

基于 ICP-MS 法的加味左金丸中无机元素分析

石巧玲¹, 周红祖^{1*}, 高厚明¹, 陈香玲¹, 陈静君¹, 黎碧玲¹, 余惠旻^{2*}

1. 广东省深圳市中医院, 广东 深圳 518033

2. 深圳大学医学院, 广东 深圳 518060

摘要: 目的 通过电感耦合等离子体质谱 (inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS) 法建立加味左金丸中 Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Cu、Li、Sb、Ba、Mo、Sn、Cr、Na、Mg、Al、Ca、Ti、Mn、Fe、Zn、Ga、Se、Sr、Tl 共计 26 种无机元素的测定方法。方法 加味左金丸通过微波消解法处理后, 根据相对分子质量的大小选择内标物, 其中 ⁷Li、²³Na、²⁴Mg、²⁷Al、⁴⁰Ca、⁴⁸Ti、⁵¹V、⁵²Cr、⁵⁵Mn、⁵⁶Fe、⁵⁸Ni、⁵⁹Co、⁶³Cu、⁶⁶Zn、⁷⁰Ga、⁷⁵As、⁷⁷Se、⁸⁶Sr 以 ⁷²Ge 作为内标; ⁹⁵Mo、¹¹⁴Cd、¹¹⁸Sn、¹²¹Sb、¹³⁷Ba 以 ¹¹⁵In 作为内标; ²⁰²Hg、²⁰⁵Tl、²⁰⁸Pb 以 ²⁰⁹Bi 作为内标。对标准品溶液、空白溶液与供试品溶液进行分析, 采用标准曲线法进行定量分析。通过 ICP-MS 法进行测定。结果 26 种无机元素线性的相关系数 $r \geq 0.999 6$, 检出限为 0.001~1.500 $\mu\text{g/L}$, 定量限为 0.01~5.00 $\mu\text{g/L}$, 精密度与重复性试验的 RSD 均小于 5%, 平均回收率在 82.64%~106.44%, RSD 均小于 5%。对 3 个厂家的 12 批样品进行了测定, 26 种元素的含量差异较大, 其中 Na、Mg、Ca、Fe 4 种元素的含量比较高, 均大于 500 $\mu\text{g/g}$, Cd、Pb、As、Hg、Co、Li、Sb、Mo、Sn、Cr、Se、Tl 的含量比较低, 均小于 1 $\mu\text{g/g}$ 。由结果可知, 人体的常量元素, 如 Na、Mg、Ca 的含量比较高, Cd、Pb、As、Hg 等有害元素含量比较低。根据《中国药典》2020 年版一部的要求, 本品中 Cd、Pb、As、Hg 与 Cu 均符合规定。结论 该方法快速、准确, 可以用于加味左金丸中无机元素的测定。

关键词: 加味左金丸; 电感耦合等离子体质谱; 微波消解; Cd; Pb; As; Hg; Co; V; Ni; Cu; Li; Sb; Ba; Mo; Sn; Cr; Na; Mg; Al; Ca; Ti; Mn; Fe; Zn; Ga; Se; Sr; Tl

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)22-6864-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.22.011

Analysis of inorganic elements in Jiawei Zuojin Pills by ICP-MS

SHI Qiao-ling¹, ZHOU Hong-zu¹, GAO Hou-ming¹, CHEN Xiang-ling¹, CHEN Jing-jun¹, LI Bi-ling¹, YU Hui-min²

1. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033, China

2. Medical School of Shenzhen University, Shenzhen 518060, China

Abstract: Objective To establish a method for the simultaneous analysis of 26 inorganic elements in Jiawei Zuojin Pills (加味左金丸, JZP), including Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Cu, Li, Sb, Ba, Mo, Sn, Cr, Na, Mg, Al, Ca, Ti, Mn, Fe, Zn, Ga, Se, Sr, Tl. **Methods** After JZP was treated by microwave digestion, the internal standard was selected according to the molecular weight, ⁷²Ge was used as the internal standard for ⁷Li, ²³Na, ²⁴Mg, ²⁷Al, ⁴⁰Ca, ⁴⁸Ti, ⁵¹V, ⁵²Cr, ⁵⁵Mn, ⁵⁶Fe, ⁵⁸Ni, ⁵⁹Co, ⁶³Cu, ⁶⁶Zn, ⁷⁰Ga, ⁷⁵As, ⁷⁷Se and ⁸⁶Sr; ¹¹⁵In was used as the internal standard for ⁹⁵Mo, ¹¹⁴Cd, ¹¹⁸Sn, ¹²¹Sb and ¹³⁷Ba; ²⁰⁹Bi was used as the internal standard for ²⁰²Hg, ²⁰⁵Tl and ²⁰⁸Pb. The standard solution, blank solution and test solution were analyzed, and the quantitative analysis was conducted by standard curve method. It was determined by ICP-MS. **Results** The detection limits and quantification limits of 26 elements were in the range of 0.001—1.500 $\mu\text{g/L}$ and 0.01—5.00 $\mu\text{g/L}$. The 26 trace elements showed the good linearity in the selected concentration ranges ($r \geq 0.999 6$), with the average recovery from 82.64% to 106.44%, while their RSD was below 5%. Twelve batches of samples from three manufacturers were determined. The content difference of 26 elements was relatively large, among which the content of Na, Mg, Ca

收稿日期: 2021-06-16

基金项目: 广东省中医药局基金项目 (20141253); 深圳市知识创新基础研究 (自由探索) (JCYJ20170818094033689); 深圳市战略新兴产业发展专项资金 (JCYJ20130326112248968); 深圳大学聚徒+创研项目 (2021)

作者简介: 石巧玲 (1986—), 女, 主管中药师, 研究方向为中药复方研究。Tel: 13510219986 E-mail: 369010713@qq.com

*通信作者: 余惠旻, 男, 博士, 副研究员, 主要从事中药及其复方与幽门螺杆菌的研究。Tel: 13428911968 E-mail: yuhuimin@szu.edu.cn
周红祖, 女, 主任中药师, 中药特色技术传承人, 主要从事中药学基础及中药药理、鉴定研究。E-mail: zhouhzu@163.com

and Fe was relatively high, all of which were greater than 500 $\mu\text{g/g}$, the contents of Cd, Pb, As, Hg, Co, Li, Sb, Mo, Sn, Cr, Se and Ti were relatively low, all less than 1 $\mu\text{g/g}$. The results showed that the contents of major elements such as Na, Mg and Ca in human body were relatively high, and the contents of harmful elements such as Cd, Pb, As and Hg were relatively low. According to the requirements of *Chinese Pharmacopoeia*, Volume I, 2020 edition, Cd, Pb, As, Hg and Cu in this product met the requirements. **Conclusion** The method is rapid and accurate, and can be used for the quality control of inorganic elements in JZP.

Key words: Jiawei Zuojin Pills; ICP-MS; microwave digestion; Cd; Pb; As; Hg; Co; V; Ni; Cu; Li; Sb; Ba; Mo; Sn; Cr; Na; Mg; Al; Ca; Ti; Mn; Fe; Zn; Ga; Se; Sr; Tl

加味左金丸 (Jiawei Zuojin Pills, JZP) 收载于《中国药典》2020 年版一部, 由黄连、吴茱萸等 14 味中药材组成, 具有平肝降逆、疏郁止痛的功效, 可以治疗肝郁化火、肝胃不和引起的胸脘痞闷、急躁易怒、噯气吞酸、胃痛少食^[1-2]。通过文献检索, 可以发现该中成药临床上主要用于胃炎^[3-4]、反流性食管炎^[5-10]、肠炎^[11]与胆囊炎^[12]。

近几年, 随着我国加入国际人用药品注册技术协调会 (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), 对于元素的研究也逐渐与国际接轨, 一方面元素超标对人体造成伤害, ICH-Q3D (R1) 的规定 Pb、Cd、As、Hg 为 1 类元素^[13], 这些元素对人体是有害的, 在药品生产中禁用或限制使用, 例如铅超标, 会对神经、造血、消化、肾脏、心血管和内分泌等多个系统造成危害, 若含量过高则会引起铅中毒。另一方面中药中的某些元素是体内酶的组成或者激活剂, 是维持人体机能正常代谢必不可少的组成, 如镁元素是许多酶系的辅助因子或激活剂, 对中枢神经系统有镇静作用, 铁元素能维持正常造血功能, 增强免疫, 锌元素参与多种酶的合成^[14-19]。因此, 对于中成药中的元素进行分析是十分必要的, 既能研究其中有效的元素种类, 又能达到对于有害的元素进行控制的目的。

目前, 中药中元素分析的手段主要有原子吸收光谱法 (atomic absorption spectrometry, AAS)、电感耦合等离子体发射光谱法 (inductively coupled plasma emission spectrometry, ICP-OES)、电感耦合等离子体质谱法 (inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)^[20-26]。AAS 因为只利用原子光谱中单色光照射, 所以只能检测一种元素的含量; ICP-OES 和 ICP-MS 的进样部分及等离子体是及其相似的, ICP-OES 测量的是光学光谱 (165~800 nm), 所以同位素是不能测量的; ICP-MS 相比于其它 2 种方法, 具有灵敏度高、检测速度快、样品用量少、具有半定量分析和同位素分析能力等优势,

使该方法为各国药典首推的元素测定方法^[27-28]。同时该方法已在中成药和中药材元素分析方面得到广泛应用^[20-25]。

本实验采用 ICP-MS 法测定加味左金丸中 26 种微量元素, 包括 Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Cu、Li、Sb、Ba、Mo、Sn、Cr、Na、Mg、Al、Ca、Ti、Mn、Fe、Zn、Ga、Se、Sr、Tl, 从元素方面对该中成药进行研究, 保证其元素符合《中国药典》2020 年版的规定。

1 仪器和材料

ICAP RQ 电感耦合等离子体质谱仪, 美国赛默飞世尔公司; MARS6 微波消解仪, 美国 CEM 公司; Mettler XSR105 电子分析天平, 瑞士梅特勒托利多公司; Nanopure 纯水仪, 美国赛默飞世尔公司; KQ2000 超声波清洗器, 昆山超声仪器有限公司。

Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Cu、Li、Sb、Ba、Mo、Sn、Cr、Na、Mg、Al、Ca、Ti、Mn、Fe、Zn、Ga、Se、Sr、Tl、Bi、Ge、In 单元素标准溶液 (1000 $\mu\text{g/mL}$) 均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心; 硝酸, MOS 级, 天津风船化学试剂科技有限公司; JZP 共 12 个批次, 北京同仁堂制药有限公司, 批号为 1705061、1705062、1705063、1903226; 山东方健制药有限公司, 批号为 190102、190501、190903、191101; 江苏青春康源制药有限公司, 批号为 1900217、1900524、1900809、1901004; 分别编号为 S1~S12。

2 方法与结果

2.1 标准品溶液

分别取各元素标准溶液, 精密移取适量, 使用 5% 硝酸作为稀释剂, 分别制备得到 Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Cu、Li、Sb、Ba、Mo、Sn、Cr、Na、Mg、Al、Ca、Ti、Mn、Fe、Zn、Ga、Se、Sr、Tl 质量浓度分别为 20、10、50、1.0、10、100、200、200、20、1.0、100、10、1.0、20、200、400、500、500、50、200、500、500、200、10、100、1.0 $\mu\text{g/L}$ 的标准品溶液。

2.2 内标溶液

取 Bi、Ge、In 单元素标准溶液适量,精密量取,使用 5%硝酸溶液进行稀释,定容,摇匀,得 1 $\mu\text{g/mL}$ 的混合溶液,即为内标溶液。

2.3 供试品溶液与空白溶液

精密称取加味左金丸样品粉末,约 0.5 g,置于消解罐中,量取浓硝酸 20 mL,充分进行混合,摇匀,注意在放置过程中会产生气泡,待无气泡产生后进行消解,微波消解仪中从室温升温至 190 $^{\circ}\text{C}$,设定消解时间为 25 min。待消解完毕后取出,放置到室温,在此过程中会有蒸汽产生。待无蒸汽后,置于 100 量瓶中,加水对消解罐进行多次洗涤,洗涤液也合并置于量瓶中,定容至刻度,摇匀,得供试品溶液。

同法进行空白溶液的制备。

2.4 ICP-MS 条件

射频功率 1550 W;雾化气体流量 1.20 L/min;雾化室温度 2.5 $^{\circ}\text{C}$;测量模式为碰撞池模式(KED);碰撞气体流量 4.0 mL/min;冷却气体流量 15 L/min;辅助气体流量 0.8 L/min;泵速 40 r/min;每个样品重复测定次数为 3 次。

2.5 测定方法

根据相对分子质量的大小选择内标物,其中 ^7Li 、 ^{23}Na 、 ^{24}Mg 、 ^{27}Al 、 ^{40}Ca 、 ^{48}Ti 、 ^{51}V 、 ^{52}Cr 、 ^{55}Mn 、 ^{56}Fe 、 ^{58}Ni 、 ^{59}Co 、 ^{63}Cu 、 ^{66}Zn 、 ^{70}Ga 、 ^{75}As 、 ^{77}Se 、 ^{86}Sr 以 ^{72}Ge 作为内标; ^{95}Mo 、 ^{114}Cd 、 ^{118}Sn 、 ^{121}Sb 、 ^{137}Ba 以 ^{115}In 作为内标; ^{202}Hg 、 ^{205}Tl 、 ^{208}Pb 以 ^{209}Bi 作为内标。对标准品溶液、空白溶液与供试品溶液进行分析,采用标准曲线法进行定量分析。

2.6 线性关系试验

将标准品溶液精密移取,用 5%硝酸逐级稀释至不同质量浓度的线性溶液。按照“2.4”项下 ICP-MS 条件和“2.5”项下方法进行测定,以标准品的质量浓度为横坐标(X),元素响应值与内标响应值的比值为纵坐标(Y)进行线性回归分析,得出回归方程和 r 值,具体数值见表 1。

2.7 检测限与定量限试验

按照“2.4”项下 ICP-MS 条件和“2.5”项下方法,对空白溶液 5%硝酸重复测定 11 次,对结果进行分析,以空白溶液相应值的 3 倍标准差所对应的浓度值作为检测限,以空白溶液相应值的 10 倍标准差所对应的浓度值作为定量限^[25],结果表明均符合规定,具体数值见表 1。

2.8 精密度试验

按照“2.4”项下的 ICP-MS 条件和“2.5”项下方法,取“2.1”项下制备的标准品溶液重复测定 6 次,Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Cu、Li、Sb、Ba、Mo、Sn、Cr、Na、Mg、Al、Ca、Ti、Mn、Fe、Zn、Ga、Se、Sr、Tl 的元素响应值与内标响应值的比值精密度分别为 1.67%、2.23%、1.87%、4.11%、2.62%、2.83%、1.88%、1.91%、3.04%、2.95%、3.55%、3.62%、2.22%、3.48%、3.13%、2.71%、1.88%、1.47%、1.28%、2.76%、3.34%、1.42%、1.82%、2.33%、2.93%、1.55%,结果表明各元素的精密度的 RSD 均小于 5%,表明精密度良好。

2.9 重复性试验

取加味左金丸样品(批号 1903226)约 0.5 g,共计 6 份,按照“2.3”项下方法制备供试品溶液,按照“2.4”项下 ICP-MS 条件和“2.5”项下方法进行测定,对元素响应值与内标响应值的比值代入标准曲线进行计算,Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Cu、Li、Sb、Ba、Mo、Sn、Cr、Na、Mg、Al、Ca、Ti、Mn、Fe、Zn、Ga、Se、Sr、Tl 质量分数的 RSD 分别为 3.11%、1.09%、1.23%、2.72%、1.67%、2.88%、3.18%、1.49%、3.82%、3.33%、4.05%、4.17%、1.22%、2.11%、3.23%、1.86%、2.37%、1.94%、1.66%、3.38%、1.36%、3.28%、4.11%、4.26%、1.45%、2.77%,各元素质量分数的 RSD 均小于 5%,表明重复性良好。

2.10 稳定性试验

取加味左金丸(批号 1903226)约 0.5 g,1 份,按照“2.3”项下方法制备供试品溶液,按照“2.4”项下 ICP-MS 条件和“2.5”项下方法进行测定,分别于 0、1、2、4、6、8、10、12 h 取样进行分析,对元素响应值与内标响应值的比值代入标准曲线进行计算,Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Cu、Li、Sb、Ba、Mo、Sn、Cr、Na、Mg、Al、Ca、Ti、Mn、Fe、Zn、Ga、Se、Sr、Tl 的 RSD 分别为 1.37%、1.38%、2.66%、3.39%、2.54%、2.26%、1.95%、1.99%、2.08%、1.77%、2.36%、2.73%、2.46%、2.88%、2.41%、2.51%、1.43%、1.49%、2.12%、2.39%、3.05%、1.76%、1.91%、2.28%、2.61%、1.81%。各元素的 RSD 均小于 5%,表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.11 加样回收率试验

取加味左金丸(批号 1903226)约 0.25 g,共计 9 份,加入与样品中各元素质量相当的标准品溶液,按照“2.3”项下方法制备供试品溶液,按照“2.4”

表 1 各元素的线性关系、检出限、定量限
Table 1 Linearity, LODs and LOQs of elements

元素名称	回归方程	r	线性范围/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	检出限/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	定量限/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
Cd	$Y=1.567\times 10^{-5}X-0.037$	0.999 7	0.20~20.00	0.006	0.020
Pb	$Y=5.423\times 10^{-5}X+0.053$	0.999 7	0.10~10.00	0.001	0.040
As	$Y=3.521\times 10^{-4}X-0.084$	0.999 8	0.50~50.00	0.030	0.100
Hg	$Y=1.163\times 10^{-5}X-0.038$	0.999 6	0.01~1.00	0.003	0.010
Co	$Y=1.146\times 10^{-3}X+0.051$	0.999 8	0.10~10.00	0.001	0.040
V	$Y=2.147\times 10^{-4}X-0.089$	0.999 9	1.00~100.00	0.150	0.500
Ni	$Y=3.014\times 10^{-4}X+0.074$	0.999 9	2.00~200.00	0.200	0.600
Cu	$Y=1.735\times 10^{-4}X+0.106$	0.999 9	2.00~200.00	0.300	1.000
Li	$Y=2.632\times 10^{-4}X-0.138$	0.999 7	0.20~20.00	0.060	0.200
Sb	$Y=3.386\times 10^{-5}X+0.051$	0.999 7	0.01~1.00	0.003	0.010
Ba	$Y=5.528\times 10^{-5}X+0.173$	0.999 9	1.00~100.00	0.150	0.500
Mo	$Y=7.532\times 10^{-5}X+0.017$	0.999 9	0.10~10.00	0.015	0.050
Sn	$Y=3.183\times 10^{-5}X+0.034$	0.999 7	0.01~1.00	0.003	0.010
Cr	$Y=6.039\times 10^{-4}X+0.038$	0.999 8	0.20~20.00	0.060	0.200
Na	$Y=2.365\times 10^{-4}X+0.257$	0.999 9	2.00~200.00	0.150	0.500
Mg	$Y=1.478\times 10^{-4}X+0.217$	0.999 9	4.00~400.00	0.300	1.000
Al	$Y=2.385\times 10^{-4}X+0.163$	0.999 9	5.00~500.00	0.600	2.000
Ca	$Y=3.362\times 10^{-5}X+0.038$	0.999 9	5.00~500.00	1.500	5.000
Ti	$Y=1.165\times 10^{-5}X-0.027$	0.999 8	0.50~50.00	0.150	0.500
Mn	$Y=1.527\times 10^{-4}X+0.048$	0.999 9	2.00~200.00	0.150	0.500
Fe	$Y=3.264\times 10^{-5}X+0.174$	0.999 6	5.00~500.00	1.500	5.000
Zn	$Y=5.184\times 10^{-5}X+0.146$	0.999 9	5.00~500.00	1.500	5.000
Ga	$Y=1.264\times 10^{-5}X-0.037$	0.999 9	2.00~200.00	0.150	0.500
Se	$Y=4.162\times 10^{-5}X+0.263$	0.999 8	0.10~10.00	0.015	0.050
Sr	$Y=2.153\times 10^{-4}X+0.173$	0.999 9	1.00~100.00	0.150	0.500
Tl	$Y=1.842\times 10^{-4}X+0.066$	0.999 9	0.01~1.00	0.003	0.010

项下 ICP-MS 条件和“2.5”项下方法进样测定,对元素响应值与内标响应值的比值代入标准曲线进行计算,计算回收率,结果 Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Cu、Li、Sb、Ba、Mo、Sn、Cr、Na、Mg、Al、Ca、Ti、Mn、Fe、Zn、Ga、Se、Sr、Tl 的平均加样回收率分别为 88.54%、94.48%、89.26%、87.32%、85.44%、86.25%、98.45%、102.86%、105.22%、82.64%、98.05%、97.43%、90.95%、92.11%、88.35%、106.44%、104.28%、103.83%、105.62%、93.64%、89.14%、91.49%、84.38%、95.84%、96.66%、97.05%,RSD 分别为 2.45%、1.87%、1.93%、2.37%、3.29%、3.03%、1.29%、3.72%、4.27%、4.17%、1.28%、1.73%、3.66%、2.38%、1.07%、3.28%、3.24%、2.87%、

2.13%、1.47%、3.05%、1.94%、2.67%、2.97%、3.28%、1.67%,可见各元素的平均回收率均在 80%~120%,RSD 均小于 5%,表明该方法准确度良好。

2.12 样品测定

取 3 个厂家的 12 批加味左金丸(S1~S12),各 3 份,分别按照“2.3”项下方法制备供试品溶液,按照“2.4”项下 ICP-MS 条件和“2.5”项下方法进样测定,对元素响应值与内标响应值的比值,代入标准曲线进行计算,结果见表 2。可见,26 种元素的含量差异较大,其中 Na、Mg、Ca、Fe 4 种元素的含量比较高,均大于 500 $\mu\text{g/g}$,Cd、Pb、As、Hg、Co、Li、Sb、Mo、Sn、Cr、Se、Tl 的含量较低,均小于 1 $\mu\text{g/g}$ 。

表 2 无机元素的测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 2 Quantitative determination of inorganic elements ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

编号	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)						
	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni
S1	0.234±0.013	0.173±0.011	0.593±0.022	0.021±0.003	0.117±0.006	1.117±0.031	2.213±0.044
S2	0.232±0.011	0.170±0.009	0.588±0.018	0.015±0.003	0.110±0.010	1.123±0.032	2.205±0.033
S3	0.231±0.009	0.165±0.011	0.599±0.019	0.025±0.001	0.121±0.007	1.105±0.027	2.211±0.064
S4	0.245±0.010	0.169±0.011	0.584±0.025	0.013±0.003	0.111±0.007	1.111±0.025	2.219±0.062
S5	0.231±0.008	0.178±0.012	0.591±0.020	0.011±0.001	0.115±0.004	1.119±0.044	2.221±0.043
S6	0.239±0.011	0.175±0.007	0.581±0.021	0.022±0.002	0.119±0.006	1.125±0.054	2.214±0.048
S7	0.251±0.010	0.179±0.007	0.588±0.021	0.014±0.002	0.122±0.005	1.122±0.038	2.217±0.053
S8	0.241±0.007	0.166±0.010	0.577±0.016	0.017±0.001	0.125±0.005	1.115±0.029	2.206±0.058
S9	0.231±0.007	0.164±0.006	0.571±0.016	0.024±0.001	0.113±0.006	1.103±0.041	2.202±0.039
S10	0.233±0.008	0.171±0.005	0.585±0.018	0.023±0.003	0.113±0.008	1.112±0.062	2.204±0.047
S11	0.253±0.011	0.181±0.008	0.595±0.028	0.029±0.002	0.131±0.009	1.132±0.055	2.234±0.043
S12	0.251±0.012	0.162±0.008	0.566±0.023	0.013±0.002	0.101±0.010	1.103±0.033	2.218±0.072

编号	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)						
	Cu	Li	Sb	Ba	Mo	Sn	Cr
S1	35.563±0.077	0.432±0.011	0.021±0.001	2.503±0.044	0.125±0.011	0.015±0.001	0.553±0.011
S2	35.577±0.083	0.421±0.012	0.033±0.003	2.548±0.053	0.121±0.012	0.011±0.003	0.563±0.011
S3	35.568±0.084	0.425±0.009	0.027±0.004	2.523±0.064	0.114±0.009	0.025±0.003	0.577±0.008
S4	35.566±0.048	0.411±0.018	0.025±0.003	2.536±0.051	0.110±0.019	0.028±0.003	0.555±0.013
S5	35.553±0.056	0.442±0.014	0.015±0.003	2.528±0.061	0.137±0.016	0.037±0.002	0.559±0.015
S6	35.555±0.074	0.448±0.011	0.035±0.002	2.527±0.088	0.141±0.011	0.019±0.002	0.541±0.016
S7	35.574±0.083	0.435±0.010	0.028±0.001	2.511±0.073	0.144±0.010	0.027±0.002	0.547±0.011
S8	35.579±0.085	0.451±0.009	0.041±0.004	2.562±0.071	0.139±0.010	0.033±0.001	0.531±0.017
S9	35.547±0.073	0.447±0.011	0.038±0.004	2.577±0.081	0.117±0.017	0.022±0.003	0.538±0.012
S10	35.538±0.069	0.415±0.011	0.023±0.003	2.537±0.063	0.148±0.017	0.042±0.001	0.557±0.012
S11	35.774±0.078	0.455±0.016	0.044±0.003	2.614±0.053	0.157±0.022	0.045±0.001	0.589±0.009
S12	35.431±0.092	0.407±0.012	0.017±0.001	2.505±0.058	0.122±0.025	0.016±0.001	0.533±0.008

编号	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)						
	Na	Mg	Al	Ca	Ti	Mn	Fe
S1	1 514.234±10.236	1 815.229±14.555	30.128±5.365	3 232.274±18.345	1.423±0.016	84.274±6.222	953.236±5.376
S2	1 522.261±12.572	1 825.376±17.426	26.156±3.265	3 243.673±15.548	1.537±0.021	80.853±5.255	951.568±8.567
S3	1 519.367±11.284	1 819.783±10.478	25.126±4.376	3 237.135±14.683	1.411±0.017	89.436±11.345	966.981±10.873
S4	1 524.783±13.724	1 811.987±14.745	33.119±2.555	3 248.163±14.487	1.438±0.015	74.123±12.089	971.125±15.478
S5	1 517.236±12.734	1 824.235±12.487	36.127±6.356	3 221.538±17.873	1.468±0.017	81.437±10.378	950.642±13.368
S6	1 519.643±15.375	1 827.643±13.335	38.193±4.276	3 227.347±20.236	1.637±0.088	66.854±12.378	963.246±11.489
S7	1 522.379±11.892	1 833.345±11.242	31.376±5.587	3 222.438±12.237	1.267±0.093	77.498±12.283	974.753±7.228
S8	1 528.612±14.221	1 822.678±11.573	35.365±3.689	3 241.456±8.378	1.385±0.063	83.437±11.277	971.158±16.268
S9	1 511.479±14.431	1 817.142±15.111	27.278±5.527	3 236.893±16.673	1.647±0.047	73.367±7.775	956.258±5.239
S10	1 513.269±15.654	1 818.251±11.897	33.386±6.648	3 231.368±10.243	1.444±0.025	79.223±11.346	958.642±17.228
S11	1 531.222±9.693	1 835.266±18.583	39.478±3.589	3 249.492±14.386	1.671±0.033	83.724±9.254	981.134±14.386
S12	1 510.352±16.666	1 809.834±19.299	26.745±2.259	3 220.526±15.238	1.409±0.044	65.386±16.251	955.624±10.277

续表 2

编号	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)				
	Zn	Ga	Se	Sr	Tl
S1	75.379 $\pm$ 4.443	20.264 $\pm$ 2.228	0.252 $\pm$ 0.006	10.236 $\pm$ 2.276	0.023 $\pm$ 0.001
S2	78.478 $\pm$ 6.468	18.892 $\pm$ 3.258	0.227 $\pm$ 0.006	11.864 $\pm$ 2.247	0.017 $\pm$ 0.002
S3	70.246 $\pm$ 5.237	22.173 $\pm$ 4.018	0.238 $\pm$ 0.005	15.153 $\pm$ 1.258	0.019 $\pm$ 0.001
S4	73.865 $\pm$ 8.367	25.196 $\pm$ 2.238	0.234 $\pm$ 0.007	9.258 $\pm$ 5.371	0.021 $\pm$ 0.002
S5	80.346 $\pm$ 3.246	23.269 $\pm$ 5.276	0.283 $\pm$ 0.001	9.824 $\pm$ 5.376	0.027 $\pm$ 0.003
S6	81.846 $\pm$ 4.276	17.749 $\pm$ 2.247	0.240 $\pm$ 0.002	9.945 $\pm$ 5.587	0.024 $\pm$ 0.003
S7	72.267 $\pm$ 4.268	18.824 $\pm$ 6.284	0.217 $\pm$ 0.005	15.268 $\pm$ 1.209	0.031 $\pm$ 0.001
S8	69.268 $\pm$ 3.376	27.264 $\pm$ 4.248	0.238 $\pm$ 0.001	19.524 $\pm$ 0.226	0.028 $\pm$ 0.003
S9	69.527 $\pm$ 7.238	19.173 $\pm$ 7.268	0.231 $\pm$ 0.004	13.725 $\pm$ 1.223	0.021 $\pm$ 0.001
S10	74.523 $\pm$ 6.248	29.195 $\pm$ 1.227	0.289 $\pm$ 0.004	16.212 $\pm$ 0.423	0.015 $\pm$ 0.002
S11	79.568 $\pm$ 5.386	31.113 $\pm$ 1.276	0.297 $\pm$ 0.006	19.246 $\pm$ 1.376	0.032 $\pm$ 0.002
S12	64.824 $\pm$ 7.222	21.524 $\pm$ 7.273	0.211 $\pm$ 0.011	12.271 $\pm$ 3.587	0.016 $\pm$ 0.001

3 讨论

3.1 样品前处理

元素的测定过程中样品的前处理尤为重要, 直接影响最后的检测结果。目前前处理的方法主要是消解法, 分为干法、湿法与微波法。传统的干法灰化和湿法消解具有样品处理周期长、空白干扰非常严重, 某些元素挥发性强导致测定不准确、环境污染大等缺点。微波消解法相比于传统的干法、湿法具有快速、干扰少、密闭等优势, 我们选择微波消解法进行样品的处理, 保证样品测定的准确性。

3.2 结果分析

对 3 个厂家的 12 批样品进行了测定, 26 种元素的含量差异较大, 其中 Na、Mg、Ca、Fe 4 种元素的含量比较高, 均大于 500 $\mu\text{g}/\text{g}$, Cd、Pb、As、Hg、Co、Li、Sb、Mo、Sn、Cr、Se、Tl 的含量比较低, 均小于 1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 。由结果可知, 人体的常量元素, 如 Na、Mg、Ca 的含量比较高, Cd、Pb、As、Hg 等有害元素含量比较低。根据《中国药典》2020 年版一部对于本中成药的中药材当归、白芍和甘草中的重金属进行了规定, 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 。对于本品并未规定其相关限度。根据计算, 本品中 Cd、Pb、As、Hg 与 Cu 均符合规定。

此外, 关于本中成药与无机元素含量之间的药效关系还需要进一步研究。加味左金丸中的无机元素既有有害元素, 也有对人体有益的元素。通过定量研究, 既能够了解有害元素的含量, 又能够为进

一步研究有益元素与药效的关系打下基础。因此, 准确定量该中成药中的元素是十分必要的。本实验通过 ICP-MS 法测定加味左金丸中的 26 种元素, 方法经过全套验证, 表明了该方法的可行性。并对 12 批样品中的元素进行了准确测定, 结果表明有害元素均符合国家的规定。该法不仅为加味左金丸的质量研究和临床用药安全提供基础, 同时也为中药固体制剂中元素的测定提供参考和技术支持, 为中成药进一步与国际接轨提供数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 854-855.
- [2] 陈会朋, 王银, 陈香玲, 等. 液质联用法同时测定加味左金丸中 13 种有效成分 [J]. 中草药, 2020, 51(14): 3693-3699.
- [3] 辛可. 加味左金丸治疗肝胃不和型慢性浅表性胃炎的临床效果观察 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(26): 191-192.
- [4] 吴佳棚, 江锋, 匡子禹, 等. 左金丸加味联合西药治疗幽门螺杆菌感染的 Meta 分析 [J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(6): 122-126.
- [5] 李静. 凉膈散合左金丸加味治疗非糜烂性胃食管反流病(肝胃郁热证)的临床观察 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [6] 徐婷婷. 加味左金丸治疗肝胃郁热型难治性胃食管反流病的临床疗效观察 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [7] 李佺, 余红军. 加味左金丸联合铝碳酸镁治疗反流性食管炎临床研究 [J]. 新中医, 2021, 53(9): 10-13.
- [8] 李亚南. 加味左金丸治疗肝胃郁热型胃食管反流病的

- 临床观察及抗复发的研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.
- [9] 刘斌, 杨超茅. 四逆散合左金丸加味治疗胃食管反流病 EE 型临床观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(70): 139.
- [10] 师丽祥, 田雨河, 张政新. 四逆温胆汤合左金丸加味治疗胆胃不和型非糜烂性胃食管反流病的效果研究[J]. 当代医药论丛, 2021, 19(4): 127-128.
- [11] 侯杏. 加味左金丸治疗寒热错杂型慢性结肠炎的临床疗效观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [12] 赵成国. 柴胡疏肝散合左金丸加味治疗慢性胆囊炎(气郁化火证)的临床观察 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [13] ICH Q3D. Guideline for Elemental Impurities [S]. 2019.
- [14] 张亚丽, 王东青, 尹晓峰. 微量元素与中药功效关系探讨 [J]. 国医论坛, 2012, 27(6): 20-21.
- [15] 耿华田. 镁元素与人体健康 [J]. 中学生物学, 2005(6): 7-8.
- [16] 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.
- [17] 陈文强. 微量元素锌与人体健康 [J]. 微量元素与健康研究, 2006, 23(4): 62-65.
- [18] 李蓉蓉, 张俊杰, 李昆, 等. ICP-MS 法分析脑震宁颗粒无机元素组成 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2347-2354.
- [19] 李淑芹, 翟俊民. 微量元素与人体健康的关系 [J]. 中国地方病防治杂志, 2008, 23(6): 433-434.
- [20] 刘雯, 李峰, 张美玲, 等. 中药微量元素检测常用方法及其数据统计分析和应用 [J]. 山东中医杂志, 2016, 35(12): 1062-1066.
- [21] 赵一懿, 陈炼明, 郭洪祝, 等. 基于 ICP-MS 技术在中药无机元素的分析应用与评价方法探讨 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(1): 54-59.
- [22] 查永久, 郭怀兰, 杨丽婷. ICP-MS 及其联用技术在中药无机元素的分析应用 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(22): 67-73.
- [23] 王宝丽, 李志, 荆淼, 等. 微波消解 ICP-MS 法测定清血八味片中 32 种无机元素 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 1983-1990.
- [24] 康玉, 刘先华, 王斌. 基于 ICP-MS 法的桂枝茯苓胶囊中无机元素分析 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3292-3297.
- [25] 汪建君, 朱樵苏, 段营辉, 等. ICP-MS 法测定清火栀麦片及胶囊中 25 种元素的残留量 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(6): 1134-1138.
- [26] 李耀磊, 左甜甜, 徐健, 等. 基于 ICP-MS 法对 4 种动物源性药材中 16 种无机元素的测定及量变规律研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 248-254.
- [27] USP 43-NF 38 [S]. 2021: 6147.
- [28] EP 10.0 [S]. 2021: 775.

[责任编辑 郑礼胜]