

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. 赤芍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笼花乙素、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

* 收稿日期: 2001-09-17

是防止中毒或者是只考虑利用其毒性,制造一些毒剂等等,对于其药用价值这方面考虑较少一些。因此从有毒植物中获得一些药源先导物的可能性是有的。希望从植物中直接获得既高效又低毒的新药源化合物,这个愿望达到的机率是较小的。而有毒植物首先由于其“有毒”就确定其有很强的生物活性,如果通过对其化学成分研究,配合毒性找出有毒成分,再通过化学方法对成分的结构进行改造,是有希望获得“高效低毒”先导物的。高活性的天然化合物是研究新药所需的先导化合物最重要的来源,而有毒植物中的植物毒素(plant poisonous substances)当然是具有高度生物活性的物质。

2 毒性成分主要作用类型及相关药物开发构想

2.1 毒性成分: 现已知的有毒植物中的植物毒素有 1 000 余种,绝大部分属于次生代谢产物,有少数为非蛋白氨基酸及肽类。几乎包括所有类型的天然产物。有毒成分中非蛋白氨基酸占 1/20,生物碱约占 1/10,倍半萜占 1/60,二萜占 1/20^[2]。说明植物中有毒成分是一个丰富的资源库,作为药源先导物研究开发前景乐观。

2.2 中毒作用途径及相关药物开发构想: 从有毒植物的毒理上看,可以对机体各种器官、组织、细胞及生物靶位产生化学和物理化学作用,引起机体损伤、功能障碍以及致畸、致癌、致突变甚至死亡等各种不良生理效应。有毒植物的中毒作用途径主要有以下几种:

2.2.1 精神性中毒作用: 有毒植物的植物毒素作用于中枢神经系统,如蔓陀罗、洋金花、天仙子、大麻等。这些有毒植物的植物毒素在弄清中毒机制后,可考虑作为作用于中枢神经系统的药源先导物,如麻醉药、镇静催眠药、抗癫痫药、镇痛药以及中枢神经兴奋药等。

2.2.2 神经系统中毒作用: 有导致神经系统中毒作用的有毒植物一般有几中可能方式产生作用: 1) 是以某种化学结合方式干扰神经触头传递过程; 2) 是改变神经递质或神经调控物质的正常水平; 3) 是对受体的直接作用; 4) 是影响生物膜上离子分布浓度等。根据植物毒素对神经系统传递过程不同环节的影响可开发出相应的新型药源先导物,如各种受体激动剂或阻断剂,神经节阻滞剂,离子拮抗剂等等。

2.2.3 呼吸系统中毒作用: 呼吸系统中毒主要是呼吸麻痹作用。有的是外周性的,如箭毒生物碱是 *N*-胆碱受体阻断

剂,阻断受体与乙酰胆碱结合,破坏神经冲动信息,引起肌肉松弛麻痹,呼吸肌也受到相同作用,而这也提示了箭毒生物碱可开发为肌肉松弛剂(已开发成功)。另外氰苷也是一个典型的例子,如小剂量的苦杏仁苷有呼吸镇静作用,使呼吸运动趋于安静而镇咳,而大剂量则引起呼吸麻痹中毒。对此类有毒植物的毒性成分可从开发呼吸镇静止咳药、肌肉松弛药等相关药物考虑。

2.2.4 免疫系统中毒作用: 主要是作用于免疫系统,引起过敏性变态反应,或抑制免疫系统的一些环节而引起免疫功能低下。植物免疫过敏抗原对于有过敏反应的人自然要避免接触,但是对于其他不产生过敏反应的人,这类有强烈生理作用的物质能否对一些疾病有治疗作用也是值得研究的。另外有免疫抑制作用的植物也可以从开发天然免疫抑制剂方向研究。

2.2.5 皮肤、粘膜刺激性,器官损伤性中毒作用和致畸、致癌、致突变作用: 这些多为强细胞毒性物导致,这类毒性成分有的可作为抗微生物、抗癌药源先导物来研究,有的已作为药源前体,如秋水仙碱、长春花碱、喜树碱、鬼臼毒素等。

总之可根据一些有毒植物中毒成分的毒性机制开发出相应的药物,这是一条行之有效的思路。人们在研究有毒物质的中毒机制时,往往能在分子水平上阐明一些新的生命机制,从而导致相应的疾病治疗措施和新药物的出现。

3 结语

从开发新药源的角度来看,有毒植物的范围应该包括对人或其他动物小量即引起中毒反应的高等植物(苔藓、蕨类、种子植物)、地衣类、藻类以及菌类的真菌(菌类其他类群的药源开发属抗生素研究范畴)。

目前国内外对一些常见有毒植物的中毒成分、毒理均有一定程度的研究。但从开发新药的角度却还缺乏较多考虑,特别在国内,多是植物的中毒反应报道和解毒研究。对于研究天然药物的工作者来说,寻找新药源先导物的范围应该扩大,不能仅在“药用植物”中去寻找,也应该从“有毒植物”中去寻找。

参考文献:

[1] 吴征镒. 中国有毒植物[M]. 北京: 科学出版社, 1980.

[2] 周荣汉. 中药资源学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993.

欢迎订阅《中草药》杂志 1999 年~2001 年增刊

1999 年第 30 卷增刊为“庆祝《中草药》杂志创刊 30 周年暨第二届中药新药研究与开发信息交流会”会议论文集,收载论文 160 篇,共 224 页(约 45 万字)。特邀中国工程院院士、国家药品监督管理局药品审评中心及国内十多位知名专家和中青年学科带头人就中药新药研究热点问题撰写了综述文章。

2000 年第 31 卷增刊以“中药新理论、新剂型、新工艺和新技术”为主要内容,收载论文 112 篇,共 210 页(约 40 万字)。特邀国内中药化学、药理、制剂、分析等方面的知名专家和学科带头人就以上 4 个方面撰写专论文章 14 篇。

2001 年第 32 卷增刊为“第三届中药新药研究与开发信息交流会”会议论文集,特邀了中国工程院院士、国内十多名专家和中青年学科带头人就加快中药现代化的进程、我国入关后中药产业的发展新对策及西部药用植物资源的保护、开发和利用撰写综述文章 20 多篇,另有反映近年来中药化学、药理分析、制剂、药材及临床等方面的科研论文和综述文章 140 多篇。

以上各卷增刊选题广泛、内容新颖、学术水平高,科学性强的,欢迎广大读者订阅。