

## 含硫化汞传统药物在模拟胃肠道条件下的汞溶出差异

张明<sup>1</sup>, 肖远灿<sup>1</sup>, 赵静<sup>1</sup>, 佟海英<sup>2</sup>, 王小雨<sup>3</sup>, 周文斌<sup>1</sup>, 毕宏涛<sup>1</sup>, 魏立新<sup>1\*</sup>

(1. 中国科学院西北高原生物研究所, 青海 西宁 810008; 2. 北京中医药大学, 北京 100029; 3. 青海大学, 青海 西宁 810016)

**摘要:** **目的** 考察含硫化汞传统药物在3种人工模拟胃肠道溶出介质中的汞溶出差异。**方法** 收集15种、39个批含硫化汞传统药物, 测定其总汞含量及在人工胃液、人工小肠液、含L-半胱氨酸人工小肠液中溶出的汞浓度, 并根据每天最大用药剂量推算总汞和可溶性汞的每天最大摄入量。**结果** 15种含硫化汞传统药物每天总汞摄入量相差约156倍; 人工胃液中可溶性汞每天摄入量相差约3 502倍, 人工小肠液中约313倍, 含L-半胱氨酸人工小肠液中约10 663倍。**结论** 15种含硫化汞传统药物在3种溶出介质中可溶性汞的每天最大摄入量差异均大于总汞, 可溶性汞含量与汞的肠道吸收相关性更高, 是含硫化汞传统药物更为合理的质量控制指标。

**关键词:** 硫化汞; 传统药物; 人工胃液; 人工小肠液; L-半胱氨酸; 可溶性汞。

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)08-2607-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.08.019

## Differences in mercury dissolution from HgS-containing traditional medicines under simulated gastrointestinal conditions

ZHANG Ming<sup>1</sup>, XIAO Yuan-can<sup>1</sup>, ZHAO Jing<sup>1</sup>, TONG Hai-ying<sup>2</sup>, WANG Xiao-yu<sup>3</sup>,  
ZHOU Wen-bin<sup>1</sup>, BI Hong-tao<sup>1</sup>, WEI Li-xin<sup>1\*</sup>

(1. Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810008, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Qinghai University, Xining 810016, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To investigate the variations in mercury dissolution from HgS-containing traditional medicines in three kinds of simulated gastrointestinal dissolution media. **METHODS** 39 batches of 15 types of HgS-containing traditional medicines were collected, total mercury content and dissolved mercury concentrations in simulated gastric fluid, simulated intestinal fluid, and L-cysteine-containing simulated intestinal fluid were measured. The maximum daily intake of total mercury and soluble mercury was calculated based on the maximum daily clinical dosage. **RESULTS** Among the 15 types of medicines, the maximum daily intake of total mercury varied by 156 times, the daily intake of soluble mercury varied by 3 502 times in simulated gastric fluid, 313 times in simulated intestinal fluid, and 10 663 times in L-cysteine-containing simulated intestinal fluid, approximately. **CONCLUSION** For the 15 types of HgS-containing traditional medicines, the daily maximum intake of soluble mercury showed greater variations than that of total mercury. Soluble mercury concentration is more closely correlated with intestinal absorption of mercury and thus represents a more rational quality control indicator for HgS-containing traditional medicines.

**KEY WORDS:** mercury sulfide; traditional medicines; simulated gastric fluid; simulated intestinal fluid; L-cysteine; soluble mercury

收稿日期: 2025-02-19

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1708000); 内蒙古自治区科技成果转化专项(2021CG0025)

作者简介: 张明(1982—), 男, 博士, 助理研究员, 从事藏药学研究。Tel: 18697266309, E-mail: jeff7@163.com

\*通信作者: 魏立新(1967—), 男, 博士, 研究员, 从事藏药学研究。Tel: (0971) 6143668, E-mail: lxwei@nwpb.cas.cn

汞作为一种重金属元素，其毒性广为人知，含汞传统药物的安全性备受关注<sup>[1-2]</sup>。口服含汞传统药物中的汞主要以硫化汞形式存在，中药藏药、蒙药中的汞分别来源于朱砂、佐太、银朱<sup>[3-4]</sup>，分别以 $\alpha$ -HgS、 $\beta$ -HgS、 $\alpha$ -HgS形式存在<sup>[5-7]</sup>。

硫化汞是一种极难溶于水和有机溶剂的化合物<sup>[8]</sup>，理论上口服后难以经肠道吸收进入体内，然而胃中的低pH值环境及肠道中的多硫化物、L-半胱氨酸等小分子巯基化合物会增加硫化汞的溶解度<sup>[9-11]</sup>，表明口服含硫化汞的传统药物存在汞暴露过量的潜在风险。因此，根据硫化汞的化学性质，在胃肠道条件下开展含硫化汞传统药物的汞溶出研究至关重要。

本研究测定了15种含硫化汞传统药物在人工胃液、人工小肠液以及含L-半胱氨酸的人工小肠液3种溶出介质中的汞溶出度，并根据每天最大用药剂量，推算每天总汞和可溶性汞最大摄入量，以为含硫化汞传统药物中汞的质量控制提供依据。

## 1 材料

1.1 仪器 DMA-80固相液相直接测汞仪（意大利Milestone公司）；Mili-Q-Reference超纯水仪（美国Millipore公司）；ME204电子天平（瑞士Mettler Toledo公司）；MASTER高通量微波消解仪（上海新仪微波化学科技有限公司）；MX-RL-Pro LCD数控型长轴旋转混匀仪 [大龙兴创实验仪器（北京）股份公司]；3K-15高速低温离心机（德国Sigma公司）。

1.2 试剂与药物 人工胃液 USP 无酶、人工小肠液 USP 无酶（北京沃凯生物科技有限公司）；L-半胱氨酸（美国Sigma-Aldrich公司）。15种含硫化汞传统药物，其中13种成方制剂共36批，购自当地药店；朱砂饮片1批，购自亳州市京皖中药饮片厂；佐太饮片2批，1批购自青海省藏医院，另一批由果洛州藏医院提供。

## 2 方法

2.1 含L-半胱氨酸的人工小肠液制备 称取L-半胱氨酸100 mg，加1 L人工小肠液溶解，即得。

2.2 总汞含量测定样品制备 采用微波消解法。取成方制剂样品1 g，精密称定，置50 mL离心管中，加5 mL硝酸，静置过夜，涡旋混匀后，精密吸取100  $\mu$ L；直接称取饮片样品20 mg，精密称定。将上述样品置消解罐中，加5 mL硝酸，置于微波消解仪中进行消解，消解完全后，消解罐自然冷却至室温，将消解液转至100 mL量瓶中，用

5%硝酸少量多次洗涤消解罐，洗液合并于量瓶中，水定容至刻度。再精密吸取上述溶液100  $\mu$ L，置100 mL量瓶中，水定容至刻度，摇匀，即得<sup>[12]</sup>。

2.3 汞溶出度测定样品制备 称取成方制剂样品1 g，置于50 mL离心管中，加入29 mL溶出介质，使用长轴旋转混匀仪室温混匀8 h，静置2 h，取1.5 mL上清液，室温12 000  $\times g$ 离心10 min，取0.5 mL上清液，用于汞含量测定。

称取饮片样品30 mg，置于50 mL离心管中，加入30 mL溶出介质，使用长轴旋转混匀仪混匀8 h，混匀结束后取下，静置2 h，取1.5 mL上清液，室温12 000  $\times g$ 离心10 min，取0.5 mL上清液，用于汞含量测定。

2.4 汞含量测定 汞含量测定使用DMA-80型固相液相直接测汞仪<sup>[13]</sup>。仪器最低定量限为0.2 ng。连续测定10 ng的汞标样10次，其测定值RSD为0.45%，表明仪器精密度高。以0~1 000 ng/mL的汞标准溶液上样0.1 mL，仪器工作站软件根据汞信号峰峰面积自动绘制汞标准曲线，得到汞含量测定线性范围为0.2~20 ng ( $R^2=0.9996$ )、30~100 ng ( $R^2=0.9985$ )。

## 3 结果

3.1 含硫化汞传统药物中的总汞含量 由表1可知，5种含朱砂中药成方制剂总汞含量在0.13%~6.76%之间，相差约52倍；5种含佐太藏药成方制剂的总汞含量在0.88%~2.72%之间，相差约3倍；3种含银朱蒙药成方制剂的总汞含量在1.11%~4.16%之间，相差约4倍。1批朱砂饮片中的总汞含量为85.55%，2批佐太中的总汞含量分别为46.85%、47.04%。

3.2 含硫化汞传统药物在人工胃液中的汞溶出度 由表2可知，5种含朱砂中药成方制剂在人工胃液中的汞溶出度在0.19~25.51  $\mu$ g/g之间，相差约134倍；5种含佐太藏药成方制剂在人工胃液中的汞溶出度在0.65~55.53  $\mu$ g/g之间，相差约85倍；3种含银朱蒙药成方制剂在人工胃液中的汞溶出度在0.31~2.22  $\mu$ g/g之间，相差约7倍。1批朱砂饮片在人工胃液中的汞溶出度为2.37  $\mu$ g/g，2批佐太饮片在人工胃液中的汞溶出度分别为210.75、646.15  $\mu$ g/g。

3.3 含硫化汞传统药物在人工小肠液中的汞溶出度 由表2可知，5种含朱砂中药成方制剂在人工小肠液中的汞溶出度在0.21~38.02  $\mu$ g/g之间，相差约181倍；5种含佐太藏药成方制剂在人工小

表 1 15种含硫化汞传统药物中的总汞含量 (n=3)

Tab. 1 Total mercury contents in 15 kinds of mercuric sulfide-containing traditional medicines (n=3)

编号	样品名称	批号	总汞含量/%	编号	样品名称	批号	总汞含量/%
1	天王补心丸	19G23	1.85	21	仁青常觉	20130302	1.58
2	天王补心丸	19J46	1.32	22	仁青常觉	20180705	1.66
3	天王补心丸	201909045	0.55	23	仁青常觉	19152A	1.22
4	天王补心丸	202004024	0.71	24	七十味珍珠丸	01191004	1.12
5	天王补心丸	WJ18141	0.23	25	七十味珍珠丸	01200501	1.23
6	天王补心丸	WJ19109	0.38	26	七十味珍珠丸	20120313	2.54
7	天王补心丸	20015052	0.40	27	二十五味珊瑚丸	01191112	1.02
8	苏合香丸	17010276	1.75	28	二十五味珊瑚丸	01200616	1.62
9	朱砂安神丸	180702	6.76	29	坐珠达西	01190813	0.88
10	朱砂安神丸	136462	5.28	30	仁青芒觉	01191118	0.99
11	朱砂安神丸	20180502	1.86	31	益肾十七味丸	20200427	1.13
12	人参再造丸	18011485	0.13	32	益肾十七味丸	2206027	4.16
13	人参再造丸	19012941	0.13	33	益肾十七味丸	201040	1.13
14	安宫牛黄丸	17010731	2.73	34	红花清肝十三味丸	210626	1.11
15	安宫牛黄丸	19013246	2.54	35	红花清肝十三味丸	220258	1.13
16	安宫牛黄丸	20017008	2.46	36	巴特日七味丸	220618	1.14
17	安宫牛黄丸	Z03070	2.48	37	朱砂	201701	85.55
18	安宫牛黄丸	WJ19147	1.45	38	佐太	QH202004	46.85
19	仁青常觉	01191123	2.68	39	佐太	GL202012	47.04
20	仁青常觉	01200611	2.72				

肠液中的汞溶出度在 2.57~173.39  $\mu\text{g/g}$  之间, 相差约 67 倍; 3 种含银朱蒙药成方制剂在人工小肠液中的汞溶出度在 0.68~3.69  $\mu\text{g/g}$  之间, 相差约 5 倍。1 朱砂饮片在人工小肠液中的汞溶出度为 0.89  $\mu\text{g/g}$ , 2 批佐太饮片在人工小肠液中的汞溶出度分别为 0.76、0.72  $\mu\text{g/g}$ 。

3.4 含硫化汞传统药物在含 L-半胱氨酸人工小肠液中的汞溶出度 由表 2 可知, 5 种含朱砂中药成方制剂在人工小肠液中的汞溶出度在 0.57~874.56  $\mu\text{g/g}$  之间, 相差约 1 534 倍; 5 种含佐太藏药成方制剂在人工小肠液中的汞溶出度在 7.31~429.61  $\mu\text{g/g}$  之间, 相差约 59 倍; 3 种含银朱蒙药成方制剂在人工小肠液中的汞溶出度在 4.18~589.83  $\mu\text{g/g}$  之间, 相差约 141 倍。1 批朱砂饮片在人工小肠液中的汞溶出度为 3.64  $\mu\text{g/g}$ , 2 批佐太饮片在人工小肠液中的汞溶出度分别为 0.20、0.19  $\mu\text{g/g}$ 。

3.5 含硫化汞传统药物在每天最大用药剂量下的总汞摄入量和汞溶出量 将 15 种含硫化汞传统药物的每天最大用药剂量与药物总汞含量和在 3 种溶出介质中的汞溶出度相乘, 推算该剂量下的每天总汞和可溶性汞摄入量, 结果见表 3。由此可知, 15 种含硫化汞传统药物每天总汞摄入量在 7.80~1 216.80 mg 之间, 相差约 156 倍; 人工胃液中可溶性汞摄入量在 7.89~27 628.96 ng 之间, 相差约 3 502 倍; 人工肠液中可溶性汞摄入量在 15.50~

4 858.96 ng 之间, 相差约 313 倍; 含 L-半胱氨酸人工小肠液中可溶性汞摄入量在 8.12~86 581.44 ng 之间, 相差约 10 663 倍。其中, 5 种含朱砂中药成方制剂每天总汞摄入量在 7.80~1 216.80 mg 之间, 人工胃液可溶性汞摄入量在 14.48~3 668.54 ng 之间, 人工肠液可溶性汞摄入量在 15.50~4 858.96 ng 之间, 含 L-半胱氨酸人工小肠液可溶性汞摄入量在 43.43~86 581.44 ng 之间; 5 种含佐太藏药成方制剂每天总汞摄入量在 8.80~26.80 mg 之间, 人工胃液可溶性汞摄入量在 10.53~1 186.69 ng 之间, 人工肠液可溶性汞摄入量在 22.62~2 878.27 ng 之间, 含 L-半胱氨酸人工小肠液可溶性汞摄入量在 64.33~8 081.01 ng 之间; 3 种含银朱蒙药成方制剂每天总汞摄入量在 24.42~91.52 mg 之间, 人工胃液可溶性汞摄入量在 7.89~203.31 ng 之间, 人工肠液可溶性汞摄入量在 17.15~304.96 ng 之间, 含 L-半胱氨酸人工小肠液可溶性汞摄入量在 104.90~53 981.22 ng 之间。

#### 4 讨论

汞化合物的肠道吸收与其溶解性密切相关, 与总汞含量相比, 可溶性汞含量可更为准确地反映含硫化汞传统药物中汞的安全性。本研究选择无酶的人工胃液、人工小肠液和含 L-半胱氨酸人工小肠液为溶出体系, 有以下几个方面的原因: (1) 消

表2 15种含硫化汞传统药物在3种溶出体系中的汞溶出度 (μg/g, n=3)

Tab.2 Mercury dissolution rates of 15 kinds of mercuric sulfide-containing traditional medicines in three dissolution medias (μg/g, n=3)

编号	人工胃液	人工小肠液	含L-半胱氨酸
			人工小肠液
1	3.27	6.20	177.62
2	2.74	7.19	261.47
3	12.95	32.83	874.56
4	14.97	38.02	498.42
5	25.51	30.05	586.99
6	12.52	19.79	201.42
7	18.64	4.83	60.57
8	0.66	0.64	206.17
9	1.00	0.39	1.91
10	3.86	0.22	20.75
11	0.39	0.47	9.80
12	6.77	3.71	109.96
13	8.26	6.70	111.29
14	0.48	0.51	4.25
15	0.19	0.23	0.57
16	0.21	0.21	0.70
17	0.55	1.02	7.69
18	0.69	0.66	20.73
19	6.98	12.43	93.08
20	3.49	13.13	59.68
21	7.90	50.37	356.56
22	55.53	173.39	429.61
23	1.20	3.41	65.76
24	22.94	26.16	195.60
25	1.41	9.61	50.23
26	46.72	93.66	318.15
27	2.73	22.50	300.97
28	0.65	4.11	163.67
29	1.34	2.57	7.31
30	3.49	14.79	85.67
31	0.43	0.91	69.87
32	2.22	3.33	589.83
33	0.40	2.50	130.24
34	1.08	3.32	25.99
35	0.77	3.69	8.16
36	0.31	0.68	4.18
37	2.37	0.89	3.64
38	210.75	0.76	0.20
39	646.15	0.72	0.19

表3 15种含硫化汞传统药物在每天最大用药剂量下的总汞摄入量和汞溶出量 (n=3)

Tab.3 Total and soluble mercury of 15 kinds of mercury sulfide-containing traditional medicines at maximum daily dosage (n=3)

编号	每天最大用 药剂量/g	每天总汞 最大摄 入量/mg	汞溶出量/ng		
			人工胃液	人工小 肠液	含L-半胱氨酸 人工小肠液
1	4.50	77.70	254.08	481.74	13 801.07
2	4.50	55.44	151.91	398.61	14 495.90
3	18.00	99.00	1 282.05	3 250.17	86 581.44 <sup>#</sup>
4	18.00	127.80	1 913.17	4 858.96	63 698.08 <sup>#</sup>
5	18.00	41.40	1 056.11	1 244.07	24 301.39
6	18.00	68.40	856.37	1 353.64	13 777.13
7	18.00	72.00	1 342.08	347.76	4 361.04
8	6.00	105.00	69.30	67.20	21 647.85
9	18.00	1216.80 <sup>*</sup>	1 216.80	474.55	2 324.09
10	18.00	950.40 <sup>*</sup>	3 668.54	209.09	19 720.80
11	18.00	334.80	130.57	157.36	3 281.04
12	6.00	7.80	52.81	28.94	857.69
13	6.00	7.80	64.43	52.26	868.06
14	3.00	81.90	39.31	41.77	348.08
15	3.00	76.20	14.48	17.53	43.43
16	3.00	73.80	15.50	15.50	51.66
17	3.00	74.40	40.92	75.89	572.14
18	3.00	43.50	30.02	28.71	901.76
19	1.00	26.80	187.06	333.12	2 494.54
20	1.00	27.20	94.92	357.14	1 623.30
21	1.00	15.80	124.82	795.85	5 633.65
22	1.00	16.60	921.80	2 878.27	7 131.53
23	1.00	12.20	14.64	41.60	802.27
24	1.00	11.20	256.93	292.99	2 190.72
25	1.00	12.30	17.34	118.20	617.83
26	1.00	25.40	1 186.69	2 378.96	8 081.01
27	1.00	10.20	27.85	229.50	3 069.89
28	1.00	16.20	10.53	66.58	2 651.45
29	1.00	8.80	11.79	22.62	64.33
30	1.00	9.90	34.55	146.42	848.13
31	2.20	24.86	10.79	22.67	1736.92
32	2.20	91.52	203.31	304.96	53 981.22 <sup>#</sup>
33	2.20	24.86	9.86	62.20	3 237.86
34	2.20	24.42	26.35	81.07	634.77
35	2.20	24.86	19.13	91.78	202.77
36	2.20	25.08	7.89	17.15	104.90
37	0.50	427.75	1 013.77	380.70	1 557.01
38	0.09	42.59	8 975.14	32.37	8.52
39	0.09	42.76	27 628.96	30.79	8.12

注: \*表示超出2020年版《中国药典》一部规定的朱砂饮片用量(0.1~0.5g); #表示超出ICH元素杂质指导原则(Q3D)中汞的每天允许暴露剂量(每天30μg)。

人工小肠液分别模拟了胃和小肠的pH值; (3) 胃肠道中的L-半胱氨酸和硫化物是影响汞化合物中汞溶出的重要因素<sup>[5]</sup>, 两者对硫化汞中汞溶出的影响均有高度的pH相关性<sup>[10]</sup>, 其中L-半胱氨酸在肠道pH条件下对硫化汞具有强烈的促溶作用,

化酶作为蛋白质大分子物质对含硫化汞传统药物中纳米级别的硫化汞颗粒具有促进悬浮的作用<sup>[14-15]</sup>, 对测定结果的平行性具有较为严重的影响, 并且硫化汞并非消化酶的作用底物, 本研究的3种溶出体系中均未添加消化酶; (2) pH值是影响无机汞化合物汞溶出的重要因素<sup>[8]</sup>, 胃和小肠是口服含硫化汞传统药物后, 汞溶出的主要场所, 人工胃液、

硫化物对硫化汞的促溶作用需要 pH 值高于 10, 肠道生理条件难以达到该 pH 值<sup>[16-17]</sup>。因此本研究在人工胃液、人工小肠液的基础上增加了含 L-半胱氨酸人工小肠液, 未引入含硫化物的人工小肠液。

目前, 国际人用药品注册技术协调会 (ICH), 制定的 Q3D 元素杂质指导原则中汞的每天允许暴露量为 30  $\mu\text{g}$ <sup>[18]</sup>, 与该剂量相比, 可更准确地评价含硫化汞传统药物中汞的安全性。按照每天最大用药剂量进行推算后, 本研究中 39 个批次含硫化汞传统药物在人工胃液、人工小肠液中的汞溶出量均低于 30  $\mu\text{g}$ , 其中 3 个批次在含 L-半胱氨酸人工小肠液中的汞溶出量高于 30  $\mu\text{g}$ , 分别为 86.58、63.70、53.98  $\mu\text{g}$ 。本研究中推算得到的可溶性汞含量, 是基于对汞在胃肠道溶出相关条件的模拟, 具有一定的参考性, 但由于胃肠道内环境的变化, 含硫化汞传统药物中汞在胃肠道中的溶出和吸收是极其复杂的过程<sup>[19]</sup>, 汞在胃肠道溶出和吸收处于动态变化中, 为进一步提高对比的准确性, 应通过动物和临床实验进行进一步验证<sup>[20]</sup>。

## 5 结论

本研究结果显示, 15 种含硫化汞传统药物在 3 种溶出体系中的可溶性汞含量差异均高于总汞含量, 这种巨大差异可能影响含该药物的安全性和有效性。与总汞含量相比, 含硫化汞传统药物中的可溶性汞含量可更准确地反映汞安全性, 可作为该药物更合理的质量控制指标。

**致谢:** 感谢青海省创新平台建设专项 (2022-ZJ-Y05) 对本研究提供的支持。

## 参考文献:

[ 1 ] 魏立新, 张伯礼. 含重金属传统药物安全性研究进展[J]. 药学进展, 2020, 44(10): 759-765.

[ 2 ] Zhao M L, Li Y, Wang Z. Mercury and mercury-containing preparations: History of use, clinical applications, pharmacology, toxicology, and pharmacokinetics in traditional Chinese medicine[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 807807.

[ 3 ] 邓智文, 方洪科, 刘 阳, 等. 中药重金属生物可给性与生物有效性研究进展[J]. 华中农业大学学报, 2023, 42(6): 175-184.

[ 4 ] Peng C N, Kang L P, Yuan X, et al. Research progress in the analysis of chemical forms of mercury in traditional Chinese medicine[J]. *Processes*, 2023, 11(10): 19.

[ 5 ] Zhou X R, Zeng K W, Wang Q, et al. In vitro studies on dissolved substance of cinnabar: Chemical species and biological properties[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 131(1):

196-202.

[ 6 ] Li C, Yang H X, Du Y Z, et al. Chemical species, micromorphology, and XRD fingerprint analysis of Tibetan medicine Zuotai containing mercury[J]. *Bioinorg Chem Appl*, 2016, 2016: 7010519.

[ 7 ] 李 杰, 邢界红. 蒙药材银朱[J]. 北方药学, 2011, 8(12): 22-23.

[ 8 ] Haynes W M, Lide D R, Bruno T J. CRC handbook of chemistry and physics[M]. 95th ed. Boca Raton: Taylor&Francis Group, 2014.

[ 9 ] Zheng Z Y, Zhang M, Xiao Y C, et al. Effect of Cys, GSH, and pH on mercury release from Tibetan medicine Zuotai,  $\beta$ -HgS, and  $\alpha$ -HgS in artificial gastrointestinal solutions[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 184(2): 536-545.

[ 10 ] Zhang M, Bi H T, Li C, et al. pH-dependent effects of L-cysteine on mercury dissolution of  $\alpha$ -HgS and  $\beta$ -HgS[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 185(2): 509-512.

[ 11 ] Blachier F, Andriamihaja M, Larraufie P, et al. Production of hydrogen sulfide by the intestinal microbiota and epithelial cells and consequences for the colonic and rectal mucosa[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(2): G125-G135.

[ 12 ] 任 琦, 许 妍, 刘桂凤, 等. 微波消解-电感耦合等离子体-质谱法测定柏子养心丸中总汞的含量[J]. 药品评价, 2021, 18(6): 324-326.

[ 13 ] 郑植元, 李 岑, 张 明, 等. 含 HgS 传统药物朱砂和佐太中汞的胃肠道溶出及吸收蓄积研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2455-2460.

[ 14 ] Chavan S, Wallunj T, Gupta V, et al. Innovative mechanical manufacturing process of black sulphide of mercury vis-à-vis Kajjali, an official ayurvedic formulation, augmented with physicochemical characterisation[J]. *J Pharm Innov*, 2023, 18(4): 1655-1668.

[ 15 ] Bunkin N F, Shkirin A V, Penkov N V, et al. The physical nature of mesoscopic inhomogeneities in highly diluted aqueous suspensions of protein particles[J]. *Phys Wave Phenom*, 2019, 27(2): 102-112.

[ 16 ] Abuhelwa A Y, Foster D J R, Upton R N. A quantitative review and meta-models of the variability and factors affecting oral drug absorption-part I: Gastrointestinal pH[J]. *AAPS J*, 2016, 18(5): 1309-1321.

[ 17 ] Plaza N C, García-Galbís M R, Martínez-Espinosa R M. Effects of the usage of L-cysteine (L-Cys) on human health[J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 575.

[ 18 ] ICH. Guideline for elemental impurities Q3D step4[S]. Amsterdam: International Conference on Harmonisation, 2019: 46-47.

[ 19 ] Abuhelwa A Y, Williams D B, Upton R N, et al. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 112: 234-248.

[ 20 ] Zhang M, Wei L, Zhao J, et al. Controlling quality of soluble mercury in mercury sulfide-containing medicines: China, ZL202410055370.9[P]. 2024-07-12.