

影响大孔吸附树脂吸附分离中草药化学成分的因素

刘斌,石任兵,余超

(北京中医药大学中药学院,北京 100102)

大孔吸附树脂是 20 世纪 60 年代发展起来的一类有机高聚物吸附剂,具有良好的吸附性能,近十余年来逐渐被应用于中草药化学成分的提取分离和中药新药的开发研制。它作为一项提取分离纯化的新技术,已得到了极大重视,有利于解决中药提取分离中长期以来存在的诸多问题,可大大加快中药产业现代化发展的进程^[1]。但由于目前国内外使用的大孔吸附树脂种类繁多,型号各异,性能差异较大^[2,3],对中草药化学成分的吸附分离受诸多因素影响,加之应用时间较短,目前对其性能和吸附分离规律的认识尚显粗浅。为了更好地了解、应用和规范这一新技术,我们总结近年来有关的研究文献,对影响大孔吸附树脂吸附分离中草药化学成分的因素进行了归纳和总结。

1 影响因素

1.1 被分离成分性质

1.1.1 极性:分子的极性大小直接影响分离效果。极性较大的分子一般适于在中极性的树脂上分离,极性小的分子适于在非极性树脂上分离。麻秀萍等^[4]用极性的 S-8 树脂、弱极性的 AB-8 树脂和非极性的 H107 树脂吸附分离银杏叶黄酮时,S-8 与 AB-8 树脂的吸附量很大,分别达 126.7 mg/g 和 102.8 mg/g,而 H107 树脂只有 47.7 mg/g。这是由于银杏叶黄酮具有多酚结构和糖苷链,具有一定的极性和亲水性,有利于弱极性和极性树脂的吸附。

1.1.2 分子大小:有机物通过树脂的网孔扩散到树脂网孔内表面而被吸附,因此树脂吸附能力大小与分子体积密切相关。分子体积较大的化合物选择较大孔径的树脂,否则将影响到分离效果。例如,银杏总黄酮的平均分子量为 760,其分子体积较大,使用孔径较大的树脂 S-8(孔径为 28.0~30.0 nm)进行吸附,吸附量为 126.7 mg/g,而使用孔径较小的树脂 D4006(孔径为 6.5~7.5 nm)时,吸附量仅为 19.0 mg/g^[4]。

1.2 上样溶剂性质

1.2.1 溶剂对成分的溶解性:通常一种成分在某种溶剂中溶解度大,则在该溶剂中,树脂对该物质的吸附力就小,反之亦然。故在上样溶液中加入适量无机盐(如氯化钠、硫酸钠、硫酸铵等)可使树脂的吸附量加大。用 D101 型树脂吸附分离人参皂苷时,若在提取液中加入 3%~5% 的无机盐,不仅能加快树脂对人参皂苷的吸附速度,而且吸附容量明显增大。这是由于加入无机盐降低了人参皂苷在水中的溶解度,使人参皂苷更易被树脂吸附^[5]。

1.2.2 溶剂 pH 值:一般而言,酸性化合物在酸性溶液中进行吸附,碱性化合物在碱性溶液中进行吸附较为合适,中性化合物可在近中性的情况下被吸附。用 D 型树脂对汉防己碱等生物碱的酸水溶液进行吸附,其吸附作用很弱。将黄芩素、金丝桃苷、葛根总黄酮的碱性水溶液在 D 型树脂上进行吸附试验,亦有相同现象;而在中性及酸性条件下,树脂对它们的吸附力增大。用 D140 型树脂吸附分离银杏总黄酮,随 pH 的增加,吸附量增加,但到 pH=4 以后,吸附量则随 pH 的增加而减小,最适合的 pH 条件为 3~4^[6]。绞股蓝总苷在碱性(pH 9~10)条件下,可较好地被树脂吸附,而其它杂质成分形成较强的离子型化合物,随溶液流出,有利于绞股蓝总苷的纯化分离^[7]。

1.3 上样溶液浓度:树脂吸附量一般与上样溶液浓度成反比,通常以较低浓度进行吸附较为有利,如果上样溶液浓度偏高,则吸附量会显著减小。用 NKA-9 树脂对绿茶浸提液中的茶多酚进行吸附分离时,随上样溶液中茶多酚浓度的增加(分别为 10, 15, 20, 25 mg/mL),吸附量逐渐降低(分别为 30.3, 29.4, 26.5, 24.8 mg/mL)^[8]。

1.4 吸附流速:对于同一浓度的上样溶液,吸附流速过大,树脂的吸附量就会下降。例如,对同一浓度的银杏黄酮溶液,用 D140 树脂进行吸附,吸附流速分别为 1, 2, 3 BV/h,其吸附率分别为 56.14%、53.79% 和 51.97%^[6]。但吸附流速过小,吸附时间就会增加,在实际应用时,应综合考虑来确定最佳吸附流速,既要使树脂的吸附效果好,又要保证较高的工作效率。

1.5 洗脱剂性质

1.5.1 洗脱剂种类:常见的洗脱剂有甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯等,在实际工作中,乙醇应用较多。可根据吸附力强弱选用不同的洗脱剂及浓度。对于非极性树脂,洗脱剂极性越小,其洗脱能力越强;对于中极性和极性树脂,则用极性较大的洗脱剂为宜。为了达到满意的效果,可设几种不同浓度的洗脱剂洗脱,以确定最佳的洗脱剂浓度。例如,用不同浓度乙醇对芍药苷进行梯度洗脱,结合 HPLC 检测,发现 10%、20% 乙醇洗脱液中均含有芍药苷,而 30% 以上浓度的乙醇洗脱液中未检出,故选用 20% 乙酸洗脱,即可将芍药苷全部洗脱下来^[9]。再如,用 70% 乙醇可洗脱吸附在 D101 树脂上的银杏黄酮醇苷^[10],用 30% 乙醇可洗脱吸附在 AB-8 树脂上的阿魏酸和川芎嗪^[11],用 70% 乙醇可洗脱吸附在 D101 树脂上

* 收稿日期: 2001-09-03

作者简介:刘斌(1967-),男,宁夏中宁人,副教授,硕士,1989年毕业于北京中医药大学,研究方向为中药活性成分及中药质量控制方法。

Tel 13681257939 E-mail liubinyi@263.net

的葛根总黄酮^[12]。

1.5.2 洗脱剂的 pH值: 洗脱剂的 pH值对其洗脱能力有显著影响。通过改变洗脱剂的 pH值, 可使吸附物形成较强的离子化合物, 很容易被洗脱下来, 从而提高洗脱率。例如, 黄连生物碱被树脂吸附后, 若用 50%、70%、100% 甲醇洗脱, 小檗碱的回收率低, 为 24.31%~83.46%, 若用含 0.5% H₂SO₄ 的 50% 甲醇洗脱, 则小檗碱的回收率可达 100.03%^[13]。

1.6 洗脱流速: 一般控制在 0.5~5 mL/min 为宜。例如, 用 50% 乙醇洗脱毛冬青总皂苷时, 流速为 1.5 mL/min^[14]; 用 50% 乙醇洗脱川乌总生物碱时, 流速为 3 mL/min^[15]。

2 结语

由于大孔吸附树脂在中草药化学成分纯化分离中的应用时间还比较短, 许多应用规律尚未完全清楚, 而且目前该分离技术在工业化进程中还存在一些实际应用问题。例如, 国产树脂型号众多, 质量变化较大, 无统一药用标准; 刚性不强, 易破碎, 混入药液易造成二次污染; 致孔剂等合成原料或溶剂不易去除, 安全性有待评价; 对于树脂预处理方法、再生条件、树脂吸附和解吸附性能判断、残留物检查等, 还缺乏工艺条件研究的规范性方法和技术要求等等^[16]。因此, 该技术尚有许多不足和欠缺, 还有待于进一步完善和规范化。

参考文献:

[1] 王北婴, 苏钢强, 王跃生, 等. 我国中药制药工业中亟需推广的高新技术 [J]. 世界科学技术—中药现代化, 2000, 2(2): 18-23.
[2] 李伯庭, 王湘, 李小进. 大孔吸附树脂在天然产物分离中的应用 [J]. 中草药, 1990, 21(8): 42-44.

[3] 张虹, 柳正良, 王洪泉. 大孔吸附树脂在药学领域的应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2001, 32(1): 41-44.
[4] 麻秀萍, 蒋朝晖, 杨玉琴, 等. 大孔吸附树脂对银杏叶黄酮的吸附研究 [J]. 中国中药杂志, 1997, 22(9): 539-542.
[5] 曾宪明. 无机盐对大孔吸附树脂吸附人参总皂苷的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 1992, 23(8): 339-342.
[6] 何琦, 及元乔, 丁立生, 等. D140 大孔吸附树脂银杏黄酮提取纯化性能研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2000, 13(1): 56-58.
[7] 芦金清, 刘尚桃, 刘再刚, 等. 吸附树脂法提取绞股蓝皂苷 [J]. 中成药, 1992, 14(4): 2-3.
[8] 萧伟祥, 钟瑾, 汪小钢, 等. 应用树脂吸附分离制取茶多酚 [J]. 天然产物研究与开发, 1999, 11(6): 44-49.
[9] 马双成, 邓少伟. 芍药总苷的生产工艺条件研究 [J]. 中草药, 1998, 29(10): 664-667.
[10] 王成章, 郁青, 谭卫红. 银杏叶黄酮醇苷的树脂法纯化 [J]. 中国医药工业杂志, 1998, 29(1): 5-6.
[11] 邓少伟, 马双成. 用大孔吸附树脂分离川芎总提取物 [J]. 中草药, 1999, 30(1): 23-24.
[12] 崔九成, 蒙跃龙, 杨钧. 大孔树脂分离葛根总黄酮研究 [J]. 西北药学杂志, 1999, 14(4): 154-155.
[13] 罗集鹏, 马红文, 陈新, 等. 大孔吸附树脂用于小檗碱的富集与定量分析 [J]. 中药材, 2000, 23(7): 413-415.
[14] 刘中秋, 蔡雄, 赖小平, 等. 大孔吸附树脂富集纯化毛冬青总皂苷工艺研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(1): 51-54.
[15] 杨桦, 邓晓静, 易红. 大孔吸附树脂用于川草乌中总生物碱的分离提取 [J]. 中成药, 2000, 22(8): 535-538.
[16] 侯世祥, 田恒康. 大孔吸附树脂在中药复方分离纯化工艺中的应用 [J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(3): 131-133.

从有毒植物中开发新药的探讨

李云森¹, 陈子君², 王峥涛¹

(1. 中国药科大学 生药学研究室, 江苏 南京 210038; 2. 上海中医药大学 中药药理毒理中心, 上海 200032)

对有毒植物很难一般概略地定义为对人和其他动物等产生有害作用的植物。一般不将能产生毒素的细菌和藻类考虑在内, 在实际应用中常指有毒陆生高等植物和毒蕈^[1]。有毒植物和中草药的范围是交叉的, 我们所谈的有毒植物主要是指安全范围小及有明显中毒作用的植物, 当然包括易引起中毒反应的中草药, 不包括大量食入才引起中毒的植物。而从开发新药源的角度来看, 我们强调尚未发现药用、只有中毒报道的植物及可作为药用植物的中毒成分的开发。

《本草纲目》记载有 150 余种有毒植物; 《全国中草药汇编》记载我国有 548 种; 根据 1970~1978 年对国内有毒植物进行的调查和实验筛选研究, 我国约有 600 余种有明显中毒作用的有毒植物; 而据《中国有毒植物》记载我国有毒高等植物的范围涉及 101 个科, 共有 943 种 (包括实际毒性、中毒证

状或中毒事例记载的植物种)^[1]。有毒植物种数是一个动态数据, 随着对植物认识的深入而不断增加。

1 从有毒植物中开发新药的构想

就目前情况看, 从传统常用中草药中提取分离到所谓有效单体, 能超越或替代具有同类疗效的西药的不太多。许多所谓有效单体如灯盏花乙素、天麻素等, 虽有一定疗效, 但是却很难超越同类西药, 在临床应用上处于一种不太被重视的地位, 当然也不乏有成功的例子 (如青蒿素等)。但是从一些剧毒中草药中往往能得到一些强活性的化学单体, 如乌头碱、马钱子碱、吗啡等, 虽然毒性很大, 但是在临床上确实起到较重要的作用。由此不难想到, 对于那些目前尚无药用经验, 仅有中毒反应报道的有毒植物能否找到新的药源先导物呢? 回答是肯定的。毒性较大的植物, 人们望而生畏, 许多仅