

浅议中药及其重金属元素的作用机理

Discussion on the mechanism of action of TCM and its heavy metal elements

王辉珠

(会宁县人民医院, 甘肃 会宁, 730700)

中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2012) 21-0030-02

【摘要】 中药中重金属元素的研究近几年发展迅速, 引起了国内外广大学者的重视。这一新兴的边缘学科已取得了很多的有益成果, 通地对中成药重金属元素状态的研究, 有助于我们发现中成药及其重金属元素的作用机理, 从而为我们进一步提高疗效, 降低毒性, 开发新药提供了机会。

【关键词】 中药; 重金属; 作用机理

【Abstract】 The research of TCM and its heavy metal elements developed rapidly in recent years, that attracted the attention of the majority of scholars at home and abroad. This emerging interdisciplinary has achieved many useful results, through studying TCM heavy metal elements state, and help us to discover the mechanism of action of TCM and its heavy metal elements, so as to further improve the efficacy and reduce the toxicity, to provide the opportunity.

【Keywords】 TCM; Heavy metals; Mechanism

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2012.21.012

1 含重金属类矿物药的应用历史

在我国安阳出土的 3000 多年前商代的甲骨文中, 就载有朱砂, 据考证这是公元前 1566~1120 年间的古物。这证明早在公元前 1000 多年我国古代劳动人民就利用过朱砂。在长沙马王堆出土的我国现在发现的最古医书《五十二病方》中, 记载了 21 种矿物药, 其中包括雄黄。《五十二病方》据考证可能是公元前 1000 年左右西周时代的产物。它不但记载了这么多矿物药, 还有以矿物药组成的方剂。《山海经》是我国古供书籍之一, 据考证是春秋时代的作品, 其中记载矿物药 4 种, 有朱砂、砒霜等。世界上第一部本草书《神农本草经》(公元前 1 世纪) 记载了矿物药 46 种, 并分上中下三品。其中有关于汞制(水银、轻粉、朱砂)和砷剂(砒石、雄黄、雌黄)的记载。

《雷公炮炙论》对药物的采集、加工、修治一直指导着药物的加工炮制, 是我国医史上最早的一部制药专著。此时就知道矿物药炮炙加工中的煅和水飞法。这些炮制方法可以提高有效微量元素的含量, 降低有毒微量元素的含量。

宋代(公元 1076 年)的“太医局卖药所”是世界上最早的药局。在唐·王焘的《外台秘要方》中, 矿物药朱砂、雄黄等已见于方剂中。

明代缪希雍的《神农本草经疏》中有矿物药 253 种, 而李时珍(公元 1518~1593 年)著的《本草纲目》, 更是集前人之大成。书中共收集 1892 种药物, 而矿物药则发展到 355 种, 并且都有比以前更详细的记载和论述。

清朝以后至新中国成立前, 有关重金属类矿物药的研究处于停滞阶段。新中国成立后, 特别是近十几年, 有关重金属类矿物药的研究日趋深入和广泛, 正在引起广大医药研究者的关注与重视。

2 含重金属类矿物药对医学的贡献

我国矿物药的发现和应用, 可以追溯到原始社会末期, 人们从煮盐的过程中发现盐水明目, 芒硝泻下, 从冶炼过程中发现再辉硫黄壮阳, 水银杀虫。《神农本草经》中有矿物药 46 种, 分上中下三品, 此时已经指出药物的相使、相须及相畏、相反

作用, 也就是现代所产的协同和拮抗作用。《神农本草经》中有石胆, 即胆矾“主明目, 目痛, 金疮, 诸痢症, 女子阴蚀痛, 石淋, 寒热, 崩中下血, 诸邪毒气”的记载, 有关铅类矿物药的功能, 《神农本草经》载“铅丹, 味辛, 微寒, 主吐逆胃反, 惊痫癫狂, 除热下气”。认为朱砂“养精神, 安魂魄, 益气, 明目”, 雄黄“主寒热, 鼠瘻, 恶疮, 疽痔, 死肌, 杀百虫毒”。由此可见, 2000 多年前, 我国人民就对含重金属类矿物药有了如此深刻的认识, 并用于治疗疾病。明代医药学家李时珍, 用 30 年时间, 积累和总结了劳动人民同疾病作斗争的经验, 写成了医药学巨著《本草纲目》。它概括和总结了我国 16 世纪以前历代的药学理论和实践经验, 并发展到一个新的高度, 达到当时世界先进的医药科学水平。其中收载矿物药 355 种, 对含重金属类矿物药的功能主治, 毒性大小, 临床应用均有了进一步的认识。

3 中药中重金属元素存在状态研究

随着人类对微量元素认识的不断深化, 微量元素的作用也已成为人们进一步研究探讨中医药学的一个新观点。中药中重金属存在状态: 本文所讨论的重金属元素存在状态, 当是一个广义的概念。微量重金属状态主要指游离态和配合态。重金属元素不同存在状态与生物活性的关系: 中成药中重金属元素的生物活性只有在其被人体吸收后才能表现出来。重金属元素的存在状态首先直接影响了它在人体的生物利用度, 从而对人体的机能产生程度不同的作用, 表现为人体有益或有害。牛黄解毒片、六应丸、喉症散等相当一部分中成药中都含有雄黄(以硫化砷 As_2S_3 为主要成分), 雄黄含砷量很高, 而砷是一种剧毒物质。

影响重金属元素存在状态的因素: 中成药制剂工艺是影响其重金属元素存在状态的重要因素。同一处方的药物, 剂型不同, 其微量元素存在状态及含量也会有所不同。以八珍方为例对不同制剂的微量元素含量进行了测定, 结果表明对同一元素, 蜜丸中含量很高, 其次为汤剂、冲剂、口服液。造成上述现象的原因在于制剂工艺。丸、散剂多含有大量的原药材料末, 微量元素损失较少, 状态受到影响也较小, 而经过了水或醇处

理后的液体剂型,微量元素则会有较多变化或损失。在制剂过程中的一系列反应,如络合作用的产生等,影响了重金属元素在制剂中的存在状态、溶出率,从而直接影响了制剂的生物活性。

重金属元素存在状态研究的定义:研究中成药中重金属元素存在状态是揭示其生物活性的核心和关键,只有通过研究探讨重金属元素发挥药效或不良反应的机理,才能进一步地去利用其治疗疾病或降低毒性。现在随着科学的发展和研究的深入,已有许多成功的例子。如:铜与芦丁本身对癌细胞并无杀伤作用,但是芦丁和铜的络合物对癌细胞的杀伤作用却较大。又如:硒是一种稀缺元素,近年来人们发现硒和人体有密切关系。一方面,硒及其化合物都是剧毒的,硒的氢化物毒性更强,长期大量吸入,可引起急性和慢性中毒,如肝大,对细胞代谢氧化也有抑制作用。另一方面,硒又有营养价值和特殊功能,是谷胱甘肽过氧化酶的组成部分,是人类必须的微量元素之一,可以对抗各种金属的毒性,对抗化学致癌,保护放射性造成的损失。最近又发现硒是具有生命功能的酶系统蛋白的关键成分。人们因此研制出硒酵母,既降低了毒性,又可用于防癌。

(上接 29 页)

强激光解吸离子化飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)技术是一种全新的蛋白质组学研究手段,具有高通量、快速、敏感等特点,可在少量生物粗样本中同时发现多个低丰度的未知标记物^[9],其原理是利用经过特殊处理的固相支持物或芯片的基质表面,制成蛋白芯片。根据蛋白质生化特性不同,选择性地对待测生物样品中捕获配体,将其结合在芯片的固相基质表面上,利用激光脉冲辐射使芯片表面的分析物解析成带电离子。质荷比不同的离子在电场中飞行时间不同,据此绘制出质谱图,检测结果经过软件处理后可直接显示样品中各种蛋白质的相对分子质量、含量等信息,可将正常人或某些疾病患者的蛋白质指纹图谱甚至基因库中的指纹图谱进行相互对照比较,从而发现和捕获到疾病中新出现的特异性相关蛋白质及标志物^[10-11]。

本研究利用 SELDI-TOF-MS 技术,检测肝癌不同中医证型患者的血清蛋白质谱,将血清蛋白质谱建立数据库,利用软件分析不同中医证型肝癌患者血清蛋白质谱间的差异,结果发现不同中医证型肝癌患者血清蛋白与健康对照组比较均有不同差异的蛋白质峰,说明这些差异蛋白质可以作为鉴别不同中医证型的血清蛋白质生物学标记。但对于 SELDI-TOF-MS 技术来说,每个 M/Z 值对应的可能是很多分子量相近的多肽,因此不能对体液蛋白质进行鉴定^[12],故该蛋白质的结构、功能及是否是已知蛋白等均不清楚,需要在下一步的实验中结合双向凝胶电泳(2-DE)等技术予以解决。

总之,运用 SELDI-TOF-MS 技术对不同证型肝癌的的蛋白质组学进行研究,探寻不同证型的相关性蛋白质,可为肝癌中医辨证的客观化提供定量化、客观化蛋白质组学依据。利用蛋白质组学、生物信息学技术,结合统计学的比较分析,建立肝癌证型特定的蛋白质数据库,探索证型、蛋白质组学之间的关系,制订出标准参照物,从而确立一个中医辨证蛋白指纹图谱诊断模式,使得肝癌的辨证分型具有客观性、准确性及重复性,必将极大地推动肝癌中医辨证客观化的发展。

总之,通地对中成药重金属元素状态的研究,有助于我们发现中成药及其重金属元素的作用机理,从而为我们进一步提高疗效,降低毒性,开发新药提供了机会。中药重金属研究尤其对有毒重金属的存在状态研究才刚刚开始,笔者认为如果按前述指导原则和方法论进行工作,尤其在我们所提出的重金属元素的正确研究思路和中药有效化学成分配位化学学说指引下,重金属元素的研究必将逐步深入,不断取得丰硕成果,为中医药做出更大贡献。

参考文献:

- [1]刘冬莲.中草药及其生长土壤中 6 种重金属元素含量相关性初探[J].理化检验(化学分册)杂志,2010(7)
- [2]高学敏.中药学[M].北京:人民卫生出版社,2000

作者简介:

王辉珠, 药师。

编辑: 王艳娟 编号: EA-12080475 (修回: 2012-11-07)

参考文献:

- [1]Parkin DM,Bray F,Ferkay J,et al.Global Cancer statistics[J].2002,CA Cancer J Clin,2005,55(2):74-108.
- [2]陈建国,宋新明.中国肝癌发病水平的估算及分析[J].中国肿瘤,2005,14(1):28-31
- [3]中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J].肿瘤防治研究,2002,29(1):83
- [4]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:211
- [5]郭振球.微观辨证学的研究现状与发展趋势[J].中华中医药学刊,2003,21(5):645-646
- [6]Humphery-Smith I,Cordwell S,Blachstock W,et al.Proteome research:complementarity and limitations with respect to the RNA and DNA worlds[J].Electrophoresis,1997,18(8):1217-1242
- [7]Dove A. Proteomics:translating genomics into products?[J].Nature Biotechnol,1999,17(3):233-236
- [8]刘喜平.蛋白质组学与中医方证研究思考[J].中医杂志,2004,45(4):217-218
- [9]Engwegen JY, Gast MC, Schellens JH, et al.Clinical proteomics:searching for better tumour markers with SELDI-TOF mass spectrometry[J].Trends Pharmacol Sci,2006,27(5):251-259
- [10]Tang N, Tornatore P, Weinberger S, et al. Current developments in SELDI affinity technology[J].Mass Spectrom Rev,2004,23:34-44
- [11]Wright GL. SELDI proteinchip MS:a platform for biomarker discovery and cancer diagnosis[J].Expert Rev Mol Diagn,2002,2(6):549
- [12]Boguski MS, McIntosh MW. Biomedical informatics for proteomics[J].Nature,2003,422(6928):233

基金项目:

福建省中医药科研重点课题(WZZZ0913)。

编辑: 王艳娟 编号: EA-12080583 (修回: 2012-11-09)