

电感耦合等离子体质谱法测定妇科分清丸中 11 种元素杂质的含量

张丽琴^{1*} 张顺平¹ 王黛莹² 崔庆德¹

1. 曲靖市检验检测认证院, 中国·云南 曲靖 655000

2. 曲靖市妇幼保健院, 中国·云南 曲靖 655000

摘要: 目的: 建立电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 测定妇科分清丸中 11 种元素杂质 (铅 Pb、砷 As、镉 Cd、铜 Cu、铁 Fe、锌 Zn、镁 Mg、钙 Ca、铝 Al、铬 Cr、汞 Hg)。方法: 采用微波消解进行样品前处理, 通过加入混合内标消除基体效应和干扰, 分析模式氦 (He) 模式, 等离子体氩气流量: $15.0\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$; 补偿/稀释气体流量: $1.0\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$; 碰撞气氦气流量: $0.4\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 载气流量: $1.0\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$; 射频功率 1550W; 蠕动泵转速: $0.20\text{r}\cdot\text{s}^{-1}$; 雾化室温度: 2°C ; 采样深度 10mm; 重复测定次数 3 次。结果: 11 种待测元素在各自范围内线性关系良好 ($r > 0.9992$), 平均加标回收率 90.7%~104.7%, RSD 值 1.3%~3.9%。结论: 该方法简洁、高效、准确, 可用于妇科分清丸及其他中成药重金属及有害元素的质量控制。

关键词: 电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS); 妇科分清丸; 元素杂质

Determination of 11 Elemental Impurities in Gynecological Cleaning Pills by ICP-MS

Liqin Zhang^{1*} Shunping Zhang¹ Daiying Wang² Qinde Cui¹

1. Qujing Certification Institute for Detection and Testing, Qujing, Yunnan, 655000, China

2. Qujing Maternal and Child Health Hospital, Qujing, Yunnan, 655000, China

Abstract: Objective: To establish an inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method for the determination of eleven elemental impurities (lead (Pb), arsenic (As), cadmium (Cd), copper (Cu), iron (Fe), zinc (Zn), magnesium (Mg), calcium (Ca), aluminum (Al), chromium (Cr) and mercury (Hg)) in gynecological cleaning pills. **Methods:** Microwave digestion was used for sample preparation, matrix effect and interference were eliminated by adding mixed internal standard, and the analysis mode was helium (He) mode, plasma argon flow rate: $15.0\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$; Compensating/dilution gas flow: $1.0\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$; Collision gas helium flow: $0.4\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; Carrier gas flow: $1.0\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$; RF power 1550W; Peristaltic pump speed: $0.20\text{r}\cdot\text{s}^{-1}$; Atomization chamber temperature: 2°C ; sampling depth 10mm; The assay was repeated 3 times. **Results:** The linear relationship of the eleven elements was great within respective concentration ranges ($r > 0.9992$), and the average recovery rate was 90.7%-104.7%, and the RSD was 1.3%-3.9%. **Conclusion:** This method is Concise, efficient and accurate, and can be used for the quality control of heavy metals and harmful elements in gynecological cleaning pills and other proprietary Chinese medicines.

Keywords: inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS); gynecological cleaning pills; elemental impurities

0 前言

妇科分清丸为当归、白芍、川芎、地黄、栀子、黄连、石韦、海金沙、甘草、木通、滑石十一味药材, 粉碎成细粉, 过筛, 混匀, 用石韦煎液泛丸, 干燥制得。具有清热利湿, 活血止痛的功效。主要用于湿热瘀阻下焦所致妇女热淋, 症见尿频、尿急、尿少涩痛、尿赤浑浊等症状的治疗^[1], 被《中国药典》(2020 年版一部) 收载。通过对妇科分清丸质量标准的分析, 处方中当归、白芍、栀子、甘草和滑石 5 味药作为原料药投料前均需进行金属元素的测定^[1], 川芎、地黄, 黄连入药部位为根茎类, 同样易受到土壤中金属元素等有害元素的污染, 再加

上近年来环境污染严重, 以及加工不当等原因, 重金属及有害元素已经严重影响到了药品的安全性, 金属元素摄入量达到一定的程度, 会对人体的器官和神经造成一定的损伤, 从而导致疾病^[2], 近年有研究表明金属元素过量摄入, 还会引起代谢综合征、胃癌、阿尔茨海默病等病^[3-5]。同时, 金属元素含量过高已成为影响我国中医药事业发扬光大重要障碍, 是制约中药走向国际市场的瓶颈^[6]。中药中金属元素的控制是中药质量控制的重要环节, 妇科分清丸成药没有对金属元素进行质量控制, 目前文献也没有对该药品中金属元素进行测定的相关报道。电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 能同时快速测定多种元素, 其检出限低, 干扰少, 效率高, 精密度好, 已经广泛应用于医药^[7-10] 及环境监

测、化工^[11-12]等领域的重金属及有害元素测定。本实验采用电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 对 6 批次妇科分清丸中铅 Pb、砷 As、镉 Cd、铜 Cu、铁 Fe、锌 Zn、镁 Mg、钙 Ca、铝 Al、铬 Cr、汞 Hg 11 种元素进行含量测定, 为妇科分清丸和中成药重金属及有害元素质量控制提供参考。

1 仪器、试剂与材料

1.1 仪器

Agilent7700 电感耦合等离子体质谱 (安捷伦科技有限公司); CEM MARS6 240/50 微波消解仪 (美国培安公司); Mettler Toledo MS205DU 电子天平 (瑞士梅特勒托利多公司, 精度十万分之一); Milli-Q 超纯水处理系统 (美国密理博公司)。

1.2 试剂与材料

多元素混合标准溶液 (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, 浓度: $10\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 批号 3-148MKBY2); 内标溶液 (含 Bi、Ge、In、Li⁶、Lu、Rh、Sc、Tb, 浓度: $100\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 批号 3-189MKBY2); 调谐液 (含 Ce、Co、Li、Mg、Ti、Y, 浓度: $10\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 批号 24-19GST2), 均购于安捷伦科技有限公司; Hg 单元素标准溶液 (浓度: $1000\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 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)。妇科分清丸为市场购买样品, 均为孔圣堂 (唐山) 制药有限公司生产, 6 个批次 (批号: 230601、230602、230603、230604、240102、240103)。

2 实验方法与结果

2.1 仪器工作参数

为了使仪器的灵敏度, 分辨率等重要参数达到要求, 分析测试开始前, 使用 $1.0\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的调谐液对仪器相关参数进行优化。仪器最终工作参数: 等离子体氩气流量: $15.0\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$; 补偿 / 稀释气体流量: $1.0\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$; 碰撞气氩气流量: $0.4\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 载气流量: $1.0\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$; 射频功率 1550W; 蠕动泵转速: $0.20\text{r} \cdot \text{s}^{-1}$; 雾化室温度: 2°C ; 采样深度 10mm; 重复测定次数: 3 次。

2.2 标准溶液制备

①标准储备液制备: 分别精密吸取混合标准溶液 ($10\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 和 Hg 单元素标准溶液适量, 分别用 2% 的硝酸制成每 1mL 含 $1\mu\text{g}$ 的混合标准储备液和 Hg 单元素标准储备液。

②标准工作溶液制备: 精密吸取混合标准储备溶液适量, 用 2% 硝酸溶液稀释制成含 Pb、As、Cd、Cu、Fe、Zn、Mg、Ca、AL、Cr 分别为 $0\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $1\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $2\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $5\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $10\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $20\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $50\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $100\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $200\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的混合标准系列溶液; Hg 为 $0\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $0.2\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、

$0.5\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $1\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $2\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $3\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $4\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $5\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的单元素标准系列溶液。

2.3 样品处理

取样品适量, 研细, 过三号筛, 精密称取 0.3g, 置于聚四氟乙烯消解罐中, 加入 7.0mL 硝酸, 于 120°C 赶酸仪上预消解至无黄烟, 放冷至室温后转移至微波消解仪继续消解, 消解程序见表 1; 消解结束后取出消解管, 于 120°C 在赶酸仪上继续赶酸约 1.5 小时, 取出消解罐, 放冷, 将消解液转移至 50mL 量瓶中, 消解罐用超纯水少量多次洗涤, 并最终用超纯水定容, 样品空白同步处理, 即得。每批样品平行制备 3 份。

表 1 微波消解参数控制程序

步骤	升温时间 /min	保持时间 /min	温度 / $^\circ\text{C}$	功率 /W	压力 /kPa
1	5	5	80	800	38
2	5	5	120	1600	38
3	5	5	150	1600	38
4	10	30	190	1600	38

2.4 线性关系及方法检出限、方法定量限考察

①分别取混合标准系列溶液和 Hg 单元素标准系列溶液, 按“2.1”项下仪器参数进行分析。以各元素质量浓度 (X) 为横坐标, 以各元素的响应值与对应内标响应值的比值为纵坐标 (Y), 绘制各元素标准曲线, 计算回归方程, 并用相关系数 r 评估线性关系。结果见表 2。

②取标样空白溶液按“2.1”项下仪器参数连续进样测定 11 次, 记录仪器各元素对应的响应值和各元素对应的内标响应值, 计算两者的比值, 以标样空白溶液响应值比值的 10 倍标准偏差 (10SD) 对应的各待测元素质量浓度为定量限 (LOQ), 以标样空白溶液响应值比值的 3 倍标准偏差 (3SD) 对应的各待测元素质量浓度为检出限 (LOD), 结果见表 2。

2.5 重复性试验

按样品制备方法制备 6 份样品 (批号: 240103), 按“2.1”项下仪器参数进样分析, 计算 6 份样品中各元素的含量并分别统计各元素的 RSD 值, 考察该方法的重复性。结果 Pb、As、Cd、Cu、Fe、Zn、Mg、Ca、AL、Cr、Hg 等 11 种元素含量的 RSD (n=6) 值分别为 1.5%、2.1%、0.9%、1.7%、1.9%、2.6%、2.5%、3.1%、2.2%、0.8%、2.7%, 表明该方法重复性良好, 满足试验要求。

2.6 精密度试验

取浓度为 $50\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的混合标准溶液和浓度为 $2\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的汞标准品溶液, 按“2.1”项下仪器参数连续进样测定 6 次。结果 Pb、As、Cd、Cu、Fe、Zn、Mg、Ca、AL、Cr、Hg 等 11 种元素含量的 RSD 值分别为 0.8%、0.7%、0.5%、1.1%、1.4%、1.2%、1.6%、2.1%、1.5%、0.7%、0.9% (n=6), 表明该仪器的精密度良好, 满足试验要求。

表 2 11 种元素、内标、回归方程、相关系数、线性范围、检出限和定量限

元素	内标	回归方程	相关系数 (r)	线性范围 (μg·L ⁻¹)	检出限 (μg·kg ⁻¹)	定量限 (μg·kg ⁻¹)
Pb	Bi	Y=6.40 × 10 ⁴ X+3.25 × 10 ⁴	0.999 6	0-200	0.103	0.334
As	Ge	Y=1.90 × 10 ³ X+3.53 × 10 ²	0.999 8	0-200	0.441	1.562
Cd	In	Y=4.75 × 10 ³ X+3.44 × 10 ²	1.000 0	0-200	0.013	0.037
Cu	Ge	Y=1.70 × 10 ⁴ X+6.32 × 10 ³	0.999 5	0-200	0.121	0.371
Fe	Sc	Y=1.09 × 10 ⁴ X+5.27 × 10 ⁴	0.999 6	0-200	0.403	1.283
Zn	Ge	Y=3.12 × 10 ³ X+7.25 × 10 ³	0.999 8	0-200	0.215	0.935
Mg	Li ⁶	Y=1.35 × 10 ³ X+8.18 × 10 ³	0.999 2	0-200	0.837	2.603
Ca	Sc	Y=3.14 × 10X+2.22 × 10 ²	0.999 5	0-200	0.361	1.314
AL	Sc	Y=3.38 × 10 ² X+1.03 × 10 ³	0.999 7	0-200	0.552	1.642
Cr	Sc	Y=1.15 × 10 ⁴ X+1.76 × 10 ⁴	1.000 0	0-200	0.053	0.206
Hg	Bi	Y=5.28 × 10 ² X+1.93 × 10 ²	0.999 2	0-5	0.042	0.127

2.7 准确度试验

方法准确度的考察，主要是通过样品加标回收率来评估。取 9 份样品（批号：240103），平均分成 3 组，每组分别精密加入混合标准储备溶液 25 μ L、50 μ L、100 μ L 和 Hg 单元素标准储备液 50 μ L、100 μ L、250 μ L（相当于限度浓度的 50%、100%、150%），按“2.3”项下样品制备方法制备，考察低、中、高浓度水平的准确度。按“2.1”项下仪器参数进样测定，计算回收率。结果 Pb、As、Cd、Cu、Fe、Zn、Mg、Ca、AL、Cr、Hg 11 种元素平均加样回收率分

别为 104.1%、93.4%、99.1%、92.6%、102.3%、104.7%、90.7%、91.3%、96.4%、100.8%、94.1%，回收率范围在 85%~105%；RSD 分别为 1.7%、2.8%、1.3%、1.9%、2.6%、3.1%、3.9%、3.7%、4.0%、1.6%、3.5%，表明该方法准确度满足要求。

2.8 样品测定

取“2.3”项下制备的6批次样品,按“2.1”项下仪器参数进样测定,计算平均值及RSD值,结果见表3。结果显示,11种金属元素限度均未超过《中国药典》限度规定。

表 3 样品中 11 种金属元素含量测定结果 (n = 6, mg · kg⁻¹)[illegible]

3 讨论

3.1 ICP-MS 方法选择

目前,《中国药典》中仍然有很多药材采用传统的比色法进行重金属元素的检测,特异性差、灵敏度低、耗时长、回收率极低,随着技术的不断发展,一些传统的方法必将被先进的现代仪器方法^[13]所取代;近些年发展起来的金属元素检测技术有紫外光谱法(UV)、原子吸光谱法(AAS)、X射线荧光光谱法(XRF)、仪器中子活化分析法(INAA)、电感耦合等离子体发射光谱法(ICP-OES)、电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)等,与其他方法相比较,ICP-MS法更适合于多种元素同时测定,属于痕量或者超痕量分析,检

出限极低, 可以达到 $10\sim 12\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; ICP-MS 法具有的优势还有很多, 如线性范围宽、灵敏度高, 样品处理简单, 分析速度快, 准确度高, 干扰少基质效应低, 因此 ICP-MS 法对医药领域金属元素质量控制应该得到更广泛的应用^[14]。同时, ICP-MS 技术也在不断发展, ICP-MS 联用技术已经开始在各领域得到应用, 如气相色谱 / 液相色谱电感耦合等离子体质谱联用技术、毛细管电泳 - 电感耦合等离子体质谱法、离子色谱电感耦合等离子体质谱法等, 通过与其他技术进行联用, 能使 ICP-MS 精度更高, 同时可以实现复杂基质的超痕量分析和对形态进行研究, ICP-MS 会越来越多的应用到生命科学领域^[8]。

3.2 方法评价

中药中有害金属元素残留，严重影响中药质量和危害人们的身体健康，中药也逐步被世界认可，因此建立符合国际标准的药品安全评价标准显得尤其重要和必要，尤其中药传统剂型丸剂、散剂、丹剂等，目前标准还处于相对落后的水平。本研究所建立的 ICP-MS 法测定妇科分清丸中 11 种金属元素的含量，方法操作简单，结果准确可靠，方法灵敏度高，干扰少，可以用于妇科分清丸或中药中 11 种金属元素的质量控制。

参考文献：

- [1] 中华人民共和国药典2020年版.一部[S].2020:960-961.
- [2] 周文梅,杨颖,李亚维,等.超级微波消解-电感耦合等离子体质谱法-电子稀释EDR技术同时测定苍术中的常量和微量元素[J].品牌与标准化,2024(6):1-6.
- [3] 黄仙,吴寿岭,陈朔华,等.全血中铁、钙、铜、镁、硒与代谢综合征关联的病例对照研究[J].石河子大学学报(自然科学版),2022,40(2):244-250.
- [4] 童玲,张靖雯,李帅,等.砷致胃癌的作用机制[J].基础医学与临床,2024,44(11):1598-1602.
- [5] 齐爽,袁媛,杨雯,等.钙稳态失衡与阿尔茨海默病[J].中国医学科学院学报,2024,46(4):592-602.
- [6] 钱洲,毕秋左.ICP-MS法测定防风通圣丸中5种重金属元素[J].中成药,2022,44(10):3296-3298.
- [7] 孙常胜,字泉霖,吴婧楠,等.电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定百荷冻干含糖中18种无机元素及健康风险评估[J].中南药学,2023,21(5):1366-1371.
- [8] 李一芒,姚莉蓓,李思阅,等.ICP-MS法测定帕立骨化醇中11种元素杂质的含量[J].中国医药工业杂志,2024,55(4):571-577.
- [9] 卫蓓蓓,陈维中,郭倩.电感耦合等离子体质谱法结合化学计量学分析车前草药材中12种元素[J].中国药业,2024,33(16):78-81.
- [10] 刘庄蔚,朱健萍,蒋洁.ICP-MS技术在药品重金属及其他元素分析中的应用[J].大众科技,2024,26(5):70-73.
- [11] 杨皓越,肖玉蕊,吴尧,等.ICP-MS和分光光度法测定工作场所空气中磷酸的比较研究[J].山西化工,2024,44(9):65-67.
- [12] 姜城,许祥娟,金峰,等.电感耦合等离子体质谱法测定异戊烯基聚氧乙烯醚中15种微量元素[J].化工技术与开发,2024,53(10):42-45.
- [13] 朱俐,赵瑜,姚尚辰,等.药物中元素杂质检测技术研究最新进展[J].分析测试学报,2020,39(4):547-554.
- [14] 许家琦,孔秀芹,高小春.浅谈ICP-MS技术在中成药重金属和有害元素检测中的应用[J].山东化工,2023,52(5):91-93.

作者简介: 张丽琴(1986-),女,中国云南曲靖人,本科,主管药师(执业药师),从事药品检验及质量标准研究。