

中药中重金属测定的研究进展

孙楠, 薛健*

(中国医学科学院中国协和医科大学药用植物研究所, 北京 100094)

中药有着悠久的历史,是我国传统医学的重要组成部分,近年来,中药以其独特的疗效越来越受到世界各国的青睐和重视,同时,中药中重金属的问题也越来越为人们所关注。一方面是因为重金属对新陈代谢及正常的生理作用具有明显的伤害作用,人体内重金属过量会导致各种疾病的发生;另一方面是因为重金属残留污染已严重影响到中药的出口。由于重金属残留等原因,目前我国中药总出口额仅占世界植物药销售量的1%左右。所以对中药进行重金属控制是十分必要的。本文着重于介绍中药中重金属的检测方法,现分述如下。

1 常规方法

1.1 比色法:该法是《中国药典》中规定的中药重金属检测的法定方法。包括硫代乙酰胺法、砷斑法和银盐比色法。比色法主要用于重金属总量和总砷的测定。该法所需仪器简单,操作简便,但准确度相对较差,受多种金属的干扰,选择性差,现多用于中药矿物药中常量元素的分析。

1.2 紫外-可见分光光度法:是基于物质对紫外-可见光辐射的选择性吸收来进行分析测定的方法。本法具有快速、简便、重现性好等优点,但由于干扰因素较多,选择性较差,多用于汞、铅、镉的测定。楼小红等^[1]采用该法测定白芍中重金属的量,样品的回收率为100.7%。吴巧凤^[2]测定了元胡生品和醋制品中重金属的量,平均回收率为100.75%。

1.3 原子吸收光谱法(AAS):该法又分为冷原子吸收法、石墨炉原子吸收法和火焰原子吸收法。

1.3.1 冷原子吸收法:专用于汞的测定,多采用现代化仪器,简单、快速。田义杰用冷原子吸收法测定藏药藏麻中汞的量,样品经微波消解,用测汞仪测定得最低检出限为0.0608 ng,平均回收率为95.3%^[3]。

1.3.2 石墨炉原子吸收法:利用石墨管高温下使样品原子化,通过炉内光路产生吸收的原理来测定。该法具有灵敏度高,一般可达到 1×10^{-9} ,选择性好,方法简便,分析速度快等优点,但石墨管耗价昂贵,且不能同时测定多个元素。可用于除汞以外的重金属的测定。殷仁亭用该法测定了不同产地枸杞中铅和镉的量,得铅和镉的最低检测质量分数分别为 2.0×10^{-9} 和 2×10^{-10} ,回收率分别为100.02%和96.7%^[4]。李仲瑞采用石墨炉原子吸收法对正柴胡饮颗粒和新清宁片中的砷、铅、镉的量进行了测定,得砷、铅、镉的回收率分别为95.64%、96.32%、93.72%^[5]。

1.3.3 火焰原子吸收法:将含待测元素的样品溶液喷射成雾状进入火焰,用该元素空心阴极作光源,辐射出特征谱线的光,当通过一定厚度的该元素蒸气时部分光被蒸气中基态原子吸收而减弱,从而测定其量。该法操作简便,重现性好,但由于其灵敏度受限,一般可达到 1×10^{-6} ,故多用于含相对较高元素的测定。如铜、砷、铅、汞、镉、铝、锰、锌、钴、镍、锑等。温少梅等采用火焰原子吸收法对中成药中铜和铅的量进行了测定,得铜的回收率为96.6%~101.1%,铅的回收率为98.5%~103.5%^[6]。冯光泉等采用该法测三七及其栽培土壤中铅的量,得铅的平均回收率为97.24%^[7]。

1.3.4 氢化物-原子吸收法:将待测元素在酸性介质中还原成沸点低、易受热分解的氢化物,在吸收池中被加热分解,并形成基态原子。氢化物-原子吸收法有比石墨炉原子吸收法更好的检测限且干扰低,其缺点是可检测的元素较少。可用于铅、砷、汞、锡、锑的测定。曹小勇等采用该法测定了3种中成药中铅、砷、汞的量^[8]。

1.4 原子荧光光度法(AFS):是通过测量待测元素的原子蒸气在辐射能激发下所产生荧光的发射强度,来测定待测元素的一种分析方法。原子荧光光度法的检出限低于原子吸收法,谱线简单且干扰少,但线性范围较宽,应用元素有限,仅用于砷、锑、铋、硒、碲、锗、锡、铅、锌、镉、汞的分析。王爱平采用该法对中药材中的砷、铅、汞进行了测定,检出限分别为 5.3×10^{-8} 、 3.1×10^{-8} 和 6×10^{-8} ^[9]。

2 新方法

2.1 电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)分析技术:将电感耦合等离子体与质谱联用,利用电感耦合等离子体使样品汽化,将待测金属分离出来,从而进入质谱进行测定。ICP-MS可通过离子荷质比进行无机元素的定性分析、半定量分析、定量分析,同时进行多种元素及同位素的测定,可以激光采样、氢化物发生、低压色谱、高效液相色谱、气相色谱、毛细管电泳等进样或分离技术联用,具有比原子吸收法更低的检测限,是痕量元素分析领域中最先进的方法,但其价格昂贵,易受污染。可用于除汞外的绝大多数重金属的测定。黄志勇等采用ICP-MS对丹参中的重金属进行了检测,达到国家一级标准参考物质检验测量方法的准确性和精密性,回收率大部分在90%~110%^[10]。王小如等采用该法对六神丸及牛黄解毒丸中重金属进行了测定,实现了多元素同时测定,对不同厂家所生产的六神丸及牛黄解毒丸中多种金属元素的量进

收稿日期:2005-03-13

作者简介:孙楠(1981—),女,吉林人,现就读于中国医学科学院中国协和医科大学药用植物研究所,主要从事中药重金属及农药残留分析。

* 通讯作者 薛健 E-mail: xuejian200@sina.com Tel: (010)62895076

行了比较,发现同一种药品中金属元素量差别较大^[11]。

2.2 电感耦合等离子体原子发射光谱(ICP-AES):高频感应电流产生的高温将反应气加热、电离,利用元素发出的特征谱线进行测定,谱线强度与重金属量成正比。ICP-AES具有灵敏度高,干扰小,线性宽,可同时或顺序测定多种金属元素,可对高温金属元素进行快速分析的特点。但检测灵敏度较ICP-MS略差。可用于除镉、汞等绝大部分金属元素的测定。近年来新发展的技术量矩端视ICP-AES,采用轴向测光,增强了取样信号量,提高了灵敏度和信噪比。而流动注入(FI-HG)进样技术与ICP-AES仪器联用,有效地解决了其试剂用量大,灵敏度低的问题。喻昕等采用FI-HG-ICP-AES对珊瑚瑚含片和银杏叶囊中砷和汞的量进行了测定,回收率分别为As102.6%,99.8%;Hg97%,98.2%,检出限为 8×10^{-7} 、 7×10^{-7} ^[12]。陈世忠采用该法测定黄姜中微量元素,得砷、锑和铋的检出限分别为 1.8×10^{-9} 、 2.4×10^{-9} 和 3.1×10^{-9} ,回收率为90%~108%^[13]。

2.3 高效液相色谱法:痕量金属离子与有机试剂形成稳定的有色络合物,然后用HPLC分离,紫外-可见检测器检测,可实现多元素同时测定。叶啉类试剂具有灵敏度高,能和多种金属元素生成稳定的络合物,目前已广泛用作HPLC测定金属离子的衍生试剂。但络合试剂的选择有限,给HPLC的广泛应用带来了局限性。杨亚玲等采用固相萃取富集-高效液相色谱对三七、牛角天麻、无根藤和虫草中的铜、镍、锡、镉、铅和汞进行了测定,检出限分别为 1.8×10^{-9} 、 1.5×10^{-12} 、 2.2×10^{-12} 、 1.5×10^{-12} 、 1.8×10^{-12} 、 2.2×10^{-12} ;回收率分别为98%、102%、103%、99%、96%、102%^[14]。董黎等采用HPLC测定了独活等药材中的重金属,得铜、汞、铅的检出限分别为 5×10^{-10} 、 5×10^{-10} 和 2×10^{-10} ^[15]。

3 总结与展望

ICP-MS是目前在食品、环境领域最受推崇的检测方法,却无法在中药检测中得到推广。中药的复杂成分和不可预测性,可能给ICP-MS带来不可逆的损害。所以原子吸收法是当前最适用于中药重金属检测的方法。中药重金属检测的常用方法比较见表1。

表1 中药重金属检测常用方法比较

Table 1 Comparison on common-used methods of determination of heavy metal

方法	可测元素	检测限	灵敏度	线性范围	分析速度	成本	同位素分析能力	其他
AAS	广	$10^{-9} \sim 10^{-6}$	高	较窄	较慢	一般	无	
AFS	窄(11种)	10^{-9}	高	宽	较慢	较低	无	
ICP-AES	较多	10^{-9}	低	宽	快	较高	无	
ICP-MS	较多 (Hg除外)	$10^{-12} \sim 10^{-9}$	最高	最宽	快	最高	有	易污染

对中药进行重金属检测已经逐渐受到了人们的重视,但仍存在不足之处,主要表现为:其一,忽略了对有益重金属的测定。锗能提高人体免疫力,治疗癌症和心血管疾病,还具有抗衰老的作用^[16]。目前工作的重点多放在有害重金属的检

测上,在日后工作中应做到二者兼顾。其二,忽略了对重金属元素的不同价态进行分别测定。如3价砷虽有毒,但一定剂量的三氧化二砷可以用于治疗急性早幼粒细胞白血病,对慢性白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤及各种实体肿瘤都有显著疗效。杨莉丽等应用离子交换树脂分离技术结合氢化物发生-原子荧光光谱法对中草药中3价砷和5价砷进行了分别测定,得样品回收率为91.1%~109.3%^[17]。这方面的工作还有待做进一步的研究。中药中重金属的检测是一项长期大量的工作,只有解决了现存的问题,才能为临床药和医疗保健提供更为可靠的依据。

References:

- [1] Lou X H, Wu Q F. Study on determination of heavy metal elements in *Paeonia lactiflora* by UV method [J]. *Guang-dong Trace Elem Sci* (广东微量元素科学), 2004, 11(1): 38-40.
- [2] Wu Q F. Determination of heavy metals in *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang and its acetic acid procession by UV method [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2002, 19(5): 401-403.
- [3] Tian Y J. Analyses the heavy metal elements in *Potentilla anserina* of a Tibetan medicine [J]. *Studies Trace Elem Health* (微量元素与健康研究), 2003, 20(2): 42-45.
- [4] Yin R T, Chen J. Compare to the content of the heavy metals in *Lycium* from three different growing areas [J]. *Primary J Chin Mater Med* (基层中药杂志), 2001, 15(6): 18-19.
- [5] Li Z R. Determination of heavy metal elements in Chinese traditional patent medicines by GF-AAS [J]. *Jiangsu Pharm Clin Res* (江苏药学与临床研究), 2002, 10(3): 22-23.
- [6] Wen S M, Cui R S. Analyses the harmful heavy metal elements in Chinese traditional patent medicines-determination of Cu, Pb, Se, Hg by AAS [J]. *Spec Instru Anal* (光谱仪器与分析), 1992 (3): 25-31.
- [7] Feng G Q, Zhang W B, Chen Z J, et al. Determination on residues of several heavy metal elements in *Panax notoginseng* and its cultivating [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(11): 1051-1054.
- [8] Cao X Y, Li X S, Feng X D. Determination of the contents of Cu, Pb, As, Hg in three Chinese traditional patent medicines by AAS [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2004, 26(5): a-E.
- [9] Wang A P. Determination of the contents of As, Pb, and Hg in Chinese medicinal materials by microwave-digestion and atomic fluorescence spectrometry [J]. *Res Pract Chin Med* (现代中药研究与实践), 2003, 17(1): 26-28.
- [10] Huang Z Y, Zhuang Z X, Wnag X R, et al. Preparation and characterization of *Radix Salvia* reference material for heavy metals under GAP control [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2003, 28(9): 808-811.
- [11] Wang X R, Zhuang Z X, Sun D H, et al. Trace metals in traditional Chinese medicine: a preliminary study using ICP-MS metal determination and as speciation [J]. *At Spectrosc*, 1999, 20(3): 86-91.
- [12] Yu X, Jiang Z C, Liao Z H, et al. Simultaneous determination of trace arsenic and mercury in medicine and biological samples by flow injection/hydride generation/inductively coupled plasma atomic emission spectrometry [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析), 1997, 17(6): 394-398.
- [13] Chen S Z. Determination of Arsenic, antimony and bismuth in *dioscorea zingiberensis* by hydride generation inductively coupled plasma atomic emission spectrometry [J]. *Stud Trace Elem Health* (微量元素与健康研究), 2003, 20(3): 34-36.
- [14] Yang Y L, Yang G R, Hu Q F, et al. Studies of solid phase extraction followed by HPLC for determination of heavy metal ions in four Chinese herb medicines [J]. *Chin J Pharm*

- Anal (药物分析), 2004, 24(4): 441-443.
- [15] Dong L, Sha M. Determination of heavy metals in *Radix Angelicae Pubescentis* et al by HPLC [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2002, 11(5): 398-399.
- [16] Tian H D, Xu Y Q, Song Q Z. Study on the application of the mixture of Ge in medicine [J]. *J Linyi Med Coll* (临沂医学学报), 2000, 22: 29-30.
- [17] Yang L L, Gao L R, Zhang D Q. Speciation analysis of arsenic in traditional Chinese medicines by hydride generation atomic fluorescence spectrometry with ion exchange resin separation [J]. *Spectrosc Spectral Anal* (光谱学与光谱分析), 2004, 24(4): 491-494.

中药复方合煎与分煎的差异性研究进展

邓秩洲, 高文远, 陈海霞, 武珊珊

(天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072)

中药现代化是中国传统医药在 21 世纪发展的主题。要实现中药现代化, 中药剂型现代化是其重要组成部分。这方面的研究已经取得了一定成果, 中药配方颗粒剂是近年来被国内外广泛研究的热门领域之一。中药配方颗粒是以优质中药饮片为原料, 按照中药制剂浸提法, 选用适当的溶媒和工艺, 将中药饮片中的可溶性有效成分浸出, 经浓缩、干燥、制粒等工序制成的单味颗粒。服用时, 将各配方颗粒依法混合冲泡, 即成新型的“复方中药”。与传统中药复方汤剂相比, 患者应用中药配方颗粒剂具有免于煎煮、使用方便等优点。

但是, 并非所有的中药复方均可通过此法制成“配方颗粒”进行使用。中药配方颗粒剂是传统中药的延伸和补充, 而非传统中药的替代品。因为复方药物合煎时, 各化学成分间可能会相互影响、相互作用从而导致药物成分及溶解度、毒性、功效等多方面的变化。中药配方颗粒虽然在化学物质方面与饮片基本一致, 但这并不是说复方汤剂合煎液与配方颗粒剂混合后用沸水溶解所得到的“合并液”成分相同。这种成分上的变化使得颗粒剂与共煎复方中药的差异性(等效性)研究成为中药配方颗粒研制的一项基础性和前提性工作。

近年来, 为充实配方颗粒的理论基础, 推动配方颗粒的研制生产, 复方合煎液与单味中药煎煮后合并液(分煎液)的差异性研究日益广泛。差异性研究可分为化学成分差异性、药效学差异性和临床疗效差异性 3 类。其中, 化学成分差异性是后两者的基础。

1 化学成分差异性研究

1.1 溶解度引起的差异: 复方合煎时, 多种化学物质之间可能形成相互间的作用力, 因此某些难溶性成分会通过与其他物质的相互作用而增加溶解度。许益民等^[1,2]研究了当归承气汤(当归、大黄、甘草、芒硝、生姜、大枣)中当归磷脂对大黄蒽醌溶出率的影响, 结果表明增加当归用量, 合煎液中的磷脂量相应增加, 大黄总蒽醌的溶出率也随之增加。这是由于磷脂是天然表面活性剂, 在水溶液中, 它可降低表面张力, 增加对细胞组织的渗透性, 达到使药材中其他成分解吸、乳化或增溶作用。席先蓉等^[3]通过实验证明四妙勇安汤(金银

花、玄参、当归、甘草)合煎液、四妙勇安汤分煎液、金银花水煎液以及金银花与方中其余各单味药材配伍水煎液等 4 种煎煮方法中, 分煎液和金银花与方中其余各单味药材配伍水煎液中所含的绿原酸、异绿原酸均比合煎液显著降低。这说明合煎能使绿原酸、异绿原酸等有效成分溶出率增大。曹佩雪等^[4]用 HPLC 法对传统方法合煎制备的麻黄汤(麻黄、桂枝、杏仁、炙甘草)和用单味中药配方颗粒制备的麻黄汤(分煎液)中的甘草酸进行了测定。实验结果显示合煎液甘草酸的量高于分煎液。引起合煎增溶的具体原因还有待于进一步深入研究。

与化学成分间相互促进增溶相反, 合煎也可能使有效成分的量降低。对葛根芩连汤(葛根、黄芩、黄连、炙甘草)不同煎液中的葛根素用 HPLC 测定的结果表明分煎液中葛根素的量高于合煎液^[5]。史万忠等^[6]用指纹图谱层叠方式研究了补肾方(何首乌、淫羊藿)合煎液和分煎液中化学成分的差异。结果表明, 分煎液中主要化学成分的量大于合煎液, 且共有化学成分的组成比例也不同。这说明合煎液中有效成分之间的相互影响并不是个别现象, 且相互之间的影响程度也不尽相同。

1.2 溶出物反应引起的差异: 复方合煎时, 不但会影响有效成分的溶解性, 有时还会产生新的化学物质。如麻黄汤中麻黄碱能与桂皮醛、氰基苯甲醛类成分作用生成新的化合物^[4]。在中药使用过程中, 某些药材之间不能同时煎煮, 必须分以先后。随着对中药化学成分的深入研究, 发现中药材成分相互间的反应不是偶然存在的。天然化合物的多样性决定了它们之间会发生一系列物理、化学反应。中药多含色素、多糖、蛋白质、脂类、鞣质、黄酮类、香豆素类、木脂素类、萜类、苷类、有机酸类、生物碱类、蒴类及衍生物。鞣质与蛋白质相混合时易产生沉淀; 鞣质与皂中结合成沉淀, 柴胡等 21 种含皂苷中药可与拳参等多种含鞣质的中药生成沉淀; 除少数特殊生物碱外, 大多数生物碱能与鞣质反应生成难溶的盐; 一些有机酸可与生物碱发生沉淀作用; 有些无机离子也会影响有效成分群的溶出, 如石膏中钙离子可与甘草酸、绿原酸、

收稿日期: 2005-01-11

作者简介: 邓秩洲(1979—), 男, 宁夏人, 天津大学药物科学与技术学院 2003 级硕士研究生, 主要从事中药配方颗粒制备工艺和质量控制的研究工作。