

冬虫夏草中砷含量分析的研究进展

程诺, 潘菊华, 王阶*, 胡骏

(中国中医科学院 广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 冬虫夏草是我国特有的名贵中药材,具有补肾益肺、止血化痰的功效,临床治疗糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病、多种慢性肾脏疾病、缓慢性心律失常、高脂血症等疾病具有较好的疗效。该文检索了中国知网、万方数据知识服务平台、维普数据库、SpringerLink 期刊全文数据库(生物医学专辑)、Embase 数据库、Proquest 期刊全文数据库(生命科学相关学科)、PubMed 文献数据库、Cochrane 图书馆及中国临床试验注册系统(SinoMed)9个数据库中关于冬虫夏草含砷情况的研究。经过统计分析发现,冬虫夏草中的砷主要是以无毒性或低毒性的形态存在;冬虫夏草中的含砷化合物可能是一种具有抗癌作用的砷糖类化合物。其无机砷含量低于国家食品药品监督管理局规定的中药含砷标准。暂不能确定不同的测定方法是否可对测定结果产生影响。不同产地的冬虫夏草总含砷量确有不同,但就现有研究的结果暂不能得出不同省、区县产冬虫夏草总含砷量高低的普遍规律。冬虫夏草中的砷主要富集在其虫体部分,与子座含砷量相差较大,而菌丝体中未检测出砷的存在。虫草生长区域的土壤砷含量普遍较高,这或许是造成冬虫夏草含砷量高的重要原因。冬虫夏草作为滋补名贵药材,在预防保健、慢病管理、疾病康复等方面仍具有不可替代的地位。

[关键词] 冬虫夏草; 砷含量; 砷形态; 化学分析; 综述

[中图分类号] R284; R285; R289; R287; R22; R2-031; R33; R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2023)20-0265-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231114

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230904.1019.001>

[网络出版日期] 2023-09-04 14:40:27

Arsenic Content in Cordyceps: A Review

CHENG Nuo, PAN Juhua, WANG Jie*, HU Jun

(Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100053, China)

[Abstract] Cordyceps, a unique precious Chinese herbal medicine in China, has the effects of tonifying the kidney and lungs, stopping bleeding, and resolving phlegm. It has definite clinical effects on diabetes, respiratory diseases (such as chronic obstructive pulmonary disease), chronic kidney diseases, slow arrhythmia, and hyperlipidemia. We searched China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, VIP, SpringerLink (Biomedical Sciences), Embase, Proquest (Life Sciences), PubMed, Cochrane Library, and SinoMed for the research on the arsenic content in Cordyceps. According to statistical analysis, arsenic in Cordyceps mainly exists in the non-toxic or low-toxic form. The arsenic-containing compounds in Cordyceps may be an arsenic-sugar compound with anticancer effect. The inorganic arsenic content in Cordyceps is lower than the arsenic standard stipulated by the State Food and Drug Administration. It remains uncertain whether different measurement methods can affect the results. The total arsenic content varies in Cordyceps from different producing areas, and the general rule of total arsenic content in Cordyceps produced in different

[收稿日期] 2023-04-20

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2020YFC2002701)

[第一作者] 程诺,博士,从事中西医结合治疗心血管疾病研究,E-mail:20150141038@bucm.edu.cn

[通信作者] *王阶,教授,主任医师,博士生导师,从事中西医结合治疗心血管疾病研究,E-mail:wangjie0103@126.com

provinces, districts, and counties cannot be obtained from the results of the existing studies. The arsenic content in Cordyceps is mainly concentrated in the insect part, which is significantly different from that in stroma, and no arsenic is detected in the mycelia. The soil arsenic content in the growing areas is generally high, which may be a main reason for the high arsenic content in Cordyceps. As a valuable medicinal material for tonifying and nourishing, Cordyceps still plays an irreplaceable role in disease prevention, health care, chronic disease management, and rehabilitation.

[**Keywords**] Cordyceps; arsenic content; arsenic form; chemical analysis; review

冬虫夏草(*Ophiocordyceps sinensis*)是麦角菌科真菌冬虫夏草菌寄生在蝙蝠蛾科昆虫幼虫上的子座和幼虫尸体的干燥复合体^[1]。其性甘、平,以补肾益肺、止血化痰为其主要功能,常用治肾虚精亏、阳痿遗精、腰膝酸痛、久咳虚劳、劳嗽咯血等,在许多中医古籍中都有相关的记载^[2]。其有效成分虫草多糖、虫草素等具有降血糖功能,临床对慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病、多种慢性肾脏疾病、缓慢性心律失常、高脂血症等疾病也具有较好的疗效^[3-5]。然目前尚无冬虫夏草含砷量的具体标准,有关冬虫夏草含砷量及安全性的争议极大地限制了冬虫夏草的应用^[6]。

砷作为一种在自然界中广泛存在的类金属元素^[7],其毒性与化学形态密切相关,三价砷(AsⅢ)和五价砷(AsⅤ)属于无机砷(iAs),毒性很强,其中又以AsⅢ的毒性最强;单甲基砷酸(MMA)和二甲基砷酸(DMA)属于有机砷,有一定毒性,但毒性远远小于iAs;砷胆碱(AsC)、砷甜菜碱(AsB)及各种类型的砷糖(AsS)和砷脂(AsL)等形态是几乎无毒的^[8]。因此,脱离对于不同形态砷的具体分析而探讨冬虫夏草的砷毒性,是有失偏颇的。

有鉴于此,本文通过检索各数据库中关于冬虫夏草含砷情况的研究,对冬虫夏草的总含砷量、不

同部位含砷量、含砷形态等进行了总结与分析,以期对冬虫夏草未来的应用提供参考。

1 研究方法

为了了解冬虫夏草含砷情况的研究现状,笔者检索了国内外9个数据库,包括中国知网、万方数据知识服务平台、维普数据库、SpringerLink 期刊全文数据库(生物医学专辑)、Embase数据库、Proquest 期刊全文数据库(生命科学相关学科)、PubMed 文献数据库、Cochrane 图书馆及中国临床试验注册系统(SinoMed)。检索时限为建库至2023年3月3日。中文以“冬虫夏草”或“虫草”合并“砷”;英文以(“Cordyceps sinensis” or “Chinese caterpillar fungus” or “winterwormsummerherb” or “dongchongxiacao” or “chongcao” or “Ophiocordyceps sinensis”) and (“arsenic”)为自由词进行检索。

共检索到文献239篇。纳入标准:①实验类文献;②结局指标报告了具体的砷含量及批次。排除标准:①数据重复;②综述或文献研究;③研究对象为虫草属其他种类虫草,如“蛹虫草”“亚香棒虫草”“兰坪虫草”等。经过两轮筛选,最终纳入文献30篇。其中7篇为英文文献,其余23篇为中文发表的文献。具体的文献筛选流程见图1。

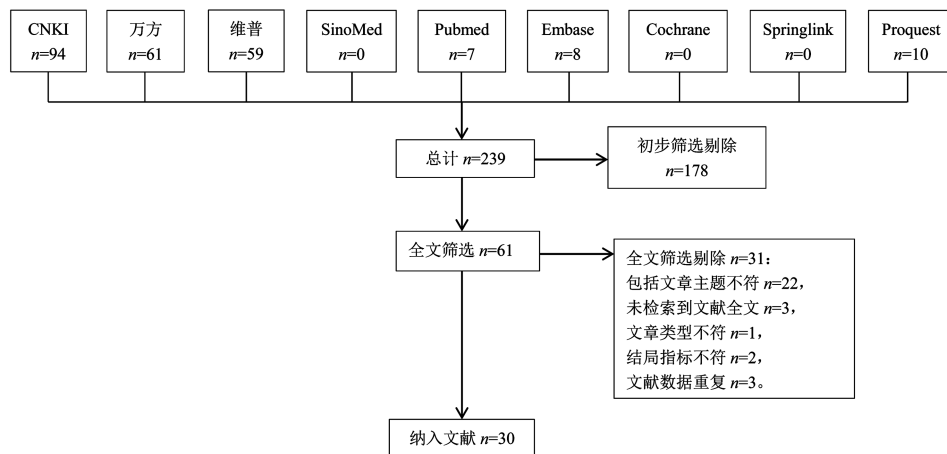


图1 纳入研究的筛选流程

Fig. 1 Flowchart of screening for inclusion in study

2 研究结果

2.1 不同测定方法对冬虫夏草含砷量结果的影响
多数研究采用了电感耦合等离子质谱法(ICP-MS)测定冬虫夏草的总砷含量,所测得的含砷质量分数均值在2.74~11.33 mg·kg⁻¹,均高于国家食品药品监督管理总局规定的中药含砷标准2 mg·kg⁻¹,见表1。2篇文章^[9-10]使用氢化物发生-原子吸收分光光度法(HG-AAS)、1个研究^[11]选取了氢化物发生-原子荧光光度法(HG-AFS)、1篇文献^[12]采用了电感耦合等离子体原子发射光谱法(ICP-AES)测定含砷总量,与ICP-MS测定的结果无明显的差异。值得一提的是,4篇文献^[10,13-15]测定了人工繁育的冬虫夏草的总含砷量,结果均低于2 mg·kg⁻¹,这提示野生冬虫夏草的含砷量高或许与其生长环境相关。由于电感耦合等离子质谱法技术的成熟且准确,现有研究广泛采用此法测定冬虫夏草中的总砷含量,采用其他测定方法的文献较少,暂不能确定不同的测定方法是否可对测定结果产生影响。

2.2 不同产地对冬虫夏草含砷量的影响 纳入文献用于研究的冬虫夏草多产自西藏、青海、四川等地,分析结果显示,西藏产冬虫夏草总含砷量均值在0.38~8.73 mg·kg⁻¹^[9-11,19-20,23,29-30],青海产冬虫夏草总含砷量均值在2.12~9.70 mg·kg⁻¹^[9-12,19-20,24-25,27,29-30],产自四川的冬虫夏草总含砷量均值在1.3~20.96 mg·kg⁻¹^[10,12,14,19,23,29],仅1篇文献^[30]采用产自云南的虫草进行检测,含砷量为2.755±0.040 mg·kg⁻¹。总体而言,西藏、青海、四川所产虫草的总砷质量分数基本都高于2 mg·kg⁻¹,青海产冬虫夏草的总含砷量稍高于西藏产虫草,但因不同区县,甚至同一区县采用同样方法测定的结果也有较大的差异,因此无法得出具有统计学意义的结果。一项研究表明^[10],产自西藏及湖北的人工培育虫草的总砷质量分数均低于2 mg·kg⁻¹。具体见表2。不同产地的冬虫夏草总含砷量确有不同,但就现有研究的结果暂不能得出不同省、区县产冬虫夏草总砷含量高低的普遍规律,未来或可进一步详细研究虫草的生长环境等各因素对砷含量的影响。

2.3 冬虫夏草不同部位的含砷量研究 冬虫夏草是蝙蝠蛾科昆虫的幼虫尸体与真菌子座的复合体,研究表明,冬虫夏草虫体的含砷量均值在10.26~13.62 mg·kg⁻¹^[20,28,31-32],而子座的含砷量均值在1.04~2.24 mg·kg⁻¹^[20,28,31-32],可见冬虫夏草中的砷多聚集在虫体部分。此外,冬虫夏草菌丝体中未检测

表1 不同测定方法下冬虫夏草中总砷含量
Table 1 Total arsenic content in Cordyceps under different determination methods

测定方法	批次(n)	总砷质量分数($\bar{x}\pm s$)/mg·kg ⁻¹	文献
ICP-MS	49	8.25±3.68	[16]
ICP-MS	1	11.33±0.00	[17]
ICP-MS	15	0.098±0.017 8 ²⁾	[18]
ICP-MS	7	2.742 9±1.232 7	[19]
ICP-MS	17	7.232 9±3.117 1	[20]
ICP-MS	5	9.44±2.841 3	[21]
ICP-MS	26	6.877 1±4.786 6	[13]
ICP-MS	20	0.391 4±0.044 4 ¹⁾	[13]
ICP-MS	45	4.032±0.989	[22]
ICP-MS	23	5.813 9±4.758 1	[23]
ICP-MS	1	6.170±0.200	[14]
ICP-MS	1	0.770±0.021 ¹⁾	[14]
ICP-MS	3	9.70±0.62	[24]
ICP-MS	6	8.85±2.50	[25]
ICP-MS	25	0.26±0.029 4 ¹⁾	[15]
ICP-MS	17	9.5(4.7~15.5)	[26]
ICP-MS	1	2.12±0.00	[27]
ICP-MS	34	8.53±3.49	[28]
ICP-AES	2	9.5±4.101 2	[12]
HG-AFS	2	3.14±3.903 2	[11]
HG-AAS	17	4.984 1±2.398 7	[9]
HG-AAS	3	0.533 3±0.152 8 ¹⁾	[10]
HG-AAS	4	3.175±1.629 7	[10]
未报道	32	6.255 3±1.178 9	[29]

注: ¹⁾人工培育冬虫夏草; ²⁾鲜冬虫夏草(表2同)

表2 不同产地的冬虫夏草中总砷含量
Table 2 Total arsenic content in Cordyceps from different producing areas

产地	批次(n)	总砷质量分数($\bar{x}\pm s$)/mg·kg ⁻¹	测定方法	文献
西藏	1	0.38±0.00	HG-AFS	[11]
西藏	1	4.864±0.019	未报道	[30]
西藏	7	3.098 6±1.179 3	HG-AAS	[9]
西藏	1	0.40±0.00 ¹⁾	HG-AAS	[10]
西藏那曲	21	6.345 7±1.220 0	未报道	[29]
西藏那曲	2	2.4500±0.353 6	ICP-MS	[19]
西藏那曲	3	5.176 7±3.275 7	ICP-MS	[20]
西藏林芝	4	5.572 5±0.317 0	未报道	[29]
西藏林芝	1	7.60±0.00	ICP-MS	[23]
西藏昌都	1	5.78±0.00	未报道	[29]
西藏日喀则	3	7.680 0±0.298 7	未报道	[29]

续表 2

产地	批次 (<i>n</i>)	总砷质量分数 ($\bar{x}\pm s$)/mg·kg ⁻¹	测定方法	文献
西藏吉隆	1	5.0±0.00	ICP-MS	[19]
西藏江达	1	1.8±0.00	ICP-MS	[19]
西藏江达	1	2.4±0.00	HG-AAS	[10]
西藏加查	1	2.6±0.00	ICP-MS	[19]
西藏加查	1	2.6±0.00	HG-AAS	[10]
西藏果洛	3	8.726 7±3.335 2	ICP-MS	[20]
青海	1	2.12±0.00	ICP-MS	[27]
青海	1	5.90±0.00	HG-AFS	[11]
青海	1	3.267±0.006	未报道	[30]
青海	10	6.304±2.144 9	HG-AAS	[9]
青海	1	5.6±0.00	HG-AAS	[10]
青海	3	9.70±0.62	ICP-MS	[24]
青海玉树	2	5.72±0.565 7	未报道	[29]
青海玉树	3	9.5±3.612 0	ICP-MS	[20]
青海玉树	6	8.85±2.50	ICP-MS	[25]
青海木勒	1	3.6±0.00	ICP-MS	[19]
青海西宁	1	6.6±0.00	ICP-AES	[12]
四川	1	1.3±0.00	ICP-MS	[19]
四川	1	12.40±0.00	ICP-AES	[12]
四川	1	2.1±0.00	HG-AAS	[10]
四川甘孜	1	4.36±0.00	未报道	[29]
四川色达	1	1.91±0.00	ICP-MS	[23]
四川康定	1	4.36±0.00	ICP-MS	[23]
四川康定	1	6.170±0.200	ICP-MS	[14]
四川理塘	1	1.96±0.00	ICP-MS	[23]
四川小金	1	20.96±0.00	ICP-MS	[23]
四川松潘	1	2.24±0.00	ICP-MS	[23]
云南	1	2.755±0.040	未报道	[30]
湖北	1	0.600±0.141 4 ¹⁾	HG-AAS	[10]

出砷^[12],人工培育的虫草子实体中的砷质量分数也远低于 2 mg·kg⁻¹^[14]。多个研究^[9,14,21,23,33-34]还对冬虫夏草生长区域的土壤进行了砷含量的检测,均值在 3.22~30.95 mg·kg⁻¹,超过半数的研究结果显示冬虫夏草生长区域土壤含砷量均在 13 mg·kg⁻¹以上,具体见表 3。冬虫夏草中的砷主要富集在其虫体部分,与子座含砷量相差较大,而菌丝体中未检测出砷的存在。虫草生长区域的土壤砷含量普遍较高,这或许是造成冬虫夏草含砷量高的的重要原因。

2.4 冬虫夏草不同形态砷含量的研究 如表 4 所示,多个研究采用了高效液相-电感耦合等离子体质谱法(HPLC-ICP-MS)、离子色谱-电感耦合等离子

表 3 冬虫夏草不同部位的砷含量

Table 3 Arsenic content in different parts of Cordyceps

部位	批次 (<i>n</i>)	总砷质量分数 ($\bar{x}\pm s$)/mg·kg ⁻¹	测定方法	文献
蝙蝠蛾被毛 孢菌丝体	1	0	ICP-AES	[12]
蝙蝠蛾拟青 霉菌丝体	1	0	ICP-AES	[12]
子实体	1	0.135±0.002 ¹⁾	ICP-MS	[14]
虫体	3	13.47±0.84	ICP-MS	[20]
虫体	5	13.623 7±11.575 0	ICP-MS	[31]
虫部	2	11.56±2.602 2	HPLC-HG-AFS	[32]
内育菌核	5	10.26±2.79	ICP-MS	[28]
子座	3	1.49±0.17	ICP-MS	[20]
子座	5	2.24±0.48	ICP-MS	[28]
子座	5	1.039 3±0.765 1	ICP-MS	[31]
草部	2	1.615±0.318 2	HPLC-HG-AFS	[32]
土壤	8	13.61~104.07	ICP-MS	[21]
土壤	14	30.954 9±23.336 2	HG-AAS	[9]
土壤	15	16.057 3±4.133 7	ICP-MS	[23]
土壤	1	3.29±0.06	HG-AFS	[33]
土壤	1	3.47±0.05	HG-AFS	[33]
土壤	1	3.33±0.09	HG-AFS	[33]
土壤	1	3.220±0.256	ICP-MS	[14]
土壤	1	6.347±0.170	ICP-MS	[14]
土壤	1	8.847±0.214	ICP-MS	[14]
土壤	1	8.137±0.201	ICP-MS	[14]
土壤	5	16.31±1.82	ICP-MS	[34]
土壤	5	13.03±1.00	ICP-MS	[34]
土壤	5	15.72±1.57	ICP-MS	[34]

注:HPLC-HG-AFS.高效液相色谱-氢化物发生-原子荧光光谱

质谱法(IC-ICP-MS)或超高效液相-电感耦合等离子质谱法(UPLC-ICP-MS)测定了冬虫夏草中不同形态砷的含量。其中,总 iAs 的质量分数均值在 0.44~1.33 mg·kg⁻¹^[25,35],人工培育虫草中总 iAs 的质量分数均值在 0.062 2~0.096 4 mg·kg⁻¹^[15,36];AsⅢ的质量分数均值在 0.03~9.02 mg·kg⁻¹^[20,23-29,35,37],90%的研究结果示冬虫夏草中 AsⅢ的质量分数均值低于 0.9 mg·kg⁻¹,李耀磊等^[36]测得人工培育虫草中 AsⅢ的质量分数为(0.025 3±0.006 6) mg·kg⁻¹;AsV 的质量分数均值在 0.001 1~2.46 mg·kg⁻¹^[20,23-29,32,35,37],超过 90%的研究结果示冬虫夏草中 AsV 的质量分数均值低于 0.8 mg·kg⁻¹,李耀磊等^[36]测得人工培育虫草中 AsV 的质量分数为(0.036 9±0.009 5) mg·kg⁻¹;大多数研究未检测出虫草中 MMA 的质量分

数^[20,23-25,28-29,32,35-37],仅1篇文献^[27]测得虫草中MMA的质量分数为0.09 mg·kg⁻¹,GUO等^[15]测得人工培育虫草中MMA的质量分数为(0.000 6±0.001 3) mg·kg⁻¹;大多数研究未检测出虫草中DMA的含量^[20,23-25,27-29,32,36-37],仅1篇文献^[35]的结果显示虫草中DMA的质量分数<0.001 mg·kg⁻¹,GUO等^[15]测得人工培育虫草中DMA的质量分数为0.004 4±0.009 8 mg·kg⁻¹;所有研究均未测得冬虫夏草中AsC^[20,24-25,28,35-36]的含量;大多数研究未检测出虫草中AsB的含量^[20,24-25,28,36],孙鹏飞等^[37]测得虫草中AsB的质量分数为(0.107 8±0.075 3) mg·kg⁻¹,王鸿丽等^[35]测得虫草中AsB的质量分数<0.02 mg·kg⁻¹。

同时,研究发现冬虫夏草虫体的AsⅢ的质量分数均值在0.57~11.15 mg·kg⁻¹^[24,28,32],AsV的质量分数均值在0.30~2.02 mg·kg⁻¹^[24,28],子座的AsⅢ的质量分数均值在0.08~1.26 mg·kg⁻¹^[24,28,32],AsV的质量分数均值在0.43~0.98 mg·kg⁻¹^[24,28]。

LIU等^[34]测量了冬虫夏草生长区域土壤中的不同形态砷含量,结果显示总iAs的质量分数均值在8.20~9.92 mg·kg⁻¹,AsⅢ的质量分数均值在0.62~0.74 mg·kg⁻¹,AsV的质量分数均值在7.46~9.26 mg·kg⁻¹,DMA的质量分数均值在0.03~0.04 mg·kg⁻¹,AsB的质量分数均值在0.03~0.04 mg·kg⁻¹,且不含有MMA。

表4 冬虫夏草中不同形态的砷含量

Table 4 Arsenic content of different forms in Cordyceps

形态	批次 (n)	砷质量分数($\bar{x}\pm s$) /mg·kg ⁻¹	测量方法	文献	形态	批次 (n)	砷质量分数($\bar{x}\pm s$) /mg·kg ⁻¹	测量方法	文献
总无机砷	1	1.327±0.061	HPLC-ICP-MS	[35]	MMA	15	0.011 7±0.002 4 ^{1,2)}	HPLC-ICP-MS	[36]
	1	0.999±0.029	HPLC-ICP-MS	[35]		5	8.91±0.35 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]
	1	1.183±0.047	HPLC-ICP-MS	[35]		5	7.46±0.25 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]
	10	0.079 7±0.008 6 ²⁾	HPLC-ICP-MS	[38]		5	9.26±0.39 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]
	6	0.439 8±0.158 3	HPLC-ICP-MS	[25]		3	0	HPLC-ICP-MS	[35]
	25	0.096 4±0.025 0 ¹⁾	HPLC-ICP-MS	[15]		32	0	HPLC-HG-AFS	[29]
	15	0.062 2±0.014 8 ¹⁾	HPLC-ICP-MS	[36]		1	0.09	PLC-ICP-MS	[27]
	15	0.015 4±0.002 9 ^{1,2)}	HPLC-ICP-MS	[36]		4	0	IC-ICP-MS	[37]
	5	9.54±0.21 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]		3	0	UPLC-ICP-MS	[20]
	5	8.20±0.18 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]		2	0	HPLC-HG-AFS	[32]
	5	9.92±0.37 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]		7	0	HPLC-HG-AFS	[23]
	1	0.624±0.058	HPLC-ICP-MS	[35]		10	0 ²⁾	HPLC-ICP-MS	[38]
	1	0.414±0.027	HPLC-ICP-MS	[35]		34	0	HPLC-ICP-MS	[28]
	1	0.605±0.045	HPLC-ICP-MS	[35]		5	0	HPLC-ICP-MS	[28]
AsⅢ	32	0.029 3±0.012 4	HPLC-HG-AFS	[29]	DMA	3	0	HPLC-ICP-MS	[24]
	1	0.34±0.00	PLC-ICP-MS	[27]		6	0	HPLC-ICP-MS	[25]
	4	0.884 5±0.446 4	IC-ICP-MS	[37]		25	0.000 6±0.001 3 ¹⁾	HPLC-ICP-MS	[15]
	3	0.562±0.156	UPLC-ICP-MS	[20]		15	0 ¹⁾	HPLC-ICP-MS	[36]
	2	11.15±2.814 3 ³⁾	HPLC-HG-AFS	[32]		15	0 ^{1,2)}	HPLC-ICP-MS	[36]
	2	1.255±0.346 5 ⁴⁾	HPLC-HG-AFS	[32]		15	0 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]
	7	0.138 6±0.086 5	HPLC-HG-AFS	[23]		1	0.000 7±0.000 1	HPLC-ICP-MS	[35]
	10	0.062 2±0.008 1 ²⁾	HPLC-ICP-MS	[38]		1	0.000 8±0.000 1	HPLC-ICP-MS	[35]
	34	6.68±2.68	HPLC-ICP-MS	[28]		1	0.000 8±0.000 2	HPLC-ICP-MS	[35]
	5	8.26±2.47 ³⁾	HPLC-ICP-MS	[28]		32	0	HPLC-HG-AFS	[29]
	5	1.26±0.45 ⁴⁾	HPLC-ICP-MS	[28]		1	0	PLC-ICP-MS	[27]
	5	9.02±3.21	HPLC-ICP-MS	[28]		4	0	IC-ICP-MS	[37]
	3	0.56±0.16	HPLC-ICP-MS	[24]		3	0	UPLC-ICP-MS	[20]
	3	0.57±0.08 ³⁾	HPLC-ICP-MS	[24]		2	0	HPLC-HG-AFS	[32]

续表 4

形态	批次 (n)	砷质量分数($\bar{x}\pm s$) /mg·kg ⁻¹	测量方法	文献	形态	批次 (n)	砷质量分数($\bar{x}\pm s$) /mg·kg ⁻¹	测量方法	文献
AsV	3	0.08±0.01 ⁴⁾	HPLC-ICP-MS	[24]	AsC	7	0	HPLC-HG-AFS	[23]
	1	0.127±0.007	HPLC-ICP-MS	[25]		10	0 ²⁾	HPLC-ICP-MS	[38]
	1	0.202±0.004	HPLC-ICP-MS	[25]		34	0	HPLC-ICP-MS	[28]
	1	0.126±0.002	HPLC-ICP-MS	[25]		5	0	HPLC-ICP-MS	[28]
	1	0.215±0.001	HPLC-ICP-MS	[25]		3	0	HPLC-ICP-MS	[24]
	1	0.194±0.043	HPLC-ICP-MS	[25]		6	0	HPLC-ICP-MS	[25]
	1	0.473±0.058	HPLC-ICP-MS	[25]		25	0.004 4±0.009 8 ¹⁾	HPLC-ICP-MS	[15]
	17	0.1(0.05~0.2)	HPLC-ICP-MS	[26]		15	0 ¹⁾	HPLC-ICP-MS	[36]
	15	0.025 3±0.006 6 ¹⁾	HPLC-ICP-MS	[36]		15	0 ^{1,2)}	HPLC-ICP-MS	[36]
	15	0.003 8±0.000 9 ^{1,2)}	HPLC-ICP-MS	[36]		5	0.03±0.02 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]
	5	0.62±0.15 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]		5	0.04±0.01 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]
	5	0.74±0.07 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]		5	0.04±0.03 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]
	5	0.66±0.03 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]		3	0	HPLC-ICP-MS	[35]
	1	0.703±0.018	HPLC-ICP-MS	[35]		3	0	UPLC-ICP-MS	[20]
	1	0.585±0.008	HPLC-ICP-MS	[35]		10	0 ²⁾	HPLC-ICP-MS	[38]
	1	0.578±0.013	HPLC-ICP-MS	[35]		34	0	HPLC-ICP-MS	[28]
	32	0.001 1±0.004 4	HPLC-HG-AFS	[29]		5	0	HPLC-ICP-MS	[28]
	1	0.80	PLC-ICP-MS	[27]		3	0	HPLC-ICP-MS	[24]
	4	0.416 8±0.289 8	IC-ICP-MS	[37]		6	0	HPLC-ICP-MS	[25]
	3	0.286±0.058	UPLC-ICP-MS	[20]		15	0 ¹⁾	HPLC-ICP-MS	[36]
	2	0	HPLC-HG-AFS	[32]		15	0 ^{1,2)}	HPLC-ICP-MS	[36]
	7	0	HPLC-HG-AFS	[23]	AsB	1	0.015 7±0.001 1	HPLC-ICP-MS	[35]
	10	0.017 5±0.002 6 ²⁾	HPLC-ICP-MS	[38]		1	0.013 7±0.001 3	HPLC-ICP-MS	[35]
	34	1.84±1.15	HPLC-ICP-MS	[28]		1	0.007 8±0.000 6	HPLC-ICP-MS	[35]
	5	2.02±0.57 ³⁾	HPLC-ICP-MS	[28]		4	0.107 8±0.075 3	IC-ICP-MS	[37]
	5	0.98±0.29 ⁴⁾	HPLC-ICP-MS	[28]		3	0	UPLC-ICP-MS	[20]
	5	2.46±1.33	HPLC-ICP-MS	[28]		10	0 ²⁾	HPLC-ICP-MS	[38]
	3	0.29±0.06	HPLC-ICP-MS	[24]		34	0	HPLC-ICP-MS	[28]
	3	0.30±0.02 ³⁾	HPLC-ICP-MS	[24]		5	0	HPLC-ICP-MS	[28]
	3	0.43±0.06 ⁴⁾	HPLC-ICP-MS	[24]		3	0	HPLC-ICP-MS	[24]
	1	0.180±0.006	HPLC-ICP-MS	[25]		6	0	HPLC-ICP-MS	[25]
	1	0.263±0.017	HPLC-ICP-MS	[25]		25	0 ¹⁾	HPLC-ICP-MS	[15]
	1	0.191±0.013	HPLC-ICP-MS	[25]		15	0 ¹⁾	HPLC-ICP-MS	[36]
	1	0.208±0.025	HPLC-ICP-MS	[25]		15	0 ¹⁾²⁾	HPLC-ICP-MS	[36]
	1	0.196±0.000	HPLC-ICP-MS	[25]		5	0.04±0.01 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]
	1	0.265±0.016	HPLC-ICP-MS	[25]		5	0.03±0.01 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]
	17	0.2(0.07~0.3)	HPLC-ICP-MS	[26]		5	0.03±0.01 ⁵⁾	HPLC-ICP-MS	[34]
	15	0.036 9±0.009 5 ¹⁾	HPLC-ICP-MS	[36]					

注: ¹⁾人工培育冬虫夏草; ²⁾鲜冬虫夏草; ³⁾虫体; ⁴⁾子座; ⁵⁾土壤

综上所述,绝大多数研究的结果显示冬虫夏草中的 iAs 质量分数<2 mg·kg⁻¹,所含 iAs 形态以 AsⅢ 为主,且可能含有少量 MMA(<0.01 mg·kg⁻¹)、DMA

(<0.001 mg·kg⁻¹)及 AsB(<0.2 mg·kg⁻¹)。冬虫夏草中的 iAs 也多聚集在虫体中。虫草生长区域土壤总 iAs 的含量较高,形态以 AsV 为主,且含有少量

DMA和AsB,这可能是导致冬虫夏草药材中含砷量较高的原因。

3 讨论

3.1 不同形态砷的毒性及其作用机制 砷的环境污染会导致人类各种癌症、冠状动脉疾病和神经系统疾病^[39]。流行病学研究的证据表明,环境砷暴露与癌症发病率增加密切相关^[40]。

砷致癌的可能机制包括诱导氧化应激、抑制DNA修复、形成微核、染色体畸变和诱导表位基因改变等^[41]。二甲基砷可与分子氧反应可生成二甲基砷自由基和二甲基砷过氧自由基,攻击DNA和活性氧自由基从而产生DNA氧化损伤^[41]。亚砷酸盐(iAsⅢ)可抑制核苷酸切除修复的切割和连接步骤,并可降低DNA连接酶Ⅲ的活性,导致DNA链断裂重新连接和DNA碱基切除修复,也可导致人角质形成细胞中微核的频率增加^[41]。iAs介导的染色体不稳定性通常发生在着丝粒上,导致无着丝粒染色体的形成或两条染色体间的着丝粒融合,导致染色体畸变^[41]。研究表明,调节细胞凋亡的凋亡调控基因LncRNA MEG3,其表达与iAs、MMA和DMA的浓度呈正相关,其中iAs诱导MEG3表达的能力比MMA和DMA诱导的高^[42]。

3.2 含砷药物的应用 对于含砷中药的使用历史悠久,也在现代医学的指导下进行了机制相关的研究。中药砒霜的主要成分是三氧化二砷,黄剑宇等^[43]研究发现三氧化二砷可通过促进细胞凋亡、逆转耐药性、抑制血管生成、抑制Hedgehog信号通路等机制发挥抗肿瘤作用。三氧化二砷为主要有效成分的亚砷酸注射液已在多器官的实体瘤的治疗中发挥重要作用,孙国祥等^[44]通过其作用机制推论亚砷酸注射液可能有效干预新型冠状病毒肺炎和各种冠状病毒、流感病毒等引发的严重恶性疾病。中药雄黄的成分为四硫化四砷,其对急性髓系白血病的疗效已经得到证实^[45]。含有雄黄的古方青黄散,可通过调控表观遗传、促进红细胞分化、调节细胞免疫、抑制细胞增殖、诱导凋亡、降低线粒体DNA拷贝、调控自噬水平、调控肿瘤抑制(TP53)/种肿瘤抑制因子抗体蛋白(pVHL)/缺氧诱导因子1受体(HIF1A)信号通路等机制,治疗高危骨髓增生异常综合征,且可能将RNA剪切(SF3B1、U2AF1)、DNA甲基化(TET2、DNMT3A)及肿瘤抑制(TP53)等作为基因靶点进行靶向治疗^[46-47]。雌黄可抑制急性早幼粒细胞白血病、乳腺癌和卵巢癌等人类肿瘤细胞系的增殖和诱导凋亡,雌黄纳米颗粒在体外对白血

病K562细胞有效^[41]。除此之外,有机砷化合物美拉肿醇被广泛用于治疗中枢神经系统锥虫病^[48],肿酸已用于预防和治疗球虫病,据报道对硒引起的大鼠肝损伤和死亡具有保护作用^[49],三价有机砷化合物肿醇在体外对白血病细胞系具有活性^[50]。

3.3 从构效关系探讨冬虫夏草中砷的安全性 As代谢物以两种不同的形式出现,无机和有机。这两种形式可能以三价和五价氧化状态存在。此外,体内生物甲基化已被证明是人类iAs的主要代谢途径。生物转化途径通过一系列氧化甲基化和还原反应将iAsⅢ转化为单甲基化(MMAⅢ/V)和二甲基化(DMAⅢ/V)共轭代谢物。先前研究的证据表明,与iAs相比,DMAⅢ和MMAⅢ表现出更强的细胞毒性和遗传毒性活性,以及对某些酶活性的有效抑制作用。目前,已明确证实砷的毒性在很大程度上取决于其物种、价态和甲基化状态。相比之下,iAs形式比有机形式更具毒性,而在无机物种中,iAsⅢ被认为比砷酸盐(iAsV)更具毒性。获得的毒性等级为MMAⅢ=DMAⅢ>iAsⅢ>iAsV>MMAV=DMAV。最后,有机砷化合物如砷化物、砷胆碱和砷代甜菜碱通常被认为是无毒的。因为这些化合物在被人类摄入时不会转化为其他代谢物,并且会从哺乳动物体内迅速排出。

同时,砷的毒性依赖于其化学形态,不同形态的砷具有不同的物化特质和生物活性。冬虫夏草中AsⅢ、AsV均较低,大部分研究未检测出MMA、DMA;说明冬虫夏草中的砷可能以其他形式存在,例如砷糖(Arsenosugars)、砷脂类化合物等。曹晓钢等^[29]利用HPLC-HG-AFS分析西藏冬虫夏草中的砷形态化合物中药中的砷,发现西藏虫草中有毒的iAs含量极低,AsⅢ质量分数在0.01~0.06 mg·kg⁻¹,AsV检出2批为0.015和0.020 mg·kg⁻¹,有机砷DMA和MMA均未检出。说明西藏虫草中的总砷以其他形态存在。金鹏飞等^[27]使用高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用技术(HPLC-ICP-MS)测定常见中药材砷形态,发现冬虫夏草中检出MMA,而其他植物类中药中未检测出,表明冬虫夏草对砷元素其有一定的甲基化代谢功能,这可能和冬虫夏草是真菌和昆虫的复合体有关,另外研究发现冬虫夏草中26%~42%为未知结构砷,值得深入研究。而GUO等^[15]的研究同样发现虫草中含有的砷大部分为未知形态,该结构可能为一种砷糖类化合物,可能是一种更为安全的抗癌砷剂。

4 问题与展望

通过对现有研究结果的分析发现,研究广泛采用电感耦合等离子体质谱法测定冬虫夏草中的总砷含量,采用其他测定方法的文献较少,暂不能确定不同的测定方法是否可对测定结果产生影响。不同产地的冬虫夏草总含砷量确有不同,但就现有研究的结果暂不能得出不同省、区县产冬虫夏草总砷含量高低的普遍规律,未来或可进一步详细研究虫草的生长环境等各因素对砷含量的影响。冬虫夏草中的砷主要富集在其虫体部分,与子座含砷量相差较大,而菌丝体中未检测出砷的存在。虫草生长区域的土壤砷含量普遍较高,这或许是造成冬虫夏草含砷量高的重要原因。绝大多数研究的结果显示冬虫夏草中的iAs质量分数低于 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,所含iAs形态以AsⅢ为主,且可能含有少量MMA、DMA及AsB。冬虫夏草中的iAs也多聚集在虫体中。虫草生长区域土壤总iAs的含量较高,形态以AsV为主,且含有少量DMA和AsB,这可能是导致冬虫夏草药材中含有iAs的原因。

冬虫夏草的总砷超标问题一直在国际上备受关注 and 争议,而现代大量研究正在改变虫草质量不安全的传统认识:①冬虫夏草中的砷主要是以无毒性或低毒性的形态存在。②冬虫夏草中的含砷化合物可能是一种具有抗癌作用的砷糖类化合物。如卢恒等^[22]发现以平均总砷量 $4.032\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 计算,冬虫夏草按6 g的日摄入量计算,iAs的致癌风险值R为 3.09×10^{-7} ,远远小于世界卫生组织(WHO)所建议的 1×10^{-5} ,不具致癌风险。

综上所述,冬虫夏草临床应用广泛,但其安全性研究及质量标准研究目前仍然存在一些不足。要全面评价冬虫夏草中的砷毒性,单纯考察砷总量是不够的,还应考察各种砷形态的含量,主要是iAs的含量。砷对多种实体瘤细胞有抑制增殖,促进凋亡的作用,临床上也采用小剂量砷治疗多种肿瘤。冬虫夏草中的砷形态多样,哪些形态的砷才是真正具有药理活性的部分,对于其中的有机砷应进一步研究其化学结构及药理作用,确定其有效性与安全性。在充分研究前两个问题的基础上,要制定符合冬虫夏草及其他特殊中药材的中药含砷标准,这也是目前研究的热点、难点问题。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:119.

- [2] 赵庆年. 天然药物学[M]. 2版. 南京:江苏科学技术出版社,2018:88.
- [3] 连文静,胡骏,傅梦薇,等. 基于网络药理学与分子对接技术探究冬虫夏草治疗支气管哮喘和慢性肾衰竭“异病同治”作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022,28(11):184-191.
- [4] 史孟华,张相安,张双喜,等. 中医药治疗大肠癌相关信号通路的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022,28(8):272-282.
- [5] 张赛,陈正涛,唐诗韵,等. NLRP3炎症小体与糖尿病心肌病的关系及中医药调控研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023,29(16):250-263.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于冬虫夏草类产品的消费提示[EB/OL]. (2016-02-04)[2023-04-20]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1986/144020.html>.
- [7] MANDAL B K, SUZUKI K T. Arsenic round the world: A review[J]. Talanta, 2002,58(1):201-235.
- [8] SHARMA V K, SOHN M. Aquatic arsenic: Toxicity, speciation, transformations, and remediation [J]. Environ Int, 2009,35(4):743-759.
- [9] 王钢力,金红宇,韩小萍,等. 冬虫夏草药材的质量研究及存在问题[J]. 中草药, 2008,39(1):115-118.
- [10] 陈培武,苏杨青,李小凤. 人工繁育冬虫夏草与野生冬虫夏草的质量对比研究[J]. 江西中医药, 2020,51(11):69-70.
- [11] 陈炜. 不同产地冬虫夏草药理作用研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2016.
- [12] 付宝慧,王颖. 虫草菌丝体与天然虫草化学成分比较研究[J]. 中国社区医师, 2018,34(30):7,9.
- [13] 刘杰,李耀磊,咎珂,等. 冬虫夏草人工繁育品和野生冬虫夏草中5种重金属及有害元素含量的比较[J]. 中国药事, 2016,30(9):912-918.
- [14] 丘雪红,曹莉,韩日畴. 冬虫夏草与产地植物及土壤的重金属含量测定[J]. 环境昆虫学报, 2020,42(2):267-273.
- [15] GUO L X, ZHANG G W, LI Q Q, et al. Novel arsenic markers for discriminating wild and cultivated *Cordyceps* [J]. Molecules, 2018,23(11):2804.
- [16] 陈虹,夏晶,李丽敏,等. 3种动物类中药材中无机元素的分布规律研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017,28(3):359-363.
- [17] 左甜甜,李耀磊,金红宇,等. ICP-MS法测定18种动物药中重金属及有害元素的残留量及初步风险分析[J]. 药物分析杂志, 2017,37(2):237-242.
- [18] 钱正明,周建桥,李文庆,等. ICP-MS法测定鲜冬虫夏草中5种重金属的含量[J]. 亚太传统医药, 2019,15(1):66-68.
- [19] 李岚,李文贵,唐立跃. 不同产地冬虫夏草品质分析[J]. 江西中医药, 2017,48(3):52-55.
- [20] 周利. 冬虫夏草和黄连中重金属的风险评估及限量

- 标准研究[D]. 广州:广东药科大学,2018.
- [21] 李耀磊,徐健,金红宇,等. 冬虫夏草及产区土壤中5种重金属及有害元素污染评价[J]. 药物分析杂志, 2019,39(4):677-684.
- [22] 卢恒,徐宁,孟繁蕴. 冬虫夏草重金属的含量测定和健康风险评价[J]. 环境化学, 2017, 36(5): 1003-1008.
- [23] 陈蓉. 基于砷元素不同存在形态的冬虫夏草安全性评价与加工方法初步研究[D]. 四川:成都中医药大学,2018.
- [24] ZHOU L, WANG S, HAO Q, et al. Bioaccessibility and risk assessment of heavy metals, and analysis of arsenic speciation in *Cordyceps sinensis* [J]. Chin Med,2018,13:40.
- [25] XIAO Y, LI C, XU W, et al. Arsenic content, speciation, and distribution in wild *Cordyceps sinensis* [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:6651498.
- [26] LI Y, LIU Y, HAN X, et al. Arsenic species in *Cordyceps sinensis* and its potential health risks [J]. Front Pharmacol,2019,10:1471.
- [27] 金鹏飞,吴学军,邹定,等. HPLC-ICP-MS研究炮制对中药砷形态的影响[J]. 光谱学与光谱分析,2011, 31(3):816-819.
- [28] ZUO T T, LI Y L, JIN H Y, et al. HPLC-ICP-MS speciation analysis and risk assessment of arsenic in *Cordyceps sinensis*[J]. Chin Med,2018,13:19.
- [29] 曹晓钢,王君,李建民,等. HPLC-HG-AFS法分析西藏冬虫夏草中的砷形态化合物[J]. 中成药,2015,37(9):1985-1989.
- [30] 周苏. 冬虫夏草及虫草制品中活性成分检测方法的建立及含量测定[D]. 上海:上海海洋大学,2013.
- [31] WEI X, HU H, ZHENG B, et al. Profiling metals in *Cordyceps sinensis* by using inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. Anal Methods, 2017, 9(4):724-728.
- [32] 邵劲松,胡耀娟,刘苏莉,等. 冬虫夏草中砷的形态分析与评价[J]. 分析科学学报,2020,36(2):229-234.
- [33] 冯仁才,叶雷,张笑萍,等. 康定冬虫夏草子囊孢子弹射期土壤细菌群落研究[J]. 中国食用菌,2020,39(12):98-105.
- [34] LIU Y, SHI M, LIU X, et al. Arsenic transfer along the soil-sclerotium-stroma chain in Chinese *Cordyceps* and the related health risk assessment [J]. PeerJ, 2021, 9:e11023.
- [35] 王鸿丽,刘倩,何昆. HPLC-ICP-MS法测定中药冬虫夏草中6种砷形态化合物[J]. 国际药学研究杂志, 2019,46(12):946-949.
- [36] 李耀磊,李海亮,左甜甜,等. 基于HPLC-ICP-MS的冬虫夏草(繁育品)干品及鲜品中砷形态、价态研究及风险评估[J]. 中国中药杂志,2022,47(13):3548-3553.
- [37] 孙鹏飞,李龙囡,丁晴. 电感耦合等离子质谱法测定虫草及其制品的总砷及可吸收砷含量[J]. 中国药业,2017,26(7):27-31.
- [38] 钱正明,周建桥,喻后全,等. 鲜冬虫夏草中6种不同砷形态化合物含量的HPLC-ICP-MS法测定[J]. 时珍国医国药,2019,30(11):2582-2584.
- [39] THAKUR M, RACHAMALLA M, NIYOGI S, et al. Molecular mechanism of arsenic-induced neurotoxicity including neuronal dysfunctions [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(18):10077.
- [40] WANG Q, WANG W, ZHANG A. TET-mediated DNA demethylation plays an important role in arsenic-induced HBE cells oxidative stress via regulating promoter methylation of OGG1 and GSTP1 [J]. Toxicol In Vitro,2021,72:105075.
- [41] LIU G, SONG Y, LI C, et al. Arsenic compounds: The wide application and mechanisms applied in acute promyelocytic leukemia and carcinogenic toxicology [J]. Eur J Med Chem,2021,221:113519.
- [42] WANG M, TAN J, JIANG C, et al. Inorganic arsenic influences cell apoptosis by regulating the expression of MEG3 gene[J]. Environ Geochem Health, 2021,43(1):475-484.
- [43] 黄剑宇,梁启凡,李俊松,等. 三氧化二砷抗肿瘤作用机制及其药物递送系统的研究进展[J]. 中草药, 2020,51(23):6102-6111.
- [44] 孙国祥,闫慧,李想,等. 基于传统中医药经验使用亚砷酸氯化钠注射液治疗新型冠状病毒肺炎和各种易感病毒引发的严重恶性疾病的推论[J]. 中南药学, 2020,18(3):337-340.
- [45] 王卫东,何小花,杨庆敏,等. 治疗急性髓系白血病的中药活性成分研究进展[J]. 时珍国医国药,2021,32(6):1444-1449.
- [46] 全日城,张姗姗,明静,等. 青黄散治疗高危型骨髓增生异常综合征效应与机制研究进展[J]. 北京中医药,2021,40(5):470-476.
- [47] 李雨蒙. 含砷中药复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的基因靶向性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2021.
- [48] 王俊. 非洲锥虫病的研究进展[J]. 中国临床神经科学,2019,27(5):547-554.
- [49] 刘耀川,宋淑英,张泽辉,等. 洛克沙肿对大鼠SOD、GSH-Px、LDH、MDA等生化指标的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医:上半月,2015(6):238-240.
- [50] 李成英. 锌—四氮环配合物以及三价砷的细胞毒活性研究[D]. 南京:南京大学,2012.

[责任编辑 顾雪竹]