



中国实验方剂学杂志

Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae

ISSN 1005-9903, CN 11-3495/R



《中国实验方剂学杂志》网络首发论文

题目： 中药材外源性物质吸收相关理论分析
作者： 张喜利，张云莉，梁慧慧，文雯，毛妍，余格，王国佐，刘志军，贺福元，
刘文龙，刘瑞连
DOI： 10.13422/j.cnki.syfjx.20200716
收稿日期： 2019-12-01
网络首发日期： 2019-12-23
引用格式： 张喜利，张云莉，梁慧慧，文雯，毛妍，余格，王国佐，刘志军，贺福元，
刘文龙，刘瑞连. 中药材外源性物质吸收相关理论分析. 中国实验方剂学杂志. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20200716>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

[收稿日期]20191201

[项目基金]国家自然科学基金项目(81874344, 81573691); 中国博士后科学基金项目(2018M640755); 湖南省自然科学基金项目(2019JJ40220); 湖南省中医药科研计划项目(2019104)

[第一作者]张喜利, 硕士, 副高, 从事中药质量与制剂研究, E-mail:461370127@qq.com。

[通信作者]*刘文龙, 博士, 副教授, 从事药剂学研究, E-mail: dragon5240@126.com;

*刘瑞连, 硕士, 主任药师, 从事中药质量研究, E-mail: 292402819@qq.com

中药材外源性物质吸收相关理论分析

张喜利^{1 2 3}, 张云莉⁴, 梁慧慧^{1 2 3}, 文雯^{1 2 3}, 毛妍^{1 2 3}, 余格^{1 2 3}, 王国佐^{1 2}, 刘志军^{1 2}, 贺福元^{1 2 3}, 刘文龙^{1 2 3*},

刘瑞连^{5*}

(1.湖南中医药大学 药学院, 长沙, 410208; 2.常德市第一中医医院, 湖南 常德 415000; 3.中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 长沙, 410208; 4.安乡县北河口血防站, 湖南 常德, 415600; 5.湖南省中医药研究院, 长沙 410006)

[摘要] 中药的安全性受到多种因素的影响, 而外源性有害物质对其安全性的影响近年来备受关注并已成为热点, 尤其是重金属和农药残留量等有害物质。为探索非土壤与农药施治因素对这两种有害物质残留量的影响, 该实验通过中药玄参、百合的重金属与农残进行检测, 并对其数据进行相关性分析, 且采用超分子化学理论进行转运相使机理与指纹图谱总量统计矩相似度工具进行诠释。该文大量实验数据结果表明, 百合、玄参中的重金属与农药含量呈现正相关性, 这与超分子现象息息相关, 而且百合、玄参农残的检测图谱存在高相似度, 提示百合、玄参体内农残的吸收具有强的选择性, 证明不同产地的玄参百合有对于农药的吸收具有超分子“印迹模板”的吸收功能。该文认为药用植物体是一个拥有各种层次“印迹模板”巨复超分子体。重金属与农残超分子也参与植物生长期, 形成了农残与重金属形成超分子的“印迹模板”与农残自身超分子的“印迹模板”。当重金属与农残形成超分子后, 其脂溶性与渗透性不同程度地改变, 在药用植物体内的转运就相使促进, 最终农药重金属超分子在植物体内吸收、分布、聚集与积蓄。研究结果旨在为揭示重金属与农药超分子现象与相使转运与为农残吸收的超分子的“印迹模板”作用的机制, 为重金属与农药残留的治理提出新的治理方向, 进一步确保中药的安全性。

[关键词] 重金属; 农残; 超分子理论; 转运; 玄参; 百合

[中图分类号]R284.2; R289; R22; R2-031 [文献标识码]A

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200716

Theory Analysis on Absorption of Exogenous Substances in Traditional Chinese Medicine

ZHANG Xi-li^{1 2 3}, ZHANG Yun-li⁴, LIANG Hui-hui^{1 2 3}, WEN Wen^{1 2 3}, MAO Yan^{1 2 3}, YU Ge^{1 2 3}, WANG Guo-zuo^{1 2},

LIU Zhi-jun^{1 2}, HE Fu-yuan^{1 2 3}, LIU Wen-long^{1 2 3*}, LIU Rui-lian^{5*}

1. Hunan University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Changsha 410208, China; 2. No.1 TCM Hospital in Changde, Changde 415000, China; 3. Hunan Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 4. Hunan Schistosomiasis Control Station in Beihekou Anxiang, Changde 415600, China; 5. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, China

[Abstract] The safety of traditional Chinese medicine is affected by many factors, and the influence of exogenous harmful substances has been concerned and become a hot spot in recent years, especially heavy metals, pesticide residues and some other harmful substances. In order to explore the effects of non-soil and non-pesticide treatment on residues of these two harmful substances, the heavy metals and agricultural residues of Lili Bulbus were detected, and the correlation of the data was analyzed. In this experiment, heavy metals and pesticide residues of Scrophulariae Radix were detected, and correlation analysis was conducted for their data. The mechanism of transport phase was interpreted with statistical moment similarity tool of total fingerprint by supramolecular chemistry theory. A large number of experimental data in this paper showed that heavy metals and pesticide contents in Lili Bulbus basaltifolia had a positive correlation, which was closely related to supramolecular phenomena. Moreover, the similarity of fingerprints between Lili Bulbus and Scrophulariae Radix suggested that Lili Bulbus and Scrophulariae Radix had a high selectivity in absorption of agricultural residues, which proved that the absorption of pesticides in Lili Bulbus and Scrophulariae Radix from different habitats had the function of supramolecular imprinting template. It was considered that medicinal plant was a giant complex supramolecule with various levels of "imprinted template". Heavy metals and agricultural residues were also involved in plant growth, forming an "imprinted template" for the formation of supramolecules between agricultural residues and heavy metals. After heavy metals and agricultural residues formed supramolecules, their liposolubility and permeability changed in varying degrees, and their transport in medicinal plants was promoted. Finally, the heavy metal supramolecules of pesticides were absorbed, distributed, aggregated and accumulated in plants. The purpose of the study was to reveal the mechanism of heavy metal and pesticide supramolecule transport, provide a new direction for the treatment of heavy metals and pesticide residues, and ensure the safety of traditional Chinese medicine.

[Key words] heavy metal; agricultural residue; supramolecular theory; transport; Scrophulariae Radix; Lili Bulbus

近十年来中医药迅猛发展，已被世界大部分国家和地区所接受与使用。据世界卫生组织统计，目前在全球有 40 亿人使用中医药治病，占全世界总人口的 80%^[1]；全球 70 多个国家已制订了草药相关法规，120 多个国家和地区已有各种类型的传统医药机构^[2]。中药承载着中医的基本理论、安全性及有效性，其质量优劣及稳定性是中医药走向国门走上世界的重要因素，中药安全性也是国内外共同关注的焦点问题^[3-4]，影响中药安全性的外源性有害物质主要有重金属、农残与黄曲霉素等。目前已有许多专家学者分别对中药的农药残留^[5-6]与重金属残留^[7-8]进行了研究，制定了相应的限量标准，有效地控制了中药的安全性。团队近期在研究百合玄参药材的重金属与农残时发现这两种外源性有害物质不是孤立存在于中药材中，如果能揭示重金属与农残中药材中的内在关联性，把控其残留量的非土壤与药农因素，将对中药安全性的把控具有重要的意义。

团队已介入超分子理论研究多年，率先将超分子与中医药基本理论相结合，提出了运用超分子理论阐明中医经络、脏腑理论、气本质、中药药性与中药药理、中医诊断、方剂配伍、中药炮制、中药制剂制备技术等诸多学科的问题，初步奠定了中医药理、法、方、药基石^[9-10]。在分析处理百合玄参的重金属与农残的数据中，发现两个规律，第一，同一中药品种农残的吸收具有相似性，中药材农残超分子“印迹模板”作用，使得中药材农药检测图谱具有高相似度。第二重金属与农残这两者的残留量存在一定内在关联性。故提出假说，除土壤与施肥因素外，重金属与农药（主要是有机氯）形成了超分子结构，中药材生物体内也形成了农残的超分子印迹模板，使得中药材中农残与重金属的吸收呈现一定的规律，从而影响两者的最终残留量。本文将展开此假说的理论探索与实验验证研究。

1 理论观点

1967 年 C.J.Pederson 报道了冠醚配位性能，发现碱金属阳离子被天然或人工合成的大环和多环（即冠醚和穴醚）配位结合，拉开了超分子化学的序幕^[11]。随后的研究表明，涉及的超分子主体除了冠醚和穴醚以外，还有环糊精、杯芳烃、索烃、轮烷、环番、树枝状大分子等^[12-13]。这种碱金属阳离子与超分子主体一旦结合形成超分子后，理化性质发生了根本的改变，使得在生物体内跨膜转运、特殊通道的转运、特异靶点结合等改善，从而提高物质的生物利用度，导致其在生物体内的聚集^[14-15]。就中药植物体在生长过程中而言，农药为超分子主体，重金属的阳离子为超分子客体，农药与重金属在土壤中形成超分子，超分子化合物形成后不同程度地提高了脂溶性与渗透性，两者转运相使被药用植物吸收并在体内聚集与滞留，最终表现为中药材中存在的重金属与农药残留量。见图 1。

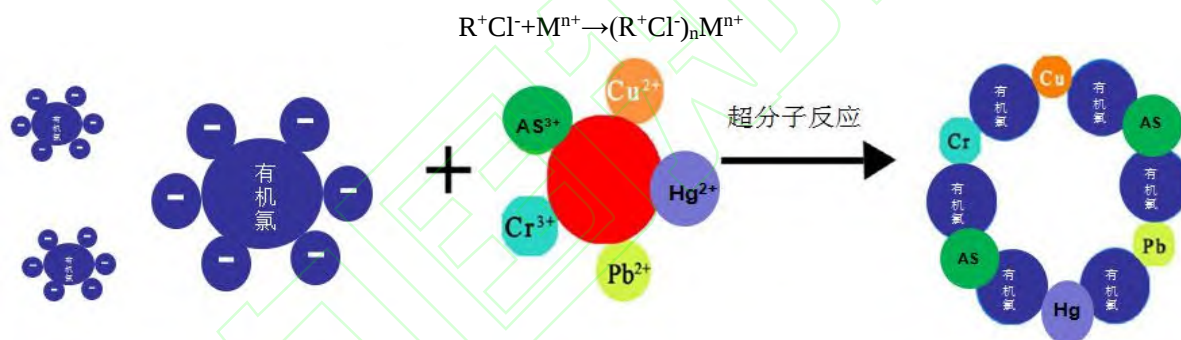


图 1 重金属与农药的超分子结构

Fig. 1 Trend chart of heavy metals and pesticide residues

超分子的印迹模板理论认为，生物界超分子印迹模板作用，属于可以进行自识别的作用，中国已经有三十多年禁用历史的含氯农药，当土壤中农药残留一定，经过多年来的环境的影响，使得中药形成农药的超分子印迹模板作用，超分子低端农药的印迹模板聚集体进入中药材体内，作用于中药的印迹模板的有序体产生自主识别作用，自然决定了中药材外源性物资农残的超分子印迹模板理论，对清除中药外源性物质的研究有重大作用。

2 实验验证

在全国范围内遴选百合、玄参的代表性产地，收集 9 产地 20 批次的百合药材和 8 产地 30 批次的玄参药材，进行相关农残与重金属含量检测并进行数据统计分析，初步验证该假说的科学性。

百合样品 20 批，其中主产地湖南龙山 7 批，湖北产地 2 批，浙江产地 2 批，安徽产地 2 批，甘肃产地 3 批，江苏产地 1 批，河北产地 1 批，江西产地 1 批，贵州产地 1 批；由药圣堂公司统一采购，均为可供标准指定的规范药材，并经我校中药学教研室周小江教授鉴定，为百合科植物百合 *Lilium brownii* var. *viridulum* 的干燥肉质鳞叶与 2015 年版《中国药典》中百合药材来源一致。

玄参样品 30 批，其中湖南新邵、湖南廉桥、安徽亳州、贵州六盘水、河南南阳、湖南龙山、湖北来凤、四川雅安、四川北川、浙江磐安，每个产地玄参药材取 3 批次，由药圣堂公司统一采购，均为可供标准指定的规范药材，并经我校中药学教研室周小江教授鉴定为玄参科植物玄参 *Scrophularia ningpoensis* 的干燥根，与 2015 年版《中国药典》中玄参药材来源一致。

2.1 采用 GC-MS 和 LC-MS 检测百合药材中的 69 种农药 甲胺磷，乙酰甲胺磷，氧化乐果，涕灭威亚砷，久效磷，涕灭威砷，灭多威，涕灭威，敌百虫，3-羟基克百威，乐果，苯线磷亚砷，磷胺，苯线磷砷，倍硫磷亚砷，克百威，甲拌磷亚砷，百草枯，甲萘威，氧倍硫磷，内吸磷，甲拌磷砷，苯线磷，杀扑磷，灭线磷，倍硫磷，蝇毒磷，甲基异硫磷，硫线磷，辛硫磷，地虫硫磷，甲拌磷；敌敌畏，治螟磷，杀虫脒，对硫磷，氟虫腈，氟虫氰亚

砒，三氯氟氰菊酯，水胺硫磷，氯菊酯，顺氯菊酯，特丁硫磷，特丁硫磷砒，特丁硫磷亚砒，氯唑磷，艾氏剂，甲基对硫磷，杀螟硫磷，艾氏剂，甲基硫环磷，保棉磷，毒杀芬，水胺硫磷，总滴滴涕（*pp'*-DDE，*pp'*-DDD，*op'*-DDT，*pp'*-DDT），狄氏剂，总六六六（ α -BHC， β -BHC， γ -BHC， δ -BHC），顺式氯丹，反式氯丹，七氯，顺环氧七氯，反环氧七氯，异狄氏剂。其中含氯农残占总量的 95%；采用 AAS 检测百合药材的重金属 Cu，Hg，As，Pb，Cd。百合的总农药与总重金属残留量数据见表 1。

表 1 9 产地 20 批次百合的总农药与总重金属残留量一览($\bar{x} \pm s$ ， $n=3$)
Table 1 9 Total pesticides from 20 batches of Lili Bulbus and total heavy metals list of residues ($\bar{x} \pm s$)

产地	<i>n</i>	总农药残留/ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	总重金属残留/ $100*\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
湖南	7	0.064±0.004	0.048±0.009
湖北	2	0.051±0.002	0.046±0.006
浙江	2	0.073±0.013	0.065±0.012
安徽	2	0.055±0.003	0.063±0.015
甘肃	3	0.040±0.010	0.048±0.008
江苏	1	0.040±0.003	0.040±0.009
河北	1	0.036±0.009	0.026±0.009
江西	1	0.044±0.008	0.024±0.008
贵州	1	0.034±0.005	0.014±0.009

2.2 采用 GC 检测玄参药材中的 21 种农药 六氯苯，总六六六（ α -BHC， β -BHC， γ -BHC， δ -BHC），五氯硝基苯，七氯，艾氏剂，顺式环氧七氯，反式环氧七氯，反式氯丹，顺式氯丹， α -硫丹，狄氏剂，异狄氏剂， β -硫丹，硫丹硫酸盐，总滴滴涕（*pp'*-DDE，*pp'*-DDD，*op'*-DDT，*pp'*-DDT）；采用 AAS 检测百合药材的重金属有 Cu，Hg，As，Pb，Cd。百合的总农药与总重金属残留量数据见表 2。

表 2 8 产地（每个产地 3 批）30 批次玄参的总农药与总重金属残留量($\bar{x} \pm s$ ， $n=3$)
Table 2 8 Total pesticides from 30 batches of Scrophulariae Radix and total heavy metal of residues ($\bar{x} \pm s$ ， $n=3$)

产地	总农药残留/ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	总重金属残留/ $100*\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
湖南	0.055±0.011	0.104±0.010
安徽	0.027±0.008	0.090±0.020
贵州	0.040±0.004	0.101±0.010
河南	0.051±0.002	0.109±0.01
湖北	0.064±0.010	0.114±0.012
四川	0.045±0.008	0.098±0.012
浙江	0.064±0.010	0.108±0.013
河北	0.082±0.012	0.121±0.009

注：每个产地均选取 3 批样品。

2.3 数据分析

- 2.3.1 百合总农药与总重金属残留量分析 使用夹角余弦相似度法对两组数据进行相似度分析，其相似度达到 0.965。
- 2.3.2 总量统计矩相似度计算 20 批百合农残图谱相似度计算，共 190 个相似度比对数据，128 个在 0.8 以上，36 个在 0.5 一下，相似度数据分布趋势慢慢接近 1，见图 2。

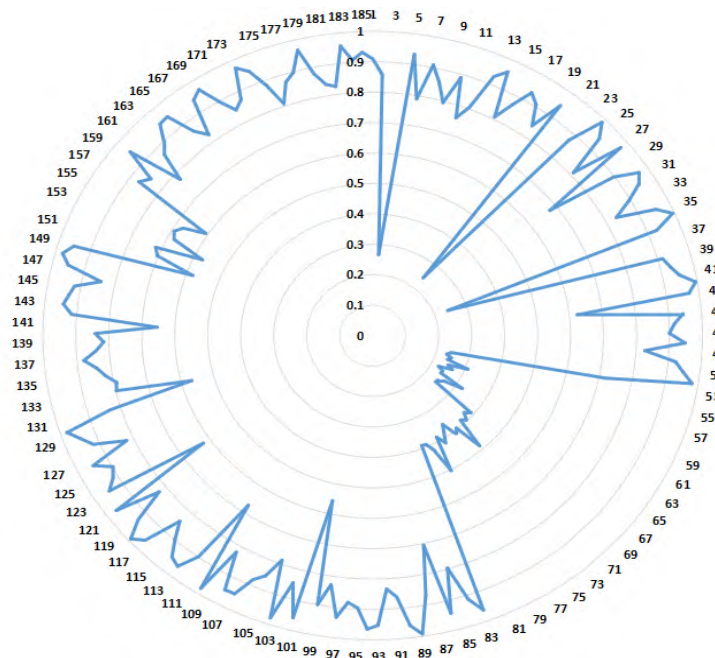


图 2 百合农残图谱相似度的雷达分布

Fig. 2 Radar distribution map of similarity of Lili Bulbus pesticide residues map

2.3.3 玄参总农药与总重金属残留量分析 使用夹角余弦相似度法对两组数据进行相似度分析，其相似度达到 0.978。

2.3.4 30 批玄参农残图谱相似度计算 435 个相似度数据，229 个 0.8 以上，7 个 0.5 以下，相似度数据分布趋势慢慢接近 1，见图 3。

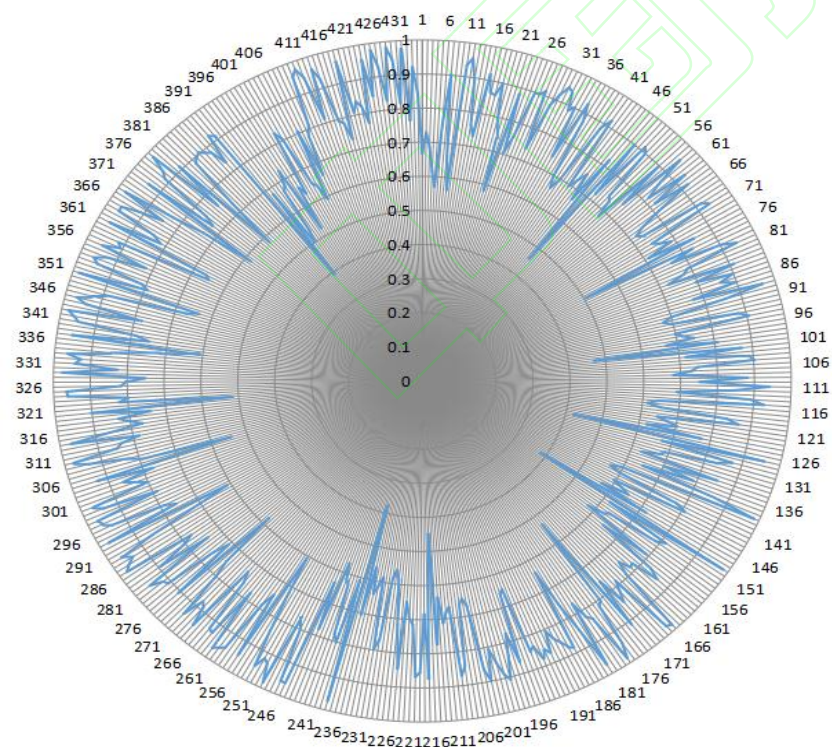


图 3 玄参农残图谱相似度的雷达分布

Fig.3 Radar distribution map of Similarity of Scrophulariae Radix pesticide residues map

3 分析与讨论

3.1 重金属与农药残留量正相关性分析 将全国各代表性产地的百合与玄参重金属与农药残留量的数据比对分析,从表 1, 2 可知,中药玄参和百合中的总农残与总重金属含量所构成的趋势图的相似度均在 0.9 以上,说明两者含量间存在正相关性,亦即重金属与农药残留量是呈现正相关影响。这一现象仅用土壤情况与农药施治角度是无法解释的,其必然存某种内在规律。

将全国各代表性产地的百合与玄参重金属与农药残留量的数据比对分析,从图 2, 3 可知,其农药的图谱相似度趋势靠近 1,可以证实中药材玄参、百合体内已基本形成农残超分子“印迹模板”。

3.2 重金属与农药的超分子窥探 课题组提出中药植物体可视为各种小分子的聚集体,各个分子都按序进行作用。由单个分子通过自组织、自组装、自识别与自复制组成一定功能的超分子,在众多小分子模板基础上进行超分子主体结构的各种合成,包括参与的各种生化代谢反应酶合成、基于氨基酸的蛋白质合成、基于葡萄糖的肝糖元合成,基于核苷酸的 DNA, RNA 合成等。这些合成的超分子主体又以亚单位合成巨大功能性超分子主体,众多功能性巨大超分子主体组成细胞器,众多细胞器构成细胞,然后通过自我复制分化成各种功能类型的细胞,再联接形成器官组织,最终构成整个生物体系统^[17-18]。目前已使用过的农药大多含有羧基、酚羟基,羰基、磺酰基,而土壤中重金属阳离子极易与酚羟基、羰基、磺酰基、羧基的化合物形成络合物即超分子化合物,与中药植物体融合形成更大的超分子,影响重金属与农药在植物体内的残留量。

3.3 农药的超分子印迹模板的形成 药用植物体在生长过程中,各生物分子小分子按一定空间构型进行自组织、自组装、自识别与自复制,最终形成了一定的空间孔穴通道结构所成的巨复超分子体。这一巨复超分子体保留了子体超分子的印迹模板,因此植物体也是一个拥有各种层次印迹模板巨复超分子体。期间由于外界的长期的农残超分子的影响,使得中药材也形成了农残超分子的印迹模板。

当农残形成超分子印迹模板后,进入植物体内后其超分子结构与植物巨复超分子体内的母体超分子印迹模板结合而提供了更便利的通道,最终农药超分子在植物体内吸收、分布、聚集与积蓄。

3.4 意义与展望 本文初步揭示了农药与重金属的超分子现象,对把控中药材重金属与农药残留规律,提高中药质量有重大意义。然农药重金属超分子属性与其生物的利用度关系,以及如何避免农药与重金属的超分子现象,从而降低其生物体内的残留量将是我国继农残与土壤治理之后的中药农药与重金属残留治理的新方向。

中药材形成农残形成超分子印迹模板,是否可以考虑根据研究中药材农残超分子印迹模板的构型,制作中药材农残超分子“印迹模板”的高分子材料,此种高分子材料与农药的吸收效率要高于中药材高,可以在土壤中广泛应用,达到农药祛除的目的。

[参考文献]

- [1]郭义,孟向文,刘伟宏,等.近年来国内外针灸医学发展比较和分析[J].中国中医药信息杂志, 2013, 20(4):1-5.
- [2]苏芮,陈岩,孙鹏,等.西太平洋地区 TC249 的 4 个 P 成员国传统医药立法现状[J].中国中医药信息杂志, 2014, 21(11):4-7.
- [3]张俊华,李幼平,张伯礼.循证中医药学:理论与实践[J].中国中药杂志, 2018, 43(1):1-7
- [4]SCELO G, RIAZALHOSSEINI Y, GREGER, et al. Variation in genomic landscape of clear cell renal cell carcinoma across Europe[J]. Nat Commun, 2014, 5(1):5135-5143.
- [5]周梦春,何海,舒耀皋,等.分子印迹-基质固相分散萃取-高效液相色谱法测定土壤中 4 种硫代磷酸酯类农药残留量[J].农药学报, 2015, 17(1):83-88.
- [6]吴娜,刘卫,严和平,等.中药材三七中农药多残留分析的样品前处理方法[J].药学学报, 2013, 48(10):1585-1589.
- [7]吴琳琳,杨娟艳,茅向军,等.青钱柳叶 5 种有害重金属元素残留量测定[J].药物分析杂志, 2017, 37(7):1286-1290.
- [8]谢文平,覃顺枫,马丽莎,等.海南淡水养殖环境中有机氯农药及重金属残留情况分析[J].环境化学, 2017, 36(6):1407-1416.
- [9]周晋,刘惠,肖美凤,等.基于超分子“印迹模板”的中药成药性及制剂修饰研究策略[J].中草药, 2018, 49(18):4205-4211.
- [10]贺福元,邓凯文,黄胜,等.总量统计矩标准相似度数学模型的建立及应用研究[J].药学学报, 2013, 48(9):1453-1458.
- [11]陶叶琴,唐闻汉,刘金玲,等.基于超分子“印迹模板”理论的甘草增溶特征研究[J].中国中药杂志, 2016, 41(10):1849-1854
- [12]黄文忠,占田广,林泓,等.基于主-客体作用的超分子聚合物的构筑和调控进展[J].化学进展, 2016, 28(Z2):165-183.
- [13]王东辉.多重氢键调控四苯乙烯骨架在稀溶液中的荧光[D].杭州:浙江理工大学, 2018.
- [14]肖唐鑫.基于四重氢键的超分子自组装研究[D].南京:南京大学, 2014.
- [15]慈小燕,崔涛,武卫党,等.药物的跨膜转运机制研究进展[J].药物评价研究, 2018, 41(6):973-979.
- [16]王微,赵佳佳,王婷,等.MDCKII/MDCKII-BCRP 细胞模型用于治疗胎儿快速性心律失常系列药物的跨胎盘转运机制的研究[J].药理学学报, 2015, 50(3):305-311.
- [17]贺鹏,李海英,樊启猛,等.基于超分子理论探索古代经典名方的质量控制模式[J].中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16):161-166.
- [18]肖美凤,张雨恬,杨岩涛,等.基于鱼腥草挥发性成分动态性的中药制剂“印迹模板”一致性分析[J].中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14):150-155.

[责任编辑 顾雪竹]