

ICP-MS 测定注射用重组人凝血因子 VIII-Fc 融合蛋白中 7 个元素的迁移量

丁豪

(上海市食品药品包装材料测试所, 上海 201203)

摘要 **目的:**建立电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定注射用重组人凝血因子 VIII-Fc 融合蛋白中钴(Co)、砷(As)、溴(Br)、镉(Cd)、锑(Sb)、钡(Ba)、铅(Pb)的迁移量,并对相容性长期放置的样品进行定量分析。**方法:**样品加纯化水 0.75 mL,倒置复溶 4 h 后,用纯化水定容至 5 mL,采用标准加入法测定待测溶液中 7 个元素的含量。ICP-MS 工作参数:射频功率为 1 550 W,采样深度为 10.0 mm,载气(氩气)流量为 0.50 L·min⁻¹,雾化器泵速为 0.30 r·s⁻¹,雾化室温度为 2 °C,稀释气流量为 0.74 L·min⁻¹,重复取样次数 3 次,分析模式为全定量。**结果:**各元素在各自的检测质量浓度范围内线性关系良好,元素加标回收率在 92.0%~101.8%,应用于各加速放置点样品的检测时,除 Br 元素含量略有增长(增长迁移量分别为 43.2、68.7、66.8 ng·mL⁻¹)外,其余 6 个元素含量均远小于规定限度。**结论:**经方法学验证,本方法结果可靠,可用于注射用重组人凝血因子 VIII-Fc 融合蛋白样品中 7 个元素的迁移量测定。

关键词:电感耦合等离子体质谱;注射用重组人凝血因子 VIII-Fc 融合蛋白;元素杂质;相容性;迁移量

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2024)08-1437-06

doi: 10.16155/j.0254-1793.2023-0531

Determination of migration of 7 elements in recombinant human coagulation factor VIII-Fc fusion protein for injection by ICP-MS

DING Hao

(Shanghai Food and Drug Packaging Material Control Center, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To establish an inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method for the determination of migration Co, As, Br, Cd, Sb, Ba and Pb in recombinant human coagulation factor VIII-Fc fusion protein for injection, and to quantitatively analyze the compatibility of long-term stored samples. **Methods:** After adding 0.75 mL of water to the sample for 4 h, the purified water was filled to 5 mL, and the contents of 7 elements in the solution were determined by standard addition method. The working parameters of ICP-MS: radio frequency (RF) power of 1 550 W, sampling depth of 10.0 mm, carrier gas flow rate of 0.50 L·min⁻¹, atomizer pump speed of 0.30 r·s⁻¹, atomization chamber temperature of 2 °C, dilution gas flow rate of 0.74 L·min⁻¹, repeated sampling times of 3 times, analysis mode of full quantitative. **Results:** The linear relationship of each element was good in the concentration range of the detected mass, and the recoveries of

作者 Tel:13641986090; E-mail: dingsir662@163.com

the element added were 92.0%–101.8%. When applied to the determination of the samples at each accelerated placement point, the increased migration amounts were 43.2, 68.7 and 66.8 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively, except the element content of Br increased slightly. The contents of the remaining 6 elements were far below the prescribed limit. **Conclusion:** The method is reliable and can be used for the determination of migration of 7 elements in recombinant human coagulation factor VIII – Fc fusion protein for injection.

Keywords: inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP – MS); recombinant human coagulation factor VIII – Fc fusion protein for injection; elemental impurity; package compatibility; migrating migration

人凝血因子 VIII (human coagulation factor VIII, FVIII) 是人体内源性凝血系统级联反应中的一个重要因子,由肝脏中的肝窦内皮细胞和血管内皮细胞合成,是一种相对分子质量较大,由多肽前体演变而成活性杂合双体的糖蛋白,在止血过程中发挥着至关重要的作用^[1-3]。由于 FVIII 缺乏引起的血友病 A (haemophilia A),是临床上较为普遍的血友病类型,约占血友病患者总数的 80%,其中,男性发病率约为 1/5 000^[4]。血友病 A 目前尚无法根治,FVIII 进行替代治疗是现在的主要治疗方法^[5]。FVIII 是从健康人血浆中提取制备的一种血液制品,但是近年来,由于血浆来源紧张以及血源类产品有潜在传播病毒的风险,重组人凝血因子 VIII (recombinant coagulation factor VIII, rFVIII) 注射剂产品开始被研究生产并用于临床治疗^[6-8]。rFVIII 通过基因重组技术获得,可有效降低人或动物来源成分,从而降低免疫原性及病毒污染的可能,提高产品的安全性^[9]。rFVIII 用于血友病 A,主要是在纠正或预防出血,急诊或择期手术中,可以起到暂时代替缺失的凝血因子的作用。目前,rFVIII 注射剂通常为冻干粉针剂,主要采用硼硅管制注射剂瓶和卤化丁基橡胶塞进行包装。本文采用 ICP – MS 法测定注射用 rFVIII – Fc 融合蛋白中可能从玻璃迁移的钴 (Co)、砷 (As)、镉 (Cd)、锑 (Sb)、钡 (Ba)、铅 (Pb) 6 个元素,以及可能从溴化丁基橡胶塞中迁移的溴 (Br) 元素的迁移量。该方法操作简便,准确可靠,专属性强,可对注射用重组人凝血因子 VIII – Fc 融合蛋白中可能迁移的重金属元素进行监控,为注射用重组人凝血因子 VIII – Fc 融合蛋白的风险监控及相容性研究提供技术参考。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 8900 型等离子体质谱仪,安捷伦科技

有限公司; Binder FD240 恒温干燥箱和 Binder KBF – 720 恒温恒湿箱,宾得公司; Milli – Q 制水机,默克公司。

1.2 试药

Co、As、Cd、Sb、Ba、Pb 6 个元素的混合标准溶液 ($100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 国家钢铁材料测试中心钢铁研究总院,批号 21DC302); Br 标准溶液 ($100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 中国计量测试技术研究院,批号 1904); 硝酸 (65%, Merck 公司,批号 Z235341122); 纯化水 (电阻率为 $18 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$)。

1.3 样品

3 批厂家提供的注射用 rFVIII – Fc 融合蛋白样品,批号分别为 107201704Z01B、107201704Z02B、107201705Z01B,规格为 250 IU。根据药品相容性指导原则,按照加速放置条件 ($15 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$),放置加速 3、6 个月。

2 方法与结果

2.1 ICP – MS 测试条件

以氩气为载气,氦气为碰撞气,取调谐溶液对仪器条件进行优化,参数为:功率 1 550 W,采样深度 10.0 mm,载气流量 $0.50 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,雾化器泵速 $0.30 \text{ r} \cdot \text{s}^{-1}$,雾化室温度 $2 \text{ }^\circ\text{C}$,稀释气流量 $0.74 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,重复取样 3 次,分析模式为全定量,测定时选取的元素质量数为 ^{59}Co 、 ^{75}As 、 ^{81}Br 、 ^{111}Cd 、 ^{121}Sb 、 ^{137}Ba 、 ^{208}Pb 。其中, ^{59}Co 以 ^{45}Sc 作为内标, ^{75}As 、 ^{81}Br 以 ^{72}Ge 作为内标, ^{114}Cd 以 ^{115}In 、 ^{121}Sb 、 ^{137}Ba 作为内标, ^{208}Pb 以 ^{103}Rh 作为内标,各元素的质谱图见图 1。

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液 取 6 个元素混合标准溶液 ($100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 1.0 mL 和 Br 元素的标准溶液 ($100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 1.0 mL,置 100 mL 量瓶中,用纯化水稀释至刻度,得到质量溶液为 $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的混合

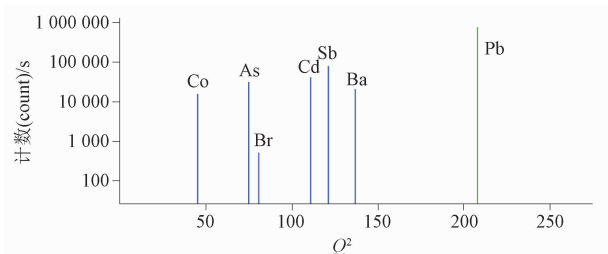


图1 质谱图

Fig. 1 Mass spectrum

标准溶液。取混合标准溶液 0.1、0.5、1.0、2.0、2.5、5.0、10.0 mL, 分别置 100 mL 量瓶中, 用纯化水稀释

至刻度, 得到质量浓度分别为 1、5、10、20、25、50、100 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 取样品 1 瓶, 加纯化水 0.75 mL 复溶, 常温避光倒置 4 h 后, 转移至 5 mL 量瓶中, 用纯化水定容至刻度, 待测, 同法制备 2 份。

2.3 方法学验证

2.3.1 线性关系考察 取“2.2.1”项下系列浓度对照品溶液进行测定, 以元素响应值 Y 作为纵坐标, 元素质量浓度 X 作为横坐标, 进行线性回归。结果见表 1, 各元素在线性范围内精密度与稳定性较好。

表1 线性关系、检测限及定量限结果

Tab. 1 The results of linear relation, LOD and LOQ

元素 (element)	线性范围 (linear range)/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回归方程 (regression equation)	r	LOD/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	LOQ/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
Co	1 ~ 100	$Y = 8.609 \times 10^{-2} X + 1.038 \times 10^{-3}$	0.999 8	0.002	0.006
As	1 ~ 100	$Y = 1.114 \times 10^{-2} X + 6.113 \times 10^{-4}$	1.000	0.006	0.021
Br	10 ~ 1 000	$Y = 2.930 \times 10^{-4} X + 8.868 \times 10^{-4}$	0.999 9	2.775	9.250
Cd	1 ~ 100	$Y = 4.783 \times 10^{-3} X + 1.860 \times 10^{-4}$	0.999 9	0.003	0.009
Sb	1 ~ 100	$Y = 3.507 \times 10^{-3} X + 1.037 \times 10^{-4}$	0.999 9	0.008	0.027
Ba	1 ~ 100	$Y = 1.009 \times 10^{-3} X + 7.463 \times 10^{-5}$	0.999 6	0.026	0.088
Pb	1 ~ 100	$Y = 8.393 \times 10^{-3} X + 8.207 \times 10^{-4}$	0.999 7	0.004	0.013

2.3.2 检测限与定量限 取纯化水平行测定 10 次。根据 $C = 3Sb/k$ 得到元素检测限, $C = 10Sb/k$ 得到元素定量限, 结果见表 1。

2.3.3 精密度试验 取“2.2.1”项下 20 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液, 连续测定 6 次, 计算 RSD。结果显示, Co、As、Br、Cd、Sb、Ba、Pb 的精密度 RSD 分别为 0.80%、0.080%、3.4%、0.53%、0.45%、0.89% 和 0.79%, 精密度良好。

2.3.4 回收率及重复性试验 取批号为 107201704Z01B 的样品 6 瓶, 分别精密加入 1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的混合标准溶液 1.0 mL, 用纯化水稀释定容至 20 mL, 即得 20 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的加标样品, 进行测定, 计算平均回收率, 结果见表 2。因样品中部分元素含量低于检测限, 故本试验的重复性用 6 次回收率测定值的 RSD 表示。

2.3.5 稳定性试验 任意取回收率项下的 1 瓶加标样品, 在测定完后放置 24 h 后再次测定, 计算 RSD, 结果显示, Co、As、Br、Cd、Sb、Ba、Pb 的 RSD 分别为

表2 回收率与重复性 ($n=6$)

Tab. 2 Recoveries and RSDs

元素 (element)	平均回收率 (average recovery)/%	重复性 (repeatability) RSD/%
Co	95.1	1.4
As	95.2	2.8
Br	92.2	4.8
Cd	95.4	0.36
Sb	101.6	0.62
Ba	101.8	1.6
Pb	92.0	0.40

2.5%、2.1%、2.1%、2.9%、2.9%、3.6% 和 2.4%, 稳定性良好。

2.3.6 样品测定 取各批次样品的供试品溶液进行测定, 结果见表 3。根据 ICH-Q3D 的有关要求, As、Cd、Pb 为 1 类元素, Co 为 2A 类元素, Sb、Ba 为 3 类元素, 如通过注射给药途径进入人体, As、Cd、Pb、Co、Sb、Ba 的日允许暴露量 (PDE) 分别为不得超过

15、2.5、5、90、700 $\mu\text{g}^{[10-12]}$ 。注射用 rFVIII - Fc 融合蛋白每日最大用量为 16 瓶,按照 30% PDE 计算日摄入量控制阈值,每瓶用纯化水稀释定容至 5 mL 后测定,故限度为 As 不得超过 56.25 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, Cd 不得超

7.5 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, Pb 不得超过 18.75 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, Co 不得超过 18.75 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, Sb 不得超过 337.5 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, Ba 不得超过 2 625 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。测定结果表明,不同时间加速放置的样品均符合规定。

表 3 样品测试结果

Tab. 3 The test results of samples

批号 (batch No.)	不同放置条件 (different placement condition)	含量 (content) / ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)						
		Co	As	Br	Cd	Sb	Ba	Pb
107201704Z01B	0 个月 (month)	ND	ND	140.1	ND	ND	ND	ND
	加速 3 个月 (accelerated for 3 months)	ND	ND	164.9	ND	ND	ND	ND
	加速 6 个月 (accelerated for 6 months)	ND	ND	183.3	ND	ND	ND	ND
107201704Z02B	0 个月 (month)	ND	ND	121.8	ND	ND	ND	ND
	加速 3 个月 (accelerated for 3 months)	ND	ND	152.4	ND	ND	ND	ND
	加速 6 个月 (accelerated for 6 months)	ND	ND	190.5	ND	ND	ND	ND
107201705Z01B	0 个月 (month)	ND	ND	131.3	ND	ND	ND	ND
	加速 3 个月 (accelerated for 3 months)	ND	ND	170.8	ND	ND	ND	ND
	加速 6 个月 (accelerated for 6 months)	ND	ND	198.1	ND	ND	ND	ND

注 (note): ND. 未检出 (no detected)

3 讨论

3.1 元素选择

本文考察的 7 个元素中,6 个元素为 ICH - Q3D 所限制的金属元素,且是硼硅玻璃的主要杂质成分,硼硅玻璃的质量及稳定性一定程度上会影响药品的质量和稳定性^[13-15],危害人体健康,因此,我国市售的药用玻璃包装必须符合国家 YBB 标准的相关规定^[16]。Br 元素是溴化丁基橡胶塞的主要成分,考察 Br 元素的含量变化,可以看出胶塞对药品是否稳定安全。

3.2 测定结果的分析

加速放置的目的是为了考察样品的长期稳定性和相容性,从样品测试结果可以看出,随着放置时间的延长,除 Br 元素以外的其余元素均未检出,远小于 30% PDE,说明玻璃中的金属元素未发生明显迁移,注射用 rFVIII - Fc 融合蛋白与玻璃包装相容性良好。同时,3 批样品的 Br 元素在加速放置 6 个月后含量略有增长,但相对都较小,增量分别为 43.2、68.7、66.8 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,说明胶塞基本稳定。因此说明,一般的中硼硅玻璃瓶和溴化丁基橡胶塞足以满足注射用 rFVIII - Fc 融合蛋白装药需求。

3.3 测试方法的选择

ICP - MS 法可以同时测定多种元素,具有灵敏

度高,干扰少,线性宽等优点,已被广泛应用于中药样品重金属的残留分析^[17-19]。本文采用 ICP - MS 法测定注射用 rFVIII - Fc 融合蛋白中 7 个元素,方法简便,可操作性强,且准确可靠,专属性高。从样品分析结果看,样品测试结果稳定,且回收率较好,为 rFVIII 的相容性研究和产品质量控制提供了一定的经验。

3.4 同位素元素的选择

使用 ICP - MS 法分析时多数元素经常会受到不同程度的同量异位素干扰。本试验中的待测元素 Br、Cd、Sb、Ba、Pb 都有多个同位素,可按照丰度大、干扰小的原则来选定待测元素质量数^[20]。以 Cd 为例, Cd 的同位素有¹⁰⁶Cd、¹⁰⁸Cd、¹¹⁰Cd、¹¹¹Cd、¹¹²Cd、¹¹³Cd、¹¹⁴Cd 和¹¹⁶Cd 等 8 种,其中¹⁰⁶Cd、¹⁰⁸Cd 和¹¹⁶Cd 的丰度均小于 10%,在 ICP - MS 设置采集质量数时一般不予考虑,¹¹²Cd 和¹¹⁴Cd 的丰度均大于 20%,但都存在 Sn 干扰,¹¹⁰Cd、¹¹¹Cd 和¹¹³Cd 丰度均大于 10% 且小于 20%,但¹¹⁰Cd 和¹¹³Cd 也都存在 Sn 干扰,因此综合考虑选定¹¹¹Cd。Br、Sb、Ba 元素也是同样的原理,分别选择⁸¹Br、¹²¹Sb、¹³⁷Ba; Pb 元素主要有 4 种同位素,分别为²⁰⁴Pb、²⁰⁶Pb、²⁰⁷Pb、²⁰⁸Pb,其中²⁰⁸Pb 丰度最大,但因为本试验基质为纯化水体系,在试验中发现,Pb 在采集时若仅选

定²⁰⁸Pb,未开启干扰方程,样品的加标回收率会偏低,参考相关文献和标准^[21],后续试验中勾选干扰方程,即 $M_c(208) = M(206) \times 1 + M(207) \times 1 + M(208) \times 1$,样品的加标回收率良好。

4 结论

综合上述最优仪器条件,本研究使用 ICP-MS 方法对注射用 rFVIII-Fc 融合蛋白样品中 7 个元素的迁移量进行检测分析,线性拟合度良好,方法操作简单,结果准确稳定,灵敏度高,满足样品测定的要求,可为注射用 rFVIII-Fc 融合蛋白的风险监控及相容性研究提供技术参考。

参考文献

- [1] 伍立恒,李德款,连通,等. 血浆相关因子对重组 FVIII 稳定循环及降解途径的影响[J]. 药物生物技术,2023,30(3):234
WU LH, LI DK, LIAN T, *et al.* Effect of plasma related factors on the stable circulation and degradation pathway of recombinant FVIII [J]. *Pharm Biotechnol*, 2023,30(3):234
- [2] 鲁丹,曾凡一. 长效重组人凝血因子 VIII 研究现状及进展[J]. 生物工程学报,2018,34(1):34
LU D, ZENG FY. Status and advances of long-acting factor VIII [J]. *Chin J Biotechnol*, 2018,34(1):34
- [3] 韦薇,白玉,罗建辉. 重组人凝血因子 VIII 的质量研究与质量控制[J]. 中国生物制品学杂志,2016,29(6):660
WEI W, BAI Y, LUO JH. Considerations on quality research and quality control of recombinant human coagulation factor VIII [J]. *Chin J Biol*,2016,29(6):660
- [4] 张瑶,马爱霞. 重组人凝血因子 VIII 的小剂量预防方案对比按需治疗方案用于中国 A 型血友病患者的成本-效用分析[J]. 中国药物经济学,2021,16(7):62
ZHANG Y, MA AX. Cost-utility analysis of low-dose prophylaxis vs on-demand treatment of recombinant human coagulation factor VIII for Chinese patients with type A hemophilia [J]. *Chin J Pharm Econ*,2021,16(7):62
- [5] 王艺诺,范潇予,滑曼曼,等. 注射用重组人凝血因子 VIII 大鼠单次与反复给药毒性研究[J]. 毒理学杂志,2018,32(4):301
WANG YN, FAN XY, HUA MM, *et al.* Acute and sub-chronic toxicity studies of recombinant human coagulation factor VIII for injection in rats [J]. *J Toxicol*, 2018,32(4):301
- [6] 周荣富,李倩,欧阳建,等. 第三代全长链重组凝血因子 VIII 预防治疗中间型重型血友病 A 患儿疗效和安全性评估[J]. 中国实用儿科杂志,2017,32(1):59
ZHOU RF, LI Q, OUYANG J, *et al.* Efficacy and safety of third-generation full length recombinant human coagulation factor VIII in the prophylactic treatment of childhood patients with moderate-to-severe hemophilia A: a single center experience [J]. *Chin J Pract Pediatr*,2017,32(1):59
- [7] 王艺霖,徐英蕾,刘世国,等. 血友病 A 病人 FVIII 基因突变的检测[J]. 青岛大学医学院学报,2017,53(2):143
WANG YL, XU YL, LIU SG, *et al.* Detection of FVIII gene mutation in patient with hemophilia A: report of one case [J]. *Acta Acad Med Qingdao Univ*, 2017,53(2):143
- [8] 高爽. 注射用重组人凝血因子 VIII 治疗血友病 A 的护理分析[J]. 中国现代医生,2018,56(2):153
GAO S. Nursing analysis of hemophilia A treated with recombinant human coagulation factor VIII for injection [J]. *Chin Mod Doct*, 2018,56(2):153
- [9] 王诗轩,孙竞,李长钢,等. 重组人凝血因子 VIII 治疗 411 例中重型血友病 A 患者的抑制物产生及安全性的回顾性分析[J]. 临床血液学杂志,2018,31(1):29
WANG SX, SUN J, LI CG, *et al.* Evaluation of safety and inhibitor development of recombinant factor VIII treatment in hemophilia A patients: a retrospective nationwide multicenter analysis in China [J]. *J Clin Hematol*,2018,31(1):29
- [10] 中华人民共和国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020
ChP 2020. Vol IV [S]. 2020
- [11] 陈蕾,康笑博,宋宗华,等. 《中国药典》2020 年版第四部药用辅料和药包材标准体系概述[J]. 中国药品标准,2020,21(4):307
CHEN L, KANG XB, SONG ZH, *et al.* Standard system of the pharmaceutical excipients and packaging materials in the Chinese pharmacopoeia 2020 [J]. *Drug Stand China*,2020,21(4):307
- [12] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q3D: Guideline for Elemental Impurities [EB/OL]. (2022-03-08) [2023-04-07]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf
- [13] 李焯,张毅兰. 通过加速试验考察不同介质对药用玻璃容器形成脱片的影响[J]. 中国医药工业杂志,2015,46(3):293
LI Y, ZHANG YL. Delamination propensity of pharmaceutical glass containers treated with different extraction media by accelerated testing [J]. *Chin J Pharm*,2015,46(3):293
- [14] 潘叙恩,张译方,张春华,等. 丙泊酚注射液与中性硼硅玻璃安瓿包材相容性研究[J]. 中国测试,2017,43(5):45
PAN XE, ZHANG YF, ZHANG CH, *et al.* Evaluating compatibility between propofol injection and neutral borosilicate glass ampoule [J]. *China Meas Test*,2017,43(5):45
- [15] 孙会敏,李槌,赵霞,等. 注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究试验方法指南[J]. 中国药事,2018,32(9):1189
SUN HM, LI Y, ZHAO X, *et al.* Technical guidelines on experimental methods for the compatibility between injections and pharmaceutical glass packaging containers [J]. *Chin Pharm Aff*,2018,32(9):1189
- [16] YBB00292005-2-2015 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶[S]. 2015
YBB00292005-2-2015 Injection Vials Made of Middle Borosili-

- cate Glass Tubing [S]. 2015
- [17] 潘云雪,陈成飞,金滕娜,等. ICP-MS测定明胶空心胶囊中铅、铬、镉、砷、铜的含量[J]. 中国现代应用药学,2014,31(3):339
PAN YX, CHEN CF, JIN MN, *et al.* Determination of Pb, Cr, Cd, As and Cu in vacant gelatin capsules by ICP-MS[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*,2014,31(3):339
- [18] 刘杰,李耀磊,胥珂,等. 冬虫夏草人工繁育品和野生冬虫夏草中5种重金属及有害元素含量的比较[J]. 中国药事,2016,30(9):912
LIU J, LI YL, ZAN K, *et al.* A comparative study in the content of Pb, Cd, As, Hg and Cu between cultivated and natural *cordyceps sinensis* [J]. *Chin Pharm Aff*,2016,30(9):912
- [19] 姜涛,施枝江,陈林明,等. ICP-MS法测定枸杞子5种金属元素的含量分析[J]. 亚太传统医药,2018,14(8):41
JIANG T, SHI ZJ, CHEN LM, *et al.* Content determination and analysis of 5 heavy metal elements in *Lycium barbarum* L. by ICP-MS[J]. *Asia Pac Tradit Med*,2018,14(8):41
- [20] 王建波,柴昌信,黄兴华,等. 电感耦合等离子体质谱法测定磷矿石中锰、铜、铅、锌、铬、镉[J]. 分析测试技术与仪器,2015,21(4):270
WANG JB, CHAI CX, HUANG XH, *et al.* Determination of manganese, copper, lead, zinc, chromium and cadmium in phosphate rock by inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. *Anal Test Technol Instrum*,2015,21(4):270
- [21] GB31604.49-2016 食品安全国家标准:食品接触材料及制品砷、镉、铬、铅的测定和砷、镉、铬、镍、铅、锑、锌迁移量的测定[S]. 2016:10
GB31604.49-2016 National Standard for Food Safety: Food Contact Materials and Products - Determination of As, Cd, Cr, Pb and Migration of As, Cd, Cr, Ni, Pb, Sb, Zn [S]. 2016:10
- (本文于2023年8月17日收到)

《药物分析杂志》编辑部声明

本刊采用在线投稿系统,作者稿件一经本刊审核通过,确定录用,可优先数字出版,同时被中国学术期刊网络出版总库等数据库收录,进入因特网提供信息服务,并通过本刊在线系统等实现全文查询。本刊所付稿酬包含刊物内容上网服务报酬,不再另付。

本刊未委托其他任何机构或个人代理征收稿件,所有稿件须登录本刊网站(<http://www.ywfxzz.cn>)在线投稿,并须提交加盖公章的单位介绍信。

本刊未委托其他任何机构或个人代收任何费用,所有收费按本刊缴费通知办理。