

矿物药雄黄的结构与热稳定性研究

李 钢¹, 程永科¹, 黄长高¹, 李可人², 吴启南³

(1 南京师范大学分析测试中心, 江苏 南京 210097)

(2 南京师范大学化学与环境科学学院, 江苏 南京 210097)

(3 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210029)

[摘要] 用 X 射线衍射 (XRD)、扫描电镜 (SEM)、热重-差热分析 (TG-DTA)、等离子发射光谱 (ICP) 等对南京中医药大学的矿物药标本雄黄进行了物相结构、微量元素、热性能分析. 结果表明: 该雄黄标本主要物相为 α -雄黄 (α -AsS), 单斜晶系, 含有少量 α -石英 (α -SiO₂) 和雌黄 (As₂S₃), 及微量 Ca、K、Mg、Fe、Al、Pb 等元素, 表面自然结构为柱状或块状, 273.2℃ 时发生 AsS 由 α 型转变为 β 型的相变, 304.4℃ 时为 AsS 的熔点, 355.5℃ 时失重分解. 此项研究为矿物药雄黄的评价和安全用药提供了科学数据.

[关键词] 雄黄, X 射线粉末衍射, 扫描电子显微镜, 热重-差热分析

[中图分类号] O641, R282 [文献标识码] A [文章编号] 1001-4616(2008)03-0063-05

Analysis on the Mineral Chinese Medicine Realgar (Xionghuang)

Li Gang¹, Cheng Yongke¹, Huang Changgao¹, Li Keren², Wu Qinan³

(1 Analysis & Testing Center, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China)

(2 School of Chemistry and Environmental Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China)

(3 College of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract The realgar collected from Nanjing University of Traditional Chinese Medicine was tested with XRD, SEM, TG-DTA, ICP, etc. Its main composition, structure, trace chemical elements, thermodynamic characters were given. The results indicated that the main composition of the sample is α -AsS with monoclinic crystal system, and there are some trace elements of Ca, K, Mg, Fe, Al, Pb. The appearance of the sample is black and pillar when heated to about 273.2℃, α -AsS is translated to β -AsS, the melting point is about 304.4℃, and at about 355.5℃, the sample starts losing weight and decomposing. The tests provided scientific data for the evaluation and safety of the medicine.

Key words realgar, X-ray powder diffraction, scanning electric microscope, thermogravimetric-differential thermal analysis

雄黄 (Realgar), 别名黄石、石黄、熏黄、明雄黄、雄精、腰黄、鸡冠石, 是一种硫化砷矿石. 《吴氏本草经》中提到: 雄黄生山之阳, 是丹之雄, 所以名雄黄也. 雄黄矿石常呈橘红色, 条痕呈淡橘红色, 而由于所含杂质的多少及成矿时的环境不同, 雄黄的结晶程度不同, 因而颜色也有深有浅. 明代李时珍在《本草纲目》中把它列入石部金石类, 认为“纯净没有杂色, 其赤如鸡冠, 光明烨烨”的雄黄最好. 在自然界, 雄黄和雌黄常常共生在一起, 就像一对佳偶一样形影不离, 因此人们也称它们为鸳鸯石.

雄黄味辛、性温、有毒. 归肝、大肠经. 具有燥湿祛痰、解毒杀虫、截疟的功效. 适用于痈肿疔疮, 蛇虫咬伤, 虫积腹痛, 疟疾等症. 内服多入丸散用, 如著名中成药六神丸、安宫牛黄丸、牛黄解毒片、至宝丹、紫金锭等的处方中都有雄黄. 近年的研究发现, 雄黄有杀菌的作用, 其水浸剂对金黄色葡萄球菌、人体结核杆菌、变形杆菌、绿脓杆菌及多种皮肤真菌均有不同程度的抑制作用. 更加让人兴奋的是砷剂可以选择性地诱导肿瘤细胞的凋亡、分化. 用砷剂作用于慢性粒细胞细胞株时, 某些恶性淋巴细胞、多发性骨髓瘤细胞、胃癌细胞株等, 均有细胞凋亡现象, 尤其在治疗急性早幼粒细胞白血病方面, 雄黄表现出较好的疗效, 成为研究

收稿日期: 2007-12-03

基金项目: 江苏省高校自然科学基金研究计划 (05KJD350113, 2005191TS9B451) 资助项目.

通讯联系人: 李 钢, 副研究员, 研究方向: X 射线衍射分析. E-mail: ligangl@njnu.edu.cn

热点. 然而, 其中砷的毒性所致的急性、慢性或蓄积性中毒及其致癌、致畸、致突变等作用, 也日益受到关注^[1], 小剂量长期服用也会导致慢性砷中毒, 可引起恶心、呕吐和腹泻, 以贫血和体重减轻为主要症状, 出现多发性神经病变、砷角化病等, 并损害肝、肾. 因此雄黄的使用也须谨慎和控制. 为了给雄黄的安全用药和放心用药提供科学数据, 我们从南京中医药大学采集了雄黄标本样进行了测定.

1 实验部分

1.1 实验样品

矿物药雄黄样品由南京中医药大学标本室提供.

1.2 实验仪器

物相结构由日本理学公司 D/max-2500/PC 型转靶 X 射线衍射仪测定. 管压 40 kV, 管流 50 mA, Cu 靶, 石墨单色器, 狭缝宽度: $DS=SS=1^{\circ}$, $RS=0.15\text{ mm}$, 扫描速度: $3^{\circ}/\text{min}$; 扫描范围: $5\sim85^{\circ}$ (粗扫描), $10\sim45^{\circ}$ (精扫描), 研磨样品, 以硅标准样品校正仪器.

表面形貌图像与成分分析由日本 JSM-5610LV 型扫描电子显微镜和能谱仪拍摄与测定. 加速电压 20 kV.

微量元素采用美国 Leeman 公司 Prodigy 型全谱直读扫描光谱仪测定.

热分析采用美国 P-E 公司 TGA-7 和 DSC-7, 以 $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ 为参比物质, 升温速率 $10.0^{\circ}\text{C}/\text{min}$

2 结果与讨论

2.1 雄黄的物相结构

用定性物相分析的应用软件首先对雄黄试样的 X 射线衍射图进行数据处理, 包括平滑、背景扣除、 $K_{\alpha 2}$ 扣除, 寻峰. 将所得待测样品的衍射数据, 与内存的标准数据库卡片匹配. 图 1 为雄黄的 X 射线粉末衍射图谱. 上方为实验测得的 X 射线衍射图, 下方为计算机内存的 JCPDS 标准卡片线图. 由衍射峰数量、强度与标准线匹配情况可见, 主要物相为 As_2S_3 有少量的 SiO_2 和 As_2S_5 . 实验测得主要物相的 X 射线衍射八强线 (d 值 nm): $0.5413, 0.3177, 0.2728, 0.2926, 0.5742, 0.3052, 0.2988, 0.2955$ 与标准卡片 24-0077 标准八强线 (d 值 nm): $0.5411, 0.3164, 0.2722, 0.2925, 0.5728, 0.3048, 0.2983, 0.2943$ 一致. 所以该矿物药主要物相为 α 雄黄 (As_2S_3), 其晶体结构为单斜晶系, 空间群为 $P2_1/n(14)$, 晶胞参数为 $a=0.9324\text{ nm}, b=1.3534\text{ nm}, c=0.6585\text{ nm}, \alpha=90^{\circ}, \beta=106.43^{\circ}, \gamma=90^{\circ}, Vol=0.7970\text{ nm}^3, Z=16$ 需要说

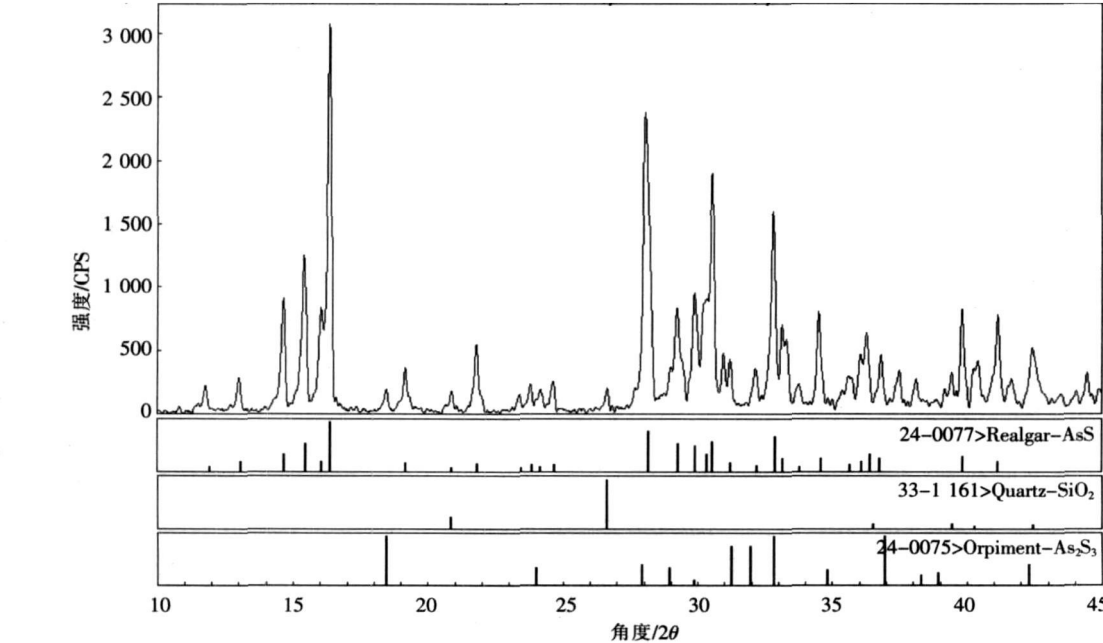


图 1 雄黄的 X 射线衍射图
Fig.1 The XRD pattern of Xionghuang

明的是,在文献中雄黄的分子式有写成 As_2S_2 的,有写成 As_4S_4 的,也有写成 AsS 的.虽然这 3 种写法中 As 与 S 原子个数比均为 1:1,实际上晶体结构是不同的.本实验测得的 AsS 是 α 雄黄, As_4S_4 是 β 雄黄^[2],而 As_2S_2 是烧黄^[2],现在 As_2S_2 的 JCPDS 卡片 (21-0805) 已被 AsS 的 JCPDS 卡片 (25-0057) 取代,即烧黄 As_2S_2 缩写为 AsS ,同一张 JCPDS 卡片 (51-0781) 现在也已将原 As_4S_4 缩写为 AsS ,虽然它们现在均已简写为“ AsS ”,且同属于单斜晶系,但晶胞参数是不同的. β 雄黄 As_4S_4 现为 AsS ,单斜晶系,空间群: $C2/c$ (15),晶胞参数: $a=0.9979\text{ nm}$, $b=0.933\text{ nm}$, $c=0.8886\text{ nm}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=102.56^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $Vol=0.8075\text{ nm}^3$, $Z=16$ 烧黄 As_2S_2 现为 AsS ,单斜晶系,空间群: $C2/c$ (15),晶胞参数: $a=0.992\text{ nm}$, $b=0.948\text{ nm}$, $c=0.891\text{ nm}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=100.83^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $Vol=0.8230\text{ nm}^3$, $Z=16$ 由此可见三者的差异.

2.2 雄黄的形貌

矿物药雄黄的形貌主要以块状结构为主,易碎,有裂纹.雄黄矿石按自然结构分为 3 种类型: ①块状矿石: 主要由雄黄构成.桔红色至猪肝色,质纯,含二硫化二砷 90% 以上,俗称“熟黄”. ②角砾状矿石: 主要由雄黄和少数雌黄胶结破碎岩石、角砾或充填于角砾中构成.含二硫化二砷 25% ~ 50%,俗称“夹子”或“夹块”. ③浸染状、星团状、细末状矿石: 雄(雌)黄浸染于矿石呈星团状、细末状,形成麻麻点点,含二硫化二砷 7% ~ 20%,俗称“麻子黄”^[3].

从扫描电镜图可见所测雄黄为一类,柱状或块状结构(图 2).

2.3 雄黄中微量元素

根据雄黄的化学组成,理论上含 As 为 70.1%, S 为 29.9%,但实际上往往含有一些杂质,这从扫描电镜能谱和等离子发射光谱实验证实.

从扫描电镜能谱分析(图 3)和等离子发射光谱分析(表 1)得出该雄黄样本除了主要元素 As 、 S 外还含有少量 Si 、 Ca 及微量元素 K 、 Mg 、 Fe 、 Al 、 Pb 等.雄黄里的毒性主要来自可能含有的杂质三氧化二砷(As_2O_3),其它如 Pb 也会对人体产生危害,产自湖南石门砷(金)矿床内的雄黄还含有微量的 Hg 、 Cu 、 Cd ^[4-5],因此需慎重用药.一些临床和实验研究发现,机体内某些微量元素的过量和缺乏可能是导致一些原因不明疾病的重要因素.通过对不同产地矿物药中微量元素的种类和含量进行测定,可以为研究矿物药的质量标准和药理等提供数据.另外,通过对矿物药主成分和微量元素的分析发现,某些地道药材与其普通药材相比较,其主成分并没有什么区别,只是微量元素的种类和含量有所不同,这也说明微量元素对药

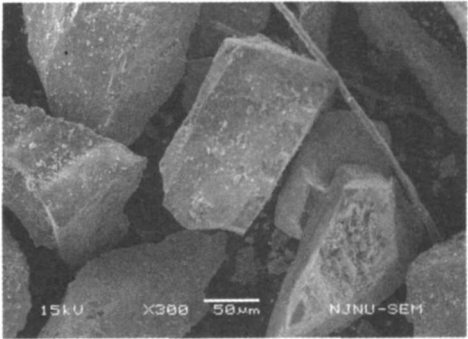


图 2 雄黄的扫描电镜图
Fig.2 The SEM pattern of Xionghuang

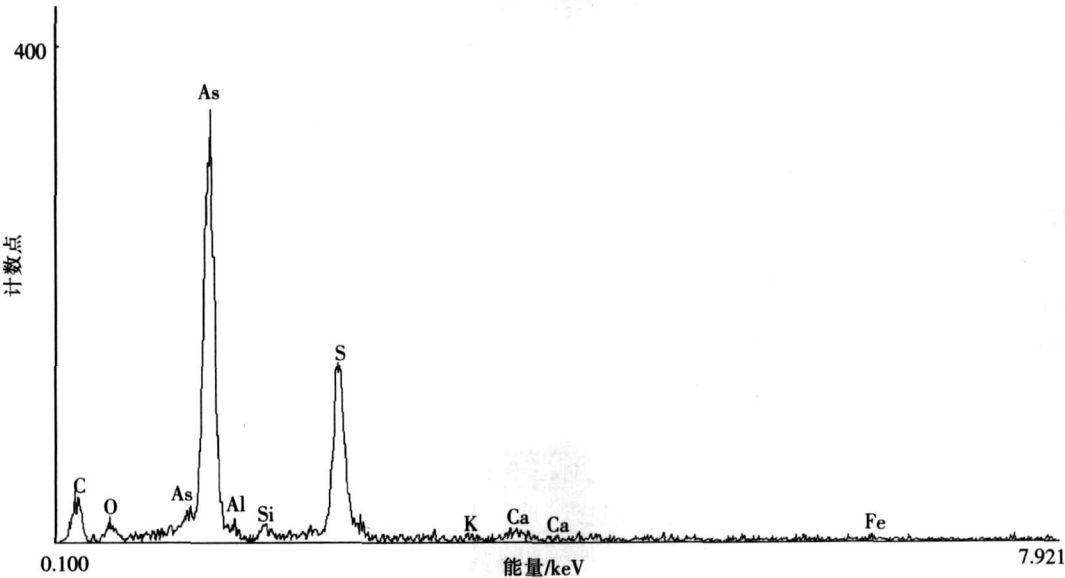


图 3 雄黄的电镜能谱图
Fig.3 The EDS pattern of Xionghuang

材质量有较大的影响.

表 1 雄黄中的微量元素含量 ($\mu\text{g/g}$)
Table 1 The content of trace elements in Xionghuang

待测元素	Zn	Ca	Mn	Fe	Cu	Mg	Cr	Cd	Pb	Al
含量	未检出	18.0	未检出	1.92	未检出	3.54	未检出	未检出	0.435	0.208

2.4 雄黄的热分析

热重分析图 (图 4 中 TGA) 表明矿物中药雄黄在 355.5℃ 的时候有个明显的失重分解过程. 雄黄的化学性质活泼, 长时间接受阳光照射就会碎成黄色粉末, 转变为雌黄 (As_2S_3). 雄黄在空气中遇热会与氧气反应, 生成三氧化二砷 (As_2O_3), 即俗称的“砒霜”, 因此自古便有“雄黄遇火毒似砒”的说法. 差热分析图 (图 4 中 DTA) 显示在 273.2℃ 和 304.4℃ 有 2 个放热峰, 前者应为相变峰 (文献值为 267℃), 即: AsS 由红色的 α 型转变为黑色的 β 型, 后者为 AsS 的熔点 (文献值为 307℃). 雄黄中 As_2O_3 含量的多少与炮制工艺密切相关, 故在雄黄的炮制过程中, 要控制好温度, 防止雄黄被氧化, 水飞后^[6]低温干燥, 最好采用阴干, 制粒过程中严格控制温度, 采用低温干燥^[7]. 另外雄黄作为原料购进时, 应对其 As_2O_3 以及 Pb 含量进行限度控制.

从以上分析结果来看, 矿物药雄黄主要含有硫化砷, 关于砷及化合物的作用及危害, 人们已经有了一定的认识, 毒性成分为砷, 特别是雄黄的氧化产物三氧化二砷 (本样品中未发现). 砷的毒副作用在肾脏可致慢性肾炎、急性肾功能衰竭, 在肾外可致胃肠炎, 中枢、脊髓和周围神经炎, 肝损害和皮疹. 含雄黄的中成药有许多是常用药, 如: 牛黄解毒片、牛黄消炎片、牛黄消炎灵胶囊、牛黄解毒丸、六神丸、安宫牛黄丸、牛黄清火丸等. 对这些常用药, 无论医者还是患者都因为熟悉它们的用途而忽视其潜在的毒性. 随着纳米技术的迅速发展, 人们开始了纳米雄黄的研究, 随着雄黄粒径的下降, 含药血清对肝癌 SMMC 7721 细胞的增殖抑制程度也加大, 对肿瘤细胞 S18Q 上皮细胞 ECV 304 等的细胞毒性和诱导凋亡作用呈现明显的尺寸效应, 对白血病 HL 60 和 K562 细胞均具有诱导凋亡和坏死的双重作用. 这说明雄黄在治愈癌症方面可能会有很好的应用前景^[8-10]. 但让大众了解中药治病与致病的两方面, 合理使用中药发挥其治病作用, 避免其致病作用, 是中医药分析者的责任. 临床上应用含雄黄的中药时应慎重, 不可长期服用, 特别是肝肾功能不正常者应慎用, 孕妇禁用.

矿物药雄黄的化学式为 AsS 现在国际粉末标准联合会 (JCPDS) 把 AsS 、 As_2S_3 、 As_4S_4 均统一缩写为 AsS 对应的卡片号分别为 24-0077, 25-0057 和 51-0781. 虽然均简写为 AsS 且同为单斜晶系, 但是三者晶胞参数是不同的. 所以, 在阅读相关文章时应注意加以区别. 本实验中测得的雄黄样品中主要物相 AsS 对应的卡片号是 24-0077, 晶体结构为单斜晶系, 空间群为 $\text{P}2_1/\text{n}(14)$, 晶胞参数为 $a = 0.9324\text{ nm}$, $b = 1.3534\text{ nm}$, $c = 0.6585\text{ nm}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 106.43^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $\text{Vol} = 0.7970\text{ nm}^3$, $Z = 16$. 烧黄 As_2S_2 现缩写为 AsS 对应的卡片号是 25-0057, 晶体结构为单斜晶系, 空间群为 $\text{C}2/\text{c}(15)$, 晶胞参数: $a = 0.992\text{ nm}$, $b = 0.948\text{ nm}$, $c = 0.891\text{ nm}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 100.83^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $\text{Vol} = 0.8230\text{ nm}^3$, $Z = 16$. As_4S_4 现缩写为 AsS 对应的卡片号是 51-0781, 晶体结构为单斜晶系, 空间群为 $\text{C}2/\text{c}(15)$, 晶胞参数为 $a = 0.9979\text{ nm}$, $b = 0.933\text{ nm}$, $c = 0.8886\text{ nm}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 102.56^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $\text{Vol} = 0.8075\text{ nm}^3$, $Z = 16$. 由此可见三者在晶体结构上的差异. 另外, 本实验试样中除主要物相雄黄 (AsS) 外, 还含有少量雌黄 (As_2S_3) 和石英 (SiO_2), 所以热分析图显示的相变点 273.2℃ 和熔点 304.4℃ 与文献值的 267℃ 和 307℃ 有一点差异. 再者雄黄在炮制过程中, 要控制好温度, 特别要防止雄黄被氧化.

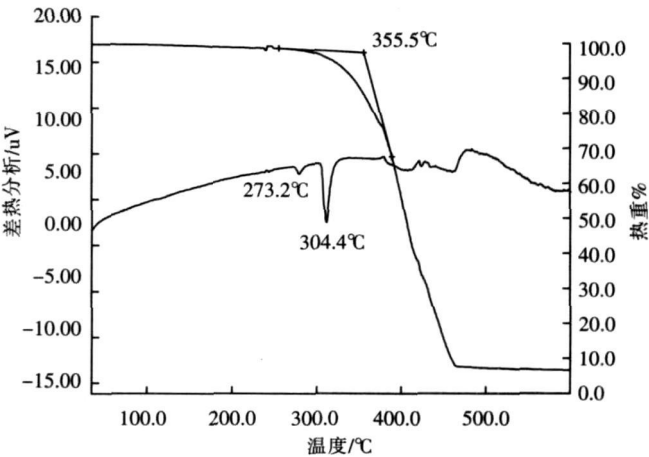


图 4 雄黄的热重和差热图
Fig.4 The TG & DTA patterns of Xionghuang

[参考文献]

- [1] 刘晓华. 雄黄的临床应用及其毒副反应 [J]. 中医药信息, 2003, 20(1): 20-21.
- [2] 田金改, 吕扬, 周俊国, 等. 矿物药雄黄及其伴生矿物的 X衍射图谱分析研究 [J]. 药物分析杂志, 1998, 18(2): 86-89.
- [3] 肖竺. 湖南石门雄黄矿物药材特点与开发利用研究 [J]. 湖南中医药导报, 2000, 7(6): 15-16
- [4] 熊先孝, 刘昌涛. 湖南石门砷(金)矿床中雄黄的矿物学研究 [J]. 岩石矿物学杂志, 1998, 17(4): 378-384
- [5] 全燕, 张英军, 李先荣. 湖南石门雄黄的研究 [J]. 中国中医药科技, 1997, 4(5): 286-288
- [6] 刘波, 李宪洲. 矿物药炮制现状浅析 [J]. 世界地质, 2002, 21(3): 263-265
- [7] 田小藕. 谈雄黄及其用量 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 9(13): 46-47.
- [8] 潘炳力, 徐凌云, 杨祥良. 雄黄抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中药材, 2004, 27(3): 226-229.
- [9] 王晓波, 张治然, 袁荣刚. 雄黄等砷剂治疗白血病的机理及临床应用 [J]. 解放军药学报, 2003, 19(2): 129-132
- [10] 詹秀琴, 赵凤鸣, 郭立玮. 超细微粒径雄黄的药代动力学研究及抑瘤作用比较 [J]. 实用中医药杂志, 2006, 22(7): 397-399.

[责任编辑: 顾晓天]