

使用 Hansel iQuad 2300 ICP-MS 测试六味地黄丸中铜、铅、砷、汞、镉元素

作者 黄泽超 衡昇质谱（北京）仪器有限公司

使用 KED 模式对六味地黄丸中 5 种元素定量分析



前言

六味地黄丸是中医滋阴补肾的代表方剂，由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓六味药组成，遵循“三补三泻”的配伍原则，兼具补益与清热利湿之效。其核心功效在于滋补肾阴，适用于肾阴亏虚引起的腰膝酸软、头晕耳鸣、潮热盗汗、手足心热、咽干颧红、失眠多梦等症状。

六味地黄丸作为传统中药制剂，其重金属污染问题备受关注，主要挑战在于药材种植环境可能受土壤、水源污染导致重金属（如铅、镉、汞、砷等）蓄积，加之不规范的生产加工和储存运输环节可能进一步引入污染。长期服用重金属超标的六味地黄丸可能造成肝肾损伤或神经毒性，而目前国内外对中药重金属的限量标准尚不统一（如中国药典与欧盟、美国 FDA 标准差异），增加了质量控制难度。此外，检测技术灵敏度不足或成本过高也制约了全面筛查。因此建立更精准的检测方法（如 ICP-MS）来保障用药安全，同时加强监管确保符合国际标准。

参照中国药典 2020 版四部 0412 电感耦合等离子体质谱法，利用电感耦合等离子体质谱仪，分析六味地黄丸中 5 种元素，为了使该方法能准确、可靠、始终如一地获得客观实际的检测数据，按照中国药典 2020 版四部 9101 分析方法验证指导原则的要求，对该方法进行了验证。验证的项目包括专属性、重复性、线性及范围、准确度、正确度等，各项验证结果符合标准要求。

实验部分

样品和试剂

所使用样品由客户提供，参照中国药典 2020 版 4 部 0412 电感耦合等离子体质谱法及对中国药典 2020 版四部 9101 分析方法验证指导原则进行分析方法验证。

用硝酸 ($\geq 65\%$, GR) 进行微波消解和标液/样品进行前处理；用过氧化氢 (30%, AR) 进行微波消解；使用 18.2 M Ω -cm (Millipore, Bedford, MA, USA) 去离子水 (DIW) 进行所有稀释。

标样

使用中国计量科学研究所的铅、镉、砷、汞、铜 5 种单标，配制标准曲线。

使用 2% (v/v) 硝酸溶液由中国计量科学研究所制得含 Ge、Rh、Re 的内标 (ISTD) 溶液。

汞标液稳定剂

取 0.2ml 金元素 (1000mg/L) 用硝酸溶液 (5+95) 稀释至 1000ml，用于汞标准溶液的配制

供试品溶液

取细粉约 0.4g 置于微波消解管内管中，加入 5ml 硝酸和 2ml 过氧化氢，混匀后按照表 1 的升温程序进行消解，消解完成后，取出，冷却至室温，转移至 50ml 量瓶中，用一级水稀释至刻度，摇匀，同时做方法空白。

表 1. 微波消解仪升温程序

温度/ $^{\circ}$ C	保持时间/min
80	2
120	2
150	2
170	3
190	30

仪器

使用标准 iQuad 2300 ICP-MS（衡昇质谱）进行分析。使用氦气碰撞模式（KED 模式）去除质谱干扰。所用仪器运行条件及各元素电子稀释参数如表 2 所示。

表 2. 2300 ICP-MS 运行条件

参数	设置
RF 功率 (W)	1500
采样深度 (mm)	1.80
雾化器气体 (L/min)	1.09
雾化器	玻璃同心雾化器
雾室	玻璃旋流雾室
氦气流速 (mL/min)	3.95
测量模式	KED 模式
电子稀释倍数	0

结果与讨论

线性及范围

将 4 种元素的混合标准溶液用 2% 的硝酸稀释，为了确保汞的稳定性，添加最终浓度为 200 $\mu\text{g/L}$ 的金元素到汞标准曲线溶液中。

5 种元素的线性相关性良好，相关系数 R^2 均大于 0.9995。表 3 统计了 5 种元素的测量范围和推荐使用的内标。

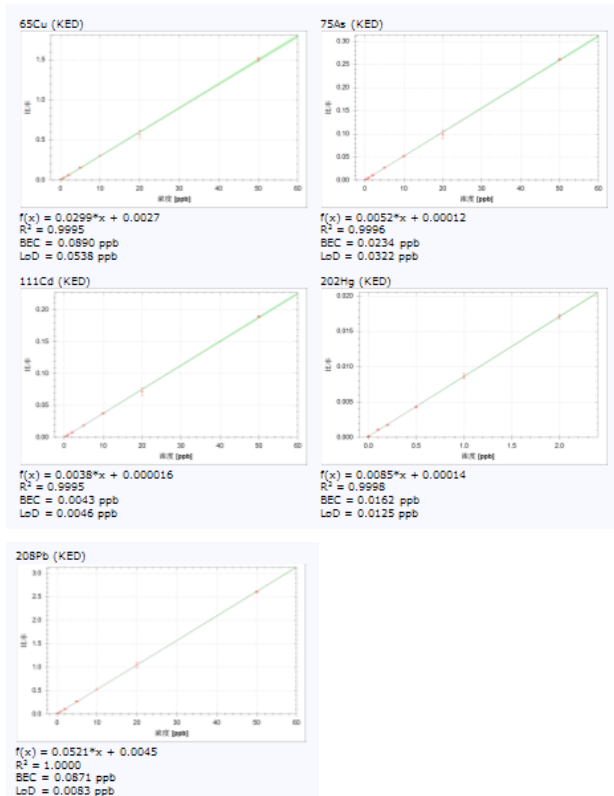


表 3. 标准曲线测量范围

测量元素	线性范围
63Cu	0~50 $\mu\text{g/L}$
75As	0~50 $\mu\text{g/L}$
111Cd	0~50 $\mu\text{g/L}$
202Hg	0~2 $\mu\text{g/L}$
208Pb	0~50 $\mu\text{g/L}$

检出限与定量限

表 4 列出了空白重复分析 ($n = 12$) 得到的 DL (MDL) 和方法定量限 (MLOQ)。均远远小于限度要求。

表 4. 检出限与定量限

元素	实测测得 (mg/kg)		中国药典要求 (mg/kg)	
	MDL	MLOQ	10%限度	30%限度
63Cu	0.0012	0.0037	2	6
75As	0.0012	0.0037	0.2	0.6
111Cd	0.0002	0.0006	0.03	0.09
202Hg	0.0011	0.0033	0.02	0.06
208Pb	0.0004	0.0011	0.5	1.5

ISTD 回收率测试

在 ISTD 回收率测试过程中，共完成 50 份样品溶液的检测分析。如图 2 数据所示，三种内标物质的 ISTD 回收率测定值均稳定维持在 $\pm 20\%$ 的允许偏差范围内。该测试数据充分证实了 2300 ICP-MS 仪器具备卓越的长期稳定性和基质抗干扰能力。在整个分析序列中，仪器信号未出现明显波动趋势，且低质量数与高质量数内标元素的响应值保持高度一致性。回收率测试结果同时表明，仪器等离子体对各类复杂基质均展现出高效的解离能力。值得注意的是，连续进样过程中未观察到明显的接口基质沉积现象。

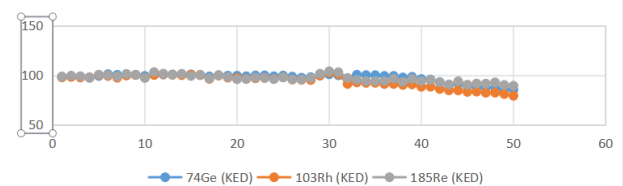


图 2. 所有样品的 ISTD 回收率均根据校准空白进行归一化

重复性

使用 2300 ICP-MS 在 KED 运行模式下测量 6 份供试品溶液的 5 种元素。表 5 显示，所有元素的重复性结果均符合标准要求。

表 5. 重复性数据

元素	实测 平均值(μg/kg)	RSD (n = 6)	标准要求(%)
63Cu	2068	1.2	15
75As	212	2.5	15
111Cd	13	4.3	15
202Hg	34	2.9	15
208Pb	270	1.5	15

加标回收率测试

为检查该方法在实际样品分析中的准确度，在实际样品中对 5 种元素进行高、低两浓度加标回收率测试，如表 6 所列。各种浓度下所有元素的回收率均处于 81%–105% 范围内，表明 2300 ICP-MS 能够以良好的准确度对所有这些元素进行分析。

表 5. 各种浓度下所有元素的回收率

元素	加标量(μg/L)		加标回收率 (%)	
	A	B	A	B
63Cu	5	15	87.0	88.6
75As	5	15	89.1	89.9
111Cd	5	15	95.5	94.4
202Hg	0.5	1.5	81.1	83.4
208Pb	5	15	94.3	104.9

结论

iQuad 2300 ICP-MS 是一款高性能仪器，能够实现 对六味地黄丸中 5 种元素的精确定量分析。实验结果表明，样品中铅（Pb）、镉（Cd）、砷（As）、汞（Hg）和铜（Cu）的含量均显著低于《中国药典》2020 版规定的限量标准，通过加标回收实验验证，各元素的回收率符合中国药典要求，相对标准偏差（RSD）小于 5%，均严格符合中国药典 四部的要求。iQuad 2300 ICP-MS 能够高效、准确地建立分析方法灵敏度高、特异性好，可为中药质量安全控制提供可靠的技术支持。

参考文献

1. 中国药典 四部 9101 分析方法验证指导原则