

引用本文:王冰,曹春琪,冯亚楠,等.ICP-MS结合化学计量学的血塞通注射液中40种无机元素分析及风险评估[J].安徽医药,2022,26(10):1925-1929.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.10.004.



◇ 药物分析 ◇

ICP-MS结合化学计量学的血塞通注射液中 40种无机元素分析及风险评估

王冰¹,曹春琪²,冯亚楠¹,李冬梅¹,刘永利²

作者单位:¹河北省药物警戒中心,河北 石家庄050090;²河北省药品医疗器械检验研究院,
河北 石家庄050200

通信作者:刘永利,男,硕士生导师,主任药师,研究方向为中药质量控制方法与标准研究,Email:liuyongli2008@126.com

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2021218)

摘要: 目的 测定血塞通注射液中40种无机元素的含量,并进行风险评估。方法 2018年2月至2022年6月,建立电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)测定血塞通注射液中无机元素含量的方法,测定样品中40种元素含量,通过特征图谱及化学计量学方法分析数据,使用危害识别、危害特征描述、暴露评估和风险特征描述的方法进行风险评估。结果 建立的测定方法线性、灵敏度、准确性良好;共检出26种无机元素,特征图谱显示不同企业样品差异明显,但趋势基本一致;风险评估结果表明血塞通注射液健康风险较低。结论 血塞通注射液中无机元素之间存在一定的相互作用,应重点关注与有害元素表现出极显著性正相关的Na、K、Mg等元素;血塞通注射液正常使用剂量不会对正常人群产生不可接受的健康风险。

关键词: 质谱分析法; 等离子气体; 人参皂苷类; 电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS); 血塞通注射液; 无机元素; 主成分分析; 风险评估

ICP-MS combined with chemometrics analysis of 40 inorganic elements in Xuesaitong injection and risk Assessment

WANG Bing¹, CAO Chunqi², FENG Yanan¹, LI Dongmei¹, LIU Yongli²

Author Affiliations:¹Hebei Pharmacovigilance Center, Shijiazhuang, Hebei 050090, China;

²Hebei Institute for Drug and Medical Device Control, Shijiazhuang, Hebei 050200, China

Abstract: **Objective** To determine the content of 40 inorganic elements in *Xuesaitong* injection, summarize its composition characteristics and common rules, and carry out risk assessment. **METHODS** February 2018 to June 2022, ICP-MS was established to determine the content of inorganic elements in *Xuesaitong* injection, and the contents of samples from different enterprises were determined. Hazard identification, hazard characterization, chemometrics analysis and risk characterization were used for risk assessment. **Results** The ICP-MS method for the determination of 40 inorganic elements in *Xuesaitong* injection was established with good linearity, sensitivity and accuracy. A total of 26 inorganic elements were detected, and characteristic atlas of inorganic elements in *Xuesaitong* injection showed obvious differences among samples from different enterprises. The health risk of heavy metals and harmful elements in *Xuesaitong* injection was low. **Conclusion** There is some interaction between inorganic elements in *Xuesaitong* injection, and more attention should be paid to the elements such as Na, K and Mg, which showed highly significant positive correlation with harmful elements. Normal dosage of *Xuesaitong* injection would not cause unacceptable health risk to the normal population.

Key words: Mass spectrometry; Plasma gases; Ginsenosides; Ductively coupled plasma mass spectrometry(ICP-MS); *Xuesaitong* injection; Inorganic elements; Principal component analysis; Risk assessment

血塞通注射液是由三七总皂苷配制成的中药注射剂,用于中风偏瘫、瘀血阻络证^[1]。血塞通注射液有机成分的研究较为成熟^[2-5],其无机元素的研究则鲜有报道。有研究表明,无机元素与药效活性成分存在一定的相互作用^[9],研究血塞通注射液中无机元素,明确无机元素的种类及含量,有利于更全面地掌握药效成分及药理作用,进一步保障注射液

的质量稳定性及安全性。

本研究于2018年2月至2022年6月采用电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)法测定钠(Na)、铬(Cr)等40种元素含量,分析血塞通注射液中无机元素的分布特征。以期为注射液的安全性评价提供数据支撑。

1 材料与方法

1.1 仪器与材料 电感耦合等离子体质谱仪(PerkinElmer NexION 2000),微波消解仪(CEM 6 CLASSIC),电热板(上海博通 BHW-09C)。

色谱级硝酸(fisher scientific 公司),去离子水;Sc 单元素标准溶液购自坛墨质检科技有限公司;Al、As、B、Ba、Be、Bi、Cd、Co、Cr、Cu、Fe、Ga、Li、Mg、Mn、Ni、Pb、Sb、Sn、Sr、Ti、Tl、V、Zn 多元素标准溶液购自钢研纳克检测技术股份有限公司,其他购自国家有色金属及电子材料分析测试中心。6 批次血塞通注射液均购自河北省石家庄市零售药店,来自两家生产企业,编号分别为 Z01、Z02、Z03、B01、B02、B03。

1.2 实验方法

1.2.1 质谱条件 射频功率:1 600 W,辅助气/氩气流量 1.2 L/min,雾化气(氩气)流量 0.98 L/min,蠕动泵 35 r/min。碰撞模式为 kinetic energy discrimination(KED),氦气体积流量:4.0 mL/min,采样 3 次。

1.2.2 溶液制备

1.2.2.1 内标溶液的制备 精密量取 Sc、Rh、Re 单元素标准溶液适量,用水稀释制成每 1 mL 各含 50 ng 的混合溶液;精密量取 Sc、Y、Tb 单元素标准溶液适量,用水稀释制成每 1 mL 各含 50 ng 的混合溶液。

1.2.2.2 标准品储备溶液的制备 分别精密量取相应的标准溶液,用 2% 硝酸溶液稀释,制成含 Na、Mg、Al、K、Ca、Mn、Fe、Cu、Zn、Ba 元素质量浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准储备溶液 1;含 Hg 元素质量浓度为 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 标准储备溶液 2;其他元素质量浓度为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准储备溶液 3。

1.2.2.3 混合对照品溶液的制备 分别精密量取相应的标准储备溶液,用 2% 硝酸溶液稀释,制成含 Li、Be、B、Ti、V、Cr、Co、Ni、Ga、Ge、As、Sr、Ru、Rh、Pd、Cd、In、Sn、Sb、Te、Hf、W、Re、Ir、Pt、Au、Tl、Pb、Bi 元素质量浓度分别为 0.5、1、5、10、50 $\mu\text{g}/\text{L}$,含 Na、Mg、Al、K、Ca、Mn、Fe、Cu、Zn、Ba 元素质量浓度分别为 10、50、100、200、500 $\mu\text{g}/\text{L}$,含 Hg 元素质量浓度分别为 0.2、0.5、1、2.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ 系列质量浓度的混合对照品溶液。

1.2.2.4 供试品溶液的制备 精密量取供试品 2 mL,置耐压耐高温微波消解罐中,加硝酸 5 mL,按微波消解程序(10 min 升温至 120 $^{\circ}\text{C}$,保持 2 min,5 min 升温至 150 $^{\circ}\text{C}$ 保持 5 min,5 min 升温至 190 $^{\circ}\text{C}$ 保持 45 min)进行消解,消解结束后,冷却至 60 $^{\circ}\text{C}$ 以下,取出消解罐,置于 105 $^{\circ}\text{C}$ 电热板上加热赶酸至 1 mL 左右,消解罐放冷后,将消解液转移至 50 mL 量瓶中,用少量水洗涤消解罐 3 次,合并洗涤液于量瓶中,用水定容至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

同法制备试剂空白溶液。

1.2.3 测定法 根据相对分子质量的大小选择内标物,其中 ^7Li 、 ^9Be 、 ^{11}B 、 ^{48}Ti 、 ^{51}V 、 ^{52}Cr 、 ^{59}Co 、 ^{60}Ni 、 ^{23}Na 、 ^{24}Mg 、 ^{27}Al 、 ^{39}K 、 ^{43}Ca 、 ^{55}Mn 、 ^{57}Fe 、 ^{63}Cu 、 ^{66}Zn 以 ^{45}Sc 作为内标; ^{69}Ga 、 ^{74}Ge 、 ^{75}As 、 ^{88}Sr 、 ^{102}Ru 、 ^{103}Rh 、 ^{106}Pd 、 ^{111}Cd 、 ^{115}In 、 ^{118}Sn 、 ^{121}Sb 、 ^{130}Te 以 ^{89}Y 作为内标; ^{180}Hf 、 ^{184}W 、 ^{187}Re 、 ^{193}Ir 、 ^{195}Pt 、 ^{197}Au 、 ^{205}Tl 、 ^{208}Pb 、 ^{209}Bi 以 ^{159}Tb 作为内标; ^{138}Ba 以 ^{103}Rh 作为内标; ^{202}Hg 以 ^{187}Re 作为内标。对上述溶液进行测定,采用标准曲线法定量计算。

2 结果

2.1 方法学考察

2.1.1 线性关系考察 按照“1.2.2.3”项下方法配制混合对照品溶液,按“1.2.1”项下的仪器参数进行检测,以标准品浓度为横坐标、仪器响应值为纵坐标建立线性回归方程,各元素线性相关系数均 $r \geq 0.99$ 。

2.1.2 检出限和定量限 重复测定空白溶液 10 次,各元素信号响应值的 3 倍标准偏差对应的元素浓度即为检出限;各元素信号响应值的 10 倍标准偏差所对应的元素浓度即为定量限,见表 1。

表 1 血塞通注射液中 40 种无机元素方法学考察结果

元素	检出限 (ng/mL)	定量限 (ng/mL)	元素	检出限 (ng/mL)	定量限 (ng/mL)
^7Li	0.005	0.017	^{88}Sr	0.023	0.077
^9Be	0.001	0.003	^{102}Ru	0.002	0.007
^{11}B	0.928	3.093	^{103}Rh	0.001	0.003
^{48}Ti	1.011	3.370	^{106}Pd	0.027	0.090
^{51}V	0.009	0.030	^{111}Cd	0.005	0.017
^{52}Cr	0.043	0.143	^{115}In	0.290	0.967
^{59}Co	0.003	0.010	^{118}Sn	0.083	0.277
^{60}Ni	0.033	0.110	^{121}Sb	0.026	0.087
^{23}Na	4.165	13.883	^{130}Te	0.023	0.077
^{24}Mg	0.491	1.637	^{180}Hf	0.009	0.030
^{27}Al	0.667	2.223	^{184}W	0.009	0.030
^{39}K	0.652	2.173	^{187}Re	0.004	0.013
^{43}Ca	4.872	16.240	^{193}Ir	0.018	0.060
^{55}Mn	0.004	0.013	^{195}Pt	0.049	0.163
^{57}Fe	2.218	7.393	^{197}Au	0.028	0.093
^{63}Cu	0.027	0.090	^{205}Tl	0.015	0.050
^{66}Zn	0.340	1.133	^{208}Pb	0.018	0.060
^{69}Ga	0.003	0.010	^{209}Bi	0.444	1.480
^{74}Ge	0.025	0.083	^{138}Ba	0.001	0.003
^{75}As	0.028	0.093	^{202}Hg	0.002	0.007

2.1.3 精密度试验 取标准曲线第 4 点混合标准溶液,连续进样 6 次,分别以各元素测量值计算 RSD,各元素的 RSD 均小于 2%,表明仪器精密度良好。

2.1.4 重复性试验 取样品 6 份,按照“1.2.2.4”项下制备方法制得供试品溶液,进样检测分析,结果各元素测量值的 RSD 均小于 6%,表明该方法重复性良好。

2.1.5 稳定性试验 在2 h内等时间间隔连续测定8次,以各元素测量值计算RSD,各元素的RSD均小于5%,表明稳定性良好。

2.1.6 回收率试验 精密量取供试品各2 mL,分别置耐压耐高温微波消解罐中,共9份,分为3组,每组3份平行样,分别精密加入标准储备溶液1、标准储备溶液2、标准储备溶液3各0.25、0.5、1 mL,按“1.2.3”项下方法制备加样回收供试品溶液,进样检测,平均回收率在87.2%~113.8%。

2.2 元素测定结果 按照“2.3”项下测定法测定并计算血塞通注射液中40种无机元素的含量,结果见表2。

表2 血塞通注射液中40种无机元素的含量/(mg/kg)

批号	⁷ Li	⁹ Be	¹¹ B	²³ Na	²⁴ Mg	³⁹ K	⁴³ Ca	⁴⁸ Ti
Z01	0.098	3.8	81.7	2 711.3	2 338.3	3 121.4	0	15.3
Z02	0.099	3.9	77.1	2 733.2	2 365.2	3 108.5	0	3.9
Z03	0.322	4.0	66.3	2 972.5	2 363.1	3 750.8	0	45
B01	0.354	3.8	58.8	5 196.7	4 345.2	13 889.7	7 395.8	25.9
B02	0.068	3.9	94.6	4 971.4	4 358.5	10 878.3	10 292.7	28.2
B03	0.125	3.8	99.8	5 418.8	4 141.5	10726.6	9 229.7	15
批号	⁵¹ V	⁵² Cr	⁵⁷ Fe	⁶⁰ Ni	⁵⁵ Mn	⁶³ Cu	⁶⁹ Ga	⁷⁴ Ge
Z01	1.15	—	—	—	418.3	145.7	—	—
Z02	1.4	—	—	—	418.2	100.8	—	—
Z03	2.8	—	—	—	429.6	83.8	—	0.3
B01	2.8	6.1	332.4	0.4	430.2	277.9	7.9	0.1
B02	5.4	18.5	462.2	0.7	442.0	283.8	3.9	0.2
B03	2.9	14.9	448.4	1.0	440.4	290.2	5.4	—
批号	⁷⁵ As	¹⁰³ Rh	⁸⁸ Sr	¹⁰⁶ Pd	¹¹⁸ Sn	¹³⁸ Ba	¹⁸⁰ Hf	²⁰⁹ Bi
Z01	7.2	2.5	—	126.3	18.5	147.7	1.7	21
Z02	8.1	2.5	—	125.2	11.8	147.3	0.7	20.0
Z03	9.9	2.4	—	124.6	5.1	182.6	1.3	17.5
B01	13.2	2.4	97.3	124.0	5.2	191.0	0.8	16.7
B02	12.7	2.4	146.8	126.3	11.6	156.8	1.0	17.0
B03	13.0	2.4	139.2	123.3	6.25	196.4	0	16.3

注:1.²⁷Al、⁵⁹Co、⁶⁶Zn、¹⁰²Ru、¹¹¹Cd、¹¹⁵In、¹²¹Sb、¹³⁰Te、¹⁸⁴W、¹⁸⁷Re、¹⁹³Ir、¹⁹⁵Pt、¹⁹⁷Au、²⁰²Hg、²⁰⁵Tl、²⁰⁸Pb各批次均未测到。

2.“—”为未检出。

2.3 结果直观分析 由表2可知,两家企业共6批样品的40种有机元素检测中,24种元素均有不同程度的检出,含量相对较高的是人体必需元素Na、Mg、K、Ca等。企业间存在明显差异的有7个元素,包括Na、Mg、K、Ca、Fe等。参照《中国药典》2020年版四部,血塞通注射液按每日最大使用量8 mL计算,铅、镉、砷、汞、铜应分别不得超过12、3、6、2、150 μg^[10],本结果中Cu、As均未超过限度。

2.4 特征图谱分析 将测定的40种无机元素按其原子序数顺序作为横坐标,相对含量作为纵坐标绘制分布曲线(Na、K、Mg、Ca含量的数量级缩小100

倍;B、Mn、Fe、Cu、Sr、Pd、Ba的数量级缩小10倍)。可直观显示出不同批次间存在一定的差异,但总体呈现轮廓一致。

2.5 化学计量学分析

2.5.1 相关性分析 使用SPSS 25.0软件对数据进行Pearson相关性分析,结果表明40种无机元素中,Cu与Na、K、Mg、Ca、Fe、Sr呈极显著性正相关,而As与Na、K、Mg呈极显著性正相关、与Bi呈极显著性负相关($P < 0.01$)。

2.5.2 主成分分析 采用SPSS 25.0软件对数据进行主成分分析^[11],结果见表3,采用特性值大于1为提取条件,得到3个主成分,累计方差贡献率为92.046%,反映3个主成分因子可以作为血塞通注射液无机元素的评价指标。根据得到的因子载荷矩阵,以绝对值为依据,3个主成分的构成成分图见图1。绘制得分图,见图2。

6批样品在空间中可分为两组,一家企业的3批样品相对聚拢,而另一家企业的3批样品直接存在一定距离,显示企业间存在明显差异,且同企业不同批次间无机元素的含量也有一定的差异。

表3 主成分特征值及方差贡献率

因子	特征值	方差贡献率%	累计方差贡献率%
1	14.450	60.210	60.210
2	4.675	19.478	79.688
3	2.966	12.358	92.046

2.6 风险评估 按照危害识别、危害特征描述、暴露评估和风险特征描述4个步骤对血塞通注射液进行健康风险评估^[12-14]。

2.6.1 危害识别、危害特征描述 联合国粮食及农业组织/世界卫生组织食品添加剂联合专家委员会(JECFA)规定Cu的暂定最大理论日摄入量(PMTDI)为 $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{bw}^{-1}$ ^[15];WHO提出As的每日基准剂量下限值(BMDL0.5)为 $3.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{bw}^{-1}$ ^[16];美国国家环保署(USEPA)提出的Cr每日最大理论摄入量TDI为 $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{bw}^{-1}$ 作为健康指导值^[17]。将各元素健康指导值统一折算为每千克体质量每日允许摄入量(ADI),即As、Cu、Cr的ADI值分别为3.0、50和 $3.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{bw}^{-1}$ (bw为体质量)。

2.6.2 暴露评估 以重金属及有害元素残留值测定值和临床用量为基础,进行长期暴露评估^[18]。

$$\text{Exp} = (\text{EF} \times \text{ED} \times \text{M} \times \text{C}) / (\text{AT} \times \text{W}) \quad (\text{公式1})$$

公式1中:Exp为日暴露量,以每千克体质量每日重金属摄入量表示,单位为 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{bw}^{-1}$;EF为暴露频率,以90天/年计;ED为暴露年限,以一生使用中药常规年限20年计;M为日最大摄入量,说明书中

规定静脉滴注血塞通注射液为 0.4 g; C 为样品中重金属及有害元素残留值, 以各元素最高残留量计, 单位为 mg/kg; AT 为平均寿命天数, 以 365×70 年计; W 为人体平均体质量, 以 63 kg 计。

根据公式计算血塞通注射液中 As、Cu、Cr 的日暴露量 ($\text{Exp}/\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{bw}^{-1}$) 分别为 0.006、0.13、0.008, 远低于 As、Cu、Cr 的日允许摄入量 ($\text{ADI}/\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{bw}^{-1}$) 0.006、0.13、0.008。显示正常剂量的血塞通注射液不会对健康人群产生不可接受的健康风险。

2.6.3 风险特征描述 重金属元素的危害指数 (HI) 计算公式:

$$\text{HI}=(\text{Exp}\times 10)/\text{HBGV} \quad (\text{公式} 2)$$

公式 2 中: Exp 为日暴露量, 单位为 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{bw}^{-1}$; 10 为《中国药典》2020 年版“9302 中药有害残留物限量制定指导原则”规定的安全因子, 表示每日由药品中摄取的重金属及有害元素的量不大于日总暴露量(包括食物和饮用水)的 10%; HBGV 为健康指导值, 单位为 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{bw}^{-1}$ 。

评判标准为: 危害指数 $\text{HI}\leq 1$, 中药中重金属及有害元素的健康风险较低; $\text{HI}> 1$, 风险应予以关注。

计算得到血塞通注射液中 As、Cu、Cr 的 HI 分别为 0.02、0.03、0.03, 表明血塞通注射液中重金属及有害元素的健康风险较低。

3 讨论

无机元素既包括人体必需的微量元素, 也包括对人体有害的元素^[19-20]。中药材无机元素的含量与环境土壤中元素含量、存在形态、活性及不同品种对元素的吸收、运输特性均有关^[21-22]。此次测定血塞通注射液中 40 种元素, 既有人体必需的 Na、Mg、K、Ca 等, 也有 Pb、Cr、As、Hg、Cu 等有害元素, 可全面评估血塞通注射液无机元素整体状况。

本研究收集到的为市场流通量大的两家企业产品。从构建的特征图谱可以直观看出, 企业间样品存在明显差异, 但各元素具有相似的分布形态, 具有整体趋势一致的特征性, 可应用无机元素的特征图谱对血塞通注射液进行质量差异评价。通过化学计量学分析, 不同批次间的血塞通注射液中无机元素的含量也有一定的差异, 有害元素 Cu、As 与人体必需元素 Na、K、Mg 等呈现出极显著性正相关, 表明无机元素之间存在相互作用。不同生产企业间存在明显差异, 且同企业不同批次间无机元素的含量也有一定的差异。对血塞通注射液进行健康风险评价, 结果显示此次测定的血塞通注射液样品中重金属及有害元素的健康风险较低, 正常使用剂量不会对正常人群产生不可接受的健康风险。

本研究建立血塞通注射液中 40 种无机元素含

量测定方法, 为构建血塞通注射液整体质量安全评价体系拓宽了思路。

(本文图 1, 2 见插图 10-1)

参考文献

- [1] 李海亮, 张雯洁, 金红宇, 等. 一测多评法同时测定血塞通片中 5 种皂苷类成分的含量[J]. 中国药事, 2021, 35(4): 397-405.
- [2] 张鸿秋, 朱虹霞. 血塞通胶囊联合 α -硫辛酸治疗气虚血瘀证 2 型糖尿病周围神经病变疗效及对血清肿瘤坏死因子 α -白介素-1 β 的影响[J]. 安徽医药, 2020, 24(7): 1448-1452.
- [3] 李敏, 叶慧, 陈骁鹏, 等. 高效液相色谱法同时测定血塞通片中 5 种皂苷类成分含量[J]. 中国药业, 2019, 28(18): 24-26.
- [4] 杨崇仪, 吴凡, 张红宇, 等. LC-MS/MS 法测定血塞通注射液中 5 种皂苷成分的含量[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(13): 34-43.
- [5] 侯一哲, 黎翩, 肖红敏, 等. 血塞通滴丸皂苷类成分含量测定及批次一致性评价研究[J]. 中草药, 2019, 50(11): 2552-2559.
- [6] 杨林军, 蒲燕, 平虎, 等. 注射用血塞通联合双嘧达莫治疗冠心病心绞痛疗效观察及对患者免疫功能影响的研究[J]. 安徽医药, 2017, 21(11): 2081-2084.
- [7] 赵一懿, 郭洪祝, 傅欣彤, 等. 基于 ICP-MS 法分析银杏叶系列品种中 25 种无机元素[J]. 中草药, 2017, 48(10): 1991-1997.
- [8] 胡京红, 周海燕, 王淑艳, 等. ICP-AES 法检测清开灵注射液中多种无机元素含量[J]. 西北药学杂志, 2016, 31(4): 376-379.
- [9] 吕鑫, 顾志荣, 葛斌, 等. 基于多产地及多模型的锁阳有效成分与无机元素相关性研究[J]. 中药材, 2022, 45(4): 817-823.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 3-5.
- [11] 林海明, 张文霖. 主成分分析与因子分析的异同和 SPSS 软件——兼与刘玉玫、卢纹岱等同志商榷[J]. 统计研究, 2005(3): 65-69.
- [12] 聂黎行, 钱秀玉, 蒋沁悦, 等. 中成药中重金属及有害元素残留分析、风险评估和限量制定建议[J]. 药学学报, 2020, 55(11): 2695-2701.
- [13] 费毅琴, 肖凌, 汪波, 等. 37 种植物类药材中重金属和有害元素残留分析及风险评估[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(6): 1000-1008.
- [14] 左甜甜, 张磊, 石上梅, 等. 10 种根和根茎类中药材中重金属及有害元素的风险评估及最大限量理论值[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(10): 1870-1876.
- [15] JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES. Summary Report of the Seventy-Third Meeting of JECFA [EB/OL]. (2012-06-09) [2022-07-15]. <http://www.who.int/food-safety/publications/jecfa-reports/en/>.
- [16] JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES. Summary Report of the Seventy-Second Meeting of JECFA [EB/OL]. (2012-06-04) [2022-07-15]. <http://www.who.int/food-safety/publications/chem/summary72.pdf?ua=1>.
- [17] U. S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. IRIS Summaries Chromium (VI) (CASRN 1854002909) [R]. Washington DC: U. S. Environmental Protection Agency, 1998.
- [18] 左甜甜, 王莹, 张磊, 等. 中药中外源性有害残留物安全风险评估技术指导原则[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(10): 1902-1907.

- [19] 黄彬彬, 陈明, 施雪敏, 等. ICP-MS结合化学计量法分析牛大力中金属元素含量及健康风险评估[J]. 中药材, 2022, 45(5): 1185-1189.
- [20] 骆璐. 药用植物多农残重金属的大样本检测及综合风险评估[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [21] 孔丹丹, 李歆悦, 闫卉欣, 等. 药食两用植物药中重金属污染及其健康风险评估模型的建立——以黄芪、党参、昆布为例[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23): 5042-5050.
- [22] 黄珍华, 沈智达, 施辉能, 等. 三七中药材种植产地土壤重金属污染特征及风险评价[J]. 生态与农村环境学报, 2022, 38(5): 645-653.
- (收稿日期: 2022-07-15, 修回日期: 2022-09-08)

引用本文: 柳冬梅, 赵慧. 高效液相色谱-电雾式检测器法测定尿素乳膏含量[J]. 安徽医药, 2022, 26(10): 1929-1932. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.10.005.

◇ 药物分析 ◇



高效液相色谱-电雾式检测器法测定尿素乳膏含量

柳冬梅¹, 赵慧²

作者单位:¹泰州市中医院药剂科, 江苏 泰州 225300;

²泰州市药品检验院化学室, 江苏 泰州 225300

通信作者: 赵慧, 女, 副主任药师, 研究方向为药物分析, Email: yaoxuezh@yeah.net

基金项目: 江苏省泰州市科技支撑计划(社会发展)项目指令性计划(TS201910)

摘要: **目的** 建立HPLC-CAD(高效液相色谱-电雾式检测器)法测定尿素乳膏。**方法** 本研究起止时间为2019年5月至2020年3月, 利用Waters XBridge Amide(4.6 mm×250 mm, 3.5 μm)酰胺色谱柱; 水-乙腈(10:90)为流动相; 流速为1.0 mL/min; 柱温为35 °C; CAD的参数设置: 雾化温度为35 °C; 雾率为0.9; 采集频率为10 Hz; 过滤常数为10 s。**结果** 尿素在0.005~0.500 g/L的浓度范围内呈良好的线性关系($r=0.999$), 定量限(S/N=10)为5 ng, 检测限(S/N=3)为2.5 ng, 回收率为100.2%, 相对标准差(RSD)=0.71%。**结论** HPLC-CAD法灵敏度高, 分离效果好, 耐用性强, 适合批量分析, 可为尿素乳膏的质量控制提供新手段。

关键词: 尿素; 软膏; 高效液相色谱-电雾式检测器; 含量测定; 质量控制

Determination of the content of urea cream by HPLC-CAD

LIU Dongmei¹, ZHAO Hui²

Author Affiliations:¹Department of Pharmacy, Taizhou Hospital of Chinese Medicine, Taizhou, Jiangsu 225300, China;

²Department of Chemistry, Taizhou Institute for Drug Control, Taizhou, Jiangsu 225300, China

Abstract: **Objective** To establish an HPLC-CAD (high performance liquid chromatography-charged aerosol detector) method for the determination of the content of urea cream. **Methods** This research was conducted from May 2019 to March 2020. The chromatographic column was Waters XBridge Amide (4.6 mm×250 mm, 3.5 μm). The mobile phase was composed of acetonitrile-water (90:10). The flow rate was set at 1.0 mL/min and the column temperature was maintained at 35 °C. The detector of CAD was applied with nebulization temperature at 35 °C, and collection frequency at 10 Hz, and filter constant at 10 s, and power function value (PFV) at 0.9. **Results** The linearity of urea was fine in the range of 0.005 ~ 0.5 g/L with the correlation coefficient of 0.999. The limit of quantitation (S/N=10) was 5 ng and the limit of detection (S/N=3) was 2.5 ng. And the average recovery was 100.2%, with RSD being 0.71%. **Conclusion** The new established HPLC-CAD method shows better sensitivity, convenience, and durability for the determination of the content in urea cream, and is suitable for batch analysis, which could be a new method for the quality control of urea cream.

Key words: Urea; Ointments; High performance liquid chromatography-charged aerosol detector; Content determination; Quality control

尿素是一种极性小分子, 由二氧化碳和液氮经化学反应后脱水而制得, 又称为碳酰胺或脲, 具有较强的末端紫外吸收^[1]。

泰州市中医院的尿素乳膏质量标准和2015年版《中华人民共和国药典》(以下简称中国药典)均

采用显色后紫外-可见分光光度法, 具有重现性差, 操作繁琐及不适合批量分析等问题^[2]。因此, 有必要开发一种新方法用于测定尿素乳膏的含量, 解决现有标准方法的可操作性及重现性等问题。查阅文献发现目前尿素乳膏的测定方法主要有电位滴