

九种治疗糖尿病中成药中七种有害元素含量测定

包丽丽¹, 于 昆¹, 薛大方², 李 红¹, 滕文锋¹ (1. 大连医科大学检验医学院; 辽宁 大连 116000; 2. 辽宁出入境检验检疫局技术中心, 辽宁 大连 116000)

[摘要] 目的 分析 9种临床常用治疗糖尿病中成药中铅、镉、汞、砷、铀、钍、铊 7种有害元素的含量, 为现代用药提供参考数据。方法 采用微波消解处理中成药样品, 电感耦合等离子体-质谱 (ICP-MS)法对样品进行测定分析。结果 检测结果显示铅、镉、汞、砷、铀、钍、铊 7种有害元素在中成药样本中均有检出, 其中铅、镉、汞、砷的含量符合绿色药用植物进口标准草案和东南亚进口中成药标准, 但与我国九五攻关“中药材质量标准规范化”推荐标准草案和法国进口中药饮片标准相比还存在一定的差距。铀、钍、铊 3种放射性元素比较结果显示, 钍元素含量变化范围最大, 元素含量均数比较结果 $Th > U > Tl$ 。结论 将有害元素含量检测结果与国内外食品及药品相关标准进行对比发现其中存在一定的超标问题, 铀等 3种放射性元素含量很低, 不会对人体造成危害。中成药加工生产过程中有害元素含量的质量控制应得到更多的重视。

[关键词] ICP-MS 有害元素; 糖尿病; 中成药

[中图分类号] R977.1⁺.5, R994.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2010)05-0342-03

Determination of seven baleful trace elements in nine Chinese patent medicine treating diabetes mellitus

BAO Li-li¹, YU Kun¹, XUE Da-fang², LI Hong¹, TENG Wen-feng¹ (1. The Laboratory Medical College, Dalian Medical University, Dalian 116000, China; 2. Technical center, Liaoning Administration for Entry Exit Inspection and Quarantine, Dalian 116000, China)

[Abstract] **Objective** To determine Pb, Cd, Hg, As, U, Th, Tl in nine clinical commonly used Chinese traditional medicine treating diabetes mellitus which provide reference data for modern medication. **Methods** The samples were treated by microwave digestion and determined by ICP-MS. **Results** The results showed that the contents of seven elements Pb, Cd, Hg, As, U, Th, Tl in these samples were detected, in which Pb, Cd, Hg, As were all accord with the Import Standards Draft of Green Plants for medical use and Southeast Asia Import Standards for Chinese Patent Medicine, but still had gap with Recommending Standard Graft of Traditional Medicine Quality Standards and Import Chinese Traditional Medicine Standards of France. Compared three radioactive elements such as U, Th, Tl, which showed that Th had the largest scope of content and mean comparative results is $Th > U > Tl$. **Conclusion** Some problems still exist when making contrast between content of harmful elements with that in food and medical standards. The contents of U, Th, Tl in samples were low, and hadn't poison effect on human. Much importance should be attached on the quality control of baleful trace elements in the production of Chinese Patent Medicines.

[Key words] ICP-MS; baleful trace elements; diabetes mellitus; Chinese Patent Medicine

随着我国中成药的不断现代化和国际化, 对其中有毒有害元素的研究和检测已经成为对中成药安全性的关注焦点, 许多国家和地区都对进口中药材及中成药中有害元素含量做出了明确的规定。铅、镉、汞、砷 4种有害元素在中成药中的含量不仅对药物的出口造成影响, 而且直接关系到临床患者的用药安全^[1,2]。铀、钍、铊 3种有害元素可在人体蓄积对人体许多脏器组织有毒性作用^[3]。因此, 本研究采用电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS)法检测临床常用的 9种治疗糖尿病中成药中 7种有害元素的含量, 为了解中成

药中有害元素的状况提供一定的参考价值, 同时也为中成药质量控制提供有用信息。

1 实验部分

1.1 仪器 惠普公司 Hp4500 等离子体质谱仪; 意大利 Milestone 公司 Ms1200mega 微波消解仪; 美国 Millipore 公司 MilliQ 超纯水处理装置。

1.2 仪器工作条件

1.3 标准物质与试剂 Pb, Cd, As 混合标准溶液 (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) Agilent 公司, par# 5183-4688); 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Hg 单元素标准溶液 (1.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) GSB G 62069-90); 内标溶液 [1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$] U, Th 和 Tl 混合标准溶液 (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) Agilent 公司, par# 5183-4688); 内标溶液 [1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$] Li, Y, Sr, In, Ge, Bi 混合内标储备液 (Ag-

[作者简介] 包丽丽 (1984), 女, 硕士研究生. E-mail: bll_2010@126.com.

[通讯作者] 滕文锋. Tel: (0411) 86110391, E-mail: tengwenfeng1234@163.com.

ilent公司, part# 5183-4680)]。

表 1 HP4500 ICP-MS仪器工作参数

参数	设定值	参数	设定值
雾化器	Babington雾化器	取样锥 /截取锥	1 0/0 4 mm Ni锥
雾化室	石英双通道	载气流速	1 20 L/m in
雾化室温度	2℃	样品提升速率	0 4 rps
RF 功率	1 200 W	样品提升时间	45 s
炬管	石英一体化 2 5 mm 中心通道	稳定时间	45 s
		采样深度	7 6 mm

1 4 样品及处理 降糖丸, 甘露消渴胶囊, 抗饥消渴片, 糖脉康颗粒, 参芪降糖颗粒, 降糖甲片, 糖尿乐胶囊, 降糖宁胶囊, 金芪降糖片。以上样品均购自各大药房。

样品处理方法: 微波消解法。称取干态试样 0. 2~ 0 3 g(精确到小数点后第三位), 置于消化罐中, 同时做一份试剂空白。加入 5 ml 硝酸, 静置 1 h 加入 2 ml H₂O₂, 盖上密封盖。放入微波消化炉中设定程序并进行消化。将消化冷却后的样品转移至 50 ml 容量瓶中, 超纯水定容至刻度, 备测。微波仪器参数与测定条件见表 2。

表 2 微波仪器参数与测定条件

	1	2	3	4	5
功率 (W)	250	0	250	450	600
时间 (m in)	1	2	5	5	5

1 5 同位素及内标元素选择 测定时选取各元素合适的同位素质量数及内标元素, 同位素及内标元素选择见表 3。

表 3 内标元素的选择

元素	Pb	Cd	Hg	As	U	Th	Tl
质量	208	111	202	75	238	232	205
内标	Bi	In	Bi	Ge	Bi	Bi	Bi

2 检测结果与分析

2 1 标准曲线及检出限 用元素储备液以 2% HNO₃ 稀释成一系列浓度不同的标准溶液, 绘制标准曲线。

①Hg 标准溶液系列: 0 0 5Q 1 0Q 2 0Q 5 0Q 10 0Q 0 5Q 1 0Q 2 0Q 5 0Q 10 0Q 50 0Q μg/L。②Pb Cd As 混合标准溶液系列: 0 0 1Q 0 5Q 1 0Q 2 0Q 5 0Q 10 0Q 50 0Q μg/L。③ICP-MS 按实验条件进行测定。然后各元素检出限: Pb Cd Hg As U Th 和 Tl 的检出限分别为 6 6 44 38 3 4 4 ng/L。

2 2 结果与讨论 9 种中成药中有害微量元素含量比较见表 4 部分中国和国际原子能机构生物标准物质规定的食品标准值见表 5, 我国各类中成药标准中允许含有有害微量元素比较见表 6 9 种中成药样品中 U、Th、Tl 种放射性有害元素含量均数及变化范围比较见表 7。

表 4 9 种中成药中有害微量元素含量比较表 (μg/g)

	Pb	Cd	Hg	As	U	Th	Tl
降糖丸	1 08	0 087	0 083	0 79	0 17	0 22	0 030
甘露消渴胶囊	2 30	0 20	0 14	0 90	0 069	0 36	0 035
抗饥消渴片	0 56	0 035	0 006	0 50	0 036	0 025	0 026
糖脉康颗粒	0 30	0 011	—	0 14	0 008 9	0 002 3	0 011
参芪降糖颗粒	0 14	0 014	—	0 39	0 013	0 009 4	0 014
降糖甲片	0 94	0 058	0 006	0 61	0 036	0 089	0 026
糖尿乐胶囊	0 74	0 038	0 018	0 67	0 037	0 080	0 018
降糖宁胶囊	1 42	0 41	0 03	1 56	0 043	0 11	0 027
金芪降糖片	1 17	0 12	0 015	0 77	0 054	0 16	0 040

表 5 中国和国际原子能机构部分生物标准物质规定的食品标准值表 (μg/g)

标准类型	Pb	Cd	Hg	As
小麦粉	0 35	0 03	—	0 22
大米粉	0 58	0 07	0 47	2 6
甘蓝	0 28	0 03	—	0 06
茶叶	1 06	—	—	0 191
鱼肉	0 58	0 07	0 47	2 60

1 小麦粉、大米粉、甘蓝、茶叶均摘自中国生物标准物质 (国家一级标准) [4] 2. 鱼肉摘自国际原子能机构 [4]

表 6 我国各类中成药标准中允许含有微量元素比较表 (μg/g) [5, 6]

标准类型	Pb	Cd	Hg	As
九五攻关“中药材质量标准规范化”推荐标准草案	5 0	0 5	0 2	0 2
法国进口中药 饮片标准	5 0	0 2	0 1	5 0
绿色药用植物及制剂进出口行业标准	5 0	0 3	0 2	2 0
FDA 药品与功能性食品标准	1 0	0 3	0 026	0 02
东南亚国家进口中成药标准	20 0	未规定	0 5	5 0

表 7 中成药中 U、Th、Tl 含量比较 ($\mu\text{g/g}$)

	U	Th	Tl
$\bar{x} \pm s$	0.0519 \pm 0.0480	0.1173 \pm 0.1156	0.0252 \pm 0.0095
变化范围	0.0089~0.17	0.0023~0.36	0.011~0.040

将表 4 中得出的中成药中有害元素含量测定结果与表 5 中摘录的部分中国和国际原子能机构生物标准物质规定的食品标准值比较,可以看出 9 种临床常用治疗糖尿病的中成药中铅、镉、汞、砷 4 种有害元素的含量与我国规定的常见食品生物标准样中上述 4 种有害元素含量值较为接近^[4~7]。

将表 4 中的中成药有害元素含量测定结果与表 6 中成药标准进行比较可以发现根据本研究测定的数据结果,9 种临床常用的治疗糖尿病中成药中铅、镉、汞、砷 4 种有害元素的含量均符合绿色药用植物进口标准草案和东南亚进口中成药标准,但与九五攻关"中药材质量标准规范化"推荐标准草案和法国进口中药饮片标准等相比还有一定的差距。但由于本实验并未进行大量样本的检测,所以所提供之数据仅供参考。

铀 (U)、钍 (Th)、铊 (Tl) 3 种元素属于放射性元素,通过表 7 可见 9 种常用的治疗糖尿病中成药中 3 种有害元素平均含量比较 $\text{Th} > \text{U} > \text{Tl}$,其中 Th 的变化范围最大。研究资料表明 Th 元素与多种恶性肿瘤,如食管癌、胃癌、鼻咽癌和宫颈癌等的发生发展有关^[8]。U 元素及其化合物对 DNA 具有损伤作用并且能诱发细胞膜超微结构的改变,还可以导致肿瘤的发生^[8~10]。Tl 及其化合物的毒性高且蓄积作用强,是强烈的神经毒物,并可引起肝、肾损害,还具有致突变、致畸、神经毒和生殖毒性作用^[3~6],国家标准初步界定尿铊含量 $5 \mu\text{g/L}$ 为正常值上限 (原子吸收光谱法)。由表 4 中这 3 种元素的检测结果可以看到这 9 种中成药中的 U、Th、Tl 含量远远低于国家职业卫生标准中规定的中毒剂量^[9],中成药中

上述 3 种有害元素不会对人体造成毒害作用。

3 结论

本研究采用微波消解-电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 检测 9 种临床常用于治疗糖尿病中成药中铅、镉、汞、砷、铀、钍、铊 7 种有害元素均有检出,将其含量检测结果与国内外食品及药品相关标准进行对比发现大部分样品中有害元素含量符合安全标准,但个别元素仍存在一定的超标问题。

【参考文献】

- [1] 李植钦. 7 种中成药中铅镉汞砷有害微量元素的含量测定 [J]. 中成药, 2005, 10, 27(10): 附 3.
- [2] 张静, 陈金素, 周琼. 中成药含铅量控制方法探讨 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(9): 791.
- [3] 杨克敌. 微量元素与健康 [M]. 北京: 科学出版社, 2003: 361.
- [4] 曹治权. 微量元素与中医药 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1993: 156.
- [5] 夏斌锋, 卢祖庆, 王欣美, 等. ICP-MS 法测定中药材中 5 种有害元素方法的研究 [R]. 现代仪器, 2004, 1: 17.
- [6] 王京宇, 诸洪达, 欧阳荔. ICP-MS 法测定人体器官中 Cs、Th、U 的分布 [J]. 光谱学与光谱分析, 2004, 24(9): 1117.
- [7] 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, 10, 32(19): 2012.
- [8] 王勇, 樊飞跃, 杨陟华, 等. 贫铀诱发细胞超微结构改变及 DM SO 的保护作用 [J]. 中国体视学与图像分析, 2006, 11(2): 152.
- [9] 中华人民共和国国家职业卫生标准·职业性慢性铊中毒的诊断 [S]. GBZ87-2002 附录 A.
- [10] Dublineau I, Grison S, Linard C, et al. Short-term effects of depleted uranium on immune status in rat intestine [J]. Toxicol Environ Health A, 2006, 69(17): 1613.

[收稿日期] 2010-03-19

[修回日期] 2010-05-09

(上接第 341 页)

水溶性载体材料聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 制备尼莫地平固体分散体载药量大, 载体稳定性好, 不易老化; 喷雾干燥工艺重现性好, 分散体颗粒无需粉碎可满足各类固体制剂的制备要求, 是一种较理想的尼莫地平固体分散体的制备方法。

【参考文献】

- [1] Urbanetz NA, Lippold BC. Solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000: dissolution properties and physicochemical characterisation [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2005, 59(1): 107.
- [2] Konno H, Handa T, Aizawa DE, et al. Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 70(2): 493.

- [3] Srinarong P, Faber JH, Visser MR, et al. Strongly enhanced dissolution rate of fenofibrate solid dispersion tablets by incorporation of surfactant integrants [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 73(1): 154.
- [4] Waard H, Hinrichs WJ, Visser MR, et al. Unexpected differences in dissolution behavior of tablets prepared from solid dispersions with a surfactant physically mixed or incorporated [J]. Int J Pharm, 2008, 349(1-2): 66.
- [5] Nair R, Gonen S, Hoag SW. Influence of polyethylene glycol and povidone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine [J]. Int J Pharm, 2002, 240(1-2): 11.
- [6] 吴伟, 周全, 张恒弼, 等. 尼莫地平固体分散体的制备及体外研究 [J]. 中国药理学杂志, 1998, 33(1): 30.
- [7] 中国药典 2005 版. 二部 [S]. 2005: XC73.
- [8] 陆彬. 药物新剂型与新技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 17.

[收稿日期] 2012-02-03

[修回日期] 2010-04-06