

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20121203001

褚卓栋, 柳晓娟, 赵全利, 等. 含雄黄的中成药中砷的生物可给性及其初步风险评价[J]. 生态毒理学报, 2013, 8(2): 238-243

Chu Z D, Liu X J, Zhao Q L, et al. Bioaccessibility and preliminary risk assessment of arsenic in Chinese patent medicines containing realgar [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2013, 8(2): 238-243 (in Chinese)

## 含雄黄的中成药中砷的生物可给性及其初步风险评价

褚卓栋<sup>1,2</sup>, 柳晓娟<sup>1,3</sup>, 赵全利<sup>1</sup>, 薛培英<sup>1</sup>, 刘文菊<sup>1,\*</sup>

1. 河北农业大学资源与环境科学学院 保定 071000
2. 廊坊师范学院生命科学学院 廊坊 065000
3. 中国环境科学研究院环境基准与风险评估国家重点实验室 北京 100012

**摘要:** 为研究含雄黄中成药中砷的含量状况, 探明其中砷对人体的健康风险, 选取含雄黄的中成药为研究对象, 分析其中砷含量; 通过人工胃肠体外模拟系统研究中成药中砷的生物可给性, 并在此基础上进行初步的人体健康风险评价。结果显示, 含雄黄中成药样品中砷全量为  $9.9 \times 10^2 \sim 8.8 \times 10^4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。中成药砷的生物可给性在胃阶段为 0.20% ~ 2.17%, 小肠阶段为 0.26% ~ 2.43%。以 WHO 每日允许摄入量(ADI)为标准的健康风险评价结果表明, 若以砷全量衡量, 所有含雄黄中成药均对人体健康具有巨大风险; 若以小肠阶段可给砷含量评价, 砷日摄入量与 ADI 比值范围为 1.48% ~ 879.68%, 约 70% 含雄黄的中成药的可给砷含量仍足以威胁人体健康。

**关键词:** 中成药; 雄黄; 砷; 生物可给性; 健康风险评价

文章编号: 1673-5897(2013)2-238-06 中图分类号: R994.6 文献标识码: A

## Bioaccessibility and Preliminary Risk Assessment of Arsenic in Chinese Patent Medicines Containing Realgar

Chu Zhuodong<sup>1,2</sup>, Liu Xiaojuan<sup>1,3</sup>, Zhao Quanli<sup>1</sup>, Xue Peiying<sup>1</sup>, Liu Wenju<sup>1,\*</sup>

1. College of Resources and Environmental Science, Agriculture University of Hebei, Baoding 071000, China
2. Department of Life Science, Langfang Normal College, Langfang 065000, China
3. State Key Laboratory of Environmental Criteria and Risk Assessment, Chinese Research Academy of Environmental Sciences, Beijing 100012, China

Received 3 December 2012 accepted 10 December 2012

**Abstract:** In order to investigate arsenic (As) contents in realgar-containing Chinese patent medicines (CPMs) and to evaluate its risk to human health, the contents of As in realgar-containing CPMs were determined. An in vitro system model – a gastrointestinal digestion test was used to assess the bioaccessibility of As in each CPM. Preliminary health risk assessment (HRA) of As in medicines was conducted according to acceptable daily intake (ADI) established by WHO. Results showed that As contents in realgar-containing CPMs ranged from  $9.9 \times 10^2$  to  $8.8 \times 10^4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ . In CPMs, the bioaccessibilities of As ranged between 0.20% and 2.17% in stomach phase, and between 0.26% and 2.43% in intestine phase, respectively. All of the studied realgar-containing CPMs posed high

收稿日期: 2012-12-03 录用日期: 2012-12-10

基金项目: 河北省世纪优秀人才支持计划(CPRC028); 河北省自然科学基金(C2009000590)

作者简介: 褚卓栋(1982-) 男 硕士 研究方向为环境化学 E-mail: Chu\_zhuodong@Yahoo.com.cn;

\* 通讯作者(Corresponding author) E-mail: liuwj@hebau.edu.cn

risk to human health, if HRA was conducted on the basis of total As contents in CPMs. The ratio of As daily intake to ADI ranged from 1.48% to 879.68%. The contents of bioaccessible As in about 70% of realgar-containing CPMs were high enough to threaten human health if HRA was conducted on the basis of bioaccessible As contents in intestine phase.

**Keywords:** Chinese patent medicine; realgar ; arsenic; bioaccessibility; health risk assessment

中成药因服用方便、毒副作用小等特点及其标本兼治的药效广受人们的青睐,并逐渐被国际社会所接受<sup>[1]</sup>。中成药的配方组成大致包括动物、植物及矿物 3 大类药材,其中对矿物药材尤其是雄黄、朱砂等含重金属矿物药的应用由来已久。对雄黄而言,正式列入现行四大中药国家标准的含雄黄的成方制剂达 193 种,约占所收载全部成方制剂的 2.78%<sup>[2]</sup>。雄黄的主要成分为硫化砷( $As_4S_4$ ),而砷是一种著名的有毒类金属,且为世界公认的致癌物。添加雄黄成分会使中成药中砷元素含量增加,此类中成药的安全性会不可避免地遭到质疑,类似的担忧将严重阻碍中成药的现代化和国际化<sup>[3-4]</sup>。然而人体消化系统不可能 100% 吸收存在于结合物中的污染物<sup>[5]</sup>,与重金属总量相比,以其生物有效性为依据能够更准确地评价含矿物药的中成药中重金属的人体健康风险。生物有效性(bioavailability)是指被人体吸收后进入血液,然后在体内重新分布的污染物含量<sup>[6]</sup>。

生物有效性可以通过活体实验(in vivo)测定,结果较为准确可靠,但具有实验周期长、动物个体间存在差异等不足之处<sup>[7]</sup>。而体外实验(in vitro)能够在一定程度上评价生物体对物质的吸收状况。体外实验方法以人工模拟胃肠法为主,通过加入胃肠中的各种主要酶和有机酸,模拟胃肠蠕动,且实验系统处于 37℃ 的厌氧环境,构建了与真实肠胃更为相似的消化和吸收环境。在模拟的人工肠胃系统中,将可能被血液系统吸收的污染物的含量定义为污染物的生物可给性(bioaccessibility)<sup>[6]</sup>,是污染物被生物可能吸收的最大值。体外实验方法由于操作方法简单、实验周期短、实验条件易于控制,同时能够很好地拟合活体实验方法的实验结果,近年来被广泛应用于食品、土壤中重金属的健康风险评价<sup>[6,8-11]</sup>。

以添加矿物药材雄黄的中成药为研究对象,利用人工肠胃系统分析其生物可给性,并就其对人体健康风险进行初步评价,以期对中药安全性评价提供科学依据。

## 1 材料与方法(Materials and methods)

### 1.1 样品的采集与制备

中成药样品购自河北省保定市内各大中药店。

含雄黄的中成药共计 14 种(含不同厂家生产的同种中成药)。样品片剂用陶瓷研钵研成粉末,水蜜丸按照一般服用习惯每丸分成 16 个小丸,均按四分法取样,其中一份用于重金属全量测定,另一份用于人工肠胃实验。

### 1.2 药品及试剂

硝酸、盐酸和过氧化氢(30%)均为优级纯,购自天津市大茂化学试剂厂。砷标准储备液采用国家标准物质,购自天津百奥捷科技开发有限公司。人工肠胃实验材料包括胃蛋白酶(产品号 P7000)、胰酶(产品号 P1500)和胆盐(产品号 B8631),均为美国 Sigma 公司产品。有机酸包括柠檬酸、苹果酸、乳酸和冰醋酸,均为分析纯,购自天津市化学试剂一厂。实验用水均采用由 Milli-Q 纯水仪制备的去离子水(电阻率 18.2 MΩ)。

### 1.3 主要仪器

Optima 2000DV 型 ICP-OES(美国 Perkin Elmer 公司)、AFS3100 型双道原子荧光光度计(北京科创海光仪器有限公司)、ZRS8G 型智能药物溶出仪(天津大学无线电厂生产)、Milli-Q 纯水仪(美国 Millipore 公司)。

### 1.4 样品砷全量分析方法

#### (1) 消解处理

准确称取中成药 0.5 g(精确至 0.0001 g),加入硝酸 6 mL、过氧化氢 3 mL,用压力罐密闭消解 4 h,冷却至室温后取出,转移入 50 mL 容量瓶中,用去离子水定容后,即为消解原液。空白和标准样品采用同样的操作方法。

#### (2) 砷含量的测定

吸取原液 5 mL 于 50 mL 玻璃比色管中,加入 0.25 mL 硝酸,定容后用 ICP-OES(Optima 2000DV, 美国)测定,同时做标准曲线及空白。

### 1.5 样品砷生物可给性分析方法

采用经改造的符合中国药典要求的智能药物溶出仪为主要组成部件,建立了由氩气供应系统、气体流量计、药物溶出仪(包括 6 个反应器、水浴槽和搅拌器)及 pH 计组成的,基于生理学的体外实验(in

vitro)系统。参考了 Ruby 等<sup>[6]</sup>和 Rodriguez 等<sup>[8-11]</sup>的实验方法,并进行了改进,具体实验步骤如下。

(1)胃阶段

每批次分析 2 个样品,每个样品 3 次重复。分析时先配制模拟胃液 4 L,内含 0.15 mmol·L<sup>-1</sup> NaCl,加入柠檬酸 2 g、苹果酸 2 g、乳酸 1.68 mL、醋酸 2 mL 和胃蛋白酶 5 g,用 12 mol·L<sup>-1</sup> HCl 将 pH 值调到 1.5。然后,在 6 个反应器中加入 600 mL 模拟胃液。在各反应器中加入待测中成药样品(按照实际服用量加入),在反应液中通入氩气,流量为 1 L·min<sup>-1</sup>,以构建厌氧环境,100 r·min<sup>-1</sup> 下搅动 1 h。1 h 后用针筒吸取 10 mL 反应液,在 10 000 r·min<sup>-1</sup> 下离心,以 0.45 μm 滤膜过滤后,采用氢化物发生-原子荧光光谱法分析滤液中的砷含量。

(2)小肠阶段

用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和溶液将反应液 pH 值调至 8,在每个反应器中加入胰酶 0.36 g,胆盐 1.2 g,以 1 L·min<sup>-1</sup> 的流量通入氩气,100 r·min<sup>-1</sup> 下搅动 4 h。每隔 15 min,测定反应液 pH 值,若升高,滴加 12 mol·L<sup>-1</sup> HCl 维持 pH 值为 8。在小肠阶段开始后 4 h 时吸取 20 mL 反应液,分析其中砷的含量。

在胃阶段或小肠阶段的生物可给性由下式计算:

$$BA = \frac{C_{IV} V_{IV}}{C_s M_s} \times 100$$

式中,BA 为胃阶段或小肠阶段的生物可给性(%);C<sub>IV</sub>是体外实验的胃阶段或肠阶段反应液中特定重金属的可溶态总量(mg·L<sup>-1</sup>);V<sub>IV</sub>为各反应器中反应液的体积(L);C<sub>s</sub>是中药样品中特定重金属的总量(mg·kg<sup>-1</sup>);M<sub>s</sub>为加入反应器中的样品质量(kg)。

1.6 人体健康风险评价方法

因为中药中重金属含量和摄入药物量等都会对人体产生不同的健康影响,研究过程中按照相应药物说明书计算成人服用剂量,并模拟其他条件,分别计算出每日摄入各种中成药的重金属总量及可给态含量,再与世界卫生组织(WHO)规定的最大日允许摄入量(ADI)相比较<sup>[12]</sup>,即可评价正常暴露情况下普通人群通过中药而摄入的全部或可给态重金属对人体产生的健康风险。

每日摄入量计算公式如下:

- 1)每日摄入某种重金属全量(μg·d<sup>-1</sup>)  
= 中药中该重金属全量(mg·kg<sup>-1</sup>) × 摄入量(g·d<sup>-1</sup>)
- 2)每日摄入某种重金属可给态的量(μg·d<sup>-1</sup>)  
= 中药中该重金属全量(mg·kg<sup>-1</sup>) × 生物可给性 ×

摄入量(g·d<sup>-1</sup>)

- 3)每日摄入量占 ADI 的百分比%  
= 每日摄入量(μg·d<sup>-1</sup>)/ADI 值(μg·d<sup>-1</sup>)

由于小肠是人体最主要的消化吸收器官,故主要以人工胃肠系统模拟小肠阶段的生物可给性数据进行评价。

2 结果与讨论(Results and discussion)

2.1 添加雄黄中成药中砷总量分析

对添加雄黄的中成药中砷含量进行分析,结果列于表 1。结果显示,不同含雄黄中成药中砷含量差异较大,其范围在 9.9 × 10<sup>2</sup> ~ 8.8 × 10<sup>4</sup> mg·kg<sup>-1</sup>,含量最高者牛黄解毒片(编号 A1)为 8.8 × 10<sup>4</sup> mg·kg<sup>-1</sup>。含雄黄中成药中砷含量最低的也相当于《药用植物及制剂外经贸绿色行业标准》<sup>[13]</sup>砷限量值的 500 倍,最高者则为标准值的 4.4 万倍。如果以更加严格的美国食品和药物管理局的(FDA)<sup>[3]</sup>限量标准衡量,超标倍数更加惊人。此外,应注意到不同厂家生产的同种中成药(牛黄解毒丸和牛黄消炎片)中砷含量存在较大差异。以牛黄解毒片为例,6 种片剂分别取自不同的生产厂家,其中总砷的含量范围为 9.9 × 10<sup>2</sup> ~ 8.8 × 10<sup>4</sup> mg·kg<sup>-1</sup>,最低值和最高值相差近百倍。

表 1 添加雄黄的中成药中总砷的含量

Table 1 Contents of total As in some realgar-containing Chinese patent medicines

名称/编号	As 含量/ (mg·kg <sup>-1</sup> )	SD	C.V	相当于限量 值倍数*
牛黄解毒片/A1	8.8 × 10 <sup>4</sup>	16.16	18.28	44 208
牛黄解毒片/A2	6.1 × 10 <sup>4</sup>	12.02	19.79	30 355
牛黄解毒片/A3	6.9 × 10 <sup>3</sup>	1.09	15.70	3 473
牛黄解毒片/A4	9.9 × 10 <sup>2</sup>	0.22	22.04	495
牛黄解毒片/A5	1.0 × 10 <sup>4</sup>	1.95	18.63	5 227
牛黄解毒片/A6	1.7 × 10 <sup>4</sup>	3.30	19.61	8 405
牛黄解毒丸/B1	1.5 × 10 <sup>4</sup>	3.34	22.42	7 443
牛黄解毒丸/B2	2.5 × 10 <sup>4</sup>	4.93	19.90	12 390
牛黄清火丸/C1	2.9 × 10 <sup>4</sup>	3.33	11.31	14 711
小儿至宝丸/D1	9.9 × 10 <sup>3</sup>	1.53	15.47	4 954
牛黄消炎片/E1	6.0 × 10 <sup>4</sup>	9.99	16.72	29 881
牛黄消炎片/E2	3.2 × 10 <sup>4</sup>	5.11	16.14	15 836
喉症丸/I1	5.3 × 10 <sup>4</sup>	9.44	17.90	26 354
喉症丸/I2	4.7 × 10 <sup>4</sup>	7.50	15.92	23 548

注: \* 指中成药砷含量与《药用植物及制剂外经贸绿色行业标准》砷限量的比值。

众所周知,含雄黄的中成药应用广泛,牛黄解毒片等更是家庭常用药。特别值得注意的是,以上超标结果是针对中成药中砷的全量。然而正如雄黄不

同于剧毒的砒霜, 重金属元素的总量不能完全说明中成药中砷的生物毒性, 其生物毒性更大程度上由其生物有效态砷的含量所决定。以上结果恰恰表明, 以全量去衡量添加含重金属矿物类药物的中成药中重金属对人体的危害程度缺乏合理性和准确性。因此, 正确评价中成药中砷对人体的健康风险必须进一步进行重金属生物有效性方面研究。此外, 不同厂家生产的同种含雄黄中成药中砷含量存在较大的差异, 这些差异对其治疗效果和对人体的毒性影响也成为我们关心的问题之一。

2.2 添加雄黄的中成药砷可给性分析

添加雄黄中成药中砷可给性结果如表 2 所示, 含雄黄中成药中砷的生物可给性在胃阶段为 0.20% ~ 2.17%, 小肠阶段为 0.26% ~ 2.43%。14 种中成药中除喉症丸(I2)胃阶段及小肠阶段生物可给性分别为 2.17% 和 2.43%, 其他中成药中砷在人体胃肠模拟系统之中的可给性均在 2% 以下, 即胃肠系统中溶出砷含量与中药中总砷相比不足 2%。

表 2 添加雄黄中成药中砷的生物可给性  
Table 2 Bioaccessibility of As in some realgar-containing Chinese patent medicines

编号	模拟胃阶段		模拟小肠阶段	
	生物可给性%	C.V	生物可给性%	C.V
A1	0.29	23.03	0.34	4.05
A2	0.48	1.90	0.44	5.47
A3	1.53	3.77	1.27	3.87
A4	1.29	5.07	1.16	4.55
A5	0.49	6.16	0.53	5.10
A6	0.62	4.39	0.56	7.52
B1	0.71	2.68	0.74	6.37
B2	0.22	4.68	0.35	1.11
C1	0.20	8.68	0.26	16.25
D1	0.86	8.60	0.91	7.76
E1	0.61	0.47	0.91	12.57
E2	1.77	3.38	1.77	3.45
I1	0.46	6.96	0.61	5.00
I2	2.17	0.54	2.43	1.24

目前, 对于添加含重金属矿物类药材的中成药中重金属生物可给性研究较少。但有文献报道<sup>[14]</sup>, 牛黄解毒片中砷的全量为  $7 \times 10^4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 但其生物可给态的砷仅占 4% 左右。梁国刚等<sup>[15]</sup> 也认为中成药中雄黄的主要成分不溶于水, 难于被人体吸收发挥药效。而本研究显示: 大多数(90% 以上)中成药中能够溶于人体胃肠系统中的砷在总砷含量的 2% 以下, 胃肠溶出的一部分砷会经排泄系统排出体外, 所以含砷中成药中被溶出的砷能够进入人体

血液的量会更少, 且被小肠吸收的砷对人体而言才是有效态的砷。可见, 含雄黄的中成药中能够进入消化液并可被人体吸收的砷含量远远低于其全量。

2.3 添加雄黄的中成药中砷的人体健康风险初步评价

WHO 规定砷的最大日允许摄入量为  $128 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ , 以此为评价标准, 假设成年人(体质量 60 kg)按照相应中成药服用说明所标明的剂量服药, 分别以同一中成药样品砷全量及小肠阶段的生物可给砷含量进行人体健康风险评价, 以其含量占 ADI 的比例评价其对人体的风险程度。结果如表 3 所示, 以中成药砷全量结果计算, 每日摄入砷含量占 ADI 的比例结果依然惊人, 其范围在 1 641% ~ 206 873%; 而中成药小肠阶段生物可给含量占 ADI 的比值范围在 11.20% ~ 774.49%, 14 种含雄黄中成药中牛黄解毒片(A4、A5)、喉症丸(I1、I2)等 4 种中成药中生物可给态砷含量与 ADI 比值小于 100%, 对人体没有明显的健康风险, 其他 10 种中成药的结果均大于 100%, 对人体健康依然具有很大的风险。

表 3 添加雄黄中成药中砷的摄入量  
Table 3 As intake from some realgar-containing Chinese patent medicines

编号	每日用量/g	As 日摄入量/ $(\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1})$		占 ADI 比例/%	
		I <sub>A</sub>	I <sub>B</sub>	M <sub>A</sub>	M <sub>B</sub>
A1	2.4300	214 848	730.48	167 850	570.69
A2	2.2500	136 598	601.03	106 717	469.55
A3	2.2500	15 629	198.48	12 210	155.06
A4	2.2500	2 228	25.84	1 740	20.19
A5	2.2500	23 524	124.68	18 378	97.40
A6	2.2500	37 825	211.82	29 551	165.48
B1	9.0000	133 965	991.34	104 660	774.49
B2	9.0000	223 020	780.57	174 234	609.82
C1	9.0000	264 798	688.47	206 873	537.87
D1	4.5000	44 586	405.73	34 833	316.98
E1	0.3000	17 929	163.15	14 007	127.46
E2	0.3000	9 502	168.18	7 423	131.39
I1	0.0446	2 351	14.34	1 837	11.20
I2	0.0446	2 101	51.04	1 641	39.88

注: I<sub>A</sub> 为每日摄入砷全量 = 中成药中砷的全量( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) × 摄入量( $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ); M<sub>A</sub> 为 I<sub>A</sub> 占 ADI 比例;

I<sub>B</sub> 为以中成药小肠阶段生物可给性计算的每日摄入砷可给态的量( $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ) = 中成药中砷的全量( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) × 小肠阶段的生物可给性 × 摄入量( $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ); M<sub>B</sub> 为 I<sub>B</sub> 占 ADI 比例。

特别值得注意的是, 上文数据显示的可给态砷含量较高, 对人体风险较大的中成药均是疗效和口碑俱佳的验方国药, 而一般情况下按照标明用量服用极少出现中毒现象。王跃生等<sup>[16]</sup> 统计发现, 服用

含砷中药制剂后出现临床中毒症状甚至死亡的病例多为服用了单味制剂或民间偏方,而服用成方制剂引起中毒的报道则较少。据赵雍等<sup>[17]</sup>统计发现,近年因服用含雄黄中药造成砷中毒的报道仅7例。因此,临床实际情况说明服用含雄黄的中成药是可以保证安全的。

有研究显示,雄黄对实验动物脑含水量和海马中乳酸含量的降低有一定的影响,并对脑缺血再灌注模型大鼠肾组织中GPx和CAT活力的增加有一定影响<sup>[17]</sup>。而砷剂对多种疾病的疗效也已得到确认<sup>[18-20]</sup>。由于As<sub>2</sub>S<sub>3</sub>溶解度很低,只有有效态的砷才能进入消化液被消化系统吸收从而进入人体,这部分砷有可能是治疗病症的有效成分。

当然这并不能说明现在有中成药配方都是最科学的状态,前文数据显示含雄黄中药中砷的生物可给性绝大部分在2%以下,已有文献<sup>[21-22]</sup>报道,雄黄的主要成分既不被机体吸收,又无药理活性。此外,有报道称含雄黄的中成药与其他中药或西药配伍应用,存在药物毒性相加的问题<sup>[23]</sup>。中成药中所含的如此大量的砷随服药过程进入人体消化系统,这本身就是用药安全的“隐患”。

因此,中药的现代化应在尊重和继承优良传统理论和经验的同时,以现代的先进科学手段为指导。所以,有必要从药理学角度精确分析治疗病症所需的砷剂量,如其为必需成分则应在制药过程中定量加入,并在说明中注明服用剂量、危险剂量及服用禁忌等注意事项,如确为无效成分则应该去除。以减小潜在的砷中毒风险,更好地保障患者的生命健康。

综上所述,得出以下结论:

(1)对含雄黄的中成药样品中砷含量分析结果显示,含雄黄中成药样品中砷含量为 $9.9 \times 10^2 \sim 8.8 \times 10^4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,超过《药用植物及制剂外经贸绿色行业标准》砷限量值百倍至数万倍。

(2)超过90%含雄黄中成药中砷的生物可给性在2%以下,含雄黄的中成药中砷在人体胃肠系统中溶出量远远低于其含量。

(3)对含雄黄成分中成药中砷的人体风险评价结果显示,若以含量结果衡量,所有含雄黄中成药均对人体健康具有巨大风险;若以生物可给态砷的含量作为评价的基准,约30%的药物中生物可给态砷含量与ADI比值小于100%,不具人体健康风险,其余10种中成药结果均大于100%,对人体健康依然具有较大的风险。

通讯作者简介:刘文菊(1971—),女,环境科学博士,教授,博导,主要研究方向为环境生物学和环境毒理学,发表SCI论文20余篇。

#### 参考文献:

- [1] Chan K C. Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines [J]. *Chemosphere*, 2003, 52(9): 1361 - 1371
- [2] 周超凡. 应加强对朱砂、雄黄药用价值的再评价[J]. *中国药物经济学*, 2007(3): 18 - 21
- [3] 陈建存. 输美中成药受重金属/化学品污染及违反FDA规定情况[J]. *中国中医药信息杂志*, 2000, 7(8): 90 - 91
- [4] 张晖芬, 赵春杰. 中药材中重金属的控制及其分析方法[J]. *中药研究与信息*, 2004, 6(5): 10 - 12
- [5] Yu C H, Yiin L M, Paul J L. The bioaccessibility of lead(Pb) from vacuumed house dust on carpets in urban residences [J]. *Risk Analysis*, 2006, 26(1): 125 - 134
- [6] Ruby M V, Schoof R, Brattin W, et al. Advances in evaluating the oral bioavailability of inorganics in soil for use in human health risk assessment [J]. *Environmental Science & Technology*, 1999, 33(21): 3697 - 3705
- [7] Kulp K S, Fortson S L, Knize M G, et al. An in vitro model system to predict the bioaccessibility of heterocyclic amines from a cooked meat matrix [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2003, 41(12): 1701 - 1710
- [8] Rodriguez R R, Basta N T, Casteel S W, et al. An in vitro gastrointestinal method to estimate bioavailable arsenic in contaminated soil and solid media [J]. *Environmental Science & Technology*, 1999, 33(4): 642 - 649
- [9] 唐翔宇, 朱永官, 陈世宝. In Vitro法评价铅污染土壤对人体的生物有效性[J]. *环境化学*, 2003, 22(5): 503 - 505  
Tang X Y, Zhu Y G, Chen S B. Assessment of lead bioaccessibility in contaminated soil using in vitro test [J]. *Environmental Chemistry*, 2003, 22(5): 503 - 505 (in Chinese)
- [10] 唐翔宇, 朱永官. 土壤中重金属对人体生物有效性的体外试验评估[J]. *环境与健康杂志*, 2004, 21(3): 183 - 185  
Tang X Y, Zhu Y G. Advances in in vitro tests in evaluating bioavailability of heavy metals in contaminated soil via oral intake [J]. *Journal of Environment and Health*, 2004, 21(3): 183 - 185 (in Chinese)
- [11] 付瑾, 崔岩山. In vitro系统评价胃肠液pH及土液比对铅、镉、砷生物可给性的影响[J]. *农业环境科学学报*, 2012, 31(2): 245 - 251  
Fu J, Cui Y S. In vitro model system to evaluate the influence of pH and soil - gastric/intestinal juices ratio on

- bioaccessibility of Pb, Cd and As in two typical contaminated soils [J]. *Journal of Agro-Environment Science*, 2012, 31(2): 245 – 251 (in Chinese)
- [12] Lee H S, Cho Y H, Park S O, et al. Dietary exposure of the Korean population to arsenic, cadmium, lead and mercury [J]. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2006, 19(s): S31 – S37
- [13] 中华人民共和国商务部. WM/T 2—2004 药用植物及制剂外经贸绿色行业标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2005
- [14] Koch I, Sylvester S, Lai V W, et al. Bioaccessibility and excretion of arsenic in Niu Huang Jie Du Pian pills [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2007, 222(3): 357 – 364
- [15] 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
- [16] 王跃生, 张晶. 对中药成方制剂中重金属问题的思考[J]. *中国中药杂志*, 2000, 25(6): 377 – 379
- [17] 赵雍, 曹春雨, 王秀荣, 等. 含与不含朱砂、雄黄的安宫牛黄丸对大鼠局灶性脑缺血的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(9): 684 – 686
- Zhao Y, Cao C Y, Wang X R, et al. Effect of Angong Niu Huang pill containing or not containing Cinnabar and realgar on cerebral focal ischemia in rats [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2002, 22(9): 684 – 686 (in Chinese)
- [18] 傅卫军, 侯健, 王东星, 等. 氧化砷诱导骨髓瘤细胞株(KM<sub>3</sub>)凋亡的初步研究[J]. *中华血液学杂志*, 1998, 19(11): 591 – 592
- [19] 马军. 三氧化二砷在白血病治疗中的临床应用[J]. *中国处方药*, 2004(10): 17 – 20
- Ma J. The Application of arsenic trioxide in the treatment of leukemia [J]. *China Prescription Drug*, 2004, (10): 17 – 20 (in Chinese)
- [20] Emadi A, Gore S D. Arsenic trioxide—An old drug rediscovered [J]. *Blood Reviews*, 2010, 24(4 - 5): 191 – 199
- [21] 王金华, 叶祖光, 梁爱华, 等. 安宫牛黄丸中汞、砷在正常和脑缺血模型大鼠体内的吸收与分布研究[J]. *中国中药杂志*, 2003, 28(7): 639 – 642
- Wang J H, Ye Z G, Liang A H, et al. Absorption and distribution of mercury and arsenic from realgar and cinnabar of Angong Niu Huang pill in normal rats and rats with cerebral ischemia [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2003, 28(7): 639 – 642 (in Chinese)
- [22] 全灿, 戴新华, 徐蓓, 等. 中药安全及其标准物质研究[J]. *中草药*, 2007, 38(10): 1441 – 1445
- Quan C, Dai X H, Xu B, et al. Safety issues of Chinese materia medica and its reference material research [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2007, 38(10): 1441 – 1445 (in Chinese)
- [23] 张丽君, 赵安民. 朱砂名称作用及毒性考略[J]. *中医药学刊*, 2001, 19(5): 529
- ◆