

朱砂及含朱砂制剂的肝肾毒性研究

闫美玲^{1,3}, 陈萍¹, 蒋秋桃², 李洁², 何晓艳¹, 刘亮¹, 王蓉蓉^{1*}

1. 湖南省药品检验研究院, 湖南长沙 410011

2. 中南大学, 湖南长沙 410081

3. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208

摘要: 目的 探讨朱砂、含朱砂制剂(柏子养心片)及甲基汞对大鼠的体内外毒性,为其临床安全用药提供科学依据。方法 ①对比甲基汞、朱砂及柏子养心片体外对人肝 HL-7702 细胞和人肾近曲小管上皮 HK2 细胞的毒性,计算半数抑制浓度(IC₅₀)。②SD 大鼠随机分为对照组,朱砂组 0.1 g/kg,柏子养心片 0.2、0.4、0.8 g/kg 组,甲基汞组 0.001 g/kg,每天 ig 1 次,连续给药 90 d 后,取血及肝、肾组织;试剂盒法检测血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐(CREA)、尿素氮(BUN)水平,测汞仪固体直接进样法检测肝、肾组织中汞蓄积量,并对大鼠肝脏和肾脏做组织病理学检查。结果 体外试验表明,朱砂、柏子养心片及甲基汞对 HL-7702 细胞的 IC₅₀ 分别为 7.852、6.035、0.009 5 g/L;对 HK2 细胞的 IC₅₀ 分别为 6.297、4.484、0.008 9 g/L。亚慢性毒性试验表明,甲基汞组大鼠肝、肾组织中汞蓄积量及血清中 ALT、AST、CREA、BUN 值均显著高于对照组,而朱砂及柏子养心片(高、中、低剂量)组与对照组比较均没有显著性差异;甲基汞组大鼠肝脏呈现肝细胞变性,肾脏可见明显肾小管损伤,而朱砂及柏子养心片(高、中、低剂量)组与对照比较没有明显差异。结论 朱砂及柏子养心片的体内外毒性均显著低于甲基汞,在目前药典规定的临床用量下使用安全性较好。

关键词: 朱砂;含朱砂制剂;柏子养心片;甲基汞;亚慢性毒性;汞蓄积;HL-7702 细胞;HK2 细胞;肝肾损害

中图分类号: R962.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)05-0742-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.005

Study on toxicity on liver and kidney of cinnabar and cinnabar preparations

YAN Meiling^{1,3}, CHEN Ping¹, JIANG Qiutao², LI Jie², HE Xiaoyan¹, LIU Liang¹, WANG Rongrong¹

1. Hunan Institute for Drug Control, Changsha 410001, China

2. Central South University, Changsha 410083, China

3. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Objective To investigate the subchronic toxicity on rats and *in vitro* toxicity of cinnabar and cinnabar preparation (Baizi Yangxin Tablets, BYT) and methylmercury to provide the scientific basis for safety uses in clinic. **Methods** □ The toxicity of methylmercury, cinnabar and cinnabar preparation on human liver HL-7702 cells and human renal proximal tubule epithelial HK2 cells were compared and calculate the half inhibitory concentration (IC₅₀). □ SD rats were randomly divided into normal group, cinnabar group (0.1 g/kg), BYT 0.2, 0.4, and 0.8 g/kg groups, methylmercury group 0.001 g/kg. The rats were treated with the cinnabar through oral administration once daily for successive 90 d. Blood, livers, and kidneys of rats were taken out respectively after treatment. The serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine (CREA), and urea nitrogen (BUN) were detected by the reagent box method. The mercury accumulation in liver and kidney tissues was detected by the direct injection of mercury analyzer, and the liver and kidney of rats were examined by histopathology. **Results** *In vitro* experiments showed that the IC₅₀ of cinnabar, cinnabar preparation, and methyl mercury on human liver HL-7702 cells were 7.852, 6.035, and 0.009 5 g/L; The IC₅₀ of cinnabar, cinnabar preparation and methyl mercury of HK2 cells in human renal proximal tubule epithelium was 6.297, 4.484, and 0.0089 g/L. Subchronic toxicity test showed that the mercury accumulation of methylmercury group was significantly higher than control group in the liver and kidney tissues and the same as the serum levels of ALT, AST,

收稿日期: 2017-11-13

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2016JJ6078)

第一作者: 闫美玲(1991—),女,在读硕士,研究方向为新药研发和药品安全性评价研究。E-mail: 1575780432@qq.com

*通信作者: 王蓉蓉(1975—),女,教授,研究方向为新药研发和药品安全性评价研究。Tel: (0731)82275832 E-mail: 273199683@qq.com

CREA and BUN. There was no significant difference between cinnabar and the BYT (high-, medium-, and low- dose) compared with control group. Histopathological examination of the liver and kidney of the rats in each group showed that methylmercury group appeared degeneration of liver cells and obvious renal tubular injury, compared with control group, there was no significant difference between cinnabar tablet and BYT (high-, medium-, and low- dose) compared with the control group. **Conclusion** The toxicity of cinnabar and containing cinnabar preparations (BYT) were significantly lower than methylmercury *in vivo* and *in vitro*, indicating that the pharmacopoeia prescribed clinical use of the better safety.

Keywords: cinnabar; cinnabar preparations; Baizi Yangxin Tablets; methylmercury; subchronic toxicity; accumulation of mercury; HL-7702 cells; HK2 cells; liver and kidney damage

朱砂又称丹砂，为汞的化合物。朱砂是在天然环境下形成的硫化汞矿石，呈大红色，有金刚光泽，属六方晶系^[1-3]。朱砂的主要成分为硫化汞，中医常将朱砂用于安神定惊、解毒防腐等^[4]；在平时生活中，也将朱砂用做颜料。

但朱砂中的汞与许多蛋白质中的巯基有很强的亲和力^[5-6]。在一定浓度下，可抑制多种酶的活性^[7]。朱砂的主要成分硫化汞进入体内，沉积在肝肾中，可造成肝肾损害^[4]。近年来，有学者^[8-9]对近十年来国内外朱砂药理及毒理作用机制的研究进行了评述，认为朱砂及其复方制剂的毒性主要表现为肝肾损害。此外，部分的硫化汞也可通过血脑屏障，直接损害中枢神经系统^[10]。

临床上常用的含朱砂制剂有五十多种。其中，柏子养心片为安神剂，具有补气，养血，安神之功效；主治心气虚寒，心悸易惊，失眠多梦，健忘。柏子养心片的处方中含有柏子仁、党参、黄芪（蜜炙）、川芎、当归、茯苓、远志（制）、酸枣仁、肉桂、朱砂等有效成分^[1]，其中朱砂含量占 10%左右。鉴于柏子养心片的毒性目前尚未见报道，柏子养心片的毒性与其他含 Hg 物质的毒性是否一样，特别是中药复方配伍后朱砂的毒性是否会发生改变，均有待探讨。

因此，本研究选择对朱砂及其制剂（柏子养心片）进行了毒性研究，主要针对柏子养心片以及其中所含的朱砂成分进行毒性研究，并与甲基汞（有机汞）的毒性进行对比。通过对朱砂、柏子养心片和甲基汞的体外细胞毒性和亚慢性毒性进行对比研究，对朱砂及含朱砂制剂的安全性进行评价，为此类药品的安全性监管提供实验依据。

1 材料

1.1 试验细胞

人肝 HL-7702 细胞株、人肾近曲小管上皮 HK2 细胞株，均购于中国科学院上海生命科学院细胞库。

1.2 试验动物

SPF 级 SD 大鼠，体质量 180~220 g，雄性，购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司，实验动物生产许可证号 SCXK（湘）2011-0003，动物饲料购于北京科澳协力饲料有限公司。

1.3 药品与主要试剂

1.3.1 试验药品 柏子养心片：吉林龙鑫药业有限公司，朱砂含量占 10%左右，批号 140404；朱砂：北京同仁堂（亳州）饮片有限责任公司，规格 1.5 g × 10 瓶；氯化汞：贵州省万山特区矿产公司，批号 1110003；甲基汞：美国 Sigma 公司，质量分数 95%。

1.3.2 主要试剂 DMEM/F12 培养基，批号 AB212812；RPMI1640 培养基，批号 8114282；胰蛋白酶，批号 1780400；胎牛血清，批号 8122818；均购自美国 GIBCO 公司。MTT，批号 715B051，美国 Solarbio 公司。DMSO，批号 715B051，美国 Sigma 公司。丙氨酸转氨酶（ALT）试剂盒，批号 A2016004；天冬氨酸转氨酶（AST）试剂盒，批号 A2016004；肌酐（CREA）试剂盒，批号 A2016004；均购自圣湘生物科技有限公司。尿素氮（BUN）试剂盒，爱康生物科技有限公司，批号 20160726。

1.4 主要仪器

全自动生化分析仪（日立 7020）；电子天平（上海精密电子天平 EBSA-20）；CO₂ 培养箱（德国 Memmert INCO 153）；倒置显微镜（重庆光电 XDS-1）；酶标仪（美国 SpectraMax Plus 384）。

2 方法

2.1 药物的配制

将朱砂、柏子养心片、甲基汞分别用 DMEM/F12 和 RPMI1640 培养基溶解稀释成不同质量浓度，其中朱砂、柏子养心片为混悬液。朱砂质量浓度为 3、10、30、50、100、150 g/L，柏子养心片质量浓度为 3、10、30、50、100、150 g/L，甲基汞质量浓度分别为 0.007 5、0.01、0.012 5、0.025、0.05、0.075、

0.1、0.125、0.15 g/L。

2.2 细胞培养

常规方法培养 HL-7702 和 HK2 细胞, HL-7702 细胞用含 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养基、HK2 细胞用含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基进行培养和传代。细胞计数后将调整至浓度为 $1 \times 10^5/\text{mL}$, 将 HL-7702 和 HK2 细胞分别接种于 96 孔培养板中, 每孔 100 μL , 置于 CO_2 培养箱中 (37°C 、5% CO_2 、饱和湿度) 培养 24 h, 备用。

2.3 细胞毒性试验

取“2.1”项已配制好的朱砂、柏子养心片和甲基汞, 分别加入 HL-7702、HK2 细胞培养基中, 每孔 100 μL , 每个药物浓度设 3 个平行对照孔, 置于 CO_2 培养箱中继续培养 24 h。然后, 每孔加入 MTT 试剂 100 μL , 同等条件下继续培养 4 h。去除 96 孔中的培养基, 分别加入 DMSO 150 μL , 室温下振荡 10 min。置全自动酶标仪, 490 nm 下测定各孔吸光度 (A) 值。根据 A 值计算细胞存活率。

细胞存活率 = 给药孔 A 值 / 对照孔 A 值

2.4 亚慢性毒性试验动物分组及给药

将 SD 大鼠 60 只分为 6 组, 分别为对照组、朱砂组、甲基汞组和柏子养心片低、中及高剂量组。分别 ig 给予纯化水, 朱砂 0.1 g/g (为《中国药典》剂量高限的 2 倍, 相当于汞 0.09 g/kg), 柏子养心片 0.2、0.4、0.8 g/kg (分别为临床人用剂量的 5、10、20 倍, 相当于汞 0.022 3、0.045、0.09 g/kg), 甲基汞 1 mg/kg (相当于汞 0.9 mg/kg)。给药 90 d 后称质量, 断头取血, 取肝、肾组织。

2.5 大鼠肝、肾功能生化检测

取大鼠血, 置于试管中, 3 000 r/min 离心 5 min 后吸取血清, 用全自动生化分析仪测定大鼠血清中 AST、ALT、BUN、CREA 含量。

2.6 大鼠肝、肾组织病理学检测

取各组大鼠同一部位肝脏、及同侧肾脏, 用 10% 甲醛固定后做组织病理学检测。

2.7 大鼠肝、肾组织中汞蓄积量检测

测汞仪固体直接进样法: 样品经打碎并充分混匀后, 称取 0.100~0.300 g 于石英进样舟中 (石英舟经预先灼烧去除本底值), 推入测汞仪进行检测。测汞仪采用称取梯度质量的汞定值参考物质建立标准曲线, 待测汞仪显示最大读数时记录结果, 根据记录结果制作标准曲线。根据记录结果计算大鼠肝、肾组织中汞的蓄积量。

2.8 统计学处理

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用 SPSS 16.0 统计软件处理各组数据, 各组间用单因素方差分析进行比较。

3 结果

3.1 朱砂及朱砂制剂体外细胞毒性研究

3.1.1 朱砂及含朱砂制剂对人肝 HL-7702 细胞毒性的影响 文献研究表明^[9], 朱砂及其复方制剂的毒性主要表现为肝肾损害。因此, 本实验选取了人肝 HL-7702 细胞, 考察朱砂及朱砂制剂对肝细胞的体外细胞毒性作用。从图 1 和表 1 可见, 甲基汞对人肝 HL-7702 细胞的细胞半数抑制浓度 (IC_{50}) 值远远小于朱砂及柏子养心片, 说明甲基汞的细胞毒性远远大于朱砂及柏子养心片。结果表明, 朱砂及朱砂制剂虽然含有汞, 但其细胞毒性远小于有机汞 (甲基汞)。

3.1.2 朱砂及含朱砂制剂对人肾近曲小管上皮 HK2 细胞毒性的影响 如图 2 和表 2 可示, 甲基汞对 HK2 细胞的 IC_{50} 值远远小于朱砂及柏子养心片, 说明甲基汞的细胞毒性远远大于朱砂及柏子养心片。该结果与人肝细胞的毒性结果一致, 进一步说明朱砂及朱砂制剂虽然能在肾脏中沉积, 但其对肾小管上皮细胞的细胞毒性远小于有机汞。

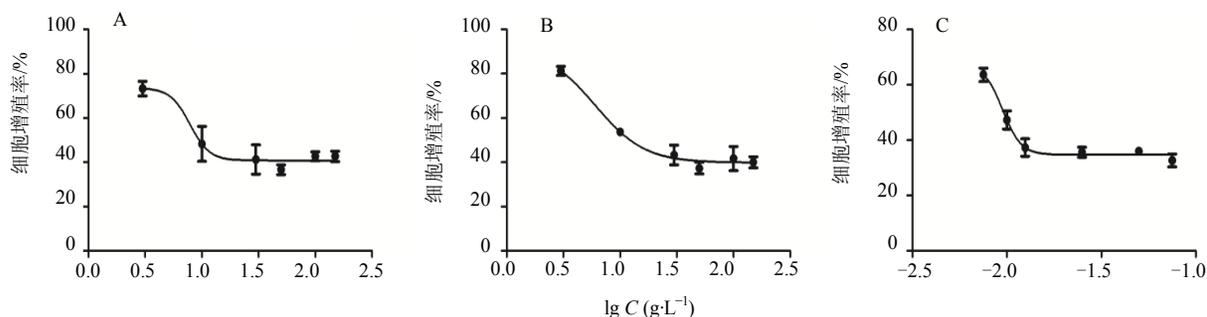


图 1 朱砂 (A)、柏子养心片 (B)、甲基汞 (C) 对人肝 HL-7702 细胞的毒性作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 1 Toxic effects of cinnabar (A), BYT (B), and methyl mercury (C) on human liver HL-7702 cells ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

表1 朱砂、柏子养心片、甲基汞作用于 HL-7702 细胞的 IC₅₀ 值

Table 1 IC₅₀ value of cinnabar, BYT and methyl mercury on human liver HL-7702 cells

组别	IC ₅₀ /(g·L ⁻¹)
朱砂	7.852
柏子养心片	6.035
甲基汞	0.009 5

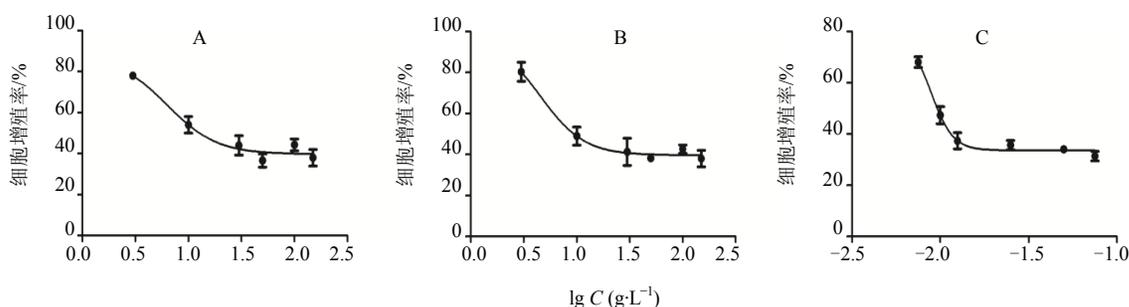


图2 朱砂 (A)、柏子养心片 (B)、甲基汞 (C) 对人肾近曲小管上皮 HK2 细胞的毒性作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 2 Toxic effects of cinnabar (A), BYT (B), and methyl mercury (C) on human renal proximal convoluted tubule epithelial HK2 cell ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

表2 朱砂、柏子养心片及甲基汞对人肾近曲小管上皮 HK2 细胞的 IC₅₀ 值

Table 2 IC₅₀ value of cinnabar, BYT and methyl mercury on human renal proximal convoluted tubule epithelial HK2 cell

组别	IC ₅₀ /(g·L ⁻¹)
朱砂	6.297
柏子养心片	4.484
甲基汞	0.008 9

3.2.2 朱砂及朱砂制剂在大鼠肝、肾组织中汞蓄积量的比较 如表3所示, 甲基汞组大鼠肝、肾组织中汞含量显著高于对照组 ($P < 0.01$), 其中肝组织中汞蓄积量是对照组的10倍, 肾组织中的汞蓄积量是对照组的3倍。而柏子养心片低、中、高剂量组、朱砂组大鼠肝、肾组织中汞含量与对照大鼠比较无显著性差异。

3.2 朱砂及朱砂制剂亚慢性毒性研究

3.2.1 大鼠日常行为观察 观察到甲基汞组大鼠在试验的中后期逐渐表现出进食少, 毛发松散、呈枯黄状; 除上述症状外, 于给药45 d后相继出现四肢瘫软, 无法站立等症状。而朱砂组和柏子养心片低、中、高剂量组与对照组大鼠在均未见异常表现。

表3 各组大鼠肝、肾组织中汞蓄积量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Comparison of mercury accumulation in liver and kidney of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	肝/(μg·kg ⁻¹)	肾/(μg·kg ⁻¹)
对照	—	0.61±0.06	31.5±8.6
朱砂	0.1	0.89±0.31	29.7±4.3
柏子养心片	0.2	0.92±0.29	35.3±7.1
	0.4	0.83±0.41	30.6±3.2
	0.8	0.87±0.29	37.1±8.2
甲基汞	0.001	6.64±2.31**	90.5±23.5**

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

3.2.3 朱砂及朱砂制剂对大鼠肝、肾功能的影响 如表4所示, 甲基汞组大鼠血清 ALT、AST、CREA、BUN 水平显著高于对照组。而柏子养心片低、中、高剂量组、朱砂组生化检测与对照无显著性差异。

表4 各组大鼠血生化指标检测结果 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Results of blood biochemical indexes of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	CREA/(mmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)
对照	—	55.3±7.8	84.9±9.1	61.7±8.6	7.2±1.1
朱砂	0.1	63.0±22.7	81.6±30.1	53.3±11.2	6.8±0.5
柏子养心片	0.2	52.3±8.1	92.9±21.0	60.4±21.6	7.4±0.1
	0.4	62.2±6.8	95.6±10.9	55.3±10.9	6.2±0.7
	0.8	57.4±13.8	89.2±11.1	67.1±16.4	5.9±1.2
甲基汞	0.001	81.2±23.4*	111.2±14.5*	83.6±20.5*	17.3±2.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3.2.4 朱砂及朱砂制剂对大鼠肝脏和肾脏组织病理学的影响 对照组肝组织染色均匀, 细胞排列正常有序。与对照组比较, 甲基汞组肝细胞肿胀, 点状细胞有凋亡坏死, 嗜酸性粒细胞呈现肝细胞变性。而朱砂组、柏子养心片低、中、高剂量组大鼠肝脏与对照组比较没有明显差异, 结果见图3。

由各组肾组织病理结果可见, 对照组肾脏肾小球完整, 肾小管清晰可见。与对照组比较, 甲基汞组肾小管管腔细胞肿胀, 空泡变性, 可见点状细胞凋亡坏死。而朱砂组、柏子养心片低、中、高剂量组大鼠肾脏与对照组比较没有明显差异, 结果见图4。

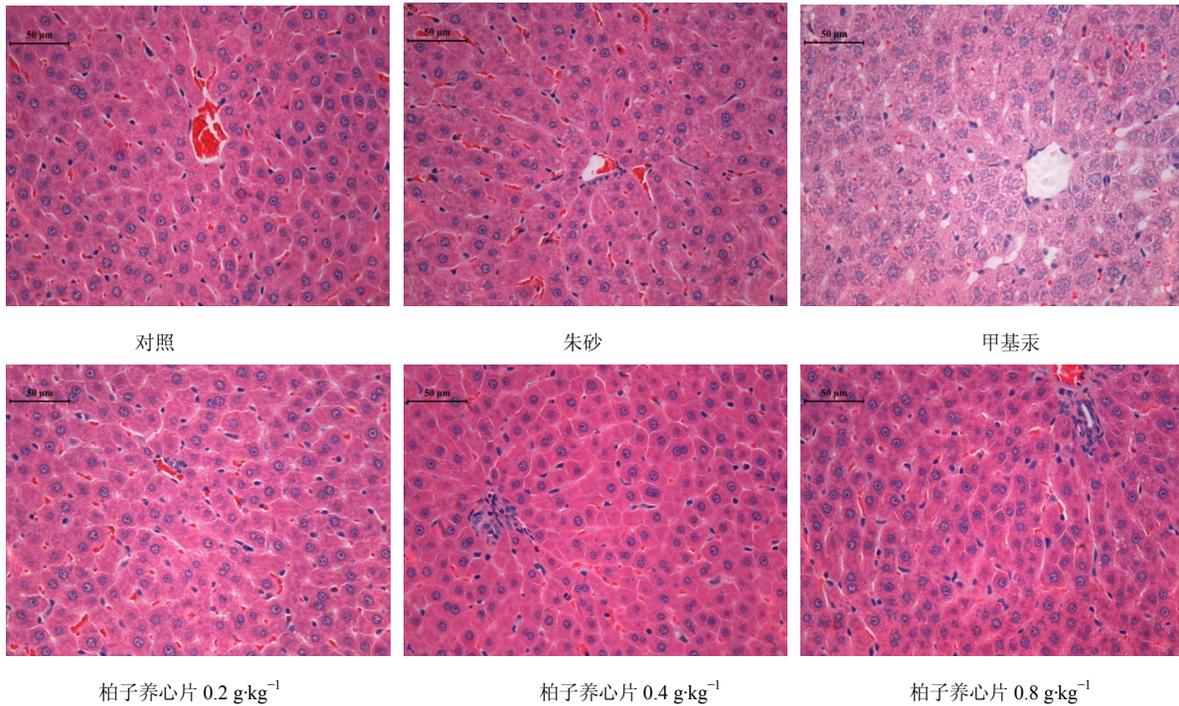


图3 大鼠肝组织病理检查结果 (×400)

Fig. 3 Results of liver pathological examination in rats (×400)

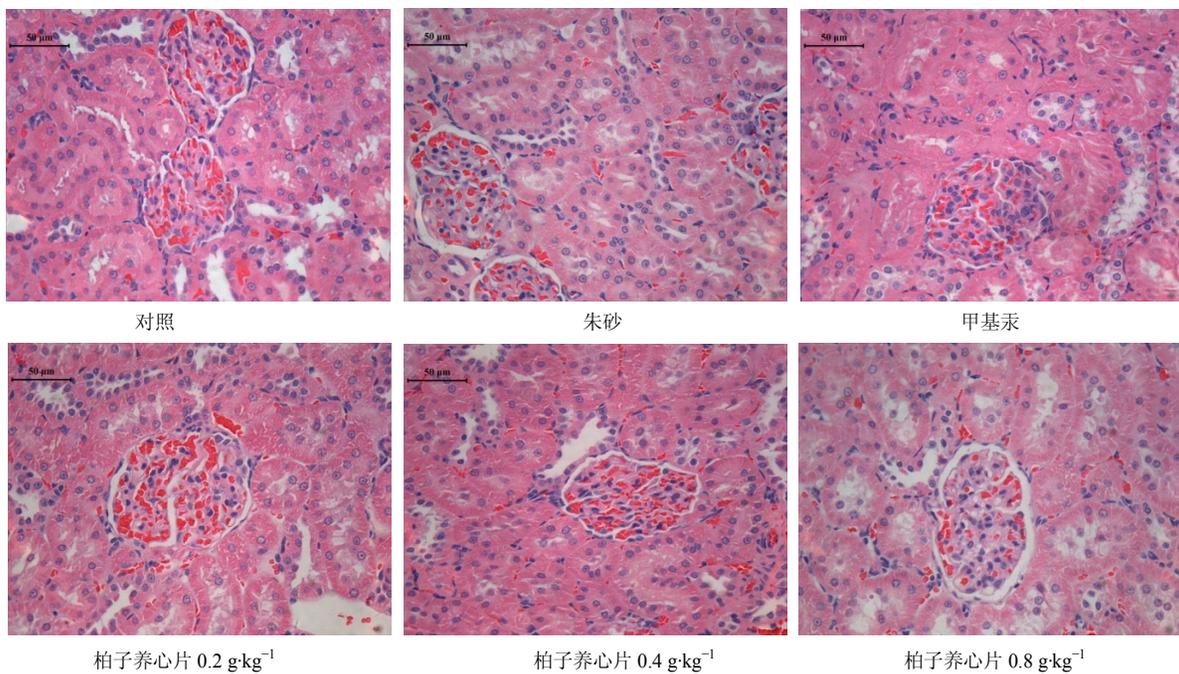


图4 大鼠肾组织病理检测结果 (×400)

Fig. 4 Results of pathological examination of renal tissue in rats (×400)

4 讨论

朱砂是常用的中药材之一, 其的化学成分主要是硫化汞 (HgS)。朱砂作为清心镇惊、安神解毒的代表药已有上千年历史, 用于治疗心悸怔忡、失眠多梦、心神不安诸证^[11], 在不少中成药制剂中均含有朱砂成分。然而, 文献表明, 汞作为重金属, 进入人体内后, 主要是沉积在肝肾中, 造成肝肾损害^[16], 在食品和药品中必须严格控制。近年来, 朱砂使用不当造成药害事件的发生, 使人们对其毒性问题倍加关注^[12-15]。

柏子养心片中朱砂占 10% 左右, 是临床上较常用的含朱砂制剂之一^[1]。因此, 本文研究朱砂、含朱砂制剂 (柏子养心片) 及甲基汞对大鼠的体内外毒性, 结果研究表明, 甲基汞对人肝 HL-7702 细胞和人肾近曲小管上皮细胞 HK2 细胞的 IC₅₀ 值远远小于朱砂及柏子养心片。提示朱砂及朱砂制剂虽然含有汞, 分布在生物体的肝肾组织中, 但其细胞毒性远小于有机汞 (甲基汞)。

进一步在大鼠体内观察了朱砂、朱砂制剂柏子养心片和甲基汞在肝、肾组织中汞蓄积量情况表明, 朱砂及朱砂制剂柏子养心片在大鼠肝、肾中并未产生蓄积作用, 而有机汞 (甲基汞) 则明显沉积在大鼠肝、肾组织中, 甲基汞组中大鼠肝组织中汞蓄积量是对照组的 10 倍, 肾组织中的汞蓄积量是对照组的 3 倍。

汞蓄积在肝肾组织是否会产生毒性作用呢? 本实验研究表明, 甲基汞组大鼠血 ALT、AST、CREA、BUN 显著高于对照。对各组大鼠肝脏和肾脏做组织病理学检查, 结果表明, 甲基汞组大鼠的肝脏和肾脏均有不同程度的损伤。而柏子养心片低、中、高剂量组和朱砂组大鼠的血清 ALT、AST、CREA、BUN 与对照无显著性差异, 组织病理学检查也未见明显的病理变化。说明有机汞 (甲基汞) 在肝肾组织中的蓄积作用, 能明显损害大鼠的肝肾功能。而且蓄积的程度与肝肾损害的程度呈相关性, 即汞含量在肝肾组织中蓄积越多, 则对肝肾的损害程度越大。相比而言, 朱砂及朱砂制剂柏子养心片安全性较大, 在本实验使用剂量下, 实验大鼠未见明显的肝肾毒性。

我国的传统中医讲究配伍用药、复方用药, 在君臣佐使的各味药中体现药物和药物之间的相互作用, 使复方制剂中的各种药物成分的药效相加而毒性抵消。例如朱砂虽然含有汞这种重金属, 对人体有一定毒性。但是含朱砂制剂中, 如能做到合理用药, 并将其剂量控制在合理范围之内, 其安全性也是比较好的。在本实验中可观察到含朱砂制剂的柏

子养心片的安全性较好, 这正是中医辨证统一思想精华所在, 也说明在目前药典规定的临床用量下使用是比较安全的。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] Paquette K, Helz G. Solubility of cinnabar (red HgS) and implications for mercury speciation in sulfidic waters [J]. *Wasp*, 1995, 80(1-4): 1053-1056.
- [3] Liu J, Shi J Z, Yu L M, et al. Mercury in traditional medicines: Is cinnabar toxicologically similar to common mercurials [J]. *Ebm*, 2008, 233(7): 810.
- [4] 张延模. 临床中药学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 286.
- [5] Christy C. Bridges, Lucy Joshee, Rudolfs K. Zalups. MRP2 and the handling of mercuric ions in rats exposed acutely to inorganic and organic species of mercury [J]. *Tap*, 2011, 251(1): 50-58.
- [6] Torres A M, Dnyanmote A V, Bush K T, et al. Deletion of multispecific organic anion transporter Oat1/Slc22a6 protects against mercury-induced kidney injury [J]. *Jbc*, 2011, 286(30): 26391-26395.
- [7] 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): 1373-1375.
- [8] 周昕睿, 王旗, 杨晓达. 朱砂的药理及毒理机制研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(22): 2843-2847.
- [9] 黄海, 高鑫, 周颖, 等. 朱砂与万氏牛黄清心丸致大鼠亚急性肝毒性的比较研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(9): 1825-1828.
- [10] 孔莉. 中药朱砂合理应用的探讨与改进 [J]. *中医学报*, 2013, 41(4): 144-146.
- [11] 聂黎行, 戴忠, 马双成. 朱砂及其制剂中汞的分析方法研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(6): 1075-1080.
- [12] 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): 3402-3405.
- [13] 朱琼妮, 陆远富, 时京珍, 等. 含朱砂的万胜化风丹和氯化汞对大鼠肾转运体、肾汞蓄积和 Kim-1 表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(10): 1892-1896.
- [14] 隋怡, 杨虹, 田兴中, 等. 朱砂安神丸、朱砂、硫化汞、氯化汞、甲基汞对小鼠肾转运体基因表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(3): 506-510.
- [15] 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]. *Rtp*, 2011, 60(2): 206-211.
- [16] 李国明, 李青, 王鑫国. 雄黄对小鼠血和骨髓细胞形态学的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2000, 16(5): 25-25.