

- 路边青总多酚工艺[J]. 食品科学, 2011, 32(16): 89-92.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 203.
- [16] 沈建福, 李利敏, 吴晓琴. 大孔树脂分离纯化油茶蒲鞣质工艺研究[J]. 中国食品学报, 2013, 13(7): 115-121.
- [17] 何迅, 王正, 王爱民, 等. 贵州苗药蓝布正的指纹图谱及其主要成分鞣花酸含量测定[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(5): 584-587; 591.
- [18] 国家食品药品监督管理局. 国家中成药标准汇编[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [19] Aviram M, Volkova N, Coleman R, et al. Pomegranate phenolics from the peels, arils, and flowers are antiatherogenic: studies *in vivo* in atherosclerotic apolipoprotein e-deficient (E0) mice and *in vitro* in cultured macrophages and lipoproteins[J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(3): 1148-1157.

含矿物类中药的活血止痛制剂中金属元素、形态砷元素的聚类分析

崔小兵¹, 李香玉¹, 柴川¹, 陆兔林^{1,2*}, 彭国平^{1*}

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏南京 210023; 2. 南京中医药大学国家教育部中药炮制规范化及标准化工程研究中心, 江苏南京 210023)

摘要: 目的 对含矿物类中药的活血止痛制剂中金属元素、形态砷元素进行聚类分析。方法 收集7个厂家24批样品, 采用LC-ICP-MS法测定其中16种金属元素、5种形态砷元素含量。对共有峰含量进行Z得分标准化折算后, 进行聚类分析。结果 16种金属元素聚为一类, 二次开发新药的6批片剂与其余18批样品中的10个批次聚为一类; 5种形态砷元素聚为一类, 二次开发新药的6批片剂与其余18批样品中的12个批次聚为一类。结论 通过二次开发不但能实现大部分金属元素聚类一致, 支撑矿物类中药的活血止痛制剂的有效性, 更能显著降低重金属、砷盐含量, 从而提高制剂安全性。

关键词: 活血止痛制剂; 矿物类中药; 金属元素; 形态砷元素; LC-ICP-MS; 聚类分析

中图分类号: R284.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)05-1295-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.05.035

在2020年版《中国药典》中, 对重金属、禁用农药通用要求涉及药典收载的植物类药材标准有544个。由于重金属含量超出西方药品质量标准, 传统中药大品种(如六神丸、安宫牛黄丸等虽然具有良好的疗效), 但很难进入国际市场, 故大品种二次开发成为矿物中成药现代制剂应用的策略。

活血止痛胶囊由当归、煅自然铜等6种中药饮片组成^[1], 主要用于治疗跌打损伤, 是骨伤科中药大品种, 方中自然铜^[2-5]含有较高的砷、铅、汞等多种有害元素, 会使制剂中重金属、砷盐超标。文献表明, 活血止痛片除了生产批件多家生产的品种外, 还有一家具有新药证书^[6]的二次开发品种, 故本实验系统收集了活血止痛胶囊及其不同升级的片剂, 共7个厂家24批样品, 测定其中金属元素、

形态砷元素的含量。

目前, 重金属含量的检测方法主要有AAS、ICP, 以及比色法、紫外分光光度法、HPLC法等^[7-10]。本实验分别采用ICP-MS、LC-ICP-MS法对含矿物药的活血止痛制剂中16种金属元素及5种形态砷^[11]的含量进行测定, 并通过SPSS 22.0软件进行聚类分析^[12], 可为含有矿物药的其他中成药的二次开发提供参考。

1 材料

1.1 仪器 电感耦合等离子体质谱仪(NexIONTM 350D ICP Mass Spectrometer, 美国珀金埃尔默公司); BP211D分析天平(十万分之一, 德国赛多利斯公司); 超纯水机(Milli-Q, 美国默克公司)。

1.2 试剂与药物 多元素标准溶液(100 μg/mL, 国家标

收稿日期: 2020-10-25

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1707000)

作者简介: 崔小兵(1975—), 男, 博士, 高级实验师, 从事中药炮制机理及新药质量标准研究。Tel: 13912977796, E-mail: xiaobingcui@163.com

* **通信作者:** 陆兔林(1963—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药炮制机制与饮片质量标准研究。Tel: (025) 85811513, E-mail: lutuling2005@126.com

彭国平(1963—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药成分分离精制及新药研究。Tel: (025) 86798186, E-mail: guopingpeng@126.com

准物质研究中心); Hg元素标准贮备液 (0.1 μg/mL, 国家标准物质研究中心); 内标 (In、Tb) 贮备液 (100 μg/mL, 国家标准物质研究中心)。亚砷酸根 (As³⁺)、砷酸根 (As⁵⁺)、一甲基砷 (MMA)、二甲基砷

(DMA)、砷甜菜碱 (AsB) 溶液标准物质, 来自中国计量科学研究院; 含矿物药的活血止痛制剂共 24 批, 编号 1~24, 来自不同厂家, 具体见表 1。

表 1 含矿物药的活血止痛制剂

编号	厂家	剂型	批号
1~3	江西百神昌诺药业有限公司	胶囊	180804、181003、190503
4~6	南京中山制药有限公司	胶囊	190412、190901、190301
7~9	珠海安生凤凰制药有限公司	胶囊	19050109、19060117、18110134
10~12	合肥今越制药有限公司	片剂	190303、181205、190403
13~15	江苏万高药业股份有限公司	片剂	1904241、1904261、1906071
16~18	江西桔王药业有限公司	片剂	190609、190408、181118
19~24	江西仁丰药业有限公司	片剂(新药)	191106、191107、190907、191206、191005、191117

2 方法与结果

2.1 溶液制备

2.1.1 多元素对照品溶液 取 24 种多元素标准贮备液、Hg 元素标准贮备液, 3% 硝酸稀释, 即得 (Hg 质量浓度为 5.0、2.0、1.0、0.5、0.2、0.1 ng/mL, 其他元素质量浓度为 200、100、50、10、5、1 ng/mL)。

2.1.2 内标溶液 取内标 (¹¹⁵In、¹⁵⁹Tb) 贮备液, 3% 硝酸稀释, 即得 (质量浓度为 20 ng/mL)。

2.1.3 形态砷对照品溶液 取 As³⁺、As⁵⁺、MMA、DMA、AsB 溶液标准物质, 3% 硝酸稀释, 即得 (质量浓度为 100 ng/mL)。

2.2 供试品溶液

2.2.1 多元素供试品溶液 取样品粉末约 0.1 g, 精密称定, 置于 50 mL 量瓶中, 精密加入浓硝酸 3 mL, 100 °C 水浴消解 2 h, 超纯水定容至 50 mL, 上清液离心, 即得, 用于除铁元素之外元素的含量测定; 将上述溶液再用 3% 硝酸稀释 100 倍, 用于铁元素含量测定。

2.2.2 不同形态砷供试品溶液 取样品粉末约 0.2 g, 精密称定, 置于 25 mL 量瓶中, 加入人工肠液, 称定质量, 超声提取 30 min, 放冷, 人工肠液补足缺失的质量, 上清液离心, 即得。

2.3 色谱条件 Hamilton PRP-X100 阴离子交换色谱柱 (250 mm×4.1 mm, 10 μm); 体积流量 1 mL/min; 流动相 20 mmol/L 磷酸二氢铵 (氨水调 pH 至 8) (A)-水 (B), 梯度洗脱 (0~14 min, 0~100% A; 15~19 min, 100% A~0; 20~25 min, 0); 柱温 35 °C; 进样量 50 μL; 采用等离子体质谱的 KED 碰撞模式对 ⁷⁵As 含量进行测定。

2.4 质谱条件 高频等离子体发射功率 1 475 W; 检测器电压 -1 660 V; 载气高纯氩气; 等离子体气体积流量 17 500 mL/min; 雾化气体积流量 0.88 mL/min; 碰撞气体积流量 4.5 mL/min。

2.5 金属元素含量测定

2.5.1 线性关系考察 取对照品、内标溶液适量, 在“2.3”“2.4”项条件下进样测定。以金属元素质量浓度为横坐标 (X), 测定元素、内标元素信号强度的比值为纵坐标 (Y) 进行回归, 结果见表 2, 可知各金属元素在各自范

围内线性关系良好。

表 2 各金属元素线性关系

元素	回归方程	r	线性范围/ (ng·mL ⁻¹)
⁵⁶ Fe	Y=0.012 7X+0.016 3	0.999 9	1~200
²⁴ Mg	Y=0.000 9X+0.005	0.999 6	1~200
⁴⁷ Ti	Y=0.000 2X+0.000 3	0.999 7	1~200
⁵¹ V	Y=0.015 1X+0.002 3	1.000 0	1~200
⁵² Cr	Y=0.021 2X+0.009 3	0.999 9	1~200
⁵⁵ Mn	Y=0.006 3X+0.006 2	0.999 6	1~200
⁵⁹ Co	Y=0.059 2X+0.008 9	1.000 0	1~200
⁶⁰ Ni	Y=0.018 6X+0.187	0.999 9	1~200
⁶³ Cu	Y=0.051 1X+0.147 7	0.999 7	1~200
⁶⁹ Ga	Y=0.003 7X+0.002 5	0.999 8	1~200
⁷⁵ As	Y=0.001 9X+0.001 6	1.000 0	1~200
⁸⁸ Sr	Y=0.006 7X+0.011 6	0.999 5	1~200
¹¹¹ Cd	Y=0.001X-0.000 1	1.000 0	1~200
¹³⁸ Ba	Y=0.019X	1.000 0	1~200
²⁰² Hg	Y=0.000 2X-0.000 2	0.998 5	0.1~5
²⁰⁸ Pb	Y=0.028 8X+0.094 8	0.999 8	1~200

2.5.2 精密度试验 取对照品回归曲线第 4 点溶液, 在“2.3”“2.4”项条件下进样测定 6 次, 测得 ⁵⁶Fe、²⁴Mg、⁴⁷Ti、⁵¹V、⁵²Cr、⁵⁵Mn、⁵⁹Co、⁶⁰Ni、⁶³Cu、⁶⁹Ga、⁷⁵As、⁸⁸Sr、¹¹¹Cd、¹³⁸Ba、²⁰²Hg、²⁰⁸Pb 峰面积 RSD 分别为 8.23%、2.50%、9.13%、1.64%、1.94%、3.53%、1.34%、1.18%、1.51%、3.76%、5.28%、3.79%、7.78%、3.46%、6.38%、1.19%, 表明仪器精密度良好。

2.5.3 重复性试验 取 6 份活血止痛片 (编号 12), 按“2.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.3”“2.4”项条件下进样测定, 测得 ⁵⁶Fe、²⁴Mg、⁴⁷Ti、⁵¹V、⁵²Cr、⁵⁵Mn、⁵⁹Co、⁶⁰Ni、⁶³Cu、⁶⁹Ga、⁷⁵As、⁸⁸Sr、¹¹¹Cd、¹³⁸Ba、²⁰²Hg、²⁰⁸Pb 含量 RSD 分别为 9.05%、3.45%、8.94%、7.79%、3.37%、6.30%、1.63%、1.35%、1.32%、5.79%、1.78%、9.28%、1.59%、2.87%、8.40%、3.42%, 表明该方法重复性良好。

2.5.4 稳定性试验 取 6 份活血止痛片 (编号 12), 按“2.2”项下方法制备供试品溶液, 于 0、2、4、8、12、24 h 在“2.3”“2.4”项条件下进样测定, 测得 ⁵⁶Fe、²⁴Mg、⁴⁷Ti、⁵¹V、⁵²Cr、⁵⁵Mn、⁵⁹Co、⁶⁰Ni、⁶³Cu、⁶⁹Ga、⁷⁵As、⁸⁸Sr、¹¹¹Cd、

¹³⁸Ba、²⁰²Hg、²⁰⁸Pb 元素含量 RSD 分别为 6.48%、0.79%、9.92%、9.70%、8.08%、9.56%、0.76%、0.47%、3.17%、3.18%、9.88%、9.33%、5.88%、3.92%、6.12%、1.84%，均小于 10%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.5.5 加样回收率试验 取 6 份活血止痛片（编号 12），取样量减半，精密加入适量多元素对照品溶液，按“2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.3”“2.4”项条件下进样测定，计算回收率。结果，⁵⁶Fe、²⁴Mg、⁴⁷Ti、⁵¹V、⁵²Cr、

⁵⁵Mn、⁵⁹Co、⁶⁰Ni、⁶³Cu、⁶⁹Ga、⁷⁵As、⁸⁸Sr、¹¹¹Cd、¹³⁸Ba、²⁰²Hg、²⁰⁸Pb 平均加样回收率分别为 92.07%、94.69%、98.51%、99.07%、93.25%、96.54%、102.64%、101.27%、96.23%、91.69%、94.61%、96.18%、93.67%、102.35%、92.33%、93.81%，RSD 均小于 10%。

2.5.6 样品含量测定 取 24 批样品，每批平行 2 份，按“2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.3”“2.4”项条件下进样测定，计算含量，结果见表 3。

表 3 各金属元素含量测定结果 (μg/g, n=2)

编号	⁵⁶ Fe	²⁴ Mg	⁴⁷ Ti	⁵¹ V	⁵² Cr	⁵⁵ Mn	⁵⁹ Co	⁶⁰ Ni	⁶³ Cu	⁶⁹ Ga	⁷⁵ As	⁸⁸ Sr	¹¹¹ Cd	¹³⁸ Ba	²⁰² Hg	²⁰⁸ Pb
1	122 515.92	2 839.76	23.94	3.18	2.87	84.86	34.08	20.48	41.14	3.58	169.12	22.17	0.26	21.15	0.28	34.26
2	104 911.68	2 462.71	42.84	4.69	3.88	83.38	33.63	22.79	26.77	3.71	183.56	23.84	0.25	25.02	0.21	39.83
3	111 963.53	2 392.42	28.75	3.46	3.48	73.00	36.25	30.30	60.15	3.31	177.68	22.01	0.21	21.92	0.09	48.15
4	167 058.61	2 393.31	14.36	4.09	2.86	93.04	24.81	6.40	215.33	3.35	63.05	26.51	0.95	19.55	0.46	29.70
5	170 673.66	2 750.91	15.80	3.51	3.00	96.20	23.71	7.70	188.83	3.16	63.21	27.21	0.83	19.02	0.38	21.27
6	177 832.89	2 692.10	16.75	4.27	3.68	107.18	25.02	7.03	210.70	3.77	62.43	29.67	0.93	21.01	0.45	27.27
7	99 159.47	1 591.40	4.73	1.15	4.53	31.44	20.62	7.51	122.62	1.20	36.50	11.09	0.19	8.00	0.02	4.43
8	141 813.03	2 205.68	6.22	1.60	8.92	46.11	28.57	12.41	181.82	1.99	70.98	16.52	0.28	13.24	0.07	9.39
9	191 128.22	2 579.41	23.65	3.04	15.97	61.33	51.06	27.19	284.78	2.94	52.89	25.23	0.32	16.84	0.11	9.53
10	219 597.48	4 345.86	53.86	4.74	9.48	109.74	37.45	29.29	169.34	6.24	59.12	24.46	3.04	34.72	0.56	263.24
11	210 674.41	4 206.89	35.49	3.75	9.15	102.06	35.01	26.12	160.30	6.59	63.72	20.96	2.98	34.51	0.59	268.23
12	157 662.24	3 466.15	19.20	2.80	4.62	74.18	17.04	13.79	89.28	5.63	57.47	20.45	1.76	31.54	0.59	339.01
13	172 857.13	3 480.04	28.33	3.48	9.47	83.03	28.40	23.07	129.05	5.43	51.14	19.69	2.34	30.94	0.67	800.58
14	189 056.88	3 778.47	32.93	3.33	9.48	92.70	32.10	22.67	142.97	6.33	53.97	20.27	2.50	31.94	0.47	216.19
15	184 335.91	3 731.25	30.33	3.41	9.03	87.66	30.39	24.31	136.06	5.96	54.32	21.30	2.46	31.50	0.51	222.67
16	105 873.74	2 200.79	52.62	7.51	22.56	92.44	17.25	14.42	51.32	18.28	40.35	83.30	0.53	35.12	0.82	330.82
17	140 043.51	2 289.69	23.76	3.70	14.78	91.15	22.09	21.24	145.59	4.09	27.50	16.64	0.90	21.90	0.11	59.45
18	100 377.47	2 150.24	36.26	13.17	101.16	105.78	3.12	10.99	33.22	3.13	2.85	19.04	0.18	17.33	0.09	16.43
19	98 374.03	2 820.97	8.27	1.04	0.59	14.65	0.76	0.00	5.70	1.22	0.43	12.06	0.14	8.48	0.00	1.58
20	80 290.52	2 251.08	9.25	0.84	1.42	18.43	1.26	1.85	6.55	2.96	0.80	22.73	0.15	16.78	0.00	4.75
21	95 468.27	2 744.23	17.36	1.27	0.55	17.36	0.71	3.05	3.30	0.75	0.84	14.25	0.13	5.40	0.00	1.84
22	126 460.21	3 700.43	6.39	0.50	0.45	11.66	0.70	19.92	3.51	1.07	0.59	9.65	0.13	7.57	0.00	1.43
23	123 769.46	3 452.73	58.16	3.97	1.85	38.56	1.16	18.36	6.76	3.69	0.95	29.40	0.15	19.55	0.02	3.36
24	100 800.43	2 830.99	24.91	1.80	1.47	22.87	1.35	0.00	7.87	2.03	0.81	19.54	0.17	12.01	0.00	3.45

2.6 形态砷含量测定 24 批样品按“2.2”项下方法制备供试品溶液^[13]，在“2.3”“2.4”项条件下进样测定，结

果见表 4，色谱图见图 1~4。

表 4 形态砷含量测定结果 (μg/g, n=2)

编号	AsB	As ³⁺	DMA	MMA	As ⁵⁺	编号	AsB	As ³⁺	DMA	MMA	As ⁵⁺
1	1.04	21.37	—	—	4.68	13	0.13	0.00	—	—	8.30
2	0.70	13.23	—	—	4.70	14	0.17	0.00	—	—	7.50
3	0.40	7.98	—	—	4.19	15	0.10	0.00	—	—	6.83
4	0.39	0.00	—	—	2.10	16	0.15	0.32	—	0.15	5.54
5	0.54	0.00	—	—	2.48	17	0.11	0.16	—	—	5.50
6	0.27	0.08	—	—	3.33	18	0.09	0.04	—	—	1.08
7	0.19	0.09	—	—	6.20	19	0.08	0.00	—	—	0.13
8	0.30	0.02	—	—	6.57	20	0.00	0.00	0.25	—	0.54
9	0.27	0.03	—	—	4.13	21	0.04	0.02	—	—	0.64
10	0.20	0.01	—	—	14.40	22	0.07	0.01	—	—	0.14
11	0.19	0.01	—	—	13.79	23	0.06	0.00	—	—	0.13
12	0.26	0.00	—	—	13.17	24	0.04	0.00	—	—	0.60

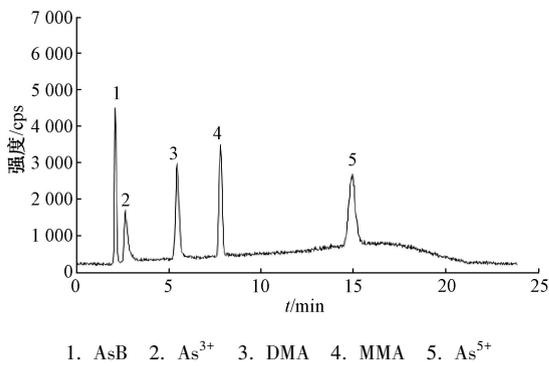


图1 对照品种形态色谱图

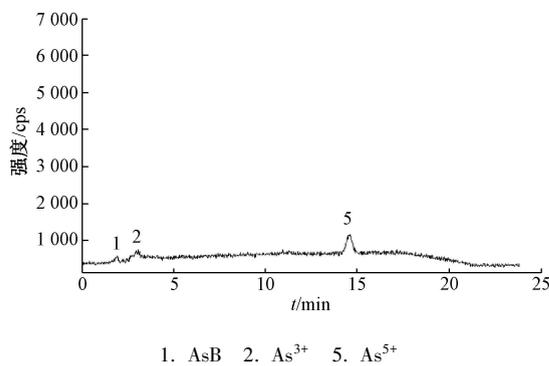


图2 二次开发新药砷形态色谱图

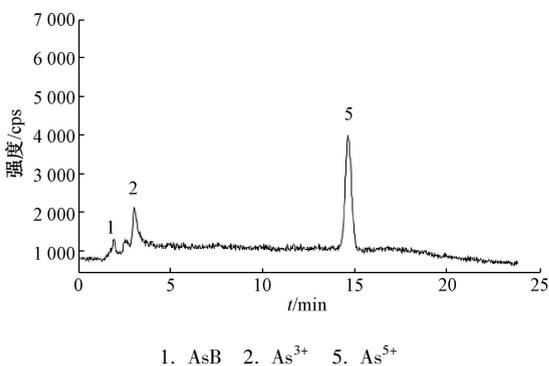


图3 传统胶囊砷形态色谱图

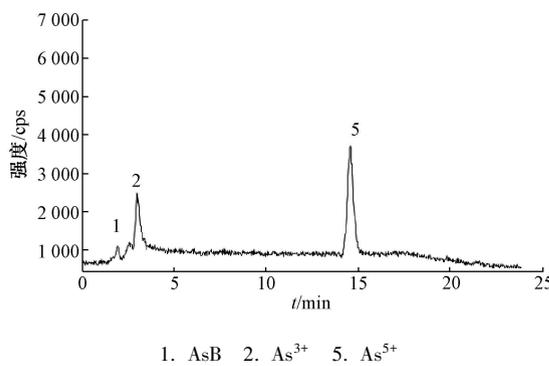


图4 改剂型(片剂)砷形态色谱图

软件进行聚类分析,结果见图5~6。

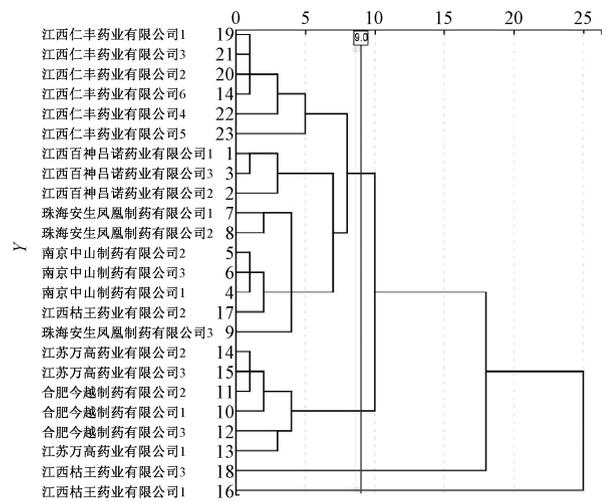


图5 金属元素含量聚类分析

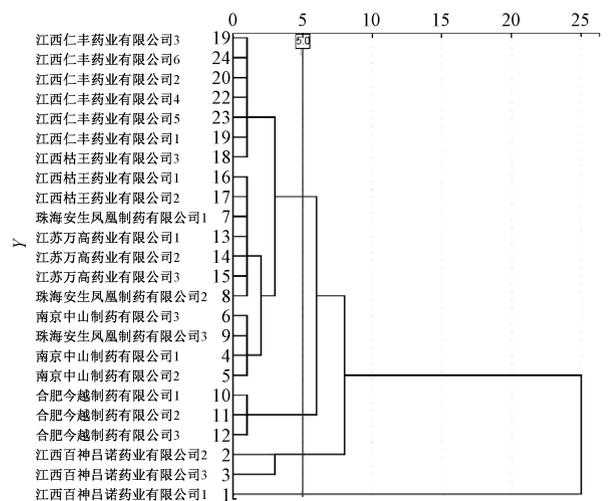


图6 形态砷含量聚类分析

图5显示,24批样品在判别距离为9.0时可分为4类。其中,第1类有16批样品,分别是江西百神昌诺药业有限公司1~3、南京中山制药有限公司4~6、珠海安生凤凰制药有限公司7~9的活血止痛胶囊,以及江西桔王药业有限公司17、江西仁丰药业有限公司19~24的活血止痛片,表明按照新药申报方法制备的制剂在药效上与其他方法生产者比较一致。

图6显示,24批样品在判别距离为5.0时可分为4类。其中,第1类有18批样品,分别是江西仁丰药业有限公司19~24、江西桔王药业有限公司16~18、江苏万高药业有限公司13~15的活血止痛片,以及南京中山制药有限公司7~9、珠海安生凤凰制药有限公司4~6的活血止痛胶囊,表明按照新药申报方法制备的制剂在安全性上与其他方法生产者一致,而且重金属含量更低。

3 讨论

自然铜(FeS₂)来源于等轴晶系黄铁矿的矿石,主要含二硫化铁,又名接骨丹,具有散瘀止痛、接骨疗伤功效。

2.7 聚类分析 为减少不同金属元素、形态砷之间的含量差异,尤其是降低高含量者对低含量者的影响,需要对相关数据进行标化。经过Z得分标准化后,通过SPSS 22.0

文献研究发现, 煅自然铜中的有益元素 Fe、Zn、Cu、Mn 等金属元素对骨骼的生长发育和骨折的修复等都有重要的作用^[14-16]。因此, 通过对制剂中的金属元素含量进行测定可部分评价制剂的有效性。

2015年版《中国药典》规定^[1], 活血止痛胶囊中重金属含量为含铅量不得超过 60 mg/kg, 含砷量不得超过300 mg/kg, 含汞量不得超过 12 mg/kg; 《中医药-中药材重金属限量》ISO 国际标准^[17]规定, 含铅量不得超过10 mg/kg, 含砷量不得超过 4 mg/kg, 含汞量不得超过3 mg/kg。含金属煅自然铜的新药活血止痛片经过二次开发后, 保留了有益金属元素, 去除含有毒的重金属元素, 在药效保留的基础上重金属含量显著下降, 达到了相关国际标准的要求, 表明新药二次开发可有效控制重金属含量, 显著提高活血止痛片的用药安全性。

我国含矿物药的中药制剂 [如含有雄黄 (As₂S₂) 的牛黄解毒片、安宫牛黄丸、六神丸] 等已广泛使用多年, 疗效确切, 但重金属含量超出国际标准, 大大限制了其使用。本实验结果可为上述药物的二次开发提供参考, 并为中成药质量等级评价体系的建立, “优质优价” 方案的实施提供帮助。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1292.
[2] Qi Y L, Li H, Zhang M F, et al. Autophagy in arsenic carcinogenesis [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2014, 66 (4): 163-168.
[3] 关 怀, 朴丰源. 砷神经发育毒性及机制研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2015, 31(4): 538-540.
[4] 牛晨谷, 张 莹, 周 晋. 无机砷甲基化及其毒性的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(24): 4954-4959.

[5] 吕 翔, 王佳佳, 邵 霞, 等. 砷元素形态分析和在中药研究中的应用进展 [J]. 中成药, 2017, 39 (8): 1679-1683.
[6] YBZ25142005~2009Z, 活血止痛片 [S].
[7] 范家文, 刘仕灵, 韦 对, 等. 中药中重金属检测的研究 [J]. 微量元素与健康研究, 2018, 35(5): 38-39.
[8] 鄢 星, 魏惠珍, 朱益雷, 等. 中药重金属研究概述 [J]. 江西中医药大学学报, 2017, 29(5): 116-120.
[9] 杨 江, 董小萍. 中药中重金属元素检测方法的研究进展 [J]. 中药与临床, 2014, 5(4): 46-49; 55.
[10] 张伟娜, 朱志新, 刘 洋, 等. 电感耦合等离子体质谱法测定中药中重金属含量 [J]. 吉林师范大学学报 (自然科学版), 2015, 36(4): 113-115.
[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版四部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 237.
[12] 赵桢熠, 倪凤燕, 陈彭月, 等. 以一致性为核心的中成药质量研究现状及优质评价新模式探讨 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3740-3748.
[13] 陈 露, 嵇 晶, 金佳颖, 等. HPLC-ICP-MS 测定海藻中 5 种砷形态的研究 [J]. 食品与发酵工业, 2020, 46(15): 270-275.
[14] 赵根华, 翁泽斌, 高倩倩, 等. 自然铜炮制前后促进骨折愈合作用及机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(4): 481-485.
[15] 张志杰, 蔡宝昌. 中药自然铜研究概况 [J]. 南京中医药大学学报, 2005, 21(1): 66-68.
[16] 张奋耿, 凌秋英, 叶泽亮, 等. 伤科接骨片对实验性家兔骨折模型血清微量元素含量的影响 [J]. 中医正骨, 2008, 20(5): 9-10; 79.
[17] International Organization for Standardization. ISO18664: 2015 Traditional Chinese Medicine-Determination of heavy metals in herbal medicines used in Traditional Chinese Medicine [S/OL]. <https://www.iso.org/standard/63150.html>.