

ICP-MS 法测定蒙脱石散中 7 种重金属元素

黄蕊¹, 孙启泉², 傅风华¹, 薛云丽^{2*}

1. 烟台大学药学院, 山东 烟台 264000

2. 绿叶制药集团有限公司, 山东 烟台 264000

摘要: 目的 建立测定蒙脱石散中 7 种重金属元素的方法。方法 采用振荡水浴模拟体内代谢过程, 在 pH 1.2 盐酸条件下处理样品 6 h, 用电感耦合等离子体质谱仪 (ICP-MS) 测定蒙脱石散中 7 种重金属元素 Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As, 并用此方法测定 3 批自制制剂、3 批原研制剂及 3 批蒙脱石原料药中 Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As 的质量分数, 来评估其安全性。结果 蒙脱石散中 Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As 7 种重金属元素分别在 0~30、0~1、0~6、0~10、0~20、0~40、0~4 ng/mL 线性关系良好; 精密度的 RSD 分别为 4.91%、5.39%、10.00%、4.78%、5.93%、4.67%、6.91%; 稳定性 RSD 分别为 5.64%、5.12%、10.94%、3.68%、4.97%、4.31%、7.06%; 重复性 RSD 分别为 4.22%、4.53%、11.22%、4.45%、6.23%、4.36%、5.64%; 其平均回收率分别为 102.0%、100.8%、100.5%、100.8%、101.8%、103.7%、107.6%, RSD 值分别为 2.06%、2.02%、2.23%、1.37%、2.34%、1.60%、7.38%; 检测限为 0.002~0.084 ng/mL, 定量限为 0.006~0.252 ng/mL。3 批自制制剂、3 批原研制剂及 3 批蒙脱石原料药中 7 种重金属元素平均质量分数分别为 Pb 3.225、2.877、3.265 ng/g; Cd 0.062、0.071、0.070 ng/g; Hg 均未检出; Co 0.192、0.093、0.213 ng/g; V 0.329、0.578、0.584 ng/g; Ni 0.363、0.124、0.296 ng/g; As 0.247、0.312、0.273 ng/g。其中, Pb、As 符合《欧洲药典》中蒙脱石的标准限度, 其余 5 种元素的量符合 ICH Q3D 中的 PDE 值 (最大日服用量为 10 g 的药品中每个元素允许的最大数转换值), 并得出制剂中 7 种重金属元素来源于原料药蒙脱石。结论 此方法准确、可靠, 可应用于蒙脱石散中 7 种重金属元素的定量检查, 为蒙脱石散质量控制提供一种有效的技术手段。

关键词: ICP-MS; 蒙脱石散; 重金属元素; 质量控制; Pb; Cd; Hg; Co; V; Ni; As

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)06-1360-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.06.015

Determination of seven heavy metals in Montmorillonite Powder by ICP-MS

HUANG Rui¹, SUN Qi-quan², FU Feng-hua¹, XUE Yun-li²

1. College of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264000, China

2. Luye Pharmaceutical Group Co., Ltd., Yantai 264000, China

Abstract: Objective A method was established to determine the content of seven heavy metals in Montmorillonite Powder (MP). **Methods** The metabolic process of the body was simulated by oscillating water bath, the sample was treated under the condition of pH 1.2 hydrochloric acid for 6 h, the seven heavy metals Pb, Cd, Hg, Co, V, Ni, and As in MP were determined by ICP-MS, and the content of Pb, Cd, Hg, Co, V, Ni, As in three batches of homemade preparations, three batches of original development agent and three batches of raw materials were determined by this method to evaluate their safety. **Results** The content of seven heavy metals Pb, Cd, Hg, Co, V, Ni, and As in MP had good linear relationship in the ranges of 0—30, 0—1, 0—6, 0—10, 0—20, 0—40, and 0—4 ng/mL, respectively; The RSD of precision results were 4.91%, 5.39%, 10.00%, 4.78%, 5.93%, 4.67%, and 6.91%, respectively; The RSD of stability results were 5.64%, 5.12%, 10.94%, 3.68%, 4.97%, 4.31%, and 7.06%, respectively; The RSD of repetitive results were 4.22%, 4.53%, 11.22%, 4.45%, 6.23%, 4.36%, and 5.64%, respectively; The average recoveries were 102.0%, 100.8%, 100.5%, 100.8%, 101.8%, 103.7%, and 107.6%, and the RSD were 2.06%, 2.02%, 2.23%, 1.37%, 2.34%, 1.6% and 7.38%, respectively; The detection limits were 0.002—0.084 ng/mL, and the quantitative limits were 0.006—0.252 ng/mL. The average content of seven kinds of heavy metal elements in three batches of homemade preparations, three batches of original development agent and three batches of raw materials were 3.225, 2.877, 3.265; 0.062, 0.071, 0.070 ng/g; not detected, not detected, not detected; 0.192, 0.093, 0.213 ng/g; 0.329, 0.578, 0.584 ng/g; 0.363, 0.124, 0.296 ng/g; 0.247, 0.312, 0.273 ng/g. The content of Pb and As were in accordance with the standard limit of montmorillonite in the *European Pharmacopoeia*, and the content of the remaining five elements were in accordance

收稿日期: 2018-11-26

作者简介: 黄蕊 (1988—), 女, 硕士研究生, 从事仿制药一致性评价研究。Tel: 15684151831 E-mail: 573242386@qq.com

*通信作者 薛云丽 (1963—), 女, 研究员, 从事制药工程技术及知识产权保护研究。Tel: (0535)3808009 E-mail: xueyunli@luye.com

with the PDE (maximum number was allowed for each element in a drug with a maximum daily dose of 10 g) value in ICH Q3D, and it was concluded that seven kinds of heavy metal elements in the preparation were derived from the raw drug montmorillonite.

Conclusion This method is accurate and reliable, which can be applied to the quantitative examination of seven heavy metals in MP, and provides an effective technical means for the quality control of MP.

Key words: ICP-MS; Montmorillonite Powder; heavy metal elements; quality control; Pb; Cd; Hg; Co; V; Ni; As

蒙脱石散是一种具有胃黏膜保护作用的矿物药,上市已久,由原料药蒙脱石及辅料葡萄糖、糖精钠和香草醛经粉碎、过筛、混合而成,其主要药效组分是蒙脱石,蒙脱石是一种由硅氧四面体片与铝氧八面体片构成的2:1型含结晶水硅铝酸盐天然矿物药^[1-2],具有很强的覆盖能力,较高的定位能力及较强的吸附能力,在体内可阻止病源性微生物的攻击,保护肠细胞正常的吸收、分泌,且不被机体吸收^[3],由于它对肠道致病性微生物的独特作用,起初主要用于婴幼儿病毒性肠炎以及多种肠道感染和腹泻性疾病^[4-8],取得良好的效果,以后根据它对消化道黏膜的加强和修复作用,先后用以治疗消化性溃疡^[9]、应激性溃疡(伴出血)、糜烂性胃炎、反流性食管炎、口腔溃疡等方面,均取得了可喜的治疗效果。

随着蒙脱石散的广泛应用,其安全性问题也得到越来越多的关注,如蒙脱石散中7种杂质重金属元素Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As都会对人体造成严重伤害,极少量的Pb影响神经系统的多种功能,造成智力、记忆力和神经行为的障碍^[10];As有明确的致癌、致畸及致突变作用^[11]等,而且《中国药典》2015年版中对蒙脱石散中的7种重金属元素仅进行定性,没有定量规定。目前国家也开始要求对蒙脱石散中的Pb、As进行限量检查^[12-13],因此为了控制产品重金属杂质,建立快速、简便、准确测定口服制剂蒙脱石散中7种杂质重金属元素的分析方法具有重要的实际意义^[14]。

目前测定7种重金属元素的方法有很多,如原子荧光分光光谱法^[15]、原子吸收分光光度法^[16-17]、电感耦合等离子体发射光谱法^[18-19]等,而电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法是一种新的超痕量元素及痕量元素的重金属检测方法^[20-22],具有线性范围宽、灵敏度高、检测限低、准确性好、操作简便等优点,而且可同时连续测定多种元素^[23-24],明显优于传统检测方法。本实验采用振荡水浴模拟体内代谢过程,在pH 1.2盐酸条件下处理样品6 h,建立ICP-MS法测定蒙脱石散中Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As 7种重金属元素的质量分数,并应用于3批

原研制剂、3批自制制剂和3批蒙脱石原料药的质量分析和对比,为更加合理地控制蒙脱石散的质量提供科学依据^[25],为临床用药安全提供参考。

1 仪器与试剂

ICAPQ 电感耦合等离子体质谱仪,赛默飞世尔科技有限公司;ZHSY-50F 超级水浴振荡器,上海知楚仪器有限公司;CPA224S 电子分析天平,北京赛多利斯天平有限公司。

蒙脱石散自制制剂,批号20180402、20180403、20180404,山东绿叶制药有限公司;蒙脱石散原研制剂,批号L17302、L17983、L17989,法国博福益普生制药有限公司;原料药蒙脱石,批号1801001、1801002、1801003,浙江三鼎有限公司。

Pb(1.000 mg/mL,批号PPB2216C1)、Hg(1.000 mg/mL,批号PHG2616C1)、As(1.000 mg/mL,批号PAS2216C1)、Cd(100 μg/mL,批号PCD1217E1)、Co(1.000 mg/mL,批号PCO2216F1)、V(1.000 mg/mL,批号PV21916F1)、Ni(1.000 mg/mL,批号PNI2216J1)标准溶液均来自Reagecon公司,Ge(1.000 mg/mL,批号182005)、In(1.000 mg/mL,批号173036-1)标准溶液来自国家有色金属及电子材料分析测试中心;Bi(100 μg/mL,批号16032)标准溶液来自中国计量科学研究院;Au(1.000 mg/mL,批号K2-AU04064)标准溶液来自Inorganic Ventures公司。盐酸,分析纯,Merck公司,批号20364618550;硝酸,分析纯,苏州晶瑞化学股份有限公司,批号171220066。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 测定条件

ICP-MS 主要工作参数:冷却气体积流量 14 L/min,雾化气体积流量 1.03 L/min,辅助气体积流量 0.8 L/min,采样深度 5 mm,蠕动泵速度 40.0 r/min。每次开机根据 Thermo 专用调谐液调谐,自动配置仪器参数,调谐后完成性能报告。

2.2 溶液制备

2.2.1 稀释剂的制备 取 20 mL 硝酸、5 mL 盐酸,置 1 000 mL 的量瓶中,缓慢加入去离子水中,再加入 2 mL Au 单元素标准溶液(1.000 mg/mL),用去

离子水定容至 1 000 mL, 摇匀, 即得。

2.2.2 对照品储备液的制备 精密量取 Cd 标准溶液(100 μg/mL) 1.25 mL、Pb 储备液(1.000 mg/mL) 3.75 mL、As 标准溶液(1.000 mg/mL) 0.5 mL、Co 标准溶液(1.000 mg/mL)1.25 mL、V 标准溶液(1.000 mg/mL) 2.5 mL、Ni 标准溶液(1.000 mg/mL) 5 mL、Hg 标准溶液(1.000 mg/mL) 0.75 mL 置同一个 25 mL 量瓶中, 用稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 即得对照品储备液。

2.2.3 标准曲线储备液的制备 取对照品储备液 1 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.2.4 供试品溶液的制备 取蒙脱石散约 5 g, 精密称定, 置 100 mL 具塞三角瓶中, 精密加 pH 1.2 盐酸溶液 50 mL, 摇匀, 放置在恒温摇床仪中, 水浴温度 37.5 °C, 转速 150 r/min, 振摇 6 h, 静置至少 3 min, 使颗粒沉降, 取上清液, 用 0.45 μm 滤膜滤过, 取续滤液 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。

2.2.5 空白溶液的制备 不加样品, 供试品溶液同法制得。

2.2.6 内标溶液的制备 分别取 Ge 标准溶液(1.000 mg/mL) 5 mL、In 标准溶液(1.000 mg/mL) 100 μL、Bi 标准溶液(100 μg/mL) 1 mL 置 100 mL 量瓶中, 加入无 Au 单元素标准液的稀释剂溶液稀释至刻度, 摇匀。再取上述母液 1 mL 置 100 mL 量瓶, 加入无 Au 单元素标准液的稀释剂溶液稀释至刻度, 摇匀, 即得混合内标溶液(Ge 500 ng/mL、In 10 ng/mL、Bi 10 ng/mL)。

2.3 线性关系考察

精密量取标准曲线储备液各 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL, 分别置 100 mL 量瓶中, 用稀释剂稀释至刻度, 混匀。将各稀释液与内标溶液^[26]同时注入仪器, 依次测定, 以每个质量浓度测得的 3 次读数的平均值(cps)为纵坐标, 以各标准溶液的质量浓度(ng/mL)作为横坐标做图, 得出标准曲线, 计算出回归方程、*r* 如表 1 所示, 7 种重金属元素在其限度范围内的 *r*>0.996, 说明线性关系良好。

2.4 检测限及定量限

根据上述线性试验, 连续测定空白溶液 11 次, 稀释剂作为空白溶液。检测限(LOD)=3.3×σ/s, 定量限(LOQ)=10×σ/s, σ 为 11 次空白溶液吸光度的标准偏差, *s* 为标准曲线的斜率, 结果见表 2。

表 1 7 种重金属元素的标准曲线

Table 1 Calibration curves of seven heavy metal elements

元素	回归方程	<i>r</i>	线性范围/(ng·mL ⁻¹)
Cd	$Y=7\ 705.426\ 8 X+11.498\ 9$	0.998 0	0~ 1
Pb	$Y=102\ 595.731\ 8 X+3\ 897.254\ 2$	0.997 5	0~30
As	$Y=1\ 691.841\ 1 X+138.000\ 4$	0.996 5	0~ 4
Co	$Y=26\ 767.837\ 0 X+77.745\ 6$	0.997 7	0~10
V	$Y=10\ 805.366\ 3 X+4\ 775.571\ 0$	0.997 7	0~20
Ni	$Y=6\ 606.040\ 3 X+544.472\ 5$	0.997 4	0~40
Hg	$Y=14\ 706.138\ 2 X+48.341\ 8$	0.997 9	0~ 6

表 2 检测限及定量限结果

Table 2 Determination of detection limit and quantitative limit

元素	LOD/(ng·mL ⁻¹)	LOQ/(ng·mL ⁻¹)
Cd	0.002	0.006
Pb	0.055	0.166
As	0.083	0.252
Co	0.003	0.015
V	0.041	0.125
Ni	0.044	0.134
Hg	0.005	0.015

2.5 精密度试验

精密称取供试品(批号 20180402) 5 g, 分别精密加入对照品储备液 500 μL, 按照“2.2.4”项处理得到加标供试品溶液, 同一供试品溶液连续进样 6 次, 内标法进行校正, 测定 Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As 的平均质量分数分别为 12.622、0.474、2.518、3.084、5.258、11.744、1.180 μg/g, 其 RSD 分别为 4.91%、5.39%、10.00%、4.78%、5.93%、4.67%、6.91%。结果表明, 7 种重金属杂质的精密度均符合 RSD≤20.0%的规定^[27], 方法精密度良好。

2.6 重复性试验

按照“2.5”项制备加标供试品溶液的方法, 制备加标供试品溶液 6 份, 然后依次将其与“2.2.6”项下的内标溶液同时注入仪器^[26], 测定 6 份加标供试品溶液中各元素的质量分数并计算 RSD, 结果 Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As 的 RSD 分别为 4.22%、4.53%、11.22%、4.45%、6.23%、4.36%、5.64%, 各元素杂质的重复性均符合 RSD≤20.0%的规定^[27], 说明重复性良好。

2.7 稳定性试验

在室温下考察供试品溶液的稳定性, 取同一供试品(批号 20180402) 溶液分别在不同时间(0、2、

4、6、8、12、24、48 h) 进行分析, Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As 的 RSD 分别为 5.64%、5.12%、10.94%、3.68%、4.97%、4.31%、7.06%, 各元素杂质的稳定性均符合 RSD ≤ 20.0% 的规定^[27], 表明蒙脱石散中 Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As 元素在 48 h 内稳定性良好。

2.8 加样回收率试验

精密称取 9 份空白辅料 (无水葡萄糖 37.5 g, 香草醛 0.2 g, 糖精钠 0.35 g, 混匀, 即得) 各 0.95 g, 每 3 份分别精密加入对照品储备液 (Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As) 250、500、750 μL, 然后按“2.2.4”项下方法制备供试品溶液, 测得 Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As 的平均回收率分别为 102.0%、100.8%、100.5%、100.8%、101.8%、103.7%、107.6%, RSD 值分别为 2.06%、2.02%、2.23%、1.37%、2.34%、1.60%、7.38%, 说明该方法准确度高, 满足分析要求^[27]。

2.9 样品测定

取 3 批自制制剂 (批号 20180402、20180403、20180404)、3 批原研制剂 (批号 L17302、L17983、L17989) 和 3 批自制制剂的蒙脱石原料药 (批号 1801001、1801002、1801003), 分别按“2.2.4”项下方法制备供试品溶液, 测定并计算 7 种重金属元素的量, 来验证方法的可行性和药品的安全性, 结果见表 3。通过对 3 批自制制剂和 3 批自制制剂原料药蒙脱石的测定结果发现, 除了 Hg 均未检出, 自制制剂中的重金属元素质量分数与其原料药蒙脱石非常接近; 3 批自制制剂和 3 批原研制剂的重金属元素质量分数有一定差异, 如自制制剂中 V、As、Cd 稍低于原研制剂, Co、Ni、Pb 稍高于原研制剂, 7 种重金属元素中国家明确要求控制的 Pb、As 2 种

表 3 制剂和原料药的测定结果

Table 3 Determination of formulations and APIs

批号	质量分数/(ng·g ⁻¹)					
	V	Co	Ni	As	Cd	Pb
20180402	0.324	0.187	0.361	0.243	0.059	3.085
20180403	0.337	0.195	0.360	0.251	0.063	3.296
20180404	0.325	0.195	0.367	0.242	0.065	3.293
L17989	0.577	0.093	0.170	0.351	0.075	2.993
L17983	0.551	0.087	0.096	0.249	0.064	2.669
L19302	0.606	0.098	0.105	0.335	0.073	2.968
1801001	0.500	0.175	0.323	0.256	0.051	3.126
1801002	0.721	0.212	0.220	0.263	0.081	3.343
1801003	0.532	0.253	0.346	0.300	0.077	3.327

有害重金属元素的量均较低 (参照《中国药典》2015 年版规定蒙脱石 Pd、As 限度, Pd 不得超过 10 ng/g、As 不得超过 2 ng/g)^[13], 其余 5 种重金属元素也均符合 ICH Q3D 指南中 PDE 值^[28] (Cd 不得超过 0.5 ng/g、Hg 不得超过 3 ng/g、Co 不得超过 5 ng/g、V 不得超过 10 ng/g、Ni 不得超过 20 ng/g), 说明此自制制剂可保障患者人群公共健康。

3 讨论

3.1 溶出介质和溶出时间选择

实验中分别考察了 pH 1.2、4.5、6.8 3 个溶出介质^[29], 发现供试品在 pH 1.2 的溶出介质中对 7 种杂质重金属元素有较好的提取率, 特别是 Pb、As 2 种重金属元素; 而且恰好是体内胃环境, 能一定程度上反映体内杂质重金属溶出情况, 因此选择 pH 1.2 的溶出介质。由于供试品主要成分是一种天然矿石, 不进入血液循环, 6 h 后携带吸附的细菌、病毒等排除体外, 因此选择供试液水浴振荡 6 h。

3.2 分析方法考察

在用 ICP-MS 法测定 Hg 元素时, Hg 元素容易产生记忆及吸附效应, 影响测定结果准确度^[29], 因此在供试品溶液和标准溶液的稀释液中加入少量的 Au 元素, 可抑制 Hg 的吸附和记忆效应, 提高 Hg 元素检测结果的准确性。测定 Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As 元素时, 使用 Ge、In、Bi 元素为内标, 消除基体效应对待测元素的抑制作用^[30]。

在方法验证过程中, 经研究某些重金属杂质含量较低, 为了准确测定, 选择供试品中加 Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As 标准物质的方法检测。在考察回收率时, 由于蒙脱石散的主要成分蒙脱石具有吸附性, 在实验过程中会吸附加入的标准重金属元素, 会导致误判, 影响结果的准确度, 因此选择在辅料中加 Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As 标准物质检测, 测定结果准确, 可靠性强。

3.3 样品分析

通过对 3 批自制制剂、3 批原研制剂和 3 批蒙脱石原料药的测定结果发现, 自制制剂和自制制剂蒙脱石原料药中的重金属元素含量接近, 自制制剂和原研制剂的 7 种重金属元素含量有差异, 分析可以得出其差异主要来源于原料药蒙脱石, 因为蒙脱石散中的辅料葡萄糖、糖精钠、香草醛具有水溶性且量少, 而且蒙脱石具有吸附性, 是蒙脱石散发挥疗效的主要物质; 另外查阅相关文献及检测结果发现不同厂家的原料药中杂质重金属含量不同^[2], 因

此自制制剂和原研制剂选用了不同厂家的原料药。厂家在采购原料药蒙脱石时,需按药典质量标准严格把控蒙脱石的质量^[13],并与原研制剂进行质量比较,实现从源头对制剂进行科学的质量控制。日后还需要通过各种手段收集更多的原料药样品,进行深入的探索研究;也提示应对市场上的蒙脱石散开展相关研究,以评估市场产品的质量及安全性。

通过对供试品制备方法和测定条件的优化,建立的测定蒙脱石散中 Pb、Cd、Hg、Co、V、Ni、As 元素的 ICP-MS 测定方法,灵敏度高,重复性好,准确度好,精密度高,适合蒙脱石散中这 7 种重金属元素的测定,对更加合理地控制蒙脱石散质量具有重要的参考价值。

参考文献

- [1] 管俊芳, 陆琦, 周湖云, 等. 天然矿物材料在医药产业中的应用及开发 [J]. 矿产与地质, 2002, 16(1): 34-36.
- [2] 杜珊. 不同厂家蒙脱石散质量研究 [D]. 天津: 天津大学, 2013.
- [3] 韩秀山, 吕大丰, 黄周可, 等. 蒙脱石对细菌的吸附作用 [J]. 吉林畜牧兽医, 2007, 28(1): 23-24.
- [4] 买吾丽旦·哈力木拉提, 亚里坤·亚森, 阿迪力江·喀什, 等. 健儿止泻颗粒联合蒙脱石散治疗小儿腹泻的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2401-2404.
- [5] 袁雪, 陈玺. 复方嗜酸乳杆菌片联合蒙脱石散治疗婴幼儿肺炎抗生素相关性腹泻的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(1): 83-86.
- [6] 呼旭东, 高海亮. 蒙脱石散联合双歧杆菌四联活菌片治疗小儿腹泻的疗效观察和相关因子检测 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(6): 676-679.
- [7] 韩成林. 双黄连粉针剂联合蒙脱石散剂治疗小儿轮状病毒肠炎的疗效观察 [J]. 中草药, 2007, 38(5): 745-746.
- [8] 魏景景, 姚芳, 徐占兴, 等. 胃肠安丸联合蒙脱石散治疗食滞胃肠症急性腹泻的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1402-1405.
- [9] 方文杰, 方潜. 蒙脱石散治疗消化性溃疡 50 例疗效观察 [J]. 社区医学杂志, 2010, 8(3): 21-22.
- [10] 朱艳, 李义连, 逯雨, 等. 柠檬酸对蒙脱石黏性土中铅的淋洗试验研究 [J]. 安全与环境工程, 2018, 25(1): 65-69.
- [11] Zhu M, Yang J, Cui B, *et al.* Determination of the heavy metal levels in *Panax notoginseng* and the implications for human health risk assessment [J]. *Hum Ecol Risk Assess*, 2015, 21(5): 1218-1229.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 关于胃肠道局部作用药物、电解质平衡用药仿制药质量和疗效一致性评价及特殊药品生物等效性试验申请有关事宜的意见(征求意见稿) [EB/OL]. [2017-05-25]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0778/172966.html>.
- [13] 中国药典 [S]. 二部. 2015.
- [14] 刘睿, 马思萌, 孙璐, 等. HPLC-DAD 法同时测定苦碟子注射液中 10 种核苷类成分 [J]. 中草药, 2013, 44(18): 2542-2546.
- [15] 肖爱冬, 秦平. 原子荧光法测定生活饮用水中的铅 [J]. 中国卫生检验杂志, 2006, 16(10): 21-22.
- [16] 李银宝, 彭湘君, 张道英, 等. 沉淀富集-火焰原子吸收光谱法测定水中铅和镉 [J]. 光谱实验室, 2009, 26(3): 599-600.
- [17] 郭瑞梯. 火焰原子吸收法测定重金属时常见问题及处理方法 [J]. 江苏预防医学, 2009, 20(3): 63-64.
- [18] 于景娣, 何秀梅. ICP-AES 测定冶炼废水中七种杂质元素 [J]. 环境化学, 2008, 27(2): 271-272.
- [19] 乔爱香, 江治, 曹磊, 等. ICP-AES 测定水样中主要元素的分析方法 [J]. 环境化学, 2008, 27(3): 395-397.
- [20] 邓桂春, 贾丽娜, 鞠政楠, 等. ICP-MS 测定重金属含量及其不确定度评价 [J]. 辽宁大学学报, 2009, 36(3): 267-270.
- [21] 杨妙, 刘海波, 陈成祥, 等. 电感耦合等离子体质谱同位素稀释法测定沉积物和茶叶标准物质中铅的研究 [J]. 分析测试学报, 2005, 24(3): 52-55.
- [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] Jiang J, Feng L, Li J, *et al.* Multielemental composition of suet oil based on quantification by ultrawave/ICP-MS coupled with chemometric analysis [J]. *Molecular*, 2014, 19(4): 4452-4465.
- [24] 李金英, 郭冬发, 姚继军, 等. 电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 新进展 [J]. 质谱学报, 2002, 23(2): 164-179.
- [25] 李静, 张青, 肖春霞, 等. HPLC 波长切换法同时测定排毒养颜胶囊中 10 种成分 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4824-4830.
- [26] 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.
- [27] 美国药典 [S]. 2017.
- [28] ICHQ3 元素杂质指南 [S]. 2016.
- [29] 国家食品药品监督管理总局. 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则 [EB/OL]. [2017-06-29]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/147583.html>.
- [30] 岳媛, 杨晓阳, 肖佳佳, 等. ICP-MS 法测定川明参中 6 种重金属元素 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1595-1600.