朱砂及其制剂中汞的分析方法研究进展

聂黎行, 戴忠, 马双成*

中国食品药品检定研究院, 北京 100050

摘要: 朱砂为我国常用药材, 主要成分为硫化汞(HgS)。由于汞为剧毒化合物, 因此朱砂及其相关成药的安全问题一直备受关注。查阅现有文献, 归纳总结朱砂及其制剂中汞的分析研究进展, 包括总汞、单质汞、可溶性汞的测定及形态分析; 并探讨了现有技术的特点, 并对今后的发展做出展望, 为朱砂及其制剂的科学评价和合理应用提供参考。

关键词: 朱砂; 硫化汞; 总汞; 游离汞; 可溶性汞; 汞形态

中图分类号: R917 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)06-1075-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.06.034

Research progress on analysis of mercury in cinnabar and its preparations

NIE Li-xing, DAI Zhong, MA Shuang-cheng

National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

Abstract: Cinnabar is a commonly used medicinal material in China. Its main gradient is HgS. Since mercury is an extremely poisonous compound, safety of cinnabar and its preparations has always been a matter of great concern. Based on literature review, research development of analysis of mercury in cinnabar and its preparations was summarized, including determination of total mercury, elemental mercury, and soluble mercury as well as analysis of the speciation states. Characteristics of the current technologies were discussed and the development trend was prospected. Reference was offered for scientific evaluation and rational use of cinnabar and its preparations.

Key words: cinnabar; HgS; total mercury; elemental mercury; soluble mercury; speciation of mercury

朱砂为我国常用的矿物类药材, 由硫化物类矿物辰砂族辰砂矿石采挖净制而得。中医理论认为其性甘、微寒, 有毒, 归心经, 具有清心镇惊、安神、明目、解毒的作用, 用于心悸易惊、失眠多梦、癫痫发狂、小儿惊风、视物昏花、口疮、喉痹、疮疡肿毒等症^[1]。朱砂因其独特的疗效, 被广泛应用于中成药和蒙族、藏族验方中, 但由于其含有 86% 的汞, 该药材及其制剂的安全性一直备受争议。

朱砂的主要化学成分为天然硫化汞(HgS), 为稳定的共价键化合物, 溶解度很小, 不溶于水、有机溶剂、热盐酸和硝酸。现代研究认为硫化汞难于被人体吸收, 在胃肠道内能溶解或能增溶的其他汞化合物才是朱砂产生药理和毒理作用的活性成分。另一方面, 汞的毒性很大程度上取决于它的存在形

式, 汞的形态包括单质汞(汞蒸气和液态汞)、无机汞(如氯化汞、醋酸汞)以及有机汞(如甲基汞、乙基汞、苯基汞), 有机汞中烷基汞的毒性比芳基汞和无机汞都大, 而烷基汞中又以甲基汞的毒性最大^[2]。因此朱砂的毒性与药效作用机制研究必须要考虑汞在药物中存在的状态、在肠胃内的溶出与吸收、在体内形态价态的转化、蓄积、排泄, 这些过程都不能简单地用汞总量表示, 而需要依托于不同形态与价态的检测方法。

随着分析技术的发展, 有关朱砂及其制剂化学成分的研究已经取得了长足进步, 但全面、系统的论述尚未见报道, 因此有必要对朱砂及其制剂中汞的分析研究进展进行归纳总结, 为相关药品的质量控制和临床合理用药提供参考。

收稿日期: 2016-09-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81303194); 国家重大新药创制专项(2014ZX09304307-002)

作者简介: 聂黎行(1982—), 副研究员, 研究方向为中药质量控制、中药化学对照品研制和光谱技术在药品质量控制中的应用。

Tel: (010)67095282 E-mail: nielixing@163.com

*通信作者 马双成, 男, 研究员, 研究方向主要为药品质量控制。Tel: (010)67095272 E-mail: masc@nifdc.org.cn

1 总汞的测定

1.1 容量法测定

历版《中国药典》中朱砂及部分含朱砂制剂项下均采用容量分析法测定 HgS 的量。样品加硫酸和硝酸钾进行有机破坏,使 HgS 变成硝酸汞,溶于水中,加 1%高锰酸钾溶液至粉红色不消失,以除去试样分解时产生的亚硫酸,过量的高锰酸钾用 2%硫酸亚铁还原至红色消失,再用硫氰酸铵络合滴定汞离子,硫酸铁铵指示液指示终点。黄轩等^[3-4]、费毅琴等^[5]、刘凤玲等^[6]采用该法建立了牙痛一粒丸、保婴散、补脑安神片、二十五味珊瑚丸中朱砂的含量测定方法。连珊枝等^[7]分别采用硫氰酸盐法和铜试剂法测定小儿惊风散中朱砂的量,两种方法测定结果差异不大。铜试剂法滴定终点稍难掌握,但氯、溴、砷等多种元素存在也不干扰测定;硫氰酸盐法更加简便、准确,但如果样品中存在大量氯离子会干扰测定。小儿惊风散处方中全蝎为盐炙,引入了大量氯离子,故连珊枝等在药典方法的基础上加以改进,用蒸馏水洗去氯离子,滤纸随滤渣烘干后再行消解。

经典的容量法操作简单、成本低廉,至今仍是含朱砂制剂中总汞测定的首选方法,取样量对本法影响较明显,取样量过大会造成消化不完全或消解时间过长;取样量过小,滴定终点颜色变化不明显,需要根据样品实际情况加以调整。

1.2 仪器分析法测定

除容量法外,还可采用多种仪器分析法测定总汞。齐江宁等^[8]采用 HNO₃-H₂SO₄-HClO₄(4:1:1)体系高压密封消解,火焰原子吸收法(AAS)测定了儿科七厘散、紫雪丹、仁丹、天王补心丸、复方芦荟胶囊、同仁安神丸等中成药中总汞的量。周燕红^[9]用硝酸-盐酸(4:1)微波消解样品,分别采用原子吸收分光光度法(AAS)和电感耦合等离子体发射光谱法(ICP-AES)测定小儿至宝丸中汞的量,结果两种方法测得结果的偏差在测定方法的误差范围内。刘兰生等^[10-11]取样品 0.1 g,加入盐酸 9 mL、硝酸 3 mL 微波消解,采用原子荧光光谱法测定了小儿奇应丸和小儿至宝丸中 HgS 的量。蓝长波^[12]用微波消解处理朱砂,以 ²⁰⁹Bi 为内标,电感耦合等离子体-质谱(ICP-MS)法测定总汞。与上述文献分析技术不同,有人以 Hg²⁺为对照,在流动相中加入二乙基二硫代氨基甲酸钠(NaDDC)与 Hg²⁺形成配合物,利用高效液相色谱(HPLC)分离,

测定清心滚痰胶囊中 HgS 的量^[13]。色谱条件采用 C₁₈ 色谱柱,流动相甲醇-0.01 mol/L 磷酸氢二钠缓冲液(含 0.01% 二乙基二硫代氨基甲酸钠)(73:27),用磷酸调节 pH 值至 7.5,检测波长 270 nm。

2 游离汞(单质汞)的测定

朱砂中游离汞的来源,一部分由天然矿石带入,一部分可能因净制或炮制过程加热引起 HgS 的还原生成。由于单质汞溶解度高于 HgS,可采用适宜溶剂将其溶出后测定。也可利用单质汞易蒸发的特性,采用气固分离或气液分离的方式分离,得到的汞蒸气经吸收液吸收后(吸收液中高锰酸钾将 Hg 氧化为 Hg²⁺,硫酸与 Hg²⁺形成 HgSO₄)再经仪器分析。

邓居昌等^[13]将朱砂研细后加水提取,测汞仪分析得到游离汞的量为 10 mg/kg。李兴国^[14]将不同方法炮制后的朱砂用 0.1 mol/L 硝酸浸提 30 min,滤液加入硫酸和高锰酸钾溶液氧化后,采用双硫脲比色法测定游离汞的量,结果表明不同产地朱砂中游离汞的量差异较大,水飞、水漂可使其含量下降。吴骏兰等^[15]发现稀硝酸溶解样品数据波动较大,转而将样品蒸馏,使大部分中药成分与游离汞分离,少部分挥发油与游离汞随水蒸汽一起进入吸收液,经氧化,最后采用冷原子吸收法(AAS)测定汞。结果朱砂药材和灵宝如意丸中游离汞的量分别为 17.6、35.7 mg/kg。杨国红等^[16]将朱砂置于密封容器中,以 0.1 m³/h 体积流量通过纯氮气 1 h,以高锰酸钾和硫酸溶液的混合溶液作为吸收液,采用冷原子吸收法(AAS)测定汞的量。结果采用水飞法处理的朱砂中游离汞的量在 0.07~0.96 mg/kg,远低于球墨法处理的朱砂,证明水飞法炮制工艺优于球墨法。

3 可溶性汞的测定

除游离汞外,朱砂还含有少量可溶性汞,此外还存在水中不溶、但在酸性或胃肠道条件下溶解或能增溶的汞化合物。从人体吸收利用的角度而言,测定朱砂及其制剂中的可溶性汞具有重要的临床指导意义,也是近年来中药质量控制研究的热点。

3.1 无机溶剂提取

《中国药典》2015 年版一部要求对朱砂饮片(朱砂粉)中的可溶性汞进行检查:取样 1 g,加水 10 mL,搅匀,滤过,净置,规定滤液不得显现汞盐的鉴别反应。张苏阳等^[17]考察了研磨温度对可溶性汞盐溶出的影响,取朱砂 5 g,分别在 20、30、40、50、60 °C 下加水研磨,再加多量水搅拌,使混悬

液完全倾出,加水至2 000 mL,静置8 h,上清液经微孔滤膜滤过后进测汞仪分析。结果,研磨温度升高,可溶性汞盐的溶出量有所增加,但研磨超过30 min则可溶性汞盐的溶出量增加不大,趋于平缓。提示提高研磨温度能促使更多的可溶性汞盐在水飞过程中溶出而去除。连珊枝等^[7]采用与胃液酸度相当的0.5%盐酸搅拌提取,测汞仪分析小儿惊风散中可溶性汞,结果3批次样品测定结果分别为55、84、94 mg/kg。蓝长波^[12]建立了微波辅助提取-电感耦合等离子体-质谱法(MAE-ICP-MS)法测定朱砂中可溶性汞含量的方法。经考察后,选用与人工胃液测定结果无明显区别,但更适合ICP-MS仪器的2%硝酸为溶剂,35 °C密闭微波萃取30 min处理样品,结果不同产地的6批朱砂测定值在14~23 mg/kg。

3.2 仿生提取

无机溶剂在一定程度上可以促进朱砂中汞的溶出,但难以真实地反映中药经口服进入人体后的实际情况,因此近年来采用仿生提取法,选用人工胃液或人工肠液提取可溶性汞的研究更为主流。郑植元等^[18]选定药典规定的朱砂最高剂量作为临床给药剂量,以正常成人胃液量为溶液体积,得液固比100,再按此固液比进行朱砂的体外溶出实验。取0.05 g样品于10 mL试管中,分别加入超纯水、pH值1.35的HCl溶液、人工胃液、pH值6.8的KH₂PO₄缓冲液、人工肠液等5种溶液5 mL,置于振荡器上37 °C回旋摇晃(100 r/min) 4 h,吸取浸出液离心,取上清液,滤膜过滤后用测汞仪测定。结果显示人工胃液和人工肠液的溶出效率高于其他溶液,测得可溶性汞分别为0.12、4.17 mg/kg。曾克武等^[19]研究胃肠道中存在的各种化学因素(酸度、蛋白质、氨基酸、离子强度、硫化物)对汞溶出的影响,取朱砂分别加入用盐酸和硫酸配制的不同pH值的酸液,用氯化钠、氯化钾和硝酸钠配制不同离子强度的溶液,含不同浓度牛血清白蛋白、胃蛋白酶、胰蛋白酶、半胱氨酸、甘氨酸的溶液及不同浓度的Na₂S溶液。结果显示蛋白质、不同盐的离子强度变化对汞溶出量影响不大,含巯基的氨基酸促溶作用有限,Na₂S对汞溶出量的影响显著高于其他化合物,pH值也有较大的影响;从而认为在胃肠道中促进朱砂溶出的主要因素包括胃中较低的pH值和肠道中的富硫环境。

魏少阳等^[20]进一步考察了胃肠道中酸度、胃蛋白酶、硫化钠、单质硫、氯化钠、氯化钾离子浓度

等化学因素对汞溶出的影响。取朱砂粉末,分别加入不同酸度、胃蛋白酶浓度、氯化钠浓度、氯化钾离子浓度的人工胃液及不同硫化钠浓度、单质硫浓度的人工肠液,于37 °C,中速磁力搅拌4 h,离心,取上层液加硝酸3 mL、过氧化氢2 mL微波消化后氢化物-原子吸收法测定汞。结果表明朱砂在人工肠液中溶解极少,pH值对人工胃液的溶出能力影响较大,Na⁺、K⁺、胃蛋白酶对人工胃液的溶出能力影响很小,Na₂S及单质硫对人工肠液的溶出能力影响显著。推测朱砂在胃肠道溶出的主要因素可能为胃强酸性环境下硫离子与氢离子结合生成硫氢根离子,产生的酸效应使平衡向右移动,从而使HgS溶解度增大;肠内细菌代谢产生硫化物造成富硫环境,HgS可与S²⁻形成多种汞的含硫配合物。

丁敬华等^[21]采用NaDDC柱前衍生化HPLC法测定朱砂的可溶性汞含量。0.5 g样品加200 mL人工胃液37 °C振荡6 h(频率为5次/h),滤液蒸干,加硝酸3 mL放置过夜,减压蒸干,用去离子水0.5 mL、0.2 mol/L磷酸盐缓冲液(pH值8.0)0.5 mL、10 mol/L NaOH溶液3 mL溶解样品,移入离心管,用去离子水6 mL洗涤容器,加NaDDC 10 mg充分振荡,离心,弃上清液,以丙酮2 mL溶解沉淀得供试品溶液。色谱条件为Kromasil C₁₈柱,流动相为甲醇-水(90:10,含0.022 mol/L NaDDC,pH值8~9),检测波长272 nm。结果3个不同产地的朱砂可溶性汞的量分别为190、173、211 mg/kg。

张映娜等^[22-23]认为《中国药典》采用化学反应检查朱砂中可溶性汞灵敏度低、专属性差,建立了原子荧光法(AFS)检查朱砂及其制剂中可溶性汞的方法。样品经人工胃液37 °C振荡浸提,离心后微孔滤膜滤过(成药还需微波消解),测得不同产地朱砂中可溶性汞的量在5.92~70.39 mg/kg,19个品种20批中成药中可溶性汞的量在0.32~10.89 mg/kg。作者还比较了滤纸及微孔滤膜的净化效果,发现滤纸过滤容易造成提取液中包括HgS在内的少量不溶性成分混入滤液,造成结果偏高。刘兰生等^[24]采用类似方法测得小儿至宝丸中可溶性汞的量为 5.94×10^{-3} mg/kg。王欣美等^[25]采用ICP-MS法测定安宫牛黄丸中可溶性汞的量,详细考察了提取溶剂(人工胃液、人工肠液、人工胃液提取后,残渣再经人工肠液提取)、提取方式(超声、磁力搅拌、振荡)、提取时间、净化方式(微孔滤膜过滤、离心、静置)、静置时间等条件的影响,认为

肠液提取效率 $\approx$ 胃液+肠液 $>$ 胃液, 超声提取效率较高, 经离心和微孔滤膜净化会使大分子汞化合物沉降或截留, 造成结果偏低。最终采用人工肠液在 37 °C 下超声处理 (功率 300 W, 频率 45 kHz) 2 h, 提取液静置 20 h 后取上清液置顶空进样瓶中, 加入硝酸 90 °C 水浴消化后测定。结果 14 个厂家的药品可溶性汞的量在 965~3 554 mg/kg。薛珺等^[26]将安宫牛黄丸用人工胃液于 37 °C 的恒温水浴中提取 4 h, 滤液用电化学-汞蒸气-原子荧光光谱法测定含汞量。溶液经过自制的电化学流通池, 在阴极发生还原反应生成汞蒸气, 测得结果为 53.6 mg/kg。陈秋生等^[27]选用人工胃液 37 °C 振荡提取, 离心净化的方式, 结合 ICP-MS 技术测定了 8 个品种 13 批次含朱砂中成药中可溶性汞的量, 结果为 0.264~54.2 mg/kg。刘洪旭等^[28]采用类似前处理方法, 测汞仪测得 6 个品种的含朱砂中成药中可溶性汞在 0.13~31.67 mg/kg。蔺娟等^[29]采用原子荧光光谱法测定苏合香丸及朱砂中的可溶性汞, 样品置溶出仪 (37 °C, 100 r/min) 中加人工胃液提取, 离心后微波消解, 测得朱砂原料中可溶性汞的量为 13.95~14.99 mg/kg, 制剂中可溶性汞为 0.15~5.51 mg/kg。蒋秋桃等^[30]采用人工胃液 37 °C 振荡提取, 离心后微孔滤膜过滤, 并经微波消解的方法处理柏子养心片, ICP-MS 法测得 18 批样品可溶性汞的量为 2.4~22.5 mg/kg。

3.3 体外消化透析

在仿生提取的基础上, 庞京团等^[31]将生物利用性的概念引入朱砂中汞的分析, 即样品基体中目标物外部暴露经过胃肠消化后转为小肠消化道内部暴露, 揭示了人体肠上皮细胞的最大可吸收量, 代表了最大的口服生物利用度。采用体外消化透析法模拟人体内消化环境, 对朱砂被人体吸收利用部分进行评估, 在保证与人体环境尽可能接近的同时选择汞溶出率最高的实验条件。具体操作分为两个阶段: (1) 胃消化环境模拟: 朱砂加入人工胃液 (调 pH 值至 1.5, 液/固比 100), 搅拌呈匀浆状, 加入 0.16% 胃蛋白酶 1 mL, 37 °C 条件下振荡 (80 r/min) 100 min, 离心, 取上清液。(2) 肠吸收环境模拟: 对胃消化环境实验所得溶液进行酸度滴定, 确定需要的 NaHCO₃ 溶液量, 将确定的 NaHCO₃ 溶液加入到透析袋中, 置透析袋 (截留相对分子质量 8 000~14 000) 于胃消化环境实验所得溶液中, 37 °C 条件下振荡 (80 r/min), pH 值达到 5.0 后, 向样品中加

入胰蛋白酶胆盐混合物 5 mL, 继续振荡 100 min, 收集透析液。所得供试液经高压密封消解-冷原子荧光测汞仪分析, 汞溶出率以胃模拟阶段溶出量和总汞量的比值表示, 生物可接受率以肠模拟阶段透析量和总汞量的比值表示, 测得水飞朱砂中汞的溶出率为 2.5×10^{-6} , 生物可接受率为 4.8×10^{-7} 。霍韬光等^[32]采用相同的方法, 测得朱砂中汞的溶出率为 0.011%, 生物可接受率为 0.003 3%, 模拟胃消化环境中溶出的汞量远低于总汞量, 说明朱砂中大部分汞都是以难溶的形式存在的; 模拟胃消化环境中的溶出量远大于其按溶度积计算的理论值, 表明胃蛋白酶和酸性环境有助于朱砂中汞的溶出; 经小肠模拟消化后, 汞的透析量更低, 远低于胃阶段溶出率, 可能是由于模拟消化过程中汞与蛋白酶或者胰液-胆盐结合形成复合物难以通过透析膜。齐江宁等^[8]将该方法推广到含朱砂中成药汞生物利用性的研究, 测得仁丹、天王补心丸、复方芦荟胶囊、同仁安神丸、儿科七厘散、紫雪丹中汞溶出率在 0.25%~1.96%, 汞透析率在 0.003 8%~0.017 7%。

4 汞的形态分析

汞的生物活性和毒性不仅与可溶出的元素总量有关, 还与元素存在的化学形态密切相关, 汞的存在状态直接影响其在人体的生物利用度, 从而对人体机能产生不同程度的作用。汞的形态分析一般可以分为汞的形态分离与检测两部分, 其中基于色谱分离技术与原子光谱或质谱等检测技术的联用串联技术是汞形态分析中的常用方法。气相色谱 (GC)、HPLC 和毛细管电泳 (CE) 是生物样品汞形态分析中常用的分离技术, 其中 HPLC 法因其前处理简单、适用范围广的优势, 成为中药元素形态分离的主要方法。紫外可见分光光度法 (UV)、原子吸收光谱法 (AAS)、原子荧光光谱法 (AFS)、电感耦合等离子体原子发射光谱法 (ICP-AES)、电感耦合等离子体-质谱法 (ICP-MS) 等在汞形态检测中都有应用, 而 ICP-MS 和 AFS 因具有较高的灵敏度及与 HPLC 良好的兼容性而应用最多。

魏少阳等^[20]用三氯甲烷萃取朱砂人工胃液浸出液和人工肠液浸出液, 分取有机相 (三氯甲烷层) 和无机相 (水层), 消化后用于汞的有机态、无机态的测定。结果不同批次朱砂的人工胃液浸提液中无机态汞的量为 13.6~76.8 mg/kg, 有机态汞的量为 8.0~55.7 mg/kg; 人工肠液浸提液中无机态汞的量为 0~0.7 mg/kg, 有机态汞的量为 0~0.5 mg/kg。

曾克武等^[19]采用电喷雾质谱(ESI-MS)对朱砂在10 mmol/L Na₂S 中的溶出液进行测定, 检出质荷比 *m/z* 为 232.9、249.0、279.4、312.4 的质谱峰, 分别与 Hg(SH)⁺、HgS(OH)⁻、HgS₂(OH)⁻、HgS₃(OH)⁻ 相对应, 提示朱砂在低浓度 Na₂S 条件下可能形成多种汞的含硫配合物。由于人体肠道内存在形成多硫化物的条件, 包括弱碱性环境和肠内细菌分解所产生的大量 H₂S, 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。王欣美等^[25]采用 HPLC-ICP-MS 法测定安宫牛黄丸中汞的形态。以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以 0.01 mol/L 乙酸铵溶液(含 0.12% L-半胱氨酸, 调节 pH 值至 7.5)-甲醇(92:8)为流动相。结果虽然样品中可溶性汞的量较高, 但不含甲基汞、乙基汞或二价汞。刘洪旭等^[33]采用盐酸超声提取样品, 离心后上清液加二氯甲烷萃取, 水封吹氮浓缩等处理, 利用 HPLC 分离, 最后由 ICP-MS 检测甲基汞和乙基汞的量。结果 19 种含朱砂中成药里仅牛黄千金散检出甲基汞, 含量为 0.006 56 mg/kg。徐陆正等^[34]建立了微波辅助提取、HPLC-ICP-MS 联用分析中成药中二价汞和甲基汞的方法。利用汞与氯离子的配位作用和亲疏性, 选择盐酸及结构式中含巯基的 L-半胱氨酸配制提取溶液并考察了浓度对提取效果的影响, 结果在不含有盐酸时, 二价汞含量较低, 使用 1% 盐酸时, 二价汞获得最大值; 然后随着盐酸体积分数增加, 二价汞的量没有增加反而有所下降; 随着 L-半胱氨酸量的上升, 提取液中二价汞的量也有明显上升, 如果不加 L-半胱氨酸, 则提取液中未能检出二价汞和甲基汞。另一方面, 由于汞具有较强的吸附能力和一定的挥发性, 因此温度过高或提取时间太长可能会导致汞的挥发, 而温度过低或提取时间太短又可能会导致汞的溶出不够, 通过比较 60、70、80、90 °C 和提取 0.5、1 h 对结果的影响, 没有发现显著的趋势。最终确定的提取条件为: 取样品 0.2 g, 置于石英微波消解罐中, 加入 1% HCl 10 mL、2% L-半胱氨酸 1 mL 作为提取液, 控温 70 °C, 提取 1 h, 3 600 r/min 离心 15 min, 上清液过滤膜后进样分析。C₁₈ 色谱柱分离, 甲醇-60 mmol/L 乙酸铵(含 0.12% L-半胱氨酸)(5:95)洗脱。结果 20 种 49 批次的含朱砂中成药里均未检出甲基汞, 二价汞的量 1.2~47.7 mg/kg。

5 结语

朱砂是常用的重镇安神药, 广泛应用于成方制

剂中, 其主要化学成分为 HgS, 汞的分析是现代中药研究的热点。总汞的含量测定有助于规范其质量和投料, 可溶性汞在一定程度上可以反映朱砂及其制剂进入人体后的吸收水平, 而汞的形态分析则有助于更科学、精确地评估药品质量。汞元素的仪器分析技术已日趋成熟, 研究的难点主要集中在可溶性汞的提取及形态分析。提取溶剂、提取方式、净化方式均对可溶性汞的测定具有显著影响, 目前尚无统一的方法, 同一品种不同文献的测定结果差异也很大。另一方面, 虽然朱砂及其制剂中含可溶性汞, 但已知的甲基汞、乙基汞和二价汞仅占其中很小一部分, 甚至未检出。因此样品提取、分离、其他形态分析等关键步骤仍将是今后研究的重点方向。综上所述, 应加强汞元素在朱砂及其制剂中的存在形态分析及其在人体内的吸收、代谢和排泄等情况研究, 为更加合理使用朱砂提供科学依据。

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2015: 137.
- [2] 崔颖, 肖亚兵, 王禹, 等. P&T-GC-CVAFS 法测定海产动物中的甲基汞和乙基汞[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(1): 154-148.
- [3] 黄轩, 黄灿林, 谢锴标, 等. 牙痛一粒丸中朱砂的含量测定[J]. 北方药学, 2016, 13(6): 3.
- [4] 黄轩, 黄灿林, 谢雪葵, 等. 滴定法测定保婴散中朱砂(HgS)的含量[J]. 中国医药科学, 2015, 5(20): 201-203.
- [5] 费毅琴, 聂晶. 补脑安神片质量标准提升的研究[J]. 中国药品标准, 2015, 16(2): 104-108.
- [6] 刘凤玲, 李子璇, 聂丽娟, 等. 藏药二十五味珊瑚丸中马兜铃酸 A 及汞盐等重金属含量测定[J]. 西藏大学学报: 自然科学版, 2015, 30(2): 65-70.
- [7] 连珊枝, 王嘉琳, 刘立津, 等. 小儿惊风散中朱砂、雄黄定性定量方法的探讨[J]. 中成药研究, 1983, 1: 15-18.
- [8] 齐江宁, 胡广林, 庞京团, 等. 含朱砂口服中成药中汞的生物利用性及安全性评价[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2749-2751.
- [9] 周燕红. 小儿至宝丸中朱砂和雄黄的含量测定[J]. 中国药师, 2015, 18(12): 2193-2195.
- [10] 刘兰生, 滕宝霞, 刘柏龙, 等. 微波消解-原子荧光光谱法测定小儿奇应丸中二硫化二砷和硫化汞的含量[J]. 中国药事, 2011, 25(7): 650-673.
- [11] 刘兰生, 杨泓, 高海燕, 等. 微波消解-原子荧光光谱法测定小儿至宝丸中二硫化二砷和硫化汞的含量[J]. 北方药学, 2010, 7(5): 3-5.
- [12] 蓝长波. MAE-ICP-MS 法同时测定朱砂中硫化汞、可溶性汞盐含量[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(11): 2076-2082.

- [13] 邓居昌, 黄淑英. 朱砂中微量游离汞的测定 [J]. 药学通报, 1982, 17(6): 15-16.
- [14] 李兴国. 朱砂炮制工艺的初步研究 [J]. 中医药研究, 1988, 4: 10-13.
- [15] 吴骏兰, 彭永春, 周启明, 等. 硃砂及含硃砂中成药中游离汞的测定 [J]. 中成药, 1984, 4: 11-12.
- [16] 杨国红, 田南卉. 炮制对朱砂中游离汞的影响 [J]. 中国中药杂志, 1995, 20(3): 156-157.
- [17] 张苏阳, 韩泳平. 朱砂水飞过程中可溶性汞盐的溶出动力学研究 [J]. 中成药, 2012, 34(5): 905-907.
- [18] 郑植元, 李 岑, 张 明, 等. 含 HgS 传统药物朱砂和佐太中汞的胃肠道溶出及吸收蓄积研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2455-2460.
- [19] 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): 231-234.
- [20] 魏少阳, 朱胤龙, 梁馨月, 等. 朱砂在不同消化液中溶出汞的含量测定及影响因素分析 [J]. 药物评价研究, 2012, 32(7): 494-496.
- [21] 丁敬华, 王 娜, 姜 泓, 等. 柱前衍生化高效液相色谱法测定朱砂中可溶性汞的含量 [J]. 化学研究, 2010, 21(2): 80-82.
- [22] 张映娜, 曾丽玲, 李旸华, 等. 原子荧光光度法测定不同产地朱砂中的可溶性汞盐 [J]. 中国药师, 2010, 13(9): 1273-1275.
- [23] 张映娜, 李旸华, 曾丽玲, 等. 原子荧光光度法测定含朱砂中药制剂中的可溶性汞盐 [J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(4): 758-760.
- [24] 刘兰生, 滕宝霞, 杨 锡, 等. 原子荧光光谱法测定小儿至宝丸中可溶性砷、汞的含量 [J]. 中国药品标准, 2011, 12(6): 433-435.
- [25] 王欣美, 张 甦, 王枚博, 等. 安宫牛黄丸体外安全性评价方法的研究 [J]. 光谱学与光谱分析, 2015, 35(1): 238-241.
- [26] 薛 珺, 范玉兰, 张旻杰, 等. 电化学-汞蒸气-原子荧光光谱法测定中药中可溶性汞 [J]. 理化检验: 化学分册, 2011, 47(1): 5-10.
- [27] 陈秋生, 程 奕, 孟兆芳, 等. 仿生提取-电感耦合等离子体质谱法测定含朱砂中药制剂中可溶性汞含量 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(6): 1036-1047.
- [28] 刘洪旭, 吴文晞, 王丹红, 等. 含朱砂中成药在人工胃液中可溶性汞含量测定 [J]. 江西中医药, 2012, 43(5): 69-70.
- [29] 蔺 娟, 王伟萍, 王秀霞. 微波消解-原子荧光光谱法测定苏合香丸及其药用组分中的可溶性汞 [J]. 中成药, 2015, 37(10): 2194-2197.
- [30] 蒋秋桃, 曾 丽, 马 杰, 等. 仿生提取-电感耦合等离子体-质谱法测定柏子养心片中可溶性重金属 [J]. 分析化学, 2016, 44(6): 979-983.
- [31] 庞京团, 胡广林, 韩 彬, 等. 体外消化透析法测定朱砂中汞生物可接受率的实验条件确定 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(12): 2833-2835.
- [32] 霍韬光, 王海宇, 林欣然, 等. 朱砂中汞的生物可接受性及其吸收与排泄 [J]. 化学研究, 2012, 23(4): 52-59.
- [33] 刘洪旭, 吴文晞, 王丹红, 等. 含朱砂中成药中甲基汞和乙基汞含量的 HPLC-ICP-MS 法检测 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4): 873-874.
- [34] 徐陆正, 解 清, 闰赖赖, 等. 中成药可溶性汞形态分析方法及样品结果测定 [J]. 实验技术与管理, 2011, 28(12): 40-43.