

- 90-94.
- [21] 全正香, 魏立新, 杜玉枝, 等. 藏药南寒水石结构成分及热稳定性分析[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 691-693.
- [22] 胡 莲. ICP-MS法比较矿物类中药在传统饮片和中药配方颗粒中微量元素的含量[J]. 北方药学, 2016, 13(11): 1-3.
- [23] 周 杰, 黄群莲, 胡 莲, 等. ICP-MS法测定6种矿物类中药中微量元素含量[J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(6): 32-35.
- [24] 黄作明, 黄 珣. 微量元素与人体健康[J]. 微量元素与健康研究, 2010, 27(6): 58-62.
- [25] 张秀云. 矿物药化学成分及药理研究进展[J]. 化工时刊, 2012, 26(5): 37-39.

## 顶空毛细管气相色谱法测定雷公藤多苷片中残留溶剂

何风艳, 何 轶, 王 峰, 王亚丹, 戴 忠\*, 马双成\*  
(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

**摘要:** 目的 建立顶空毛细管气相色谱法测定雷公藤多苷片中甲醇、乙醇、氯仿、环己烷4种有机溶剂的残留量。方法 雷公藤多苷片*N*、*N*-二甲基甲酰胺溶液的分析采用DB-624毛细管柱(0.32 mm×30 m, 1.8 μm); 程序升温; FID检测器。结果 4种溶剂分离效果良好, 甲醇、乙醇、氯仿、环己烷在各自范围内线性关系良好( $r>0.9994$ ), 平均回收率分别为104.2%、108.0%、107.3%和104.7%。对10家企业的15批雷公藤多苷片进行检测, 6批样品乙醇残留量和1批样品氯仿残留量超出《中国药典》规定限度。结论 该方法简便快速, 结果可靠, 可用于雷公藤多苷片中有机溶剂残留量的检测。

**关键词:** 雷公藤多苷片; 甲醇; 乙醇; 氯仿; 环己烷; 残留溶剂; 顶空毛细管色谱法

中图分类号: R284.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)08-2260-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.053

雷公藤多苷片为雷公藤多苷加辅料制成的片剂, 具有抗炎及免疫抑制的作用<sup>[1]</sup>, 临床广泛用于类风湿性关节炎<sup>[2-3]</sup>、肾病综合征<sup>[4-6]</sup>、慢性荨麻疹<sup>[7-8]</sup>、银屑病<sup>[9-10]</sup>等疾病的治疗。其主药雷公藤多苷主含二萜内酯、生物碱、三萜等活性成分, 是由卫矛科雷公藤属植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的去皮根芯木质部加水或乙醇、氯仿提取及硅胶柱色谱分离得到的脂溶性成分混合物<sup>[11-14]</sup>。由于雷公藤多苷制备过程中使用了多种有机溶剂, 为了评价制剂质量, 保证用药安全, 本研究参照《中国药典》相关指导原则<sup>[14]</sup>, 采用顶空毛细管气相色谱法对制剂中4种有机溶剂残留量进行了测定。

### 1 材料

7890B气相色谱仪、7697A顶空进样器、FID检测器(美国Agilent公司); *N*、*N*-二甲基甲酰胺(色谱纯, 国药集团化学试剂有限公司); 甲醇、环己烷(色谱纯, 美国赛默飞世尔科技有限公司); 无水乙醇, 氯仿(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司)。雷公藤多苷片15批, 来自10家企业。

### 2 方法与结果

2.1 色谱条件 B-624毛细管柱(30 m×0.32 mm, 1.8 μm); 检测器FID; 柱体积流量1.5 mL/min; 柱温程序升温, 起始温度40℃, 保持5 min, 再以10℃/min升温至220℃; 进样口温度230℃; 检测器温度300℃; 载气为高纯氮; 顶空加热箱90℃, 平衡时间30 min; 定量环100℃, 传输线110℃。理论塔板数以氯仿峰计算不低于10 000。色谱图见图1。

#### 2.2 溶液制备

2.2.1 对照品溶液 精密称取甲醇、乙醇、氯仿、环己烷对照品适量, 加*N*、*N*-二甲基甲酰胺制成每1 mL分别含2.4、3.4、2.1、2.2 mg的溶液, 作为对照品贮备液。取对照品贮备液适量, 加*N*、*N*-二甲基甲酰胺稀释得到每1 mL含甲醇0.001 8 mg、乙醇0.96 mg、氯仿0.14 mg、环己烷0.023 mg的混合溶液, 作为对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 取本品1.0 g, 精密称定, 置10 mL顶空瓶中, 精密加入*N*、*N*-二甲基甲酰胺3 mL, 密封瓶口, 涡旋混匀, 即得。

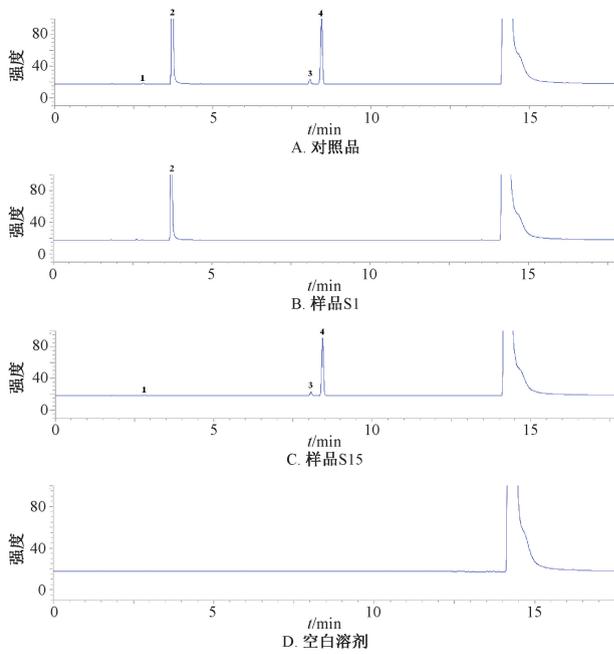
2.3 线性关系考察 取对照品贮备液, 加*N*、*N*-二甲基甲酰胺逐级稀释, 得到系列溶液, 分别吸取各溶液, 进样测

收稿日期: 2020-01-13

作者简介: 何风艳(1986—), 女, 硕士, 副研究员, 从事中药质量控制研究。Tel: (010) 67095424, E-mail: hfy\_198616@163.com

\* 通信作者: 戴 忠(1963—), 男, 博士, 研究员, 从事中药质量控制研究。Tel: (010) 67095268, E-mail: daizhong@nifdc.org.cn

马双成(1966—), 男, 博士, 研究员, 从事药物分析及中药学研究。Tel: (010) 53852076, E-mail: masc@nifdc.org.cn



1. 甲醇 2. 乙醇 3. 氯仿 4. 环己烷

图1 各成分GC图

定。以质量浓度为横坐标 (X)，峰面积为纵坐标 (Y)，进行线性回归，结果见表1。

2.4 精密度试验 精密移取对照品溶液 3 mL，置 10 mL 顶空瓶中，在“2.1”项条件下连续进样 6 次，测得甲醇、乙醇、氯仿和环己烷峰面积 RSD 分别为 2.5%、2.0%、2.2%、2.9%，表明仪器精密度良好。

2.5 重复性试验 取雷公藤多苷片 (S1) 约 1.0 g，精密称定，平行 6 份，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项条件下进样，结果甲醇含量低于线性范围，乙醇含量为 0.24%，RSD 分别为 1.5%，表明该方法重复性良好。

取雷公藤多苷片 (S15) 约 1.0 g，精密称定，平行 6 份，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项条件下进样，结果乙醇含量低于线性范围，甲醇、氯仿和环己烷的含量分别为 0.000 33%、0.029%、0.006 0%，RSD 分别为 4.2%、1.5%、0.2%，表明该方法重复性良好。

2.6 加样回收率试验 取雷公藤多苷片 (S1) 约 0.5 g，精密称定，平行 6 份，置 10 mL 顶空瓶中，精密加入每 1 mL 含乙醇 0.427 mg/mL 的对照品溶液 3 mL，涡旋混匀，

表1 各成分线性关系

成分	回归方程	线性范围/(mg·mL <sup>-1</sup> )	r	LOD/(mg·mL <sup>-1</sup> )	LOQ/(mg·mL <sup>-1</sup> )
甲醇	Y=992.84X-1.686 7	0.94×10 <sup>-3</sup> ~2.4	1.000 0	0.094	0.31
乙醇	Y=1 010.1X+4.424 3	1.7×10 <sup>-3</sup> ~3.4	0.999 4	0.28	0.86
氯仿	Y=182.45X+0.094 7	1.7×10 <sup>-3</sup> ~2.1	1.000 0	0.83	1.7
环己烷	Y=15 037X+2.524 6	8.6×10 <sup>-4</sup> ~2.2	1.000 0	8.6×10 <sup>-3</sup>	2.9×10 <sup>-3</sup>

在“2.1”项条件下进样测定，计算回收率，结果见表2。

取雷公藤多苷片 (S15) 约 0.5 g，精密称定，平行 6 份，置 10 mL 顶空瓶中，精密加入每 1 mL 分别含甲醇、氯

仿、环己烷 0.577、0.046、9.11 μg/mL 的对照品溶液 3 mL，涡旋混匀，在“2.1”项条件下进样，计算回收率，结果见表2。

表2 各成分加样回收率试验结果 (n=6)

成分	原有量/μg	加入量/μg	测得量/μg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/ %
甲醇	1.681	1.732	3.424	100.6	104.2	3.3
	1.664		3.573	110.2		
	1.691		3.514	105.2		
	1.698		3.454	101.4		
	1.676		3.484	104.4		
	1.699		3.484	103.1		
氯仿	149.6	139.4	299.3	107.4	108.0	1.0
	148.1		297.6	107.2		
	150.4		302.4	108.9		
	151.1		302.9	109.0		
	149.1		297.9	106.7		
	151.2		302.9	108.8		
环己烷	30.65	27.33	60.42	108.9	107.3	1.4
	30.34		59.92	108.2		
	30.83		59.56	105.1		
	30.95		60.09	106.6		
	30.55		60.16	108.3		
	30.98		60.18	106.8		
乙醇	1 226	1 280	2 539	102.6	104.7	1.2
	1 225		2 569	105.0		
	1 227		2 562	104.3		
	1 211		2 571	106.2		
	1 232		2 575	104.9		
	1 240		2 587	105.2		

2.7 检测限及定量限 取对照品贮备液,加*N,N*-二甲基甲酰胺逐级稀释,精密吸取3 mL至10 mL顶空瓶中,测定信噪比,以信噪比为3时的溶液浓度作为检出限,以信噪比为10时的溶液浓度作为定量限,结果见表1。

2.8 样品含量测定 取雷公藤皂苷片15批,在“2.1”项条件下进样,结果见表3。

表3 雷公藤多苷片中残留溶剂测定结果 (%)

编号	厂家	批号	甲醇	乙醇	氯仿	环己烷
S1	A	20181002	<sup>a</sup>	0.24	-	-
S2	B	1811134B	<sup>a</sup>	0.96	-	-
S3	B	1810138B	<sup>a</sup>	0.63	-	-
S4	B	1903127B	<sup>a</sup>	0.86	-	-
S5	B	1901113B	<sup>a</sup>	0.74	-	-
S6	B	1808132B	<sup>a</sup>	0.64	-	-
S7	B	1703139B	<sup>a</sup>	0.76	-	-
S8	C	170805	<sup>a</sup>	0.16	<sup>b</sup>	-
S9	D	1458012	<sup>a</sup>	0.008 0	-	-
S10	E	20180104	<sup>a</sup>	0.016	-	-
S11	F	180801	<sup>a</sup>	0.012	-	-
S12	G	20181001	<sup>a</sup>	0.046	-	-
S13	H	180702	<sup>a</sup>	0.019	-	-
S14	I	190102	<sup>a</sup>	0.015	<sup>b</sup>	-
S15	J	170802	0.000 33	<sup>a</sup>	0.029	0.006 0

注:<sup>a</sup>表示低于线性范围(最低线性范围对应甲醇含量0.000 28%,乙醇含量0.000 51%);<sup>b</sup>表示低于定量限(定量限对应氯仿含量0.000 51%)。-表示未检出。

### 3 讨论

传统的直接进样法气化温度较高,样品可能在气化过程中分解,并且色谱分离易受样品基体干扰。顶空进样法使用较低的平衡温度,抽取气液平衡后的气体成分进行色谱分析,可以有效减少基体干扰。实验曾采用直接进样,残留溶剂色谱峰受基体影响而峰型较差,采用顶空进样可有效改善峰型,因此实验中使用顶空进样法。

顶空进样法中,常用溶剂包括水、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷等。雷公藤多苷为脂溶性混合物,以*N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂,可快速溶解主药及其残留溶剂,利于检测。同时,雷公藤多苷制备过程中可能使用的有机溶剂主要为非高沸点溶剂,*N,N*-二甲基甲酰胺沸点适宜,可满足测定要求。

实验中比较了不同顶空加热温度(70、80、90℃)和加热时间(20、30、40 min)对残留溶剂测定的影响。结果表明,随着加热温度升高,溶剂峰面积呈增加的趋势,而不同加热时间对测定影响不大,最终选择90℃下加热30 min。

随着药品安全性保障工作的提升,制剂及药用辅料中残留溶剂的检测日益受到重视。2020年版《中国药典》一部中三七皂苷、三七总皂苷等3个提取物和心脑血管片、正清风痛宁片等7个制剂品种(或主药原料)已对残留溶剂进行检测。这些品种的生产工艺均涉及有机溶剂提取或大孔树脂使用。雷公藤多苷由卫矛科雷公藤属植物雷公藤的去皮根芯木质部加水或乙醇、氯仿提取及硅胶柱色谱分

离得到<sup>[11-14]</sup>。实验中发现雷公藤多苷片中存在甲醇、乙醇、氯仿、环己烷4种有机溶剂。参考文献[11,14],主药雷公藤多苷提取过程中可能用到乙醇和氯仿;甲醇、氯仿、环己烷都是硅胶柱色谱纯化过程中常用的有机溶剂。此外,乙醇还是片剂制备中常用的润湿剂。主药生产及片剂制备工艺可能引入此4种有机溶剂。

《中国药典》规定药品中甲醇、乙醇、氯仿、环己烷的限度分别为0.3%、0.5%、0.006%和0.388%<sup>[15]</sup>。对10个厂家15批样品的测定结果表明,B厂家6批样品乙醇含量超出限度(0.63%~0.96%),J厂家1批样品氯仿含量超出限度(0.029%),存在有机溶剂残留超标情况。2种超标溶剂中,氯仿被国际癌症研究机构列为2B类,为疑似致癌物,危害较高<sup>[16]</sup>,应引起重视。根据本实验结果,建议厂家进一步完善生产工艺,其他类似中药制剂也应以此为鉴,加强对残留溶剂的监控,以避免过量有机溶剂残留对人民用药安全带来的不利影响。

### 参考文献:

[1] WS<sub>3</sub>-B-3350-98-2011,国家食品药品监督管理局国家药品标准[S].

[2] 刘海燕. 甲氨蝶呤联合雷公藤多苷治疗类风湿关节炎的临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(2): 13-14.

[3] 邢铁艳, 陈慕芝. 痛风定胶囊联合雷公藤多苷治疗类风湿关节炎的疗效观察[J]. 中医药导报, 2015, 21(16): 86-88.

[4] 张洋洋, 曾淑菲, 闫冰, 等. 雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗成年人原发性肾病综合征效果的Meta分析[J]. 中国全科医学, 2017, 20(14): 1742-1748.

[5] 朱玲莹. 甲泼尼龙联合雷公藤多苷治疗老年肾病综合征患者的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(29): 36-37.

[6] 赵风华, 张勇慧, 李楠. 清热解毒活血汤联合雷公藤多苷治疗难治性肾病综合征临床研究[J]. 实用中医杂志, 2019, 35(6): 637-638.

[7] 沈路路. 分析雷公藤多苷联合不同第二代抗组胺药治疗慢性荨麻疹的临床疗效[J]. 中国医药指南, 2019, 17(15): 154-155.

[8] 陈月, 鲁戈, 孙楚枫, 等. 雷公藤多苷联合地氯雷他定治疗慢性荨麻疹疗效与安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(11): 1529-1531; 1535.

[9] 田国喜. 严重型银屑病运用雷公藤多苷治疗的效果分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(26): 107.

[10] 续畅, 赵奎君, 吴真, 等. 雷公藤多苷联合甘草酸单铵治疗银屑病的临床疗效Meta分析[J]. 中医药导报, 2016, 22(2): 101-104.

[11] 夏志林, 邓福孝. “雷公藤多苷”制剂的评价[J]. 中国医药工业杂志, 1994, 25(3): 135-136.

[12] 潘卫三, 刘波, 李嘉煜, 等. 雷公藤多苷搽剂稳定处方的优选[J]. 沈阳药科大学学报, 1997, 14(1): 39-42.

[13] 姚骥如, 孙莹, 罗顺葵, 等. 雷公藤多苷的临床应用进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(3): 179-182.

- [14] 王亚丹, 汪 祺, 张建宝, 等. 雷公藤制剂的化学成分及质量研究现状 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44 (16): 3368-3373.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版四部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 105-109.
- [16] International Agency for Research on Cancer (IARC). IRAC summary & evaluation [M/OL]. [2019-8-13]. <http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/chloroform.html>.

### 3种药食同源药材中8种有害金属元素测定及初步健康风险评估

谢 莉, 邹 维, 肖 瑶, 张 亿, 陈 红\*  
(成都市食品药品检验研究院, 四川 成都 610045)

**摘要:** 目的 建立 ICP-MS 法测定金银花、菊花、荷叶 3 种药食同源药材中 8 种有害金属元素, 并对有害金属元素的残留情况进行初步健康风险评估。方法 采用微波消解-ICP-MS 法对金银花、菊花、荷叶中锂、钒、钴、锡、铬、镍、钡和铈的含量进行测定, 比较各元素的每日摄入量 (DI) 与允许日暴露量 (PDE), 并考虑不同提取方式下元素的提取率, 对健康风险进行初步评估。结果 各元素在各自范围内线性关系均良好 ( $r > 0.9995$ ), 平均回收率为 91.08% ~ 112.65%, 回收率 RSD 1.61% ~ 7.48%。各品种所含铬、镍、钡的量高于其他 5 种元素, 且钡元素的含量最高, 荷叶的钡含量高于金银花和菊花。3 品种中镍、钡的 DI 均大于 5% PDE。有 2 批荷叶样品中钡的 DI 高于 PDE, 含钡量最高的荷叶经水煎煮提取后, 所含钡的 DI/PDE 比值降为提取前比值的 4.9%, 仍高于 5% PDE, 具有一定风险。结论 该方法灵敏准确, 可用于测定金银花、菊花、荷叶中锂、钒、钴、锡、铬、镍、钡和铈的量。

**关键词:** 药食同源药材; 金银花; 菊花; 荷叶; 钡; 有害金属元素; 健康风险评估

**中图分类号:** R284.1

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2021)08-2263-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.054

我国中药材的重金属超标问题在近十几年来受到国内外的广泛重视, 重金属污染不仅成为我国中药出口的瓶颈, 严重影响着中药产品的安全性<sup>[1-2]</sup>。2015年版《中国药典》中规定进行重金属及有害元素的品种就在 2010 年版的基础上增加了 8 个<sup>[3]</sup>。但《中国药典》中重金属及有害元素里所设检查项仅为铜、汞、砷、镉、铅这 5 种常见重金属, 其中后 4 种为国际公认的重金属必检项, 且为 ICH 分类为 1 类的具有明显毒性的元素。目前国内对少数药材品种的有害元素进行了初步风险评估, 但多集中在药典收录的 5 种元素<sup>[4-6]</sup>。而在食品安全国家标准中, 食品中的检查项除铅、镉、砷、汞外还有锡、镍、铈等金属元素<sup>[7]</sup>, 其中, 镍的 ICH 分类为 2 A 类, 该类的另外 2 个元素为钒和钴, 锡和铈的 ICH 分类为 3 类<sup>[8]</sup>, 该类的其他元素还有锂、钡、铬、锡等, 这些检查项在药品国家标准中的缺失, 可能成为中药有害元素控制的盲点。

药食同源药材的使用在我国有着悠久的历史, 成书于战国时期的《黄帝内经》即对药与食有相关记载, 而汉代的《神农本草经》收录的 365 种药物中就有药用食物 50 种。随着人们的健康意识的增强, 以及国家对养生保健的重视, 加上中医药在“治未病”方面的独特优势, 越来越

多的人在日常生活中使用药食同源品 (或作为茶饮, 或做成药膳等), 以达到提高免疫力、改善睡眠、减肥、降血脂等目的<sup>[9-10]</sup>。

本研究选取 3 种常用的药食同源药材, 对 117 批样品进行锂、钒、钴、锡、铬、镍、钡和铈 8 种有害金属元素的测定, 统计各元素在各药材中的分布特征, 并从允许日暴露量的角度评估在日常使用中的健康风险。

#### 1 材料

Thermo XSeries 2 电感耦合等离子体质谱仪 (美国 Thermo Fisher 科技公司); MARS 5 微波消解仪 (美国 CEM 公司); Milli-Q 超纯水处理系统 (美国 Millipore 公司)。

锂 (编号 GSB 04-1734-2004, 唯一标识 189027-1, 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、钒 (编号 GSB 04-1759-2004, 唯一标识 189013-1, 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、钴 (编号 GSB 04-1722-2004, 唯一标识 188007-2, 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、锡 (编号 GSB 04-1753-2004, 唯一标识 188026-2, 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、铬 (编号 GSB 04-1723-2004 (a), 唯一标识 17B008-2, 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、钡 (编号 GSB 04-1717-2004, 唯一标识 188009-1, 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 和铈 (编号 GSB 04-1748-2004, 唯一标识 188054-3, 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ); 锆 (编号 GNM-SGE-002-2013, 唯一标识

收稿日期: 2020-01-10

作者简介: 谢 莉 (1989—), 女, 硕士, 主管药师, 从事中药材及饮片质量标准研究。Tel: (028) 85362213, E-mail: 715614831@qq.com

\* 通信作者: 陈 红 (1977—), 女, 硕士, 主任药师, 从事药品质量标准研究。Tel: (028) 85362213, E-mail: 184217019@qq.com