

微波消解 ICP-MS 法测定复方丹参片中 5 种金属元素含量

伍国怡 (广西北海食品药品检验所 广西北海 536000)

摘要 目的: 建立电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)测定复方丹参片中铅、砷、铜、镉、汞的含量。**方法:** 微波消解后的样品,加入锗、铟、铋内标元素,以菠菜作为质控标准物质,采用电感耦合等离子体质谱法测定复方丹参片中铅、砷、铜、镉、汞的含量。**结果:** 铅、砷、铜、镉、汞 5 种元素的最低检出限分别为 6.5, 2.3, 5.9, 4.7, 0.91 ng · g⁻¹; 在各自的浓度范围内线性关系良好(r 均 > 0.998 0); 回收率分别为 102.8%, 105.1%, 104.5%, 106.8%, 92.4%, RSD 分别为 2.1%, 2.8%, 1.9%, 2.2%, 3.4% ($n=9$)。 **结论:** 本方法准确迅速, 操作性强, 干扰少, 适用于测定复方丹参片中重金属的含量。

关键词 电感耦合等离子体质谱法; 复方丹参片; 重金属

中图分类号: R927.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-049X(2016)07-1405-03

Determination of Five Heavy Metals in Fufang Danshen Tablets by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry with Microwave Digestion

Wu Guoyi (Guangxi Beihai Institute for Food and Drug Control, Guangxi Beihai 536000, China)

ABSTRACT Objective: To establish a quantitative determination method for Pb, As, Cu, Cd and Hg in Fufang Danshen tablets by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) with microwave digestion. **Methods:** The samples were digested by microwave and calibrated by the internal standard elements (In, Ge and Bi), and with spinach as the controlled reference standard, the contents of Pb, As, Cu, Cd and Hg were analyzed. **Results:** The minimum detection limit of Pb, As, Cu, Cd and Hg was 6.5, 2.3, 5.9, 4.7 and 0.91 ng · g⁻¹, respectively, a good linear relationship was obtained respectively within the concentration range ($r > 0.998 0$) with the average recovery of 102.8%, 105.1%, 104.5%, 106.8% and 92.4% and RSD of 2.1%, 2.8%, 1.9%, 2.2% and 3.4% ($n=9$), respectively. **Conclusion:** The method is accurate and fast with little interference, and suitable for the determination of heavy metal elements in Fufang Danshen tablets.

KEY WORDS Inductively coupled plasma mass spectrometry; Fufang Danshen tablets; Heavy metal elements

复方丹参片是由丹参、三七、冰片经适宜加工、提取制成的中成药, 收载于中国药典 2015 年版一部^[1], 具有活血化瘀、理气止痛等功效。主要的药理作用有抗心肌缺血缺氧及缺血再灌注损伤、抗脑缺血、抑制血小板聚集、抗骨质疏松等。临床用于防治冠心病、心绞痛、阿尔茨海默病、糖尿病及其并发症等各科疾病, 疗效确切^[2,3]。随着生活水平的提高, 人们的健康意识和食品药品安全意识日益增强, 也越来越重视重金属及有害元素在药品中的残留问题。因此, 在复方丹参片质量标准制定及质量控制过程中, 重金属及有害元素的测定有充分的必要性。本文建立电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定复方丹参片中铅、砷、铜、镉、汞的含量, 该方法本方法准确迅速, 操作性强, 干扰少, 适用于测定复方丹参片中重金属及有害元素的含量。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 7700X 电感耦合等离子体质谱仪(美国安捷伦科技有限公司); Anton Pear Multiwave 3000 微波消解仪(安东帕有限公司); AW-120 自动电子天平(西班牙 COBOS 公司)。

1.2 试剂

Pb[GBW(E)080129; 批号: 12062], As(GBW08611, 批号: 14031), Cu(GBW08615, 批号: 10053), Cd(GBW 08612; 批号: 14041), Hg(GBW08617, 批号: 14056) 单元素标准溶

液, 均购自中国计量科学研究院, 浓度均为 1 000 μg · ml⁻¹。菠菜[国家一级标准物质, GBW10015(GSB · 6)]由地球物理地球化学勘查研究所提供。内标溶液为 100 mg · L⁻¹的 6Li, Sc, Ge, Rh, In, Tb, Lu, Bi 混合内标溶液(批号: 12-Aug-2011), 购自美国 Agilent 公司。硝酸为优级纯(MERCK 公司); 水为超纯水。复方丹参片(样 1~3: 广西大力神股份有限公司, 批号分别为 151002、140902、150402; 样 4~7: 广东南国药业有限公司, 批号分别为 140201、140301、150204、150309; 样 8~11: 广西世彪药业有限公司, 批号分别为 150306、140906、150205、140901; 样 12: 广西金叶制药有限公司, 批号为 141206; 样 13: 四川依科制药有限公司, 批号为 141104)。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 工作条件

RF 功率 1 350 W; 萃取电压 -142 V; 离子透镜 1, 2, 3 分别为 2.1, -23, -174.8 V; 采样深度 62 mm; 等离子体气体、辅助气体、载体、稀释气体流量分别为 15, 1, 1, 1 L · min⁻¹; 调谐模式为 He 模式。选用干扰方程校正: MC(208) = M(206) * 1 + M(207) * 1 + M(208) * 1; 各元素采集质量数与积分时间见表 1。

2.2 微波消解条件

采用功率程序消解, 参数见表 2。

表1 各元素采集质量数与积分时间

元素	质量数	积分时间(s)
Pb	208	0.3
As	75	0.3
Cd	111	0.3
Cu	63	0.3
Hg	202	0.3

表2 微波消解程序

步骤	功率(W)	梯度时间(min)	保持时间(min)	风扇强度(级)
1	500	10	5	1
2	1000	10	20	1

2.3 溶液配制

2.3.1 标准品溶液 分别精密量取 Pb, As, Cu, Cd 和 Hg 单元素标准溶液,用 2% 硝酸溶液分别稀释成含 Pb, As, Cu, Cd 和 Hg 为 1, 1, 10, 1, 0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的标准储备溶液。精密量取 Pb, As, Cu, Cd 标准储备液适量,用 2% 硝酸溶液稀释成含 Pb, As 为 0, 1, 5, 10, 20, 50 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, 含 Cu 为 0, 5, 50, 100, 200, 500 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, 含 Cd 为 0, 0.5, 2.5, 5, 10, 50 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的系列浓度混合溶液。另精密量取汞标准储备液适量,用 2% 硝酸溶液稀释成含 Hg 为 0, 0.2, 0.5, 1, 2, 5 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的系列浓度溶液(使用前临时配制)。

2.3.2 内标溶液 精密量取浓度为 100 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 6Li, Sc, Ge, Rh, In, Tb, Lu, Bi 混合内标溶液适量,用 2% 硝酸溶液稀释成含 6Li, Sc, Ge, Rh, In, Tb, Lu, Bi 0.5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的混合内标溶液(In 作为 Cd 的内标, Ge 作为 As 和 Cu 的内标, Bi 作为 Pb 和 Hg 的内标)。

2.4 供试品溶液的制备

取本品 10 片,除去包衣后,精密称定,研细,精密称取 0.5 g,置于消解罐中,加入浓硝酸 8 ml,浸泡过夜,拧紧罐盖,并将消解罐放入消解仪的转盘上,按设定好的微波消解条件进行消解,参数见表 1。消解完全后,取出消解罐,放冷,再将消解罐置于微波消解加热器中 100 $^{\circ}\text{C}$ 将硝酸挥发至约 2 ml,将消解后的溶液转移至 50 ml 聚四氟乙烯材料的量瓶中,用少量水洗涤消解罐 5 次,洗液合并于量瓶中,用水稀释至刻度,混匀,即为待测样溶液。同时做试剂空白和标准参考物质溶液(标准物质菠菜:精密称取 0.5 g 样品 3 份,0.2 g 样品 3 份,转移置 50 ml 量瓶中,加水至刻度,摇匀)。

2.5 线性关系考察

按“2.3”项下方法配制的混合标准溶液,在“2.1”工作条件下测定混合系列溶液 5 种元素的含量,并绘制标准曲线,结果见表 3。

表3 5种元素线性关系考察结果

元素	回归方程	r	线性范围 ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)
Pb	$Y = 0.0014X + 0.0055$	0.9997	0 ~ 50
As	$Y = 0.0024X + 8.6628 \times 10^{-4}$	1.0000	0 ~ 50
Cd	$Y = 3.7682 \times 10^{-4}X + 1.6755 \times 10^{-5}$	1.0000	0 ~ 50
Cu	$Y = 4.7876X + 0.1515$	1.0000	0 ~ 500
Hg	$Y = 13308.4264X + 42.2267$	0.9982	0 ~ 5

2.6 检出限及标准物质的测定

在试验条件下,用 2% 硝酸空白溶液连续测定 11 次,计算标准偏差,按标准偏差 3 倍计算,并结合取样量求得各个分析元素的检出限,对标准物质菠菜(GBW10015(GSB

6))进行了测定,结果测定值与标示值基本吻合,分析结果见表 4。

表4 标准参考物质测定结果(n=3)

元素	检出限($\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$)	标准参考值($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	测定值($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)
Pb	6.5	10.200 ~ 12.000	11.300
As	2.3	0.200 ~ 0.260	0.240
Cd	5.9	0.125 ~ 0.175	0.139
Cu	4.7	8.500 ~ 9.300	8.700
Hg	0.9	0.017 ~ 0.023	0.019

2.7 精密度试验

取同一浓度的混合标准溶液和汞标准溶液,重复测定 6 次,记录测定值,结果 Pb, As, Cu, Cd 和 Hg 测量值的 RSD 分别为 1.2%, 1.4%, 1.9%, 1.8%, 2.9% (n=6)。

2.8 重复性试验

精密称取批号为 151002 的供试品,按“2.4”项方法操作,平行试验 6 份,计算各元素含量,结果 Pb, As, Cu, Cd 和 Hg 含量的平均值分别为 1.093 0, 0.127 0, 2.292 0, 0.019 0, 0.002 0 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; RSD 分别为 1.9%, 2.3%, 1.5%, 2.7%, 3.0% (n=6)。

2.9 回收率的测定

精密称取批号为 151002 的供试品 9 份,每份 0.25 g,精密称定,置消解罐中,分低,中,高 3 水平,每水平 3 份,分别加入各元素标准溶液(各元素的加入浓度分别为 Pb: 2, 10, 40 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; As: 2, 10, 40 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; Cu: 10, 100, 400 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; Cd: 1, 10, 40 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; Hg: 0.2, 1, 2 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$),按“2.4”项方法操作,测定含量并计算回收率。结果 Pb, As, Cu, Cd 和 Hg 的平均回收率分别为 102.8%, 105.1%, 104.5%, 106.8%, 92.4%, RSD 分别为 2.1%, 2.8%, 1.9%, 2.2%, 3.4% (n=9)。

2.10 样品的测定

取 13 批复方丹参片,按“2.4”项方法操作,样品溶液注入 ICP-MS 内,由内标校正的标准曲线法计算各批样品中 Pb, As, Cu, Cd 和 Hg 的含量,结果见表 5。

表5 样品测定结果($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, n=3)

批号	Pb	As	Cu	Cd	Hg
151002	1.0910	0.1290	2.2920	0.0180	0.0020
140902	1.0820	0.1390	3.3930	0.0220	0.0010
150402	1.1800	0.1470	3.9320	0.0260	0.0020
140201	0.4330	0.3740	4.2920	0.0120	0.0020
140301	0.4790	0.2610	4.7260	0.0150	0.0030
150204	0.5120	0.2600	4.8420	0.0180	0.0040
150309	0.3250	0.2970	4.2010	0.0130	0.0010
150306	1.0810	0.3570	6.3420	0.0230	0.0090
140906	1.2810	0.3590	7.3230	0.0150	0.0110
150205	1.5090	0.4100	7.8290	0.0330	0.0170
140901	1.0800	0.3270	5.9620	0.0160	0.0070
141206	0.9120	1.0180	5.3170	0.0440	0.0030
141104	2.0920	0.2810	4.1410	0.0220	0.0010

3 讨论

3.1 复方丹参片中含有三七和丹参,近年来,由于主产地水及土壤重金属及有害元素污染使得对重金属及有害元素的测定成为三七和丹参质量控制的重要指标^[4-10],中国药典 2010 年版一部对丹参中重金属及有害元素铅、砷、铜、镉、汞作出了限量规定。目前中国药典尚未为中成药中重金属及

有害元素残留量作出规定。中成药中除了中药材本身含有重金属及有害元素,辅料中重金属及有害元素含量超标也会直接影响最后制剂中重金属及有害元素含量。复方丹参片功效作用多样,特别是作为降血压药,使用量很大,很有必要制定出重金属及有害元素的残留限量,提高药物安全性。

3.2 电感耦合等离子体质谱法测定复方丹参片中重金属及有害元素的方法简便,快速,干扰少,是对复方丹参片实施质量控制较为理想的检测方法。通过对不同批次的复方丹参片进行重金属及有害元素含量的测定,为复方丹参片的安全性研究提供基础参考数据。

参 考 文 献

- 1 中国药典[S]. 2015年版.一部. 1214
- 2 杨新梅. 复方丹参片联合单硝酸异山梨酯缓释片治疗老年不稳定心绞痛64例临床治疗分析[J]. 中医临床研究,2015,(16):

- 121-122
- 3 陈骞. 复方丹参片药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国民族民间医药,2015,(7): 30,32
- 4 林龙勇,阎秀兰,廖晓勇,等. 三七对土壤中镉、铬、铜、铅的累积特征及健康风险评估[J]. 生态学报,2015, 34(11): 2868-2875
- 5 阎秀兰,廖晓勇,于冰冰,等. 药用植物三七对土壤中砷的累积特征及其健康风险[J]. 环境科学,2011,32(3):880-885
- 6 胡麟,胡昌江,周维,等. 微波消解-ICP-MS法测定3种中药饮片及配方颗粒中的重金属及其转移率[J]. 中成药,2015,37(10): 2238-2242
- 7 乌兰图娅. 不同产地丹参药材中重金属镉、砷、汞的含量测定[J]. 世界最新医学信息文摘,2013,(58): 167,171
- 8 刘秋丽,弓起君. 原子吸收法测定注射用丹参(冻干)中重金属的含量[J]. 中医药信息,2014,(3): 97-98
- 9 刘山,许腊英,陈斯,等. 火焰原子吸收法分析不同规格等级丹参饮片中铜元素含量[J]. 中药与临床,2013,4(3):9-10,17
- 10 何平,孙巍,孙玉侠,等. 微波消解-ICP-MS法测定丹参和三七药材中18种重金属元素[J]. 中成药,2011,33(12): 2110-2113 (2016-02-05 收稿 2016-03-14 修回)

调经助孕颗粒质量标准的建立

刘大鹏¹ 杨柳² 张义生² 孙晓静² (1. 武汉大学药学院 武汉 430072; 2. 武汉市中医医院 国家中医药管理局中药制剂三级实验室)

摘要 目的: 建立调经助孕颗粒的质量控制方法。方法: 采用 TLC 法对调经助孕颗粒中山茱萸、当归进行定性鉴别; 采用 HPLC 法测定调经助孕颗粒中马钱苷的含量, 使用 SinoChrom ODS-BP (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱; 乙腈-0.1% 磷酸水溶液 (14: 86) 为流动相; 流速: 1.0 ml · min⁻¹; 柱温: 30℃, 检测波长: 240 nm。结果: TLC 色谱中供试品与对照药材相应位置上斑点清晰, 阴性无干扰。马钱苷在 50.40 ~ 1008.00 ng, 有良好线性关系 (r = 0.999 9), 马钱苷的平均回收率为 98.02% (n = 6), RSD 值为 2.51%。结论: 本研究可用于调经助孕颗粒的质量控制, 方法简便、可靠、能较好地控制该制剂的质量。

关键词 调经助孕颗粒; 马钱苷; 薄层色谱法; 高效液相色谱法

中图分类号: TQ460.7⁺2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-049X(2016)07-1407-03

Study on the Quality Standard for Tiaojing Zhuyun Granules

Liu Dapeng¹, Yang Liu², Zhang Yisheng², Sun Xiaojing² (1. School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2. Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective: To establish the quality standard for Tiaojing Zhuyun granules. **Methods:** A TLC method was used for the qualitative identification of main ingredients of *Cornus officinalis* and *Angelica sinensis*, and an HPLC method was used for the determination of loganin in Tiaojing Zhuyun granule with SinoChrom ODS-BP (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) as the analytical column. The mobile phase was composed of acetonitrile-0.1% phosphoric acid solution (14: 86) at a flow rate of 1.0 ml · min⁻¹. The detection wavelength was set at 240 nm and the column temperature was 30℃. **Results:** The corresponding spots in the granule were clear without any interference from the negative control. The calibration curve of loganin was in good linearity over the range of 50.40-1008.00 ng (r = 0.999 9). The average recovery was 98.02% (RSD = 2.51%, n = 6). **Conclusion:** The method is simple, feasible and reproducible, which can be used for the quality control of Tiaojing Zhuyun granules.

KEY WORDS Tiaojing Zhuyun granules; Loganin; TLC; HPLC

调经助孕颗粒是武汉市中医医院妇科名老中医徐升阳教授在长期临床经验基础上研制而成,由菟丝子、巴戟天、肉苁蓉、山茱萸、龟甲、当归、熟地黄、白芍、枸杞子、丹参、白术、菟藟子、香附、川芎 14 味中药组成。临床应用多年,疗效显著,主要用于治疗肾虚引起的月经不调,月经量少,不孕等症,具有补肾养血,调经助孕之功效。我院拟将其开发为新的医院制剂,前期已完成了调经助孕颗粒制备工艺研究及初

步药效学试验^[1],为更好的控制调经助孕颗粒成品的质量,本试验采用 TLC 法对其中山茱萸、当归进行定性鉴别;采用 HPLC 法,以山茱萸中马钱苷为研究对象,建立了一种测定调经助孕颗粒中马钱苷含量的方法。

1 仪器与试药

1.1 仪器

TLC Scanner4 薄层扫描仪 (CAMAG 瑞士卡玛); 岛津