

朱砂、朱砂安神丸及氯化汞在小鼠体内 吸收、分布对比

付中祥¹, 杨虹¹, 陈秀芬¹, 刘杰², 时京珍^{1*}

(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)

[摘要] **目的:**对比研究朱砂、朱砂安神丸及氯化汞在小鼠体内的吸收、分布规律。**方法:**昆明种小鼠 180 只,分为正常组、朱砂临床剂量组($0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig)、朱砂高剂量组($11.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig)、朱砂安神丸组($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig)、氯化汞组($0.07 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig),每组小鼠在给药 1,2,4,8,16,24 h 后各取 6 只鼠的血、脑、肝、肾,原子荧光光度法检测汞含量。**结果:**朱砂临床剂量组和朱砂安神丸组体内最大血药浓度及各时间点血药浓度与氯化汞组相比具有明显差异($P < 0.05$);朱砂临床剂量组与朱砂安神丸组各时间点肝、肾组织中汞含量与氯化汞组有显著性差异($P < 0.05$);朱砂临床剂量组和朱砂高剂量组在血液和组织中汞含量亦有显著性差异($P < 0.05$);朱砂高剂量组脑中汞含量最高。**结论:**临床剂量的朱砂、朱砂安神丸的汞吸收及各组织的汞含量均明显低于高剂量的朱砂和氯化汞。

[关键词] 朱砂; 朱砂安神丸; 氯化汞; 吸收; 分布

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0162-05

Comparison and Research of Cinnabar, Zhusha Anshen Wan and HgS on Rat Absorption and Distribution

FU Zhong-xiang¹, YANG Hong¹, CHEN Xiu-fen¹, LIU Jie², SHI Jing-zhen^{1*}

(1. Department of Pharmacology, Guiyang Traditional Medical College, Guiyang 550002, China;

2. Department of Pharmacology, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China)

[Abstract] **Objective:** To study the regulation of Cinnabar, Zhusha Anshen wan (ZSASW) and HgS on absorption and distribution in mice. **Method:** Oral gavage was given to Kunming mice with cinnabar ($0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), high dose of cinnabar ($11.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), ZSASW ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), HgS ($0.07 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) or saline daily for 1, 2, 4, 8, 16, 24 hours, mercury accumulation in blood, liver, kidney and brain was determined by atomic fluorescence detector. **Result:** In comparison, the maximal serum concentration and serum concentration in each time of cinnabar clinical dose group and ZSASW group have obvious difference with the HgCl_2 group. The mercury accumulation in liver and kidney in each time of clinical dose group and ZSASW group have obvious difference with the HgCl_2 group. The mercury accumulation in blood and organs also had obvious difference between cinnabar clinical dose group and high dose group, and the high dose has the maximal accumulation in brain. **Conclusion:** Both cinnabar clinical dose group and ZSASW group have obvious difference with cinnabar high dose group and HgS group in absorption and mercury accumulation in organs.

[Key words] cinnabar; Zhusha Anshen wan; HgS; absorption; distribution

[收稿日期] 20120707(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);贵阳中医学院研究生创新计划项目([2011]024 号)

[第一作者] 付中祥, 硕士, 从事中药毒理学研究, Tel:0851-5622507, E-mail:409400619@qq.com

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

朱砂具有清心镇惊、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其炮制品中硫化汞含量不低于98%,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。由于汞有多种存在形式,其毒性大不一样,因此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细胞毒性和长期、短期动物给药的毒性对比研究,分别做了肝、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、肾毒性等的研究,结果均显示汞的不同存在形式毒性差异巨大^[1-5]。本文以朱砂、朱砂安神丸和氯化汞为对象,一次给药后在毒代动力学水平上体内吸收和分布的情况。

1 材料

1.1 动物 清洁级昆明种小鼠,体重(20 ± 2)g,雄性,购自贵阳医学院实验动物中心,动物许可证号SCXK(黔)2002-0001。

1.2 药品与试剂 朱砂(亳州市京皖中药饮片厂,水飞炮制品),朱砂安神丸(哈药集团世一堂制药厂),氯化汞(贵州省万山特区矿产公司),汞标准溶液(重庆川东化工有限公司),浓硝酸(优级纯,国药集团化学试剂有限公司),氢氧化钠(分析纯,上海试剂一厂),硼氢化钾(分析纯,天津登科化学试剂有限公司)。

1.3 仪器 AFS-230E型双道原子荧光光度计(北京科创海光仪器有限公司),HZY-A200型电子天平(福州华志科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组与给药方法 180只小鼠分为正常组,给予正常饮食和饮水;朱砂临床剂量组 $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (相当于汞 $0.18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$);朱砂高剂量组 $11.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, (相当于汞 $10.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$);朱砂安神丸组 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (相当于汞 $0.18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$);氯化汞组 $0.07 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (相当于汞 $0.052 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),各组分别在给药后1,2,4,8,16,24 h处死6只,取血液、同侧或同一位置脑、肝、肾组织, $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存。

2.2 组织、血液中汞含量的检测

2.2.1 样品消解 取1~2 mL血液并称取100~200 mg组织放入消化罐中,记录加入量,加入5 mL浓硝酸,置于烘箱中 $160 \text{ }^\circ\text{C}$ 消解2 h,置冷取出后加

去离子水定容至50 mL,待测。

2.2.2 样品中汞含量测定 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。标准曲线的制备:分别精密量取 $3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的汞标准液0.5,1,2,3,4,5 mL至量瓶中,各加入5 mL优级浓硝酸,去离子水定容至25 mL(汞质量浓度分别为6,12,24,36,48,60 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$),摇匀后备用。原子荧光光度计开启预热30 min后,以氢氧化钠质量浓度为0.2%,硼氢化钾为1.5%配置还原剂,将标准溶液和样品进行检测。汞含量回归方程 $Y = 0.027X - 4.435$ ($r = 0.9982$),表明汞质量浓度在 $0 \sim 60 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性关系良好,将计算出的汞含量对应加入的血流量或组织质量,即可计算实际汞含量。

2.3 统计学分析 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 小鼠血液中汞含量 氯化汞组吸收较快,朱砂高剂量组最大血药浓度(C_{\max})最高,消除缓慢,临床剂量的朱砂与朱砂安神丸组 C_{\max} 和各时间点汞含量与前两组相比均有显著差异($P < 0.05$),表1~2。

表1 一次给药后不同药物小鼠部分药代动力学参数($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	C_{\max} $/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	AUC $/\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$
朱砂临床剂量	0.2	0.372 ± 0.075	18.35 ± 2.24
朱砂安神丸	11.2	0.269 ± 0.04	13.87 ± 1.93
朱砂高剂量	2	1.132 ± 0.103	62.52 ± 8.98
氯化汞	0.07	0.097 ± 0.166	47.2 ± 7.14

3.2 小鼠肝脏中汞含量 氯化汞给药1,2,4,8,16,24 h后在肝组织中的汞含量均明显高于临床用量的朱砂和朱砂安神丸($P < 0.05, n = 6$),朱砂高剂量组肝组织汞含量在给药8,16,24 h后与朱砂低剂量组、朱砂安神丸组相比具有显著性差异($P < 0.05, n = 6$),见表3。

3.3 小鼠肾脏中汞含量 氯化汞组给药2,4,8,16,24 h后肾组织中的汞含量均明显高于朱砂临床剂量组和朱砂安神丸组($P < 0.05, n = 6$),朱砂高剂量组中肾组织汞含量在给药16,24 h后与朱砂临床剂量组、朱砂安神丸组相比具有显著性差异($P < 0.05, n = 6$),见表4。

3.4 小鼠脑中汞含量 朱砂高剂量组给药16 h后脑中汞含量与朱砂临床剂量组和朱砂安神丸组相比具有极显著差异($P < 0.01, n = 6$),见表5。

表 2 一次给药不同时间后小鼠血液中的汞含量 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	1 h	2 h	4 h	8 h	16 h	24 h
正常	-	0.004 ± 0.001	-	0.008 ± 0.001	0.014 ± 0.001	-	0.012 ± 0.002
朱砂临床剂量	0.2	0.097 ± 0.017	0.294 ± 0.016	0.325 ± 0.026	0.255 ± 0.022	0.127 ± 0.032	0.094 ± 0.02
朱砂高剂量	11.2	0.473 ± 0.029 ¹⁾	0.591 ± 0.062 ¹⁾	0.817 ± 0.075 ¹⁾	1.128 ± 0.135 ¹⁾	1.132 ± 0.103 ¹⁾	0.959 ± 0.087 ¹⁾
朱砂安神丸	2	0.067 ± 0.009	0.118 ± 0.008	0.208 ± 0.024	0.139 ± 0.012	0.085 ± 0.008 ¹⁾	0.065 ± 0.006
氯化汞	0.07	0.286 ± 0.016 ¹⁾	0.857 ± 0.012 ¹⁾	1.021 ± 0.054 ¹⁾	0.739 ± 0.097 ¹⁾	0.425 ± 0.061	0.198 ± 0.032

注:与朱砂临床剂量组、朱砂安神丸组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 3 ~ 5 同)。

表 3 一次给药不同时间后小鼠肝脏中的汞蓄积量 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	1 h	2 h	4 h	8 h	16 h	24 h
正常	-	0.107 ± 0.011	-	0.092 ± 0.01	-	0.074 ± 0.01	0.08 ± 0.01
朱砂临床剂量	0.2	0.082 ± 0.007	0.103 ± 0.013	0.305 ± 0.021	0.196 ± 0.022	0.134 ± 0.021	0.072 ± 0.014
朱砂高剂量	11.2	0.105 ± 0.024	0.19 ± 0.013	0.261 ± 0.03	0.37 ± 0.041 ¹⁾	0.502 ± 0.06 ¹⁾	0.561 ± 0.093 ¹⁾
朱砂安神丸	2	0.059 ± 0.021	0.091 ± 0.011	0.239 ± 0.053	0.20 ± 0.026	0.143 ± 0.022	0.096 ± 0.008
氯化汞	0.07	0.177 ± 0.022 ¹⁾	0.302 ± 0.025 ¹⁾	0.923 ± 0.056 ¹⁾	0.804 ± 0.09 ¹⁾	0.715 ± 0.054 ¹⁾	0.395 ± 0.023 ¹⁾

表 4 一次给药不同时间后小鼠肾脏中的汞蓄积量 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	1 h	2 h	4 h	8 h	16 h	24 h
正常	-	0.02 ± 0.007	-	0.029 ± 0.009	-	0.021 ± 0.002	0.024 ± 0.004
朱砂临床剂量	0.2	0.029 ± 0.003	0.051 ± 0.01	0.094 ± 0.007	0.107 ± 0.002	0.063 ± 0.008	0.033 ± 0.006
朱砂高剂量	11.2	0.033 ± 0.005	0.069 ± 0.005	0.097 ± 0.004	0.183 ± 0.014	0.286 ± 0.032 ¹⁾	0.363 ± 0.031 ¹⁾
朱砂安神丸	2	0.019 ± 0.002	0.026 ± 0.002	0.061 ± 0.007	0.131 ± 0.009	0.122 ± 0.015	0.045 ± 0.009
氯化汞	0.07	0.088 ± 0.005 ¹⁾	0.20 ± 0.008 ¹⁾	0.52 ± 0.022 ¹⁾	0.844 ± 0.17 ¹⁾	0.752 ± 0.041 ¹⁾	0.637 ± 0.013 ¹⁾

表 5 一次给药不同时间后小鼠脑中的汞蓄积量 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	1 h	2 h	4 h	8 h	16 h	24 h
正常	-	0.004 ± 0.001	-	0.006 ± 0.001	0.005 ± 0.001	-	0.004 ± 0.001
朱砂临床剂量	0.2	0.005 ± 0.001	0.004 ± 0.003	0.005 ± 0.006	0.005 ± 0.001	0.007 ± 0.001	0.005 ± 0.001
朱砂高剂量	11.2	0.02 ± 0.003	0.016 ± 0.002 ¹⁾	0.017 ± 0.001 ¹⁾	0.019 ± 0.002 ¹⁾	0.037 ± 0.003 ¹⁾	0.047 ± 0.005 ¹⁾
朱砂安神丸	2	0.007 ± 0.001	0.008 ± 0.001	0.008 ± 0.001	0.01 ± 0.002	0.011 ± 0.002	0.007 ± 0.001
氯化汞	0.07	0.006 ± 0.005	0.009 ± 0.002	0.017 ± 0.003 ¹⁾	0.023 ± 0.002 ¹⁾	0.015 ± 0.001 ¹⁾	0.011 ± 0.001 ¹⁾

4 讨论

朱砂安神丸出自李东垣名作《内外伤辨惑论》一书,以朱砂为君,黄连为臣,生地黄、当归为佐,甘草为使,可清心养血,镇惊安神,为我国中医临床常用方剂,其全方含汞约 10%^[6],临床使用是否安全遭到质疑^[7]。朱砂中的 HgS 为典型的共价化合物,溶解度很小(溶度积为 $K_{sp} = 10^{-52}$)^[8],口服吸收率低于 0.2%。是否为朱砂及其复方朱砂安神丸产生药理、毒理作用的物质基础,目前尚无定论。近年来,《中国药典》逐渐降低了朱砂在复方中的含量,同时减少了朱砂的日用极量。2005 年版《中国药

典》收录的 564 种中成药中含朱砂制剂仅占总数的 7.6%,用量也从 1990 年版的日用量 0.3 ~ 1.5 g 大幅下调至 2010 年版的 0.1 ~ 0.5 g^[9]。然而中药复方是一个巨大的复杂体系,其药效是多种化学成分相互作用产生的结果^[10]。减少朱砂含量后的复方与全方相比药效下降^[11]。2010 年版《中国药典》仍以测定金属总含量来评价含朱砂中成药安全性,缺乏参考尺度^[12]。

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,故朱砂的安全性备受关注。课题组已研究比较了朱砂、含朱

砂复方与氯化汞、甲基汞等其他汞化合物急性、慢性毒性,发现它们的毒性差异巨大^[1-5,13-17],以总汞的含量评价含朱砂中成药的安全性欠妥^[18],汞的毒性极大的取决于其化学形式、价态及其代谢产物^[19],并假想正确的剂量和合理的服用时间长短是区别朱砂是药还是毒的重要标志^[20]。

本研究中采样的各时间点的确定是根据大多数药物的吸收、排泄规律来考虑的,在给药后 1~8 h 血药浓度增加明显,8 h 后逐渐分布到各组织并开始转化和排泄,24 h 后可认为基本完成了一次药代动力学过程,考虑到取样时间的紧迫性,很难准确研究给药后每个小时的吸收,分布情况,因此选取最有参考意义的 6 个时间点进行研究。朱砂临床剂量组的剂量确定参考了 2010 年版《中国药典》中规定成人每日服用量,以成人重量 60 kg 及人与小鼠给药剂量换算关系计算得出,朱砂安神丸中含汞约 10%^[6],即判断约 10 倍朱砂临床剂量的朱砂安神丸与其含相等的汞。何海洋研究了一次给药后小鼠肝、肾组织病理变化,发现朱砂高剂量组(16 g·kg⁻¹)和 HgCl₂ 组(0.07 g·kg⁻¹)的小鼠肾小球变性,肾小管出现炎症反应,肝细胞肿胀,变性,提示了其对于肝、肾组织造成了损伤^[4],毒性作用的靶器官在肝、肾组织。课题组前期在毒理学方面的研究还表明,朱砂及其复方中的汞对大鼠、小鼠的脾脏、胃等组织均未造成明显损伤,因此本研究包含了此前两个剂量来研究朱砂及其复方在肝、肾组织分布规律。考虑到朱砂有镇静安神的作用,其应作用于中枢神经系统,我们认为比较研究不同时间点朱砂中的汞在小鼠脑中的含量也是很有必要的。但因为朱砂溶解度很低,过多的朱砂在溶解时有困难,为了确保朱砂剂量的足够准确,朱砂高剂量组剂量确定为 11.2 g·kg⁻¹(相当于前期所用朱砂高剂量的 70%)。

本研究对小鼠单次服用不同剂量的不同汞化合物的代谢动力学进行了研究,检测了全血和组织中的汞含量,初步探讨了汞在体内吸收、分布随时间变化的规律。朱砂临床剂量组和朱砂安神丸组所给的汞量约为氯化汞组 3 倍,但后者的吸收率达到了 12.5%,分别是前两者的 65,98 倍。朱砂高剂量组和氯化汞组的时间曲线下面积(AUC)远大于朱砂临床剂量组和朱砂安神丸组,朱砂高剂量组峰浓度值最高,AUC 最大。结果表明,虽然朱砂不易被吸收,但是当剂量过大时机体的吸收亦会明显增高。临床剂量的朱砂、朱砂安神丸在肝、肾、脑中的汞含

量远小于氯化汞,这正是由于汞的存在形式不同,其吸收量大不相同,也就决定了它们的毒性具有明显差异。因此,用总汞含量衡量朱砂的毒性是不恰当的。给予临床剂量 56 倍的朱砂后,肝、肾中汞含量与临床剂量的朱砂和朱砂安神丸有显著性差异,血液和脑中汞含量甚至超过了氯化汞组,而在临床剂量下,朱砂及其复方中的汞在脑中含量微乎其微。朱砂在临床上的作用是镇惊安神,脑中的汞含量多少究竟是不是其发挥药效的必须物质基础,目前尚不明确,但有报道降低了朱砂在复方中的含量后确实会导致药效下降^[10]。本实验结果显示,当给予过高剂量的朱砂时,脑中汞含量增高非常明显,这时对脑将会产生什么影响或产生多大的毒性作用尚不清楚。为了试图找到朱砂在含朱砂复方中存在的必要性,或者降低用量的必要性,我们正在做进一步研究。

[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.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.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.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.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] 陈波,刘春农.朱砂安神丸中硫化汞和盐酸小檗碱的含量测定[J].山东医药工业,2003,22(1):12.
- [7] 王玳,申国华.朱砂安神丸的药用安全性评价与控制的思考[J].中国药品标准,2009,10(4):251.
- [8] 王夔.生命科学中的微量元素[M].北京:中国计量出版社,1996:888.
- [9] 梁爱华,商敏凤.朱砂的毒性研究概况[J].中国中药杂志,2005,30(4):249.
- [10] 罗芬,池玉梅.中药代谢动力学研究阐述[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(14):284.
- [11] 张峰,陆远富,刘杰,等.雄黄是安宫牛黄丸抗细菌脂多糖诱导神经胶质细胞致炎作用的有效成分[J].中国中药杂志,2010,35(24):3333.

延胡索总生物碱大鼠灌胃给药后 入血成分的定性研究

苗凤茹¹, 刘光宇², 林力^{2*}

(1. 航天中心医院神经内科, 北京 100049; 2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

[摘要] 目的:对延胡索提取物给药后大鼠血浆进行成分的定性研究。方法:应用 ABI 4000 Q TRAP 质谱,结合参考文献和对照品对延胡索提取物的入血成分进行定性研究。结果:从大鼠血浆中共分析鉴定了 8 个成分,其中根据已知对照品确定的 2 个化合物,推测未知的化合物 6 个。结论:大鼠口服延胡索提取物后血浆含有延胡索乙素、脱氢紫堇碱、四氢黄连碱、紫堇杷明碱、异紫堇杷明碱、小檗碱、延胡宁和巴马汀/去氢紫堇碱。

[关键词] 延胡索; 定性; 液质联用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0166-05

Constituents Absorbed in Rat Serum after Oral Administration of Rhizoma Corydalis Extraction with HPLC-MS-MS

MIAO Feng-ru¹, LIU Guang-yu², LIN Li^{2*}

(1. Department of Neurology, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China;
2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To obtain chemical constituent information of rat serum after oral administration of Rhizoma Corydalis extraction. **Method:** ABI 4000 Q TRAP Mass was applied to determine the serum of rat and the

[收稿日期] 20120817(012)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81102795);国家中医药管理局课题(06-07ZP49)

[第一作者] 苗凤茹,主管护师,从事护理及临床药学研究, Tel:010-59971350, E-mail:fengrumiao@sina.com

[通讯作者] * 林力,博士,副研究员,从事药物分析及药代动力学, Tel:010-62835618, E-mail:temlinli@gmail.com

- [12] 张永文,马秀,阳长明. 含朱砂、雄黄的中药制剂的质量控制及安全性评价问题分析[J]. 中国中药杂志, 2010,35(11):1501.
- [13] Liu J, Shi Jingzhen, Yu Limei. Mercury in traditional medicine; Is cinnabar toxicologically similar to mercurial [J]. Exp Biol Med, 2008, 233(7):810.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Zhang F, Lu Y, Wu Q, Yan J, et al. Role of cinnabar and realgar of WSHFD in protecting against LPS-induced neurotoxicity [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139 (2):822.
- [17] 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, 37 (2):1017.
- [18] 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, 60:206.
- [19] 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.
- [20] 刘杰,陆远富,时京珍,等. 含朱砂、雄黄的中成药,是药还是毒? [J]. 成都医学院学报, 2011, 6(4):363.

[责任编辑 邹晓翠]