

中图分类号: R932; R284.1; R286.0 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)21-0086-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.21.019



# 电感耦合等离子体质谱法测定复方甘草片中重金属和有害元素含量及其风险评估\*

陈明, 叶小敏<sup>△</sup>

(湖北省武汉药品医疗器械检验所·国家药品监督管理局药物制剂质量研究与控制重点实验室, 湖北 武汉 430073)

**摘要:**目的 建立测定复方甘草片中铅(Pb)、镉(Cd)、砷(As)、汞(Hg)、铜(Cu)5种重金属及有害元素含量的电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法。方法 采用微波消解法对32个厂家的92批样品进行前处理。采用ICP-MS法测定含量,雾化器压力为15 bar,雾化气流量为0.80 L/min,蠕动泵转速为30 r/min,反射功率为1 200 W,数字电压为3 200 V,模拟电压为1 800 V,等离子体气流速为13.1 L/min,跳峰扫描模式。参照2020年版《中国药典(四部)》通则9302 中药有害残留物限量制定指导原则拟订限度,并进行风险评估。结果 Pb, Cd, As, Hg, Cu的质量浓度分别在0~20 ng/mL、0~2 ng/mL、0~20 ng/mL、0~20 ng/mL、0~200 ng/mL范围内与仪器响应值线性关系良好( $r \geq 0.9978$ );检测限分别为2.41, 0.83, 7.54, 2.68, 11.08 ng/g;加样回收率分别为108.48%, 90.42%, 106.75%, 97.28%, 101.70%, RSD分别为1.15%, 2.35%, 5.48%, 1.62%, 1.19% ( $n=9$ )。92批复方甘草片中Pb, Cd, As, Cu的含量分别为0.13~0.62 mg/kg, 1.94~19.29  $\mu$ g/kg, 0.56~1.26 mg/kg, 1.07~8.68 mg/kg,均未检出Hg元素;拟订复方甘草片中Pb, Cd, As, Hg, Cu的含量分别不得过134, 31, 78, 21, 1 863 mg/kg。结论 该方法简便易行、准确度和灵敏度均高,适用于复方甘草片中5种重金属及有害元素的质量控制。

**关键词:** 复方甘草片; 电感耦合等离子体质谱法; 重金属及有害元素; 风险评估

## Content Determination and Risk Assessment of Heavy Metals and Harmful Elements in Compound Licorice Tablets by ICP-MS

CHEN Ming, YE Xiaomin

(Wuhan Institute for Drug and Medical Device Control · NMPA Key Laboratory for Quality Research and Control of Drug Products, Wuhan, Hubei, China 430073)

**Abstract: Objective** To establish an inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) method for the content determination of five heavy metals and harmful elements [lead (Pb), cadmium (Cd), arsenic (As), mercury (Hg), and copper (Cu)] in Compound Licorice Tablets. **Methods** A total of 92 batches of samples from 32 manufacturers were pre-treated by the microwave digestion method. The ICP-MS method was adopted, the atomizer pressure was 15 bar, the atomization gas flow rate was 0.80 L/min, the peristaltic pump speed was 30 r/min, the reflection power was 1 200 W, the digital voltage was 3 200 V, the analog voltage was 1 800 V, the plasma gas flow rate was 13.1 L/min, and the peak skip scanning mode was adopted. According to the guidelines for the establishment of limits for harmful residues in traditional Chinese medicine in the general rule 9302 of the *Chinese Pharmacopoeia* (Edition 2020, Volume IV), the limits were formulated, and the risk assessment was conducted.

**Results** The linear ranges of Pb, Cd, As, Hg, and Cu were 0-20 ng/mL, 0-2 ng/mL, 0-20 ng/mL, 0-20 ng/mL, and 0-200 ng/mL ( $r \geq 0.9978$ ), respectively. The limits of detection were 2.41, 0.83, 7.54, 2.68, and 11.08 ng/g, respectively. The recovery rates of

\* 基金项目: 湖北省药品监督管理局科研项目[20220127]。

第一作者: 陈明, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为药物质量控制, (电子信箱)406052588@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者: 叶小敏, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药物质量控制, (电子信箱)2369818128@qq.com。

[12] 唐静月, 张文明, 费倩倩, 等. 高效液相色谱法同时测定和营合剂中阿魏酸和丹酚酸B含量[J]. 中国药业, 2022, 31(19): 68-70.  
[13] 秦迎春, 秦卫红. HPLC测定阿魏酸含量的研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(8): 56-57.  
[14] 高珊, 彭丽艳, 尹树旺, 等. 反相高效液相色谱法同时测定瓜蒌宽肠胶囊中厚朴酚、阿魏酸和延胡索乙素含量[J]. 中国药业, 2020, 29(5): 108-111.  
[15] 顾霞敏, 许海丹, 梁丹霞. 超声波辅助提取马兰叶中黄酮物质的条件研究[J]. 应用化工, 2013, 42(9): 1638-1640.

[16] 邓曦, 王林, 杨海涛. 马兰中总黄酮提取及其抗氧化活性的研究[J]. 湖北农业科学, 2016, 55(16): 4241-4245.  
[17] 陈亭亭, 杨培伟, 张树辉. 芹菜素抗肿瘤机制的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(4): 507-510.  
[18] 冯柏林, 覃琴, 白鹭, 等. 黄酮类化合物通过炎症途径对心肌细胞的保护作用及机制的研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(2): 349-356.  
[19] 王静, 丁海燕. 酚酸类化合物抑菌作用研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(6): 1906-1911.

(收稿日期: 2023-01-05; 修回日期: 2023-05-09)

Pb, Cd, As, Hg, and Cu were 108.48%, 90.42%, 106.75%, 97.28%, and 101.70%, with RSDs of 1.15%, 2.35%, 5.48%, 1.62%, and 1.19% ( $n = 9$ ), respectively. The contents of Pb, Cd, As, and Cu in 92 batches of Compound Licorice Tablets were in the ranges of 0.13 – 0.62 mg/kg, 1.94 – 19.29  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 0.56 – 1.26 mg/kg, and 1.07 – 8.68 mg/kg, respectively, and no Hg element was detected. The content of Pb, Cd, As, Hg, and Cu in Compound Licorice Tablets should not exceed 134, 31, 78, 21, and 1 863 mg/kg, respectively. **Conclusion** This method is simple with high accuracy and sensitivity, which is suitable for the quality control of five heavy metals and harmful elements in Compound Licorice Tablets.

**Key words:** Compound Licorice Tablets; ICP – MS; heavy metals and harmful elements; risk assessment

复方甘草片的成分包括甘草浸膏粉、阿片粉或罂粟壳提取物粉、樟脑、八角茴香油、苯甲酸钠, 收载于2020年版《中国药典(二部)》<sup>[1-2]</sup>, 为临床常用镇咳祛痰药, 价格便宜, 疗效确切, 临床使用量大。2005年, 我国将复方甘草片升级为处方药管理, 且在2009年、2013年和2014年先后3次发文, 以加强复方甘草片的购销管理<sup>[3-5]</sup>。其主要不良反应为轻微的恶心呕吐, 亦可引起过敏性休克、药物依赖等。为此, 国家药品监督管理局于2020年3月发布了修订复方甘草片药品说明书的公告<sup>[6]</sup>。药品中残留的重金属及有害元素严重威胁人类的健康, 可诱发人体肺、肝、肾、神经系统损害等严重不良反应<sup>[7-10]</sup>。复方甘草片中的甘草浸膏粉由中药材甘草制得, 其含量约占处方总量的91.84%, 2020年版《中国药典(一部)》甘草的质量标准中对铅(Pb)、镉(Cd)、砷(As)、汞(Hg)、铜(Cu)的含量进行了控制。有文献报道, 国内外不同产地共20批甘草中, Pb含量超出限度(5 mg/kg)的样品有15批<sup>[11]</sup>。故有必要对复方甘草片中的重金属及有害元素进行含量测定, 并进行风险分析, 探讨重金属及有害元素与药品不良反应间的相关性。电感耦合等离子体质谱(ICP – MS)法为测定药物中重金属及有害元素的主要方法, 具有灵敏度高、分析速度快、抗干扰能力强等优点<sup>[12]</sup>。本研究建立了采用微波消解法对样品进行前处理, 测定复方甘草片中Pb, Cd, As, Hg, Cu含量的ICP – MS法, 并结合2020年版《中国药典(四部)》通则9302 中药有害残留物限量制定指导原则<sup>[13]</sup>, 拟定了复方甘草片中Pb, Cd, As, Hg, Cu的参考限度, 为复方甘草片中重金属及有害元素的风险评估、安全用药及药品质量控制提供了参考。现报道如下。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

Multiwave 3000型微波消解仪(奥地利 Anton Paar公司); XSERIE2型ICP – MS仪(美国 Thermo公司); Purelab classic型超纯水机(英国 ELGA LabWater公司); XS204型电子天平(瑞士 Mettler – Toledo公司, 精度为0.0001 g)。

### 1.2 试剂

Pb单元素标准溶液(编号为GBW08619 – 19061, 质量浓度为1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), Cd单元素标准溶液[编号

为GBW(E)080119 – 19021, 质量浓度为100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ], As单元素标准溶液(编号为GBW08611 – 18021, 质量浓度为1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), Hg单元素标准溶液(编号为GBW08617 – 19041, 质量浓度为1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), Cu元素标准溶液(编号为GBW08615 – 19041, 质量浓度为1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 均购自中国计量科学研究院; 铋(Bi)、锗(Ge)、铟(In)标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心, 编号为GNM – M06097 – 2013, 质量浓度为100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ); 69%硝酸(色谱纯, JT Baker试剂公司); 30%过氧化氢溶液(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 复方甘草片源自2021年国家药品抽检中全部32家企业共92批(各3批样品, 厂家批次不足的全部选择)。

## 2 方法与结果

### 2.1 ICP – MS 条件

雾化器压力: 1.5 bar; 雾化气流量: 0.80 L/min; 蠕动泵转速: 30 r/min; 反射功率: 1 200 W; 数字电压: 3 200 V; 模拟电压: 1 800 V; 等离子体气流速: 13.1 L/min; 扫描模式: 跳峰扫描, 扫描20次, 采样点数3个。

### 2.2 溶液制备

混合标准溶液: 分别精密量取Pb, Cd, As, Hg, Cu单元素标准溶液各适量, 加2%硝酸溶液稀释成每1 mL含Pb, As, Hg 0, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 ng, 含Cd 0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2 ng, 含Cu 0, 5, 10, 20, 50, 100, 200 ng的系列质量浓度混合标准溶液。

内标溶液: 精密量取Bi, Ge, In混合标准溶液适量, 加2%硝酸溶液稀释成每1 mL含Bi, Ge, In均为0.01  $\mu\text{g}$ 的内标溶液。

供试品溶液: 取样品, 研细, 混匀, 取0.15 g, 精密称定, 置聚四氟乙烯消解罐中, 加硝酸5 mL和30%过氧化氢溶液0.5 mL, 混匀, 浸泡过夜, 置微波消解仪内, 消解完全后, 取消解内罐置电热板上缓慢加热至红棕色蒸气挥尽, 并继续缓慢浓缩至3 mL, 用少量水洗涤消解罐3次, 将消解液转入25 mL容量瓶中, 用水定容, 摇匀, 即得。

空白溶液: 按供试品溶液制备方法自“置聚四氟乙烯消解罐中”起制备, 即得。

### 2.3 方法学考察

线性关系考察与检测限确定: 取2.2项下系列质量

表1 线性关系考察、检测限确定、精密度试验、加样回收试验结果

Tab. 1 Results of the linear relation test, determination of LOD, precision test, and recovery test

元素	回归方程	线性范围 (ng/mL)	r	检测限 (ng/g)	精密度的试验 RSD(% , n = 6)	加样回收试验(% , n = 9)	
						$\bar{X}$	RSD
Pb	$Y = 3.261 \times 10^4 X + 19.275$	0~20	0.9999	2.41	1.43	108.48	1.15
Cd	$Y = 7.832 \times 10^3 X + 1.009 \times 10^2$	0~2	0.9999	0.83	3.78	90.42	2.35
As	$Y = 1.727 \times 10^3 X + 1.039 \times 10^2$	0~20	0.9999	7.54	1.81	106.75	5.48
Hg	$Y = 9.769 \times 10^3 X + 3.189 \times 10^3$	0~20	0.9978	2.68	1.58	97.28	1.62
Cu	$Y = 3.499 \times 10^3 X + 4.327 \times 10^2$	0~200	0.9999	11.08	1.20	101.70	1.19

浓度混合标准溶液,按2.1项下ICP-MS条件进样测定,绘制标准曲线,得回归方程和相关系数;取2.2项下空白溶液,按2.1项下ICP-MS条件连续进样测定13次,测定仪器检测限,根据样品取样量和稀释倍数计算方法检测限。结果见表1。

精密度试验:取2.2项下混合标准溶液(Pb, Cd, As, Hg, Cu质量浓度分别为2, 0.2, 2, 2, 20 ng/mL),按2.1项下ICP-MS条件,连续进样测定6次,计算各元素的RSD。结果见表1,表明仪器精密度良好。

加样回收试验:取样品(批号为19091701)9份,按高、中、低质量浓度分别精密加入各元素对照品溶液适量,各3份,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下ICP-MS条件进样测定,计算回收率。结果见表1。

#### 2.4 样品中Pb, Cd, As, Hg, Cu含量测定

取32个厂家的92批样品,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下ICP-MS条件进样测定。结果复方甘草片中Cu, As, Cd, Pb的含量分别为1.07~8.68 mg/kg、0.56~1.26 mg/kg、1.94~19.29 μg/kg、0.13~0.62 mg/kg,均未检出Hg元素。详见表2。

#### 2.5 风险评估

参照2020年版《中国药典(四部)》通则9302 中药

有害残留物限量制定指导原则建立重金属及有害元素的限量标准,按公式(1)计算最大限量理论值。

$$L = \frac{A \times W}{M \times 10} \times \frac{AT}{EF \times ED} \times \frac{1}{t} \quad (1)$$

式中,L为最大限量理论值(mg/kg);A为每日允许摄入量(mg/kg bw);W为人体平均体质量,一般按63 kg计;M为每日人均可服用的最大剂量(kg);AT为平均寿命天数,一般为365×70;EF为服用频率(天/年);ED为一生中服用的暴露年限;t为重金属元素的转移率(%)。

健康指导值(HBGV)指人类在一定时期内摄入重金属及有害元素且不产生可检测到健康危害的安全限值,以每千克体质量的摄入量表示。Pb, Cd, As, Hg, Cu采用联合国粮食及农业组织/世界卫生组织(FAO/WHO)食品添加剂联合专家委员会(JECFA)最新的评估数据<sup>[14]</sup>,统一折算为每日允许摄入量(ADI)分别为50, 2.1, 0.83, 0.57, 3.6 μg/kg。

参考文献<sup>[15]</sup>,制剂中元素的转移率取100%。根据药品说明书,复方甘草片每日最大服用剂量为每日3次,每次4片,7d为1个疗程;本研究中的服用频率取每年服用90d,一生服用时间取20年。根据公式(1),拟订复方甘草片中Pb, Cd, As, Hg, Cu不得过134, 31, 78, 21,

表2 复方甘草片中Pb, Cd, As, Hg, Cu含量测定结果

Tab. 2 Results of content determination of Pb, Cd, As, Hg, Cu in Compound Licorice Tablets

生产厂家	批号	Cu(mg/kg)	As(mg/kg)	Cd(μg/kg)	Hg(mg/kg)	Pb(mg/kg)	生产厂家	批号	Cu(mg/kg)	As(mg/kg)	Cd(μg/kg)	Hg(mg/kg)	Pb(mg/kg)
厂家1	19091701	2.19	0.92	5.55	-	0.33	厂家5	2103231	2.99	0.89	7.38	-	0.25
	21030101	3.29	0.86	5.19	-	0.33		T10004	2.14	0.77	4.37	-	0.19
	21030901	2.98	1.01	8.97	-	0.36		T10016	2.31	0.79	4.59	-	0.17
厂家2	2190337	2.81	1.10	9.57	-	0.31	T10018	2.43	0.62	3.31	-	0.15	
	2200227	2.64	1.09	6.86	-	0.30	厂家6	200203	3.02	1.22	5.81	-	0.28
2210208	2.29	0.92	5.49	-	0.23	201201		3.28	0.80	8.25	-	0.27	
厂家3	19043020	2.84	1.02	5.54	-	0.29	厂家7	PEG1210	2.73	0.82	4.05	-	0.16
	20082110	5.21	1.11	10.07	-	0.31		PEG1218	3.28	1.08	8.11	-	0.27
	21010710	4.14	0.95	8.09	-	0.28		PEH0107	2.08	1.05	6.27	-	0.30
厂家4	1904221	4.97	0.92	5.67	-	0.29	厂家8	CG200215	1.95	0.63	4.45	-	0.21
	2003301	2.34	1.07	6.85	-	0.20		CG210305	1.86	0.66	4.38	-	0.14

注:- 为未检出。

Note: - refers to not detected.

续表2 复方甘草片中Pb, Cd, As, Hg, Cu含量测定结果

Continued Tab. 2 Results of content determination of Pb, Cd, As, Hg, Cu in Compound Liquorice Tablets

生产厂家	批号	Cu(mg/kg)	As(mg/kg)	Cd(μg/kg)	Hg(mg/kg)	Pb(mg/kg)	生产厂家	批号	Cu(mg/kg)	As(mg/kg)	Cd(μg/kg)	Hg(mg/kg)	Pb(mg/kg)
厂家9	20181012	1.35	0.87	19.29	-	0.55		0220091	3.60	0.88	6.48	-	0.22
	20200511	1.31	0.88	4.98	-	0.22	厂家21	191233	2.88	0.78	5.58	-	0.28
	20210209	1.15	0.82	15.19	-	0.43		201210	3.18	1.02	12.70	-	0.23
厂家10	20200307	1.63	0.94	9.01	-	0.39		210348	2.24	0.69	9.08	-	0.29
	20200630	1.57	1.23	7.23	-	0.19	厂家22	200622	3.58	1.04	6.90	-	0.31
	20210420	1.29	0.79	8.22	-	0.33		200721	3.33	1.09	7.83	-	0.31
厂家11	20210101	1.73	1.24	7.26	-	0.25	厂家23	20190318	4.71	0.98	10.18	-	0.27
	20210209	1.54	1.08	7.32	-	0.32		20201210	3.51	0.93	9.50	-	0.38
	20210212	1.61	1.05	6.87	-	0.30		20210104	8.68	1.04	17.19	-	0.62
厂家12	3201205	2.28	0.72	8.27	-	0.17	厂家24	1905283	2.26	1.25	6.22	-	0.27
	3210203	2.65	0.66	4.78	-	0.14		2011004	3.30	1.16	9.72	-	0.54
	3210406	2.19	0.56	5.39	-	0.13		2101027	2.44	1.04	6.98	-	0.31
厂家13	20180905	1.07	1.20	7.69	-	0.27	厂家25	20190307	1.88	0.95	8.04	-	0.44
	20210101	3.39	1.01	8.44	-	0.29		20200514	2.43	0.96	6.96	-	0.36
	20210105	3.62	1.03	8.29	-	0.35		20210408	2.87	0.98	1.94	-	0.22
厂家14	2003103	2.51	0.96	6.75	-	0.30	厂家26	19050901	2.46	0.94	12.94	-	0.26
	2003104	2.49	0.99	7.47	-	0.30		20052701	3.08	0.90	10.21	-	0.30
	2004105	1.97	0.86	5.97	-	0.32		21030601	3.59	0.81	8.77	-	0.30
厂家15	2001111	2.88	0.91	6.00	-	0.30	厂家27	0M41T	2.65	1.26	5.87	-	0.20
	2011171	3.45	0.96	5.39	-	0.34		0M46T	2.22	0.93	6.38	-	0.20
	2102041	2.31	0.85	5.39	-	0.24		0M47T	2.21	0.89	6.25	-	0.24
厂家16	21010204	2.24	1.18	6.91	-	0.21	厂家28	2011041	3.35	1.23	6.71	-	0.36
	21010206	2.38	1.05	6.12	-	0.22		2012060	1.59	1.25	6.40	-	0.41
	21030203	2.06	0.89	5.49	-	0.17		2012063	1.68	1.26	5.87	-	0.35
厂家17	201203-08	2.96	0.76	6.36	-	0.19	厂家29	1909246010	3.51	0.95	7.23	-	0.28
	201203-09	2.81	0.71	5.34	-	0.18		1911320010	3.46	1.02	7.52	-	0.35
	201203-10	2.71	0.70	6.63	-	0.19		1912320040	3.49	0.92	6.88	-	0.33
厂家18	190515	2.41	1.17	6.47	-	0.20	厂家30	191207	2.22	0.95	7.24	-	0.29
	201217	2.73	0.90	6.07	-	0.21		200202	2.20	0.92	6.21	-	0.32
	210133	2.76	0.98	5.49	-	0.20		210304	2.15	0.93	7.96	-	0.41
厂家19	18091401	2.08	0.74	12.98	-	0.36	厂家31	201107	2.25	1.00	7.16	-	0.28
	19103101	1.21	0.75	8.35	-	0.33		210102	2.69	1.14	7.55	-	0.30
	21032001	1.22	1.01	7.70	-	0.28	厂家32	190333	2.91	1.11	8.24	-	0.60
厂家20	0219011	3.18	1.02	7.85	-	0.50		201108	3.31	0.86	8.16	-	0.35
	0220019	4.32	0.91	7.10	-	0.20		210307	4.99	0.86	6.78	-	0.22

1 863 mg/kg。结果表明,复方甘草片中Pb, Cd, As, Hg, Cu含量均低于评估限度,危害风险较低。

### 3 讨论

本研究中建立了同时测定复方甘草片中Pb, Cd, As, Hg, Cu含量的ICP-MS法,经方法学验证,该方法操作简单、精密度高、准确度高、灵敏度高。对92批样品进行重金属及有害元素Pb, Cd, As, Hg, Cu残留量测定,参照2020年版《中国药典(四部)》通则9302 中药有害残留物限量制定指导原则,拟订复方甘草片中Pb, Cd, As, Hg, Cu的限度值。

本研究中涉及生产企业共32家,占全国复方甘草片生产企业的88.89%,样品能代表全国复方甘草片的整体情况。结果表明,不同产地的复方甘草片元素杂质含量基本相当且风险均较低。目前,我国生产的复方甘草片中5种重金属及有害元素含量均较低,可保障公众用药安全。此外,本研究中为复方甘草片的质量控制和品质评价提供了基础资料和理论依据,有利于进一步完善复方甘草片的质量标准。

### 参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: