

· 药物研究 ·

仿生提取-高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱技术测定冰硼散及朱砂药材中可溶性汞的含量

郭强, 李振国 (河南省食品药品检验所, 郑州 450018)

摘要 目的: 建立仿生提取-高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱技术测定冰硼散及朱砂药材中可溶性汞含量的分析方法, 可用于研究冰硼散及朱砂药材的用药安全性。方法: 通过模拟人体胃肠道环境, 采用人工胃液提取冰硼散及朱砂中的可溶性汞, 结合高效液相色谱(以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 8%甲醇-0.06 mol·L⁻¹乙酸铵-0.05% 2-巯基乙醇的水溶液为流动相; 流速0.4 mL·min⁻¹; 进样体积20 μL)-电感耦合等离子体质谱技术进行分析测定。结果: 通过检测15批冰硼散样品及9批朱砂药材, 结果甲基汞、乙基汞、无机汞分别在0.0007~0.28、0.007~1.4、0.17~34 ng·mL⁻¹范围内, 浓度与峰面积呈良好的线性关系, *r*值分别为0.9997、0.9995、0.9998, 平均回收率分别为96.8%、99.7%、98.0%, RSD分别为2.3%、2.8%、5.5% (*n*=6)。冰硼散中甲基汞含量为0.00046~0.018 mg·kg⁻¹, 无机汞含量为0.64~4.73 mg·kg⁻¹, 乙基汞含量为0.075~0.096 mg·kg⁻¹; 朱砂中甲基汞含量为0~0.034 mg·kg⁻¹, 无机汞含量为8.54~101.07 mg·kg⁻¹, 乙基汞含量为0~0.82 mg·kg⁻¹。结论: 该方法简便、快速、灵敏, 重现性好, 可用于冰硼散及朱砂药材中可溶性汞的测定。

关键词: 仿生提取; 高效液相色谱; 电感耦合等离子体质谱; 冰硼散; 朱砂; 可溶性汞; 含量测定

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)06-0650-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.06.006

Determination of Soluble Mercury in Ice Boron Powder and Cinnabar by Bionic Extraction-High Performance Liquid Chromatography-Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry

Guo Qiang, Li Zhenguo (Henan Institute for Food and Drug Control, Zhengzhou 450018, China)

Abstract Objective: A method for the determination of soluble mercury in ice boron powder and cinnabar by bionic extraction-high performance liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry was established, which can be used to study the safety of ice boron powder and cinnabar. **Methods:** By simulating the environment of human gastrointestinal tract, the soluble mercury in ice boron powder and cinnabar was extracted by artificial gastric juice. High performance liquid chromatography (Octadecyl silane bonded silica gel was used as filler. The mobile phase was the aqueous solution of 8% methanol-0.06 mol·L⁻¹ ammonium acetate-0.05% 2-mercaptoethanol. Flow rate: 0.4 mL·min⁻¹; 20 micron injection volume)-inductively coupled plasma mass spectrometry for analysis and determination. **Results:** Through the detection of 15 batches of ice boron powder samples and 9 batches of cinnabar medicinal materials, the results showed a good linear relationship between the concentration and peak area of methyl mercury, ethyl mercury and inorganic mercury in the range of 0.0007-0.28,

0.007-1.4 and 0.17-34 ng · mL⁻¹, *r* value was 0.9997, 0.9995, 0.9998, respectively. The average recoveries were 96.8%, 99.7% and 98.0%, respectively, and the RSD were 2.3%, 2.8% and 5.5%, respectively (*n*=6). The content of methyl mercury in ice boran powder was 0.00046-0.018 mg · kg⁻¹, inorganic mercury was 0.64-4.73 mg · kg⁻¹, and ethyl mercury was 0.075-0.096 mg · kg⁻¹. The content of methyl mercury in cinnabar was 0-0.034 mg · kg⁻¹, inorganic mercury was 8.54-101.07 mg · kg⁻¹, and ethyl mercury was 0-0.82 mg · kg⁻¹. **Conclusion:** The method is simple, rapid, sensitive and reproducible, which can be used for the determination of soluble mercury in ice boron powder and cinnabar.

Keywords: bionic extraction; high performance liquid chromatography; inductively coupled plasma mass spectrometry; ice boron powder; cinnabar; soluble mercury; content determination

冰硼散出自明代《外科正宗》一书，由冰片、硼砂（煨）、朱砂、玄明粉四味药组成，于1963年开始收载于《中华人民共和国药典》一部，后为历版中国药典收载。冰硼散为散剂，目前共有0.3 g、0.6 g、1 g、1.5 g、2 g、3 g、4 g、5 g 8种规格。功能为清热解毒、消肿止痛，用于热毒蕴结所致的咽喉疼痛、牙龈肿痛、口舌生疮^[1]。朱砂又称辰砂、丹砂、赤丹、汞沙，是硫化汞（HgS）的天然矿石，大红色，有金刚光泽至金属光泽，属三方晶系。药用朱砂药材为硫化物类矿物辰砂族辰砂，主含硫化汞（HgS）。采挖后，选取纯净者，用磁铁吸净含铁的杂质，再用水淘去杂石和泥沙。主要功能为清心镇惊，安神，明目，解毒。用于心悸易惊，失眠多梦，癫癇发狂，小儿惊风，视物昏花，口疮，喉痹，疮疡肿毒^[1]。朱砂本品有毒，不宜大量服用，也不宜少量久服；孕妇及肾功能不全者禁用。自然界的汞主要以金属汞、无机汞（Hg²⁺、Hg⁺）、有机汞（甲基汞、乙基汞）形式存在，其毒性大小为甲基汞>乙基汞>Hg²⁺>Hg⁺。

过去，朱砂及其含朱砂制剂中汞的含量测定方法大多使用的是传统的硫氰酸铵络合滴定法，具有成本低廉、易于实现的优点，但由于中成药成分复杂，干扰严重，该方法应用于制剂中朱砂的含量测定，操作复杂，样品难以完全消解，终点难以判断，导致结果重复性较差^[2-5]。时至今日，采用微波消解处理样品，原子吸收光谱法（AAS）、原子荧光光谱法（AFS）、电感耦合等离子体发射光谱法（ICP-AES）或电感耦合等离子体-质谱法（ICP-MS）测定含朱砂制剂中汞元素含量的技术已经较为成熟^[6-13]，相关设备也日益普及。《中华人民共和国药典》2015年版一部冰硼散及朱砂药材含量测定（朱砂）项下使用滴定法测定总汞（以

HgS计）含量^[1]，并不能准确反映样品中可溶性汞的分布情况。为更好评价其药效及毒性，有必要对含有的可溶性汞进行研究。本文采用仿生提取-高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱技术测定冰硼散及朱砂药材中可溶性汞含量，既能对可溶性汞元素进行准确有效的分离，方法与以往各类检测方法相比还具有简便、快速、准确性好、可操作性强的优点，适用于对朱砂及含朱砂制剂中可溶性汞含量进行测定。

1 材料

iCAP Qc ICPMS（Thermo Scientific）、U3000 HPLC（Thermo Scientific）；甲基汞标准溶液（中国计量科学研究院）、乙基汞标准溶液（中国计量科学研究院）、无机汞标准溶液（中国计量科学研究院）；冰硼散样品由企业1（批号131009）、企业2（批号5130301）、企业3（批号131102）、企业4（批号20131004）、企业5（批号140304）、企业6（批号20130701）、企业7（批号130901）、企业8（批号1401104）、企业9（批号C43001）、企业10（批号20140201）、企业11（批号14032701）、企业12（批号20140212）、企业13（批号13120008）、企业14（批号20130409）、企业15（批号130420）生产；朱砂药材样品：产地福建2批次，产地河南3批次，产地山东、云南、浙江、天津各1批次；胃蛋白酶（AMERSON）；乙酸铵（AR，广东光华科技股份有限公司）；甲醇（Opatima，Fisher Scientific）；2-巯基乙醇（CR，上海埃彼化学试剂有限公司）；盐酸（优级纯，北京化工厂）。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱Acclaim C₁₈（2.1 mm × 50 mm，

5 μm) ; 流动相8%甲醇-0.06 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乙酸铵-0.05% 2-巯基乙醇的水溶液; 泵流速0.4 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 进样量20 μL 。

2.2 供试品溶液的制备

准确称取0.2 g样品于10 mL塑料离心管中, 加入人工胃液[10 g胃蛋白酶溶于16.4 mL稀盐酸(23.4%)中, 去离子水定容至1000 mL]10 mL, 振摇100分钟(120次/分)提取。提取液经0.22 μm 膜过滤后, 用流动相稀释10倍, 作为样品供试品溶液。

取朱砂药材, 约0.1 g, 精密称定, 同样品供试品溶液的制备方法制成朱砂药材供试品溶液。

2.3 标准溶液的制备

精密量取甲基汞、乙基汞和无机汞标准溶液, 用流动相分别稀释制成0.002 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的甲基汞标准溶液、0.02 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的乙基汞标准溶液、0.5 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的无机汞标准溶液, 作为标准溶液。

2.4 灵敏度

取标准溶液适量, 加流动相逐级稀释, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图, 按信噪比S/N=3计算, 甲基汞、乙基汞、无机汞的检测下限分别为0.0002 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、0.002 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、0.05 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 按信噪比S/N=10计算, 甲基汞、乙基汞、无机汞的定量下限分别为0.0007 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、0.007 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、0.17 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.5 线性关系考察

在定量下限400倍范围内, 分别配制定量下限(甲基汞0.0007 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、乙基汞0.007 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、无机汞0.17 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、50倍定量下限(甲基汞0.035 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、乙基汞0.35 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、无机汞8.5 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、100倍定量下限(甲基汞0.07 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、乙基汞0.7 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、

无机汞17 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、200倍定量下限(甲基汞0.14 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、乙基汞0.7 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、无机汞17 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、400倍定量下限(甲基汞0.28 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、乙基汞1.4 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、无机汞34 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) , 共5个浓度的标准溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图, 以峰面积Y对相应浓度X作曲线, 计算回归方程与相关系数。结果表明, 甲基汞质量浓度在0.0007~0.28 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 乙基汞质量浓度在0.007~1.4 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 无机汞质量浓度在0.17~34 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好, 回归方程分别为:

$$Y_{\text{甲基汞}}=52364X-2919 (r=0.9997)$$

$$Y_{\text{无机汞}}=53518X-3460 (r=0.9998)$$

$$Y_{\text{乙基汞}}=41446X-3959 (r=0.9995)$$

2.6 稳定性试验

取本品(批号5130301), 按“2.2”项下方法制备供试品溶液, 分别在第0、2、4、6、10小时进样测定, 测定其峰面积。结果见表1。

结果表明, 供试品溶液在10小时内基本稳定。

2.7 重现性试验

取样品(批号5130301), 按“2.2”项下方法同时制备6份供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 结果见表2。

结果表明, 样品重现性良好。

2.8 回收率试验

精密称取已知含量的本品(批号5130301) 0.1 g, 共6份, 精密加入甲基汞、无机汞、乙基汞混合标准溶液1 mL(甲基汞浓度0.00009 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、无机汞浓度0.025 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、乙基汞浓度0.001 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 按“2.2”项下方法制备加样供试品溶液。按“2.1”项下色谱条件进样测定, 计算回收率, 结果见表3、表4、表5。

表1 稳定性试验结果

峰面积	时间/h					平均值	RSD/%
	0	2	4	6	10		
甲基汞	128.2	126.0	127.1	125.2	134.5	128.2	2.9
无机汞	36986.3	35200.0	35508.8	34808.9	37566.3	36014.1	3.3
乙基汞	1695.2	1610.5	1651.6	1595.3	1745.8	1659.7	3.7

表2 冰硼散重现性试验结果

取样量/g	甲基汞含量/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	无机汞含量/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	乙基汞含量/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	测定平均含量/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	RSD/%
0.2080	0.00092	0.2570	0.0118		
0.2017	0.00089	0.2489	0.0114		
0.2014	0.00094	0.2629	0.0121	甲基汞: 0.00091	甲基汞: 2.7
0.2015	0.00089	0.2486	0.0114	无机汞: 0.2548	无机汞: 2.7
0.2042	0.00089	0.2490	0.0114	乙基汞: 0.0117	乙基汞: 2.8
0.2090	0.00094	0.2623	0.0120		

表3 冰硼散中甲基汞回收率试验结果

取样量/g	加入甲基汞标准溶液的量/ μg	测得甲基汞的量/ μg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
0.1018	0.00009	0.000182	99.3		
0.1020	0.00009	0.000179	95.8		
0.1042	0.00009	0.000183	98.0	96.8	2.3
0.1081	0.00009	0.000182	92.9		
0.1022	0.00009	0.000180	96.7		
0.1055	0.00009	0.000184	97.8		

表4 冰硼散中无机汞回收率试验结果

取样量/g	加入无机汞标准溶液的量/ μg	测得无机汞的量/ μg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
0.1018	0.025	0.049	92.2		
0.1020	0.025	0.050	96.0		
0.1042	0.025	0.052	101.8	98.0	5.5
0.1081	0.025	0.053	101.8		
0.1022	0.025	0.049	91.8		
0.1055	0.025	0.053	104.5		

表5 冰硼散中乙基汞回收率试验结果

取样量/g	加入乙基汞标准溶液的量/ μg	测得乙基汞的量/ μg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
0.1018	0.001	0.0022	100.9		
0.1020	0.001	0.0022	100.7		
0.1042	0.001	0.0023	96.2	99.7	2.8
0.1081	0.001	0.0023	103.5		
0.1022	0.001	0.0022	100.4		
0.1055	0.001	0.0022	96.6		

2.9 样品的测定

测定了15批冰硼散样品和9批朱砂药材的含量,结果见表6,甲基汞、无机汞、乙基汞对照品

溶液,冰硼散供试品溶液,朱砂药材供试品溶液色谱图见图1、图2、图3。

表6 样品中甲基汞、无机汞、乙基汞测定结果

生产企业	批号	甲基汞 / (mg · kg ⁻¹)	无机汞 / (mg · kg ⁻¹)	乙基汞 / (mg · kg ⁻¹)
冰硼散企业 1	131009	0.0024	2.96	0.079
冰硼散企业 2	5130301	0.0063	1.76	0.081
冰硼散企业 3	131102	0.00098	1.83	0.092
冰硼散企业 4	20131004	0.0025	1.28	0.096
冰硼散企业 5	140304	0.00096	0.78	0.083
冰硼散企业 6	20130701	0.0034	4.73	0.085
冰硼散企业 7	130901	0.0015	3.66	0.083
冰硼散企业 8	1401104	0.00047	2.64	0.077
冰硼散企业 9	C43001	0.00049	2.41	0.081
冰硼散企业 10	20140201	0.0032	2.26	0.075
冰硼散企业 11	14032701	0.0024	0.64	0.080
冰硼散企业 12	20140212	0.0020	2.96	0.084
冰硼散企业 13	13120008	0.0018	0.76	0.076
冰硼散企业 14	20130409	0.00046	2.80	0.091
冰硼散企业 15	130420	0.018	2.03	0.083
朱砂 - 福建		0.020	8.63	0.17
朱砂 - 福建		0.012	80.66	0.16
朱砂 - 河南		0.0038	101.07	未检出
朱砂 - 河南		0.0088	74.72	0.16
朱砂 - 河南		未检出	67.25	0.16
朱砂 - 山东		0.0083	92.25	0.15
朱砂 - 云南		0.001	8.54	0.17
朱砂 - 浙江		0.034	40.81	0.82
朱砂 - 天津		0.011	9.50	0.15

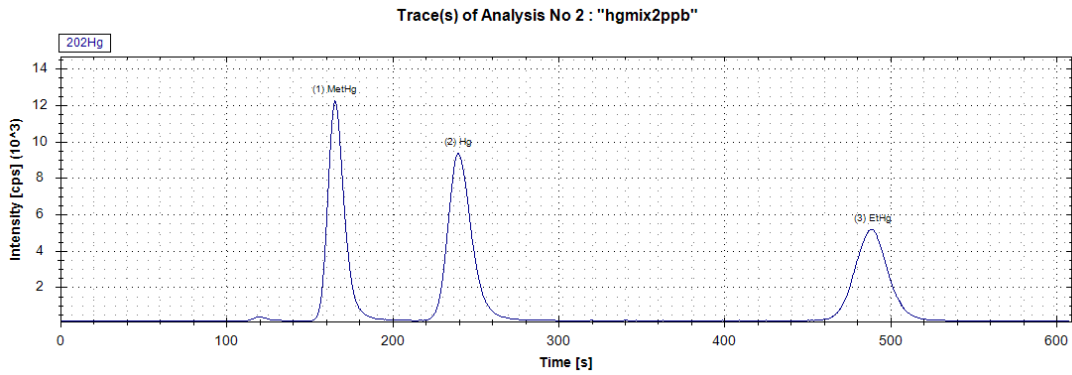


图1 甲基汞、无机汞、乙基汞对照品溶液色谱图

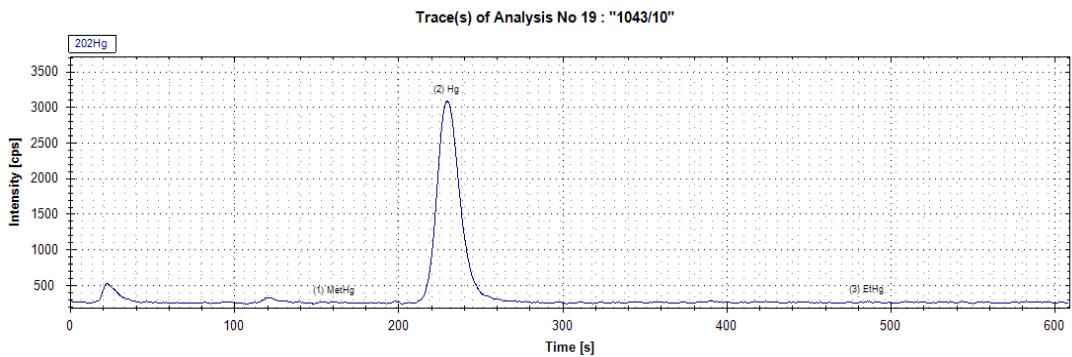


图2 冰硼散供试品(企业1,批号131009)溶液色谱图

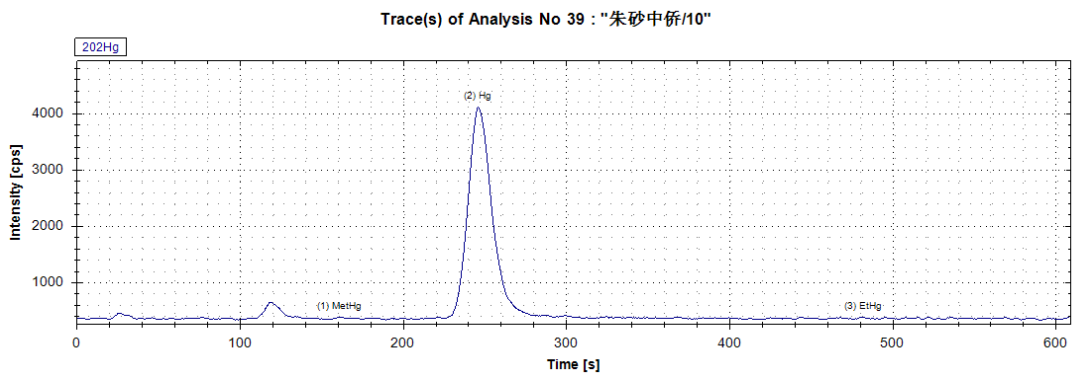


图3 朱砂药材(福建)供试品溶液色谱图

3 讨论

3.1 朱砂毒性研究情况

朱砂为我国常用的矿物类中药,临床应用历史已有几千年,查阅相关文献,冰硼散还有治疗急性中耳炎、坏死性脉管炎、股癣等作用^[14]。朱砂中所含的汞具有有效性和有毒性双重作用,由于缺乏用法用量的科学依据,安全剂量难以合理评价,因此,含朱砂类制剂的用药安全问题一直困扰着中药行业。

现代研究表明,朱砂内服过量可引起毒性,服用朱砂或朱砂制剂容易引起中毒的原因有几个方面:第一个原因是炮制不当。朱砂的主要成分硫化汞在水中溶解度极小^[15],化学性质稳定,难以在胃中分解被人体吸收,但朱砂原料中可能含有的伴生元素、游离汞、可溶性汞等杂质具有毒副作用^[16-18],故在临床使用前需加以炮制,去除所含杂质,降低毒性。现代研究表明,水飞法可以大大降低朱砂中杂质和有害成分的含量^[19-20],但水飞过

程温度不可过高^[21]。《中华人民共和国药典》2015年版四部附录0213 收录的水飞法: 取待炮制品, 置容器内, 加适量水共研成糊状, 再加水, 搅拌, 倾出混悬液。残渣再按上法反复操作数次, 合并混悬液, 静置, 分取沉淀, 干燥, 研散。《中华人民共和国药典》2015年版一部朱砂炮制规定: 取朱砂, 用磁铁吸去铁屑, 或照水飞法水飞, 晾干或40℃以下干燥。有研究表明水飞次数越多, 朱砂中可溶性汞含量越低^[22]。水飞法费时费力、得率较低^[23], 近代逐渐发展了球磨+水飞法等。朱新科等^[24]提出若球磨后的朱砂再采用水飞法处理, 则可大大减少其有害成分, 降低朱砂毒性, 保证用药安全有效, 且可以提高工作效率。少数省市(如天津市和黑龙江省)已将球磨加水飞法列入其炮制规范中。此外, 上海、浙江、河北等地多家中药饮片厂也采用球磨加水飞法炮制朱砂。第二个原因是剂量过大。自1963年版起, 朱砂一直为《中华人民共和国药典》所收录, 期间【功能主治】未发生变化, 临床对癫痫等精神疾患治疗时, 常大剂量口服朱砂, 致使中毒者屡有发生。朱砂在高温环境下可能释放出有毒成分^[25-26], 故多人丸散或外用, 自《中华人民共和国药典》2005年版起, 【用法】中明确“不宜入煎剂”。第三个原因是服用时间过长。注意事项方面, 自《中华人民共和国药典》1977年版起, 明确注明朱砂有毒, 不宜大量久服; 2000年版起, 进一步增加了警示内容, 规定“不宜大量服用, 也不宜少量久服, 肝肾功能不全者禁服”; 2005年版起, 还增加了“孕妇禁用”的规定。第四个原因是制备服用方法不当。朱砂入汤剂时, 应用煎制好的药液或温开水冲服, 禁止与群药同煎。第五个原因是配伍不当。研究表明, 含朱砂的中成药不宜与碘化物、溴化物配伍同用。两者同时服用可在肠道内生成碘化汞或溴化汞, 毒性大大增强, 可导致药物性肠炎。因此, 患者服用含朱砂的安神中药时, 一定不要同时服用三溴合剂之类含溴化物的西药^[27]。综上所述, 朱砂在临床应用中, 功过两分, 既发挥了重要的医疗作用, 使用不当又会对人体造成严重的不良后果, 其中毒原因是由多方面因素造成的。在临床应用时, 只要严格按照《中华人民共和国药典》规定使用, 并对朱砂开展深入系统的毒理学研究, 尤其注意朱砂中汞对中枢神经系统、肾脏及生殖系统的毒性作用^[28], 即可扬长避短, 趋利避害。

3.2 朱砂及含朱砂制剂标准收载情况

据不完全统计, 在《中华人民共和国药典》、卫生部药品标准(中药成方制剂)、国家中成药标准汇编、国家药品标准(新药转正标准)收载的全部中成药制剂中, 含朱砂的品种约占5%^[29]。《中华人民共和国药典》一部中收载的含朱砂的成药数量也呈递增趋势, 2005年版收载48种, 2010年版收载61种, 2015年版收载70种, 包括一捻金、冰硼散、安宫牛黄丸等中成药65种, 二十五味松石丸等藏族验方4种, 七味广枣丸蒙族验方1种。由于朱砂的主要成分为硫化汞(HgS), 而汞是公认的有毒重金属元素, 因此, 朱砂及其制剂的药学研究和安全性评价一直倍受关注, 国家药典委员会也在国家药品标准提高暨2015年版药典科研任务中设立了“朱砂、雄黄及其制剂的质量控制方法”专项课题。

3.3 冰硼散用药安全问题

参照《食品安全国家标准 食品中污染物限量》(GB 2762-2012)甲基汞不得过 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 总汞不得过 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。表6中, 15批冰硼散中有12批样品总汞含量超出拟定限度, 提示该品种用药安全问题需要重视。

3.4 冰硼散及朱砂药材可溶性汞含量差别大

从表6中15批冰硼散样品和9批朱砂药材的测定结果可以看出: 可溶性汞(甲基汞、乙基汞)含量相对于总汞含量非常低; 同时, 从结果还可以看出, 同一品种不同厂家、不同产地的中药其可溶性汞含量差别也较大, 可能跟各个地区的朱砂炮制方法不一致有关, 导致可溶性汞溶出有高有低。因此, 统一朱砂炮制方法、控制中药制剂生产工艺对朱砂药材及含汞中药制剂的安全性具有十分重要的作用。

3.5 提取方式选择

现有研究证明, 含朱砂口服中成药在人工胃液中有可溶性汞盐溶出, 在人工肠液中溶解较少^[6], 因此, 选择使用人工胃液为提取溶剂。为模拟人体胃肠环境, 选择振摇提取方式, 结果振摇100分钟后含量基本不再增加, 因此, 采用振摇100分钟提取。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 北

- 京：中国医药科技出版社，2015：866-867，137.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [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] 都国栋. 电感耦合等离子体质谱法测定中成药冰硼散中硼和汞[J]. 理化检验：化学分册，2011，47（11）：1353，1356.
- [13] 王春丽. 电感耦合等离子体质谱法测定冰硼散中硼、汞含量[J]. 中国实验方剂学杂志，2011，17（6）：109-111.
- [14] 杜利芳. 冰硼散临床新用途[J]. 现代中西医结合杂志，2004，13（18）：2465.
- [15] 孟庆珍. 无机化学：下册[M]. 北京：北京师范大学出版社，1988：870.
- [16] 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）：249-252.
- [17] 梁国刚，张启伟. 朱砂、雄黄中各成分的溶解度对其药效、毒副作用的影响[J]. 中国中药杂志，2002，27（5）：391-392.
- [18] 王陶涛，董宇，常生，等. 朱砂毒性的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报，2018，35（10）：897-902.
- [19] 曹帅，夏晶，李丽敏，等. 朱砂炮制前后X射线衍射分析研究[J]. 时珍国医国药，2016，27（5）：1110-1112.
- [20] 郭婧潭，张颖花，霍韬光，等. 水飞法炮制对朱砂中可溶性硫和汞的影响[J]. 中华中医药学刊，2015，33（5）：1113-1115.
- [21] 夏晶，曹帅，吴赵云，等. 药用朱砂的基源考证及实地调研[J]. 时珍国医国药，2012，23（5）：1269-1272.
- [22] 邓居昌. 朱砂中微量游离汞的测定[J]. 药学通报，1982，17（6）：3351.
- [23] 赵金英，田永庆，吕玉凤，等. 朱砂炮制方法的改进[J]. 中草药，1996，27（1）：58-59.
- [24] 朱新科，张启明，程美丽. 朱砂的毒性及炮制研究进展[J]. 中国药业，2005，14（6）：94-95.
- [25] 高学敏，吴立坤，张建军. 规范朱砂、雄黄及相关成分制剂标准的思考[J]. 中国药品标准，2009，10（4）：256-258.
- [26] 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）：249-252.
- [27] 余立友，徐喆，胡望生，等. 朱砂的毒性和配伍及其应注意的问题[J]. 传统医药，2007，16（4）：58.
- [28] 闫美玲，陈萍，蒋秋桃，等. 朱砂及含朱砂制剂的肝肾毒性研究[J]. 药物评价研究，2018，41（5）：742-747.
- [29] 张明发. 关于对《中国药典》朱砂及含朱砂中成药有关标准的探讨[J]. 抗感染药学，2014，11（2）：98-102.

（收稿日期 2019年9月20日 编辑 王雅雯）