

## 基于 AHP-熵权 TOPSIS 法优选磁石炮制工艺及所含重金属元素的风险评估

吴杨倩<sup>1</sup>, 周彤<sup>1</sup>, 谢颖<sup>1</sup>, 万毅<sup>1</sup>, 毛靖<sup>1</sup>, 张灿<sup>2</sup>, 陆兔林<sup>1\*</sup>, 赵晓莉<sup>1\*</sup>

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210046

2. 石家庄以岭药业股份有限公司, 河北 石家庄 050011

**摘要:** **目的** 通过 AHP 优化的熵权 TOPSIS 模型对磁石的煅淬工艺进行优选, 并对煅磁石饮片的重金属元素残留量进行健康风险评估。**方法** 通过正交试验, 分别以 Fe 和 Pb、As、Cd、Hg、Cu 元素的含量为综合评价指标, 采用《中国药典》2020 年版规定的 Fe 含量测定法(重铬酸钾滴定法)和电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plasma-mass spectrometry, ICP-MS)进行含量测定, 基于 AHP-熵权 TOPSIS 法优选最佳炮制工艺参数。采用风险评估方法对煅磁石的重金属元素安全性进行评估, 以磁石原粉入药为例, 计算靶标危害系数(target hazard quotients, THQ), 并推算煅磁石中各重金属的最大残留限量理论值。**结果** 优化后的磁石煅淬工艺为煅烧时间 90 min, 煅烧温度 650 °C, 煅淬 2 次。炮制后的煅磁石 Fe 含量变化不大, 重金属元素含量降低, 13 批煅磁石饮片较原药材的健康风险显著降低( $P < 0.05$ )。**结论** 初步制定煅磁石饮片中 Pb、As、Cd、Hg、Cu 的残留限量理论值依次为 40、90、25、17、1 500 mg/kg; 为磁石及同类矿物药的临床安全用药提供参考。**关键词:** 煅磁石; 炮制工艺; ICP-MS; AHP-熵权 TOPSIS 混合加权; 重金属元素; 风险评估; 限量标准

中图分类号: R286.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)14-4679-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.14.006

## Optimization of processing technology based on AHP-entropy weight TOPSIS method and risk assessment of heavy metals elements in Magnetite

WU Yangqian<sup>1</sup>, ZHOU Tong<sup>1</sup>, XIE Ying<sup>1</sup>, WAN Yi<sup>1</sup>, MAO Jing<sup>1</sup>, ZHANG Can<sup>2</sup>, LU Tulin<sup>1</sup>, ZHAO Xiaoli<sup>1</sup>

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050011, China

**Abstract: Objective** To optimize the hardening process of magnetite by the AHP-entropy weight TOPSIS model, and evaluate the health risk of the residual heavy metals elements in the calcined magnetite. **Methods** Through orthogonal test, the contents of Fe, Pb, As, Cd, Hg and Cu were taken as the comprehensive evaluation index, and the iron content determination method (potassium dichromate titration method) and inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) were used to determine the content, and the optimal processing parameters were selected based on AHP-entropy weight TOPSIS algorithm. The risk assessment method was used to evaluate the safety of heavy metals elements in calcined magnetite. Taking the application of raw magnetite into medicine as an example, the target hazard quotients (THQ) was calculated, and the theoretical maximum residual limits of heavy metals in calcined magnetite were calculated. **Results** The optimized calcining and quenching process of magnetite is 90 min at 650 °C, calcining and quenching for twice. After processing, the iron content of calcined magnetite did not change much, the heavy metal elements contents were reduced, and the health risk of 13 batches of calcined magnetite decoction pieces was significantly reduced compared with the original medicinal materials ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The theoretical residual limits of Pb, As, Cd, Hg and Cu in decoction pieces of calcined magnetite were preliminarily established as 40, 90, 25, 17 and 1 500 mg/kg, respectively. This study provides reference for safe clinical use of magnetite and similar mineral medicine.

**Key words:** calcined magnetite; processing technology; ICP-MS; AHP mixed entropy-TOPSIS method; heavy metals elements; risk assessment; limit standard

收稿日期: 2024-01-25

基金项目: 国家重点研发专项——中药饮片质量识别关键技术研究(2018YFC1707000)

作者简介: 吴杨倩(2000—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药学。Tel: 18350035716 E-mail: 20220988@njucm.edu.cn

\*通信作者: 陆兔林(1963—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药炮制学。Tel: 13951636763 E-mail: ltl2021@njucm.edu.cn

赵晓莉(1976—), 女, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药剂学。Tel: 13851436150 E-mail: Leah\_zhao@njucm.edu.cn

磁石为氧化物类矿物尖晶石族磁铁矿，主含氧化三铁(Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)，是《中国药典》2020年版收载的常用矿物药之一，具有镇惊安神、平肝潜阳、聪耳明目、纳气平喘的功效，临床主要用于治疗惊悸失眠、头晕目眩、耳鸣耳聋、肾虚气喘<sup>[1-2]</sup>。磁石主含Fe元素及多种有益微量元素，如Mg、Al、Si、Zn等，同时也存在重金属元素Pb、As、Cd、Hg、Cu等，重金属元素在体内蓄积到一定程度后，会引起一系列的健康问题，包括导致中枢神经中毒、贫血、肠胃炎、肾衰竭、肝坏死等疾病<sup>[3-4]</sup>，重金属含量超标是影响其临床用药安全的一个突出问题。生磁石质地坚硬，不便于调剂、制剂，且重金属元素含量高，故临床应用以煅品为主<sup>[5]</sup>。《中国药典》2020年版规定了其煅淬方法，但对于煅烧温度、时间、煅淬次数等具体工艺参数尚不明确。为更全面、合理地评价煅磁石饮片质量，保障临床用药的安全性及有效性，本研究综合了主要有效元素Fe、5种重金属元素(Pb、As、Cd、Hg、Cu)含量作为评价指标，设计L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交试验，基于AHP-熵权TOPSIS法对煅淬工艺参数进行优化。在此基础上，结合THQ法评估煅磁石饮片在指定服用剂量下重金属元素对人体的健康风险，并对各元素的推荐限量指导值进行计算。本研究以期为磁石以及含磁石的复方制剂、同类矿物药的安全性评价提供参考。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

Optima™ 2100 DV型电感耦合等离子体-质谱仪，美国Perkin Elmer公司；SX2-8-10N型箱式电阻炉，上海喆图科学仪器有限公司；MARS-6\*型微波消解仪，美国CEM公司；DKQ-1800型控温电加热器，上海屹尧仪器科技发展有限公司；TG16-WS型台式高速离心机，湘仪离心机仪器有限公司；MS-105型电子天平，瑞士梅特勒·托利多公司。

### 1.2 试剂与药材

硝酸，GR，批号K53975256，德国默克公司；盐酸(批号20221216)、氢氟酸(批号10011108)，GR，国药集团化学试剂有限公司；多元素标准溶液(Pb、Cd、As、Hg、Cu，100 μg/mL，批号GNM-M248430)、Hg单元素标准溶液(1 000 μg/mL，批号GSB 04-1729-2004)、铼(Re)单元素标准溶液(1 000 μg/mL，批号GSB 04-1745-2004)、铈(Rh)单元素标准溶液(1 000 μg/mL，批号GSB 04-1746-2004)，均购自国家有色金属及电子材料分析测试中

心；镇江香醋，总酸≥5.50 g/100 mL，批号155703B4，江苏恒顺醋业股份有限公司；水，屈臣氏纯净水。13批磁石药材经南京中医药大学陈建伟教授鉴定，为氧化物类矿物尖晶石族磁铁矿Magnetitum，均符合《中国药典》2020年版磁石项下规定，具体产地信息见表1。

表1 磁石药材产地信息

Table 1 Information of origin of magnetite

编号	产地	编号	产地
CS1	河北省宣化县	CS8	河北省赤城县
CS2	河北省宣化县	CS9	河北省宣化县
CS3	山东省鄄城县	CS10	河北省怀来县
CS4	河北省赤城县	CS11	河北省宣化县
CS5	河北省宣化县	CS12	河北省怀来县
CS6	河北省怀来县	CS13	山东省鄄城县
CS7	云南省保山市		

## 2 方法与结果

### 2.1 煅磁石饮片炮制工艺

取100 g粒度在0.5 cm以下的净磁石药材<sup>[6-8]</sup>放入坩埚中(铺约3 cm厚度)，置马弗炉内按设定的温度、时间进行煅烧，煅至红透后取出，立即投入规定用量的米醋中(每100 kg磁石，用醋30 kg<sup>[1]</sup>)，按实验设定的醋淬次数进行反复煅烧醋淬至醋液吸尽，取出干燥，即得。

### 2.2 总铁含量测定

取煅磁石粉末(过五号筛)0.25 g，精密称定，按《中国药典》2020年版磁石项下铁含量测定方法<sup>[1]</sup>进行测定。

### 2.3 重金属元素的测定

**2.3.1 ICP-MS 工作参数** 高频等离子体发射功率1 500 W；载气高纯氩气；冷却气体流量17 L/min；雾化气体积流量1.02 mL/min；辅助气体积流量1.2 mL/min；采用KED模式，引入内标溶液进行检测。

#### 2.3.2 标准溶液的制备

(1) 单元素Hg标准溶液制备：精密吸取Hg单元素标准溶液适量，用3% HNO<sub>3</sub>溶液稀释，制成分别含Hg 0.05、0.1、0.5、1、5、10、25、50 ng/mL的系列质量浓度的标准溶液。

(2) 多元素标准溶液的制备：精密吸取含Cu、As、Cd、Pb元素的多元素标准溶液适量，用3% HNO<sub>3</sub>溶液稀释制成含各元素1、5、10、20、50 ng/mL的系列质量浓度混合标准溶液。Re、Rh元素制成含10 ng/mL的混合内标溶液。

**2.3.3 供试品溶液的制备** 取煅磁石粉末 0.05 g (过九号筛), 精密称定, 置聚四氟乙烯消解管中, 加入 6 mL HCl、2 mL HNO<sub>3</sub>、1 mL HF 后加盖密封, 在微波消解仪中按表 2 条件进行消解。消解完毕后, 待冷却至室温, 将消解液转移至聚四氟乙烯坩锅中, 少量水洗涤消解管 3 次, 合并洗液至坩锅中, 于电热板 120 °C 条件下挥去消解液中的酸, 待溶液剩至黄豆大小后, 加蒸馏水定容至 500 mL, 12 000 r/min 离心 10 min (离心半径为 6 cm), 取上清液, 备用。同法制备空白溶液。每批样品平行 3 份。

表 2 微波消解仪工作参数

Table 2 Working parameters of microwave digester

消解步骤	微波功率/ W	升温时间/ min	控制温度/ °C	恒温时间/ min
1	600	20	170	20
2	600	20	200	40

**2.3.4 线性关系考察** 取“2.3.2”项下系列标准溶液, 按“2.3.1”项下参数进行测定, 以待测元素质量浓度为横坐标 ( $X$ ), 以标准溶液待测元素与内标元素参比峰响应值的比值为纵坐标 ( $Y$ ) 进行线性回归, 得回归方程: Cu  $Y=0.0737X+0.0293$ ,  $r=0.9999$ , 线性范围 1~50  $\mu\text{g/L}$ ; As  $Y=0.0231X+0.0011$ ,  $r=1.0000$ , 线性范围 1~50  $\mu\text{g/L}$ ; Cd  $Y=0.0203X-0.0006$ ,  $r=1.0000$ , 线性范围 1~50  $\mu\text{g/L}$ ; Hg  $Y=0.0128X-0.0037$ ,  $r=0.9936$ , 线性范围 0.05~50  $\mu\text{g/L}$ ; Pb  $Y=0.1627X+0.0398$ ,  $r=0.9999$ , 线性范围 1~50  $\mu\text{g/L}$ ; 可知各元素在各自范围内线性关系良好。

**2.3.5 检出限、定量限** 取空白溶液适量, 按“2.3.1”项下条件进行连续测定 11 次, 记录仪器响应值, 分别以仪器响应值 10 倍、3 倍标准偏差对应的待测元素质量浓度为定量限、检出限, 结果 Cu、As、Cd、Hg、Pb 的定量限分别为 0.313、0.759、0.006、0.111、0.025  $\mu\text{g/L}$ , 检出限分别为 0.094、0.228、0.002、0.033、0.007  $\mu\text{g/L}$ 。

**2.3.6 精密度试验** 取多元素混合标准溶液, 按“2.3.1”项下条件重复进样 6 次, 结果显示, Pb、As、Cd、Hg、Cu 元素参比峰响应值的 RSD 值分别为 0.48%、0.45%、0.61%、4.35%、0.41%, 表明仪器具有良好的精密度。

**2.3.7 重复性试验** 取 CS2 样品, 按“2.3.3”项下供试品制备方法平行制备 6 份, 按“2.3.1”项下条

件分别进样测定, 结果显示 Pb、As、Cd、Hg、Cu 元素质量分数的 RSD 值分别为 1.09%、1.58%、4.12%、3.95%、1.25%, 表明方法的重复性良好。

**2.3.8 稳定性试验** 取 CS2 样品, 按“2.3.3”项下供试品制备方法进行制备, 按“2.3.1”项下条件, 于 0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 h 时进样测定, Pb、As、Cd、Hg、Cu 元素质量分数的 RSD 值分别为 2.78%、2.23%、3.34%、4.77%、1.86%, 表明该方法稳定性良好。

**2.3.9 加样回收率试验** 取 CS2 样品 0.025 g, 精密称定, 加入适量已测定的标准溶液, 按“2.3.3”项下供试品制备方法平行制备 6 份, 按“2.3.1”项下条件分别进样测定。结果表明, Pb、As、Cd、Hg、Cu 元素质量分数的加样回收率分别为 103.04%、103.27%、97.54%、106.98%、101.50%, RSD 分别为 1.62%、3.62%、2.31%、1.29%、1.51%, 表明该方法基本不受样品基质干扰, 准确性良好。

**2.3.10 样品含量测定** 取“2.3.3”项下供试品溶液适量, 在“2.3.1”项工作参数下进行测定, 计算各元素的含量。

## 2.4 AHP-熵权 TOPSIS 评价模型

中药质量由多种成分协同决定, 质量评价具有多目标性的特点。TOPSIS 法所建立的数学模型通过对理想解的逼近而实现多目标决策分析, 这与中药多指标质量综合评价思路相符合<sup>[9]</sup>。将 TOPSIS 模型与熵权法、层次分析法相结合, 用于对煅磁石煅淬工艺的优化, 能更全面、科学地优化影响煅磁石质量的各考察指标权重, 得到重点突出的层次分析, 使优化得到的工艺参数更合理。AHP-熵权 TOPSIS 评价模型主要包括初始化决策矩阵的建立、决策矩阵的标准化处理、评价指标综合权重的计算、加权决策矩阵的构建、每一评价指标与正负理想解的距离计算, 最后根据各评价指标对最优解的相对贴近度得到优劣评价结果, 并以此作为评价各方案优劣的依据。

**2.4.1 建立初始决策矩阵** 假设给定  $m$  个方案, 每个方案设置  $n$  个评价指标, 形成决策矩阵 ( $X$ ), 计算公式见式 (1)。

$$X = \begin{pmatrix} X_{11} & X_{12} & \cdots & X_{1n} \\ X_{21} & X_{22} & \cdots & X_{2n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ X_{m1} & X_{m2} & \cdots & X_{mn} \end{pmatrix} \quad (1)$$

**2.4.2 标准化决策矩阵** 对评价指标进行数据标准

化。本研究中, Fe 为磁石主要有效成分, 含量越高表明煅磁石饮片质量越优, 属于正向指标; 5 种重金属元素 (Pb、As、Cd、Hg、Cu) 属于对人体有害的成分, 其含量越低表明饮片质量越好, 因此为负向指标。采用公式 (2) 对负向指标做正向化处理。

$$\bar{X}_i = \max x - x_i \quad (2)$$

为消除量纲不同对方案决策带来的影响, 需对决策化矩阵进行标准化处理, 计算公式如式 (3)。

$$R_i = x_{ij} / (\sum_{i=1}^n x_i^2)^{1/2} \quad (3)$$

### 2.4.3 确定评价指标的综合权重

(1) AHP 法确定权重系数 ( $W_j$ ): AHP 法是根据决策者对一定客观现实的主观判断, 将层次元素两两比较的重要性进行定量描述<sup>[10]</sup>。前期单因素实验结果表明, 磁石经炮制后, 5 种重金属元素含量高低的顺序为 As>Pb>Cu>Cd≈Hg, Cd 和 Hg 元素含量极低, 有时甚至低于检测限。考虑到 Fe 作为煅磁石中主要有效元素, 且是《中国药典》2020 年版规定的质量控制指标成分, 故设置权重最大; Pb、Cd、As、Hg 为公认的中药临床安全应用时需重点控制的重金属限量元素<sup>[11]</sup>, Pb、As 含量较 Cd、Hg 高, 且在炮制工艺研究中 Cd 均未检出, 故不对 Cd 设置权重, 并设置 Pb、As 高于 Hg; Cu 是人体必须的微量元素, 但摄入过多会引起脑、肝、肾毒性<sup>[12-13]</sup>, 部分国家或组织对 Cu 进行了限量控制<sup>[14]</sup>, 故将 Cu 权重设置与 Hg 相当。因此将评价指标分为 3 个层次, 确定各指标优先顺序为 Fe>As=Pb>Hg=Cu, 指标成对比较的判断优先矩阵及各指标权重系数  $W_j$  见表 3。矩阵一致性检验参数的  $\lambda_{\max}=6.059$ , 一致性指标 (CI)=0.012, 随机一致性比率 (CR)=0.01<0.1, 表明该矩阵权重系数具有一致性。

(2) 熵权 TOPSIS 法确定权重系数 ( $W_i$ ): 熵权 TOPSIS 法作为客观赋权法, 为多指标决策提供客观依据。熵权求解步骤: 各项指标数据经过标准化、

表 3 评价指标成对比较的优先判断矩阵及  $W_j$

Table 3 Priority judgment matrix and  $W_j$  for pair comparison of evaluation indicators

评价指标	Fe	Pb	As	Hg	Cu	$W_j$
Fe	1	3	3	4	4	0.453
Pb	1/3	1	1	2	2	0.177
As	1/3	1	1	2	2	0.177
Hg	1/4	1/2	1/2	1	1	0.096
Cu	1/4	1/2	1/2	1	1	0.096

平移, 将原始数据转化为概率矩阵 ( $P_{ij}$ ), 从而计算出各个指标的信息熵 ( $H_{ij}$ ), 最终得到熵权权重系数 ( $E_j$ )。

$$P_{ij} = R_{ij} / \sum_{i=1}^m R_{ij} \quad (4)$$

$$H_j = -k \sum_{i=1}^m P_{ij} \ln P_{ij}, j=1, 2, 3, \dots, n \quad (5)$$

$k=1/\ln m$ , 当  $P_{ij}=0$  时, 令  $P_{ij} \ln P_{ij}=0$

定义第  $j$  个指标的差异程度并定义权重。

$$W_i = D_{ij} / \sum_{j=1}^n D_{ij} \quad (6)$$

$$D_j = 1 - H_j, 0 \leq W_i \leq 1, \sum_{j=1}^n W_i = 1$$

经过计算得 Fe、Pb、Hg、As、Cu 的权重  $W_i$  分别为 0.168、0.236、0.140、0.199、0.257。

(3) AHP-熵权 TOPSIS 法计算复合评分: 经 AHP 法优化的熵权 TOPSIS 理论清晰, 能更为客观、合理地反映中药质量评价中各考察指标的相对重要程度<sup>[15]</sup>。AHP-熵权 TOPSIS 综合权重系数 ( $Z_j$ ) 计算公式如公式 (7), 根据公式计算得到的 Fe、Pb、Hg、As、Cu 的权重系数分别为 0.396、0.219、0.070、0.185、0.129。

$$Z_j = W_j W_{ij} / \sum_{j=1}^n W_j W_i \quad (7)$$

2.4.4 构建加权标准化决策矩阵 将标准化决策矩阵 ( $R$ ) 的每一行与指标的综合权重 ( $Z_j$ ) 相乘得到加权后标准化决策矩阵 ( $A$ ), 计算公式见式 (8)。式中  $a_{mn}$  为加权后的评价指标。

$$X = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{m1} & a_{m2} & \dots & a_{mn} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} R_{11} \times Z_1 & R_{12} \times Z_2 & \dots & R_{1n} \times Z_n \\ R_{21} \times Z_1 & R_{22} \times Z_2 & \dots & R_{2n} \times Z_n \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ R_{m1} \times Z_1 & R_{m2} \times Z_2 & \dots & R_{mn} \times Z_n \end{pmatrix} \quad (8)$$

2.4.5 求正、负理想解与相对贴近度 ( $C$ ) 正、负理想解的集合  $A^+$ 、 $A^-$ , 即加权评价矩阵中各列的最大值、最小值组成的集合。

$$A^+ = \{\max A_{ij} | j=1, 2, 3, \dots, n\} = \{A_1^+, A_2^+, A_3^+, \dots, A_m^+\} \quad (9)$$

$$A^- = \{\min A_{ij} | j=1, 2, 3, \dots, n\} = \{A_1^-, A_2^-, A_3^-, \dots, A_m^-\} \quad (10)$$

$1 \leq i \leq m$ ,  $A_m^+$ 为各评价指标的最大值,  $A_m^-$ 为各评价指标的最小值

评价对象指标与正理想解  $A^+$  的距离为  $D^+$ , 与负理想解  $A^-$  的距离为  $D^-$ , 则  $D^+$  与  $D^-$  的计算公式为

$$D_i^+ = \left[ \sum_{j=1}^n (A_{ij} - A_j^+)^2 \right]^{1/2} \quad (11)$$

$$D_i^- = \left[ \sum_{j=1}^n (A_{ij} - A_j^-)^2 \right]^{1/2} \quad (12)$$

$i=1, 2, 3, \dots, m; j=1, 2, 3, \dots, n$

各方案与理想方案的相对贴进度 ( $C_i$ ) 为

$$C_i = D_i^- / (D_i^+ + D_i^-), i=1, 2, 3, \dots, m \quad (13)$$

式中  $C_i$  值越接近 1, 说明该方案更优。对所有方案的相对贴进度进行排序, 即可确定最优方案。

### 2.5 正交试验筛选最优煅淬工艺

文献研究<sup>[8,16]</sup>及前期的单因素实验结果表明, 煅制温度在 550~850 °C 每隔 100 °C 进行考察时, 650 °C 为能使磁石煅烧红透的最低温度, 故正交试

验考察温度从 650 °C 起始; 煅制时间在 30~120 min 每隔 30 min 取样考察, 120 min 的相对贴进度值最低, 即该煅制时间得到的炮制品质量最劣, 故剔除该水平。

基于此, 取粒度在 0.5 cm 以下的 CS7 净磁石药材 9 份, 每份 100 g, 设计  $L_9(3^4)$  正交表进行试验, 分别考察煅制时间 (A)、煅烧温度 (B) 和煅淬次数 (C) 这 3 个主要因素的不同水平对 Fe 含量、重金属元素含量的影响。根据相对贴进度结果得到最优的煅淬工艺。正交试验因素水平见表 4, 实验设计及结果见表 4, 方差分析见表 5。

方差分析结果表明, 煅磁石炮制工艺中各因素对 AHP-熵权 TOPSIS 法影响程度大小为  $C > B > A$ , 即煅淬次数与煅烧温度对煅磁石饮片质量影响较大, 煅烧时间对饮片质量影响较小。根据方差分析与直观分析, 确定最佳煅淬工艺为  $A_3B_1C_2$ , 即 650 °C 下煅烧 90 min, 煅淬 2 次。

表 4 煅磁石煅淬工艺  $L_9(3^4)$  正交试验设计及结果

Table 4 Design and results of processed magnetite quenching process  $L_9(3^4)$  orthogonal experiment

品种	序号	A/min	B/°C	C/次	D(空白)	Fe/%	质量分数/(mg·kg <sup>-1</sup> )				$C_i$
							Pb	As	Hg	Cu	
生品	0	—	—	—	—	53.6	67.68	60.10	3.35	24.51	—
煅品	1	30 (1)	650 (1)	1 (1)	(1)	52.2	9.18	37.61	0.10	5.87	0.869
	2	30 (1)	750 (2)	2 (2)	(2)	50.7	8.10	45.55	0.01	4.49	0.789
	3	30 (1)	850 (3)	3 (3)	(3)	44.6	14.97	59.42	0.00	11.51	0.146
	4	60 (2)	650 (1)	2 (2)	(3)	49.7	9.47	43.56	0.03	9.74	0.672
	5	60 (2)	750 (2)	3 (3)	(1)	48.0	11.17	51.81	0.02	9.72	0.466
	6	60 (2)	850 (3)	1 (1)	(2)	51.2	15.79	49.21	0.00	14.20	0.563
	7	90 (3)	650 (1)	3 (3)	(2)	48.3	7.81	37.24	0.00	4.41	0.648
	8	90 (3)	750 (2)	1 (1)	(3)	50.0	10.11	39.30	0.00	16.30	0.645
	9	90 (3)	850 (3)	2 (2)	(1)	51.3	10.32	35.03	0.00	11.48	0.784
$K_1$	1.804	2.189	2.077	2.119							
$K_2$	1.701	1.900	2.245	2.000							
$K_3$	2.077	1.493	1.260	1.463							
R	0.376	0.696	0.985	0.656							

表 5 方差分析

Table 5 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值
A	0.025 2	2	0.012 6	0.309 6
B	0.081 5	2	0.040 8	1.001 2
C	0.185 1	2	0.092 6	2.274 0
D(误差)	0.081 4	2	0.040 7	1.000 0

$F_{0.05}(2, 2)=19.00$

### 2.6 最佳炮制工艺验证

根据正交试验选定的最佳炮制工艺进行 13 批 (CS1~CS13) 工艺验证, 选取各批号粒度在 0.5 cm 以下的净磁石块 100 g, 在 650 °C 下于马弗炉中煅烧 90 min 至红透, 立即投入规定量的米醋中, 反复煅淬 2 次, 取出干燥。按“2.2”项下方法对磁石药材及煅磁石饮片的 Fe 含量进行测定; 按“2.3.3”项下供试品制备方法进行制备, 按“2.3.1”项工作条

件下分别测定 5 种重金属含量, 具体结果见表 6。结果表明, 13 批磁石煅制前后 Fe 含量相对稳定, 未发生明显变化, 但 5 种重金属元素的含量均有不

同程度的降低, 各批煅磁石质量均符合《中国药典》2020 年版的要求, 说明实验确定的煅淬工艺稳定、可行。

表 6 13 批磁石药材与煅磁石饮片的 Fe 含量、重金属元素含量测定结果 ( $n=3$ )

Table 6 Results of determination of Fe content, heavy elements content in 13 batches of magnetite and processed magnetite ( $n=3$ )

编号	Fe/%		Pb/(mg·kg <sup>-1</sup> )		As/(mg·kg <sup>-1</sup> )		Cd/(mg·kg <sup>-1</sup> )		Hg/(mg·kg <sup>-1</sup> )		Cu/(mg·kg <sup>-1</sup> )	
	药材	饮片	药材	饮片	药材	饮片	药材	饮片	药材	饮片	药材	饮片
CS1	53.5	52.6	28.01	9.77	45.43	40.85	0.00	0.00	0.22	0.00	22.91	4.50
CS2	54.5	53.8	17.12	7.99	51.95	49.33	0.00	0.00	0.16	0.00	21.39	4.25
CS3	52.9	52.0	105.09	54.74	58.42	43.07	2.33	1.21	6.81	0.00	15.59	5.33
CS4	55.5	54.9	58.17	20.99	67.36	46.98	2.65	1.92	4.86	0.00	41.22	6.47
CS5	54.5	53.7	104.80	28.80	66.88	29.20	2.41	0.57	5.43	0.00	23.22	2.46
CS6	50.3	49.8	35.52	14.39	35.66	34.76	2.44	0.00	5.15	0.00	8.90	0.00
CS7	53.6	52.5	67.68	21.09	60.10	36.93	2.96	1.99	3.35	0.00	24.51	1.35
CS8	55.7	56.8	22.97	4.37	29.74	22.97	0.00	0.00	2.21	0.00	13.67	2.01
CS9	50.0	51.2	32.19	4.25	69.98	28.86	0.72	0.00	2.39	0.00	75.02	9.76
CS10	51.1	51.7	12.90	2.25	72.36	22.17	0.00	0.00	9.90	2.36	22.38	5.25
CS11	50.0	50.8	37.53	3.28	36.10	26.01	0.12	0.00	2.35	2.30	35.25	9.19
CS12	53.1	53.9	14.79	3.33	27.26	25.94	0.63	0.00	10.32	2.30	21.53	4.88
CS13	54.6	53.4	33.18	4.03	67.36	29.69	0.69	0.00	4.86	0.00	41.22	8.86

## 2.7 磁石煅制前后性状、重金属元素含量分析

**2.7.1 性状分析** 观察 13 批磁石煅制前后的性状: 磁石药材为灰黑色或褐色, 条痕黑色, 具金属光泽, 质坚硬, 具磁性, 有土腥气; 煅磁石饮片表面黑色, 质地酥脆, 无磁性, 有醋香气。药材与饮片性状见图 1。

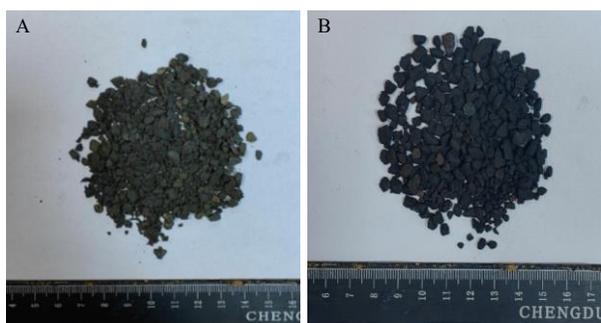


图 1 磁石药材 (A) 与煅磁石饮片 (B) 的性状

Fig. 1 character of magnetite (A) and processed magnetite (B)

**2.7.2 磁石煅制前后重金属元素含量分析** 由表 6 结果可知, 炮制后煅磁石饮片中 5 种重金属元素含量高低的顺序为  $As > Pb > Cu > Cd \approx Hg$ 。根据《中草药重金属限量国际标准 (ISO 18664: 2015)》规定的  $Pb \leq 10 \text{ mg/kg}$ 、 $Cd \leq 2 \text{ mg/kg}$ 、 $Hg \leq 3 \text{ mg/kg}$ 、

$As \leq 4 \text{ mg/kg}$ 、 $Cu \leq 1 \text{ mg/kg}$  的一致性限量指导值<sup>[17]</sup>, 煅磁石饮片的 Cd、Hg 含量在限量范围内, Cu 含量虽超过 ISO 规定标准, 但在《中国药典》2020 年版规定的一致性限量指导值  $Cu \leq 20 \text{ mg/kg}$  范围内<sup>[1]</sup>。煅磁石饮片中有 5 批 Pb 含量超标, 13 批 As 含量则均超过标准, As 含量比 ISO 规定的限量值高 5~10 倍。

## 2.8 磁石炮制前后重金属元素的健康风险评估

**2.8.1 危害识别** 煅磁石的安全风险主要来自其中所含有的重金属元素, Pb、Cd、As、Hg 是公认的重金属元素, 可导致蓄积性中毒<sup>[12]</sup>, Cu 虽是人体必需的微量元素, 但过量的铜可引起肝、肾、脑的损害<sup>[18]</sup>。

**2.8.2 危害特征描述** 根据毒理学或人群流行病学数据, 定量分析摄入重金属元素的暴露剂量与毒理学改变之间的关系, 推算出健康指导值 (health-based guidance values, HBGV)。根据世界卫生组织/联合国粮食及农业组织 (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations, WHO/FAO) 公布的部分重金属元素健康指导值, Cd 的 PTMI =  $25 \text{ } \mu\text{g/kg}$ 、Hg 的 PTWI =  $4 \text{ } \mu\text{g/kg}$ 、Cu 的 PMTDI =  $50 \sim 500 \text{ } \mu\text{g/kg}$  (本研究采纳 50

μg/kg)<sup>[19]</sup>。2010年JECFA取消了Pb和As的PTWI,因此本研究中Pb采纳WHO提出的成年人心血管效应毒性终点的收缩压基准剂量下限(BMDL<sub>01</sub>)为每日1.3 μg/kg,As采用导致肺癌发病率比本底值增长0.5%的基准剂量下限值(BMDL<sub>0.5</sub>)为每日3.0 μg/kg<sup>[17]</sup>。为方便计算,各元素Pb、As、Cd、Hg、Cu的HBGV统一折算分别为1.3、3.0、0.83、0.57、50 μg/kg。

**2.8.3 暴露评估 (exposure assessment, Exp)** 由于重金属元素半衰期较长,在人体中积蓄,对于其暴露评估通常为长期暴露评估,按公式(14)计算磁石炮制前后的日暴露量<sup>[20]</sup>。

$$Exp = EF \times ED \times IR \times C \times t / (AT \times W) \quad (14)$$

EF为暴露频率,ED为中药一生的暴露年限,根据国家食品安全风险评估中心中药消费调查问卷结果,EF的P<sub>95</sub>分位值为90 d/年,ED为20年<sup>[21]</sup>;IR为每日摄取药物量,根据规定,磁石入丸散剂每次1.5~3.0 g,此处按平均每天服用3.0 g计<sup>[22]</sup>;C为中药饮片重金属元素的测定值(mg/kg);t为经过煎煮等方式提取后重金属元素的转移率,本研究以煅磁石原粉入药为例,认为转移率为1;AT为平均寿命天数=365×70=25 550 d;W为人体质量,一般按63 kg计

**2.8.4 风险评估** THQ是美国环保局(US Environmental Protection Agency, USEPA)提出的一种用于评估人体通过食物摄取重金属风险的方法<sup>[23]</sup>。本研究使用THQ对磁石炮制前后重金属元素造成

的健康风险进行评估。结合本研究测定得到的重金属元素数据,及USEPA相关指导,对磁石生品、煅品中Pb、As、Cd、Hg、Cu的THQ进行计算,公式如式(15)。ISO规定,当THQ<1时,人体负荷的重金属元素量对人体健康未造成明显影响。结果见表7、8。由结果可知,磁石药材中有4批Pb的THQ>1,所有批次药材的重金属元素累积加和所得THQ>1。煅磁石中有1批Pb的THQ>1,所有重金属元素累积加和所得THQ>1的有4批,经分析,这4批均为原药材中重金属含量较高的批次。由此可见,磁石经过煅淬炮制后重金属元素的含量均明显下降,进而显著降低由此带来的健康风险(P<0.05),但原药材中重金属含量的高低可直接传递到饮片中去。

$$THQ = Exp \times 10 / HBGV \quad (15)$$

10为安全因子,表示每日由中药饮片及其制品中摄取的重金属元素的量不大于日总暴露量(包括食物和饮用水)的10%;HBGV为重金属元素的健康指导值(μg/kg)

**2.9 煅磁石饮片重金属元素残留限量理论值**

参照《中国药典》2020年版四部“中药有害残留物限量制定指导原则”(通则9302)“2.重金属及有害元素”项下,根据公式(16)计算重金属元素最大限量。经计算得出煅磁石饮片Pb、As、Cd、Hg、Cu的残留限量理论值依次为38.75、89.43、24.74、16.99、1490.42 mg/kg。经适当取整后,调整为40、

表7 磁石药材与煅磁石饮片中5种重金属元素的THQ值

Table 7 THQ of five heavy metals elements in magnetite and processed magnetite

编号	磁石药材 THQ 值						煅磁石饮片 THQ 值					
	Pb	As	Cd	Hg	Cu	累积 THQ	Pb	As	Cd	Hg	Cu	累积 THQ
CS1	0.72	0.51	0.00	0.01	0.02	1.26	0.25	0.46	0.00	0.00	0.00	0.71
CS2	0.44	0.58	0.00	0.01	0.01	1.05	0.21	0.55	0.00	0.00	0.00	0.76
CS3	2.71	0.65	0.09	0.40	0.01	3.87	1.41	0.48	0.05	0.00	0.00	1.95
CS4	1.50	0.75	0.11	0.29	0.03	2.68	0.54	0.53	0.08	0.00	0.00	1.15
CS5	2.70	0.75	0.10	0.32	0.02	3.88	0.74	0.33	0.02	0.00	0.00	1.09
CS6	0.92	0.40	0.10	0.30	0.01	1.72	0.37	0.39	0.00	0.00	0.00	0.76
CS7	1.75	0.67	0.12	0.20	0.02	2.75	0.54	0.41	0.08	0.00	0.00	1.04
CS8	0.59	0.33	0.00	0.13	0.01	1.06	0.11	0.26	0.00	0.00	0.00	0.37
CS9	0.83	0.78	0.03	0.14	0.05	1.83	0.11	0.32	0.00	0.00	0.01	0.44
CS10	0.33	0.81	0.00	0.58	0.02	1.74	0.06	0.25	0.00	0.14	0.00	0.45
CS11	0.97	0.40	0.00	0.14	0.02	1.54	0.08	0.29	0.00	0.14	0.01	0.52
CS12	0.38	0.30	0.03	0.61	0.01	1.33	0.09	0.29	0.00	0.14	0.00	0.51
CS13	0.86	0.75	0.03	0.29	0.03	1.95	0.10	0.33	0.00	0.00	0.01	0.44
平均值	1.13	0.59	0.05	0.26	0.02	2.03	0.36	0.38	0.02	0.03	0.00	0.78

表 8 磁石药材与煅磁石饮片累积 THQ 值独立样本 *t* 检验结果 ( $n = 13$ )

Table 8 Independent sample *t* test results of cumulative THQ value of magnetite and processed magnetite ( $n = 13$ )

品种	个案数	平均值	标准偏差	标准误差平均值	显著性
药材	13	2.05	0.97	0.27	$P < 0.05$
饮片	13	0.78	0.44	0.12	

90、25、17、1 500 mg/kg。13 批煅磁石中仅有 1 批 (CS3) Pb 超标, 其余重金属元素含量均在限量理论值范围内。

$$L = \text{HBGV} \times W \times \text{AT} / (M \times 10 \times \text{EF} \times \text{ED} \times t) \quad (16)$$

### 3 讨论

“情志”是中医学对情绪的特有称谓, 一方面作为病因可诱导身心疾病如失眠、抑郁、多梦、头痛等症状, 另一方面, 肝阳上亢患者易出现急躁、易怒等情绪反应, “情志”类病症往往病程较长、易复发<sup>[24]</sup>。目前, 临床常用的镇静、催眠、抗焦虑的西药如巴比妥类、苯二氮卓类、单胺类抗抑郁药等, 这些药物靶点单一, 长期服用易造成成瘾性、停药易复发等副作用。磁石作为中药矿物药中的一种, 有悠久的人用经验历史, 是中医临床上不可或缺的一味矿物药, 常用于惊悸失眠、头晕目眩等症的治疗, 现代研究表明磁石具有镇静安神、抗惊厥等药理作用。磁石具有特殊的结构形态和丰富的微量元素的不同赋存状态, 可多靶点起效, 发挥镇静安神的作用<sup>[25]</sup>。

但磁石药材质地坚硬, 临床多用煅磁石, 通过米醋煅淬后, 使其质地酥脆, 便于粉碎与调剂, 同时可降低或除去有害元素、无用杂质, 提高药用安全性、有效性<sup>[26]</sup>。磁石主要有效成分为 Fe, Fe 是机体必需的营养元素之一, 参与体内多种物质的合成, 是血红蛋白和肌红蛋白的主要活性成分, 是 Fe-S 结构酶、酪氨酸羟化酶等多种酶的重要组成部分, 参与多巴胺 (dopamine, DA) 合成, 对维持大脑的正常生理功能起着重要作用<sup>[27-28]</sup>, 是磁石镇惊安神、止血凝血药效的重要物质基础。磁石中含有的重金属元素 (Pb、As、Cd、Hg、Cu) 对人体健康有显著不良影响。在进行中药饮片炮制工艺筛选和质量评价时, 需结合有效性及安全性的指标综合评价, 因此本研究在磁石煅淬工艺中综合有效成分与有害成分, 运用 AHP 法结合熵权 TOPSIS 法的数学建模方法进行评价, 设计  $L_6(3^4)$  正交试验优化磁石炮制工艺参数, 可使结果更全面、客观、合理。最终确定

炮制工艺为煅烧温度 650 °C, 煅烧时间 90 min, 煅淬 2 次。经多批次工艺验证, 可见本实验优选得到的煅磁石最佳炮制工艺稳定可行。

矿物药重金属超标问题是影响其临床安全应用的一大掣肘。本研究结果表明磁石经过煅淬炮制后 Fe 含量变化不大, 但 5 种重金属元素的含量则均有不同程度得下降。这可能是因为炮制过程中, 部分  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (铁黑) 氧化变为  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  (铁红), 重金属元素 (或其化合物) 在经高温煅烧到醋淬骤冷的过程中随高温挥发或在醋中形成难溶的盐, 使含量降低。具体原因本课题组后续将结合 XRD、拉曼光谱等现代分析技术对物相、热性质等理化性质进行研究分析。

本研究首次对磁石炮制前后的重金属元素健康风险进行评估, 并对重金属最大限量理论值进行计算。结果表明, 煅磁石与磁石药材相比, 健康风险显著降低 ( $P < 0.05$ ), 煅磁石饮片中除有 1 批 (CS3) Pb 的 THQ > 1, 风险应予以关注, 其余批次的重金属元素 THQ 均 < 1, 不具非致癌风险, 4 批 (CS3 ~ CS5、CS7) 重金属元素 THQ 累加值 > 1, 存在非致癌风险。经分析, 这可能与不同产地、不同采挖批次原料药的元素相互富集程度、采挖的矿床形成成因各异有关, 需结合地质学、岩石学等学科进行综合分析<sup>[29]</sup>。由此可见, 磁石通过煅淬法炮制可有效降低重金属元素带来的健康风险, 但风险不能完全消除。因此矿物药在临床应用时, 应首先对原料药材的重金属含量进行严格把控, 充分研究产地、地质因素的影响, 再通过优化的炮制工艺等方法来降低重金属含量, 从而达到临床用药要求, 保证用药的安全性和有效性。

矿物药因其天然属性特征, 所含的重金属含量相较于植物药、动物药高, 目前, 现行版《中国药典》尚未对矿物药进行重金属元素限量的明确规定。本研究参照《中国药典》2020 年版四部“中药有害残留物限量制定指导原则”(通则 9302)“2. 重金属及有害元素”项下计算公式, 对煅磁石饮片以原粉入药的方式为例, 对其重金属元素最大限量理论指导值进行计算, 得到 Pb、As、Cd、Hg、Cu 的限量理论值依次为 40、90、25、17、1 500 mg/kg。本研究结果为特定用药人群的安全用药提供了一定的理论基础, 也为煅磁石饮片、含有磁石的中成药的质量标准的进一步完善以及临床用药的安全性和有效性的全面提高提供了科学的参考依据。

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: 384.
- [2] 朱禹奇, 张贵鑫, 吕铄言, 等. 矿物药磁石的炮制及药理作用研究进展 [J]. 矿物学报, 2022, 42(4): 541-546.
- [3] 孔丹丹, 闫卉欣, 李歆悦, 等. 苦参及其提取液中的重金属污染分析及其初步风险评估 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(2): 377-384.
- [4] Jacob J M, Karthik C, Saratale R G, *et al.* Biological approaches to tackle heavy metal pollution: A survey of literature [J]. *J Environ Manage*, 2018, 217: 56-70.
- [5] 崔红华, 李超英, 孟祥雪, 等. 磁石水飞炮制工艺及质量标准研究 [J]. 中成药, 2012, 34(8): 1570-1573.
- [6] 北京市药品监督管理局. 北京市中药饮片炮制规范 (2008年版) [S]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 323.
- [7] 林小明. 磁石炮制工艺的探讨 [J]. 中成药, 1993, 15(11): 19-20.
- [8] 傅兴圣, 许虎, 刘训红, 等. 正交试验优选磁石炮制工艺 [J]. 中国药房, 2012, 23(43): 4057-4058.
- [9] 刘书斌, 张宏武, 冯晓莉, 等. 基于AHP法优化的熵权TOPSIS模型对不同产地黄花菜药材质量的综合评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 168-174.
- [10] 赵小龙, 陈雁, 丁永刚, 等. 基于AHP-熵权-TOPSIS法对粮仓屋面隔热改造方案的决策分析 [J]. 中国粮油学报, 2023, 38(6): 12-21.
- [11] Li H B, Li M Y, Zhao D, *et al.* Oral bioavailability of As, Pb, and Cd in contaminated soils, dust, and foods based on animal bioassays: A review [J]. *Environ Sci Technol*, 2019, 53(18): 10545-10559.
- [12] Ejaz H W, Wang W, Lang M L. Copper toxicity links to pathogenesis of Alzheimer's disease and therapeutics approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7660.
- [13] 缪德仁, 李晓, 杨婉秋. 云南凤庆茶叶中铜、铅、锌、镉、铬和砷的健康风险评估 [J]. 昆明学院学报, 2019, 41(3): 56-60.
- [14] Traditional Chinese Medicine - Determination of heavy metals in herbal medicines used in Traditional Chinese Medicine: ISO 18664 [S]. 2015.
- [15] 王梦伟, 王梦珂, 李蒙恩, 等. 基于 AHP-熵权法的天南星饮片颜色与有效成分相关性研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(11): 2648-2652.
- [16] 王萍, 陈青莲, 吴新云. 正交法研究磁石炮制最佳工艺 [J]. 中成药, 1998, 20(12): 17-18.
- [17] 左甜甜, 张磊, 王莹, 等. 中药材及饮片中重金属及有害元素限量制定的探讨 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(4): 688-693.
- [18] 聂黎行, 钱秀玉, 蒋沁悦, 等. 中成药中重金属及有害元素残留分析、风险评估和限量制定建议 [J]. 药学学报, 2020, 55(11): 2695-2701.
- [19] 栾永福, 焦阳, 周广涛, 等. 脑立清丸中重金属及有害元素残留量测定、风险评估和限量制定 [J]. 药物分析杂志, 2022, 42(11): 1947-1953.
- [20] 左甜甜, 王莹, 张磊, 等. 中药中外源性有害残留物安全风险评估技术指导原则 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(10): 1902-1907.
- [21] 王彝白纳, 刘爱东, 李建文, 等. 11省市成年居民中药消费状况调查 [J]. 中国药事, 2017, 31(6): 666-672.
- [22] 内蒙古自治区药品监督管理局. 内蒙古蒙药饮片炮制规范 (2020年版) [S]. 内蒙古: 内蒙古人民出版社, 2020: 411.
- [23] 李晓琦, 王琪, 陈彦. 栀子和炒栀子中重金属含量测定及其健康风险评估研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2540-2545.
- [24] 李慧婷, 李远辉, 任桂林, 等. 中药挥发油防治情志疾病的研究现状及前景展望 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4031-4040.
- [25] 孙静均, 李舜贤. 矿物药药理机制剖析 [J]. 地球科学, 1989, 14(S1): 42.
- [26] 李文红. 中药醋制的方法和应用 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(14): 33-35.
- [27] 战春玲, 王庆宇, 李倩男, 等. 中草药中铁含量的测定与药效分析 [J]. 广东微量元素科学, 2007, 14(8): 25-27.
- [28] 刘淑花, 李世纪, 于开明. 磁石赭石微量元素及药理作用研究 [J]. 微量元素与健康研究, 2008, 25(4): 18-20.
- [29] 薛显英. 浅议化石、矿物药与环境地质的关系 [J]. 化工矿产地质, 2006, 28(3): 159-161.

[责任编辑 郑礼胜]