

## • 数据挖掘与循证医学 •

## 基于数据挖掘及砷含量探究矿物药雄黄在儿科制剂中应用规律及解决策略

汪文芳, 朱毛毛, 杨艳君, 叶 亮, 贾晓斌\*, 封 亮\*

中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198

**摘要:** **目的** 基于含雄黄儿科制剂及方剂探讨矿物药雄黄在儿科制剂中的应用规律及开发价值。**方法** 通过 Excel 2019 统计分析《中国药典》2020 年版等国家标准中含雄黄的儿科制剂的应用特点。利用 Spss modeler 及 R 语言对《中医方剂大辞典》(1~11 册) 中含雄黄儿科方剂的药物配伍关联规则进行数据挖掘。利用 LC-ICP-MS 测定 7 种含雄黄儿科制剂的总砷及可溶性无机砷含量。**结果** 与市场常见的儿科中药制剂相比, 含雄黄儿科制剂的功能主治在神经系统上具有优势, 但存在剂型不合适、服用剂量不合理及质量控制欠缺等问题, 含雄黄儿科方剂的药物配伍规律可为治疗儿童惊痫、疳症、痘、疮、痧痢等中药的开发提供参考。常见市售含雄黄儿科制剂中总砷的含量远高于可溶性无机砷含量, 且二者之间并无关联。**结论** 雄黄在儿科制剂的开发中具有疗效广的优势, 但现有含雄黄儿童制剂需进一步提升剂型、剂量、质量标准的研究。

**关键词:** 雄黄; 儿科制剂; 数据挖掘; 砷; 配伍规律; 关联规则

**中图分类号:** R283.2; R282.76 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)01-0181-11

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.01.021

## Application law and solution strategy of mineral medicine realgar in pediatric preparations based on data mining and arsenic content

WANG Wen-fang, ZHU Mao-mao, YANG Yan-jun, YE Liang, JIA Xiao-bin, FENG Liang

School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

**Abstract:** **Objective** To explore the application laws and development value of realgar in pediatric preparations based on the formula and prescriptions containing realgar. **Methods** Excel 2019 was used to analyze the application characteristics of pediatric preparations containing realgar in national standards such as *Chinese Pharmacopoeia*. Spss Modeler and R language were used to mine the data of association rules of drug compatibility of the prescriptions containing realgar in the *Traditional Chinese Medicine Prescription Dictionary* (volumes 1—11). In addition, the contents of total arsenic and soluble inorganic arsenic in seven pediatric preparations containing realgar were measured by HPLC-ICP-MS. **Results** Compared with the common pediatric traditional Chinese medicine preparations, pediatric preparations containing realgar had advantages in the nervous system, but there were problems such as inappropriate dosage form, unreasonable dosage and lack of quality control, etc. The compatibility rules of pediatric prescriptions containing realgar could provide a reference for the development of modern traditional Chinese medicine for the treatment of eclampsia, malnutrition, pox, sore and Sha. The content of total arsenic in marketed pediatric preparations containing realgar was much higher than that of soluble inorganic arsenic, and there was no correlation between them. **Conclusion** Realgar has the advantage of wide therapeutic effect in the development of pediatric preparations, but the form, dosage and quality standards need to be further improved.

**Key words:** realgar; pediatric preparations; data mining; arsenic; association rules; compatibility regularity

矿物药是中药宝库的重要组成类别之一, 虽然其品种相对较少, 但功效覆盖范围广。不同于植物药与动物药, 矿物药大多质坚实, 不易入煎剂, 以口服固体制剂及外用制剂的形式为主。儿童因自我

收稿日期: 2022-08-20

**基金项目:** 国家重点研发计划中药现代化专项 (2018YFC1706900); 中国药科大学双一流创新团队 (CPU2018GY11); 天然药物活性组分与药效国家重点实验室资助项目 (SKLNMZZ202025); 江苏省科技成果转化专项资金 (BA2020077)

**作者简介:** 汪文芳 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂。E-mail: 18851100831@163.com

**\*通信作者:** 封 亮 (1981—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药制剂与创新中药研究。E-mail: wenmoxiushi@163.com

贾晓斌 (1966—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药炮制与特色制药技术的传承与创新。

E-mail: jiaxiaobin2015@163.com

管理能力有限、不易服用煎剂，自古以来的儿科中药制剂均以口服固体制剂为主，因此矿物药在儿科用药中占有重要地位。其中雄黄是儿科中药制剂中出现频率较高的中药之一。

雄黄又名鸡冠石、黄石、雄精，是一种主要含有二硫化二砷( $\text{As}_2\text{S}_2$ )的矿物类中药，最早记载于《神农本草经》。雄黄性味温、辛，功效主要为燥湿化痰、杀虫解毒、截疟，常用于治疗疮痈肿毒、惊痫、疟疾等<sup>[1]</sup>。《冯氏锦囊秘录》中记载雄黄“禀火土之性，得正阳之气以生”<sup>[2]</sup>，中医认为儿童为“纯阳之体”，但脏腑娇嫩，行气未充，因此雄黄常被古代医师用于治疗儿童病症。

自 20 世纪有研究发现砷剂具有治疗早幼粒细胞白血病的作用<sup>[3]</sup>，雄黄等含砷矿物类中药就备受重视。雄黄的药理作用如抗炎、抗菌、抗病毒、抗癌等被不断地发现<sup>[4-6]</sup>。在儿童制剂紧缺的今天，开发中药儿科制剂是解决我国儿童用药难问题的有效途径之一。雄黄在儿科制剂中的出现频率较高，但是由于其主要含元素砷，故相关制剂产品和方剂在使用时的有效性和安全性一直存在争议<sup>[7-8]</sup>。因此，本研究通过统计含雄黄的现代儿科制剂及古代方剂，分析目前雄黄在儿科制剂中的应用现状及其治疗儿科疾病的关联规律，并利用现代仪器分析方法测定了 7 种含雄黄儿科制剂中总砷及价态砷的含量，为含雄黄儿科中成药质量控制及研发提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据统计分析方法

**1.1.1 数据来源** 含雄黄的中成药信息均来自《中国药典》2020 年版(简称药典)、《中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂》(1~21 册)(简称部颁标准)以及《国家中成药标准汇编》；含雄黄的方剂信息均来自《中医方剂大辞典》(1~11 册)。

**1.1.2 数据筛选** (1) 组方中包含雄黄的中成药；(2) 组方中包含雄黄、明雄黄、雄精、鸡冠石的古代方剂；(3) 方剂药物组成及主治病齐全。

**1.1.3 数据规范化** 由于同物异名的原因，需对含雄黄的儿童方剂中的中药名称进行统一，参考药典及《中药大辞典》确定药材名称，如“雄精”统一为“雄黄”，“当门子”统一为“麝香”，“全虫”统一为“全蝎”等。

**1.1.4 分析方法** 利用 Excel 2019 软件建立含雄黄中药制剂以及含雄黄中药方剂数据库，对其适用人群、剂型、用法用量进行频数分析；构建含雄黄儿

科方剂的处方药物矩阵，利用 Spss modeler subscription 1.0 软件绘制方剂核心药物网络图，利用 R 语言的 Apriori 算法对不同适用证方剂的组成药物进行关联规则分析及可视化分析。

### 1.2 材料与含量测定方法

**1.2.1 试剂及药品** 硝酸，电子级别(购于上海安普实验科技股份有限公司)；质谱调谐液：Li、Ce、Y、Co、Ti，质量浓度 10 ng/mL；内标储备液：Sc、Ge、Rh、In、Bi，质量浓度 100  $\mu\text{g/mL}$ ，均购于美国安捷伦科技有限公司；无水乙酸钠、磷酸二氢钠、硝酸钾、乙二胺四乙酸二钠、正己烷、无水乙醇、氨水，均为分析纯，购于国药集团化学试剂有限公司；砷标准溶液(质量浓度 100  $\mu\text{g/mL}$ ，编号 BZJK0230，批号 20D6421)， $\text{As}^{3+}$ 标准溶液(标准物质证书编号 GBW08666，批号 2002)， $\text{As}^{5+}$ 标准溶液(标准物质证书编号 GBW08667，批号 1902)，均购于国家标准物质研究中心；实验用水为超纯水。

健儿药片(市售，洛阳宁竹药业有限公司，批号 20200302)；小儿惊风七厘散(市售，云南腾药制药股份有限公司，批号 20200505)；小儿化毒散(市售，健民药业集团股份有限公司，批号 190708)；健儿药丸(市售，河南信心药业有限公司，批号 200104)；小儿奇应丸(市售，广州白云山敬修堂药业股份有限公司，批号 A04004)；小儿七珍丸(市售，朗致集团双人药业有限公司，批号 20060601)；小儿牛黄清心散(市售，山东广育堂国药有限公司，批号 20191209)。

**1.2.2 仪器设备** Agilent 7900 型电感耦合等离子质谱仪(美国安捷伦科技有限公司)；奥豪斯 PX125DZH 型电子天平(美国奥豪斯公司)；CEM Mars6 高通量密闭高压微波消解仪(美国 CEM 公司)；HH-4 水浴锅(常州国华电器有限公司)；TDZ5-WS 湘仪低速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)；默克 Milli-Q<sup>®</sup> Reference 超纯水系统(默克化工技术有限公司)。

### 1.2.3 LC-ICP-MS 检测条件

(1) 总砷的含量测定：质谱条件为射频功率 1550 W，载气体积流量 1.04 L/min，采样深度固定为 8 mm，装备同心雾化器的雾化室温度为 2  $^{\circ}\text{C}$ ，等离子体气体积流量 15 L/min，Ni 采样锥，辅助气流量 0.8 L/min，采样模式为跳峰，He 气流量 4.3 mL/min；自动检测模式，每峰检测 3 点，样品提升速率 0.5 r/s，每个样品重复测定 3 次；待测元素 As

的  $m/z$  75, 元素  $^{103}\text{Rh}$  为内标。

(2)  $\text{As}^{3+}$  及  $\text{As}^{5+}$  的含量测定: 色谱条件为 Hamilton PRP-X100 COL (250 mm×4.1 mm, 10  $\mu\text{m}$ ) 色谱柱, 流动相为磷酸二氢铵缓冲溶液 (25 mmol/L), pH 8.0; 等度洗脱; 进样体积 50  $\mu\text{L}$ 。质谱条件: 射频功率 1550 W, 高纯氩气体积流量 0.70 L/min, 补偿气体体积流量 0.15 L/min, 泵速为 0.40 r/min, 检测质量数  $m/z$  75 (As)。

#### 1.2.4 标准溶液的配制

(1) 总砷标准溶液: 精密吸取 1 mL 砷标准溶液加入 100 mL 量瓶中, 以 2% 的硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀得 1.00 mg/L 砷标准使用液 (按 As 计)。精密吸取砷标准使用液 0、0.10、0.25、0.50、1.00、2.00 mL 于 6 个 100 mL 量瓶中, 以 2% 硝酸溶液配成砷质量浓度分别是 0.00、1.00、2.50、5.00、10.00、20.00 ng/mL 系列标准溶液 (1)~(6)。

(2)  $\text{As}^{3+}$  及  $\text{As}^{5+}$  标准溶液: 分别精密称取 1.321 0 g  $\text{As}^{3+}$  标准溶液以及 5.714 3 g  $\text{As}^{5+}$  标准溶液于同一个 100 mL 量瓶中, 用超纯水稀释至刻度制成  $\text{As}^{3+}$ 、 $\text{As}^{5+}$  混合标准使用液 (1.00 mg/L, 按 As 计), 现配现用。分别精密量取 1.00 mg/L 的混合标准使用液 0、0.01、0.025、0.05、0.10、0.20 mL 至 6 个 10 mL 量瓶中, 用超纯水稀释至刻度, 配成质量浓度分别为 0.0、1.0、2.5、5.0、10.0、20.0 ng/mL 系列标准溶液 (1)~(6)。

#### 1.2.5 样品前处理方法

(1) 测定总砷样品的前处理: 精密称取 7 种药品各 0.2 g 于消解罐中, 加入纯硝酸 7 mL, 通风橱中静置 30 min 后安上安全阀, 消解罐放进微波消解仪后微波消解 32 min, 冷却后于 100  $^{\circ}\text{C}$  的赶酸仪赶酸 30 min, 冷却后转移消解液至 50 mL 的离心管, 超纯水洗涤内罐至少 3 次, 洗涤液转移至管中后用纯水稀释至刻度, 摇匀, 取 0.5 mL 上述溶液于 50 mL 离心管中, 用超纯水稀释至刻度摇匀后, 重复上述稀释操作 1 次得待测溶液。同时配制空白溶液。

(2) 测定  $\text{As}^{3+}$  及  $\text{As}^{5+}$  样品的前处理: 分别称取小儿惊风七厘散、小儿化毒散、小儿奇应丸、小儿七珍丸、小儿牛黄清心散 0.2~0.5 g 于 50 mL 离心管中, 加 20 mL 硝酸溶液 (0.15 mol/L), 静置过夜, 90  $^{\circ}\text{C}$  水浴提取 2.5 h, 隔 0.5 h 振荡离心管 1 min。提取结束后冷却到室温, 4000 r/min 离心 15 min, 取上清液通过 0.45  $\mu\text{m}$  的有机滤膜滤过后, 取 0.1 mL 续滤液稀释到 100 mL 得待测溶液。同时制备空白溶液。

因健儿药片、健儿药丸配方含有蜂蜡, 且雄黄占比较小, 故分别称取约 0.4 g 的药品于 50 mL 离心管中, 按上述方法提取离心后, 取 5 mL 上清液于离心管后加入 5 mL 正己烷, 振荡 1 min, 弃去上层正己烷后重复此操作 1 次, 吸取下层清液, 通过 0.45  $\mu\text{m}$  的有机滤膜滤过及  $\text{C}_{18}$  小柱净化后收集滤液, 取 0.1 mL 滤液稀释至 100 mL 得待测溶液。

1.2.6 方法学考察 依据药典分析方法验证指导原则<sup>[9]</sup>, 进行线性、检测限、重复性、精密度、加样回收、稳定性实验, 其中重复性试验、加样回收试验、稳定性试验以小儿惊风七厘散为试验样品。

## 2 结果

### 2.1 含雄黄儿科制剂的现状分析

根据筛选条件在药典、部颁标准以及《国家中成药标准汇编》中共收集到含雄黄制剂 182 种, 根据功能主治及用法用量划分为 34 种“儿科专用制剂”、53 种“儿科可用制剂”以及 95 种“成人专用制剂”, 具体数据见表 1。

表 1 含雄黄中药制剂数量统计

Table 1 Quantity of preparations containing realgar

| 来源          | 儿科专用 | 儿科可用 | 成人专用 | 总计  |
|-------------|------|------|------|-----|
| 药典          | 7    | 14   | 17   | 38  |
| 部颁标准        | 27   | 38   | 65   | 130 |
| 《国家中成药标准汇编》 |      | 1    | 13   | 14  |
| 总计          | 34   | 53   | 95   | 182 |

2.1.1 含雄黄儿科制剂剂型统计 182 种含雄黄制剂均为固体剂型, 其中以丸剂、片剂、散剂为主。其中, 87 种含雄黄的儿科制剂 (儿科专用制剂+儿科可用制剂) 剂型分布如图 1 所示, 以丸剂为主, 占比 49.43%, 丸剂中以水丸为主, 占比 26.44%。

2.1.2 含雄黄儿科制剂雄黄占比及用法用量统计 剂量合理和使用方法正确是药物发挥疗效及保证用药安全的重要前提。因此本研究根据制剂标准的“处方”及“用法用量”项统计了含雄黄儿科制剂中雄黄占比及用法用量情况。结果显示在 87 种含雄黄儿科制剂中准确规定了服用剂量的有 36 种, 占比 41.38%, 注明了“酌减”或“酌加”等模糊关键词的品种 51 个, 占比 58.62%; 对儿童服药的年龄进行准确划分的有 43 种, 占比 49.43%, 年龄划分模糊的有 36 种, 占比 41.38%, 无年龄划分的有 8 种, 占比 9.19%。另外, 药典中对雄黄饮片的日服用剂

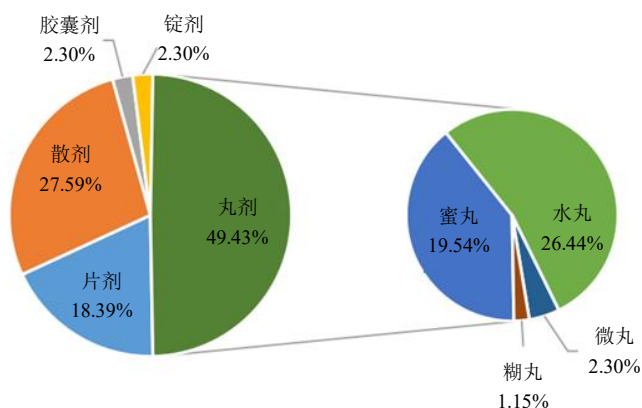


图 1 含雄黄儿科制剂剂型统计

Fig. 1 Dosage forms of pediatric preparations containing realgar

量规定为  $0.05 \sim 0.1 \text{ g}^{[1]}$ ，其中六应丸、点舌丸、牛黄醒脑丸的处方剂量保密，因此对统计的其他 84 种含雄黄儿科制剂中雄黄占比及单日最大、最小雄黄服用量进行换算统计，如图 2、3 所示，大部分制剂的雄黄占比在 2.5%~12.5%，较少制剂超过 20%。而大部分制剂中雄黄的日服用最大量高于药典规定，34 种制剂的最小日服用量超过了限定值。

**2.1.3 含雄黄儿科制剂功能主治分析** 儿童常见病症主要涉及呼吸道疾病、皮肤疾病、肠道疾病、传染类疾病等，然而目前市场上的儿科中成药多集中针对于呼吸系统、消化系统。统计 87 个含雄黄儿科制剂的功能主治中主要关键词出现频次，其中，具有“祛风镇惊”功效的有 41 个，占比 47.13%；具有“清热解毒”功效的有 31 个，占比 35.63%；具有“祛痰”功效的有 30 个，占比 34.48%；可“止

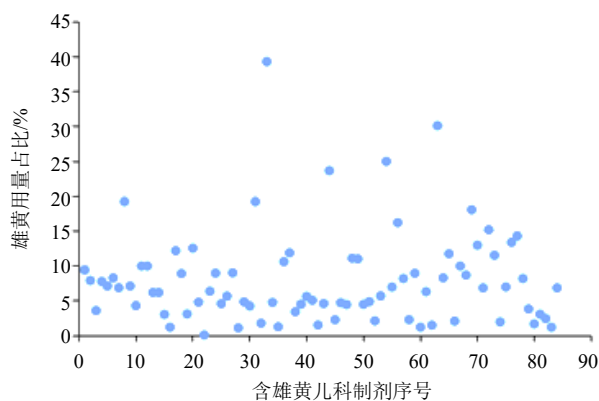


图 2 含雄黄儿科制剂处方中雄黄占比

Fig. 2 Proportion of realgar in pediatric preparations containing realgar

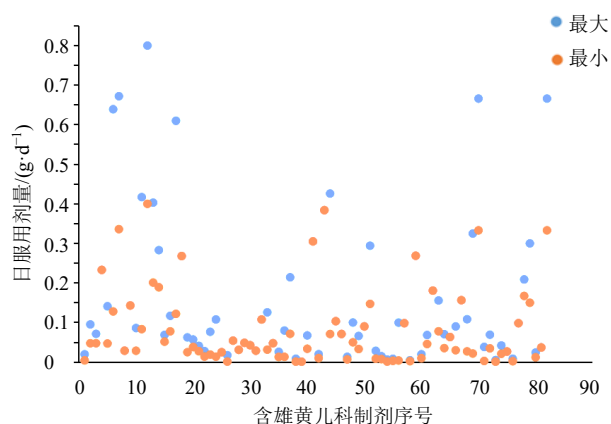


图 3 含雄黄儿科制剂雄黄日服用量分布

Fig. 3 Daily doses of realgar in pediatric preparations containing realgar

痢”的有 6 个，占比 6.90%。统计结果显示药典中含雄黄儿科制剂主要用于治疗儿童惊风、疮痈肿毒、痢疾等疾病。

**2.1.4 含雄黄儿科制剂砷元素检查项分析** 雄黄中的元素砷主要以难溶性的  $\text{As}_2\text{S}_3$  形式存在，但是即使经过水飞法炮制仍然存在部分可溶性砷如  $\text{As}_2\text{O}_3$ ，药典中以砷斑法限定雄黄药材中可溶性  $\text{As}_2\text{O}_3$  含量以保证其安全合格。在统计的 181 个含雄黄中药制剂中，18 个质量标准中包含  $\text{As}_2\text{O}_3$  检测项，占比 9.94%，在 87 种含雄黄儿科制剂中，仅有 8 个品种具有砷检测项，占比 9.20%。

## 2.2 含雄黄方剂的特点分析

根据筛选条件在《中医方剂大辞典》(1~11 册)中共录入含雄黄方剂 2930 条。根据方剂来源如《小儿药证直诀》、功能主治及用法用量来判断是否可用

于儿童，筛选得到专用小儿疾病的 459 条，占比 15.67%；可用于儿童的 263 条，占比 8.98%；二者共 722 条，占 24.65%。

**2.2.1 含雄黄儿科方剂剂型统计** 在含雄黄儿科方剂中，各种剂型的数量及比例是丸剂 420 个（56.65%）、散剂 229 个（31.72%）、膏剂 38 个（5.26%）、锭剂 11 个（1.52%）、汤剂 10 个（1.39%）、饼剂 6 个（0.83%）、丹药 4 个（0.55%）以及其他 4 个（0.55%）。结果显示丸剂是最常用剂型，这与雄黄不入煎剂有一定关联。

**2.2.2 含雄黄儿科方剂主治儿童病症统计** 以精炼的词概括含雄黄儿科方剂的功效，如治疗小儿急慢惊风概括为祛风镇惊。出现频次最多的前 20 个关键词见表 2，以“祛风镇惊”“清热除疳”及“祛风止痉”排名前 3。另外，分别统计了含雄黄儿科方剂的常见主治病症“惊痫”“疳”“疮”“痘”以及“痧痢”分布情况，如图 4 所示，“惊痫”及“疳”症为含雄黄儿童方剂的主治病证，也属于中医儿科 4 大证。这显示含雄黄儿科方剂在治疗儿科疾病上的广泛性，具有较好的开发价值。

表 2 含雄黄儿科方剂功效关键词频数

Table 2 Frequency of key words in efficacy of pediatric prescription containing realgar

| 序号 | 功效    | 频次  | 频率/%  | 序号 | 功效   | 频次 | 频率/% |
|----|-------|-----|-------|----|------|----|------|
| 1  | 祛风镇惊  | 144 | 19.94 | 11 | 驱虫   | 34 | 4.71 |
| 2  | 清热除疳  | 104 | 14.40 | 12 | 消食化积 | 33 | 4.57 |
| 3  | 息风止痉  | 101 | 13.99 | 13 | 祛风除湿 | 28 | 3.88 |
| 4  | 清热祛痰  | 95  | 13.16 | 14 | 行气止痛 | 24 | 3.32 |
| 5  | 清热解毒  | 82  | 11.36 | 15 | 消痞散结 | 18 | 2.49 |
| 6  | 治疮痈肿毒 | 71  | 9.83  | 16 | 解毒杀虫 | 17 | 2.35 |
| 7  | 清热祛湿  | 64  | 8.86  | 17 | 祛湿解毒 | 17 | 2.35 |
| 8  | 镇惊安神  | 53  | 7.34  | 18 | 清热利咽 | 16 | 2.22 |
| 9  | 祛湿化浊  | 47  | 6.51  | 19 | 消肿止痛 | 15 | 2.08 |
| 10 | 健脾消疳  | 39  | 5.40  | 20 | 止咳平喘 | 15 | 2.08 |

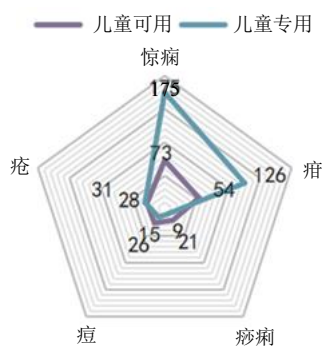


图 4 含雄黄儿科方剂主治病证分布统计

Fig. 4 Statistics on distribution of indications of pediatric prescriptions containing realgar

**2.2.3 含雄黄儿科方剂药物配伍频次统计** 统计了 722 条含雄黄儿科方剂药物配伍使用情况，涉及到 540 味药物，总频次 6848。配伍频次最高的前 30 味药物见表 3，频数大于 100 的中药中有镇静安神药朱砂，开窍药麝香、冰片，祛风止痉药牛黄、全蝎，补虚和中药甘草，清热化痰药天竺黄，这与统计的

高频功效关键词相吻合。链接数大于 30 的核心药物网络图见图 5，药物连接线及颜色深浅表示药物配伍关系及强度，由图可知朱砂、牛黄、麝香、冰片等药物常与其他药物配伍，且它们之间常常存在配伍关系。

**2.2.4 含雄黄儿科方剂药物关联规则分析** 利用 R 语言的 Apriori 算法分别对主治病证为“惊痫”“疳”“痘”“痧痢”“疮”的含雄黄儿科方剂中的药物进行关联规则分析，设置支持度 > 7%，置信度 > 60%，分别得到关联规则 1892、444、618、2196、60 条，所有关联药对提升度均大于 1。由于每个方剂中均含有雄黄，因此筛选单味药→雄黄的药对规则后，根据疾病分类进行可视化分析，以置信度高低排列核心药对。5 种病证的置信度大于 0.8 的药对规则见表 4。对于治疗小儿惊痫来说，轻粉、麝香、雄黄→朱砂药物组合的支持度与置信度最高，防风、牛黄、全蝎、雄黄→天麻药物组合的提升度最高；对于疳症来说，雄黄、熊胆→麝香药物组合的置信

表 3 含雄黄儿科方剂配伍药物频数  
Table 3 Frequency of TCMs of pediatric prescription containing realgar

| 序号 | 药物  | 频次  | 频率/%  | 序号 | 药物  | 频次 | 频率/%  |
|----|-----|-----|-------|----|-----|----|-------|
| 1  | 朱砂  | 389 | 53.88 | 16 | 芦荟  | 75 | 10.39 |
| 2  | 麝香  | 356 | 49.31 | 17 | 胡黄连 | 70 | 9.70  |
| 3  | 牛黄  | 191 | 26.59 | 18 | 人参  | 69 | 9.56  |
| 4  | 冰片  | 183 | 25.35 | 19 | 巴豆  | 68 | 9.42  |
| 5  | 全蝎  | 125 | 17.31 | 20 | 天南星 | 64 | 8.86  |
| 6  | 甘草  | 125 | 17.31 | 21 | 防风  | 63 | 8.73  |
| 7  | 天竺黄 | 113 | 15.65 | 22 | 犀角  | 62 | 8.59  |
| 8  | 轻粉  | 97  | 13.43 | 23 | 琥珀  | 61 | 8.45  |
| 9  | 白僵蚕 | 94  | 13.02 | 24 | 珍珠  | 56 | 7.76  |
| 10 | 青黛  | 87  | 12.05 | 25 | 熊胆  | 55 | 7.62  |
| 11 | 天麻  | 86  | 11.91 | 26 | 木香  | 55 | 7.62  |
| 12 | 白附子 | 86  | 11.91 | 27 | 茯苓  | 54 | 7.48  |
| 13 | 胆南星 | 83  | 11.50 | 28 | 乳香  | 52 | 7.20  |
| 14 | 黄连  | 78  | 10.80 | 29 | 丁香  | 50 | 6.93  |
| 15 | 大黄  | 77  | 10.66 | 30 | 蟾酥  | 47 | 6.51  |

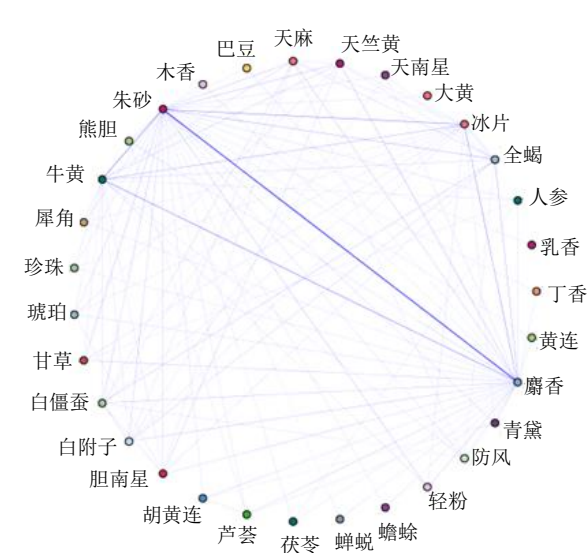


图 5 含雄黄儿科方剂配伍核心药物网络  
Fig. 5 Core drug network diagram of pediatric prescription containing realgar

度、支持度及提升度最高；对于儿童痘疹来说，没药、乳香、雄黄→朱砂药对的置信度与支持度最高，琥珀、麝香、雄黄、朱砂→胆南星以及琥珀、麝香、雄黄、朱砂→天竺黄药对的提升度最高；对于儿童痧痢，置信度与支持度最高的药对是半夏、藿香、雄黄→陈皮，提升度最高的是藿香、木香、雄黄→桔梗；至于治疗疮痈，置信度、支持度及提升度最

高的药对是乳香、雄黄→没药。5 种疾病对应的药物关联规则的可视化网状图见图 6，点的大小表示置信度大小，颜色深浅代表提升度大小，可直观显示较核心药物之间的关联规律。

2.3 市售 7 种含雄黄儿科制剂中总砷及可溶性砷含量

考虑到含雄黄儿科制剂及方剂功能主治统计结果，故选取了目前市售功能主治为祛风镇惊的小儿惊风七厘散、小儿奇应丸、小儿七珍丸、小儿牛黄清心散，主治消化不良的健儿药片、健儿药丸以及主治疮痈的小儿化毒散为研究对象，测定 7 种药品中总砷及可溶性砷的含量。

7 种药物中以小儿惊风七厘散中雄黄占比最少，为 2.31%，健儿药片及健儿药丸中雄黄占比最高，为 16.22%，其他 4 种雄黄占比在 5%~10%。

2.3.1 方法学考察

(1) 标准曲线：总砷 ( $As^{75}$ )、 $As^{3+}$  及  $As^{5+}$  的线性方程及相关系数如表 5 所示，结果显示 3 者标准曲线线性关系良好，达到分析要求。

(2) 检测限：总砷、 $As^{3+}$ 、 $As^{5+}$  的方法检出限分别为 0、0.001 7、0.000 5 mg/kg，达到分析要求。

(3) 精密度：总砷、 $As^{3+}$ 、 $As^{5+}$  的精密度 RSD 分别为 1.47%、1.20% 和 4.20%，证明仪器精密度良好。

表 4 含雄黄儿科方剂药物-疾病关联规则

Table 4 Association rules of TMCs-diseases of pediatric prescriptions containing realgar

| 关联疾病 | 序号 | 关联规则              | 支持度     | 置信度     | 提升度   |
|------|----|-------------------|---------|---------|-------|
| 惊痫   | 1  | 轻粉、麝香、雄黄→朱砂       | 0.117 4 | 0.966 7 | 1.218 |
|      | 2  | 牛黄、麝香、犀角、雄黄→朱砂    | 0.097 2 | 0.960 0 | 1.210 |
|      | 3  | 牛黄、全蝎、天麻、雄黄、朱砂→麝香 | 0.093 1 | 0.958 3 | 1.443 |
|      | 4  | 牛黄、天南星、雄黄→朱砂      | 0.089 1 | 0.956 5 | 1.205 |
|      | 5  | 冰片、轻粉、雄黄→朱砂       | 0.081 0 | 0.952 4 | 1.200 |
|      | 6  | 防风、牛黄、全蝎、雄黄→天麻    | 0.081 0 | 0.952 3 | 3.511 |
| 疳    | 1  | 雄黄、熊胆→麝香          | 0.222 2 | 0.975 6 | 1.596 |
|      | 2  | 胡黄连、雄黄、朱砂→麝香      | 0.172 2 | 0.968 8 | 1.585 |
|      | 3  | 芦荟、雄黄、熊胆→麝香       | 0.161 1 | 0.966 7 | 1.582 |
|      | 4  | 胡黄连、芦荟、青黛、雄黄→麝香   | 0.111 1 | 0.952 4 | 1.558 |
| 痘    | 1  | 没药、乳香、雄黄→朱砂       | 0.146 3 | 0.857 1 | 1.757 |
|      | 2  | 没药、乳香、雄黄、朱砂→雄黄    | 0.122 0 | 0.833 3 | 2.628 |
|      | 3  | 琥珀、麝香、雄黄、朱砂→胆南星   | 0.097 6 | 0.800 0 | 6.560 |
|      | 4  | 琥珀、麝香、雄黄、朱砂→天竺黄   | 0.097 6 | 0.800 0 | 6.560 |
| 痧痢   | 1  | 半夏、藿香、雄黄→陈皮       | 0.161 3 | 0.833 3 | 5.167 |
|      | 2  | 牛黄、雄黄、朱砂→冰片       | 0.129 0 | 0.800 0 | 3.543 |
|      | 3  | 藿香、木香、雄黄→桔梗       | 0.129 0 | 0.800 0 | 6.200 |
|      | 4  | 青黛、雄黄→黄连          | 0.129 0 | 0.800 0 | 4.960 |
| 疮    | 1  | 乳香、雄黄→没药          | 0.118 6 | 0.875 0 | 7.375 |
|      | 2  | 蟾酥、雄黄→朱砂          | 0.101 7 | 0.857 1 | 2.408 |
|      | 3  | 冰片、黄连、雄黄→乳香       | 0.084 8 | 0.833 3 | 6.146 |

表 5 标准曲线及相关系数

Table 5 Standard curves and correlation coefficients

| 元素               | 线性方程                                               | 相关系数    |
|------------------|----------------------------------------------------|---------|
| As <sup>75</sup> | $Y=4.006\ 4\times 10^{-4}X+7.989\ 4\times 10^{-5}$ | 0.999 7 |
| As <sup>3+</sup> | $Y=6\ 164.645\ 3X+51.000\ 0$                       | 0.999 9 |
| As <sup>5+</sup> | $Y=6\ 819.791\ 1X+6\ 720.863\ 3$                   | 0.999 7 |

(4) 重复性: 总砷测定的 RSD 为 0.80%; As<sup>3+</sup>、As<sup>5+</sup>的 RSD 分别为 3.50%、7.21%, 证明方法重复性符合药典要求。

(5) 稳定性: 总砷的 RSD 为 1.10%; As<sup>3+</sup>、As<sup>5+</sup>的 RSD 分别为 1.83%、1.53%, 证明方法在 24 h 稳定性良好。

(6) 加样回收率: 总砷加样回收率为 96.55%, RSD 为 0.45%; As<sup>3+</sup>、As<sup>5+</sup>的加样回收率分别为 92.7%、93.8%, RSD 分别为 7%、2%, 证明方法准确性符合药典要求<sup>[9]</sup>。

2.3.2 总砷的测定结果 准确称取市售的 7 种含

雄黄儿科制剂各 0.2 g, 经前处理后, 利用 ICP-MS 法测定总砷含量, 结果显示健儿药片中总砷的含量最高, 小儿牛黄清心散中总砷的含量最低, 结果见表 6。

2.3.3 可溶性无机砷的测定结果 7 种含雄黄儿科制剂中均检测到了 As<sup>3+</sup>与 As<sup>5+</sup>, 其中 As<sup>3+</sup>含量最高的药物为小儿化毒散, 最低的为小儿牛黄清心散; As<sup>5+</sup>含量最高的为小儿奇应丸, 最低的为健儿药丸, 总无机砷含量最高的为小儿奇应丸, 最低的为小儿牛黄清心散, 结果见表 7。

### 3 雄黄合理应用与研究的解决策略

雄黄作为古代中医常用于儿科药物, 具有功能主治广的特点。然而现代研究中因其主含元素砷而备受安全性争议。在目前国家大力扶持中医药复兴的背景下, 以更加客观全面地研究探讨雄黄在儿科制剂的开发可行性是必要的。本研究结合古今分析雄黄在儿科的应用特点, 可见含雄黄儿科制剂存在部分儿科制剂通用的问题, 但在儿童疾病治疗的适

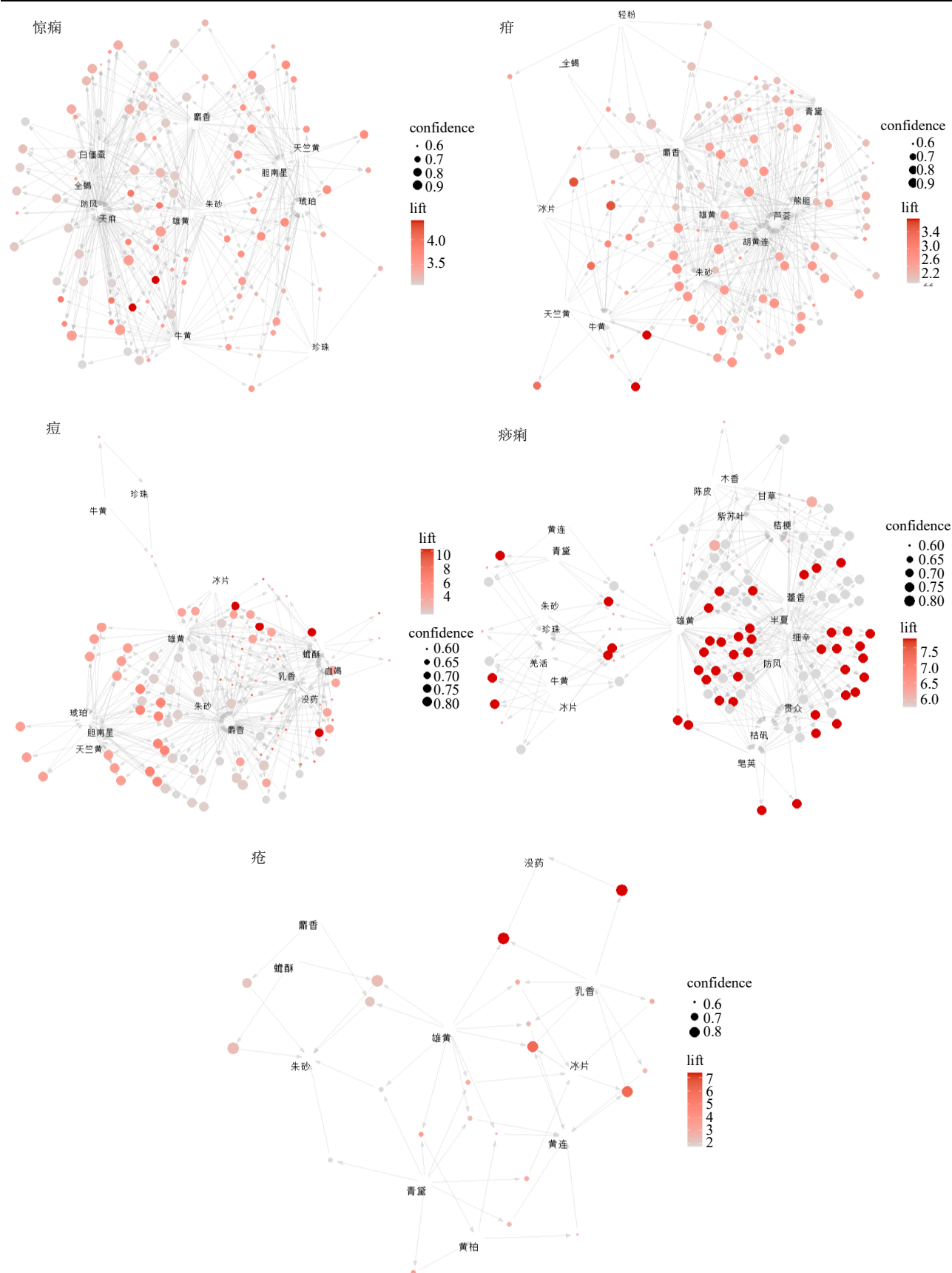


图 6 含雄黄儿科方剂核心药物-疾病关联规则网络图

Fig. 6 Network diagrams of association rules of core drugs-diseases in pediatric prescriptions containing realgar

表 6 含雄黄儿科药品中总砷的含量

Table 6 Contents of total arsenic in paediatric drugs containing realgar

| 药品      | 称样量/g   | 检测质量浓度/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) | 稀释倍数           | 质量分数/( $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) |
|---------|---------|--------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|
| 健儿药片    | 0.210 0 | 45.972                                     | $1\times 10^4$ | 109 457                                 |
| 小儿惊风七厘散 | 0.202 9 | 8.378                                      | $1\times 10^4$ | 20 646                                  |
| 小儿化毒散   | 0.191 4 | 18.560                                     | $1\times 10^4$ | 48 485                                  |
| 健儿药丸    | 0.200 7 | 42.660                                     | $1\times 10^4$ | 106 278                                 |
| 小儿奇应丸   | 0.221 2 | 26.415                                     | $1\times 10^4$ | 59 708                                  |
| 小儿七珍丸   | 0.171 9 | 34.905                                     | $1\times 10^4$ | 107 293                                 |
| 小儿牛黄清心散 | 0.187 5 | 15.251                                     | $1\times 10^4$ | 10 669                                  |

表 7 含雄黄儿科药品中  $\text{As}^{3+}$  与  $\text{As}^{5+}$  的含量Table 7 Contents of  $\text{As}^{3+}$  and  $\text{As}^{5+}$  in paediatric drugs containing realgar

| 药品名称    | 称样量/g   | 稀释倍数  | $\text{As}^{3+}/(\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1})$ | $\text{As}^{5+}/(\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1})$ | 总无机砷/( $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) | 无机砷占总砷比例/% |
|---------|---------|-------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|
| 健儿药片    | 0.417 3 | 1 000 | 888                                             | 164.0                                           | 1 052                                   | 0.96       |
| 小儿惊风七厘散 | 0.225 7 | 1 000 | 283                                             | 323.0                                           | 606                                     | 2.94       |
| 小儿化毒散   | 0.535 3 | 1 000 | 1 259                                           | 89.0                                            | 1 348                                   | 2.78       |
| 健儿药丸    | 0.351 6 | 1 000 | 809                                             | 79.8                                            | 889                                     | 0.84       |
| 小儿奇应丸   | 0.189 2 | 1 000 | 775                                             | 676.0                                           | 1 451                                   | 2.43       |
| 小儿七珍丸   | 0.361 9 | 1 000 | 984                                             | 217.0                                           | 1 201                                   | 1.12       |
| 小儿牛黄清心散 | 0.365 5 | 1 000 | 178                                             | 140.0                                           | 318                                     | 2.98       |

应证范围上有独特优势，这对儿科制剂匮乏的今天极具研究价值。研究含雄黄儿科制剂的开发可行性，首要任务是确定其疗效，可从古代中医用药规律探索方向。其次便是保证用药的安全性问题，这要求进行全面的质量控制研究，特别是其中的可溶性砷，最后是要改善儿科制剂存在的普遍问题即儿童适应性问题，这需从制剂手段及给药装置上进行改进。

雄黄的药效与毒性休戚相关，因此构建含雄黄制剂的“量-效-毒”研究至关重要。“以效择量、以毒限量、效毒权衡”是中药特别是有毒中药的用量指导原则。因此研究含雄黄制剂时，需要在综合雄黄质量<sup>[10]</sup>、适用证、适用人群及药物配伍的基础上考察雄黄量、效、毒之间的关系，为雄黄在儿科应用中的科学性与安全性提供数据支撑。

### 3.1 儿科适应证的扩展

**3.1.1 雄黄配伍治疗惊痫** 统计显示惊痫为雄黄配伍治疗的主要儿科病症。惊痫是常发于儿童时期的危急重症，与现代医学中的癫痫、惊厥等疾病具有相似性<sup>[11]</sup>。古代典籍中“惊痫”和“惊风”病因、病机、发病特点，具有高度相似性。由于统计的方剂来源于不同历史时期，故以“惊痫”统称，而宋代以后典籍中论述病因病机以“惊风”为主。根据病因病程不同，惊风有急慢之分，需辨证分治，阳

痫相当于急惊风，阴痫相当于慢惊风。急惊风主要由惊、风、热以及痰相互影响，常用息风止痉、镇静安神、清热祛痰等药物相互配伍。高频药物中的息风止痉药有牛黄、全蝎、白僵蚕等，镇静安神药包括朱砂、琥珀等；清热祛痰药有天竺黄、黄连等，挖掘的关联规则与之相对应。实验证明牛磺酸、全蝎中的多肽、白僵蚕蛋白提取物、天麻素、麝香酮、胆南星水煎液、冰片及结构修饰物等具有抗惊厥活性或神经保护作用<sup>[12-18]</sup>。由相关药物配伍的药物小儿牛黄清心散、固本防惊汤、安宫牛黄丸等可有效防治动物惊厥<sup>[19-21]</sup>。慢惊风因肝、脾、肾受损，虚而生风，或由急惊风转化，病久已虚，需在镇静安神的基础上补脾益肾，故治疗时除了息风止痉药，还需要搭配补虚药如甘草、麦冬、人参等。研究表明人参皂苷、麦冬皂苷具有神经损伤修复及保护作用<sup>[22-23]</sup>，含有太子参、甘草的防惊汤可预防大鼠惊厥复发<sup>[24]</sup>。

**3.1.2 雄黄配伍治疗疳症** 儿童脾胃娇弱，饮食不当易导致脾胃失调，其治疗原则以疏肝健脾、和胃消积为主，清热泻火、补气养血为辅，因此疳症治疗常需配伍消食化积药、清热解毒药、杀虫药。雄黄入肝经可疏肝且具有杀虫功效故常用于疳症。配伍关联规则及其核心药物网络中的芦荟、大黄、巴

豆为泻下药，均入胃、大肠经，可消除食积；胡黄连、青黛、黄连及熊胆为清热药，可清心脾虚火；全蝎、熊胆等具有杀虫功效，可消蛔。具有破积驱虫，开胃进食功效的健儿药片与健儿药丸也配伍杀虫药使君子与泻下药巴豆。根据疳症病程阶段，雄黄可配伍不同药物以治疗小儿疳症。

**3.1.3 雄黄配伍治疗痘、疮** 儿童痘疹中医的治疗原则是清热化湿解毒。雄黄本身具有解毒杀虫燥湿功效，可用于治疗痘疹。配伍关联规则及其核心药物网络中的乳香、没药、琥珀、血竭等药物内服外用具有生肌之效，蟾酥、朱砂具有解毒之效，天竺黄、胆南星具有清热之效，珍珠兼具清热解毒生肌之效，各药配伍使用可治疗痘疹。

《幼幼集成》中记载：“诸痛痒疮疡，皆属心火，世间疮疡疔疥，惟小儿最多”<sup>[25]</sup>，故治疗小儿生疮以清热祛风除湿为主。雄黄自身可祛湿，配伍关联规则中的乳香、没药可生肌消肿，冰片、黄连等可清热解毒祛湿，朱砂、蟾酥可解毒止痛，麝香具有活血止痛之效，药物配伍使用可清热解毒、敛疮生肌、止血消肿，共同治疗小儿疮疡。现有的市售制剂小儿化毒散便由珍珠、乳香、没药、黄连、冰片、雄黄等药物配伍制成，可口服或外用以治疗小儿疮疡。

**3.1.4 雄黄配伍治疗痧痢** 痧痢常因感染时令不正之气或饮食卫生问题所致，根据病因不同分为热痧、寒痧及绞肠痧<sup>[26]</sup>。治疗原则主要是祛湿化浊、开窍祛暑等。雄黄的主要功效中便有祛湿解毒。热痧因暑热、污浊内阻所致，常需清热、解毒、燥湿药配伍治疗，这与关联规则药物网络中黄连、青黛、冰片、珍珠、牛黄、贯众、桔梗等药物相吻合；寒痧主要因寒湿中阻所致，常需搭配祛湿散寒药、开窍药如藿香、半夏、细辛等；绞肠痧因暑湿阻中焦、气机闭塞所致，因腹痛明显，治疗中需搭配理气药如木香行气止痛，又因其易伤脾胃，故需健脾药物如陈皮等配伍使用。

## 3.2 剂型的创新

统计结果显示，当前含雄黄儿科制剂中丸剂占比超过 50%，而丸剂中又以不便儿童服用的大蜜丸为主。大蜜丸起效迟缓，而含雄黄制剂常用于惊风等较紧急的病证。另外，部分儿童成人兼用制剂的儿童用药剂量小于药物最小规格，需拆分服用，这造成了一定的用药剂量不准及释药效果不佳等问题<sup>[27]</sup>。因此在开发含雄黄儿科制剂时应该考虑到剂型的创新。低龄儿童较适宜的剂型有小剂量液体剂型如滴

剂、糖浆剂、混悬剂；学龄期儿童倾向考虑口崩片、咀嚼片等固体制剂<sup>[28]</sup>。考虑到儿童的天性，还可以考虑引入 3D 打印技术制作出更加生动有趣的形状、颜色、大小的药片<sup>[29]</sup>。

为了减少用药失误，避免分剂量破坏药品的结构，研发人员在制剂开发过程中重视儿科制剂规格的问题，特别是对于儿童成人均可使用的制剂应分规格生产，如将小剂量儿童用药开发为最小制剂单元为微片（直径≤3 mm 的片剂）<sup>[30]</sup>。合适的给药装置对儿童精准服药也具有好的辅助作用，目前常见的儿童给药装置有量匙、量杯、滴管、口腔注射剂等<sup>[31]</sup>。

## 3.3 制剂用法说明的规范

不同年龄段的儿童由于身体素质差异对药物的吸收代谢有较大差异，这就要求儿科给药剂量及方法精准可靠。然而统计结果显示，多数含雄黄儿科中药制剂存在用法用量不准、年龄划分不准确不完整的问题（如以“小儿”“儿童”等模糊语划分年龄），超半数制剂的雄黄儿童日用量超过按单味雄黄药典规定用量。因此，在制定含雄黄儿科药品说明书时需要根据实验研究尽量明确用法用量，减少模糊语的出现。

## 3.4 砷元素分析质量标准的建立

影响雄黄毒性的最关键因素在于其可溶性砷的价态及形态，可溶性砷包含三价和五价，在毒性上三价大于五价，无机砷大于有机砷。《中国药典》2020 年版一部第 1 次对雄黄药材中的三价砷和五价砷以砷计的总量规定限量 7%，检测仪器是液相色谱-电感耦合等离子质谱联用仪。然而本研究结果显示，绝大多数含雄黄的制剂质量标准中不含砷检查项，部分规定了砷检查项的制剂其检测方法也仅限于砷盐半定量检查法。本研究测定的 7 种含雄黄儿科制剂中三价砷与五价砷的含量都远远低于其总砷含量，以 As 计含量均小于 1%，远低于药典中雄黄药材中三价砷与五价砷的总量低于 7% 的限量。另外，检测结果证明药品制剂总砷含量高并不代表其可溶性无机砷含量高。联合国粮食及农业组织在 2010 年修订无机砷摄入限量为每日 3 μg/kg（2~7 μg/kg），若按 1 岁儿童体质量 10 kg 算，健儿药片、小儿惊风七厘散、小儿化毒散、健儿药丸、小儿七珍丸、小儿奇应丸及小儿牛黄清心散的日服用剂量分别为 0.050、0.100、0.600、0.100、0.093、0.130、0.300 g，根据检测结果计算无机砷的日摄入量分别为 5.26、6.06、80.88、8.89、11.17、19.00、9.54 μg/kg，此结果显示对比日常食品中无机砷的严格要求，部分药

品存在差距,但是药品不必如食品长期使用,这进一步证明了对于含雄黄儿科制剂的质量控制方面,若以砷元素为限量对象,不仅需要关注总砷,毒性大的无机砷更值得关注。另外中药复方配伍常具有增效减毒之效,雄黄的毒性与配伍药物也有一定关系<sup>[32-33]</sup>,因此在制定含雄黄儿科制剂的质量标准时应根据实验结果,合理制定儿童服用剂量及其中可溶性砷的含量限定值。现代精准的仪器分析手段如液相色谱联用原子荧光光谱法、原子吸收光谱法、电感耦合等离子质谱法等也应尽量代替半定法来制定三价砷及五价砷的含量测定标准<sup>[34-35]</sup>,为含雄黄儿科制剂的安全提供科学保障。

**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. 2020: 350.
- [2] 清·冯兆张冯氏锦囊秘录 [M]. 北京: 人民出版社, 2002: 813.
- [3] 王振义. 开展砷剂治疗白血病的临床和机制研究 [J]. 中华血液学杂志, 1996, 17(2): 57.
- [4] 裴可, 冯慧超, 郑文利, 等. 纳米雄黄抗肿瘤的药理毒理研究及临床应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 214-219.
- [5] Pastorek M, Gronesova P, Cholujova D, et al. Realgar (As<sub>4</sub>S<sub>4</sub>) nanoparticles and arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) induced autophagy and apoptosis in human melanoma cells *in vitro* [J]. *Neoplasma*, 2014, 61(6): 700-709.
- [6] 王欣, 谭详敏, 王梅竹, 等. 中药砷剂治疗 BCR-ABL 阳性慢性髓系白血病研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(6): 136-140.
- [7] 张开乔, 李学仲, 马祥涛, 等. 外用雄黄致砷中毒死亡 1 例 [J]. 法医学杂志, 2017, 33(4): 435-436.
- [8] 杨钊, 刘婕瑜, 霍韬光, 等. 雄黄中砷对大鼠新事物识别能力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 63-69.
- [9] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 480.
- [10] 姜腊, 徐焕华, 江珍红, 等. 基于毒性视角考察水飞雄黄的质量情况及其影响因素 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4782-4787.
- [11] 常琳琳, 任献青, 都修波. 浅探钱乙《小儿药证直诀》惊风思想 [J]. 光明中医, 2018, 33(16): 2330-2332.
- [12] 任敕宏, 李勇, 陈海等. 体外培育牛黄对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用 [J/OL]. 中成药 [2022-09-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20220426.1528.004.html>.
- [13] Chen Q Z, Yang P F, Lin Q, et al. Effects of scorpion venom heat-resistant peptide on the hippocampal neurons of kainic acid-induced epileptic rats [J]. *Revista Brasileira Pesquisas Med E Biol*, 2021, 54(5): e10717.
- [14] He L Y, Hu M B, Li R L, et al. The effect of protein-rich extract from *Bombyx batryticatus* against glutamate-damaged PC12 cells via regulating  $\gamma$ -aminobutyric acid signaling pathway [J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 553.
- [15] 张志龙, 郜玉钢, 臧埔, 等. 天麻素、对羟基苯甲醇对中枢神经系统作用机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(2): 312-320.
- [16] 姜涛, 黄李法, 周水晶, 等. 麝香酮对脑损伤大鼠脑保护作用的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(6): 724-728.
- [17] 崔亚晨, 单丽倩, 单国顺, 等. 猪牛羊胆汁及其制成的胆南星药效作用对比研究 [J]. 中药材, 2021, 44(3): 586-592.
- [18] 陈瑞玉, 李伟荣, 宓穗卿, 等. 天然冰片及其结构修饰物对惊厥模型小鼠氨基酸类神经递质的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(3): 282-285.
- [19] 李媛媛. 小儿牛黄清心散治疗小儿热性惊厥的临床研究 [D]. 济宁: 济宁医学院, 2020.
- [20] 董幼祺, 郑含笑, 董继业. 固本防惊汤预防小儿高热惊厥复发拓展研究的思路 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3): 804-806.
- [21] 郑红星, 祁珊珊, 陈琛. 天麻惊风散在小动物惊风中的新治疗方法研究与探讨 [J]. 中国兽医杂志, 2019, 55(5): 53-54.
- [22] 李贵明, 李燕. 人参皂苷药理作用研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(8): 1024-1027.
- [23] 李渊渊, 刘峻崎, 万凤, 等. 麦冬皂苷 D 对氧糖剥夺/复氧后新生鼠大脑皮层离体星形胶质细胞 HIF-1  $\alpha$ -VEGF 通路的作用 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1501-1506.
- [24] 许先科, 邵征洋, 叶育双, 等. 防惊汤对热性惊厥大鼠惊厥复发的影响 [J]. 中医杂志, 2015, 56(4): 332-334.
- [25] 杨金萍. 幼幼集成 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 264.
- [26] 王莹莹, 黄龙祥, 杨金生. 历代痧之病名及其内涵研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(5): 484-487.
- [27] 高学敏, 马融, 张德芹. 我国儿童中成药用药现状、存在问题及解决建议 [J]. 中成药, 2016, 38(5): 1192-1196.
- [28] 刘璇, 陈丽青, 孟令玮, 等. 儿童给药释药系统及给药装置研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(7): 503-511.
- [29] 韩晓璐, 王增明, 高静, 等. 3D 打印个性化药物用于儿科制剂的前景 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(10): 1234-1242.
- [30] 孙军娣, 张自强, 何淑旺, 等. 儿童口服给药固体新剂型研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(6): 631-640.
- [31] 刘璇, 陈丽青, 孟令玮, 等. 儿童给药释药系统及给药装置研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(7): 503-511.
- [32] 盛紫依, 刘婕瑜, 王丹, 等. 基于神经元细胞内 MAPK、PI3K 和 Nrf2 信号通路的砷与胆红素配伍减毒机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 151-158.
- [33] 何溶溶, 吕翔, 周婧, 等. 雄黄的安全性评价和配伍减毒研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(6): 645-648.
- [34] 海来约布, 群培, 卢君蓉, 等. 基于 HPLC-ICP-MS 的藏药佐塔汞、砷元素形态、价态分析及安全性评价 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 2985-2990.
- [35] 刘敏敏, 司徒咏文, 陈俏. 雄黄及制剂中砷含量测定与形态分析 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(12): 2199-2205.

[责任编辑 潘明佳]