

基于 ICP-MS 法分析银杏叶系列品种中 25 种无机元素

赵一懿, 郭洪祝*, 傅欣彤, 陈有根

北京市药品检验所 中药成分分析与生物评价北京市重点实验室, 北京 102206

摘要: **目的** 建立银杏叶制剂中 25 种无机元素的电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 分析方法, 并对不同剂型银杏叶制剂中无机元素量进行比较分析。**方法** 样品经微波消解后, 采用 ICP-MS 法测定 25 种无机元素量, 绘制无机元素指纹图谱, 并进行方法学考察。**结果** 25 种无机元素在各自的线性范围内线性关系良好, $r \geq 0.950$, 精密度、稳定性和重复性试验的 RSD 值均符合定量分析要求; 加样回收率为 91.35%~108.86%, RSD 在 0.05%~4.45%。银杏叶制剂中检测了 25 种无机元素量, 并绘制无机元素指纹图谱, 发现其图谱具有一定的特征性; 银杏叶片中元素 Hg、Al、Cr 的量较高, 有害无机元素的量超标应引起关注。**结论** 通过无机元素在银杏叶制剂中的组成分布及其量的变化规律研究, 为银杏叶制剂的质量控制及安全性评价提供依据, 同时为临床使用提供一定参考。

关键词: 银杏叶制剂; 无机元素; 电感耦合等离子体质谱法; 指纹图谱; 微波; 质量控制; 安全性评价; 舒血宁注射液; 银杏叶片; Ag; Co; Li; K; Ca; Na; Mg; Al; Fe; Zn; Mn; V; Cr; Be; Ni; Cu; Ga; As; Se; Rb; Sr; Cd; Cs; Ba; Tl; Pb; U; Hg

中图分类号: R286.02

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)10-1991-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.10.010

Analysis of 25 inorganic elements in *Ginkgo Folium* preparations by ICP-MS

ZHAO Yi-yi, GUO Hong-zhu, FU Xin-tong, CHEN You-gen

Beijing Institute for Drug Control, Beijing Key Laboratory of Analysis and Evaluation on Chinese Medicine, Beijing 102206, China

Abstract: Objective To establish a method for simultaneous analysis on the 25 inorganic elements in *Ginkgo Folium* preparations. The inorganic elements in *Ginkgo Folium* among different preparation formulations were compared by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). **Methods** The sample solutions were analyzed by ICP-MS after microwave digestion. The data were made from stacked lines of inorganic elements. **Results** The determination results of 25 kinds of mineral elements all had a good linear relationship, $r \geq 0.950$. The RSD values of the precision, stability, and repeatability all met the demands of quantitative analysis. The recovery was 91.35%—108.86% and RSD was 0.05%—4.45%. Twenty-five inorganic elements in *Ginkgo Folium* preparations were determined, and there were some correlations among the metal elements in it. The contents of Hg, Al, and Cr were abundant. So the content of heavy metals and harmful elements should be caused for concern. **Conclusion** This experiment provides the evidence for the quality control and safety evaluation of *Ginkgo Folium* preparations.

Key words: *Ginkgo Folium* preparations; inorganic elements; inductively coupled plasma mass spectrometry; characteristic spectrum; microwave digestion; quality control; safety evaluation; Shuxuening Injection; *Ginkgo Folium* Tablet; Ag; Co; Li; K; Ca; Na; Mg; Al; Fe; Zn; Mn; V; Cr; Be; Ni; Cu; Ga; As; Se; Rb; Sr; Cd; Cs; Ba; Tl; Pb; U; Hg

银杏叶 *Ginkgo Folium* 为银杏科银杏属植物银杏 *Ginkgo biloba* L. 的干燥叶^[1], 为我国特有树种, 应用于临床已有 600 多年历史。现代医学研究表明, 银杏叶具有增加脑部和视网膜血流量、防止中风、改善记忆力的作用, 能够预防冠状动脉血凝及心脏病突发, 并能减少自由基对人体的伤害, 具有强的

抗氧化能力^[2-4]。近年来, 银杏叶提取物制成的制剂在临床上用于治疗心脑血管、高血压、糖尿病等疾病取得了广泛进展, 且前景广阔^[5]。关于银杏叶及其制剂的质量控制, 主要集中在其有效成分黄酮、内酯等有机成分分析方面^[6-9], 对其中金属及微量元素的系统研究较少。金属及微量元素是中药中普遍

收稿日期: 2017-03-10

作者简介: 赵一懿 (1984—), 女, 主管药师, 硕士, 从事中药成分分析与质量控制研究。Tel: 18600784265 E-mail: zhaoyiyi410@163.com

*通信作者 郭洪祝 (1969—), 男, 主任药师。Tel: 13911788378 E-mail: guohz@bidc.org.cn

存在的一类成分,对其组成分布的研究是中药有效化学成分研究中的一个重要补充和发展,与中药的药理活性、药物功效乃至毒副作用都关系密切^[10-15]。因此,微量元素的定量分析对于中药的药效研究、药品摄入的安全性评价,以及药物有害元素的限量标准制定都有着十分重要的意义。近年来,已有文献报道关于银杏植株及银杏叶药材中微量元素的分析^[16-19],但对于银杏叶不同剂型成药制剂中无机元素的组成分布和量变规律研究鲜有报道。

目前对于中药中微量元素的分析方法主要有原子吸收分光光度法、原子荧光法和电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法等^[12]。ICP-MS法是近年来在无机元素分析领域发展较快的一种技术,具有灵敏度高、干扰少、简便、快捷、适合多元素同时分析等优点,在痕量分析领域受到广泛的应用^[20-27]。微波消解法利用高压消解和微波加热,具有样品消解完全、快速、回收率高等特点,适合于中药不同剂型难消解样品的前处理分析。本实验采用微波消解-ICP-MS法^[24]对收集的舒血宁注射液、银杏叶提取

物及银杏叶片共 16 份样品中 25 种无机元素进行测定,绘制不同剂型银杏叶制剂无机元素指纹谱,所分析的样品基本涵盖目前银杏叶制剂主要剂型,可整体反映银杏叶制剂中无机元素量的分布情况,为银杏叶制剂的质量控制及安全评价提供依据。

1 仪器和试剂

iCAP Qc 型电感耦合等离子体质谱仪,美国 Thermo Fisher Scientific 公司;美国 MARS-5 高压微波消解仪,美国 CEM 公司;Mettler AE 240 电子分析天平,德国 Mettler Toledo 公司;Milli-Q Academic 超纯水仪,美国 Millipore 公司。

混合标准溶液,含有 Ag、Co、Li、K、Ca、Na、Mg、Al、Fe、Zn、Mn、V、Cr、Be、Ni、Cu、Ga、As、Se、Rb、Sr、Cd、Cs、Ba、Tl、Pb、U、Hg 28 种元素,包括实验所要测定的 25 种无机元素,10 mg/L,购自 Agilent 公司;硝酸,BVIII 级,北京化工厂;水为超纯水,由 Millipore Milli-Q 超纯水系统制得。舒血宁注射液、银杏叶提取物和银杏叶片均为收集的市售商品,样品信息见表 1。

表 1 银杏叶制剂样品信息

Table 1 Sample information of *Ginkgo Folium* preparations

样品编号	样品名称	厂家	批号	样品编号	样品名称	厂家	批号	样品编号	样品名称	厂家	批号
E1	银杏叶提取物	A	14439	I1	舒血宁注射液	C	161008	T2	银杏叶片	E	160208
E2	银杏叶提取物	A	14364	I2	舒血宁注射液	C	161010	T3	银杏叶片	E	160413
E3	银杏叶提取物	A	14084	I3	舒血宁注射液	C	160501	T4	银杏叶片	F	151109
E4	银杏叶提取物	B	13225	I4	舒血宁注射液	D	1501312	T5	银杏叶片	F	091215
E5	银杏叶提取物	B	14140	I5	舒血宁注射液	D	150111				
E6	银杏叶提取物	B	15192	T1	银杏叶片	E	160406				

2 方法与结果

2.1 对照品溶液的制备

2.1.1 多元素对照品溶液的配制 精密吸取多种元素质量浓度均为 10 μg/mL 的混合标准溶液 5 mL,用 1%硝酸溶液定容至 50 mL,配成多元素混标母液,质量浓度为 1 μg/mL。精密吸取母液标准溶液 0、0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、10.0 mL,用 1%硝酸溶液定容至 10 mL,配成含 K、Ca、Na、Mg、Al、Fe、Zn、Mn、V、Cr、Be、Ni、Cu、Ga、As、Se、Rb、Sr、Cd、Cs、Ba、Tl、Pb、U 元素质量浓度分别为 0、10、20、50、100、200、1 000 ng/mL 系列质量浓度的混合对照品溶液。

2.1.2 Hg 单元素对照品溶液的配制 精密吸取质量浓度为 10 μg/mL 的 Hg 单元素标准溶液 5 mL,用

1%硝酸溶液定容至 50 mL,配成 Hg 元素母液,质量浓度为 1 μg/mL。精密吸取母液标准溶液 0、1、2、10、20、50、100 μL,用 1%硝酸溶液定容至 10 mL,配成含 Hg 元素质量浓度分别为 0、0.1、0.2、1.0、2.0、5.0、10 ng/mL 系列质量浓度的对照品溶液。

2.1.3 Au 单元素标准溶液的配制 精密吸取质量浓度为 100 μg/mL 的 Au 单元素标准溶液 5 mL,用 1%硝酸溶液定容至 50 mL,配成 Au 元素母液,质量浓度为 10 μg/mL。精密吸取母液标准溶液 5 mL,用 1%硝酸溶液定容至 50 mL,配成含 Au 元素质量浓度为 1 μg/mL 的溶液。

2.2 混合内标溶液的制备

吸取质量浓度为 10 μg/mL 的 Li、Sc、Ge、Rh、In、Tb、Lu、Bi 混合内标溶液 5 mL,用 1%硝酸溶

液定容至 50 mL, 即为质量浓度 1 $\mu\text{g/mL}$ 混合内标溶液。以 Li 为内标物测定 Be、Na、Mg、Al 元素, 以 Sc 为内标物测定 K、Ca、V、Cr、Mn、Fe 元素, 以 Ge 为内标物测定 Ni、Cu、Zn、V、Ga、As、Rb、Se、Sr 元素, 以 In 为内标物测定 Cd、Ba、Cs 元素, 以 Bi 为内标物测定 Tl、Pb、U、Hg 元素。

2.3 ICP-MS 测定条件

功率 1 300.00 W; 冷却气体积流量 14 L/min; 雾化气体积流量 0.94 L/min; 采样深度 5 mm; 测量方式: 跳峰模式; 扫描次数 20; 重复次数 3; 采用碰撞反应池模式; 蠕动泵转速 40 r/min。

2.4 线性关系考察

依次测定 25 种无机元素的系列质量浓度对照品溶液, 按测定条件以对照品质量浓度为横坐标

(X), 对照品峰强度为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, 得各元素的回归方程、相关系数和线性范围。结果见表 2。

2.5 供试品溶液的制备

精密称取 0.5 g 银杏叶提取物或银杏叶片样品粉末 (过 50 目筛) 于高压微波消解罐内; 舒血宁注射液精密吸取 2 mL 溶液置于高压微波消解罐内, 分别加入 8 mL 硝酸, 静置过夜。第 2 天按设定的程序进行微波消解: 先经 10 min 由室温升温至 150 $^{\circ}\text{C}$, 150 $^{\circ}\text{C}$ 维持 2 min 消解, 然后 5 min 内由 150 $^{\circ}\text{C}$ 升温至 200 $^{\circ}\text{C}$, 200 $^{\circ}\text{C}$ 维持 8 min 消解。消解完毕后, 冷却至室温, 取出消解罐, 缓慢释放压力, 置于 90 $^{\circ}\text{C}$ 的电热板上加热赶酸, 至硝酸剩余 1~2 mL, 用 1% 硝酸水溶液分 3 次转移至 50 mL 量

表 2 25 种无机元素的回归方程及方法学考察
Table 2 Calibration curves of 25 inorganic elements

元素	回归方程	r	线性范围/ ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	检出限/ ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	精密度 RSD/%	重复性试验	
						测定值/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	RSD/%
^9Be	$Y=186.797\ 7\ X+21.515\ 8$	0.999\ 9	10~200	0.012	1.98	0.014	3.36
^{23}Na	$Y=1.465\times 10^3\ X+1.925\times 10^4$	0.999\ 9	10~1\ 000	7.864	1.22	73.581	0.37
^{24}Mg	$Y=6.092\times 10^2\ X+2.182\times 10^3$	0.999\ 9	10~1\ 000	0.164	0.81	4\ 868.882	0.31
^{27}Al	$Y=1.511\times 10^2\ X+4.769\times 10^2$	1.000\ 0	10~1\ 000	2.312	1.89	329.004	0.51
^{39}K	$Y=3.818\times 10^2\ X+6.853\times 10^3$	0.997\ 9	10~200	3.116	1.20	11\ 286.500	0.70
^{44}Ca	$Y=2.307\times 10^2\ X+2.212\times 10^3$	0.999\ 8	10~1\ 000	14.390	0.73	4\ 670.693	1.03
^{51}V	$Y=1.085\times 10^4\ X-1.781\times 10^4$	0.999\ 6	10~200	0.010	0.68	0.788	0.57
^{52}Cr	$Y=1.705\times 10^4\ X-2.234\times 10^4$	0.999\ 7	10~200	0.037	0.76	2.870	4.94
^{55}Mn	$Y=7.670\times 10^3\ X-8.061\times 10^3$	1.000\ 0	10~1\ 000	0.016	0.55	70.929	0.50
^{57}Fe	$Y=3.528\times 10^2\ X+9.390\times 10^2$	0.999\ 9	10~1\ 000	2.037	0.82	406.913	0.51
^{60}Ni	$Y=8.587\times 10^2\ X+3.649\times 10^2$	1.000\ 0	10~1\ 000	0.040	0.54	2.543	0.61
^{63}Cu	$Y=2.200\times 10^4\ X+6.673\times 10^4$	0.999\ 9	10~1\ 000	0.397	0.39	2.960	0.44
^{64}Zn	$Y=6.065\times 10^3\ X+1.554\times 10^4$	1.000\ 0	10~1\ 000	0.407	0.40	7.153	0.77
^{71}Ga	$Y=3.845\times 10^3\ X+5.125\times 10^2$	1.000\ 0	10~200	0.002	1.69	0.206	1.53
^{75}As	$Y=1.051\times 10^3\ X+1.709\times 10^4$	0.997\ 1	10~1\ 000	0.044	2.70	0.006	2.14
^{77}Se	$Y=21.811\ 6\ X+383.492\ 8$	0.998\ 7	10~1\ 000	0.021	2.51	0.006	2.79
^{85}Rb	$Y=4.282\times 10^3\ X+3.053\times 10^3$	0.984\ 6	10~200	0.003	0.69	0.029	1.63
^{88}Sr	$Y=5.597\times 10^3\ X+7.666\times 10^3$	0.976\ 1	10~200	0.036	0.61	0.448	1.64
^{114}Cd	$Y=2.134\times 10^4\ X+1.836\times 10^3$	0.999\ 8	10~200	0.009	1.62	0.004	2.82
^{133}Cs	$Y=2.900\times 10^4\ X-6.865\times 10^3$	1.000\ 0	10~200	0.003	0.83	0.130	0.60
^{138}Ba	$Y=4.229\times 10^4\ X-3.724\times 10^4$	1.000\ 0	10~1\ 000	0.092	0.63	111.223	0.37
^{205}Tl	$Y=2.467\times 10^5\ X-2.747\times 10^4$	1.000\ 0	10~200	0.002	0.52	0.071	0.43
^{208}Pb	$Y=1.720\times 10^5\ X-1.131\times 10^5$	1.000\ 0	10~1\ 000	0.030	0.59	4.171	0.45
^{238}U	$Y=4.311\times 10^5\ X-1.048\times 10^5$	1.000\ 0	10~200	0.005	0.89	0.026	0.50
^{202}Hg	$Y=2.849\times 10^4\ X-2.365\times 10^3$	0.999\ 3	0.1~10	0.001	1.80	0.128	0.48

瓶中,加入 Au 单元素标准溶液(1 μg/mL) 200 μL,用 1%硝酸水溶液定容至刻度,得供试品溶液。

2.6 空白对照溶液的制备

除不加银杏叶样品粉末及注射液外,其余制备方法与供试品溶液的制备方法相同,制成空白对照溶液。

2.7 方法学考察

2.7.1 精密度试验 取“2.1”项下配制的混合标准品溶液、Hg 单元素标准溶液,连续进样 6 次,测定这 25 种元素的量,各元素的 RSD 值在 0.39%~2.70%,表明仪器的精密度良好,结果见表 2。

2.7.2 重复性试验 精密称取 0.5 g 银杏叶提取物(E1)样品粉末,根据“2.5”项下供试品溶液制备方法,平行制备 6 份供试品溶液,测定 25 种元素的量。各元素的 RSD 值在 0.31%~4.74%,表明方法的重复性良好,结果见表 2。

2.7.3 稳定性试验 精密称取 0.5 g 银杏叶提取物(E1)样品粉末,根据“2.5”项下方法制备供试品溶液,分别于制样后 0、2、4、8、16、24 h 进样,测定 25 种元素的量。各元素的 RSD 值在 0.90%~3.51%,表明在样品制备 24 h 内各元素量是稳定的,结果见表 3。

2.7.4 加样回收率试验 取已知量的银杏叶提取物(E1)样品 0.5 g (5 份),精密称定,分别精密加入一定量的各元素标准溶液,依法制备样品溶液,依上述条件进样测定,计算得到各元素的平均回收率在 91.35%~108.86%,RSD 均小于 5%,结果见表 3。

2.7.5 检测限 连续测定样品空白溶液 11 次,测定元素的信号响应值,以其信号响应值的标准偏差(δ)的 3 倍所对应的质量浓度为检出限,结果见表 2。结果显示,各元素的检出限均能够满足分析要求。

2.8 无机元素量直观分析

取各样品供试品溶液,按上述条件进行测定,舒血宁注射液、银杏叶提取物和银杏叶片样品的无机元素分析结果见表 4。不同剂型银杏叶制剂样品中无机元素的量有明显差异。舒血宁注射液中常量元素 K、Ca、Mg 量较低,可能与制剂工艺有关;银杏叶片中元素 Fe、Al、Ca、Na 量很高,可能与片剂加入的辅料有关。Se 元素在银杏叶提取物中量较高,Mn 元素在银杏叶提取物及银杏叶片中量均较高。

2.9 无机元素指纹图谱的建立

根据定量测量的元素结果选取 25 种无机元素,

表 3 稳定性和加样回收率试验结果

Table 3 Results of stability and recovery tests

元素	稳定性		回收率/%		元素	稳定性		回收率/%	
	RSD/%	平均值	RSD			RSD/%	平均值	RSD	
⁹ Be	2.64	91.35	2.14		⁷¹ Ga	2.39	103.11	0.89	
²³ Na	1.70	98.07	2.79		⁷⁵ As	3.51	103.02	0.08	
²⁴ Mg	2.28	104.23	3.81		⁷⁷ Se	1.94	101.59	0.17	
²⁷ Al	2.26	94.66	3.12		⁸⁵ Rb	1.15	100.73	0.05	
³⁹ K	2.74	101.53	4.45		⁸⁸ Sr	0.90	101.17	0.68	
⁴⁴ Ca	2.92	98.01	3.71		¹¹⁴ Cd	3.06	108.86	0.09	
⁵¹ V	1.90	104.77	1.41		¹³³ Cs	2.55	101.27	0.82	
⁵² Cr	1.57	104.66	2.61		¹³⁸ Ba	2.38	106.36	3.11	
⁵⁵ Mn	2.63	105.22	3.58		²⁰⁵ Tl	2.33	107.42	0.83	
⁵⁷ Fe	2.03	104.92	3.05		²⁰⁸ Pb	2.34	104.80	1.76	
⁶⁰ Ni	1.95	101.66	1.51		²³⁸ U	2.18	100.48	0.87	
⁶³ Cu	2.22	107.00	2.92		²⁰² Hg	1.94	108.50	0.38	
⁶⁴ Zn	2.42	100.42	3.62						

为了绘图过程的方便,把一些量悬殊的元素同时缩小相同倍数至同一数量级(K、Ca、Na、Mg 缩小 1 000 倍),取不同银杏叶制剂样品无机元素量的均值,绘制无机元素谱,见图 1。可见不同剂型银杏叶制剂无机元素谱图均有相似峰形,只是量有差异:元素 Ca、Fe、Al 量较高且差异较大,元素 Ba、Cr、As、Cu 量较低但在不同剂型中差异显著。可见不同剂型银杏叶制剂无机元素的组成分布具有一定规律,可以作为区别其他药材品种的参考因素。

3 讨论

在用 ICP-MS 测定 Hg 元素时容易产生记忆效应以及吸附效应,影响测定结果的准确性。研究表明,在样品溶液和标准溶液中加入少量的 Au 元素,可抑制 Hg 元素的吸附、记忆效应,提高结果的准确性。

由于基体效应会对待测元素产生抑制作用,内标法对基体效应具有补偿作用。故本研究以 Li、Ge、In、Bi 元素为内标,测定 K、Ca、Na、Mg、Al、Fe、Zn、Mn、V、Cr、Be、Ni、Cu、Ga、As、Se、Rb、Sr、Cd、Cs、Ba、Tl、Pb、U、Hg 元素。

本实验采用 ICP-MS 法分析 16 批不同剂型银杏叶制剂样品中 25 种无机元素。分析结果显示,3 个剂型样品中常量元素以 K、Ca、Na、Mg 较为丰富,微量元素以 Fe、Cr、Al 和 Ba 量普遍高于其他元素。银杏叶片中元素 Ca、Mg、Fe、Zn、Mn 量都相对高,

表 4 银杏叶中无机元素分析

Table 4 Analysis on inorganic elements in *Ginkgo Folium*

样品 编号	常量元素/(g·kg ⁻¹)				微量及痕量元素/(mg·kg ⁻¹)								
	K	Ca	Na	Mg	Fe	Se	Zn	Mn	V	Be	Ni	Ga	Rb
E1	0.363	0.002	0.031	0.017	2.256	0.192	0.393	0.179	0.013	0.001	0.195	0.001	0.308
E2	0.366	0.003	0.032	0.019	2.238	0.238	0.420	0.188	0.012	0.001	0.196	0.001	0.352
E3	0.367	0.003	0.032	0.018	2.512	0.163	0.405	0.182	0.012	0.001	0.219	0.002	0.277
E4	0.466	0.003	0.024	0.030	3.563	0.257	0.412	0.300	0.012	0.001	0.270	0.002	0.321
E5	0.469	0.002	0.024	0.030	3.094	0.137	0.433	0.295	0.011	0.000	0.254	0.002	0.376
E6	0.449	0.002	0.017	0.029	3.231	0.346	0.407	0.284	0.011	0.000	0.243	0.002	0.392
I1	0.017	0.002	0.221	0.004	0.752	0.014	0.444	0.048	0.007	0.000	0.062	0.003	0.003
I2	0.016	0.001	0.204	0.004	1.482	0.019	0.276	0.040	0.012	0.001	0.090	0.005	0.002
I3	0.016	0.001	0.214	0.004	6.930	0.009	0.305	0.046	0.008	0.000	0.056	0.003	0.003
I4	0.016	0.001	0.215	0.004	7.230	0.007	0.305	0.045	0.010	0.001	0.055	0.004	0.003
I5	0.016	0.001	0.221	0.004	7.012	0.013	0.305	0.045	0.009	0.000	0.056	0.004	0.003
T1	0.290	3.205	113.918	0.399	28.614	0.004	0.852	0.813	0.142	0.003	1.206	0.030	0.002
T2	0.289	3.131	117.031	0.417	18.146	0.002	0.775	0.643	0.137	0.005	0.490	0.030	0.002
T3	0.268	2.819	103.093	0.367	21.391	0.006	0.669	0.643	0.130	0.002	0.445	0.029	0.002
T4	0.274	2.869	105.141	0.373	21.288	0.004	0.680	0.647	0.127	0.003	0.460	0.024	0.002
T5	0.267	2.768	103.371	0.367	21.313	0.002	0.677	0.629	0.126	0.003	0.451	0.028	0.002
样品 编号	微量及痕量元素/(mg·kg ⁻¹)					有害无机元素/(mg·kg ⁻¹)							
	Sr	Cs	Ba	Tl	U	Al	Cu	As	Cd	Pb	Hg	Cr	
E1	0.172	0.002	0.050	0.002	0.002	0.979	0.622	0.877	0.001	0.061	0.034	0.169	
E2	0.253	0.002	0.051	0.002	0.002	0.901	0.652	0.913	0.001	0.063	0.053	0.177	
E3	0.162	0.002	0.115	0.002	0.002	1.352	0.639	0.923	0.002	0.063	0.014	0.205	
E4	0.131	0.002	0.050	0.003	0.002	1.187	0.479	1.102	0.001	0.063	0.019	0.244	
E5	0.158	0.002	0.043	0.003	0.002	0.722	0.483	1.150	0.002	0.063	0.028	0.168	
E6	0.166	0.002	0.046	0.003	0.002	0.771	0.470	1.130	0.001	0.058	0.011	0.191	
I1	0.010	0.001	0.608	0.001	0.001	1.902	0.018	0.004	0.001	0.062	0.013	0.117	
I2	0.008	0.002	0.783	0.001	0.000	2.654	0.027	0.004	0.001	0.062	0.017	0.163	
I3	0.011	0.001	0.549	0.001	0.001	2.047	0.018	0.004	0.001	0.060	0.013	0.106	
I4	0.011	0.001	0.545	0.001	0.001	1.878	0.018	0.005	0.001	0.060	0.013	0.109	
I5	0.011	0.001	0.546	0.001	0.001	1.943	0.020	0.004	0.001	0.060	0.013	0.107	
T1	0.112	0.005	1.671	0.003	0.019	68.236	0.132	0.002	0.001	0.213	0.021	4.486	
T2	0.116	0.005	1.655	0.003	0.017	59.426	0.098	0.002	0.001	0.325	0.056	2.428	
T3	0.114	0.004	1.518	0.003	0.015	55.294	0.117	0.002	0.001	0.190	0.112	2.525	
T4	0.118	0.004	1.508	0.003	0.015	56.434	0.120	0.002	0.001	0.194	0.108	2.541	
T5	0.116	0.004	1.500	0.003	0.015	55.212	0.120	0.002	0.001	0.191	0.109	2.498	

丰富的 Ca、K 和 Mg 元素可以拮抗 Na 离子，使血管舒张，Mg 离子还具有抑制神经兴奋的作用^[28]；Fe 元素和人体免疫防御功能关系密切，可协调多种元素的体内代谢，同时 Fe 也是构成血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素和其他酶系统的主要成分，与机体

造血功能关系密切^[29]；体内 Zn 元素缺乏能影响人体的衰老，Mg 元素缺乏会使肿瘤发病率增高，引起或加重高血压，同时微量元素 Zn、Mn 对人体还具有养血、益肝、补肾作用^[29]。银杏叶提取物中 Se 元素量相对较高，Se 在治疗癌症、心血管病、糖尿

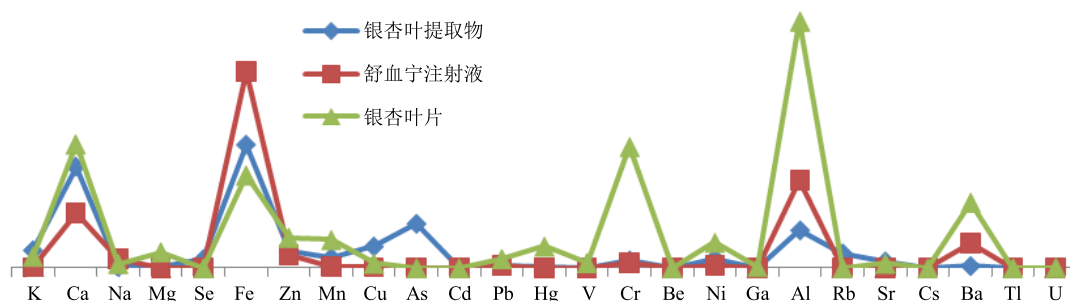


图 1 不同剂型银杏叶制剂无机元素指纹谱图

Fig. 1 Characteristic spectrum of inorganic elements in *Ginkgo Folium* preparations

病等疾病方面具有积极作用^[30]。上述微量元素对人体的作用与银杏叶能治疗心脑血管疾病、抗衰老、改善微循环等作用相符合的，从某种意义上说，银杏叶制剂的药理作用与其微量元素生理作用是密不可分的。本实验结果进一步为揭示银杏叶制剂中富含的有益微量元素与治疗心脑血管疾病的关系提供了有利数据。

另一方面无机元素 Pb、Hg、Cu、Cd、As、Cr、Al 危害人体健康，对银杏叶制剂质量同样有重要的影响。无机元素是中药安全性评价的重要指标，《中国药典》2015 年版已经制定了注射剂中无机元素 Pb、Hg、As、Cd、Cu 的限量标准^[31]，规定“按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 ”；对于进口药品银杏叶提取物中上述 5 种无机元素同样有限定；而对银杏叶片剂项下重无机元素未作要求。实验结果表明，所测定的舒血宁注射液和银杏叶提取物样品中 Pb、Hg、As、Cd、Cu 元素均符合限量要求，只有银杏叶片剂中有几批样品 Hg 元素量稍高（大于 0.1 mg/kg），人体用药是否有安全风险还需进一步研究。同时 Cr 元素参考美国 NSF/ANSI 173-2010 标准中规定“膳食补充剂”原材料中重金属的限量指标 $\text{Cr}^{6+} \leq 2.0 \mu\text{g/g}$ ^[32]，银杏叶片剂样品中 Cr 元素的量均大于 2.0 $\mu\text{g/g}$ 。Cr 元素被认为是人体必需的微量元素，在植物中以 Cr^{3+} 和 Cr^{6+} 2 种价态存在，只有 Cr^{3+} 具有参与机体糖、脂肪代谢、增加细胞膜的稳定性等生理作用；而 Cr^{6+} 具有较高的毒性，易被人体吸收后在体内蓄积，引起慢性中毒^[33-34]，因此样品中 Cr^{6+} 元素是否超标还需进一步证实。美国 NSF/ANSI 173-2010 标准规定“膳食补充剂”的原材料中 Cr^{6+} 量不得超过 2.0 $\mu\text{g/g}$ ；产品中 Cr^{6+} 摄入量不得超过 0.02 mg/d，我国暂无 Cr 元素的限量标准，因此建议对

银杏叶制剂增加对 Cr 元素的测定。由此可见，银杏叶片剂中无机元素量同样存在安全风险，标准中应该增加其限量控制。

本实验建立了 ICP-MS 同时分析不同剂型银杏叶制剂中 25 种无机元素量的方法，本方法准确性高，灵敏度好，适用于银杏叶制剂无机元素谱的建立。本实验的研究结果不仅为银杏叶系列制剂品种中无机元素的测定提供了科学的方法，也为其质量控制及有害元素限度制定提供了数据支持。

参考文献

- [1] 杨 扬, 周 斌, 赵文杰. 银杏叶史话: 中药/植物药研究开发的典范 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2579-2591.
- [2] 张 煜, 黄 芸. 银杏叶提取物预防心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 国外医学: 心血管疾病分册, 2000, 27(1): 29-31.
- [3] 邹美南, 宋林立, 魏 云. 银杏内酯对局灶性脑缺血大鼠血液流变性和生化指标的影响 [J]. 中南药学, 2006, 4(3): 207-208.
- [4] 张学非, 曹泽斌, 许治良, 等. 银杏内酯治疗脑缺血作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2943-2948.
- [5] 孔繁莉. 银杏叶成分在临床上的应用 [J]. 吉林医学, 2010, 31(12): 1688-1690.
- [6] 赵一懿, 王京辉, 傅欣彤, 等. 生长期动态采收银杏叶中 11 种黄酮苷类成分的含量测定及季节变化分析 [J]. 药学学报, 2013, 48(1): 98-103.
- [7] 杨青波, 靳风云, 陈 伟, 等. 银杏达莫注射液中黄酮类和萜类内酯 7 种成分的定量测定 [J]. 中草药, 2014, 45(22): 3279-3283.
- [8] 赵一懿, 陈有根, 郭洪祝, 等. 注射用银杏叶提取物中黄酮苷类化学成分研究 [J]. 中草药, 2013, 44(15): 2027-2034.
- [9] 赵一懿, 郭洪祝, 王京辉, 等. 超高效液相色谱法同时测定银杏叶提取物中 11 种黄酮苷类成分的含量 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(24): 2032-2037.

- [10] 李金英, 石磊, 鲁盛会, 等. 电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 及其联用技术研究进展 [J]. 中国无机分析化学, 2012, 2(2): 1-5.
- [11] 郑国经. 电感耦合等离子体发射光谱分析仪器与方法的新进展 [J]. 冶金分析, 2014, 34(11): 1-10.
- [12] 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.
- [13] 李熙峰, 张敬东, 李承范, 等. 红景天中微量元素次级形态的分析 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(6): 1146-1149.
- [14] 曾栋, 文瑞芝, 潘振球, 等. 电感耦合等离子体质谱法分析异地丹参中 52 种无机元素 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(11): 2096-2070.
- [15] 刘长利, 尹艳, 张淑华, 等. 中药甘草中微量元素与有效成分相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3335-3338.
- [16] 谢岱. 银杏及银杏叶微量元素分析 [J]. 微量元素与健康研究, 1999, 16(4): 27-28.
- [17] 席晓岚, 季宇飞, 曾广铭, 等. 微波消解 ICP 法测定银杏叶中微量元素 [J]. 微量元素与健康研究, 2009, 26(4): 20-24.
- [18] 孙晶, 徐丽华. 原子吸收分光光度法测定银杏叶中微一元素 [J]. 中国药师, 2006, 9(11): 1009-1010.
- [19] 龚跃新, 梁宪杨, 陆小龙. 银杏叶的采收时间与微量元素含量 [J]. 中药材, 1990, 13(10): 35-36.
- [20] 张玉芬, 韩娜仁花, 赵玉英, 等. 微波消解-电感耦合等离子体原子发射光谱法测定 6 种蒙药中 7 种金属元素 [J]. 中草药, 2013, 44(4): 434-436.
- [21] 陈燕. 电感耦合等离子体质谱法测定脉络宁注射液中重金属及有害元素铅、砷、镉、汞、铜的含量 [J]. 山西医药杂志, 2011, 40(10): 1035-1036.
- [22] 付娟, 张海弢, 杨素德, 等. 基于 ICP-MS 法分析九味熄风颗粒中 25 种重金属及微量元素 [J]. 中草药, 2015, 46(21): 3185-3189.
- [23] 夏春, 高柱, 臧爱香. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 测定蜂蜜中多种元素 [J]. 食品科学, 2013, 34(2): 278-279.
- [24] 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): 2568-2572.
- [25] 孙忠清, 岳兵, 杨振宇, 等. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定人乳中 24 种矿物质含量 [J]. 卫生研究, 2013, 42(3): 504-509.
- [26] 刘海杰, 周景洋, 焦燕妮, 等. 电感耦合等离子体质谱法同时测定血清金属及有害元素的方法学研究 [J]. 预防医学论坛, 2013, 19(1): 43-45.
- [27] 黄瑞松, 覃冬杰, 张鹏, 等. 广西不同产地和不同采收期大叶钩藤中钩藤碱定量分析 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 178-181.
- [28] 孟令云, 李滨, 丁军. 银杏叶中无机微量元素含量测定及临床意义 [J]. 中医药信息, 2001, 18(5): 36-37.
- [29] 丛涛, 赵霖. 微量元素锌铜铁硒锰的检测及临床营养学意义 [J]. 微量元素与健康研究, 2006, 23(6): 59-61.
- [30] Yang K L, Jiang S J. Determination of selenium compounds in urine samples by liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry with an ultrasonic nebulize [J]. *Anal Chim Acta*, 1995, 307(1): 109-115.
- [31] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [32] NSF International Standard/American National Standard for Dietary Supplements (NSF/ANSI 173-2010) [S]. 2010.
- [33] 李坤, 胥艳, 姜童祥. 微波消解-石墨炉原子吸收光谱法快速测定硬质空心胶囊中铬 [J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(16): 3313-3315.
- [34] Zuo H L, Chen S J, Zhang D L, *et al.* Quality evaluation of natural *Cordyceps sinensis* from different collecting places in China by the contents of nucleosides and heavy metals [J]. *Anal Methods*, 2013, 20(5): 5450-5456.