

Lonestar 分析仪快速测定中药材及饮片中二氧化硫的残留量

(睿科仪器有限公司)

摘要：建立硫熏中药材中及饮片二氧化硫(SO_2)残留的快速检测方法。采用高场非对称离子迁移谱(FAIMS)技术快速检测中药中的 SO_2 ，利用亚硫酸盐与硫酸反应产生 SO_2 的原理，对多种中药材进行检测，定量其 SO_2 含量。并用质谱法和2010年版《中国药典》方法分别进行定性和定量验证。FAIMS法可对中药中 SO_2 进行快速定性并定量， SO_2 的线性范围是1.0~50 mg/L ($r = 0.9982$)，检出限是5.0 mg/kg，回收率在77.1~88.7%，RSD为0.5~4.9% ($n = 6$)。该法测定结果与国标法对比无显著性差异。方法可靠、简便、快速、灵敏，适用于中药材 SO_2 残留量的快速定性和定量筛选测定。

关键词：高场非对称离子迁移谱；二氧化硫；中药材；快速检测

前言：

硫磺熏蒸是中药材加工、养护的传统工艺之一。采用硫磺熏蒸的方法，可以使中药材保持干燥，达到防霉、防虫蛀、抑制褐变，长期贮存的目的。同时具有漂白护色的功效，使熏蒸后的药材外观颜色更加鲜亮，符合了大众审美需求^[1]。一些不法商家为追求商业利益，使用超量硫磺熏蒸中药材，致使中药材中 SO_2 残留严重，影响药材疗效并危害人体健康。因此有必要对药品中 SO_2 残留量进行检测。中国国家药典委员会于2011年规定山药、牛膝、粉葛等11种中药材及其饮片的 SO_2 残留量不得超过400 mg/kg；其他中药材及其饮片的 SO_2 残留量不得超过150 mg/kg^[2]，从2013年12月1日起，《中华人民共和国药典》2010年版第二增补本正式执行，新的《药典》首次对中药材及饮片 SO_2 残留限量做出了明确规定：除了矿物来源的中草药材，中药材及饮片中亚硫酸盐残留量不得超过150 mg/kg。

目前，中药材的 SO_2 残留量的检测方法主要有《中国药典》收载的酸蒸馏-碘滴定法^[3]、离子色谱法^[4, 5]，气相色谱法^[6, 7]，光谱法^[8-10]。这些方法在亚硫酸盐的检测中均有一定的应用，但各有优缺点。碘滴定法无需大型分析仪器，操作简便，但方法专属性较差，受操作者主观影响大；离子色谱法和气象色谱法均具有专属性高的优点，但都需大型分析仪器，实验成本较高，并且后者会有吸附现象，重现性较差；光谱法影响因素较多，且吸收液含汞量高，容易造成环境污染。这些方法应用于中药材中 SO_2 的检测中存在的局限性或不足，有待进一步优化、完善。因此，建立一种准确、快速、有效、灵敏的检测中药材中 SO_2 残留量的方法，已成为当前中药材质量控制的重要任务之一。

高场非对称离子迁移谱(High-Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometry, FAIMS)是在传统的离子迁移谱技术基础上发展起来的一种气相离子分离检测技术。它是利用离子在射频高压电场下迁移率呈非线性变化的特点，实现物质种类和浓度的检测^[11, 12]。FAIMS谱仪主要由非对称波形射频电源、离子源、迁移管、检测器和信号处理电路等组成，其工作原理如图1所示。待测样品分子进入离子源被电离，离子以一定的初速度进入迁移区，受到非对称波形电压及补偿电压产生的电场共同作用。直流补偿电压在一定范围内扫描，只有符合一定补偿电压的离子才能通过迁移区到达离子检测器，而其它种类的离子因撞到迁移区电极被中和吸收。通过迁移区的离子到达检测器，从而形成相应的离子迁移谱图。由于FAIMS技术利用高频非对称交变电场来过滤离子，极大的提高了仪器分辨率，缩短检测时间，并且突破了单次单模式的检测限制，灵敏度高。其独特的芯片技术实现了体积小、成本低、能耗低的优点。FAIMS技术在危险品和毒品分析^[13, 14]、生物医药^[15, 16]、环境检测^[17]等诸多领域广泛应用。

本研究工作是基于亚硫酸盐与硫酸反应产生 SO_2 的原理，将FAIMS技术应用于中药中 SO_2 的检测，旨在建立一种用于快速检测中药材中 SO_2 的方法，以提高药材的安全质量监测水平，确保中药材质量和用药安全。

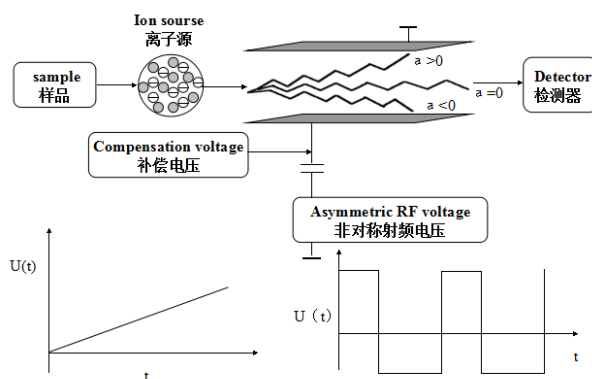


图1 高场非对称离子迁移谱的工作原理图

1 实验仪器与试药

1.1 仪器

FAIMS谱仪，采用 ^{63}Ni 放射源作为电离源；FAIMS芯片大小为 $7 \times 7 \text{ mm}$ ，单个迁移沟道深度为 $300 \mu\text{m}$ ，宽度为 $35 \mu\text{m}$ ；芯片迁移区长度 3.25 mm ，宽度 2.5 mm 。FAIMS 芯片的原理示意图见图2。FAIMS的射频电场强度最高可达 61100 V/cm ，频率为 25 MHz ，直流补偿电压扫描范围为 $-6 \sim +6 \text{ V}$ ；电子天平，Precisa 生产；粉碎机(永康市荣浩工贸有限公司)；安捷伦7890-5975型气相色谱-质谱联用仪；KQ-800KDB型超声波(昆山市超声仪器有限公司)。

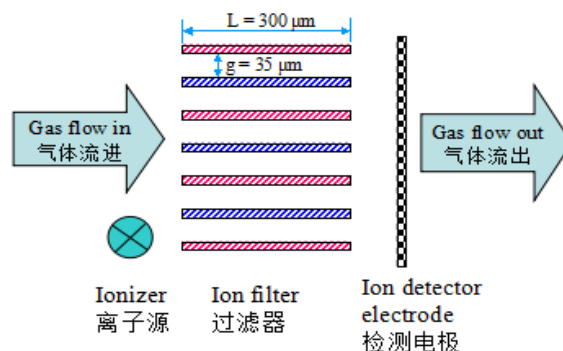


图2 FAIMS 芯片的原理示意图

1.2 药材

山药、牛膝、黄芪、白术、白芷、当归、板蓝根、金银花、白菊花、生甘草、白芍、党参、地黄、枸杞、赤芍、付岑、附子、黄芩、麦冬、天冬、苦杏仁、制白附子等中药材均来源于药材市场。

1.3 试剂

浓硫酸，阿拉丁试剂（上海）有限公司；载气为空气压缩机产生的连续稳定的空气，经活性炭、分子筛过滤；可溶性淀粉、碘标定溶液（ 0.01204 mol/L ），国药化试有限公司；亚硫酸钠（纯度99%），天津市大茂化学试剂厂；水为超纯水，成都品成科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 FAIMS 分析条件

实验采用动态顶空法进样，利用 FAIMS 谱仪对中药中二氧化硫进行检测。精密称取中药粉末均为 0.1 g 置于金属管中，然后用移液枪加入 $5\% (\text{v/v})$ $300 \mu\text{L}$ 的硫酸溶液，将金属管放入顶空进样装置中，通入载气，控制载气流速为 1.6 L/min 。载气将顶空装置中的样品带入 FAIMS 谱仪中进行检测。FAIMS 检测流程

如图 3 所示。测试压强为 100 kPa，射频电场强度（DF）范围设定为最大电场强度的 20%~ 55%，补偿电压范围为-6~ +6 V。

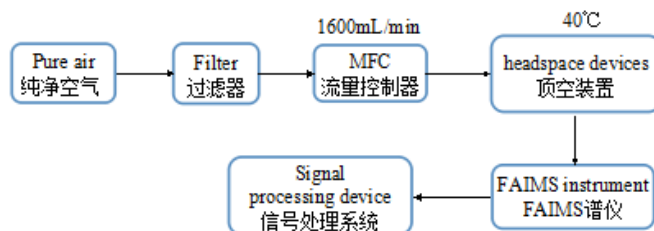


图3 FAIMS 检测流程

2.2 对照品溶液制备

精密称量亚硫酸钠 1.0000 g，加超纯水溶解转移至 100 mL 容量瓶中，配置成 10000 mg/L 的标准溶液。精密称量该溶液 5 g 用于滴定分析计算亚硫酸钠溶液含有的 SO_2 的量，用于模拟中药材 SO_2 的测定实验。

3 方法学验证

3.1 专属性试验

以空白载气为背景，未加硫酸的空白中药粉末0.1 g为对照，按照上述“2.1”方法进行FAIMS检测，考察方法专属性，结果显示空白中药对 SO_2 检测无干扰，方法专属性良好。中药对照品谱图和 SO_2 谱图分别如图4(a)，(b)所示，图4(c)为在场强为37%下，中药和 SO_2 的对比图。

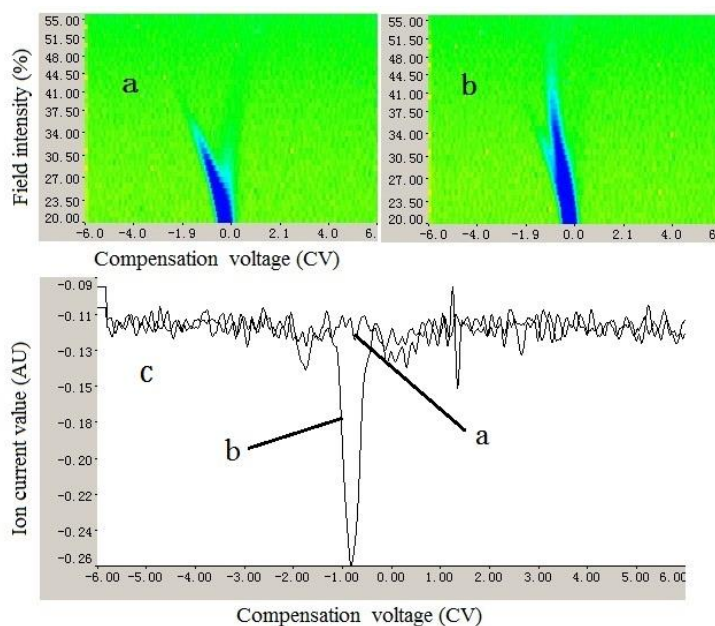


图4 中药和二氧化硫FAIMS谱图

3.2 线性范围和检出限

配置一系列含 SO_2 分别为：1、5、10、20 和 50mg/L 的标准溶液。进行 FAIMS 检测分析，绘制标准曲线，以试样质量浓度（mg/L）为横坐标，以离子电流强度（A.U.）为纵坐标，进行回归分析。FAIMS 检测 SO_2 离子电流强度与浓度关系见图 5。结果表明，在射频电场强度 DF 为 37% 处， SO_2 离子电流强度随着浓度的增加而增加，在 1~ 50 mg/L 范围内呈良好的线性关系，回归方程为 $y = 0.0380x + 0.0343$ ，相关系数为

0.9982。检出限为 5 mg/kg。

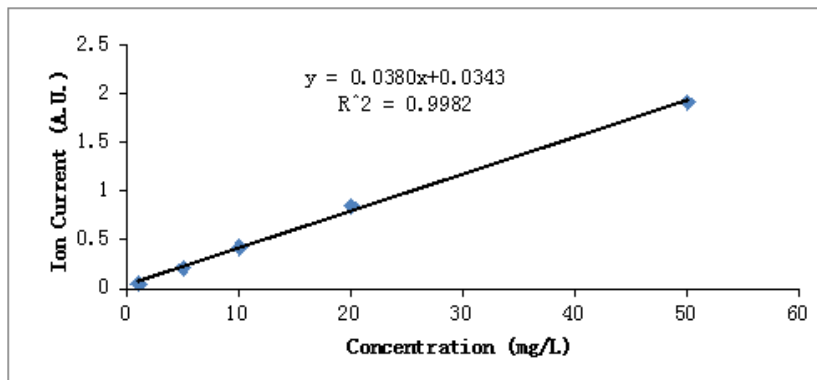


图 5 SO₂ 离子电流强度与浓度关系

3.3 精密度试验

对含有 SO₂ 的几种中药进行精密度测试，在上述 FAIMS 分析条件下，连续采集信号 6 次，记录离子电流值，板蓝根、白术、白芷、当归、党参和生甘草六种中药的进样 6 次离子电流值的 RSD 分别为 0.93%、1.99%、0.48%、0.84%、0.53% 和 2.73%，表明仪器精密度良好。

3.4 稳定性试验

取同一供试品中药粉末，分别在 0、2、4、8、10、12、24 h 进样，进样前加入 5%(v/v)，300 μL 的硫酸溶液，用 FAIMS 谱仪进行检测，以离子电流值计算，结果板蓝根、白术、白芷、当归、党参和生甘草六种中药离子电流值的 RSD 分别为 0.92%、2.27%、0.90%、1.15%、0.47% 和 2.10%，表明供试品在 24 h 内稳定。

3.5 重复性试验

选取含有 SO₂ 的几种中药材，按照本方法重复测定 6 次，考察了方法的精密度。检测结果见表 1。中药材六份数据的 RSD 分别为 1.00%，2.35%，0.53%，0.96%，0.54% 和 3.66%，表明方法重复性良好。

表 1 重复性实验

编号 (No.)	含量(content)/ mg/kg					
	板蓝根 (radix isatidis)	白术 (bighead atractylodes rhizome)	白芷 (angelica dahurica)	当归 (angelica sinensis)	党参 (codonopsis pilosula)	生甘草 (fresh licorice)
1	12.41	4.96	8.57	5.98	43.38	2.60
2	12.24	5.18	8.62	6.02	43.76	2.80
3	12.48	5.14	8.67	6.09	43.39	2.75
4	12.52	4.88	8.64	6.12	43.54	2.72
5	12.27	5.12	8.65	6.01	43.52	2.59
6	12.53	5.00	8.56	5.99	43.05	2.57
均值 (average)	12.41	5.05	8.62	6.03	43.44	2.67
RSD/%	1.00	2.35	0.53	0.96	0.54	3.66

3.6 回收率考察

公司：睿科仪器（厦门）有限公司
电话：0592-5800190
传真：0592-5800191
联系人：朱世超

地址：厦门火炬高新区创业园伟业楼 N206A 室
网址：<http://www.reeko.cn>
邮箱：info@reeko.cn
手机：18625137775

取中药粉末 0.1 g，按低、中、高质量浓度分别精密加入对照品溶液，按“2.1”检测方法进样分析，测定结果见表 2。

表 2 加标回收率及相对标准偏差 (n=6)

中药材 (Chinese herbal medicine)	加入量 (added)/ mg/kg	测得量 (measured)/mg/kg						平均 回收率 (average recovery)/ %	RSD/ %
		1	2	3	4	5	6		
板蓝根	25	19.51	19.57	18.61	19.66	19.65	19.49	77.7	2.1
(radix	50	41.17	42.03	42.15	42.43	42.44	41.89	84.0	1.1
isatidis)	250	217.4	211.8	219.2	217.6	217.7	219.8	86.9	1.3
白术	25	19.57	19.77	19.55	19.48	19.62	19.60	78.4	0.5
(bighead	50	41.89	43.01	43.22	43.43	42.11	41.98	85.2	1.6
atractylode	250	213.3	213.9	213.0	211.0	212.7	211.9	85.1	0.5
s rhizome)									
白芷	25	19.09	19.47	19.38	19.81	19.52	19.33	77.3	1.9
(angelica	50	40.89	39.78	39.81	39.75	39.93	39.27	79.8	1.3
dahurica)	250	209.3	208.0	209.5	211	206.5	213.0	83.8	1.1
当归	25	19.02	19.21	19.25	19.29	19.12	19.07	77.6	0.6
(angelica	50	42.33	42.15	42.11	42.91	42.84	42.66	85.0	0.8
sinensis)	250	210	211.6	217.5	219	209	205.7	84.8	2.4
党参	25	19.08	19.73	19.79	19.69	19.56	19.55	78.3	1.3
(codonopsi	50	44.55	44.56	45.01	43.22	44.33	44.39	88.7	1.4
s pilosula)	250	209	209.5	209.5	209.7	213	206.4	83.8	1.0
生甘草	25	19.71	19.77	19.74	19.66	19.55	19.81	78.2	2.1
(fresh	50	40.5	40.73	39.87	39.64	41.07	41.11	80.9	1.5
licorice)	250	202	201	198	189	176.5	189.3	77.1	4.9

4 样品测定

4.1 FAIMS 测定

分别取山药、牛膝、黄芪、白术、白芷、当归、板蓝根、金银花、白菊花、生甘草、白芍、党参、地黄、枸杞、赤芍、付岑、附子、黄芩、麦冬、天冬、苦杏仁、制白附子等 22 种样品粉末各 0.10 g，加入 5% (v/v)，300 μ L 的硫酸溶液后进样分析。测定结果板蓝根、白术、白芷、当归、党参和生甘草等 6 种中药材中 SO₂ 超标，含量分别为 767.5、318.2、514.1、359.5、2604.2 和 156.1 mg/kg，其他样品均未检测出二氧化硫。

4.2 与药典方法比较

按照《中国药典》2010 年版（一部附录 IX U）“二氧化硫残留量测定法”操作。采用酸蒸馏碘滴定法对上述中药进行测定，测定结果与 FAIMS 测定结果无显著性差异，证明方法的可靠性。因此所建立的方法无需复杂的前处理过程，检测时间短，灵敏度高，在中药 SO₂ 检测中有更大优势。

5 结果与讨论

5.1 酸的选择

公司：睿科仪器（厦门）有限公司
电话：0592-5800190
传真：0592-5800191
联系人：朱世超

地址：厦门火炬高新区创业园伟业楼 N206A 室
网址：<http://www.reeko.cn>
邮箱：info@reeko.cn
手机：18625137775

实验考察了盐酸、硝酸、磷酸和硫酸对检测的影响。检测结果发现只有磷酸和硫酸对 SO_2 检测没有干扰，并且硫酸反应效果更好。进一步优化了硫酸的体积和浓度，最终选择 5%(v/v)，300 μL 的硫酸为最佳反应条件。

5.2 流量的选择

考察了载气流速为 1000~ 2000 mL/min 对检测效果的影响，实验结果表明，1600mL/min 最佳流速。

5.3 质谱定性验证

用气密针取中药与酸反应产生的气体进入 FAIMS 仪器前进行质谱定性分析，进样 2 μL ，质谱结果如下：图 6(a)为气体的质谱总离子流图(TIC)，其中 8.355 min 处的全扫描质谱图为图 6(b)，图 6(c)为标准质谱图库 SO_2 ，图 6(b)和图 6(c)相同，证明该气体为 SO_2 ，则进入 FAIMS 分析的气体为 SO_2 。

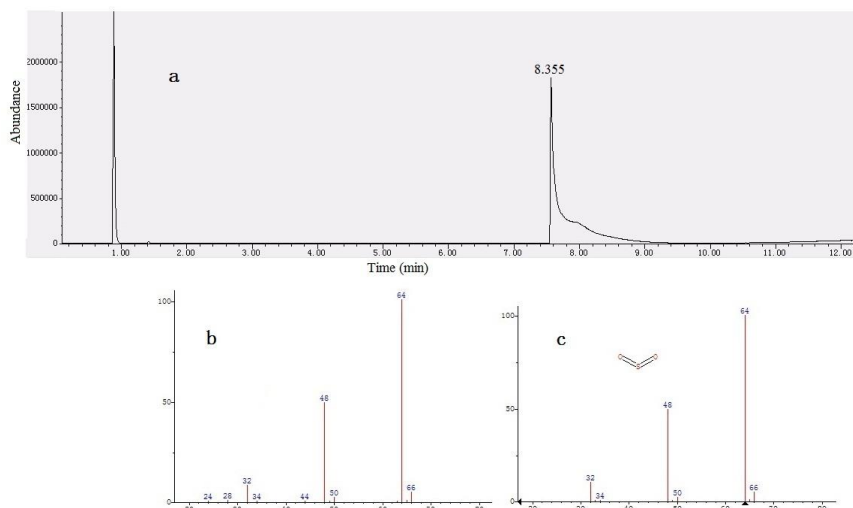


图 6 二氧化硫色谱、质谱图

5.4 小结

本实验建立的方法能够快速灵敏的检测中药中 SO_2 ，具有反应时间短、药材前处理简单、灵敏度高优点，非常适用于中药材 SO_2 残留量的快速定性或定量筛选测定，测定结果与国标法对比无显著性差异，方法可靠。为中药材的生产质量监控提供实用、灵敏的快速检测方法，对确保临床用药安全具有重要意义。

References

- 1 WU Yue(吴越), MEI Xue-yan(梅雪艳), WANG Yu(王玉), Determination method of sulfur dioxide in traditional chinese medicine(硫磺熏蒸的中药材中二氧化硫残留量的检测方法)[J]. *Central South Pharm* (中南药学), 2012, 10(2): 127
- 2 SUN Lei(孙磊), JIN Hong-yu(金红宇), MA Shuang-cheng(马双成), LIN Rui-chao(林瑞超). Determination method and maximum residue limit of sulfur dioxide in traditional chinese medicine(中药中二氧化硫残留的检测方法与最大残留限量分析)[J]. *Drug Stand Chin*(中国药品标准), 2012, 13(1): 16
- 3 ChP(中国药典)[S]. 2010. Vol I (一部): 2012
- 4 RAO Yi(饶毅), LIU Ling(刘玲), LIU Qiong(刘琼), et al. Evaluation of uncertainty in detection of sulfur dioxide in rhei radix Et rhizoma by Ion Chromatography(离子色谱法测定大黄药材中二氧化硫残留量的不确定度评价)[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2011, 17(22): 32
- 5 WANG Xin-mei(王欣美), XIA Jing(夏晶), et al. Determination of sulfur dioxide in traditional Chinese medicine by alkaline solution extraction and ion chromatography(碱性溶液提取-离子色谱法测定中药中二氧

- 化硫残留量)[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2011, (19): 2656
- 6 WANG Xiao-yun(王晓云), GONG Han-qing(龚汉卿), WANG Ming-lin(王明林), et al. Use top-gas chromatography to determine the content of sulfite in the jujube(顶空气相色谱法测定膨化大枣中的亚硫酸盐含量)[J]. *Shandong Cheml Indust*(山东化工), 2007, 36, 36
- 7 LIN Tao(李涛), LIN Fang(林芳), et al. Determination of residual sulfur dioxide in Chinese herbal pieces by Gas chromatography(顶空气相色谱法检测中药饮片中的二氧化硫)[J]. *Chin Pha* (中国药业), 2010, 19(24): 32
- 8 Li Qian Yin, Dong Xing Yuan and Min Zhang. Determination of sulfite in water samples by flow injection analysis with fluorescence detection[J]. *Chin Chem Letter*, 2010, 21(12): 1457
- 9 Zhan XQ, Li DH, Zheng H, et al. Fluorimetric determination of sulfite by the co-quenching effect of form aldehyde and sulfite on the fluorescence of tetrasubstituted amino aluminum phthalocyanine[J]. *Anal Chim Acta*, 2001, 448(1-2): 71
- 10 PENG Yue(彭越), CHEN H-ping(陈鸿平), YIN Ling(银铃), et al. Establishment of rapid detection method for sulfur dioxide residues in chinese herbal medicines (中药材二氧化硫残留快速检测方法的建立)[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2013, 19(8): 44