

- 中国药物化学杂志, 1998, 8(1): 44-45.
- [6] Adzet T, Puigmacia M. HPLC of caffeoyl quinic acid derivatives of *Cynara scolymus* L. leaves [J]. J Chromatogr, 1985, 348: 451.
- [7] Peluso G, De Feo V, De Simone F, et al. Studies on the inhibitory effects of caffeoylquinic acids on monocyte migration and superoxide ion production [J]. J Nat Prod, 1995, 58(5): 639-646.
- [8] 陈迪华, 常琪, 斯建勇, 等. 天然多酚成分研究进展 [J]. 国外医药-植物药分册, 1997, 12(1): 9-15.
- [9] Heilmann J, Muller E, Merfort I. Flavonoid glucosides and dicaffeoylquinic acids from flowerheads of *Buphthalmum salicifolium* [J]. Phytochemistry, 1999, 51(5): 713-718.
- [10] 张卫东, 孔德云, 李惠庭, 等. 灯盏花的化学成分研究 (II) [J]. 中国医药工业杂志, 1998, 29(12): 554-555.
- [11] 梁侨丽, 丁林生. 枳椇叶化学成分研究 (II) [J]. 中草药, 1997, 28(8): 457-459.
- [12] 张康健, 马希汉, 马梅, 等. 杜仲叶次生代谢物生长积累动态的研究 [J]. 林业科学, 1999, 35(2): 15-20.
- [13] 张康健, 王亚琴, 马希汉, 等. 杜仲叶次生代谢物生态学研究初报 [J]. 林业科学, 1999, 35(6): 28-34.
- [14] Schindler P W, Below P, Hemmerle H, et al. Identification of two new inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase [J]. Diabetologia, 1994, 37[suppl. 1]: A134.
- [15] Hemmerle H, Burger H J, Below P, et al. Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: Novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase [J]. J Med Chem, 1997, 40(2): 137-145.
- [16] Ohnishi M, Morishita H, Iwahashi H, et al. Inhibitory effects of chlorogenic acids on linoleic acid peroxidation and haemolysis [J]. Phytochemistry, 1994, 36(3): 579-583.
- [17] Iwahashi H, Negoro Y, Ikeda A, et al. Inhibition by chlorogenic acid of haematin-catalysed retinoic acid 5, 6-epoxidation [J]. Biochem J, 1986, 239: 641-646.
- [18] Kimura Y, Okuda H, Okuda T, et al. Studies on the activities of tannins and related compounds. V. Inhibitory effects on lipid peroxidation in mitochondria and microsomes of liver [J]. Planta Med, 1984, 50: 473-477.
- [19] Muller K, Ziernis K, Paper D H. *Ilex aquifolium*: Protection against enzymatic and non-enzymatic lipid peroxidation [J]. Planta Med, 1998, 64(6): 536-540.
- [20] Kono Y, Kashine S, Yoneyama T, et al. Iron chelation by chlorogenic acid as a natural antioxidant [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 1998, 62(1): 22-27.
- [21] San R H C, Chan R I M. Inhibitory effect of phenolic compounds on aflatoxin B<sub>1</sub> metabolism and induced mutagenesis [J]. Mutation Res, 1987, 177: 229-239.
- [22] Wood A W, Hung M T, Chang H L, et al. Inhibition of the mutagenicity of bay-region diol epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons by naturally occurring plant phenols: Exceptional activity of ellagic acid [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1982, 79: 5513-5517.
- [23] Abraham S K, Sarma L, Kesavan P C. Protective effects of chlorogenic acid, curcumin and  $\beta$ -carotene against  $\gamma$ -radiation-induced in vivo chromosome damage [J]. Mutation Res, 1993, 303: 109-112.
- [24] Nakamura T, Nakazawa Y, Orizuka S, et al. Antimutagenicity of Tochu tea 1. The clastogen-suppressing effects of Tocha tea in CHO cells and mice [J]. Mutation Res. 1997, 338: 7-20.
- [25] Sasaki Y F, Chiba A, Murakami M, et al. Antimutagenicity of Tochu tea 2. Suppressing effect of Tochu tea on the urine mutagenicity after ingestion of raw fish and cooked beef [J]. Mutation Res. 1996, 371: 203-214.
- [26] 秦文娟, 吴秀娥, 福山爱保, 等. 苦丁茶化学成分的研究 (II) [J]. 中草药, 1988, 19(11): 6-8.
- [27] 姜红祥, 郎伟君, 吕木坚. 金银花中水溶性化合物的分离与结构鉴定 [J]. 中草药, 1996, 27(4): 195-199.
- [28] De Almeida A P, Miranda M M F S, Simoni I C, et al. Flavonol monoglycosides isolated from the antiviral fractions of *Persea americana* (Lauraceae) leaf infusion [J]. Phytother Res, 1998, 12(8): 562-567.
- [29] 柳云溪. 欧洲植物药会议介绍 [J]. 国外医药-植物药分册, 1997, 12(6): 257-260.

## 新技术在中药制剂研究中的应用

王雪莉, 朱春燕, 杨世林\*

(中国医学科学院, 中国协和医科大学 药用植物研究所, 北京 100094)

摘要: 综述了近年来有关脂质体、毫微型胶囊、微球与磁性微球、微囊、固体分散体以及包合技术等新技术在中药制剂中的应用。

关键词: 脂质体; 毫微型胶囊; 固体分散体; 包合技术

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)02-0176-03

## Application of new techniques in TCM preparations

WANG Xue-li; ZHU Chun-yan; YANG Shi-lin

(Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100094, China)

\* 收稿日期: 2000-07-14

作者简介: 王雪莉 (1974-), 女, 陕西省西安市人, 中国医学科学院中国协和医科大学药用植物研究所新药研究中心药剂研究室助研, 硕士, 主要从事中药新剂型的研究。 Tel (010) 62895084 E-mail xueli.wang@263.net

**Key words** liposome; nanocapsule; solid dispersion; inclusion technique

丸、散、膏、丹等是中药传统剂型,但是剂量大,质量不稳定,保存性差等缺点已大大制约了中药的发展。现代药剂学已进入了药物传递系统(Drug Delivery System, DDS)的时代,利用新材料、新技术开发中药新剂型已成为当前中药制剂研究中的一个重要方面。现将近年来新技术应用于中药制剂领域中的进展作一概括。

**1 应用于中药制剂研究中的新技术**

**1.1 脂质体:**脂质体可以作为抗癌、抗寄生虫和原虫药物的载体,同时具有控释、提高疗效和增加药物稳定性等优点。邓英杰等<sup>[1]</sup>使用国产大豆磷脂,制备出稳定的黄芪多糖脂质体体系,口服和注射给药比普通制剂和空白脂质体具有更加显著的免疫增强效果。Riondel等<sup>[2]</sup>以豆磷脂为载体材料,得到了抗癌活性明显优于注射剂的紫杉醇脂质体。方瑾等<sup>[3]</sup>采用新型偶联剂 SATA(琥珀酰亚胺 S-乙酰硫代乙酸酯),将抗人体大肠癌细胞表面相关抗原 LEA 的单克隆抗体 ND-1 经纯化后按 Duncan 方法,用 SATA 修饰得到活化的 Ab-TAT, Ab-TAT 再与载有紫杉醇的脂质体偶联制成免疫脂质体,对人大肠癌细胞 CCL-187 的体外细胞毒作用优于普通脂质体和游离药物。闫家麒等<sup>[4]</sup>研制了紫杉醇脂质体冻干型制剂,与以 Cremophor EL 为载体的紫杉醇相比,具有更高的抗肿瘤活性和较低的毒性,同时为针剂紫杉醇脂质体可溶于水提供了一个新途径。赵建斌等<sup>[5]</sup>采用逆相蒸发法制备补骨脂素脂质体,在体外对 S<sub>8</sub> 细胞的杀伤率较补骨脂素提高 30 倍,而 MTT 检测则提高了 44 倍,即 IC<sub>50</sub> 剂量仅为补骨脂素的 1/45。

**1.2 毫微型胶囊:**高钟镐等<sup>[6]</sup>采用氟丙丙烯酸丁酯、右旋糖酐和葡萄糖制备了三尖杉酯碱毫微型胶囊注射剂,三尖杉酯及其毫微型胶囊注射剂的 LD<sub>50</sub> 分别为 (3.83±0.81) 和 (4.80±1.10) mg/kg,对 S<sub>80</sub> 肿瘤抑制率分别为 54.17% 和 62.12%。张志荣等<sup>[7]</sup>用吸附包裹法制备了聚乙烯吡啶烷酮包被的羟基喜树碱聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒,具有明显的肝靶向和缓释作用。杨时成等<sup>[8]</sup>采用热融分散技术制备了喜树碱固体脂质纳米粒,以喜树碱溶液为对照组,Poloxamer 188 包衣的喜树碱固体脂质纳米粒静脉注射后药物在血液中的滞留时间显著延长,小鼠脑、心、肝、脾、血浆、肾和肺中的分布显著增加。潘卫三等<sup>[9]</sup>以乙酸乙酯为油相,制备了去甲斑蝥素毫微型胶囊,包封率较高(63.0%)。

**1.3 微球与磁性微球:**吴海珊等<sup>[10]</sup>以交联壳聚糖为载体,制备了绞股蓝总皂苷缓释微球,在水和人工胃液中均具有显著的缓释作用。曾凡彬等<sup>[11]</sup>用乳化法制备了盐酸川芎嗪明胶微球,体外释药 t<sub>0.5</sub> 比原药延长约 5 倍,小鼠静脉注射微球后 20 min,在肺部的相对分布百分率明显高于其他组织与血液,与溶液对照组相比,提高了近 6 倍。黄园等<sup>[12]</sup>以常温乳化-化学交联法制备了草乌肝靶向白蛋白微球,室温条件下贮存 3 个月质量稳定。邵礼钟<sup>[13]</sup>采用疗效较好的中药复方“散结化痰冲剂”浸膏和 5-Fu 相结合组成的复合抗癌药,制

成 MM-TDS 的磁性微球,收率达 83%,粒径 5~20 μm。

**1.4 微囊:**微囊的生物利用度良好,可提高药物的稳定性,特别适用于含挥发油的中药。杨庆隆等<sup>[14]</sup>采用喷雾干燥法制备了藿香油、荆芥油和薄荷油等挥发油微囊,其油保留率均在 85%~90% 之间,且囊的化学稳定性良好。微囊可将液态药物改成固体剂型,并可掩盖药物的不良臭味,改善口服药的消化道副作用。彭智聪等<sup>[15]</sup>制备了黄连素微囊,在 0.1 mol/L 盐酸介质中具有明显的缓释作用,在 1 h 内,片剂溶出率为 98.2%,而微囊制剂为 64.0%。谭桂山等<sup>[16]</sup>以明胶、羧甲基纤维素钠为囊材,制得粉防己碱微囊,可降低粉防己碱的毒性,提高其抗癌作用。

**1.5 固体分散体:**以肠溶材料丙烯酸树脂 II 号为载体制成的高甲醚固体分散体缓释制剂,既可增加溶解度,提高药物的生物利用度,又达到了缓释的目的<sup>[17]</sup>。郭建平<sup>[18]</sup>研制的葛根黄酮 EC-PEG4000 载药系统可在 1 h 内突释 (60.51±3.63)%,后按零级释放,在 10 h 左右释放完全 (95.07±3.13)%,释药效果理想。

**1.6 包合技术:**β-环糊精包合物已经广泛应用于中药领域中,它可以增加药物的溶解度,提高药物的稳定性,使液体药物粉末化,防止挥发性成分挥发,降低药物的刺激性和毒性。潘琦等<sup>[19]</sup>用 β-环糊精包结银翘解毒颗粒,有效地保存了挥发油有效成分,提高其稳定性。通宣理肺胶囊用 β-环糊精包合紫苏油后,再与其它药粒填充胶囊,挥发油固体粉末化,克服了易散失及气味不良等缺点<sup>[20]</sup>。王晓平等<sup>[21,22]</sup>用麝香 β-环糊精包合物代替麝香入药,对人体口腔黏膜的刺激性明显降低。陈路林等<sup>[23]</sup>采用两种不同辅料制备了连翘、细辛和砂仁 3 种挥发油包合物,结果表明, N-LOK 比 β-环糊精包合效率提高 2~2.5 倍,总收率高 2%~3%。

**2 展望**

如今,药物制剂正向着“三效”(高效、长效、速效)和“三小”(剂量小、毒性小、副作用小)的方向发展,理想的中药制剂应具有稳定明确的成分指标以及可重复的药理和临床效用数据,而应用中的中药制剂离这个目标还有一段距离;可喜的是以缓、控释技术为代表的新技术已在中药制剂中有了一定的应用,尤其是一些中药的活性单体成分,在制剂方面已达到了先进水平。而中药单方与复方因成分复杂,质量不稳定,以及辅料技术不过关等原因,还存在许多不足之处。因此,加大中药剂型改革的深度,明确作用的物质基础,运用先进的技术和材料,研制安全、有效、方便的中药制剂,是今后工作的目标和任务。

**参考文献:**

- [1] 邓英杰,刘素琴,韩丽梅,等. 黄芪多糖脂质体的制备及稳定性研究[J]. 沈阳药科大学报, 1996, 13(1): 1-4.
- [2] Riondel J, Jacrot M, Fessi H, et al. Effects of free and liposome-encapsulated taxol on two brain tumors xenografted into nude mice [J]. In *Vivo*, 1992, 6: 23-27.
- [3] 方瑾,王芸庆,宋金丹. 紫杉醇免疫脂质体的制备及其对大肠癌细胞的杀伤作用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1997,

- 17(1): 59.
- [4] 闫家麒,童 岩,王九一. 紫杉醇脂质体的制备及其抑瘤作用的研究 [J]. 药物生物技术, 1996, 3(3): 154-157.
- [5] 赵建斌,崔 勤,王连刚,等. 补骨脂素脂质体的研制及细胞毒作用初步研究 [J]. 第四军医大学学报, 1997, 18(6): 封 3.
- [6] 高钟镐,李 虹,李晨阳. 三尖杉酯碱毫微囊的制备 [J]. 延安大学医学院学报, 1997, 20(2): 83-88.
- [7] 张志荣,路 伟. 肝靶向羟基喜树碱缓释毫微粒的研究 [J]. 药科学报, 1997, 32(3): 222-227.
- [8] 杨时成,朱家璧,梁秉文,等. 喜树碱固体脂质纳米粒的研究 [J]. 药科学报, 1999, 34(2): 146-150.
- [9] 潘卫三,孙稳健,胡 晋. 去甲斑蝥素毫微型胶囊制备方法的研究 [J]. 沈阳药学院学报, 1994, 11(2): 124-127.
- [10] 吴海珊,李药兰. 壳聚糖-绞股蓝总皂苷缓释微球研制 [J]. 中成药, 1997, 19(6): 1-2.
- [11] 曾凡彬,陆 彬,杨 红,等. 盐酸川芎嗪肺靶向微球的研究 [J]. 药科学报, 1996, 31(2): 132-137.
- [12] 黄 园,侯世祥,杜江宇. 草乌肝靶向白蛋白微球的制剂学研究 [J]. 中国中药杂志, 1999, 24(12): 731-733.
- [13] 邵礼铮,刘晓华,杜文清. 中药浸膏复合  $5-Fu$  磁性微球在小鼠体内靶向定位的研究 [J]. 中国药科大学学报, 1993, 24(1): 53-55.
- [14] 杨庆隆,沈耀明. 喷雾干燥法制备 藿香油等挥发油微囊的实验研究 [J]. 中成药, 1994, 16(8): 2-3.
- [15] 彭智聪,杨少芳,黄利民,等. 盐酸黄连素微囊溶出度的研究 [J]. 中国药房, 1996, 7(2): 62-63.
- [16] 谭桂山,徐平声,袁寿洪,等. 汉防己微囊中汉防己甲素的含量测定 [J]. 中国药学杂志, 1997, 32(7): 424-426.
- [17] 尹崇道. 蒿甲醚固体分散体缓释制剂的研制及其体外溶出度的观察 [J]. 中国药房, 1997, 8(6): 251-252.
- [18] 郭建平,孙其荣,周 全,等. 葛根黄酮 EC-PEG载药系统的研究 [J]. 中国药学杂志, 1998, 33(10): 598-601.
- [19] 潘 琦,何兰茜,余勋荣.  $\beta$ -环糊精包结银翘解毒颗粒剂中挥发油的实验研究 [J]. 云南中医学院学报, 1999, 22(4): 1-5.
- [20] 孙敬勇,杨书斌,刘 晓,等.  $\beta$ -环糊精包结通宣理肺胶囊中紫苏叶挥发油的研究 [J]. 中成药, 1994, 16(10): 2-3.
- [21] 王晓平,廖工铁,侯世祥,等.  $\beta$ -环糊精在六神丸中的应用——两种六神丸的药剂学对比研究 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(7): 415-418.
- [22] 姚 波,廖工铁,郭若玲,等. 蟾酥  $\beta$ -环糊精包结物制备工艺的研究 [J]. 中成药, 1989, 11(1): 4-6.
- [23] 陈路林,王洛临,林绍平. 用  $N$ -LOK 变性淀粉代替  $\beta$ -CD 制备挥发油包合物研究 [J]. 中成药, 1999, 21(11): 555-556.

## 从水蛭到抗栓肽蛋白质工程—— 发展我国中药生物工程的一点思考

陈劲春,王于杰,李 军\*

(北京化工大学化学工程学院 生物化工系,北京 100029)

摘 要: 目前已利用 DNA 重组技术克隆水蛭素编码基因,并通过工程菌发酵生产,仍有若干实验室通过蛋白质工程对它进行改造,由此实例引发对发展我国中药生物工程的一点思考。

关键词: 水蛭;水蛭素;抗栓肽;蛋白质工程

中图分类号: R287.74; Q819 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)02-0178-02

### Protein engineering of antithrombotic hirulog from leech Thought in development of bioengineering of TCM in China

CHEN Jin-chun, WANG Yu-jie, LI Jun

(Department of Biological and Chemical Engineering, College of Chemical Engineering, Beijing University of Chemical Engineering, Beijing 100029, China)

**Key words** leech; hirudin; hirulog; protein engineering

水蛭是一种生长在沼泽、湖泊及水田里的软体动物,属蚂蝗科,拉丁学名为 *Hirude nipponica* Whitman。入药者乃是日本医蛭、宽体金线蛭及茶色蛭总称。目前重组水蛭素已在瑞士、日本获准上市,我国也在审批之中。为了使它成为更强的抗栓药,仍有一些实验室正在应用蛋白质工程对其进行改造。我们回顾这一抗栓药物的研究简史,或许对发展我国生物技术有所借鉴和裨益。

#### 1 水蛭素抗血拴分子药理

1884年 Haycraft 首先发现新鲜医用水蛭 *Hirude medicinalis* 提取物含抗凝血物质,但直至 1955年 Markwardt 等从医用水蛭中才分离出水蛭素(hirudin, HV),共有 7种异构体。1984年 Dodt 首先测出其一级结构,确认 HV 是一条含 65个左右氨基酸的多肽<sup>[1]</sup>。根据提取的体位不同, HV 有几种形式: 1)从口部提取的具有高活性的 HV-2,其  $N$

\* 收稿日期: 2000-06-12; 修回日期: 2000-07-10

作者简介: 陈劲春(1947-),男,教授,理学博士,从事基因工程方面教学与科研工作。

Tel (010) 64445601 E-mail hongkm@ihw.com.cn