

# 右归丸中5种重金属元素的含量分析<sup>Δ</sup>

李存金<sup>1\*</sup>, 谢婷<sup>2</sup>, 周云峰<sup>3</sup>, 邓杰华<sup>3</sup>, 吴喆<sup>3</sup>, 黄招光<sup>3</sup>(1.江西省药品检查员中心第四检查所, 江西宜春 336000; 2.宜春市人民医院科教科, 江西宜春 336000; 3.宜春市食品药品检验所药品科, 江西宜春 336000)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)19-2377-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.19.12



**摘要** 目的:考察市售右归丸中铜(Cu)、砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)、铅(Pb)等5种重金属元素的含量,并评价其安全风险。方法:以钇(<sup>89</sup>Y)、铟(<sup>115</sup>In)、铋(<sup>209</sup>Bi)为内标,采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定各元素的含量。设置ICP-MS的条件为雾化气流量0.95 L/min,辅助气流量1.2 L/min,等离子体气(氩气)流量18 L/min,泵速30 r/min;设置电感耦合等离子体射频功率为1 200 W,模拟阶段电压为-1 750 V,脉冲阶段电压为1 300 V,偏转装置电压为-12 V,检测器为模拟和脉冲双模式。对各元素含量测定方法进行方法学考察,并对45批市售右归丸样品进行测定。运用危害指数(HI)对各元素非致癌性风险进行分析,并拟定各元素的最大残留阈值(MRL)。结果:Cu、As、Cd、Hg、Pb检测质量浓度线性范围分别为10~200、1~50、0.4~30、0.2~6、2~100 μg/L, *r*均大于0.999 0;定量限分别为0.67、0.23、0.20、0.07、0.27 μg/L,检测限分别为0.20、0.07、0.06、0.02、0.08 μg/L;精密性、稳定性、重复性试验的RSD均小于3.5% (*n*=6或*n*=5);平均加样回收率为92.96%~100.89%,RSD为2.23%~3.62% (*n*=3)。45批右归丸样品中Cu、As、Cd、Hg、Pb的平均含量分别为2.72、0.28、0.07、0.05、0.62 mg/kg,各元素的叠加HI小于1。右归丸中5种重金属元素的含量均低于拟定的MRL(Cu、As、Cd、Hg、Pb的MRL分别为20、2、1、0.2、5 mg/kg或者111.11、4.44、2.22、1.48、8.89 mg/kg)。结论:所建方法可用于测定右归丸中5种重金属的含量;市售右归丸的常见重金属污染率低,安全风险小。

**关键词** 右归丸;重金属;电感耦合等离子体质谱法;限度;最大残留阈值;危害指数

## Content Analysis of 5 Kinds of Heavy Metal in Yougui Pills

LI Cunjin<sup>1</sup>, XIE Ting<sup>2</sup>, ZHOU Yunfeng<sup>3</sup>, DENG Jiehua<sup>3</sup>, WU Zhe<sup>3</sup>, HUANG Zhaoguang<sup>3</sup> (1. The Fourth Inspection Institute of Jiangxi Drug Inspector Center, Jiangxi Yichun 336000, China; 2. Science and Education Department, Yichun Municipal People's Hospital, Jiangxi Yichun 336000, China; 3. Drug Department, Yichun Institute for Food and Drug Inspection, Jiangxi Yichun 336000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the contents of 5 kinds of heavy metal as copper (Cu), arsenic (As), cadmium (Cd), mercury (Hg) and lead (Pb) in Yougui pills, and to evaluate its safety risk. METHODS: Using yttrium (<sup>89</sup>Y), indium (<sup>115</sup>In) and bismuth (<sup>209</sup>Bi) as internal standard, the contents of each element were determined by ICP-MS. ICP-MS condition

- taneously delivering paclitaxel and dihydroartemisinin to colorectal cancer[J]. *Pharm Res*, 2020, 37(7): 129.
- [13] LI N, GUO W, LI Y, et al. Construction and anti-tumor activities of disulfide-linked docetaxel-dihydroartemisinin nanoconjugates[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 191: 111018.
- [14] 肖卫红,徐宏峰,张耕,等.高乌甲素脂质体凝胶的制备及体外释药特性研究[J].*中国药房*, 2018, 29(15): 2049-2053.
- [15] 王蓉蓉,任国莲,王锐利,等.十八胺修饰的双氢青蒿素前药自组装纳米粒的制备及其抗疟活性评价[J].*中国医药工业杂志*, 2019, 50(10): 1201-1207.
- [16] 唐佳琪,任国莲,段帅,等.正十二醇修饰的多西紫杉醇前药纳米结构脂质载体的设计及抗肿瘤活性评价[J].*中国药理学杂志*, 2020, 55(2): 116-127.
- [17] REN G, CHEN P, TANG J, et al. In vivo and in vitro evaluation of dihydroartemisinin prodrug nanocomplexes as a nano-drug delivery system: characterization, pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(29): 17270-17279.
- [18] UEKUSA T, OKI J, OMORI M, et al. Effect of buffer capacity on dissolution and supersaturation profiles of pioglitazone hydrochloride[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 55: 101492.
- [19] 高至亮.聚合物胶体粒子的可控组装及在药物传输中的应用[D].济南:山东大学, 2020.

Δ基金项目:江西省药品监督管理局科研项目(No.2019JS24)

\*副主任药师。研究方向:药品检查。E-mail: licunjin@qq.com

(收稿日期:2021-03-24 修回日期:2021-09-03)

(编辑:唐晓莲)

included that atomization gas flow rate was 0.95 L/min, auxiliary gas flow rate was 1.2 L/min, plasma gas (argon) flow rate was 18 L/min, pump speed was 30 r/min. RF power of inductively coupled plasma was 1 200 W, the voltage in simulation stage was 1 750 V, the voltage in pulse stage was 1 300 V, the voltage of deflection device was -12 V, and the detector was in analog and pulse dual-mode. The determination methods of various elements were investigated, and 45 batches of marketed Yougui pills were determined. Hazard index (HI) was used to analyze the non-carcinogenic risk of each element and calculate the maximum residual limit (MRL) of each element. RESULTS: The linear range of Cu, As, Cd, Hg and Pb ranged from 10-200, 1-50, 0.4-30, 0.2-6 and 2-100  $\mu\text{g/L}$  (all  $r > 0.999$ ), respectively. The limits of quantitation were 0.67, 0.23, 0.20, 0.07, 0.27  $\mu\text{g/L}$ . The limits of detection were 0.20, 0.07, 0.06, 0.02, 0.08  $\mu\text{g/L}$ . RSDs of precision, stability and reproducibility tests were all lower than 3.5% ( $n=6$  or  $n=5$ ). Average recoveries were 92.96%-100.89% (RSD=2.23%-3.62%,  $n=3$ ). Average contents of Cu, As, Cd, Hg and Pb in 45 batches of Yougui pills were 2.72, 0.28, 0.07, 0.05, 0.62 mg/kg, and superimposed HI of each element was less than 1. The contents of 5 kinds of heavy metals in Yougui pills were lower than the proposed MRL (MRL of Cu, As, Cd, Hg and Pb were 20, 2, 1, 0.2, 5 mg/kg or 111.11, 4.44, 2.22, 1.48, 8.89 mg/kg respectively). CONCLUSIONS: Established method can be used for the determination of content of 5 kinds of heavy metal in Yougui pills; the heavy metal pollution rate of marketed Yougui pills is low and the safety risk is small.

**KEYWORDS** Yougui pills; Heavy metals; ICP-MS; Limit; Maximum residual limit; Hazard index

右归丸是由熟地黄、炮附片、肉桂、山药、酒萸肉、菟丝子、鹿角胶、枸杞子、当归、盐杜仲等10味中药组成的复方制剂,具有温补肾阳、填精止遗的功效,临床主要用于腰膝酸冷、肾阳不足、怯寒畏冷、命门火衰、精神不振、阳痿遗精等症状<sup>[1-2]</sup>。右归丸现收载于2020年版《中国药典》(一部)(简称为“药典一部”),药典一部只要求对右归丸中炮附片的乌头碱进行限量检查,对外源性有害物质(如重金属)未作限量要求<sup>[1]</sup>。而方中的熟地黄<sup>[3]</sup>、炮附片<sup>[4]</sup>、山药<sup>[5]</sup>、当归<sup>[6]</sup>以根或根茎入药,重金属易在这些部位吸收富集<sup>[6]</sup>,进而引入成药中。以铜(Cu)、砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)、铅(Pb)为代表的有害重金属元素容易在人体器官和组织(如皮肤、肝、肾等)中蓄积<sup>[7-9]</sup>,造成中毒损伤,从而导致健康风险<sup>[10]</sup>。因此,有必要考察市售右归丸中重金属元素的残留量,并对其进行风险评估。基于此,本研究拟建立电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定右归丸中Cu、As、Cd、Hg、Pb的含量,并对其风险进行评估,为中药复方制剂安全性的评价提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究使用的主要仪器有NexION 350D型ICP-MS仪(美国PerkinElmer公司)、MARS 6 240/50型微波消解仪(美国CEM公司)。

### 1.2 主要药品与试剂

Cu标准物质(批号19C019-1,质量浓度1 000 mg/L)、As标准物质(批号B1903035,质量浓度1 000 mg/L)、Cd标准物质(批号19C021-1,质量浓度1 000 mg/L)、Hg标准物质(批号B1810088,质量浓度1 000 mg/L)、Pb标准物质(批号B1912122,质量浓度1 000 mg/L)均来源于坛墨质检科技股份有限公司;铋(Bi)、钬(Ho)、铟(In)、锂

(Li)、钪(Sc)、铽(Tb)、钇(Y)内标混合液(质量浓度均为10 mg/L)、金(Au)标准液(质量浓度为1 000 mg/L,溶剂为10% HCl)均购自美国PerkinElmer公司;柑橘叶成分分析标准物质(批号GBW10020,其中Cu、As、Cd、Hg、Pb的标示值分别为6.60、1.10、0.17、0.15、9.70 mg/kg)购自中国地质科学院地球物理地球化学勘查研究所;硝酸(优级纯)购自太仓沪试剂有限公司;水为屈臣氏蒸馏水。

右归丸样品共45批,其中43批由本中心抽样于江西九江、宜春、上饶、抚州、萍乡、吉安、赣州、新余、樟树、景德镇、南昌,2批为本中心自购,所有样品均产自仲景宛西制药股份有限公司(记为“厂家A”)和北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂(记为“厂家B”)。本研究中右归丸涉及小蜜丸和大蜜丸2个品种,小蜜丸的规格为每丸0.18 g,大蜜丸的规格为每丸9 g。45批右归丸样品的来源信息见表1。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的制备

2.1.1 混合标准溶液 精密量取各标准物质适量,置于同一量瓶中,加10%硝酸稀释,分别制成含Cu 10、20、50、100、200  $\mu\text{g/L}$ , As 1、5、10、30、50  $\mu\text{g/L}$ , Cd 0.4、5、10、15、30  $\mu\text{g/L}$ , Hg 0.2、0.5、1、4、6  $\mu\text{g/L}$ , Pb 2、4、8、20、100  $\mu\text{g/L}$ 的5个梯度混合标准溶液。

2.1.2 供试品溶液 取本品研细或剪细,然后称取约0.5 g,置于聚四氟乙烯消解罐中,加硝酸10 mL,静置12 h后进行消解。智能消解程序分为3个阶段(功率为290~1 800 W):第1阶段为升温阶段,以0~20 min升至190  $^{\circ}\text{C}$ ;第2阶段为恒温阶段,在190  $^{\circ}\text{C}$ 保持20~40 min;第3阶段为降温阶段,降至60  $^{\circ}\text{C}$ 即可。消解完毕后,将消解液转移至50 mL量瓶中,用水多次清洗消解罐,洗

表1 45批右归丸样品的来源信息

Tab 1 Source information of 45 batches of Yougui pills

样品序号	抽样编码	批号	品种	厂家	样品序号	抽样编码	批号	品种	厂家
1	PJ2020YAB0191	190903	小蜜丸	A	24	PJ2020YFE0003	190703	小蜜丸	A
2	PJ2020YAB0192	191204	小蜜丸	A	25	PJ2020YFI0009	190903	小蜜丸	A
3	PJ2020YAB0193	191207	小蜜丸	A	26	PJ2020YFM0009	181205	小蜜丸	A
4	PJ2020YBA0056	190503	小蜜丸	A	27	PJ2020YFM0010	19070102	大蜜丸	B
5	PJ2020YBA0057	190703	小蜜丸	A	28	PJ2020YGA0192	190903	小蜜丸	A
6	PJ2020YBA0078	190502	小蜜丸	A	29	PJ2020YGA0199	190302	小蜜丸	A
7	PJ2020YBA0249	190302	小蜜丸	A	30	PJ2020YHA0007	190501	小蜜丸	A
8	PJ2020YBA0266	191204	小蜜丸	A	31	PJ2020YHA0070	191207	小蜜丸	A
9	PJ2020YCE0003	190903	小蜜丸	A	32	PJ2020YJY0078	190503	小蜜丸	A
10	PJ2020YCE0005	190703	小蜜丸	A	33	PJ2020YJY0095	190903	小蜜丸	A
11	PJ2020YCH0020	190502	小蜜丸	A	34	PJ2020YJY0184	19013015	大蜜丸	B
12	PJ2020YJC0012	190302	小蜜丸	A	35	PJ2020YKA0054	190503	小蜜丸	A
13	PJ2020YJC0014	191204	小蜜丸	A	36	PJ2020YKA0083	190703	小蜜丸	A
14	PJ2020YDA0231	190703	小蜜丸	A	37	PJ2020YKA0145	190502	小蜜丸	A
15	PJ2020YDA0287	19013220	小蜜丸	A	38	PJ2020YKA0213	191101	小蜜丸	A
16	PJ2020YDA0302	191207	小蜜丸	A	39	PJ2020YLB0058	190903	小蜜丸	A
17	PJ2020YDA0345	191204	小蜜丸	A	40	PJ2020YZ0114	191204	小蜜丸	A
18	PJ2020YEB0008	190302	小蜜丸	A	41	PJ2020YZ0235	191207	小蜜丸	A
19	PJ2020YEB0118	190903	小蜜丸	A	42	PJ2020YZ0264	200305	小蜜丸	A
20	PJ2020YEB0128	181205	小蜜丸	A	43	PJ2020YZ0306	190903	小蜜丸	A
21	PJ2020YEB0174	190503	小蜜丸	A	44	自购	19013221	大蜜丸	B
22	PJ2020YEB0227	190703	小蜜丸	A	45	自购	18013765	大蜜丸	B
23	PJ2020YFA0075	190302	小蜜丸	A					

液移入量瓶中,然后加入Au元素溶液(取Au标准液适量,加水稀释成1 μg/mL)200 μL,加水稀释至刻度,摇匀,以7 000 r/min离心10 min,取上清液,即得供试品溶液。

2.1.3 内标溶液 取“1.2”项下内标混合液适量,加水稀释成各元素的质量浓度均为10 μg/L,即得。

2.1.4 空白溶液 在四氟乙烯消解罐中加硝酸10 mL,按“2.1.2”项下方法自“静置12 h后进行消解……”起操作(但未加Au元素溶液)制得空白溶液。

## 2.2 ICP-MS检测条件

灯管位置采样深度为0.50 mm,泵速为30 r/min;雾化气流量为0.95 L/min,辅助气流量为1.2 L/min,等离子体气(氩气)流量为18 L/min,泵速为30 r/min;电感耦合等离子体射频功率为1 200 W;模拟阶段电压为-1 750 V;脉冲阶段电压为1 300 V;偏转装置电压为-12 V;检测器为模拟和脉冲双模式;扫描模式为Standard(标准);数据采集模式为跳峰模式,重复次数为3次,停留时间为50 ms,积分时间为1 000 ms。测试时选取元素同位素丰度大的分子量,Cu、As检测以<sup>89</sup>Y为内标,Cd检测以<sup>115</sup>In为内标,Hg、Pb检测以<sup>209</sup>Bi为内标。

## 2.3 线性关系考察

取“2.1.1”项下系列混合标准溶液,加入“2.1.3”项下内标溶液,然后按“2.2”项下ICP-MS条件进样检测,记录信号响应值。以各待测元素的质量浓度(x, μg/L)为横坐标、各待测元素与对应内标响应值的比值(y)为纵

坐标进行线性回归。结果显示,各待测元素均在其进样质量浓度范围内线性关系良好(*r*均大于0.999 0),结果见表2。

表2 右归丸中5种重金属元素的回归方程和线性范围

Tab 2 Regression equation and linear range of 5 kinds of heavy metal in Yougui pills

元素	回归方程	<i>r</i>	线性范围, μg/L
Cu	$y=0.002x+0.014 1$	0.999 4	10~200
As	$y=0.000 3x+0.000 03$	0.999 5	1~50
Cd	$y=0.000 5x+0.000 009$	0.999 3	0.4~30
Hg	$y=0.000 6x-0.000 01$	0.999 1	0.2~6
Pb	$y=0.007 7x+0.003 6$	0.999 4	2~100

## 2.4 检测限和定量限考察

取“2.1.4”项下空白溶液,按“2.2”项下ICP-MS条件进样检测10次,记录信号响应值。以各元素信号响应值的3倍标准偏差对应的质量浓度作为检测限,以各元素信号响应值的10倍标准偏差对应的质量浓度作为定量限。结果显示,5种元素的检测限为0.02~0.20 μg/L、定量限为0.07~0.67 μg/L,详见表3。

表3 右归丸中5种重金属元素的检测限和定量限

Tab 3 Detection limit and quantitation limit of 5 kinds of heavy metal in Yougui pills

元素	检测限, μg/L	定量限, μg/L
Cu	0.20	0.67
As	0.07	0.23
Cd	0.06	0.20
Hg	0.02	0.07
Pb	0.08	0.27

## 2.5 精密度试验

取“2.1.1”项下混合标准溶液(Cu、As、Cd、Hg、Pb的质量浓度分别为100、30、15、4、20 μg/L),按“2.2”项下ICP-MS条件连续进样测定6次,记录信号响应值。结果显示,5种元素信号响应值的RSD≤1.5% (*n*=6),表明仪器精密度良好。

## 2.6 重复性试验

精密称取同一批样品(抽样编号PJ2020YCQ0014)0.5 g,共6份,分别按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,然后按“2.2”项下ICP-MS条件进样测定,记录各元素的信号响应值,并采用内标法计算出各元素的含量。结果显示,5种元素含量的RSD≤2.6% (*n*=6),表明方法重复性较好。

## 2.7 稳定性试验

取同一批样品(抽样编号PJ2020YCQ0014)约0.5 g,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,然后分别于室温下放置0、0.5、1、2、3 h时按“2.2”项下ICP-MS条件进样测定,记录各元素的信号响应值。结果显示,5种元素信号响应值的RSD≤3.2% (*n*=5),表明供试品溶液在室温

下放置3 h内的稳定性良好。

## 2.8 加样回收率试验

精密称取已知含量的样品(抽样编号PJ2020YCQ-0014)约0.5 g,共9份,分别置于聚四氟乙烯消解罐中,分别精密加入混合标准溶液(Cu、As、Cd、Hg、Pb的质量浓度分别为10、2.5、2.5、500、2 mg/L,按“2.2.1”项下方法制备)0.1、0.2、0.4 mL,每个体积各3份。然后分别按“2.1.2”项方法下制备低、中、高3组质量浓度的加样回收溶液,再按“2.2”项下ICP-MS条件进样测定,记录信号响应值并计算各元素的加样回收率。结果显示,5种元素检测的平均加样回收率为92.96%~100.89%,RSD为2.23%~3.62%(n=3),表明方法的准确度较好,详见表4。

## 2.9 方法的可靠性验证

称取柑橘叶成分分析标准物质约0.5 g,置于聚四氟乙烯消解罐内,加硝酸10 mL,按“2.1.2”项下方法自“静置12 h后进行消解……”起操作制备工作对照溶液,再按“2.2”项下ICP-MS条件进样测定,记录信号响应值并按照内标法计算含量,然后与各元素的标示值进行比对。结果显示,各元素的测定值与标示值大致吻合,均在标示值的可信范围内,表明本方法的可信度较高,详见表5。

## 2.10 右归丸样品中5种重金属元素的含量测定

取45批右归丸样品,分别按照“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,然后按照“2.2”项下ICP-MS条件进样测定,记录信号响应值,采用内标法计算含量。每批样品平行测定2次,取平均值。结果显示,45批右归丸样品中Cu的含量为2.06~3.23 mg/kg,平均含量为2.72 mg/kg;As的含量为0.19~0.40 mg/kg,平均含量为0.28 mg/kg;Cd的含量为0.05~0.23 mg/kg,平均含量为0.07 mg/kg;Hg的含量为0.01~0.21 mg/kg,平均含量为0.05 mg/kg;Pb的含量为0.44~0.85 mg/kg,平均含量为0.62 mg/kg。可见,样品中各元素的含量均较低,均符合2020年版《中国药典》(四部)(简称“药典四部”)对中药材饮片中重金属(Pb不得过5 mg/kg,Cd不得过1 mg/kg,As不得过2 mg/kg,Hg不得过0.2 mg/kg,Cu不得过20 mg/kg)的限量要求<sup>[11]</sup>。右归丸中5种重金属元素的含量测定结果见表6。

## 2.11 摄入右归丸的风险评估

本研究依据《中药中外源性有害残留物安全风险评估技术指导原则》,采用危害指数(HI)对摄入右归丸的健康风险进行评估:若HI≤1,表明中药中重金属及有害元素的健康风险较低;若HI>1,表明中药的健康风险应予以关注<sup>[12]</sup>。计算公式如下<sup>[13]</sup>:

$$\text{Exp} = \text{EF} \times \text{Ed} \times \text{IR} \times C / (\text{AT} \times W) \dots\dots\dots (1)$$

$$\text{HI} = \text{Exp} \times 10 / \text{HBGV} \dots\dots\dots (2)$$

表4 右归丸中5种重金属元素的加样回收率试验结果

Tab 4 Results of recovery tests of 5 elements in You-gui pills

元素	取样量, g	样品中含量, μg/L	加入量, μg/L	测得量, μg/L	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
Cu	0.503 2	28.682 4	20	49.172 4	102.45	100.89	2.33
	0.510 8	29.115 6	20	49.193 6	100.39		
	0.500 2	28.511 4	20	48.463 4	99.76		
	0.503 1	28.676 7	40	70.532 7	104.64		
	0.504 8	28.773 6	40	67.625 6	97.13		
	0.521 4	29.719 8	40	70.075 8	100.89		
	0.513 6	29.275 2	80	108.123 2	98.56		
	0.504 9	28.779 3	80	109.323 3	100.68		
	0.508 7	28.995 9	80	111.771 9	103.47		
	Cd	0.503 2	1.409 0	5	6.142 0		
0.510 8		1.430 2	5	5.912 2	89.64		
0.500 2		1.400 6	5	6.317 6	98.34		
0.503 1		1.408 7	10	11.323 7	99.15		
0.504 8		1.413 4	10	10.672 4	92.59		
0.521 4		1.459 9	10	11.046 9	95.87		
0.513 6		1.438 1	20	20.944 1	97.53		
0.504 9		1.413 7	20	21.149 7	98.68		
0.508 7		1.424 4	20	20.692 4	96.34		
As		0.503 2	2.214 1	5	6.636 6	88.45	92.96
	0.510 8	2.247 5	5	6.864 5	92.34		
	0.500 2	2.200 9	5	6.684 4	89.67		
	0.503 1	2.213 6	10	11.761 6	95.48		
	0.504 8	2.221 1	10	11.795 1	95.74		
	0.521 4	2.294 2	10	11.356 2	90.62		
	0.513 6	2.259 8	20	21.621 8	96.81		
	0.504 9	2.221 6	20	21.159 6	94.69		
	0.508 7	2.238 3	20	20.804 3	92.83		
	Hg	0.503 2	0.503 2	1	1.457 3	95.41	
0.510 8		0.510 8	1	1.483 6	97.28		
0.500 2		0.500 2	1	1.424 5	92.43		
0.503 1		0.503 1	2	2.391 5	94.42		
0.504 8		0.504 8	2	2.371 8	93.35		
0.521 4		0.521 4	2	2.494 8	98.67		
0.513 6		0.513 6	4	4.428 8	97.88		
0.504 9		0.504 9	4	4.373 3	96.71		
0.508 7		0.508 7	4	4.289 5	94.52		
Pb		0.503 2	4.428 2	4	8.370 2	98.55	100.31
	0.510 8	4.495 0	4	8.553 8	101.47		
	0.500 2	4.401 8	4	8.596 2	104.86		
	0.503 1	4.427 3	8	12.328 1	98.76		
	0.504 8	4.442 2	8	12.388 6	99.33		
	0.521 4	4.588 3	8	12.131 5	94.29		
	0.513 6	4.519 7	16	21.078 1	103.49		
	0.504 9	4.443 1	16	19.991 9	97.18		
	0.508 7	4.476 6	16	21.255 8	104.87		

表5 方法的可靠性验证结果(mg/kg)

Tab 5 Verification result of method reliability(mg/kg)

元素	标示值	不确定度	实测值
Cu	6.60	±0.50	7.02
As	1.10	±0.20	0.93
Cd	0.17	±0.02	0.19
Pb	9.70	±0.90	9.52
Hg	0.15	±0.02	0.11

表6 右归丸中5种重金属元素的含量测定结果(mg/kg, n=2)

Tab 6 Results of content determination of 5 heavy metals in Yougui pills(mg/kg, n=2)

样品序号	Cu	As	Cd	Hg	Pb	样品序号	Cu	As	Cd	Hg	Pb
1	2.70	0.27	0.05	0.04	0.74	24	2.83	0.31	0.09	0.04	0.63
2	2.69	0.23	0.06	0.04	0.44	25	2.95	0.27	0.07	0.06	0.80
3	2.80	0.36	0.06	0.05	0.45	26	2.80	0.32	0.06	0.16	0.59
4	2.94	0.33	0.06	0.05	0.52	27	2.74	0.25	0.07	0.04	0.65
5	3.00	0.38	0.06	0.05	0.63	28	2.73	0.21	0.06	0.04	0.80
6	2.77	0.24	0.06	0.04	0.52	29	2.91	0.24	0.06	0.04	0.74
7	2.89	0.21	0.08	0.05	0.66	30	2.61	0.24	0.05	0.04	0.49
8	2.64	0.22	0.07	0.04	0.44	31	2.72	0.37	0.06	0.07	0.50
9	2.71	0.39	0.06	0.07	0.78	32	2.71	0.36	0.06	0.05	0.53
10	2.71	0.21	0.09	0.06	0.54	33	2.65	0.26	0.06	0.04	0.78
11	2.91	0.37	0.05	0.04	0.58	34	2.06	0.28	0.05	0.01	0.78
12	2.81	0.26	0.06	0.04	0.63	35	2.67	0.33	0.06	0.05	0.52
13	2.85	0.22	0.14	0.05	0.44	36	3.23	0.40	0.06	0.05	0.65
14	2.48	0.25	0.10	0.04	0.54	37	2.74	0.21	0.06	0.04	0.48
15	2.23	0.25	0.06	0.01	0.82	38	2.62	0.27	0.05	0.04	0.48
16	2.92	0.39	0.06	0.05	0.73	39	2.76	0.29	0.05	0.05	0.85
17	2.68	0.21	0.08	0.04	0.47	40	2.67	0.20	0.08	0.06	0.48
18	2.96	0.30	0.06	0.04	0.70	41	2.87	0.39	0.06	0.05	0.49
19	2.69	0.29	0.08	0.05	0.79	42	2.61	0.19	0.10	0.05	0.55
20	2.82	0.20	0.10	0.21	0.66	43	2.68	0.29	0.05	0.04	0.74
21	2.68	0.19	0.10	0.06	0.55	44	2.11	0.21	0.08	0.01	0.78
22	2.78	0.28	0.06	0.04	0.57	45	2.28	0.30	0.23	0.02	0.81
23	2.83	0.24	0.06	0.04	0.65						

式(1)中,Exp为各元素的日均暴露量,单位为 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; EF为中药的暴露频率,为90 d/年<sup>[9]</sup>; Ed为人一生中服用中药的年限,为20年<sup>[14]</sup>; IR为中药每日服用量,根据具体药物的规定用量计算,单位为g; C为中药中某重金属元素含量的测定值,对某一药物品种的整体风险进行评估时,常采用测得含量的平均值进行计算; AT为人平均寿命天数,根据人均寿命70岁计算得出 $AT=25\ 550\ \text{d}$ <sup>[12]</sup>; W为人体质量,成年人平均体质量以60 kg计,儿童平均体质量按国际标准32.7 kg计<sup>[15]</sup>。式(2)中,10为安全因子,表示每日由中药材及其制品中摄取的重金属及有害元素的量不大于日总暴露量(包括食物和饮用水)的10%; HBGV为重金属及有害元素的健康指导值( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ),根据联合国粮食及农业组织/世界卫生组织食品添加剂联合专家委员会(JECFA)发布的每千克体质量每日可接受的重金属摄入量,Pb、Cd、As、Cu、Hg的HBGV分别为3.6、0.83、2.1、50、0.57  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[16-17]</sup>。

按上述公式进行计算后得到,若是成年人服用右归丸,其中Pb、Cd、As、Cu、Hg等5种重金属元素的叠加HI为0.174(<1);若是儿童服用右归丸,其中Pb、Cd、As、Cu、Hg等5种重金属元素的叠加HI为0.319(<1)。可见,不管是成人还是儿童服用,右归丸中Pb、Cd、As、Cu、Hg所带来的健康风险均较低。

### 2.12 右归丸重金属残留限量的拟定

拟定右归丸中Pb、Cd、As、Cu、Hg的最大残留阈值

(MRL)有助于提高右归丸的质量标准,进一步保障药品安全。右归丸处方中的中药材和饮片大多数以原粉入药,可按照药典四部对中药材中重金属限量标准制定右归丸中重金属的MRL,则Cu、As、Cd、Hg、Pb的MRL依次为20、2、1、0.2、5  $\text{mg}/\text{kg}$ <sup>[11]</sup>。另外,药典四部规定中药注射剂中Cu、As、Cd、Hg、Pb的每日最大允许暴露量分别为150、6、3、2、12  $\mu\text{g}$ <sup>[11]</sup>,若按照20倍量口服制剂可与对应注射剂产生等效应的标准来看<sup>[7]</sup>,那么口服制剂中Cu、As、Cd、Hg、Pb的每日最大允许暴露量分别为3 000、120、60、40、240  $\mu\text{g}$ 。根据右归丸每日服用量(27 g),那么可计算出其中Cu、As、Cd、Hg、Pb的MRL分别为111.11、4.44、2.22、1.48、8.89  $\text{mg}/\text{kg}$ 。若按照以上限度评价标准,本研究检测的45批右归丸样品中5种重金属元素的含量均在规定限度内。

### 3 讨论

右归丸在国家药品监督管理局备案的批准文号虽有11个,但笔者于2020年通过企业调研(电话调研所有有备案批准文号的厂家)发现,有9家制药公司已经停止生产右归丸,目前仅有仲景宛西制药股份有限公司和北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂这2家企业在生产左归丸,故本研究抽取的样品均来源于这2个厂家。

右归丸属于中药复方制剂,基体复杂,若直接测量,基体元素会对待测元素的信号强度产生非谱线干扰,从而影响测量结果的准确度<sup>[18-19]</sup>。引入内标元素可有效补偿由于基体元素信号造成的干扰效应。采用ICP-MS法进行测定时,内标元素的选择原则包括待测样品中不应含有所选的内标元素、与待测元素的分子量接近、电离电位与分析元素相近等<sup>[20]</sup>。因此本研究选择了混合内标标准液中的Y、In、Bi 3种稀有金属元素为内标元素。本研究在测定右归丸中有害重金属元素的残留量之前,对样品和空白溶液中Y、In、Bi进行了测定,发现二者中Y、In、Bi的响应值基本可以忽略不计,不会对测定结果产生影响。

Hg在常温下一般呈单质状态存在,容易被容器、试管壁吸附,用硝酸介质配制的Hg单一标准品溶液放置几天后再次测定就会发现其信号响应强度降低;另外,高含量的单质Hg易污染仪器,Hg在容器和进样系统中吸附后,会影响下一个样品的测定,具有“记忆效应”<sup>[21]</sup>。为消除上述影响,保证溶液中Hg呈+2价态稳定存在,在供试品溶液配制时,可采用加 $\text{Au}^+$ 或者 $\text{Cl}^-$ 离子,使Hg变为稳定的络合物,然后再进行测定,比如在稀盐酸介质中形成的络合物 $[\text{HgCl}_4]^{2-}$ 可以减弱Hg在容器和进样系统上的吸附<sup>[22-23]</sup>。因此,本研究在供试品溶液制备时,加入Au元素的10% HCl溶液,以降低Hg的“记忆效应”。

本研究所建方法的灵敏度高、检测速度快、方法学考察结果较好,适用于右归丸中Pb、Cd、As、Cu、Hg等5种有害重金属元素含量的测定。检测结果显示,45批右归丸中所含5种重金属元素的叠加HI小于1,表明摄入该药后对人体的健康风险较小;并且在右归丸中5种重金属的MRL进行拟定后发现,本研究中所有样品的限度均未超标,提示该品种的5种重金属残留量基本可控。

## 参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:806.

[2] 刘莉,蔡晓晴,韩亮,等.右归丸药理作用研究进展[J].中国中医药信息杂志,2021,28(8):1-4.

[3] 黄霞,王晓燕,李振国,等.地黄饮片中外源性有害物质残留情况分析[J].中华中医药学刊,2020,38(11):113-117.

[4] 韩兆诣,梁斌,杨大强.江油市河西乡附子道地产地附子中重金属含量及安全性评价[J].西南科技大学学报,2017,32(4):49-53.

[5] 姚虹,李领川.石墨炉原子吸收法测定山药中6种金属元素[J].中州大学学报,2020,37(5):115-118.

[6] 李士博,王婕,赵建邦,等.当归药材中有害重金属残留特征的研究[J].中华中医药杂志,2012,27(7):1785-1787.

[7] 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].微量元素与健康研究,2020,30(9):625-628.

[8] 邱婧,王湘波,李瑞莲,等. ICP-MS法测定湖南特色中成药中的重金属及有害元素及相关风险评价[J].中南药学,2019,17(11):1909-1913.

[9] 范家文,刘仕灵,韦对,等.中药中重金属检测的研究[J].微量元素与健康研究,2018,35(5):38-39.

[10] ZENG X, XU X, BOEZEN H M, et al. Children with health impairments by heavy metals in an e-waste recycling area[J]. Chemosphere, 2016, 148:408-415.

[11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:5,522.

[12] 左甜甜,王莹,张磊,等.中药中外源性有害残留物安全风险评估技术指导原则[J]. 药物分析杂志,2019,39(10):

1902-1907.

[13] 丁爱华,谢斌,陈玲玲,等.晕可平糖浆中重金属的含量测定与风险评估[J].药学与临床研究,2020,28(4):259-262.

[14] 王彝白纳,刘爱东,李建文,等. 11省市成年居民中药消费状况调查[J].中国药事,2017,31(6):666-672.

[15] 周利,杨健,詹志来,等.不同产地黄连中重金属的含量测定及不同用药方式下黄连重金属的风险评估[J].药理学学报,2018,53(3):432-438.

[16] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Summary report of the seventy-second meeting of JECFA [EB/OL]. (2012-06-04) [2021-08-13].<http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/summary72.pdf?ua=1>.html.

[17] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Summary report of the seventy-third meeting of JECFA [EB/OL]. (2012-06-09) [2021-08-13].<http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en.html>.

[18] 张治军,雷超海,李沛,等.基于微波消解的ICP-OES/ICP-MS法测定鸡内金中24种元素[J].药物分析杂志,2018,38(9):1500-1506.

[19] 王雨华,王静,王玉娇,等. ICP-MS测定龟甲胶和鹿角胶中Ca、Mg、Fe、Zn等8种微量元素的含量[J].现代中药研究与实践,2018,32(6):42-45.

[20] 黄让明,辛希奕,林于淳,等. ICP-MS法同时测定儿童洗涤护肤产品中17种有毒有害元素[J].化学分析计量,2018,27(2):27-31.

[21] 卢水森,李鹰,李剑,等.电感耦合等离子体质谱法测定地表水中汞及其记忆效应的消除[J].理化检验(化学分册),2019,55(10):1222-1224.

[22] 战锡林,葛璇,孟鑫. ICP-MS法测水中汞的记忆效应消除方法研究[J].环境科学与技术,2019,42(7):167-171.

[23] PETROV P, RAJAMÄKI T, CORNS W T, et al. Evaluating the performance of oxidised Hg reference gas generators in the range ng/m<sup>3</sup> to µg/m<sup>3</sup> by improved coupling with ICP-MS[J]. Atmos Environ, 2020, 8:100090.

(收稿日期:2021-04-27 修回日期:2021-08-25)

(编辑:林 静)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅