

加味道遥方10味药材及其提取物中18种有毒害元素的含量测定及其转移率研究

张雅丽^{1,2*}, 孙巍², 张磊², 毛明朋², 叶正良^{3#}(1.天津中医药大学中药学院, 天津 300193; 2.天士力制药集团股份有限公司, 天津 300402; 3.天士力控股集团有限公司, 天津 300402)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2564-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.33

摘要 目的:建立同时测定加味道遥方10味药材及其提取物中18种有毒害元素含量的方法,并研究上述元素的转移率。方法:采用微波消解-电感耦合等离子体质谱法。射频功率为1.50 kW,雾化气压力为720 kPa,采样深度为7 mm,等离子体气体流速为15.0 L/min,载气流速为1.00 L/min,雾化室温度为2 ℃,氦气流速为4.5 mL/min,测量点数/峰为3,数据采样模式为跳峰采集。结果:砷(As)、铅(Pb)、铜(Cu)、汞(Hg)、镉(Cd)、钼(Mo)、钒(V)、铬(Cr)、锰(Mn)、铁(Fe)、镍(Ni)、锌(Zn)、钌(Ru)、铑(Rh)、钯(Pd)、钨(W)、铱(Ir)、铂(Pt)检测进样量线性范围为0~500.17 ppb(r 为0.999 4~0.999 9);检测限为0.000 4~5.341 0 ng/g;重复性试验的RSD<5.0%;平均加样回收率为82.0%~117.9%(RSD为0.2%~5.7%, $n=9$)。Ru、Rh、Pd、Os、Ir、Pt、Hg未在药材和提取物中检出,其余11种元素在提取物中的转移率为1.46%~31.90%。结论:该方法操作简便,精密度、稳定性、重复性好,可用于加味道遥方中10味药材及其提取物中18种有毒害元素含量的同时测定。加味道遥方提取物在制备过程中降低了有毒害元素的含量,可在一定程度上保证用药的安全性。

关键词 加味道遥方;转移率;电感耦合等离子体质谱法;药材;提取物

Study on Contents Determination and Transport Rates of 18 Toxic Elements from 10 Ingredients of Modified Xiaoyao Formula and Their Extracts

ZHANG Yali^{1,2}, SUN Wei², ZHANG Lei², MAO Mingpeng², YE Zhengliang³(1.School of TCM, Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China; 2.Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300402, China; 3.Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300402, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish a method for simultaneous determination of 18 toxic elements from 10 ingredients of Modified xiaoyao formula and their extracts, and to study transport rates of above elements. **METHODS:** Microwave digestion-inductively coupled plasma mass (ICP-MS) was used to determine above elements. Radio-frequency power was 1.50 kW, atomization pressure was 720 kPa, sampling depth was 7 mm, plasma gas flow rate was 15.0 L/min, carrier gas flow rate was 1.00 L/min, spray chamber temperature was 2 ℃, He flow rate was 4.5 mL/min under collision mode, measurement points/peak was 3, data acquisition mode was jump mode. **RESULTS:** The linear ranges of As, Pb, Cu, Hg, Cd, Mo, V, Cr, Mn, Fe, Ni, Zn, Ru, Rh, Pd, Os, Ir, Pt was 0-500.17 ppb(r was 0.999 4-0.999 9); LOD was 0.000 4-5.341 0 ng/g; RSD of repeatability tests was all lower than 5.0%; average recoveries were 82.0%-117.9% (RSD=0.2%-5.7%, $n=9$). Ru, Rh, Pd, Os, Ir, Pt, Hg had not been detected. The transfer rates of 11 metals in the extracts ranged 1.46%-31.90%. **CONCLUSIONS:** The method is simple, precise, stable and repeatable, and can be used for simultaneous determination of 18 toxic elements in 10 ingredients of Modified xiaoyao formula and their extracts. The contents of toxic elements are decreased during the preparation of Modified xiaoyao formula extract to guarantee the safety of drug use to certain extent.

KEYWORDS Modified xiaoyao formula; Transfer rates; ICP-MS; Medicinal materials; Extract

加味道遥方源于逍遥散,出自宋代太平惠民和剂局方,原方由柴胡、白芍、当归、茯苓、白术、当归、薄荷、甘草8味药材组成,后加入牡丹皮、栀子成方,具有舒肝清热、健脾养血的作用^[1]。随着我国中药现代化和国际化的不断推进,对复方中有毒有害元素的研究和检测已经

成为中成药安全性的关注焦点^[2-5]。与此同时,中药材中有毒害元素的含量超标问题也成为当今国内外热门话题,也是影响中药走向世界的关键因素之一^[6-8]。当前,世界各国或者国际组织都对中药材或植物药中有毒害元素含量作了相应规定,其中以欧洲药品评审局(EMA)对有毒害元素的控制规定最为全面,包括砷(As)、铅(Pb)、铜(Cu)、汞(Hg)、镉(Cd)、钼(Mo)、钒(V)、铬(Cr)、锰(Mn)、铁(Fe)、镍(Ni)、锌(Zn)、钌(Ru)、铑(Rh)、钯(Pd)、钨(W)、铱(Ir)、铂(Pt)共18种^[9],建立满

* 硕士研究生。研究方向:中药质量评价。E-mail: dophin-er5@sina.com
通信作者:研究员。研究方向:中药学和药物分析。电话:022-86342066。E-mail: yezl@tasly.com

足其规定的有毒害元素控制方法将有助于中药走出国门。

因此,本试验采用微波消解-电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)对加味逍遥方10味药材及其提取物中18种有毒害元素的含量进行测定,同时计算从单味药材到组方提取物各金属元素的转移率,为中药复方提取物质量标准的制定和临床合理应用提供一定科学依据^[10]。

1 材料

1.1 仪器

7700型ICP-MS仪(美国Agilent公司);Milli-Q型超纯水处理系统(美国Millipore公司);Mars-6型微波消解仪(美国CEM公司);ME235S型电子分析天平、BS2243型电子分析天平(德国Sartorius公司)。

1.2 试剂

加味逍遥方提取物(天津天士力现代中药资源有限公司自制,批号:20150603、20150605、20150606、20150607);Ir、Rh、Ru、Pt、Pd、Mo混合标准溶液、Os标准溶液[阿法埃莎(中国)化学有限公司,批号均为20160310,质量浓度均为1 000 μg/mL];硼(Be)、Cr、Mn、Ni、Cu、Fe、Zn、As、银(Ag)、Cd、钡(Ba)、钛(Ti)、V、Pb混合标准溶液(批号:20160115,质量浓度均为10 mg/L);Hg标准溶液(批号:20151215,质量浓度均为10 mg/L);铟(In)、锗(Ge)、铋(Bi)混合内标溶液(批号:20160507,各元素质量浓度均为100 mg/L)和锂(⁷Li)、钴(⁵⁹Co)、钷(⁸⁹Y)、铈(¹⁴⁰Ce)、铊(²⁰⁵Tl)调谐液(批号:20160507,质量浓度均为10 μg/mL)均购自美国Agilent公司;柑橘叶标准物质(国家标准物质研究中心,编号:GBW10020);硝酸为优级纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

1.3 饮片

柴胡(批号:20141150)、当归(批号:20141150、20141250)、白芍(批号:20141250)、茯苓(批号:20141250)、白术(批号:20141150)、甘草(批号:20141150)、栀子(批号:20141150)、丹皮(批号:20141150)、薄荷(批号:20150150)、干姜(批号:20141150)均由天津天士力现代中药资源有限公司提供,并附有检验合格报告。

2 方法与结果

2.1 微波消解条件

微波消解优化条件以消解后溶液清亮为观察指标,得出适宜条件,详见表1。

表1 微波消解条件

Tab 1 Microwave digestion condition

步骤	升温时间,min	保持时间,min	温度,℃	功率,W
1	10	5	100	1 200
2	5	5	150	1 200
3	5	10	190	1 200

2.2 ICP-MS条件

射频功率:1.50 kW;雾化气压力:720 kPa;采样深度:7 mm;等离子气体流速:15.0 L/min;载气流速:

1.00 L/min;雾化室温度:2℃;氦气流速:4.5 mL/min;测量点数/峰:3;数据采集模式:跳峰采集,重复3次,计算平均值。

2.3 溶液的制备

2.3.1 混合标准溶液 精密量取“1.2”项下各混合标准溶液适量,加2%硝酸制成质量浓度为0.5、10、50、100、200、500 μg/L的系列混合标准溶液。

2.3.2 Hg标准溶液 精密量取“1.2”项下Hg标准溶液适量,加2% HNO₃制成质量浓度为0.1、0.5、1、2、5 μg/L的系列标准溶液。

2.3.3 混合内标溶液 精密量取“1.2”项下混合内标溶液适量,加水制成质量浓度为50.0 μg/L的混合内标溶液。

2.3.4 供试品溶液 取样品粗粉0.5 g,精密称定,置于耐压耐高温聚四氟乙烯(PTFE)消解罐中,加入65%硝酸溶液5 mL,加盖密封,进行消解;待消解完成后,开盖,静置过夜。翌日,将消解后的溶液转移至50 mL PTFE量瓶中,用少量水洗涤消解罐3次,合并洗涤液并定容,摇匀,即得。

2.3.5 标准物质溶液 取标准物质0.5 g,按“2.3.4”项下方法制备标准物质溶液。

2.3.6 空白对照溶液 按“2.3.4”项下“加入65%硝酸溶液5 mL,……合并洗涤液并定容”操作,即得空白对照溶液。

2.4 线性关系考察

分别精密量取“2.3.1”项下系列混合标准溶液适量,加入相同质量浓度的混合内标溶液(测定时选取的同位素为⁵¹V、⁵²Cr、⁵⁵Mn、⁵⁶Fe、⁵⁸Ni、⁶³Cu、⁶⁴Zn、⁷⁵As、⁹⁸Mo、¹⁰²Ru、¹⁰³Rh、¹⁰⁶Pd、¹¹⁴Cd、¹⁹⁰Os、¹⁹³Ir、¹⁹⁵Pt、²⁰²Hg、²⁰⁸Pb,其中⁵¹V、⁵²Cr、⁵⁵Mn、⁵⁶Fe、⁵⁸Ni、⁶³Cu、⁶⁴Zn以⁷²Ge作为内标,⁹⁸Mo、¹⁰²Ru、¹⁰³Rh、¹⁰⁶Pd、¹¹⁴Cd以¹¹⁵In作为内标,¹⁹⁰Os、¹⁹³Ir、¹⁹⁵Pt、²⁰²Hg、²⁰⁸Pb以²⁰⁹Bi作为内标),按“2.2”项下ICP-MS条件进样测定,记录分析峰响应值。以待测元素进样量(x, ppb)为横坐标、分析峰响应值与内标元素参比响应值之比(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程与线性范围,详见表2。

2.5 检测限考察

精密量取“2.3.6”项下空白对照溶液适量,按“2.2”项下ICP-MS条件连续进样测定11次,以空白对照溶液测定值的3倍标准偏差除以相应元素标准曲线的斜率得出相应检测限,详见表2。

2.6 重复性试验

精密称取加味逍遥方提取物(批号:20150607)适量,按“2.3.4”项下方法制备供试品溶液,共6份,按“2.1”项下条件消解,再按“2.2”项下ICP-MS条件进样测定,记录分析峰响应值。结果,各待测元素分析峰响应值的RSD均<5.0%(n=6),表明本方法重复性良好。

2.7 加样回收率试验

表2 回归方程、线性范围与检测限

Tab 2 Regression equations, linear ranges and detection limits

待测元素	回归方程	r	线性范围,ppb	检测限,ng/g
As	$y=0.015\ 5x+2.878\ 7\times 10^{-5}$	0.999 9	0~500.01	0.023 9
Pb	$y=0.034\ 0x+0.003\ 0$	0.999 8	0~499.95	0.153 0
Cu	$y=0.069\ 2x+0.002\ 7$	0.999 9	0~500.00	0.245 2
Hg	$y=0.011\ 2x-3.169\ 7\times 10^{-5}$	0.999 4	0~5.02	0.003 2
Cd	$y=0.006\ 1x+5.186\ 5\times 10^{-5}$	0.999 8	0~499.98	0.001 6
Mo	$y=0.002\ 4x+7.581\ 1\times 10^{-5}$	0.999 9	0~500.02	0.026 7
V	$y=0.148\ 2x+5.005\ 7\times 10^{-4}$	0.999 9	0~500.11	0.008 1
Cr	$y=0.132\ 1x+0.002\ 4$	0.999 9	0~498.99	0.034 0
Mn	$y=0.171\ 6x+0.001\ 7$	0.999 9	0~500.00	0.111 7
Fe	$y=0.147\ 0x+0.884\ 8$	0.999 9	0~500.13	2.605 0
Ni	$y=0.074\ 5x+0.006\ 7$	0.999 7	0~499.95	0.224 6
Zn	$y=0.032\ 5x-0.578\ 4$	0.999 9	0~499.97	5.341 0
Ru	$y=0.008\ 2x-6.856\ 6\times 10^{-7}$	0.999 9	0~500.07	0.000 8
Rh	$y=0.022\ 9x-0.026\ 5$	0.999 5	0~500.11	2.057 0
Pd	$y=0.005\ 9x-6.050\ 4\times 10^{-6}$	0.999 7	0~500.00	0.001 2
Os	$y=0.009\ 0x+3.373\ 7\times 10^{-5}$	0.999 4	0~500.09	0.000 7
Ir	$y=0.016\ 0x-3.306\ 0\times 10^{-6}$	0.999 4	0~500.12	0.000 4
Pt	$y=0.006\ 0x+3.714\ 4\times 10^{-5}$	0.999 9	0~500.17	0.003 8

取已知含量的加味道遥方提取物(批号:20150607)适量,共9份,按“2.1”项下条件消解,分别加入高、中、低质量浓度的待测元素标准溶液,再按“2.3.4”项下方法制备供试品溶液,再按“2.2”项下 ICP-MS 条件进样测定,记录分析峰响应值并计算加样回收率,结果见表3。

2.8 样品中元素含量的测定与转移率的计算

取样品各适量,分别按“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下条件消解,再按“2.2”项下 ICP-MS 条件进样测定,记录元素分析峰响应值,计算样品含量,并计算转移率结果见表4、表5。(转移率=提取物测定值×25%/处方中10味药材投药量×各味药材测定元素含量。加味道遥方提取物为浸膏提取物,平均折干为25%。结果表明,各元素含量均符合2015年版《中国药典》规定,且11种有毒害元素的转移率均在1.50%~31.90%之间。

3 讨论

按照欧洲药典和EMA对原料药及其提取物中可能含有的有毒害元素安全监测的推荐标准,本试验对加味

表3 加样回收率试验结果(n=9)

Tab 3 Results of recovery tests(n=9)

待测元素	栀子		白芍		茯苓		牡丹皮		白术		柴胡		干姜		甘草		薄荷		当归	
	平均加样回收率,%	RSD,%	平均加样回收率,%	RSD,%	平均加样回收率,%	RSD,%	平均加样回收率,%	RSD,%	平均加样回收率,%	RSD,%	平均加样回收率,%	RSD,%	平均加样回收率,%	RSD,%	平均加样回收率,%	RSD,%	平均加样回收率,%	RSD,%	平均加样回收率,%	RSD,%
As	93.0	3.2	90.2	1.2	100.9	2.2	91.0	3.2	89.3	2.9	100.8	3.0	90.0	1.9	114.4	5.2	89.2	4.3	91.9	0.8
Pb	100.3	0.7	109.2	4.8	111.7	2.4	96.1	2.8	93.4	4.6	102.3	2.3	96.4	2.1	92.0	1.9	95.1	3.1	101.5	0.5
Cu	95.2	1.8	90.1	0.2	104.3	1.7	88.0	4.5	85.4	2.8	99.1	0.5	93.6	1.2	98.4	1.4	92.0	3.0	87.8	3.4
Hg	102.3	1.2	107.9	1.5	103.4	2.0	98.4	1.3	99.8	3.2	107.5	1.2	97.3	1.7	105.8	3.2	94.7	2.5	101.8	1.7
Cd	102.6	1.7	111.5	2.9	105.8	2.7	93.9	0.5	94.5	2.2	102.6	0.6	100.5	2.2	90.6	0.7	100.8	0.6	102.5	0.9
Mo	115.6	2.4	110.2	1.4	92.4	3.0	116.4	1.6	116.5	1.3	100.7	2.0	93.1	2.0	101.8	1.7	93.2	3.1	92.2	2.6
V	94.3	1.2	93.0	3.1	91.6	1.4	94.5	1.2	93.4	1.8	95.5	2.8	94.7	3.5	94.7	1.3	100.3	1.9	90.4	3.3
Cr	97.0	0.4	94.8	1.4	90.1	2.1	93.1	3.1	90.0	0.9	96.1	2.9	99.1	2.0	92.6	2.8	96.8	2.0	92.4	1.0
Mn	100.7	2.3	92.7	2.2	94.4	1.9	94.2	4.3	92.7	4.2	95.2	2.8	93.4	0.4	91.5	4.2	111.8	1.8	88.5	1.3
Fe	95.5	1.7	93.6	3.5	92.1	2.0	95.6	3.1	94.4	3.6	102.5	1.3	100.4	3.9	95.7	3.7	99.5	1.2	96.1	1.7
Ni	98.7	2.5	91.2	3.6	89.8	2.3	95.2	2.9	93.3	2.0	95.4	2.0	90.8	0.8	97.5	2.0	102.2	5.7	85.9	0.7
Zn	97.1	0.8	95.7	0.9	98.2	2.4	92.3	1.9	101.2	1.9	103.1	0.9	92.4	2.4	97.8	2.4	96.8	2.3	98.1	1.1
Ru	112.9	0.9	115.2	2.0	113.3	2.9	87.7	1.4	88.7	2.8	91.2	1.4	96.8	2.3	111.3	2.1	91.4	2.9	96.4	0.8
Rh	104.7	1.5	106.4	0.9	115.4	5.4	96.5	4.2	98.1	2.5	101.2	2.4	82.0	0.7	117.9	4.3	113.0	1.2	97.5	3.4
Pd	109.2	3.7	109.8	1.3	106.3	3.9	108.3	3.7	109.2	1.7	103.4	1.8	88.7	2.4	86.1	1.1	103.7	1.5	98.4	4.3
Os	109.4	2.0	109.6	1.8	105.3	0.3	95.3	2.6	95.4	1.6	98.5	4.0	90.8	4.6	103.0	2.5	90.8	3.0	97.9	1.4
Ir	112.0	3.7	114.9	2.1	111.2	2.5	92.9	0.9	91.0	3.0	92.0	1.7	93.6	2.7	96.8	2.1	90.1	2.8	95.4	2.0
Pt	113.8	2.1	114.8	3.2	115.0	1.2	97.7	1.2	94.8	2.4	97.8	4.9	92.4	1.0	112.3	0.7	93.1	1.5	100.6	2.3

逍遥方中10味药材及其提取物中18种有毒害元素进行测定。结果表明,各元素的含量值均低于法规要求限度,表明药材质量整体较好;Ru、Rh、Pd、Os、Ir、Pt、Hg这7种合成过程中常见的金属催化剂既未在药材中含有,又未在提取过程中引入,表明在提取物制备过程中工艺控制较为严格。另外在提取物的制备过程中,考虑各味药材含有的金属元素在提取过程中可能存在工艺富集现象,药物之间的相互作用亦可能导致最终提取物中有毒害元素含量的变化,故本试验对有毒害元素转移率进行民研究。结果发现,提取物的制备工艺能够保证提取物中有毒害元素的控制。

有毒害元素的危害早已引起人们的高度重视,而近

年来中药在该问题方面更受广大患者关注^[12-15]。根据有毒害元素的残留对人体危害的程度,EMA将其分为三类:第一类包括Pt、Pd、Ir、Rh、Ru、Os、Mo、Ni、Cr和V,这类元素对人体可能有致癌作用,其在原料药及提取物中的残留量应当被严格控制;第二类包括Cu和Mn,这两种元素通常被作为机体必需的营养元素,对人体危害较低,但其过量仍然会导致相关疾病的发生,故残留量应该留意观察;第三类包括Fe和Zn,这类金属广泛存在于自然界,在机体生长发育过程中起着不可替代的作用,当机体严重缺乏时很容易造成不同程度的损伤,故对其含量应进行有效监控。绝大多数元素在中药材中的含量主要以不溶相、水溶相、脂溶相形态存在,并存在不

表4 样品中18种有毒害元素的含量测定结果(n=6,mg/kg)

Tab 4 Results of contents determination of 18 toxic elements in samples(n=6,mg/kg)

样品/批号	V	Cr	Mn	Fe	Ni	Cu	Zn	As	Mo	Ru	Rh	Pd	Cd	Os	Ir	Pt	Pb	Hg
柴胡20141150	1.612 7	12.345 8	39.400 8	883.416 7	6.530 2	5.064 2	17.297 0	0.453 5	0.528 2	<0.000	<0.000	<0.000	0.042 9	<0.000	<0.000	<0.000	0.760 0	<0.000
当归20141150	1.332 2	8.172 6	21.496 8	557.173 8	3.599 6	5.613 7	20.586 4	0.373 9	0.568 4	<0.000	<0.000	<0.000	0.013 5	<0.000	<0.000	<0.000	0.591 1	<0.000
白芍20141250	0.063 2	0.399 2	8.598 5	35.888 4	0.523 6	3.534 0	10.906 5	0.054 1	0.194 4	<0.000	<0.000	<0.000	0.032 7	<0.000	<0.000	<0.000	0.073 1	<0.000
茯苓20141250	0.051 7	0.154 6	8.095 2	54.601 4	0.338 6	2.715 3	3.626 8	0.072 1	0.068 9	<0.000	<0.000	<0.000	0.017 0	<0.000	<0.000	<0.000	0.040 8	<0.000
白术20141150	0.249 9	0.550 5	9.874 7	114.091 0	1.168 0	11.746 4	19.275 3	0.118 2	0.175 2	<0.000	<0.000	<0.000	0.117 7	<0.000	<0.000	<0.000	0.139 8	<0.000
甘草20141150	0.219 8	0.683 8	8.497 8	88.279 0	1.905 3	5.444 2	15.616 6	0.069 9	0.328 9	<0.000	<0.000	<0.000	0.012 5	<0.000	<0.000	<0.000	0.097 8	<0.000
栀子20141150	0.134 2	1.384 4	16.053 6	108.988 1	1.384 8	6.273 7	6.509 6	0.166 9	0.191 8	<0.000	<0.000	<0.000	0.088 9	<0.000	<0.000	<0.000	0.707 5	<0.000
丹皮20141150	0.249 8	0.249 9	8.583 6	124.472 9	1.182 1	3.314 9	7.392 2	0.081 3	0.114 6	<0.000	<0.000	<0.000	0.044 6	<0.000	<0.000	<0.000	0.168 3	<0.000
薄荷20150150	0.228 2	1.857 8	43.918 4	162.942 6	1.710 8	10.234 0	26.271 1	0.208 2	0.339 5	<0.000	<0.000	<0.000	0.107 4	<0.000	<0.000	<0.000	3.618 3	<0.000
干姜20141150	0.168 1	0.429 3	245.709 8	78.486 5	1.180 3	3.203 7	14.237 3	0.272 9	0.209 7	<0.000	<0.000	<0.000	0.290 0	<0.000	<0.000	<0.000	0.486 7	<0.000
提取物20150603	0.123 7	0.161 4	15.945 3	75.150 5	1.479 3	1.987 3	5.958 3	0.205 0	0.069 1	<0.000	<0.000	<0.000	0.019 0	<0.000	<0.000	<0.000	0.184 1	<0.000
提取物20150605	0.116 3	0.157 0	14.676 9	60.465 5	1.259 8	1.931 2	5.860 9	0.223 2	0.071 1	<0.000	<0.000	<0.000	0.021 9	<0.000	<0.000	<0.000	0.194 3	<0.000
提取物20150606	0.122 7	0.147 0	13.587 8	63.386 8	1.202 4	1.979 5	5.277 1	0.208 8	0.059 3	<0.000	<0.000	<0.000	0.017 3	<0.000	<0.000	<0.000	0.182 8	<0.000
提取物20150607	0.124 0	0.206 8	15.152 3	66.420 4	1.293 6	1.834 2	5.488 3	0.214 0	0.059 4	<0.000	<0.000	<0.000	0.018 2	<0.000	<0.000	<0.000	0.203 9	<0.000

表5 11种有毒害元素的转移率计算结果(n=3)

Tab 5 Calculation of transfer rates of 11 toxic metals(n=3)

样品批号	项目	V	Cr	Mn	Fe	Ni	Cu	Zn	As	Mo	Cd	Pb
20150603	药材中总量,mg/kg	22 315.176 4	134 726.697 0	1 190 170.049 5	11 388 700.890 4	97 931.954 8	270 822.801 5	616 629.103 4	8 751.282 3	20 123.173 9	2 960.815 0	20 805.578 8
	提取物含量,mg/kg	1 546.792 0	2 018.614 4	199 436.327 9	939 945.194 6	18 501.765 1	24 855.943 4	7 4522.984 2	2 564.241 1	1 432.298 4	237.411 8	2 303.059 6
	转移率,%	6.93	1.50	16.76	8.25	18.89	9.18	12.09	29.30	5.74	8.02	11.07
20150605	提取物含量,mg/kg	1 455.060 6	1 963.730 3	183 571.074 0	756 272.817 4	15 756.430 7	24 154.658 7	73 304.712 4	2 791.530 6	1 424.379 5	273.312 1	2 430.230 8
	转移率,%	6.52	1.46	15.42	6.64	16.09	8.92	11.89	31.90	5.48	9.23	11.68
20150606	提取物含量,mg/kg	1 534.603 9	1 838.067 4	169 949.550 2	792 809.816 6	15 038.696 6	24 759.185 1	66 003.255 6	2 611.877 3	1 413.219 4	216.231 5	2 286.979 7
	转移率,%	6.88	1.36	14.28	6.96	15.36	9.14	10.70	29.85	5.65	7.30	10.99
20150607	提取物含量,mg/kg	1 551.467 9	2 587.104 3	189 517.852 8	830 753.615 4	16 179.277 4	22 941.546 6	68 645.339 9	2 676.491 0	1 447.286 5	227.089 7	2 550.513 1
	转移率,%	6.12	1.75	14.21	6.31	14.29	8.55	11.42	28.78	5.82	7.67	11.92
	平均转移率,%	6.61	1.52	15.17	7.04	16.16	8.95	11.52	29.96	5.67	8.06	11.42

同程度的含量递减^[16-17]。本试验发现,4批加味逍遥提取物中11种元素转移率排序依次为Cr<Mo<V<Fe<Cd<Cu<Pb<Zn<Mn<Ni<As,Cr的转移率最低,仅为1.52%,其原因可能为原药材中Cr的含量低,从原药材到提取物转移率保持在一个较低的水平。As的转移率最高,其药效和毒性依赖于自身化学形态,不同价态和形态的As毒性差别很大:亚砷酸盐As(Ⅲ)>砷酸盐As(V)>一甲基砷(MMA)>二甲基砷(DMA)>砷甜菜(AsB)>砷胆碱(AsC)。加味逍遥方提取物的提取溶剂为水,故检测到的As含量主要为可溶性砷盐,且大部分为无机砷,即便其转移率在所有金属中最高,最终也会随排泄物排出体外。这说明,水提工艺能够保证药材到提取物过程中有毒害元素的控制,确保用药安全,这可为今后相关工艺的制定提供参考依据。

目前,中药复方提取物的质量标准中对重金属的检测尚无国家法定标准,只能参考《中国药典》对其相应饮片的规定实施,这不仅无法真实反映复方提取物的质量,而且检测方法的合理性也存在问题。因此,本试验希望为中药复方提取物国家标准的制订以及提取工艺的确定提供一些参考依据。

参考文献

[1] 宋·太平惠民和剂局.太平惠民和剂局方[M].北京:人民卫生出版社,1985:308.

[2] 杨堃,李秀芳,李秋红,等.含重金属及砷的中药不良反应概述[J].中国医院药学杂志,2008,28(4):301-304.

[3] 高振杰,高红霞,刘英莉,等.ICP-MS法测定5种中药材粉剂中5种重金属的含量[J].中国药房,2015,26(27):3847-3849.

[4] 商博东,吕光,张维,等.电感耦合等离子体质谱法测定中药提取物中铅、镉、砷和汞[J].中国卫生检验杂志,2010,20(2):272-273,318.

[5] 王筱寅,罗江燕,张蓓,等.4种含重金属矿物中成药中酸可溶性重金属和总重金属的含量测定[J].中药材,2009,31(4):631-633.

[6] 李丽敏,夏晶,王欣美,等.HPLC-ICP-MS法研究5种含雄黄中成药的可溶性砷及其形态[J].中成药,2012,34(11):2118-2123.

[7] 张晓东,李连达.从美国植物药注册实例看我国中药和天然药物非临床安全性评价[J].中国新药与临床杂志,2010,29(4):251-255.

[8] 郭石,许启泰,陈东升.15种中成药中有害重金属铅、镉、铜含量的测定[J].广东微量元素科学,2011,18(5):59-62.

[9] EMEA/CHMP. Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents[EB/OL]. [2012-08-05].http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf.

健脾止泻宁颗粒的质量标准提高研究

兰 杨^{1,2*}, 谯志文², 唐桂英², 周年华², 刘 勇², 吕珊珊^{2#} (1.成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2.重庆希尔安药业有限公司, 重庆 401121)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2568-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.34

摘要 目的:提高健脾止泻宁颗粒的质量标准。方法:采用薄层色谱法(TLC)对制剂中黄芩、山楂、金银花、党参、莲子、黄连进行定性鉴别;采用高效液相色谱法测定制剂中盐酸小檗碱、黄芩苷的含量;色谱柱为Shimadzu VP-ODS,流动相为甲醇-乙腈-水(46:30:42, V/V/V, 盐酸小檗碱)(含0.1%十二烷基磺酸钠和0.1%磷酸)、甲醇-0.4%磷酸溶液(50:50, V/V, 黄芩苷),流速为1.0 mL/min,检测波长为265 nm(盐酸小檗碱)、280 nm(黄芩苷),柱温为30 ℃,进样量为10 μL。结果:黄芩、山楂、金银花、党参、莲子、黄连的TLC图斑点清晰,分离度好,阴性对照无干扰。盐酸小檗碱、黄芩苷检测质量浓度线性范围分别为6.67~33.34 μg/mL($r=0.999\ 8$)、7.7~38.7 μg/mL($r=0.999\ 9$);精密度、稳定性、重复性试验的RSD<1.0%;加样回收率分别为96.5%~99.9%(RSD=1.2%, $n=6$)、101.1%~102.9%(RSD=0.6%, $n=6$)。结论:提高的标准可用于健脾止泻宁颗粒的质量控制。
关键词 健脾止泻宁颗粒;盐酸小檗碱;黄芩苷;质量标准;薄层色谱法;高效液相色谱法

Study on the Improvement of Quality Standard of Jianpi Zhixiening Granules

LAN Yang^{1,2}, QIAO Zhiwen², TANG Guiying², ZHOU Nianhua², LIU Yong², LYU Shanshan² (1.College of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China; 2.Chongqing Healn Pharmaceutical Co., Ltd., Chongqing 401121, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the quality standard of Jianpi zhixiening granules. METHODS: TLC was applied for qualitative identification of *Scutellaria baicalensis*, *Crategi Fructus*, *Lonicerae japonicae*, *Codonopsis Radix*, *Nelumbo nucifera*, *Coptidis Rhizoma*. The contents of berberine hydrochloride and baicalin were determined by HPLC. The determination was performed on Shimadzu VP-ODS column with mobile phase consisted of methanol-acetonitrile-water (46:30:42, V/V/V, berberine hydrochloride) (0.1% sodium dodecylsulphate, 0.1% phosphoric acid, methanol-0.4% phosphoric acid (50:50, V/V, baicalin) at the flow rate of 1.0 mL/min. The detection wavelengths were set at 265 nm (berberine hydrochloride) and 280 nm (baicalin). The column temperature was 30 ℃, and sample size was 10 μL. RESULTS: TLC spots of *S. baicalensis*, *Crategi Fructus*, *L. Japonicae*, *Codonopsis Radix*, *N. nucifera*, *Coptidis Rhizoma* were clear and well-separated without negative interference. The linear ranges of berberine hydrochloride and baicalin were 6.67-33.34 μg/mL($r=0.999\ 8$) and 7.7-38.7 μg/mL($r=0.999\ 9$). RSDs of precision, stability and reproducibility tests were all lower than 1.0%. The recoveries were 96.5%-99.9% (RSD=1.2%, $n=6$) and 101.1%-102.9% (RSD=0.6%, $n=6$). CONCLUSIONS: Improved standard can be used for quality control of Jianpi zhixiening granules.
KEYWORDS Jianpi zhixiening granules; Berberine hydrochloride; Baicalin; Quality standard; TLC; HPLC

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:397-398.

[11] 马月光, 李进, 刘鑫, 等. 仿生提取ICP-OES测定4种含雄黄中成药中酸可溶性重金属和总重金属含量[J]. 中华中医药学刊, 2014, 27(3):647-649.

[12] 张莲婷, 郭巧生, 叶正良. 麦冬类药材种植土壤和药材中有机氯农药及重金属残留分析[J]. 中国中药杂志, 2010, 40(9):1100-1103.

[13] 杨一兵, 齐媛媛, 杨惠霞, 等. 中药重金属污染风险评估研究进展[C]//2014中国环境科学学会学术年会汇编. 北京:中国环境科学学会, 2014:5.

[14] 林龙勇, 于冰冰, 廖晓勇, 等. 三七及其中药制剂中砷和重金属含量及健康风险评估[J]. 生态毒理学报, 2013, 8(2):244-249.

[15] 赵连华, 杨银慧, 胡一晨, 等. 我国中药材中重金属污染现状分析及对策研究[J]. 中草药, 2014, 45(9):1199-1206.

[16] 朱影影. 植物中的重金属形态、分布及其毒性研究进展[J]. 淮南职业技术学院, 2011, 11(3):68-70.

[17] 杨蕾. 中药材种植环境中重金属形态及其影响因素研究[J]. 安徽农业科学, 2013, 41(24):9940-9942.

*(硕士研究生. 研究方向:中药新制剂与新技术. E-mail: 1653531156@qq.com)

#通信作者:高级工程师. 研究方向:中药制剂. 电话: 023-81660346. E-mail: 33657849@qq.com

(收稿日期:2016-03-28 修回日期:2016-05-27)

(编辑:张 静)