

ICP-MS法测定5种中药材粉剂中5种重金属的含量

高振杰^{1*},高红霞^{2#},刘英莉²,刘楠²(1.迁安市中医医院,河北迁安 064400;2.河北省煤矿卫生与安全实验室/华北理工大学公共卫生学院,河北唐山 063000)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3847-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.37

摘要 目的:测定唐山市市售5种主要中药材粉剂三七、当归、川芎、首乌、大黄中铅(Pb)、镉(Cd)、汞(Hg)、砷(As)、铜(Cu)5种重金属的含量。方法:采用微波消解-电感耦合等离子体质谱法进行测定,并采用单因子指数法和内梅罗综合指数法对中药材粉剂样品中的重金属污染进行评价;采用《药用植物及制剂进出口绿色行业标准》的重金属限量值评价样品重金属污染状况。结果:在5种12个批次的中药材粉剂样品中,重金属超标样品2个,分别是三七-3、川芎-2,样品超标率为16.7%,超标重金属为Cd、Hg,超标率分别为16.7%、8.3%;单因子指数>1的样品有三七-3中的Cd和Hg,川芎-2中的Cd,综合指数分别为1.06、0.81,污染水平分别为轻污染和警戒线水平。结论:唐山市市售中药材粉剂中存在一定程度的重金属污染。因此,有必要对中药材中的重金属含量进行更加严格的控制。

关键词 微波消解;电感耦合等离子体质谱法;中药材粉剂;重金属元素;污染;评价

Contents Determination of 5 Heavy Metals in 5 TCM Powders by ICP-MS

GAO Zhen-jie¹, GAO Hong-xia², LIU Ying-li², LIU Nan² (1.Qian'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Qian'an 064400, China; 2.Hebei Provincial Key Laboratory of Occupational Health and Safety/School of Public Health, North China University of Science and Technology, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To determine the contents of Pb, Cd, Hg, As and Cu in *Panax notoginseng*, *Angelica sinensis*, *Ligusticum chuanxiong*, *Fallopia multiflora* and *Rheum palmatum* commercially available in Tangshan. METHODS: Microwave digestion-inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) and single factor index and Nemerow comprehensive index were used to evaluate the heavy metal pollution in TCM powder samples; and the heavy metal limiting values in Green Trade Standards of Importing & Exporting Medical Plants & Prescriptions were used to evaluate the pollution of heavy metal samples. RESULTS: In the samples in 12 batches of 5 TCM powders, there were 2 heavy metal exceeded samples (*P. notoginseng*-3 and *L. chuanxiong*-2), the exceeded rate was 16.7%, exceeded indexes were Cd and Hg with the exceeded rates of 16.7% and 8.3%, respectively; heavy metals with Single factor index greater than 1 were Hg and Cd in *P. notoginseng*-3, and Cd in *L. chuanxiong*-2 with the composite indexes of 1.06 and 0.81, and pollution levels were slightly polluted and reaching warning level, respectively. CONCLUSIONS: Certain heavy metal pollution is found in TCM powder commercially available in Tangshan. Therefore, it is necessary to carry out more strictly control over the heavy metal content in Chinese herbal medicines.

KEYWORDS Microwave digestion; Inductively coupled plasma mass spectrometry; TCM powder; Heavy metal elements; Pollution; Evaluation

近年来,环境污染日趋严重,造成我国中药材存在不同程度的重金属污染^[1-2]。中药材中重金属含量过量,一方面会影响身体健康,另一方面也严重影响了我国中医药在国际上的形象和声誉,制约了中药的出口。目前,有学者对不同产地的中药材中的重金属进行了分析^[3-5],但是对市售中药材粉剂中的重金属污染研究的报道甚少。为了解唐山市市售中药材粉剂中重金属的残留污染情况,本研究采用微波消解-电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定了中药材粉剂三七、当归、川芎、首乌、大黄中铅(Pb)、镉(Cd)、汞(Hg)、砷(As)、铜(Cu)5种重金属的含量,并对其污染状况进行了评价。

* 主管药师。研究方向:中药材质量安全。电话:0315-7638148。E-mail:19853912@qq.com

通信作者:研究员。研究方向:环境污染与健康。电话:0315-3725957。E-mail:ghxgao@126.com

1 材料与方法

1.1 样品来源

所用样品于2013年11月购自唐山市几家大型药店,包括常用中药材粉剂三七(三七-1、三七-2、三七-3、三七-4)、当归(当归-1、当归-2、当归-3、当归-4)、川芎(川芎-1、川芎-2)、首乌(首乌-1)、大黄(大黄-1)共5种,12个批次,每个样品购买20~30 g。

1.2 仪器与试剂

MARS X System 高压密闭微波化学工作站(美国CEM公司);7500 a型ICP-MS仪(美国Agilent公司);AL204型电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司);Cu、Hg、As、Pb、Cd标准溶液(国家标准物质研究中心);硝酸为优级纯,水为超纯水。

1.3 样品处理

分别准确称取三七、当归、川芎、首乌、大黄样品各0.500 0 g,置于微波消解罐中,加入硝酸溶液8 ml,放置过夜后,进行微

波消解,微波消解参数为功率1 600 W, 120 ℃, 保持2 min; 150 ℃, 保持10 min; 180 ℃, 保持20 min。消解完毕后,于150 ℃ 驱赶残酸至剩余少许,转移至10 ml量瓶中,用1%硝酸溶液洗涤消解罐,合并至量瓶中,并稀释至刻度,混匀,备用。

1.4 ICP-MS分析条件

载气流速:1.07 L/min;射频功率:1 580 W;采样深度:5.2 mm;质量分辨率:0.65~0.8 amu;蠕动泵提升速度:0.5 r/min;雾室温度:2 ℃;氧化物: $CeO^+/Ce^+ < 0.5%$;双电荷离子: $Ce^{2+}/Ce^+ < 2%$;扫描方式:跳峰;重复次数:3次;积分时间:0.3 s。

依此条件测得5种金属元素的检测限为0.03~0.76 μg/L、相对标准偏差(RSD)为1.3%~3.4%、加标回收率为89.5%~108.1%,可满足分析要求^[6]。

1.5 评价方法与评价标准

分别采用单因子指数法和内梅罗综合指数法对中药材粉剂样品中的重金属污染进行评价。

单因子指数计算公式为: $P_i = C_i/S_i$ 。式中: P_i 为污染物*i*的单因子指数, C_i 为污染物*i*的实测值, S_i 为污染物*i*的评价标准值。

综合指数计算公式为: $P_n = \{(P_{max}^2 + P_{sav}^2)/2\}^{1/2}$ 。式中: P_n 为综合污染指数, P_{max} 为所有污染物单因子指数中的最大值, P_{sav} 为污染物单因子指数的平均值。

污染程度分级标准: $P \leq 0.7$,安全; $0.7 < P \leq 1$,警戒线; $1 < P \leq 2$,轻污染; $2 < P \leq 3$,中污染; $P > 3$,重污染。

本研究采用《药用植物及制剂进出口绿色行业标准》^[7]的重金属限量值评价样品重金属污染状况,该标准的限量值为Pb≤5.0 mg/kg, Cd≤0.3 mg/kg, Hg≤0.2 mg/kg, As≤2.0 mg/kg, Cu≤20.0 mg/kg。

2 结果

2.1 重金属含量

采用“1.4”项下分析条件对三七、当归、川芎、首乌、大黄样品进行重金属含量测定,结果见表1。

表1 中药材粉剂中5种重金属含量测定结果(mg/kg)

Tab 1 Results of contents determination of 5 heavy metals in TCM powder (mg/kg)

样品名称	产地	Pb	Cd	Hg	As	Cu
三七-1	云南	0.87	0.16	0.02	0.42	7.49
三七-2	云南	0.95	0.16	0.02	0.39	7.97
三七-3	云南	2.37	0.31*	0.26*	0.70	7.08
三七-4	云南	1.22	0.14	0.04	0.40	7.80
当归-1	甘肃	1.89	0.05	0.04	0.30	7.04
当归-2	甘肃	1.20	0.04	0.01	0.32	9.42
当归-3	甘肃	0.49	0.01	0.07	0.17	11.62
当归-4	甘肃	0.10	0.02	0.06	0.19	10.64
川芎-1	四川	1.38	0.22	0.02	0.13	16.74
川芎-2	四川	1.55	0.38*	0.01	0.68	19.73
首乌-1	广西	0.55	0.06	0.02	0.05	8.92
大黄-1	陕西	1.37	0.12	0.07	0.14	6.25
限量值		5.00	0.30	0.20	2.00	20.00

注:“*”表示超出《药用植物及制剂进出口绿色行业标准》的重金属限量值

Note: * means it exceeds the heavy metal limiting values in Green Trade Standards of Importing & Exporting Medical Plants & Prescriptions

由表1可见,在12个批次的中药材粉剂样品中,超出《药用植物及制剂进出口绿色行业标准》重金属限量值的样品有2个,分别是三七-3、川芎-2,超标率为16.7%。超标重金属为Cd、Hg,超标率分别为16.7%、8.3%,其余重金属含量未超标。

2.2 重金属污染评价

中药材粉剂中5种重金属污染评价详见表2。

表2 中药材粉剂中5种重金属污染评价

Tab 2 Pollution evaluation of 5 heavy metals in TCM powder

样品名称	单因子指数					综合指数	污染水平
	Pb	Cd	Hg	As	Cu		
三七-1	0.17	0.52	0.10	0.21	0.37	0.42	安全
三七-2	0.19	0.52	0.12	0.20	0.40	0.42	安全
三七-3	0.47	1.05	1.32	0.35	0.35	1.06	轻污染
三七-4	0.24	0.46	0.18	0.20	0.39	0.40	安全
当归-1	0.38	0.15	0.19	0.15	0.35	0.32	安全
当归-2	0.24	0.13	0.04	0.16	0.47	0.36	安全
当归-3	0.10	0.04	0.34	0.08	0.58	0.47	安全
当归-4	0.02	0.06	0.30	0.10	0.53	0.40	安全
川芎-1	0.28	0.74	0.10	0.06	0.84	0.66	安全
川芎-2	0.31	1.26	0.05	0.34	0.99	0.81	警戒线
首乌-1	0.11	0.21	0.11	0.02	0.45	0.34	安全
大黄-1	0.27	0.39	0.33	0.07	0.31	0.34	安全

由表2可见,单因子指数大于1的指标有三七-3中的Cd和Hg,单因子指数为1.05和1.32;川芎-2中的Cd,单因子指数为1.26;2个样品的综合指数分别是1.06、0.81,污染水平分别为轻度污染和警戒线水平,其余样品均属于安全水平。

3 讨论

本次研究以Pb、Cd、Hg、As、Cu 5种重金属为指标,对唐山市市售的三七、当归、川芎、首乌、大黄共5种中药材粉剂进行了重金属含量分析。结果,在12个批次的中药材粉剂中,样品超标率为16.7%,Cd和Hg的超标率分别为16.7%和8.3%。栾爽等^[5]对77种中药材中铅、镉残留量的测定显示,铅超标的品种占18.18%,镉超标品种占20.78%。陈怡和等^[8]测定了10种中药饮片片5种重金属元素的含量,结果35个样本中有18个样本的重金属含量超标(占51.4%),10种饮片片中有7种饮片的重金属含量超标(占70%)。表明我国中药材存在着不同程度的重金属污染,与本研究结果一致。

从重金属污染的评价结果来看,三七和川芎2个样品污染水平分别为轻污染和警戒线水平。有研究表明,重金属元素半衰期长,不易分解,易在人体内蓄积,当蓄积到一定含量时,可导致各种疾病发生^[9]。因此,有必要对中药材的重金属含量进行更加严格的控制。但关于其污染来源于中药材的生产环节还是粉剂的加工环节有待进一步研究。

参考文献

- [1] 先惠,王爱平.中药材中重金属污染现状以及防治措施[J].微量元素与健康研究,2013,30(4):24.
- [2] 刘毅,郑国灿,朱美文,等.不同产地枸杞中的微量元素含量分析[J].检验检疫学刊,2012,22(3):32.
- [3] 张俊清,符乃光,赖伟勇,等.海南广藿香等4种南药重金属含量研究[J].中国中药杂志,2006,31(12):1 018.
- [4] 孙艳,赵余庆.药食同源品中重金属的检测方法与思考[J].中草药,2011,42(11):2 351.

胰岛素注射液质量现状及相关标准研究

丁晓丽*,李湛军,辛中帅,张慧,梁成罡*(中国食品药品检定研究院,北京 100050)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3849-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.38

摘要 目的:为了解胰岛素注射液的质量现状及提高相关检验标准提供参考。方法:选取32批胰岛素注射液上市产品,根据本品法定检验标准(包括性状、鉴别、装量、可见异物、无菌及生物法测定效价)进行全检。另参照同类产品的法定检验标准,采用反相高效液相色谱法对其有关物质、含量及苯酚的量进行测定;采用高效液相分子排阻色谱法对其高分子蛋白质进行测定;采用原子吸收分光光度法对其锌含量进行测定。结果:按照法定标准进行检验,32批样品检验结果均符合规定。按照同类产品的法定标准进行检验,杂质A₂₁脱氨胰岛素的测定结果为15.6%~39.2%,全部超过同类产品5.0%的限度标准;含量测定结果为93.2%~102.7%;高分子蛋白质含量测定结果为0.5%~0.6%;苯酚的质量浓度测定结果为2.34~2.51 mg/ml;锌含量测定结果为12.3~14.8 μg/100 U。结论:胰岛素注射液现行法定检验标准缺少有关物质、含量测定等关键质控项目;相关上市产品高分子蛋白质、苯酚及锌含量控制较好;杂质A₂₁脱氨胰岛素含量普遍偏高,胰岛素主峰的稳定性较差。

关键词 胰岛素注射液;有关物质;含量测定;法定检验标准

Study on the Quality Status and Related Standards of Insulin Injection

DING Xiao-li, LI Zhan-jun, XIN Zhong-shuai, ZHANG Hui, LIANG Cheng-gang (National Institute for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the understanding of quality status of Insulin injection and improvement of related standards. METHODS: The statutory methods of Insulin injection were adopted to test 32 batches of samples (including appearance, identification, capacity, visible foreign matter, sterility and potency determination of biological method). Consulting specification of other similar products, RP-HPLC was conducted to determine the related impurities, content and phenol in samples; HPSEC was conducted to determine the high molecular weight proteins and atomic absorption spectrophotometry was conducted to determine the Zn content. RESULTS: Results of all the 32 batches of samples were qualified by the test of statutory methods. According to the method of other similar products, the determination result of A₂₁ desamido insulin was 15.6%-39.2% and generally greater than 5.0%, which was the highest limit of similar products; insulin was 93.2%-102.7%; protein polymer was 0.5%-0.6%; phenol was 2.34-2.51 mg/ml and Zn was 12.3-14.8 μg/100 U. CONCLUSIONS: The statutory specification of Insulin injection is short of many key specification items such as impurities and content determination; the contents of protein polymer, phenol and Zn were in good control; the contents of A₂₁ desamido insulin are generally high, and stability of insulin main peak is relatively poor.

KEYWORDS Insulin injection; Related impurities; Content determination; Statutory specification

1921年,Banting和Best首次成功提取胰岛素,使糖尿病的治疗成为可能;1923年,胰岛素开始应用于临床^[1]。从来源上,胰岛素制剂可分为动物胰岛素、人胰岛素和胰岛素类似物^[2]。胰岛素注射液是从动物(猪、牛或羊)胰脏中提取的^[3],属动物胰岛素,而由于动物胰岛素氨基酸序列与人胰岛素的差异^[4]以

及生产工艺本身的缺陷^[5],其对人体来说是异种蛋白,长期使用会引起不同程度的免疫反应^[6],易出现过敏反应和注射部位皮下脂肪萎缩等^[7]。2013年,艾美仕市场研究公司(IMS Health)市场调研数据显示,中国仍有10.2%的动物胰岛素使用量,其中中小城市占比高于大城市^[8]。笔者曾委托国家药品

[5] 栾爽,赵迎春,韩春晖,等.77种中药材中铅、镉残留量的测定与分析[J].中国药房,2015,26(12):1678.

[6] 郭爱民.卫生化学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2012:30-57.

[7] 对外贸易经济合作部.药用植物及制剂进出口绿色行业

标准[S].北京:中国标准出版社,2001:1-9.

[8] 陈怡和,祁雄,朱莹,等.中药房常用饮片重金属含量测定[J].中成药,2003,25(5):405.

[9] 卢进,申明亮.中药材重金属含量与控制[J].中医药管理杂志,1999,9(2):33.

* 助理研究员,硕士。研究方向:药物分析。电话:010-67095580。E-mail:dingxl1234@163.com

通信作者:研究员,博士。研究方向:分子生物学。电话:010-67095987。E-mail:liangchenggang@nicpbp.org.cn

(收稿日期:2014-12-10 修回日期:2015-02-09)

(编辑:余庆华)