

## 安全监测

## ICP-MS 法测定复方苦参注射液中铜、砷、镉、汞、铅元素的残留量\*

李耀磊<sup>1,2</sup>, 张志成<sup>3</sup>, 金红宇<sup>2</sup>, 海丽娜<sup>4</sup>, 韩笑<sup>1</sup>, 马双成<sup>2\*\*</sup>

(1. 北华大学药学院, 吉林 132013; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050;

3. 北京振东光明药物研究院有限公司, 北京 100085; 4. 北京大学前沿交叉研究院, 北京 100871)

**摘要** 目的: 建立复方苦参注射液中铜、砷、镉、汞、铅 5 种元素残留量的测定方法。方法: 样品经消解后采用电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS 法) 测定, 射频功率为 1 550 W, 载气 (高纯氩气) 流速为 1.05 L·min<sup>-1</sup>, 等离子体气体流速为 15.0 L·min<sup>-1</sup>, 蠕动泵转速 0.2 r·s<sup>-1</sup>, 采样深度 10 mm, 重复次数为 3 次。通过在线加入内标锆、铟、铋元素的方法来校正基体效应和干扰。结果: 各元素在各自的检测质量浓度范围内线性关系良好 ( $r > 0.9998$ ), 进样精密度 RSD 在 0.8%~1.5%, 重复性 RSD 在 1.8%~6.4%, 5 种元素高、中、低 3 种浓度的加样回收率在 78.9%~106.4%, 样品在消解后 48 h 内各元素稳定性良好, 铜、砷、镉、汞、铅检测下限分别为 24.04、35.92、4.84、5.43、16.18 pg·mL<sup>-1</sup>, 定量下限分别为 80.13、119.72、16.13、18.10、53.94 pg·mL<sup>-1</sup>。10 批样品中铜含量范围为 0~17.16 ng·mL<sup>-1</sup>, 砷含量范围为 6.07~11.04 ng·mL<sup>-1</sup>, 镉含量范围为 0.04~0.71 ng·mL<sup>-1</sup>, 汞含量范围为 0~1.14 ng·mL<sup>-1</sup>, 铅含量范围为 2.43~12.43 ng·mL<sup>-1</sup>, 5 种元素含量均在合格范围内。结论: 本方法可用于复方苦参注射液中铜、砷、镉、汞、铅 5 种元素的含量测定。

**关键词:** 电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS); 消解; 复方苦参注射液; 重金属; 有害元素; 铅; 砷; 汞; 镉; 铜

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793 (2018) 10-1781-07

doi: 10.16155/j.0254-1793.2018.10.17

## Determination of Cu, As, Cd, Hg, Pb in compound Kushen injection by ICP-MS\*

LI Yao-lei<sup>1,2</sup>, ZHANG Zhi-cheng<sup>3</sup>, JIN Hong-yu<sup>2</sup>, HAI Li-na<sup>4</sup>,  
HAN Xiao<sup>1</sup>, MA Shuang-cheng<sup>2\*\*</sup>

(1. Beihua University, Jilin 132013, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China;

3. Zhendong Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Beijing 100085, China;

4. Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, China)

**Abstract Objective:** To develop a method for the determination of residues of copper (Cu), arsenic (As), cadmium (Cd), mercury (Hg) and lead (Pb) in compound Kushen injection. **Methods:** Samples were digested by

\* 国家十二五“重大新药创制”课题“中药质量安全检测和风险控制技术平台”(2014ZX09304307-002); 复方苦参注射液标准化建设 (ZYBZH-C-JIN-43); 柴胡等 9 种中药饮片标准化建设 (ZYBZH-C-JIN-34)

\*\* 通信作者 Tel: (010) 67095272; E-mail: masc@nifdc.org.cn

第一作者 Tel: (010) 67095424; E-mail: 13161394594@163.com

microwave and measured with ICP-MS. The RF power was 1 550 W and the current velocity was 1.05 L · min<sup>-1</sup>. Plasma gas velocity was 15.0 L · min<sup>-1</sup>. Peristaltic pump speed was 0.2 r · s<sup>-1</sup> and the sampling depth was 10 mm. The signal was measured for 3 times. The internal standard solution of Ge, In and Bi were used for matrix effect correction. **Results:** The linearities for the elements were good with the correlation coefficients (*r*) being all above 0.999 8. The RSDs of the injection precision test were in the range of 0.8%–1.5% and the RSDs of the repeatability test were in the range of 1.8%–6.4%. The average recoveries of the 5 elements at three levels (high, medium and low concentration) were in the range of 78.9%–106.4%, and the digested solution was stable in 48 h. The detection limits of Cu, As, Cd, Hg and Pb were 24.04, 35.92, 4.84, 5.43 and 16.18 pg · mL<sup>-1</sup> and the quantitation limits were 80.13, 119.72, 16.13, 18.10, 53.94 pg · mL<sup>-1</sup>, respectively. In 10 batches of samples, the contents of Cu, As, Cd, Hg and Pb ranged from 0 to 17.16 ng · mL<sup>-1</sup>, 6.07 to 11.04 ng · mL<sup>-1</sup>, 0.04 to 0.71 ng · mL<sup>-1</sup>, 0 to 1.14 ng · mL<sup>-1</sup> and 2.43 to 12.43 ng · mL<sup>-1</sup>, respectively, which were all in the acceptable ranges. **Conclusion:** The method can be used for the content determination of Cu, As, Cd, Hg and Pb in compound Kushen injection.

**Keywords:** inductively coupled plasma mass spectrometer (ICP-MS); microwave digestion; compound Kushen injection; heavy metal; hazard elements; lead; arsenic; mercury; cadmium; copper

近年来,随着临床用药种类及数量不断增加,中药注射剂在众多药物中独树一帜,应用较为广泛<sup>[1]</sup>。从临床应用的角度来看,其与普通制剂相比,为高风险品种,中药注射液的安全问题一直受到广泛关注,其中重金属及有害元素成为中药制剂毒副作用的一大来源,所以探索中药注射剂重金属及有害元素检测方法显得尤为重要<sup>[2-8]</sup>。复方苦参注射液处方为苦参和白土苓,辅料包括聚山梨酯 80、氢氧化钠、醋酸;具有清热利湿,凉血解毒,散结止痛的功效,用于治疗癌肿疼痛、出血。由于中药注射液成分复杂,对测定可能形成较强的基质干扰,如果不能直接稀释测定,需预先加以破坏、排除<sup>[9-14]</sup>。本文采用电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS法),将样品消解后同时测定复方苦参注射液中铜、砷、镉、汞、铅 5 种元素的含量。该方法操作简便,准确可靠,专属性强,可对复方苦参注射液中重金属及有害元素残留进行监控,为其他中药注射液中重金属及有害元素残留的检测提供有益的借鉴,为相关药品风险监控提供技术参数。

## 1 仪器与试剂

安捷伦 7700 电感耦合等离子体质谱仪, Milli-Q 超纯水处理系统, CEM MARS 5 微波消解仪。

试剂: 色谱级硝酸 (Fisher Scientific 公司), 去离子水 (Milli-Q 超纯水处理系统制备); 铜 (Cu)、砷 (As)、镉 (Cd)、汞 (Hg)、铅 (Pb) 单元素标准溶液购于中国计量科学研究院, 其中 Cu、As、Cd、Hg 单元

素标准溶液质量浓度为 1 000 μg · mL<sup>-1</sup>, Pb 单元素标准溶液质量浓度为 100 μg · mL<sup>-1</sup>; 调谐溶液为锂 (Li)、钇 (Y)、铈 (Ce)、钛 (Ti)、钴 (Co) 的混合标准溶液 (Agilent 公司, 质量浓度为 10 μg · mL<sup>-1</sup>); 混合内标为 100 μg · mL<sup>-1</sup> 的锂 (Li)、钪 (Sc)、锆 (Ge)、铈 (Rh)、铟 (In)、铽 (Tb)、镧 (Lu)、铋 (Bi) 的混合溶液 (Agilent 公司, 批号 5188-6525), 稀释 100 倍使用。高纯氦气 (北京诚维信科技发展有限公司)。

复方苦参注射液样品由山西振东制药股份有限公司提供, 批号 20161035、20160708、20161030、20160211、20160901、20160116、20160601、20160516、20160710、20161224, 规格均为每支 5 mL。

## 2 试验条件

射频功率为 1.55 kW, 载气 (高纯氦气) 流速为 1.05 L · min<sup>-1</sup>, 等离子体流速为 15.0 L · min<sup>-1</sup>, 蠕动泵转速 0.2 r · s<sup>-1</sup>, 雾化室温度为 2 °C, 辅助气流量为 0.8 L · min<sup>-1</sup>; He 气流量为 5 mL · min<sup>-1</sup>; 数据采集模式: 跳峰采集模式; 采样深度为 10 mm; 重复次数为 3 次; 扫描次数为 100 次。选取同位素为 <sup>63</sup>Cu、<sup>75</sup>As、<sup>114</sup>Cd、<sup>202</sup>Hg 和 <sup>208</sup>Pb, 其中 <sup>63</sup>Cu、<sup>75</sup>As 以 <sup>72</sup>Ge 作为内标, <sup>114</sup>Cd 以 <sup>115</sup>In 作为内标, <sup>202</sup>Hg、<sup>208</sup>Pb 以 <sup>209</sup>Bi 作为内标。

## 3 溶液制备

### 3.1 混合标准储备溶液 (临用现配)

精密量取 As 单元素标准溶液 1 mL 置 10 mL 量瓶中, 用 5% 硝酸溶液定容至刻度, 配成 As 标准储备溶液; 另精密量取 Cd 单元素标准溶液 1 mL 及 Hg 单

元素标准溶液 1 mL 置同一 100 mL 量瓶中,用 5% 硝酸溶液定容至刻度,配成 Cd、Hg 混合标准储备溶液。分别取 Cd、Hg 混合储备溶液 1 mL,砷标准储备溶液 1 mL, Pd 单元素标准溶液 2 mL, Cu 单元素标准溶液 1 mL, 置同一 100 mL 量瓶中,用 5% 硝酸溶液定容至刻度,摇匀,制成每 1 mL 含 Cu 10  $\mu\text{g}$ , Pb 2  $\mu\text{g}$ , As 1  $\mu\text{g}$ , Cd 0.1  $\mu\text{g}$ , Hg 0.1  $\mu\text{g}$  的混合标准储备溶液。

### 3.2 系列混合标准溶液(临用现配)

精密量取混合标准储备溶液 10.0、5.0、2.0、1.0 mL, 分别置 100 mL 量瓶中,加 5% 硝酸溶液稀释至刻度,得标准曲线第 7 点、第 6 点、第 5 点和第 4 点的混合标准溶液;再精密量取标准曲线第 7 点混合标准溶液 5.0、2.0、1.0 mL, 分别置 100 mL 量瓶中,加 5% 硝酸溶液稀释至刻度,得标准曲线第 3 点、第 2 点、第 1 点的混合标准溶液。

### 3.3 混合内标溶液

精密量取含  $^{72}\text{Ge}$ 、 $^{115}\text{In}$ 、 $^{209}\text{Bi}$  的混合内标适量,用 5% 硝酸溶液稀释制成质量浓度均为 1  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液,即得(0~5  $^{\circ}\text{C}$  密封贮存)。

### 3.4 样品前处理及供试品溶液制备

精密量取待测样品 3 mL, 分别置消解罐中,加硝

酸 8.0 mL, 置加热板 120  $^{\circ}\text{C}$  加热 2 h, 取出消解罐, 放冷, 将消解液转入 50 mL 量瓶中, 用少量水洗涤消解罐 3 次, 洗液合并至量瓶中, 用水定容至刻度, 摇匀, 即得供试品溶液。同法制备试剂空白溶液。

### 4 测定方法

取供试品溶液进样测定, 定量分析采用标准曲线法结合内标校正, 按试验条件, 分别对系列混合标准溶液、试剂空白溶液及供试品溶液进行分析测定。

### 5 方法学考察

#### 5.1 线性范围与灵敏度

取“3.2”项下系列混合标准溶液, 进样测定, 仪器的内标进样管在仪器分析工作过程中始终插入混合内标溶液中, 依次将样品管插入各个浓度的混合标准溶液中进行测定, 以各元素与内标测量值的比值  $Y$  为纵坐标, 相应质量浓度  $X$  ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 为横坐标, 分别绘制随行标准曲线; 结果表明, 各元素的线性关系良好 ( $r > 0.999\ 8$ )。另外按照样品前处理方法, 制备 15 份试剂空白溶液, 依法测定, 计算 15 份结果的 SD, 以其 3 倍 SD 除以斜率作为检测下限, 10 倍 SD 除以斜率作为定量下限, 结果见表 1。

表 1 线性范围、检测下限及定量下限

Tab. 1 Linear range, LOD and LOQ

元素 (element)	回归方程 (regression equation)	线性范围 (linear range) / ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	$r$	检测下限 (detection limit) / ( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	定量下限 (quantitation limit) / ( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
Cu	$Y=9.924 \times 10^3 X+2.941 \times 10^4$	10~1000	0.999 9	24.04	80.13
As	$Y=8.444 \times 10^2 X+4.436$	1~100	1.000 0	35.92	119.72
Cd	$Y=5.396 \times 10^3 X-27.95$	0.1~10	1.000 0	4.84	16.13
Hg	$Y=5.516 \times 10^3 X-1.177 \times 10^3$	0.1~10	0.999 1	5.43	18.10
Pb	$Y=2.147 \times 10^4 X+1.832 \times 10^4$	2~200	0.999 8	16.18	53.94

#### 5.2 精密度

取标准曲线第 6 点的混合标准溶液连续进样 6 次, 计算强度 (cps) 的 RSD; 结果 Cu、As、Cd、Hg、Pb 的 RSD 分别为 1.2%、1.3%、0.78%、1.5%、1.0%, 表明精密度良好。

#### 5.3 加样回收率及重复性

精密量取待测样品(批号 20161035) 3 mL 共 18 份, 分别置消解罐中, 每 6 份为 1 组, 分别精密加入将混合标准储备溶液稀释 10 倍的溶液 1 mL 及混合标准储备溶液 0.5、1 mL, 加硝酸 8.0 mL, 按照样品前

处理方法操作, 制得低、中、高 3 个浓度水平的供试溶液各 6 份, 进样测定, 计算回收率及其 RSD。由于样品中部分元素含量很低, 故方法重复性以回收率的 RSD 表示, 结果(表 2)表明方法准确性和重复性良好。

#### 5.4 稳定性

精密量取待测样品(批号 20161035) 3 mL, 置消解罐中, 精密加入混合标准储备溶液 1 mL 及硝酸 8.0 mL, 按照样品前处理方法操作, 制备供试品溶液, 在冷藏(4  $^{\circ}\text{C}$ ) 条件下保存, 分别于 1、2、5、10、24、48 h

表 2 加样回收率及重复性 ( $n=6$ )

Tab. 2 Recovery and repeatability

元素 (element)	样品中的含量 (original)/(ng·mL <sup>-1</sup> )	对照加入量 (added)/(ng·mL <sup>-1</sup> )	测得量 (found)/(ng·mL <sup>-1</sup> )	平均回收率 (average recovery)/%	RSD/%
Cu	0.350	333.333	303.933	91.1	5.1
		1 666.667	1 433.275	86.0	1.8
		3 333.333	2 954.133	88.6	1.9
As	9.300	33.333	44.764	106.4	4.8
		166.667	182.050	103.7	2.6
		333.333	356.589	104.2	1.8
Cd	0.433	3.333	3.589	94.7	6.4
		16.667	14.789	86.1	2.7
		33.333	29.117	86.1	2.0
Hg	0.850	3.333	3.481	78.9	5.8
		16.667	15.078	85.4	3.3
		33.333	29.992	87.4	1.8
Pb	0.000	66.667	60.731	91.1	5.7
		333.333	278.125	83.4	1.9
		666.667	565.239	84.8	2.9

进样测定,计算强度(cps)的RSD;结果Cu、As、Cd、Hg、Pb的RSD分别为4.8%、5.3%、5.5%、4.6%、4.1%,表明供试品溶液稳定性良好。

## 6 样品测定结果

取10批次样品,分别按“3.4”项下方法操作,制备供试品溶液,进样测定,结果见表3(Hg检测下限为5.43 pg·mL<sup>-1</sup>,Cu检测下限为24.04 pg·mL<sup>-1</sup>)。根据《中华人民共和国药典》2015年版制剂通则“注

射剂”项下相关规定,按各品种项下每日最大使用量计算,Pb不得超过12 μg,Cd不得超过3 μg,As不得超过6 μg,Hg不得超过2 μg,Cu不得超过150 μg;复方苦参注射液每日最大用量为20 mL,故限度为Pb不得过0.6 μg·mL<sup>-1</sup>,Cd不得超过0.15 μg·mL<sup>-1</sup>,As不得超过0.3 μg·mL<sup>-1</sup>,Hg不得超过0.1 μg·mL<sup>-1</sup>,Cu不得超过7.5 μg·mL<sup>-1</sup>;测定结果表明,10批样品均符合规定。

表 3 样品测定结果

Tab. 3 Determination results

样品批号 (sample No.)	含量(content)/(ng·mL <sup>-1</sup> )				
	Pb	Cd	As	Hg	Cu
20161035	6.17	0.71	9.33	1.14	3.84
20160708	12.43	0.24	8.80	0.033	2.21
20161030	11.57	0.63	9.64	ND	2.26
20160211	5.30	0.66	10.08	ND	3.93
20160901	3.24	0.61	6.07	ND	3.08
20160116	3.19	0.68	10.41	ND	17.16
20160601	2.43	0.61	8.98	ND	0.10
20160516	9.02	0.65	9.80	ND	1.23
20160710	6.54	0.04	6.73	ND	ND
20161224	10.32	0.68	11.04	ND	2.77

注(note): ND表示未检出(ND indicates undetected)

## 7 讨论

### 7.1 样品前处理方法研究

**7.1.1 基质干扰情况试验** 首先考虑样品基质的干扰情况,对样品稀释后直接进样,通过回收率反映是否有基质干扰。如无基质干扰,则可以将样品稀释后直接进样,简化操作,节省人力物力;如有基质干扰,则应设计合理的样品消解条件,对样品消解后再进样分析。精密量取待测样品(批号 20161035)1、2、3 mL,分别置 50 mL 量瓶中,精密加入混合标准储备溶液 1 mL,用 5% 硝酸定容,通过回收率反映是否有基质干扰。从回收率结果来看(表 4),随着取样量增加,As 和 Hg 回收率增高,在取样为 2 mL 以下时,基质干扰明显减弱,回收趋于正常水平。结果说明取样量较大时,基质干扰较为明显,而 Cu、Cd、Pb 回收率在正常范围内,几乎不受基质干扰。但是在相同的稀释倍数下,取样较少时,其样品限度落在标曲线性范围以外,检测灵敏度难以满足风险评估要求,所以需要进一步考察消解条件。

表 4 基质干扰情况

Tab. 4 Matrix interference

取样量 (sample volume)/ mL	回收率(recovery)/% (n=2)				
	Cu	As	Cd	Hg	Pb
1	95.4	109.6	98.0	90.5	94.6
2	93.3	117.1	95.8	115.0	92.3
3	95.9	127.4	97.9	141.5	100.0
5	93.3	142.7	96.6	122.3	92.1

**7.1.2 消解条件考察** 条件 1: 精密量取待测样品(批号 20161035)3 mL,分别置消解罐中,加硝酸 8.0 mL,置加热板 120 °C 加热 2 h,取出消解罐,放冷,将消解液转入 50 mL 量瓶中,用少量水洗涤消解罐 3 次,洗液合并至量瓶中,用水定容至刻度,摇匀,制得

供试品溶液。同时制备空白溶液。

条件 2: 精密量取待测样品(批号 20161035)3 mL,分别置微波消解罐中,加硝酸 8.0 mL,按消解仪操作规程安装好装置,消解(3 min 升温至 120 °C 保持 3 min,2 min 升温至 150 °C 保持 3 min,2 min 升温至 190 °C 保持 10 min),消解结束后,冷却至 60 °C 以下,取出消解罐,放冷,将消解液转入 50 mL 量瓶中,用少量水洗涤消解罐 3 次,洗液合并至量瓶中,用水定容至刻度,摇匀,制得供试品溶液。同时制备空白溶液。

取上述按 2 种条件制备供试品溶液,分别进样测定;实验结果显示,消解条件下,As 和 Hg 的回收率均在正常水平范围内,明显排除了基质干扰,其他元素回收率在正常水平内;对比 2 种消解条件,其结果(表 5)差异并不大,而条件 1 为直接加热,操作简单,条件 2 为微波消解,消解后进行赶酸,操作相对复杂,综合考虑,选择条件 1 为样品前处理条件。另外,结合相关文献<sup>[15-16]</sup>,并经长期大量的实验发现,Hg 元素在加热温度不超过 130 °C 情况下,回收率基本保持稳定,超过 130 °C 汞元素会挥发,影响测定结果准确性。

表 5 条件对比结果(%)

Tab. 5 Comparison results of different conditions

条件 (condition)	回收率(recovery)/% (n=2)				
	Cu	As	Cd	Hg	Pb
1	89.0	107.4	89.4	96.4	89.1
2	87.6	98.7	88.3	90.3	91.2

**7.1.3 加热时间优化** 精密量取待测样品(批号 20161035)3 mL,分别置消解罐中,加硝酸 8.0 mL,置加热板 120 °C 加热,分别加热 1、2、3、4、5 h,其余按“3.4”项下自“取出消解罐”起操作,制备供试品溶液,进样测定。表 6 结果显示,加热 1 h 以上均可,考虑到样品基质复杂,排除不确定因素干扰,所以选择加热 2 h,使其充分消化,确保彻底去除基质干扰。

表 6 加热时间优化

Tab. 6 Heating time optimization

时间 (time)/h	强度(intensity)/cps				
	Cu	As	Cd	Hg	Pb
1	$4.205 \times 10^6$	$4.099 \times 10^4$	$2.173 \times 10^4$	$2.325 \times 10^4$	$1.864 \times 10^6$
2	$4.260 \times 10^6$	$4.016 \times 10^4$	$2.146 \times 10^4$	$2.408 \times 10^4$	$1.894 \times 10^6$
3	$4.183 \times 10^6$	$3.944 \times 10^4$	$2.112 \times 10^4$	$2.286 \times 10^4$	$1.919 \times 10^6$
4	$4.137 \times 10^6$	$3.793 \times 10^4$	$2.053 \times 10^4$	$2.249 \times 10^4$	$1.834 \times 10^6$
5	$4.197 \times 10^6$	$3.925 \times 10^4$	$2.109 \times 10^4$	$2.270 \times 10^4$	$1.869 \times 10^6$

**7.1.4 考察是否加入金元素** 由于 Hg 具有极强的吸附性,在检测过程中容易吸附在样品瓶、泵管及矩管上而产生记忆效应。Hg 可以溶解多种金属,与之形成汞齐,其溶解度越大,形成的汞齐越稳定,越不易吸附在容器或管线表面,但溶解度过大,形成的汞齐在等离子体中难以分解离子化,金(Au)在 Hg 中具有一定的溶解度,能够形成金汞齐。本实验分别考察了在混合标准溶液和供试品溶液里以金-汞比 2:1

的量加入 Au,并与不加 Au 的相关溶液做对比(平行 6 份),结果如图 1 所示,无论是混合标准溶液还是供试品溶液,加 Au 和不加 Au 区别不大,考虑到实验成本,故选择不加 Au 元素溶液。同时,考虑到测定过程中的稳定性,本试验考察了 Hg 标准溶液在 5 h 内测定结果的变化差异,其 RSD 在残留分析要求的范围内,结合其他未知因素,在不加稳定剂的情况下,一般应在 5 h 内完成测定。

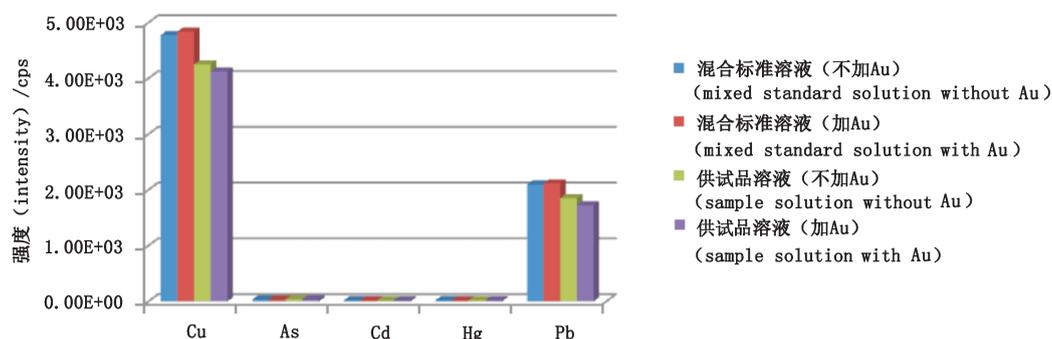


图 1 加 Au 与不加 Au 的试验结果

Fig. 1 Determination results with Au and without Au

## 7.2 同位素和内标选择

测定时选取的同位素为  $^{63}\text{Cu}$ 、 $^{75}\text{As}$ 、 $^{114}\text{Cd}$ 、 $^{202}\text{Hg}$  和  $^{208}\text{Pb}$ ,按照内标同位素质量数与待测元素质量数相近的原则, $^{63}\text{Cu}$ 、 $^{75}\text{As}$  以  $^{72}\text{Ge}$  作为内标, $^{114}\text{Cd}$  以  $^{115}\text{In}$  作为内标, $^{202}\text{Hg}$ 、 $^{208}\text{Pb}$  以  $^{209}\text{Bi}$  作为内标,并根据仪器的要求选用适宜校正方程对测定的元素进行校正。

## 7.3 小结

本文通过采用 ICP-MS 法,同时对复方苦参注射液中重金属及有害元素的含量进行测定,方法可操作性强,为其他中药注射液中重金属及有害元素的残留检测提供了有益的探索借鉴。

中药注射液为相对短时间使用的治疗药物,区别于所有人群每日必须摄入的食品、农产品等,由于 Pb、Cd、As、Hg 均为公认的毒性元素,而且世界各国对其进行严格控制,在针对中药注射液限量标准制定时,需站在风险评估的角度制定合理的残留限度,建议遵循世界卫生组织(WHO)和世界粮农组织(FAO)制定的毒理学研究规范,采用其发布的权威毒理学数据,结合部分毒理学实验验证,分析中药注射剂使用特点,制定中药注射剂中重金属及有害元素最大残留限量标准;另外,中药注射液理论上均可以不经消解,有机破坏处理,直接或适当稀释后进样,但鉴于待测元素在注射液中可能会以不同的形态、价态

等复杂形式存在,同时样品中的复杂基质对测定也可能产生无法预计的影响,因此,建立注射液中重金属及有害元素限量检查方法时,有必要制定相应的实验方案进行前处理条件考察。本文采用 ICP-MS 法,对复方苦参注射液中 Cu、As、Cd、Hg、Pb 重金属及有害元素检测方法进行了研究,通过对比直接进样与消解后进样,确定了样品前处理条件,优化了消解时间,并对样品进行测定。该方法操作简便,准确可靠,专属性强,可用作中药注射液重金属及有害元素残留测定。从样品分析结果看,10 批复方苦参注射液中 5 种重金属及有害元素的含量较低,测定结果均符合规定。

## 参考文献

- [1] 简淑娟. 中药及其注射液中重金属的研究概述[J]. 中国医药指南, 2010, 8(30): 215  
JIAN SJ. An overview of the study of heavy metals in Chinese medicine and its injection[J]. Guide China Med, 2010, 8(30): 215
- [2] 中华人民共和国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015: 6  
ChP 2015. Vol IV[S]. 2015: 6
- [3] 郭红丽, 张硕, 刘利亚, 等. ICP-MS 法测定注射用灯盏花素等 10 种常用中药注射剂中 13 种金属元素[J]. 中草药, 2015, 46(17): 2568  
GUO HL, ZHANG S, LIU LY, et al. Determination of 13 kinds of

- metal elements in 10 common Chinese material medica injections by ICP-MS [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2015, 46(17): 2568
- [4] 聂黎行, 陈玉红, 刘燕, 等. 不连续进样方式与带高基体进样系统的电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)联用直接测定痰热清注射液中的铅、镉、砷、汞、铜、铝、钾[J]. *环境化学*, 2011, 30(5): 1055  
NIE LX, CHEN YH, LIU Y, *et al.* Discrete sampling method and high substrate filling system of inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) in combination with direct determination of phlegm heat injection lead, cadmium, arsenic, mercury, copper, aluminum, and potassium [J]. *Environ Chem*, 2011, 30(5): 1055
- [5] 刘译, 张耕. 电感耦合等离子体质谱法检测鱼腥草注射液中的铅、镉、砷、汞、铜[J]. *中国药业*, 2017, 26(2): 32  
LIU Y, ZHANG G. Determination of lead, cadmium, arsenic, mercury and copper in Yuxingcao injection by ICP-MS [J]. *China Pharm*, 2017, 26(2): 32
- [6] 李丽敏, 王柯, 季申. 电感耦合等离子质谱法测定肾康注射液中重金属及有害元素[J]. *药物分析杂志*, 2012, 32(2): 277  
LI LM, WANG K, JI S. ICP-MS determination of 5 hazard elements in Shenkang injection [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2012, 32(2): 277
- [7] 朱芹, 黄湘杰. 冠心宁注射液中重金属及有害元素含量测定及消解条件优选[J]. *中国药业*, 2017, 26(5): 25  
ZHU Q, HUANG XJ. Content determination of heavy metals and harmful elements in Guanxinning injection by orthogonal test [J]. *China Pharm*, 2017, 26(5): 25
- [8] 刘潇潇, 杨德忠, 李华. ICP-MS法测定清开灵系列制剂中17种元素的含量[J]. *药物分析杂志*, 2015, 35(11): 2018  
LIU XX, YANG DZ, LI H. Content determination of 17 elements in Qingkailing preparations by ICP-MS [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2015, 35(11): 2018
- [9] 左甜甜, 李耀磊, 陈沛, 等. 西洋参、山楂、枸杞子中重金属及有害元素残留量测定及初步风险评估[J]. *药物分析杂志*, 2016, 36(11): 2019  
ZUO TT, LI YL, CHEN P, *et al.* Determination and preliminary risk assessment of heavy metals and harmful elements in American ginseng, the fruit of Chinese wolfberry and hawthorn [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2016, 36(11): 2019
- [10] 左甜甜, 李耀磊, 金红宇, 等. ICP-MS法测定18种动物药中重金属及有害元素的残留量及初步风险分析[J]. *药物分析杂志*, 2017, 37(2): 237  
ZUO TT, LI YL, JIN HY, *et al.* Determination of residues of heavy metals and harmful elements in 18 types of animal medicines by ICP-MS and preliminary risk analysis [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2017, 37(2): 237
- [11] 黄训瑞. ICP-MS法测定生脉注射液中5种重金属元素的含量[J]. *中国药房*, 2014, 25(17): 1619  
HUANG XR. Content determination of 5 heavy metals in Shengmai injections by ICP-MS [J]. *China Pharm*, 2014, 25(17): 1619
- [12] 施晓光, 陆敏仪, 赵庄, 等. 清开灵注射液中重金属及有害元素的质量控制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(6): 75  
SHI XG, LU MY, ZHAO Z, *et al.* Quality control of heavy metal and hazard elements in efficacious on heat expelling and enlightening injection [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2013, 19(6): 75
- [13] 施晓光, 赵庄, 陆敏仪, 等. 微波消解ICP-MS法测定黄芪注射液中5种重金属元素含量[J]. *中国药师*, 2013, 16(4): 494  
SHI XG, ZHAO Z, LU MY, *et al.* Determination of five heavy metals in *Astragalus mongholicus* injections by inductively coupled plasma mass spectrometry with microwave digestion [J]. *China Pharm*, 2013, 16(4): 494
- [14] 姜卫东, 贺亚玲, 杜刚, 等. 益母草注射液中铅、镉、砷、汞、铜残留量的测定[J]. *药物分析杂志*, 2008, 28(9): 1540  
JIANG WD, HE YL, DU G, *et al.* Determination of Pb, Cd, As, Hg and Cu in Yimucao injection [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2008, 28(9): 1540
- [15] 张东豫, 李鹏, 朱琦, 等. 电感耦合等离子体质谱法同时测定口含烟中7种重金属元素[J]. *食品安全质量检测学报*, 2016, 7(10): 4179  
ZHANG DY, LI P, ZHU Q, *et al.* Determination of 7 kinds of heavy metal elements in oral tobacco products by inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2016, 7(10): 4179
- [16] 陈炜, 杜光, 郭霞. 冬虫夏草重金属化学形态的研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(22): 2062  
CHEN W, DU G, GUO X. Study on chemical speciation of heavy metals in *Cordyceps sinensis* [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2015, 35(22): 2062

(本文于2018年8月30日修改回)