

药用硫化汞理化性质及药效、毒理学研究

王一博¹, 陈朝军^{*}, 陆景坤², 武士奎¹, 马磊¹, 孙小燕¹

(1. 内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古医科大学蒙医药研究院, 呼和浩特 010110)

[摘要] 对药用硫化汞的形态结构、理化性质、含量测定及药效毒理学进行了归纳, 查阅了国内外文献 30 篇, 探讨了药用硫化汞中汞元素的体内存在形态、体内含量对其毒性的影响。研究发现, 朱砂、银朱等药物中的硫化汞为具旋光性的红色结晶, 在体外的存在形式通常是不溶于水的 Hg^{2+} , 还有一部分可溶性的 Hg^{2+} , Hg^+ , 含汞药物产生毒性的原因主要是其中的可溶性汞, 而主要成分是硫化汞的药物, 如朱砂, 在肠道中可能以汞与硫各种形式的配合物存在, 多硫化汞配合物是其中的一种重要形式, 多硫化汞的形式降低了游离汞的含量, 毒性降低。药效毒理的研究发现, 含汞药物的临床用量一般情况下不会引起中毒。实践表明, 通过采取现代分析手段制定相应规范, 可以在保证药效的基础上, 提高含汞药物的安全性。

[关键词] 硫化汞; 形态分析; 理化性质; 药理学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0356-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20121012.0934.019.html>

[网络出版时间] 2012-10-12 9:34

Physicochemical Properties, Pharmacodynamics and Toxicity of Pharmaceutical Mercuric Sulfide

WANG Yi-bo¹, CHEN Chao-jun^{*}, LU Jing-kun², WU Shi-kui¹, MA Lei¹, SUN Xiao-yan¹

(1. College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China;

[收稿日期] 20120615(408)

[第一作者] 王一博, 在读研究生, 从事中蒙药药理、毒理学研究, Tel:15648175496, E-mail:694241041@qq.com

[通讯作者] * 陈朝军, 教授, 从事中蒙药中重金属存在形态分析及毒代动力学研究, Tel:0471-6653168, E-mail:chenchaojun18@163.com

- [22] 刘秀茹. 辨证分型治疗乳腺增生病 80 例[J]. 实用中医内科杂志, 2003, 17(2):113.
- [23] 吕凤莲, 陈惠娟, 边文会. 辨证治疗乳腺增生病 146 例临床观察[J]. 河北中医药学报, 2004, 19(1):11.
- [24] 杨晓翡. 辨证分型治疗乳腺增生病 100 例[J]. 安徽中医学院学报, 1999, 18(5):43.
- [25] 李中玉. 仙师李道洲治疗乳癖的经验[J]. 四川中医, 2004, 22(5):5.
- [26] 周琼, 窦正元. 辩证治疗乳腺增生病 102 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 1999, 20(4):18.
- [27] 朱俊卿. 中医辨证配合光电离子治疗乳腺增生 80 例[J]. 中国医学理论与实践, 2006, 16(6):737.
- [28] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 2004:45.
- [29] 林毅, 唐汉钧. 现代中医乳房病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003:103.
- [30] 李曰庆. 中医外科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007:114.
- [31] 杨兵文, 刘贤斌. 神阙消癖散脐部外敷治疗乳腺增生 126 例疗效观察[J]. 光明中医, 2006, 21(7):67.
- [32] 张松贵, 陆少波. 中药外敷治疗治疗乳腺增生病[J]. 河北中医, 2003, 9(11):982.
- [33] 陈友义, 黄黎珊, 陈丽笙, 等. 中医外治法治疗乳腺增生的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(12):1652.
- [34] 侯广云, 曹玲, 刘亚平, 等. 针刺配合中药外敷治疗乳腺增生病 60 例[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(4):363.
- [35] 鲍艳华. 针灸治疗乳腺增生病 120 例[J]. 中医中药, 2007, 22(4):83.
- [36] 景晓丽, 孔昭莉. 中药内外合治乳腺增生病 180 例疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2007(4):8.
- [37] 谢珍. 中药内外合治乳腺增生病 90 例疗效观察[J]. 新中医, 2004, 36(2):23.
- [38] 耿素华. 针灸联合血府逐瘀汤治疗乳腺增生病 60 例临床观察[J]. 河北中医, 2009, 31(6):887.
- [39] 贾颖, 曹春梅. 针药并用治疗乳腺增生 56 例临床观察[J]. 山西中医学院学报, 2006, 7(5):39.

[责任编辑 邹晓翠]

2. Mongolia Drug Academy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China)

[Abstract] We summarize species analysis of mercuric sulfide by consulting documents, also discuss how the forms of mercuric sulfide influence on the toxicity and pharmacological function. Recent evidence suggests that mercuric sulfide in cinnabar and vermilion is red crystallization of optical activity, insoluble Hg^{2+} , soluble Hg^{2+} , Hg^+ are storage forms of mercury sulfide *in vitro*, and insoluble Hg^{2+} is the main form. The main toxicity of mercuric drugs is caused by soluble mercury. Mercuric sulfide acts as main component of many tradition drugs, these drugs may exist as polysulfide. This existence form will reduce its toxicity. Pharmacological research shows that clinical dosage usually does not cause people poisoned. We should establish standards through modern analysis in order to ensure the safety of mercury-containing drugs.

[Key words] mercuric sulfide; species analysis; physicochemical properties; pharmacology

含重金属的药物如朱砂、雄黄等作为临床用药已有数千年的历史,充分说明这类药物在临床上确有疗效。然而由于其中所含的砷、汞、铅等重金属元素,极大限制了这类药物在临床上的使用,同时其毒性也一直为各路医家学者所争论。目前,世界上许多国家限制甚至禁止进口和应用这些药物。硫化汞作为朱砂和银朱中的主要成分,也是临床上常用的一种无机化合物。由于汞对人体的毒性很大程度上取决于它的存在形式,故针对药用硫化汞中汞元素的问题,欧盟立法明确要求不仅要测量其总含量,还要区分不同形态的含量^[1],本文归纳了药用硫化汞的理化性质、汞存在形态与药理毒性的研究进展。

1 硫化汞理化性质

1.1 基本性质 硫化汞是硫和汞的化合物,朱砂有稳定红色 α 型与不稳定 β 型。朱砂为六方系 α -型 HgS 。黑色 β 型为闪锌矿结构。它们都是典型的共价键化合物,溶解度很小(溶度积 $K_{\text{sp}} = 10^{-52}$),不溶于热盐酸和硝酸,但溶于混合酸(如王水)。溶于碱金属硫化物中,形成络合阴离子(HgS_4^{2-})和复合硫化物^[2]。 HgS 不溶于水和有机溶剂,难于被人体吸收。可溶性的 Hg^{2+} 可与处方中的中药成分如氨基酸、生物碱等生成配位络合物。密度 $8.10 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$,熔点 $583.5 \text{ }^\circ\text{C}$,沸点 $584 \text{ }^\circ\text{C}$ 。

市售药用硫化汞主要有朱砂和银朱2种,朱砂是天然存在的,银朱是人工合成的。蒙药银朱是按1:1比例水银和硫磺炮制银朱,在铁锅内用煤炉加热至 $200 \sim 300 \text{ }^\circ\text{C}$ 反复搅拌形成黑灰色为止,主要成分为硫磺、 α -硫化汞、 β -硫化汞。中药银朱现代炼制通常采用干式法和湿式法。干式法用水银20份,升华硫4份,稀氢氧化钾液若干,加热合成。其主要成分也是红色 α -硫化汞,但是也含有一定量的钾、氢等物质。湿式法有湖南湘潭市采用多硫化钾和金属汞,按照一定比例反应制备。该法合成的银朱主要成分也为红色 α -硫化汞,游离汞减少,可供内服^[3]。蒙药银朱与中药银朱炮制工艺不同,导致成分和外观上存在较大差异。

1.2 溶出性质 汞对人体的毒性很大程度上取决于它的存在形式,所以研究含汞药物的溶出情况,对于含汞药物毒性的评价是必不可少的。曾克武等^[4]通过模拟人体环境的人工胃液和人工肠液,比较了胃肠道中各种化学因素,如pH、

离子强度等对朱砂溶出的影响。该研究同时也比较了朱砂在氨基酸、蛋白质以及硫化物溶液中的溶出能力,并与单纯的无机硫化汞进行了对比。结果表明两者的溶出量均随pH降低而增加,说明朱砂在肠道中可能以汞与硫各种形式的络合物存在;而这些配合物形式在以前的研究中未得到重视。含硫配合物是否能在肠道中吸收并发挥药理作用还需要进一步证实。

1.3 形态分析

1.3.1 体外存在形态分析 朱砂中主要成分为硫化汞(HgS),还含有部分可溶性汞如 HgCl_2 。汞元素在体外的存在形式通常是不溶于水的 Hg^{2+} ,还有一部分可溶性的 Hg^{2+} 和 Hg^+ ,可溶性的汞离子可在水或体液中转化为 Hg^0 的化合物。汞离子在碱金属硫化物溶剂中,形成络合阴离子(HgS_4^{2-})和复合硫化物,在富硫环境以多硫化汞配合物形式存在^[2]。银朱的主成分硫化汞遇高温可产生游离汞(Hg^0),进而产生吸入汞的类似毒性。朱砂应用于复方制剂时,其中可溶性的 Hg^{2+} 离子可与处方中的中药成分如氨基酸、生物碱等生成配位络合物。

1.3.2 体内存在形态分析 有学者认为,朱砂在人肠道的环境中与带甲基的物质相遇可能产生甲基汞,而甲基汞是众所周知具有强神经毒性的物质,其脂溶性极强,几乎100%被吸收,进入脑组织造成不可逆损伤^[1]。实验用的汞为可溶性 Hg 盐,并发现当有 S^{2-} 时会形成 HgS 而不能进行甲基化。在人体内,主要与含巯基的蛋白质、氨基酸等络合形成配位络合物。除大分子络合物如蛋白质-汞外,比较稳定的小分子络合物为有显著的药理作用的半胱氨酸汞,谷胱甘肽汞等。曾克武^[4]对朱砂的溶出进行了体外研究,研究表明在人体肠道内存在形成汞多硫化物的条件,包括弱碱性环境(pH 8.4)和肠内细菌分解所产生的大量 H_2S (主要以 HS^- 的形式存在)。因此可以推测,多硫化汞配合物可能是朱砂在体内的一种重要形式。

1.4 含量测定方法 汞元素的形态分析及含量测定有很多方法,目前,汞形态分析的主要手段是高效分离技术与高灵敏检测技术联用^[5]。已有气相色谱(GC)^[6-7],高效液相色谱(HPLC)^[8]和毛细管电泳(CE)作为主要的分离手段^[9-10],与原子荧光光谱(AFS)^[11-12]、原子吸收光谱(AAS)^[13]、电感

耦合等离子体-原子发射光谱(ICP-AES)^[14]等作为联用技术应用于形态分析。吴训等^[15]对湿式催化消解法、微波消解法、浸提法 3 种预处理方法进行比较,用冷原子荧光吸收法测定化妆品中的汞。李鸿业^[16]等用冷原子吸收法测定水中总汞量、无机汞量和有机汞量。谢晓梅等^[17]采用湿法消解的方式,利用还原气化的非色散型装置,对中药怀牛膝中的痕量汞进行了原子荧光测定。李妍等^[18]采用气相色谱-电感耦合等离子体质谱联用对水产品中汞进行形态分析和含量测定。魏庆华等^[19]采用氢化物发生原子荧光光谱法对锁阳中汞的含量进行了测定。

1.5 结构分析 常用的结构分析手段主要有 X 射线衍射法(XRD)、电子显微分析法、热分析法等。

1.5.1 普通硫化汞结构分析 硫化汞为双晶晶体,有红色六方(或粉末)和黑色立方(或无定形粉末)2 种形式。红色的朱砂(α -HgS), α -Hg 具旋光性的红色结晶,其结构为自然存在的汞最普遍形态。黑色的黑辰砂(β -HgS),在自然中不常见且为闪锌矿形晶体结构。这是因为 Hg-S 在结构中是螺旋状排列。杨小红^[20]等对硫化汞进行了紫外-可见吸收光谱和荧光光谱研究,发现硫化汞在 522 nm 处有一最大吸收峰,相对于体相材料的 620 nm 发生了明显地“蓝移”。当激发波长为 280 nm 时,硫化汞在 425 nm 和 618 nm 处相继出现了 2 个强的发射峰。此结果表明,硫化汞不仅保持了良好的光致发光的半导体特性,而且出于材料尺寸纳米化,发生了显著的量子效应和表面效应。

1.5.2 纳米硫化汞结构分析 秦德志^[21-23]等采用 X 射线衍射的方法研究了纳米级硫化汞晶体结构,该实验选用转靶 X 射线衍射仪对质量分数为 6% 的 HgS 样品的粉末进行了研究。实验条件为 CuK α 射($\lambda = 0.15405$ nm),衍射角 $2\theta = 10 \sim 70^\circ$,扫描速度 $4^\circ/\text{min}$,操作电流 30 mA,操作电压 36 kV。通过 X 射线衍射图,谱图中并无杂峰出现,产物为立方晶系闪锌矿型的 HgS,晶格常数 $a = 0.5816$ nm。邓铭等对合成的纳米硫化汞进行 XRD 研究,表面纳米材料属于立方晶型。秦德志等对 HgS 质量分数为 6% 的样品进行 EDS(电子能谱图)分析,根据图谱分析,样品中原子序数 > 8 的元素有 Hg, S 和 Si, Si 为在研钵中研磨样品时带入, Hg 和 S 的化学计量比为 1:1.137。这可能是因为反应中的汞硫比为 1:1.5,纳米晶生成后吸附了少量的 S 导致化学计量比发生了变化。此外,秦德志等还对质量分数分别为 6% 和 2% 的样品进行了透射电镜扫描,从电镜照片可知 6% 的 HgS 样品中纳米晶的粒径在 8 ~ 12 nm 左右,这说明微粒是由更小的初级的 HgS 晶粒组成的。根据能谱分析得出纳米晶吸附了一定的 S,我们推测其中的原因可能为纳米晶之间和表面修饰的有机物通过氢键作用力聚集在一起。根据纳米晶的一般生长规律,当基质浓度增大时,纳米颗粒的直径减小。由电镜图片的粒径分布可知, HgS 含量为 6% 时粒径最小,可以推测当颗粒直径进一步减小时,纳米晶由于表面积增大导致表面能迅速升高,颗粒愈发不稳定,更容易团聚使纳米晶变大。较小的纳米晶直径在 4 ~ 5 nm,但平均粒径在 15 nm 左右。另外,从 TEM 图片还可以发现 HgS 纳米晶的生长具有一定的取向生长习性。

2 药理学研究

2.1 药效学 朱砂的主要成分硫化汞(HgS)由于不溶于水,难于被人体吸收发挥药效。可溶性成分如氯化汞、醋酸汞等能与处方或生物体内的生物配体结合而发挥药效。其可溶性部分能与蛋白质或生物小分子上的巯基结合形成络合物而发挥药效。汞络合物具有强烈的生理活性且毒性一般小于游离汞。如果除去朱砂、银朱中的 HgS,研究其中的可溶性汞特别是其络合物的性质和药理作用,有可能大大降低处方中的汞含量并保持或提高其药效。现代药理实验研究表明^[24],小鼠口服朱砂($0.01 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$) 7 d 后,腹腔注射安纳咖,其产生惊厥的平均时间比生理盐水对照组推迟 80 s ($P < 0.05$)。观察发现口服朱砂组大鼠($0.05 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$)比对照组脑电波频率减慢,波幅增大,作者认为朱砂对中枢神经系统有抑制作用,有镇静安眠功效。银朱外用可以收敛、破痂,可用于治疗烫伤和抑杀真菌。另外,有学者对主要成分同样是硫化汞的藏药佐塔进行研究,发现其具有一定的免疫作用。

2.2 毒理学 并非所有的含汞化合物都具有毒性,其毒性与理化性质,如溶解度等密切相关,引起毒性的为药物中少量的游离可溶性汞离子。梁爱华^[25]对汞的毒性机制进行研究,发现中毒原因主要是汞与人体内一些具有重要生理活性的酶的活性中心巯基结合成硫醇盐,从而抑制一系列酶的生理功能,影响正常的新陈代谢。Chuu 等^[26-27]的研究包括 HgS 对豚鼠的视神经毒性、HgS 对小鼠的耳毒性、HgS 对大鼠的中枢神经毒性、朱砂对小鼠的神经毒性和耳毒性等。结果表明 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ HgS 会引起毒性,而 $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ HgS 则未见显著改变或改变可逆转。朱砂以临床给药量($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)长时间给药(3 ~ 11 周),观察到小鼠脑内 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性降低,脂质过氧化产物及 NO 水平增加。以高剂量连续对小鼠灌胃给药 1 周后,发现小鼠听阈小幅度提高,但并无显著性差异。此外,实验表明朱砂和 HgS 均可通过肠道吸收,动物血浆、肝、肾及脑组织总汞量均比正常对照组显著增加,但各组织间总汞浓度并无数量级差异。硫化汞在豚鼠体内的分布和毒性研究发现,连续灌胃给予硫化汞 7 d 后,在豚鼠血、肾、肝和小脑均见其分布,并引起视觉系统障碍和神经毒性,提示朱砂、硫化汞和甲基汞引起的毒性与其在相应组织蓄积的多少密切相关。朱砂 $24 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃(按体表面积折算为人日用量的 300 倍),对小鼠未见明显毒性反应^[26],说明朱砂单次用药安全。而在朱砂的长期毒性实验中, $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 对大鼠连续灌胃 3 个月,除肝、肾外,其他主要脏器未见明显病理学改变。提高剂量后肾脏病变加剧,但与肝、肾功能相关的血液生化指标和尿液指标均未见明显异常。说明组织形态学对监测朱砂的肝、肾毒性敏感性更高。研究汞在大鼠各脏器的分布发现,大鼠灌胃给药 1 个月后,汞主要蓄积在肾,其次是脑,分别是对照组的 71.2、27.4 倍。表明朱砂能透过血脑屏障到达脑组织,但在大鼠长期毒性实验中脑组织未见病理学改变。而李杰^[28]等人的实验证明, $50 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 银朱(临床剂量的 5 000 倍)对小鼠无致死作用。大鼠口服 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 银朱连续 90 d 无不良反应,银朱连续口服对个别大鼠肝肾有损害作用,认

为目前蒙药使用的银朱剂量在一般情况下不会引起中毒,但肝肾功能不全患者应特别注意。

3 结语

由于矿物药中多含有砷汞及重金属,在新药研究中尽量避免使用,故新药中矿物药的应用越来越少^[29],且含有重金属的中蒙药及其复方制剂暂被禁止进入欧美市场。但含汞药物从古至今应用的历史长达3 000余年,其在临床上应用疗效明确。因此,制定出更符合含重金属中蒙药特点的质量控制、安全性评价的规范迫在眉睫。我国现有的各类中蒙药标准和规范仍存在着诸多不足,亟待完善。采取现代的分析手段,以确定汞的含量和体内存在形式,对于解决这一难题至关重要。早日制定出硫化汞的含量测定和限量标准,对于未来含重金属的中蒙药的现代化和国际化具有重大意义。

[参考文献]

- [1] 王夔,唐任寰,徐辉碧,等. 生命科学中的微量元素[M]. 北京:中国计量出版社,1996:888, 821, 898.
- [2] 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.
- [3] 高天爱. 矿物药及其应用[M]. 北京:中国中医药出版社,1997:79.
- [4] 曾克武,王旗,杨晓达,等. 朱砂溶出的体外研究[J]. 中国中药杂志,2007,32(3):231.
- [5] 尹学博,严秀平,何锡文,等. 毛细管电泳用于形态分析[J]. 分析化学评述与进展,2003,31(3):364.
- [6] Bloom N. Determination of picogram levels of methylmercury by aqueous phase ethylation, followed by cryogenic gas-chromatography with cold vapor atomic fluorescence detection[J]. Can J Fish Aquat Sci, 1989(46):1131.
- [7] Demuth N, Heumann K G. Validation of methylmercury determinations in aquatic systems by alkyl derivatization methods for GC analysis using ICP-IDMS [J]. Anal Chem, 2001(73):4020.
- [8] Harrington C F, Catterick T. Problems encountered during the development of a method for the speciation of mercury and methylmercury by high-performance liquid chromatography coupled to inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. J Anal Atom Spectrom, 1997(12):1053.
- [9] Lee T H, Jiang S J. Determination of mercury compounds by capillary electrophoresis inductively coupled plasma mass spectrometry with microconcentric nebulization [J]. Acta, 2000(413):197.
- [10] 尹学博,严秀平,江焱,等. 毛细管电泳-原子荧光在线联用新技术及其在形态分析中的应用[J]. 高等学校化学学报,2004,25(4):618.
- [11] 戴京晶,刘奋,梁伟. ICP-MS法测定化妆品中铅、砷、镉、汞[J]. 实用预防医学,2003,10(3):322.
- [12] 丁建森. 原子荧光光谱法测定鱼中汞[J]. 江苏预防医学,2002,13(1):60.
- [13] 李日升,郭跃安,杨晓明,等. 现代测汞技术的发展[J]. 现代仪器,2010(6):4.
- [14] 王萌,丰伟悦,张芳,等. 高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用测定生物样品中无机汞和甲基汞[J]. 分析化学,2005,33(12):1671.
- [15] 吴训. 不同预处理方法测定化妆品中汞的效果分析[J]. 广西预防医学,2002,18(6):367.
- [16] 李鸿业,高宏,刘玉凤. 冷原子吸收法测定水中总汞量、汞量和有机汞量[J]. 分析试验室,1990(3):72.
- [17] 谢晓梅,汪电雷,郑荣庆,等. 夏枯草和薯蓣不同部位铅镉汞砷的含量分析[J]. 安徽中医学院学报,2002, 21(5):47.
- [18] 李妍,刘书娟,江冬青,等. 气相色谱-电感耦合等离子体质谱联用对水产品中汞进行形态分析和含量测定[J]. 分析化学,2008(6):793.
- [19] 魏庆华,王勤. 氢化物发生原子荧光光谱法测定锁阳中汞和砷的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(15):69.
- [20] 杨小红,王瑞侠,伍光辉. W/O法控制合成硫化汞纳米晶的研究[J]. 安庆师范学院学报:自然科学版, 2005,11(3):35.
- [21] 秦德志,张丽. 纳米 HgS/聚苯乙烯复合材料的制备及其光学性质研究[J]. 湖北大学学报,2010, 32(1):68.
- [22] 张丽,秦德志,王莉,等. 壳聚糖/硫化汞纳米复合材料制备与表征[J]. 化工新型材料,2010,38(1):92.
- [23] 张丽,秦德志,刘巧茹,等. 玻璃酸钠为模板控制合成硫化汞纳米晶[J]. 内蒙古科技与经济,2008,167(13):46.
- [24] 徐莲英,蔡贞贞,陈顺超. 中药朱砂体内吸收、分布和药效学研究[J]. 中成药研究,1988,10(5):2.
- [25] 梁爱华. 朱砂的毒性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2008.
- [26] Chuu J J, Liu S H, Lin Shiau S Y. Differential neurotoxic effects of methylmercury and mercuric sulfide in rats[J]. Toxicol Lett,2007,169(2):109.
- [27] Chuu J J, Hsu C J, Lin Shiau S Y. Abnormal auditory brainstem responses for mice Treated with mercurial compounds: involvement of excessive neurotoxicity [J]. Toxicology, 2001,162(1):11.
- [28] 李杰,邢界红. 蒙药材银朱[J]. 北方药学,2011, 8(12):22.
- [29] 王德昌. 近年矿物药研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2003,9(6):63.

[责任编辑 何伟]