

邓智文,方洪科,刘阳,等. 中药重金属生物可给性与生物有效性研究进展[J]. 华中农业大学学报, 2023, 42(6): 175-184.
DOI: 10.13300/j.cnki.hnlkxb.2023.06.021

中药重金属生物可给性与生物有效性研究进展

邓智文¹, 方洪科², 刘阳³, 尹西翔², 王利红¹

1. 齐鲁工业大学(山东省科学院)环境科学与工程学院, 济南 250353;

2. 山东省济南生态环境监测中心, 济南 250110; 3. 山东省环境保护科学研究设计院有限公司, 济南 250013

摘要 中药作为我国传统医学的重要组成部分,在国内外深受关注。近年来,由中药重金属累积所致的人体健康风险为其推广、使用带来了一定的阻碍。重金属累积产生的人体健康风险不仅取决于其总量,与其生物可给性和生物有效性更是密切相关。因此,研究中药重金属生物可给性及生物有效性具有重要的科学意义和应用价值。本文综述了中药重金属污染现状与形势,阐述了中药重金属生物可给性与生物有效性的研究概况,以中药原药的生长环境、自身性质、加工过程及测定条件等方面为切入点,深入分析影响中药及其制品重金属生物可给性与生物有效性的关键因素,以期对中药重金属污染风险防控提供理论依据和技术支持。

关键词 中药; 重金属; 生物可给性; 生物有效性; 人体健康风险

中图分类号 R284.1 **文献标识码** A **文章编号** 1000-2421(2023)06-0175-10

中药作为我国传统医学的重要组成部分,不仅在国内广泛使用,在国外也深受关注,特别是在新冠肺炎疫情大暴发时期,中药被广泛应用于新冠肺炎的防控和救治,在“防、治、康”各个阶段均发挥了独特优势和重要作用。然而由重金属累积所致的人体健康风险给中药的推广、使用带来了一定的阻碍。因此,研究切实可行的中药重金属污染防控措施,降低中药重金属污染产生的人体健康风险具有重要的理论价值和实践意义。

1 中药重金属污染现状

工农业的蓬勃发展和人类活动的不断延伸,导致以重金属为代表的无机污染时有发生。在我国受污染土壤中,由重金属和类金属造成的污染面积高达82.8%^[1]。中草药是中药的主要分支,作为种植作物,不可避免地受到重金属污染的威胁。受重金属残留超标等因素影响,目前我国中药出口总量仅占世界总量的1%左右。为保证药用植物品质,我国于2001年7月1日发布了《进出口药用植物及制剂绿色行业标准》,文件中规定了进出口药用植物及制剂的绿色标准及检测方法。Wang等^[2]对昆明市市售的

60种中草药中铜、镉、铅、砷、汞、锌污染状况进行了调查,结果表明镉、汞、铜含量均超过了《进出口药用植物及制剂绿色行业标准》中规定的限值,超标率分别为38.8%、8.3%、1.7%。Peng等^[3]指出,前人整理了2000—2016年间有关中药材重金属污染的文献,基于275种药材,1700个样品的统计数据表明,在铅、砷、汞、镉4种重金属中,砷的超标率最高,达4.03%。Nan等^[4]测定了6种代表性中药重金属含量,发现铅、铜含量明显偏高,部分中药材中镉、铅、汞含量超标。Koch等^[5]研究发现65%的阿育吠陀药物(一种类似于中草药的成药)中含有铅,超过1/3的阿育吠陀药物中含有砷和汞,重金属含量显著超过允许限值^[6]。此外,市面上大部分减肥茶中重金属存在非致癌健康风险^[7]。

2 中药重金属超标对人体的危害

研究表明长期使用大剂量含砷中药(例如:雄黄、砒石等)会引起人体足底和手掌角化过度、躯干雀斑以及高含量的无机砷尿,最终表现出一定的肝肾毒性^[8-10]。频繁使用高铅含量的中草药会导致一

收稿日期:2023-08-15

基金项目:国家自然科学基金项目(41671485);山东省自然科学基金项目(ZR2017MD008);济南市“新高校20条”科研带头人工作室项目(2021GXRC093)

邓智文, E-mail: 10431211177@stu.qlu.edu.cn

通信作者:王利红, E-mail: wanglihong@qlu.edu.cn

定程度的红细胞畸形,进而造成贫血^[11]。哺乳期妇女使用含铅药物会导致母乳中铅浓度增加,进而对母乳喂养的婴儿构成较大风险^[12]。总之,滥用或是长期过度使用此类中药,可能对机体器官产生较严重的损伤^[13]。

3 中药重金属标准限值

面对严峻的污染形势和因重金属超标而引起的生物体毒害,世界各国相继出台了控制中药重金属含量的限值标准(表1),以确保中药的安全使用。我国作为中药主要发源地,一直严格遵守并执行相关

中药重金属残留限量标准,并得到国际组织的广泛认可^[14]。我国在2005年版的《中国药典》中增修了甘草等6种中药材的重金属检测方法;2015年增加了白芍、水蛭、煅石膏等多种中药的重金属限值^[15];2020版新增了白芷、葛根等11种药材和饮片的重金属限量标准以及雄黄中不同形态砷、汞的限量标准,同时对山楂、丹参等8种中药的重金属限量进行了调整^[16]。国际标准化组织(ISO)于2015年8月1日发布了《中医药-中草药重金属限量》国际标准,该标准规定了中草药中砷、汞等重金属元素的限值以及相关检测方法^[17]。

表1 国家/组织对于中药及其制品中重金属含量的限定标准

Table 1 National/Organization limit standard for heavy metal content in traditional Chinese medicine and its products

国家/组织 National/ Organization	重金属含量限值/(mg/kg) Limit content of heavy metal							标准/特点 Standard/Features
	As	Hg	Pb	Cu	Cd	Cr	Ni	
中国 China	2	0.2	5	20	0.3	—	—	《药用植物及制剂外经贸绿色行业标准》(WM/T 2-2004);规定药用植物及其制品中的重金属含量 ^[18]
新加坡 Singapore	5	0.5	20	150	5	—	—	《药品(禁止销售和供应)[修订]令》(1995);根据食品的重金属限量制定 ^[19]
印度 India	3	1	10	—	0.3	—	—	根据印度阿育吠陀药典制定 ^[20]
加拿大 Canada	5	0.2	10	—	0.3	2	—	针对药食两用植物中重金属最大残留限量制定 ^[21-22]
WHO	1	—	10	—	0.3	—	4	国家传统医药政策和草药法规(2005);针对原药中重金属限量 ^[23-24] 制定
WHO	10	1	10	—	0.3	—	4	精选药用植物专著(1999-2009);针对草药中重金属限量 ^[25] 制定
欧盟 European Union	—	0.1	5	—	1	—	—	欧洲药典(草药专著)(2008);针对草药中重金属限量 ^[26-27] 制定

注:世界卫生组织(WHO)现行指南建议采取质量保证措施控制药用植物中Ni元素的含量,但并未提出标准限值。有学者建议将4 mg/kg作为药用植物体内Ni的最高允许含量^[28-29]。Note: The current guidelines of the World Health Organization (WHO) recommend quality assurance measures to control the content of Ni in medicinal plants, but do not propose standard limits. Some scholars have suggested 4 mg/kg as the maximum allowable concentration of Ni in medicinal plants^[28-29].

4 重金属生物可给性与生物有效性

目前世界上传统的草药重金属限值均基于总量考虑,鲜少考虑其形态和生物有效性。Liu等^[30]在研究传统藏药重金属含量对藏族居民产生的健康风险时发现:如果按照推荐用量服用,即每日1片,按铅和砷的总量计算每日重金属摄入量,则分别达到了45和13 μg/kg,为粮农组织和世卫组织建议摄入量的13和6.2倍。由此可见,以重金属总量来评价传统矿物类中药的安全性存在明显局限^[31]。近期研究表明,大部分重金属在进入人体后因生物、物理、化学等因素被排出体外,仅有少量被生物体利用并对机体产生影响^[30]。基于此,研究者提出了生物可给性与生物有效性2个概念。通常,生物可给性(bioaccessibility)被定义为可溶于人体胃肠道环境并被吸收利用的重金属含量,而生物有效性(bioavailability)则被定义为被组织吸收并进入血液循环系统的重金

属含量^[32-33]。生物可给性与生物有效性的研究方法可分为体内实验和体外实验2种,体内实验基本是使用活体动物例如大鼠、小鼠、兔子等来进行研究。由于体内实验过程复杂、个体差异较大且涉及伦理问题,现已逐步被体外实验所取代^[34]。利用体外实验分析生物可给性的方法现已开发了许多,诸如:生物有效性简化提取法^[35](simple bio-accessibility extraction test, SBET)、生理原理提取法^[36](physiologically based extraction test, PBET)、荷兰公共卫生与环境国家研究院法^[37](RIVM)、体外胃肠法^[38](in-vitro gastrointestinal, IVG)、德国标准研究院法^[39](DIN)、荷兰应用科学院胃肠法^[40](TIM)、比利时根特大学设计的人体肠道微生态系统模拟装置SHIME^[41]等。近年来,针对生物有效性的体外实验也取得了较大进展。Caco-2细胞模型,是一种基于人体结肠癌细胞建立的模型^[42],此类细胞模型与人

体小肠上皮吸收细胞具有颇多相似的特征^[43],因其操作简便,成本较低,而被广泛应用^[44]。研究者使用过程中发现,Caco-2 细胞模型因缺乏某些特定蛋白,在不同的研究条件下导致实验结果缺乏可比性,需进一步优化改进^[45]。

5 中药重金属生物可给性与生物有效性

我国现有的中药资源十分丰富,一般可将中药分为3类,即:植物类、动物类和矿物类,其中植物类在中药中占比较大,因此,中药也称中草药。植物类和矿物类中药占据中药总量的87%以上^[46],因此研究这2类中药重金属生物利用度显得尤为重要。中药根据加工方式的不同,又可分为中药材和中成药,这2类中药因其自身的药用属性和生产加工方式不同,重金属的生物利用形态也不尽相同。

5.1 中药材中重金属生物可给性与有效性

近年来,研究者对中药材中的重金属生物可给性与生物有效性颇为关注,取得了一定进展。Zhang等^[47]通过改进实验条件以适应中药材特性的PBET法对中药材三七中的重金属生物可给性进行分析,结果显示:3个主要药材市场的三七中砷和镉的含量范围分别为0.11~1.26和0.07~1.97 mg/kg,体外实验测定的胃肠道生物可给度分别为 $(64.7 \pm 3.9)\%$ 和 $(84.1 \pm 10.1)\%$,从健康风险角度来看,几乎没有非致癌的健康风险。Kong等^[21]利用模拟的胃肠消化液,分析了药用植物中重金属的生物利用度,结果表明:市场随机购买的药用植物平均有63%受到铬和汞的污染,这2种重金属在药用植物中的残留量高于加拿大规定的最高残留量限值,但从生物可给性角度分析,铬和汞在肠道阶段的可给性明显低于铅、铜和砷。由此可见,中药材重金属产生的人体健康风险不仅取决于其总量,与其生物可利用度也密切相关^[34, 48]。重金属的健康风险与其赋存形态具有直接关系,上述研究仅关注到重金属在胃肠液中的总量,缺少形态分析数据。柳晓娟^[49]研究了中药材在人工胃肠溶液中砷的赋存形态,结果表明:草药原药经过人工胃肠模拟系统后,胃相和小肠相的消化液中只存在As(III)和As(V)2种形态,并且人工胃肠系统的蠕动可使原药中的部分As(III)向As(V)转化。同时,研究者发现单独从模拟消化液的角度来分析中草药重金属的生物利用度并不全面,尚需考虑进入生物体体液(血液、淋巴)的那部分重金属。Li

等^[50]在基于模拟人体胃肠消化系统的体外消化法基础上,进一步提出应用单层脂质体作为模型,模拟胃肠道与毛细血管之间的生物膜,分析和评价中药汤剂中痕量重金属的形态和生物利用度,结果显示,附子煎液中锌主要在小肠部分被吸收,铜主要在胃和小肠两部分被吸收。Caco-2作为研究生物有效性的细胞模型,近些年被广泛使用。Sui等^[51]以UBM/Caco-2体外消化系统为基础,测定了各种药茶中重金属在2个模型的含量水平和吸收效率,并评价不同消化期重金属的健康风险水平。结果表明:有50%的药茶受到不同程度重金属的污染,其中大部分为铬污染,相应的生物可给性和生物有效性差异很大,分别为26.6%~99.3%和0~31.6%,从重金属生物有效性的角度分析,其健康风险尚处于可接受范围内。

中药材中的重金属生物可给性普遍高于生物有效性,小肠作为营养物质吸收的主要场所,重金属在此阶段的生物可给性显著高于胃阶段。

5.2 中成药中重金属生物可给性与有效性

随着我国医药行业的发展,中成药制作工艺有了长足的进步,关于其重金属生物可给性和生物有效性的研究工作也相继展开。Liu等^[52]用模拟胃肠液的体外消化系统,测定了16种中成药中汞的生物可给性,结果表明:在不外加汞成分的12种中成药中,汞的生物可给性为1.53~7.41 ng/g,胃相的生物可给性显著高于肠相,胃肠相之间的生理差异可能是造成这种现象的主要原因。研究人员根据美国药典所提供的体外胃肠模拟模型,分析了不同类型中成药中砷的生物可给性,发现砷在胃相的生物可给性为0.021~470 mg/kg、肠相中为0.002 4~49 mg/kg^[53],这种胃肠相间的明显差异与Liu等^[52]的研究结果相似。中成药的不同存在形式(药丸、粉末、糖浆),也可对其重金属生物利用度造成一定影响^[52]。

作为一种特殊的存在,含矿物成分的中成药是将矿物成分(包括:以朱砂、石膏为代表的矿物原药;以甘汞、芒硝为代表的单味炮制药)加入到药材中,制成特定的治疗性药物^[54]。现今,常用的矿物药成分众多,诸如:雄黄、雌黄、朱砂等。在中医体系中,矿物药根据其性质和功能可分为镇静、止血、解毒、净化引流、杀虫等五大类。例如,朱砂和磁铁矿有镇静作用,赭石有止血作用^[54];三氧化二砷能显著缓解急性早幼粒细胞白血病^[55];安宫牛黄丸(含雄黄、朱砂的中药方剂)是治疗急性缺血性中风的代表性药

物^[56]。值得注意的是,在利用矿物药为活性成分的中成药时,应重点关注其重金属的生物利用度,并将相应金属控制在允许的健康风险范围内。Bolan等^[57]利用PBET体外提取实验对6种阿育吠陀药物中铅的生物可给性进行了分析,结果显示,阿育吠陀类成药中铅的生物可给性显著高于传统类草药,这意味着有含铅矿物成分的输入。同时,有研究者利用体外模拟模型分析以Rasa Shastra(以草药与金属矿物等合成)为代表的阿育吠陀类成药的重金属生物利用度时发现76%的样品存在生物可给性铅,29%的样品存在生物可给性砷^[58]。Jayawardene等^[59]研究发现摄入Rasa Shastra药物每天可产生9~11 mg的生物可给性铅,远超一些国家重金属限值。Panda等^[60]利用大鼠活体实验研究阿育吠陀类成药中几种含砷矿物成分的生物有效性时发现:由于各成分在动物体液中溶解度差异,雄黄、雌黄的砷生物有效性偏低,而白砷的生物有效性偏高。二十五味珊瑚丸(ESP)是一种以脑石(矿物成分)为关键成分的经典藏药,研究发现使用大剂量含矿物成分的此类藏药会引起大鼠氧化应激、能量代谢紊乱、嘌呤代谢障碍和氨基酸代谢失衡,导致肝、肾毒性^[61]。由此可见,在使用含矿物类药物时应避免过度使用,减少重金属在体内的长期累积。某些矿物类药物作为添加组分制作复合药物时,其生物利用度可能会受到其他草药成分的影响^[62]。另外,重金属生物可给性高并不意味着对生物体产生的毒性强,需根据重金属的化学形态等因素更全面地了解重金属的生物有效性、生物吸收和相应的毒理效应^[63]。朱砂是一种天然矿物,含有96%以上的硫化汞,由于其镇静安神作用,被广泛应用于中成药制造达2 000 a之久^[64],而硫化物在生物体中多以不溶或难溶物的状态存在,因此汞的生物可利用度较低,产生的人体健康风险可以接受。有研究表明重金属汞可与生物体内的金属硫蛋白发生作用,减少汞在生物体中的迁移;砷可与红细胞中的相关物质形成络合物,如硒双(S-谷胱甘肽)砷离子,从而影响它们在生物体中的分布和排泄^[65-67]。牛黄解毒片是一种含砷药物,尽管单片药中的总砷含量很高(达28 mg),但只有4%的砷被吸收到血液中,同时,经尿液排出的砷总量约为0.4 mg,主要以砷酸盐(As(V))和亚砷酸盐(As(III))为主^[68],这一研究结果与Liu等^[53]的报道相似。Tinggi等^[69]通过大鼠实验也证实了牛黄解毒片中砷的生物有效性较低(0.60%~1.10%)。由此可见,在多数情

况下,使用含矿物成分的中成药时,某些形态的矿物质很难被人体吸收和累积^[62],并进入到生物体组织、器官中,大部分随粪便和尿液排出^[69],故此类药物的重金属人体健康风险在可接受范围内。

6 影响中草药重金属生物可给性与生物有效性的因素

中草药重金属生物有效性与生物可给性受到多种因素的影响,主要包括:中草药的生长环境、草药自身的性质、加工过程、测定所用的模型及实验条件等。

6.1 草药的生长环境

土壤作为草药生长、发育和繁殖的重要基质,直接影响草药的质量,同时土壤中重金属的含量与草药中重金属含量直接相关,并进一步影响重金属生物可给性的高低。研究指出:土壤重金属含量基本与植物体重金属含量成正比,并且重金属有向根际土壤迁移的趋势^[70-71],草药中也存在相同的规律^[72]。我国地域广阔,各地区土壤重金属背景值不同,重金属污染状况也存在较大差异。不同地区的中药材重金属在总量和优势元素种类上也存在较大差异。Wu等^[73]研究了不同区域的中药材重金属含量分布,结果表明,污染最严重的地区为贵州,铜和铬的超标率分别为40.7%和32.4%,其次为四川,其铜、砷和汞的超标率分别为78.3%、26.3%和16.7%。重金属除了经土壤进入药用植物体内,还可经大气沉降进入植物体内。有研究表明,植物某些暴露在大气中的器官(如叶片等)中重金属含量明显高于非暴露在大气中的器官(如根等)^[74]。重金属通过大气沉降留存在药用植物叶片上,并经植物角质层和气孔进入植物体内。重金属通过大气沉降进入植物体内的过程受到诸如重金属物理化学性质、植物叶片形态以及暴露时间等多种因素影响^[75]。另外,种植过程中使用的农药和肥料也是中草药重金属的另一个主要来源^[76]。

6.2 草药的自身性质

草药作为一种植物,拥有许多与植物体相似的特征,对重金属的吸收、吸附、富集规律以及体内重金属元素的分布特征、解毒机制等均与植物体类似。不同重金属在植物体内的累积能力差异显著,镉和汞最易被植物富集,超标率分别为70.8%和31.3%^[73]。桔梗是我国传统中草药,常用于治疗感冒、咳嗽、咽喉痛、扁桃体炎等。Nan等^[77]研究发现,

桔梗对重金属的累积顺序为:铜>汞>铅>砷>镉,这5种重金属在植物体内的浓度在生长前期呈下降趋势,开花期呈上升趋势,同时桔梗花对重金属有较强的富集能力,开花期时尤为显著。由此可见,草药在不同生长时期对不同重金属的吸收强度也不尽相同。草药主要通过根部来吸收营养物质,大部分重金属也是经根部进入药用植物体内。有研究表明,中草药根部的重金属超标率明显高于其他部位,如Yang等^[70]在研究草药白芨在镉污染土壤中的生存状况时发现,重金属在根部的富集程度明显高于其他部位。这对以根部为药的消费者和生产商来说需高度关注。相反,也有一些中草药会通过根部的抑制机制来减少对某些重金属的吸收,Bonari等^[28]研究发现贯叶连翘能够限制钴、铬和镍的吸收,减少重金属向地上部的转运。总之,药用植物对重金属的吸收和累积在不同元素间、不同草药间以及草药不同部位间存在较大差异,进而影响重金属元素在胃肠道中的溶出度^[47, 78-79]。

6.3 草药的加工过程

不同加工方式可影响草药中重金属的含量,进而影响其生物可给性与生物有效性。人们在使用中草药之前,一般会进行煎煮、熬制等。有研究表明草药原药中无机砷在小肠阶段的生物可给性为29.3%~71.5%,但煎煮样品中,无机砷在胃阶段的生物可给性仅为3.35%~18.9%,在小肠阶段的生物可给性范围为6.31%~18.4%^[49],与原药差异显著,可见煎煮等炮制方式可降低砷的生物有效性。Ting等^[80]研究表明,与未煎煮的中药相比,煮沸的汤剂降低了铜的浓度,而镉、铅和锌的浓度无显著差异。添加矿物与否也是影响中药重金属生物有效性的关键因素之一。Rasa Shastra是一种通过添加矿物成分加工而成的阿育吠陀药物,其铅的生物可给性非常高^[59],明显高于含铅的草药类阿育吠陀药物,这表明含铅矿物组分的添加提高了药物中铅的生物有效性^[57]。添加矿物成分可影响药物中重金属的赋存形态,如Bolan等^[81]对草药和阿育吠陀类药物中砷、镉、铅、汞进行形态分析时发现,草药中重金属主要以有机结合态存在,而阿育吠陀类药物则以氧化物形式存在。另外,重金属形态在人体的不同消化部位表现出不同的溶解效果,进而影响重金属的生物利用度。从药理作用的角度分析,提高药物中矿物成分的生物可给性对疾病治疗有一定辅助效果。有研究者为了克服雄黄的低溶解度和低生物利用度问题,

以聚乙烯吡咯烷酮和十二烷基硫酸钠为原料,采用冷冻粉碎方法制备了雄黄纳米颗粒,与粗粉相比,其溶解度得到较大提高^[82],矿物药纳米颗粒基本可以准确地穿透细胞膜到达肿瘤组织^[54]。中成药的重金属含量以及生物利用度有显著差异,究其原因,一是加工、提取等过程中去除了药用组分中部分重金属;二是通过“煨”“煨淬”“水飞”和“提净”等常用矿物药炮制方法降低了生物利用度^[83];三是含重金属矿物成分进入到机体内,赋存状态发生了变化,其生物利用度也随之发生改变^[53, 73]。

6.4 体外模型及条件

在分析测定草药中重金属生物可给性和生物有效性时,多是借助各种体外模型,这些模型在简化分析程序、方便研究者的同时,也因参数各异,导致所测定的草药重金属生物利用度存在细微差异。Sui等^[51]在使用体外模型研究不同药茶中的重金属生物可给性时证实:应用UBM模型研究重金属生物可给性差异较大,变化范围为26.62%~99.27%,同时应用Caco-2模型测定不同元素的生物有效性时,差异也较大,范围为0~31.55%。对于重金属而言,当合成胃液中的固液比在1:100到1:5 000之间时,其生物可利用性在一定程度上受到影响^[84]。Koch等^[5]使用模拟人进食条件的体外模型(FOREhST)研究印度传统药物阿育吠陀中汞的生物可给性,模拟进食的类型为有机碳类物质,结果发现此种方法所测定的汞生物可给性明显高于使用PBET法测得的含量。

7 总结与展望

本研究综述了当前中药重金属污染状况、标准限值、生物有效性和生物可给性研究进展,初步探讨了影响其生物可给性及有效性的因素。当前对于中药重金属生物可给性与生物有效性的研究,主要基于模拟胃肠液为基础的各种体外技术,同时以细胞模型为辅助手段。中药的类别、生长环境、加工使用方式、不同测试方法均可影响重金属元素的含量、赋存形态、生物可给性及生物有效性(图1)。

此外,含矿物类中药因本身添加重金属,需合理使用、加强监管并持续开展相应的人体健康风险评估工作,以便趋利避害,辩证地使用此类特殊药物^[85]。

中药重金属生物可给性与生物有效性研究取得了较大进展,但仍存在以下亟待解决的关键问题:

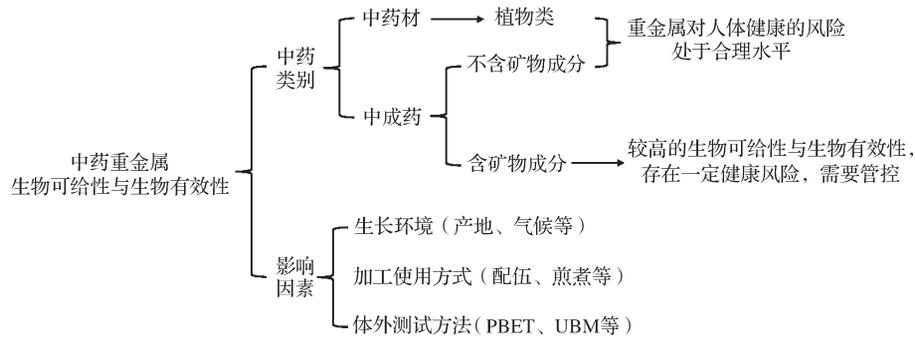


图1 中药重金属生物可给性与生物有效性健康风险评估及影响因素

Fig. 1 Health risks assessment of bioaccessibility and bioavailability of heavy metals in traditional Chinese medicine and the effect factors

1) 现今对中药重金属的管控依然停留在总量评估的基础上。建议中药重金属防控充分考虑其生物可给性和生物有效性, 尤其对于含重金属矿物组分的中药, 需重点关注重金属在体内的赋存形态及毒性效应, 以便制定适用性、针对性更强的限值标准。

2) 当前研究所使用的模型存在局限性。采用体外实验研究中药重金属生物可给性与生物有效性时, 需注重与体内实验的结合, 通过两者的对比和有机结合, 构建更加有利的研究条件和更为适合的实验模型。

参考文献 References

- [1] 环境保护部, 国土资源部. 全国土壤污染状况调查公报 [R]. 北京: 2014. Ministry of ecology and environment of the People's republic of China, Ministry of land and resources of the People's republic of China, Bulletin of the national soil pollution survey [R]. Beijing: 2014 (in Chinese).
- [2] WANG Z Z, WANG H B, WANG H J, et al. Heavy metal pollution and potential health risks of commercially available Chinese herbal medicines [J]. Science of the total environment, 2019, 653: 748-757.
- [3] PENG C N, ZHOU J T, LI C, et al. Research progress on speciation analysis of arsenic in traditional Chinese medicine [J]. Open chemistry, 2022, 20(1): 23-39.
- [4] NAN G J, MENG X X, SONG N, et al. Fractionation analysis and health risk assessment of heavy metals in six traditional Chinese medicines [J]. Environmental science and pollution research international, 2020, 27(10): 10308-10316.
- [5] KOCH I, MORIARTY M, SUI J, et al. Bioaccessibility of mercury in selected Ayurvedic medicines [J]. Science of the total environment, 2013, 454/455: 9-15.
- [6] CHAREN E, HARBORD N. Toxicity of herbs, vitamins, and supplements [J]. Advances in chronic kidney disease, 2020, 27(1): 67-71.
- [7] DOS SANTOS L C W, ARAKAKI D G, DE PÁDUA MELO E S, et al. Health hazard assessment due to slimming medicinal plant intake [J]. Biological trace element research, 2022, 200(3): 1442-1454.
- [8] SPILCHUK V, THOMPSON A. Chronic arsenic poisoning from traditional Chinese medicine [J/OL]. Canadian medical association journal, 2019, 191(15): E424 [2023-08-15]. <https://doi.org/10.1503/cmaj.181176>.
- [9] WANG Y, WANG D P, WU J, et al. Cinnabar-induced sub-chronic renal injury is associated with increased apoptosis in rats [J/OL]. BioMed research international, 2015, 2015: 278931 [2023-08-15]. <https://doi.org/10.1155/2015/278931>.
- [10] LUO J Y, HAN X, DOU X W, et al. Accumulation of arsenic speciation and *in vivo* toxicity following oral administration of a Chinese patent medicine Xiao-Er-Zhi-Bao-Wan in rats [J/OL]. Frontiers in pharmacology, 2017, 8: 491 [2023-08-15]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00491>.
- [11] LIN W H, WANG M C, CHENG W C, et al. Lead intoxication caused by traditional Chinese herbal medicine [J]. The American journal of medicine, 2012, 125(1): 7-8.
- [12] CHIEN L C, YEH C Y, LEE H C, et al. Effect of the mother's consumption of traditional Chinese herbs on estimated infant daily intake of lead from breast milk [J]. Science of the total environment, 2006, 354(2/3): 120-126.
- [13] LIU R P, LI X, HUANG N N, et al. Toxicity of traditional Chinese medicine herbal and mineral products [M]//Pharmacological Advances in Natural Product Drug Discovery. Amsterdam: Elsevier, 2020: 301-346.
- [14] LIU C M, QIN J A, DOU X W, et al. Extrinsic harmful residues in Chinese herbal medicines: types, detection, and safety evaluation [J]. Chinese herbal medicines, 2018, 10(2): 117-136.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018. COMMISSION C P. People's republic of China (PRC) pharmacopoeia: 2015 edition [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2018 (in Chinese).
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典-二部: 2010年版 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010. COMMISSION C P.

- People's republic of China (PRC) pharmacopoeia-part II : 2010 edition [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2010 (in Chinese).
- [17] 杨咪咪, 王旗. 我国中药中重金属毒理学研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(12): 1359-1368. YANG M M, WANG Q. Progress in toxicology of heavy metals in traditional Chinese medicine [J]. Chinese journal of pharmacology and toxicology, 2016, 30(12): 1359-1368 (in Chinese with English abstract).
- [18] 中华人民共和国对外贸易经济合作部. 药用植物及制剂外经贸绿色行业标准(WM/T 2-2004) [M]. 北京: 中华人民共和国商务部, 2005. Ministry of foreign trade and economic cooperation of the People's republic of China. Green standards of medicinal plants and preparations for foreign trade and economy (WM/T 2-2004) [M]. Beijing: Ministry of commerce of the People's republic of China, 2005 (in Chinese).
- [19] YEE S K, CHU S S, XU Y M, et al. Regulatory control of Chinese proprietary medicines in Singapore [J]. Health policy, 2005, 71(2): 133-149.
- [20] DEBNATH M, PAUL N, BHATTACHARYA S, et al. Formulation and assessment of microbial and heavy metal contents of Vidangadilouham: a classical Ayurvedic formulation [J]. International journal of herbal medicine, 2020, 8: 101-102.
- [21] KONG D D, LI X Y, YAO J J, et al. Health risk assessment and bioaccessibility of toxic elements in edible and medicinal plants under different consumption methods [J/OL]. Microchemical journal, 2020, 159: 105577 [2023-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105577>.
- [22] GUPTA S, PANDOTRA P, GUPTA A P, et al. Volatile (As and Hg) and non-volatile (Pb and Cd) toxic heavy metals analysis in rhizome of *Zingiber officinale* collected from different locations of North Western Himalayas by Atomic Absorption Spectroscopy [J]. Food and chemical toxicology, 2010, 48(10): 2966-2971.
- [23] ASGARI LAJAYER B, GHORBANPOUR M, NIKABADI S. Heavy metals in contaminated environment: destiny of secondary metabolite biosynthesis, oxidative status and phytoextraction in medicinal plants [J]. Ecotoxicology and environmental safety, 2017, 145: 377-390.
- [24] ORGANIZATION W H. National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines: report of a WHO global survey [M]. Geneva: World Health Organization, 2005.
- [25] ORGANIZATION W H. WHO monographs on selected medicinal plants [M]. 4th ed. Paestum: World Health Organization, 2005.
- [26] VOGELENZANG E H. The European pharmacopoeia [M]. Strasbourg: Council of Europe, 2008.
- [27] BAUER R, FRANZ G. Modern European monographs for quality control of Chinese herbs [J]. Planta medica, 2010, 76(17): 2004-2011.
- [28] BONARI G, MONACI F, NANNONI F, et al. Trace element uptake and accumulation in the medicinal herb *Hypericum perforatum* L. across different geolithological settings [J]. Biological trace element research, 2019, 189(1): 267-276.
- [29] PAVLOVA D, KARADJOVA I, KRASTEVA I. Essential and toxic element concentrations in *Hypericum perforatum* [J/OL]. Australian journal of botany, 2015, 63(2): 152 [2023-08-15]. <https://doi.org/10.1071/BT14260>.
- [30] LIU M, HE Y, BAUMANN Z, et al. Traditional tibetan medicine induced high methylmercury exposure level and environmental mercury burden in Tibet, China [J]. Environmental science & technology, 2018, 52(15): 8838-8847.
- [31] 鄢星, 魏惠珍, 朱益雷, 等. 中药重金属研究概述 [J]. 江西中医药大学学报, 2017, 29(5): 116-120. YAN X, WEI H Z, ZHU Y L, et al. Summary of research on heavy metals in traditional Chinese medicine [J]. Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2017, 29(5): 116-120 (in Chinese with English abstract).
- [32] JUHASZ A L, WEBER J, SMITH E, et al. Assessment of four commonly employed *in vitro* arsenic bioaccessibility assays for predicting *in vivo* relative arsenic bioavailability in contaminated soils [J]. Environmental science & technology, 2009, 43(24): 9487-9494.
- [33] RUBY M V, SCHOOF R, BRATTIN W, et al. Advances in evaluating the oral bioavailability of inorganics in soil for use in human health risk assessment [J]. Environmental science & technology, 1999, 33(21): 3697-3705.
- [34] MA M Y, YANG Y X, YAN A J, et al. *In vitro* bioaccessibility analysis and safety assessment of essential and toxic trace elements from ten herbal medicines widely used in China [J]. Acta poloniae pharmaceutica - drug research, 2021, 78(1): 21-32.
- [35] MEDLIN E A. An *in vitro* method for estimating the relative bioavailability of lead in humans [D]. Colorado: University of Colorado, 1997.
- [36] RUBY M V, DAVIS A, LINK T E, et al. Development of an *in vitro* screening test to evaluate the *in vivo* bioaccessibility of ingested mine-waste lead [J]. Environmental science & technology, 1993, 27(13): 2870-2877.
- [37] OOMEN A G, HACK A, MINEKUS M, et al. Comparison of five *in vitro* digestion models to study the bioaccessibility of soil contaminants [J]. Environmental science & technology, 2002, 36(15): 3326-3334.
- [38] RODRIGUEZ R R, BASTA N T, CASTEEL S W, et al. An *in vitro* gastrointestinal method to estimate bioavailable arsenic in contaminated soils and solid media [J]. Environmental science & technology, 1999, 33(4): 642-649.
- [39] HACK A, SELENKA F. Mobilization of PAH and PCB from contaminated soil using a digestive tract model [J]. Toxicology letters, 1996, 88(1/2/3): 199-210.
- [40] MINEKUS M, SMEETS-PEETERS M, BERNALIER A,

- et al. A computer-controlled system to simulate conditions of the large intestine with peristaltic mixing, water absorption and absorption of fermentation products [J]. *Applied microbiology and biotechnology*, 1999, 53(1):108-114.
- [41] VAN DE WIELE T R, VERSTRAETE W, SICILIANO S D. Polycyclic aromatic hydrocarbon release from a soil matrix in the *in vitro* gastrointestinal tract [J]. *Journal of environmental quality*, 2004, 33(4):1343-1353.
- [42] 王振洲, 崔岩山, 张震南, 等. Caco-2 细胞模型评估金属人体生物有效性的研究进展 [J]. *生态毒理学学报*, 2014, 9(6):1027-1034. WANG Z Z, CUI Y S, ZHANG Z N, et al. Evaluation on the human bioavailability of metals using Caco-2 cell model: a review [J]. *Asian journal of ecotoxicology*, 2014, 9(6):1027-1034 (in Chinese with English abstract).
- [43] 张东平, 余应新, 张帆, 等. 环境污染对人体生物有效性测定的胃肠模拟研究现状 [J]. *科学通报*, 2008, 53(21):2537-2545. ZHANG D P, YU Y X, ZHANG F, et al. Current situation of gastrointestinal simulation research on the determination of bioavailability of environmental pollutants to human body [J]. *Chinese science bulletin*, 2008, 53(21):2537-2545 (in Chinese with English abstract).
- [44] VÁZQUEZ M, DEVESA V, VÉLEZ D. Characterization of the intestinal absorption of inorganic mercury in Caco-2 cells [J]. *Toxicology in vitro*, 2015, 29(1):93-102.
- [45] 朱叶萌, 刘科, 杨林, 等. Caco-2 细胞单层模型的建立及其研究进展 [C]. 中国毒理学会兽医毒理学与饲料毒理学学术讨论会暨兽医毒理专业委员会第4次全国代表大会会议论文集. 北京: 中国毒理学会, 2012: 77-81. ZHU Y M, LIU K, YANG L, et al. Establishment of Caco-2 cell monolayer model and its research progress [C]. *Proceedings of the symposium on veterinary toxicology and feed toxicology of the Chinese Society of Toxicology and the 4th National Congress of the Specialized Committee of Veterinary Toxicology*. Beijing: Chinese Society of Toxicology, 2012: 77-81 (in Chinese).
- [46] 及华, 张海新. 我国中药材种类介绍 [J]. *现代农村科技*, 2018(12):106-107. JI H, ZHANG H X. Introduction of Chinese traditional medicine species [J]. *Xiandai nongcun keji*, 2018(12):106-107 (in Chinese).
- [47] ZHANG A C, CAO H B, JIANG Y, et al. Refining health risk assessment for determining arsenic and cadmium safety limits in an herbal medicine and its cultivation soils [J/OL]. *Journal of cleaner production*, 2022, 331: 129837 [2023-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2021.129837>.
- [48] ZHOU Y B, GAO X Z, WU C L, et al. Bioaccessibility and safety assessment of trace elements from decoction of “Zheba-wei” herbal medicines by *in vitro* digestion method [J]. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 2014, 28(2):173-178.
- [49] 柳晓娟. 中草药中砷的赋存形态及其生物可给性研究 [D]. 保定: 河北农业大学, 2010. LIU X J. Study on the speciation and biological individuality of lead in Chinese herbal medicine [D]. Baoding: Hebei Agricultural University, 2010 (in Chinese with English abstract).
- [50] LI S X, LIN L X, LIN J, et al. Speciation analysis, bioavailability and risk assessment of trace metals in herbal decoctions using a combined technique of *in vitro* digestion and biomembrane filtration as sample pretreatment method [J]. *Phytochemical analysis*, 2010, 21(6):590-596.
- [51] SUI M, KONG D D, RUAN H N, et al. Distribution characteristics of nutritional elements and combined health risk of heavy metals in medicinal tea from genuine producing area of China [J]. *Biological trace element research*, 2022, 201:984-994.
- [52] LIU L H, ZHANG Y, YUN Z J, et al. Estimation of bioaccessibility and potential human health risk of mercury in Chinese patent medicines [J]. *Journal of environmental sciences*, 2016, 39:37-44.
- [53] LIU L H, ZHANG Y, YUN Z J, et al. Speciation and bioaccessibility of arsenic in traditional Chinese medicines and assessment of its potential health risk [J]. *Science of the total environment*, 2018, 619/620:1088-1097.
- [54] ZHONG X Q, DI Z N, XU Y X, et al. Mineral medicine: from traditional drugs to multifunctional delivery systems [J/OL]. *Chinese medicine*, 2022, 17(1):21 [2023-08-15]. <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00577-9>.
- [55] PAUL N P, GALVÁN A E, YOSHINAGA-SAKURAI K, et al. Arsenic in medicine: past, present and future [J]. *Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*, 2023, 36(2):283-301.
- [56] TSOI B, WANG S L, GAO C, et al. Realgar and cinnabar are essential components contributing to neuroprotection of An-Gong-Niu-Huang-Wan with no hepatorenal toxicity in transient ischemic brain injury [J/OL]. *Toxicology and applied pharmacology*, 2019, 377: 114613 [2023-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114613>.
- [57] BOLAN S, NAIDU R, KUNHIKRISHNAN A, et al. Speciation and bioavailability of lead in complementary medicines [J]. *Science of the total environment*, 2016, 539:304-312.
- [58] KOCH I, MORIARTY M, HOUSE K, et al. Bioaccessibility of lead and arsenic in traditional Indian medicines [J]. *The science of the total environment*, 2011, 409(21):4545-4552.
- [59] JAYAWARDENE I, SAPER R, LUPOLI N, et al. Determination of *in vitro* bioaccessibility of Pb, As, Cd and Hg in selected traditional Indian medicines [J]. *Journal of analytical atomic spectrometry*, 2010, 25(8):1275-1282.
- [60] PANDA A K, HAZRA J. Arsenical compounds in ayurveda medicine: a prospective analysis [J]. *International journal of research in ayurveda and pharmacy*, 2012, 3(6):772-776.
- [61] RUAN L, ZHAO W, LUO B X, et al. NMR-based metabolomics approach to evaluate the toxicological risks of tibetan medicine “Ershiwuweishanhu” pill in rats [J/OL]. *J Ethno-*

- pharmacol, 2022, 282: 114629 [2023-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114629>.
- [62] LIU J, LU Y F, WU Q, et al. Mineral arsenicals in traditional medicines: orpiment, realgar, and arsenolite [J]. The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2008, 326 (2): 363-368.
- [63] ADRIANO D C, WENZEL W W, VANGRONSVELD J, et al. Role of assisted natural remediation in environmental clean-up [J]. Geoderma, 2004, 122 (2/3/4): 121-142.
- [64] LU Y F, YAN J W, WU Q, et al. Realgar- and cinnabar-containing An-Gong-Niu-Huang Wan (AGNH) is much less acutely toxic than sodium arsenite and mercuric chloride [J]. Chemico-biological interactions, 2011, 189 (1/2): 134-140.
- [65] HARRIS E S J, CAO S G, LITTLEFIELD B A, et al. Heavy metal and pesticide content in commonly prescribed individual raw Chinese herbal medicines [J]. The science of the total environment, 2011, 409 (20): 4297-4305.
- [66] MANLEY S A, GEORGE G N, PICKERING I J, et al. The seleno bis(S-glutathionyl) arsinium ion is assembled in erythrocyte lysate [J]. Chemical research in toxicology, 2006, 19 (4): 601-607.
- [67] GAILER J. Arsenic-selenium and mercury-selenium bonds in biology [J]. Coordination chemistry reviews, 2007, 251 (1/2): 234-254.
- [68] KOCH I, SYLVESTER S, LAI V W M, et al. Bioaccessibility and excretion of arsenic in Niu Huang Jie Du Pian pills [J]. Toxicology and applied pharmacology, 2007, 222 (3): 357-364.
- [69] TINGGI U, SADLER R, NG J, et al. Bioavailability study of arsenic and mercury in traditional Chinese medicines (TCM) using an animal model after a single dose exposure [J]. Regulatory toxicology and pharmacology, 2016, 76: 51-56.
- [70] YANG J Y, SUN H, QIN J H, et al. Impacts of Cd on temporal dynamics of nutrient distribution pattern of *Bletilla striata*, a traditional Chinese medicine plant [J/OL]. Agriculture, 2021, 11 (7): 594 [2023-08-15]. <https://doi.org/10.3390/agriculture11070594>.
- [71] 戴树桂. 环境化学 [M]. 2版. 北京: 高等教育出版社, 2006. DAI S G. Environmental chemistry [M]. 2nd ed. Beijing: Higher Education Press, 2006 (in Chinese).
- [72] NAZ A, CHOWDHURY A, CHANDRA R, et al. Potential human health hazard due to bioavailable heavy metal exposure via consumption of plants with ethnobotanical usage at the largest chromite mine of India [J]. Environmental geochemistry and health, 2020, 42 (12): 4213-4231.
- [73] WU X B, XUE J A. Heavy metals contamination status and analyses of traditional Chinese medicine [J]. Asian journal of chemistry, 2013, 25 (1): 19-22.
- [74] DU K, ZHANG J, LI F. Research review on heavy metal contamination of the soil-plant system along roadside [J]. Journal of desert research, 2014, 34 (6): 1598-1604.
- [75] SHAHID M, DUMAT C, KHALID S, et al. Foliar heavy metal uptake, toxicity and detoxification in plants: a comparison of foliar and root metal uptake [J]. Journal of hazardous materials, 2017, 325: 36-58.
- [76] GLAVAČ N K, DJOGO S, RAŽIĆ S, et al. Accumulation of heavy metals from soil in medicinal plants [J]. Arhiv za higijenu rada i toksikologiju, 2017, 68 (3): 236-244.
- [77] NAN G J, MENG X X, SONG N, et al. Uptake and distribution characteristic and health risk assessment of heavy metal (loid)s in *Platycodon grandiflorum* (jacq.) A. DC. with growth from a medicinal herb garden of Xi'an, China [J]. Biological trace element research, 2021, 199 (7): 2770-2778.
- [78] CHEN Y W, ZOU J Y, SUN H, et al. Metals in traditional Chinese medicinal materials (TCMM): a systematic review [J/OL]. Ecotoxicology and environmental safety, 2021, 207: 111311 [2023-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111311>.
- [79] QIN S, HUANG J, YUAN Y, et al. Correlation analysis of heavy metals and index components in traditional Chinese medicinal materials [J]. Chinese journal of experimental traditional medical formulae, 2018, 24: 66-70.
- [80] TING A, CHOW Y, TAN W S. Microbial and heavy metal contamination in commonly consumed traditional Chinese herbal medicines [J]. Journal of traditional Chinese medicine, 2013, 33 (1): 119-124.
- [81] BOLAN S, NAIDU R, CLARK I, et al. Sources, speciation and bioavailability of heavy metal (loid)s in complementary medicines [J]. Environment international, 2017, 108: 103-118.
- [82] WU J Z, HO P C. Evaluation of the *in vitro* activity and *in vivo* bioavailability of realgar nanoparticles prepared by cryo-grinding [J]. European journal of pharmaceutical sciences, 2006, 29 (1): 35-44.
- [83] 魏立新, 张伯礼. 含重金属传统药物安全性研究进展 [J]. 药学进展, 2020, 44 (10): 759-765. WEI L X, ZHANG B L. Advances in the research on safety of traditional medicine containing heavy metals [J]. Progress in pharmaceutical sciences, 2020, 44 (10): 759-765 (in Chinese with English abstract).
- [84] INTAWONGSE M, DEAN J R. *In-vitro* testing for assessing oral bioaccessibility of trace metals in soil and food samples [J]. TrAC trends in analytical chemistry, 2006, 25 (9): 876-886.
- [85] CHEN Y G, HE X L S, HUANG J H, et al. Impacts of heavy metals and medicinal crops on ecological systems, environmental pollution, cultivation, and production processes in China [J/OL]. Ecotoxicology and environmental safety, 2021, 219: 112336 [2023-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112336>.

Research progress on bio-accessibility and bioavailability of heavy metals in traditional Chinese medicine

DENG Zhiwen¹, FANG Hongke², LIU Yang³, YIN Xixiang², WANG Lihong¹

1. *College of Environmental Science & Engineering, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan 250353, China;*

2. *Shandong Jinan Eco-Environmental Monitoring Center, Jinan 250110, China;*

3. *Shandong Academy of Environmental Science Co., Ltd., Jinan 250013, China*

Abstract As an important part of traditional medicine in our country, traditional Chinese medicine has attracted much attention both at home and abroad. However, in recent years, the human health risks caused by the accumulation of heavy metals in traditional Chinese medicine have brought some obstacles to its popularization and application. The health risks caused by heavy metals accumulation depend not only on their total amount, but also on their bio-accessibility and bioavailability. Therefore, it is of great scientific significance and application value to study the bio-accessibility and bioavailability of heavy metals in Chinese traditional medicine. In this paper, the present situation of heavy metal pollution in traditional Chinese medicine was reviewed, and the research progress on the bio-accessibility and bioavailability of heavy metals in traditional Chinese medicine was described. The key factors affecting the bio-accessibility and bioavailability of heavy metals in traditional Chinese medicine and its products were analyzed in depth, starting from the growth environment, self-properties, processing process and testing conditions of original Chinese medicine. We hope to be able to provide theoretical basis and technical support for the prevention and control of heavy metal pollution risks of traditional Chinese medicine.

Keywords Chinese traditional medicine; heavy metals; bioaccessibility; bioavailability; human health risks assessment

(责任编辑:边书京)