其他

重金属药物和药物中的重金属杂质

伴随新时代的到来，人们的经济水平与生活水平得到了明显提高，对身体健康也有了更高追求。当人们身体健康出现问题时，常依赖药物治疗。但某些药物本身含有重金属成分作为药效成分，或者含有重金属元素杂质，这两者既有区别又有关联。相关文献显示，药物中的重金属元素含量一旦超过安全标准，就会对人体健康造成不可逆的损伤。因此，探究药物中重金属元素含量的研究是具有积极意义的。

重金属药物在我国具有长期的临床应用实践，并且对某些疾病疗效显著。但由于医药界对于重金属的安全性存有疑问，并且缺乏相对完整、科学性较强的理论依据，使得世界大多数国家对于药物中重金属含量的限定标准存在差异，这不仅影响了药品在不同国家的上市、流通，还在一定程度上阻碍了重金属药物在合理范围内的应用。以下将以重金属药物的应用历史为切入点，总结药物中重金属杂质超标的危害与检测重金属元素的方法，提出重金属药物和药物中重金属杂质的安全控制策略，以期拓宽重金属药物的应用思路，从而推动我国医药工业的发展。

一、重金属药物的应用历史

我国对于矿物药物的发现与使用可以追溯到商代甲骨文中对朱砂的记载，而对于砷剂与汞剂的使用最早可以追溯到《五十二病方》。在《神农本草经》中，更是对砷剂与汞剂的配伍法则、毒性强弱及辨证用药原则均进行了详细说明。在 15 世纪末的欧洲，也有应用汞剂来治疗梅毒的记录。《中华人民共和国药典》中收载的多种中药制剂都含有一种或多种的重金属成分，如安宫牛黄丸、苏合香丸以及冰硼散等。我国少数民族藏医药巨著《四部医典》中收载的含有金、银、铜、铁、锡等重金属的药物也多达 20 余种，充分说明了重金属药物的应用由来已久。

不同重金属药物的药理作用各不相同。以含有的重金属元素进行分类，可将药物分为含汞元素药物、含砷元素药物以及含铅元素药物 3 大类。含汞元素的药物能与病原微生物呼吸酶中的巯基结合而抑制其生物活力，可治疗失眠多梦、小儿惊风以及口疮肿毒等症；含砷元素的药物适量使用能够刺激生血、促进细胞生长，在血液病的治疗中有着积极的应用前景，发挥了抗菌、止痛、解毒、祛痰等作用；含铅元素的药物具有镇逆、坠痰、杀虫、解毒的作用。

值得注意的是，重金属药物在加工炮制过程中接触到的辅材与容器均有可能引入重金属（可能是同种类，也可能是不同种类金属），导致含有重金属成分的中成药重金属杂质含量超标，对人体健康造成威胁。

二、药物中重金属超标的危害

(1) 铜元素超标

铜是人体中重要的过渡金属元素，在成年人体内的含量为 80 ～ 100 mg。铜的氧化态有 0、+1、+2、+3、+4 价态，较常见的价态为 +1 和 +2。含铜元素的药物主要作用于肝脏，如果一次性摄入量过多，会引起肝豆状核性变等疾病，其症状类似急性肝病，引发脑共济失调。铜中毒会发生溶血、血红蛋白降低、血清乳酸脱氢酶升高及脑组织病变，使多器官损伤，甚至死亡。相关研究显示，金属铜对斑马鱼具有致死作用，药理作用机制主要表现为破坏细胞线粒体功能、促进氧化应激损伤。

(2) 铅元素超标

正常成年人的血铅数值不超过 100 μg/L。铅是一种嗜神经毒物，血液中铅含量过高会对人体神经、心血管、肾脏等多个系统造成损害。尤其对儿童来说，学术界一致认为儿童血铅水平不存在安全范围。胎盘对血液中的铅毫无屏障作用，因此母体血液中的铅可通过胎盘屏障进入到胎儿体内，对其造成不可逆的损伤，影响智力、体格、听力等发育。

(3) 汞元素超标

金属汞是毒性较强的物质之一。当儿童在胚胎期就接触汞超标环境，会造成慢性脑损伤、智力低下、生长发育障碍等疾病。金属汞具有多种不同形态。汞蒸气可溶于血清，并黏附在红细胞膜上，进而沉积于甲状腺等组织中，造成多功能障碍。有机汞被摄入体内后易被吸收，可随血液分布到全身，并且很容易透过血脑屏障而累积在脑部。无机汞的毒性相对较低，对于肠道具有一定腐蚀性，长期使用无机汞药物如朱砂也有可能损伤大脑。

(4) 砷元素超标

微量砷对人体有积极作用，通过参与蛋白质代谢而影响血清碱性磷酸酶、γ- 谷氨酰转肽酶的活性，刺激造血器官，抑制皮肤老化，提高人体免疫力。但砷的氧化物（如三氧化二砷）和盐类绝大部分属高毒物质，砷化氢则属剧毒物质。砷超标会干扰细胞的正常代谢，影响呼吸和氧化过程，使细胞发生病理变化。砷还可直接损伤小动脉和毛细血管壁，作用于血管舒缩中枢，导致血管通透性增加、血容量减少，加重器官损害。

(5) 镉元素超标

镉元素作为一种环境毒物的存在，对于人体健康具有较大威胁。其中，离子态的镉可与蛋白质中的巯基及硒醇基产生作用，使氨基酸结构变化，形成五环结构，阻碍正常的氨基与羧基功能，从而导致镉中毒。由于镉进入人体后难以排泄，会在肾脏中积蓄，并且其半衰期长达数十年，因此，药物被镉元素污染后能够造成肝肾损伤、影响生殖和发育等诸多严重问题。

三、药物中重金属元素的检测方法

(1) 酶抑制法

酶抑制法是利用重金属能与特定酶（如菠萝蛋白酶、木瓜蛋白酶、脲酶等）的活性部位结合并使酶活力下降，从而使底物 - 酶反应系统中的电导率、pH 值和颜色等理化参数发生变化，并且这些变化可以借助光电信号或直接通过肉眼等加以区分，从而建立酶系统变化与重金属浓度的定量关系。

(2) 硫代乙酰胺检测法

硫代乙酰胺检测法能够检测可溶于稀酸、乙醇、水等溶剂的药物中的重金属元素。该检测方法在操作过程中需要注意药物试剂是否本身存在颜色，如果药物试剂本身有色，那么可以采用消色法来排除干扰。

(3) 炽灼残渣法

炽灼残渣法主要适用于含芳环、杂环结构以及不溶于水、稀酸和乙醇的有机药物中的重金属元素检测。这种药物无法配制成溶液，而通过对炽灼破坏获得的残渣进行加酸并加热处理，再参照硫代乙酰胺法检测，可判断药品是否重金属含量超标。

(4) 硫化钠检测法

硫化钠检测法采用硫化钠作为显色剂，适用于能够溶于碱性溶液，但不溶于稀酸或在稀酸溶液中会立即沉淀的药物，例如巴比妥类药物或磺胺类药物。

(5) 微孔滤膜检测法

微孔滤膜检测法适用于含 2 ～ 5 μg 重金属元素的药物及有色供试液，现已不常用。

四、药物中重金属安全控制的策略

对于重金属药物以及药物中的重金属杂质应该一分为二地看待。对于重金属元素的安全控制策略主要包括以下几个方面。首先，应尊重重金属药物的发展历史，正视重金属药物的药用价值，对重金属药物的制药方法、剂量大小、服用方法以及组合用药方案进行深入探究，完善对重金属药物“毒性”与“有效性”的双重机制研究，推动并创新重金属药物的应用和发展。其次，平衡不同影响因素造成的毒性连锁反应，从重金属的化学结构、化学价态、量效关系、毒效机制等多个方面研究重金属元素对人体的具体影响以及如何降低这些影响的措施，结合临床实例进行对症分析和对症讨论。最后，对于不同类型的药物建立起合适的重金属元素检测体系，从生产实际出发，加大监管力度、规范制药流程、提高药品质量，从而避免出现药品中重金属元素超标的安全性问题。

综上所述，重金属药物对于多种疾病都有着积极疗效，不应“谈虎色变”，应深入研究药物中重金属化合物的化学价态对其生物活性、毒性、生物利用度的影响以及临床应用剂量的安全性。基于医药角度，通过研究不同类型药物中重金属杂质的检测方法与超标危害，可以推动药物质量和安全性的提升。未来应从平衡重金属毒性作用与药效作用、完善药品中重金属杂质检测方法等方面对重金属进行安全控制，更加精准化、标准化、科学化地表征药物中重金属元素的含量，从而保障广大人民群众的身体健康。

杨　帆（红河卫生职业学院药学院，云南蒙自 661100）