

带不连续进样方式的电感耦合等离子体质谱联用法 测定川乌药材中重金属元素含量

陈佳^{1*}, 金红宇¹, 宋娟娥², 马双成¹, 林瑞超¹, 鲁静¹

(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 安捷伦科技(中国)有限公司, 北京 100102)

[摘要] 目的: 测定毒性药材生川乌中的重金属及有害元素残留。方法: 采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)建立了毒性药材生川乌中重金属及有害元素测定方法。结果: 在优化的实验条件下, 5种元素方法的检出限为 0.003 ~ 0.386 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 回收率为 80.75% ~ 111.41%。结论: 方法灵敏、快速、准确、简便, 适于川乌药材中重金属及有害元素的测定。

[关键词] 生川乌; 智能集成进样系统; 不连续进样; 电感耦合等离子体质谱

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0125-03

[doi] 10.11653/syfy2013130125

Direct Determination of Heavy Metals and Harmful Elements Residues in Aconiti Radix by ISIS-DS-HMI-ICP-MS

CHEN Jia^{1*}, JIN Hong-yu¹, SONG Juan-e², MA Shuang-cheng¹, LIN Rui-chao¹, LU Jing¹

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China;

2. Agilent Technologies, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the residues of heavy metals and harmful elements in Aconiti Radix. **Method:** Samples were analyzed by ISIS-DS-HMI-ICP-MS. **Result:** Under the optimized experimental conditions, the detection limits were in the range of 0.003-0.386 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. The recoveries were in 80.75%-111.41%. **Conclusion:** The method is sensitive, simple and accurate. It can be used for continuous determination of Aconiti Radix.

[Key words] Aconiti Radix; ISIS-DS; HMI; ICP-MS

生川乌为毛茛科植物乌头未经炮制的干燥母根, 始载于《神农本草经》, 列为下品, 其味苦、辛, 大热, 有大毒, 功能祛风除湿、温经散寒、行瘀止痛^[1]。川乌具有良好的镇痛、抗炎和免疫抑制作用^[2], 有效及有毒成分主要为乌头原碱类双酯型生物碱, 以乌头碱、次乌头碱和中乌头碱为主。其中以乌头碱毒性最强, 主要针对中枢神经系统和周围神经的先兴奋后抑制, 对心脏除通过迷走神经抑制窦房结及房室结外, 尚对心肌起直接刺激作用^[3-5]。川乌作为我国传统中药材品种, 国内外需求量均较大, 其质量问题备受关注。中药材中重金属及有害元素作为

中药质量一项重要控制指标, 影响其用药安全性^[6-7]。重金属的毒性作用在于进入人体后与体内酶蛋白上的巯基和二硫键结合, 从而使蛋白质变性, 酶失去活性, 组织细胞出现结构和功能上的损害^[8]。目前, 测定重金属及有害元素的常见方法有原子吸收光谱法、原子发射光谱法、荧光分析法等, 大多只能用于单个元素的测定, 对于某些超痕量元素的含量无法测定。电感耦合等离子体质谱法可同时测定多个元素, 具有高灵敏度、宽线性范围等优点, 如今已被 2010 年版《中国药典》收载于附录项下。采用原子吸收光谱法、原子荧光法测定川乌中重金属及有害元素已有文献报道^[9-10]。为加强川乌安全质量控制, 本实验采用微波消解技术及电感耦合等离子体质谱法, 应用智能集成进样系统的不连续进样方式 (ISIS-DS), 建立了检测川乌中多种重金属及有害元素含量的分析方法, 并对 6 批不同产地

[收稿日期] 20130109(018)

[通讯作者] * 陈佳, 硕士, 助理研究员, 从事天然药物质量控制及有害残留物分析研究, Tel:010-67095424, E-mail: chenjia@nicpbp.org.cn

的川乌样品进行了检测。

1 材料

Agilent7700X 型电感耦合等离子体质谱仪(美国 Agilent 公司), Millipore Mill-Q 型超纯水机(美国 Millipore 公司), MARS5 型微波消解仪(美国 CEM 公司)

Pb(GBW(E)080129,批号 9112), Cd(GBW(E)080119,批号 10072), As(GBW(E)080117,批号 11083), Hg(GBW(E)080124,批号 10044), Cu(GBW(E)080122,批号 10032) 单元素标准溶液购自国家标准物质研究中心,质量浓度均为 100 mg·L⁻¹。杨树叶国家标准物质(GBW07604 GSV-3,批号 02208)购自地矿部物化勘查研究所。

调谐溶液为 1 μg·L⁻¹ 的 Li, Mg, Y, Ce, Tl, Co 混标标准溶液。内标溶液为 100 mg·L⁻¹ 的 ⁶Li, Sc, Ge, Rh, In, Tb, Lu, Bi 混合内标溶液稀释 100 倍使用。均购自美国 Agilent 公司。

硝酸为微电子级(北京化学试剂研究所,批号 20120221),水为经 Millipore Milli-Q 水处理系处理后的去离子水。

川乌样品分别来自四川江油、陕西汉中及云南丽江实地收集,由中国食品药品检定研究院中药标本馆张继主任药师鉴定为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 未经炮制的干燥母根。

2 方法与结果

2.1 仪器工作条件 经优化的 ICP-MS 工作参数:射频功率 1550 W,采样深度 10 mm,等离子气流量 15.0 L·min⁻¹,载气流速 1.02 L·min⁻¹,雾化室温度 2 °C,氦碰撞模式,He 气流量 4.3 mL·min⁻¹,蠕动泵,0.10 r·s⁻¹,定量环容积 100 μL,测量点数 3,数据采集模式跳峰采集模式,重复 3 次。测定时选取的同位素为 ⁶³Cu, ⁷⁵As, ¹¹⁴Cd, ²⁰²Hg, ²⁰⁸Pb, 其中 ⁶³Cu, ⁷⁵As 以 ⁷²Ge 作为内标, ¹¹⁴Cd 以 ¹¹⁵In 作为内标, ²⁰²Hg, ²⁰⁸Pb 以 ²⁰⁹Bi 作为内标。采集时间 0.3 s/点。

2.2 溶液的制备

2.2.1 供试品溶液、空白对照溶液及工作对照溶液制备 将川乌样品于 60 °C 干燥 2 h,粉碎成粗粉,再研磨均匀。取约 0.5 g,精密称定,分别置微波消解罐中,加硝酸 8 mL,进行消解。消解程序 3 min 由室温升至 120 °C,维持 5 min,3 min 由 120 °C 升至 150 °C,维持 5 min,3 min 由 150 °C 升至 190 °C,维持 15 min。

消解完全后,取出消解罐,待消解液冷却至室温后,将消解液转入 50 mL 量瓶中,用少量水洗涤 3 ~

4 次,洗涤液合并于样品管中,加水稀释至刻度,摇匀,即得。同法同时制备试剂空白溶液及工作对照溶液。

2.2.2 标准溶液

2.2.2.1 混合标准溶液 分别精密量取铅、砷、镉单元素标准溶液适量,用 5% 硝酸溶液稀释,分别制成每 1 mL 含铅(Pb)50 μg,含砷(As)10 μg,含镉(Cd)5 μg 的单标准储备液。精密量取铜单元素标准溶液 2 mL,铅单标准储备液 1 mL,镉单标准储备液 1 mL,砷单标准储备液 2 mL,置 100 mL 量瓶中,用 5% 硝酸定容至刻度,制成每 1 mL 含铜(Cu)2 μg,铅(Pb)0.5 μg,镉(Cd)0.05 μg,砷(As)0.2 μg 的混合标准溶液。

2.2.2.2 汞单标准储备液 精密量取汞单元素标准溶液适量,用 5% 硝酸稀释成每 1 mL 中含汞(Hg)1 μg 的单标准储备液。精密量取汞单标准储备液 2 mL,置 100 mL 量瓶中,用 5% 硝酸溶液定容至刻度,制成每 1 mL 含汞(Hg)0.02 μg 的标准溶液。

2.3 标准曲线的绘制 分别精密量取混合标准溶液 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5.0 mL,置 50 mL 量瓶中,加 5% 硝酸溶液稀释至刻度。以比率为纵坐标,浓度为横坐标,绘制标准曲线。

分别精密量取每 1 mL 含汞(Hg)0.02 μg 的标准溶液 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5.0 mL,置 50 mL 量瓶中,加 5% 硝酸溶液稀释至刻度(使用前临时配制)。以比率为纵坐标,浓度为横坐标,绘制标准曲线。

5 种元素的标准曲线线性关系良好,相关系数均 >0.999 2(表 1)。

表 1 标准曲线及线性范围

元素	回归方程	r	线性范围 /ng·g ⁻¹
⁶³ Cu	Y=0.059 8X+0.125 8	0.999 8	10~200
⁷⁵ As	Y=0.010 4X+0.008 1	0.999 2	1~20
¹¹⁴ Cd	Y=0.001 8X+8.267 9×10 ⁻⁵	1.000 0	0.25~5
²⁰² Hg	Y=0.001 6X-7.181 3×10 ⁻⁵	0.999 7	0.1~2
²⁰⁸ Pb	Y=0.010 2X+0.037 4	0.999 6	2.5~50

2.4 仪器的精密度 取标准曲线第 4 点溶液,连续进样 5 次,分别计算各元素峰面积。铜、砷、镉、汞、铅的 RSD 分别为 0.91%, 0.89%, 0.54%, 4.08%, 0.96%, 表明各元素仪器精密度良好。

2.5 重复性试验 取川乌样品约 0.5 g,8 份,分别按供试品溶液的制备方法操作,按 2.1 项下条件进行测定,计算各元素含量。结果铜、砷、镉、汞、铅含量的平均值分别为 11.650, 0.360, 0.685, 0.065,

0.423 mg·kg⁻¹, RSD 分别为 4.80%, 12.97%, 0.96%, 13.02%, 6.51%。结果表明,在痕量分析的要求下,重复性结果好,能满足测试要求。

2.6 加样回收率试验 取上述重复性试验所用川乌样品共 9 份,每份约 0.25 g,精密称定,置消解罐中,分低、中、高 3 个浓度水平的各元素标准溶液,每个浓度系列平行试验 3 份,按上述步骤操作,测定,计算加样回收率。各元素的加入浓度分别为:铜 80,120,200 μg·L⁻¹,砷、镉和铅各 5,10,15 μg·L⁻¹,汞 0.5,1,1.5 μg·L⁻¹。结果表明,各元素加样回收率均在 80%~120%,符合痕量分析要求。相关数据见表 2。

表 2 5 种元素的加样回收率(n=3)

元素	加入水平			平均值
	低	中	高	
Cu	81.05	84.27	86.82	84.05
As	95.57	99.02	97.85	97.48
Cd	92.61	95.10	95.45	94.39
Hg	114.45	106.33	113.45	111.41
Pb	80.13	81.22	80.89	80.75

2.7 随行工作对照 采用国家标准物质杨树叶作为随行工作对照物质,以监控测定是否存在系统误差,并代表部分植物性基质的干扰是否被排除。结果 5 种元素的测定值均在杨树叶标准值范围之内。

2.8 样品测定 取 6 批样品,依法测定,各元素含量测定结果见表 3。

表 3 川乌药材中有害元素的含量测定(n=2) mg·kg⁻¹

样品编号	生产地 /采收地	有害元素含量				
		Cu	As	Cd	Hg	Pb
CW-001	四川江油	11.650	0.360	0.685	0.065	0.423
CW-002	四川西昌	14.721	0.460	0.542	0.023	1.209
CW-003	四川江油	8.664	0.475	0.642	0.031	2.534
CW-004	云南丽江	11.620	0.822	0.393	0.033	1.591
CW-005	陕西汉中	10.988	0.339	0.278	0.018	0.714
CW-006	四川西昌	15.645	0.752	0.888	0.066	1.609

3 讨论

《中国药典》2010 年版(一部)黄芪、甘草等中药材项下重金属及有害元素限量规定铜不得过 20 mg·kg⁻¹,铅不得过 5 mg·kg⁻¹,镉不得过 0.3 mg·kg⁻¹,汞不得过 0.2 mg·kg⁻¹,砷不得过 2 mg·kg⁻¹。本实验 6 批川乌药材中铜、铅、汞、砷四元素含量差异不大,且均符合国家药典委员会《关于中药中重金属、农残、黄曲霉毒素等物质限量标准草案的公示(征求意见稿)》。川乌作为传统中药材品种,本身具有毒性。本实验测定结果为进一步提高川乌质量

标准提供了安全的科学依据。

本实验利用 HMI 附件,气溶胶稀释高基体样品,有效地消除了基体效应,避免了仪器的信号漂移以及手动稀释可能引入的污染和误差。而 ISIS-DS 进样方式,可减少高基质可能造成的仪器信号不稳定以及汞元素记忆效应等问题。采用 ISIS-DS-HMI 测定,在保证灵敏度的前提下,降低各种干扰,有效提高了分析效率和准确性,并减少了仪器的污染和损耗。

极低含量的汞元素(100 ppb 以下)在硝酸溶液中稳定性较弱。《中国药典》2010 年版(一部)采用在供试品溶液中加入适量金单元素标准溶液的方法,增加汞元素稳定性,使其可长期放置。本实验采用消解后当天制备供试品溶液并立即进样方式,分别考察了加入以及不加入金元素两种情况下供试品溶液中汞元素稳定性。结果表明在 6 h 内未加金的供试品溶液中汞元素稳定性较好,两者测定结果无明显差异。此外,汞元素在盐酸溶液中稳定性较好,也可采用 2% 盐酸溶液配制供试品溶液测定汞元素。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:36.
- [2] 刘瑶,焦豪妍. 川乌毒理与药理现代研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2010,31(3):66.
- [3] 王兆基,关耀耀,徐树棋,等. 毒性中药生川乌质量标准研究[J]. 中成药,2006,28(5):651.
- [4] 林华,邓广海. 川乌 HPLC 指纹图谱的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3):73.
- [5] 区炳雄,龚又明,林华,等. 川乌微波炮制工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,17(1):39.
- [6] 汪星,孙卫,张铁军. 乌头类有毒中药配伍减毒增效的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(18):327.
- [7] 郭爱华. 川乌、附子的毒性和药理作用[J]. 山西职工医学院学报,1995,5(2):65.
- [8] 陈晋红,刘大伟,汤毅珊,等. 中药重金属和农药残留的研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2009,20(2):187.
- [9] 孙翠华,余南才. 有毒中药炮制前后几种有害无机元素含量比较[J]. 时珍国医国药,1999,10(6):440.
- [10] 马熙. 狗皮膏中毒性成分的检测及其铅的体外透皮吸收研究[D]. 成都:成都中医药大学,2008.

[责任编辑 顾雪竹]