	某药业集团股份有限公司	山西省
28	喉痛灵颗粒	200202	广西某药业股份有限公司	山西省
29	喉痛灵颗粒	190302	广西某药业股份有限公司	新疆维吾尔自治区
30	喉痛灵颗粒	9341901	广州某制药有限公司	浙江省
31	喉痛灵颗粒	190606	某药业集团股份有限公司	安徽省
32	喉痛灵颗粒	191104	广西某药业股份有限公司	山东省
33	喉痛灵颗粒	20191004	山西某中药有限公司	吉林省
34	喉痛灵颗粒	04A190608	河北某药业科技有限公司	陕西省
35	喉痛灵颗粒	190601	某药业集团股份有限公司	内蒙古自治区

0.8, 1.2, 1.6, 2.0  $\mu\text{g}/\text{L}$ 的系列标准溶液。

供试品溶液:取样品0.5 g,精密称定,置50 mL干净的消解罐中,加入硝酸5 mL、过氧化氢1 mL,室温预消解30 min,置微波消解仪内按程序消解。消解完毕,使消解罐自然冷却至室温,缓慢拧松消解罐盖,将消解罐置赶酸仪插孔中,加热至70  $^{\circ}\text{C}$ 赶酸30 min,将消解液转移至50 mL容量瓶中,用水清洗消解罐及其盖子5次,将清洗液合并于容量瓶中,用水定容,摇匀,即得。

### 2.1.3 方法学考察

线性关系考察:分别精密量取2.1.2项下系列单一标准溶液适量,按2.1.1项下试验条件进样测定,记录峰面积。以质量浓度( $X$ )为横坐标、信号强度或峰面积( $Y$ )为纵坐标进行线性回归,结果见表2。

表2 6种重金属及有害元素线性关系考察结果( $n=5$ )

Tab. 2 Results of the linear relation tests of six heavy metals and harmful elements ( $n=5$ )

元素	回归方程	线性范围( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$r$
汞	$Y=1\,536.275\,9X+13.062\,4$	0.000 4~0.010 0	0.999 6
铅	$Y=0.013\,0X+3.636\,2\times 10^{-4}$	0~50	0.999 8
镉	$Y=0.001\,5X+1.998\,6\times 10^{-6}$	0~50	0.999 8
砷	$Y=0.009\,5X+0.002\,6$	0~50	0.999 9
铜	$Y=0.044\,1X+0.010\,4$	10~500	0.999 9
钙	$Y=0.024\,6X+0.002\,0$	0.4~20.0	1.000 0

重复性试验:取样品(编号16)0.5 g,精密称定,共6份,依法制备供试品溶液,按2.1.1项下试验条件进样测定,记录信号强度,并计算汞、铅、镉、砷、铜、钙含量。结果的RSD分别为3.52%,3.04%,2.80%,2.72%,2.11%,2.13%( $n=6$ ),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取已知含量的样品(编号16)0.5 g,精密称定,共6份,加入同一质量浓度的混合标准溶液,依法制备供试品溶液,按2.1.1项下试验条件进样测定,记录信号强度,并计算回收率。结果汞、铅、镉、砷、铜、钙的平均回收率分别为86.82%,90.61%,92.64%,95.48%,101.19%,93.67%,RSD分别为3.83%,3.22%,3.23%,3.01%,2.51%,2.70%( $n=6$ )。

### 2.1.4 含量测定

取样品0.5 g,精密称定,依法制备供试品溶液,按2.1.1项下试验条件进样测定,记录信号强度,并计算含量。结果见表3至表4。

## 2.2 禁用农药残留测定

### 2.2.1 试验条件

GC-MS/MS色谱条件:色谱柱为DB-17(50%苯基)-甲基聚硅氧烷为固定液的弹性石英毛细管柱(30 m×0.25 mm,0.25  $\mu\text{m}$ );进样口温度为250  $^{\circ}\text{C}$ ,不分流进样;载气为高纯氦气(He);进样口为恒压模式,柱前压为146 kPa,流速为1.5 mL/min;进样量为1  $\mu\text{L}$ ;采用程序升温,初始温度为60  $^{\circ}\text{C}$ 、保持1 min,以30  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率升至120  $^{\circ}\text{C}$ ,以10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率升至160  $^{\circ}\text{C}$ ,以2  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率升至230  $^{\circ}\text{C}$ ,以15  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率升至300  $^{\circ}\text{C}$ 后,保持6 min。质谱条件:以三重四极杆串联质谱仪检测,离子源为电子轰击(EI)源,离子源温度为250  $^{\circ}\text{C}$ ;碰撞气为氩气;质谱传输接口温度为250  $^{\circ}\text{C}$ ;质谱监测模式为多反应监测(MRM)。33种农药中33个农药组分的离子及电压监测结果见表5。

表3 14批喉痛灵片样品中6种重金属及有害元素含量测定结果( $\mu\text{g}/\text{片}$ )

Tab. 3 Results of the content determination of six heavy metals and harmful elements in the 14 batches of Houtongling Tablets samples ( $\mu\text{g}/\text{tablet}$ )

样品编号	铅	砷	铜	镉	汞	钙
1	0.255 7	0.074 1	0.363 4	0.007 3	0.000 7	1.715 2
2	0.045 9	0.048 3	0.356 9	0.005 0	0.003 4	0.714 6
3	0.090 9	0.039 5	0.396 3	0.002 3	0.002 4	1.017 0
4	0.158 7	0.077 3	0.362 5	0.014 1	0.001 2	2.164 7
5	0.038 8	0.047 3	0.324 6	0.004 1	0.003 9	0.564 8
6	0.778 7	0.075 7	0.303 1	0.008 7	0.001 1	1.286 4
7	0.046 1	0.044 0	0.465 8	0.004 6	0.000 8	0.531 9
8	0.171 5	0.034 7	0.419 3	0.002 1	0.001 6	0.953 8
9	0.097 2	0.058 7	0.972 7	0.005 4	0.000 7	1.493 5
10	0.218 6	0.069 1	0.320 1	0.004 9	0.003 8	0.412 3
11	0.157 9	0.034 8	0.442 0	0.005 8	0.001 4	1.415 6
12	0.790 6	0.077 3	0.975 3	0.008 9	0.001 0	1.645 7
13	0.088 6	0.056 0	0.334 1	0.012 4	0.002 8	0.828 8
14	0.263 2	0.051 7	0.465 1	0.002 5	0.001 3	1.007 8

表4 21批喉痛灵颗粒样品中6种重金属及有害元素含量测定结果( $\mu\text{g}/\text{g}$ )

Tab. 4 Results of the content determination of six heavy metals and harmful elements in the 21 batches of Houtongling Granules samples ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )

样品编号	铅	砷	铜	镉	汞	钙
15	0.121 3	0.143 0	0.227 6	未检出	0.005 66	0.192 5
16	0.052 5	0.034 6	0.180 4	0.013 6	0.083 29	0.341 6
17	0.085 8	0.160 5	0.483 9	未检出	0.005 45	0.292 1
18	0.103 2	0.099 0	0.674 2	未检出	0.004 49	0.355 9
19	0.022 1	0.021 1	0.009 2	未检出	0.003 12	0.059 2
20	0.075 2	0.040 8	0.229 1	未检出	0.128 12	0.360 8
21	0.127 5	0.253 8	0.509 2	未检出	0.005 76	0.232 0
22	0.080 7	0.162 1	0.547 3	未检出	0.967 82	0.220 0
23	0.027 7	0.027 9	0.128 6	未检出	0.005 30	0.213 0
24	0.158 8	0.124 7	0.530 3	未检出	0.002 53	0.343 2
25	0.178 3	0.157 3	0.721 5	未检出	0.050 74	0.272 0
26	0.246 2	0.167 8	0.327 7	未检出	0.004 15	0.190 9
27	0.074 7	0.114 8	0.712 7	未检出	0.002 62	0.211 9
28	0.080 7	0.036 4	0.261 2	未检出	0.025 20	0.384 3
29	0.073 9	0.236 7	0.301 1	未检出	0.131 96	0.389 8
30	0.077 0	0.099 9	0.587 9	未检出	0.004 68	0.342 6
31	0.110 9	0.134 5	0.381 6	未检出	0.012 28	0.283 4
32	1.338 9	0.262 9	2.366 1	未检出	0.061 55	5.127 2
33	0.136 2	0.186 4	0.234 2	未检出	0.010 44	0.201 2
34	0.002 7	0.014 5	0.006 5	未检出	0.005 71	0.091 4
35	0.149 1	0.126 3	0.610 7	未检出	0.005 06	0.243 5

表5 GC-MS部分33个农药组分子离子及电压监测结果

Tab. 5 Results of the ion and voltage monitoring of 33 pesticide components by the GC-MS

序号	农药名称	保留时间(min)	m/z	CE(V)	m/z	CE(V)	m/z	CE(V)
1	治螟磷	10.667	322.00>174.00	15	322.00>294.00	10	322.00>202.00	20
2	蝇毒磷	20.065	361.80>109.00	16	361.80>225.80	14	361.80>81.00	32
3	特丁硫磷	11.781	230.80>129.00	25	230.80>175.00	13	230.80>203.00	5
4	杀虫脒	10.541	152.00>117.00	15	196.00>181.00	5		
5	三氯杀螨醇	14.120	139.00>111.00	15	250.00>139.00	15	250.00>215.00	5
6	内吸磷	10.003	88.00>60.00	4	88.00>59.00	20	88.00>45.00	25
7	灭线磷	10.285	199.70>157.80	5	157.80>96.70	20	157.80>113.80	15
8	甲基硫环磷	13.825	168.00>109.00	15	227.000>92.00	10	227.00>60.00	30
9	甲基对硫磷	12.996	263.10>109.00	13	263.10>79.00	35	263.10>136.00	5
10	氟甲脒	12.927	388.00>333.00	20	388.00>281.00	35		
11	氟虫脲亚砷	14.339	420.00>351.00	12	420.00>255.00	20		
12	氟虫脲	15.697	383.00>255.00	20	383.00>213.00	32	452.00>383.00	8
13	氟虫脒	14.339	351.00>255.00	20	367.00>213.00	35	367.00>255.00	25
14	对硫磷	13.955	291.00>109.00	25	291.00>81.00	30	139.00>109.00	10
15	狄氏剂	15.899	263.00>193.00	35	276.80>240.70	10	276.80>169.70	35
16	除草醚	16.239	201.80>138.70	28	282.80>253.00	10	282.80>201.80	15
17	艾氏剂	13.908	262.70>192.70	30	255.00>220.00	20	262.70>202.70	20
18	δ-六六六	12.294	181.00>145.00	15	218.70>182.90	5	218.90>147.00	10
19	γ-六六六	11.723	181.00>145.00	15	218.70>182.90	5	218.90>147.00	10
20	β-六六六	11.567	181.00>145.00	15	218.70>182.90	5	218.90>147.00	10
21	α-六六六	11.038	181.00>145.00	15	218.70>182.90	5	218.90>147.00	10
22	β-硫丹	16.501	194.80>159.00	10	194.80>124.70	30	206.80>171.80	15
23	α-硫丹	15.382	240.80>205.60	15	240.80>170.00	25	194.80>159.00	10
24	硫丹硫酸酯	17.221	271.80>236.70	15	273.80>238.90	15	271.80>141.00	40
25	p,p'-DDE	15.771	246.00>176.00	30	316.00>246.00	25	246.00>210.00	28
26	p,p'-DDT	17.280	235.00>165.00	25	237.00>165.00	25	235.00>199.00	18
27	p,p'-DDD	16.571	235.00>165.00	25	237.00>165.00	25	235.00>199.00	18
28	o,p'-DDT	16.620	235.00>165.00	25	237.00>165.00	25	235.00>199.00	15
29	水胺硫磷	14.034	135.70>108.00	15	120.70>65.00	20	121.00>93.00	15
30	久效磷	10.807	127.00>109.00	12	127.00>95.00	16	127.00>79.00	20
31	甲基异柳磷	14.337	241.00>120.80	20	241.00>199.00	5	241.00>166.70	10
32	甲拌磷	10.913	260.00>75.00	5	230.8>128.60	25	230.8>175.00	10
33	苯线磷	15.447	303.10>122.00	20	303.10>154.00	30	303.10>195.00	25
34	磷酸三苯酯(内标)	17.587	326.00>233.00	10	326.00>215.00	25	326.00>169.00	30

注:m/z为质荷比。

Note:m/z refers to the mass-to-charge ratio.

LC-MS/MS色谱条件:色谱柱为Zorbax SB-C<sub>18</sub>柱(150 mm×2.1 mm, 1.8 μm);流速为0.3 mL/min;柱温为40℃;流动相A为0.1%甲酸溶液(含5 mmol/L甲酸铵),流动相B为0.1%甲酸溶液(含5 mmol/L甲酸铵-乙腈)-乙腈(5:95,V/V),梯度洗脱(程序见表6)。质谱条件:以三重四极杆串联质谱仪检测,离子源为电喷雾(ESI)离子源,正离子扫描模式,监测模式为MRM。33种农药中30个组分的离子及电压监测见表7。

表6 流动相梯度洗脱程序(%)

Tab. 6 Program of gradient elution of mobile phase (%)

时间	流动相A	流动相B
0~1 min	70	30
1~4 min	70→0	30→100
4~14 min	0	100

表7 LC-MS部分30个农药组分子离子及电压监测结果

Tab. 7 Results of the ion and voltage monitoring of 30 pesticide components by the LC-MS

序号	农药名称	保留时间(min)	m/z	CE(V)	m/z	CE(V)
1	甲胺磷	1.510	142.0>125.0	10	142.0>94.0	15
2	涕灭威亚砷	3.732	207.0>132.0	1	207.0>89.0	9
3	涕灭威砷	4.125	223.0>148.0	1	223.0>76.0	1
4	久效磷	4.158	224.0>193.0	5	224.0>127.0	20
5	杀虫脒	4.639	197.0>117.0	25	197.0>89.0	50
6	3-羟基克百威	4.854	238.0>181.0	5	238.0>163.0	10
7	硫环磷	5.281	256.0>228.0	25	256.0>140.0	10
8	苯线磷亚砷	5.421	320.0>233.0	20	320.0>108.0	45
9	磷胺	5.531	300.0>174.0	10	300.0>127.0	20
10	涕灭威	5.670	208.0>116.0	1	208.0>89.0	10
11	苯线磷砷	5.916	336.0>268.0	20	336.0>188.0	30
12	甲磷隆	5.999	382.0>167.0	15	382.0>141.0	15
13	氯磷隆	6.268	358.0>167.0	15	358.0>141.0	15
14	克百威	6.273	222.3>165.1	5	222.3>123.0	20
15	胺苯磷隆	6.343	411.0>196.0	10	411.0>168.0	30
16	甲拌磷亚砷	6.463	277.0>199.0	15	277.0>143.0	5
17	O+S,内吸磷	7.106	259.0>89.0	5	259.0>61.0	30
18	特丁硫磷亚砷	7.374	305.0>97.0	10	305.0>187.0	5
19	水胺硫磷	7.469	312.0>270.0	5	312.0>236.0	10
20	甲基异柳磷	7.474	231.0>121.0	10	231.0>199.0	5
21	甲拌磷砷	7.485	293.0>171.0	5	293.0>143.0	10
22	苯线磷	7.983	304.0>217.0	15	304.0>202.0	20
23	特丁硫磷砷	8.426	321.0>97.0	25	321.0>171.0	10
24	灭线磷	8.461	243.1>97.1	15	243.1>215.1	5
25	氯唑磷	9.350	314.0>120.0	15	314.0>162.0	10
26	硫线磷	10.163	271.0>159.0	10	271.0>131.0	5
27	蝇毒磷	10.213	363.0>227.0	5	363.0>307.0	10
28	治螟磷	10.288	323.0>171.0	5	323.0>143.0	10
29	地虫硫磷	10.326	247.1>109.1	5	247.1>137.1	10
30	甲拌磷	10.480	261.1>75.0	25	261.1>199.0	15

### 2.2.2 溶液制备

混合对照品溶液:分别取33种农药混标(GC-MS/MS组)100 mg/L和30种农药混标(LC-MS/MS组)的混合对照品,用乙腈稀释至10 μg/mL,即得。

供试品溶液:1)直接提取法。取供试品粉末(过3号筛)5 g,精密称定,加氯化钠1 g,立即摇匀,再加入乙腈50 mL,匀浆处理(转速12 000 r/min)2 min,离心(转速

为4 000 r/min),取上清液,沉淀,再加乙腈50 mL,匀浆处理1 min,离心,取上清液,合并2次提取的上清液,减压浓缩至约3~5 mL,放冷,用乙腈稀释至10.0 mL,摇匀,即得。2)快速样品处理(QuEChERS)法。取供试品粉末(过3号筛)3 g,精密称定,置50 mL聚苯乙烯具塞离心管中,加1%冰醋酸溶液15 mL,涡旋使药粉充分浸润,放置30 min,精密加入乙腈15 mL,涡旋使混匀,置振荡器上剧烈振荡(转速为500次/分)5 min,加入无水硫酸镁与无水乙酸钠混合粉末(4:1,  $m/m$ )7.5 g,立即摇匀,再置振荡器上剧烈振荡(转速为500次/分)3 min,于冰浴中冷却10 min,离心(4 000 r/min)5 min,取上清液9 mL,置预先装有净化材料的分散固相萃取净化管中,涡旋使充分混匀,置振荡器上剧烈振荡(转速为500次/分)5 min使净化完全,离心(转速为4 000 r/min)5 min,精密吸取上清液5 mL,置氮吹仪上于40℃水浴浓缩至约0.4 mL,加乙腈稀释至1.0 mL,涡旋混匀,滤过,取续滤液,即得。

空白基质溶液:取空白样品,分别按不同供试品溶液的制备方法制备空白基质溶液。

### 2.2.3 方法学考察

线性关系考察与检测限确定:分别精密量取2.2.2项下对照品溶液,用已制备的空白基质溶液稀释至质量浓度分别为2,5,10,25,50,100,200 ng/mL的标准工作液,以质量浓度( $X$ , ng/mL)为横坐标、峰面积( $Y$ )为纵坐标进行线性回归。逐级稀释以线性关系考察最低点质量浓度为2 ng/mL的对照品溶液,以各物质定量离子对色谱信号3倍信噪比( $S/N$ )确定各物质方法的检测限。结果见表8和表9。

加样回收试验:取空白基质样品适量,分别按照2.2.2项下2种供试品处理方法处理空白基质,各6份,分别加入同一质量浓度(50 ng/mL)的单一对照品溶液,按2.2.2项下方法制备供试品溶液,按2.2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积,并计算回收率。结果见表8和表9。

精密度及稳定性试验:取加样回收试验中的任意一份样品,重复进样测定6次,计算精密度,结果的 $RSD$ 均小于6.50%( $n=6$ );同时,分别于第2,3,4,5,6,7天进样测定,计算精密度,并考察样品的稳定性,结果的 $RSD$ 均小于7.04%( $n=6$ )。表明仪器的精密度和样品的稳定性均良好。

### 2.2.3 禁用农药残留量测定

取35批样品各适量,分别按2.2.2项下方法制备供试品溶液,按2.2.1项下试验条件分别进样测定,平行3次,记录峰面积,并计算样品含量。结果35批样品均未检出农药残留,可初步确定喉痛灵制剂农药残留

表8 GC-MS部分33个农药组分回归方程、检测限与回收率

Tab.8 Regression equations, limits of detection and recovery rates of 33 pesticide components by the GC-MS

序号	农药名称	回归方程	$r$	线性范围 (ng/mL)	检测限 (ng/mL)	回收试验(% , $n=6$ )	
						$\bar{X}$	$RSD$
1	治螟磷	$Y=0.1528X+6.303$	0.9954	5~200	0.10	103.96	7.81
2	蝇毒磷	$Y=0.4588X+0.5186$	0.9991	2~200	0.05	100.40	0.28
3	特丁硫磷	$Y=0.4892X+2.3710$	0.9969	2~200	0.05	102.40	7.07
4	杀虫脒	$Y=2.088X+0.8594$	0.9950	5~200	0.10	107.90	5.59
5	三氯杀螨醇	$Y=1.6646X+6.2260$	0.9973	2~200	0.02	105.70	4.03
6	内吸磷	$Y=0.5566X+6.3213$	0.9991	2~200	0.05	103.30	2.33
7	灭线磷	$Y=1.824X+10.533$	0.9926	5~200	0.05	105.10	5.66
8	甲基硫环磷	$Y=1.1234X+6.1122$	0.9968	5~200	0.05	84.84	5.07
9	甲基对硫磷	$Y=3.213X+2.048$	0.9990	5~200	0.10	106.06	4.29
10	氟甲腈	$Y=0.5650X+1.3608$	0.9982	2~200	0.05	106.97	4.93
11	氟虫腈亚砷	$Y=0.6543X+0.2159$	0.9991	2~200	0.05	98.20	1.27
12	氟虫腈	$Y=0.7676X+0.5240$	0.9994	2~200	0.05	98.88	2.74
13	氟虫腈	$Y=1.1207X+1.2016$	0.9990	2~200	0.05	99.99	3.53
14	对硫磷	$Y=0.943X+0.173$	0.9984	10~200	0.20	100.70	4.03
15	狄氏剂	$Y=0.938X+2.045$	0.9984	10~200	0.20	111.57	8.18
16	除草醚	$Y=2.938X+4.670$	0.9992	10~200	0.20	101.71	1.21
17	艾氏剂	$Y=1.225X+0.5587$	0.9973	5~200	0.10	106.50	5.66
18	$\delta$ -六六六	$Y=0.4698X+1.9269$	0.9972	2~200	0.05	102.20	6.36
19	$\gamma$ -六六六	$Y=0.5162X+0.9727$	0.9978	2~200	0.05	101.00	7.07
20	$\beta$ -六六六	$Y=0.5369X+0.5214$	0.9990	2~200	0.05	100.47	0.34
21	$\alpha$ -六六六	$Y=0.6463X+1.0459$	0.9978	2~200	0.05	103.05	2.16
22	$\beta$ -硫丹	$Y=1.694X+3.287$	0.9983	5~200	0.10	100.94	0.66
23	$\alpha$ -硫丹	$Y=1.248X+1.449$	0.9983	10~200	0.20	104.23	2.99
24	硫丹硫酸酯	$Y=3.256X+12.947$	0.9987	5~200	0.10	91.74	5.84
25	$p,p'$ -DDE	$Y=1.5617X+4.9733$	0.9985	2~200	0.05	105.61	3.97
26	$p,p'$ -DDT	$Y=3.0187X+2.1997$	0.9985	2~200	0.05	97.55	1.73
27	$p,p'$ -DDD	$Y=3.5000X+2.9613$	0.9987	2~200	0.05	100.64	0.46
28	$o,p'$ -DDT	$Y=2.6551X+2.6294$	0.9987	2~200	0.05	97.55	1.73
29	水胺硫磷	$Y=0.8038X+1.3097$	0.9991	2~200	0.05	103.63	2.57
30	久效磷	$Y=0.6844X+3.0209$	0.9992	5~200	0.05	99.57	0.30
31	甲基异柳磷	$Y=0.5665X+1.8372$	0.9984	2~200	0.05	104.33	3.06
32	甲拌磷	$Y=1.290X+5.497$	0.9991	10~200	0.20	103.08	2.18
33	苯线磷	$Y=1.834X+0.486$	0.9986	5~200	0.10	109.54	6.74

安全风险较低。

## 3 讨论

### 3.1 重金属及有害元素测定

铅、镉、砷、汞、铜是环境中主要的无机污染元素,当这些重金属元素在体内蓄积到一定浓度时,可危害中枢神经、血液及各个器官,导致类阿兹海默症、帕金森病,甚至有致癌风险<sup>[2-11]</sup>。依据2020年版《中国药典(四部)》对重金属限量的要求,结合国家药典委员会中药风险评估专业委员会建议,提出植物类中药材中铅、

表9 LC-MS部分30个农药组分回归方程、检测限与回收率

Tab. 9 Regression equations, limits of detection and recovery rates of 30 pesticide components by the LC-MS

序号	农药名称	回归方程	r	线性范围 (ng/mL)	检测限 (ng/mL)	回收试验(% n=6)	
						$\bar{X}$	RSD
1	甲胺磷	$Y = (7.123 61 X + 2.169 911) / 10^3$	0.996 3	2~100	0.10	100.21	3.67
2	涕灭威亚砷	$Y = 279.237 890 X - 224.589 576$	0.999 0	2~50	0.20	98.59	4.91
3	涕灭威砷	$Y = 68.372 612 X + 46.100 466$	0.998 2	2~100	0.20	96.95	6.79
4	久效磷	$Y = 248.769 656 X - 62.557 747$	0.997 8	2~100	0.20	98.67	7.22
5	杀虫脲	$Y = (3.644 226 X + 21.025 279) / 10^3$	0.998 1	2~100	0.10	98.68	7.47
6	3-羟基克百威	$Y = 259.460 597 X + 92.165 983$	0.999 3	2~200	0.10	99.29	4.79
7	硫线磷	$Y = 191.118 226 X + 12.386 620$	0.998 9	2~200	0.10	100.06	2.56
8	苯线磷亚砷	$Y = 46.600 995 X - 89.256 192$	0.999 0	2~200	0.20	102.56	6.88
9	磷胺	$Y = 426.325 576 X + 64.263 596$	0.999 2	2~200	0.20	101.60	3.89
10	涕灭威	$Y = 63.708 727 X - 34.107 565$	0.999 1	2~200	0.20	98.59	1.78
11	苯线磷砷	$Y = 275.822 212 X - 201.318 951$	0.999 4	2~200	0.10	99.96	3.82
12	甲磷隆	$Y = 279.718 460 X + 10.905 598$	0.998 9	2~200	0.20	98.21	5.99
13	氯磷隆	$Y = 80.358 365 X + 101.168 103$	0.998 8	2~200	0.10	99.19	7.74
14	克百威	$Y = 327.539 986 X + 72.365 806$	0.999 2	2~200	0.10	99.55	2.29
15	胺苯磷隆	$Y = 347.222 886 X - 274.174 545$	0.999 3	2~100	0.10	96.49	5.11
16	甲拌磷亚砷	$Y = 120.280 189 X + 245.472 411$	0.999 2	2~200	0.20	101.17	6.14
17	O+S,内吸磷	$Y = (18.832 551 X - 42.283 174) / 10^3$	0.999 1	2~200	0.20	95.68	8.02
18	特丁硫磷亚砷	$Y = (856.576 172 X + 299.935 408) / 10^3$	0.999 4	2~200	0.20	100.29	2.44
19	水胺硫磷	$Y = (2.971 989 X + 13.565 026) / 10^3$	0.997 3	2~200	0.50	92.78	6.55
20	甲基异柳磷	$Y = (721.351 795 X + 3 983.449 818) / 10^3$	0.998 6	2~200	0.20	99.00	6.57
21	甲拌磷砷	$Y = 71.111 920 X + 249.778 194$	0.999 1	2~200	0.20	95.40	8.52
22	苯线磷	$Y = (458.443 374 X - 806.064 621) / 10^3$	0.999 3	2~200	0.20	101.08	6.31
23	特丁硫磷砷	$Y = 158.866 655 X + 101.048 011$	0.999 2	2~200	0.20	100.87	7.25
24	灭线磷	$Y = (684.235 262 X + 476.761 488) / 10^3$	0.998 9	2~200	0.10	97.89	3.72
25	氯唑磷	$Y = (982.761 737 X - 77.269 428) / 10^3$	0.998 8	2~200	0.10	99.32	1.41
26	硫线磷	$Y = (1 521.490 306 X + 96.937 032) / 10^3$	0.999 2	2~200	0.10	99.80	1.64
27	蝇毒磷	$Y = 66.455 230 X - 78.044 685$	0.999 3	2~200	0.10	102.34	9.21
28	治螟磷	$Y = 241.956 351 X - 318.963 542$	0.999 2	2~200	0.10	101.70	5.51
29	地虫硫磷	$Y = 128.863 412 X - 82.827 805$	0.999 1	2~200	0.10	100.31	5.32
30	甲拌磷	$Y = 89.014 147 X - 98.865 231$	0.999 3	2~200	0.10	100.91	7.56

镉、砷、汞、铜一致性限量值分别为5,1,2,0.2,20 mg/kg。参考喉痛灵片国家药品标准<sup>[1]</sup>和喉痛灵颗粒国家药品标准<sup>[14]</sup>,以及文献<sup>[15-18]</sup>水煎煮条件下铅、镉、砷、汞、铜的转移率分别为14%,14%,35%,24%,15%,以各重金属元素的限量乘以处方量再乘以转化率,最终得到喉痛灵片铅、镉、砷、汞、铜元素的限量分别为每片2.17,0.434,2.17,0.15,9.15 μg;喉痛灵颗粒铅、镉、砷、汞、铜元素的限量分别为2.17,0.434,2.17,0.15,9.15 μg/g。

喉痛灵片中各重金属及有害元素均在所制定的安全限度范围内,喉痛灵颗粒有1批样品中汞元素平行样品所测含量为0.97 μg/g(设定限量为0.15 μg/g)。通

过复测,结果一致。同时,将该企业生产的喉痛灵颗粒共3批均进行了测定。结果另外2批测定结果分别为0.73 μg/g和0.75 μg/g,3批均超过拟定限量。此外,经过厂家与批次间的比对分析,发现厂家与厂家间,同一厂家不同批次间的重金属元素测定结果差异较大,其中江苏某药业有限公司15批样品砷含量平均为0.21 μg/g,铜含量平均为0.72 μg/g,汞含量普遍高于其他企业。处方中投入了水牛角浓缩粉,除铅、镉、砷、汞、铜元素外,增加了钙元素的测定,各厂家最高与最低之间的含量相差50多倍,可能存在投料问题,需进一步考察研究。本试验中重金属元素测定结果可为企业考察原料药材质量、优化生产条件、控制外源污染,进一步提高产品质量提供参考。

### 3.2 禁用农药残留测定

参考2020年版《中国药典(四部)》33种禁用农药的测定方法及文献<sup>[12-13]</sup>,优化了仪器测定参数,并比较了2种供试品的前处理方法,以仪器相应较好且受基质影响小的测定数据作为最终测定结果。经文献调研发现,喉痛灵制剂处方中野菊花、板蓝根或南板蓝根中会有33种禁用农药中的部分农药,故对成方制剂的农药残留进行测定,以综合考察处方原药材中的农药残留,为中成药安全用药及中药材质量控制提供参考。

### 参考文献

- [1] WS<sub>3</sub>-B-0849-91-8,中华人民共和国卫生部颁药品标准·中药成方制剂(第四册):喉痛灵片[S].
- [2] 苏建,刘永利. 麦冬中金属及有害元素与农药残留测定研究[J]. 中国药业,2021,30(16):75-81.
- [3] 刘艳红,刘芳芳,刘尧奇,等. ICP-MS测定穿心莲内酯磺化物中17种金属元素[J]. 中国药师,2020,23(5):961-965.
- [4] 韦熹苑,邓琦,舒柯,等. ICP-MS法测定广西金樱根及炮制品中22种金属元素[J]. 广西植物,2021,41(7):1209-1218.
- [5] 刘永利,苏建,范圣浩,等. ICP-MS法测定血检通注射剂中14种重金属元素含量[J]. 中医药导报,2016,22(14):51-53.
- [6] 张志超,刘江红,吴丽霞,等. ICP-MS同时测定不同产地芡实药材中重金属的含量[J]. 中国药师,2019,22(12):2338-2342.
- [7] 李彦超,周宁,郑晓珂. 微波消解原子吸收/原子荧光分光光度法测定卷柏总黄酮中重金属的残留[J]. 中国药物评价,2020,37(5):366-369.
- [8] 李银保,张道英,彭湘君,等. 原子吸收光谱法及原子荧光光谱法测定中药丹参中五种金属元素[J]. 理化检验:化学分册,2010,46(1):20-21.
- [9] 杨志龙. 中药甘青乌头药液中金属元素的组成分析[J]. 轻工