

## 微波消解-ICP-MS 法测定血栓通注射液中 20 种元素

刘庄蔚, 王 娟

(广西壮族自治区食品药品检验所, 广西南宁 530021)

**摘要:** 目的 建立微波消解-电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 法测定血栓通注射液 (三七) 中 20 种元素的含量。

**方法** 该药物加入浓硝酸进行微波消解后, ICP-MS 法测定 Li、Be、V、Cr、Mn、Co、Ni、Cu、Zn、Ga、As、Se、Rb、Sr、Cd、Cs、Ba、Hg、Pb、U 的含量。**结果** 各元素标准曲线的相关系数都大于 0.999 5, 检出限 0.002 ~ 0.301 ng/mL, 平均加样回收率 91.7% ~ 103.5% (RSD < 5.0%)。**结论** 血栓通注射液中 Pb、Cd、As、Hg、Cu、Cr、Ni、V 含量均能满足《中国药典》及《美国药典》要求。

**关键词:** 血栓通注射液; 元素; 微波消解; ICP-MS

中图分类号: R927.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)10-2188-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.10.019

## Determination of twenty elements in Xueshuantong Injection by ICP-MS with microwave digestion

LIU Zhuang-wei, WANG Juan

(Guangxi Zhuang Autonomous Regional Institute for Food and Drug Control, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To establish an inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) with microwave digestion method for the determination of twenty elements in Xueshuantong Injection (a medication for thromboembolism, containing *Notoginseng Radix et Rhizoma*). **METHODS** After the microwave digestion of this drug in concentrated nitric acid, the contents of Li, Be, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, As, Se, Rb, Sr, Cd, Cs, Ba, Hg, Pb and U were determined by ICP-MS. **RESULTS** The correlative coefficients of standard curves of various elements were found to be more than 0.999 5, whose detection limits were 0.002 - 0.301 ng/mL with the average recoveries of 91.7% - 103.5% (RSD < 5.0%). **CONCLUSION** All of the contents of Pb, Cd, As, Hg, Cu, Cr, Ni and V in Xueshuantong Injection are kept well within the limits of both Chinese Pharmacopoeia and United States Pharmacopoeia.

**KEY WORDS:** Xueshuantong Injection; elements; microwave digestion; ICP-MS

血栓通注射液是由三七中有效活性成分制成的中药注射剂, 有扩张血管, 改善微循环之功效, 广泛用于心血管疾病<sup>[1]</sup>。中药注射液是采用现代科学技术和方法, 从中药材或复方中提取有效物质所制成的<sup>[2]</sup>, 其制作工艺十分复杂, 而且直接进入人体血液, 从临床应用的角度来看, 比普通剂型的风险偏高。近年来, 中药及相关制剂因重金属及有害元素超标等原因给人体造成的伤害情况时有发生报道, 负面影响非常大<sup>[3]</sup>, 因此必须进行严格控制。

电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 法可对多元素同时进行分析, 分析效率高, 专属性强, 检出限低, 已广泛应用于注射液的元素分析<sup>[4-10]</sup>。本实验采用该方法同时测定血栓通注射液中 20 种元素的含量, 为控制中药注射液质量, 保证用药安全性提供了实验基础。

### 1 仪器与试剂

Agilent 7700X 电感耦合等离子体质谱仪 (美国安捷伦公司); CEM Mars XPRESS 微波消解仪

收稿日期: 2015-10-08

作者简介: 刘庄蔚 (1981—), 女, 硕士生, 主管药师, 从事现代药物质量评价方法研究。Tel: 13978668280, E-mail: 48301648@qq.com

(美国 CEM 公司); Milli-Q 超纯水处理系统 (美国密理博公司)。多元素混合标准液 (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) 购自美国 Agilent 公司 (批号 12-113YPY2, 10 μg/mL); 汞标准溶液 (批号 14087, 1 000 μg/mL)、钪 (批号 14001, 1 000 μg/mL)、铟 (批号 13051, 100 μg/mL)、铋 (批号 13121, 100 μg/mL) 内标溶液均购自中国计量科学研究院; 锆内标溶液 (批号 ZBR321, 1 000 μg/mL) 购自济南众标科技有限公司。硝酸为优级纯 (德国 Merck 公司); 水为超纯水。血栓通注射液共 3 批, 购自广西梧州制药集团股份有限公司, 批号 130601、130603、30604, 规格 2 mL/70 mg 三七总皂苷 (130601、130603)、5 mL/175 mg 三七总皂苷 (130604)。

## 2 实验方法

2.1 ICP-MS 仪器条件 He 碰撞模式; RF 功率 1 550 W; 采样深度 8 mm; RF 匹配 1.7 V; 载气体积流量 1.03 L/min; 蠕动泵 6 r/min; 雾化室温度 2 ℃; 跳峰扫描 100 次; 积分时间 0.30 s。

### 2.2 溶液的配制

2.2.1 内标溶液 取钪、锆、铟、铋标准溶液适量, 2% 硝酸制成 500 ng/mL 混合内标溶液。

2.2.2 标准曲线溶液 精密量取多元素混合标准液适量, 2% 硝酸制成 0、1、5、10、20、50 ng/mL 混合标准曲线溶液。再精密量取汞单元素标准溶液适量, 2% 硝酸制成 0、0.2、0.5、1.0、1.5、2.0 ng/mL 汞标准曲线溶液。

2.2.3 供试品溶液 精密量取血栓通注射液 2 mL, 置于消解罐中, 加入浓硝酸 6 mL, 拧紧罐盖, 置于微波消解炉中消解 (参数见表 1), 结束后放冷, 开罐, 将消解液转入 50 mL 量瓶中, 超纯水反复洗涤消解罐, 合并洗涤液, 超纯水稀释至刻度, 摇匀。同法制备试剂空白。

表 1 微波消解参数

Tab. 1 Microwave digestion parameters

步骤	升温时间/min	保持时间/min	温度/℃	功率/W
1	10	3	120	1 600
2	5	3	150	1 600
3	5	10	180	1 600

## 3 方法学考察

3.1 线性关系 在“2.1”项条件下将标准曲线溶液和内标溶液同时注入 ICP-MS 质谱仪, 测定并

绘制标准曲线 ( $X$  为溶液质量浓度,  $Y$  为元素与内标响应值比值), 结果见表 2, 表明各元素线性关系良好。

表 2 各元素的线性关系及检出限

Tab. 2 Linear relationships and detection limits of various elements

元素	内标元素	线性方程	$r$	检出限/(ng·mL <sup>-1</sup> )
Li <sup>7</sup>	Sc <sup>45</sup>	$Y = 42.992 0X + 8.335 0$	0.999 9	0.208
Be <sup>9</sup>	Sc <sup>45</sup>	$Y = 69.310 5X + 1.665 0$	0.999 8	0.113
V <sup>51</sup>	Sc <sup>45</sup>	$Y = 4 332.147 3X + 8.330 0$	1.000 0	0.007
Cr <sup>52</sup>	Sc <sup>45</sup>	$Y = 5 986.556 4X + 561.700 0$	1.000 0	0.019
Mn <sup>55</sup>	Sc <sup>45</sup>	$Y = 1 934.969 0X + 186.675 0$	0.999 6	0.039
Co <sup>59</sup>	Ge <sup>72</sup>	$Y = 12 240.500 1X + 105.010 0$	1.000 0	0.005
Ni <sup>60</sup>	Ge <sup>72</sup>	$Y = 3 593.953 0X + 866.740 0$	0.999 9	0.055
Cu <sup>63</sup>	Ge <sup>72</sup>	$Y = 10 389.672 3X + 1 491.790 0$	1.000 0	0.019
Zn <sup>66</sup>	Ge <sup>72</sup>	$Y = 1 090.055 1X + 906.735 0$	0.999 8	0.137
Ga <sup>69</sup>	Ge <sup>72</sup>	$Y = 1 557.308 0X + 300.015 0$	1.000 0	0.072
As <sup>75</sup>	Ge <sup>72</sup>	$Y = 706.122 0X + 13.330 0$	0.999 9	0.043
Se <sup>78</sup>	Ge <sup>72</sup>	$Y = 24.446 8X + 1.665 0$	0.999 9	0.301
Rb <sup>85</sup>	Ge <sup>72</sup>	$Y = 1 483.843 4X + 11.670 0$	1.000 0	0.017
Sr <sup>88</sup>	Ge <sup>72</sup>	$Y = 1 861.952 0X + 80.005 0$	1.000 0	0.031
Cd <sup>111</sup>	In <sup>115</sup>	$Y = 1 690.794 4X$	0.999 9	0.006
Cs <sup>133</sup>	In <sup>115</sup>	$Y = 4 734.707 1X + 5.000 0$	1.000 0	0.005
Ba <sup>137</sup>	In <sup>115</sup>	$Y = 1 072.483 1X + 971.740 0$	1.000 0	0.147
Hg <sup>202</sup>	Bi <sup>209</sup>	$Y = 6 002.875 4X + 35.005 0$	0.999 9	0.005
Pb <sup>208</sup>	Bi <sup>209</sup>	$Y = 21 881.075 5X + 1 220.110 0$	1.000 0	0.007
U <sup>238</sup>	Bi <sup>209</sup>	$Y = 45 785.337 4X + 6.665 0$	0.999 9	0.002

3.2 检出限 在“2.1”项条件下连续测定 2% 硝酸 11 次, 计算各元素的标准偏差, 以 3 倍标准偏差除以对应元素线性的斜率, 计算其仪器检出限, 结果见表 2。

3.3 加样回收率试验 精密量取样品 (批号 130601) 2 mL, 置于消解罐中, 精密加入低、中、高质量浓度的混合标准溶液 (Li 等 19 种元素分别为 250、500、750 ng, Hg 分别为 25、50、75 ng), 按“2.2.3”项下方法进行消解, 定容至 50 mL, 每个质量浓度平行测定两份, 计算回收率, 结果见表 3。

3.4 重复性试验 由于样品中部分元素的含有量低于检出限, 故采用加入混合标准溶液的方式进行重复性试验。精密量取样品 (批号 130601) 2 mL, 置于消解罐中, 精密加入 1 μg/mL 多元素混合标准溶液 0.5 mL 和 0.1 μg/mL 汞标准溶液 0.5 mL, 按“2.2.3”项下方法进行消解, 定容至 50 mL, 平行测定 6 份, 测得 Li、Be、V、Cr、Mn、Co、Ni、Cu、Zn、Ga、As、Se、Rb、Sr、Cd、Cs、Ba、Hg、Pb、U 含有量 RSD 分别为 5.0%、3.6%、1.2%、1.1%、1.5%、1.4%、2.5%、1.6%、2.1%、1.7%、2.5%、1.8%、3.0%、1.5%、

表 3 加样回收率试验结果 (n=2)  
Tab. 3 Results of recovery tests (n=2)

元素	本底值/ng	测得量/ng						平均回收率/%	RSD/%
		1	2	3	4	5	6		
Li <sup>7</sup>	7.8	255.4	254.4	472.2	484.1	684.5	690.9	94.5	4.0
Be <sup>9</sup>	—	241.3	254.5	468.1	475.9	706.8	699.0	95.8	3.3
V <sup>51</sup>	0.2	231.3	229.7	453.1	454.7	703.5	679.1	91.7	1.4
Cr <sup>52</sup>	5.7	243.4	242.9	477.0	467.0	731.5	714.0	94.6	1.5
Mn <sup>55</sup>	28.7	270.6	260.0	487.0	494.5	748.0	728.7	93.9	2.1
Co <sup>59</sup>	0.8	228.7	226.9	469.6	454.8	709.8	709.6	92.5	2.1
Ni <sup>60</sup>	24.0	253.1	251.8	499.7	481.4	721.7	716.1	92.4	1.6
Cu <sup>63</sup>	7.6	269.4	262.2	502.4	491.8	756.0	738.5	99.9	3.0
Zn <sup>66</sup>	226.5	489.5	481.6	708.7	706.0	922.2	990.3	99.0	4.8
Ga <sup>69</sup>	84.0	334.1	323.3	571.3	582.6	837.2	831.6	98.8	1.9
As <sup>75</sup>	24.8	261.5	270.3	496.8	514.1	791.0	752.0	97.4	2.9
Se <sup>78</sup>	13.5	278.4	279.8	515.8	520.8	767.9	770.0	102.6	2.7
Rb <sup>85</sup>	4.5	246.1	239.0	489.2	496.3	749.5	727.2	96.9	2.0
Sr <sup>88</sup>	21.0	275.1	268.9	527.7	536.9	786.0	780.7	101.4	1.3
Cd <sup>111</sup>	0.3	234.1	226.6	472.1	472.9	723.7	718.0	94.2	2.2
Cs <sup>133</sup>	0.2	237.6	230.8	484.6	489.2	737.6	704.8	95.7	2.5
Ba <sup>137</sup>	333.9	572.5	574.4	825.8	807.0	1 073.8	1 038.3	96.2	2.0
Hg <sup>202</sup>	3.4	28.1	29.4	55.5	55.0	84.2	80.5	103.5	2.7
Pb <sup>208</sup>	8.9	252.3	242.1	491.3	490.5	740.5	716.9	95.9	1.8
U <sup>238</sup>	—	250.2	241.7	494.7	501.0	759.9	738.6	99.3	1.6

注：1、2 表示低质量浓度样品，3、4 表示中质量浓度样品，5、6 表示高质量浓度样品。—表示未检测出

1.2%、1.9%、1.0%、3.5%、0.8%、1.6%，表 “2.3.3” 项下方法制备供试品溶液，每批样品平行测定 2 次，注入 ICP-MS 质谱仪，标准曲线法计算含有量测定 取血栓通注射液 3 批，按 算含有量，结果见表 4。

表 4 含有量测定结果 (n=2)

Tab. 4 Results of content determination (n=2)

元素	130601		130603		130604	
	含有量/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	最大日剂量/ (μg·d <sup>-1</sup> )	含有量/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	最大日剂量/ (μg·d <sup>-1</sup> )	含有量/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	最大日剂量/ (μg·d <sup>-1</sup> )
Li <sup>7</sup>	3.88	0.039	9.41	0.094	35.22	0.352
Be <sup>9</sup>	—	—	0.23	0.002	—	—
V <sup>51</sup>	0.10	0.001	0.05	0.001	—	—
Cr <sup>52</sup>	2.85	0.028	13.69	0.137	9.98	0.100
Mn <sup>55</sup>	14.33	0.143	11.01	0.110	16.33	0.163
Co <sup>59</sup>	0.39	0.004	0.40	0.004	0.55	0.006
Ni <sup>60</sup>	12.01	0.120	21.92	0.219	12.60	0.126
Cu <sup>63</sup>	3.79	0.038	2.49	0.025	2.89	0.029
Zn <sup>66</sup>	113.27	1.133	162.45	1.624	158.82	1.588
Ga <sup>69</sup>	42.00	0.420	1.31	0.013	0.42	0.004
As <sup>75</sup>	12.41	0.124	0.75	0.008	35.08	0.351
Se <sup>78</sup>	6.77	0.068	3.73	0.037	3.01	0.030
Rb <sup>85</sup>	2.23	0.022	0.56	0.006	0.36	0.004
Sr <sup>88</sup>	10.49	0.105	7.76	0.078	4.23	0.042
Cd <sup>111</sup>	0.15	0.002	0.14	0.001	0.15	0.002
Cs <sup>133</sup>	0.10	0.001	0.15	0.002	0.09	0.001
Ba <sup>137</sup>	166.94	1.669	0.54	0.005	—	—
Hg <sup>202</sup>	1.71	0.017	0.30	0.003	—	—
Pb <sup>208</sup>	4.46	0.045	9.37	0.094	8.57	0.086
U <sup>238</sup>	0.02	0.000 2	0.05	0.000 5	—	—

注：血栓通注射液用量为 1~2 次/d，2~5 mL/次。—表示未检测出

## 4 讨论

4.1 ICP-MS 测定模式 ICP-MS 测定有一般模式和碰撞/反应池模式。由于血栓通注射液中含有氯化钠, 氯元素与氩气结合会产生<sup>75</sup>ArCl, 将干扰<sup>75</sup>As的测定, 导致结果偏高, 故本实验采用He碰撞/反应池模式测定。

4.2 元素限量值 随着临床应用的增加, 中药注射液安全性也受到越来越多的关注。由于注射液不经消化道直接进入体液, 风险非常大, 故对其金属元素进行限量检查具有非常重要的意义。2014年5月1日正式执行的《美国药典》新通则<232>规定了注射液中15种元素的限量值<sup>[11-12]</sup>(按每日最大剂量计, 除铬无安全性问题外, 镉不得超过2.5 μg, 铅不得超过5.0 μg, 无机砷、无机汞不得超过1.5 μg, 铍、钶、钇、钼、铂、铈、钨、钒不得超过10.0 μg, 镍不得超过50.0 μg, 铜不得超过1000.0 μg), 而2015年版《中国药典》四部也作出了相关规定<sup>[13]</sup>(按各品种最大日剂量计算, 铅、镉、砷、汞、铜分别不得超过12、3、6、2、150 μg)。本实验显示, 3批血栓通注射液中铅、镉、砷、汞、铜及铬、镍、钒含有量均能满足2015年版《中国药典》四部及《美国药典》新通则<232>对注射液中相应元素的规定, 而且锂、铍、锰等元素的含有量也比较低, 其安全限量还有待于作进一步研究。

### 参考文献:

[1] 朱丽萍, 蔡庆顺. 血栓通注射液不良反应分析及防治[J].

中成药, 2009, 31(12): 1922-1924.

- [2] 王燕, 朱丹妮. 中药注射液不良反应溯源[J]. 中成药, 2010, 32(7): 1207-1210.
- [3] 赵连华, 杨银慧, 胡一晨, 等. 我国中药材中重金属污染现状分析及对策研究[J]. 中草药, 2014, 45(9): 1199-1206.
- [4] 郑子栋. ICP-MS法测定氨茶碱注射液中的14种金属元素[J]. 中国药事, 2011, 25(10): 1024-1025.
- [5] 施丽飞, 薛大方, 李红, 等. ICP-MS分析参芪扶正注射液中14种微量元素的含量[J]. 药学实践杂志, 2008, 26(1): 41-42.
- [6] 蒋受军, 王瑾, 朱斌, 等. ICP-MS法测定注射用丹参(冻干)中15种微量元素[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(8): 1297-1301.
- [7] 李丽敏, 王柯, 季申. 电感耦合等离子体质谱法测定肾康注射液中重金属及有害元素[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(2): 277-281.
- [8] 汤卫国, 王奇志, 印敏, 等. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定脉络宁注射液中25种矿物质元素[J]. 中草药, 2014, 45(15): 2172-2177.
- [9] 胡军华, 王金玲, 林夏, 等. 电感耦合等离子体质谱法测定热毒宁注射液有害元素铅砷镉汞铜的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(15): 71-73.
- [10] 黄海婷. 香丹注射液中重金属及有害元素的控制[J]. 中国药事, 2014, 28(5): 465-468.
- [11] 张慧敏, 余灵芝, 陈旭, 等. 《美国药典》新通则<232>和<233>元素杂质控制新标准和方法介绍及其对医药界的影响[J]. 中国药房, 2014, 25(17): 1601-1604.
- [12] 郝杰, 张哲峰, 毕小平. 原料药杂质研究与控制浅析[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(6): 757-763.
- [13] 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: 4-6.