

一般固体饮料质量标准中的含水量控制在5%以下, 相对湿度、操作最长时间下限应取含水量5%时所对应的值, 作为大规模化生产过程中环境湿度、操作时间的控制指标, 以避免固体饮料吸湿, 保障成品质量。另外, 数学模型、数学表达式可反映固体物料的吸湿机理, 即固体物料吸湿随着时间变化的规律, 建立两者的意义在于求算吸湿速度、吸湿量参数、临界相对湿度, 从而预测在操作过程中暴露在空气中的最长时间。

参考文献:

- [1] 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: 制剂通则.
- [2] 许俊洁, 卢金清, 万丽娟, 等. 响应面法优化罗麦颗粒成型工艺的研究[J]. 中国药师, 2016, 19(9): 1665-1669.
- [3] 付佳乐. 牙周颗粒的成型工艺研究[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(5): 47-48.
- [4] 王秀丽, 王晶, 王春国, 等. 慈姑多糖部位颗粒剂制备工艺研究[J]. 中国现代中药, 2017, 19(11): 1615-1619.
- [5] 罗友华, 黄亦琦, 杨辉, 等. 中药颗粒剂辅料的研究进

展[J]. 海峡药学, 2002, 14(1): 1-3.

- [6] 刘园园, 周代俊, 何述金, 等. 猴头菌-地龙生物转化物干浸膏粉吸湿性考察[J]. 中国药师, 2017, 20(3): 413-416.
- [7] 周代俊, 何群. 猴头健胃灵片的吸湿特性研究[J]. 中成药, 2010, 32(12): 2176-2178.
- [8] 葛云鹏, 肖作为, 罗堃, 等. 速溶药茶颗粒提取液干燥方法及成型工艺研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(5): 27-30.
- [9] 何群, 李万忠, 王净净, 等. 不同辅料对愈痛灵颗粒所用原料(干膏粉)吸湿性的影响[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(10): 753-757.
- [10] 赵碧清, 何群, 滕久祥, 等. 秦香止泻片半成品及成品吸湿性研究[J]. 中成药, 2010, 32(5): 770-772.
- [11] 许江丽, 王净净, 何群, 等. 眩晕定颗粒的吸湿性研究[J]. 中国药房, 2010, 21(31): 2902-2904.
- [12] 何群, 滕久祥, 彭芝配, 等. 喷雾与减压干燥的秦香止泻干膏粉吸湿性及流动性比较[J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(3): 218-222.

中药方剂药材及其煎煮液中5种重金属及As的测定

唐艳梅¹, 蔡苇¹, 李冰³, 赵紫伟¹, 段姚俊^{2*}

(1. 云南经济管理学院医学院, 云南昆明650100; 2. 云南同创检测技术股份有限公司, 云南昆明650100; 3. 云南省中医院, 云南昆明650010)

摘要: 目的 测定中药方剂药材及其煎煮液中Pb、Cd、Cu、Cr、Hg、As的含量。方法 样品制备后采用微波消解法消解, 以Ge、Rh、Re为内标, 待测元素对照品为标准物质, 电感耦合等离子体质谱(ICP-MS) 法测定药材和煎煮液中6种元素的含量。结果 6种元素在各自范围内线性关系良好($r>0.9990$), 平均加样回收率81%~114%, RSD 1.5%~3.5%。药材中其含量均低于《中国药典》要求; 煎煮液中As、Cu浸出率分别为37.7%、15.9%, Pb、Cd、Cr、Hg浸出率均小于10%。结论 该方法快速准确, 可用于客观评价中药中重金属及As的安全性。

关键词: 中药方剂; 药材; 煎煮液; 重金属; As; 电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)

中图分类号: R284.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)01-0181-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.01.036

中药重金属含量超标已成为国内外用药安全和人体健康的焦点问题, 也是制约中药走向现代化和国际化的瓶颈^[1], 目前采用的评价方式均是测定药材中重金属含量, 但水煎剂是中医传统剂型^[2], 药材中重金属需经过煎煮后才能进入人体, 因此研究复方汤剂中其含量更有实际意义。电感耦合等离子体质谱(ICP-MS) 具有灵敏度好、精密度高、线性范围宽、速度快等优点, 是微量、痕量元素测定的较佳选择^[3-4], 故本实验采用该方法测定中药方剂药材及其煎煮液中5种重金属(Pb、Cd、Cu、Cr、Hg) 及As的

含量, 并对煎煮液中其溶出特性进行考察, 以期为探讨中药安全性提供更客观的评价方式。

1 材料

1.1 药材 麻黄10 g、杏仁10 g、石膏20 g、玄参10 g、麦冬10 g、紫苏梗10 g、粉葛15 g、蝉蜕10 g、僵蚕10 g、蒲公英15 g、陈皮10 g、法半夏10 g、炒枳壳10 g、桔梗10 g、茯苓10 g、木香10 g、太子参20 g、甘草10 g, 总重210 g, 购于云南白药集团饮片分公司、云南省药材公司、昆明道地中药饮片厂、昆明市药材公司、成都康美药业有

收稿日期: 2019-07-19

作者简介: 唐艳梅(1973—), 女(彝族), 硕士, 讲师, 从事药物分析研究。Tel: 18187102739, E-mail: 1036186131@qq.com

*通信作者: 段姚俊(1974—), 女(彝族), 高级工程师, 从事分析化学研究。Tel: 18987125368, E-mail: 1196910362@qq.com

限公司等,由云南省中医院老干科副主任李冰医师开具药方,在云南省中医院药剂科药房抓取二副,药材均经其鉴定为正品,符合相关要求。

1.2 仪器 NexION® 350 电感耦合等离子体质谱仪(美国 PE 公司); Multiwave3000 微波消解仪[奥地利安东帕(中国)公司]; QA10 超纯水仪(美国 Millipore 公司); RE-201D 旋转蒸发仪(郑州宝晶电子科技有限公司)。

1.3 试剂 铜、铅、镉、砷、铬、汞元素标准溶液(1 000 μg/mL, 国家标准物质研究中心); ICP-MS 调谐液及内标液(美国 PE 公司)。硝酸(体积分数≥69.0%, Trace SELECT®, 美国 Sigma Fluka 公司); 过氧化氢(质量分数约为 30%, 国药集团化学试剂有限公司); 水为 GB/T 6682 规定的一级水。

2 方法

2.1 标准溶液制备 在线加入内标溶液, 分别吸取标准空白溶液和不同质量浓度铬、铜、砷、镉、汞、铅标准工作溶液, 注入 ICP-MS 仪器中。在选定的仪器参数下, 以待测元素、对应内标元素含量的比值为横坐标(X), 待测元素、对应内标元素质荷比强度的比值为纵坐标(Y), 得到系列标准工作曲线。

2.2 样品制备 将 1 副药方中药材用粉碎机粉碎后过

100 目筛, 装入干净的棕色玻璃瓶中; 另 1 副遵照医嘱煎煮 3 次, 合并药液, 共得 1 000 mL, 旋转蒸发仪浓缩至 100 mL。

准确称取粉碎的样品 0.5 g, 并精密移取 10 mL 浓缩汤液, 加入 3 mL 硝酸, 预消解后蒸发浓缩至约 2 mL, 再加入 5 mL 硝酸进行微波消解, 冷却后将消解液转移至 50 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 混匀, 作为供试品溶液。同法制备空白对照溶液。

2.3 仪器参数 按照操作规程调整 ICP-MS 仪器至最佳工作状态, 采用在线加入内标校正定量分析方法进行测定, 分别选择⁷²Ge、¹⁰³Rh、¹⁸⁵Re 作为轻、中、重质量元素的内标液, 具体见表 1。

表 1 仪器参数

元素	质量数	积分时间/ms	元素	质量数	积分时间/ms
Cr	51.940 5	50	Pb	207.977	50
As	74.921 6	50	Hg	201.971	50
Cd	113.904	50	Cu	62.929 8	50

3 结果

3.1 线性关系 分别 S/N=3、S/N=10 为检出限、定量限, 结果见表 2。

表 2 各元素线性关系

元素	回归方程	r	线性范围/(μg·L ⁻¹)	检出限/(μg·kg ⁻¹)	定量限/(μg·kg ⁻¹)
Cr	$Y=0.1315X+0.00074$	0.999 952	0~50	2.8	9.2
As	$Y=0.0095X+0.00032$	0.999 978	0~50	2.1	6.9
Cd	$Y=0.0026X+0.00002$	0.999 992	0~50	1.1	3.6
Pb	$Y=0.0116X+0.00351$	0.999 985	0~50	1.0	3.3
Hg	$Y=0.0025X+0.00004$	0.999 242	0~4.0	1.3	4.3
Cu	$Y=0.0332X+0.00213$	0.999 965	0~50	2.1	6.5

3.2 精密度、加样回收率试验 取药材粉末适量, 平行测定 6 次, 测得 Cr、As、Cu、Cd、Pb、Hg 峰面积 RSD 分别为 2.25%、3.74%、3.53%、2.81%、8.23%、0.92%; 取药液适量, 平行测定 6 次, 测得其峰面积 RSD 分别为

2.29%、6.14%、7.70%、4.76%、5.34%、2.59%, 可知各元素精密度良好, 满足检测要求。另取药材、煎煮液适量, 加入低、中、高质量浓度标准溶液, 按“2.2”项下方法处理, 平行测定 6 次, 结果见表 3~4。

表 3 药材中各元素加样回收率试验结果(n=6)

元素	加入量/(mg·kg ⁻¹)	测得量/(mg·kg ⁻¹)	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
Cr	1.00	1.01	101.0	97.5	3.3
	5.00	4.80	96.0		3.5
	10.0	9.55	95.5		3.0
As	0.10	0.08	80.0	92.0	3.1
	0.50	0.56	112.0		3.5
	1.00	0.84	84.0		3.0
Cd	0.10	0.09	90.0	91.7	2.4
	0.20	0.17	85.0		2.5
	0.50	0.50	100.0		1.9
Cu	5.00	4.62	92.4	96.1	3.1
	10.0	8.59	85.9		3.1
	20.0	22.02	110.1		2.5
Pb	0.50	0.42	84.0	94.5	3.2
	2.00	1.98	99.0		1.5
	5.00	5.03	100.6		1.6
Hg	0.05	0.042	84.0	81.3	1.5
	0.10	0.08	80.0		1.9
	0.20	0.16	80.0		1.7

表4 煎煮液中各元素加样回收率试验结果 (n=6)

元素	加入量/(mg·kg ⁻¹)	测得量/(mg·kg ⁻¹)	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
Cr	0.20	0.19	95.0	102.8	2.3
	1.00	1.09	109.0		2.5
	2.00	2.09	104.5		2.7
As	0.10	0.08	80.0	92.0	3.1
	0.50	0.56	112.0		2.5
	1.00	0.84	84.0		2.2
Cd	0.05	0.06	120.0	108.3	2.5
	0.10	0.10	100.0		2.3
	0.20	0.21	105.0		1.9
Cu	1.00	0.93	93.0	96.9	2.1
	5.00	4.79	95.8		1.7
	10.0	10.2	102.0		1.1
Pb	0.05	0.06	120.0	113.7	3.5
	0.20	0.23	115.0		3.1
	0.50	0.53	106.0		2.2
Hg	0.05	0.055	110.0	99.7	1.8
	0.10	0.109	109.0		1.7
	0.20	0.16	80.0		2.0

3.3 样品含量、浸出率测定 同时测定药材及其煎煮液中

各元素的含量,平行2次,并计算浸出率,结果见表5。

表5 各种元素含量、浸出率测定结果

元素	Cr	As	Cd	Pb	Hg	Cu
药材中含量/(mg·kg ⁻¹)	8.761	0.453	0.201	1.161	0.006	5.822
210 g 药材中质量/mg	1.840	0.0951	0.0422	0.2438	0.0012	1.223
煎煮液中含量/(mg·L ⁻¹)	0.449	0.358	0.037	0.171	0.001	1.938
100 mL 煎煮液中质量/mg	0.0449	0.0358	0.0037	0.0171	0.0001	0.1938
浸出率/%	2.44	37.7	8.77	7.01	8.33	15.9

4 讨论

ICP-MS 能快速、准确地检测无机元素,即使是纳米级别,而且在形态检测方面有无可比拟的检测优势^[5-6]。因此,本实验采用该方法测定中药方剂药材及其煎煮液中 5 种重金属 (Pb、Cd、Cu、Cr、Hg) 及 As 的含量。

药材中 Cr 含量高于加拿大草药材限值 ($\leq 0.2 \mu\text{g/g}$),而传统中药以水为溶剂,其浸出率很低,仅为 2.44%。Cr 有 Cr (Ⅲ)、Cr (Ⅵ) 2 种价态,前者是生物体必需的营养元素,而后者为一级致癌物,故价态分析是以后的重点研究内容^[7]。

As 在药材中的含量较高,浸出率达到 37.64%,虽然未超过标准限值 2.0 mg/kg,但每天摄取一副药时,该元素就摄取了 0.0358 mg。根据 WHO 建议的安全因子 $1 \times 10^{-2} \text{ mg}$,以及美国环境保护局建议的 $1 \times 10^{-3} \text{ mg}$ ^[8-9],可知药材中 As 具有致癌风险,故对其风险评价要加以重视。砷价态不同,其毒性差异也巨大,故为了科学地判断中药材安全性,有必要对毒性较大的无机砷含量进行检测^[10]。

根据 WHO 及美国环境保护局对 Pb、As、Cu、Cd、Hg 的耐受限量值规定^[11]可知,药材中 Pb、Cd、As 超过每日摄入标准,但由于中药汤剂不是每日必需品,仅限于生病时才服用,故不会对身体造成危害。另据《中医药-中药材重金属限量》国际标准与 2015 年版《中国药典》规定,中药材中各元素限度分别为 Pb $\leq 5.0 \mu\text{g/g}$ 、As $\leq 2.0 \mu\text{g/g}$ 、

Cd $\leq 0.3 \mu\text{g/g}$ 、Cu $\leq 2.0 \mu\text{g/g}$ 、Hg $\leq 0.2 \mu\text{g/g}$,本实验发现中药方剂药材中 Cu 超标,其余元素均符合要求,经过常规煎煮后超过 60% 的有害元素并未进入汤剂,后者中重金属含量远低于 2015 年版《中国药典》规定^[12]。因此,将中药进行煎煮后服用可有效地降低 Pb、Cd、As、Cu、Hg 等有害元素进入患者身体的风险,从而提高其安全性。

4 结论

要客观地评价中药中有害元素含量,需综合考虑中药制作方法和服用方式。有害金属元素浸出率测定是一种较为科学合理的指标,当其合理超过人体摄入限量时,应综合评估在中药方剂中的浸出率,这样才能作出科学判断,为相关评价提供更客观的方式。

参考文献:

- [1] 曹洪斌, 申明金, 陈莲惠. 中药重金属元素测定方法的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2016, 31(6): 654-658.
- [2] 郭 岚, 王 蕊, 柳英霞, 等. ICP-AES 测定乌药饮片及其煎煮液中无机元素的含量[J]. 光谱实验室, 2011, 28(6): 2921-2925.
- [3] Morgana F, Daiane P C Q, Ivan N B C, et al. A novel extraction-based procedure for the determination of trace elements in estuarine sediment samples by ICP-MS [J]. Microchem J, 2014, 117: 1-6.

- [4] 杨熙, 潘佳驯, 雷永乾, 等. 微波等离子体发射光谱法同时测定特色南药中多种元素[J]. 分析测试学报, 2015, 34(2): 227-231.
- [5] Fabricius A L, Duester L, Meermann B, et al. ICP-MS-based characterization of inorganic nanoparticles—sample preparation and off-line fractionation strategies[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406(2): 467-479.
- [6] Andreas L, Patrick G, Maximilian B, et al. Recent advances in quantitative LA-ICP-MS analysis: challenges and solutions in the life sciences and environmental chemistry[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(22): 6593-6617.
- [7] 金波, 马辰. 药食同源药材中重金属铬的污染状况评价[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2012, 14(3): 1672-1677.
- [8] World Health Organization. Human exposure assessment[R]. 2000.
- [9] United State Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment[R]. 1999.
- [10] 骆骄阳, 刘好, 谷善勇, 等. 31种动物药中汞、砷元素形态残留分析与限量标准探讨[J]. 药学学报, 2018, 53(11): 1879-1886.
- [11] 孔繁越. 中药材重金属限量标准和农残限量标准研究及标准制定相关建议[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.

基于现代验案解析乌梅丸方证应用

高寰宇¹, 王文宽¹, 陈聪², 宋咏梅^{2*}

(1. 山东中医药大学中医学院, 山东济南 250014; 2. 山东中医药大学中医文献与文化研究院, 山东济南 250300)

摘要: 临证验案报道, 乌梅丸主治广泛, 但若囿于原著字面之“蛔厥”, 仅将该方视作驱虫剂, 似乎有失公允。本文以现代验案为依据, 从多个辨证角度解析乌梅丸方证内涵, 并合理定义本方功用类型。

关键词: 乌梅丸; 方证应用; 现代验案

中图分类号: R289

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)01-0184-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.01.037

乌梅丸出自《伤寒论·辨厥阴病脉证并治》, 原文论其主治蛔厥、又主久利, 清代医家柯韵伯提出“乌梅丸为厥阴主方, 非只为蛔厥之剂”, 但多版《方剂学》教材均将该方列入驱虫剂, 《中国药典》(一部)^[1]中首个适用病证也是蛔厥, 众多现代中医医师同样未能准确理解应用该方。为此, 本研究从现代中医验案着手, 搜集应用乌梅丸原方或其加减方的成功案例, 总结该方适宜病证的辨治特点, 并探讨它在中医诊疗指南中的合理定位。

1 资料与方法

1.1 文献、中医医案 文献为中国知网(CNKI)数据库中收录的, 中医医案为国内各类医学期刊中发表的。

1.2 检索策略 采用CNKI高级检索方式, 检索主题词为“乌梅丸” and “验案” or “举隅” or “经验” or “临床” or “病例” or “病案”, 根据本研究制定的纳入、排除标准对文献进行筛选。

1.3 纳入标准 ①医案中明确使用《伤寒论》乌梅丸原

方, 或以其为主方加减; ②医案具备完整的首诊资料, 包括患者信息(性别、年龄)、症状描述、中医诊断、辨证分型、治疗原则、具体方药; ③医案随诊疗效需明确。

1.4 排除标准 ①医案内容与乌梅丸、厥阴病无关; ②医案指出所用处方为乌梅丸与其他方剂合方; ③治疗措施联用针灸、推拿、刮痧等中医外治法或西医治疗; ④医案内容重复的只保留其中之一。

1.5 数据处理 基于本研究目的结合研究人员专业知识, 对纳入的医案进行数据处理, 提取重要文献信息和医案临床资料, 通过Excel 2007软件编制乌梅丸验案信息采集表, 分为文献基本信息与医案内容、具体组方用药、数据规范化处理3个副表, 主要内容包括文献来源、作者姓名、发表年限, 患者性别、年龄, 验案中医诊断、临床症状、发作特点、辨证、治则, 具体方药组成及规范化后的诊断、辨证等。

1.6 个别信息处理 ①方药剂型不区分颗粒与中药饮片,

收稿日期: 2020-04-03

基金项目: 山东省重点研发计划项目(2016CYJS08A01-1); 山东省自然基金项目(ZR2017LH062)

作者简介: 高寰宇(1996—), 女, 硕士生, 研究方向为中医内科学。Tel: 15610151087, E-mail: 624079201@qq.com

*通信作者: 宋咏梅(1968—), 女, 博士, 教授, 研究方向为中医内科学。Tel: 13176670581, E-mail: songym0200@163.com