

中图分类号: R932; R284.1; R286.0 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)15-0091-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.15.015



愈伤灵胶囊中 27 种元素筛查及相关风险评估*

张永萍¹, 李永鹏², 卜晨琛², 刘学良², 刘亚蓉³, 韩达斌^{2Δ}

(1. 青海省海东市食品药品和质量技术检验检测中心, 青海 海东 810600; 2. 青海省药品审评核查中心, 青海 西宁 810000; 3. 青海省药品检验检测院, 青海 西宁 810000)

摘要:目的 建立测定愈伤灵胶囊中 27 种元素含量的电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法,并对重金属及有害元素进行风险评估。方法 采用微波消解法进行样品前处理。采用 ICP-MS 法测定愈伤灵胶囊中的铅(Pb)、镉(Cd)、砷(As)、汞(Hg)、铜(Cu)、铬(Cr)、锂(Li)、铍(Be)、硼(B)、镁(Mg)、铝(Al)、钾(K)、钙(Ca)、钛(Ti)、钒(V)、锰(Mn)、钴(Co)、镍(Ni)、锌(Zn)、镓(Ga)、硒(Se)、锶(Sr)、钼(Mo)、银(Ag)、锡(Sn)、锑(Sb)、钡(Ba) 27 种元素的含量。高频功率为 1.2 kW,辅助气流速为 1.1 L/min,等离子体气流速为 8.0 L/min,载气流速为 0.7 L/min,雾化室温度为 5℃,高频频率为 27.12 MHz,碰撞气种类为 He,池电压为 -21 V,碰撞气流速为 6.0 mL/min,能量过滤器电压为 7.0 V。并根据 27 种元素的含量测定结果进行风险评估,按风险评估基本步骤,考虑暴露频率、暴露年限、平均寿命等因素计算重金属及有害元素 Pb, Cd, As, Hg, Cu, Cr 的最大限量理论值。结果 27 种元素均在各自质量浓度范围内与响应值线性关系良好($r > 0.995$),精密度、重复性试验的 RSD 均小于 3.0% ($n = 6$);加样回收率为 85.12%~99.35%, RSD 均小于 3.5% ($n = 6$)。多元素测定结果表明,愈伤灵胶囊中人体所必需的微量元素 Mg, Mn, Zn, Ca 含量较丰富,其含量范围分别为 2 191.33~4 959.36 mg/kg、75.60~214.48 mg/kg、48.74~319.88 mg/kg、304.82~1 129.51 mg/kg。风险评估结果显示,有 18 批(69.23%)愈伤灵胶囊中 Pb 的靶标危害系数(THQ) > 1, 3 批(11.54%)Cr 的 THQ > 1, 2 批(7.69%)As 的 THQ > 1。Pb, As, Cr 最大限量理论值分别为 26, 60, 60 mg/kg。结论 所建立的方法操作简便,结果准确,可为愈伤灵胶囊的安全用药及质量评价提供参考。

关键词: 电感耦合等离子体质谱法;愈伤灵胶囊;重金属;有害元素;风险评估;最大限量理论值

Screening and Risk Assessment of 27 Elements in Yushangling Capsules

Zhang Yongping¹, Li Yongpeng², Bu Chenchen², Liu Xueliang², Liu Yarong³, Han Dabin^{2Δ}

(1. Haidong Inspection and Testing Center for Food Drug and Quality Technical, Haidong, Qinghai 810600, China; 2. Qinghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Xining, Qinghai 810000, China; 3. Qinghai Provincial Institutes of Drug Control, Xining, Qinghai 810000, China)

Abstract: Objective To establish an inductively-coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method for the content determination of 27 elements in Yushangling Capsules, and to conduct risk assessment of heavy metals and hazardous elements in Yushangling Capsules. **Methods** Microwave digestion was used for sample pretreatment. The ICP-MS method was used to determine the content of 27 elements [lead (Pb), cadmium (Cd), arsenic (As), mercury (Hg), copper (Cu), chromium (Cr), lithium (Li), beryllium (Be), boron (B), magnesium (Mg), aluminum (Al), potassium (K), calcium (Ca), titanium (Ti), vanadium (V), manganese (Mn), cobalt (Co), nickel (Ni), zinc (Zn), gallium (Ga), selenium (Se), strontium (Sr), molybdenum (Mo), silver (Ag), tin (Sn), antimony (Sb), and barium (Ba)] in Yushangling Capsules. The power of high-frequency was 1.2 kW, the flow rate of auxiliary gas was 1.1 L/min, the flow rate of plasma gas was 8.0 L/min, the flow rate of carrier gas was 0.7 L/min, and the

*基金项目: 青海省科技计划项目[2025-ZJ-603]。

第一作者: 张永萍, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为食品药品检验检测, (电子信箱)453460131@qq.com。

Δ通信作者: 韩达斌, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为药品审评核查, (电子信箱)314274513@qq.com。

省卫生健康委员会 云南省林业和草原局 云南省药品监督管理局关于公布云南省道地药材名录(2024版)的通知:云农特[2024]6号[A/OL]. 2024-08-19. https://nync.yn.gov.cn/html/2024/zuixinwenjian_0819/1414073.html.
[12] 陈士林, 刘安, 李琦, 等. 中药饮片标准汤剂研究策略[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1367-1375.
[13] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的通告(2021年第16号)[A/OL]. 2021-01-26. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20210210145453181.html>.
[14] 云南药品监督管理局. 云南省药品监督管理局关于发布实施《云南省中药配方颗粒标准》(第一批)的公告(2021年第21号)[A/OL]. 2021-10-29. https://mpa.yn.gov.cn/zfxgk/fdzdgknr/gsgg/202110/t20211029_1232800.html.
[15] 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.
[16] 中华人民共和国卫生部, 国家中医药管理局. 卫生部 国家中医药管理局关于印发医疗机构中药煎药室管理规范的通知: 国中医药发[2009]3号[A/OL]. 2009-03-27. <http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-25/6577.html>.
(收稿日期: 2025-01-02; 修回日期: 2026-02-10)

temperature of the fog chamber was 5 °C. The frequency of high – frequency was 27.12 MHz, the collision gas type was He, the pool voltage was – 21 V, the flow rate of collision gas was 6.0 mL / min, and the energy filter voltage was 7.0 V. A risk assessment was conducted according to the results of content determination of 27 elements, and the maximum limit theoretical values of heavy metals and hazardous elements Pb, Cd, As, Hg, Cu, and Cr were calculated based on factors such as exposure frequency, exposure years, and average life according to the basic steps of risk assessment. **Results** All 27 elements showed good linear relationships with response values within their respective mass concentration ranges ($r > 0.995$), and the *RSDs* of the precision and repeatability tests were lower than 3.0% ($n = 6$). The recovery rates of 27 elements ranged from 85.12% to 99.35%, and the *RSDs* were lower than 3.5% ($n = 6$). The results of multi – element determination showed that the essential trace elements Mg, Mn, Zn, and Ca for the human body were abundant in Yushangling Capsules, with content ranges of 2 191.33 – 4 959.36 mg / kg, 75.60 – 214.48 mg / kg, 48.74 – 319.88 mg / kg, 304.82 – 1 129.51 mg / kg, respectively. The risk assessment results showed that there were eighteen batches (69.23%) of Yushangling Capsules with a target hazard quotient (*THQ*) of Pb > 1, three batches (11.54%) with a *THQ* of Cr > 1, and two batches (7.69%) with a *THQ* of As > 1. The theoretical maximum limits of Pb, As, and Cr were 26, 60, and 60 mg / kg, respectively. **Conclusion** The established method is simple, and accurate, which can provide a reference for the safe use and quality evaluation of Yushangling Capsules.

Key words: ICP – MS; Yushangling Capsules; heavy metals; hazardous elements; risk assessment; theoretical maximum limit value

愈伤灵胶囊为硬胶囊制剂,临床主要用于治疗跌打挫伤,筋骨淤血、肿痛等症,由土鳖虫、红花、自然铜(煅)、冰片、黄瓜子(炒)、续断、三七、当归八味药材和落新妇提取物组方^[1]。除落新妇为提取物外,其余均为原药材直接投料,原辅料中存在的安全隐患可能直接传递至成品制剂,而外源性污染物也会通过服用过程进入人体,因此对其安全性的管控需更严苛。当前,中成药中重金属及有害元素健康风险的评估尚未引起足够重视。受土壤和水源污染、药材自身蓄积或伴生、加工工艺不当等因素影响,部分中药中重金属及有害元素含量超标问题突出,近年来,电感耦合等离子体质谱(ICP – MS)法已广泛用于中成药中多元素的同时测定^[2–3],多项研究对不同品种中成药开展了重金属残留风险评估^[4–5],结果表明原粉入药制剂的安全风险尤为突出。这不仅严重威胁中药的用药安全与公众健康,还引发了国内外的广泛关注,成为制约中药走向国际市场的重要障碍^[6–8]。本研究中依托国家评价性抽验任务,对全国9家生产企业的26批愈伤灵胶囊中27种元素进行含量测定,针对该制剂中重金属及有害元素的残留特征开展了安全性分析。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

MARS 6型微波消解仪(美国CEM公司);SQP型电子天平(德国Sartorius公司,精度为万分之一);Milli – Q advantage A10型超纯水系统(美国Merck Millipore公司);ICPMS – 2030型电感耦合等离子体质谱仪(日本Shimadzu公司)。

1.2 试药

铈(Re)单元素标准品溶液(批号为958373),铑(Rh)单元素标准品溶液(批号为570970),质量浓度均为1 000 μg / mL,均购自美国Inorganic Ventures公

司;锂(Li)、铍(Be)、硼(B)、镁(Mg)、铝(Al)、钾(K)、钙(Ca)、钛(Ti)、钒(V)、铬(Cr)、锰(Mn)、钴(Co)、镍(Ni)、铜(Cu)、锌(Zn)、镓(Ga)、硒(Se)、砷(As)、锶(Sr)、钼(Mo)、铅(Pb)、银(Ag)、镉(Cd)、锡(Sn)、锑(Sb)、钡(Ba)混合标准品溶液(批号为20D5365,质量浓度为100 μg / mL),汞(Hg)单元素标准品溶液(批号为19C034 – 1,质量浓度为1 000 μg / mL),均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心;硝酸(优级纯,德国Merck KGaA公司,质量分数为65%);水为超纯水;共收集全国9家生产企业(编号为A – I)的26批样品(编号为YP01 – YP26)。

2 方法与结果

2.1 ICP – MS工作条件

高频功率:1.2 kW;辅助气流速:1.1 L / min;炬管类型:Mini;雾化室:旋流;采样深度:5.0 mm;等离子体气流速:8.0 L / min;载气流速:0.7 L / min;雾化器类型:同心;雾化室温度:5 °C;高频频率:27.12 MHz;碰撞气种类:He;池电压:– 21 V;碰撞气流速:6.0 mL / min;能量过滤器电压:7.0 V。

2.2 溶液制备

标准品溶液:精密量取混合标准品溶液及Hg单元素标准品溶液各适量,用5%硝酸稀释成含锂Li, Be, B, Mg, Al, K, Ca, Ti, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Se, As, Sr, Mo, Pb, Ag, Cd, Sn, Sb, Ba, Hg元素质量浓度均为10 μg / mL的标准品贮备液,再用5%硝酸依次稀释成质量浓度分别为0, 1.0, 2.0, 6.0, 10.0, 40.0, 80.0, 100.0 ng / mL的系列标准品溶液。

内标溶液:分别精密量取Re和Rh单元素标准品溶液各适量,用5%硝酸稀释成Re, Rh元素质量浓度均为100 ng / mL的混合溶液,作为内标溶液。

供试品溶液:取样品约0.5 g,精密称定,置微波消

解罐中,加5%硝酸5.0 mL,密闭,置微波消解仪中,5 min升温至100℃、保持3 min,2 min升温至150℃、保持3 min,5 min升温至190℃、保持10 min;消解完全后,冷却至室温,将消解液转移至50 mL容量瓶中,用少量水洗涤消解罐,洗液并入容量瓶,加水定容,摇匀,即得。

空白对照溶液:取微波消解罐,加5%硝酸5.0 mL,密闭,按供试品溶液相同微波消解程序消解,冷却,转移至50 mL容量瓶中,加水定容,摇匀,即得。

2.3 方法学考察

线性关系考察:取2.2项下系列标准品溶液适量,按2.1项下ICP-MS工作条件进样测定,以标准品溶液质量浓度(X , ng/mL)为横坐标、响应值(Y)为纵坐标绘制标准曲线,各元素在0~100.0 ng/mL的质量浓度范围内与响应值线性关系均良好($r > 0.995$)。详见表1。

表1 27种元素方法学考察结果

Tab. 1 Results of the methodological investigation of 27 elements						
元素	回归方程	r	RSD(% , $n=6$)		加样回收试验(% , $n=6$)	
			精密度试验	重复性试验	平均回收率	RSD
Li	$Y=96.330\,0\,X+15.397\,4$	0.999 4	2.01	2.98	88.97	3.02
Be	$Y=84.516\,6\,X+0.670\,5$	0.999 2	1.45	2.12	92.39	2.33
B	$Y=52.824\,7\,X+69.533\,6$	0.999 7	1.56	0.99	89.66	2.41
Mg	$Y=602.665\,7\,X+5\,489.902\,3$	0.998 8	1.37	1.25	92.13	2.04
Al	$Y=183.466\,6\,X+1\,844.430\,3$	0.996 0	2.02	1.79	89.01	3.12
K	$Y=622.526\,2\,X+18\,181.706\,1$	0.997 4	2.19	1.23	93.26	2.57
Ca	$Y=37.399\,5\,X+404.471\,7$	0.997 0	1.05	1.34	91.43	2.66
Ti	$Y=233.213\,8\,X+2\,260.638\,4$	0.997 4	1.09	1.55	93.45	2.19
V	$Y=11\,288.277\,2\,X+467.156\,5$	0.999 6	2.11	1.66	89.61	1.04
Cr	$Y=15\,985.151\,7\,X+22\,274.936\,8$	0.998 6	2.01	2.09	87.56	1.93
Mn	$Y=8\,736.058\,1\,X+3\,106.096\,5$	0.999 5	1.94	2.12	86.36	2.73
Co	$Y=29\,666.332\,0\,X+1\,342.012\,3$	0.999 0	1.24	1.20	90.34	2.05
Ni	$Y=8\,118.180\,3\,X+5\,186.596\,9$	0.999 3	1.22	2.17	90.45	2.18
Cu	$Y=23\,249.544\,8\,X+10\,670.263\,0$	0.999 4	0.96	2.54	91.03	2.87
Zn	$Y=634.761\,2\,X+8\,758.682\,5$	0.996 0	1.45	1.38	87.35	3.05
Ga	$Y=4\,488.918\,4\,X+69.417\,3$	0.999 4	1.92	1.76	88.90	2.79
Se	$Y=5.351\,7\,X+18.036\,1$	0.995 5	2.04	1.87	91.34	3.01
As	$Y=2\,183.335\,5\,X+99.900\,4$	0.999 5	2.09	1.94	91.25	3.45
Sr	$Y=1\,044.060\,5\,X+626.812\,2$	0.999 4	2.13	1.87	95.23	0.56
Mo	$Y=9\,850.226\,8\,X+3\,807.082\,0$	0.999 5	1.11	1.08	91.01	1.46
Pb	$Y=9.603\,1\,X+33.996\,7$	0.999 3	1.54	1.43	99.35	1.33
Ag	$Y=48\,588\,X+2\,534.679\,1$	0.995 3	1.67	1.99	85.12	0.89
Cd	$Y=8\,781.729\,6\,X+100.094\,4$	0.999 3	1.92	2.09	86.88	3.12
Sn	$Y=14\,822.296\,4\,X+10\,804.802\,9$	0.999 3	1.33	2.13	87.39	3.19
Sb	$Y=16\,672.171\,3\,X+1\,888.750\,8$	0.999 7	2.45	2.97	97.04	0.45
Ba	$Y=46.397\,6\,X+1\,490.066\,6$	0.995 9	2.14	2.66	89.21	0.99
Hg	$Y=113.397\,6\,X+1\,023.021\,5$	0.999 2	2.03	2.15	90.30	0.95

精密度试验:精密量取2.2项下质量浓度为40 ng/mL的混合标准品溶液适量,按2.1项下ICP-MS工作条件

连续进样测定6次,采用内标校正的标准曲线法计算各元素的含量。结果各元素含量的RSD为0.96%~2.45% ($n=6$),表明仪器精密度良好。详见表1。

重复性试验:取样品(编号为YP01)适量,精密称定,按2.2项下方法制备供试品溶液,平行6份,按2.1项下ICP-MS工作条件进样测定,采用内标校正的标准曲线法计算各元素的含量。结果各元素含量的RSD为0.99%~2.98% ($n=6$),表明方法重复性良好。详见表1。

加样回收试验:取样品(编号为YP01)0.5 g,精密称定,加入质量浓度为10 μ g/mL的标准品贮备液0.1 mL,按2.2项下方法制备供试品溶液,平行6份,按2.1项下ICP-MS工作条件进样测定,并计算回收率。结果回收率为85.12%~99.35%,RSD为0.45%~3.45% ($n=6$),符合痕量检测要求。详见表1。

2.4 样品含量测定

取9家生产企业(编号为A-I)的26批样品(编号为YP01-YP26)各适量,精密称定,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下ICP-MS工作条件进样测定,采用内标校正的标准曲线法计算各批样品中27种元素的含量,结果见表2。

2.5 多元素风险评估^[8-12]

2.5.1 健康风险评估方法

中成药的健康风险评价包括危害识别、危害特征描述、暴露评估、风险特征描述4个核心步骤。本研究中以此次对愈伤灵胶囊中重金属及有害元素Pb, Cd, As, Hg, Cu, Cr的健康风险展开评估。

2.5.2 危害识别与危害特征描述

危害特征描述是剂量-反应关系评估,其核心是依据毒理学或流行病学方面的数据,对人群摄入或吸收重金属及有害元素的暴露剂量,与由此引发的针对该物质的毒理学改变(毒性反应)间的关联性展开定量分析,进而确定健康指导值。联合国粮食及农业组织/世界卫生组织(WHO)食品添加剂联合专家委员会(JECFA)不定期对重金属进行风险评估,结果规定Cd的每月可耐受摄入量为0.025 mg/kg,无机Hg的每周可耐受摄入量(PTWI)为4.0 μ g/kg, Cu的每日可耐受摄入量(TDI)为0.5 mg/kg;取消了Pb和无机As的PTWI。故无机As的健康指导值采纳了WHO提出的能使肺癌发病率比本底值增长0.5%的每日基准剂量下限值(BMDL0.5),即每日3.0 μ g/kg; Pb的健康指导值则采纳了WHO提出的针对成年人心血管效应毒性终点收缩压的基准剂量下限值,即每天1.3 μ g/kg。而对于Cr,因JECFA未规定其PTWI,故本研究中采用美国国家环境保护局(USEPA)提出的六价Cr的TDI(3.0 μ g/kg)作为健康指导值^[13]。为便于后续计算,各元素的健康指

表2 9家生产企业的26批样品中27种元素含量测定结果(mg/kg, n=3)

Tab. 2 Results of the content determination of 27 elements in 26 batches of samples from nine manufacturers (mg/kg, n=3)

样品 编号	生产 企业	27种元素的含量																						
		Li	Be	B	Mg	Al	K	Ca	Ti	V	Cr	Mn	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Se	As	Sr	Mo	Pb	Ag	Cd
YP01	A	2.09	0.08	25.54	4710.68	21.34	14527.09	338.38	28.09	8.71	27.67	99.53	23.08	17.39	10.88	219.44	1.07	58.77	68.31	69.41	1.96	18.86	0.25	0.26
YP02	A	1.69	0.05	18.39	3716.65	19.77	14527.09	437.78	41.02	5.93	16.64	111.25	13.14	16.80	16.15	203.54	0.97	54.79	61.65	63.44	2.26	18.36	0.15	0.16
YP03	B	0.88	-	17.54	2605.16	8.64	9241.64	459.34	34.17	4.34	9.28	87.04	2.59	4.33	17.67	262.83	0.45	44.35	8.60	17.92	1.77	46.98	0.43	0.50
YP04	B	2.42	-	19.25	2434.45	10.34	10948.70	356.26	31.95	3.06	11.84	112.64	2.84	3.05	30.48	279.90	0.53	53.73	11.16	20.48	2.02	27.35	0.52	0.59
YP05	B	1.39	0.05	22.66	3125.81	14.29	14192.13	569.65	39.80	5.71	14.40	142.52	3.10	5.70	22.71	312.94	0.79	56.89	13.72	22.78	2.28	56.37	0.86	0.84
YP06	C	1.51	0.06	21.45	3012.20	9.06	11717.47	313.96	97.86	39.12	69.62	106.30	2.10	7.92	13.68	48.74	1.02	68.23	0.83	29.25	2.03	8.83	0.02	0.11
YP07	C	1.22	0.08	22.52	3499.34	12.35	15614.59	382.45	112.47	40.28	72.74	125.78	2.58	8.31	13.97	51.67	1.12	69.20	1.02	30.51	2.91	9.71	0.02	0.16
YP08	C	1.61	0.08	22.52	3791.62	17.49	17563.14	372.71	180.67	47.10	72.74	125.78	2.58	8.60	14.46	56.54	1.60	76.02	1.61	37.33	2.81	9.61	0.03	0.18
YP09	D	2.68	0.07	19.34	4959.36	30.74	15473.82	631.90	153.91	9.24	15.48	115.57	23.93	19.89	81.39	274.22	1.32	83.09	11.12	39.84	2.56	56.52	0.71	0.83
YP10	D	2.01	-	10.48	3015.63	20.68	10771.65	307.68	49.91	10.72	20.19	109.24	7.02	18.66	80.23	207.19	1.00	60.69	11.55	30.84	7.97	101.06	1.06	2.03
YP11	D	2.51	-	16.45	3413.80	22.77	11767.07	387.32	58.87	11.72	21.18	129.14	7.22	4.31	81.23	296.78	1.39	68.65	10.55	33.82	8.37	150.83	1.96	2.13
YP12	E	1.40	0.06	19.10	3895.73	17.44	14096.01	530.23	74.04	5.16	9.22	119.00	30.20	19.98	100.18	319.88	0.86	120.12	12.81	26.18	2.56	61.67	0.87	1.01
YP13	E	1.40	0.05	18.49	3813.90	19.77	13057.19	364.18	69.91	5.22	8.70	122.61	27.69	18.12	92.67	303.85	0.86	93.21	11.97	28.57	2.48	56.19	0.81	0.93
YP14	E	1.37	0.05	19.06	4003.26	17.50	14086.41	481.21	63.37	4.96	8.68	126.09	26.32	18.31	87.80	283.63	0.81	89.78	11.89	35.16	2.44	61.58	0.73	0.87
YP15	F	1.56	0.04	24.37	3287.98	14.76	15216.37	441.62	40.49	4.77	10.13	104.11	3.27	4.76	21.94	288.44	0.70	52.88	12.01	22.19	2.19	52.96	0.77	0.93
YP16	F	1.33	0.05	20.62	3530.55	15.73	15800.42	429.25	49.16	4.96	10.33	106.34	28.43	18.17	95.34	301.45	0.75	71.28	12.35	24.48	2.25	56.97	0.79	0.95
YP17	F	1.49	0.04	21.61	3783.04	16.04	16801.33	460.30	47.99	5.28	10.90	111.56	29.46	18.94	98.84	307.29	0.81	71.33	12.76	26.34	2.37	60.84	0.82	0.97
YP18	G	1.09	0.05	17.52	3513.09	20.00	1140.08	439.84	44.62	18.20	6.69	75.77	7.08	5.66	31.52	71.29	1.19	56.43	3.11	66.51	1.30	14.56	0.09	0.36
YP19	G	2.21	0.04	30.59	3162.35	17.44	11408.73	532.23	27.73	17.02	6.09	77.20	4.96	4.86	23.18	50.29	1.14	51.42	2.71	73.02	1.03	11.99	0.05	0.31
YP20	G	1.06	0.04	17.40	3256.72	19.03	10910.60	431.07	37.91	17.33	6.75	75.60	5.67	5.42	26.22	59.58	1.16	55.31	2.86	64.85	1.12	12.86	0.07	0.33
YP21	H	1.77	0.06	25.11	3499.39	23.15	16326.74	495.70	86.14	23.74	54.09	214.48	3.43	5.66	38.47	210.79	1.02	62.67	8.81	34.28	4.17	51.14	0.17	0.82
YP22	H	1.86	0.02	16.22	2191.33	14.81	14887.42	365.10	74.10	6.96	14.80	100.66	5.38	4.27	105.78	194.04	1.38	64.03	12.41	20.06	10.56	185.57	4.68	4.07
YP23	H	1.63	0.03	16.70	2554.18	12.75	12506.30	433.86	55.35	3.90	13.54	79.20	5.05	5.23	74.77	218.54	1.37	62.21	4.37	30.31	4.71	80.09	3.61	2.65
YP24	I	2.77	0.11	19.01	4343.67	36.72	13785.53	1129.51	126.09	10.78	13.73	166.45	13.73	11.79	158.71	170.80	2.81	134.58	5.03	452.66	31.69	729.82	0.77	1.01
YP25	I	33.00	0	15.78	2810.96	15.97	13672.10	401.87	44.71	11.97	23.50	106.29	6.69	5.20	44.64	295.84	0.59	63.03	6.79	262.11	2.33	49.91	0.59	0.69
YP26	I	7.61	0.01	60.68	2639.92	15.49	13418.13	304.82	52.99	10.53	20.17	102.89	6.95	5.06	49.44	196.68	0.48	139.43	6.09	44.49	4.79	91.75	0.39	0.56

注：- 为未检出。

Note: - refers to not detected.

导值统一按每千克体质量每日允许摄入量(ADI)折算, Pb, Cd, As, Hg, Cu, Cr的ADI分别为1.3, 0.8, 3.0, 0.6, 500.0, 3.0 μg/kg。

2.5.3 暴露评估

由于重金属的半衰期普遍较长,故应针对生命周期内的暴露情况进行长期暴露评估。根据公式(1)计算日暴露量(Exp)。

Exp = (EF × ED × M × C) / (AT × W) (1)

式中, Exp为每千克体质量每日重金属摄入量(μg/kg); EF为暴露频率,指每年因服用中药而暴露于重金属的天数,以中药服用频率表征; ED为暴露年限,即因服用中药而暴露于重金属的总年限,以一生服用中药的常规年限为表征。参考国家食品安全风险评估中心中药消费调查结果,中药年消费频率P₉₅值为90 d,中药常规使用年限为20年,故本研究中EF取值为每年90 d, ED取值为20年; M为中成药每日最大可摄入量,根据药品

说明书或药品标准中相关规定计算得愈伤灵胶囊的M值为4.5 g; C为样品中重金属及有害元素的残留值(mg/kg); 若需对某类中成药的整体风险进行评估,可采用中位数、平均值或P₉₅值等统计量表征; AT为平均寿命天数,按365 d × 70年计算; W为人体平均体质量,取值为63 kg。

2.5.4 风险特征描述

本研究中引入USEPA通过计算暴露量与健康指导值的比值,即靶标危害系数(THQ),对中成药中重金属及有害元素的风险特征展开描述,按公式(2)计算THQ。

THQ = (Exp × 10) / ADI (2)

式中, THQ为靶标危害系数; ADI为元素每日允许摄入量; 10为安全因子,表示每日由中药摄取的重金属量不大于日总暴露量(包括食物和饮用水)的10%^[2]。若THQ ≤ 1,则提示人体摄入的重金属及有害元素负荷未对健康产生显著不良影响,风险处于较低水平; 若

$THQ > 1$,则提示人体所承受的重金属及有害元素负荷已可能危害健康,此类风险需重点关注。

2.5.5 重金属及有害元素残留限量制订

参考口服用中成药中重金属及有害元素最大残留限量理论值的建议, $THQ \leq 1$ 的元素可不做要求。在安全的 THQ 取值情况下($THQ = 1$),按公式(3)计算限量^[10]。

$$L = (ADI \times W) / (M \times 10) \times AT / (EF \times ED) \quad (3)$$

式中, L 为最大限量理论值(mg/kg),其他参数同公式(1)和公式(2)。

根据2.4.2项下风险评估方法,对愈伤灵胶囊中已测定的27种元素中重金属及有害元素Pb,Cd,As,Hg,Cu,Cr的危害特征进行描述,风险评估结果的 THQ 见表3,并对元素 $THQ > 1$ 的批次风险予以关注,根据上述方法制订其最大限量,愈伤灵胶囊中Pb,As,Cr的最大限量分别为26,60,60 mg/kg。按上述限度评价,26批样品中,Pb超出限度的有18批,超标率为69.23%;Cr超出限度的有3批,超标率为11.54%;As超出限度的有2批,超标率为7.69%。

3 讨论

3.1 重金属及有害元素筛查结果

本研究中分析的目标元素共27种,由表2可见,愈伤灵胶囊中人体所必需的微量元素Mg,Mn,Zn,Ca含量较丰富,其含量范围分别为2 191.33~4 959.36 mg/kg、75.60~214.48 mg/kg、48.74~319.88 mg/kg、304.82~1 129.51 mg/kg,这4种元素的功效与愈伤灵胶囊治疗跌打损伤的功效一致。

3.2 风险评估结果

26批愈伤灵胶囊中重金属及有害元素的风险评估结果显示,有18批(69.23%)Pb的 $THQ > 1$,3批(11.54%)Cr的 $THQ > 1$,2批(7.69%)As的 $THQ > 1$,表明Pb,As,Cr3种元素的含量已危害到人体健康,此风险应予以关注。对制剂中Pb,As,Cr3种元素制订最大限量,结果Pb的残留较高,有18批(69.23%)超出了最大限量,其中1批(3.85%)Pb含量为729.82 mg/kg。Cr有3批(11.54%)超出了最大限量,As有2批(7.69%)超出了最大限量。对于Pb含量异常偏高的情况,不排除是处方中自然铜的影响。愈伤灵胶囊处方中,自然铜在入药前需经煅制,煅制后Pb含量显著降低,若企业使用未煅制或煅制不充分的自然铜投料,则可能造成含自然铜中成药中Pb含量偏高^[14-16]。劣质辅料包装材料或劣质胶类药材可能引入Cr污染,对26批愈伤灵胶囊Cr含量测定结果显示,3批Cr超标,愈伤灵胶囊处方中不含胶类药材,故3批愈伤灵胶囊Cr超标为其他因素污染,需进一步研究。愈伤灵胶囊中Cu含量虽较高,但因该元素的健康指导值高,故安全风险低。

表3 9家生产企业的26批样品中6种元素风险评估结果($n = 3$)

Tab. 3 Results of the risk assessment of six elements in 26 batches of samples from nine manufacturers ($n = 3$)							
样品 编号	生产 企业	靶标危害系数(THQ)					
		Pb	Cd	As	Hg	Cu	Cr
YP01	A	0.73	0.02	1.15	0.01	0	0.46
YP02	A	0.71	0.01	1.03	0.01	0	0.28
YP03	B	1.82	0.03	0.14	0.01	0	0.16
YP04	B	1.06	0.04	0.19	0.02	0	0.20
YP05	B	2.18	0.05	0.23	0.01	0	0.24
YP06	C	0.34	0.01	0.01	0.01	0	1.17
YP07	C	0.38	0.01	0.02	0.02	0	1.22
YP08	C	0.37	0.01	0.03	0.01	0	1.22
YP09	D	2.19	0.05	0.19	0.02	0.01	0.26
YP10	D	3.91	0.13	0.19	0.02	0.01	0.34
YP11	D	5.84	0.13	0.18	0.01	0.01	0.36
YP12	E	2.39	0.06	0.21	0.02	0.01	0.15
YP13	E	2.18	0.06	0.20	0.01	0.01	0.15
YP14	E	2.38	0.05	0.20	0.01	0.01	0.15
YP15	F	2.05	0.06	0.20	0.01	0	0.17
YP16	F	2.21	0.06	0.21	0.01	0.01	0.17
YP17	F	2.36	0.06	0.21	0.01	0.01	0.18
YP18	G	0.56	0.02	0.05	0.01	0	0.11
YP19	G	0.46	0.02	0.05	0.02	0	0.10
YP20	G	0.50	0.02	0.05	0.02	0	0.11
YP21	H	1.98	0.05	0.15	0.02	0	0.91
YP22	H	7.18	0.26	0.21	0.02	0.01	0.25
YP23	H	3.10	0.17	0.07	0.02	0.01	0.23
YP24	I	28.25	0.06	0.08	0.02	0.02	0.23
YP25	I	1.93	0.04	0.11	0.02	0	0.39
YP26	I	3.55	0.04	0.10	0.02	0	0.34

3.3 方法评价

本研究中建立了测定愈伤灵胶囊中27种元素残留量的ICP-MS法,方法简便可行,结果准确。收集了来自全国9家生产企业的26批样品,基本涵盖了目前市场上该品种的主要生产企业,可为该药品的临床安全用药提供参考。

中药中重金属及有害元素残留问题一直是国内外医药领域关注的焦点安全问题。受环境污染、药材自身富集特性、加工储存等环节的影响,中药普遍存在不同程度的污染物残留。目前,2025年版《中国药典(一部)》中对多数中成药的重金属及有害元素残留尚未制定明确的限量规定。国家药品抽检大数据表明,在中成药的丸剂、胶囊剂、片剂、散剂等剂型中,尤其是原粉入药的制剂,Pb,As,Hg3种元素的安全风险相对突出^[4]。为此,对中成药中重金属及有害元素残留量进行系统测定与客观评估,并据此制定科学、合理的限量标准具有必要性。