

高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法测定大七厘制剂中6种砷形态含量

吴良发, 吴毅, 周志强, 姜军华

江西省药品检验检测研究院/国家药品监督管理局中成药质量评价重点实验室/江西省药品与医疗器械质量工程技术研究中心(南昌 330029)

【摘要】目的 测定大七厘制剂中砷甜菜碱(AsB)、砷胆碱(AsC)、一甲基砷(MMA)、二甲基砷(DMA)、亚砷酸根(As III)、砷酸根(AsV) 6种砷形态的含量, 并进行安全性评价。**方法** 样品用人工肠液置 37℃水浴中超声提取, 采用高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法检测, 色谱条件: Hamilton PRP-X100 阴离子交换柱(250 mm×4.1 mm, 10 μm), 以 100 mmol·L⁻¹ 碳酸铵溶液(含 2% 甲醇)-2% 甲醇为流动相进行梯度洗脱, 流速: 0.8 mL·min⁻¹。**结果** 方法检测限范围为 2.00~6.00 μg·kg⁻¹, 在 1~200 ng·mL⁻¹ 范围内, *r* 均≥0.999 8, 加样回收率范围为 96.15%~101.76%, RSD 小于 2% (*n*=6)。大七厘制剂中砷元素主要以毒性较大的无机砷形式存在, 其中 AsV 含量最高, 其次是 As III, AsB、AsC、MMA 和 DMA 均未检出, 其潜在的健康安全风险较大。**结论** 所建立的方法准确、重复性好, 可为评价大七厘制剂的安全性提供参考。建议将无机砷(As III、AsV) 作为大七厘制剂的毒性限量指标。

【关键词】 高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法; 大七厘制剂; 砷形态; 无机砷; 安全性

Content determination of six arsenic species in Daqili preparations by HPLC-ICP-MS

Liang-Fa WU, Yi WU, Zhi-Qiang ZHOU, Jun-Hua JIANG

Jiangxi Institute for Drug Control, NMPA Key Laboratory of Quality Evaluation of Traditional Chinese Patent Medicine, Jiangxi Province Engineering Research Center of Drug and Medical Device Quality, Nanchang 330029, China

Corresponding author: Jun-Hua JIANG, Email: 451410594@qq.com

【Abstract】Objective To determine the contents of arsenic betaine (AsB), arsenic choline (AsC), monomethyl arsenic (MMA), dimethyl arsenic (DMA), arsenite (As III) and arsenate (As V) in Daqili preparations and conduct safety evaluation. **Methods** The samples were extracted by ultrasonography using artificial intestinal fluid in a 37°C water bath, determined by HPLC-ICP-MS. The chromatographic conditions: Hamilton PRP-X100 anion exchange column (250 mm×4.1 mm, 10 μm), the gradient elution was performed with the mixture of 100 mmol·L⁻¹ ammonium carbonate and 2% methanol in a gradient elution as mobile phase at a

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202310006

基金项目: 江西省药品监督管理局科研项目(2019JS05, 2019JS07)

通信作者: 姜军华, 主管中药师, Email: 451410594@qq.com

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

flow rate of 0.8 mL·min⁻¹. **Results** The limits of detection of the method were 2.00-6.00 μg·kg⁻¹, and the linear ranges were within the range of 1-200 ng·mL⁻¹, with the correlation coefficients greater than or equal 0.999 8. The recoveries were between 96.15% and 101.76%, with the relative standard deviations less than 2% (n=6). That arsenic in Daqili preparations mainly existed in the form of inorganic arsenic with high toxicity, and As V had the highest content, followed by As III. AsB, AsC, MMA and DMA were not detected, and the potential health safety risk was high. **Conclusion** The established method is accurate and reproducible, which can provide reference for evaluating the safety of Daqili preparations. It was suggested that inorganic arsenic (As III, As V) should be used as the toxicity limit index of Daqili preparations.

【Keywords】 HPLC-ICP-MS; Daqili preparations; Arsenic species; Inorganic arsenic; Safety

大七厘制剂包括大七厘散、大七厘片、大七厘胶囊和大七厘丸 4 种剂型, 由自然铜、硼砂、血竭、土鳖虫、大黄、骨碎补、当归尾、乳香、三七、没药、冰片共 11 味药材全部以生药粉投料制成, 具有化瘀消肿、止痛止血的功效, 用于治疗跌打损伤、瘀血疼痛、外伤止血, 临床应用广泛^[1]。由于含有矿物药自然铜和硼砂, 大七厘制剂中有害元素含量时有超标。课题组前期研究^[2]采用电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 法测定大七厘制剂中 5 种可溶性重金属含量, 结果显示砷为大七厘制剂中最易超标的有害元素。砷有致癌性, 进入人体后会引发神经系统等疾病。已证实砷的毒性与其存在形态密切相关, 分为无机砷和有机砷。无机砷包括被确定为一级致癌物的亚砷酸盐 (As III)、砷酸盐 (As V), 毒性很强; 有机砷如二甲基砷 (DMA)、一甲基砷 (MMA) 是潜在致癌物, 毒性较弱, 砷甜菜碱 (AsB)、砷胆碱 (AsC) 等基本认为无毒^[3]。因此检测大七厘制剂中的砷形态含量更能反映其安全性, 但相关研究尚未见报道。

砷形态的检测方法主要有离子色谱-电感耦合等离子体质谱法 (IC-ICP-MS)^[4-5]、高效液相色谱-原子荧光光谱法 (HPLC-HG-AFS)^[6-7]、高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法 (HPLC-ICP-MS)^[8-11]。其中 HPLC-ICP-MS 法具有宽线性范围、低检出限和高灵敏度等优点, 能检测较多的砷形态^[12], 在砷形态分析中已得到广泛的应用。本研究参考中国药典 2020 年版四部通则砷元素形态及其价态测定法^[13], 首次采用 HPLC-ICP-MS 法测定大七厘制剂中砷形态含量, 并进行安全性评价, 为含矿物中成药中砷形态研究提供参考。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1200 型高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司); Agilent 7700 型电感耦合等离子体质谱仪 (美国安捷伦公司); Mill-Q Direct16 型纯水器 (美国默克密里博公司); KQ-500E 型超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); ML204 型电子天平 (上海梅特勒托利多有限公司, 精度为 0.1 mg); LXJ-IIIB 型低速离心机 (上海安亭科学仪器厂)。

1.2 标准物质

As III [批号: 21071, 以砷计 (75.7±1.2) μg·g⁻¹], As V [批号: 2104, 以砷计 (17.5±0.4) μg·g⁻¹], AsB [批号: 21101, 以砷计 (38.8±1.1) μg·g⁻¹], AsC [批号: 21071, 以砷计 (28.0±1.1) μg·g⁻¹], MMA [批号: 21101, 以砷计 (25.1±0.8) μg·g⁻¹], DMA [批号: 21071, 以砷计 (52.9±1.8) μg·g⁻¹] 标准溶液, 以及砷单元素标准溶液 (GBW 08611-8113, 1 000 μg·mL⁻¹), 均购自中国计量科学研究院。

1.3 试药

胰酶为生化试剂 (批号: 20150429, 国药集团化学试剂有限公司); 甲醇为色谱纯 (Sigma 公司); 硝酸、30% 过氧化氢为优质纯 (Sigma 公司); 其他试剂均为分析纯, 水为去离子水。

26 批样品共来自 4 家企业, 其中大七厘丸 (规格: 0.2 g/丸) 11 批, 来自江西仁丰药业有限公司; 大七厘散 (规格: 1.5 g/袋) 3 批, 来自厦门中药厂有限公司; 大七厘胶囊 (规格: 0.3 g/粒) 8 批, 来自江西昂泰制药有限公司; 大七厘片 (规格: 0.35 g/片) 3 批, 来自江西桔王药业有限公司。

为考察自然铜的影响，由江西桔王药业有限公司制备 1 批不含自然铜的大七厘片样品（即未加自然铜外，取其他药材按制法制成样品）。

2 方法与结果

2.1 仪器工作参数

2.1.1 质谱条件

等离子体功率：1 600 W；载气：高纯氩气；载气流速：0.79 L·min⁻¹；采样深度：7.6 mm；蠕动泵转速：0.5 r·s⁻¹；辅助气流速：0.35 L·min⁻¹；氦气流速：4.5 mL·min⁻¹；检测质量数 *m/z* 75(As)；

积分时间：1.0 s；分析模式：He 碰撞模式。

2.1.2 液相色谱条件

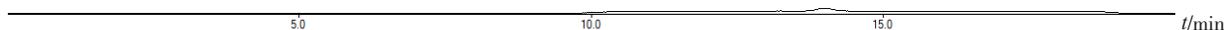
采用 Hamilton PRP-X100 阴离子交换柱（250 mm×4.1 mm，10 μm）；以 100 mmol·L⁻¹ 碳酸铵与 2% 甲醇混合溶液（氨水调节 pH 至 9.0）为流动相 A，以 2% 甲醇为流动相 B，按表 1 进行梯度洗脱；流速：0.8 mL·min⁻¹；柱温：25℃；进样量：20 μL。通过单标分析确认 6 种形态砷的出峰顺序为 AsC、AsB、As III、DMA、MMA、As V，标准溶液和供试品溶液的典型色谱图见图 1。

表1 梯度洗脱程序

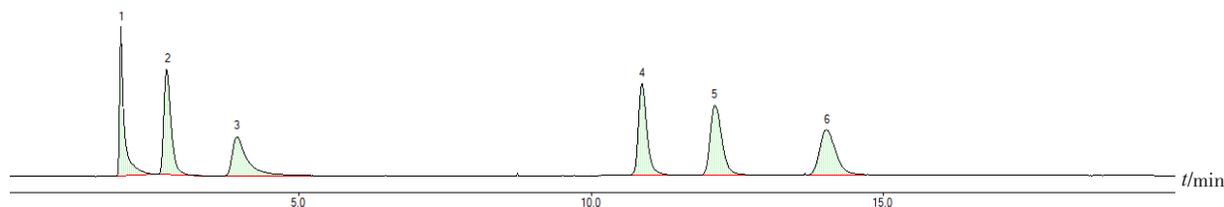
Table 1. Gradient elution procedure

时间 (min)	流动相A (%)	流动相B (%)
0	0	100
6	0	100
6.01	90	10
15	90	10
15.01	0	100
20	0	100

A



B



C

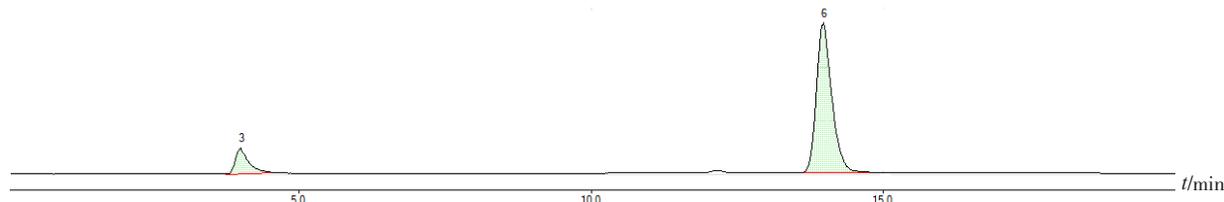


图1 空白样品溶液 (A)、混合标准溶液 (B) 和大七厘丸供试品溶液 (C) 的HPLC色谱图
Figure 1. HPLC of blank sample (A), mixed reference substances (B) and Daqili pill sample (C)

注：1. AsC, 2. AsB, 3. As III, 4. DMA, 5. MMA, 6. As V

2.2 砷形态标准溶液的配制

As III、As V、MMA、DMA、AsB、AsC 标准溶液浓度分别为 $(75.7 \pm 1.2) \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, $(17.5 \pm 0.4) \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, $(25.1 \pm 0.8) \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, $(52.9 \pm 1.8) \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, $(38.8 \pm 1.1) \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, $(28.0 \pm 1.1) \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, 用重量法分别对应称取 0.132 1, 0.571 4, 0.398 4, 0.189 1, 0.257 7, 0.357 1 g, 加水至 5 mL, 配制成 $2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (均以砷计) 的各种砷形态储备液。再分别吸取 6 种砷形态储备液适量, 加 $0.02 \text{ mol} \cdot \text{mL}^{-1}$ 乙二胺四醋酸二钠溶液配制成 1, 5, 20, 40, 80, $200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 6 种砷形态混合标准溶液。

2.3 供试品溶液与空白样品溶液的制备

取本品适量, 研细 (过四号筛), 取约 1.0 g, 精密称定, 精密加入人工肠液 [按中国药典 2020 年版四部通则 8004 磷酸盐缓冲液 (含胰酶) (pH 6.8) ^[13] 制备] 25 mL, 置 37°C 水浴中超声处理 (功率: 500 W, 频率: 40 kHz) 2 h, 摇匀, 离心 ($1\ 200 \times g$) 5 min, 精密吸取上清液 1 mL, 用 $0.02 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乙二胺四醋酸二钠溶液稀释至 5 mL, 摇匀, 微孔滤膜 ($0.45 \mu\text{m}$) 滤过, 取续滤液, 即得。

取相同体积的人工肠液, 同法制备空白样品溶液。

2.4 方法学验证

2.4.1 线性关系考察、检测限

取“2.2”项下系列浓度的混合标准溶液, 按“2.1”项下分析条件分别进行测定, 以溶液浓度为横坐标 ($X, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), 峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 回归方程、相关系数及线性范围见表 2, 表明 6 种形态砷在各自浓度范围内线性关系良好。以 3 倍色谱峰信噪比计算得到 6 种形态砷的仪器检出限, 在试样取样量为 1.0 g, 定容体积为 125 mL 时, 方法检出限按仪器检出限乘

稀释倍数计算, 结果见表 2。

2.4.2 精密度试验

精密吸取混合标准溶液 ($40 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) $20 \mu\text{L}$, 连续进样 6 次, 测得 AsC、AsB、As III、DMA、MMA、As V 峰面积的 *RSD* 分别为 1.2%, 1.8%, 1.4%, 0.9%, 1.7%, 1.6% ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

2.4.3 重复性试验

由于未检测到同时存在较高浓度的 6 种砷形态化合物的样品, 因此分别向同一批样品 (批号: 01-191002) 中加入混合对照品溶液 ($40 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), 制成 6 份模拟样品进行试验, 按“2.3”项下方法制得供试品溶液, 分别进样 $20 \mu\text{L}$, 测得 AsC、AsB、As III、DMA、MMA 和 As V 的平均含量分别为 39.823 0, 40.058 1, 40.704 9, 40.107 2, 40.102 3, $87.186 4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, *RSD* 分别为 1.0%, 1.2%, 0.8%, 1.4%, 1.0%, 0.9% ($n=6$), 表明方法的重复性良好。

2.4.4 稳定性试验

精密吸取混合标准溶液 ($40 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), 分别在 0, 2, 4, 6, 8 h 各进样 1 次, 测得 AsC、AsB、As III、DMA、MMA 和 As V 浓度的 *RSD* 分别为 0.8%, 0.9%, 1.4%, 1.0%, 0.8%, 1.1% ($n=5$), 结果表明 6 种砷形态化合物在 8 h 内稳定性良好。

2.4.5 加样回收率试验

采用加样回收试验, 取已知含量的样品粉末 (批号: 01-191002, As V 含量为 $2.371 8 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, As III 含量为 $0.033 9 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, 其余 4 种砷形态均未检出) 6 份, 每份约 1.0 g, 分别精密加入混合标准溶液 ($2.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 1 mL 和人工肠液 24 mL, 按“2.3”项下方法制备供试品溶液, 分别进样 $20 \mu\text{L}$ 测定, 计算回收率。结果回收率范围在 96.15%~101.76% 之间, *RSD* 小于 2% ($n=6$)。表明方法准确性符合微量元素分析要求。

表2 线性关系试验结果

Table 2. Linear relationship test results

砷形态	回归方程	线性范围 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	<i>r</i>	检测限 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)
AsC	$Y=5.80 \times 10^4 X - 3.14 \times 10^3$	1~200	1.000 0	2.00
AsB	$Y=6.27 \times 10^4 X + 4.60 \times 10^4$	1~200	0.999 9	2.00
As III	$Y=4.53 \times 10^4 X + 1.05 \times 10^4$	1~200	0.999 9	3.00
DMA	$Y=6.19 \times 10^4 X + 4.79 \times 10^4$	1~200	0.999 8	3.00
MMA	$Y=6.25 \times 10^4 X + 6.90 \times 10^4$	1~200	0.999 8	2.00
As V	$Y=5.72 \times 10^4 X + 9.09 \times 10^4$	1~200	0.999 9	6.00

2.4.6 样品的测定

收集 26 批大七厘制剂样品，采用 HPLC-

ICP-MS 法测定 6 种形态砷含量，同时按文献^[14]的方法测定总砷含量，结果见表 3。

表3 样品中6种形态砷和总砷测定结果 ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, $n=2$)

Table 3. Results of the determination of six arsenic forms and total arsenic in samples ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, $n=2$)

序号	品种	批号	AsC	AsB	As III	DMA	MMA	As V	无机砷	总砷*	无机砷/总砷 (%)
1	大七厘胶囊	01-191001	—	—	0.046	—	—	3.41	3.46	23.55	14.69
2	大七厘胶囊	01-191002	—	—	0.033	—	—	2.37	2.40	23.89	10.07
3	大七厘胶囊	01-191101	—	—	0.054	—	—	3.58	3.64	24.28	14.97
4	大七厘胶囊	01-191102	—	—	0.046	—	—	3.78	3.83	23.76	16.11
5	大七厘胶囊	01-191201	—	—	0.046	—	—	3.35	3.40	26.58	12.78
6	大七厘胶囊	01-200301	—	—	0.065	—	—	4.53	4.60	32.69	14.06
7	大七厘胶囊	01-200302	—	—	0.079	—	—	3.74	3.82	29.68	12.87
8	大七厘胶囊	01-200303	—	—	0.068	—	—	4.16	4.23	17.83	23.70
9	大七厘散	191101	—	—	2.480	—	—	10.60	13.08	78.45	16.67
10	大七厘散	191102	—	—	2.560	—	—	8.15	10.71	99.53	10.76
11	大七厘散	191104	—	—	1.880	—	—	4.75	6.63	53.65	12.35
12	大七厘丸	20180501	—	—	0.210	—	—	12.24	12.45	58.76	21.18
13	大七厘丸	20180502	—	—	0.150	—	—	12.36	12.51	61.38	20.38
14	大七厘丸	20180503	—	—	0.140	—	—	13.36	13.50	52.29	25.81
15	大七厘丸	20180601	—	—	2.810	—	—	13.59	16.40	104.56	15.69
16	大七厘丸	20180602	—	—	3.030	—	—	14.28	17.31	90.19	19.19
17	大七厘丸	20180603	—	—	3.200	—	—	15.48	18.68	78.10	23.92
18	大七厘丸	20181003	—	—	0.090	—	—	4.60	4.69	30.08	15.59
19	大七厘丸	20181004	—	—	0.063	—	—	3.71	3.77	19.02	19.83
20	大七厘丸	20181005	—	—	0.045	—	—	4.29	4.34	23.66	18.33
21	大七厘丸	20190307	—	—	0.150	—	—	8.18	8.33	35.25	23.62
22	大七厘丸	20190601	—	—	0.066	—	—	2.29	2.36	9.11	25.88
23	大七厘片	200904	—	—	0.650	—	—	44.64	45.29	240.50	18.83
24	大七厘片	200905	—	—	0.660	—	—	46.95	47.61	236.30	20.15
25	大七厘片	200910	—	—	0.580	—	—	38.77	39.35	223.70	17.59
26	大七厘片 [#]	200602	—	—	—	—	—	—	—	0.86	—

注：“—”表示未检出；*表示采用微波消解处理样品；[#]该批样品不含自然铜

3 讨论

3.1 提取条件的考察

本研究建立了 HPLC-ICP-MS 法测定大七厘制剂中在模拟人体环境下可溶解于人工肠液中的不同砷形态含量。参照中国药典 2020 年版四部通则砷形态测定法的提取条件，模拟体内的吸收过程，采用人工肠液、较为激烈的提取方法，来保证所提取的砷形态含量是在模拟人体环境下的极限值，从而达到人体能吸收的砷元素安全控制

最大化。由于中国药典方法未明确取样量、溶剂用量和超声时间，因此考察了取样量 (0.25, 0.5, 1.0 g)、溶剂用量 (10, 25, 50 mL) 和超声时间 (1, 2, 3, 4 h) 等因素对大七厘制剂中砷形态含量的影响，结果表明：1.0 g 样品中加人工肠液 25 mL，置 37℃ 水浴中超声处理 2 h，砷形态含量可达最高。为降低溶剂效应，避免出现双峰和拖尾，供试品溶液最后需用乙二胺四醋酸二钠溶液进行稀释定容，分离效果更好，峰形更尖锐^[15]。研究^[2]表明，样品的粒径对测定结果有影响，研

细过四号筛的粉末测定效果最好。

3.2 色谱条件考察

砷元素多以阴离子形态存在,因此选择 Hamilton PRP-X100 阴离子交换色谱柱进行分离,并对流动相系统和流速进行了优化。中国药典 2020 年版四部通则砷元素形态及其价态测定法采用 $25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢铵溶液(氨水调节 pH 至 8.0)作为流动相,流速为 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。本研究采用 $100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 碳酸铵与 2% 甲醇混合溶液(氨水调节 pH 至 9.0)作为流动相,是因为磷酸二氢铵具有难挥发性,易污染质谱的采样锥而导致质谱熄火,而碳酸铵流动相进入质谱后,可以在高温下分解挥发,不会长久沉积在采样锥表面,可减少质谱熄火等情况的发生^[15]。碳酸盐浓度和 pH 会影响目标砷形态的分离,当碳酸铵浓度为 $100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,用氨水或醋酸调节其 pH 至 8.8~9.2,6 种形态砷能完全分离且峰形较好,应注意避免来回调节 pH,以免影响流动相的离子强度。研究^[16]表明,在流动相中加入 2% 甲醇,可改善 AsC、AsB 峰形,提高检测灵敏度。流动相采用等度洗脱时,AsC、AsB、As III 无法实现基线分离,而采用梯度洗脱方式,通过低浓度离子强度避免 AsC 的惯性拖尾对 AsB、As III 的影响,从而改善分离度,通过高浓度离子强度使 MMA 和 As V 快速出峰,从而节省分析时间。经试验摸索,当流速为 $0.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,6 种形态砷能完全分离且峰形较好。因此,最终选择以 $100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 碳酸铵与 2% 甲醇混合溶液(氨水调节 pH 至 9.0)为流动相 A,以 2% 甲醇为流动相 B,流速为 $0.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,采用梯度洗脱方式成功实现了 6 种形态砷的良好分离。

3.3 测定结果的分析

从样品检测结果来看,大七厘制剂中总砷含量高,但经人体肠液消化后大部分砷元素被排出体外,被吸收的砷含量约占总砷含量的 10.07%~25.88%,其中 As V 含量最高,其次是 As III,AsB、AsC、MMA 和 DMA 均未检出,说明大七厘制剂中砷元素是以毒性较大的无机砷形式存在,其潜在的健康安全风险较大。中国药典 2020 年版仅对雄黄进行了 As III 和 As V 的限量测定,对中成药暂无相关检测要求,大七厘制剂执行标准中尚无砷形态检测项,其安全性评价没有参考值。因此建议将无机砷(As III、As V)作

为大七厘制剂的毒性限量指标,参照联合国粮农组织/世界卫生组织的食品添加剂联合专家委员会[FAO/WHO(JECFA)]^[17]推荐总砷每日允许摄入量为 $128 \mu\text{g}$,根据大七厘制剂的用法用量换算成每日最大服用量,计算得到大七厘胶囊、散、丸、片的推荐限量分别为 28.00, 28.00, 21.00, $24.00 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$,按此标准判定,3 批大七厘片中各种砷形态含量超过限量,其他样品均未超过限量。

大七厘不同剂型的制法相同之处是处方药材全部以生药粉投料制成,不同之处是根据成型工艺特点加入的辅料不同,其中大七厘胶囊、大七厘散未加入任何辅料,大七厘丸加入微晶纤维素、羧甲淀粉钠,大七厘片加入单糖浆。不同剂型和同剂型不同批次样品中无机砷含量存在差异,大七厘胶囊在 $2.40\sim 4.60 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 之间,大七厘散在 $6.63\sim 13.08 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 之间,大七厘丸在 $2.36\sim 18.68 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 之间,大七厘片在 $39.35\sim 47.61 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 之间,而未加自然铜的大七厘片中总砷和无机砷含量均很低,提示样品中无机砷含量的高低可能与投入生产的自然铜原料密切相关。由于自然铜在入药前需经煅制,煅制后砷等重金属含量会显著降低^[18],如企业使用未煅制或煅制不充分的自然铜投料,则可能造成大七厘制剂样品中无机砷含量偏高。因此,控制好自然铜、硼砂原料的砷含量,可有效降低大七厘制剂中无机砷污染水平。

参考文献

- 1 中国药典 2020 年版.一部[S]. 2020: 518-519.
- 2 吴良发,许妍,郑盈莹,等.电感耦合等离子体质谱法测定大七厘制剂中五种可溶性重金属含量[J].药品评价,2021,18(20): 1238-1241. [Wu LF, Xu Y, Zheng YY, et al. Content determination of 5 soluble heavy metals in daqili preparations by ICP-MS[J]. Drug Evaluation, 2021, 18(20): 1238-1241.] DOI: 10.19939/j.cnki.1672-2809.2021.20.06.
- 3 秦玉燕. HPLC-ICP-MS 测定植物样品中 6 种砷形态化合物[J].分析试验室,2021,40(2): 190-197. [Qin YY. Determination of six arsenic species compounds in plant samples by HPLC-ICP-MS[J]. Chinese Journal of Analysis Laboratory, 2021, 40(2): 190-197.] DOI: 10.13595/j.cnki.issn1000-0720.2020.061603.
- 4 周春艳,何健,唐晓琴,等.离子色谱-电感耦合等离

- 子质谱法测定野生食用菌中 6 种砷形态 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(14): 1980–1986. [Zhou CY, He J, Tang XQ, et al. Determination of 6 arsenic species in wild edible mushrooms by inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2017, 27(14): 1980–1986.] <https://inds.cnki.net/kcms/detail?dbcode=&dbname=PHATLKCJFDLAST2017&filename=ZWJZ201714002&pcode=PHAT&zylx=>.
- 5 梁亚凤, 苏章轩, 徐万帮. 离子色谱-电感耦合等离子体质谱法同时测定菟丝子药材中 6 种形态的砷 [J]. 理化检验-化学分册, 2018, 54(6): 688–691. [Liang YF, Su ZX, Xu WB. Determination of 6 kinds of arsenic species in Cuscuta by IC-ICP-MS[J]. Physical Testing and Chemical Analysis Part B: Chemical Analysis, 2018, 54(6): 688–691.] DOI: 10.11973/lhfy-hx201806013.
 - 6 刘淑晗, 张海燕, 娄晓玮, 等. 高效液相色谱-(紫外)氢化物发生原子荧光光谱法测定南极磷虾及其制品中 6 种砷形态 [J]. 分析测试学报, 2019, 38(9): 1085–1090. [Liu SH, Zhang HY, Lou XY, et al. Determination of six arsenic speciations in antarctic krill and its products using high performance liquid chromatography-(ultraviolet) hydride generation-atomic fluorescence spectrometry[J]. Journal of Instrumental Analysis, 2019, 38(9): 1085–1090.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-4957.2019.09.009.
 - 7 胡爽, 王文静, 郭美华, 等. 亚砷酸治疗急性早幼粒细胞白血病患者血中总砷及砷形态测定 [J]. 中国药师, 2018, 21(1): 23–27. [Hu S, Wang WJ, Guo MH, et al. Determination of total arsenic and arsenic species in blood of acute promyelocytic leukemia patients treated with arsenous acid[J]. China Pharmacist, 2018, 21(1): 23–27.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2018.01.006.
 - 8 王鸿丽, 刘倩, 何昆. HPLC-ICP-MS 法测定中药冬虫夏草中 6 种砷形态化合物 [J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(12): 946–949. [Wang HL, Liu Q, He K. Determination of six arsenic species in traditional Chinese medicine Cordyceps by HPLC-ICP-MS[J]. Journal of International Pharmaceutical Research, 2019, 46(12): 946–949.] DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.2019.12.008.
 - 9 钱正明, 周建桥, 喻后全, 等. 鲜冬虫夏草中 6 种不同砷形态化合物含量的 HPLC-ICP-MS 法测定 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2582–2584. [Qian ZM, Zhou JQ, Yu HQ, et al. Determination of six arsenic compounds in fresh cordyceps sinensis by PLC-ICP-MS[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2019 30(11): 2582–2584.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2019.11.008.
 - 10 李耀磊, 王莹, 王赵, 等. HPLC-ICP-MS 同时检测 6 种砷形态的方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5441–5445. [Li YL, Wang Y, Wang Z, et al. Study on simultaneous determination of six arsenic species by HPLC-ICP-MS[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2019, 44(24): 5441–5445.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20190830.201.
 - 11 陈莉, 夏用恢, 朱跃芳, 等. HPLC-ICP/MS 联用测定滑石粉中 6 种砷形态化合物 [J]. 中国药师, 2022, 25(6): 1098–1102. [Chen L, Xia YH, Zhu YF, et al. Determination of Six Arsenic Species Compounds in Talc by HPLC-ICP/MS[J]. China Pharmacist, 2022, 25(6): 1098–1102.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.06.035.
 - 12 吕翔, 王佳佳, 邵霞, 等. 砷元素形态分析和在中药研究中的应用进展 [J]. 中成药, 2017, 39(8): 1679–1683. [Lv X, Wang JJ, Shao X, et al. Morphological analysis of arsenic and its application in traditional Chinese medicine[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2017, 39(8): 1679–1683.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2017.08.029.
 - 13 中国药典 2020 年版. 四部 [S]. 2020: 237, 425.
 - 14 吴良发, 吴燕红, 许妍. 大七厘丸中酸可溶性重金属和总重金属的含量测定 [J]. 中国药事, 2016, 30(2): 129–132. [Wu LF, Wu YH, Xu Y. Content determination of acid-soluble heavy metals and total heavy metals in da qili pills[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2016, 30(2): 129–132.] DOI: 10.16153/j.1002-7777.2016.02.007.
 - 15 朱琼, 方静, 蔡鹏, 等. 高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法测定接骨七厘片中总砷含量及砷形态分析 [J]. 中国药业, 2020, 29(15): 78–81. [Zhu Q, Fang J, Cai P, et al. Analysis of total arsenic content and arsenic species in Jiegu Qili tablets by HPLC-ICP-MS[J]. China Pharmaceuticals, 2020, 29(15): 78–81.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2020.15.021.
 - 16 纪律, 汤鋈, 郑晨阳, 等. 高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法测定土壤中 6 种砷形态 [J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(20): 2453–2457. [Ji L, Tang J, Zheng CY, et al. Determination of six arsenic species in soil by high performance liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. Chinese Journal of

- Health Laboratory Technology, 2021, 31(20): 2453–2457.] <https://inds.cnki.net/kcms/detail?dbcode=&dbname=PHATLKCJFDLAST2021&filename=ZWJZ202120005&pcode=PHAT&zylx=>.
- 17 周跃华. 关于含矿物口服中成药中重金属及砷质量控制研究的思考 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(3): 234–237. [Zhou YH. Consideration on quality control of heavy metals and arsenic in oral Chinese patent medicine containing minerals[J]. Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology, 2008, 19(3): 234–237.] DOI: 10.19378 /j.issn.1003–9783.2008.03.026.
- 18 蒋燕萍, 甘彦雄, 严鑫, 等. 自然铜的研究进展 [J]. 中药与临床, 2016, 7(4): 54–56. [Jiang YP, Gan YX, Yan X, et al. Progress of study on Pyritum[J]. Pharmacy and Clinics of Chinese Materia Medica, 2016, 7(4): 54–56.] <https://inds.cnki.net/kcms/detail?dbcode=&dbname=PHATLKCJFDLAST2017&filename=LCZY201604017&pcode=PHAT&zylx=>.

收稿日期: 2022 年 10 月 25 日 修回日期: 2023 年 05 月 16 日
本文编辑: 周璐敏 钟巧妮