

基于质量守恒定律的藏药佐塔质量控制研究

李文兵^{1,2}, 群 培^{3,4}, 蔡晓霞^{2,4}, 蒋敏桃⁵, 海来约布^{2,4}, 黄艳菲^{1,2}, 杨正明^{1,2}, 张绍山^{1,2}, 陈 晨^{1,2}, 刘 圆^{2,6*}

1. 西南民族大学青藏高原研究院, 四川 成都 610041
2. 四川省羌彝药用资源保护与利用技术工程实验室, 四川 成都 610225
3. 西藏自治区食品药品检验研究院, 西藏 拉萨 850000
4. 西南民族大学药学院, 四川 成都 610041
5. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137
6. 西南民族大学民族医药研究院, 四川 成都 610041

摘 要: 目的 建立藏药佐塔中单质硫和 HgS 含量测定方法, 并根据质量守恒定律制定合理限度, 为其质量控制提供依据。方法 采用结晶法分离纯化佐塔中单质硫, X 射线单晶衍射进行结构鉴定; 高效液相色谱法测定佐塔样品中单质硫含量, 硫氰酸铵容量法测定 HgS 含量; 根据佐塔炮制过程中水银和硫磺等比例加入特点, 采用质量守恒定律计算单质硫和 HgS 限度及八金八矿灰添加量。结果 佐塔中分离得到的单质硫属斜方晶系 S_8 , 空间群 $Fddd$, 晶胞参数 $a=1.046\ 2(9)\text{ nm}$, $b=1.286\ 3(9)\text{ nm}$, $c=2.448\ 3(2)\text{ nm}$, $V=3.294\ 8(5)\text{ nm}^3$, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$, $Z=16$, $F(000)=2049$; 9 批佐塔中单质硫质量分数在 35.35%~40.66%, HgS 质量分数在 53.54%~56.33%; 根据 $Hg+S\rightarrow HgS$ 化学反应方程式及质量守恒定律可推算, 佐塔中单质硫和 HgS 最大限量分别为 42.0% 和 58.0%, 9 批佐塔中八金八矿灰添加量为 2.96%~8.33%。结论 通过测定佐塔中单质硫和 HgS 含量, 不仅可较全面评价佐塔质量, 还能计算八金八矿灰等辅料加入量, 为其质量标准建立及后续炮制工艺规范化研究提供参考。

关键词: 藏药; 佐塔; 质量守恒定律; 单质硫; 硫化汞; 质量控制; 结晶法; HPLC 法; 硫氰酸铵容量法; 八金八矿灰
中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)06-1608-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.06.008

Quality control of Tibetan medicine Zuota based on law of conservation of mass

LI Wen-bing^{1,2}, QUN Pei^{3,4}, CAI Xiao-xia^{2,4}, JIANG Min-tao⁵, HAILAI Yue-bu^{2,4}, HUANG Yan-fei^{1,2}, YANG Zheng-ming^{1,2}, ZHANG Shao-shan^{1,2}, CHEN Chen^{1,2}, LIU Yuan^{2,6}

1. Institute of Qinghai-Tibetan Plateau, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China
2. Sichuan Provincial Technology Engineering Laboratory of Qiang-Yi Medicinal Resources Protection and Utilization, Chengdu 610225, China
3. Tibetan Institute for Food and Drug Control, Lasa 850000, China
4. College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China
5. School of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China
6. Ethnic Medicine Institute, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective The study aims to establish a method for the determination of contents of elemental sulfur (S) and HgS in Zuota, a Tibetan medicine, and set a reasonable limitation of their contents based on the law of conservation of mass, so as to provide a basis for its quality control. **Methods** The method of crystallization method was used to separate and purify the sulfur in Zuota,

收稿日期: 2020-10-11

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1708005); 四川省药品监督管理局项目 (510201201810173); 西南民族大学中央高校基本科研业务费专项资助 (2020NGD01)

作者简介: 李文兵 (1988—), 男, 博士, 高级工程师, 研究方向为民族药炮制工艺及质量标准研究。

Tel: 13540876731 E-mail: 285892232@qq.com

*通信作者: 刘 圆 (1968—), 女, 博士生导师, 教授, 从事少数民族药物研究和教学。Tel: (028)85528812 E-mail: 499769896@qq.com

and the method of X-ray diffraction was used for its structure identification. The method of HPLC and NH_4SCN titration method were used to determine the contents of S and HgS in Zuota, respectively. According to the characteristics of mercury and sulfur added at the same proportion in the process of Zuota, the limitation of S and HgS, and the added content of eight kinds of metal ash and eight mineral ash were calculated by the law of conservation of mass. **Results** S isolated from Zuota belonged to orthorhombic system of S_8 , the spatial group of Fddd. The cell parameters were $a = 1.046\ 2(9)\ \text{nm}$, $b = 1.286\ 3(9)\ \text{nm}$, $c = 2.448\ 3(2)\ \text{nm}$, $V = 3.294\ 8(5)\ \text{nm}^3$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $Z = 16$, $F(000) = 2049$. The contents of S and HgS in nine batches of Zuota were 35.35%—40.66% and 53.54%—56.33%, respectively. According to the chemical reaction equation of $\text{Hg} + \text{S} \rightarrow \text{HgS}$ and the law of conservation of mass, the max limited contents of S and HgS in Zuota should not more than 42.0% and 58.0%, respectively. The additive amount of eight kinds of metal ash and eight mineral ash in nine batches of Zuota was 2.96%—8.33%. **Conclusion** By determining the contents of S and HgS in Zuota, not only the quality of Zuota could be assessed comprehensively, but also the amount of eight kinds of metal ash, eight mineral ash and other things which were used as auxiliary materials could be speculated. This study can provide a useful reference for the research on the standardization of processing technology and establishment of quality standards of Zuota.

Key words: Tibetan medicine; Zuota; law of conservation of mass; elemental sulphur; mercuric sulfide; quality control; crystallization method; HPLC; NH_4SCN titration method; eight kinds of metal ash and eight mineral ash

佐塔是藏语仁青欧曲佐珠钦木（ $\text{རིན་ཆེན་དུས་ཆུ་བཙུག་པོ་$ ）的简称，有佐太、佐台等不同译法，是藏药复方制剂中重要的佐剂，为生产仁青常觉、仁青芒觉、七十味珍珠丸等藏药名贵制剂的重要原料^[1]。藏医药理论认为佐塔与诸药相配，能起到增强疗效、降低毒性的作用，被誉为“藏药之母本”“藏药宝中宝”^[2]。佐是指炼制，塔指灰、粉末，佐塔是指煮炼之灰，即将水银经过洗炼、煮炼等过程祛污除毒后，加入硫黄、八金八矿灰炮制而成^[3]。佐塔代表藏药炮制最高水平，在 2006 年被列入国家非物质文化遗产保护目录。

佐塔的炮制需经历煅灰、洗炼、煎煮等多种工序，加入上百种辅料，历时 40 余天才能完成，具有炮制工艺繁琐，辅料复杂，保密性强等特点^[4]，且含大量 Hg、Pb、As 等重金属及有害元素，使得其安全性、炮制工艺规范化和质量控制等一直是研究热点和难点。近年来，国内学者对于佐塔的研究，多集中在化学成分^[5-7]、药理^[8-9]、毒理^[10-12]、质量标准^[13]等方面。但在质量标准研究方面多以 HgS 或重金属元素含量为指标，尚未有对佐塔中单质硫的形态及含量的研究，难以全面反映和控制佐塔的质量。现代研究表明，单质硫具有消炎、镇咳、祛痰等药理作用^[14]，内服至肠内可生成硫化氢，从而刺激肠壁，增加肠道蠕动^[15]，这可能是佐塔与诸药相配增强疗效的机制之一。因此，对佐塔中单质硫的形态及含量研究意义重大。本研究首次从佐塔中分离得到 8 个 S 原子组成的斜方晶系 S_8 ，并通过 X 射线单晶衍射技术进行结构鉴定，采用 HPLC 法和硫氰酸铵容量法分别测定单质硫和 HgS 含量，并结合佐塔炮制过程中水银和硫黄等量加入的特点，根据

质量守恒定律推算出单质硫和 HgS 的最大限量及八金八矿灰等辅料的添加量，可为后续其质量标准的建立及炮制工艺规范化研究奠定坚实基础。

1 仪器与试药

D8 QUEST X-射线单晶衍射仪，德国布鲁克公司；Waters2695-2996 型高效液相色谱仪，美国沃特世公司；ME204E 型电子天平，Mettler Toledo 公司；1810A 摩尔原子型超纯水器，上海摩勒科学仪器有限公司；KQ5200DB 超声波清洗器，昆山市超声仪器有限公司；DB-1A 数显恒温电加热板，常州市英格尔仪器制造有限公司。

单质硫，批号 F2015082，质量分数 99.99%，购于 Aladdin 公司；HgS（II），批号 012992，质量分数 99.999%，购于 Alfa Aesar 公司；乙腈为色谱纯，水为超纯水，其余试剂均为分析纯。

不同批次佐塔样品（编号分别为 ZT0901、ZT0902、ZT0903、ZT0904、ZT0905、ZT0906、ZT0907、ZT0908、ZT0909）分别由甘孜藏族自治州藏医院、西藏自治区藏医院、甘南藏族自治州藏医院、德格县藏医院、德格县宗萨藏医院、青海省藏医院、青海久美藏医院、青海塔尔寺藏医院、阿坝藏族羌族自治州藏医院提供。

2 方法与结果

2.1 单质硫分离与鉴定

2.1.1 样品处理 取佐塔样品 2 g，加入 50 mL 二硫化碳超声处理（功率 600 W，频率 40 kHz）30 min，用微孔滤膜（0.45 μm ）滤过，滤液加入 50 mL 无水乙醇，摇匀，至通风橱内，室温（20 $^\circ\text{C}$ ）结晶，得淡黄色块状晶体 578 mg。

2.1.2 结构鉴定 采用 D8 QUEST X 射线单晶衍射

仪对分离的晶体结构进行测定,即在室温下选取尺寸为 $34\ \mu\text{m} \times 62\ \mu\text{m} \times 151\ \mu\text{m}$ 的晶体置于衍射仪上,以石墨单色 Cu-K α 射线为衍射光源($\lambda=154.178\ \text{pm}$)记录该晶体的数据,用 Bruker SAINT 结构解析。晶体学数据见表 1~4,与文献报道一致^[16],说明该淡黄色晶体为 8 个 S 原子组成的斜方晶系 S_8 ,即单质硫,结构式见图 1。

2.2 单质硫含量测定

2.2.1 色谱条件 Hypersil ODS-2 C_{18} 色谱柱 ($250\ \text{mm} \times 4.6\ \text{mm}$, $5\ \mu\text{m}$); 流动相为乙腈-水 (95:5),检测波长为 $260\ \text{nm}$; 体积流量为 $1.0\ \text{mL/min}$; 柱温为 $30\ ^\circ\text{C}$ 。在选定条件下,单质硫色谱峰与样品中

表 1 晶体结构参数

Table 1 Crystal structure parameter

项目	参数
化学式	S_8
分子量	$256.48\ \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
温度	$293(2)\ \text{K}$
衍射波长	$154.178\ \text{pm}$
晶体尺寸	$34\ \mu\text{m} \times 62\ \mu\text{m} \times 151\ \mu\text{m}$
晶系	斜方晶系
晶胞参数	$a=1.046\ 20(9)\ \text{nm}$, $\alpha=90^\circ$ $b=1.286\ 33(9)\ \text{nm}$, $\beta=90^\circ$ $c=2.448\ 3(2)\ \text{nm}$, $\gamma=90^\circ$
晶胞体积	$3.294\ 8(5)\ \text{nm}^3$
单位晶胞含分子个数 (Z)	16
密度 (计算值)	$2.069\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$
吸收系数	$19.308\ \text{mm}^{-1}$
单胞中电子数目 $F(000)$	2049
数据收集的 θ 角范围	$5.74^\circ \sim 30.01^\circ$
衍射指标 (h, k, l) 范围	$-6 \leq h \leq 6$, $-8 \leq k \leq 7$, $-14 \leq l \leq 14$
衍射点收集	522
独立衍射点	111 [$R_{\text{int}}=0.038\ 0$]
最大和最小传输值	0.746 0 和 0.351 2
结构解析方法	直接法
精修方法	对 F2 的全矩阵最小乘法
数据限制性参数	111/0/37
基于 F2 的 GOF 值	1.011
残差因子 R 值	$R_1=0.020\ 3$, $wR_2=0.046\ 8$ (可观测衍射点) $R_1=0.022\ 1$, $wR_2=0.049\ 0$
精修残余电子密度峰、谷值	215 、 $-128\ \text{enm}^{-3}$
均数偏差	$51\ \text{enm}^{-3}$

表 2 原子坐标与等效各向同性位移参数

Table 2 Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters

原子	x/a	y/b	z/c	$U(\text{eq})/\text{nm}^2$
S001	0.644 0(2)	0.702 83(16)	0.201 56(7)	0.446(16)
S002	0.715 9(2)	0.780 26(16)	0.326 13(9)	0.479(17)
S003	0.714 05(18)	0.657 93(18)	0.379 46(8)	0.439(17)
S004	0.792 2(2)	0.729 75(16)	0.254 10(10)	0.457(15)

$$U(\text{eq})=(U_{11}+U_{22}+U_{33})/3$$

表 3 键长和键角参数

Table 3 Bond lengths and angles

原子群	键长/nm	键角/($^\circ$)
S001-S001	0.204 1(4)	—
S001-S004	0.204 4(3)	—
S002-S004	0.204 2(3)	—
S002-S003	0.204 5(3)	—
S003-S003	0.204 7(4)	—
S001-S001-S004	—	108.31(13)
S002-S003-S003	—	109.09(14)
S004-S002-S003	—	108.07(13)
S002-S004-S001	—	107.51(12)

表 4 各向异性原子位移参数

Table 4 Anisotropic atomic displacement parameters

原子	U_{11}/nm^2	U_{22}/nm^2	U_{33}/nm^2	U_{23}/nm^2	U_{13}/nm^2	U_{12}/nm^2
S001	0.60(3)	0.40(3)	0.34(3)	0.087(14)	-0.090(2)	-0.070(2)
S002	0.65(3)	0.37(3)	0.41(3)	-0.070(18)	-0.029(17)	0.006(18)
S003	0.32(3)	0.66(3)	0.34(2)	0.011(18)	-0.059(15)	0.035(15)
S004	0.46(3)	0.52(3)	0.39(2)	0.016(16)	0.078(19)	-0.102(16)

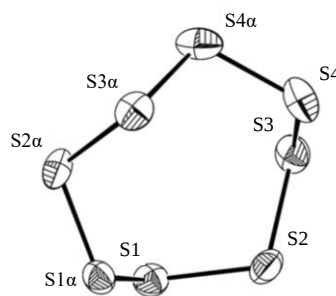


图 1 单质硫 (S_8) 结构式

Fig. 1 Structural formula of elemental sulfur (S_8)

其他组分色谱峰达基线分离,其理论塔板数 (N) 大于 5000,色谱图见图 2。

2.2.2 对照品溶液的制备 取单质硫对照品适量,置于 $5\ \text{mL}$ 量瓶内,用二硫化碳制成 $4.358\ \text{mg/mL}$ 对照品储备液。精密量取上述对照品储备液适量,

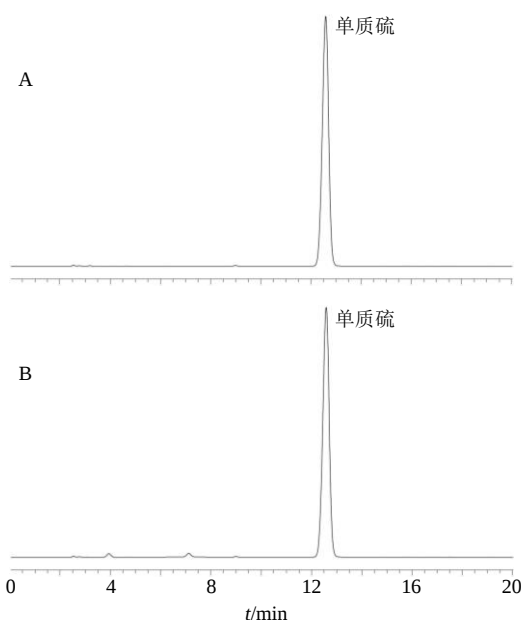


图 2 单质硫对照品溶液 (A) 和佐塔样品 (B) 的 HPLC 图
Fig. 2 HPLC of sulphur reference substance (A) and Zuota sample (B)

依次用无水乙醇稀释, 得 2.179、1.090、0.545、0.272、0.136 mg/mL 系列对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 取本品粉末约 0.1 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入无水乙醇 100 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理 (功率 600 W, 频率 40 kHz) 30 min, 放冷, 再称定质量, 用无水乙醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

2.2.4 线性关系考察 精密吸取“2.2.2”项下单质硫系列对照品溶液, 进样 10 μ L, 测定各色谱峰峰面积。以对照品进样量为横坐标 (X), 色谱峰峰面积为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, 计算回归方程。结果单质硫回归方程为 $Y=1\ 203.25 X+470.43$, $r=0.999\ 8$, 结果表明单质硫进样量在 1.362~21.790 μ g 线性关系良好。

2.2.5 精密度试验 精密吸取“2.2.2”项下对照品溶液 10 μ L, 重复进样 6 次, 测定单质硫峰面积, 其 RSD 为 0.21%, 表明仪器的精密度良好。

2.2.6 重复性试验 取同一批佐塔样品 (批号 ZT0901) 6 份, 分别按“2.2.3”项方法制备供试品溶液, 进样 10 μ L, 测定峰面积, 计算单质硫含量。结果 S_8 平均质量分数为 35.35%, RSD 为 1.52%, 表明该方法重复性良好。

2.2.7 稳定性试验 取同一佐塔供试品溶液 (批号 ZT0901), 分别于制备后 0、2、4、8、12、24 h 进样 10 μ L, 测定峰面积, 结果单质硫峰面积的 RSD

为 0.18%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.2.8 加样回收率试验 取已知含量的供试品 (批号 ZT0901, S_8 的质量分数为 35.35%) 约 0.05 g, 共 6 份, 精密称定, 分别精密加入 16 mg 的单质硫对照品, 按“2.2.3”项方法制备供试品溶液, 进样 10 μ L, 测定峰面积, 计算加样回收率。结果表明 S_8 平均加样回收率为 97.72%, RSD 为 1.11%, 表明该方法准确度良好。

2.2.9 样品含量测定 取 9 批佐塔样品, 按“2.2.3”项方法制备供试品溶液, 进样 10 μ L, 测定峰面积, 计算单质硫的含量, 结果见表 5。

2.3 HgS 含量测定

2.3.1 测定方法 取本品粉末约 0.3 g, 精密称定, 置锥形瓶中, 加硫酸 10 mL 与硝酸钾 2.0 g, 加热使其溶解, 放冷, 加水 50 mL, 并加 1% 高锰酸钾溶液至显粉红色, 再滴加 2% 硫酸亚铁溶液至红色消失后, 加硫酸铁铵指示液 2 mL, 用硫氰酸铵滴定液 (0.1 mol/L) 滴定。每毫升硫氰酸铵滴定液 (0.1 mol/L) 相当于 11.63 mg 的 HgS。

2.3.2 线性关系考察 分别取 HgS (II) 0.05、0.10、0.15、0.20、0.30、0.40 g, 精密称定, 按“2.3.1”项测定方法测定 HgS 的含量。以 HgS 的质量为横坐标 (X), 硫氰酸铵滴定液滴定的体积为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, 计算回归方程。结果回归方程为 $Y=85.54 X-0.41$, $r=0.999\ 6$, 表明 HgS 质量在 0.05~0.40 g 线性关系良好。

2.3.3 重复性试验 取同一批佐塔样品 (批号 ZT0909) 6 份, 分别按“2.3.1”项方法制备供试品溶液, 测定 HgS 的含量。结果 HgS 平均质量分数为 54.51%, RSD 为 0.32%, 表明该方法重复性良好。

2.3.4 加样回收率试验 取已知含量的供试品 (批号 ZT0909, 硫化汞的质量分数为 54.51%) 约 0.15 g, 共 6 份, 精密称定, 分别精密加入 80 mg 的 HgS (II) 对照品, 按“2.3.1”项方法制备供试品溶液, 并测定 HgS 含量, 计算加样回收率。结果表明平均加样回收率为 99.60%, RSD 为 0.54%, 说明该方法准确度良好。

2.3.5 样品含量测定 取 9 批佐塔样品, 按“2.3.1”项方法制备供试品溶液, 并测定样品中 HgS 含量, 结果见表 5。

2.4 基于质量守恒定律的佐塔中主要成分及辅料限度推算

佐塔是以水银和硫黄为主要原料, 再辅以八金

灰（金、银、铁等 8 种金属灰）、八矿灰（自然铜、金矿石、银矿石等 8 种矿石灰）炮制而成。在炮制过程中尚需加入大量的动、植、矿物对水银进行祛毒处理。

由于“佐塔”的炮制工艺属于机密，不同藏医院工艺和辅料也不尽相同，使得其炮制工艺规范化和质量控制标准化存在一定难度。课题组前期通过文献查阅^[17]和各藏医院调研发现，不同藏医院炮制佐塔所用辅料种类和数量虽有所差别，但最后一步祛毒后的水银和硫黄均为等比例（质量）加入，并加入一定比例的八金八矿灰，因此，可根据水银和硫黄化学反应方程式（ $\text{Hg} + \text{S} \rightarrow \text{HgS}$ ）及质量守恒定律来计算佐塔中 HgS、过量 S 的最大限量以及八金八矿灰添加量。

2.4.1 单质硫和 HgS 限度 根据 Hg 和 S 物质的量比为 1:1 反应，当等质量的 Hg 和 S 加入时，S 出现过量，因此，根据质量守恒定律，可以推算出佐塔中 HgS 的质量分数为 $\omega = m/(2m_1 + m_2)$ ，式中 ω 为 HgS 的质量分数， m 为佐塔中 HgS 质量， m_1 为加入水银或硫黄质量， m_2 为加入八金八矿灰质量。

由于 Hg 完全反应，因此， $\omega = n \times 232.65 / (2 \times n \times 200.60 + m_2) = 232.65 / (401.20 + m_2/n)$ 。

同理，佐塔中过量的单质硫的质量分数计算公式为 $\omega = (n \times 200.60 - n \times 32.05) / (2 \times n \times 200.60 + m_2) = 168.55 / (401.20 + m_2/n)$ ，式中 n 为 HgS 的物质

的量。当八金八矿灰添加量 $m_2 = 0$ 时，佐塔中单质硫和 HgS 质量分数最高，分别为 42.01% 和 57.99%。含量测定结果也表明，9 批佐塔中单质硫质量分数在 35.35%~40.66%，HgS 质量分数在 53.54%~56.33%，均在最大限度范围内，说明根据质量守恒定律推断的单质硫和 HgS 最大限量具可行性。根据 9 批佐塔样品含量测定结果，暂定单质硫为 30%~42%，HgS 为 50%~58%。

2.4.2 八金八矿灰添加量 由于 HgS 较单质硫的化学性质稳定，八金八矿灰中含 Hg 量相对于佐塔中 Hg 的加入量可忽略不计，因此，通过硫氰酸铵容量法测定佐塔中 HgS 含量后，可使用公式 $\omega = n \times 232.65 / (2 \times n \times 200.60 + m_2) = 232.65 / (401.20 + m_2/n)$ 计算佐塔中八金八矿灰添加量，结果见表 5。

表 5 不同批次佐塔中单质硫和 HgS 含量及八金八矿灰添加量

Table 5 Results of S₈, HgS and eight kinds of metal ash, eight mineral ash content in different batches of Zuota

序号	批号	产地	单质硫/%	HgS/%	八金八矿灰添加量/%
1	ZT0901	甘孜藏族自治州藏医院	35.35	53.54	8.33
2	ZT0902	西藏自治区藏医院	37.43	54.54	6.34
3	ZT0903	甘南藏族自治州藏医院	35.29	53.92	7.57
4	ZT0904	德格县藏医院	40.22	54.36	6.70
5	ZT0905	德格县宗萨藏医院	37.91	55.00	5.45
6	ZT0906	青海省藏医院	40.66	55.09	5.28
7	ZT0907	青海久美藏医院	39.23	54.44	6.54
8	ZT0908	青海塔尔寺藏医院	35.77	56.33	2.96
9	ZT0909	阿坝藏族羌族自治州藏医院	39.00	54.51	6.40
平均值			37.87	54.64	6.17

3 讨论

佐塔的炮制又称水银炼制法，始载于《四部医典（后序）》^[18]中，其后珠钦·乌坚巴对其炮制工艺有较为详细的描述^[19]。佐塔是以剧毒水银为主要原料，经洗、煮等多种工艺，上百种动、植、矿物辅料祛污除毒后，再与等质量的硫黄及一定比例的八金八矿灰炼制而得，是藏医药中非常独特的一项制药技术，代表了藏药炮制最高水平，具有不可替代的医疗和政治地位。由于佐塔的炮制具有工艺繁

琐、辅料复杂、保密性强等特点，使得其炮制工艺规范化、质量控制标准化一直作为瓶颈问题限制了其发展。

目前，国内学者对佐塔质量标准研究主要是以 HgS 为指标，尚有 50% 左右的成分未得到有效控制。本研究采用结晶法，首次从佐塔中分离得到 S₈，并通过 X 射线单晶衍射鉴定为 8 原子 S 组成的斜方晶系 S₈。并以此为指标，建立了 HPLC 含量测定方法，与常规的酸碱滴定法和氧瓶燃烧法相比，具有简单、

快速、准确性高等优点。

在供试品制备过程中,考虑到单质硫极性较小,易溶于二硫化碳,在甲醇、乙醇等微溶,但由于二硫化碳极性小,毒性大,对实验人员和仪器都有一定的影响,因此,采用无水乙醇作为样品提取溶剂,考察不同料液比对其影响,结果表明,当料液达 1:1000 时,能将佐塔中单质硫提取完全。通过测定单质硫和 HgS 的含量,可控制佐塔中 90%以上成分,使其质量基本可控。基于其在炮制过程中,水银和硫黄等质量加入这一特点,根据 $\text{Hg} + \text{S} \rightarrow \text{HgS}$ 化学反应方程式及质量守恒定律,可计算 HgS 和过量单质硫最大限量,为其单质硫和 HgS 的合理上下限度的制定提供理论依据。

佐塔在炮制工艺复杂,且高度保密,不同藏医院所有辅料种类和数量有一定差别,给其工艺规范化研究带来了困难。本研究通过佐塔中 HgS 的含量,根据质量守恒定律还可计算八金八矿灰添加量,在佐塔炮制工艺保密的情况下,探索出一条工艺规范化研究模式,可为藏药佐塔及其他炮制品的研究提供一种新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 668-669.
- [2] 看召本. 透视藏医珍宝类药品中的“佐太”[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(10): 1621-1623.
- [3] 索南昂秀. 略谈藏医药佐太的炮制及应用 [J]. 中国民族医药杂志, 2018, 24(1): 35-36.
- [4] 索郎. 佐塔的炮制 [J]. 中国民族医药杂志, 2007, 13(5): 40.
- [5] 黄海波, 王新为, 边巴次仁, 等. 藏药“左太”的化学成分分析 [J]. 中药材, 2013, 36(4): 583-585.
- [6] 蓝高武, 陈忠杰, 李文虎, 等. 藏药“佐塔”的成分分析 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3209-3211.
- [7] 阎立峰. 藏药“佐太”的微结构与成分分析 [J]. 中国藏学, 2007(3): 150-152.
- [8] 曾勇, 何毓敏, 刘颖, 等. 藏药“佐塔”对中枢神经系统的部分药理作用研究 [J]. 四川中医, 2005, 23(11): 33-34.
- [9] 蒋婀娜, 张春光, 王建华, 等. 藏药“佐太”主要药效学研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 2113-2114.
- [10] 杨宝寿, 江吉村, 降拥, 等. 藏药“佐塔”中汞的作用特点和安全性研究 [J]. 西藏研究, 2004(1): 74-80.
- [11] 李岑, 王东平, 多杰, 等. 藏药佐太安全性研究及其复方当佐的临床安全观察初探 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(13): 2573-2582.
- [12] 赵静, 杜玉枝, 魏立新, 等. 藏药佐太中汞在鼠体内的蓄积 [J]. 中成药, 2017, 39(7): 1351-1355.
- [13] 夏振江, 魏立新, 王东平, 等. 藏药炮制品“佐太”的质量标准研究 [J]. 中药材, 2010, 33(5): 688-690.
- [14] 李海军, 白红进, 张继文, 等. 刺山柑果实中硫单质的分离与晶体结构 [J]. 广西植物, 2012, 32(2): 257-260.
- [15] 李希新. 硫黄的药理研究与临床应用现状 [J]. 山东中医杂志, 1993, 12(3): 58-59.
- [16] 张廷模. 临床中药学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 373.
- [17] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草·藏药卷 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 12.
- [18] 宇妥·云丹贡布. 四部医典(藏文版) [M]. 拉萨: 西藏人民出版社, 1982: 601-602.
- [19] 徐曙光, 雄嘎, 伍金丹增. 民族医药文献整理丛书 2 卷·司徒医算文集 [M]. 成都: 四川民族出版社, 2016: 342-343.

[责任编辑 郑礼胜]