

近年矿物药研究概况

王德昌

(中国人民公安大学医院,北京 100038)

矿物药是中药的组成部分,在祖国传统医学中有悠久的历史,但近年有关矿物药的研究、应用有逐渐减少的趋势。现就矿物药近三年的研究概况作一综述。

1 矿物药鉴定、质量

王盛民等对 85 种矿物药根据其理化特征建立了检索表,可以简便、快速地鉴定矿物药的品种^[1]。李峰等建立了一种通过鉴别微量升华物鉴定矿物药的方法,可用于雄黄、朱砂(天然、人工)、紫石英、自然铜等 8 种矿物药的鉴定^[2]。其他鉴定、含测的报道也很多^[3-11]。

2 药效学毒理学研究

雄黄是药效学研究最多的矿物药,由于雄黄在治疗血病、肿瘤等方面疗效肯定,对其药效学及药效机理的研究一直倍受重视,如陈建霞等应用形态学观察检测细胞凋亡、免疫组化方法检测白血病细胞 bcl-2 蛋白表达,结果显示雄黄通过影响白血病细胞 bcl-2 蛋白的表达,而导致了白血病细胞发生凋亡,这是治疗白血病的重要机制^[12]。刘大基等用雄黄混悬液给小鼠灌胃,结果鼠血和骨髓细胞均有细胞凋亡和凋亡小体出现,显示雄黄可用于肿瘤的防治^[13]。刘京生的试验也表明雄黄可诱导荷瘤小鼠的肿瘤组织凋亡,抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长,并可以增强机体细胞的免疫功能,从而显示出雄黄的抗肿瘤作用^[14]。雄黄还可抑制 HL-60/ADR 细胞生长,逆转其耐药性,促进细胞凋亡^[15]。雄黄治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)的机理和途径与全反式维甲酸(ATRA)可能不同,可以诱导 ATRA 耐药的 APL 细胞发生凋亡^[16]。王怀宇等通过研究雄黄在诱导 APL 细胞株 NB₄ 分化及凋亡过程中基因表达谱的改变,探讨雄黄的作用机理^[17]。

长期大量服用雄黄可产生明显的毒性反应,肾铜蓄积是大鼠服用高剂量雄黄后体内微量元素变化最为显著的特征,并可能是造成雄黄肾脏毒性的机制之一^[18]。雄黄用酸奶炮制后,小鼠急性毒性显著降低,大鼠长毒 Hb SGPT 含量及脏器指数明显低于生品,但对肝脏也有一定的损害^[19]。雄黄酸

奶制后毒性降低,其镇痛、抗炎作用与生品相同^[20]。

由于安宫牛黄丸、牛黄解毒片等名优中成药中含有雄黄,影响了出口,国家和企业均投入巨资进行研究。杨士友等报道,牛黄解毒片除去雄黄后的成药在抗炎、镇痛等方面的药效与原成药基本一致,提示雄黄可去掉^[21]。但朱砂安神丸的抗心律失常药效学研究表明:朱砂安神丸的作用远强于去朱砂之安神丸,肯定了朱砂在方中君药的地位,并认为朱砂的抗心律失常作用是其镇静安神的主要基础之一^[22]。

姚昶等通过试验证明升丹制剂可以促进和改善创面微循环,减少血栓,增加创面营养和血供,有利于创面愈合^[23]。他们同时在细胞学和分子生物学水平上探讨红升丹提毒祛腐作用机理,可能是通过调节肉芽组织内 II-ZR、II-6、JIM 生长因子介导的^[24]。王付等探讨了加味硝石、矾石散对免疫性肝损伤的影响^[25]。张志军等对龙骨、牡蛎以及柴胡加龙骨牡蛎汤对睡眠时间、正常体温、自发运动的影响及肌松弛、镇痛、解痉等方面的神经药理学作用进行了初步探讨^[26]。

3 临床研究

近年来国内外学者应用三氧化二砷(砒霜)治疗急性早幼粒细胞白血病取得了较好的疗效^[27],同时含砷类中药(三氧化二砷、雄黄)在恶性血液病的治疗中疗效显著,其作用机理主要与促进恶性血液病细胞部分分化或诱导其凋亡有关,也可能与中医理论中“以毒攻毒”的直接细胞毒有关,其分子机制涉及到凋亡相关基因或蛋白的调变,线粒体内膜通透性改变,疾病特异性蛋白的降解等方面。显示含砷类中药在恶性血液病的治疗方面应用前景广泛,深入研究其作用机制意义重大。通过砷制剂治疗白血病的分子水平研究发现,雄黄对急性粒细胞培养株 NB₄ 细胞及非急性粒细胞白血病细胞 HL-60 有诱导凋亡作用^[28]。

刘新等以硝石雄黄散贴敷至阳穴防治冠心病、心绞痛取得很好的疗效,明显优于硝酸甘油贴^[29]。潘立群等通过对 39 例感染创面用药前后血清学的检查,表明实验所得 $\leq 0.1\text{g/d}$ 的成人剂量是安全可行的。初步探讨了其药理作用机制,提出了临床安全用药的对策,为正确地使用升丹制剂提供了理论依据^[30]。

4 存在问题及发展趋势

由于矿物药中多含有砷汞及重金属,在新药研究中尽量避免使用,故新药中矿物药的应用越来越少。已有的中成药,如:安宫牛黄丸、牛黄解毒丸等,为了达到出口要求,其中的雄黄、朱砂等矿物药也被取消,矿物药的应用范围有进一步缩小的趋势。随着雄黄等砷制剂抗癌机理的深入研究,毒效的关系将进一步被揭示,从而指导用药。由雄黄的应用来看,矿物药的作用机理及药效与毒性的关系的研究,对矿物

药今后的应用关系重大。近年纳米中药的研究渐热,已有国家科技部等资助研究纳米雄黄、硫磺、炉甘石等的研究。纳米药物可以提高生物利用度,降低毒性,为矿物药的应用开辟了新的天地。

参考文献:

- [1] 王盛民,张瑛. 85种矿物药鉴别特征检索表[J]. 时珍国医国药, 1999, 10(8): 590-592.
- [2] 李峰,李久明,刘清汉. 山东医药工业, 2002, 21(4): 7.
- [3] 陈玉枝,林舒. 闽产牡蛎壳与龙骨的含钙量比较研究[J]. 福建中医学院学报, 1998, 8(4): 45.
- [4] 翟永功,左明雪. 药用矿物蒙脱石的紫外光谱分析[J]. 中草药, 2001, 32(9): 837-839.
- [5] 隋迎军,杜志茂,冯春堂,等. 高效液相色谱测定冰硼散中硼砂的含量[J]. 解放军药理学学报, 2002, 18(2): 125.
- [6] 刘亚丽,陆海涛,李素娟. 痔痛安中玄明粉和枯矾的测定[J]. 中国药学杂志, 2002, 37(1): 50.
- [7] 孙义才,何慧,王健. 龙骨、龙齿中的不溶性灰分的测定[J]. 山东医药工业, 2002, 21(2): 16.
- [8] 李旭红,夏俐俐. 石蟹炮制对钙离子煎出量影响的探讨[J]. 浙江预防医学, 2002, 14(9): 76.
- [9] 朱玲珍. 青礞石与金礞石及其炮制前后原子发射光谱分析[J]. 陕西中医, 1999, 20(12): 568-569.
- [10] 童大刚,陈冬生,吴五矛. 枯矾煅制工艺改进[J]. 时珍国医国药, 2001, 12(3): 213-214.
- [11] 高宇源,马梅芳. 对《中国药典》朱砂含量测定方法的探讨[J]. 2002, 21(4): 236.
- [12] 陈建霞,黄望香,陈伦华,等. 雄黄诱导白血病细胞凋亡的研究[J]. 医药导报, 2001, 20(11): 678-679.
- [13] 刘大基,刘解生,徐继勋,等. 雄黄诱导小鼠血细胞凋亡形态观察[J]. 时珍国医国药, 2001, 12(5): 386.
- [14] 刘京生,吕占军,董兰凤,等. 雄黄诱导肿瘤细胞凋亡的实验研究[J]. 河北中医, 2000, 22(11): 874-876.
- [15] 高晓东,陈焯. 雄黄对 HL-60/ADR 作用的初步研究[J]. 南通医学院学报, 2001, 21(4): 349-350.
- [16] 陈思宇,刘陕西,李信民. 雄黄诱导维甲酸耐药的急性早幼粒细胞白血病细胞(MR2 细胞)凋亡的体外研究[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(3): 211-214.
- [17] 王怀宇,刘陕西. 应用基因芯片研究雄黄对 NB4 细胞的作用[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(8): 600-603.
- [18] 程增江,赵霖,田鹤,等. 口服雄黄对大鼠脏器中铜、锌、硒含量的影响[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(3): 194-197.
- [19] 张亚敏,纪淑芳,蔡连芝,等. 雄黄生品与酸奶飞炮制品的毒理学比较[J]. 长春中医学院学报, 2000, 16(1): 46-47.
- [20] 纪淑芳,张亚敏,谢福全,等. 雄黄生品与酸奶飞炮制品的药效学比较[J]. 长春中医学院学报, 2000, 16(1): 44-45.
- [21] 杨士友,裴月梅,梁启勇,等. 去雄黄牛黄解毒片抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 中药药理与临床, 2000, 16(5): 9-11.
- [22] 李钟文,董桂兰,蒋传富,等. 朱砂及朱砂安神丸镇心安神功效的研究[J]. 中国中药杂志, 1993, 18(7): 436-437.
- [23] 姚昶,许芝银. 升丹制剂对小鼠机械性创面微循环影响的实验研究[J]. 南京中医药大学学报, 2000, 16(4): 217-218.
- [24] 姚昶,许芝银. 红升丹抑毒祛腐机理的实验研究[J]. 南京中医药大学学报, 2001, 17(4): 227-228.
- [25] 王付,沈芸,曹震. 加味硝石矾石散对免疫性肝损伤影响的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(5): 39-41.
- [26] 张志军. 龙骨与牡蛎的药理作用[J]. 国外医学中医中药分册, 1999, 21(4): 5-8.
- [27] 张亭栋. 含砷中药治疗白血病研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(10): 581.
- [28] 白月辉,黄世林. 雄黄对 NB4 及 HL-60 细胞的促凋亡作用[J]. 中华血液学杂志, 1998, 19(9): 477.
- [29] 刘新,马鸿斌,李朝平,等. 敦煌医方一硝石雄黄散贴敷至阳穴防治冠心病心绞痛 61 例临床研究[J]. 中医杂志, 2001, 42(3): 153-155.
- [30] 潘立群,陈荣明. 升丹制剂临床安全用药的指标观察[J]. 江苏中医, 2000, 21(8): 40-41.