

含砷矿物药在体内存在形态的研究方法

袁倬斌*, 韩树波, 朱敏

(中国科技大学研究生院, 北京 100039)

含砷矿物药数量较多, 仅中国药典 1995 版中含雄黄的复方就有 23 种之多。砷类药物如雄黄、雌黄、砒石、砒霜、礞石是这些复方药效的物质基础^[1]。不同形态的砷毒性不同, 如 As^{3+} 毒性最大, 而 As^{5+} 毒性降低为 As^{3+} 的 1.7%, 甲基砷类毒性更弱, 砷甜菜碱类和砷胆碱类则无毒。所以现在仍以总砷的量作为毒性控制指标似不科学, 也影响了含砷中药的出口, 因此亟待研究含砷药物在体内形态的变化规律, 在分子水平揭示其作用特点及安全性, 创新性地建立其科学评价标准。其关键是生物体尤其是人体内外砷的形态研究方法的建立, 本文对其进行初步探讨。

1 砷在体内的存在状态

砷进入人体后, 绝大部分先与血液中血红蛋白上的珠蛋白结合, 少量与血浆蛋白结合, 然后由血液迅速到达肝、肺、肾、肠、脾、肌肉、骨骼及一些神经组织中。常人含砷约 14~21 mg, 其中肌肉中含 $0.04\sim0.09\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 全血中含 $0.2\sim5.2\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, 红细胞中约 $2.7\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 脑组织中含 $0.012\sim0.10\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 心脏组织含 $4.4\sim27\ \text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$, 肺组织含 $0.01\sim0.292\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 肝组织含 $6.5\sim460\ \text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$, 脾脏中含 $3\sim32\ \text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$, 肾脏中含 $0.05\sim0.35\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 骨骼中含 $0.08\sim4.1\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 头发中含 $0.3\sim5.74\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。砷在体内可进行生物转化, 在酶催化下进行氧化还原、生物甲基化、生物合成等过程, 产生多种砷的型体^[2,3], 已经证实的型体如表 1 所示。

2 生物体中砷的形态分析方法

砷的形态不同, 其代谢机理与毒性也各异, 因此近来生物体和环境样品中的砷形态测定已成为研究热点之一^[4~7]。这些形态测定方法可分为两大类。一类是痕量砷的形态分析方法, 另一类是含砷未知物的结构鉴定方法。

2.1 生物体中痕量砷化合物的形态分析方法

由于样品背景复杂, 各种砷形态的含量太低等问题, 现有的绝大部分检测手段均难满足直接测定对灵敏度和选择性的要求, 所以生物体中砷的形态分析需预先富集和分离后才能测定, 基本步骤包括样品采集、制备、保存、处理、有效成分的预富集、分离和检测等(Scheme 1)。其中最重要的是分离、富集和检测技术的选择, 本文将作重点评述。

2.2 含砷未知物的结构鉴定

此类方法已多有报道^[4,5,8~12]。操作步骤主要包括:(1)从大量样品中提取得到砷的形态。(2)提取物的进一步纯化与分离。已报道的水溶性含砷化合物的分离与纯化方法有:凝胶渗透色谱(GPC), 如采用 Sephadex LH-20, G-20, G-15, G-10 等树脂的色谱柱;离子交换色谱(IEC), 如采用二乙氨基乙基、羧甲基类离子交换树脂的方法;薄层色谱(TLC), 如采用硅胶纤维素等材料的方法;高效液相色谱(HPLC), 如 GPC、硅胶、反相、离子交换等方法;毛细管电泳(CE)技术;脂溶性化合物的分离、纯化有 HPLC(GPC、正相和反相)和 GPC 技术。(3)结构鉴定。常用的结构鉴定方法有:X-射线光谱法(XS)、核磁共振波谱法(NMR)、红外光谱法(IR)、质谱法(MS)、紫外-可见光谱法(UV-Vis)和元素分析等。这类方法的结构信息准确可靠, 能给出准确的定性结果和初步的半定量结果, 但试样用量相对较大, 操作严格、费时。主要用于天然产物化学的研究。其中 XS 可准确给出结构, 但一般要求试样为良好结晶, 样品量 10 mg 以上;NMR(^1H 和 ^{13}C)通常能给出充分的结构鉴定数据, 但获得良好的谱通常需要几十微克, 而 MS 则几微克即可, 是应用较多的一种方法。

本文将对电化学法、原子吸收分光光度法、发射光谱法、质谱法等应用较多的几种形态分析方法进行介绍。

3 电化学法^[6,13~15]

在高氯酸或盐酸底液中, 利用微分脉冲极谱法(DPP)可定量测定血清中 As^{3+} 的含量, 用二氧化硫将 As^{5+} 还原为 As^{3+} 后, 便可测得二者含量, 由差值

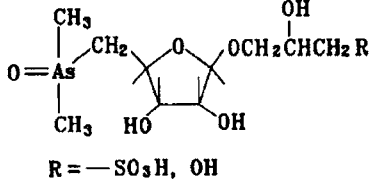
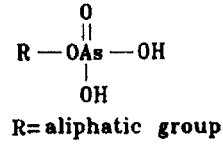
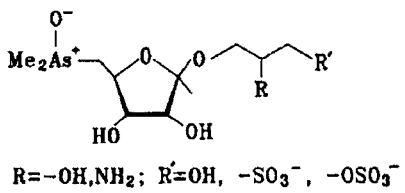
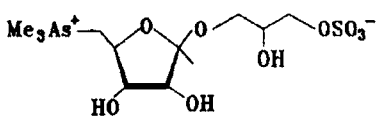
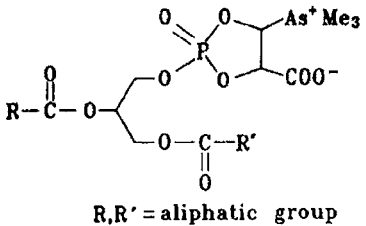
收稿日期: 1998-07-16

基金项目: 国家自然科学基金资助课题(29875027), 国家攀登计划预选项目资助课题(中药现代关键问题的基础研究)

* Tel: (010)68226092, Fax: (010)68210501.

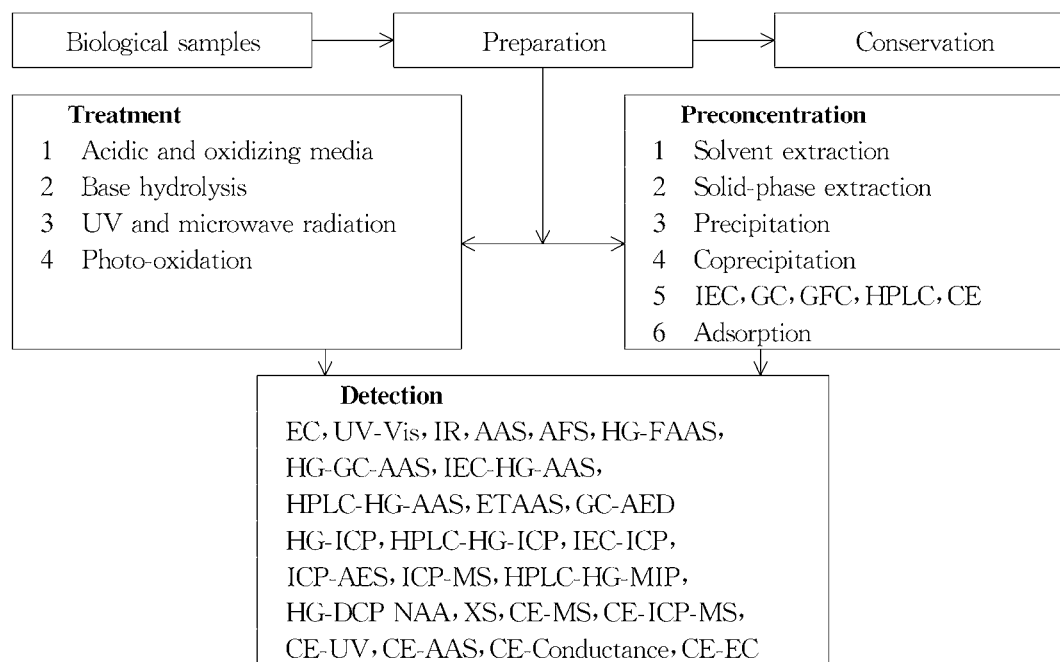
E-mail: hanshb@csl.gsbustc.ac.cn

Tab 1 Arsenic species in biological samples

Classification	Species	Formula
Inorganic molecules	Arsenic (V)	AsO_4^{3-}
	Arsenic (III)	AsO_2^-
Small organoarsenic molecules	Methylarsonic acid (MMA)	$MeAsO_3H_2$
	Dimethylarsonic acid (DMA)	Me_2AsO_2H
	Trimethylarsine (TMA _s)	Me_3As
	Tetramethylarsoniumion	Me_4As^+
	Trimethylarsine oxide (TMAO)	Me_3AsO
Organoarsenic compounds unchanged in body	Arsenobetaine (trimethylarsonioacetate, AsB)	$Me_3As^+CH_2COO^-$
	Trimethylarsonium lactate (AsL)	$Me_3As^+CH_2CH(OH)COO^-$
	Arsenocholine (2-trimethylarsonioethanol, AsC)	$Me_3As^+CH_2CH_2OH$
	Arseno-sugars (AsS)	 <p>$R = -SO_3H, OH$</p>
	Arsenolipids	 <p>$R = \text{aliphatic group}$</p>
	Dimethylarsinoylethanol	$Me_2As^+(O)^-CH_2CH_2OH$
	Dimethylarsinoylribosides	 <p>$R = -OH, NH_2; R' = OH, -SO_3^-, -OSO_3^-$</p>
	Trimethylarsonioriboside "sulphate ester"	
	o-Phospholipid trimethylarsonium lactate	 <p>$R, R' = \text{aliphatic group}$</p>
Macromolecular biomolecules	As-transferrin compound	
	As-hemoglobin compound	

可求得 As^{3+} 的含量。为消除样品中 Fe^{2+} 和 Cu^{2+} 干扰,可在浓盐酸溶液中,将 As^{3+} 以 $AsCl_3$ 形式蒸出后再行测定。Henry FT^[14]又将 IEC 与上述方法结合,分离测定了 As^{5+} , As^{3+} , MMA 和 DMA 的含量。将样品中的两份用于测定 As^{3+} 和总无机砷,并据二者差值算出 As^{5+} 的量。取第 3 份样品与醋酸混合后,通过阳离子交换树脂,从样品中分离出 DMA,用醋酸流动相洗提 As^{3+} , As^{5+} 和 MMA。再用 NaOH 从柱上溶出 DMA,将收集液转移至装有空气冷凝器的烧瓶中,然后加入 $HClO_4$ 。将所得溶液转移入不

锈钢蒸发器中,连续蒸发,将 DMA 消化成无机砷。最后冷却稀释,用 DPP 法测定。样品中的 MMA 可用阴离子交换树脂分离。取第 4 份样品与 NaAc/HAc 缓冲液混合,用醋酸盐缓冲液洗提。 As^{3+} 和 DMA 流出, MMA 和 As^{5+} 则保留在柱上。改用浓的醋酸盐缓冲液继续洗提,收集的 MMA 用与 DMA 相同的方法测定。该实验所用树脂为阳离子型的 Dowex 50 W-x8 和阴离子型的 AG1-x8 离子交换树脂。此方法对 DMA 和 MMA 的回收率分别为 100% 和 98%。相对标准偏差小于 5%。检测限分



Scheme 1 Procedures for arsenic speciation in biological matrixes. GC = gas chromatography; IEC = ion exchange chromatography, GFC = gel filtration chromatography; CE = capillary electrophoresis, EC = electrochemical methods; IR = infrared spectroscopy; AAS = atomic absorption spectrometry; AFS = atomic fluorescence spectrometry; HG = hydride generation; FAAS = flame atomic absorption spectrometry; ETAAS = electrothermal atomic absorption spectrometry; AED = atomic emission spectrometric detector; ICP = inductively coupled plasma; MIP = microwave induced plasma; DCP = direct current plasma; NAA = neutron activation analysis.

别为 $18 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $8 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

阴极溶出伏安法(CSV)、阳极溶出伏安法(ASV)也可用于无机砷的形态分析。采用伏安技术(VA)与 IEC 结合,可分别测定血清中各种砷的甲基化合物的含量,对 MMA 和 DMA 的检测限分别是 $18 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $8 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。采用离子对反相液相色谱(IP-RPHPLC)与安培、紫外检测器联用可同时测定尿液中 6 种砷的形态 As^{5+} , As^{3+} , MMA, DMA, AsB 和 AsC 。采用伏安测定的专家系统,可同时测定 As^{5+} , As^{3+} 和其他 13 种微量元素或形态^[15]。

由于 EC 选择性不好,应用受到限制,但因此类方法简便、快速、灵敏、价廉,故仍有发展潜力,如将 EC 与生物传感器(biosensor)相结合,便可克服其选择性差的缺点,制成专一性的形态分析仪器。且由于 EC 可直观地表征药物的抗氧化效能和酶的氧化还原活性,将活体分析 EC 技术用于药理、毒理、药效的物质基础研究,极具发展前景^[16]。

4 原子吸收分光光度法

用 NaBH_4 将含砷化合物还原成 AsH_3 , CH_3AsH_2 , $(\text{CH}_3)_3\text{As}$ 等气态的砷,经 GC 分离后用 AAS 测定,已用于砷暴露下的尿液和生物组织等样品中 As^{5+} , As^{3+} , MMA, DMA, AsB 和 AsC 的测定。此方法操作简便、易实现自动化,并且有样品用量较少、不易

被污染、检出限可达 ng 级等优势。但 pH 的控制和有机砷的存在影响测定结果的准确性^[17]。如采用 HPLC 与流动注射(FI)-AAS 系统联用,较 ICP-AES 系统灵敏 35 倍。

Zhang 等^[18]将 HPLC-HG-AAS 用于砷形态分析的研究,提出影响 HPLC 分离的因素主要有 pKa, pH 和流动相的缓冲容量,固定相化学结构的微小差异等。从 3 种色谱柱中筛选出的 Supelcosil LC-SAX 硅胶类的阴离子交换柱(流动相为 pH 4.5, $30 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaH_2PO_4 缓冲溶液),可达到充分分离毒性砷形态(As^{5+} , As^{3+} , MMA, DMA)的目的。同时,在 pH 1~2 的酸性环境下,用阳离子交换柱 Dionex Ionpac CS 10, $100 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl + $50 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaH_2PO_4 的流动相可容易地将 DMA, AsB , AsC , TMAO 和 TMA 分离,但由于 AsB , AsC 和 TMA 等型体难以生成氢化物,因此在 HG-AAS 之前先进行在线光解处理。为抑制由此过程引起的谱带展宽,在 HPLC 后引入 Ar 气流,得到良好的分离效果(图 1)。另外,用 Supelcosil LC-SAX 硅胶类的阴离子交换柱, pH 3.9 的 $20 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaH_2PO_4 作为流动相,可方便地将 As^{5+} , As^{3+} , MMA, DMA, AsB 和 AsC 在同一柱上分离。与血清蛋白结合的 As 型体的分离按空间排阻(SEC)、离子交换(IEC)和亲和色

谱的顺序进行,以防止水解和游离砷对含砷生物大分子的干扰。总砷的测定在离线酸解后用 HG-AAS 测定。通过用推荐参考物质 BCR-CRM526 金枪鱼组织对上述形态分析方法进行了检验,用 3 种标准参考物质肝脏 NBS-SRM-1577a、肝脏 BCR-CRM-185 和冷冻干燥血清对总砷的测定方法进行了验证,证明方法可靠准确。

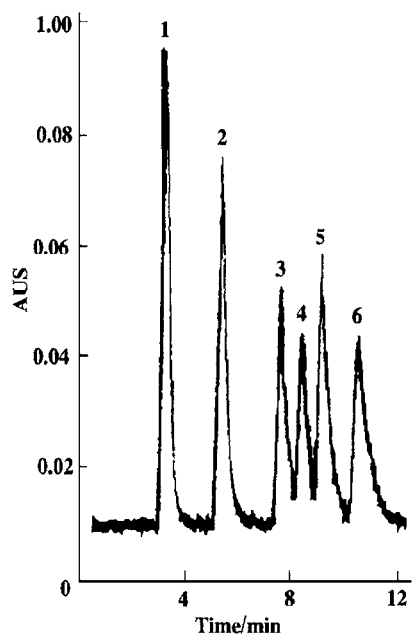


Fig 1 Chromatogram of As speciation by HPLC-HG-AAS. 1. MMA; 2. DMA; 3. AsB: Arsenobetaine; 4. TMAO: Trimethylarsine oxide; 5. AsC: Arsenocholine; 6. TMAs: Trimethylarsine.

用所提出的方法测定了 51 例慢性肾衰竭病人血液中小分子的砷形态。其中包括 14 例连续流动腹膜透析(CAPD)病人、19 例尿毒症非透析(ND)病人和 18 例血液透析(HD)病人。HD 病人、CAPD 病人、尿毒症 ND 病人和健康人血清中总砷的量分别为 $(5.12 \pm 5.58) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $(4.67 \pm 5.41) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $(6.47 \pm 4.28) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $(0.96 \pm 1.52) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; DMA 的量分别占其各自血清中总砷量的 29.8%, 15.2%, 16.0%; HD 病人、CAPD 病人、尿毒症 ND 病人血清中 AsB 的量分别为 $(3.56 \pm 4.27) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $(3.55 \pm 4.58) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $(3.47 \pm 2.89) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; CAPD 病人尿液中 DMA, AsB 和总砷的量分别为 $(2.24 \pm 1.80) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $(9.09 \pm 8.50) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $(12.28 \pm 10.66) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

对 3 例 CAPD 病人的血清中结合在血清蛋白上的 As 结果分别为 $(0.44 \pm 0.12) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $(0.59 \pm 0.09) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $(0.19 \pm 0.09) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。通过 IEC 技术表明这些 As 主要是结合在铁传递蛋白(transferrin)上的。

上述方法可最大限度地减小相互干扰和测定过程中形态的重组过程。已用于大量生物样品中 As^{5+} , As^{3+} , MMA, DMA, AsB, AsC, AsS 及四甲基砷、对氨基苯基胍酸盐、苯胍酸盐和 As 的生物大分子形态的分离测定。但目前该方法的灵敏度依然不能用于健康人尿液的检测,而只能分析砷暴露人群的尿液和血液样品,因 HG-AAS 对于 As 形态的检测灵敏度和 ICP-MS 一样,只能达到 $1\sim 10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 而这只相当于健康人体内 As 的总量。由于其测定周期较长,在 10 min 到 5 h 之间,测定过程中的稀释效应对测定结果又有一定影响,使其实际应用受到了限制。仪器联用的技术关键是色谱柱和检测器接口的设计,要求流速必须相互匹配,迄今为止尚未见此类商品仪器问世^[19,20]。

另一方面,ETAAS 也引起了研究者的重视,该方法比 FAAS 灵敏两个数量级且易于操作。但存在原子化不完全、对不同形态砷的灵敏度差异太大等缺点。对于无机砷含量太低的样品,还需进行 TLC、螯合、萃取、沉淀和共沉淀、表面吸附、离子交换、HPLC 等富集和分离过程;对有机砷,可结合萃取和 HPLC 等方法。但最有希望的技术还是 HPLC 与 ETAAS 的结合,目前研究焦点仍然是如何将间断操作的 ETAAS 与连续流动的 HPLC 结合,既不损失 HPLC 高分离能力,又可消除 ETAAS 对不同砷形态的歧视效应问题^[6,21]。

5 ICP-AES

ICP-AES 的检测灵敏度不足以直接测定正常人尿液中砷的型体,且背景干扰较大。对于总砷的测定,可通过在载气氩气中加入氮气来消除干扰,但这又会降低方法的灵敏度。因此近来研究者主要是试图用色谱与 ICP-AES 的联用技术来解决此问题^[22]。

GC 和 AES 联用的 GC-AED 仪器已经商品化,其在低分子量化合物形态分析中的重要作用不可忽视,但迄今为止用 GC-AED 对生物体中进行砷的形态分析的文献尚少。由于仪器价格昂贵,适用范围太窄,其推广应用的可能性较小。

HPLC 和 ICP-AES 的匹配也不十分困难,因为常规 HPLC 的流速与 ICP-AES 的雾化器吸收速率相近。用于砷的形态分析时,IEC-ICP-AES 常采用 193.7 nm 和 197.2 nm 的发射线,而 IP-RPHPLC-ICP-AES 采用 228.8 nm 和 197.2 nm 的发射线。此方法对不同形态砷的响应灵敏度几乎相同,可测的形态达 20 余种。可用的色谱方法包括阳离子和

阴离子 IEC, GFC 等。但由于必须有 HG 步骤, 故存在 Ar+Cl 的干扰。超声雾化器可克服此困难, 用于砷暴露人群中 As 和 MMA 测定的检出限可达 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 水平。

6 MS

GC-MS 和 HPLC-MS 均已用于砷的形态分析, 可给出灵敏准确的信息, 但后者可测沸点相对稍高的物质, 如 HPLC-ICP-MS 技术, 甚至可测 AsS 类的物质, 检出限在 pg 级, 因此用于生物体内砷的形态的研究很多。Van den Broeck^[23] 等将 LC 与 ICP-MS 结合研究了受砷污染的绿豆苗中砷的形态分布。用磷酸盐缓冲液(pH 6)作为洗提剂, 阴离子交换柱结合阴阳离子保护柱进行了 6 种砷的型体的分离。

对 As^{5+} , As^{3+} , MMA, DMA, AsB 和 AsC 的检出限分别为 1.4, 0.97, 1.7, 1.8 和 $1.1\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 水平, 如在流动相中加入 1% 的甲醇, 还可使检出限降低为原来的 1/4; 线性相应范围可达几个数量级, 测试结果的重复性良好。试验表明, 大部分砷集中在绿豆苗的根部, As^{5+} 还原为 As^{3+} 也是在根部发生的。而在叶中主要是以 As^{5+} 形式存在的。Dagnac^[24] 等运用低功率(40 W)微波辅助抽提结合 LC-ICP-MS 分离检测技术对贻贝组织中的砷形态进行了研究, 结果表明 As + MMA, DMA, AsB 分别占总砷的 14%, 2% 和 68%。Saverwyns 等人也分别用 HPLC-ICP-MS 和 CE-HG-ICP-MS 对慢性肾衰竭病人尿液、部分海洋生物及其参考物质中的 As^{5+} , As^{3+} , MMA, DMA, AsB, AsC 和 AsS 进行了研究^[25~27]。

7 其他方法

7.1 毛细管电泳及其联用技术

CE 以其极强的分离能力为砷的形态分析提供了极有价值的工具, 该方法无需进行样品的预处理便可进行微量样品的分析, 但由于其检测灵敏度只能达到 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 数量级, 且本底对检测系统的干扰较大, 故至今研究报道尚少。Magnuson^[28] 等利用 CE-ICP-MS 技术对 As^{5+} , As^{3+} , MMA 和 DMA 等多种形态进行了测定, Lopez-Sanehez^[6] 等采用 CE-UV 技术对上述 4 种形态和苯胂酸进行了研究。CE-AAS, CE-电导法联用技术也在此领域开始应用。由于 CE 可对细胞、生物大分子进行分析, 所以其在砷的形态分析中的应用价值不容忽视。

7.2 放射性示踪分析法

在体放射性示踪分析法在此领域里的应用也取

得了进展, De Kimpe 等^[29] 利用 ^{74}As 标记的砷酸盐揭示了在人血的群体细胞(packed cells)中 As 是结合在血红蛋白上的。他们还利用离体的示踪分析法对血浆和群体细胞与 As^{5+} 的相互作用进行了研究。结果表明在血浆中是结合在铁传递蛋白上的; 而在群体细胞的溶胞产物中, ^{74}As 是结合在血红蛋白上的。由磷酸盐缓冲液对 As 结合态的抑制作用表明与铁传递蛋白的结合是 As^{5+} 而不是 As^{3+} ; 而铁离子对上述结合作用的增强作用说明 As^{5+} 的结合机理与其他阴离子形态的结合机理相似。并推断这种 As^{5+} -铁传递蛋白的结合可能是诱发贫血的因素。

7.3 光度法(UV-Vis)

将 As^{3+} 变成 AsH_3 , 与含吡啶或有机碱的二乙基二硫代氨基甲酸银(Ag-DDTC)的氯仿溶液反应生成棕红色的胶体银, 在 530 nm 处测定吸光度, 可求得 As^{3+} 的含量。

利用 As^{5+} 在硫酸和硝酸介质中与钼酸铵络合生成黄色砷钼杂多酸, 再经 SnCl_2 或抗坏血酸等还原剂处理生成砷钼蓝, 然后用正丁醇、乙酸乙酯等有机溶剂萃取, 在 735 nm 左右测定吸光度, 可进行 As^{5+} 的形态分析。

此类方法因灵敏度、选择性不好, 难用于生物体中砷的多种形态的分析, 近来研究较少^[16]。其他方法如 AFS, IR 等技术也都已有报道, 但均未得到广泛应用。

8 存在的问题及展望

目前大多数分离分析仪器设备仍然不能很好地满足生物体中痕量砷的形态分析需要。存在的问题主要有以下几个方面。

8.1 分离过程中的样品污染和损失

在分离过程中, 由于样品容易受到试剂和环境的砷污染, 使检测误差增大; 另一方面也会造成砷的损失而使回收率降低。为解决这一问题, 研究者正在推出一些样品处理量极小、分析和分离方法的分辨率和专一性较高的技术。微型分离技术、CE 以及其他微柱色谱技术结合高灵敏度的检测仪器(如 EC 和激光诱导荧光检测器)可能是较有希望的方法。其他方法如放射性示踪法或 MS 检测富集后的稳定性同位素的方法也能部分克服上述缺点。

8.2 含砷生物大分子的检测

在生物体系中, 由于含砷生物大分子(如蛋白质与砷的结合物)分子量太大, 因此不能用 HPLC 和 GC 等技术对其进行有效分离。而每个分子上只能结合一个或几个砷原子, 所占比例太小。区分含砷

和不含砷的形态是困难的。再加含砷生物大分子的含量本来就少,所以通常达不到仪器测定的下限。为此只能通过增加样品用量来解决,这又会损失分辨率和专一性。因此生物大分子的分析方法研究是当前的热点之一,已提出的方法中高分辨率的 ICP-MS 是较有前途的技术。

生物分子的结合较弱,样品的形态极易在处理和分离中被破坏,所以研究各种弱电离技术或非破坏性的分析方法也是目前急需的。1988 年后出现的生物质谱技术电喷雾电离质谱(ESI-MS)和基体辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDITOF-MS),以及由此发展起来的联用技术如 HPLC-ESI-MS,CE-ESI-MS 和纳升流速串联电喷雾质谱(nano-flow-ESI-MS/MS)等为此方面研究提供了可能,发展潜力巨大。

同时,新兴的扫描隧道显微技术(SPM)也有可能生物样品的砷的形态分析研究里得到应用,特别是原子力显微镜(AFM)因其对细胞研究的适用性而最有可能发挥作用。

在电化学领域,借鉴超微电极技术、SPM 扫描定位和数据处理技术发展起来的扫描电化学显微技术,使电化学研究真正进入实时和现场分析的水平,并使电化学仪器提供的数据由二维图谱变为三维图象,是一种分辨率达单原子水平的电分析化学技术,可表征单细胞表面的化学分布和动力学特性,对电活性物质具有选择性,具有丰富的空间信息量,且适于在溶液中测定。因此,在生物样品的砷的形态分析研究中有一定潜在价值^[30]。

8.3 标准参考物质的制备

砷与蛋白质分子结合有时并非是专一性的。随着研究的深入,准确的形态鉴定必然要求具备各种各样的标准参考物质,这方面的工作还有待于药物合成和分离制备领域的学者作出努力。

关键词 含砷矿物药;药效;毒性;形态分析

参 考 文 献

- 1 Mervis J. *Science*, 1996, **273**:578
- 2 Mann S, Droz P, Vahter M. *Toxicol Appl Pharmacol*,

- 1996, **140**:471
- 3 王夔主编. 生命科学中的微量元素. 第 2 版. 北京: 中国计量出版社, 1996. 815~849
- 4 Cornelis R. *Ann Clin Lab Sci*, 1996, **26**:252
- 5 Morita M, Edmonds JS. *Pure Appl Chem*, 1992, **64**:575
- 6 Burguera M, Burguera JL. *Talanta*, 1997, **44**:1581
- 7 Crecelius E, Yager J. *Env Health Perspective*, 1997, **105**:650
- 8 张书胜, 袁倬斌. 岩矿测试, 1997, **12**:68
- 9 Saverwyns S, Zhang X, Vanhaecke F, et al. *J Anal Atom Spectr*, 1997, **12**:1047
- 10 Pergantis SA. *J Chromatogr*, A. 1997, **764**:211
- 11 Corr JT. *J Anal Atom Spectr*, 1997, **12**:537
- 12 Larsen EH, Pedersen GA, McLaren JW. *J Anal Atom Spectr*, 1997, **12**:963
- 13 Henze G, Wagner W, Sander S. *Fresenius' J Anal Chem*, 1997, **358**:741
- 14 Henry F T, Thorpe TM. *Anal Chem*, 1980, **52**:80
- 15 Esteban M, Ariño C, Ruisánchez I, et al. *Anal Chim Acta*, 1994, **285**:193
- 16 顾永祚, 梁冰, 曾钟智. 分析实验室, 1998, **17**:93
- 17 Ochsenkueohn-Petropulu M. *Anal Chim Acta*, 1997, **337**:323
- 18 Zhang X, Cornelis R, De Kimpe J, et al. *Clin Chem*, 1996, **42**:1231
- 19 Buyuktuncel E, Bektas S, Slih B, et al. *Fresenius Environ Bull*, 1997, **6**:494
- 20 Zhang X, Cornelis R, De Kimpe J, et al. *J Anal Atom Spectr*, 1996, **11**:1075
- 21 胡广林, 王小如, 杨凡原等. 分析科学学报, 1998, **14**:170
- 22 Rubio R, Padro A, Alberti J, et al. *Mikrochim Acta*, 1992, **109**:39
- 23 Van den Broeck K, Vandecasteele C, Geuns JMC. *Anal Chim Acta*, 1998, **361**:101
- 24 Dagnac T, Padro A, Rubio R, et al. *Anal chim Acta*, 1998, **364**:19
- 25 Saverwyns S, Zhang X, Vanhaecke F, et al. *J Anal Atom Spectr*, 1997, **12**:1047
- 26 Chiavari G, Fabbri D, Galletti G. *Rapid Commun Mass Spectr*, 1995, **9**:559
- 27 Larsen EH, Pedersen GA, McLaren JW. *J Anal Atom Spectr*, 1997, **12**:963
- 28 Magnuson ML, Creed JT, Brockhoff CA. *J Anal Atom Spectr*, 1997, **12**:689
- 29 Kimpe D, Cornelis R, Mees L, et al. *Fund Appl Toxicol*, 1996, **34**:240
- 30 Pierce DT, Bard AJ. *Anal Chem*, 1993, **65**:3598

STUDY ON SPECIATION OF ARSENIC MINERAL DRUGS IN BODY

Yuan Zhuobin (Yuan ZB), Han Shubo (Han SB) and Zhu Min (Zhu M)

(Graduate School, University of Science and Technology of China, Beijing 100039)

KEY WORDS arsenic mineral drug; efficacy; toxicity; speciation