

电感耦合等离子体质谱法在不同药典中的方法体系和在中药无机成分研究中的应用进展

李丽敏^{1,2}, 周如洁^{1,2}, 曹 帅^{1,2}, 毛秀红^{1,2}, 胡 青^{1,2}, 季 申^{1,2}

(1. 上海市食品药品检验研究院, 上海 201203;

2. 国家药品监督管理局中药质量控制重点实验室, 上海 201203)

摘要:为科学指导中药安全性标准的建立和合理评价中药的安全性和有效性,通过比较中国、美国及欧洲等药典电感耦合等离子体质谱法[ICP-MS,包括高效液相色谱(HPLC)-ICP-MS]通则方法及技术体系,综述了药典中 ICP-MS 的方法体系及在中药(动物药、植物药或矿物药)中重金属元素及有害元素、元素形态或价态检测中的技术规范和应用范围;通过相关文献整理,综述了 ICP-MS在中药无机成分安全性评价及风险评估、无机元素谱及质量评价和有害元素形态及价态等方面的应用进展,并对 ICP-MS 新技术和方法在中药研究的应用前景进行了展望(引用文献 57 篇)。

关键词:电感耦合等离子体质谱法;药典;方法体系;应用进展;无机元素;中药

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1001-4020(2021)07-0665-08

电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)是 20 世纪 80 年代迅速发展起来的一种元素检测方法,其以独特的接口连接电感耦合等离子体(ICP)源与质谱(MS)仪,具有动态线性范围宽、干扰少等优势,可同时进行多元素测定和同位素分析,灵敏度、准确度、精密性均优于原子吸收光谱法(AAS)等传统元素分析法^[1],在地质、环境、食品及生命科学研究中应用广泛^[2-4]。

为满足药品中杂质元素的分析需求^[5-6],国内外药典均收录了 ICP-MS,包括其通则方法、检测方法、技术要求或指导原则。药典收录的 ICP-MS 主要关注有害杂质元素的分析,但 ICP-MS 在中药中的应用还包括有效性物质和产品内在质量影响因素的探究,如微量元素、稀土元素的分析及元素形态及价态的研究等,因此本工作介绍了 ICP-MS 在中国、美国及欧洲药典中的方法体系及应用,并对中药中无机元素分析领域的研究热点和进展进行总结,对其应用前景进行展望,旨在为中药安全标准制定、中药安全性和有效性评价等提供参考。

1 国内外药典中关于 ICP-MS 的介绍

《中华人民共和国药典》(2020 版)(ChP 2020)四部通则 0412、《美国药典》(USP 43)〈730〉和《欧洲药典》(EP 10.0)2.2.58 中均收录了 ICP-MS 通则方法^[7-9]。通则方法对仪器及测定的基本要求均做了详细的阐述,但内容侧重点和具体要求有一定差异。USP 43 和 EP 10.0 均明确列出了 ICP-MS 的方法学验证或确认的技术要求,而 ChP 2020 则从仪器基本配置、仪器分析流程、干扰消除、标准曲线和定量方法与方式等方面分别介绍了 ICP-MS(测定元素总量)和高效液相色谱-ICP-MS(HPLC-ICP-MS,测定元素形态)等两种方法,3 种药典的简要介绍见表 1。其中 I * 代指药物或制剂常量成分含量的测定;II * 代指痕量杂质的含量或限量的测定。

1.1 ChP 2020

ChP 2020 以 0412 通则方法为基础形成了相应的方法体系(图 1),主要为中药中重金属及有害元素的总量及其形态的研究提供方法指导:①“四部”通则 2321 铅、砷、镉、汞、铜测定法将 ICP-MS 作为推荐方法之一,规定了 ICP-MS 测定中药中重金属及有害元素的分析参数和步骤,为“一部”中黄芪等 41 种中药以及“四部”注射剂通则的中药

收稿日期: 2021-05-26

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1700800)

作者简介: 李丽敏,主任药师,博士,主要从事中药质量标准、中药无机元素检测方法与标准的研究,lilimin_sifdc@163.com

表 1 不同药典中 ICP-MS 通则方法主要内容的比较

内容	ChP 2020 四部	USP 43	EP 10.0
条款	0412 电感耦合等离子体质谱法	<730> 等离子体光谱法	2.2.58 电感耦合等离子体质谱法
简要介绍	1) 仪器一般要求 2) 干扰和校正 3) 供试品溶液的制备 4) 测定方法 ① 标准曲线法, 相关系数大于 0.99 ② 标准加入法 5) 检出限与定量限 6) 高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用法 ① 仪器的一般要求 ② 系统适用性试验 ③ 干扰和校正 ④ 样品前处理 ⑤ 测定方法 i) 外标法 ii) 内标法 iii) 标准加入法	1) 简介: 范围与基本原理(ICP-AES、ICP-MS) 2) 等离子体光度计的验证: 安装验证、操作验证、性能验证的要求 3) 操作步骤 ① 标准溶液: 制备、稳定性、保存要求, 标准加入法 ② 供试品溶液、固体样品溶解或微波消解制备 ③ 分析检测: 测定偏差及质控要求(多元素的偏差绝对值不大于 20%) 4) 验证和确认 ① 验证: 方法参照<1225>; 准确度要求回收率为 95.0%~105%(I*) 和 70.0%~150%(II*); 精密度中重复性要求相对标准偏差(RSD)不大于 5.0%(I*) 和 20%(II*), 中间精密度要求 RSD 不大于 8.0%(I*) 和 25%(II*); 专属性要求能反映基质真实情况, 且符合准确度要求; 定量限加标水平的回收率不小于 50%; 线性要求相关系数大于 0.995(I*) 和 0.990(II*); 规定了检测范围、方法耐用性等内容 ② 确认: 包括专属性、准确度、精密度、线性和定量限等	1) 简介: 基本原理 2) 仪器: 基本组成 3) 干扰 4) 操作程序 ① 供试品溶液及样品引入 ② 分析条件(参数)选择 ③ 待测同位素选择 ④ 仪器性能监控: 需考察系统适用性 5) 方法验证 ① 线性: 相关系数大于 0.99, 且每个浓度点不少于一式 5 份 ② 准确度: 要求用有证标准物质或加标回收试验, 所得回收率为 90.0%~110%(I*) 和 80.0%~120%(II*) ③ 重复性: RSD 不大于 3.0%(I*) 和 5.0%(II*) ④ 定量限: 用 10 倍标准偏差计算

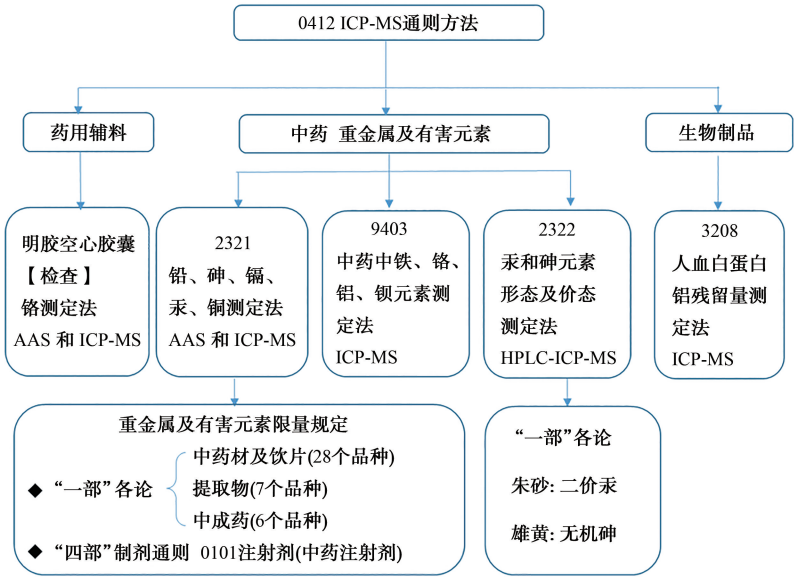


图 1 ChP 2020 中 ICP-MS 方法体系及其应用
Fig. 1 Method system and application of ICP-MS in ChP 2020

注射剂中的重金属及有害元素的分析提供方法依据;②“四部”通则 9304 为 ICP-MS 测定中药中铁、铬、铝、钡等元素的指导原则,能为中药的非法掺杂和非法增重情况的监测提供技术依据,将该方法与“四部”通则 2321 合并,能同时测定中药中的 9 种元素,提高中药安全性监测筛查范围和效率;③“四部”通则 2322 为 HPLC-ICP-MS 分析汞和砷元素形态及价态的方法,该方法列出了二价汞、甲基汞、乙

基汞等 3 种汞元素形态,以及砷胆碱、砷甜菜碱、三价砷、一甲基砷、二甲基砷和五价砷等 6 种砷元素形态的仪器分析参数及分析程序,并针对动植物药和矿物类中药等分别列出了供试品前处理的参考方法;2322 通则方法用在 ChP 2020“一部”矿物药朱砂和雄黄二价汞和无机砷检查项中,用于含有毒元素矿物安全性评价指令的安全监控。

此外,ChP 对于 ICP-MS 在药用辅料和生物制

品中杂质元素测定方面也有应用,2020 年版“四部”辅料明胶空心胶囊质量标准中铬(Cr)检查项中新增了 ICP-MS 测定法,通则生物制品相关检查方法 3208 新增了 ICP-MS 测定人血白蛋白铝残留量的方法。

1.2 USP 43

USP 43 中<730>等离子体光谱法的通则方

法收录了 ICP-MS 和电感耦合等离子体原子发射光谱法(ICP-AES),方法体系介绍见图 2。USP 43 中 ICP-MS 主要应用在药品元素杂质限量控制、植物药和膳食补充剂重金属及有害元素污染控制等方面。

USP 43 中<232>元素杂质限量参照了人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)Q3D元素杂

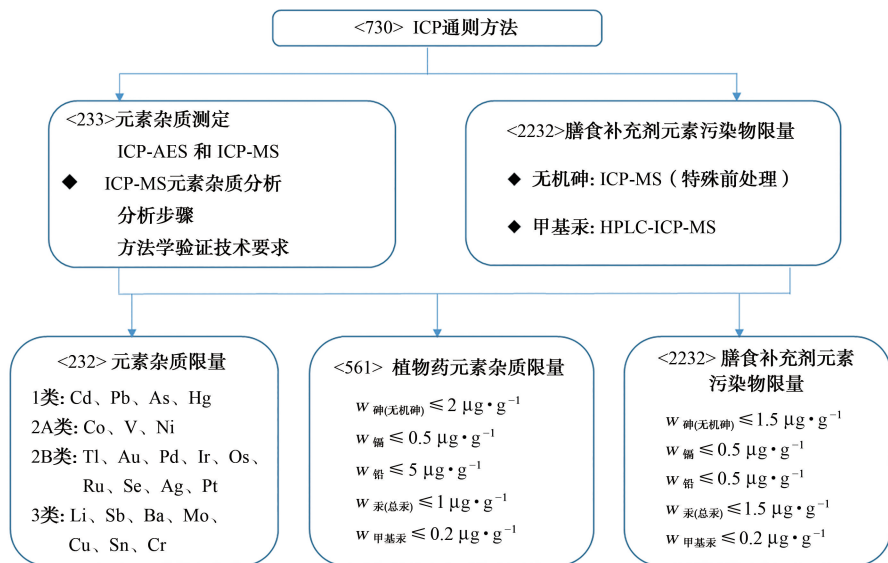


图 2 USP 43 中 ICP-MS 的方法体系及其应用

Fig. 2 Method system and application of ICP-MS in USP 43

质指导原则,按照元素毒性和药品剂型,以每日允许最大暴露量(PDE)为依据,列出了不同剂型原料药及制剂中 24 种元素杂质的参考限量,主要适用于化学原料药、辅料及制剂等类型药品的元素杂质控制,但对植物药、放射性药等不适用。USP 43 中<233>元素杂质测定中列出 ICP-AES 和 ICP-MS 两种方法,其中“分析方法 2”ICP-MS 以<730>通则方法为基础,列出杂质元素分析条件、供试品及对照品溶液的制备方法和测定程序及要求等详细内容,同时对其方法学验证内容和技术要求均做了详细的规定。USP 43 中<2232>膳食补充剂的元素污染物检查项以 ICP-MS 通则方法为基础,列出了 ICP-MS 分析无机砷和 HPLC-ICP-MS 分析甲基汞的具体方法,可为元素杂质的形态分析和限量标准制订提供参考。

USP 在对植物药及膳食补充剂的污染物限量进行规定时考虑了砷、汞元素形态及价态限量,其中 USP 43 中<561>规定了植物药中砷(无机砷)、镉、铅、总汞及甲基汞的限量,<2232>规定了膳食补充剂中无机砷、总汞、铅、镉和甲基汞的限量,这些

元素的检测和方法验证均要遵循<233>的技术要求,元素形态及价态可参照<2232>列出的无机砷和甲基汞方法。

1.3 EP 10.0

EP 10.0 中 2.2.58 的 ICP-MS 通则方法(图 3),可为药品元素杂质限量的控制和植物药重金属限量控制方法的建立提供依据。EP 10.0 中 5.20 杂质元素限量直接引用 ICH Q3D 元素杂质指导原则,2.4.20 元素杂质测定不仅为 5.20 提供系统的方法策略和要求,还详细介绍了杂质元素分析的样品制备、方法选择和方法学验证内容 and 要求,杂质元素的测定方法包括 ICP-MS、ICP-AES、AAS、AES 和 X 射线荧光光谱法(XRFS)等,其中 ICP-MS 以 2.2.58 通则方法为基础。

由于 EP 10.0 中杂质元素限量标准不适用于植物药,EP 10.0 在专门的草药章节中规定了草药中镉、铅、汞等重金属元素的限量,并在 2.4.27 中给出了草药和草药制剂中重金属元素的检测方法,其中前处理方法推荐使用微波消解法,测定方法列出了 AAS、ICP-AES 和 ICP-MS(也以 2.2.58 通则方法为

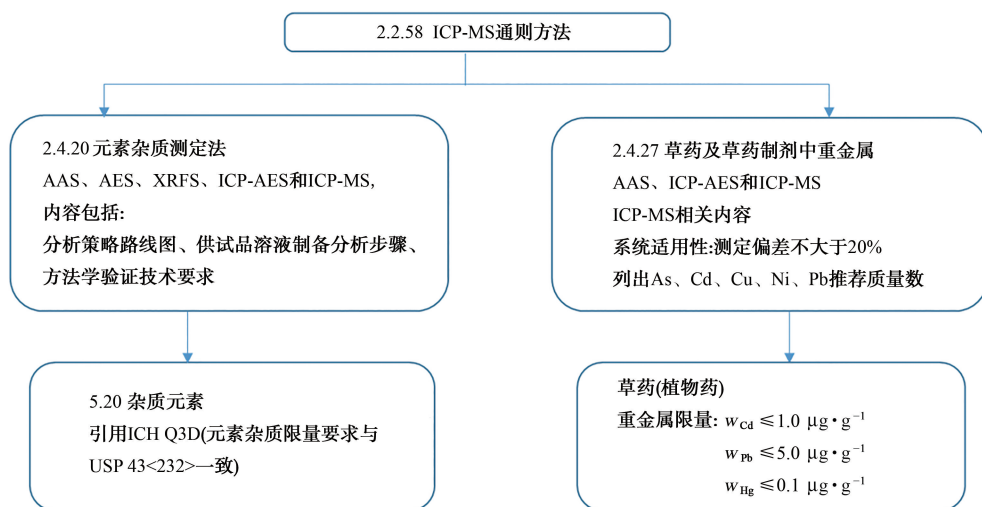


图3 EP 10.0 中 ICP-MS 方法体系及其应用

Fig. 3 Method system and application of ICP-MS in EP 10.0

基础)等3种方法,其中 ICP-MS 列出了砷、镉、铜、汞、镍、铅测定时的推荐同位素和系统适用性要求,同时还详细给出了方法学验证要求,包括专属性、检测范围、准确度、重复性、中间精密度、定量限和检出限等,比 2.2.58 的验证内容更详细。

目前,国内外药典对于药品中(包括中药或植物药)杂质元素或污染物限量的要求已由控制杂质元素总量转变为关注单个元素危害,故对检测方法的专属性和灵敏度要求更高。以 ICP-MS 通则方法为基础建立的方法体系,如微波消解结合 ICP-MS,已成为中药重金属及有害元素研究的主要分析手段^[10-11],且随着 ICP-MS 的应用,其检测对象已逐渐扩展到更多的无机元素^[12-14]和基质种类^[15-17],已成为中药元素杂质安全性和无机元素有效性研究的重要工具,可为相关标准的研究与建立提供方法依据。

2 ICP-MS 在中药无机成分研究中的应用进展

中药包括植物药、动物药和矿物药,其中含有丰富的无机元素,由于受环境影响较大,呈现分布复杂及安全风险高等特点。ICP-MS 具有高通量、高灵敏及联用接口普适性等优势,可用于研究中药无机成分及其与安全性和有效性的密切关系。

2.1 中药安全性评价及风险评估

以 ICP-MS 研究中药重金属及有害元素含量,并同已有标准规定进行比较,有助于发现污染风险高的品种^[16-19],能为中药风险监测和监管提供参考。以 ICP-MS 结合统计学软件研究重金属及有害

元素与中药产地、炮制工艺及生长时间的相关性,可为中药质量评价提供依据。左甜甜等^[20]以 ICP-MS 结合化学计量学对不同产地枸杞中铅、砷、镉、汞、铜进行了多元统计分析,用于枸杞子药材的道地性和安全性的评价。柳臻等^[21]根据 ICP-MS 研究的何首乌、白芍、当归、川乌等生品和炮制品中铬、铜、铅、锌元素的变化规律,探究了炮制过程中可能影响重金属及有害元素变化的主要因素。朱晓东等^[22]以 ICP-MS 结合化学计量学对青翘与老翘中铅、砷、汞、镉、铜、铬等元素进行了统计分析,研究了连翘中的元素随着生长时间延长的变化规律,可为连翘质量分级提供依据。

利用 ICP-MS 获得的大数据,还可进行安全性风险评估(如暴露、致癌/非致癌风险评估),能为中药对人体健康的风险评价和其中重金属及有害元素限量标准的制订提供依据^[23]。LUO 等^[24]采用 ICP-MS 测定了全球 86 种共 1 773 批中药材中的铅、砷、镉、汞、铜含量,经暴露评估和非致癌风险评估后发现其中 25 种中药材中重金属元素含量超出了可接受范围,由于砷的危险指数和致癌风险均最高,提出应结合不同砷价态进行深入研究。YANG 等^[25]采用 ICP-MS 测定 249 种共计 10 245 批次中药材中铅、砷、镉、汞含量,并采用聚类分析对超标药材的风险程度进行分类,结果显示:狗脊、卷柏、白及等 5 种中药材具有较高的铅污染风险;昆布等 3 种中药材具有砷污染风险;通草等 6 种中药材具有镉污染风险;干漆有汞污染风险;岗梅等 6 种中药材具有非致癌风险。

针对中药服用特点,采用 ICP-MS 对中药中重金属及有害元素的转移率和生物可及性转移率进行研究,可进一步为中药健康风险评价提供依据^[26-29]。另外,有研究者基于 ICP-MS 结果进行了大数据分析和风险评估,筛选出了具有高风险、高蓄积特性的中药材,开展了其中重金属及有害元素的含量与土壤关联性研究,以此揭示这些元素的富集特性及蓄积机制^[30-31],可为中药种植环境、种质选择、优化生产等奠定基础。

2.2 无机元素谱及质量评价

微量元素与动植物生长密切相关,对动植物药效的发挥起重要作用。动植物从自然界汲取养分,其药材中的微量元素种类及含量和环境等因素密切相关。ICP-MS 可用于监测多元素含量特征,以此形成的无机元素谱能全面直观体现中药中无机元素种类和含量变化,因此,可采用 ICP-MS 监测和评价中药的质量。程益清等^[32]以 ICP-MS 研究了中药注射用血栓通从原料到制剂的整个生产环节中 35 种元素的迁移规律,可为制剂工艺和产品质量监控提供参考。卢森华等^[33]采用 ICP-MS 测定了强力枇杷露中 20 种无机元素,运用主成分分析明确了特征元素,并用建立的模型对中药制剂产品质量进行了评价。刘圣金等^[34]对治糜康栓中 18 种无机元素特征进行了研究,筛选出 12 种可对正品和伪品进行甄别的差异元素,用于对中药制剂掺伪的监控。

中药材生长受地域、环境、气候的影响较大,其中的无机元素与产地密切相关且具有种属差异。通过统计学对 ICP-MS 获得的无机元素谱的多变量大样本进行数据分析,能较好地揭示特征元素与药材产地的内在联系,在道地药材识别方面具有良好的应用前景。ZHAO 等^[35]以 ICP-MS 测定不同产地栽培的远志药材中的 15 种微量元素,通过雷达图、元素指纹谱和层次聚类分析、主成分分析、判别分析等多元数据统计实现了 4 个不同产区药材的有效识别。MA 等^[36]采用类似方法鉴别了不同产地的 3 个麻黄种属。DU 等^[37]基于元素分析稳定同位素比质谱法和 ICP-MS 结果,采用层次聚类分析法,较好地区分 3 个产区的黄连,并利用逐步线性判别分析法(SLDA),建立了用于区分 3 个产区物种的分类模型,利用正交偏最小二乘判别分析法(OPLS-DA)实现了药材真伪的鉴别。

2.3 有害元素形态及价态

元素的生理活性和生物毒性与其形态及价态密

切相关,同一元素的不同形态及价态对人体健康具有不同的影响,如三价砷比五价砷更容易与蛋白质中的巯基结合,其毒性较大,甲肿酸和二甲肿酸具有中等毒性,动植物中的砷甜菜碱和砷胆碱几乎无毒性^[38-39];甲基汞、四乙基铅等有机态比其对应的无机态毒性强^[40-41]。因此,如果仅用元素总量进行中药风险评估,往往会高估其对人体的危害,从而导致药物被不合理地限制应用。HPLC-ICP-MS 已作为成熟技术用于汞、砷元素形态及价态分析,已被 ChP 和 USP 收录,不仅可为中药科学合理的评价提供依据,还可为元素毒性迁移及转化规律的研究提供手段。

李耀磊等^[42]在研究冬虫夏草中的有害元素与其产区土壤的污染水平时发现,冬虫夏草具有富集砷的特性。XIAO 等^[43]在以 ICP-MS 和 HPLC-ICP-MS 对野生冬虫夏草中的砷总量、形态和分布研究时发现,毒性较大的无机砷仅占总砷含量的 4%~11%;骆骄阳等^[44]采用 HPLC-ICP-MS 测定了 31 种动物药中砷、汞元素形态残留,确定了动物药中残留的具有中高风险的砷、汞的元素形态及含量,可为动物药的安全风险评估及限量标准的制定提供参考。LI 等^[45]建立了 HPLC-ICP-MS 测定矿物药青礞石和动物药地龙中 6 价铬含量的方法,可为中药中铬元素形态的研究提供参考。

矿物药在我国已应用千年,其中含有大量的各种形态的重金属元素,如以朱砂、雄黄为代表的矿物药含有大量的汞或砷元素,朱砂的主要成分为硫化汞(HgS),雄黄的主要成分为四硫化四砷(As_4S_4)。由于国际法规对重金属及有害元素总量的限制,使其应用倍受质疑。本课题组以仿生法提取雄黄、朱砂及其制剂中的可溶性砷、汞,采用 HPLC-ICP-MS 分析了砷、汞元素形态^[46],可为含砷、汞矿物药及其制剂质量的合理评价提供科学的方法^[47-48]。HPLC-ICP-MS 还可用于对含砷、汞矿物药的体内元素形态吸收、代谢、分布等研究,从而揭示传统中药增效解毒的机理及指导人们合理用药。YI 等^[49]以 HPLC-ICP-MS 研究雄黄给药后大鼠体内砷的吸收、分布及砷形态的变化,发现雄黄中的可溶性砷被大鼠吸收后,其体内含有丰富的二甲基砷,肝、肾含有一甲基砷,肝、肾、脑也有无机砷的分布,血清中砷消除速率较慢,为临床用药提供了参考。张庆丽等^[50]和王启铮等^[51]分别研究了给药后的比格犬和大鼠体内六神丸和雄黄中砷元素形态的组织分布变

化,并进行了药动学研究,发现六神丸中的配伍对雄黄中砷具有减毒作用;姜新等^[52]采用 HPLC-ICP-MS 对大鼠口服纳米雄黄后的砷元素形态分布进行了研究,发现纳米雄黄可提高砷的生物利用度,但其毒性相较传统水飞雄黄也同时增加。

3 总结与展望

ICP-MS 作为被药典收载的方法,不仅有助于中药重金属及有害元素的安全性研究,还可进一步推动其在中药无机元素谱和元素形态及价态方面的研究,为中药产地溯源、工艺监测及质量评价等提供科学指导。中药含有的无机元素与天然有机化合物相辅相成,如能将无机元素谱和有机成分指纹谱进行关联性研究,将能挖掘更多可用于中药物质基础研究的信息。金属组学是一门极具潜力的分析学科,正逐渐被中药研究者所接受,这对于中药安全性、有效性及相关机理的探讨具有重要意义^[53]。

ICP-MS 技术具有较强的拓展性,新技术和新方法正在不断地被开发应用,如:单颗粒 ICP-MS (SP-ICP-MS)已经实现对部分金属元素纳米颗粒的测定^[54];激光剥蚀作为 ICP-MS 的进样系统,已用于生物或组织的元素质谱成像研究^[55-56];HPLC-ICP-MS 已经向多元素形态及价态分析方向拓展^[57]。这些技术或将为中药物质基础、有效性和安全性研究开辟新领域。

参考文献:

[1] BULSKA E, WAGNER B. Quantitative aspects of inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 2016, 374 (2079):20150369.

[2] DELAFIORI J, RING G, FUREY A. Clinical applications of HPLC-ICP-MS element speciation: A review [J]. Talanta, 2016,153:306-331.

[3] WYSOCKA I. Determination of rare earth elements concentrations in natural waters — A review of ICP-MS measurement approaches[J]. Talanta, 2021,221: 121636.

[4] MITTAL M, KUMAR K, ANGHORE D, et al. ICP-MS: Analytical method for identification and detection of elemental impurities [J]. Current Drug Discovery Technologies, 2017,14(2):106-120.

[5] STEINHOFF B. Challenges in the quality of herbal medicinal products with a specific focus on contami-

nants[J]. Phytochemical Analysis, 2021,32(2):117-123.

[6] JANCHEVSKA K, STAFILOV T, MEMED-SEJFULAH S, et al. ICH Q3D based elemental impurities study in liquid pharmaceutical dosage form with high daily intake-comparative analysis by ICP-AES and ICP-MS[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2020,46(3):456-461.

[7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典 2020 年版[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020.

[8] U. S. Pharmacopeial Convention. U. S. Pharmacopeial: USP 43-NF38[S/OL]. (2019-10-04)[2020-06-29]. <https://online.uspnf.com/uspnf/document>.

[9] European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia[M]. 10.0 ed. Strasbourg: European Directorate for Quality Medicines, 2019.

[10] 吕洪亮,赵旻,李红,等.微波消解-ICP-MS 法检测 8 种药材中 8 种重金属的含量[J].沈阳药科大学学报, 2020,37(7):618-623.

[11] 周利,郝庆秀,王升,等.微波消解 ICP-MS 法对冬虫夏草不同部位 5 种重金属元素的分布研究[J].中国中药杂志, 2017,42(15):2934-2938.

[12] 李春盈,张玉英.植物类中药材及饮片中 18 种重金属及有害元素研究[J].分析测试学报, 2016,35(12): 1634-1638.

[13] 李俊婕,于海英,胡文岳,等.微波消解-ICP-MS 法同时测定天麻中 15 种稀土元素[J].药学研究, 2019,38 (6):333-335.

[14] 孟珊,邵阳,胡伟杰,等.ICP-MS 法同时测定中药类保健食品中 22 种微量元素[J].中成药, 2019,41(6): 1395-1399.

[15] 张春华,陈春桃,韩必恺,等.ICP-MS 测定 5 种中药注射液重金属及有害元素[J].中国测试, 2020,46 (1):71-76.

[16] 李丽敏,夏晶,张甦,等.电感耦合等离子体质谱法同时测定中药材中的 29 种元素[J].中国医药工业杂志, 2015,46(9):999-1003.

[17] 雷超海,张治军,李沛,等.微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定动植物类中药中的 5 种有害元素[J].中国药师, 2017,20(8):1482-1485.

[18] 车静,夏厚林,邓雨娇,等.ICP-MS 测定美洲大蠊中 5 种重金属及有害元素[J].中国药学杂志, 2021,56 (1):63-67.

[19] 李耀磊,张志成,金红宇,等.ICP-MS 法测定复方苦参注射液中铜、砷、镉、汞、铅元素的残留量[J].药物分析杂志, 2018,38(10):1781-1787.

[20] 左甜甜,金红宇,余坤子,等.ICP-MS 法结合化学计量学用于枸杞子道地性的研究及安全性评价[J].药物

- 分析杂志, 2021, 41(3):394-401.
- [21] 柳臻, 苏欣, 周衡, 等. 几种重金属在药材炮制中的含量变化研究[J]. 科技创新导报, 2015, 12(36):252-254.
- [22] 朱晓东, 盛萍, 王长健, 等. 基于化学计量学的青翘和老翘中重金属与有害元素残留规律研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15):3694-3699.
- [23] 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.
- [24] LUO L, WANG B, JIANG J, et al. Heavy metal contaminations in herbal medicines: Determination, comprehensive risk assessments, and solutions[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11:595335.
- [25] YANG C M, CHIEN M Y, CHAO P C, et al. Investigation of toxic heavy metals content and estimation of potential health risks in Chinese herbal medicine[J]. Journal of Hazardous Materials, 2021, 412:125142.
- [26] ZUO T T, JIN H Y, ZHANG L, et al. Innovative health risk assessment of heavy metals in Chinese herbal medicines based on extensive data[J]. Pharmacological Research, 2020, 159:104987.
- [27] 左甜甜, 罗飞亚, 金红宇, 等. 基于体外消化/MDCK 细胞模型测定地龙中镉和砷的生物可给性及风险评估[J]. 药学学报, 2020, 55(5):1004-1009.
- [28] 左甜甜, 申明睿, 金红宇, 等. 累积风险评估方法在 5 种植物类中药材中铅和镉联合暴露评估中的应用[J]. 中国药事, 2020, 34(9):1020-1027.
- [29] 周良云, 岳红, 李璇, 等. 野生青蒿体内重金属的生物可给性及风险评估[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(10):1904-1907.
- [30] 黄文丽. 黄连中重金属 Cr 和 Cd 的积累研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2018.
- [31] 张德林, 陈蓉, 喻文, 等. 基于不同川芎种质资源对 4 种重金属富集特性的研究[J]. 中药材, 2019, 42(2):279-284.
- [32] 程益清, 夏晶, 曹帅, 等. 注射用血栓通中三七元素迁移的规律[J]. 世界中医药, 2019, 14(4):805-808.
- [33] 卢森华, 高源, 丘一仙, 等. 强力枇杷露中 20 种无机元素的 ICP-MS 分析与评价[J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(4):53-58.
- [34] 刘圣金, 乔婷婷, 马瑜璐, 等. 正品、伪品治糜康栓的差异特征元素分析及无机元素特征谱[J]. 中成药, 2019, 41(5):1096-1101.
- [35] ZHAO Y, MA X, FAN L, et al. Discrimination of geographical origin of cultivated *Polygala tenuifolia* based on multi-element fingerprinting by inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1):12577.
- [36] MA X, FAN L, MAO F, et al. Discrimination of three *Ephedra* species and their geographical origins based on multi-element fingerprinting by inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1):10271.
- [37] DU H, TANG B B, CAO S R, et al. Discrimination of the species and authenticity of *Rhizoma Coptidis* based on stable isotope and multielement fingerprinting and multivariate statistical analysis[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2019, 411(13):2827-2837.
- [38] XIAO Y, LI C, XU W, et al. Arsenic content, speciation, and distribution in wild *Cordyceps sinensis*[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, 2021:6651498.
- [39] GHULAM G, BEHZAD M, IRSHAD B, et al. Arsenic uptake, toxicity, detoxification, and speciation in plants: Physiological, biochemical, and molecular aspects[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2018, 15(1):59-104.
- [40] MIELKE H W. Dynamic geochemistry of tetraethyl lead dust during the 20th century: Getting the lead in, out, and translational beyond[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2018, 15(5):860.
- [41] BRANCO V, CAITO S, FARINA M, et al. Biomarkers of mercury toxicity: Past, present, and future trends[J]. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, 2017, 20(3):119-154.
- [42] 李耀磊, 徐健, 金红宇, 等. 冬虫夏草及产区土壤中 5 种重金属及有害元素污染评价[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(4):677-684.
- [43] XIAO Y, LI C, XU W, et al. Arsenic content, speciation, and distribution in wild *Cordyceps sinensis*[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, 2021:6651498.
- [44] 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.
- [45] LI P, LILM, XIA J, et al. Determination of hexavalent chromium in traditional Chinese medicines by high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. Journal of Separation Science, 2015, 38(23):4043-4047.
- [46] 李丽敏, 夏晶, 王欣美, 等. HPLC-ICP-MS 法研究 5 种含雄黄中成药的可溶性砷及其形态[J]. 中成药,

- 2012,34(11):2118-2123.
- [47] 屈蓉,朱琼.6种活血止痛类中成药中微量元素和砷形态含量测定方法学研究[J].中国药品标准,2020,21(6):555-562.
- [48] JIN P F, LIANG X L, XIA L F, et al. Determination of 20 trace elements and arsenic species for a realgar-containing traditional Chinese medicine Niu Huang Jiedu tablets by direct inductively coupled plasma-mass spectrometry and high performance liquid chromatography-inductively coupled plasma-mass spectrometry[J]. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2016,33:73-80.
- [49] YI Y, GAO S R, XIA J, et al. Study of the accumulation and distribution of arsenic species and association with arsenic toxicity in rats after 30 days of oral realgar administration[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020,247:111576.
- [50] 张庆丽,吴倩,谢媛媛,等.六神丸和雄黄中砷的组织分布研究[J].药学学报,2011,46(6):701-706.
- [51] 王启铮,帕合尔丁·努拉江,王丽敏,等.六神丸和雄黄中砷在大鼠体内的药动学研究[J].中国医药工业杂志,2016,47(9):1177-1182.
- [52] 姜新,李少元,邓小颖,等.基于高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法的大鼠口服纳米雄黄后体内砷形态分析[J].中草药,2018,49(22):5328-5333.
- [53] 马瑜璐,房方,刘圣金,等.金属组学研究概况及其在矿物药研究中的应用前景[J].中国中药杂志,2021,46(9):2142-2148.
- [54] MONTAÑO M D, OLESIK J W, BARBER A G, et al. Single Particle ICP-MS: Advances toward routine analysis of nanomaterials[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2016,408(19):5053-5074.
- [55] BECKER J S, MATUSCH A, WU B. Bioimaging mass spectrometry of trace elements-recent advance and applications of LA-ICP-MS: A review[J]. Analytica Chimica Acta, 2014,835:1-18.
- [56] SUSSULINI A, BECKER J S, BECKER J S. Laser ablation ICP-MS: Application in biomedical research [J]. Mass Spectrometry Reviews, 2017,36(1):47-57.
- [57] MARCINKOWSKA M, BARALKIEWICZ D. Multielemental speciation analysis by advanced hyphenated technique-HPLC/ICP-MS: A review[J]. Talanta, 2016,161:177-204.

Method System in Different Pharmacopoeias and Application Progress in Study of Inorganic Components of Traditional Chinese Medicine of ICP-MS

LI Limin^{1,2}, ZHOU Rujie^{1,2}, CAO Shuai^{1,2}, MAO Xiuhong^{1,2}, HU Qing^{1,2}, JI Shen^{1,2}

(1. Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China;

2. NMPA Key Laboratory for Quality Control of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: In order to scientifically guide the establishment of safety standards for traditional Chinese medicines and rationally evaluate the safety and effectiveness of traditional Chinese medicines, method general rules and technical systems about ICP-MS, including HPLC-ICP-MS in the Chinese, American and European pharmacopoeias compared, and method systems in the pharmacopoeias and technical specifications and scopes of application in the analysis of heavy metal and harmful elements and their element forms or valences about ICP-MS in traditional Chinese medicines (animal medicine, botanical medicine or mineral medicine) were reviewed. The application progress of ICP-MS in the safety evaluation and risk assessment of the inorganic components of traditional Chinese medicines, the inorganic element spectrum and quality evaluation, and the form and valence of harmful elements were reviewed by the sorting of relevant references. The application prospects of new technologies and methods in traditional Chinese medicine research were prospected (57 references cited).

Keywords: ICP-MS; pharmacopoeia; method system; application progress; inorganic element; traditional Chinese medicine