

烷基硫脲功能化硅胶脱除刺五加提取物中重金属的技术适应性研究

张 硕¹, 刘利亚², 郭红丽³, 徐颖健³, 高秀丽^{1*}

1. 贵州医科大学 实验动物中心, 贵州 贵阳 550004

2. 贵州省疾病预防控制中心, 贵州 贵阳 550004

3. 贵州省普通高等学校工程研究中心(微生物与生化药学工程中心), 贵州 贵阳 550004

摘要: 目的 研究烷基硫脲功能化硅胶(alkyl thiourea functionalised silica, ATFS)去除刺五加提取物(*Acanthopanax senticosus* extract, ASE)中重金属 Pb、Cd、Hg、Cu 的吸附规律和最佳工艺。方法 以 ASE(单方药材)模拟重金属元素 Pb、Cd、Hg、Cu 超标作为研究对象,通过静态吸附方式考察吸附剂用量、吸附时间、振荡频率和吸附温度对脱除率的影响,通过动态吸附方式考察径高比、上样量、洗脱体积流量和洗脱温度对脱除率的影响,分别通过正交试验优选动、静态最佳吸附工艺;以 ASE 中指标成分刺五加苷 B 和刺五加苷 E 量、药液含固量和 HPLC 指纹图谱相似度作为考察指标,评价 ASE 脱除重金属前后化学成分的变化情况。结果 与空白硅胶比,ATFS 静态吸附和动态吸附均具有较高的重金属脱除率,且静态吸附速度较快,最佳静态吸附工艺条件:药材量与吸附剂量之比为 80:1,振荡频率为 260 次/min,吸附时间为 600 min,吸附温度为 45 ℃;最佳动态吸附工艺条件:径高比为 1:20,上样量为 100 mL,洗脱体积流量为 3 BV/h,洗脱温度为 15 ℃;重金属元素脱除前后刺五加中指标成分刺五加苷 B 和刺五加苷 E 变化率均小于 2.00%;含固量损失率为 0.18%;指纹图谱相似度达 99.9%以上。结论 该方法可以满足选择性地高效脱除 ASE 中重金属元素,且对有效成分几乎无影响,操作简便、易行,可被推荐用于中药提取物中重金属元素超标时的前处理,为降低中药提取物中重金属元素量开辟了一条新的思路和研究方法。

关键词: 烷基硫脲功能化硅胶;刺五加提取物;重金属元素;脱除;Pb;Cd;Hg;Cu;刺五加苷 B;刺五加苷 E;吸附规律;静态吸附;动态吸附;正交试验;HPLC;指纹图谱;相似度

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)08-1561-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.08.013

Technology adaptability research on removal of heavy metals in *Acanthopanax senticosus* extract with alkyl thiourea functionalised silica

ZHANG Shuo¹, LIU Li-ya², GUO Hong-li³, XU Ying-jian³, GAO Xiu-li¹

1. The Center of Laboratory Animal, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

2. Guizhou Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guiyang 550004, China

3. Guizhou Province Engineering Research Center of Common Colleges and Universities (Microbiological and Biochemical Pharmacy Engineering Center), Guiyang 550004, China

Abstract: Objective To study on the scavenging rules and optimum processing condition of heavy metals Pb, Cd, Hg, and Cu removal in *Acanthopanax senticosus* extract (ASE) with alkyl thiourea functionalized silica (ATFS). **Methods** ASE was simulated as study object of excessive harmful elements Pb, Cd, Hg, and Cu. The scavenging mass, scavenging time, shaking speed and scavenging temperature were investigated by static scavenging way and the diameter ratio, sample solution, washing speed and washing temperature were investigated by dynamic scavenging way influence to metal removal rate. The best process of static and dynamic was chosen by orthogonal experiment; Eleutheroside B and eleutheroside E were as the effective constituents in ASE, solid contents and HPLC fingerprint similarity were as investigated index, the change of chemical composition in ASE to heavy metals removal from aqueous solution before and after treatment was evaluated. **Results** Compared with unmodified silica gel (SG), static absorption and

收稿日期: 2016-11-27

基金项目: 贵州省中医药管理局项目(QZYY-2015-081)

作者简介: 张 硕(1991—),女,硕士,从事实验动物相关研究。Tel: 13158010155 E-mail: 1061453852@qq.com

*通信作者 高秀丽(1965—),女,教授,硕士生导师,主要从事药物制剂质量研究与新药研发及体内药物分析,曾主持国家级、省级、市级课题项目数 20 余项。Tel: 13087806322 E-mail: xiuligao@hotmail.com

dynamic absorption had a high removal rate of heavy metals, the scavenging speed was relative fast, the best static scavenging process of harmful elements in ASE were: The ratio of TCME mass and adsorbent was 80 : 1, shaking speed was 260 times/min, scavenging time was 600 min, scavenging temperature was 45 °C; The best dynamic scavenging process: Diameter ratio was 1 : 20, sample volume was 100 mL, washing speed was 3 BV/h, washing temperature was 15 °C; The change rate of eleutheroside B and eleutheroside E before and after heavy metal elements in ASE dislodged were less than 2.00%, loss ratio of solid contents was 0.18%, fingerprint similarity was more than 99.9%. **Conclusion** The method can be used to satisfy the high efficiency of selective removal of harmful elements in ASE and the effective composition of almost no effect, the method is simple and easy, so it can be recommended for pretreatment of harmful elements in traditional Chinese medicine extracts and this way provides a new thought and research technique to decrease the contents of harmful elements.

Key words: alkyl thiourea functionalized silica; *Acanthopanax senticosus* extract; heavy metal element; removal; Pb; Cd; Hg; Cu; eleutheroside B; eleutheroside E; adsorption law; static adsorption; dynamic adsorption; orthogonal test; HPLC; fingerprint; similarity

近年来随着大规模工业生产、排污、大范围施用农药以及植物自身生长的特性,有毒有害元素如Pb、Cr、Hg、As等进入大气、水体和土壤,在环境中通过食物链形成食源性重金属污染^[1-3],动植物及微生物在这样的环境中生长无形中也富集了大量的重金属元素^[4-5]。另外,中药材采收后在不科学规范的加工、储藏以及生产炮制过程中,亦造成不同程度的重金属二次污染,导致饮片、提取物、中成药、注射剂等的用药给广大患者造成极大的安全隐患^[6],成为了国际医药市场的敏感话题,给国家造成巨大的经济损失,引起了政府及医药科技人员的高度重视^[3,5,7-9]。因此,迫切需要开发快速、便捷、适合工业化去除中药提取物中重金属的方法。

据文献报道,多官能团(含S和N杂原子)键合修饰的硅胶材料,在吸水量达17%后失去其吸附性质仅为载体(而大孔树脂法、活性炭难以满足此要求)^[10],其表面的羟基可供表面修饰用于吸附重金属元素,对有效成分不吸附或吸附很少,但对重金属具有较强的吸附能力^[11]。故本课题旨在以烷基硫脲功能化硅胶(alkyl thiourea functionalised silica, ATFS)作为示范吸附材料,以刺五加提取物(*Acanthopanax senticosus* extract, ASE)作为研究对象,考察重金属Pb、Cd、Hg、Cu脱除率,同时监测重金属去处前后指纹图谱、指标成分量和药液含固量的变化,以便对ATFS吸附材料的适应性进行判断,进而对该类型材料的可行性评价提供参考。

1 仪器与材料

ICAP-Q型电感耦合等离子体质谱仪,美国热电公司; ETHOS A型微波消解仪,意大利Milestone公司; AFZ-2002-U型超纯水处理系统,艾科浦,重庆颐洋企业发展有限公司; THZ-92B气浴恒温振荡器,上海浦东物理光学仪器厂; BSA-CW电子分

析天平,赛多利斯科学仪器(北京)有限公司; 色谱柱(径高比1:10、1:15、1:20); 高效液相色谱仪, LC-20AT泵, SPD-20A检测器, SIL-20A自动进样器, CTO-10 AS柱温箱, 日本岛津公司; HS-260 W/10 L超声仪, 天津恒奥科技有限公司; GZX-9246型数显鼓风干燥箱, 上海博讯实业有限公司医疗设备处。

Au元素标准储备液, GSB 04-17330-2005(a), 1.0 mg/mL; Cd标准溶液, GSB 04-1726-2004(a), 1.0 mg/mL; Cu标准溶液, GSB 04-1725-2004(a), 1.0 mg/mL; Pb标准溶液, GSB 04-1742-2004(a), 1.0 mg/mL; Hg标准溶液, GSB 04-1729-2004, 1.0 mg/mL; Ge、In和Bi内标标准储备溶液, 1.0 mg/mL; 以上各标准溶液均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心。ICP-MS用调谐液, 含Ba、Bi、Ce、Co、In、Li、U, 1.0 µg/L, 13223770 Tune B Icap Q, Thermo; ICP-MS用质量校准溶液, 25种元素, 3~35 µg/L, 1232760 Setup Sol. Icap Q, Thermo; 硝酸, 优级纯, 苏州晶瑞化学有限公司; 过氧化氢, 优级纯, 重庆川江化学试剂厂; 去离子水, 20 µS/cm; 甲醇, 色谱纯, 美国热电公司, 批号150836; 乙腈, 色谱纯, 美国热电公司, 批号150849; ATFS固体吸附剂 PEP-10g, 批号12-S225-10525, 200~500 µm, PhosphonicS Ltd.; 空白硅胶, 批号89101, 40~63 µm, 上海哈姆仪器科技有限公司; ASE, 含刺五加苷B+刺五加苷E 1.5%, 陕西天地源生物科技有限公司, 批号150311; 对照品刺五加苷B(批号150901)和刺五加苷E(批号150803), 质量分数均≥98%, 贵州迪大生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 仪器工作参数^[12]

2.1.1 ICP-MS工作参数 射频功率1.2 kW, 辅助

气流量 0.9 L/min, 冷却气流量 1.4 L/min, 载气流量 0.80 L/min, 采样深度 5.0 mm, 等离子体功率 1.55 kW, 每点滞留时间 20 ms, 矩管垂直位置 1.8 mm, 矩管水平位置 0.6 mm, 雾化室流量 0.98 L/min, 雾化室压力 285 kPa (2.85 bar)。

2.1.2 微波消解工作参数 步骤 1: 3 min 内升温至 100 °C, 在功率为 500 W 的条件下保持 5 min; 步骤 2: 5 min 内升温至 120 °C, 在功率为 800 W 的条件下保持 10 min; 步骤 3: 5 min 内升温至 150 °C, 在功率为 1 000 W 的条件下保持 5 min。

2.2 色谱条件

2.2.1 刺五加苷 B 和刺五加苷 E 定量色谱条件^[13] Waters-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-水, 梯度洗脱程序: 0~30 min, 10%~20% 乙腈; 体积流量 1.0 mL/min; 检测波长 220 nm; 柱温 25 °C, 进样量 10 μL。

2.2.2 指纹图谱色谱条件^[14] Waters-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-水, 梯度洗脱程序: 0~20 min, 3%~5% 乙腈; 20~30 min, 5%~10% 乙腈; 30~90 min, 10%~25% 乙腈; 体积流量 1.0 mL/min; 检测波长 203 nm; 柱温 40 °C; 进样量 20 μL。

2.3 模拟待净化 ASE (Pb、Cd、Cu、Hg 超标) 水溶液的制备

精密称取已知 Pb、Cd、Cu、Hg 本底值 (分别为 Pb 0.352 mg/kg、Cd 0.028 mg/kg、Cu 2.78 mg/kg、Hg 0.08 mg/kg) 的 ASE 50 g 于 200 mL 量瓶内, 加水约 130 mL, 加入质量浓度均为 100 μg/mL 的 Pb、Cd、Hg 和 Cu 标准溶液各 2 mL, 室温超声 15 min, 去离子水定容至刻度, 使质量浓度为 0.25 g/mL ASE 药液中含 Pb、Cd、Hg 和 Cu 质量浓度分别为 1.088、1.007、1.020、1.695 μg/mL。

2.4 Pb、Cd、Cu、Hg 的定量测定

精密量取吸附前后的 ASE 水溶液 2.0 mL (约相当于固体提取物 0.5 g), 参照文献方法^[7]的微波消解法前处理样品。同法制备双份空白样品溶液, 动静态吸附均采用 ICP-MS 同时对以上 4 种重金属元素进行定量分析, 并计算脱除率 (RE)。

$$RE = (C_0 - C_e) / C_0$$

C_0 为吸附前金属溶液的质量浓度 (μg/mL), C_e 为吸附后金属溶液的质量浓度 (μg/mL)

2.5 静态吸附方法及条件优化^[15]

精密称定适量的烷基硫脲功能化硅胶于圆底烧

瓶中; 加入“2.3”项下的含 Pb、Cd、Cu、Hg 的 ASE 水溶液适量; 于气浴恒温振荡器中, 一定的振荡频率、温度和振荡时间条件下对重金属去除效果进行考察。本实验首先对吸附剂的用量、振荡频率、振荡温度和振荡时间等进行单因素考察, 确定各因素的最佳适应范围; 在此基础上设计 4 因素 3 水平的正交试验, 以重金属平均脱除率的综合评分作为工艺评价指标, 从而确定 ASE 水溶液中去除 Pb、Cd、Hg 和 Cu 最佳静态吸附条件。

2.5.1 吸附剂用量的影响 药材量与吸附剂量之比分别为 30:1、50:1、80:1、120:1、150:1, 刺五加水溶液的制备参照“2.3”项下的方法, 吸附条件 (25 °C、260 次/min、600 min)。参照“2.1.1”项下的 ICP-MS 仪工作参数测定不同吸附剂用量对应的吸附后 ASE 水溶液中重金属量, 分析吸附剂用量对脱除率的影响。重金属脱除工艺中, 吸附剂的用量与脱除率有直接的关系, 因此, 选择适宜的吸附剂用量, 既可以高效去除重金属又可以节约吸附剂的用量。实验结果显示药材量与吸附剂量比值从 30:1 增大至 80:1 时, Pb、Cd、Hg 和 Cu 的脱除率无明显降低趋势, 当药材量与吸附剂量比值增大至 120:1 时, 重金属脱除率明显降低, 为兼顾重金属脱除率与吸附剂的消耗, 最终优选药材量与吸附剂量比值为 80:1。结果见表 1。

2.5.2 振荡频率的影响 控制药材量与吸附剂量之比为 80:1, 刺五加水溶液的制备参照“2.3”项下的方法, 分别于低速 (80 次/min)、中速 (160 次/min)、高速 (260 次/min) 和超高速 (360 次/min) 频率, 25 °C 条件下对刺五加药液中重金属进行吸附 600 min。参照“2.1.1”项下的 ICP-MS 仪工作参数测定不同振荡频率对应的吸附后刺五加药液中重金属量, 分析振荡频率对脱除率的影响。在气浴恒温振荡器中, 振荡频率的快慢直接影响重金属脱除率, 一定

表 1 吸附剂用量对重金属脱除率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Effect of scavenging mass on removal rate of heavy metals ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

药材量与吸附剂量之比	脱除率/%			
	Pb	Cd	Hg	Cu
30:1	91.19±1.36	97.08±2.10	97.08±1.13	86.16±1.67
50:1	91.02±1.59	96.99±1.99	96.99±1.79	86.11±2.03
80:1	89.97±2.17	95.53±1.78	93.34±1.58	83.97±1.99
120:1	82.02±2.05	78.73±2.01	78.73±1.94	74.28±1.85
150:1	80.19±1.68	53.06±1.01	53.06±1.55	51.83±1.65

的振荡频率范围内,脱除率与振荡频率呈正比关系,结果表明,振荡频率达 260 次/min 时,脱除率不再显著增加。结果见表 2。

2.5.3 吸附温度的影响 控制药材量与吸附剂量之比为 80:1,刺五加水溶液的制备参照“2.3”项下的方法,分别于温度 15、25、35、45 °C,260 次/min 振荡频率下,对刺五加药液中重金属进行吸附 600 min。参照“2.1.1”项下的 ICP-MS 仪工作参数测定不同吸附温度对应的吸附后刺五加药液中重金属量,从而分析吸附温度对脱除率的影响。结果表明,温度对脱除率的影响不明显。结果见表 3。

表 2 振荡频率对重金属脱除率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Effect of shaking speed on removal rate of heavy metals ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

振荡频率/ (次·min ⁻¹)	脱除率/%			
	Pb	Cd	Hg	Cu
80	75.36±1.64	67.19±1.67	61.76±2.11	66.31±1.55
160	80.17±1.77	75.07±1.85	65.79±1.68	76.28±2.15
260	91.19±1.50	88.34±1.93	81.40±1.66	85.11±1.98
360	91.02±1.78	89.25±2.10	81.56±2.37	86.87±1.16

表 3 吸附温度对重金属脱除率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Effect of temperature on removal rate of heavy metals ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

吸附温 度/°C	脱除率/%			
	Pb	Cd	Hg	Cu
15	89.37±1.23	88.37±1.99	80.92±2.37	83.25±1.55
25	90.33±1.03	88.93±1.35	81.18±2.21	84.08±1.89
35	89.99±2.05	89.24±1.29	81.55±1.78	83.91±1.37
45	90.16±2.04	89.16±2.00	81.56±2.08	83.87±1.06

2.5.4 吸附时间的影响 控制药材量与吸附剂量之比为 80:1,刺五加水溶液的制备参照“2.3”项下的方法,25 °C,260 次/min 条件下,对刺五加水溶液中重金属分别吸附 10、30、60、120、200、400、600、800 min。参照“2.1.1”项下的 ICP-MS 仪工作参数测定不同吸附时间对应的吸附后刺五加药液中重金属量,从而分析吸附时间对脱除率的影响。依据动力学吸附研究^[14],吸附时间重金属对脱除率具有明显的影响,因此,本实验考察了不同吸附时间对 ASE 水溶液中重金属元素脱除率影响程度,一定的吸附时间内,吸附时间与脱除率呈正比关系,Pb、Cd、Hg 脱除率在吸附时间 120 min 后无明显增大趋势,而 Cu 在需要 600 min 后脱除率不再增大,

Pb、Cd、Hg 比 Cu 的去除速率快,即吸附达饱和时间短。结果见表 4。

表 4 吸附时间与重金属脱除率的关系 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 Effect of scavenging time on removal rate of heavy metals ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

吸附时 间/min	脱除率/%			
	Pb	Cd	Hg	Cu
0	6.37±1.02	3.97±1.93	5.19±2.18	2.99±1.08
10	36.76±2.19	43.16±2.19	36.26±1.94	36.78±2.06
30	68.36±1.63	65.23±2.36	45.71±1.90	43.15±2.59
60	85.62±1.99	83.41±2.02	56.99±1.93	52.66±2.61
120	88.49±1.87	89.79±2.39	78.16±2.05	58.11±1.85
200	89.17±1.65	89.97±1.60	79.02±1.86	62.38±2.05
400	90.11±1.60	90.15±3.01	82.38±2.97	73.79±1.88
600	90.56±1.88	90.23±2.19	83.12±2.00	85.15±1.83
800	90.88±1.93	90.56±2.06	83.56±1.83	85.26±1.74

2.5.5 正交试验设计 为考察各因素对重金属元素脱除率的交互影响,在单因素实验的基础上,本实验以吸附剂用量(以药材量与吸附剂量之比表示,A)、吸附时间(B)、振荡频率(C)和吸附温度(D)4 个因素,设计 L₉(3⁴) 的正交试验,正交试验设计见表 5。量取“2.3”项下的含 Pb、Cd、Cu、Hg 的 ASE 水溶液 180 mL,平均分成 9 份,每份各 20 mL,分别加入装有吸附剂的圆底烧瓶中,封口,置于气浴恒温振荡器中,分别按照正交试验设计方法进行脱除试验,最后用定量滤纸滤过,收集续滤液,参照“2.1.1”项下的 ICP-MS 仪工作参数测定各样品中 Pb、Cd、Cu、Hg 的量。

由正交试验结果(表 5)分析可知,4 个因素对重金属脱除率的影响显著性顺序为 B>C>A>D,以极差最小的 D 因素为误差项进行方差分析,方差分析结果(表 6)表明,因素 B 具有极显著性差异(P<0.01)因素 A、C 具有显著性差异(P<0.05),说明吸附剂吸附时间对 Pb、Cd、Hg、Cu 的脱除效果具有很大的影响,吸附剂用量和振荡频率具有较大的影响。据以上分析结果表明,ASE 水溶液中 Pb、Cd、Hg 和 Cu 去除最佳静态吸附工艺条件为 A₁B₃C₃D₃。

2.5.6 最佳工艺条件的验证试验 参照“2.5”项下的静态吸附方法,采用最佳吸附工艺条件:药材量与吸附剂量之比为 80:1,振荡频率 260 次/min,吸附时间 600 min,吸附温度 45 °C,进行 6 次平行

试验,验证此工艺条件,得到较高的脱除率且 RSD 值均小于 2.00%,结果见表 7。由此验证了此工艺条件的合理性,该工艺合理可靠。

2.6 动态吸附方法及条件优化^[16]

精密称定药材量与吸附剂量之比为 80:1,吸

附剂为 PEP-10g,采用湿法装柱,去离子水进行平衡;将含 Pb、Cd、Cu、Hg 的 ASE 水溶液通过柱子,待药液的前沿到达柱子底部时,收集通过该固体吸附柱后的样品溶液;参照“2.1.1”项下的 ICP-MS 工作参数测定吸附后 ASE 水溶液中 Pb、Cd、Cu、

表 5 正交试验设计与结果
Table 5 Design and results of orthogonal test

试验号	A	B/min	C/(次·min ⁻¹)	D/°C	脱除率/%				平均脱除率/%
					Pb	Cd	Hg	Cu	
1	80:1 (1)	30 (1)	80 (1)	15 (1)	65.66	58.69	43.97	45.97	53.57
2	80:1 (1)	200 (2)	160 (2)	25 (2)	85.63	89.93	81.79	61.69	79.76
3	80:1 (1)	600 (3)	260 (3)	45 (3)	87.37	91.12	82.27	84.97	86.43
4	100:1 (2)	30 (1)	160 (2)	45 (3)	66.12	63.00	49.76	43.03	55.48
5	100:1 (2)	200 (2)	260 (3)	15 (1)	82.19	87.27	76.25	65.37	77.76
6	100:1 (2)	600 (3)	80 (1)	25 (2)	72.34	65.34	59.33	63.14	65.04
7	120:1 (3)	30 (1)	260 (3)	25 (2)	66.31	63.00	46.28	41.26	54.21
8	120:1 (3)	200 (2)	80 (1)	45 (3)	69.37	65.08	62.00	58.08	63.63
9	120:1 (3)	600 (3)	160 (2)	15 (1)	80.06	73.17	63.07	74.25	72.64
K_1	219.76	163.26	182.24	203.97					
K_2	198.28	221.15	207.88	199.01					
K_3	190.48	224.11	218.40	205.54					
R	29.28	60.85	36.16	6.53					

表 6 方差分析结果
Table 6 Results of variance analysis

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	153.283 2	2	19.790 6	$P<0.05$
B	784.748 5	2	101.319 7	$P<0.01$
C	230.625 1	2	29.776 3	$P<0.05$
D (误差)	7.745 3	2		

表 7 最佳工艺条件的验证试验结果
Table 7 Test results of optimum process conditions

样品号	脱除率/%			
	Pb	Cd	Hg	Cu
1	84.36	89.36	83.02	85.00
2	82.39	91.77	83.00	83.12
3	85.17	90.32	80.18	82.06
4	85.35	90.99	81.99	84.63
5	83.12	89.15	82.71	82.34
6	83.68	91.08	80.66	83.69
平均值	82.22	89.95	81.26	82.97
RSD/%	1.01	1.20	1.61	1.54

Hg 的量。为确定最佳动态吸附工艺,本研究评价了不同径高比、洗脱速度、温度和上样量 4 个因素对脱除率的影响,设计了 4 因素 3 水平的正交试验,以重金属平均脱除率的综合评分作为工艺评价指标,从而确定脱除 ASE 水溶液中 Pb、Cd、Hg 和 Cu 最佳动态吸附条件。

2.6.1 径高比的影响 选择 3 种不同规格的吸附柱(径高比分别是 1:10、1:15、1:20),上样量为 100 mL,洗脱温度选择室温 25 °C,以 5 BV/h (1 个 BV 相当于 1 个固体吸附柱体积)的洗脱体积流量对刺五加进行动态脱除试验,分别收集通过不同规格固体吸附柱后的样品溶液,参照“2.1.1”项下 ICP-MS 工作参数测定 ASE 水溶液中残留重金属 Pb、Cd、Cu、Hg 量,分析径高比对脱除率的影响。

动态吸附工艺中,径高比与重金属脱除率有一定的关系,因此,选择适宜的径高比,可达到高效去除重金属,结果表明径高比为 1:20 时,Pb、Cd、Hg 和 Cu 的脱除率最大。径高比(吸附柱直径与其长度的比值)越小,柱效也高,重金属脱除率也高,但同时阻力也越大,体积流量也越慢。因此,径高

比的选择根据待净化样品的黏稠度,样品黏度较低的情况下,尽可能选择柱效高的径高比大的吸附柱。结果见表 8。

2.6.2 洗脱速度的影响 选择径高比为 1:20 的吸附柱,上样量为 100 mL,洗脱温度选择室温 25 ℃,以洗脱体积流量分别为 3、5、8、10 BV/h,对刺五加水溶液中重金属进行洗脱,分别收集不同洗脱体积流量通过固体吸附柱后的样品溶液,参照“2.1.1”项下的 ICP-MS 仪工作参数测定 ASE 水溶液中残留重金属 Pb、Cd、Cu、Hg 的量,分析洗脱体积流量对脱除率的影响。动态吸附工艺中,洗脱体积流量与脱除率有直接的关系,洗脱速度越快,去除效果反而越差,在洗脱体积流量达 5 BV/h 时,可以满足高效脱除重金属的目的。结果见表 9。

表 8 径高比对重金属脱除率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 8 Effect of ratio of diameter to height on removal rate of heavy metals ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

径高比	脱除率/%			
	Pb	Cd	Hg	Cu
1:10	71.03±1.49	80.17±2.10	68.19±2.18	70.01±1.64
1:15	88.28±1.95	92.96±1.99	80.98±2.06	83.63±2.04
1:20	91.56±2.18	95.07±1.83	83.66±2.41	85.37±2.89

表 9 洗脱体积流量对重金属脱除率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 9 Effect of washing speed on removal rate of heavy metals ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

洗脱速度/ (BV·h ⁻¹)	脱除率/%			
	Pb	Cd	Hg	Cu
3	91.98±1.37	93.66±2.13	82.67±2.05	83.91±2.04
5	90.36±2.13	92.61±1.59	81.01±2.71	83.28±1.39
8	72.29±2.11	75.07±1.83	68.19±2.61	70.19±1.47
10	65.03±2.51	70.45±1.65	56.82±1.58	61.17±2.51

2.6.3 上样量的影响 选择径高比为 1:20 的吸附柱,洗脱温度选择室温 25 ℃,洗脱体积流量为 5 BV/h,上样量分别是 100、200、300、500 mL,分别收集不同上样量通过固体吸附柱后的样品溶液,参照“2.1.1”项下的 ICP-MS 仪工作参数测定 ASE 水溶液中残留重金属 Pb、Cd、Cu、Hg 的量,分析上样量对脱除率的影响。上样量与重金属脱除率有直接的关系,结果表明上样量为 200 mL 时,重金属脱除率已接近最大,结果见表 10。

2.6.4 洗脱温度的影响 选择径高比为 1:20 的吸附柱,洗脱体积流量为 5 BV/h,上样量选择 100 mL,

表 10 上样量对重金属脱除率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 10 Effect of sample volume on removal rate of heavy metals ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

上样量/ mL	脱除率/%			
	Pb	Cd	Hg	Cu
100	92.01±1.62	95.28±1.54	83.23±1.84	84.04±2.10
200	91.14±1.47	94.49±1.53	82.31±2.04	83.78±1.98
300	80.37±1.56	75.96±1.99	63.92±1.79	69.16±1.78
500	55.07±1.32	55.78±1.69	45.90±1.33	50.15±2.09

于温度分别是 15、25、35、45 ℃条件下,利用吸附柱对刺五加药液中重金属进行洗脱,收集不同温度条件下通过固体吸附柱后的样品溶液,参照“2.1.1”项下的 ICP-MS 仪工作参数测定 ASE 水溶液中残留重金属 Pb、Cd、Cu、Hg 的量,分析温度对脱除率的影响。本研究主要考察室温±10 ℃范围内温度与重金属脱除率的关系,结果表明,室温范围内对重金属去除影响不明显,结果见表 11。

表 11 洗脱温度对重金属脱除率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 11 Effect of washing temperature on removal rate of heavy metals ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

洗脱温 度/℃	脱除率/%			
	Pb	Cd	Hg	Cu
15	91.92±1.83	94.31±1.73	83.29±1.90	85.55±2.10
25	90.01±1.06	95.55±1.05	83.11±2.06	84.68±1.69
35	89.32±1.73	93.99±1.96	81.04±2.02	82.19±1.87
45	90.00±1.92	94.22±2.06	82.37±1.85	83.17±1.97

2.6.5 正交试验设计 为考察各因素对重金属脱除率的交互影响,在单因素实验的基础上,本实验以径高比(E)、上样量(F)、洗脱体积流量(G)和温度(K)4个因素,设计 L₉(3⁴)的正交试验,正交试验设计见表 12。量取“2.3”项下的含 Pb、Cd、Cu、Hg 的 ASE 药液 900 mL,平均分成 9 份,每份 100 mL 药液,分别按照正交试验设计方法进行重金属脱除试验,收集通过装有固体吸附剂的柱子,最后用定量滤纸滤过,收集续滤液,参照“2.1.1”项下的 ICP-MS 仪工作参数测定各样品中 Pb、Cd、Cu、Hg 的量。

由正交试验结果(表 12)分析可知,4个因素对重金属脱除率的影响的顺序为 F>G>E>K,以极差最小的 K 因素为误差项进行方差分析,方差分析结果(表 13)表明因素 F 具有显著性差异(P<0.05),则说明上样量和洗脱体积流量对 Pb、Cd、

Hg 和 Cu 去除效果均具有较大的影响。据以上分析结果表明, ASE 水溶液中 Pb、Cd、Hg 和 Cu 去除最佳动态吸附工艺条件为 E₃F₂G₁K₁。

2.6.6 最佳工艺条件的验证试验 参照“2.6”项下的动态吸附方法, 采用最佳吸附工艺条件: 径高比

1:20, 上样量 200 mL, 洗脱体积流量 5 BV/h, 洗脱温度 15 ℃, 进行 6 次平行试验, 验证此工艺条件, 得到较高的金属脱除率且 RSD 值均小于 2.00%。结果见表 14。由此验证了此工艺条件的合理性, 该工艺合理可靠。

表 12 正交试验设计与结果
Table 12 Design and results of orthogonal test

试验号	E	F/mL	G/(BV·h ⁻¹)	K/℃	脱除率/%				平均脱除率/%
					Pb	Cd	Hg	Cu	
1	1:10 (1)	100 (1)	3 (1)	15 (1)	82.07	85.13	82.31	85.95	83.89
2	1:10 (1)	200 (2)	5 (2)	25 (2)	80.16	79.55	78.00	79.71	79.36
3	1:10 (1)	300 (3)	8 (3)	45 (3)	60.07	63.08	67.33	64.93	63.85
4	1:15 (2)	100 (1)	5 (2)	45 (3)	85.13	89.61	72.14	73.05	80.11
5	1:15 (2)	200 (2)	8 (3)	15 (1)	79.39	82.18	68.66	72.37	75.65
6	1:15 (2)	300 (3)	3 (1)	25 (2)	79.60	73.33	61.76	67.34	70.51
7	1:20 (3)	100 (1)	8 (3)	25 (2)	79.88	85.06	75.64	77.08	79.42
8	1:20 (3)	200 (2)	3 (1)	45 (3)	92.67	95.05	82.17	84.96	88.72
9	1:20 (3)	300 (3)	5 (2)	15 (1)	78.69	84.38	69.12	71.65	75.96
K ₁	227.10	243.42	243.12	235.50					
K ₂	226.27	243.73	235.43	229.29					
K ₃	244.10	210.32	218.92	232.68					
R	17.83	33.41	24.20	6.21					

表 13 方差分析结果
Table 13 Results of variance analysis

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
E	67.510 9	2	10.474 3	
F	245.770 5	2	38.131 1	P<0.05
G	101.928 5	2	15.814 1	
K (误差)	6.445 4	2		

表 14 最佳工艺条件的验证试验结果
Table 14 Results of optimum process conditions

样品号	脱除率/%			
	Pb	Cd	Hg	Cu
1	91.03	93.67	80.16	85.22
2	90.37	95.12	82.23	81.37
3	93.19	92.66	83.77	84.06
4	91.35	92.34	80.34	83.74
5	92.04	91.37	82.99	80.99
6	91.88	93.05	81.14	83.25
平均值	91.64	93.04	81.77	83.11
RSD/%	1.06	1.37	1.79	1.96

2.7 ASE 脱除重金属前后质量评价

刺五加苷 B 和刺五加苷 E 是刺五加的指标成分, 药液含固量和 HPLC 指纹图谱相似度是评价重金属脱除前后化学成分总量变化的重要参数^[16], 本研究选择刺五加中指标成分量、药液含固量回收率和 HPLC 指纹图谱相似度作为考察指标, 评价 ASE 水溶液脱除重金属前后化学成分的变化情况。

2.7.1 ASE 水溶液中指标成分刺五加苷 B 和刺五加苷 E 定量测定

(1) 供试品溶液的制备 (“2.3” 项下的 ASE 溶液): 精密量取重金属脱除前后的 ASE 溶液 (质量浓度 0.25 g/mL) 各 1 mL 于 20 mL 量瓶内, 80% 甲醇溶液定容至刻度, 超声 25 min, 得到质量浓度约 12.5 mg/mL 的供试品溶液, 0.22 μm 的微孔滤膜滤过, 收集续滤液待分析。

(2) 刺五加苷 B 和刺五加苷 E 混合对照品溶液的制备: 分别精密称定对照品刺五加苷 B 0.53 mg 和对照品刺五加苷 E 0.60 mg, 80% 甲醇溶液加入适量, 超声 5 min, 80% 甲醇溶液定容至 5 mL, 刺五加苷 B 和刺五加苷 E 质量浓度分别为 106、120

μg/mL。

(3) 混合对照品储备溶液的制备: 分别精密称定对照品刺五加苷 B 5.43 mg 和刺五加苷 E 5.13 mg, 80% 甲醇溶液加入适量, 超声 5 min, 80% 甲醇溶液定容至 25 mL, 刺五加苷 B 和刺五加苷 E 质量浓度分别为 217、205 μg/mL。

(4) 线性关系考察: 分别精密量取“2.7.1 (3)”项下的混合对照品储备溶液 1.5、2.5、4.0、5.0、7.5、10.0 mL 于 10 mL 量瓶内, 80% 甲醇水溶液定容至刻度。在“2.2.1”项色谱条件下进样量 10 μL, 以对照品质量浓度为横坐标 (X), 峰面积的积分值为纵坐标 (Y), 建立标准曲线, 用峰面积对质量浓度进行线性回归, 得回归方程分别为刺五加苷 B $Y=41\ 617 X-15\ 546$, $r=0.999\ 5$; 刺五加苷 E $Y=19\ 687 X-41\ 732$, $r=0.999\ 8$; 结果表明刺五加苷 B 在 32.58~162.90 μg/mL, 刺五加苷 E 在 30.78~153.90 μg/mL 线性关系良好。

(5) 方法学考察: 取“2.7.1 (2)”项下的混合对照品溶液, 连续进样 6 次, 每次进样量 10 μL, 考察仪器精密度; 平行制备 6 份供试品溶液, 按“2.2.1”项色谱条件同时对以上 2 种主要成分刺五加苷 B 和刺五加苷 E 进行定量分析, 考察方法重复性; 取同一个供试品溶液, 分别于 0、2、4、6、8、12、24 h 对以上 2 种成分进行定量分析, 考察方法稳定性; 精密称定已知指标成分量 (0.55% 刺五加苷 B 和 0.96% 刺五加苷 E) 的样品 6 份, 每份各 0.25 g, 各份精密加入“2.7.1 (3)”项下的混合对照品储备溶液刺五加苷 B (217 μg/mL) 6 mL 和刺五加苷 E (205 μg/mL) 10 mL (均相当于样品本底值的 100%), 80% 甲醇水溶液定容至 25 mL, 考察方法平均回收率。

参照文献方法^[13]进行 ASE 药液中指标成分刺五加苷 B 和刺五加苷 E 定量测定方法学考察, 仪器精密度、方法重复性、稳定性和平均回收率均符合测定要求。结果见表 15。

(6) 重金属脱除前后刺五加苷 B 和刺五加苷 E 定量测定结果: 通过对脱除重金属前后的刺五加药液中指标成分刺五加苷 B 和刺五加苷 E 定量分析, 结果表明重金属脱除后 (样品-1~6) 指标成分未发生明显变化, 平均变化率小于 2.00%。结果见表 16 和图 1。

2.7.2 重金属脱除前后 ASE 药液含固量的分析^[17]以脱除重金属前后的 ASE 水溶液作为研究对象, 分

表 15 刺五加苷 B 和刺五加苷 E 定量测定方法学考察

Table 15 Result of determination methodology on eleutheroside B and eleutheroside E

指标成分	RSD/%				平均回收率/%
	精密度	重复性	稳定性	回收率	
刺五加苷 B	1.36	2.00	1.52	1.96	98.65
刺五加苷 E	1.97	1.34	1.66	1.82	99.31

表 16 ASE 重金属脱除前后刺五加苷 B 和刺五加苷 E 测定结果 ($n=6$)

Table 16 Determination results of eleutheroside B and eleutheroside E with or without metal removal ($n=6$)

样品	刺五加苷 B/%	刺五加苷 E/%
脱除前	0.559	0.967
样品-1	0.563	0.962
样品-2	0.565	0.988
样品-3	0.561	0.973
样品-4	0.550	0.982
样品-5	0.568	0.973
样品-6	0.570	0.981
变化率/%	1.220	1.150

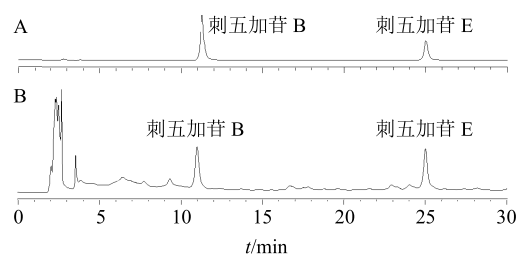


图 1 混合对照品 (A) 和 ASE 供试品 (B) 的 HPLC 图谱
Fig. 1 HPLC of hybrid control (A) and test sample (B)

别量取 25 mL 于已干燥至恒定质量的蒸发皿中, 在沸水浴上蒸干, 105 °C 的鼓风干燥箱中, 干燥至恒定质量, 分别计算脱除重金属前后的药液含固量和损失率。脱除重金属前后的药液含固量分别为 227.38、225.62 mg/mL, 损失率为 0.18%, 说明在使用新型固体吸附材料脱除重金属前后含固量无明显损失。

2.7.3 HPLC 指纹图谱相似度评价

(1) 供试品溶液的制备: 精密量取吸附前后的 ASE 水溶液 2 mL (质量浓度 0.25 mg/mL) 于 10 mL 量瓶内, 去离子水定容至刻度, 超声 25 min, 得到约 50 mg/mL 的供试品溶液, 0.22 μm 的微孔滤膜滤过, 收集续滤液待分析。

(2) 方法学考察: 取“2.7.3 (1)”项下的供试

品溶液, 参照上述“2.2.2”项色谱条件, 重复进样 6 次, 记录色谱图, 计算各相对保留时间和其相对峰面积的比值, 结果用 RSD 来表示, 考察精密性; 同法制备“2.7.3 (1)”项下的供试品溶液 6 份, 记录色谱图, 计算各相对保留时间和其相对峰面积的比值, 结果用 RSD 来表示, 考察重复性; 精密取“2.7.3 (1)”项下的供试品溶液, 分别于 0、2、6、8、10、12、24 h 进行分析, 记录色谱图, 计算各相对保留时间和其相对峰面积的比值, 结果用 RSD 来表示, 考察方法稳定性。

参照“2.2.2”项色谱条件对 ASE 药液进行 HPLC 指纹图谱方法学考察, 并计算各共有峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD 值, 考察仪器精密性、方法重复性和稳定性, RSD 值均小于 2.00%, 符合测定要求。结果见表 17。

(3) 重金属脱除前后 ASE 指纹图谱相似度评价结果: 通过对脱除重金属前后的 ASE 药液 HPLC 指纹图谱进行分析, 结果表明重金属脱除前后 ASE 药液中的组成成分未发生明显变化, 采用国家药典委

表 17 重金属脱除前后 ASE 指纹图谱相似度评价方法学考察
Table 17 Results of methodology of similarity on fingerprint with or without metal removal

考察指标	RSD/%		
	精密度	重复性	稳定性
相对保留时间	1.39	1.99	1.07
相对峰面积	1.63	1.63	1.98

员会颁布的“中药指纹图谱相似度评价系统研究版(2.0 版)”对脱除重金属后的 ASE 进行分析, 以脱除前图谱作为参照得出对照指纹图谱(脱除前与对照指纹图谱是同一个), 在此基础上进行整体相似度评价, 进行 6 次平行试验(样品-1~6), 结果表明, 重金属脱除前后 ASE HPLC 图谱各个色谱峰相互匹配, 相似度评价结果均大于 99.9%, 结果见表 18 和图 2。

3 讨论

因中药在实际工业化生产中会涉及搅拌提取和过柱纯化工艺, 因此本研究综合考察了静态吸附(搅

表 18 重金属脱除前后 ASE 指纹图谱相似度评价

Table 18 Evaluate results of similarity on fingerprint with or without metal removal

样品号	脱除前	样品-1	样品-2	样品-3	样品-4	样品-5	样品-6	对照指纹图谱
脱除前	1.000	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999
样品-1	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	1.000
样品-2	0.999	1.000	1.000	0.999	1.000	0.999	1.000	1.000
样品-3	0.999	1.000	0.999	1.000	1.000	0.999	1.000	1.000
样品-4	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	1.000
样品-5	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	1.000	0.999	0.999
样品-6	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	1.000
对照指纹图谱	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	1.000

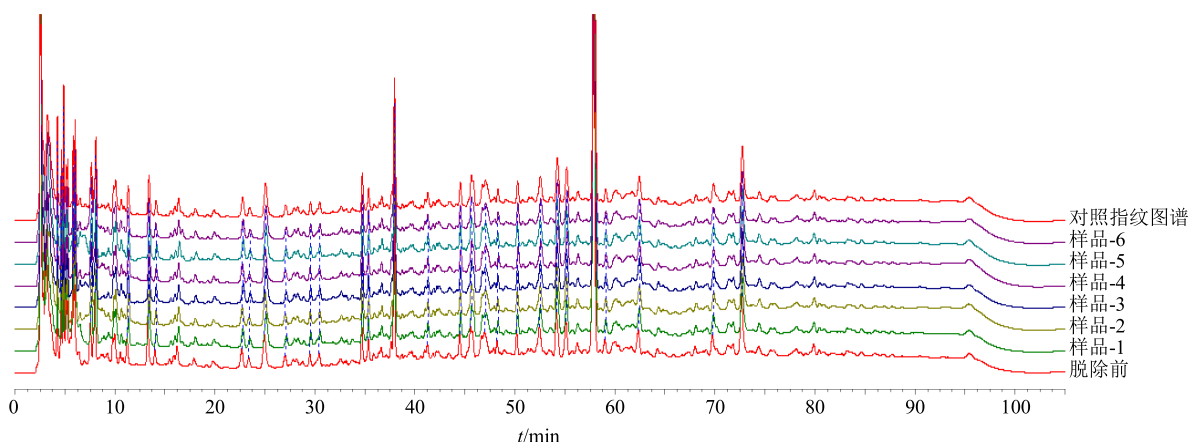


图 2 重金属脱除前后 ASE 指纹图谱

Fig. 2 Evaluate results of similarity on fingerprint with or without metal removal

拌模式)和动态吸附(过柱模式)方式脱除 ASE 中的 Pb、Cd、Hg 和 Cu,并以 ASE 指纹图谱相似度、指标成分变化率和药液含固量回收率作为重金属脱除前后质量控制的指标。

实验中分别采用静态吸附和动态吸附 2 种研究方法评价吸附剂 PEP-10g 吸附 ASE 水溶液中重金属的吸附特性和规律,静态吸附法侧重于研究吸附规律,而动态吸附法侧重于应用技术。

本研究采用的新型固体吸附键合材料的载体为硅胶,利用硅胶的含水量超过 17% 时不具吸附能力的特性,对中药药液(水液或醇液)尤为适宜,即吸附剂在脱除有害元素的同时,不会显著影响中药有效成分。

通过静态吸附和动态吸附 2 种方式考察了固体吸附材料 PEP-10g 对 ASE 水溶液(单方药材)中重金属 Pb、Cd、Hg、Cu 的吸附特性,比对了重金属在脱除过程中指标成分的变化情况,静态吸附过程中吸附剂用量、吸附时间、振荡频率和吸附温度与重金属脱除率的关系,动态吸附过程中径高比、洗脱速度、上样量和洗脱温度与重金属脱除率的关系,通过正交试验分别确定了静态吸附和动态吸附的最佳脱除重金属的工艺条件,并对最佳工艺进行了试验验证,结果表明工艺合理、稳定且可行性高。

本研究中重金属脱除前后刺五加的指标成分刺五加苷 B 和刺五加苷 E 的定量分析和 HPLC 特征图谱分别是在文献方法^[13-14]的基础上略做调整完成的,同时做了方法学考察,满足分析测定要求。

通过制备模拟重金属超标的待净化中药提取物样品,并参照中药提取工艺中涉及到的主要生产操作单元如搅拌提取和动态过柱,合理设计了静态搅拌模式和动态过柱模式脱除重金属的工艺研究,同时考察了单因素影响脱除率和正交试验优化最佳的工艺,得到了较为理想的脱除效果,动静态吸附均可以达到高于 80% 的重金属脱除率。

通过综合分析 ASE 水溶液(单方药材)脱除重金属前后指标成分量和含固量的损失率及 HPLC 指纹图谱,说明固体吸附剂 PEP-10g 脱除重金属 Pb、Cd、Hg 和 Cu 后药液中的化学成分未发生明显变化,实现了在保护 ASE 药液(单方药材)有效成分的前提下选择性高效脱除重金属的实验设计目的,具有很好的工业化应用价值。

参考文献

[1] 付晓萍. 重金属污染物对人体健康的影响 [J]. 辽宁城

乡环境科技, 2004, 24(6): 8-9.

- [2] 郑礼胜, 刘学中, 崔艳丽, 等. 中药里 Fe 元素的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 677-685.
- [3] 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.
- [4] Ni S Q, Li R P, Wang A J. Heavy metal content in scalp hair of the inhabitants near Dexing Copper Mine, Jiangxi Province, China [J]. *Sci China Earth Sci*, 2011, 54(5): 780-788.
- [5] 何 畅. 从英国禁令分析中药出口欧盟的重金属超标问题及对策 [J]. 中草药, 2016, 47(10): 1820-1824.
- [6] 朱庆书, 赵文英, 金 红. 几种常用中药材饮片微量金属元素的含量 [J]. 微量元素与健康研究, 2008, 25(1): 23-24.
- [7] 郭红丽, 张 硕, 高秀丽, 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 中金属元素 [J]. 中草药, 2015, 46(17): 2568-2572.
- [8] 赵 蓉. 我国 8 种中药材重金属污染的系统评价 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [9] 韩 旭, 骆骄阳, 杨美华, 等. 中药饮片重金属与有害元素残留现状及防控措施 [J]. 世界中医药, 2015, 10(8): 1152-1156.
- [10] Galaffu N, Man S P, Wilkes R D, et al. Highly functionalised sulfu-based silica scavengers for the efficient removal of Palladium species from active pharmaceutical ingredients [J]. *Org Process Res Dev*, 2007, 11(3): 406-413.
- [11] 郭红丽, North C, 刘利亚, 等. 新型固体吸附技术去除灵芝提取物中重金属的初步研究 [J]. 中草药, 2015, 46(12): 1764-1767.
- [12] 蒋受军, 王 瑾, 朱 斌, 等. ICP-MS 法测定注射用丹参(冻干)中 15 种微量元素 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(8): 1297-1301.
- [13] 惠玉虎. 刺五加提取物中五加苷 B、E 含量的 RP-HPLC 测定方法的改进 [J]. 中草药, 2003, 34(1): 39-40.
- [14] 高 阳, 赵云丽, 毕开顺, 等. 刺五加药材指纹图谱的分析方法研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(9): 1717-1718.
- [15] 赵 良, 王智民, 高慧敏, 等. γ -巯丙基键合硅胶脱除金银花提取液中的 Pb 离子 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(9): 1179-1182.
- [16] 王智民, 高慧敏. 键合硅胶类复合材料在脱除中药提取液中重金属的应用: 中国, 2007101780848.1 [P]. 2009-06-03.
- [17] 魏继新, 张立国, 倪力军, 等. 两种螯合树脂用于板蓝根提取液脱重金属的比较 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(2): 139-141.