

· 毒理 ·

朱砂、含朱砂复方对人肝细胞的毒性对比研究

付中祥¹, 时京珍^{1*}, 刘杰², 张永萍³

1. 贵阳中医学院实验中心基础医学实验室, 贵阳 550002;
2. 遵义医学院贵州省基础药理重点实验室, 贵州 遵义 563003;
3. 贵阳中医学院药物制剂实验室, 贵阳 550002)

[摘要] 目的:对比研究朱砂、几种含朱砂复方与其他汞存在形式对 HL-7702 人肝细胞的毒性。方法:分别以朱砂、朱砂安神丸、廖元和堂化风丹、万胜化风丹、硫化汞、氯化汞、甲基汞加入已接种于 96 孔板的 HL-7702 人肝细胞后,检测各组的细胞存活率、检测各组细胞内、外的汞含量。结果:等汞含量和等汞浸出量的朱砂、朱砂安神丸、廖元和堂化风丹、万胜化风丹和硫化汞对 HL-7702 人肝细胞的存活率与正常组无明显差异,与等汞含量和等汞浸出量的氯化汞和甲基汞均有明显差异($P < 0.05$);分别以等汞含量、等汞浸出量的朱砂、朱砂安神丸、廖元和堂化风丹、万胜化风丹和硫化汞培养的 HL-7702 人肝细胞内、外汞含量均低于氯化汞、甲基汞($P < 0.05$)。结论:等汞含量、等汞浸出量的朱砂、朱砂安神丸、廖元和堂化风丹和万胜化风丹对人肝 HL-7702 细胞的毒性远小于对应等汞含量、等汞浸出量的氯化汞、甲基汞。

[关键词] 朱砂; 含朱砂复方; HL-7702 人肝细胞; 毒性

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)15-0285-05

[doi] 10.11653/syfyj2013150285

Cytotoxicity of Cinnabar and Cinnabar-containing Compounds in Human Liver HL-7702 Cells

FU Zhong-xiang¹, SHI Jing-zhen^{1*}, LIU Jie², ZHANG Yong-ping³

1. Department of Pharmacology, Guiyang Traditional Medical College, Guiyang 550002, China;
2. Department of Pharmacology, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China;
3. Department of Pharmaceutics, Guiyang Traditional Medical College, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective:** To study the toxicity of cinnabar, Zhusha Anshen Wan, Liaoyuan Hetang Huafeng Dan, Wansheng Huafeng Dan, HgS, HgCl₂ and MeHg in human liver HL-7702 cells. **Method:** Cultured cells were treated with cinnabar containing compounds and mercurial for 24 h, and was determined by the MTS assay, extracellular and intracellular Hg contents were determined by atomic fluorescence detector. **Result:** The cytotoxicity of cinnabar, Zhusha Anshen Wan, Liaoyuan Hetang Huafeng Dan, Wansheng Huafeng Dan, HgS had a obvious difference compared with HgCl₂ and MeHg is same as the intracellular and extracellular mercury accumulation. **Conclusion:** The toxicity of cinnabar, Zhusha Anshen Wan, Liaoyuan Hetang Huafeng Dan, Wansheng Huafeng Dan, HgS with same mercury accumulation and same mercury dissolution is extremely lower than the corresponding HgCl₂ and MeHg in human liver HL-7702 cells.

[Key words] cinnabar; compound containing cinnabar; human liver cells; toxicity

[收稿日期] 20130204(003)

[基金项目] 贵州省国际科技合作计划项目(黔科合外 G 字[2011]7020 号);九种名优中药品种的技术提升与深度开发(黔科合重大专项字[2011]6019)

[第一作者] 付中祥,硕士研究生,主要从事中药毒理学研究工作,E-mail:jogabonito433@vip.qq.com

[通讯作者] * 时京珍,教授,硕士研究生导师,主要从事中药药理、毒理研究工作,Tel:0851-5622507,E-mail:shjz1225@yahoo.com.cn

朱砂又名丹砂、辰砂,入药已有两千多年的历史,其炮制品中硫化汞含量不低于 98%,具有清心镇惊、养血安神的功效,主要用于心悸易惊,失眠多梦,癫痫发狂等症。朱砂的主要成分为硫化汞。朱砂含汞,服用方法不当时可引起中毒反应。国外限制朱砂及含朱砂复方的使用,其标准是以总汞含量衡量朱砂的毒性,因此中药复方的含汞量大大超过各国标准。由于汞有多种存在形式,其毒性大不一样,课题组前期已经对汞的其他存在形式, HgCl_2 (二价无机汞)、甲基汞(有机汞)与朱砂、朱砂安神丸的毒性进行了对比研究,报道了朱砂和朱砂安神丸与氯化汞等其他汞的存在形式对脑细胞毒性和长期、短期动物给药的毒性对比研究、在小鼠体内的吸收、分布对比研究。分别做了脑细胞体外毒性实验、小鼠急性毒性实验、亚急性毒性实验;大鼠亚慢性毒性实验。通过对生化、病理、肝细胞色素 P450 酶和肝、肾毒性以及小鼠毒代动力学的研究,结果均显示汞的不同存在形式毒性差异巨大^[1-6],近年来,一些生产厂家按照 2010 年版《中国药典》规定,大幅减少朱砂的用量,万胜化风丹减少了朱砂用量至古方的 1/3,但是减少朱砂用量后药效下降,至销售骤减。在复方中减少朱砂用量即可减少朱砂毒性?用总汞含量评价朱砂毒性合理吗?本文将报道以朱砂、3 种不同的含朱砂复方和其他汞存在形式,对 HL-7702 人肝细胞的毒性研究情况,为此问题提供一定的理论依据。

1 材料

1.1 细胞 HL-7702 人肝细胞,购自中国科学院上海生命科学研究院。

1.2 药品与试剂 朱砂(亳州市京皖中药饮片厂,批号 1104006,水飞炮制品)、朱砂安神丸(哈药集团世一堂制药厂,批号 1106708)、廖元和堂化风丹(贵州遵义廖元和堂药业有限公司,批号 120315)、万胜化风丹(贵州万胜药业有限公司,批号 120307)、硫化汞(美国 Sigma 公司)、甲基汞(美国 Sigma 公司)、氯化汞(贵州省万山特区矿产公司,批号 1110003)、二甲基亚砷(北京索莱宝科技有限公司)、无支原体胎牛血清(杭州天杭生物科技有限公司,批号 110604)、改良型 RAMI-1640 培养基(赛默飞世尔生物化学制品北京有限公司,批号 1206007)、青链霉素混合液(北京索莱宝科技有限公司)、胰蛋白酶(北京索莱宝科技有限公司,批号 20825002)、MTS 细胞增殖试剂盒(美国 Promega 公司,批号 20825002)、汞对照溶液(重庆川东化工有限公司,

批号 120822)、浓硝酸(优级纯,国药集团化学试剂有限公司,批号 121025)、氢氧化钠(分析纯,上海试剂一厂,批号 120108)、硼氢化钾(分析纯,天津登科化学试剂有限公司,批号 120429)。

1.3 仪器 AFS-230E 双道原子荧光光度计(北京科创海光仪器有限公司)、Biotek Synergy 2 荧光酶标仪(美国 Biotek 公司)、L-600 型台式低速离心机(湖南湘仪实验室仪器有限公司)、HZY-A200 型电子天平(福州华志科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 各受试药等汞含量体外细胞试验

2.1.1 剂量的确定 HL-7702 人肝细胞常规培养,经 0.25% 胰酶消化后,用含 10% 胎牛血清的 RAMI-1640 培养液配成单细胞悬液,细胞计数 1×10^5 个/mL,接种于 96 孔板中,每孔 90 μL ,分别加入终浓度为 0, 25, 50, 100, 200, 400 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的硫化汞(以二甲基亚砷溶解, RAMI-1640 培养基稀释),每孔 10 μL ,终浓度分别为 0, 2.5, 5, 10, 20, 40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,每个浓度设 5 个平行孔,置于 5% CO_2 培养箱中培养 24 h,每孔加入 MTS 试剂 10 μL ,37 $^\circ\text{C}$ 继续培养 3 h 后使用酶标仪在 490 nm 波长下测定各孔吸光度(A),单因素方差分析结果,计算细胞存活率

$$\text{细胞存活率} = \frac{\text{受试药组平均存活率}}{\text{正常组平均存活率}} \times 100\%$$

以细胞存活率最高的给药浓度 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (相当于 23.3 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 为准,计算硫化汞的质量,按照硫化汞、氯化汞、甲基汞的相对分子质量之比 233:271:215,计算氯化汞、甲基汞用量;按照《中国药典》中规定朱砂中硫化汞含量最低不少于 98%,计算朱砂的用量,再根据朱砂安神丸、廖元和堂化风丹含汞约 10%;万胜化风丹含汞约 3%;计算 3 种复方的用量,各药物均以 1 mL 二甲基亚砷溶解,质量浓度为朱砂(22.8 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、朱砂安神丸(205 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、廖元和堂化风丹(205 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、万胜化风丹(671 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、硫化汞(23.3 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、氯化汞(27.1 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、甲基汞(21.5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$),以上 7 个不同浓度的药物可视为每 1 mL 药液中均含有 20 μg 汞。

2.1.2 细胞毒性试验 以 2.1.1 中步骤培养、接种人肝细胞后,分别在每 90 μL 细胞悬液中加入等汞含量的以上 7 种药物各 10 μL ,终浓度分别为朱砂(2.38 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、朱砂安神丸(23.8 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、廖元和堂化风丹(23.8 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、万胜化风丹(79.1 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、硫化汞(2.33 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、氯化汞(2.71 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、甲基汞(2.51 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$),每种药物设 5 个平行

孔,置于5% CO₂培养箱中培养24 h,每孔加入MTS试剂10 μL,37℃继续培养3 h后使用酶标仪在490 nm波长下测定各孔A,单因素方差分析结果,计算细胞存活率。

2.1.3 细胞内外汞含量检测 以2.1.1中步骤培养人肝细胞,细胞计数 2×10^7 个/mL,接种于6孔板,每孔2 mL,分别加入等汞含量的以上7种药物,每孔200 μL,置于5% CO₂培养箱中培养24 h,以0.125%胰酶消化后小心吸出,300 r·min⁻¹离心3 min,取上清液,底部沉淀单独保存,将加入等汞含量7种不同药物培养后的上清液与底部沉淀分别加入消化罐,每罐加入3 mL优级浓硝酸,置于烘箱中140℃消解30 min,置冷取出后加去离子水定容至25 mL,吸取溶液5 mL至样品管中,同时做空白对照,放置30 min后测定。标注曲线的制备:分别精密量取0.1 mg·L⁻¹的汞标准液1,2,3,4,5 mL至量瓶中,以5%的硝酸定容至25 mL(汞浓度分别为2,4,6,8,10 μg·L⁻¹),摇匀后备用。以氢氧化钠浓度为1%,硼氢化钾浓度为3%配置还原剂,5%的硝酸为载流,将标准溶液和样品进行检测。汞含量回归方程: $Y = 0.036X - 2.471$, $r = 0.9987$,表明汞浓度在0~10 μg·L⁻¹线性关系良好。

2.2 各受试药等汞浸出量体外细胞试验

2.2.1 剂量的确定 分别取1 mg硫化汞、朱砂;10 mg朱砂安神丸、廖元和堂化风丹、万胜化风丹;0.05 mg氯化汞和甲基汞,加入到以RAMI-1640为培养基的培养液中,培养24 h,微孔滤膜过滤,以2.1.2中检测汞含量方法检测7种药物的可溶性汞含量,计算各药的溶出率,通过溶出率计算各药用量,结果显示,当汞浸出量为2 ng(0.002 μg)时,7种药物的质量应分别为,朱砂0.18 μg,朱砂安神丸0.142 μg,廖元和堂化风丹0.113 μg,万胜化风丹0.125 μg,硫化汞0.182 μg,氯化汞0.012 μg,甲基汞0.003 μg。

2.2.2 细胞毒性试验 精密称取朱砂18 mg,朱砂安神丸14.2 mg,廖元和堂化风丹11.3 mg,万胜化风丹12.5 mg,硫化汞18.2 mg,氯化汞1.2 mg,甲基汞0.3 mg。以1 mL二甲基亚砷溶解后再用1640培养基稀释浓度分别为朱砂18 mg·L⁻¹,朱砂安神丸142 mg·L⁻¹,廖元和堂化风丹113 mg·L⁻¹,万胜化风丹125 mg·L⁻¹,硫化汞182 mg·L⁻¹,氯化汞1.2 mg·L⁻¹,甲基汞0.3 mg·L⁻¹。

按2.1.1中步骤培养、接种人肝细胞后,分别加入等汞浸出量的以上7种药物,每孔10 μL(相当于

朱砂0.18 μg,朱砂安神丸0.142 μg,廖元和堂化风丹0.113 μg,万胜化风丹0.125 μg,硫化汞0.182 μg,氯化汞0.012 μg,甲基汞0.003 μg)。常规培养24 h后加入10 μL MTS显色液,3 h后测定各孔吸光度,单因素方差分析结果,计算细胞存活率。等汞浸出6 ng时各药的质量以3倍汞浸出2 ng时的7种药物对应质量计算,相同条件下配制、加入、检测、计算。

2.2.3 细胞内外汞含量检测 以2.1.1中步骤培养、接种人肝细胞后,分别加入等汞浸出量(2,6 ng)的以上7种药物,每孔10 μL,常规培养24 h后检测细胞内外汞含量。

2.3 统计学分析 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 18.0统计软件单因素方差分析进行统计分析, $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

3 结果

3.1 各药等汞含量的毒性试验 朱砂安神丸组、万胜化风丹组和硫化汞组细胞存活率与正常组相比无明显差异,氯化汞组、甲基汞组细胞存活率明显低于正常组,以朱砂、硫化汞及含朱砂复方培养后细胞内、外的汞含量均明显低于氯化汞、甲基汞。见表1、图1。

表1 7种等汞含量的药物对HL-7702人肝细胞存活率影响($n = 5$)

组别	A	细胞存活率/%
正常	0.952 ± 0.083	100.0
朱砂	0.843 ± 0.085	88.6
朱砂安神丸	0.833 ± 0.056	87.5
廖元和堂化风丹	0.786 ± 0.043	82.6
万胜化风丹	0.770 ± 0.061	80.9
硫化汞	0.776 ± 0.05	81.5
氯化汞	0.331 ± 0.023 ¹⁾	34.8 ¹⁾
甲基汞	0.251 ± 0.021 ¹⁾	26.4 ¹⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表3同)。

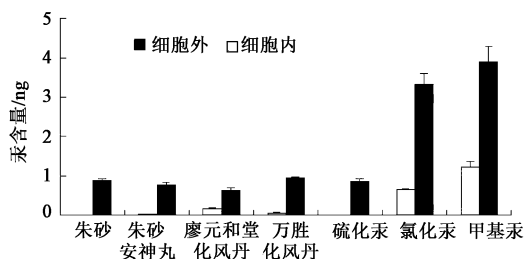


图1 以7种等汞含量的药物培养后HL-7702人肝细胞内、外汞含量($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

3.2 7种药物在1640培养基中汞的溶出率 朱

砂、朱砂安神丸、廖元和亳州风丹、万胜化风丹汞溶出率在 1.09% ~ 1.77% 之间;氯化汞、甲基尿的溶出率明显高,在 16.67% 和 66.7%。见表 2。

表 2 7 种药物在 1640 培养基中汞的溶出率

药物	溶出/%	药物	溶出/%
朱砂	1.11	硫化汞	1.09
朱砂安神丸	1.41	氯化汞	16.67
廖元和堂化风丹	1.77	甲基汞	66.7
万胜化风丹	1.6		

3.3 各药物等汞浸出量的细胞毒性试验 7 种药物的溶出率各不相同,见图 2;朱砂安神丸组、廖元和堂化风丹组、万胜化风丹组和硫化汞组细胞存活率与正常组相比无明显差异,氯化汞组、甲基汞组细胞存活率明显低于正常组,朱砂、硫化汞及含朱砂复方培养后细胞内的汞含量均明显低于氯化汞、甲基汞。见表 3,图 2,3。

表 3 7 种等汞浸出量药物对 HL-7702 人肝细胞存活率影响 (n = 5)

药物	A (2ng)	细胞存活率/%	A (6ng)	细胞存活率/%
正常	0.923 ± 0.036	100	0.852 ± 0.029	100
朱砂	0.631 ± 0.077	68.4	0.561 ± 0.047	65.8
朱砂安神丸	0.649 ± 0.025	70.3	0.646 ± 0.022	75.8
廖元和堂化风丹	0.567 ± 0.031	61.4	0.467 ± 0.031	54.8
万胜化风丹	0.677 ± 0.053	73.3	0.577 ± 0.05	67.7
硫化汞	0.671 ± 0.054	72.7	0.597 ± 0.042	70.1
氯化汞	0.396 ± 0.021 ¹⁾	42.9	0.214 ± 0.013 ¹⁾	25.1
甲基汞	0.351 ± 0.009 ¹⁾	38.0	0.158 ± 0.008 ¹⁾	18.5

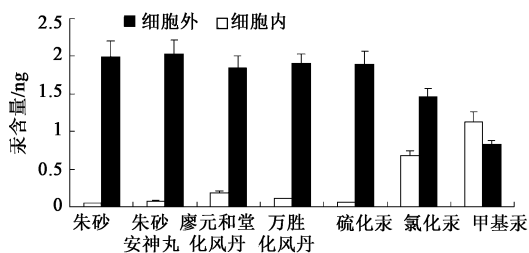


图 2 以 7 种等汞浸出量 (2ng) 的药物培养后 HL-7702 人肝细胞内、外汞含量 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

4 讨论

朱砂与其他中药配伍治疗疾病在中国已有上千年历史,由于朱砂含汞,而汞是金属毒物,长期以来,以总汞含量评价朱砂毒性已经是大家均认同的方法,但是,将汞的毒性等同于朱砂的毒性,以总汞含量评价朱砂及其复方的毒性是否合理? 课题组前期已研究比较了朱砂、含朱砂复方与氯化汞、甲基汞等

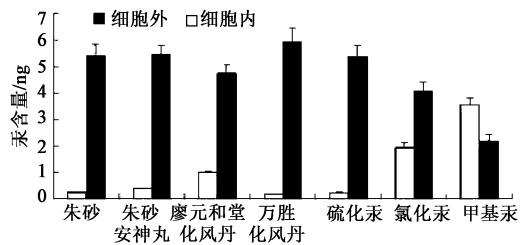


图 3 以 7 种等汞浸出量 (6ng) 的药物培养后 HL-7702 人肝细胞内、外汞含量 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

其他汞化合物急性、慢性毒性,对比研究了朱砂、含朱砂复方及氯化汞在小鼠体内吸收、分布情况,发现它们的毒性差异巨大^[1-11],在体内的吸收、分布也存在明显差异,以总汞的含量评价含朱砂中成药的安全性欠妥^[12],汞毒性极大的取决于其化学形式、价态及其代谢产物^[13],汞的不同化学形式毒性差异很大,应该区别对待^[14-15]。

MTS 法检测细胞存活率直接反映的是受试物对细胞琥珀酸脱氢酶活性的影响,间接反映受试物对细胞的抑制率。琥珀酸脱氢酶有两种,一种以泛醌为受体,另一种作用于所有受体。均为含铁-硫的黄素蛋白,在线粒体氧化呼吸链中起重要作用。氯化汞对琥珀酸脱氢酶活性的抑制可能是因为氯化汞与琥珀酸脱氢酶二硫键高度亲和,使硫基活性中心部位被封闭,使酶的空间构象变化而失活。线粒体是促进能量转换,参与细胞凋亡的重要细胞器,由于细胞膜上各种生物泵的作用,使细胞内外维持着不同梯度的离子浓度,产生线粒体膜电位,线粒体膜电位的大小直接反应线粒体功能,甲基汞的脂质过氧化作用可造成 HL-7702 人肝细胞线粒体膜电位降低,膜通透性增强^[16],使线粒体调节能量代谢的功能受到影响,从而导致细胞能量代谢障碍,这可能是甲基汞的肝细胞毒性机制之一。

本研究比较了几种应用较广的含朱砂复方及汞的一些不同存在形式对人肝细胞的毒性,研究发现氯化汞和甲基汞对人肝 HL-7702 细胞的毒性明显高于朱砂、含朱砂复方。在确定等汞浸出量的不同药物质量比例时,也发现等汞浸出量的氯化汞和甲基汞质量很小,只有含朱砂复方的 1/170 左右,提示了含朱砂复方和氯化汞、甲基汞的汞溶出率具有非常明显的差异。考虑到各种化合物汞溶出率不同,为了准确比较 7 种药物对人肝 HL-7702 细胞的毒性差异,在比较等汞含量的 7 种药物对 HL-7702 人肝细胞的毒性基础上,又比较了等汞浸出量 7 种药物的细胞毒性,即在同样的汞浓度下观察细胞毒性。较低浸出量 (2 ng) 时,7 种不同药物对人肝 HL-7702

细胞的存活率与正常组相比均无显著性差异;较高浸出量(6 ng)时,氯化汞组和甲基汞组对人肝 HL-7702 细胞的毒性则明显高于正常组和其他 5 种药物组,显示了较高汞浸出量时,进入人肝细胞的汞明显增加,随着进入人肝细胞的汞量增加,对细胞存活率的影响也愈发明显,这说明汞在体外的毒性与其存在形式、给药量有着重要联系,也与作者前期的研究结果相一致^[1-5]。

本研究结果表明,当含有相同质量的汞时,其溶出量不同而表现出对细胞的毒性不同;当用相同的浸出量时,由于汞的存在形式不同,其毒性亦不相同。由此可以得到这样的结论,汞的毒性并不是主要取决于含量,而更主要的取决于其不同的存在形式,因此,用总汞的含量来衡量朱砂的毒性是不合理的。本试验仅针对不同朱砂含量的复方中重金属汞对人肝细胞的毒性进行了探讨,含朱砂复方其药理、毒理作用与用量究竟存在怎样的联系?要弄清楚这个问题还有大量的工作要做。

[参考文献]

- [1] 康峰,吴琨,何海洋,等. 朱砂、朱砂安神丸与甲基汞、氯化汞的毒性对比研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(2):499.
- [2] 康峰,张俊青,吴琴. 朱砂及其复方对甲基汞、氯化汞的体外细胞毒性的对比研究[J]. 贵阳中医学院学报,2010,32(3):19.
- [3] 何海洋,吴琴,刘杰,等. 朱砂及其复方对小鼠肝脏细胞色素 P450 酶基因表达的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(6):1373.
- [4] 何海洋,康峰,颜俊文,等. 朱砂、朱砂安神丸与氯化汞、轻粉的急性毒性对比[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(1):219.
- [5] 杨虹,彭芳,刘杰,等. 朱砂安神丸、朱砂、硫化汞和氯化汞对大鼠肝脏细胞色素 P450 酶的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2012,26(2):231.
- [6] 付中祥,杨虹,陈秀芬,等. 朱砂、朱砂安神丸及氯化汞在小鼠体内分布、对比研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(1):162.
- [7] Liu J, Shi Jingzhen, Yu Limei. Mercury in traditional medicine;Is cinnabar toxicologically similar to mercurial [J]. Exp Biol Med,2008,233(7):810.
- [8] Shi J Z, Kang F, Wu Q, et al. Cinnabar-containing Zhu-Sha-An-Sheng Wan is much less chronically nephrotoxic than mercury chloride and methylmercury in rats[J]. Toxicol Lett,2011(200):194.
- [9] Wu Q, Lu Y F, Shi J Z, et al. Chemical form of metals in traditional medicines underlines potential toxicity in cell cultures[J]. J Ethnopharmacol,2011,134:839.
- [10] Zhang F, Lu Y, Wu Q, et al. Role of cinnabar and realgar of WSHFD in protecting against LPS-induced neurotoxicity [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(2):822.
- [11] 彭芳,杨虹,吴芹,等. 万胜化风丹和汞化合物对大鼠亚急性毒性的比较研究[J]. 中国中药杂志,2012(2):25.
- [12] Lu Y F, Wu Q, Liang S X, et al. Evaluation of hepatotoxicity potential of cinnabar-containing An-Gong-Niu-Huang Wan, a patent traditional Chinese medicine [J]. Regul Toxicol Pharmacol,2011,60(2):206.
- [13] 陆远富,时京珍,石京山,等. 科学评价含雄黄、朱砂中成药的安全性[J]. 中国中药杂志,2011,36(24):3402.
- [14] 温磊,楼雅卿,江滨,等. 四硫化四砷动物药动学研究[J]. 中国药理学杂志,2006,41(8):619.
- [15] 杜晓曦,李计萍,赵明镜. 朱砂、雄黄的毒副作用及合理用药[J]. 中国中药杂志,2002,27(10):724
- [16] Zhaobao Yin, Dejan Milatovic, Judy L, et al. Methylmercury induces oxidative injuries. alterations in permeability and glutamine transport in cultures astrocytes[J]. Brain Research,2007(1131):1.

[责任编辑 聂淑琴]