

来一定安全风险，儿童的风险率高于成人。建议企业应加强质量管理和风险把控，重视重金属外源性污染带来的健康安全问 题，把控原料药材和饮片质量，优化生产工艺，从源头上减少中成药重金属污染的风险。

参考文献：

[1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂：第二十册[S]. 北京：人民卫生出版社，1998：66.

[2] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂：第十四册[S]. 北京：人民卫生出版社，1997：36.

[3] 侯时季, 李 涛, 蔺 阁, 等. 施用沼液和接种丛枝菌根真菌对甘草生长及重金属累积的影响[J]. 环境化学, 2016, 35(8)：1465.

[4] 姜登军, 黄 娇. 三峡库区不同海拔高度桔梗中重金属的含量测定与分析[J]. 中国药房, 2017, 28 (12)：1687-1691.

[5] 吕良忠, 沈国芳. 原子吸收光谱法测定不同产地白术中的重金属含量[J]. 中国现代应用药学, 2008(2)：143-145.

[6] 曹雨晴, 朱 愿, 周婷婷, 等. 原子吸收光谱法考察不同提取方法对白芷中重金属溶出的差异[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(7)：846-851.

[7] 薛朝金, 海 市, 舒光明, 等. 半夏与土壤中重金属含量相关性研究[J]. 中药材, 2010, 33(3)：331-333.

[8] 范家文, 刘仕灵, 韦 对, 等. 中药中重金属检测的研究[J]. 微量元素与健康研究, 2018, 35(5)：38-39.

[9] 苏章轩, 张恺东, 刘潇潇. ICP-MS 法测定胃苏颗粒中 6 种有害元素的含量[J]. 微量元素与健康研究, 2020, 30(9)：625-628.

[10] Joint FAO/WHO expert committee on food additives. Summary report of the seventy-second meeting of JECFA [EB/OL]. [2021-09-10]. [http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/summary72.pdf? ua= 1](http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/summary72.pdf?ua=1).html,2012-06-04.

[11] Joint FAO/WHO expert committee on food additives. Summary report of the seventy-third meeting of JECFA [EB/OL]. [2021-09-10]. <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en.html>,2012-06-09.

[12] US ATSDR. Guidance manual for the assessment of joint toxic action of chemical mixtures[EB/OL].[2021-09-10]. <https://www.Atsdr.Cdc.gov/interactionprofiles/ipga.html>.

[13] 刘丽君, 韩静磊, 钱益斌, 等. 利用靶器官毒性剂量法（TTD）和证据权重分析法（WOE）评估固化飞灰中重金属非致癌健康风险[J]. 环境化学, 2019, 38 (5)：1014-1020.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 杜冠华. 实验药理学[M]. 北京：中国协和医科大学出版社，2004.

[17] 聂黎行, 查希凡, 左甜甜, 等. 基于 ICP-MS 和对照制剂的牛黄清胃丸中重金属及有害元素残留量测定及风险评估[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(1)：82-87.

微波消解-ICP-MS 法同时测定川贝母中 27 种矿质元素

常 欣， 崔慧芳， 李 莉
(浙江省宁波市药品检验所，浙江 宁波 315048)

摘要：目的 建立微波消解-ICP-MS 法同时测定川贝母中 Li (7)、Be、Na、Mg、Al、K、Ca、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Ga、As、Se、Rb、Ag、Cd、Cs、Ba、Hg、Tl、Pb、U 含量。**方法** 微波消解样品后，ICP-MS 法同时测定川贝母中 27 种金属元素含量。**结果** 各矿质元素在各自范围内线性关系良好 ($r>0.995$)，平均加样回收率为 90.0%~111.2%，RSD 为 0.8%~4.7%，样品中 5 种有害元素 (Pb、As、Hg、Cu、Cd) 检出超标率为 9.8%。**结论** 该方法简单快速，准确可靠，可为川贝母药效物质基础及品质评价标准研究提供参考。川贝母中金属元素残留普遍存在，需引起关注。

关键词：川贝母；矿质元素；ICP-MS；微波消解

中图分类号：R284.1 文献标志码：B 文章编号：1001-1528(2021)12-3539-04
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2021.12.055

川贝母为百合科植物百合科植物川贝母 *Fritillaria cirrhosa* D. Don、暗紫贝母 *Fritillaria unibracteata* Hsiao et K. C. Hsia、甘肃贝母 *Fritillaria przewalskii* Maxim.、梭砂贝母 *Fritillaria delavayi* Franch.、太白贝母 *Fritillaria taipaiensis* P. Y. Li 或瓦布贝母 *Fritillaria unibracteata* Hsiao et K. C. Hsiavar. wabuensis (S. Y. Tang et S. C. Yue) Z. D. Liu, S. Wang et S. C. chen 的干燥鳞茎。早在秦汉时期《神农本草经》就有记载,列为中品。具有清热润肺、化痰止咳之功效。用于痰热咳嗽、痰多胸闷,是治疗气管炎和慢性支气管炎的常用中药。近年来,许多学者已对川贝母的化学成分、药理作用及临床验证等方面做了大量的研究^[1-9],但川贝母中矿质元素含量的研究报道较少^[10-18]。中药矿质元素是其药效成分研究的一个重要补充,与中药的药效、毒副作用等密切相关,而多种重金属药材中其含量成为影响中药服用安全的重要因素,但其种类多浓度范围跨越大,为准确测定带来一定难度。传统的无机元素分析技术 FL-AAS、GF-AAS 存在灵敏度低线形范围窄分析速度慢等问题,ICP-MS 克服了以上问题,具有灵敏度高、分析精密度高、分析元素范围宽、速度快等优点。本实验通过微波消-ICP-MS 法同时测定川贝母中 27 种矿质元素含量,为其药效物质基础及药材品质评价标准研究提供参考。

1 材料

ICP-MS 7900 (美国 Agilent 公司); MARS 微波消解仪 (美国 CEM 公司); BP211D 电子天平 (瑞士 Metter-Toledo 公司)。汞单元素标准溶液 (10-196HGY2, 10 μg/mL)、内标溶液 (22-205VYY2, 100 μg/mL)、多元素标准溶液 (50-069CRY2, 10 μg/mL) (美国 Agilent 公司)。65% 硝酸 (分析纯,德国 Merck 公司); 水为自制一级水。

川贝母共 51 批,来自浙江省中药材生产和流通领域的监督抽样,经宁波市药品检验所专家检验均为合格品。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 测定条件 射频功率 1 550 W; 冷却气 (氩气体积流量) 15.00 L/min, 辅助气体积流量 1 L/min, 雾化器体积流量 0.8 L/min; 镍采样锥和截取锥; 采样深度 8.00 mm; 采用碰撞反应池模式。每次测试前用调谐液调谐, 自动配置仪器参数, 调谐后完成性能报告。

2.2 供试品溶液制备 准确称取混匀试样约 0.5 g, 置于清洗好的聚四氟乙烯消解罐内, 加入硝酸 5.0 mL, 把装有样品的消解罐拧上罐盖, 放进微波消解仪中, 按照微波消解程序 (表 1) 消解, 放冷, 缓慢开启罐盖, 将样品移至 50 mL 塑料量瓶中, 备用。

表 1 微波消解程序		
温度/℃	升温时间/min	保持时间/min
120	5	3
160	5	3
180	5	20

2.3 溶液制备

2.3.1 内标溶液 选择 Li (6)、Sc、Ge、In、BI 作为内

3540

标元素, 5% 硝酸稀释至 1 μg/mL, 即得。

2.3.2 标准溶液 取 Hg 标准溶液, 5% 硝酸稀释成 0、0.2、0.4、0.8、1、2、4 μg/L; 取 Al、Ca、Fe、Mn、Zn 标准溶液, 5% 硝酸稀释成 1、5、10、25、50、100、200 μg/L; 取 Na、Mg、K 标准溶液, 5% 硝酸稀释成 0、100、500、1 000、2 000、4 000、8 000 μg/L, 即得。

2.3.3 线性关系考察 以标准溶液质量浓度为横坐标 (X), 待测元素计数与内标元素计数比值为纵坐标 (Y), 在“2.1”项条件下进样测定 11 次, 以空白值 3 倍标准偏差为检测限, 10 倍标准偏差为定量限, 结果见表 2, 可知各矿质元素在各自范围内线性关系良好。

表 2 各矿质元素线性关系

内标	元素	回归方程	r	检测限/ (μg·kg ⁻¹)
Li (6)	Li (7)	Y=0.017 06X+0.116 1	0.991	0.002 8
	Be	Y=0.0306 9X	0.990	0.017 4
	Na	Y=0.007 532X+0.139 3	0.999	2.440 0
	Mg	Y=0.003 268X+0.008 55	1.000	0.617 3
	Al	Y=0.000 826 2X+0.002 879	1.000	1.386 0
	Sc	Y=0.001 958X+0.013 07	0.999	1.502 0
Ge	Ca	Y=0.000 935 4X+0.002 602	0.999	1.093 0
	V	Y=0.045 08X+0.000 445 1	1.000	0.014 6
	Cr	Y=0.063 76X+0.012 82	1.000	0.008 9
	Mn	Y=0.024 75X+0.003 065	1.000	0.052 0
	Fe	Y=0.049 55X+0.255 4	0.999	0.391 7
	Co	Y=0.118 8X+0.000 241 6	1.000	0.000 8
	Ni	Y=0.041 13X+0.062 65	0.999	0.846 5
	Cu	Y=0.0113 8X+0.067 16	0.999	0.044 7
	Zn	Y=0.013 48X+0.007 874	0.999	0.163 0
	Ga	Y=0.014 90X+0.000 022 66	0.999	0.000 7
In	As	Y=0.007 826X+0.000 314	1.000	0.012 8
	Se	Y=0.000 355 2X	0.999	0.400 5
	Rb	Y=0.022 79X+0.000 289 9	1.000	0.018 4
	Ag	Y=0.020 69X+0.000 138 8	0.999	0.002 7
	Cd	Y=0.006 039X+0.000 068 63	1.000	0.008 8
	Cs	Y=0.006 484X+0.000 009 887	1.000	0.005 2
	Ba	Y=0.001 515X+0.000 379 4	0.999	0.062 0
	Hg	Y=0.002 132X+0.000 018 5	0.999	0.002 5
	Tl	Y=0.011 55X+0.000 007 698	0.999	0.001 0
	Pb	Y=0.007 877X+0.006 356	0.999	0.017 7
	U	Y=0.0168 0X+0.000 007 037	1.000	0.000 7

2.4 精密度试验 取同一供试品溶液, 在“2.1”项条件下进样测定 6 次, 测得各矿质元素含量 RSD 均小于 5%, 表明仪器精密度良好。

2.5 稳定性试验 精密吸取同一供试品溶液, 于 0、2、4、6、8 h 在“2.1”项条件下进样测定, 测得各矿质元素含量 RSD 均小于 5%, 表明供试品溶液在 8 h 内基本稳定。

2.6 重复性试验 取同一批次样品 6 份, 按“2.2”项下方法处理, 在“2.1”项条件下进样测定, 结果各矿质元素含量 RSD 均小于 5%, 表明该方法重复性良好。

2.7 加样回收率试验 精密称取样品 0.5 g (6 份), 精密加入一定量标准溶液, 按“2.2”项下方法制备供试品溶

液，在“2.1”项条件下进样测定，计算回收率。结果，各矿质元素平均加样回收率为 90.0% ~ 111.2%，RSD 为 0.8% ~ 4.7%。

2.8 样品测定 取 51 批样品，每批 0.5 g，按“2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项条件下进样测定，计算含量，结果见表 3。

表 3 各矿质元素含量测定结果 (mg/kg, n=2)

元素	含量	平均值	极差	元素	含量	平均值	极差
Li(7)	0.07~0.77	0.41	0.70	Zn	8.06~13.00	11.17	4.94
Be	0~0.03	0.02	0.03	Ga	0~0.03	0.02	0.03
Na	19.63~545.09	118.87	525.46	As	0.03~0.08	0.05	0.05
Mg	328.98~2 901.71	552.22	2 572.73	Se	0~0.04	0.02	0.04
Al	35.92~118.42	62.23	82.50	Rb	2.59~10.31	4.07	7.72
K	6 084.55~8 313.43	6 896.27	2 228.88	Ag	0~0.01	0	0.01
Ca	21.75~40.52	28.87	18.77	Cd	0.03~0.11	0.05	0.08
V	0.06~0.19	0.10	0.13	Cs	0.02~0.14	0.03	0.12
Cr	0.22~9.08	1.02	8.86	Ba	2.34~5.20	3.78	2.86
Mn	6.98~11.52	9.07	4.54	Hg	0~0.37	0.02	0.37
Fe	41.18~176.04	62.91	134.86	Tl	0~0.01	0	0.01
Co	0.02~0.14	0.04	0.12	Pb	0.01~1.75	0.14	1.74
Ni	0.30~6.89	0.72	6.59	U	0~0.01	0	0.01
Cu	1.12~1.86	1.41	0.74				

3 讨论

重金属元素如 Pb、Hg、As 等在人体内容易蓄积，当达到一定量会引发汞中毒、砷中毒等症状，导致肝脏、肾脏、内分泌系统、神经系统等功能的损伤^[3]。中药材在生长过程中因为受环境条件如土壤、空气、水肥等影响以及药用植物本身的遗传特性，如主动吸收和富集重金属等，往往出现重金属超标的现象^[4]。本实验所测定的 51 批川贝母中，除了 Be、Se、Ag、Hg、Tl、U 仅在部分样品有检出外其余元素在所有样品中均有检出。参考《中国药典 2015 版》标准中的限度规定^[19]（Pb ≤ 5.0 mg/kg、As ≤ 2.0 mg/kg、Cu ≤ 20 mg/kg、Cd ≤ 0.3 mg/kg、Hg ≤ 0.2 mg/kg）发现，铅全部符合规定，镉 3 批超标，砷全部符合规定，汞 2 批超标，铜全部符合规定，检出超标率 9.8%，重金属元素残留比较普遍，而且差异较大。参照 ICHQ3 指南，以测定均值计算（10 g/天），均低于允许日暴露量。

多项研究表明^[5-6]，矿物质元素的种类、含量与中药性味、归经、药效等都存在一定相关性，有研究者发现 Se、Zn、Li 可以通过促进细胞因子的分泌，进而提高机体免疫力^[6-8]。中药柴胡中富含的 Fe、Zn、Mn 元素与其解毒、治疗呼吸系统疾病及清除自由基等功效有较为密切的相关性^[9]。Cr、Mn、Cu、Zn、Se、U 与糖尿病的发生发展并发症的产生有一定关系^[11]。因此全面检测药用植物中矿物质的种类及含量，有利于其药效物质基础的研究和品质评价标准的制定。

参考文献：

[1] 张治针, 范崔生. 江西彭泽贝母化学成分的研究 (I) [J]. 中草药, 1994, 25(1): 43.
[2] 刘红宁, 颜冬梅, 朱卫丰, 等. HPLC- ELSD 测定彭泽贝母中浙贝甲素和浙贝乙素 [J]. 中草药, 2006, 37(4):

600-602.
[3] 莫遗盛, 李 岩, 冯 洁, 等. ICP-MS 法测定不同采收期广西产苦丁茶中的 8 种重金属 [J]. 华西药学杂志, 2016, 31(5): 502-504.
[4] 钟凌云, 潘明亮, 马冰洁, 等. ICP-MS 法测定 10 个产地葛根中 6 种重金属 [J]. 中成药, 2014, 36(6): 1264-1267.
[5] 李倩华, 孙淑军, 王 洋, 等. 金属元素在中医药研究中的现状 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(4): 901-906.
[6] 秦俊法. 中国的中药微量元素研究Ⅲ. 微量元素: 中药性效量化的物质基础 [J]. 广东微量元素科学, 2011, 18(1): 1-10.
[7] 王庆晓, 王建军, 徐根兴. 富硒转白细胞介素 2 基因双歧杆菌对小鼠移植瘤 H22 的治疗作用 [J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(9): 788-791; 796.
[8] 荔 霞, 刘永明, 齐志明, 等. 锌对小鼠血清中细胞因子水平的调控作用研究 [J]. 家畜生态学报, 2007, 28(6): 13-15.
[9] 钟 越, 董顺福, 雷钧涛, 等. 柴胡中微量元素和总黄酮测定与清除自由基构效关系分析 [J]. 安徽农业科学, 2008, 36(19): 8137-8138.
[10] 王华清, 陈 志. FASS 测定暗紫贝母中的 9 种元素含量 [J]. 青海师范大学学报 (自然科学版), 2016, 32(4): 71-73.
[11] 邵幼岩, 蔡碧双, 林纪昀, 等. ICP-MS 测定 13 种糖尿病药膳常用中药中的微量元素 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(19): 2011-2015.
[12] 刘 军, 谢锦桃, 吴 忠. 贝母总生物碱及微量元素的研究 [J]. 广东微量元素科学, 1995, 2(9): 63-65.
[13] 赵德永, 罗亨明, 周碧珍. 川贝母的微量元素测定及其 TE 图谱 [J]. 中药材, 1993, 16(10): 28-29.
[14] 张 平, 姜 卫. 湖北贝母与浙贝母和川贝母中 8 种无机元素的含量比较 [J]. 中国庆院药学杂志, 1993, 13(8):

348-349; 384.

[15] 杨 婕, 袁友泉, 万屏南, 等. 彭泽贝母与其他产地贝母中无机元素的分析测定[J]. 江西化工, 2006(4): 160-162.

[16] 周 浓, 郭冬琴, 沈 力, 等. 太白贝母与暗紫贝母中砷、汞、镉、铅的含量比较[J]. 分析检测, 2013, 34(24): 67-69.

[17] 党 君. 中药材贝母中 10 种微量元素的主成分分析[J]. 微量元素与健康研究, 2011, 28(4): 19-20.

[18] 张 良, 李 黎, 袁 瑜, 等. 中药材贝母中 16 种微量元素的测定和分析[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(1): 162-164.

[19] 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 GC-TOF/MS 的卷柏不同生长阶段代谢组学研究

席彩彩¹, 谷 巍^{1,2*}, 周 晨¹, 张阿琴¹, 王 帆¹
(1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023; 2. 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023)

摘要: **目的** 研究卷柏不同生长阶段差异代谢物。 **方法** 以 3 个生长阶段卷柏样品为研究对象, 采用衍生化 GC-TOF/MS 技术, 以代谢组学研究其成分种类和含量的动态变化, 结合多元统计分析不同生长阶段的差异代谢物, 并分析其含量变化与涉及的代谢通路的影响。 **结果** 卷柏代谢产物共检测出化合物 441 个, 其中鉴定出 182 个; 3 个生长阶段卷柏样品间的化学组成得到有效区分, 筛选出 15 个共有差异化合物, 其中 5 月海藻糖等水溶性糖类和硬脂酸等油脂类含量相对较高, 9 月氨基酸类化合物含量相对较高, 1 月蔗糖和丙氨酸的含量相对较高。不同生长阶段丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢变化最大。 **结论** 不同生长阶段卷柏代谢产物存在明显差异, 建议最佳采收期为 5 月份左右。

关键词: 卷柏; 生长阶段; 代谢组学; GC-TOF/MS

中图分类号: R282 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)12-3542-06
doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2021. 12. 056

卷柏 *Selaginella tamariscina* (Beauv.) spring 为蕨类卷柏科卷柏属植物, 在我国各地均有分布, 具有破血散瘀、活血止血的功能^[1-3]。卷柏是典型极端耐旱的复苏维管植物, 干旱时植株向内卷成一团, 颜色枯黄, 但它能在相当长时间里保持生命, 一旦遇水, 便会植株伸展返绿, 因此民间常称其为“九死还魂草”^[4-5]。对于卷柏的形态及产地最早记载见于《名医别录》, 它喜光, 多生于向阳的山坡岩石上或干旱的岩石缝中, 在温度 20 ℃ 左右的潮湿地方生长正常^[6-7]。全年均可采收^[8], 采收期区别于古籍记载。

中药质量的优劣取决于有效成分的含量, 后者会随生长过程发生不同程度的动态变化, 因此适时采收是保证中药材质量的先决因素之一^[9]。卷柏化学成分复杂多样, 目前对其成分的测定方法大多为 GC-MS、HPLC、TLC 等, 仅

局限于某几个特征成分, 忽略了其他成分的变化。代谢组学从植物生物体系的整体性和动态性出发, 研究植物代谢产物的动态变化, 不仅可以观察到化学成分的积累过程, 还可以发现各成分之间的相互转化规律, 可从整体上科学评价药材的质量^[10-12]。

本研究借鉴植物代谢组学的思路和方法, 研究三个不同生长阶段卷柏样品的代谢产物的不同, 寻求差异化合物, 探究其动态变化, 采用脲化-硅烷化衍生法 GC-TOF/MS 技术分析卷柏三个不同生长阶段样品的化学成分, 并通过主成分分析 (PCA) 和偏最小二乘法-判别分析 (PLS-DA) 进行数据处理, 找出差异显著的化学成分及其变化规律, 为卷柏商品药材质量的综合评价及卷柏药材的采收提供参考, 为卷柏复苏机制研究提供依据, 为其综合开发利用奠定基础。

收稿日期: 2020-06-24
基金项目: 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心项目 (ZDXM-2-6, ZDXM-3-24); 2019 年医疗服务与保障能力提升补助资金 (中医药事业传承与发展部分) “全国中药资源普查项目” (财社 [2019] 39); 江苏省中药优势学科 II 期建设项目 (PAPD-2014); 江苏省林业科技创新与推广项目 (LYKJ—常州 [2020] 04)
作者简介: 席彩彩 (1988—), 女, 博士, 研究方向为中药资源生产与合成生物学。Tel: 15195980002, E-mail: xicaicaizhxx0122@163.com
*** 通信作者:** 谷 巍 (1969—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药资源生产与合成生物学。Tel: 13951879869, E-mail: guwei9926@126.com