

蛤蚧定喘丸中重金属及有害元素含量测定及风险评估

李龙因, 陆 钊, 吴 越
(无锡市药品安全检验检测中心, 江苏 无锡 214000)

摘要: **目的** 考察蛤蚧定喘丸中重金属及有害元素的残留情况。**方法** 建立 ICP-MS 法测定 7 个厂家 97 批样品中 Pb、Cd、As、Hg、Cu 的残留量, 按风险评估基本步骤, 考虑暴露频率、暴露年限、平均寿命等因素对结果进行风险评估, 计算其最大限量理论值。**结果** 存在健康风险的样品共 3 批, 涉及 1 个厂家, 样品中 Pb 的靶标危害系数 (THQ) 平均值显著高于 Cd、As、Hg、Cu 的 THQ 平均值。Pb、Cd、As、Hg、Cu 最大限量理论值分别为 10、6、22、4、3 726 mg/kg。**结论** 该方法准确可行, 可为蛤蚧定喘丸安全用药及质量评价提供数据支持。

关键词: 蛤蚧定喘丸; 重金属; 有害元素; 风险评估; 最大限量理论值; ICP-MS

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2025)03-1036-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.03.052

蛤蚧定喘丸由蛤蚧、瓜蒌子、紫菀、醋鳖甲等 14 味药制成, 具有滋阴润肺、止咳平喘功效, 可用于治疗肺肾两虚、阴虚肺热所致的虚劳咳嗽、气短烦热、胸满郁闷、自汗盗汗等症^[1]。方中蛤蚧、黄连、紫菀、甘草等药材存在重金属及有害元素污染的风险^[2-5], 方中含有石膏, 也可能存在伴生矿而引入重金属及有害元素^[6-7]; 14 味药材均以原粉入药, 易带入原药材的污染。除此之外, 中成药在其加工、生产、贮存过程中也可能受到外源性污染^[8-9]。目前, 2020 年版《中国药典》规定了多种药材和制剂的重金属及有害元素限量, 提示应对其安全风险进行考察和评估。

电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 作为中药中重金属及有害元素分析的主流方法, 具备灵敏度高、线性范围宽、精密度高等优势^[10]。本研究建立了 ICP-MS 法测定蛤蚧定喘丸中 Pb、Cd、As、Hg、Cu 的残留量, 筛查了 7 个厂家共计 97 批样品, 并进行了风险评估, 计算最大限量理论值, 以期为其质量控制和用药安全提供参考。

1 材料

1.1 仪器 MARS6 微波消解仪 (美国 CEM 公司), XS-205 电子天平 (瑞士梅特勒-托利多公司), iCAP Q 电感耦合等离子体质谱仪 (美国 Thermo 公司)。

1.2 试剂 硝酸 (电子级, 苏州晶瑞电子材料股份有限公司); 水为超纯水。

1.3 标准物质 Pb、Cd、As、Hg、Cu、Ge、In、Bi、Au 单元素标准溶液购自国家有色金属及电子材料分析测试中心, 批号 216032-8、213041-4、213038-3、218019-1、213045-4、221101、224025、224016-1、207029-2, 质量浓度 1 000 μg/mL; 黄芪成分分析标准物质购自中国地质科学院地球物理地球化学勘查研究所, 编号 GBW10028 (GSB-19)。

1.4 样品 共收集 7 个厂家 (A~G) 97 批蛤蚧定喘丸

(编号 YP1~YP97), 剂型包括大蜜丸、小蜜丸、水蜜丸。

2 方法与结果

2.1 溶液制备

2.1.1 标准溶液制备 分别精密量取 Pb、Cd、As、Hg、Cu 单元素标准溶液适量, 用 5% 硝酸稀释成 Pb、Cd、As、Hg、Cu 质量浓度分别为 1、1、1、1、10 μg/mL 的溶液, 得标准贮备溶液。分别精密量取 Pb、Cd、As、Hg、Cu 标准贮备溶液适量, 用 5% 硝酸分别稀释成质量浓度 Pb、As 0、1、5、10、20 ng/mL, Cd 0、0.5、2.5、5、10 ng/mL; Cu 0、50、100、200、500 ng/mL, Hg 0、0.5、1、2、5、10 ng/mL 的系列标准溶液。

2.1.2 内标溶液制备 精密量取 Ge、In、Bi 单元素标准溶液适量, 用水稀释成质量浓度均为 200 ng/mL 的混合溶液, 即得。

2.1.3 供试品溶液制备 取供试品, 研碎, 取约 0.5 g, 精密称定, 置微波消解罐中, 加入 5 mL 硝酸, 密闭, 于微波消解仪中以 25 ℃/min 升至 180 ℃, 维持 30 min, 待消解完成后冷却至室温, 加水定容至 50 mL, 并加入 200 μL Au 单元素标准溶液 (1 μg/mL), 摇匀, 离心。除不加 Au 单元素标准溶液外, 同法制备空白溶液。

2.2 分析条件 等离子体功率 1 549 W; 辅助气体积流量 0.798 L/min; 雾化气体积流量 1.04 L/min; 冷却气体积流量 14.0 L/min; 碰撞气氦气, 体积流量 4.6 L/min。采用内标校准的标准曲线法测定, 其中⁶³Cu、⁷⁵As 以⁷²Ge 为内标, ¹¹⁴Cd 以¹¹⁵In 为内标, ²⁰²Hg、²⁰⁸Pb 以²⁰⁹Bi 为内标。采样深度 5 mm, 读数次数 3 次。

2.3 方法学考察

2.3.1 线性关系考察 取“2.1.1”项下系列标准溶液适量, 在“2.2”项条件下进样测定。以标准溶液质量浓度

为横坐标（X），强度为纵坐标（Y）进行回归，绘制标准曲线，结果见表 1，可知各元素在各自范围内线性关系良好。

表 1 5 种元素线性关系

元素	回归方程	<i>r</i>	线性范围/(ng·mL ⁻¹)
Pb	<i>Y</i> =84 811 <i>X</i> +9 891.3	0.999 9	0~20
Cd	<i>Y</i> =15 731 <i>X</i> +67.559	1.000 0	0~10
As	<i>Y</i> =1 542.4 <i>X</i> +20.469	0.999 5	0~20
Hg	<i>Y</i> =48 143 <i>X</i> +68.368	0.999 7	0~10
Cu	<i>Y</i> =18 571 <i>X</i> +21 390	0.999 6	0~500

2.3.2 有证标准物质（CRM）测定 取黄芪成分分析标准物质 0.2 g，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.2”项条件下进样测定，结果 Pb、Cd、As、Hg、Cu 的测定值分别为 1.40、0.037、0.53、0.011、8.0 mg/kg，测定值均在标准值 [Pb、Cd、As、Hg、Cu 的标准值分别为（1.44±0.10）、（0.042±0.010）、（0.57±0.05）、0.012、（8.5±0.7 mg/kg）] 范围内。

2.3.3 定量限与检测限 取“2.1.3”项下空白溶液适量，在“2.2”项条件下进样测定 11 次，计算标准偏差，以其标准偏差的 3 倍所对应的浓度为检测限，10 倍所对应的浓度为定量限。结果，Pb、Cd、As、Hg、Cu 定量限分别为 0.05、0.01、0.09、0.008、0.1 ng/mL，检测限分别为 0.01、0.003、0.03、0.002、0.03 ng/mL。

表 2 蛤蚧定喘丸中重金属及有害元素测定结果及风险评估结果（*n*=2）

编号	剂型	厂家	残留量/(mg·kg ⁻¹)					THQ				
			Pb	Cd	As	Hg	Cu	Pb	Cd	As	Hg	Cu
YP1	水蜜丸	A	2.454 7	0.077 8	0.241 3	0.003 6	6.560 2	0.253 4	0.013 1	0.010 8	0.000 8	0.001 8
YP2	水蜜丸	A	1.781 7	0.047 3	0.850 9	0.010 1	24.367 0	0.183 9	0.007 9	0.038 1	0.002 3	0.006 5
YP3	水蜜丸	A	8.228 8	0.109 1	0.257 9	0.411 6	6.398 6	0.849 4	0.018 3	0.011 5	0.092 1	0.001 7
YP4	水蜜丸	A	1.716 2	0.080 6	0.255 1	0.003 5	6.173 3	0.177 2	0.013 5	0.011 4	0.000 8	0.001 7
YP5	水蜜丸	A	4.213 5	0.060 8	0.284 1	0.012 1	6.585 7	0.434 9	0.010 2	0.012 7	0.002 7	0.001 8
YP6	水蜜丸	A	2.949 4	0.076 7	0.236 7	0.004 2	6.912 9	0.304 4	0.012 9	0.010 6	0.000 9	0.001 9
YP7	水蜜丸	A	3.632 6	0.053 6	0.248 6	0.015 4	5.886 7	0.375 0	0.009 0	0.011 1	0.003 4	0.001 6
YP8	水蜜丸	A	4.167 6	0.053 9	0.231 4	0.019 8	5.437 2	0.430 2	0.009 0	0.010 4	0.004 4	0.001 5
YP9	水蜜丸	A	3.873 7	0.086 8	0.210 2	0.010 3	6.558 3	0.399 9	0.014 6	0.009 4	0.002 3	0.001 8
YP10	水蜜丸	A	1.852 4	0.085 4	0.225 0	0.196 8	6.878 6	0.191 2	0.014 3	0.010 1	0.044 0	0.001 8
YP11	水蜜丸	A	0.716 8	0.069 0	0.248 9	0.082 2	5.530 5	0.074 0	0.011 6	0.011 1	0.018 4	0.001 5
YP12	水蜜丸	A	0.976 0	0.122 3	0.313 2	0.008 9	9.280 2	0.100 7	0.020 5	0.014 0	0.002 0	0.002 5
YP13	水蜜丸	A	2.538 9	0.075 2	0.246 4	0.003 4	5.421 1	0.262 1	0.012 6	0.011 0	0.000 8	0.001 5
YP14	水蜜丸	A	4.265 4	0.066 6	0.352 9	0.019 2	6.464 9	0.440 3	0.011 2	0.015 8	0.004 3	0.001 7
YP15	水蜜丸	A	2.324 5	0.073 1	0.258 6	0.009 5	5.902 0	0.239 9	0.012 3	0.011 6	0.002 1	0.001 6
YP16	水蜜丸	A	0.849 2	0.052 6	0.281 6	0.011 5	5.841 8	0.087 7	0.008 8	0.012 6	0.002 6	0.001 6
YP17	小蜜丸	A	0.864 2	0.068 2	0.220 9	0.018 0	9.960 4	0.133 8	0.017 2	0.014 8	0.006 0	0.004 0
YP18	水蜜丸	A	0.576 4	0.058 6	0.221 7	0.006 2	6.267 3	0.059 5	0.009 8	0.009 9	0.001 4	0.001 7
YP19	水蜜丸	A	2.838 4	0.073 7	0.247 8	0.002 8	6.480 9	0.293 0	0.012 4	0.011 1	0.000 6	0.001 7
YP20	水蜜丸	A	0.459 7	0.056 5	0.242 6	0.032 8	5.919 8	0.047 5	0.009 5	0.010 9	0.007 3	0.001 6
YP21	水蜜丸	A	2.333 4	0.105 8	0.271 5	0.005 6	6.374 0	0.240 9	0.017 7	0.012 1	0.001 3	0.001 7
YP22	水蜜丸	A	1.822 0	0.082 7	0.216 3	0.189 9	6.585 4	0.188 1	0.013 9	0.009 7	0.042 5	0.001 8
YP23	水蜜丸	A	2.143 4	0.067 2	0.203 6	0.002 2	5.655 6	0.221 2	0.011 3	0.009 1	0.000 5	0.001 5
YP24	水蜜丸	A	5.122 4	0.086 1	0.283 3	0.111 4	6.029 8	0.528 8	0.014 4	0.012 7	0.024 9	0.001 6
YP25	水蜜丸	A	2.484 4	0.078 9	0.254 3	0.042 8	6.372 0	0.256 4	0.013 2	0.011 4	0.009 6	0.001 7

2.3.4 精密度试验 分别取标准溶液（Pb、As 5 ng/mL，Cd 2.5 ng/mL，Cu 100 ng/mL）、汞标准溶液（1 ng/mL）适量，在“2.2”项条件下进样测定 6 次，测得 Pb、Cd、As、Hg、Cu 强度 RSD 分别为 2.1%、1.9%、2.3%、2.6%、1.3%，表明仪器精密度良好。

2.3.5 重复性试验 取供试品（编号 YP91）6 份，精密称定，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.2”项条件下进样测定，测得 Pb、Cd、As、Hg、Cu 浓度 RSD 分别为 2.5%、3.8%、3.0%、4.1%、2.9%，表明方法重复性良好。

2.3.6 加标回收率试验 取供试品（编号 YP91）0.25 g，精密称定，精密加入 400 μL 标准溶液（Pb、Cd、As、Cu 质量浓度分别为 0.5、0.1、0.15、4 μg/mL，Hg 质量浓度为 1 ng/mL），按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，平行制备 6 份，在“2.2”项条件下进样测定，计算回收率。结果，Pb、Cd、As、Hg、Cu 的加标回收率分别为 107.9%、88.9%、104.6%、82.5%、98.4%，RSD 分别为 1.9%、2.6%、3.8%、3.9%、2.0%。

2.4 重金属及有害元素含量测定 由表 2 可知，5 种元素含量测定结果为 Pb 0.39~47.48 mg/kg，Cd 0.04~0.34 mg/kg，As 0.17~0.85 mg/kg，Hg 0.002~1.81 mg/kg，Cu 3.64~30.01 mg/kg，不同厂家之间存在一定差异。

续表 2

编号	剂型	厂家	残留量/(mg·kg ⁻¹)					THQ				
			Pb	Cd	As	Hg	Cu	Pb	Cd	As	Hg	Cu
YP26	水蜜丸	A	1.587 1	0.105 4	0.282 0	1.547 2	6.450 1	0.163 8	0.017 7	0.012 6	0.346 0	0.001 7
YP27	水蜜丸	A	7.315 7	0.106 9	0.241 2	0.151 7	5.759 0	0.755 2	0.017 9	0.010 8	0.033 9	0.001 5
YP28	水蜜丸	A	1.446 8	0.105 6	0.265 0	1.810 8	6.859 1	0.149 3	0.017 7	0.011 9	0.405 0	0.001 8
YP29	水蜜丸	A	2.465 4	0.069 0	0.219 8	0.006 9	5.604 3	0.254 5	0.011 6	0.009 8	0.001 5	0.001 5
YP30	水蜜丸	A	6.294 1	0.110 7	0.234 6	0.013 8	5.960 7	0.649 7	0.018 6	0.010 5	0.003 1	0.001 6
YP31	水蜜丸	A	7.273 8	0.102 1	0.251 2	0.013 8	6.282 1	0.750 8	0.017 1	0.011 2	0.003 1	0.001 7
YP32	水蜜丸	B	3.273 7	0.070 6	0.350 3	0.031 4	16.498	0.337 9	0.011 8	0.015 7	0.007 0	0.004 4
YP33	大蜜丸	B	0.892 4	0.050 2	0.207 0	0.069 1	3.639 6	0.138 2	0.012 6	0.013 9	0.023 2	0.001 5
YP34	大蜜丸	B	0.464 3	0.045 8	0.181 7	0.075 1	4.270 9	0.071 9	0.011 5	0.012 2	0.025 2	0.001 7
YP35	水蜜丸	B	3.202 5	0.078 7	0.368 6	0.041 0	15.264	0.330 6	0.013 2	0.016 5	0.009 2	0.004 1
YP36	水蜜丸	B	3.957 1	0.064 7	0.349 8	0.020 0	15.017	0.408 5	0.010 9	0.015 6	0.004 5	0.004 0
YP37	水蜜丸	B	0.832 2	0.225 3	0.320 2	0.041 4	14.018	0.085 9	0.037 8	0.014 3	0.009 3	0.003 8
YP38	小蜜丸	B	0.760 3	0.160 0	0.258 5	0.026 6	30.011	0.117 7	0.040 3	0.017 3	0.008 9	0.012 1
YP39	大蜜丸	B	0.760 2	0.042 7	0.216 4	0.011 7	4.009 6	0.117 7	0.010 7	0.014 5	0.003 9	0.001 6
YP40	大蜜丸	B	0.394 0	0.057 5	0.211 1	0.027 5	3.928 5	0.061 0	0.014 5	0.014 2	0.009 2	0.001 6
YP41	水蜜丸	B	1.881 4	0.063 7	0.289 0	0.018 9	10.958	0.194 2	0.010 7	0.012 9	0.004 2	0.002 9
YP42	大蜜丸	B	1.376 5	0.199 2	0.229 0	0.030 6	4.166 8	0.213 1	0.050 1	0.015 4	0.010 3	0.001 7
YP43	大蜜丸	B	3.070 5	0.046 3	0.340 9	0.025 8	4.032 7	0.475 4	0.011 6	0.022 9	0.008 7	0.001 6
YP44	大蜜丸	B	1.525 2	0.045 0	0.266 5	0.024 7	4.036 5	0.236 2	0.011 3	0.017 9	0.008 3	0.001 6
YP45	水蜜丸	C	4.226 6	0.145 2	0.244 4	0.070 3	4.877 5	0.436 3	0.024 4	0.010 9	0.015 7	0.001 3
YP46	水蜜丸	C	3.302 3	0.152 3	0.226 3	0.030 5	5.324 9	0.340 9	0.025 5	0.010 1	0.006 8	0.001 4
YP47	水蜜丸	C	1.503 0	0.160 5	0.204 7	0.064 6	8.833 8	0.155 1	0.026 9	0.009 2	0.014 4	0.002 4
YP48	水蜜丸	C	1.013 0	0.149 8	0.394 9	0.563 7	5.179 6	0.104 6	0.025 1	0.017 7	0.126 1	0.001 4
YP49	水蜜丸	C	1.094 2	0.147 2	0.187 9	0.018 8	4.626 8	0.112 9	0.024 7	0.008 4	0.004 2	0.001 2
YP50	水蜜丸	C	1.601 8	0.153 3	0.207 1	0.175 0	4.457 2	0.165 3	0.025 7	0.009 3	0.039 1	0.001 2
YP51	水蜜丸	C	2.226 7	0.141 5	0.268 9	0.341 6	4.723 2	0.229 8	0.023 7	0.012 0	0.076 4	0.001 3
YP52	水蜜丸	C	0.719 0	0.148 3	0.263 8	0.032 6	4.974 1	0.074 2	0.024 9	0.011 8	0.007 3	0.001 3
YP53	水蜜丸	C	0.981 5	0.152 2	0.396 1	0.063 6	5.307 2	0.101 3	0.025 5	0.017 7	0.014 2	0.001 4
YP54	水蜜丸	C	2.805 7	0.140 1	0.204 6	0.044 0	4.622 7	0.289 6	0.023 5	0.009 2	0.009 8	0.001 2
YP55	水蜜丸	C	0.794 3	0.145 2	0.551 4	0.339 0	6.200 5	0.082 0	0.024 4	0.024 7	0.075 8	0.001 7
YP56	水蜜丸	C	0.858 8	0.139 1	0.267 4	0.039 3	5.351 1	0.088 6	0.023 3	0.012 0	0.008 8	0.001 4
YP57	水蜜丸	C	2.651 4	0.140 3	0.185 1	0.030 6	5.033 1	0.273 7	0.023 5	0.008 3	0.006 8	0.001 4
YP58	水蜜丸	C	0.610 9	0.148 5	0.266 8	0.026 9	4.818 1	0.063 1	0.024 9	0.011 9	0.006 0	0.001 3
YP59	水蜜丸	C	0.635 6	0.139 8	0.240 3	0.029 3	4.775 5	0.065 6	0.023 4	0.010 7	0.006 6	0.001 3
YP60	水蜜丸	C	0.770 0	0.146 9	0.270 9	0.022 8	4.762 3	0.079 5	0.024 6	0.012 1	0.005 1	0.001 3
YP61	水蜜丸	C	0.900 5	0.148 3	0.387 9	0.195 1	5.271 3	0.093 0	0.024 9	0.017 4	0.043 6	0.001 4
YP62	水蜜丸	C	0.903 2	0.147 2	0.268 2	0.024 9	5.012 5	0.093 2	0.024 7	0.012 0	0.005 6	0.001 3
YP63	水蜜丸	C	1.740 2	0.088 9	0.465 5	0.086 2	4.348 1	0.179 6	0.014 9	0.020 8	0.019 3	0.001 2
YP64	水蜜丸	D	1.116 8	0.205 5	0.331 0	0.006 2	6.171 6	0.115 3	0.034 5	0.014 8	0.001 4	0.001 7
YP65	水蜜丸	D	6.357 2	0.133 9	0.248 7	0.005 6	5.188 0	0.656 2	0.022 5	0.011 1	0.001 3	0.001 4
YP66	水蜜丸	D	1.567 3	0.166 0	0.291 3	0.006 7	5.701 4	0.161 8	0.027 8	0.013 0	0.001 5	0.001 5
YP67	水蜜丸	D	0.828 0	0.168 8	0.262 5	0.002 5	5.912 4	0.085 5	0.028 3	0.011 7	0.000 6	0.001 6
YP68	水蜜丸	D	2.445 1	0.182 8	0.229 5	0.005 3	6.541 1	0.252 4	0.030 7	0.010 3	0.001 2	0.001 8
YP69	水蜜丸	D	0.940 2	0.170 8	0.265 7	0.001 8	5.993 2	0.097 1	0.028 6	0.011 9	0.000 4	0.001 6
YP70	水蜜丸	D	3.480 8	0.275 0	0.348 7	0.002 3	7.334 9	0.359 3	0.046 1	0.015 6	0.000 5	0.002 0
YP71	水蜜丸	D	5.495 7	0.169 1	0.237 1	0.001 8	5.302 5	0.567 3	0.028 4	0.010 6	0.000 4	0.001 4
YP72	水蜜丸	D	1.116 4	0.183 2	0.287 5	0.005 0	5.495 6	0.115 2	0.030 7	0.012 9	0.001 1	0.001 5
YP73	水蜜丸	D	3.430 4	0.252 3	0.243 3	0.014 9	5.909 3	0.354 1	0.042 3	0.010 9	0.003 3	0.001 6
YP74	水蜜丸	D	19.140 *	0.206 4	0.321 6	0.016 8	9.338 4	1.975 7	0.034 6	0.014 4	0.003 8	0.002 5
YP75	水蜜丸	D	3.049 0	0.266 4	0.266 4	0.001 6	6.369 5	0.314 7	0.044 7	0.011 9	0.000 4	0.001 7
YP76	水蜜丸	D	47.483 *	0.187 1	0.270 4	0.009 3	14.856	4.901 4	0.031 4	0.012 1	0.002 1	0.004 0
YP77	水蜜丸	D	7.390 5	0.171 5	0.248 7	0.007 6	6.115 5	0.762 9	0.028 8	0.011 1	0.001 7	0.001 6
YP78	水蜜丸	D	0.763 5	0.237 1	0.246 2	0.015 0	5.653 4	0.078 8	0.039 8	0.011 0	0.003 4	0.001 5
YP79	水蜜丸	D	1.600 1	0.205 1	0.290 8	0.003 2	5.984 1	0.165 2	0.034 4	0.013 0	0.000 7	0.001 6

续表 2

编号	剂型	厂家	残留量/(mg·kg ⁻¹)					THQ				
			Pb	Cd	As	Hg	Cu	Pb	Cd	As	Hg	Cu
YP80	水蜜丸	D	0.854 7	0.340 6	0.267 9	0.003 3	6.250 3	0.088 2	0.057 1	0.012 0	0.000 7	0.001 7
YP81	水蜜丸	D	1.155 0	0.182 9	0.255 6	0.001 8	5.432 3	0.119 2	0.030 7	0.011 4	0.000 4	0.001 5
YP82	水蜜丸	D	1.986 6	0.338 2	0.244 0	0.002 1	6.195 3	0.205 1	0.056 7	0.010 9	0.000 5	0.001 7
YP83	水蜜丸	D	1.144 3	0.165 3	0.258 3	0.004 4	5.315 4	0.118 1	0.027 7	0.011 6	0.001 0	0.001 4
YP84	水蜜丸	D	1.042 7	0.171 3	0.291 9	0.002 2	7.020 9	0.107 6	0.028 7	0.013 1	0.000 5	0.001 9
YP85	水蜜丸	D	2.283 6	0.204 0	0.312 2	0.005 0	5.745 6	0.235 7	0.034 2	0.014 0	0.001 1	0.001 5
YP86	水蜜丸	D	0.847 3	0.171 1	0.254 4	0.003 8	5.811 7	0.087 5	0.028 7	0.011 4	0.000 8	0.001 6
YP87	水蜜丸	D	2.962 4	0.192 7	0.257 1	0.001 8	5.739 2	0.305 8	0.032 3	0.011 5	0.000 4	0.001 5
YP88	水蜜丸	D	1.179 6	0.165 4	0.266 2	0.001 7	5.427 8	0.121 8	0.027 7	0.011 9	0.000 4	0.001 5
YP89	水蜜丸	D	2.434 0	0.181 4	0.236 8	0.002 0	5.981 8	0.251 2	0.030 4	0.010 6	0.000 4	0.001 6
YP90	水蜜丸	D	1.031 2	0.205 4	0.329 4	0.003 2	6.206 5	0.106 4	0.034 5	0.014 7	0.000 7	0.001 7
YP91	水蜜丸	D	0.856 6	0.154 8	0.229 5	0.001 6	5.699 3	0.088 4	0.026 0	0.010 3	0.000 4	0.001 5
YP92	水蜜丸	D	18.654 *	0.164 0	0.248 4	0.001 5	6.717 8	1.925 5	0.027 5	0.011 1	0.000 3	0.001 8
YP93	水蜜丸	D	0.627 8	0.171 2	0.274 1	0.004 6	5.957 0	0.064 8	0.028 7	0.012 3	0.001 0	0.001 6
YP94	小蜜丸	E	0.536 5	0.173 0	0.241 0	0.055 5	4.230 6	0.083 1	0.043 5	0.016 2	0.018 6	0.001 7
YP95	大蜜丸	F	0.790 2	0.160 8	0.169 2	0.005 4	3.693 7	0.122 4	0.040 5	0.011 4	0.001 8	0.001 5
YP96	大蜜丸	F	0.517 0	0.177 7	0.218 8	0.007 2	4.411 8	0.080 0	0.044 7	0.014 7	0.002 4	0.001 8
YP97	大蜜丸	G	0.447 8	0.156 2	0.181 8	0.125 6	4.092 9	0.069 3	0.039 3	0.012 2	0.042 1	0.001 6

注: * 表示超出拟定限度。

2.5 健康风险评估及限度拟定 利用靶标危害系数法 (THQ), 通过危害识别、危害特征描述、暴露评估以及风险特征描述对蛤蚧定喘丸中重金属及有害元素的健康风险进行评估^[11]。

2.5.1 危害识别 即确定某种物质对生物体造成不良作用的特征、方式等基本属性。Pb、Cd、As、Hg 是公认的有害元素^[12], Cu 虽是人体必需元素, 但过量可引起肝、肾、脑损害^[13]。

2.5.2 危害特征描述 对与危害相关的不良作用进行定性或定量的描述。通常根据流行病学调查或毒理学试验数据, 确定不会对受试动物健康带来可观察的不良改变的最高浓度^[14]。

联合国粮农组织和世界卫生组织下的食品添加剂联合专家委员会对重金属进行不定期风险评估, 其针对风险评估结果提出 Cu 的每日可耐受摄入量为 500 μg/(kg bw·d); Cd 的每月可耐受摄入量为 25 μg/(kg bw·m), 无机汞的每周可耐受摄入量为 4 μg/(kg bw·w); 撤回了 As 和 Pb 的每周可耐受摄入量, 提出导致肺癌发病率每升高 0.5% 的无机砷剂量下限为 3 μg/(kg bw·d), 并将成人心血管效应作为 Pb 的毒理终点, 提出导致成人收缩压增加 1 mmHg 的 Pb 剂量下限为 1.3 μg/(kg bw·d)^[11,15-16]。

为方便后续计算, 各元素健康指导值统一按每千克体质量每日允许摄入量 (ADI) 折算, Pb、Cd、As、Hg、Cu 的 ADI 分别为 1.3、0.8、3、0.6、500 μg/(kg bw·d)。

2.5.3 暴露评估 中成药的服用虽具有阶段性的特征, 但重金属的半衰期较长。本实验根据聂黎行等^[17]提出的中成药中重金属及有害元素风险评估建议, 以重金属残留测定值和临床用药量为基础, 针对生命周期内的暴露情况进行长期暴露评估。暴露量 (Exp) 计算公式如下:

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

式中, Exp 为日暴露量, 以每千克体重每日重金属摄入量表示; EF 为暴露频率, 指每年暴露于中药中重金属的天数, 以中药服用频率表征; ED 为暴露年限, 指暴露于中药中重金属的年限, 以一生服用中药的常规年限表征, 中药年消费频率 P₉₅ 值为 90 天, 常规使用年限为 20 年^[18-20]; M 为药品的日摄入量, 参照说明书, 每日最大摄入量大蜜丸、小蜜丸均为 18 g, 水蜜丸为 12 g; C 为样品中重金属及有害元素的残留值; AT 为平均寿命天数, 1 年按 365 天计, 平均 70 年, 共 25 550 天; W 为体质量平均值, 为 63 kg。

2.5.4 风险特征描述 采用 THQ 对 Pb、Cd、As、Hg、Cu 进行风险特征描述, 计算公式如下:

$$THQ = (Exp \times 10)/ADI \tag{2}$$

式中, THQ 为靶标危害系数; 10 为安全因子, 表示因服用该药品导致的重金属及有害元素摄入量占每日总摄入量的比例不大于 10%^[21]; ADI 为元素每日允许摄入量; 其他参数同公式 (1)。

当 THQ≤1 时, 说明服用此药品导致的重金属及有害元素摄入对人体健康风险较低; 当 THQ>1 时, 说明存在一定的风险。蛤蚧定喘丸中 5 种元素 THQ 值见表 2, 可知 THQ>1 的批次共 3 批, 均为 Pb 存在风险, 3 批样品均来自 D 厂, 剂型为水蜜丸; Pb、Cd、As、Hg、Cu 的 THQ 平均值分别为 0.314、0.024、0.013、0.018、0.002, 其中 Pb 的 THQ 平均值显著高于其他元素, 应予以关注。

2.5.5 最大限量理论值 参照口服用中成药中重金属及有害元素最大残留限量理论值的建议, 在安全的 THQ 值情况下 (THQ=1), 计算理论值^[17], 公式如下:

$$L = (ADI \times W)/(M \times 10) \times AT/(EF \times ED) \tag{3}$$

式中, L 为最大限量理论值, 其他参数同公式 (1)、

(2), 其中每日最大服用量按水蜜丸计算 (12 g)。

结果, 蛤蚧定喘丸中 Pb、Cd、As、Hg、Cu 的最大限量理论值为 Pb 10 mg/kg, Cd 6 mg/kg, As 22 mg/kg, Hg 4 mg/kg, Cu 3 726 mg/kg。按上述限度评价, 97 批样品中超出限度的有 3 批, 均为 Pb 超标, 超标率 3.1%, 其中 2 批超出限度约 2 倍, 1 批超出约 5 倍。

3 结论

本研究建立 ICP-MS 法测定蛤蚧定喘丸中 Pb、Cd、As、Hg、Cu 的残留量, 方法准确可行, 收集的 97 批样品共涉及 7 个厂家 3 种剂型, 基本覆盖市面上的产品, 具有一定代表性, 可为其用药安全提供一定的数据支持。

中药中重金属及有害元素残留一直是国内外关注和重视的安全问题之一, 由于环境污染、自身富集、加工贮藏等因素, 中药存在不同程度的重金属及有害元素污染^[22]。目前, 2020 年版《中国药典》中已对 41 种中药材、提取物及中成药的重金属及有害元素做出了相关限量规定, 并规定了中药注射液的一致性限量, 但大部分中成药还缺少相关限度要求。国家药品抽检大数据结果表明, 中成药丸剂、胶囊剂、片剂、散剂, 尤其是原粉制剂中的 Pb、As、Hg 风险较高^[17]。因此, 有必要对中成药中重金属及有害元素残留量进行测定和准确客观的评估, 从而制定科学合理的限量标准。

此外, 中成药的服用具有特定人群、阶段性等特征, 一方面其风险评估中涉及的用药数据及方式需结合临床医学统计, 同时不断追踪风险变化; 另一方面, 中成药中重金属进入体内的形态、价态不同, 其毒性也不同^[23-24]。因此, 未来有必要进一步研究元素的形态及价态对重金属在体内转化与蓄积的影响, 从而为中成药的安全用药提供更加科学的依据。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1725-1726.

[2] 杨思广, 韩 宇, 金立弟. 蛤蚧炮制前后重金属及有害元素的含量研究[J]. 中国药品标准, 2022, 23(6): 609-613.

[3] 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.

[4] 苏 娟, 吴 仪, 刘忠华, 等. ICP-AES 测定 5 种止咳类中药材重金属含量[J]. 光谱实验室, 2011, 28(6): 2898-2900.

[5] 王 蓉, 郭伟娜, 周中浩, 等. 不同产地甘草中重金属及有害元素含量测定[J]. 山西中医药大学学报, 2021, 22(2): 113-115.

[6] 王建华. 矿物药石膏中有害元素的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.

[7] 栾 洁, 苏义龙, 丁 晴. ICP-MS 法测定含牛黄、石膏中

成药内 27 种元素的含量[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(1): 31-35.

[8] 曾秋初, 李 衡, 刘建存, 等. 中药粉碎前后重金属铬含量检测分析[J]. 中国药师, 2016, 19(3): 613-615.

[9] 杨军宣, 张 毅, 廖江敏, 等. 微波消解-ICP-AES 法测定硫熏对党参重金属及微量元素含量的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(4): 689-693; 606.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Li H B, Li M Y, Zhao D, *et al.* Oral bioavailability of As, Pb, and Cd in contaminated soils, dust, and foods based on animal bioassays: A review[J]. *Environ Sci Technol*, 2019, 53(18): 10545-10559.

[13] 缪德仁, 李 晓, 杨婉秋. 云南凤庆茶叶中铜、铅、锌、镉、铬和砷的健康风险评估[J]. 昆明学院学报, 2019, 41(3): 56-60.

[14] 黄 芮, 陈子慧. 食品安全风险评估——危害特征描述[J]. 华南预防医学, 2013, 39(3): 90-92.

[15] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Summary report of the seventy-second meeting of JEFAC[EB/OL]. [2012-06-04]. <http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/summary72.pdf>ua=1.

[16] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Summary report of the seventy-third meeting of JEFAC[EB/OL]. [2012-06-09]. <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/>.

[17] 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]. 药科学报, 2020, 55(11): 2695-2701.

[18] 毛伟峰, 王彝白纳, 左甜甜, 等. 我国居民中药材中铅暴露的风险评估[J]. 中国药品标准, 2018, 19(4): 275-281.

[19] 王彝白纳, 金红宇, 张 磊. 11 省成年消费者中药食用情况调查分析[J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(2): 71-75; 93.

[20] 王彝白纳, 刘爱东, 李建文, 等. 11 省市成年居民中药消费状况调查[J]. 中国药事, 2017, 31(6): 666-672.

[21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 520-522.

[22] 李丽敏, 曹 帅, 季 申. 中药中重金属及有害元素控制的思考与建议[J]. 中国食品药品监管, 2022(3): 104-109.

[23] Zuo T T, Li Y L, Jin H Y, *et al.* HPLC-ICP-MS speciation analysis and risk assessment of arsenic in *Cordyceps sinensis*[J]. *Chin Med*, 2018, 13(S1): 19.

[24] 欧阳珮珮, 黄 诚, 丘福保. 高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法同时测定水产品中的无机汞、甲基汞和乙基汞[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(1): 50-53.