

中药里 Fe 元素的研究进展

郑礼胜¹, 刘学中², 崔艳丽¹, 袁永兵^{1*}, 李红珠¹, 刘东博^{1*}

1. 天津药物研究院, 天津 300193

2. 天津中新药业集团股份有限公司销售公司, 天津 300193

摘要: 半微量元素 Fe 的平衡对人体健康至关重要。有关中药里重金属研究现状的文献报道较多, 而其中 Fe 元素的研究现状却鲜见总结报道。从中药里 Fe 元素的存在情况、分析检测方法、与中药里其他成分之间的相关性以及对其他成分药理作用的影响等 4 个方面对中药里 Fe 元素的研究现状进行总结, 为从无机元素角度探讨中药药效成分及作用机制等研究提供参考。

关键词: 中药; Fe 元素; 重金属; 药理作用; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 04-0677-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.04.034

Research progress on Fe element in Chinese materia medica

ZHENG Li-sheng¹, LIU Xue-zhong², CUI Yan-li¹, YUAN Yong-bin¹, LI Hong-zhu¹, LIU Dong-bo¹

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd, Tianjin 300193, China

Abstract: The balance of half trace element Fe amount is essential to human health. The research status of heavy metals in Chinese materia medica (CMM) and research status of CMM in the Fe element summary has not been reported. The existence analysis on Fe in CMM, detection method, the correlation between Fe and other components in CMM, and the influence on other components in CMM were summarized in this paper from the perspective of inorganic elements of CMM efficacy and mechanism of action research.

Key words: Chinese materia medica; Fe element; heavy metals; pharmacological action; mechanism

微量元素是中药体系的重要组成部分, 其种类和含量一方面与药材生长环境(如土壤、大气、水、化肥、农药的施用等)、炮制加工及仓储条件等过程有关, 另一方面也与药材本身的遗传特性(即主动吸收功能和对某些微量元素的富集)有关。因此, 需要通过对中药微量元素的分布特征进行研究, 为从安全性和有效性两方面提升中药质量标准提供依据。半微量元素铁(Fe)的平衡对人体健康至关重要。正常情况下, 机体可以自行进行生理调节, 保持体内 Fe 元素的平衡; 但当机体的生理功能发生障碍时, 就会导致 Fe 元素代谢异常, 造成体内 Fe 元素失衡, 从而引起各种疾病, 如缺 Fe 及 Fe 过载等; 缺 Fe 可使机体免疫力下降, 增加感染几率等, 而 Fe 过载则易引发阿尔茨海默病(早老性痴呆, AD)、帕金森综合症(PD)和骨质疏松症(OP)

等^[1]。

Fe 元素虽然不像 Pb、Cd、Cr、Hg、As 等有害元素那样受到严格关注, 但是为了更全面地控制中药质量, 还是应该对其中的 Fe 元素量进行检测, 因此研究中药材与中成药里 Fe 元素的测定具有重要现实意义。《中国药典》2015 年版四部增加了《中药中铝、铬、铁、钡元素测定指导原则》, 并明确指出“其含量过高会带来潜在危害……”^[2]。因此, 有理由相信, 在不久的将来, 随着人们对中药质量(安全性、有效性等)要求的提高, 控制其中 Fe 元素的限量就会逐步实施。

目前, 单独考察中药里 Fe 元素量的文献报道很少^[3-6], 大部分文献中只将其作为“顺便”测定的微量或者无机元素之一^[7-8]。既未探讨其限量及安全剂量等问题, 也未考虑 Fe 的存在对其他成分或元

收稿日期: 2016-04-15

作者简介: 郑礼胜(1986—), 男, 硕士, 研究方向为中药学、中药制剂及中药质量研究。E-mail: zhslsh19860727@163.com

*通信作者 袁永兵, 男, 助理研究员。E-mail: yuanyb@tjpr.com

刘东博 女, 副研究员。E-mail: liudb@tjpr.com

素的生物活性的影响等问题。本文综述中药材与中成药里 Fe 元素的研究现状,包括其存在情况、分析检测方法、与其他成分之间的相关性以及对中药里其他成分药理作用的影响等,以期学者们可以从更宽广的视角来看待、研究中药有效成分。

1 Fe 元素的存在情况

中药里 Fe 元素的存在状态形式多样,主要包括游离态、共价结合态、络合配位态、超分子结合态等无机离子态和有机络合态。

1.1 中药材

1.1.1 植物药 我国具有世界上最丰富的中药资源,总数已达 12 807 种,其中植物类药材 11 146 种、动物类药材 1 581 种、矿物类 80 种,是世界上最大的药材生产国^[9]。可见,绝大部分中药材为植物药。植物药中 Fe 元素主要来源于自然界,自然界大环境(包括土壤、水体和空气等)由于自然原因和人为原因含有 Fe 元素(甚至存在 Fe 污染),生长于其中的植物药不可避免地(新陈代谢等生命活动主动吸收、或高 Fe 元素环境而导致的被动吸收等)也含有 Fe 元素。此外,中药材在生产、加工、储藏、运输等过程中受各种因素影响也易引入 Fe 元素。

1.1.2 动物药 与植物药类似,动物药受环境影响以及动物自身生命活动的影响,也不可避免地含有 Fe 元素。其生产、加工、储藏、运输等过程中也易引入 Fe 元素。

1.1.3 矿物药 矿物药本身就富含各种无机元素,Fe 元素同样含有;其生产、加工、储藏、运输等过程中也易引入 Fe 元素。而自然铜、禹余粮、磁石、赭石等矿物药材的主要药效成分就是铁的氧化物。

1.2 中成药

中成药里的 Fe 元素除了来源于处方药味,其自身生产、加工、储藏、运输等过程中也易引入 Fe 元素。此外,某些中成药还人为添加各种铁剂,如红桃 K 生血剂、血尔口服液等。

2 Fe 元素的分析检测方法

2.1 样品前处理方法

分析中药里的 Fe 元素,检测前需要将样品进行预处理,通过消解等手段达到将有机物破坏的目的,为后期的准确定量提供前处理准备工作。样品中有机质消解得完全与否是直接影响 Fe 元素能否准确定量的主要因素,为减少样品前处理过程中 Fe 元素损失,减少干扰物质,选择合适的样品消解方

法尤为重要。为此,依据 Fe 元素特性以及待测样品中的主要成分选择合理的前处理消解方法,主要分为湿法消解法、灰化法和压力消解罐消解法等。湿法消解法所需要的试剂量较大,但适用性较广,因此各实验室广泛使用;灰化法的设备较易普及,但适用性较低,有一定的局限性;压力消解罐消解法是较为理想的中药前处理方法,但对实验器皿的要求较高。

2.2 Fe 元素的检测技术

2.2.1 比色法/滴定法 该法为禹余粮、磁石、赭石等主要分为铁氧化物的矿物类中药常用的定量定性方法^[2]。虽然该法较经济,无需昂贵的仪器设备,所需的设备简单、操作方便、容易推广,但其精确度较差,易受干扰、选择性较差,试验结果误差较大。目前,中药(主要是植物药)极少采用该方法。

王凯平等^[10]采用邻菲罗啉比色法建立了当归多糖铁中 Fe 元素的定量方法,检测波长 512 nm,线性关系良好 $r=0.9951$,线性范围 $0.8\sim 5.6\text{ }\mu\text{g/mL}$;并以此为基础考察了当归多糖铁体外溶出试验及其在动物体内的生物利用度。结果表明当归多糖铁中的 Fe^{3+} 在还原性物质的作用下,6 h 左右基本全部溶出,当归多糖铁体内过程符合单隔室模型一级动力学过程。

2.2.2 紫外分光光度(UV)法 是基于物质对紫外-可见光区域光辐射的选择性吸收进行分析的测定方法。张树焕等^[5]采用双波长(吸收/催化)光度法测定了苦参、黄芪中 Fe 元素(主要为 Fe^{3+})的量,选用测定 Fe 元素的第 1 波长为 470 nm,第 2 波长为 620 nm;其原理为在酸性介质中,以邻二氮菲作为活化剂, Fe^{3+} 催化萘酚绿和甲基橙双指示剂的氧化褪色反应;结果显示 Fe^{3+} 在 $25.0\sim 260.0\text{ }\mu\text{g/L}$ 与催化反应速度成线性关系($r=0.9981$),检出限为 94 ng/L ,可以进行 Fe^{3+} 定量测定;结果表明双波长光度法方便、准确、重复性好,可以作为检测黄芪、苦参中微量 Fe^{3+} 的方法。穆卫东等^[4]采用湿法消化后在 pH 值 4~6 条件下用盐酸羟胺将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} , Fe^{2+} 再与邻二氮菲生成桔红色配合物,用 UV 法测定了鱼腥草、石菖蒲、茯苓、葛根、柴胡、甘草、银杏叶 7 种中药材 Fe 元素的量;结果表明不同种类药材中 Fe 元素的量各不相同,7 种药材 Fe 元素量由高到低的顺序依次为石菖蒲($2\,058.0\text{ }\mu\text{g/g}$)、鱼腥草($778.2\text{ }\mu\text{g/g}$)、葛根($777.2\text{ }\mu\text{g/g}$)、

柴胡 (751.0 $\mu\text{g/g}$)、茯苓 (598.0 $\mu\text{g/g}$)、甘草 (280.6 $\mu\text{g/g}$)、银杏叶 (169.6 $\mu\text{g/g}$)。UV 法测定中药材里 Fe 元素的方法可靠、测定快速、操作简便、稳定性和重复性好,但是该法易受干扰、选择性较差。

催化动力学光度法是在普通光度法基础上发展起来的高灵敏度检测方法,具有灵敏度高、实验操作简便、分析成本低等特点。桑宏庆等^[6]在 H_2SO_4 (0.05 mol/L) 溶液中 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热条件下采用 H_2O_2 氧化刚果红,利用 Fe 元素对该反应体系具有催化褪色作用进行了金银花中 Fe 元素量的测定;结果表明 Fe 元素线性关系良好 ($r=0.998\ 2$),检出限 9.1 $\mu\text{g/L}$,微波消解-刚果红-过氧化氢体系催化动力学光度法测定结果与邻菲罗啉法(标准方法)结果相近。

2.2.3 原子吸收光度(AAS)法 是基于气态的基态原子外层电子对紫外光和可见光范围的相对应原子共振辐射线的吸收强度来定量被测元素量为基础的分析方法,是一种测量特定气态原子对光辐射吸收的方法。由于利用的是原子的特征吸收光谱,因此该方法具有较高的灵敏度、稳定性,准确度高、选择性好、分析速度快等优点,且各元素在测定过程中的干扰也非常小。根据各种元素本身性质及原子化方式不同,可分为冷原子吸收(CV-AAS)法(主要用于测定 Hg 的量)、火焰原子吸收(FAAS)法、氢化物-原子吸收(HG-AAS)法及石墨炉原子吸收(GF-AAS)法。

邵哲旭等^[11]采用硝酸、高氯酸混合酸消解样品,用 AAS 法对过江藤根、茎、叶中 Cu、Fe、Zn、Mn 4 种微量元素进行了测定;其中 Fe 元素测定时的工作电流 4.0 mA,光谱带宽 0.2 nm,负高压 300.0 V,燃气体积流量 1.700 L/min,燃烧器高度 8.0 mm,波长 248.3 nm,Fe 元素线性良好 ($r=0.999\ 3$),线性范围 0.500~9.000 $\mu\text{g/L}$,根、茎、叶中 Fe 元素的量分别为 626.600、240.900、433.350 $\mu\text{g/g}$;结果表明过江藤 3 个不同部位均含有较丰富的 Cu、Fe、Zn、Mn 元素,其中 Fe 元素的量居首位,其全草入药较为适宜,这与《全国中草药汇编》中用药部位为全草相一致。

胡雅琼等^[12]采用微波消解、空气-乙炔 FAAS 法测定了生地黄中 5 种元素 Fe、Cu、Zn、Mn、Ca 的量,Fe 元素测定时的灯电流 4.0 mA,光谱带宽 0.2 nm,负高压 396.50 V,乙炔体积流量 1.7 L/min,燃烧器高度 8.0 mm,波长 248.3 nm,空气体积流量

6 L/min,Fe 元素线性良好 ($r=0.998\ 9$);结果表明生地黄中 Ca、Fe 元素量较高;只是生地黄中较高量的 Ca、Fe 对其药效具体产生了怎样的影响,其内在的作用机制是什么,本文并未深入讨论。

迟玉广等^[13]采用微波消解 AAS 法对巴戟天、大黄、陈皮、板蓝根、茯苓 5 种中药材里 7 种微量金属元素 (Cr、Cd、Zn、Mn、Pb、Cu、Fe) 进行了定量分析,Fe 元素测定时的灯电流 6.0 mA,狭缝 0.2 nm,波长 248.3 nm,Fe 元素线性良好 ($r=0.998\ 7$);结果表明 Fe 元素在 5 种药材中均很丰富,其中以巴戟天为最多,达到了 746.750 $\mu\text{g/g}$;《中国药典》2015 年版中巴戟天的主要功效是“补肾阳,强筋骨,祛风湿”,而 Fe 元素在人体中具有造血功能,参与血红蛋白、细胞色素及各种酶的合成,促进生长发育,在血液中运输氧和营养物质,这些功能表明巴戟天中的 Fe 元素是决定其功效的一个重要有效成分。有文献报道^[8] Fe^{2+} 在生命体内可以清除有害致癌物质(如氧自由基),减少脂质过氧化,因而可以推测含 Fe 元素量丰富的巴戟天具有防止癌变发生和发展的功效,为拓展巴戟天的应用及治疗范围提供参考。

研究表明阿尔茨海默病、帕金森综合症和骨质疏松症等的发病机制都与机体内 Fe 过载有直接关系,异常金属元素在脑内的沉积直接参与了阿尔茨海默病和帕金森综合症的发病过程,并且在动物模型上已经证明,以异常 Fe^{3+} 为靶点的药物可以有效预防这类疾病;中药治疗阿尔茨海默病、帕金森综合症和骨质疏松症有很好的临床效果,但是以现代科学却难以解释其治疗机制和物质基础,所以难以进行规范化,从而影响其推广应用^[1]。从 Fe 过载的角度考虑,可能是中药里存在多种能与 Fe^{3+} 形成络合物的有效成分,这些成分进入体内与 Fe^{3+} 形成络合物从而使过载 Fe 排出体外。为了建立体外筛选分析的方法来确定临床所用治疗阿尔茨海默病、帕金森综合症以及骨质疏松症的中药(续断、锁阳、巴戟天、沙苑子、葫芦巴、骨碎补、仙茅、狗脊、菟丝子、地榆、黄柏、远志、绞股蓝、拳参、川贝母、玉竹、桂枝、钩藤、泽泻、桔梗)中哪种中药以及哪些成分是与 Fe^{3+} 络合的主要成分,并评估其络合强度,陈巧利等^[1]基于 Fe^{3+} 对螺环罗丹明 B 酰肼衍生物(FD1)开环显色反应的催化作用,建立了催化光度法测定中药煎液中游离态 Fe^{3+} 的方法,进而通过加入一定量 Fe^{3+} 测定其被络合的程度来评

估中药成分与 Fe 络合的强度。Fe 元素测定时的吸收波长 563 nm, 最适 pH 值为 6.5~7.5, 线性关系良好 ($r=0.999\ 0$), 线性范围 1.68~22.4 mg/L, 检出限 32 $\mu\text{g/L}$, 最适显色时间 5 min; 结果显示续断、锁阳、巴戟天、沙苑子、葫芦巴、骨碎补、仙茅、狗脊 8 种补肾中药对 Fe 的络合强度较高(63.57%~84.28%), 这与临床报道治疗阿尔茨海默病及骨质疏松症常用补肾药是一致的; 进一步深入分析推测三萜皂苷类成分可能更容易与游离 Fe^{3+} 络合。

2.2.4 X 射线荧光光谱 (XRF) 法^[9, 14] 也称为电子探针微区分析技术等。XRF 法是基于照射原子核的 X 射线能量与原子核内层电子的能量在同一数量级时, 原子核内层电子共振吸收射线的辐射能量后发生跃迁, 而在内层电子轨道上留下空穴, 处于高能态的外层电子跳回低能态的空穴, 将过剩的能量以 X 射线的形式放出, 所产生的 X 射线即为代表各元素特征的 X 射线荧光谱线, 其能量等于原子内、外壳层电子的能级差, 即原子特定的电子层间跃迁能量。按激发、色散和探测方法的不同, 分为 X 射线光谱法 (波长色散) 和 X 射线能谱法 (能量色散)。相较于 ICP-MS 法、ICP-AES 法和 AAS 法等对于固体样品需要经过较为复杂耗时的消解等处理步骤, 同时受限于检测范围, 高含量样品需稀释后测定导致误差增加等缺点, XRF 法制样简便并能同时检测多种元素, 广泛应用于多个领域。

王佳妮等^[15]采用粉末压片制样、波长散射型 XRF 法建立了同时测定螺旋藻中 23 种元素 (P、S、Cl、Ti、V、Cr、Mn、Ni、Cu、Zn、Br、Rb、Sr、Y、Ba、Pb、Si、Al、Fe、Mg、Ca、Na、K) 的方法, 其中 Fe 元素分析条件: 分析谱线 $\text{K}\alpha$ 、晶体 LiF200 、准直器 150 $\text{L}/\mu\text{m}$ 、探测器 Scint、过滤器 Al (200 μm)、电压 60 kV、电流 60 mA、 2θ (谱峰 57.50° 、背景 58.45°)、测试时间 (元素 30 s、背景 10 s)、脉冲高度 PHD (LL 15、UL 78), 线性关系良好 ($R^2=0.997\ 7$), 检测限 0.2 $\mu\text{g/g}$; 结果表明 XRF 法结果与 ICP-MS 法分析结果无显著差异。

张红梅等^[16-17]采用 XRF 法对 3 种不同产地的桔梗样品以及螺旋藻和阿胶中的元素种类和量进行了检测, 结果表明 3 种药材中均含有 K、Ca、P、S、Si、Cl、Fe、Mg、Al、Zn、Mn 等元素, 不同产地桔梗中元素种类大致相同, 而各元素的量却有差异; 该研究结果对从元素角度尤其是微量元素角度认识中药材药效提供参考。

张志杰等^[18]采用电子探针微区分析技术对自然铜不同炮制品的矿物相组成和元素进行定性定量分析; 电子探针定量分析测试工作条件: 加速电压 25 kV, 束流 $2\times 10\ \text{nA}$, 每个分析点测量时间 10 s, 能谱图收谱时间 50 s, 能谱图照相时间 5 s, 分析检测限 1×10^{-4} , 2 次电子像分辨率为 6 nm, 定向分辨率 3 μm ; 结果表明自然铜经煅烧后, 不仅 Fe 元素发生价态变化, 而且共生矿物的矿物相及其成分也发生了变化, 还增加了其他元素的溶出。

2.2.5 电感耦合等离子体-质谱 (ICP-MS) 法 该法是 20 世纪 80 年代发展起来的无机元素和同位素分析测试技术, 它以独特的接口技术将 ICP 的高温电离特性与质谱计的灵敏快速扫描的优点结合而形成的一种高灵敏度分析技术。该方法也是《中药中铝、铬、铁、钡元素测定指导原则》推荐的方法^[2]。该技术的特点是灵敏度高, 可达 $1\times 10^{-9}\sim 1\times 10^{-12}$; 分析速度快, 可在几分钟内完成几十种元素的定量测定; 谱线简单, 干扰相对于光谱技术要少; 检测限低, 线性范围广, 可达 7~9 个数量级; 应用范围广, 可用于绝大多数金属元素分析; 极高的检测效率, 可同时测定多种元素; 样品的制备和引入相对于其他质谱技术简单; 既可用于元素分析, 还可进行同位素组成的快速测定; 测定精密度 (RSD) 可到 0.1%, 是痕量分析领域中最先进的检测方法之一。但该法也有其缺点, 如价格昂贵、易受污染、基体引起的光谱干扰和基体效应使其精密度不甚理想等。

付娟等^[17]采用微波消解 ICP-MS 法分析了九味熄风颗粒中 25 种无机元素的量, 结果表明 Fe 元素线性良好 ($r=0.999\ 4$), 线性范围 25.0~250.0 $\mu\text{g/L}$, 检出限 16.051 $\mu\text{g/L}$, 6 批样品中 Fe 元素量在 16.596~38.906 $\mu\text{g/g}$, 波动虽然不小, 然而作者重点关注了有害元素 Tl、Cd、As、Cu、Cr、Hg、Pb 等, 并未对 Fe 元素的量进行深入探讨。

郭红丽等^[8]采用微波消解 ICP-MS 法测定了注射用红花黄色素、注射用灯盏花素、注射用尿激酶、注射用鹿瓜多肽、注射用血塞通、注射用双黄连、痰热清注射液、丹参滴注液、银杏达莫注射液、丹红注射液中 13 种金属元素。结果 Fe 元素线性良好 ($r=0.999\ 2$), 线性范围 0.5~100.0 $\mu\text{g/L}$, 检出限 17 $\mu\text{g/L}$, 10 批样品中 Fe 元素的量 0.335~2.081 $\mu\text{g/g}$, 不同提取物中 Fe 元素的量差别较大, 作者重点探讨了 5 种明确需要控制的有害元素 (Pb、Cd、

Hg、As、Cu), 未对 Fe 元素的量进行进一步探讨。

经典名方牛黄解毒片具有清热解毒的功效, 临床上应用于火热内盛、咽喉肿痛、牙龈肿痛、口舌生疮、目赤肿痛等症状, 是目前最为常用的中成药之一。由于牛黄解毒片处方中含有较大量的雄黄(主要成分 As_2S_3) 和石膏(主要成分 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) 等矿物药, 有害元素 As 的量极高, 其他无机元素也较为丰富, 因而深入研究其无机元素的量对于阐述其药效学与毒理学具有重要意义。金鹏飞等^[19]建立了 ICP-MS 法同时测定牛黄解毒片中 20 种无机元素(Na、Mg、K、Ca、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、As、Se、Sr、Mo、Cd、Ba、Hg、Pb) 的方法, 并考察了牛黄解毒片中 20 种无机元素在水、人工胃液和人工肠液中的溶出率。结果表明 Fe 元素线性良好($r=0.999\ 0$), 检出限 $36.3\ \text{ng/g}$; 除 As 在人工胃、肠液和水中的溶出率及溶出形态基本一致外, 其他 19 种无机元素在人工胃、肠液中的溶出率均高于在水中的。

2.2.6 电感耦合等离子体原子发射光谱(ICP-AES、ICP-OES)法 除 AAS 法和 ICP-MS 法外, ICP-OES 法也是一种较好的元素检测手段。ICP-AES 分析是以射频发生器提供的高频能量加到感应耦合线圈上, 并将等离子炬管置于该线圈中心, 因而在炬管中产生高频电磁场, 用微电火花引燃, 使通入炬管中的氩气电离, 产生电子和离子而导电, 导电的气体受高频电磁场作用, 形成与耦合线圈同心的涡流区, 强大的电流产生的高热, 从而形成火炬形状的并可以自持的等离子体, 由于高频电流的趋肤效应及内管载气的作用, 使等离子体呈环状结构。样品由载气(氩)带入雾化系统进行雾化后, 以气溶胶形式进入等离子体的轴向通道, 在高温和惰性气氛中被充分蒸发、原子化、电离和激发, 发射出所含元素的特征谱线。根据特征谱线的存在与否, 鉴别样品中是否含有某种元素(定性分析); 根据特征谱线强度确定样品中相应元素的量(定量分析)。ICP-OES 法以等离子体原子发射光谱仪为手段, 具有检出限低、准确度高、分析速度快、灵敏度高、稳定性好、线性范围宽且可多种元素同时测定等优点, 已成为一种极为普遍、适用范围广的元素分析方法, 并在多个领域得到了广泛的应用。与其他分析技术(如 AAS、XRF 等)相比, 显示了较强的竞争力。其弥补了 AAS 单元素检测效率较低的缺点, 尤其适于测定量较高的元素, 不易造成因元素

量高导致污染仪器。对于中药里的常量元素和微量元素能同时测定, 更适合采用 ICP-OES 法进行分析, 因此在中药质量检验中可发挥更大作用。

张金渝等^[20]采用湿法硝酸-双氧水进行消解, ICP-AES 法同时测定滇重楼中的 K、Mg、Pb、Cu、Fe、Cr、Zn 和 Mn; 其中 Fe 元素分析波长 $259.9\ \text{nm}$, 检出限 $24.7\ \mu\text{g/L}$, 滇重楼中 Fe 元素的量为 $933.1\ \mu\text{g/g}$, 远大于其他微量元素, 表明滇重楼中含有比较丰富的微量元素 Fe。

王欣美等^[21]采用微波消解 ICP-OES 法研究了 18 种(共 175 批)中药材(根类的有何首乌、黄芩, 茎类: 天麻、白茅根, 叶类的有枇杷叶、紫苏叶, 花类的有金银花、红花, 果实类的有五味子、山楂, 种子类的有胖大海、桃仁, 皮类: 牡丹皮、黄柏, 全草类的有积雪草、薄荷, 动物药类: 僵蚕、地龙)中 11 种无机元素(Pb、Cd、Co、Cr、Ni、Cu、Mn、Fe、Zn、Ba、Al)的量, 寻找不同类别中药材里各无机元素分布特性和相关性, 为控制中药材有关元素量、保障中药材质量和安全提供依据; Fe 元素分析谱线波长 $238.204\ \text{nm}$ (观测方式: 径向), Fe 元素线性良好($r=0.999\ 9$), 检出限 $38.4\ \mu\text{g/L}$ 。结果表明药材中 Al、Cr、Co、Cd、Cu、Fe、Mn、Ni、Zn 元素间均呈极显著正相关, 说明中药材对这些无机元素可能是按比例吸收的; 而 Pb 和 Ba 元素未表现出与其他元素的相关性, 也表明 Pb 和 Ba 元素可能来源于外界污染; Al、Cr、Fe、Mn、Ni、Zn 元素在部分药材品种中具有一定规律性和特异性, 提示某些品种的药材对特定的无机元素具有较强的生物富集作用; Al、Ba、Fe 元素在某些药材里的含量异常。

2.2.7 不同分析检测方法联用 研究表明槟榔有效的药用成分除了槟榔生物碱(氢溴酸槟榔碱等)外, 还含有大量对人体有益的微量元素。针对单一检测技术分析方法的不足, 卢丽兰等^[22]采用 ICP-MS/ICP-AES 技术测定了不同种质槟榔果实中微量元素 Ca、Mg、Fe、Mn、Zn、Al、Cu、Cr、V、Rb、Sr、Ba、B、Pb、Te、Ti、Ce、Bi、As、Se、Li、Co、Ni、Mo、Cd、Sn、Hg 的量, 并考察了其于氢溴酸槟榔碱量的关系; ICP 参数: 功率 $1\ 100\ \text{W}$ 、冷却气(Ar)体积流量 $15.0\ \text{L/min}$ 、辅助气(Ar)体积流量 $1.8\ \text{L/min}$ 、载气(Ar)体积流量 $1.05\ \text{L/min}$; 质谱参数: 分析室真空度为 $1.2\ \text{kPa}$, 测量参数: 分辨率(10% 峰高) $0.8\ \text{amu}$ (Nor)、 $0.6\ \text{amu}$ (H),

停留时间 100 ms, 重复次数 8, 测量点峰 2, 循环次数 6, 测量方式为质量扫描, 样品分析时间 72 s, 样品提升体积流量 1 mL/min。结果表明氢溴酸槟榔碱与 Mg、Fe、Zn、Al、B 元素呈极显著正相关关系, 但与 V、Hg 元素呈显著负相关关系; 不同品种槟榔果实中微量元素与氢溴酸槟榔碱量的差异除了受环境因素影响外, 还可以归结为自身遗传特性的影响。

3 与其他成分之间的相关性

许多研究表明中药里的有机活性成分和微量元素在人体内起互相协同、渗透、补充、制约的作用, 并参与人体内各种生化反应, 促进体内自身调节, 从而达到治疗目的。微量元素不仅与中药的药效、药性有一定相关关系^[23-26], 而且与中药里某些具有生物活性的次生代谢产物产生显著的正相关或负相关性^[3,27-28], 直接或间接影响了中药里次生代谢产物的生物合成及某些中药的道地性^[29-30]。

韩丽琴等^[3]通过对治疗呼吸系统疾病中药(鱼腥草、石菖蒲、半夏、五味子、紫草、甘草、何首乌、葛根)中 Fe 元素(AAS 法)和总黄酮(UV 法)的定量测定, 分析 Fe 元素量与总黄酮量的相关性以及清除自由基的构效关系; 结果发现治疗呼吸系统疾病的中药材均含有丰富的 Fe 元素和黄酮类化合物, 鱼腥草、五味子、紫草、甘草、何首乌中 Fe 元素的量较高, 这几种药材中总黄酮的量也较高, 总黄酮量和 Fe 元素的量有一定相关性; 推测中药里的黄酮类化合物与 Fe 元素可结合成金属配合物, 二者协同作用可以发挥抗氧化作用, 清除体内的自由基。

董顺福等^[28]采用 UV 法测定了合欢花、黄芪、酸枣仁、苏木、丹参、莪术 6 种治疗心脑血管疾病药材中总黄酮的量, AAS 法测定了 Ca、Mg、Cu、Zn、Fe 元素的量, 结果显示 6 种中药均含有丰富的黄酮类化合物及微量元素; 表明中药里的黄酮类化合物与金属离子可以相互作用, 如芦丁与金属元素 Fe、Mn、Cu 相互协同作用可以有效去除体内游离基; 但对于金属元素与黄酮类化合物的作用机制分析还不够深入, 也缺乏相应的药理试验进行佐证。

为了让栀子引种栽培研究的相关人员提前获得引种栽培栀子品质优劣的相关信息, 以减少引种栽培的盲目性, 有效避免人力、物力与财力的浪费, 刘芳等^[29]应用 HPLC 法对栀子成熟果实中主要有效成分栀子苷、西红花苷 I、熊果酸进行定量测定,

用火焰 AAS 法和原子荧光光谱法测定栀子叶中微量元素 Fe、Mn、Zn、Se 的量, 分别与栀子成熟果实中有效成分的量建立相关性。结果表明所建立的数学模型可靠, 根据栀子叶中微量元素 Fe、Mn、Zn、Se 的量可较准确地计算出栀子成熟果实中主要药效成分栀子苷、西红花苷 I、熊果酸的量, 为科学预测引种栽培栀子的品质提供了依据; 该研究结果不仅可以使相关人员至少提前 6 个月获得引种栽培栀子品质的相关信息, 还得出栀子的品质优劣(指标成分栀子苷、西红花苷 I、熊果酸量的高低)与栀子叶中微量元素 Fe、Mn、Zn、Se 的综合影响(各微量元素量适中、各微量元素比例适中)关系较大, 与某种微量元素的多少关系不大, 据此指出引种栽培地微量元素量及其比例应与被引地一致或接近, 才有可能成功引种栽培出品质优异的栀子药材。

为了探究白芍中微量元素与有效成分之间的关系, 刘威等^[30]采用 HPLC 法测定白芍中没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷、1,2,3,4,6-五没食子酰葡萄糖、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、丹皮酚 7 种有效成分, 微波消解 ICP-MS 法测定白芍中 24 种微量元素(Li、Be、B、Ti、Mg、Al、V、Cr、Mn、Co、Fe、Ni、Cu、Zn、Ga、As、Sr、Cd、Sn、Sb、Ba、Hg、Tl、Pb), 其中 Fe 元素线性关系良好($r=0.9998$), 线性范围 10~500 $\mu\text{g/L}$, 检出限 4.593 $\mu\text{g/L}$, 通过灰色关联和相关分析法对不同产地白芍的质量排序及主成分量和微量元素的相互关系进行分析。结果表明不同产地白芍主成分及微量元素的量有一定差异, 白芍中的不同成分、各种微量元素之间存在一定的相关性, 这与中药成分“整体性”的理论相符合, 相关性结果也得出相关关系可能是药材在机体内发挥药效作用的机制, 中药的功效是多种因素的综合作用; 白芍药材中含有较丰富的 Mg、Al、Sr、Fe、Cu、Zn、Mn 等元素, 白芍中微量元素量的个体差异和产地差异均较大, 但各元素量等级顺序较为稳定, 其中以 Mg 元素量最高, Al、Sr、Fe 元素量也较高。该结果对白芍人工种植有一定的指导意义。

为了明确与甘草中有效成分密切相关的微量元素种类, 揭示微量元素对甘草质量的影响, 刘长利等^[31]采用 ICP-MS 法测定了 16 种微量元素 Cu、Zn、Mn、Pb、Se、Cd、Ni、La、Na、Cr、Mg、Fe、Ca、Al、K、Sr 的量, 并对有效成分(甘草酸、甘

草苷)的量与微量元素量进行相关性分析;结果发现与甘草苷的量呈现显著相关的为Cu、Na、Mn、Pb(Cu、Na为负相关),与甘草酸的量显著相关的微量元素为Mg、Cd、La、K、Fe(K、Fe为负相关)。该结果对甘草人工栽培有一定的指导意义。

4 对其他成分药理作用的影响

袁伯勇等^[23]采用AAS法和ICP-AES法测定艾附暖宫丸中12种金属元素[Ca、Mg、V、Co用ICP-AES法测定,Li、K用AAS计原子发射光谱分析法测定,Zn、Cu、Fe(波长372.0 nm,灯电流8 mA,光谱带宽0.2 nm)、Mn、Cr、Ni用AAS计原子吸收分光光度法测定],研究艾附暖宫丸的功与其含有的化学成分的关系;结果表明Fe元素的量远大于植物类中药里Fe元素量的理论均值,Zn元素的量与理论均值接近,Mn、Cu、V、Ni、Co等元素的量低于理论均值;艾附暖宫丸中多量的Fe可促使患者骨髓制造新的红细胞,使体内依赖Fe酶的量及活性提高,氧的运输、贮存,氧化还原等很多代谢过程趋于正常,对患者的补血、活血起到一定作用。艾附暖宫丸的功效应是无机成分、有机成分共同作用的结果,它的功效与其可以补充患者体内适量的Fe、Zn、Cu、Mn、Cr、Ni元素以及川芎嗪、香附子烯I等有效成分有关。

石膏-知母是临床常用的药对之一,退热功效显著,但解热物质基础尚不清楚,有学者认为石膏及其药对的解热作用可能与其所含的微量元素有关。辛义周等^[24]采用氢火焰原子化法测定石膏-知母药对按不同比例(0:1、1:0、1:1、2:1、3:1、4:1,临床上根据患者病情需要,辨证地调整石膏与知母的配伍比例,绝大多数在1:1~4:1)配伍时Ca、Mg、Cu、Fe、Mn元素的量。结果表明Ca、Mn元素的量随着药对中石膏比例的增大而增高,Mg和Cu元素量变化规律不明显,Fe元素在石膏-知母药对按3:1配伍时量最高;该研究有助于探究无机元素的量与石膏-知母药对药效之间的关系,为中医临床辨证用药提供依据。同样,该作者未能进一步揭示Fe等微量元素量的高低与该药对药理活性的相关关系。

补益类中药有非常重要的治疗与营养补充效果,临床上应用非常普遍,医学工作者逐渐发现补益中药内一些相对较为丰富的微量元素,该发现及相应研究使得补益类中药的价值再次提升了一个台阶。梁仁琼^[25]采用FAAS法分析了当归、党参、

熟地、白芍、枸杞子、杜仲、白术以及何首乌、太子参、桑椹、地黄等多种补益中药材内的Fe、Zn、Mn、Cu、Co、Ni及Mo等微量元素,结果表明Fe、Zn、Mn、Cu 4种微量元素在补益类中药材里的量较均高,特别是Fe元素的量更是异常地高;在补气以及补血等药材中,Fe元素的量一般都比较;在补气以及补阳的几种药材中,Zn元素量一般也比较;在不违背中药传统配伍原则的基础上,按照不同种类的中药材中所含的微量元素种类及量的差异,实施用药的科学配置,能够有效地提升中药材的治疗效果与治疗范围,此外对于开发一些新的药物也非常有帮助。

多糖铁复合物(PIC)是以生物大分子多糖为配体的Fe剂,不仅具有理想的配合性,有效避免了游离Fe²⁺刺激胃肠道所产生的消化道不良反应,并且当其释放Fe之后配体多糖本身具有多方面的生物活性,可被吸收利用,因而成为目前研究的热点;与现有的补Fe剂相比,PIC副作用小,补Fe效果好;有很好的造血功能,可迅速提高血红素水平,是比较理想的Fe补充剂。刘金玉等^[32]以当归多糖和FeCl₃为主要原料合成当归PIC(APIC),含Fe量为33.7%、含多糖量为12.5%;并建立了以空气-乙炔FAAS法测定各时间点血清Fe浓度的方法,分析了APIC在缺Fe性贫血大鼠与正常大鼠体内药动学差异,结果表明二者存在显著差异,且与剂量有一定关系,为优化APIC临床给药方案提供参考。

细胞对于Fe代谢的调节影响了细胞的增殖和分化,因肿瘤细胞具有无限增殖的特点,所以肿瘤细胞的生长更容易受Fe离子影响^[33]。苗立云等^[34]研究表明青蒿琥酯的抗癌作用与胞内Fe离子浓度有关,当增加癌细胞内Fe离子后,可加快癌细胞的死亡速度,改变其死亡方式;原因可能为胞内Fe离子浓度的增加增强了青蒿琥酯裂解速度,增加了细胞内自由基浓度,从而加速肿瘤细胞死亡。

5 结语

目前,对中药里的无机元素测定报道以有害元素Pb、Cd、Hg、Cr、As、Cu等为主,对Fe等其他无机元素测定报道较少,多数是“顺带”分析,这种状况不利于全面评价各种微量元素的具体情况。就Fe元素而言,《中国药典》2010年版及其以前各版本并未对除主要药效成分为Fe氧化物的少数矿物药进行Fe定量及限量要求外,其余中药

均未规定 Fe 定量或限量要求,这也是对中药里 Fe 分析检测重视不够的重要原因。可喜的是,《中国药典》2015 年版增加了中药中 Fe 元素测定的指导原则,这对引导研究者重视除已有限量要求的几种有害元素之外的其他微量元素具有积极意义。

近年来,运用新型荧光探针量子点对重金属元素 Pb^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Hg^{2+} 等及有害元素 As^{3+} 的检测逐渐成为科研领域的热点,但还未见采用量子点荧光探针检测法(QDs)检测 Fe 元素的报道^[35]。HPLC 法在无机分析中的应用研究取得了迅速发展,痕量金属离子可与有机试剂形成稳定的有色络合物,然后用 HPLC 进行分离,用紫外-可见检测器进行检测,克服了分光光度分析选择性差的缺点,可实现多元素同时测定,方法简便快速,其中卟啉类试剂具有很高的灵敏度,能够和多种金属产生稳定的化合物,现已被广泛用于 HPLC 测定金属元素的络合试剂^[36],HPLC 法已见于 Cu、Hg、Pb 等元素的定量测定^[37-38],但尚未用于中药里 Fe 元素的定量测定。这 2 种分析方法是否适合于中药里 Fe 元素的检测,也未见学者探讨。

随着对中药研究的深入,已有学者开始考虑中药里微量元素对其功效成分的影响,主要关注了药材中微量元素量之间及其与功效成分量之间的相关关系等,这对中药引种栽培、高品质药材的生产等均具有积极意义。目前研究报道较多的仍然是针对中药里微量元素量的测定,而微量元素对中药药理作用的影响研究报道还很少。研究清楚微量元素对中药药效的影响,对搞清楚中药作用机制具有积极意义。有关中药里的 Fe 元素对中药及其主要成分的药理作用的影响如何,以及这种影响是 Fe 元素的单独作用,还是其与其他微量元素的协同或拮抗作用的结果,均值得进一步深入研究。

致谢: 贵州医科大学药物分析专业郭红丽对本文微量元素分析方法方面的意见和建议。

参考文献

- [1] 陈巧利, 华 瑛, 王翠玲, 等. 评估中药煎液络合铁离子能力的分析方法研究 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1402-1406.
- [2] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [3] 韩丽琴, 董顺福, 刘建华. 中草药中铁元素与总黄酮含量测定与药效关系分析 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11): 2647-2648.
- [4] 穆卫东, 王 虹, 杨晓明, 等. 鱼腥草等七种中草药中铁元素的测定分析 [J]. 广东微量元素科学, 2006, 13(12): 47-49.
- [5] 张树焕, 刘嘉坤, 张淑凤. 双波长光度法测定苦参、黄芪中铁的含量 [J]. 中国卫生产业, 2011, 8(12): 11-12.
- [6] 桑宏庆, 王 丽, 杨剑婷, 等. 微波消解-刚果红-过氧化氢体系催化动力学光度法测定金银花中铁 [J]. 理化检验: 化学分册, 2014, 50(12): 1601-1603.
- [7] 付 娟, 张海强, 杨素德, 等. 基于 ICP-MS 法分析九味熄风颗粒中 25 种重金属及微量元素 [J]. 中草药, 2015, 46(21): 3185-3189.
- [8] 郭红丽, 张 硕, 刘利亚, 等. ICP-MS 法测定注射用灯盏花素等 10 种常用中药注射剂中 13 种金属元素 [J]. 中草药, 2015, 46(17): 2568-2572.
- [9] 郭红丽. 新型固体吸附技术在脱除中药提取物中有害元素的应用工艺研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2016.
- [10] 王凯平, 张 玉, 戴立泉, 等. 当归多糖铁的溶出度和生物利用度的研究 [J]. 中草药, 2006, 37(3): 377-380.
- [11] 邵哲旭, 邹利娟, 廖俊蓉, 等. 过江藤不同部位微量元素含量的测定 [J]. 安徽农业科学, 2010, 38(9): 4560-4561.
- [12] 胡雅琼, 贺方兴, 丁冶春. 火焰原子吸收法测定中药生地的五种微量元素 [J]. 赣南医学院学报, 2007, 27(4): 504-505.
- [13] 迟玉广, 李中阳, 黄爱华, 等. 五种中药中微量元素及重金属元素的含量分析 [J]. 广东微量元素科学, 2010, 17(8): 36-40.
- [14] 章连香, 符 斌. X-射线荧光光谱分析技术的发展 [J]. 中国无机分析化学, 2013, 3(3): 1-7.
- [15] 王佳妮, 张 晗, 洪子肖, 等. X 射线荧光光谱法测定螺旋藻中 23 种微量元素 [J]. 分析试验室, 2016, 35(2): 130-134.
- [16] 张红梅, 王文静. X 射线荧光光谱法测定桔梗中的微量元素 [J]. 光谱实验室, 2008, 25(5): 925-926.
- [17] 张红梅, 王文静, 李兴元. X 射线荧光光谱法测定螺旋藻和阿胶中微量元素 [J]. 光谱实验室, 2008, 25(2): 150-151.
- [18] 张志杰, 蔡宝昌, 李伟东, 等. 自然铜不同炮制品矿相及化学成分的研究 [J]. 中草药, 2005, 36(6): 834-836.
- [19] 金鹏飞, 邝咏梅, 胡 欣, 等. ICP-MS 研究牛黄解毒片中 20 种微量元素的总量及在胃肠液中的溶出率和溶出砷形态 [A]/2012 年中国药学会大会暨第十二届中国药师周论文集 [C]. 2012: 2125-2137.
- [20] 张金渝, 王元忠, 金 航, 等. ICP-AES 法测定滇重楼中的微量元素 [J]. 光谱学与光谱分析, 2009, 29(8): 2247-2249.
- [21] 王欣美, 夏 晶, 张 甦, 等. ICP-OES 法分析 18 种中药材中 11 种元素及其分布特征 [J]. 中国卫生检验杂志

- 志, 2012, 22(4): 695-699.
- [22] 卢丽兰, 周亚奎, 王彩霞, 等. ICP-MS/ICP-AES 测定不同种质槟榔果实微量元素及 HPLC 测定氢溴酸槟榔碱 [J]. 中药材, 2013, 36(4): 585-588.
- [23] 袁伯勇, 孔庆莲, 万惠香, 等. 艾附暖宫丸中金属元素的测定及其临床意义 [J]. 泰山医学院学报, 1999, 20(3): 193-195.
- [24] 辛义周, 傅春升, 石 峰. 石膏-知母药对按不同比例配伍时微量元素含量的变化 [J]. 中国药房, 2013, 24(47): 4475-4477.
- [25] 梁仁琼. 补益中药微量元素的比较研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(19): 145-146.
- [26] 宋爱华, 马翠荣, 王英淑. 微量元素与中医药的关系 [J]. 微量元素与健康, 2010, 27(5): 69.
- [27] 杨 波, 王振国. 植物类中药寒热药性与无机元素相关性研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27(2): 109-111.
- [28] 董顺福, 韩丽琴, 赵文秀, 等. 六种中药黄酮与钙镁铜锌铁含量分析及其药效机理的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(10): 1447-1448.
- [29] 刘 芳, 唐 灿, 郑海芳, 等. 栀子主要有效成分与微量元素间的量变规律研究 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(5): 893-899.
- [30] 刘 威, 王金玲, 胡军华, 等. 白芍药材中微量元素与有效成分含量相关性分析及灰色关联度评价 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1400-1406.
- [31] 刘长利, 尹 艳, 张淑华, 等. 中药甘草中微量元素与有效成分相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3335-3338.
- [32] 刘金玉, 张 玉, 王凯平, 等. 当归多糖铁复合物在缺铁性贫血大鼠与正常大鼠体内药动学比较研究 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1672-1676.
- [33] Lieu P T, Heiskala M, Peterson P A, *et al.* The roles of iron in health and disease [J]. *Mol Aspects Med*, 2001, 22: 1-87.
- [34] 苗立云, 张祖贻. 铁离子增强青蒿琥酯抗癌作用及改变癌细胞死亡方式研究 [J]. 中草药, 2008, 39(10): 1528-1532.
- [35] 罗红丽, 胡一晨, 骆骄阳, 等. 荧光探针量子点检测重金属与有害元素的研究进展及其应用于中药材安全性评价的展望 [J]. 中草药, 2015, 46(18): 2809-2815.
- [36] 孙 艳, 赵余庆. 药食同源品中重金属的检测方法与思考 [J]. 中草药, 2011, 42(11): 2351-2359.
- [37] 侯路霞. 分散液液微萃取-HPLC 法测定重金属离子的研究 [D]. 保定: 河北大学, 2013.
- [38] 董 黎, 沙 明. 高效液相色谱法测定独活等药材中重金属含量 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(5): 398-399.