

(4) 通过上述研究可以有效地确定中药复方的有效成分, 为进一步改进复方或在此基础上开发单成分的药物或多组分复方药物提供依据;

(5) 中药复方成分同MDR 库中已知活性化合物的结构对比及相似性分析有助于探讨中药复方的作用机理;

(6) 通过对中药组分及其受体和靶点以及代谢物的结构分析, 得出该组分在体内可能的代谢途径和代谢产物, 从而获得可能的药理和毒性的参考资料。

## 含矿物的中药复方的化学基础研究

王 夔

(北京医科大学药学院 北京 100083)

### Studies on the Chemical Basis of Chinese Traditional Compound Medicine Containing Minerals

Wang Kui

(School of Pharmaceutical Sciences, Beijing Medical University,  
Beijing 100083, China)

在含矿物的中药复方研究中, 化学所起的作用不仅在于活性成分的分离、鉴定和结构测定, 更重要的是从中抽出基本化学问题, 再用化学的理论和方法来研究, 充分发挥化学各学科的作用。可能其中还会有化学上的新问题, 那么对它们的研究就会反过来促进化学本身的发展。

#### 11 矿物药用的历史回顾

无论中外, 古代医疗用药大都取自天然, 因此不仅植物, 矿物也常被药用。但自西方医学形成和有机合成化学发展以后, 特别是在推出有效杀菌、杀霉菌和杀寄生虫药物之后, 合成有机药物迅速发展, 矿物药用大大减少。虽然以金属(个别非金属)为基础的合成药物也曾一度被利用过, 如砷、汞、锑化合物等等, 但是随着现代毒理学对重金属及部分非金属毒性了解的深入, 含有毒元素的药物(包括矿物药)渐被淘汰, 以至后来把重金属和砷等列入所有药物的杂质检查项目, 予以限制。尽管如此, 独立发展的中医学不但继续使用矿物药, 还有新的制剂推出。在国内, 多少年来, 中西医结合界对此虽看法不同, 但各行其事, 并无矛盾。直到中药遇到面向世界问题之后, 才发觉国外医学界不仅不理解中药复方中为什么使用矿物成分, 还强烈抵制。与此同时, 国内也有人提出质疑。他们都问基本不溶的矿物和单质金属(如金)怎么会有治疗作用? 在此情况下, 即使在国内, 矿物的药用也进入低潮。不过, 近年来对以金属为基础的药物(包括非金属化合物, 如砷化合物)有了新层次的认识, 提示中药复方中使用这些矿物的合理性。例如, 中药复方中使用金属金曾因金在水溶液中的不溶对其药理意

义提出怀疑。可是,最近发现金化合物代谢产物 $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ 有抗病毒作用,而且金化合物可以抑制NADPH 氧化酶,从而阻断自由基链传递,有助于终止炎症反应。另外,中药复方中使用砒霜和雄黄虽有临床效果,但一直因砷化合物的毒性,使人疑惧。最近,发现三氧化二砷促进细胞凋亡,使现代医学接受了用砷化合物治疗白血病的可能性。当前无机药物正面临复兴之际,重新研究矿物药,有望掌握和解决有毒金属化合物药用中遇到的活性与毒性间的矛盾。不仅如此,中药复方中使用矿物的方法可能启发我们从化学方面解释其巧用矿物的经验和道理。

### 21 Homesis——来自放射毒理学的启发

有毒金属化合物的药用都会面对活性与毒性这个内在的矛盾。用它们去杀伤癌细胞、细菌和病毒,或干扰其生命过程时,它们就不可避免地对正常细胞、对人体也表现相应的毒性。由于它们的药理作用和毒性不可分割,人们只能力图在有效剂量与中毒剂量之间寻求二者兼顾的办法。或改造结构,或设计给药方式以尽量减低毒性,保持活性。

在放射性中毒研究中发现,虽然放射性有很强的杀伤能力,但是在极低剂量下,它们反而能促进(或刺激)生物生长。放射生物学称它为 homesis。近年来陆续发现,不只放射性如此,有毒金属也表现 homesis 效应。我国利用稀土化合物促进农牧渔业增产,便是利用这种效应的表现。虽然我们对金属化合物的 homesis 的本质还很不了解,但可肯定它们在极低浓度下表现的是正效应,只有剂量超过一定限度时才表现负效应。也就是说,在极低浓度下不仅毒性很小,而且还会表现出与毒性无关的生物活性来。我们可以设想使用极低剂量的无机物有可能发挥它们的活性,减少它们的毒性。这一策略与多年常用的寻找低毒有效剂量的做法并不相同。它立足于这样一个观点:在极低剂量下表现的生物效应从本质上说和较高剂量下的表现并不相同。

实际问题是怎样才能把金属离子(或非金属离子)的浓度控制在极低水平。离子都很小,而且金属离子与生物分子有广泛的反应性,所以可以迅速被吸收和转运,在血流或某些器官中一时可以达到相当高的浓度,再缓慢被廓清。而且在廓清大部分之前,它们已经与生物大分子作用,表现出了毒性。如果把剂量设定到很低,又会因为上述原因不能在作用位点维持有效浓度。因此控制金属离子在极低浓度并非易事。

中药复方中的矿物药的使用方法(更准确地说是使用的经验)很值得研究,因为这一方法很可能巧妙地解决了上述矛盾,而且解决这个矛盾的方法主要是以化学控制为基础的。因此,我们研究中药复方中如何使用矿物不仅解释组方的道理,而且有可能提供一条用药途径。以前,曾经研究过个别含矿物的复方,但是仅立足于研究植物来源的配体如何与相关金属离子生成配合物,想从其中寻找活性化合物。虽然有时在这些配合物中有重要的生物活性,但是可能还有更深层次的、更有启发性的问题值得研究。以下,举出几个基本问题供大家参考。

### 31 有关的化学问题

#### (1) 极低浓度维持的方法——药用 pM 缓冲体系?

一种溶解度极低的金属盐、金属氧化物或金属单质与一种或几种能和金属离子形成配合物的小分子或大分子配体构成的体系是一个 pM 缓冲体系。它能提供恒定的、一定水平的金属离子浓度。在复方中植物来源的配体(有的是大分子)与矿物有可能通过这种方式维持极低浓度的金属离子。

另外,矿物或其分散体系进入人体后并不一定还保持其原有的形态,它可能在消化道中溶解生成金属离子或小分子配合物,再与蛋白质形成难溶物。这种难溶的或难吸收的金属离子-蛋白质复合物又可成为体内的  $pM$  缓冲体系,它们要依靠小分子运载体一点一点地把金属离子从难溶物中装运到一定部位去。

显然,研究以上两种  $pM$  缓冲体系的组成、缓冲能力以及决定  $pM$  值的条件是有意义的。

### (2) 金属由矿物中溶出的过程和存在形式——金属离子的控释剂?

金属离子的难溶盐或金属离子-蛋白质难溶复合物不仅能与小分子配体形成  $pM$  缓冲体系,而且也构成缓慢释放,并在开放系统中维持极低金属离子浓度的控释体系。虽然简单地把金属离子从矿物中溶出反应都概括为络合反应,但是还包含  $pH$  效应以及增溶效应。无论从药剂学和化学学科本身考虑都有不少问题值得研究。

首先是用某些植物成分如多糖、蛋白质、有机酸等等去溶解矿物时,金属离子是生成单核络合物吗?有无可能矿物的溶解仅仅是形成极微颗粒?或许在颗粒表面结合有配体(如多糖)形成表面络合物。从整个体系来说,是由极微颗粒和大分子配体组成的。该体系也可以说是一种超分子体系。中药制剂多为这种状态。这样一个极微颗粒(纳米级?)的多聚电解质-水体系中微粒与大分子的相互作用产生什么?它们的稳定性、有效性由什么因素决定?

再就溶解中矿物结构的崩解而言,我们并未确定离子是从原有晶格上一个一个地被释放的。例如雄黄具有一个簇状结构,用络合剂拆开它的晶格时,簇状结构发生什么变化,生成什么?在中药中的络合剂不象通常所用的强配体,后者如 EDTA 是可以把晶格逐一拆开,一个一个离子溶解出来。但是象多糖这样的弱络合剂能做到吗?

在中草药中所含表面活性物质作用下,上述体系可能还要复杂。例如牛黄,它是在胆汁中形成的由自由基引发生成的胆红素聚合物的钙化产物。除钙化的聚合胆红素外,还包含表面活性剂、胆汁酸盐和粘蛋白。

从难溶微粒与生物大分子和配体构成的控释体系中释放金属离子或其配合物的动力学。

### (3) Homeosis 的化学基础

我们可以象生物学家那样认为 homeosis 是生物应答的一种行为。但是从大量文献中可以看出,不只是在整体生物体上表现 homeosis,即使在细胞层次上也有类似现象,甚至在无细胞条件下,生物功能分子(如酶)在与金属离子作用时,有时也一样在低浓度下表现一个方向性质,在高浓度下表现另一方向的性质。所以,我们要研究以下问题:

生物大分子在与小分子或离子作用时,决定其性质和生物活性的大分子构象和聚集(组装)的变化为什么有双向性?

生物大分子结合一种小分子或离子时,浓度依赖关系的非单调性来源。

与之有关,设想一个蛋白质分子(如血清白蛋白)对指定必需金属离子有一个特异性的强结合部位,指定离子结合在指定部位,才能维持一定构象,表现一定化学反应性和生物功能。但是,在这个结合部位以外还有更多的结合部位。只不过在正常条件下,受指定离子的有效浓度和有关隔室条件的影响,不会结合在其他部位。若有一个非必需金属离子和必需金属离子有些相似,但又不尽相同,它在极低浓度下结合在那一个必需金属离子的结合部位上,也能保持应有的构象,在这一浓度下表现必需离子的活性;而在浓度增高时它会更多地

结合在其它位点, 改变构象, 甚至影响聚集状态, 因而产生破坏活性的作用。因此, 需要研究作为药用的非必需金属离子与有关必需离子的相似性规律, 以便预测它的生物效应两面性与浓度的关系。

#### (4) 纳米粒子生物学行为的化学基础

某些难溶矿物或单质金属在配体及增溶剂作用下, 生成微粒(或许是纳米级的)。不能因为这些矿物或金属是化学惰性的以及不能吸收的, 就认为它们不可能有生物活性。应该考虑两个问题:

**尺寸效应** 在材料科学中研究纳米颗粒的性质与功能时发现尺寸效应——量子效应。实际上, 在表现生物活性时, 也可能有尺寸效应。例如, 纳米金微粒可以成为电子受体而增强葡萄糖氧化酶的活性。应该研究生物学表现中的尺寸效应。

**在生物体内纳米粒子的吸收与转运** 难溶盐的金属离子的生物利用度是不是太低? 这是多年来怀疑难溶矿物是否确有疗效的理由之一。其中包含两个问题: 一是能不能溶解, 一是如前所述, 金属矿物或者与植物配体结合, 或者与体内的配体(特别是蛋白质)结合生成配合物和复合物, 金属离子及其配合物的跨膜运送问题——取决于它们的跨膜运送效率。不但研究各种可溶配合物, 更要研究难溶颗粒的摄入, 在体内的运载过程和胞内蓄积方式和蓄积量与配体和浓度的关系。

#### (5) 具纳米结构矿物生物活性的化学基础

海螵蛸和蒙脱土在中医和西医中, 都利用它们的杀菌、清除毒素、中和胃酸的作用。它们的药理作用来自它们共同具有的多孔纳米结构。这种结构决定了它们具有吸附与吸着、离子交换和催化作用。它们可以通过吸附、吸着、离子交换结合毒素和细菌, 然后发挥催化作用, 把毒素降解, 把细菌破坏。并不是任何多孔性物质都有上述药理活性。要研究纳米结构与生物活性的关系。

#### (6) 无机物代谢产物的分析与预测

虽然金属离子的代谢相当复杂, 但是比起有机化合物的代谢来, 颇有规律可循。第一, 金属离子不会改变; 第二, 金属离子的代谢仅仅涉及价态的变化和配体的变化; 第三, 配体绝大多数是体内所能产生的, 或者是外源物质的代谢产物。所以, 代谢物的预测是可能的。其中包含对生物体内各个隔室中可能存在的和生成的配体的分析, 以及各个配体与所研究的金属离子在该隔室中形成配合物的相对可能性。在掌握各个隔室中的配体及浓度以后, 可以试用计算机模拟推算可能存在的主要配合物。这并不是简单问题。因为不能一律按照平衡状态计算。不论体内哪一隔室, 都是开放体系。所以要用动力学计算机模拟方法。

#### (7) 金属离子与复方中配体形成配合物对于其毒理作用的影响

常常认为复方中来源于植物的各种配体和金属离子结合生成配合物是降低金属离子毒性的原因。但是, 这并不一定。金属离子的毒性取决于它们自身的性质(如软硬度、单电子氧化还原性、电荷 $\delta$ 半径比...等等), 但很重要的是还决定于它和什么配体结合, 生成什么配合物。不能认为配合物越稳定, 游离金属离子浓度越低, 毒性就越低。配合物进攻细胞表现的毒性反应是它们整体与靶分子作用的结果。研究各种配合物与细胞相互作用的化学规律是很重要的。