

# 金属离子对人体健康的影响综述

王孝恩

(潍坊教育学院化工系, 山东 青州 262500)

**摘要:** 本文列举了近年来在生物无机化学及医学中的许多新研究的实例, 讨论了在这些领域中金属离子为人类健康所带来的诸多裨益, 但由于不适当的剂量也会带来祸根。

**关键词:** 金属离子; 正确剂量; 治疗试剂; 诊断试剂

中图分类号: R 151.3 文献标识码: A 文章编号: 1009-2080(2004)04-0029-02

生物无机化学是建立在生物与无机化学基础上的一门新兴边缘学科。由于许多金属离子在生命过程中的特殊地位和作用, 已将生物无机化学和医学紧密地联系在一起了。医学无机化学也已作为一门新兴的边缘学科而出现。通过这些相关学科的研究, 金属离子在生物无机化学及医学中的作用及其对人体健康的影响已愈显突出。

## 1 必需与毒性间的界线——正确的剂量

迄今, 人们发现的元素已有 112 种之多。除 22 种非金属外, 其余皆为金属元素。在 90 种天然元素中人体内就含有 60 多种。已知这 60 多种元素中有 29 种是生命必需的元素, 它们大多处于元素周期表的 1-4 周期中, 目前已被重点研究的金属元素主要有钠、钾、镁、钙、锌、锰、铁、钴、铜和钼等<sup>[1]</sup>。这些金属以离子形式通过与蛋白质、核酸、维生素、激素、代谢物质等生物配位体形成金属蛋白、金属酶等生物配合物而在生命过程中发挥着重要的生化及生理作用。对于生命体来说, 元素的必需性和毒性并不是绝对的。早在 16 世纪, 瑞士的物理学家 Paracelsus 就提出: “所有物质都是有毒的, 没有一种没有毒的(物质)。但正确的剂量能区分毒物和药物。”<sup>[2]</sup>任何一种人体所必需的金属元素, 若在人体中的含量过高或过低, 都可能导致病态。由于对正确剂量的确定, 随着生物无机化学及医学的不断发展, 人体所必需的金属元素的成员也在不断增加。这样的例子不仅包括原来认为仅作为毒物的金属及准金属元素的钼和硒, 而且也包括一些令人感到意外的准金属和金属元素, 如砷、硅、镍、和钒等。

在人体中不仅必需元素的正确剂量是重要的, 而且它们与配体的正确结合也是不容忽视的。配体的种类和剂量也能调节这些金属离子的物理化学性质, 而导致影响生物体功能的有用剂量的生物学效率。例如金属铂是一种具有潜在毒性的元素, 显然不是一种必需的元素。但它却是一种至关重要的治疗癌症的辅助药物。在过去的二十五年中, 由于顺铂[顺-二氯·二氨合铂(II)]及其同系物的应用, 使青年男子睾丸癌

的死亡率从几乎 100% 下降到现在的低于 10%。

## 2 以金属离子为基础的治疗原理

在 20 世纪 90 年代初期, 医学无机化学还仅是具有许多应用但很少有与之相联系的原理的一个新领域。在那以前, 一些重要的进展主要还是靠碰运气。例如上面提到的顺铂对细胞分裂的抑制作用, 就是在 20 世纪 60 年代由 Rosenberg、B 和他的同事们偶然发现的。顺铂现在已被广泛地用作抗肿瘤药物。虽然这些铂系药物的细胞吸收及作用机理的动力学细节目前还不完全清楚, 但它们好象是通过与鸟嘌呤残基形成共价键和补足的氢键来插入进 DNA 螺旋而起作用。这种插入能抑制转录和 DNA 复制以起动细胞的程序性死亡。Pt(IV) 的配体交换反应很慢, 但这恰好与癌细胞的分裂时间相近。虽然该药物在跨核膜吸收时的细节是不清楚的, 但是当有被动扩散时已发现铜-转运蛋白 Ctr1 被涉及在铂进入细胞的吸收中。Pt(IV) 化合物具有不需要注射的优点, 尽管被吸收后很快还原为 Pt(II)。Pt(II) 的双或三核配合物也是有效的, 在这些配合物中的 Pt(II) 配位单元通过相互作用来增加与 DNA 核苷酸的结合强度。对顺铂及其环丁甲酰基类似物(碳铂)具有内在抵抗力的不同类型的癌(包括肠癌、肺癌和卵巢癌)而对更新的高级的 Pt(II) 配合物则具有非常小的抵抗力<sup>[2]</sup>。

今天, 在这一领域已出现了一些统一的原理, 并且有些已得到了很好的应用。例如精确测定和剂量的正确应用, 金属化合物的生物化学性质所决定的生物学效率等。

无论是遗传上的紊乱还是由于饮食或是外来环境造成的疾病, 对于金属离子的超载或缺乏都可基于金属离子与配位体的螯合原理进行预期的治疗。例如缺铁性贫血症目前已经在世界范围内影响到 5 亿多人的最普通的疾病。一种叫做双甘氨酸合铁(II)的亚铁螯合物易被组织吸收且有利于向骨髓中亚铁血红素合成位点的传递。实际上它已成为治疗缺铁性贫血症的补铁剂。铁虽然对人体那么重要, 但也是一种毒物, 当在体内超负荷时也能造成疾病。例如在北美有一种大约

收稿日期: 2004-06-20

作者简介: 王孝恩(1950~), 男(汉族), 山东青州人, 潍坊教育学院化工系教授

1/300的发病率的铁超负荷的代谢紊乱症,可用一种叫做Desferal的铁螯合剂来处理以除去体内过多的铁<sup>[3]</sup>。

### 3 含金属离子的诊断和治疗试剂

许多金属不但是生命过程所必需的营养,而且也正在日益成为诊断和治疗试剂的成分。在广泛的研究和处理代谢失调及各种疾病中它们已发挥了越来越重要的作用。如金属同位素铟(111)的化合物 $^{111}\text{In-DTPA}$ 、镓(99)的化合物 $^{99\text{m}}\text{Tc-cardiolite}$ 和镱(67)的柠檬酸盐已被用于单光子发射计算机断层X射线照相术(SPECT)。再如金属钆的化合物 $\text{Gd(III)-BOPT}$ 是用于磁共振成像(MRI)中的一种良好的对比试剂<sup>[4]</sup>,因为三价钆离子不但具有增强MRI扫描清晰度的电子性质,而且还有合适的配体。已投放市场的多齿氨基螯合配体与钆(III)形成的配合物包括Magnevist $[\text{Gd(DTPA)}]$ 、Dotarem $[\text{Gd(DOTA)}]$ 、Omniscan $[\text{Gd(BMA-DTPA)}]$ 和ProHance $[\text{Gd-HP-DOTA}]$ 等都是较好的细胞外成像试剂。具有合适的配体是非常重要的。一种合适的配体与金属离子形成的配合物具有适中的热力学稳定常数。这样的配体一方面能避免金属在体内的积累,另一方面也能有一个足以用来获得高对比度成像的血浆半衰期。虽然镧系、镱、钆及许多其它易水解元素的离子的电子结构都能增强MRI,但由于它们缺乏合适的配体而在组织内发生非生理性积累或过快地被排出体外以至于不能用于成像。

在作为治疗试剂方面,例如,碳酸镧是一种作为钙的仿制品而奏效的简单的盐,它对磷酸根具有很高的亲和性而且仅有非常低的组织吸收,并且也是正在被探索的具有好的影响而又低的生物学效力的一个好的例子<sup>[2]</sup>。体内的磷是以磷酸盐的形式存在。血浆中的钙与磷浓度的乘积大致为一常数。临床上它们的浓度通常以每100毫升血浆中含有的钙和磷的毫克数来表示,两者的乘积在35~40之间。当血磷浓度高时,就

会降低血钙浓度或者影响钙的吸收。Fosrenol $[\text{La(III)的六水碳酸盐}]$ 已被证明是一种显著有效的、非钙的结合磷酸根的试剂,也是接近于接受美国食品和药物管理机构批准的对高磷血症的治疗试剂。高磷血症是能导致组织钙化和肾透析病人中高甲状旁腺病症的一种条件。通过探索 $\text{LaPO}_4$ 的高度稳定性和不溶性, Fosrenol允许从肾衰竭病人的循环中安全地除去磷酸根。

又如,镧系的金属同位素钐(153)的化合物 $[\text{153Sm(III)-EDTMP}](\text{Quadramet})$ 作为缓解代谢肿瘤疼痛的药物而在10年前已进入市场。它也是一种已商业化的增强组织吸收和最小化测量间隙的试剂。这种放射性药物能专门地定位于骨骼中并能缓解与转移性骨癌相伴出现的骨骼疼痛<sup>[5]</sup>。

再如,在糖尿病动物中,钒能正常化血糖和脂肪,并且人的临床试验已经显示了钒对胰岛素敏感性的有节制的抑制。现在人们正在探索生理学上适合的钒的三种不同氧化态—V(V)、V(IV)和V(III)的代表性的钒化合物,作为对糖尿病有效的口服胰岛素增强药物<sup>[2]</sup>。虽然可能通过调节几种酶(包括激酶和磷酸酶)发挥作用的机理还不完全清楚,但人们估计大概是绕过胰岛素信号通路的非功能性成分的方法进行的。V(IV)化合物倾向于比它们的V(III)和V(V)类似物相对更有效。因为钒具有特别低的毒性形象并且也许能增加氧化张力,所以可作为降糖药物使用在营养配方中,这样能在整个长的周期中最小化剂量和减小组织积累。因此,所有钒的候选化合物都可能成为极具吸引力的、具有高生物学效率的降糖药物。虽然金属离子在医学中的应用并不是一个新课题,但将金属离子用于治疗或诊断中的有目的的设计则是医药无机化学中的一种新进展。今后这个领域必将给人类身体健康带来更大的恩惠。

### 参考文献:

- [1]汪小兰,田荷珍,耿承延 基础化学[M].北京:高等教育出版社,1995.4.
- [2][美]Thompson K. H. 和 Orvig C. 金属离子在医学中的益与弊[J].科学,2003,300(5621):936~939
- [3]Pizzo. P. A. 免疫受损害的病人的发烧[J].新英格兰医学杂志,1999,341(12):893~900
- [4]Caravan. p. 等.  $\text{Mn}^{2+}$  与人血清白蛋白的相互作用以及它对质子弛豫速度的影响[J].美国化学杂志,2002,124(12):3152~3162
- [5]Zeevaart, J. R. 等. 治疗放射药物学上金属离子在血浆中与双磷酸盐、APD结合成的物种的形成[J].无机生物化学杂志,1999,73(4):265~272

## Effects of Metal Ions on Human health

W ang X iao'en

(Department of Chemical Engineering of Weifang College of Education, Qingzhou Shandong 262500)

**Abstract:** This paper illustrates many examples of new research for metal ions in bioinorganic chemistry and medicine, and discusses their boon and bane for human health.

**Key words:** metal ions; right dose; therapeutic agents; diagnostic agents

(Translator: Mr Wang X iao'en)