

基于ICP-MS及多元统计方法分析 复方西羚解毒制剂中45种元素含量



毕春艳¹, 薛剑桥^{1,2}, 祝 茜¹, 孙艳涛¹

1. 淄博市食品药品检验研究院 (山东淄博 255086)
2. 青岛大学药学院 (山东青岛 266021)

【摘要】目的 测定并分析复方西羚解毒制剂中45种无机元素的含量,为复方西羚解毒制剂的安全性检测提供参考。**方法** 收集16批次复方西羚解毒制剂,采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)测定锂、硼、铝、钾、锌、砷等45种无机元素的含量,通过绘制含量测定结果的Heatmaps图、Pearson相关性分析图与主成分分析(PCA)散点图、指纹图谱及对照图谱,采用SPSS 21.0对16批样品的含量测定结果进行Pearson相关性分析与PCA分析,评价复方西羚解毒制剂的安全性和质量均一性。**结果** 复方西羚解毒制剂中无机元素以钾和钙为主,样品中不同元素的含量可以分为5级,不同批次的复方西羚解毒制剂中各元素含量相近,铅、镉、砷、汞、铜均在《中国药典》规定的安全限值内。钴、钇、钐、钕、镉、钍、铝、硅、铁、铈、铈是复方西羚解毒制剂的特征无机元素。**结论** 该方法操作简单,适合复方西羚解毒制剂中无机元素的含量测定,能为其临床用药安全性提供参考。

【关键词】 复方西羚解毒制剂; 电感耦合等离子体质谱; 无机元素; 含量测定; 主成分分析

Analysis of 45 elements in Fufang Xiling Jiedu preparation based on ICP-MS and multivariate statistic method

Bi Chunyan¹, Xue Jianqiao^{1,2}, Zhu Qian¹, Sun Yantao¹

1. Zibo Institute for Food and Drug Control, Zibo 255086, Shandong Province, China
 2. School of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao 266021, Shandong Province, China
- Corresponding author: XUE Jianqiao, Email: xjq20091014@163.com

【Abstract】 Objective To determine and analyze the content of 45 inorganic elements in Fufang Xiling Jiedu preparation and to provide a reference for the safety detection of Fufang Xiling Jiedu preparation. **Methods** Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was used to ascertain the concentrations of 45 inorganic elements, including Li, B, Al, K, Zn and As from 16 batches of Fufang Xiling Jiedu preparation which were gathered. The content determination findings were plotted as heatmaps, Pearson correlation analysis plot, PCA scatter plots, fingerprints, and control maps. The Pearson correlation analysis and PCA analysis were performed on the content determination results of 16 batches using SPSS 21.0, to evaluate the safety and quality uniformity of Fufang Xiling Jiedu preparation. **Results** The inorganic elements in Fufang Xiling Jiedu preparation were dominated by K and Ca. The content of different elements

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202403078

基金项目: 山东省药品质量安全风险监测项目(2021-174)

通信作者: 薛剑桥, 副主任中药师, Email: xjq20091014@163.com

in the sample could be categorised into 5 levels. The content of various elements in different batches of Fufang Xiling Jiedu preparation was similar. Pb, Cd, As, Hg and Cu were all within the safety limit as those specified in the Chinese Pharmacopoeia. Co, Y, Sm, Gd, Dy, Th, Al, Si, Fe, Sb and Tl were the characteristic inorganic elements of Fufang Xiling Jiedu preparation. **Conclusion** This method is easy to operate and suitable for the determination of inorganic elements in Fufang Xiling Jiedu preparation, providing references for the clinical medication safety.

【Keywords】 Fufang Xiling Jiedu preparation; Inductively coupled plasma mass spectrometry; Inorganic elements; Content determination; Principal component analysis

复方西羚解毒系列制剂是治疗感冒的常用药,具有价格低、使用广泛的特点。其是由金银花、连翘、桔梗、牛蒡子(炒)、甘草等 13 味药材组成的复方制剂,具有疏风解表、清热解毒的功效。用于外感风热、发热、头痛、咳嗽音哑、咽喉肿痛等症状^[1-4]。制剂处方中金银花、甘草为《中国药典》药材项下收载重金属及有害元素检查的品种,属于高危品种^[5-8]。原药材的外源性残留存在直接向制剂转移的可能。目前研究主要围绕制剂中有机成分展开,随着中医药的发展,无机元素受到的关注也与日俱增,重金属及有害元素的控制也是药品安全性控制的重要一环^[9-12]。为了更好地评价复方西羚解毒制剂的质量安全性,本试验采用电感耦合等离子体质谱(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)法测定 45 种无机元素的含量,现报道如下。

1 材料

1.1 主要仪器

MARS6 微波消解仪(美国 CEM 公司); 7800 电感耦合等离子质谱仪(美国安捷伦科技有限公司); MS205DU 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。

1.2 主要药品与试剂

硅(Si, 批号: 217030, 浓度: 1 000 μg/mL)、硼(B, 批号: 217015-1, 浓度: 1 000 μg/mL)、铝(Al, 批号: 218011-6, 浓度: 1 000 μg/mL)、钾(K, 批号: 218046-2, 浓度: 1 000 μg/mL)、钙(Ca, 批号: 218015-5, 浓度: 1 000 μg/mL)、汞(Hg, 批号: 218019-8, 浓度: 1 000 μg/mL)、铁(Fe)、锌(Zn)、锑(Sb)、钼(Mo)多元素标准溶液(批号: 21DA0183, 浓度: 100 μg/mL)均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心;金(Au)、钯(Pd)、钌(Ru)

多元素标准溶液(批号: R2-MEB689136, 浓度: 100 μg/mL)和银(Ag)、砷(As)、钡(Ba)、铋(Bi)、镉(Cd)、铈(Ce)、钴(Co)、铬(Cr)、铯(Cs)、铜(Cu)、镝(Dy)、铒(Er)、铕(Eu)、钆(Gd)、铥(Ho)、铟(In)、镱(La)、锂(Li)、镧(Lu)、锰(Mn)、钕(Nd)、镍(Ni)、铅(Pb)、镨(Pr)、铷(Rb)、钪(Sc)、钐(Sm)、锶(Sr)、铽(Tb)、钍(Th)、铀(Tl)、铪(Tm)、钒(V)、钇(Y)、镱(Yb)多元素标准溶液(批号: P2-MEB678629, 浓度: 10 μg/mL)购自 Inorganic Ventures 公司; UP 级硝酸(苏州晶锐); 水为娃哈哈纯净水。

复方西羚解毒胶囊 S1~S8(批号: 2201004、2109007、2109006、2109003、2203004、2109008、2109005、2109001)和复方西羚解毒片 S9~S16(批号: 2201006、2202002、2202003、2202001、2202005、2202006、2201007、2201008)均由厂家 A 提供。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 多元素标准元素溶液的制备

精密量取 Si、B、Al、K、Ca 各单元素标准溶液 1 mL, 置同一 100 mL 量瓶中, 用 10% 硝酸溶液稀释至刻度摇匀, 作为对照品贮备液①; 分别量取多元素标准溶液(批号: 21DA0183) 100 μL、多元素标准溶液(批号: P2-MEB678629) 1 mL 和对照品溶液贮备液① 1 mL, 置同一 100 mL 量瓶中, 用 10% 硝酸溶液稀释至刻度摇匀, 作为对照品贮备液②。分别量取上述对照品贮备液②适量, 配制 200、40、20、10、2、1 ng/mL 的线性对照品溶液。

2.1.2 Hg 标准元素溶液的制备

精密量取 Hg 单元素标准溶液适量, 用 10% 硝酸溶液配制成 200、40、20、10、2、1 ng/mL

的线性对照品溶液。

2.1.3 内标溶液的制备

精密量取 100 $\mu\text{g/mL}$ 的多元素标准溶液 (批号: R2-MEB689136) 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.1.4 供试品溶液的制备

取样品 (60 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 2 h) 约 0.5 g, 精密称定, 置耐压耐高温微波消解罐中, 加硝酸 10 mL。密闭并按表 1 的消解程序进行消解。消解完全后, 消解液冷却至 60 $^{\circ}\text{C}$ 以下, 取出消解罐, 放冷, 将消解液转入 50 mL 量瓶中, 用少量水洗涤消解罐 3 次, 洗液合并于量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 即得 (如有少量沉淀, 必要时可离心分取上清液)。同法制备不加样品的试剂空白溶液。

表1 微波消解程序

Table 1. Microwave digestion procedures

升温时间 (min)	温度 ($^{\circ}\text{C}$)	保持时间 ($^{\circ}\text{C}$)	功率 (W)
10	120	5	1 600
8	180	10	1 600
5	200	20	1 600

2.2 ICP-MS工作条件

自动进样器类型 SP4; 进样针深度 150 mm; IF/BK 真空度 265 Pa; 四极杆真空度 2.71×10^{-5} ; 雾化室温度 2.4 $^{\circ}\text{C}$; 冷却水 1.38 L/min; 射频功率 1 550 W; 雾化气 1.07 L/min; 扫描 / 重复次数 100次; 蠕动泵速度 0.50 r/s。

2.3 测定方法

测定时, 选取的同位素为 ^6Li 、 ^{11}B 、 ^{24}Mg 、 ^{27}Al 、 ^{28}Si 、 ^{39}K 、 ^{43}Ca 、 ^{45}Sc 、 ^{51}V 、 ^{52}Cr 、 ^{55}Mn 、 ^{56}Fe 、 ^{59}Co 、 ^{60}Ni 、 ^{63}Cu 、 ^{66}Zn 、 ^{75}As 、 ^{85}Rb 、 ^{88}Sr 、 ^{89}Y 、 ^{107}Ag 、 ^{111}Cd 、 ^{115}In 、 ^{121}Sb 、 ^{133}Cs 、 ^{137}Ba 、 ^{139}La 、 ^{140}Ce 、 ^{141}Pr 、 ^{144}Nd 、 ^{147}Sm 、 ^{153}Eu 、 ^{157}Gd 、

^{159}Tb 、 ^{163}Dy 、 ^{165}Ho 、 ^{166}Er 、 ^{169}Tm 、 ^{172}Yb 、 ^{175}Lu 、 ^{201}Hg 、 ^{205}Tl 、 ^{207}Pb 、 ^{209}Bi 、和 ^{232}Th , 其中 ^6Li 、 ^{11}B 、 ^{24}Mg 、 ^{27}Al 、 ^{28}Si 、 ^{39}K 、 ^{43}Ca 、 ^{45}Sc 、 ^{51}V 、 ^{52}Cr 、 ^{55}Mn 、 ^{56}Fe 、 ^{59}Co 、 ^{60}Ni 、 ^{63}Cu 、 ^{66}Zn 、 ^{75}As 、 ^{85}Rb 、 ^{88}Sr 、 ^{89}Y 以 ^{101}Ru 作为内标, ^{107}Ag 、 ^{111}Cd 、 ^{115}In 、 ^{121}Sb 、 ^{133}Cs 、 ^{137}Ba 以 ^{105}Pd 作为内标, ^{139}La 、 ^{140}Ce 、 ^{141}Pr 、 ^{144}Nd 、 ^{147}Sm 、 ^{153}Eu 、 ^{157}Gd 、 ^{159}Tb 、 ^{163}Dy 、 ^{165}Ho 、 ^{166}Er 、 ^{169}Tm 、 ^{172}Yb 、 ^{175}Lu 、 ^{201}Hg 、 ^{205}Tl 、 ^{207}Pb 、 ^{209}Bi 、 ^{232}Th 以 ^{197}Au 作为内标, 并根据不同仪器的要求选用适宜校正方程对测定的元素进行校正。

2.4 分析方法验证

2.4.1 线性与检测限

取“2.1”项下配制的多元素标准元素溶液和 Hg 标准元素溶液进行测定, 以标准元素的浓度为横坐标 (X , ng/mL)、强度为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线, 计算线性方程及相关系数, 连续测定空白样品 11 次, 按照公式: $\text{LOD} = 3.38/S$ (LOD 为检测限, δ 为响应值的偏差, S 为标准曲线的斜率) 计算检测限。具体见表 2。

2.4.2 精密度试验

取“2.1”项下配制的多元素标准元素溶液和 Hg 标准元素溶液 (10 ng/mL), 连续测定 6 次, 计算 45 种元素响应值的 RSD 在 0.22%~4.3% 范围内 ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

2.4.3 重复性试验

取复方西羚解毒胶囊 (批号: 2201004), 按“2.1”项下方法平行制备供试品溶液 6 份, 并按“2.3”项下方法测定, 计算各元素含量, 结果 Lu 元素和 Hg 元素未检出, 其余各元素含量的 RSD 在 0.80%~6.10% 范围内 ($n=6$), 表明该方法的重复性良好。

表2 线性关系及检测限结果

Table 2. Linear relationship and detection limit results

元素	回归方程	r	线性范围 (ng/mL)	LOD (mg/kg)
Li	$Y = 1.876X + 220$	1.000 0	1~200	0.011 5
B	$Y = 4.450X + 1.139 \times 10^4$	1.000 0	1~200	0.543 6
Al	$Y = 2.910 \times 10^4 X + 6.973 \times 10^4$	0.999 6	1~200	0.025 4
Si	$Y = 1.421 \times 10^4 X + 2.765 \times 10^5$	0.998 8	1~200	0.830 6
K	$Y = 4.591 \times 10^4 X + 5.104 \times 10^6$	0.995 9	1~200	1.154 0
Ca	$Y = 152.4X + 4 121$	0.999 8	1~200	0.749 3
Sc	$Y = 8.099X + 3.170 \times 10^{-4}$	0.999 2	1~200	0.011 0
V	$Y = 1.661 \times 10^{-2} X + 6.198 \times 10^{-4}$	0.999 2	1~200	0.000 6
Cr	$Y = 1.962 \times 10^{-2} X + 1.70 \times 10^{-3}$	0.999 2	1~200	0.003 4

续表2

元素	回归方程	<i>r</i>	线性范围 (ng/mL)	LOD (mg/kg)
Mn	$Y=1.392X+1.239$	0.998 3	1~200	0.000 3
Fe	$Y=2.413 \times 10^4 X+2.892 \times 10^6$	0.998 8	1~200	0.051 4
Co	$Y=2.775 \times 10^{-2} X+1.628 \times 10^{-3}$	0.999 2	1~200	0.000 3
Ni	$Y=6.952 \times 10^{-3} X+1.689 \times 10^{-3}$	0.999 3	1~200	0.008 9
Cu	$Y=1.871 \times 10^{-2} X+2.039 \times 10^{-3}$	0.998 7	1~200	0.002 1
Zn	$Y=5.455X+9.374$	0.999 7	1~200	0.016 5
As	$Y=2.718 \times 10^{-3} X+1.135 \times 10^{-4}$	0.999 2	1~200	0.001 3
Rb	$Y=1.441 \times 10^{-2} X+2.009 \times 10^{-3}$	0.999 1	1~200	0.132 2
Sr	$Y=1.890 \times 10^{-2} X+1.100 \times 10^{-3}$	0.999 1	1~200	0.065 3
Y	$Y=3.511 \times 10^{-2} X+1.136 \times 10^{-4}$	0.999 3	1~200	0.010 2
Mo	$Y=7.848X+183.3$	1.000 0	1~200	0.000 2
Ag	$Y=1.998 \times 10^{-2} X+7.603 \times 10^{-4}$	0.999 9	1~200	0.004 6
Cd	$Y=4.092 \times 10^{-3} X+2.800 \times 10^{-5}$	0.999 3	1~200	0.000 2
In	$Y=3.541 \times 10^{-2} X+1.260 \times 10^{-2}$	0.999 4	1~200	0.013 5
Sb	$Y=1.715 \times 10^4 X+393.4$	1.000 0	1~200	0.005 7
Cs	$Y=3.065 \times 10^{-2} X+2.702$	0.997 0	1~200	0.035 6
Ba	$Y=4.787 \times 10^{-3} X+9.043 \times 10^{-4}$	0.999 4	1~200	0.005 2
La	$Y=1.889 \times 10^{-2} X+1.022 \times 10^{-4}$	0.999 4	1~200	0.068 9
Ce	$Y=2.010 \times 10^{-2} X+1.150 \times 10^{-4}$	0.999 4	1~200	0.102 5
Pr	$Y=2.165 \times 10^{-2} X+1.703 \times 10^{-5}$	0.999 5	1~200	0.003 4
Nd	$Y=3.912 \times 10^{-3} X+8.517 \times 10^{-6}$	0.999 4	1~200	0.009 6
Sm	$Y=3.334 \times 10^{-3} X$	0.999 4	1~200	0.003 2
Eu	$Y=1.235 \times 10^{-2} X+8.517 \times 10^{-6}$	0.999 5	1~200	0.068 9
Gd	$Y=4.312 \times 10^{-3} X+1.418 \times 10^{-6}$	0.999 5	1~200	0.082 1
Tb	$Y=2.509 \times 10^{-3} X+2.841 \times 10^{-6}$	0.999 5	1~200	0.002 3
Dy	$Y=6.012 \times 10^{-3} X$	0.999 4	1~200	0.007 0
Ho	$Y=2.442 \times 10^{-2} X+2.841 \times 10^{-6}$	0.999 5	1~200	0.005 8
Er	$Y=8.210 \times 10^{-3} X$	0.999 4	1~200	0.003 4
Tm	$Y=2.521 \times 10^{-2} X+1.418 \times 10^{-6}$	0.999 5	1~200	0.011 1
Yb	$Y=5.621 \times 10^{-3} X$	0.999 5	1~200	0.002 7
Lu	$Y=2.020 \times 10^{-2} X$	0.999 4	1~200	0.007 3
Hg	$Y=1.964X+123.3$	0.999 4	1~200	0.001 8
Tl	$Y=1.352 \times 10^{-2} X+3.549 \times 10^{-5}$	0.999 6	1~200	0.000 2
Pb	$Y=1.059 \times 10^{-2} X+2.233 \times 10^{-3}$	0.999 1	1~200	0.002 7
Bi	$Y=1.540 \times 10^{-2} X+0.002$	0.995 0	1~200	0.000 3
Th	$Y=0.018 \times 10^{-3} X+9.935 \times 10^{-6}$	0.999 5	1~200	0.003 1

2.4.4 稳定性试验

取复方西羚解毒胶囊(批号:2201004),按“2.1”项下方法制备供试品,分别于0、2、4、8、12、16、24 h按“2.3”项下方法测定,结果Lu元素和Hg元素未检出,其余各元素响应值的RSD在0.46%~4.7%范围内($n=7$),表明各元素在24 h内稳定性良好。

2.4.5 加样回收试验

将复方西羚解毒胶囊(批号:2201004)于60℃干燥2 h,取6份干燥后的样品,每份0.5 g,精密称定,加入“2.1”项下配制的多元素标准元

素溶液和Hg标准元素溶液(20 ng/mL)2 mL,其余按“2.1”项下方法配制供试品溶液,并按“2.3”项下方法测定,计算得各元素平均加样回收率在86%~110%范围内,RSD在0.6%~7.3%范围内($n=6$),符合《中国药典(2020年版)》四部中回收率限度80%~115%、RSD不大于10.0%的要求^[13]。

2.4.6 样品测定

取16批复方西羚解毒制剂,按“2.1”项下方法配制供试品溶液,并按“2.3”项下方法测定其45种元素含量,结果见表3。

表3 复方西羚解毒制剂中45种元素含量 (mg/kg, n=3)

Table 3. Contents of 45 elements in Fufang Xiling Jiedu preparation (mg/kg, n=3)

元素	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	平均值
Li	0.280	0.276	0.268	0.284	0.349	0.268	0.261	0.271	0.269	0.281	0.284	0.262	0.272	0.278	0.284	0.278	0.279
B	19.4	18.8	18.7	19.6	19.4	19.1	18.3	18.3	18.9	19.5	17.6	17.1	17.8	17.4	18.6	18.8	18.6
Al	73.1	67.3	65.6	64.1	134.7	66.9	64.5	62.6	61.5	63.2	736.3	692.8	719.4	705.4	753.1	757.1	318.0
Si	104	209	164	128	94	222	208	136	119	178	28	69	73	69	21	20	115
K	1 830	1 813	1 800	1 896	1 930	1 833	1 811	1 833	1 839	1 889	1 862	1 831	1 822	1 983	1 993	1 925	1 868
Ca	1 676	1 637	1 607	1 732	1 720	1 650	1 610	1 696	1 671	1 692	1 717	1 766	1 832	1 785	1 845	1 862	1 719
Sc	0.019	0.017	0.023	0.021	0.044	0.020	0.018	0.020	0.018	0.023	0.024	0.027	0.022	0.017	0.022	0.022	0.022
V	0.245	0.224	0.295	0.263	0.496	0.248	0.258	0.249	0.256	0.303	0.356	0.423	0.345	0.332	0.346	0.346	0.311
Cr	0.355	0.267	0.356	0.304	0.606	0.295	0.304	0.284	0.290	0.338	0.630	0.289	0.306	0.563	0.354	0.304	0.365
Mn	79.6	76.8	100.4	99.2	109.5	84.8	85.1	91.1	93.8	110.3	96.0	93.8	94.7	86.1	80.2	94.8	92.3
Fe	132	119	117	116	201	120	117	111	112	113	166	168	175	171	184	185	144
Co	0.318	0.287	0.378	0.369	0.472	0.318	0.317	0.346	0.356	0.410	0.325	0.351	0.250	0.295	0.320	0.260	0.336
Ni	3.68	3.22	4.25	4.13	4.68	3.49	3.59	3.92	4.44	4.71	3.40	4.45	3.37	3.04	3.73	3.37	3.84
Cu	4.18	4.01	5.31	4.83	4.08	4.42	4.50	4.53	4.61	5.36	4.87	4.62	4.21	4.37	4.21	4.20	4.50
Zn	10.4	9.7	9.7	10.1	9.8	9.7	9.6	9.9	9.9	10.0	13.3	19.4	20.4	19.7	15.1	15.3	12.6
As	0.274	0.237	0.314	0.319	0.391	0.259	0.267	0.310	0.314	0.374	0.312	0.427	0.339	0.333	0.299	0.299	0.317
Rb	27.6	25.8	33.3	34.5	32.6	28.3	28.3	31.7	32.5	38.9	30.2	32.1	36.0	27.1	27.7	36.2	31.4
Sr	51.9	44.0	57.0	50.4	52.0	48.2	48.3	46.0	47.2	56.7	54.5	68.1	57.2	55.1	57.1	57.6	53.2
Y	0.040	0.036	0.048	0.044	0.070	0.040	0.041	0.041	0.041	0.050	0.051	0.041	0.038	0.050	0.040	0.037	0.044
Mo	0.333	0.320	0.320	0.321	0.302	0.331	0.314	0.304	0.307	0.313	0.278	0.323	0.336	0.331	0.334	0.333	0.319
Ag	0.008	0.010	0.013	0.013	0.007	0.010	0.011	0.011	0.011	0.012	0.011	0.009	0.009	0.008	0.006	0.006	0.010
Cd	0.031	0.030	0.036	0.042	0.039	0.030	0.034	0.043	0.041	0.045	0.042	0.050	0.040	0.040	0.037	0.037	0.038
In	0.026	0.013	0.045	0.020	0.000	0.025	0.027	0.025	0.002	0.014	0.000	0.042	0.018	0.027	0.020	0.021	0.020
Sb	0.067	0.065	0.065	0.051	0.058	0.066	0.064	0.049	0.048	0.049	0.023	0.026	0.025	0.027	0.019	0.019	0.045
Cs	0.849	0.252	0.961	0.809	1.538	0.744	0.683	0.222	0.479	0.938	1.418	0.481	1.191	1.034	0.855	1.194	0.853
Ba	9.4	8.6	10.9	11.0	10.3	9.2	9.4	10.3	10.5	12.5	10.2	10.8	9.1	8.9	8.9	8.9	9.9
La	0.070	0.090	0.111	0.070	0.125	0.097	0.098	0.066	0.069	0.083	0.087	0.068	0.056	0.082	0.070	0.057	0.081
Ce	0.154	0.203	0.250	0.164	0.264	0.214	0.224	0.153	0.157	0.184	0.195	0.205	0.172	0.171	0.164	0.165	0.190
Pr	0.015	0.020	0.024	0.016	0.027	0.022	0.020	0.015	0.015	0.018	0.019	0.015	0.012	0.018	0.016	0.013	0.018
Nd	0.059	0.071	0.093	0.059	0.103	0.076	0.076	0.057	0.060	0.068	0.075	0.078	0.068	0.070	0.065	0.066	0.071
Sm	0.011	0.014	0.016	0.011	0.021	0.014	0.016	0.011	0.011	0.013	0.014	0.012	0.010	0.012	0.012	0.010	0.013
Eu	0.003	0.004	0.005	0.003	0.005	0.003	0.004	0.003	0.003	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.003	0.003	0.004
Gd	0.010	0.012	0.015	0.012	0.018	0.013	0.013	0.012	0.010	0.014	0.014	0.011	0.009	0.012	0.010	0.010	0.012
Tb	0.001	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
Dy	0.008	0.008	0.009	0.009	0.015	0.008	0.009	0.008	0.009	0.011	0.010	0.008	0.005	0.009	0.008	0.007	0.009
Ho	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
Er	0.004	0.004	0.005	0.005	0.006	0.004	0.004	0.004	0.005	0.005	0.005	0.005	0.004	0.005	0.004	0.004	0.005
Tm	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
Yb	0.004	0.003	0.005	0.004	0.005	0.003	0.002	0.004	0.004	0.005	0.004	0.002	0.003	0.004	0.003	0.003	0.004
Lu	-	-	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
Hg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tl	0.020	0.019	0.024	0.025	0.021	0.020	0.021	0.023	0.024	0.027	0.019	0.024	0.021	0.018	0.021	0.022	0.022
Pb	1.35	1.15	1.43	1.44	0.97	1.22	1.23	1.39	1.40	1.64	1.65	2.83	2.43	2.36	1.67	1.68	1.62
Bi	0.002	0.002	0.004	0.005	0.003	0.002	0.003	0.005	0.004	0.007	0.022	0.022	0.018	0.017	0.006	0.006	0.008
Th	0.021	0.023	0.026	0.022	0.038	0.022	0.023	0.021	0.020	0.024	0.029	0.020	0.019	0.027	0.022	0.019	0.024

注：“-”表示未检出。

2.5 数据处理及分析

通过微生信在线平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn>) 绘制 16 批复方西羚解毒制剂含测结果的 Heatmaps 图、Pearson 相关性分析与主成分分析 (principal component analysis, PCA) 散点图^[14]。将质量分数统一为同一数量级后, 使用 GraphPad Prism 8.0 绘制复方西羚解毒制剂所含无机元素的指纹图谱及对照图谱。使用 SPSS 21.0 对 16 批复方西羚解毒制剂含测结果进行 Pearson 相关性分析与 PCA 分析, 据初始特征值和累计贡献率提取主成分因子, 对提取的主成分因子进行载荷矩阵, 由负荷量的大小来寻找复方西羚解毒制剂的特征元素。

2.6 元素质量分数测定结果与分析

16 批复方西羚解毒制剂中 45 种无机元素的测定结果见表 3。可以看出复方西羚解毒制剂中无机元素的含量差异很大, K 元素的含量最高, 其平均质量分数为 1 868 mg/kg, 其次含量较高的元素为 Ca, 其平均质量分数为 1 719 mg/kg。这两种元素的含量占全部元素含量的 81.60%。此外, Eu、Tb、Ho、Tm、Lu 与 Hg 元素在复方西羚解毒制剂中的含量低于检测限。而本试验测定的 16 批复方西羚解毒制剂中的 Cu、As、Cd、Hg 与 Pb 均未超过《中国药典 (2020 年版)》中规定的重金属含量限度 (Cu 不得过 20 mg/kg、As 不得过 2 mg/kg、Cd 不得过 1 mg/kg、Hg 不得过 0.2 mg/kg、Pb 不得过 5 mg/kg)^[13]。

在对 16 批复方西羚解毒制剂的无机元素含测结果的进一步分析中, 剔除了含量低于检测限的 Eu、Tb、Ho、Tm、Lu 与 Hg 元素含量数据。不同批次样品的聚类分析与 Heatmaps 绘制结果显示, 可将 16 批次样品分为 3 组, S5 批次的样品超过半数元素含量较高 (尤以 Ce、Nd、Gd、Sm、La、Pr、Ni、Co、Li、Sc、Yb、Er、Y、Dy 较为突出), S11、S12、S13、S14、S15、S16 中 Zn、Al、Ca、Sr、Cd、As、K、V、Fe、Cr 含量较高、而这些元素在 S1、S2、S6、S7、S3、S4、S8、S9、S10 中普遍含量较低, 而 S3、S4、S8、S9、S10 中 B、Si、Sb、Rb、Mn、Ag、Tl、Cu、Ba 含量则普遍较高。结果显示, 复方西羚解毒制剂中不同元素的含量可以分为 5 级, 第 1 级为含量大于 1 000 mg/kg 的 K、Ca 元素占据主要地位, 第 2 级为元素含量在 100 mg/kg 与 400 mg/kg 之间

的 Al、Si、Mn、Fe 元素, 第 3 级为元素含量在 5 mg/kg 与 60 mg/kg 之间的 Sr、Rb、B、Zn、Ba 元素, 第 4 级为元素含量在 0.1 mg/kg 与 5 mg/kg 之间的 Li、V、Cr、Co、As、Mo、Ce、Ni、Cu、Pb、Cs 元素, 以及含量小于 0.1 mg/kg 的 Ag、Cd、In、Sb、La、Pr、Nd、Sm、Gd、Dy、Er、Yb、Tl、Bi、Th、Sc、Y 元素。具体见图 1 和图 2。

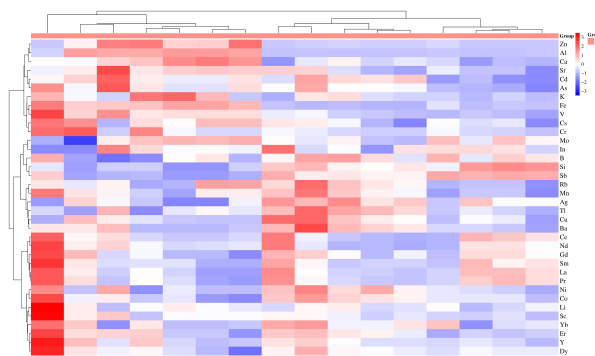


图1 复方西羚解毒制剂无机元素含量热图分析
Figure 1. Heatmap analysis of inorganic element content in Fufang Xiling Jiedu preparation

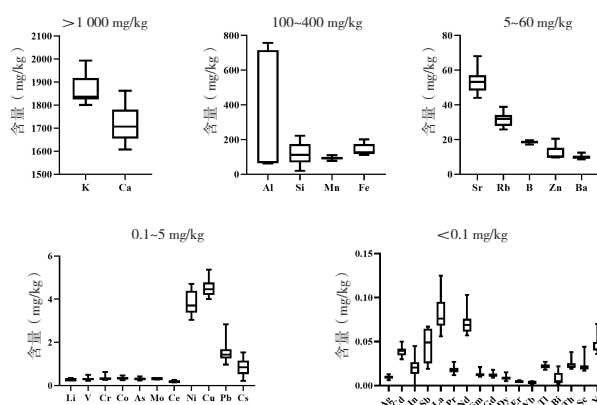


图2 复方西羚解毒制剂无机元素含量箱式图
Figure 2. Boxplot of inorganic element content of Fufang Xiling Jiedu preparation

进一步分析各元素的 Pearson 相关性, 图 3 中各元素的相关矩阵行列显示, 在 741 个不重复的元素配对中以 P 值大小排列, 从中选出相关性最强的 20 对元素 ($P < 0.01$), 其中 Al 与 Zn、Co 与 Dy、Zn 与 Pb、Y 与 Zn、Y 与 Th、La 与 Ce、La 与 Pr、La 与 Sm、La 与 Gd、Ce 与 Pr、Ce 与 Nd、Ce 与 Sm、Pr 与 Sm、Pr 与 Gd、Sm 与 Nd、Sm 与 Gd、Gd 与 Th、Dy 与 Y 呈正相关; Al 与 Sb、Ca 与 Sb 呈负相关。呈正相关的 18 对元素在被元素吸收积累过程中可能具有协同作用, 而呈负相关的 2 对元素在元素被吸收积累过程中可能存在拮抗作用^[11, 15]。

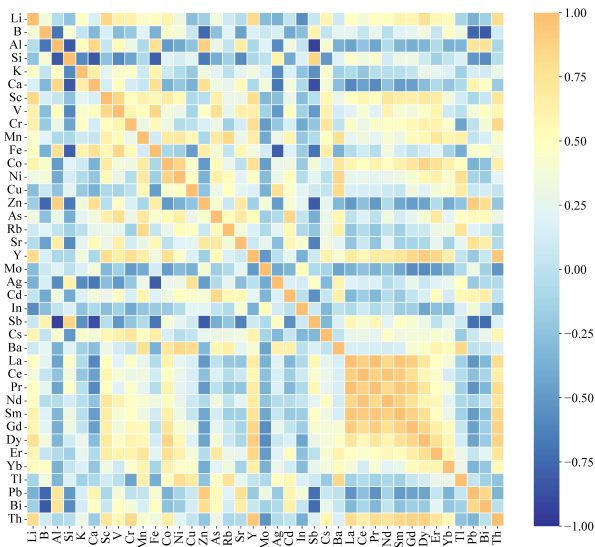


图3 复方西羚解毒制剂Pearson相关性分析

Figure 3. Pearson correlation analysis of Fufang Xiling Jiedu preparation

将不同元素的含量扩大或缩小至同一数量级：K、Ca、Al、Si 缩小 40 倍，Mn、Fe 缩小 10 倍，Sr、Rb、B、Zn、Ba 不变，Li、V、Cr、Co、As、Mo、Ce、Ni、Cu、Pb、Cs 扩大 10 倍，In、Sb、La、Pr、Nd、Th、Sc、Y 扩大 100 倍，Sm、Gd、Dy、Er、Yb、Tl、Bi、Ag、Cd 扩大 1 000 倍，以元素种类为横坐标（标准化后质量分数为纵坐标），得到元素质量分数分布曲线图（图 4）。

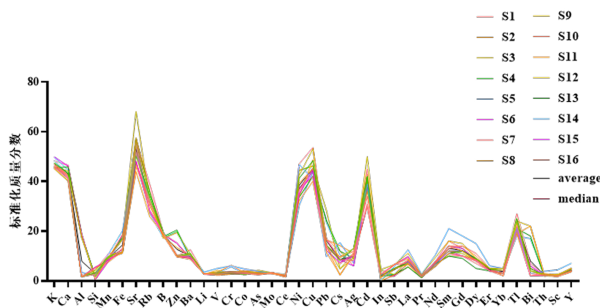


图4 元素质量分数分布曲线图

Figure 4. Element mass fraction distribution curve

将 16 批样品以平均数和中位数分别生成复方西羚解毒制剂指纹图谱，通过 SPSS 软件中夹角余弦法计算 16 批样品与生成的对照图谱的相似度，夹角余弦值接近 1，说明相似程度高（表 4）。由表可见，S1、S3、S4、S6、S7、S8、S9、S10 的指纹图谱与中位数对照图谱的夹角余弦值均大于 0.905，这些批次间均一性较好，由于部分元素含量批次间差异较大（如：Al），所以夹角余弦值出现部分较大差异，但整体趋势较为一致。

表4 复方西羚解毒制剂无机元素指纹图谱相似度分析

Table 4. Similarity analysis of inorganic element fingerprint of Fufang Xiling Jiedu preparation

批号	平均数夹角余弦值	中位数夹角余弦值
S1	0.917	0.952
S2	0.851	0.883
S3	0.865	0.905
S4	0.924	0.976
S5	0.705	0.707
S6	0.889	0.924
S7	0.913	0.949
S8	0.880	0.931
S9	0.877	0.922
S10	0.887	0.934
S11	0.740	0.549
S12	0.651	0.468
S13	0.706	0.507
S14	0.724	0.516
S15	0.850	0.692
S16	0.812	0.676

与图 1 中的聚类分析结果相似，16 批样品可分为 3 组：S5 为第 1 组，S11、S12、S13、S14、S15 与 S16 为第 2 组，S1、S2、S6、S7、S3、S4、S8、S9、S10 为第 3 组，具体见图 5。

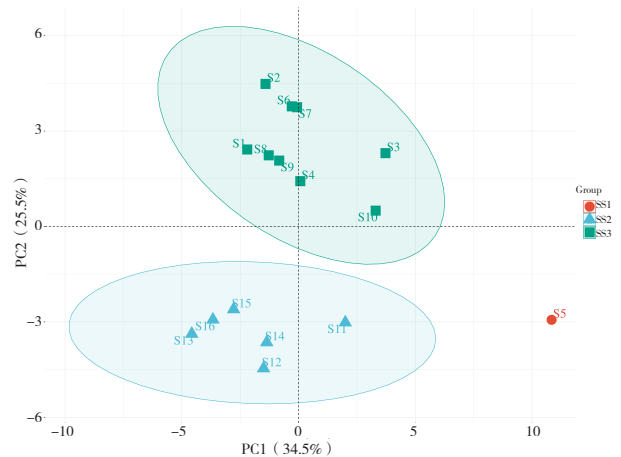


图5 16批复方西羚解毒制剂无机元素的PCA散点图

Figure 5. PCA scatter plot of inorganic elements in 16 batches of c Fufang Xiling Jiedu preparation

在 SPSS 中将无机元素数据进行 PCA 降维处理。根据 Kaiser 准则（特征值大于 1）及累计贡献率准则（累计贡献率达 85% 以上），前 7 个成分的特征值均大于 1，累计贡献率达 95.130%，

说明这 7 个成分可以解释 95.130% 的原始数据变量信息，具体见表 5。因此提取这 7 个主成分的因子进行分析。由表 6 的因子载荷矩阵（按负荷量的大小进行排序）可知，第 1 主成分因子中 Co、Y、Sm、Gd、Dy、Th 的负荷量较大，第 2 主成分因子中 Al、Si、Fe、Sb 的负荷量较大，第 3 主成分因子中 Tl 的负荷量较大，绝对值均在 0.85 以上。所以确定 Co、Y、Sm、Gd、Dy、Th、Al、Si、Fe、Sb、Tl 是复方西羚解毒制剂的特征无机元素。

表5 主成分的初始特征值和贡献率
Table 5. Initial eigenvalue and contribution rate of principal components

主成分	初始特征值		
	合计	方差的%	累积%
1	13.241	33.952	33.952
2	9.967	25.555	59.508
3	6.180	15.847	75.355
4	3.154	8.088	83.443
5	2.216	5.682	89.125
6	1.277	3.275	92.399
7	1.065	2.731	95.130

表6 前7个主成分的因子载荷矩阵
Table 6. Factor loading matrix of the first 7 principal components

元素	主成分						
	1	2	3	4	5	6	7
Li	0.727	0.308	-0.352	-0.434	0.119	-0.097	-0.031
B	0.352	-0.537	0.043	-0.631	0.336	0.187	-0.012
Al	-0.392	0.865	-0.164	0.113	-0.096	0.097	-0.051
Si	0.190	-0.861	0.078	0.264	0.107	-0.011	-0.016
K	0.084	0.578	-0.248	-0.470	0.033	0.131	0.473
Ca	-0.382	0.824	-0.043	-0.328	0.164	0.065	-0.016
Sc	0.766	0.447	-0.095	-0.069	0.300	-0.196	-0.194
V	0.461	0.832	-0.098	0.081	0.216	-0.147	-0.096
Cr	0.561	0.502	-0.397	-0.010	-0.461	0.143	0.142
Mn	0.685	0.311	0.544	-0.125	0.035	0.183	-0.242
Fe	0.064	0.878	-0.420	-0.073	0.175	-0.016	-0.093
Co	0.891	-0.052	0.295	-0.119	0.112	-0.194	0.198
Ni	0.622	-0.006	0.624	-0.122	0.294	-0.272	0.063
Cu	0.321	-0.128	0.743	0.239	-0.253	0.374	0.107
Zn	-0.464	0.813	-0.025	0.254	0.032	0.041	0.055
As	0.405	0.684	0.494	0.113	0.162	-0.212	0.082
Rb	0.203	0.278	0.716	-0.246	0.193	0.274	-0.399
Sr	-0.053	0.760	0.324	0.334	0.302	0.148	0.083
Y	0.914	0.311	-0.111	-0.067	-0.104	0.029	0.116
Mo	-0.564	0.027	-0.125	-0.006	0.672	0.285	0.252
Ag	0.214	-0.549	0.588	0.268	-0.377	0.143	-0.067
Cd	0.132	0.589	0.705	0.047	-0.184	-0.275	0.068
In	-0.308	-0.088	0.221	0.607	0.439	0.214	0.357
Sb	0.380	-0.859	-0.079	0.083	0.169	-0.020	0.039
Cs	0.431	0.583	-0.257	-0.149	-0.044	0.517	-0.241
Ba	0.536	-0.031	0.824	-0.018	-0.071	0.006	0.063
La	0.822	-0.260	-0.356	0.324	0.041	0.090	0.054
Ce	0.723	-0.079	-0.249	0.545	0.247	0.042	-0.182
Pr	0.819	-0.258	-0.365	0.290	0.050	0.096	0.085
Nd	0.749	0.169	-0.280	0.471	0.251	0.082	-0.139
Sm	0.855	-0.112	-0.374	0.268	0.106	-0.071	-0.066
Gd	0.938	-0.092	-0.120	0.187	-0.072	0.083	0.007
Dy	0.936	0.050	-0.084	-0.158	-0.075	-0.150	0.159
Er	0.802	0.353	0.229	0.017	-0.137	-0.065	0.178

续表6

元素	主成分						
	1	2	3	4	5	6	7
Yb	0.653	-0.052	0.205	-0.373	-0.210	0.368	0.207
Tl	0.204	-0.096	0.907	-0.147	0.275	-0.007	-0.016
Pb	-0.436	0.704	0.312	0.383	0.005	-0.010	0.130
Bi	-0.187	0.755	0.174	0.407	-0.395	-0.033	-0.062
Th	0.876	0.201	-0.377	0.024	-0.173	0.023	0.087

3 讨论

本研究采用了 ICP-MS 法测定了复方西羚解毒制剂中 45 种无机元素, ICP-MS 法在中药检测中以其低检出限、精度高、分速度快等多种优势被广泛应用^[16-17]。复方西羚解毒制剂中 Au 和 Ag 一直以来是中药重金属残留检测的重点关注对象^[18], 重金属及有害元素: Pb (均值为 1.62 mg/kg, 小于限值 5 mg/kg)、Cd (均值为 0.038 mg/kg, 小于限值 1 mg/kg)、As (均值为 0.317 mg/kg, 小于限值 2 mg/kg)、Hg (低于检测限 0.001 8 mg/kg, 小于限值 0.2 mg/kg)、Cu (均值为 4.52 mg/kg, 小于限值 20 mg/kg) 含量经检测均符合《中国药典(2020 年版)》的最新规定重金属限值标准^[13], 表明了复方西羚解毒制剂的安全性有所保障。通过一系列分析方法对 16 批样品的含量测定结果进一步可视化、相关性分析与降维处理, Pearson 进行相关性分析筛选出相关性最强的 20 对元素, 通过对元素数据进行 PCA 降维处理, 确定 Co、Y、Sm、Gd、Dy、Th、Al、Si、Fe、Sb、Tl 是复方西羚解毒制剂的特征无机元素。正或负相关性元素对表明这些无机元素在元素吸收累积过程中可能具有一定的协同或拮抗作用。复方西羚解毒制剂元素组成, 其中 K、Ca 含量最高, 占全部元素含量的 81.60%, K 与 Ca 都是人体所需的基本元素, Ca 是人体最丰富的无机成分^[19]。其中 Zn 被发现影响免疫功能, 与过敏原特异性免疫球蛋白 E 水平成负相关^[20]。Ce 已被证实具有预防细菌感染的潜力, 并可与其他金属元素协同起效^[21]。本研究结果可为后续临床用药提供参考。

参考文献

1 曹桂云, 田硕, 庄雪松, 等. UPLC-Q-TOF-MS 法同时测定复方西羚解毒胶囊中 14 个成分[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(3): 402-409. [Cao GY, Tian S, Zhuang XS, et al. Simultaneous determination of fourteen components

in Fufang Xiling Jiedu capsules by UPLC-Q-TOF-MS[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2021, 41(3): 402-409.] DOI: 10.16155/j.0254-1793.2021.03.04.

2 孙晨, 田玉芳, 袁铭兰, 等. 复方西羚解毒胶囊质量标准研究[J]. 食品与药品, 2015, 17(3): 187-189. [Sun C, Tian YF, Yuan ML, et al. Study on quality standard of compound Xiling Jiedu capsules [J]. Food and Drug, 2015, 17(3): 187-189.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-979X.2015.03.010.

3 魏谭军, 陈晓东. 高效液相色谱法测定复方西羚解毒丸中 4 种成分的含量[J]. 医药导报, 2014, 33(12): 1636-1638. [Wei TJ, Chen XD. Determination of the contents of four ingredients in compound Xiling Jiedu pill by high performance liquid chromatography[J]. Herald of Medicine, 2014, 33(12): 1636-1638.] DOI: 10.3870/yydb.2014.12.026.

4 胡言光, 王玉团, 禹晓凤, 等. 复方西羚解毒丸的定性定量方法研究[J]. 中南药学, 2013, 11(8): 619-621. [Hu YG, Wang YT, Yu XF, et al. Qualitative and quantitative study of compound XilingJiedu pills[J]. Central South Pharmacy, 2013, 11(8): 619-621.] DOI: CNKI:SUN:ZNYX.0.2013-08-020.

5 卜桐, 于晓, 张欣芮, 等. 金银花中重金属污染分析及其健康风险评估[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 643-650. [Bu T, Yu X, Zhang XR, et al. Analysis of heavy metal pollution in *Lonicerae Japonicae Flos* and its health risk assessment[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2022, 47(3): 643-650.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20211106.102.

6 王蓉, 郭伟娜, 周中浩, 等. 不同产地甘草中重金属及有害元素含量测定[J]. 山西中医药大学学报, 2021, 22(2): 113-115. [Wang R, Guo WN, Zhou ZH, et al. Determination of heavy metals and harmful elements in *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. from different habitats [J]. Journal of Shanxi University of Chinese Medicine, 2021, 22(2): 113-115.] DOI: 10.19763/j.cnki.2096-7403.2021.02.09.

7 韩赟, 沈夕坤, 沈多荣, 等. 电感耦合等离子体质

- 谱法测定三大主产区金银花中 5 种重金属元素含量 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(11): 1875–1878, 1902. [Han Y, Shen XK, Shen DR, et al. Determination of five heavy metals in *Lonicerae Japonicae* Flos from three main producing areas by inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. Modern Chinese Medicine, 2020, 22(11): 1875–1878, 1902.] DOI: [10.13313/j.issn.1673-4890.20200825011](https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20200825011).
- 8 赵蓉. 我国 8 种中药材重金属污染的系统评价 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- 9 王巧, 于永杰, 王紫怡, 等. 基于 ICP-MS 的不同产地丹参元素差异分析及健康风险评估 [J]. 中药材, 2023, 46(9): 2224–2232. [Wang Q, Yu YJ, Wang ZY, et al. Element difference analysis and health risk assessment of *Salviae Miltiorrhizae* Radix et Rhizoma from different producing areas based on ICP-MS[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2023, 46(9): 2224–2232.] DOI: [10.13863/j.issn1001-4454.2023.09.021](https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2023.09.021).
- 10 洪家顺, 李道成, 刘威, 等. 基于 ICP-MS 法测定不同产地枳壳 28 种无机元素含量分析 [J]. 江西化工, 2023, 39(5): 59–65. [Hong JS, Li DC, Liu W, et al. Determination of 28 inorganic elements in *Fructus Aurantii* from different habitats by ICP-MS method[J]. Jiangxi Chemical Industry, 2023, 39(5): 59–65.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-3103.2023.05.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-3103.2023.05.015).
- 11 韩东, 杜霞, 李林林, 等. 基于 ICP-MS 对肝爽颗粒中 26 种无机元素的分析及质量评价 [J]. 中南药学, 2022, 20(1): 146–153. [Han D, Du X, Li LL, et al. Quality evaluation of 26 inorganic elements in Ganshuang granules based on ICP-MS[J]. Central South Pharmacy, 2022, 20(1): 146–153.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2022.01.027](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2022.01.027).
- 12 奚群华. 基于 ICP-MS 的三种中药中无机元素的分析 [D]. 上海: 上海交通大学, 2020.
- 13 中国药典 2020 年版. 四部 [S]. 2020: 46, 481–482, 520–522.
- 14 Tang D, Chen M, Huang X, et al. SRplot: a free online platform for data visualization and graphing[J]. PLoS One, 2023, 18(11): e0294236. DOI: [10.1371/journal.pone.0294236](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294236).
- 15 陈莹, 王长生, 况刚, 等. 微波消解 ICP-OES 法测定藏药珍宝类药物坐珠达西及其主要矿物药原料中 26 种无机元素及相关性分析 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2346–2352. [Chen Y, Wang CS, Kuang G, et al. Determination and correlation analysis on 26 inorganic elements in Tibetan treasures medicine Zuozhudaxi and major raw mineral material by microwave digestion-ICP-OES[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2016, 47(13): 2346–2352.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2016.13.024](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2016.13.024).
- 16 杨晓东, 李国卫, 吴文平, 等. 基于灰色关联度与 TOPSIS 模型分析不同配伍比例的知母对石膏中 6 种无机元素溶出的影响 [J]. 中国药师, 2023, 26(11): 346–354. [Yang XD, Li GW, Wu WP, et al. Effects of anemarrhenae rhizoma on the dissolution of 6 inorganic elements in Gypsum Fibrosum under different compatibility ratio based on grey correlation analysis and TOPSIS model[J]. Chinese Pharmacist, 2023, 26(11): 346–354.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202209417](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202209417).
- 17 李芝奇, 郭思敏, 范琦琦, 等. 硫黄中 5 个重金属元素的检测及限量标准的建立 [J]. 中国药师, 2022, 25(10): 1844–1848. [Li ZQ, Guo SM, Fan QQ, et al. Content determination and limited standard establishment of five heavy metal elements in sulfur[J]. Chinese Pharmacist, 2022, 25(10): 1844–1848.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.10.032](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.10.032).
- 18 左甜甜, 申明睿, 张磊, 等. 中药中重金属及有害元素限量标准的制定及有关问题的思考 [J]. 药物分析杂志, 2023, 43(4): 701–711. [Zuo TT, Shen MR, Zhang L, et al. Formulation of limit standards for heavy metals and harmful elements in TCMs and related reflections[J]. Journal of Pharmaceutical Analysis, 2023, 43(4): 701–711.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2023.04.20](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2023.04.20).
- 19 Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, et al. The essential metals for humans: a brief overview[J]. J Inorg Biochem, 2019, 195: 120–129. DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2019.03.013](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.03.013).
- 20 Seo HM, Kim YH, Lee JH, et al. Serum zinc status and its association with allergic sensitization: the fifth korea national health and nutrition examination survey[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 126–137. DOI: [10.1038/s41598-017-13068-x](https://doi.org/10.1038/s41598-017-13068-x).
- 21 Qi M, Li W, Zheng X, et al. Cerium and its oxidant-based nanomaterials for antibacterial applications: a state-of-the-art review[J]. Front Mater, 2020, 7: 1–26. DOI: [10.3389/fmats.2020.00213](https://doi.org/10.3389/fmats.2020.00213).

收稿日期: 2024 年 03 月 13 日 修回日期: 2024 年 04 月 30 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳