

中图分类号: R932; R284.1; R286.0
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.19.022

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)19-0104-03



电感耦合等离子体质谱法测定保儿宁颗粒中5种有害元素含量*

张磊, 李伟[△], 黄玮, 金礼

(江苏省徐州市检验检测中心, 江苏 徐州 221000)

摘要:目的 建立测定保儿宁颗粒中铅(Pb)、镉(Cd)、汞(Hg)、砷(As)、铜(Cu)5种有害元素含量的电感耦合等离子体质谱法。方法 采用微波消解法对样品进行前处理,通过在线加入内标锗(Ge)、铟(In)、铋(Bi)元素校正基体效应和干扰。采用跳峰采集模式,等离子气流量为15.0 L/min,蠕动泵转速为0.10 r/s,雾化室温度为2℃,氦气流量为5 mL/min,辅助气流量为1.2 L/min,载气流量为0.8 L/min,射频功率为1550 W。结果 Pb, Cd, Hg, As, Cu的质量浓度分别在1.987~99.35 ng/mL、0.100~5.00 ng/mL、1.032~5.00 ng/mL、0.100~51.60 ng/mL、10.075~503.75 ng/mL范围内与待测元素和内标响应值的比值线性关系良好($r \geq 0.9997$, $n = 6$);精密度和重复性试验结果的RSD均小于10%($n = 6$);平均加样回收率分别为94.65%, 105.52%, 100.88%, 109.35%, 96.87%, RSD分别为5.17%, 2.68%, 6.87%, 2.06%, 1.34%($n = 9$)。20批样品中5种有害元素的含量均低于规定限度,总含量为0.0598~0.8798 mg/kg。结论 所建立的方法操作简便、结果准确、灵敏度高,可用于保儿宁颗粒中5种有害元素的含量测定。

关键词:保儿宁颗粒;有害元素;电感耦合等离子体质谱法;含量测定

Content Determination of Five Harmful Elements in Bao'erning Granules by ICP-MS

ZHANG Lei, LI Wei, HUANG Wei, JIN Li

(Xuzhou Inspection and Testing Center, Xuzhou, Jiangsu, China 221000)

Abstract: **Objective** To establish an inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) method for the content determination of five harmful elements [lead (Pb), cadmium (Cd), mercury (Hg), arsenic (As), and copper (Cu)] in Bao'erning Granules. **Methods** Microwave digestion was used for sample pretreatment, and the matrix effect and interference were corrected by adding internal standards of germanium (Ge), indium (In), and bismuth (Bi) elements online. Peak jumping acquisition mode was adopted, the plasma gas flow rate was 15.0 L/min, the peristaltic pump speed was 0.10 r/s, the atomization chamber temperature was 2℃, the flow rate of helium gas was 5 mL/min, the flow rate of auxiliary gas was 1.2 L/min, the flow rate of carrier gas was 0.8 L/min, and the RF power was 1550 W. **Results** The linear ranges of Pb, Cd, Hg, As, and Cu were 1.987-99.35 ng/mL, 0.100-5.00 ng/mL, 1.032-5.00 ng/mL, 0.100-51.60 ng/mL, 10.075-503.75 ng/mL ($r \geq 0.9997$, $n = 6$), respectively. The RSDs of precision and repeatability test results were all lower than 10% ($n = 6$). The average recoveries of Pb, Cd, Hg, As, and Cu were 94.65%, 105.52%, 100.88%, 109.35%, and 96.87%, with RSDs of 5.17%, 2.68%, 6.87%, 2.06%, and 1.34% ($n = 9$), respectively. The content of five harmful elements in twenty batches of samples was lower than the specified limit, with a total content of 0.0598-0.8798 mg/kg. **Conclusion** The established method is easy, accurate, reliable, and highly sensitive, which can be used for the content determination of five harmful elements in Bao'erning Granules.

Key words: Bao'erning Granules; harmful elements; ICP-MS; content determination

保儿宁颗粒由黄芪(炙)、白术、防风、芦根、鸡内金、茯苓、山药(炒)7味中药材加工制成,具有益气固表、健脾醒脾功效,用于治疗脾肺气虚所致神倦纳呆、面黄肌瘦、烦躁不宁、表虚自汗、易感风邪等症^[1]。其质量标准收载于《卫生部药品标准 中药成方制剂(第十五册)》,但仅有理化鉴别项,无法有效控制制剂的质量^[2]。由于土壤和水源污染、自身蓄积或伴生、加工方式不当等,部分中药材中重金属及有害元素含量偏高,严重影响了用药安全。重金属元素半衰期长、不易分解,在人体内易蓄积,当蓄积到一定量时可导致各种疾病。

中成药直接为患者使用,原辅料存在的安全风险可能直接向制剂转移,外源性污染会通过中成药的服用进入人体,故其安全性控制应更严格。2020年版《中国药典(四部)》明确指出,儿童使用的药物应严格控制残留物标准限值^[3]。电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法能同时快速测定多种元素,其操作简单、分析迅速、检测限低、灵敏度高,已广泛用于中药饮片、制剂及原料药中重金属及有害元素的检测^[4-8]。为更好地控制制剂质量,本研究中采用ICP-MS法测定保儿宁颗粒中铅(Pb)、镉(Cd)、汞(Hg)、砷(As)、铜(Cu)5种有害元素的

*基金项目:江苏省市场监督管理局科技计划项目[KJ2022033]。

第一作者:张磊,女,硕士,高级工程师,研究方向为中药检验与质量标准,(电子信箱)zhangleijisxz@163.com。

[△]通信作者:李伟,男,大学本科,药师,研究方向为中药检验与质量标准,(电子信箱)liweijisxz1@163.com。

含量,为该制剂的质量控制提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 7900 型 ICP 仪(美国 Agilent 公司); Multi-wave PRO 型微波消解仪(奥地利安东帕 < 中国 > 有限公司); XSR205DU / AC 型电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司,精度为十万分之一); Milli-Q 型超纯水处理系统(美国 Millipore 公司)。

1.2 试剂

多元素混合对照溶液(中国食品药品检定研究院,批号为 6100014-201701, Pb, Cd, Hg, As, Cu 质量浓度分别为 198.7, 10.0, 10.0, 103.2, 1 007.5 $\mu\text{g} / \text{mL}$); 金(Au)单元素标准溶液[核工业北京化工冶金研究院,批号为 GBW(E)080175,质量浓度为 100 $\mu\text{g} / \text{mL}$]; 混合内标溶液[含锗(Ge)、铟(In)、铋(Bi),国家有色金属及电子材料分析测试中心,批号为 22D21014,质量浓度为 10.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$]; 铈(Ce)、钴(Co)、锂(Li)、镁(Mg)、钛(Ti)、钇(Y)混合标准溶液的调谐溶液(安捷伦科技有限公司,质量浓度为 1.0 $\mu\text{g} / \text{L}$); 硝酸(优级纯,永华化学股份有限公司); 水为超纯水; 保儿宁颗粒(江苏颐海药业有限责任公司,批号分别为 20501, 220102, 220601, 210806, 220202, 220603, 210401, 230203, 220602, 220508, 220507, 220506, 210303, 210502, 230210, 220505, 220506, 230206, 210105, 220101, 编号为 1-20)。

2 方法与结果

2.1 试验条件

等离子气流量: 15.0 L / min; 蠕动泵转速: 0.10 r / s; 雾化室温度: 2 $^{\circ}\text{C}$; 氦气流量: 5 mL / min; 辅助气流量: 1.2 L / min; 载气流量: 0.8 L / min; 射频功率: 1 550 W; 跳峰采集模式; 采样深度: 10 mm; 重复次数: 3 次; 扫描次数: 100 次。

2.2 溶液制备

精密量取多元素混合对照溶液适量,用 10% 硝酸溶液稀释成含 Pb, Cd, Hg, As, Cu 质量浓度分别为 1.987, 0.100 0, 0.100 0, 1.032, 10.075 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 的混合标准贮备液。另取 Au 单元素标准溶液适量,用 10% 硝酸溶液稀释成质量浓度为 1 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 的 Au 单元素标准贮备液。

精密量取混合标准贮备液 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 mL, 分别置 100 mL 容量瓶中,加 10% 硝酸制成系列质量浓度的混合对照品溶液(配制时分别加入 Au 单元素标准贮备液 0.4 mL)。

取样品(编号为 2)0.5 g,精密称定,置微波消解仪中,加硝酸 5 mL,先升温 10 min 至 100 $^{\circ}\text{C}$,保持 5 min,功率为 700 W;再升温 10 min 至 200 $^{\circ}\text{C}$,保持 30 min,功率为 1 400 W。消解液冷却至 60 $^{\circ}\text{C}$ 以下,110 $^{\circ}\text{C}$ 温度下赶酸

至无棕黄色酸雾挥出,取出消解罐,放冷,消解液转移至 50 mL 容量瓶中,用少量水洗涤消解罐 3 次,合并洗涤液,置容量瓶中,加 Au 单元素标准贮备液 0.2 mL,加水定容,即得供试品溶液。同法制备缺样品的空白溶液。

2.3 方法学考察

线性关系考察:精密量取 2.2 项下系列混合对照品溶液,按 2.1 项下试验条件进样测定,以待测元素质量浓度为横坐标($X, \text{ng} / \text{mL}$)、待测元素与内标响应值的比值为纵坐标(Y)进行线性回归。结果见表 1,表明各有害元素在各自质量浓度范围内和待测元素与内标响应值的比值线性关系良好。

表 1 线性关系考察结果($n = 6$)

Tab. 1 Results of the linear relation test ($n = 6$)

元素	内标	回归方程	r	线性范围(ng / mL)
Pb	Bi	$Y = 7.301 \times 10^{-3}X + 5.908 \times 10^{-3}$	0.999 8	1.987~99.35
Cd	In	$Y = 4.199 \times 10^{-3}X + 1.015 \times 10^{-5}$	0.999 8	0.100~5.00
Hg	Bi	$Y = 1.467 \times 10^{-3}X + 2.782 \times 10^{-6}$	0.999 7	1.032~5.00
As	Ge	$Y = 8.196 \times 10^{-3}X + 8.678 \times 10^{-5}$	0.999 7	0.100~51.60
Cu	Ge	$Y = 7.771 \times 10^{-2}X + 5.572 \times 10^{-2}$	0.999 9	10.075~503.75

检测限(LOD)确定:取空白溶液,连续进样测定 11 次,记录仪器响应值,以其 3 倍标准偏差对应的质量浓度作为仪器的 LOD。结果 Pb, Cd, Hg, As, Cu 的 LOD 分别为 0.0060, 0.0011, 0.0059, 0.0078, 0.0346 ng / mL 。

精密度试验:取 Pb, Cd, Hg, As, Cu 质量浓度分别为 0.019 87, 0.010 32, 0.001 00, 0.001 00, 0.100 80 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 的混合对照品溶液适量,按 2.1 项下试验条件连续进样测定 6 次。结果 Pb, Cd, Hg, As, Cu 含量的 RSD 分别为 0.57%, 1.15%, 1.41%, 0.47%, 0.63% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

重复性试验:取样品(编号为 2)适量,按 2.2 项下方法平行制备供试品溶液 6 份,按 2.1 项下试验条件进样测定。结果 Pb, Cd, Hg, As, Cu 含量的 RSD 分别为 7.30%, 8.77%, 8.83%, 2.17%, 4.42% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取样品(编号为 2)0.5 g,精密称定,平行 9 份,精密加入 2.2 项下混合标准贮备液 25, 50, 100 μL ,各 3 份,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.1 项下试验条件进样测定,计算回收率。结果 Pb, Cd, Hg, As, Cu 的平均加样回收率分别为 94.65%, 105.52%, 100.88%, 109.35%, 96.87%, RSD 分别为 5.17%, 2.68%, 6.87%, 2.06%, 1.34% ($n = 9$),表明方法准确度良好。

2.4 样品含量测定

取 20 批样品(编号为 1-20),按 2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.1 项下试验条件进样测定,计算 5 种有害元素的含量。结果见表 2。

表 2 20 批样品中 5 种有害元素含量测定结果(mg / kg)
Tab. 2 Results of the content determination of five harmful elements in 20 batches of samples (mg / kg)

编号	Pb	Cd	As	Cu	Hg	合计
1	0.070 8	0.001 0	0.092 3	0.715 0	0.000 7	0.879 8
2	0.090 8	0.001 2	0.081 2	0.193 1	0.001 0	0.367 3
3	0.059 6	0.001 2	0.084 7	0.122 7	0.000 4	0.268 6
4	0.069 0	0.000 8	0.088 7	0.709 5	0.000 2	0.868 2
5	0.047 1	0.000 3	0.053 6	—	—	0.101 0
6	0.069 2	—	—	—	—	0.069 2
7	0.164 7	—	—	—	—	0.164 7
8	0.099 3	0.000 2	0.019 9	0.156 3	—	0.275 7
9	0.051 7	0.000 4	—	0.007 7	—	0.059 8
10	0.092 0	0.000 3	—	0.011 6	—	0.103 9
11	0.101 4	—	—	—	—	0.101 4
12	0.083 8	0.000 3	—	0.128 8	—	0.212 9
13	0.085 2	0.000 7	0.004 5	0.065 7	—	0.156 1
14	0.165 2	0.000 3	—	0.067 8	—	0.233 3
15	0.097 5	—	—	0.002 3	—	0.099 8
16	0.096 7	0.000 2	—	0.011 3	—	0.108 2
17	0.094 6	0.000 2	—	0.008 4	—	0.103 2
18	0.102 3	0.000 1	—	0.001 1	—	0.103 5
19	0.086 0	0.000 7	—	0.069 0	—	0.155 7
20	0.070 5	0.001 0	0.091 9	0.712 1	0.000 7	0.876 2

注：— 为未检出。

Note: — refers to not detected.

3 讨论

中药重金属及有害元素残留严重影响药品质量和公众健康,目前中成药中重金属及有害元素残留风险评估尚未引起足够重视。有研究显示,中成药中重金属及有害元素整体安全状况一般,口服液、糖浆剂、合剂、酏剂、注射剂的风险较低,丸剂、胶囊剂、片剂、散剂等的风险较高,应重视上述剂型中重金属及有害元素的残留风险,尤其是原粉制剂中 Hg, Pb, As 的残留风险^[9-11]。2020 年版《中国药典(一部)》中仅对保儿宁颗粒处方中黄芪药材和饮片中重金属及有害元素进行限量要求^[12],未对处方中其他药材的重金属及有害元素进行限度规定,难以控制制剂质量。ICP-MS 技术广泛用于不同剂型中成药的重金属和有害微量元素的检测^[13-15]。本研究采用微波消解法对样品进行前处理,由于 Hg 元素沸点较低,As 元素加热易产生剧毒蒸气^[16],故赶酸温度选择 110℃。为减少样品污染,量瓶均为聚乙烯塑料瓶,使用前用 20% 硝酸溶液浸泡过夜。

根据 2020 年版《中国药典(四部)》制剂通则项下规定,中药注射剂中重金属及有害元素 Pb, Cd, Hg, As, Cu 的残留限量,按每日最大使用量计算分别为 12, 3, 2, 6, 150 μg^[2]。本研究中按 20 倍注射 / 口服吸收差异系数折

算^[17],根据保儿宁颗粒的日最高服用量为 18 g,计算得其 Pb, Cd, Hg, As, Cu 的限度分别为 13. 33, 3. 33, 2. 22, 6. 67, 166. 67 mg / kg。本研究结果显示,20 批样品中 Pb, Cd, Hg, As, Cu 的含量均远低于限度,提示保儿宁颗粒无有害元素残留风险。

综上所述,本研究中所建立的方法操作简便、结果准确、灵敏度高,可用于样品中 5 种有害元素的含量测定。

参考文献

[1] 刘加元,张建超. HPLC 法同时测定保儿宁颗粒中 10 种成分[J]. 中成药,2020,42(7):1709-1713.

[2] WS₃-B-2949-98, 中华人民共和国卫生部药品标准 中药成方制剂(第 15 册)[S].

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2020:520-522.

[4] 袁秀泽,黄招光,朱建蒙,等. 加味藿香正气丸中 5 种重金属残留量测定及风险评估[J]. 中成药,2021,43(12):3536-3539.

[5] 崔 灿,王 琳. ICP-MS 法测定鸭跖草中 6 种有害元素的含量[J]. 天津药学,2022,34(5):18-23.

[6] 钱 洲,毕秋左. ICP-MS 法测定防风通圣丸中 5 种重金属元素[J]. 中成药,2022,44(10):3296-3298.

[7] 肖苏萍,尚兴朴,郭 凯,等. 玉屏风处方原料农药残留和重金属及有害元素分析[J]. 中国现代中药,2020,22(1):108-111.

[8] 聂黎行,查祎凡,左甜甜,等. 基于 ICP-MS 和对照制剂的牛黄清胃丸中重金属及有害元素残留量测定及风险评估[J]. 中国中药杂志,2019,44(1):82-87.

[9] 聂黎行,钱秀玉,蒋沁悦,等. 中成药中重金属及有害元素残留分析、风险评估和限量制定建议[J]. 药学学报,2020,55(11):2695-2701.

[10] 左甜甜,申明睿,张 磊,等. 中药中重金属及有害元素限量标准的制定及有关问题的思考[J]. 药物分析杂志,2023,43(4):701-711.

[11] 唐艳梅,蔡 苇,李 冰,等. 中药方剂药材及其煎煮液中 5 种重金属及 As 的测定[J]. 中成药,2021,43(1):181-184.

[12] 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,2020:315-316.

[13] 许家琦,孔秀芹,高小春. 浅谈 ICP-MS 技术在中成药重金属和有害元素检测中的应用[J]. 山东化工,2023,52(5):91-93.

[14] 李成森,刘天竹,张 晔,等. 五海瘰癧丸中 17 种重金属及有害元素残留量测定及风险评估[J]. 中国药业,2021,30(19):65-69.

[15] 刘 锐,高秀梅,乔敏莎,等. ICP-MS 法测定消渴清颗粒原料药材中 15 种重金属和有害元素及其不确定度评估[J]. 药物分析杂志,2019,39(4):685-692.

[16] 汪元亮,肖小武,朱碧君,等. 采用微波消解-电感耦合等离子体质谱法对中药制剂参鹿补片中 20 种元素的筛查及相容性研究[J]. 中国新药杂志,2023,32(10):1064-1072.

[17] 苏章轩,张恺东,刘潇潇. ICP-MS 法测定胃苏颗粒中 6 种有害元素的含量[J]. 今日药学,2020,30(9):625-628.

(收稿日期:2023-10-27;修回日期:2024-04-15)