

• 综 述 •

含矿物类中药制剂中砷的质量控制^{*}

韩 炜

(国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 北京 100038)

摘要: 通过查阅《中国药典》2015 年版一部, 对含雄黄及含矿物类中药制剂中砷的质量控制情况进行归纳分析; 并结合文献, 对含矿物类中药制剂中砷质量控制所采用的分析方法进展进行了综述。为科学认识和评价含矿物类中药制剂中砷的质量控制提供参考。

关键词: 矿物药; 雄黄; 砷; 质量控制

中图分类号: R286.0

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)04-0098-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.04.024

矿物药与植物药和动物药一样, 在祖国医学中的应用已经具有几千年悠久的历史, 是传统中药十分重要的组成部分, 为治疗疾病和增进人类健康发挥了巨大作用^[1-2]。其药理作用主要集中在抗菌、平喘、镇静、抗惊厥、改善微循环、降血糖、调节肠蠕动、保护胃粘膜等方面^[3-4]。《中国药典》2015 年版一部收录矿物药(不含化石类)虽然只有 24 种, 但含矿物药的中药制剂(不含化石类)有约 240 种^[5]。砷类矿物药雄黄为临床常用矿物类中药之一^[6], 其临床主要用于治疗肿瘤、抗菌、抗病毒等^[7-10]。

雄黄的主要成分为二硫化二砷(As_2S_2)或四硫化四砷(As_4S_4)^[15, 11-14], 并夹杂少量有毒的可溶性成分三氧化二砷(As_2O_3)和五氧化二砷(As_2O_5)^[15-17], 临床运用其制剂引起不良反应的报道屡见不鲜^[18-21]。矿物药一般原生于自然界中, 多见同族矿物、共生矿物及泥土(多为粘土)共生, 而粘土中主要存在砷。因此, 就一般的矿物药而言, 同样潜在含有毒性成分砷, 药用不当可造成严重的医疗事故^[22]。因此, 控制含雄黄及含矿物类中药制剂中砷的含量十分重要。本文根据《中国药典》2015 年版一部, 分析含雄黄及含矿物类中药制剂中砷的质量控制情况; 并结合文献, 对含矿物类中药制剂中砷质量控制所采用的分析方法进展进行了综述。

1 含雄黄中药制剂的质量控制

《中国药典》2015 年版一部中收录的含雄黄的中药制剂 37 种, 其中牛黄净脑片、牛黄解毒软胶囊、牛黄解毒胶囊、安脑丸 4 种为《中国药典》2015 年版一部新增品种。含雄黄的中药制剂标准中与雄黄有关的质量控制项目见表 1, 其中仅有少数的 11 种进行了三氧化二砷限量检查, 且均按古蔡氏法或二乙基二硫代氨基甲酸银法检查, 所显砷斑颜色不得深于标准砷斑或所得溶液的吸光度不得高于标准砷对照品溶液的吸光度。此两种方法均为半定量方法, 准确度不高, 不能有效控制 As_2O_3 的含量。

2 含矿物类中药制剂中砷的限量控制

《中国药典》2015 年版一部收录含矿物类中药制剂(不含化石类)约 240 种, 除含雄黄中药制剂外, 含其他矿物类中药制剂中仅有 10 种进行了砷的限量控制并规定了砷的限度(表 2), 且各制剂中砷的限度标准不统一。

3 含矿物类中药制剂中砷的质量控制分析方法进展

前述分析了含雄黄及含其他矿物类中药制剂中砷的限量控制情况, 结果说明其质量控制标准尚待提高, 而扩大对新技术、新方法的应用将有助于提高分析方法的灵敏性、专属性和稳定性。对于砷的质量控制方法, 除了上述提及的砷盐检查法(古蔡氏法、

^{*} 基金项目: 国家科技支撑计划课题(2006BA121B10)

收稿日期: 2017-07-03

作者简介: 韩炜(1970-), 男, 北京人, 副主任药师, 研究方向: 中药新药的药学评价。E-mail: hanw@cde.org.cn

表 1 含雄黄中药制剂标准中与雄黄有关的质量控制情况

序号	制剂名称	鉴别	限量检查	含量测定	序号	制剂名称	鉴别	限量检查	含量测定
1	七珍丸	显微鉴别	无	无	20	安宫牛黄丸	显微鉴别	无	无
2	小儿化毒散	显微鉴别	无	无	21	安宫牛黄散	显微鉴别	无	无
3	小儿至宝丸	显微鉴别	无	无	22	安脑丸	显微鉴别	As ₂ O ₃ 限量	无
4	小儿惊风散	显微鉴别理化鉴别	无	无	23	红灵散	无	无	无
5	小儿清热片	显微鉴别	无	无	24	克痛痧胶囊	显微鉴别	As ₂ O ₃ 限量	As ₂ S ₂ [*]
6	牙痛一粒丸	理化鉴别	As ₂ O ₃ 限量	无	25	医痫丸	显微鉴别	无	无
7	牛黄至宝丸	显微鉴别	无	无	26	局方至宝散	显微鉴别	无	无
8	牛黄抱龙丸	显微鉴别	无	无	27	阿魏化痞膏	无	无	无
9	牛黄净脑片	显微鉴别	As ₂ O ₃ 限量		28	纯阳正气丸	显微鉴别	无	无
10	牛黄消炎片	显微鉴别	无	无	29	郁金银屑片	显微鉴别	As ₂ O ₃ 限量	无
11	牛黄清心丸	显微鉴别	无	无	30	周氏回生丸	显微鉴别	无	无
12	牛黄清宫丸	显微鉴别	无	无	31	复方牛黄消炎胶囊	显微鉴别	无	无
13	牛黄解毒丸	显微鉴别	As ₂ O ₃ 限量	无	32	珠黄吹喉散	显微鉴别	无	无
14	牛黄解毒片	显微鉴别	As ₂ O ₃ 限量	无	33	速效牛黄丸	显微鉴别	As ₂ O ₃ 限量	无
15	牛黄解毒软胶囊	显微鉴别	As ₂ O ₃ 限量	无	34	梅花点舌丸	显微鉴别	无	无
16	牛黄解毒胶囊	显微鉴别	As ₂ O ₃ 限量	无	35		显微鉴别	无	无
17	牛黄镇惊丸	显微鉴别	无	无	36	署症片	显微鉴别	无	无
18	六应丸	无	As ₂ O ₃ 限量	无	37	痧药	显微鉴别	无	无
19	庆余辟瘟丹	无	无	无					

★注:每粒含雄黄以二硫化二砷(As₂S₂)计,应为 6.3~10.8mg

表 2 含其他矿物类中药制剂中砷的限量控制情况

序号	制剂名称	所含矿物药	指标	方法 [*]	限度/(mg·kg ⁻¹)
1	甘露消毒丸	滑石	砷盐	1	10
2	妇必舒阴道泡腾片	硼砂、白矾	砷	2、3	2
3	荡石胶囊	海浮石、玄明粉	砷盐	1	2
4	活血止痛胶囊	煅自然铜	砷	2、3	30
5	黄连上清丸	石膏	砷盐	1	2
6	黄连上清片	石膏	砷盐	1	2
7	黄连上清颗粒	石膏	砷盐	1	2
8	琥珀抱龙丸	朱砂	砷盐	1	5
9	葶贝胶囊	石膏、赭石	砷盐	1	5
10	紫雪散	石膏、北寒水石、滑石、磁石、芒硝(制)、硝石(精制)、朱砂	砷	2	2

★注:方法 1 为古蔡氏法;方法 2 为原子吸收分光光度法;方法 3 为电感耦合等离子体质谱法

二乙基二硫代氨基甲酸银法)、砷测定法(氢化物发生-原子吸收分光光度法、电感耦合等离子体质谱法),在《中国药典》2015 年版四部中还收录了砷形态及其价态测定法(高效液相色谱-电感耦合等离子质谱法)^[23]。下面结合文献,就目前常用于矿物类中药制剂中砷的质量控制分析方法作一介绍:

3.1 古蔡氏法

以碘化钾、氯化亚锡将高价砷还原为三价砷,然后与锌粒和酸产生的新生态氢生成砷化氢,再与溴化汞试纸生成黄色至橙色的色斑进行比较^[24]。该法采用目视比较法,成本低,为现行版中国药典收录的含矿物类中药制剂最常用的砷盐检查法;但该法所

呈砷斑不稳定,灵敏度低,仅能对砷进行限度检查,无法测出砷的具体含量^[25-26]。吴剑坤^[27]等采用古蔡氏法对雄黄解毒散中毒性成分三氧化二砷进行半定量分析,结果表明每克雄黄解毒散中三氧化二砷含量不高于 5mg。

3.2 二乙基二硫代氨基甲酸银法

又名 DDC 银法,以碘化钾、氯化亚锡将高价砷还原为三价砷,然后与锌粒和酸产生的新生态氢生成砷化氢,经二乙氨基二硫代甲酸银试液吸收后使银离子还原生成棕红色胶状银,进行比色^[28]。该法不仅能目视法比色,还可利用分光光度计准确测出其含砷量,成本较低;但其灵敏度也不高,某些试剂还有毒和气味^[26,29]。郑志祥等^[30]采用二乙基二硫代氨基甲酸银法测定牛黄解毒片(丸)中的三氧化二砷,结果该方法设备简单,容易操作,能对不同厂家生产的牛黄解毒片和牛黄解毒丸进行了测定。

3.3 氢化物发生-原子吸收分光光度法

用强还原剂 NaBH_4 (KBH_4) 在盐酸溶液中与待测元素作用,生成气态氢化物,通过氢化物发生器把氢化物导入石英管中进行原子化,试样中的金属元素及其化合物在高温下解离成游离基态原子,生成的基态原子吸收该元素发射的特征谱线进行定量测定。此法的灵敏度高,选择性好,试剂及样品用量少,操作方便,分析快速;但光损失较大,信噪比低,有些样品需要经过进一步处理才能测定^[25,31]。范全民^[32]采用原子吸收分光光度法测定牛黄解毒片中的三氧化二砷含量,结果本方法简便、准确、重复性好,可用于该制剂的质量控制。

3.4 电感耦合-等离子体质谱法(ICP-MS)

ICP-MS 用等离子体(ICP)作为离子源,质谱(MS)分析器检测产生的离子。它可以同时测量周期表中大多数元素,适用于各类药品从痕量到微量的元素分析,尤其是痕量重金属元素的测定。对于 As 等元素的检测都具有较高的灵敏度,检出限也均能达到亚 ppb 级。使用 ICP-MS 进行检测,即可以缩短检测周期,又能提高检测效率;在监测砷的同时还可以进行多元素分析,基本覆盖金属元素和一部分非金属,但是无论仪器成本还是使用的耗材相对于原子荧光光谱法均较昂贵,在国内的普及程度不及原子荧光光谱法^[31,33]。金鹏飞^[34]等采用 ICP-MS 法牛黄

解毒片中 20 种微量元素的总量及在水和胃肠液中的溶出特性,结果测定方法中 20 种元素的线性相关系数(r)均大于 0.9990,其精密度、稳定性和回收率均能满足实验要求。

3.5 氢化物发生-原子荧光光谱法

在盐酸介质中,硼氢化钾将砷还原为砷化氢,以氢气做载气将砷化氢从母液中分离并导入石英炉原子化器中原子化。以砷特种空心阴极灯做激发光源,使砷原子发出荧光,荧光强度在一定范围内与砷的含量成正比。原子荧光法光学系统,属于无色散系统,光路简单、短,光损失少,可以同时进行多种元素一起测定,使工作效率大大提高。并且该法灵敏度高,线性范围宽,分析速度快,试剂用量少。但常会出现仪器测定空白荧光强度过高或不稳定、干扰严重、精密度和重现性受基体影响大等问题^[31,35]。

柳瑞明^[36]采用氢化物发生-原子荧光光度法对不同厂家 3 个批号的牛黄解毒片中的可溶性砷进行测定。刘兰生^[37]等采用氢化物发生-原子荧光光谱法测定小儿至宝丸中可溶性砷、汞的含量。结果该方法简便、快、可靠、准确、专属性强,适用于含砷药物制剂的分析。

3.6 联用技术

近年来高效液相色谱法(HPLC)与原子吸收光谱法(AAS)、原子发射光谱法(AES)、原子荧光光谱法(AFS)和电感耦合-等离子体质谱法(ICP-MS)等的联用分析技术逐渐应用到砷的形态分析和检测上来。HPLC 有毋庸置疑的优点,对高沸点、难挥发性的物质,不必进行衍生,而可直接进样;再者,HPLC 有更多的操作参数可选择,其固定相和流动相都可获得良好的分离效果^[31]。

李丽敏^[38]等采用高效液相色谱-电感耦合等离子质谱(HPLC-ICP-MS)联用技术分析 6 种不同价态砷,对雄黄及 2 种不同处方含雄黄复方制剂中可溶性砷的形态进行研究。张颖花^[39]等采用高效液相色谱-氢化物发生-原子荧光光谱法(HPLC-HG-AFS)测定了牛黄解毒片中 As III 和 As V,分离良好,测定精密度和准确度较高。

4 结语

本文分析了《中国药典》2015 年版一部收录的 37 种含雄黄中药制剂标准中与雄黄有关的质量控制情

况,结果表明其中仅有11种进行了三氧化二砷的限量控制,控制的品种不多,且限量检测均为半定量方法,准确度不高,不能有效控制三氧化二砷的含量;分析了含矿物类中药制剂中砷的质量控制情况,结果表明约240种含矿物类中药制剂,除含雄黄中药制剂外,其余仅有10种控制砷的限量并规定了砷的限度,且各制剂中砷的限度标准没有统一尺度。因此,含雄黄及含其他矿物类中药制剂中砷的质量控制有待提高,尚需用恰当的指标、合理的方法、先进的技术来评价砷的质量。

砷在体内以多种形态存在,而砷的毒性大小与其体内形态密切相关。有机砷常被认为是无毒的,甲基化砷毒性较小,而无机砷毒性最大,砷的毒性主要来源于少量无机砷(As III)和(As V), As III 的毒性大于 As V ^[16,40-41]。所以现行含雄黄中药制剂雄黄中砷的限量控制方法,简单的把三氧化二砷作为指标来评价雄黄的毒性是不合理的。同样对含其他矿物药的中药制剂而言,测定的总砷含量也不能代表其可产生毒性的砷的含量。含雄黄及含其他矿物药中药制剂应将不同形态的砷作为限量控制指标,可以更好的反应此类中药制剂与砷有关的安全性。

对于砷测定的一些新的方法,存在设备价格昂贵、一般实验室不具备的缺点,大多仅限于环境水样和少数生物样品的测定和分析^[31]。但随着社会进步的要求,中药制剂的砷盐检查越来越受到重视,其测定方法已随之取得了巨大的发展。《中国药典》2015年版在保留常规检测方法的基础上,进一步扩大了对新技术、新方法的应用,将高效液相色谱-电感耦合等离子质谱法应用到汞和砷元素形态及其价态测定^[42]。并在《中国药典》2015版一部标准修订公示品种安宫牛黄丸、小儿至宝丸、小儿清热片中,均将高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用仪实际应用到测定不同价态砷。这说明今后各种分析技术联用测定中药制剂中不同形态的砷将是今后发展的主方向。

参考文献:

- [1] 李伟东,高倩倩,赵根华,等. 矿物药炮制研究方法述评[J]. 南京中医药大学学报,2014,30(6):596-600.
- [2] 张秀云. 矿物药化学成分及药理研究进展[J]. 化工时刊,2012,2(5):37-39.
- [3] 王海波,张涵硕,邹童阳,等. 矿物药研究综述[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(5):154-156.
- [4] 王春丽,王炎焱,韩伟,等. 单味矿物药药理作用研究进展[J]. 上海中医药杂志,2006,40(12):76-78.
- [5] 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.
- [6] 乔婷婷,刘圣金,林瑞超,等. 含矿物类中药外用制剂的药理毒理作用研究进展[J]. 中国现代中药,2015,17(9):885-891.
- [7] 尹伶,樊德敏. 雄黄的药理学及临床应用研究进展[J]. 国际中医中药杂志,2007,29(1):31-34.
- [8] 陈晶晶,王瑞,刘圣金,等. 砷类矿物药的临床应用研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2014,12(23):158-162.
- [9] 康永,李先荣,程霞,等. 雄黄药理作用的实验研究及其毒性观察[J]. 时珍国医国药,1998,9(4):322.
- [10] 胡晓娜,陈良良. 三氧化二砷联合中药治疗晚期炎性乳腺癌1例[J]. 云南中医学院学报,2014,37(3):74-75.
- [11] 田金改,吕扬,周俊国,等. 矿物药雄黄及其伴生矿物的X-衍射图谱分析研究[J]. 药物分析杂志,1998,18(2):86-89.
- [12] 关君,王耘,铁步荣,等. 雄黄主要成分的考证[J]. 北京中医药大学学报,2010,33(9):623-627.
- [13] 张志杰,周群,尉京志,等. 我国药用雄黄的晶体结构鉴定[J]. 光谱学与光谱分析,2011,31(2):291-296.
- [14] 张明发. 雄黄及其制剂国家标准的思考[J]. 抗感染学,2014,11(3):191-194.
- [15] 刘嵘,濮德敏. 雄黄的研究进展[J]. 时珍国医国药,2007,18(4):982-984.
- [16] 高双荣,梁爱华,易艳,等. 雄黄中砷的不同形态及其毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(24):243-247.
- [17] 李化,赵明惠,梁爱华,等. 不同产地雄黄及其炮制品中二硫化二砷和可溶性砷含量比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):49-52.
- [18] 赵春风,王景慧,于萍. 浅析雄黄在临床使用中的不安全性[J]. 中国伤残医学,2013,21(3):131-132.
- [19] 邹明畅,倪鸿昌. 牛黄解毒片(丸)40例不良反应分析[J]. 世界临床药物,2007,28(1):44-46.
- [20] 张力,高思华,周超凡,等. 从牛黄解毒片(丸)看含砷中成药的安全性问题[J]. 中国中药杂志,2006,31(23):2010-2013.
- [21] 夏薇,方芳,赵余庆. 长期超量应用雄黄及其制剂引

- 起的药源性慢性砷中毒探析 [J]. 亚太传统医药, 2009, 5(4): 143-144.
- [22] 彭平建. 矿物药含砷问题的探讨[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(5): 237-238.
- [23] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (2015 年版, 四部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [24] GB/T 5009. 11-2003 食品中总砷及无机砷的测定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2003.
- [25] 沈静薇, 杨滨, 滕桂兰, 等. 砷测定方法进展[J]. 劳动医学, 2000, 17(1): 42.
- [26] 王丽琴. 药品中砷盐检查方法的探讨 [J]. 天津药学, 1998, 10(2): 92-94.
- [27] 吴剑坤, 车晓平, 李彧, 等. 雄黄解毒散中雄黄成分分析[J]. 北京中医药, 2016, 35(4): 389-390.
- [28] GB/T 5009. 11-2014 食品安全国家标准 食品中总砷及无机砷的测定[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [29] 肖安菊, 喻昕, 尹美珍, 等. 2 种测定雄黄和牛黄解毒片中可溶性砷含量的方法比较 [J]. 中国药房, 2011, 22(8): 747-749.
- [30] 郑志祥, 李凤艳, 赵天波, 等. 银盐法测定牛黄解毒片 (丸) 中的三氧化二砷 [J]. 北京石油化工学院学报, 2005, 13(2): 61-64.
- [31] 秦辉, 刘辉利, 朱义年, 等. 砷测定方法的研究进展 [A]. 国环境科学学会学术年会论文集 [C], 2011: 3378-3381.
- [32] 范全民. 原子吸收分光光度法测定牛黄解毒片中的三氧化二砷含量 [J]. 中国药品标准, 2013, 14(1): 24-25.
- [33] 刘婧祎, 赵雨峰. 原子荧光法与电感耦合等离子体质谱法测量总砷的对比分析 [J]. 黑龙江环境通报, 2016, 40(2): 82-84.
- [34] 金鹏飞, 梁晓丽, 夏路风, 等. ICP-MS 研究牛黄解毒片中 20 种微量元素的总量及在水和胃肠液中的溶出特性[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(6): 985-991.
- [35] 孙国苗. 原子荧光法和二乙基二硫代氨基甲酸银法测砷的比较[J]. 科技创新与应用, 2015(4): 50.
- [36] 柳瑞明. 氢化物发生-原子荧光法测定牛黄解毒片中可溶性砷的含量[J]. 海峡药学, 2010, 22(4): 67-68.
- [37] 刘兰生, 滕宝霞, 杨锡, 等. 原子荧光光谱法测定小儿至宝丸中可溶性砷、汞的含量 [J]. 中国药品标准, 2011, 12(6): 433-435.
- [38] 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.
- [39] 张颖花, 霍韬光, 姜泓, 等. 高效液相色谱-氢化物发生-原子荧光光谱法检测牛黄解毒片中的砷[J]. 化学研究, 2012, 23(4): 60-63.
- [40] 梁国刚, 张启伟. 朱砂、雄黄中各成分的溶解度对其药效、毒副作用的影响 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(5): 391-392.
- [41] 张景红, 樊秦, 李红玉. 雄黄及微生物炮制液砷形态和毒性分析[J]. 中药材, 2010, 33(5): 684-688.
- [42] 洪小栩, 许华玉, 尚悦, 等. 2015 年版《中国药典》四部修订概况 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(20): 1782-1786.

(编辑: 徐建平)

Quality Control of Arsenic in Traditional Chinese Medicine Preparations Containing Mineral Drugs

HAN Wei

(Center for Drug Evaluation, CFDA, Beijing 100038, China)

ABSTRACT: Objective Through referring to Chinese Pharmacopoeia 2015 Edition (1), the quality control of arsenic in traditional Chinese medicine preparation containing realgar and mineral drugs was analyzed. Combining with the literature, the progress of arsenic determination in traditional Chinese medicine preparations containing mineral drugs was summarized. To provide a reference for scientific understanding and evaluation of the quality control of arsenic in traditional Chinese medicine preparations containing mineral drugs.

KEY WORDS: mineral drug; realgar; arsenic; quality control