

中药微量元素分析

胡广林 著



科学出版社

中药微量元素分析

胡广林 著



科学出版社

北京

内 容 简 介

本书涉及近 100 种海南常见中药样品,内容包括中药微量元素及其分析方法概述、中药原药微量元素分析、中药微量元素的溶出度与水煎剂(汤药)中微量元素及形态的分布与调控研究、中药水煎剂微量元素的生物利用性评估、含朱砂中成药(口服)中汞元素(Hg)的生物利用性与使用安全性评价以及中药水煎剂中重金属(以 Hg 为例)的脱除等。

本书可供从事中药微量元素分析及微量元素相关研究的科研人员、研究生等参考和使用。

图书在版编目(CIP)数据

中药微量元素分析 / 胡广林著. —北京:科学出版社,2014. 1

ISBN 978-7-03-038849-0

I. 中… II. 胡… III. 中药化学-微量元素-分析 IV. R284

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 242270 号

责任编辑:郭海燕 刘 亚 曹丽英 / 责任校对:宣 慧

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014 年 1 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2014 年 1 月第一次印刷 印张: 11 1/4

字数: 267 000

定价: 58.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

中药微量元素对中药使用者的健康意味着什么?中药作为我国传统药物大多存在疗效确切但有效成分并不明确的尴尬现状;与此相应,中药微量元素是否有用并未被肯定甚至受到某种程度的忽视。事实上,在服用中药的同时,人体不自觉地摄入了种类丰富的微量元素,摄取到体内的微量元素,一般总是与中药功效有着密切的联系,如可能起到补充微量元素的作用,也可能作为有效成分起作用或协同有效成分起作用,还可能由于人体并不需要而对其产生毒副作用。总之,微量元素是中药物质基础的一个重要方面,是影响和决定中药质量的重要因素,进而影响(正面或负面)中药使用者的身体健康。

为了从微量元素方面把握中药质量,理解中药的功效(药效、营养或保健作用等)与毒副作用,必须弄清楚的首要科学问题是:使用中药时从中摄入了多少微量元素,其中有多少可以被人体实际吸收利用?由此而言,对中药微量元素进行生物利用性评估十分必要,但目前从这个角度研究中药微量元素的工作在文献中报道较少。

本专著涵盖的内容主要有:中药原药微量元素分析,中药微量元素的溶出度与水煎剂(汤药)中微量元素及形态的分布与调控研究,中药水煎剂微量元素的生物利用性评估,含朱砂中成药(口服)中汞元素(Hg)的生物利用性与使用安全性评价,以及中药水煎剂中重金属(以Hg为例)的脱除等方面。另外,本书涉及海南常见中药近百种,其中,部分中药材产地为海南(部分为购买所得,部分为实地采集所得),中成药为海南常见药品。

本著作的素材,主要取自作者指导的研究生(李平、庞京团、韩彬、齐江宁、黄维钱等)的硕士学位论文;其论文成果,得益于圆满完成的数个科研项目:中药煎制过程中微量元素及其形态的分布与调控(国家自然科学基金面上项目,批准号:20565002),中药水煎液中有毒元素形态分析及其选择性脱除(海南省自然科学基金指导性计划项目,批准号:80539),含朱砂中成药中汞元素的生物利用性及使用安全性研究(海南省自然科学基金资助项目,批准号:20802),海南特色中药材中微量元素锰(Mn)的形态分析及生物利用性研究(海南省教育厅高等学校科学研究资助项目,批准号:Hjkj2011-04),等等。同时,在读研究生庞锦伟等对本书相关资料进行了整理,他们付出了辛勤的劳动,在此表示感谢。

由于作者的学术视野不够开阔,研究方法和手段有一定局限性,书中定有不足之处,希冀得到专家、同行和读者的批评指正,也望本书的一些探索和见解能够为学界同仁及学生提供一定的参考和帮助。

海南大学 胡广林

2013年6月

目 录

前言	
第1章 微量元素与中药	(1)
一、宏量元素与微量元素	(1)
二、膳食营养素的参考摄入量	(2)
三、微量元素的生理作用	(3)
四、微量元素与健康	(5)
五、重金属	(10)
六、中药微量元素	(16)
七、南药	(19)
第2章 微量元素分析中的样品前处理技术	(22)
一、样品采集	(22)
二、样品制备	(23)
三、样品分解	(25)
第3章 中药微量元素分析常用的方法	(28)
一、紫外-可见分光光度法	(28)
二、原子吸收光谱法	(30)
三、原子荧光光谱法	(32)
四、原子发射光谱法	(33)
五、分子荧光法	(34)
六、电感耦合等离子体质谱法	(36)
七、几种元素分析技术的比较	(37)
第4章 海南常见中药微量元素的测定	(39)
一、实验药材及目标微量元素	(39)
二、试剂及仪器	(40)
三、前处理方法	(42)
四、各种测定手段方法学考察	(45)
五、海南常见中药微量元素的测定结果	(56)
第5章 海南四大南药中微量元素的生物利用性	(61)
一、生物利用性的概念	(61)
二、生物利用性的评估——体外消化法	(61)
三、试剂与方法	(63)
四、中药煎制过程中微量元素的溶出、分布与调控	(64)
五、水煎剂中微量元素的生物利用性研究	(92)

第6章 中药及药对中锰的生物利用性研究	(101)
一、初级形态分析	(102)
二、次级形态分析	(111)
三、锰的生物利用性评估	(119)
第7章 含朱砂中成药使用安全性评价	(127)
一、体外消化透析法测定含朱砂中成药中汞元素生物利用性的实验条件确定 ...	(127)
二、人体必需营养素对朱砂中汞元素生物利用性的影响	(131)
三、膳食成分和果蔬对朱砂中汞元素生物利用性的影响	(136)
四、配伍药物组合对朱砂中汞元素生物利用性的影响	(139)
五、富含植物化学成分的食物对含朱砂口服中成药中汞生物利用性的影响	(151)
六、含朱砂口服中成药中汞的健康风险初步评价	(155)
第8章 中药材黑芝麻水煎剂重金属汞元素的脱除	(158)
一、黑芝麻及其水煎剂中微量元素含量	(158)
二、壳聚糖脱除法	(160)
三、巯基滤纸脱除法	(161)
四、小结	(163)
参考文献	(164)
附录	(171)

第 1 章 微量元素与中药

一、宏量元素与微量元素

时至今日,已发现的化学元素共有 110 多种,已知天然存在的有 92 种,其中在生物体内存在的有 81 种(不含惰性气体、锝、钷、钷、镆等 11 种元素)。天然元素在生物体内的含量、功能及作用差异较大,根据含量多少人为分成宏量元素(或常量元素)和微量元素,宏量元素是相对于微量元素命名的,它们占人体重量 0.01% 以上并且是人体主要组成或构成元素。依据人体内含量由多到少依次是氧(O)、碳(C)、氢(H)、氮(N)、钙(Ca)、磷(P)、硫(S)、钾(K)、钠(Na)、氯(Cl)和镁(Mg),共计 11 种宏量元素,占人体内化学元素总量的 99.95% 以上。这些宏量元素在人体中的主要作用是:支撑人体结构;维持细胞内外液渗透压平衡;调节体液 pH;维持神经和肌肉细胞膜的生物兴奋性;止血作用等。

微量元素有 70 余种,包括铁(Fe,又称半常量元素)、碘(I)、锌(Zn)、硒(Se)、氟(F)、铜(Cu)、钴(Co)、镉(Cd)、汞(Hg)、铅(Pb)、铝(Al)、钨(W)、钡(Ba)、钛(Ti)、铌(Nb)、锆(Zr)、铷(Rb)、锗(Ge)和稀土元素等。人体中常见元素的标准含量见表 1-1。

表 1-1 人体中常见元素的标准含量

元素	人体含量/g	占体重百分数/%	元素	人体含量/g	占体重百分数/%
O	4.5×10^4	65	I	0.030	4.3×10^{-5}
C	1.26×10^4	18	Mn	0.020	3.0×10^{-5}
H	7.0×10^3	10	Ni	<0.010	$<1.4 \times 10^{-5}$
N	2.1×10^3	3.0	Cr	$<6.0 \times 10^{-3}$	$<8.6 \times 10^{-6}$
Ca	1.05×10^3	1.5	Mo	$<5.0 \times 10^{-3}$	$<7.0 \times 10^{-6}$
K	140	0.20	V	$<1.0 \times 10^{-3}$	$<1.4 \times 10^{-6}$
Na	105	0.15	Co	$<3.0 \times 10^{-3}$	$<4.3 \times 10^{-6}$
Mg	35	0.05	Pb	0.080	1.1×10^{-4}
Fe	4.0	5.7×10^{-3}	Cd	0.030	4.3×10^{-5}
Zn	2.3	3.3×10^{-3}	Ba	0.016	2.3×10^{-5}
Cu	0.10	1.4×10^{-4}	As	<0.10	$<1.4 \times 10^{-4}$
Al	0.10	1.4×10^{-4}	B	<0.010	$<1.4 \times 10^{-5}$
Sn	0.030	4.3×10^{-5}	Au	$<1.0 \times 10^{-3}$	$<1.4 \times 10^{-6}$

对于微量元素划分的含量界限略有争议,1990 年 FAO/IAEA/WHO 联合组织了人体营养专家委员会,提出在人体组织中浓度小于 $250\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ (即 0.025%) 的元素为微量元素。由于其含量微乎其微,需要摄入的数量很少,因此,在通过膳食以外的途径进行补充时,必须非常谨慎。

各国科学家们通过对人类疾病研究和建立动物模型,并规定当某一微量元素含量长期低于一定量时将导致生理功能损伤,或某微量元素对生物体具有重要功能或为结构组成部分,则认为该微量元素为必需微量元素。目前已证实 14 种必需微量元素——铁(Fe)、碘(I)、铜(Cu)、锌(Zn)、锰(Mn)、钴(Co)、钼(Mo)、硒(Se)、铬(Cr)、镍(Ni)、锡(Sn)、硅(Si)、钒(V)和氟(F),同时也确定了其日摄入量范围。

二、膳食营养素的参考摄入量

自 20 世纪中叶,营养学家就开始根据相关知识,建议机体营养素的参考摄入量,以预防营养素摄入量不足或过多对机体造成的危害。2000 年 10 月,中国营养学会在推荐的日摄入量(recommended dietary allowances, RDAs)基础上,出版了《中国居民膳食营养素参考摄入量》。它考虑到预防营养缺乏症和有利于慢性病预防的双重需要,同时针对群体使用营养素补充剂逐渐增多的实际情况,还兼顾了各种营养素在体内的平衡协调,对各种营养素制定了一系列参考值。这些参考值为营养素的平均摄入量界定了一个安全范围,把每日摄入量控制在一定范围,既可避免营养

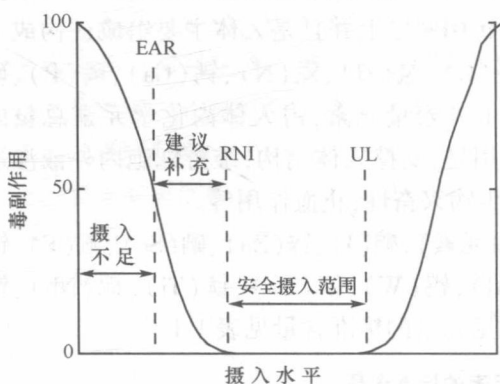


图 1-1 营养素摄入不足和过多的危险性图解

不足的危险,又可防止过多摄入的危害,同时还照顾到了各营养素在体内的平衡协调(图 1-1)。膳食营养素参考摄入量(dietary reference intakes, DRIs)主要包括 4 项内容:

(一) 平均需要量

平均需要量(estimated average requirement, EAR)是某一特定性别、年龄及生理状况的群体对某营养素需要量的平均值。摄入量达到 EAR 水平可以满足群体中半数个体对该营养素的需要,而不能满足另外半数个体的需要。EAR 是制定 RNI 的基础,若个体摄入量呈常态分布,已知 EAR 的标准差,则一个人群的 RNI 定为 EAR 加两个标准差(SD),即 $RNI = EAR + 2SD$ 。如果关于需要量变异的资料不够充分,不能计算 SD 时,一般设 EAR 的变异系数为 10%,这样 $RNI = 1.2EAR$ 。针对人群,EAR 可以用于评估群体中摄入不足的发生率。针对个体,可以检查其摄入不足的可能性。

(二) 推荐摄入量

推荐摄入量(recommended nutrient intakes, RNI)相当于传统使用的 RDAs,是满足某一特定性别、年龄及生理状况的群体中绝大多数(97%~98%)个体需要量的摄入水平。长期摄入量达到 RNI 水平,可以维持组织中有适当的储备。RNI 是健康个体的膳食营养素摄入量目标,个体摄入量低于 RNI 时并不一定表明该个体未达到适宜营养状态。如果某个体的平均摄入量达到或超过了 RNI,可以认为该个体没有摄入不足的危险。

(三) 适宜摄入量

在个体需要量的研究数据不足而不能计算 EAR,因而不能得到 RNIs 时,可设定适宜摄入量(adequate intakes, AIs)来代替 RNIs。AIs 是通过观察或实验获得的健康人群某种营养素的摄入量。AIs 应能满足目标人群中几乎所有个体的需要,准确性远不如 RNIs,可能显著高于 RNIs。AIs 主要用做个体的营养素摄入目标,同时用做限制过多摄入的标准。当健康个体摄入量达到 AIs 时,出现营养缺乏的危险性很小。而如果长期摄入量超过 AIs,则有可能产生毒副作用。

(四) 可耐受最高摄入量

可耐受最高摄入量(tolerable upper intake level, UL)是平均每日可以摄入该营养素的最限量,这个量对一般人群中的几乎所有个体不至于损害健康。UL 的主要用途是检查个体摄入量过高的可能,避免发生中毒。当摄入量超过 UL 时,发生毒副作用的危险性会增加。UL 并不是一个建议的摄入水平,“可耐受”指这一剂量在生物学上大体是可耐受的,但并不表示可能是有益的,健康个体摄入量超过 RNIs 或 AIs 没有明确的益处。在大多数情况下,UL 包括膳食、强化食物和添加剂等各种来源的营养素之和。

本书附录中附表 1 列举了“中国居民膳食营养素参考摄入量”中的常量和微量元素的每日推荐摄入量或适宜摄入量。

三、微量元素的生理作用

微量元素在人体内的含量很低,但是生理功能非常广泛,可以作为许多生物大分子的关键组成部分,对维持机体正常的生理活动具有极其重要的作用,下面简要介绍。

(一) 酶的组成部分

人体内无时无刻不发生着化学反应,几乎所有的这些反应都需要酶作为催化剂。而酶是一类具有催化活性高、底物专一性强、反应条件温和的生物大分子。酶可分为蛋白质和 RNA 两大类,其中蛋白质占绝大多数。

酶蛋白的结构通常分为四级,而一级结构是之后所有结构的基础,一级结构是建立在氨基酸序列之上。而高级结构则是在一级结构之上进行旋转、折叠等步骤,以达到一定的空间结构,产生活性中心。有时酶仅靠蛋白质空间结构不足以达到一定的活性,需要其他物质的参与,称之为辅酶/辅基或辅助因子。此类酶蛋白占总体的 1/3 左右,其中靠金属微量元素作用的酶蛋白不在少数,主要分为金属活化酶和金属酶两大类。

1. 金属活化酶

此类酶只有与金属离子络合时,才表现出催化活性,因此称之为金属活化酶。此类酶与金属离子结合通常是可逆的,解离常数较大,纯化过程中金属离子极易从酶中脱离,特异性较差。金属离子通常是碱金属和碱土金属,但也有部分微量元素参与。例如,当

锰与 DNA 聚合酶结合时, DNA 聚合酶表现出其生物活性, 当锰游离出酶蛋白时, 酶活性失效。

2. 金属酶

此类酶中酶蛋白与金属离子之间结合牢固, 且具有较强的特异性, 金属离子是酶的组成部分, 因此称之为金属酶。此类酶中金属可以直接参与催化作用, 也可以与底物形成多种形式的结合物参与催化作用。例如, 铁和原卟啉形成血红素, 锌与 DNA 聚合酶、RNA 聚合酶的结合。

(二) 激素、维生素的组成部分

激素(hormone)是指内分泌腺和散布机体内的内分泌细胞分泌的高效能生物活性物质, 其通过血液循环、旁分泌、自分泌和神经内分泌等方式作用于靶细胞从而发挥调节作用。激素分泌过剩或过少都可能影响机体正常的生长发育, 甚至导致疾病的发生。许多激素需要微量元素作为组成部分或是辅助激素作用。例如, 甲状腺激素的原料是机体内的碘和酪氨酸, 当机体中长期缺乏碘, 甲状腺激素分泌过少时, 会导致地方性甲状腺肿, 对于处于生长发育期的儿童来说, 将导致呆小症的发生。

维生素(vitamin)是人和动物营养、生长所必需的某些少量有机化合物, 对机体的新陈代谢、生长、发育、健康有极重要作用。例如, 维生素 B_{12} 是一种含钴有机化合物, 化学性质稳定, 是人体造血不可缺少的物质, 缺少则会产生恶性贫血症。

(三) 功能蛋白的组成部分

微量元素可以与特定蛋白质结合, 将微量元素进行聚集和运输或是将其他元素携带运输到机体其他部位。

转铁蛋白(transferrin, TRF)是血浆中主要的含铁蛋白质, 负责运载由消化管吸收的铁和由红细胞降解释放的铁, 并以 TRF-Fe^{3+} 的形式进入骨髓中, 供成熟红细胞的生成。但转铁蛋白只能与三价铁结合, 因此血清中还有一种协同其作用的铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CER), 由含铜蛋白组成, 可以将二价铁氧化至三价铁。

血红蛋白(hemoglobin, Hb)中血红素是由铁与原卟啉结合而成, 并承担机体运输氧气的作用。

(四) 对免疫功能的影响

免疫功能(immunologic function)是机体在种系进化和个体发育过程中逐步获得的防卫能力。主要包括三个方面: 机体抵抗外界传染性因子的免疫防护功能; 机体清除损伤和死亡细胞, 维持自身生理平衡的自身稳定功能; 对机体监视, 发现并清除突变细胞的免疫监视功能。

微量元素的过剩或缺失都将会引起机体免疫功能降低, 从而导致疾病的入侵或无法清除突变细胞。例如, 铁、铜、锌等微量元素的缺乏将会导致某些免疫器官发生萎缩, 从而使体液免疫和细胞免疫能力降低。而碘缺乏时, 可导致甲状腺激素分泌减少, 进而引起甲状腺肿; 与此同时通过反馈作用, 使垂体分泌过多的促甲状腺激素激发激素, 进一步促进甲

甲状腺瘤的发生。但是碘过剩时也会导致甲状腺肿瘤。可见,微量元素对机体免疫系统具有双重作用。

(五) 对核酸的影响

核酸(nucleic acid)是核苷酸单体聚合而成的一类生物大分子,是生物细胞最基本和最重要的成分。核酸为信息性生物大分子,决定蛋白质的性质。存在于所有动植物细胞、微生物和病毒(阮病毒除外)、噬菌体内,是生命的最基本物质之一,对生物的生长、遗传、变异等现象都起着重要的决定作用。

核酸分为脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA),DNA是真核生物、原核生物以及部分病毒(部分病毒遗传物质是RNA)的遗传物质,RNA由信使RNA(mRNA)、核糖体RNA(rRNA)和转运RNA(tRNA)组成,是遗传物质转录和表达为相应蛋白质的必备媒介物。在此期间微量元素起到重要作用,例如,调节基因表达的蛋白质大多数需要锌离子与蛋白质结合,形成超二级结构才能表现出活性。

四、微量元素与健康

任何一种微量元素的摄入量超过一定程度时就会对机体产生毒害作用,即便是必需微量元素也是如此。在考虑微量元素对人体的健康效应时还应注意元素的体内存在形态,例如,三价铬在人体内是糖耐量因子的组成部分,而糖耐量因子是胰岛素的辅助成分,一旦人体长期缺乏三价铬将导致与心脑血管或糖代谢有关的疾病;但是六价铬在体内却是强致癌剂,可导致许多癌症的发生。因此,同样是铬,但对人体健康而言,差异极其显著。

必需微量元素也并非越多越好,而是存在一个平台浓度(图1-2)。当必需微量元素在机体内含量小于平台浓度下限或高于平台浓度上限时,都将会对机体正常功能造成影响,甚至死亡。而处于平台浓度区间时,将不会对机体正常机能造成影响。不同的必需微量元素平台浓度范围不同,例如,硒的最低需求量为 $17\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ (即全血硒约 $0.05\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$),生理需求量为 $40\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,最高安全摄入量 $400\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,界限中毒剂量为 $800\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 。而碘的安全摄入上限值各国差异较大,详见表1-2。

表 1-2 碘安全摄入上限值

	美国	日本	欧盟	WHO	中国
上限摄入量/ $(\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1})$	1100	2300	600	1000	1000(800)

资料来源:Sang Zhongna,et al. ;2012

而机体中的非必需微量元素和有毒微量元素并非一存在就会对机体造成伤害,而是机体对其有一定的耐受浓度,若其浓度小于此耐受浓度将无害于机体,反之将会对机体造成伤害,甚至死亡。因此在研究这些微量元素对机体的影响时,应研究微量元素在体内的累积量,例如长时间接触有毒金属化合物,因日积月累就有可能对机体造成严重的影响。矿区或重工业区附近居民血液中重金属超标造成机体各种功能下降或死亡就源于此。图1-2显示不同微量元素含量对机体的影响情况。

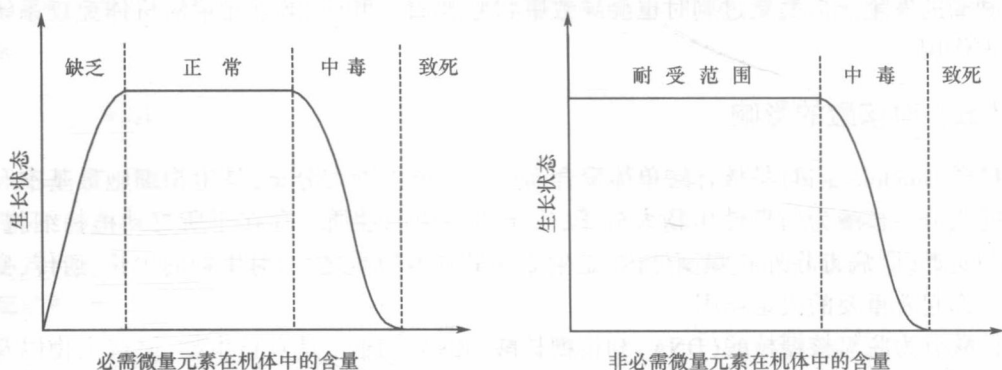


图 1-2 微量元素在机体内不同含量对生长状况的影响

(一) 最重量级的微量元素——铁

铁在自然界的储量比较丰富,但在人体内属于微量元素,是体内含量最多的微量元素。正常情况下,成年男子体内铁含量为 $50 \sim 55 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,成年女子为 $35 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。铁在人体内最重要的生理学作用是参与氧的运输和造血过程。铁是血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素以及部分呼吸酶的必备组成部分。其中,以血红蛋白中含量最高,而血红蛋白是人体氧气的运输工具。当铁长期缺乏时将可能导致缺铁性贫血(iron deficient anemia, IDA)。缺乏铁除可能导致 IDA 外,缺铁还可能导致血糖升高、甲状腺素水平升高、免疫功能受阻等。缺铁性贫血是全球(尤其是发展中国家)主要营养缺乏症之一,已引起世界各国政府及组织的普遍关注。2001 年世界卫生组织指出全球有 40 亿~50 亿人处于铁缺乏状态,而由于铁缺乏导致的贫血在 20 亿贫血患者中占相当数量。2005 年世界卫生组织指出全球有 15 亿~17 亿贫血患者,高发于非洲、东南亚和中东地区,好发于学龄儿童和育龄妇女,并提到我国婴幼儿(<5 岁)约有 20% 处于贫血状态(WHO, 2008)。2002 年中国居民营养与健康状况调查结果显示:中国居民贫血患病率为 20.1%,其中男性为 15.8%,女性为 23.3%;城市居民为 18.2%,农村为 20.8%,老年人贫血患病率随年龄的增加呈上升趋势。2004 年对贵州省龙里县 251 名 3~7 岁儿童的监测中发现,贫血儿童占 34.66%;105 名 7~14 岁儿童贫血率为 20.95%。对 770 名成年妇女的贫血状况监测发现,妇女贫血率为 41.43%。

“铁强化酱油”是向酱油中加入稳定的乙二胺四乙酸铁钠(NaFeEDTA)作为补铁剂,通过使用达到补充铁元素的目的。2000 年,在我国贵州省毕节市对贫血率较高的自然高危人群各年龄组进行 14 000 人的“铁强化酱油”干预试验,结果表明:经过一年半,每天食用铁强化酱油 15 ml,机体内血红蛋白、血浆铁蛋白明显升高,贫血率明显下降(陈君石等, 2003)。我国卫生部自 2004 年起陆续在北京、贵州、河北等 9 省、市开展(中华人民共和国卫生部, 2003),2010 年 10 月 21 日,中国疾病预防控制中心启动了“铁强化酱油”项目二期工程。表明中国政府对改善国民营养问题的决心。

(二) 最受关注的元素——碘

碘是人类发现的第二种必需微量元素,正常情况下,成人体内碘总量为 $15 \sim 20 \text{ mg}$,其中 70%~80% 存在于甲状腺。碘是甲状腺激素(thyroid hormone, TH)的重要组成部分,TH 的作

用是调节机体物质和能量代谢,尤其在神经系统代谢、生长和发育成熟中起十分重要的作用。即碘是通过与酪氨酸合成 TH 来发挥作用的。TH 主要有三碘甲腺原氨酸(T_3)和四碘甲腺原氨酸(T_4)两种结构(图 1-3)。

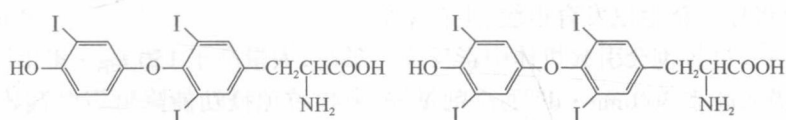


图 1-3 三碘甲腺原氨酸(T_3)和四碘甲腺原氨酸(T_4)结构

正常成年人每天通过合成 TH 消耗的碘量为 $50\sim 75\ \mu\text{g}$ 。因此,适宜的碘营养水平对维持机体内环境稳态至关重要。我国 4 岁以上人群营养素参考值(nutrient reference values, NRV)为 $150\ \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,而国际上大多数国家和组织设定碘的 NRV 在 $150\ \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 附近。

长期碘缺乏将引起地方性甲状腺肿、克汀病等碘缺乏疾病(iodine deficiency diseases, IDD),而我国幅员辽阔,内陆地区远离海洋,这些地区由于长期得不到新鲜海产品(海带、海藻等),土壤和水中碘含量普遍匮乏(除部分高碘区域水体碘含量高达 $1000\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,其余地区平均为 $5\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,而海洋平均值为 $50\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$),因此在我国西南和西北的广大地区曾经深受碘缺乏影响。据 1988 年统计,除上海市之外,我国其余 29 个省(自治区、直辖市)存在 IDD,共有 1570 个病区市县,约有 3.75 亿人口生活在碘缺乏地区。

1996 年起,我国开展了全民食盐碘化(universal salt iodization, USI)。近年来效果明显,困扰国民许久的由于缺乏碘引起的地方性甲状腺肿、克汀病(地方性呆小病)数量大幅减少,但同时也带来了一定的危害。由于我国饮食习惯原因,许多地方饮食偏咸,因统一标准的加碘食盐而引起高碘甲状腺肿和甲亢数量逐年上升。此后国家调整方针政策,实行分地区浮动加碘于食盐等方法,降低公众体内过高的碘含量。近年来围绕碘的相关研究非常丰富,公众和媒体对此关注度也高居不下,因此碘是当之无愧的“最受关注的元素”。

(三) 生命火花——锌

锌在元素周期表中位列 II B 族,在自然界是第四“常见”金属(前三位分别是铁、铝、铜),但在地壳丰度中排名第 25 位,含量约百万分之七十五。正常情况下,成年人体内锌总量为 $2\sim 3\ \text{g}$,其中 60% 存在于肌肉中,30% 存在于骨骼中,属不宜利用部分。其中视网膜、头发、骨骼和前列腺中含锌最多。

锌广泛参与机体内多种酶的组成,与 300 多种酶的活性有关。此外,许多非酶类的金属蛋白和其他金属结合生物多聚体中均含有锌,它们在机体内起到调节和控制必需和非必需元素代谢的作用。与此同时,许多关于 DNA 复制、转录、表达的酶都需要锌的参与,从而和蛋白质组合成超二级结构,产生生物活性。因此缺锌会导致非常严重的后果。

人类对于缺锌的认识源于 19 世纪。1869 年,德国细菌学家 Raulin 首先证明缺锌会对黑曲霉(*Aspergillus niger*)的生长产生影响(Raulin J., 1869)。随着生物学的发展,1961 年 Prasad 发现在伊朗乡村的个别青年男性身材矮小、无性发育且有嗜土症。研究发现这些患者体内含锌量明显偏低,静脉注射锌后,出现性发育和生长加快,这是人类第一次发现锌缺乏症(Prasad A. S., et al.; 1961)。

缺锌将导致食欲减退,消化功能减退;青少年会出现生长缓慢,对于男性来说,会影响

睾丸的发育,导致不育症,对于女性来说,会引起贫血,进而导致青春期自发性闭经;DNA、RNA 合成减少,致使记忆力减退并影响智力;免疫力降低;引发夜盲症等症状。此外,通过动物实验证明,妊娠期母鼠严重缺锌 95% 将导致流产、新生鼠幼小并伴随严重畸形。若母鼠妊娠期缺锌将导致新生鼠发育迟缓、生存率低。

同时,锌摄入过量也会引起机体中毒反应,当锌摄入量高于 $150\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 时,机体会出现呕吐,长时间摄入高于 $300\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的高剂量锌,将导致免疫功能降低以及高密度脂蛋白胆固醇含量降低。

表 1-3 WHO 推荐不同年龄锌日需要量

年龄	日需要量/mg	年龄	日需要量/mg
<1 岁	3~5	成年	12~16
1~10 岁	5~10	孕妇	14.6
少年	7~15	哺乳期	27.3

表 1-3 罗列了 WHO 对不同人群锌的日需要量的推荐值。

(四) 长生元素——硒

自 1917 年法国化学家 Berzelius 首次发现硒,一个世纪以来,硒的社会地位经历了大起大落。20 世纪上半叶,各种动物实验证实牲畜中毒和器官病变与硒有关,因此,在那个时段硒被认为是剧毒元素。20 世纪 50 年代,人们才逐渐发现硒在生理学上的作用。2003 年美国食品药品监督管理局(FDA)明示:“硒能降低患癌风险”和“硒可在人体内产生抗癌变作用”。美国亚利桑那大学癌症中心 Clark 教授对 1312 例癌症患者进行 13 年对照试验,结果表明:每日补硒 $200\text{ }\mu\text{g}$,癌症死亡率下降 50%,癌症总发病率下降 37%,其中肺癌下降 46%,肠癌下降 58%,前列腺癌下降 63%(Clark L. C., et al.; 1996)。

正常情况下,成人体内硒的总量在 $6\sim 20\text{ mg}$ 。虽然我国硒储量占全球硒储量的 $1/3$,但我国的硒资源分布极其不均衡,约有 71.2% 硒分布于中南和西北地区,约有 72% 的国土面积和 7 亿人生活在缺硒和低硒地区。同时,位于陕西南部、湖北西部的秦巴山区拥有全世界最大的富硒区(刘家军等,2001)。

虽然硒在机体内含量仅为千万分之一,但是它对人体健康的作用是无可替代的。临床医学证明,约有四十多种威胁机体健康和生命的疾病与缺硒有关;如癌症、心血管疾病(克山病)、肝病、白内障、胰脏疾病、糖尿病、生殖系统疾病等。此外,硒还有解除重金属的毒性作用和抗艾滋病作用。

硒是机体中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的组成部分。GSH-Px 的抗氧化作用可以清除羟基自由基以及游离的过氧化氢自由基,对心肌细胞膜和线粒体膜有保护作用,而阻止过氧化物在体内的聚集,可以达到预防疾病,延缓衰老的目的。同时也是机体中众多抗氧化酶的组成部分。

摄入过多的硒同样会对机体造成伤害,当长期摄入 $1260\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 以上时,机体会出现轻度形态学改变;但摄入 $3200\sim 6700\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 时,机体会出现皮肤和神经系统损害、恶心、虚弱、腹泻等症状。不同形态的硒致死量不同,亚硒酸钠毒性最大,其最小致死剂量(minimum lethal dose,MLD)为 $3.25\sim 3.50\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (以硒计),硒酸钠 MLD 为 $5.25\sim 5.75\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;一般认为 $600\sim 800\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的摄入量是安全的。而国际上对于硒的每日摄入量差异较大,大多介于 $50\sim 70\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ (FAO/WHO 提出值最低为 $26\sim 34\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)。

(五) 牙齿卫士——氟

氟对机体是否必需,长期以来一直存在争议。有人认为,氟在很低浓度下就会产生毒

性,因此不属于必需元素。但多年来的研究结果表明,氟是机体所需的必需微量元素之一。正常情况下,成年人体内氟含量约为 2.6 g,仅次于硅和铁。

氟的缺乏最主要导致龋齿的发生。氟可以与牙釉质中羟基磷灰石结合生成氟磷灰石,化学反应式如下



氟磷灰石较羟基磷灰石抗酸性、抗微生物性更加优异。同时,高浓度的氟离子与溶解牙釉质生成的钙离子形成氟化钙颗粒,也可以进一步保护牙齿。而氟还可抑制细菌的能量代谢和某些大分子、酶等的合成和活性。其次,机体中吸收的氟 90% 以上储存于骨骼中,与牙齿一样,氟可以置换骨骼中羟基磷灰石的羟基;可见,适量的氟会使骨骼更加坚硬,同时加速骨骼的形成,过量的氟会导致骨质疏松的发生。此外,在机体缺铁时,氟对铁的吸收和利用具有促进作用。

但同时,长期摄入过量的氟对牙齿和骨骼亦有影响,会导致氟斑牙和氟骨病。但前者不影响机体健康,而后者严重时将影响机体正常活动,甚至导致机体死亡。除此之外,高浓度氟还对肾脏、心血管、神经系统、生殖系统、部分酶活性产生毒副作用。而机体中高浓度的氟将影响机体对碘的吸收,进而造成碘缺乏症。我国氟中毒最主要是由于饮用水氟含量过高引起的。据调查,我国饮用高氟水的人口有 0.5 亿人左右,主要分布于华北、东北及西北地区,海南部分山区也有高氟水分布(朱其顺等,2009)。

因此,氟既是毒物又是必需元素,并且两者浓度差异较小,所以导致在确定人体总摄氟量上存在很大困难。截至目前,世界上暂无正式的总氟摄入量标准,只有氟摄入建议值,大多数建议值处于 1.5~4.0 mg·d⁻¹。

(六) 铁的朋友——铜

铜的医学用途早在我国秦汉时代就有记载,但直到 20 世纪 20 年代才被确认为人体必需微量元素。正常情况下,成年人体内含铜总量约为 110 mg,主要分布在肾、肝、脑、心和骨骼,血液中仅占 6% 左右。

铜在机体中的缺乏将影响机体对铁的吸收、运输及利用。由于机体只能吸收亚铁离子,而转运铁离子的转铁蛋白只能与铁离子结合,而铜参与的铜蓝蛋白是机体血清中唯一的亚铁氧化酶,因此对缺铁性贫血患者应在补铁的同时,给予一定量的铜制剂。

现阶段已知在细胞内外共有三种铜酶具有抗氧化活性,即 Cu/Zn 超氧化物歧化酶(Cu/Zn-SOD)、铜蓝蛋白和铜硫蛋白。其中 Cu/Zn-SOD 抗氧化机制大致如下



除此之外,铜还参与黑色素合成所需酪氨酸羟化酶,弹性蛋白和胶原蛋白改性所需的赖氨酸氧化酶、维生素 C 氧化酶等,而弹性蛋白和胶原蛋白是心肌纤维和动脉的重要组成部分,因而缺乏铜对心血管疾病发生有较为直接的关系。

WHO 对于铜提出的推荐摄入量见表 1-4。

表 1-4 WHO 推荐铜摄入量

年龄/岁	推荐摄入量/(mg·kg ⁻¹)
0~0.5	0.13~0.20
0.5~10	0.08~0.12
10~18	0.03~0.06
>18	0.03~0.06

(七) 钢铁工业助手——锰

早在 1931 年就有动物实验表明锰是动物的生长发育所必需的微量元素,随后又证实锰缺乏的大鼠,其子代在哺乳期死亡率高。因此,锰早已被列为人体及动植物所必需的微量元素之一。

锰是机体中许多酶的组成成分和激活剂,如精氨酸酶、脯氨酸酶、RNA 聚合酶、SOD 等的组成部分,碱性磷酸酶、黄素激酶、DNA 聚合酶等的激活剂。金属锰酶与蛋白质、核酸、葡萄糖等生物代谢有密切关系。缺乏锰可以导致蛋白质合成减少,机体抗氧化能力下降,动脉粥样硬化的形成,引起胰腺 B 细胞分泌胰岛素减少。

锰在一定剂量下可刺激免疫细胞增殖,从而增强细胞免疫功能。同时其还可以增加干扰素产量、杀伤细胞和自然杀伤细胞活性,在杀菌、抗肿瘤、抗病毒感染、移植排异反应以及自身免疫疾病等方面起着重要作用(吴茂江,2007)。

此外,锰对婴幼儿的影响较大,孕妇缺锰将导致幼儿发育迟缓、智力低下、畸形等。锰不足还可引起缺锰型癫痫;降低人体对铜的吸收;导致输精管退化性变,精子数量、质量低下,性周期紊乱甚至不育;引发骨质疏松等症状。

而锰的接触途径极其广泛,几乎涉及人类生活的各个方面。首先,接触机会最多的锰矿的开采、干燥、磨粉、过筛、混料和包装时产生的锰尘;其次,在钢铁工业中,锰是仅次于铁的第二重要金属元素,90% 以上的锰使用于钢铁工业;再次,由于人们认识到铅的危害,因此使用甲基环-戊二烯-三羰基锰(methyl-cyclopentadienyl-manganese tricarbonyl, MMT)替代四乙基铅作为汽油的抗爆剂,同样使得接触锰的机会大大增加;最后,随着科学技术的进步,锰在软磁铁氧化体中的应用日益增多。从而这些途径都有可能增加人体内锰的含量。

正常情况下,成年人体内锰总含量 12~20 mg,主要集中在脑、肾、胰腺和肝脏中。同时,锰的毒性较大,大量吸入锰蒸气可致急性中毒;误服高锰酸钾可引起口腔黏膜糜烂、恶心、呕吐、胃痛等急性中毒症状,重者胃肠黏膜坏死,剧烈腹痛、血便。5~10 g 锰可致死。在通风条件不良情况下进行电焊也可出现头昏、头痛、恶心、胸闷、气短、寒战、高热等“金属烟雾热”。

世界各国和组织对锰规定的日摄入量差异较大;加拿大和国际食品法典委员会(Codex Alimentarius Commission, CAC)未规定,美国和欧盟规定为 $2 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,而我国仅规定 AI 为 $3.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

五、重 金 属

(一) 重金属定义

现阶段对于什么是重金属尚无严格的定义,化学、中药质量控制及环境污染等领域的定义各有侧重。

化学上根据金属的密度把金属分成重金属和轻金属,通常将密度大于 $4.5 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ 的金属称为重金属。如金、银、铜、铅、锌、镍、钴、铬、汞、镉等,大约有 45 种元素。

2010 版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)对重金属的定义为:在规定实

验条件下能与硫代乙酰胺或硫化钠作用显色的金属杂质。主要包括:汞、镉、铅、铜、砷。

在环境污染领域中,重金属一般是指:汞、镉、铅、铬、锌、铜、钴、镍、锡、钡、锑、砷、铍、锂、硒、硼、铝等生物毒性显著的金属。其中,对于人体毒害最大的有5种:铅、汞、铬、砷、镉。这些重金属在水中不能被分解,人饮用后毒性放大,与水中的其他毒素结合生成毒性更大的有机物或无机物。

(二) 重金属的危害

伴随着人类的进步,各种各样的新疾病也随之而来。人类对环境的污染,使得我们有了更多的接触重金属的机会,于是各种各样的公害事件随之而来,重金属对我们的危害也逐日凸显,并越来越多的引起人们的关注。重金属主要来自于空气、水、土壤,而它们产生的根源则主要是工业废水与汽车尾气。化工、冶金、采矿、电镀等工业都将大量的工业废水排入水源,而汽车尾气中的铅,构成了相当一部分的大气铅污染。这些进入大气、水体和土壤的重金属均可以通过呼吸道、消化道、皮肤三种途径侵入人体。它们与人体内某些有机成分可结合成金属络合物或金属整合物。各个发育阶段的人都可能受到这些重金属的危害。像蛋白质、核酸一类在人体内普遍存在的物质,还有维生素、激素这样的微量活性物质都会受到重金属影响而改变活性。

(三) 汞

汞在自然界的含量并不高,但是分布广泛(表 1-5)。在天然水体中汞量极低,而水中的汞含量小于 $1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,对人体是没有害处的。但当汞含量达到 $10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,就会强烈致毒。有调查表明,当空气中汞的含量高于 $65\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 时就会有 40% 的人汞中毒,而大气中汞的本底值为 $0.5\sim5\text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$ (唐小妹,2001)。

表 1-5 汞在自然界中分布

分布	岩石圈	森林土壤	耕作土壤	黏质土壤
含量/ $(\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1})$	0.03	0.029~0.10	0.03~0.07	0.030~0.034
分布	河水	海水	雨水	泉水
含量/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	1.0	0.3	0.2	80(部分)

1. 吸收

金属汞具有常温下易于蒸发的特性。在生产条件下,主要以汞蒸气的形式经呼吸道吸入人体。由于汞蒸气不易溶于水,经呼吸道吸入后,一般不与上呼吸道黏膜发生反应,而直接进入深入细支气管及肺泡。

汞蒸气经肺的吸收量很高。近年来动物实验已证实,经呼吸道吸收的汞可占吸入量的 75%~100%。同时,汞蒸气经肺吸收的速度也很快。对吸入含汞浓度为 $100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 空气的人员进行观察,于最初 2~5 min 内即见汞在呼吸道内的潴留迅速进入稳定状态,肺泡气中已检测不到汞。大部分的汞(约 70%)经肺泡膜扩散进入血液中,汞蒸气能迅速经肺泡膜吸收,和其具有较高的脂溶性有关。

而金属汞经消化道的吸收量甚微,据报道小于 0.01%。同时金属汞也可直接穿透皮肤