

ICP-MS 半定量和全定量联合筛查小儿咳喘灵颗粒中元素

陈 荣, 张华锋
(苏州市药品检验检测研究中心, 江苏 苏州 215104)

摘要: **目的** ICP-MS 半定量和全定量联合筛查 26 批小儿咳喘灵颗粒中元素。**方法** 经微波消解后, 采用 ICP-MS 半定量法对 1~8 号样品进行全元素的扫描和浓度预估, 再利用全定量法对所有样品中部分含有量较高或重金属、有害元素等 22 种元素进行定量测定。**结果** 1~8 号样品中除 Ca、Fe、Ga、Na、Mg、K 元素外, 其他元素半定量测得值的相对偏差均小于±20%, 且 2 种测量模式下的浓度范围基本一致。参照 2015 年版《中国药典》中甘草、胶囊用明胶、硬脂酸等对重金属及部分有害元素的限值规定, 26 批样品 Pb、Cd、As、Hg、Cu 均在限度范围内, 但是 4~5、25~26 号样品中 Ni 超标, 4 号样品中 Cr 超标 7 倍。**结论** 该方法准确度较高, 操作简便, 与全定量相结合, 提高效率, 节约时间, 为中药制剂质量控制及有害元素的快速筛查、定量提供参考。

关键词: 小儿咳喘灵颗粒; 元素; 半定量; 全定量; 电感耦合等离子体质谱

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)11-2701-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.11.028

Element screening and quantification in Xiaoer Kechuanling Granules by ICP-MS with full and semi-quantitative methods

CHEN Rong, ZHANG Hua-feng
(Suzhou Municipal Institute for Drug Control, Suzhou 215104, China)

KEY WORDS: Xiaoer Kechuanling Granules; element; semi-quantitative; quantitative; ICP-MS

小儿咳喘灵颗粒是由麻黄、金银花、板蓝根、苦杏仁、石膏、甘草、瓜蒌 7 味药材, 经分步水提、醇沉、浓缩、制粒而成。主要用于治疗上呼吸道感染、咳嗽、气管炎等, 临床应用广泛^[1]。作为一种常见儿科用药, 其原药材种植、炮制、制剂生产加工、贮藏等过程中的重金属及毒性元素污染问题更应引起重视。

电感耦合等离子体质谱因其样品需求量少、动态范围极宽 (>10 个数量级)、极低的检出限 (达 ng/kg 级)、适用多种元素分析、可进行同位素鉴别及测定、干扰较少且易于消除等优点, 在医药、地质、环境等领域有非常重要的作用^[2]。半定量分析是根据各元素的响应因子, 对未知样品中所有元素进行粗定量。对于全定量来说, 半定量这一手段可以帮助更有针对性地检测元素、估算标准样品浓度范围、优化内标选择。目前针对中药材、中成

药的元素全定量分析已成为常规检验手段, 半定量分析在食品、环境等领域的应急监测中应用也时有报道^[3-4], 左甜甜等^[5]应用半定量方法筛查了 13 种中药材的重金属及有害元素, 但将半定量分析与全定量结合应用在中药制剂方面的报道较少。本实验以小儿咳喘灵为例, 经微波消解后, 采用 ICP-MS 半定量方法进行全元素的扫描和浓度预估, 再利用全定量方法对部分含有量较高或重金属、有害元素进行定量测定。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 7900 电感耦合等离子体色谱 (美国 Agilent 公司); CEM MARS6 微波消解仪 (美国培安公司); Mettler Toledo XS105DU 电子天平 (瑞士梅特勒托利多公司); Millipore Synergy 超纯水机 (美国密理博公司)。

1.2 试药

混合对照品溶液 (含 Ag、Al、As、

Ba、Be、Ca、Cd、Co、Cr、Cs、Cu、Fe、Ga、K、Li、Mg、Mn、Na、Ni、Pb、Rb、Se、Sr、Tl、U、V、Zn 各 10μg/mL，批号 3-148MKBY2)、内标溶液(含 Bi、Ge、In、Li、Lu、Rh、Sc、Tb 各 100 μg/mL，批号 3-189MKBY2)和调谐液(含 Ce、Co、Li、Mg、Tl、Y 各 1μg/L，批号 24-

19GST2)均购于美国 Agilent 公司，Hg 单元素对照品溶液(1000μg/mL，批号 174026-3)购于国家有色金属及电子材料分析测试中心。硝酸为 UP 级(苏州晶瑞化学股份有限公司)，水由 Millipore Syn-ergy 超纯水机制得。小儿咳喘灵颗粒为收集市售样品，涉及 12 个厂家，26 批次。具体信息见表 1。

表 1 样品信息
Tab.1 Information of samples

编号	厂家	批号	编号	厂家	批号	编号	厂家	批号
1	湖南 A 厂	1707033	10	四川 B 厂	161102	19	湖北 G 厂	170891
2	四川 B 厂	170507	11	吉林 F 厂	04171010	20	吉林 F 厂	04161201
3	江西 C 厂	161202	12	湖北 I 厂	20171106	21	湖北 G 厂	170217
4	四川 D 厂	171106	13	湖南 A 厂	171002	22	广东 J 厂	171102
5	重庆 E 厂	1706006	14	广东 J 厂	171102	23	湖北 K 厂	1710003Z
6	吉林 F 厂	04161214	15	湖北 G 厂	170888	24	湖北 K 厂	1710002Z
7	湖北 G 厂	170908	16	湖北 K 厂	1712004Z	25	四川 L 厂	170508
8	广西 H 厂	171101	17	广东 J 厂	171101	26	四川 L 厂	170206
9	四川 B 厂	171103	18	广东 J 厂	170503			

2 方法与结果

2.1 溶液制备

2.1.1 内标、参比溶液 精密量取质量浓度为 100 μg/mL 的内标溶液适量，加入 2% 硝酸配制成质量浓度分别为 1、100 ng/mL 的混合溶液，其中 1 μg/mL 溶液作为内标溶液，100 ng/mL 溶液作为半定量测定的参比溶液。

2.1.2 对照品溶液 精密量取混合对照品溶液适量，用 2% 硝酸溶液稀释成每 1 mL 含各元素均为 0、1、5、10、50、500 ng 的系列质量浓度混合对照品溶液。同时用 2% 硝酸溶液将汞单元素对照品溶液，稀释成每 1 mL 含汞 0、0.5、1、1.5、2 ng 的系列对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液 取供试品 0.4 g，精密称定，加入硝酸 8 mL，90 ℃ 预消解 30 min，放冷，密塞，微波消解（消解程序为 1 400 W，120 ℃，爬坡 5 min，保持 10 min；185 ℃，爬坡 10 min，保持 25 min，放冷，取出，用超纯水转移至 50 mL 量瓶中，并冲洗 3 次，定容，作为供试品溶液。同法制备空白对照品溶液。

2.2 半定量分析

2.2.1 半定量分析仪器参数 氦反应模式；采集方式为质谱图；峰型取 6 个点；积分时间 0.1 s；重复次数 1；扫描次数 100；半定量分析；样品提升速度 0.3 r/s，提升时间 20 s，稳定时间 20 s；等离子体流量 15 L/min；射频功率 1 550 W；载气流量 1.09 L/min。

2.2.2 半定量测定方法 检测包括 *m/z* 为 7 至

238 的所有质量数，依次采集仪器背景噪音（超纯水）、参比溶液、空白对照溶液、8 批样品溶液（编号 1~8）数据，以参比溶液元素响应值及浓度值，计算并更新半定量响应因子，用于 8 批样品的元素种类筛查及浓度测定。

2.2.3 半定量分析结果 8 批样品经半定量分析，显示元素 Li~U 中的 75 种元素的每秒计数（CPS 值）及浓度值，通过与背景噪音、空白对照的 CPS 值、浓度值比较，计算各同位素间 CPS 比值是否与其丰度比值对应等方式判定各个元素是否存在或有无定量必要。另外排除内标元素、部分非金属元素（N、P、S、O、Si 等），以及考虑到重金属元素及有害元素（Pb、Cd、As、Hg、Cu）筛查的必要，综上考虑，选择混合对照品溶液中 Ag、Al、As、Ba、Ca、Cd、Co、Cr、Cu、Fe、Ga、K、Mg、Mn、Na、Ni、Pb、Rb、Sr、V、Zn 以及单元素 Hg 进行定量测定。部分元素半定量结果见表 2。

2.3 全定量分析

2.3.1 全定量分析仪器参数 氦反应模式；峰型取 3 个点；重复次数 3；扫描次数 100；全定量分析；一般元素积分时间设置为 0.3 s，灵敏度度、难电离元素延长积分时间（Hg 为 2 s，As、Cd 为 1 s），采用虚拟内标进行内标修正，其余参数与半定量分析一致。

2.3.2 全定量分析方法 根据半定量分析中各元素浓度范围，结合对照品溶液线性范围，将供试品溶液用于 Ag、Al、As、Ba、Ca、Cd、Co、Cr、Cu、Fe、Ga、Mn、Ni、Pb、Rb、Sr、V、Zn 及 Hg

表 2 部分元素半定量测定结果 (mg/kg)

Tab. 2 Semi-quantitative results of several elements (mg/kg)

元素	浓度范围	中位数	元素	浓度范围	中位数
Li	0 ~0. 45	0. 21	Cu	0. 35~0. 81	0. 39
Na	76. 06 ~328. 69	188. 78	Zn	0. 70~6. 71	2. 18
Mg	212. 99 ~739. 74	282. 45	Ga	0. 05~2. 04	0. 37
Al	1. 83 ~12. 50	5. 68	As	0. 02~0. 67	0. 09
Si	39. 90 ~113. 94	56. 77	Br	0. 09~0. 22	0. 13
K	867. 62 ~4 020. 67	1 792. 61	Rb	1. 25~14. 06	4. 03
Ca	9. 65 ~89. 17	60. 67	Sr	0. 30~8. 89	3. 35
Ti	0 ~0. 07	0. 00	Mo	0. 04~0. 17	0. 09
V	0 ~0. 06	0. 00	Ag	0. 05~0. 09	0. 07
Cr	0. 04 ~16. 3	0. 07	Cd	0. 00~0. 02	0. 00
Mn	1. 12 ~9. 89	3. 56	Ba	0. 25~7. 08	1. 46
Fe	1. 41 ~22. 86	12. 17	Hg	0. 00~0. 01	0. 00
Co	0. 04 ~0. 24	0. 08	Pb	0. 00~0. 43	0. 09
Ni	0. 18 ~11. 39	0. 43			

的测定，另将供试品溶液再稀释 50 倍用于 Na、Mg、K 的测定。依次采集系列浓度混合对照品溶液、空白对照溶液、26 批样品溶液（编号 1~26）、50 倍稀释后的 26 批供试品溶液、系列浓度汞元素对照品溶液数据，同时引入内标监测仪器状态。

2. 3. 3 方法学

2. 3. 3. 1 线性关系和检出限 以对照品溶液质量浓度为横坐标 (X)、CPS 值为纵坐标 (Y)，进行回归，各元素线性关系良好。连续采集样品空白溶液 11 次，以其 CPS 值标准偏差的 3 倍所对应的质量浓度作为检出限，结果见表 3。

表 3 22 种元素线性关系及检出限

Tab. 3 Linear relationships and detection limit of twenty-two elements

元素	回归方程	r	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	检出限/(ng·mL ⁻¹)
¹⁰⁷ Ag	$Y=0.004\ 0X+4.911\ 7\times10^{-5}$	0.999 7	1~50	0.004
²⁷ Al	$Y=8.983\ 5\times10^{-4}X+0.003\ 1$	0.999 7	1~50	2.454
⁷⁵ As	$Y=0.007\ 1X+3.483\ 8\times10^{-5}$	1.000 0	1~50	0.003
¹³⁷ Ba	$Y=5.784\ 6\times10^{-4}X+2.066\ 8\times10^{-5}$	1.000 0	1~50	0.041
⁴⁴ Ca	$Y=7.837\ 5\times10^{-4}X+0.004\ 6$	1.000 0	1~50	0.465
¹¹⁴ Cd	$Y=0.005\ 7X+7.007\ 9\times10^{-5}$	1.000 0	1~50	0.002
⁵⁹ Co	$Y=0.124\ 2X+5.861\ 4\times10^{-4}$	0.999 7	1~50	0.001
⁵² Cr	$Y=0.061\ 3X+0.001\ 5$	1.000 0	1~50	0.019
⁶³ Cu	$Y=0.113\ 7X+0.006\ 0$	0.999 7	1~50	0.019
⁵⁶ Fe	$Y=0.043\ 2X+0.058\ 2$	1.000 0	1~50	0.387
⁷¹ Ga	$Y=0.010\ 4X+3.031\ 8\times10^{-5}$	1.000 0	1~50	0.008
²⁴ Mg	$Y=0.004\ 9X+0.014\ 0$	1.000 0	5~500	1.524
⁵⁵ Mn	$Y=0.018\ 9X+8.397\ 2\times10^{-4}$	0.999 9	1~50	0.028
²³ Na	$Y=0.012\ 3X+0.080\ 1$	1.000 0	5~500	1.784
⁶⁰ Ni	$Y=0.035\ 5X+0.001\ 5$	0.999 9	1~50	0.006
²⁰⁸ Pb	$Y=0.014\ 1X+4.658\ 0\times10^{-4}$	1.000 0	1~50	0.009
³⁹ K	$Y=0.001\ 9X+0.092\ 2$	1.000 0	5~500	1.710
⁸⁵ Rb	$Y=9.496\ 3\times10^{-4}X+3.797\ 6\times10^{-6}$	0.999 9	1~50	0.014
⁸⁸ Sr	$Y=9.294\ 9\times10^{-4}X+2.639\ 6\times10^{-4}$	1.000 0	1~50	0.078
⁵¹ V	$Y=0.043\ 8X+2.525\ 5\times10^{-4}$	1.000 0	1~50	0.006
⁶⁶ Zn	$Y=0.011\ 0X+0.004\ 8$	0.999 9	1~50	0.108
²⁰² Hg	$Y=0.002\ 2X+5.632\ 2\times10^{-5}$	0.999 5	0.5~2	0.002

2. 3. 3. 2 精密度试验 将 10 ng/mL 混合对照品溶液以及含汞为 1 ng/mL 对照品溶液，分别连续进样 5 次，计算出 22 种元素 RSD，除 K、Al、Ca、Hg 分别为 6.7%、6.1%、5.4%、5.7% 外，其他元素

为 0.2%~2.9%，表明仪器精密度良好。

2. 3. 3. 3 重复性试验 取编号 1（批号 1707033）的供试品，按“2.1.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，测定除 Na、Mg、K 外的其他元素，各

元素 RSD 为 0.4%~5.1%。将上述供试品溶液，分别稀释 50 倍，用于测定 Na、Mg、K，3 种元素 RSD 分别为 1.6%、0.8%、1.1%，表明该方法重复性良好。

2.3.3.4 加样回收率试验 将已知各元素含有量的编号 1 供试品取 6 份，精密加入 10 μg/mL 混合对照品溶液 200 μL，1 μg/mL 汞对照品溶液 25 μL，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，计算 22 种元素平均回收率，各元素加样回收率为 90.5%~115.1%。

2.3.4 全定量分析结果 22 种元素全定量测定结果见表 4~5，以全定量结果为真值，编号 1~8 号样品中除 Ca、Fe、Ga、Na、Mg、K 元素外，其他元素半定量测得值的相对偏差均小于±20%，且 2 种测量模式下的浓度范围基本一致。参照国际人用药物注册技术协调会议（ICH）Q3D 元素杂质指南，将测定元素分为 1 类（Pb、As、Cd、Hg）、2A 类（Co、Ni、V）、2B 类（Ag）、3 类（Ba、

Cr、Cu）、其他（Al、Ca、Fe、Ga、Mn、Rb、Sr、Zn、Na、Mg、K）^[6]。其中 1 类元素和 Cu 根据 2015 年版《中国药典》中对甘草等重金属含量及有害元素含量限定标准^[7]，26 批样品中，Pb 均小于 5 mg/kg；As 均小于 2 mg/kg；Cd 均小于 0.3 mg/kg；Hg 均小于 0.2 mg/kg；Cu 均小于 20 mg/kg。2A 类元素中 Co 均小于 0.4 mg/kg，V 均小于 0.1 mg/kg，参照 2015 年版《中国药典》对 Ni 的最严要求（≤1 mg/kg，辅料硬脂酸、氢化大豆油等），编号 4~5、25~26 均超过标准。2B 类 Ag 均小于 0.06 mg/kg，3 类中 Ba 元素含量编号 25~26 明显高于其他批次，此外这 2 个批次的 Pb、Al、Ca、Mn、Rb、Sr、Zn、Mg、K 均明显偏高，表明生产这 2 个批次的四川 L 厂在生产工艺上与其他厂家存在明显差异，原药材元素转移进入制剂中的量偏高。参照 2015 年版《中国药典》中对胶囊用明胶中铬的限值（不得过百万分之二），编号 4 的 Cr 含量超标了 7 倍。

表 4 26 批样品根据 ICH Q3D 分类 1 类~3 类元素测定结果（mg/kg）

Tab. 4 Full quantitative results of 1–3 types of elements according to the classification of ICH Q3D in twenty-six batches of samples（mg/kg）

编号	1 类				2A 类			2B 类	3 类		
	Pb	As	Cd	Hg	Co	Ni	V	Ag	Ba	Cr	Cu
1	0.391	0.104	0.009	0.005	0.067	0.433	0.056	0.053	6.733	0.059	0.769
2	0.159	0.567	0.005	0.004	0.061	0.518	0.029	0.048	2.755	0.090	0.381
3	0.019	0.050	0.024	0.006	0.041	0.338	0.015	0.044	2.339	0.052	0.332
4	0.278	0.087	0.007	0.010	0.330	11.112	0.065	0.051	1.212	16.384	0.385
5	0.070	0.154	0.008	0.003	0.141	1.355	0.022	0.033	0.890	0.094	0.291
6	0.081	0.082	0.004	0.007	0.060	0.378	0.016	0.047	0.419	0.05	0.328
7	0.273	0.070	0.006	0.010	0.073	0.566	0.013	0.049	2.278	0.02	0.558
8	0.009	0.027	0.003	0.004	0.028	0.181	0.005	0.052	1.285	0.016	0.408
9	0.163	0.164	0.003	0.004	0.036	0.566	0.002	0.047	0.424	0.017	0.342
10	0.001	0.228	0.005	0.006	0.045	0.426	0.018	0.043	1.482	0.033	0.317
11	0.010	0.042	0.003	0.004	0.048	0.358	0.001	0.047	0.164	0.021	0.303
12	0.001	0.020	0.002	0.003	0.014	0.177	0.001	0.046	0.044	0.013	0.240
13	0.076	0.113	0.006	0.005	0.058	0.336	0.028	0.001	4.152	0.034	0.59
14	0.420	0.039	0.004	0.004	0.050	0.323	0.001	0.001	1.116	0.025	0.415
15	0.191	0.050	0.002	0.004	0.063	0.484	0.012	0.001	2.867	0.015	0.291
16	0.001	0.048	0.000	0.005	0.042	0.256	0.011	0.001	0.297	0.014	0.115
17	0.205	0.041	0.000	0.004	0.050	0.324	0.001	0.001	2.391	0.02	0.161
18	0.128	0.040	0.000	0.003	0.047	0.318	0.001	0.001	2.184	0.009	0.16
19	0.123	0.039	0.000	0.004	0.053	0.371	0.005	0.001	0.570	0.013	0.137
20	0.001	0.198	0.000	0.003	0.058	0.450	0.012	0.001	0.400	0.060	0.091
21	0.012	0.022	0.000	0.004	0.025	0.339	0.001	0.001	1.096	0.018	0.229
22	1.062	0.039	0.000	0.028	0.047	0.327	0.001	0.001	1.065	0.041	0.156
23	0.210	0.042	0.000	0.007	0.046	0.326	0.023	0.001	0.761	0.041	0.182
24	0.233	0.063	0.000	0.005	0.047	0.405	0.021	0.001	1.742	0.037	0.200
25	1.948	0.261	0.009	0.016	0.356	2.168	0.049	0.001	67.645	0.115	1.169
26	1.305	0.305	0.021	0.009	0.326	2.649	0.083	0.001	28.641	0.22	0.972

表 5 26 批样品中其他 11 种元素测定结果

Tab. 5 Full quantitative results of other eleven elements in twenty-six batches of samples

编号	其他/(mg·kg ⁻¹)										
	Al	Ca	Fe	Ga	Mn	Rb	Sr	Zn	Na	Mg	K
1	11.411	61.168	41.234	0.006	3.525	3.817	8.223	2.139	352.214	509.501	6261.691
2	9.476	60.697	26.915	0.004	4.334	4.232	5.911	3.912	277.47	462.014	3401.403
3	3.918	73.540	10.928	0.002	9.796	4.763	5.401	6.220	249.825	411.016	3109.908
4	8.336	54.458	71.400	0.008	6.995	5.770	5.694	1.945	1461.677	723.355	4002.383
5	6.986	51.401	20.090	0.004	10.496	13.639	3.148	3.246	587.999	1205.557	7055.708
6	2.439	26.798	4.629	0.003	2.115	3.846	0.926	1.593	161.836	552.664	2485.726
7	3.656	28.836	5.272	0.003	3.516	5.436	2.502	1.947	308.793	520.508	3846.687
8	5.219	52.698	10.826	0.002	2.791	1.336	7.817	0.749	55.938	227.244	1686.256
9	1.862	23.027	4.882	0.001	1.388	2.391	3.120	1.469	465.809	296.899	2665.117
10	5.807	101.460	25.319	0.003	3.747	5.471	8.358	3.595	400.393	402.096	3987.859
11	0.789	11.439	1.320	0.002	1.025	3.720	0.305	1.173	231.580	444.340	2017.964
12	1.139	5.341	1.456	0.001	1.535	1.501	0.143	0.491	252.062	111.168	1128.707
13	8.613	54.545	18.821	0.005	3.586	3.057	7.384	1.854	365.624	453.604	6854.794
14	2.370	11.542	19.252	0.003	3.078	2.726	0.781	1.177	314.211	386.027	2256.381
15	2.902	24.328	4.549	0.001	2.861	5.141	1.897	1.402	296.529	373.851	3615.003
16	1.550	8.686	2.743	0.001	1.170	2.721	0.441	0.895	189.096	181.737	2241.029
17	3.368	15.226	6.193	0.003	3.889	2.644	0.901	1.042	118.084	283.552	2006.420
18	7.993	14.289	3.679	0.002	3.617	2.535	0.834	1.040	124.429	274.323	2012.713
19	1.275	11.294	2.329	0.003	1.640	4.151	0.658	1.115	226.166	281.695	2751.259
20	1.808	23.273	4.161	0.002	2.693	4.477	0.757	1.293	172.346	498.735	2450.229
21	1.663	24.681	3.327	0.002	1.776	2.830	2.084	0.911	137.409	225.769	2202.677
22	2.547	12.242	6.443	0.002	3.084	2.631	0.740	1.362	308.750	384.271	2297.194
23	4.029	22.763	8.112	0.003	2.267	2.891	1.601	1.034	449.791	242.728	2526.327
24	2.623	18.392	5.829	0.003	1.938	3.347	1.299	1.109	543.437	215.731	2623.486
25	18.850	568.770	46.277	0.009	36.344	23.560	34.520	9.447	576.379	3367.271	16650.400
26	29.487	861.220	59.926	0.014	35.726	26.358	51.339	8.784	1818.681	3579.996	20313.440

3 讨论

本实验采用微波消解法联合 ICP-MS 对小儿咳嗽灵颗粒进行了半定量全元素扫描和全定量测定。半定量测定结果，为全定量中元素种类选择和对照品溶液浓度配制提供了参考。将 2 种模式下的定量结果进行比较，半定量能给出较为准确的元素浓度范围，本实验中除 Ca、Fe、Ga、Na、Mg、K 外，其他元素的准确率均达到 80% 以上，这可能与参比溶液元素种类以及供试品中元素浓度与之接近程度相关，参比元素种类越多、范围分布越广，获得的半定量结果就越加准确^[8]。供试品中如 Na、K、Mg、Ca 等常量元素浓度远远高于参比浓度，半定量值相对误差就会偏大。

全定量对照品溶液的配制，直接关系定量结果的准确性，由于各元素间量相差数个数量级，要兼顾痕量、微量、常量元素的准确测定，势必要扩大标准曲线线性范围。但考虑到标准曲线的权重，本实验分 2 步稀释，第 1 次稀释 50 倍用于痕量、微量元素测定，在标准曲线中去除最高点(500 ng/mL)再进行线性拟合，第 2 次再稀释 50 倍用于常量元

素测定，在标曲中去除最低点（1 ng/mL）后进行线性拟合。所有检测元素在线性范围内线性关系良好（ $r\geq 0.9995$ ）。

本实验参考 2015 年版《中国药典》部分药材和辅料中对重金属元素及有害元素的限值规定，发现部分样品存在 Cr、Ni 超标，而且集中在个别厂家，提示该厂家的药材来源存在问题，也可能在生产过程引入了金属催化剂铬和镍。参照美国 NSF/ANSI 173-2010 标准中有关“膳食补充剂”原材料中重金属限值规定（ $Cr^{6+}\leq 2.0\text{ }\mu\text{g/g}$ ）^[9]，该厂家样品中毒性较高的 Cr^{6+} 是否超标还需进一步确证，可通过联用液相或离子色谱等方法实现^[10]。由于本实验共定量测定了 22 种元素，并未全部覆盖 USP 232/233 和欧洲药物评审委员会（EMA）收录的全部元素杂质及金属催化剂^[11]，如 Pt、Ir、Ru、Rh、Os 等，在缺乏相应对照品溶液的情况下，对于一些问题比较突出的样品，可以单独进行半定量扫描，验证有无其他元素残留。

小儿咳嗽灵颗粒的现行标准中并无重金属及有害元素的限度规定^[12-13]，如不对其进行扩大范围

的元素测定，很难发现其他有害元素的残留。但目前针对中药制剂的有害元素残留量并无统一规定，2015 年版《中国药典》仅对部分中药限制了 Pb、Cd、As、Hg、Cu 的量，ICH Q3D 元素杂质指南亦不适用于中药制剂，因此建立中药材和中药制剂范围较广的有害元素限量标准势在必行。

本实验建立的 ICP-MS 半定量筛查方法准确度较高，操作简便，与全定量相结合，检查 26 批小儿咳喘灵颗粒的元素种类及部分元素含量，为中药制剂特别是在成分复杂、有害元素种类未知的情况下，提供范本。也为中药制剂质量控制及有害元素的快速检测提供依据。

参考文献：

[1] 郑艳青, 马 斐, 张 静, 等. 小儿咳喘灵颗粒中金银花的质量分析[J]. 中成药, 2015, 37(12): 2660-2664.

[2] 徐文峰, 金鹏飞, 徐 硕, 等. 电感耦合等离子质谱在药物分析中的应用[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(12): 2123-2132.

[3] 于 趁, 艾连峰, 马育松, 等. 基于电感耦合等离子体质谱技术的乳制品中多种元素的半定量分析方法[J]. 食品安全质量检测学报, 2016, 7(2): 755-761.

[4] 沈沁怡, 徐蓬蓬, 季彦璠, 等. ICP-MS 半定量分析在应急

监测中的应用研究[J]. 环境科学与管理, 2014, 39(2): 132-136.

[5] 左甜甜, 李耀磊, 李永鹏, 等. 电感耦合等离子体质谱法半定量快速筛查 13 种中药材中重金属及毒性元素[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(12): 2238-2244,

[6] 姜小林, 董素萍, 舒靖能. ICH Q3D 新药制剂元素杂质评估及控制的要点解读[J]. 中国药事, 2017, 31(8): 854-860.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 87.

[8] 吴文辉, 冯 健, 潘 新, 等. ICP-MS 半定量分析箭叶淫羊藿中重金属元素种类[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(8): 56-60.

[9] NSF. International standard/american national standard for dietary supplements (NSF/ANSI 173-2010) [S].

[10] 张更宇, 吴 超, 邓宇杰. 电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 联用技术的应用及展望[J]. 中国无机分析化学, 2016, 6(3): 19-26.

[11] Fischer L, Zipfel B, Koellensperger G, *et al.* Flow injection combined with ICP-MS for accurate high throughput analysis of elemental impurities in pharmaceutical products according to USP<232>/<233>[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 95: 121-129.

[12] YBZ08702004, 小儿咳喘灵冲剂[S].

[13] YBZ01852005, 小儿咳喘灵颗粒[S].

五子衍宗丸中药物盐制前后的药效分析

张 希¹, 杨 卓^{1,2}, 陈志敏¹, 李文兵³, 周海婷¹, 权 亮¹, 胡昌江^{1*}

(1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137; 2. 成都市妇女儿童中心医院药学部, 四川 成都 611137; 3. 四川新绿色药业科技发展有限公司, 四川 成都 611930)

摘要：**目的** 以五子衍宗丸为基础，分析覆盆子五味子盐制前后对肾虚大鼠温肾助阳作用的影响。**方法** 通过雷公藤多苷建造肾虚精亏型生精障碍大鼠，以单味筛选药入复方来研究对肾精亏虚证大鼠的治疗改善作用；采用 HPLC 对生品及其炮制品复方共有 HPLC 图谱进行比较。**结果** 与模型组相比，盐制组能显著提高对雷公藤多苷所致的肾精亏虚证生精障碍型大鼠的精子密度与精子活率 ($P<0.05$)，同时对大鼠的睾丸与精囊腺脏器指数具有显著改善作用 ($P<0.05$)；五子衍宗丸生品同炮制品复方 HPLC 色图谱 254 nm 下标记 32 个共有峰，360 nm 下标记 31 个共有峰；未发现成分的新增或消失，但存在分量上的变化。**结论** 该方法简单，重复性好，初步为五子衍宗丸中药物的质量标准奠定基础，证实了五子衍宗丸中药物盐制能增强疗效的科学性。

关键词：五子衍宗丸；覆盆子；五味子；盐制；HPLC

中图分类号： **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2019)11-2706-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.11.029

收稿日期：2018-11-02

基金项目：国家自然科学基金 (8177140760)

作者简介：张 希 (1994—)，女，硕士生，研究方向为中药炮制与制剂。E-mail: 992786224@qq.com

*** 通信作者：**胡昌江 (1952—)，男，教授，博士生导师，主要从事中药炮制原理与质量标准研究。Tel: 13980980796, E-mail: hhccjj@hotmail.com