

中药重金属研究概况

★ 罗晓健^{1*} 孙婷婷² 高丽丽² 肖志强² 辛洪亮² 杨世林² (1. 中药固体制剂国家工程中心 南昌 330006; 2. 江西中医学院 南昌 330006)

关键词: 中药; 重金属; 危害性; 净化技术; 综述

中图分类号: R 284 文献标识码: A

中药是中华民族瑰宝。因其具有疗效独特、毒副作用小、资源丰富等优点,越来越受到人们的重视。但由于某些处方中含有矿物类药物,或在中药材的栽培、加工、贮存以及生产炮制等过程中受到不同程度的重金属污染,影响其安全性。特别是20世纪90年代以来发生的多起“中药重金属超标事件”,成为国际医药市场的敏感话题,使我国的中药出口受到了较大的影响。目前,中药中重金属成为国内外关注焦点问题,已受到政府和医药科技人员的高度重视。本文就中药中重金属的研究现状作一综述。

1 重金属对人体的危害

1.1 中毒机理

重金属指在实验条件下能与硫代乙酰胺或硫化钠作用显色的金属杂质^[1],一般包括铅(Pb)、镉(Cd)、铬(Cr)、铁(Fe)、铜(Cu)、锌(Zn)、镍(Ni)和钨(W)等。重金属进入人体后不再以离子的形式存在,而是与体内有机成分结合成金属配合物或金属螯合物,从而对人体产生毒害。机体内很多重要物质如蛋白质(氨基酸)、核酸等都可以与重金属离子发生反应。如蛋白质(或多肽)中氨基酸的羧基和氨基构成的配位基,以及组氨酸的咪唑核的氮原子、半胱氨酸的巯基以及酪氨酸中的羟基一起与重金属结合成复杂的金属螯合物。尤其重要的是重金属与巯基具有特别强的反应性,反应的结果使许多以巯基为活性基团的酶丧失活性。重金属还可以通过酶的非活性部位结合而改变活性部位的构象,或与辅酶(基)作用的金属发生置换反应,致使酶的活性减弱甚至丧失,从而表现出毒性^[2]。核酸分子的嘌呤碱基(鸟嘌呤和腺嘌呤)中的氮原子、羟基或氨基,也极易与重金属起反应。重金属与核酸结合后,会引起核酸立体结构的变化和碱基的错误配对。这种核酸的参与就会影响细胞的遗传,并有可能使机体发生畸变或致癌。刘德军^[3]认为汞可以与血浆蛋白中的巯基结合,亦可以与尿中的半胱氨酸的结合,对肾脏的损害最大,作用于近端肾小管细胞的线粒体和胞浆中的线粒体,使肾组织中多种酶受损害,还可以与机体组织中的蛋白质结合,使组织坏死。此外,儿茶酚胺、维生素、激素等可与重金属离子发生反应,丧失或改变原来的生理生化功能而引

起机体病变。

1.2 中毒症状

不同重金属作用于人体不同系统或部位,表现的中毒症状不同。铅对神经系统、消化系统和造血系统等都有毒性作用,表现为心慌、恶心、呕吐、黄疸、全身肌肉震颤等,病情严重者可导致中毒性肾病、急性肾功能衰竭、铅毒性脑病、铅毒性瘫痪等^[4];镉可抑制肝细胞线粒体氧化磷酸化过程,使组织代谢发生障碍,对人有致畸、致癌、致突变作用;铜、铁、锌等是人体必需的微量元素,但是它们在体内蓄积一定量或价态改变也会产生很强的毒性,如较高浓度的铜具有溶血作用,能引起肝、肾良性坏死;另外,汞易与巯基、氨基、羧基、嘌呤基等结合,改变细胞的通透性,从而破坏细胞基本功能和代谢^[5]。中毒较轻者表现为口腔溃疡,牙龈肿烂,口臭流涎,四肢挛急等;较重者口中可闻金属味,剧烈腹痛,血压下降,休克等,常因肠道粘膜坏死,肾坏死或循环衰竭而死亡^[4]。

1.3 制剂中重金属限量标准

鉴于重金属对人体的严重危害,世界卫生组织(WHO)明确规定重金属人体吸收基线值,即短期可耐受1周摄取量铅为3 mg、镉0.4~0.5 mg、汞0.3 mg。此外,许多国家对于重金属含量都有自己的限定标准,且每个国家侧重点有所不同。如:新加坡等东南亚国家规定中药中重金属含量:铜<150 mg·kg⁻¹、汞<0.5 mg·kg⁻¹、铅<20 mg·kg⁻¹;德国则规定镉<0.2 mg·kg⁻¹、铅<5 mg·kg⁻¹、汞<0.1 mg·kg⁻¹。美国禁止含有汞、铅、朱砂成分的中药进口^[6];加拿大对中药材和中成药汞、铅等重金属的含量提出了严格限制;日本禁用朱砂,《日本药局方》中收录的药品品种,纯度试验要求重金属在50 mg·kg⁻¹以下^[6]。我国开展重金属限量标准的研究工作较晚,对大多数中药来讲,目前尚未制定明确、统一的国家限量标准,因此在研究过程中缺乏统一的参考标准。2001年7月1日,中华人民共和国对外贸易经济合作部发布了《药用植物及制剂进口绿色行业标准》,其中规定了重金属限量指标:铅≤5.0 mg·kg⁻¹,镉≤0.3 mg·kg⁻¹,汞≤0.2 mg·kg⁻¹,铜≤20.0 mg·kg⁻¹,重金属总量≤20.0 mg·

* 通讯作者:罗晓健,教授, Tel: (0791)7119619, E-mail: luoxj98@126.com

kg⁻¹。

2 中药中重金属的来源

2.1 处方性重金属 以治疗为目的,在处方中加入了重金属的矿物药,如朱砂(含 HgS)或含此类矿物药的成方制剂,如安宫牛黄丸、磁朱丸、天王补心丹等,应用不当往往引起不良反应,国际上常以重金属含量“超标”为借口设置种种进口限制^[7]。曹治权^[8]研究了牛黄清心丸中汞的存在状态及其与有机成分形成的配合物与毒性的关系,在组方中找到了有拮抗汞毒性的有机化合物(半胱氨酸及其它化合物)存在,由于它们能和汞反应形成配合物,从而降低了汞的毒性。中药中重金属元素和有机成分的配合作用是改变其生物活性的主要方面。形成配合物后,其生物活性可以具有原来两种成分的生物活性,可以提高某一成分的生物活性或降低其毒副作用,也可以产生两者所不具备的新的生物活性。此研究结果引起了许多学者的关注。

2.2 非处方性(外源性)重金属污染 本身不含重金属的常用中药,由于种植生境、炮制加工、储藏、运输及制剂生产过程等因素导致重金属污染,对于非处方性的污染则应严格控制。

2.2.1 土壤 中药材生产最基本的因素是土壤,土壤为植物生长提供矿质营养和有机营养的基质。重金属是构成地壳的物质,并不断地在自然环境中迁延运动。由于不同的产地具有不同的生态环境,因此土壤中重金属含量对中药材中重金属元素的含量有着直接的关系^[5]。张晖芬^[9]等对党参等 5 种生长周期长的补益药材中有害重金属含量测定发现:一些药材如山西、四川党参、黄芪的铅,浙江党参的镉、汞等含量超标,长期服用可能在体内蓄积。李萍^[10]等对不同产地贝母的重金属铜、铬、铅等进行了研究,结果表明不同产地贝母铜的含量最大相差 6 倍,铬含量相差 40 倍,铅含量相差 5 倍;吴适缘^[11]等对凉山虫草和冬虫夏草的重金属进行分析比较,结果表明,两种虫草的铜、铬、铅含量差异不大,而凉山虫草的镉含量比冬虫夏草的含量高 10 倍以上。

2.2.2 药用植物自身的情况 植物在进化层次、个体发育生理代谢等方面是有差异的,金属元素在植物体内以多种方式参与活动,植物按自身特定比例主动吸收不同的金属离子,对某种元素具有生物富集能力。植物在主动吸收的同时,对土壤中富集元素也会相应的非选择性吸收(被动吸收)^[5]。如海州香薷(*EZsholtzia splendens* Nakai ex F. Maekawa)是我国长江中下游地区废铜矿石堆上常见的优势植物,对铜有较高的耐性和强蓄积能力^[12]。同种中药材不同药用部位重金属含量存在差异。谢晓梅^[13]等探查夏枯草、薯蓣中铅、镉、汞在其药用植物不同部位的分布,结果发现夏枯草和薯蓣不同部位都含有铅、镉、汞,其中叶受铅和汞的污染最为严重;镉主要贮存于两种植物的根部;果穗中重金属含量分布最低。贡瑞生^[14]等对山东瓜蒌的皮和去皮后的铜、钴、镍等进行了分析比较,结果发现山东瓜蒌的皮和去皮后的重金属含量存在明显差异;秦俊法^[15]等对秦当归不同部位的重金属作了比较分析,发现秦当归头中铜、锰含量是归身或归尾的 1.5~6.8 倍,归尾中的铁含量高,为归头或

归身的 1.5~2 倍。

2.2.3 仓储及炮制加工的污染 中药材仓储过程中,为防治霉变、虫害和鼠害,使用含有重金属元素的仓储熏蒸剂,从而导致中药材的重金属污染。此外,在加工炮制及制剂过程中,由于辅料或容器含有重金属元素也可能造成污染。顾兴平^[16]等对川附子炮制前后重金属的含量和浓度的变化研究发现,炮制品的铜等的含量增加与炮制用水有关,甚至炮制容器中的重金属也可造成重金属污染。刘守廷^[17]等对杜仲及其炮制品重金属分析表明,杜仲炮制品的铜含量由 50.1 ppm 上升到 112 ppm。

另外,在植物药材生长过程中,工业“三废”和施用的农药、肥料,也是中药的重金属污染的重要途径。

3 重金属净化技术的研究

对于中药中的重金属污染问题,国内外提倡栽培出无污染的绿色中药材,如马传丽^[18]等将 EM (Ecological Microorganisms 世纪生态菌)生物技术用于三七栽培,使三七中的有毒重金属含量大大降低。但无公害中药材的栽培是一个长期的、比较复杂的过程,因此,对中药中重金属净化技术的研究,引起了许多专家和学者的关注。

3.1 超临界 CO₂ 络合技术 超临界 CO₂ 络合萃取(SCCE),是将络合反应与 SFE 结合形成的一门新型的萃取技术。利用络合剂与带电的离子通过配位键生成电中性的、稳定的、易溶解于超临界流体的络合物,经传质进入超临界流体相而与原基质分开的一种分离方法。超临界流体萃取最常用的流体体系是 CO₂,使得该技术具有萃取速度快、萃取率高、生物兼容性好、萃取温度较低,不会引起药物的损害和有效成分的损失、无毒无害,不会对药材引起二次污染等优点。崔洪友^[19]等研究了超临界络合萃取去除中成药中的铅、汞、砷、铜等的络合萃取的动力学,表明萃取时间是影响超临界络合萃取中成药中痕量重金属的一个重要因素;重金属离子的浓度控制着络合反应进行的速度,萃取过程为络合反应控制过程,从而有利于确定最佳工艺条件。赵春杰^[20]等以二乙基二硫代氨基甲酸钠为络合剂,利用超临界 CO₂ 萃取技术净化补益类药材黄芪中重金属,获得了重金属低含量(净化率达到 85% 以上)的中药材,而药材中的有效成分的相对含量变化不显著(损失低于 5%)。李琼^[21]等采用 ICP-MS 测定在不同的萃取条件下(萃取压力、温度、配合剂和萃取时间等)橘红中重金属的含量,探讨这些条件对超临界 CO₂ 萃取橘红中重金属含量的影响。结果在样品为 10 g 时,萃取压力 25 MPa,温度 60 ℃,配合剂二乙基二硫代氨基甲酸钠(NaD₂DC)用量 2 g,萃取时间 3h,夹带剂乙醇用量 10 ml,萃取后药材中重金属含量显著下降,可达到美国 FDA 标准,为降低中药材中重金属提供了一条新的思路和研究方法。

3.2 大孔螯合树脂法

大孔树脂虽对金属离子具有一定的吸附作用,但选择性不高,所以目前还很少有将大孔树脂直接运用于处理中药中过量金属的报道。螯合型大孔树脂利用负载于大孔树脂上的某些高分子(如壳聚糖等)在比较宽的 pH 范围内与重金属离子有较强的螯合作用,可以比较完整地保留中药提取液的

有效成分的同时,将过量重金属方便地去除。王先良^[22]等先对中药粗提物进行乳化和调节 pH 值,将其分别过 3 种大孔螯合树脂(D401,D402,D001)柱,进而测定处理前后的中药粗提物中的重金属(Cu,Pb,Cd,Hg 等)和有效成分类黄酮的含量。结果表明,经 D401 和 D402 处理后,中药粗提物中的重金属含量显著降低,而黄酮类成分含量变化很小。故树脂 D401 和 D402 可以用于中药粗提物中超标重金属的处理,并可以保持有效成分和避免引入新的杂质。

3.3 絮凝法

该法是在中药水提液中加入一种澄清剂(如甲壳素及其衍生物),以电中和及吸附架桥的方式除去溶液中的粗粒子,达到分离纯化的目的。这种方法可以用来去除中药中的重金属。张彤^[23]等采用原子吸收分光光度计对壳聚糖澄清后的中药水提液中的锌、锰、钙、铅等元素进行含量测定。结果表明,壳聚糖澄清工艺与醇沉工艺相比,对重金属元素铅有一定的去除作用,同时能比较有效的保留锌、锰、钙等人体所需的微量元素。

4 小结

目前,中药中的重金属问题已经受到了人们的高度重视,但仍存在许多不足:对于本身含重金属类中药的药效、毒理及药代动力学等方面的研究报道较少,此类中药的作用特点和安全性等临床研究还需要进行深入的探讨;对于中药中的重金属含量,目前尚无统一的限量标准,这要求我们在考察重金属含量的同时,也应当考察它们的存在状态与生物活性和毒性的关系,以及人体吸收、代谢、排泄的过程,从而揭示重金属元素的作用实质,制定出具有中药特色的重金属限量标准。

此外,中药重金属的质量控制应贯穿于种植生境、炮制加工、制剂、储藏、运输等全过程,不断探索新的净化方法或对已有的方法进行改进,以保留中药中有效成分的同时尽可能的降低重金属的含量为原则,提高中药用药安全性,使祖国医药为人类防病、治病发挥更大的作用。

参考文献

- [1]国家药典委员会. 中国药典[S]. 北京:化学工业出版社,2005.
- [2]柴元武,宫静. 重金属对人类健康的影响[J]. 固原师专学报(自然科学版),2002,23(6):19.
- [3]刘德军. 含汞矿物药的毒性及使用注意[J]. 时珍国药研究,1991,2(4):192.
- [4]李曼玲,冯伟红,刘君英,等. 含重金属中药制剂的临床药理及毒性综述[J]. 基层中药杂志,2000,14(6):49.
- [5]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.
- [6]美、加、日等国家禁止使用销售的中药品种[J]. 中医药国际参考,2005,5:5.
- [7]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.
- [8]曹治权. 中药药效的物质基础和作用机理研究新思路(二)[J]. 上海中医药大学学报,2000,14(1):36.
- [9]张晖芬,赵春杰,倪娜. 5 种补益类中药中重金属的含量测定[J]. 沈阳药科大学学报,2003,20(1):8.
- [10]李萍,徐国钧,金蓉蓉,等. 中药贝母类的研究 XI. 28 种元素分析. 中国药科大学学报,1990,21(2):127.
- [11]吴适缘,曹洪民,尹光华,等. 凉山虫草与冬虫草中的微量元素的比较. 中药通报,1988,13(10):40.
- [12]姜理英,石伟勇,杨肖娥等. 铜矿区超量积累 Cu 植物的研究. 应用生态学报,2002,13(7):906.
- [13]谢晓梅,汪电雷,郑荣庆,等. 夏枯草和薯蓣不同部位铅镉汞的含量分析[J]. 安徽中医学院学报,2002,21(5):47.
- [14]贡瑞生,张黎明,郑建科. 山东瓜蒌氨基酸及微量元素的分析[J]. 中国中药杂志,1989,14(6):43.
- [15]秦俊法. 当归头、身、尾中的金属元素测定[J]. 上海中医药杂志,1982,(1):46.
- [16]顾兴平,顾永祚,胡明芬,等. 中药川附子微量重金属元素的分析研究[J]. 四川环境,2002,3(7):6.
- [17]刘守廷,关雄俊,李献萍. 杜仲及其炮制品某些微量元素含量比较[J]. 中国中药杂志,1989,14(10):20.
- [18]马传丽,张平. 三七无公害栽培[J]. 云南农业,2002,2:18.
- [19]崔洪友,王涛,关艳芬,等. 重金属的超临界络合萃取动力学[J]. 化工学报,2001,52(9):829.
- [20]赵春杰,张晖芬,陈静,等. 黄芪中重金属超临界 CO₂ 净化技术研究[J]. 沈阳药科大学学报,2004,21(5):381.
- [21]李琼,梁成满,吴婷,等. 超临界 CO₂ 萃取法去除橘红中重金属 Cu、As、Pb 的研究[J]. 中草药,2006,37(7):1005.
- [22]王先良,王小利,徐顺清等. 大孔螯合树脂可用于处理中药重金属污染[J]. 中成药,2005,27(12):1376.
- [23]张彤,徐莲英,蔡贞贞. 壳聚糖澄清剂对中药水提液中锌、锰、钙及重金属元素铅的影响[J]. 中成药,2001,23(4):243.

(收稿日期:2007-09-14)

《江西中医药》征订启事

《江西中医药》创刊于 1951 年,是新中国创办最早的中医药杂志,也是第一批进入中文核心期刊的中国医药类核心期刊,并被多家知名权威检索期刊及数据库确定为固定信息源。五十多年来,《江西中医药》发表了数以万计的优秀论文,一大批中医药学者就是从这里走向成功、走向成名的。21 世纪,《江西中医药》迎来了更大的发展机遇,2002 年评为华东地区优秀期刊、江西省优秀期刊,2004 年评为全国高校优秀期刊。2003 年成功改为月刊,赢得了更多读者的青睐。本着“面向临床,面向基层,坚持传统,注重实用”的办刊思路,我们进一步充实内容,调整栏目,使文章更具可读性、实用性、信息性,以满足读者的需要。

《江西中医药》(ISSN 0411-9584,CN 36-1095/R)为月刊,国内外公开发行。国内邮发代号为 44-5,国外代号为 BM1012。每期定价:4.80 元。