

地龙规范化生产的研究概况

李 薇¹, 吴文如¹, 肖翔林²

(1. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510405; 2. 广州医学院第一附属医院, 广东 广州 510120)

摘要:综合分析近年来地龙规范化生产的相关研究,重点针对地龙的种质资源调查、品种鉴定、人工养殖技术、采集加工和质量控制等关键问题进行评述。地龙规范化养殖相关研究取得了一定进展,但仍然存在着野生药用资源不足,药材品种混杂以及药材品质优劣参差不齐等问题。特别是缺少规范化养殖、产地加工和饮片炮制等关键技术的专项深入研究。因此,加强这方面的研究是今后研究的主攻方向和发展策略。

关键词:地龙;种质资源;人工养殖;药材加工

中图分类号:R282.3 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2005)09-1419-04

Studies on good agricultural practice for *Pheretima*

LI Wei¹, WU Wen-ru¹, XIAO Xiang-lin²

(1. College of Pharmacy, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. First Affiliated Hospital of Guangzhou College of Medicine, Guangzhou 510120, China)

Key words: *Pheretima* (Dilong); germplasm resources; artificial breeding; processing of crude drugs

地龙性寒,归肝、脾、膀胱经。具有清热定惊、通络平喘、利尿的功效。用于高热神昏、关节痹痛、半身不遂等症。大量研究表明,地龙不仅含有丰富的营养成分,还含有多种药理活性成分,其药理作用几乎涉及人体各个系统,主要有降压、抗血栓、抗心律失常、抗癌、增强免疫、抗溃疡、解热镇痛、镇静、平喘、抗菌等作用^[1]。特别是以地龙为主要成分的中药制剂如龙津胶囊、溶栓丸、蚓激酶、地龙注射液等,现已广泛应用于防治缺血性心脑血管疾病和其他血管性疾病如老年冠心病、肺栓塞、原发性肾病综合症;治疗中枢神经系统疾病如精神分裂、糖尿病周围神经病变以及生殖系统、外科和五官科等疾病^[2]。此外,从地龙中还发现了具有药理活性的成分如蚯蚓解热碱、蚯蚓素、蚯蚓毒素、碱性氨基酸、次黄嘌呤、黄嘌呤、琥珀酸和脂肪酸以及近年来发现的钙调素蛋白及蚯蚓新钙结合蛋白^[3],该类成分在调节细胞多种生理功能中起作用。总之,地龙价值高、用途广,不论作为药品还是营养保健品开发利用,在经济、社会和生态方面都有巨大的效益潜力。

查阅资料发现:近20年来,国内外有关地龙的药理作用、临床应用的研究报道相对较多,而针对地龙规范化生产相关的工作则相对较少。现根据药材规范化生产所涉及的种质资源、养殖技术、药材加工炮制、药材品质评价以及质量控制等方面的内容分别总结。

1 地龙的种质资源调查和品种鉴定

地龙在动物分类上属于环节动物门寡毛纲。目前各地医家作为药用的地龙在分类学上就有3科4属49种之多^[4]。但《中国药典》2005年版一部地龙项下记载的仅有钜蚓科动

物参环毛蚓 *Pheretima aspergillum* (E. Perrier)、通俗环毛蚓 *P. vulgaris* Chen、威廉环毛蚓 *P. guillelmi* (Michaelsen) 和栉盲环毛蚓 *P. pectinifera* Michaelsen,其中前一种习称“广地龙”,后3种习称“沪地龙”。

从我国地龙的药源调查和商品鉴定中发现^[5]:地龙药材主要产区和主分布区的原动物主要有13种和变种,分别隶属于钜蚓科和正蚓科的3个属。除了《中国药典》记载的品种外,还包括中材环毛蚓 *P. medioca* (Chen et Hsu)、背暗异唇蚓 *Allolobophora caliginosa erapezoides* (Ant. Duges)、湖北环毛蚓 *P. hupeiensis* (Michaelsen)、直隶环毛蚓 *P. tshiliensis* (Michaelsen)、白颈环毛蚓 *P. californica* (kind)、赤子爱胜蚓 *Eisenia foetida* (Savigny)、兰州直隶环毛蚓 *P. tshiliensis lanzhouensis* (Feng)、秉前环毛蚓 *P. praepinguis* (Gates) 和秉氏环毛蚓 *P. carnosa* (Goto et Hatai)。此外,陈强等在对我国西北药用蚯蚓资源考察时,还另发现了链胃蚓科日本杜拉蚓 *Drawida japonica* Michaelsen 以及钜蚓科河北环毛蚓 *Pheretima tshiliensis* Michaelsen、异毛环毛蚓 *Pheretima diffringens* (Baird) 和正蚓科歪方背暗异唇蚓 *Allolobophora caliginosa trapezoides* (Ant. Duges)。近年来,我国还从国外引进了一些品种,如大平二号蚯蚓(赤子爱胜蚓和美国红蚓 *Eisenia rosea* Sarigng 的杂交种)^[6]等。

在我国市场上,“广地龙”和“沪地龙”占地龙商品90%以上^[5],其中“广地龙”在药材行业内被公认为品质最优,也是著名的广东地道药材。该药材不仅在国内销售,而且还作为出口创汇的商品。除此之外,还曾有一种称为“土地龙”的

收稿日期:2005-01-11

基金项目:国家科技部攻关计划项目(2001BA701A61-7)

作者简介:李 薇,女,博士,广州中医药大学中药学院教授,博士生导师,主要从事中药药材品质鉴定方面的研究。

Tel: (020)39358065 E-mail: xidili@pub. guangzhou. gd. cn

商品,其主要来源为正蚓科异唇属和爱胜属的多种蚯蚓,如背暗异唇蚓、红色爱胜蚓和赤子爱胜蚓等^[7],主产于我国北方大部分省区,多为地方习用品种,在当地自产自销。“土地龙”由于质量较差,现已较少使用。

上述资源调查和品种鉴定所采用的方法,大多沿用传统分类方法,如对主产区 and 主要分布区进行调研,采集市场上流通的地龙商品,对其进行本草考证^[4,7]和分类学鉴定^[5]。物种鉴定时大多采用的是活体鉴别方法^[8],而直接采用对药材干品进行性状鉴定和显微鉴定的报道并不多见。究其原因可能是由于动物类药材大多外部形态相似,组织特征无特异性所致,加之经过产地粗加工和饮片炮制后,动物类药材商品的性状及显微特征在一定程度上被破坏,造成药材干品鉴别更为困难。虽然有人尝试用一些新技术和新方法来解决这一难题,如用X射线衍射 Fourier 谱建立了“广地龙”的鉴定新方法^[9]和理化鉴别的方法,但这些方法并未得到广泛的使用,可见地龙药材干品的鉴定问题仍有待解决。

2 地龙养殖技术的研究

以美国、加拿大、日本等国为代表的世界各地都在大力发展蚯蚓养殖业,目前已发展到工厂化养殖和商品化生产。我国科学家也已将人工养殖的蚯蚓广泛地应用于工业、农业、环保、畜牧、轻工和新潮食品上,并已取得了蚯蚓深加工、综合利用方面的新成果。目前各地蚯蚓养殖的主要用途大致有以下几类:一是净化环境,变废为利,增肥改土;二是作为新的蛋白质源,制成禽畜、渔业、特种动物饲料添加剂,或作为人类食品销售;三是作为药物、化妆品的原料;四是利用蚯蚓或蚓粪的特殊功能,作为重金属污染的监测动物或除臭吸附剂等。值得注意的是,地龙的主要来源仍依靠野生资源,人工养殖的供药用的蚯蚓仅用作提取蚓激酶作为制备生物制剂的原料,并未直接作为中药材和饮片入药。所以,近年来市场上多次出现地龙药源紧缺的现象也就不足为奇了。

关于蚯蚓的养殖技术方面的报道,多见于农业方面图书和期刊,药学相关的各种期刊中却较少发现药用蚯蚓的养殖技术的研究报道。有些报道中人工养殖的蚯蚓品种并未明确,即使有报道也仅发现一篇对《中国药典》收载蚯蚓品种之一参环毛蚓的试验研究^[10],其余品种未发现有人工养殖技术的专门研究。据笔者了解国内蚯蚓养殖场大多养殖的是大平二号和赤子爱胜蚓^[7,11]等,因为这些品种的养殖较容易成活,繁殖较快,其鲜品即可作为提取蚓激酶的原料。由此可见,急需加强规范化人工养殖地龙的研究,以解决地龙药材来源日趋减少的问题。

关于蚯蚓的生物学特征大多已为人熟知,所以人工养殖蚯蚓的相关研究多集中在饲料配方、水质、饲养方式和季节以及养殖密度等条件的不同对蚯蚓生长和繁殖的影响^[10,11]。结果表明:野生的参环毛蚓体型大,适应性强,可以进行人工养殖。虽然繁殖率不很高,但每年可以收获鲜蚯蚓 10 kg/m²左右。如果饲养得当,甚至可以收到 15~20 kg/m²。从试验结果来看,在保证适宜的温度、湿度和 pH 值的基础上,在春季以鸡、牛粪作饲料在地面饲养,用池塘水喷洒,将会获得比

较好的结果。主要是因为鸡牛粪的碳氮比较适合蚯蚓的生长发育,但鸡粪含氮量高,一定要充分发酵,否则会因耗氧量太大,且产生甲烷、氨、硫化氢等有毒气体,引起蚯蚓死亡。刘向辉等^[12]发现不同的饲料对蚯蚓质量影响较大,饲养在牛粪饵料中的蚯蚓纤溶酶活性比饲养在生活垃圾中的蚯蚓纤溶酶活性更高。此外,当对人工养殖蚯蚓饲料进行适当调控时,还可以扩大蚯蚓的应用范围。王海英等^[13]发现,蚯蚓会对饲料中微量元素硒具有极大的富集和有机态转化的能力,在人工养殖蚯蚓饲料中如添加适量的无机态硒盐,还有可能大幅度地提高蚯蚓中硒的量,这种人工养殖的蚯蚓有望成为一种极好的硒载体。

总之,蚯蚓的养殖并非难事,但其生长发育和繁殖能力直接受到外界环境和饲养条件的限制,甚至于影响到药材成品的质量。目前的养殖研究多限于一般性养殖条件的摸索,《中国药典》规定的正品地龙尚未形成大规模的工业化生产,特别是在“广地龙”繁育技术和种质资源的保护和开发方面需要进一步研究。因此,有必要建立规范化的 GAP 养殖基地,按照养殖规范实施标准化和程序化养殖,既提供了优质的地龙药材资源,又可以保证临床用药的安全、稳定和有效。

3 地龙采收加工及贮藏方法

关于地龙的采收加工方法早在《神农本草经》中就有记载,与现代采收时间有所差别。如《神农本草经》中称地龙应在“二月取,阴干”,而《本草纲目》记载地龙应在“三月取,晒干”。经验证明,动物类药材一般多应在其活动期采集,所以地龙的采集时间应为春、夏、秋 3 季。据观察,春季是蚯蚓的繁殖期,所以夏秋季节蚯蚓体态上比春季大许多,且条大肉厚,故应选择夏秋时节采收为宜。另外,现代研究发现^[14]:地龙体内的血小板活化因子(PAF,地龙降血压的主要成分之一)的水平与虫体和气温活动水平平行,随季节而变化。3 月份 PAF 为(3.9±1.29) pmol/g 湿重,7 月份为(142±5.5) pmol/g 湿重。由此可见,7~9 月份采收的地龙药材质量最佳,这样不仅可错开蚯蚓的繁殖期,有利于资源保护,而且还有利于获得优质的地龙药材。

蚯蚓加工成药材有鲜地龙和干地龙 2 种。鲜地龙可直接入药,将其捣泥后直接服用,或用鲜活地龙与白糖搅拌,滤取汁或入丸剂,口服治疗消化道溃疡等症或外敷治疗腮腺炎,用于外科换药等,效果良好。传统加工干地龙的方法是将鲜地龙以草木灰呛死后晒干。而《中国药典》收载的加工方法稍有改进,在捕捉蚯蚓后,及时剖开腹部,除去内脏及泥沙,洗净晒干或低温干燥。但通过不同加工方法的比较,结果有所差异。张祖珣等^[15]研究发现,蚯蚓在外界刺激如盐刺激的情况下会产生应激分泌液,此分泌液存在一定的毒性,最小致死量为 0.242 mg/kg。然而蚯蚓在“呛死”过程中迅速产生的应激分泌液被草木灰吸附,然后洗去草木灰便去除了毒性。刘艳玲等^[16]采用取活蚯蚓,自然吐净泥沙,洗涤,日光下晒干的新加工方法,并将新法与药典法制得的醇提液进行了有效成分、纤溶、活性和急性毒性比较研究。结果两种提取液毒性都很低,且新法更方便易行,活性成分更高。路英华

等^[17]对蚯蚓溶解血栓成分蚓激酶的性质和在蚯蚓体内存在的部位进行了研究,结果表明:蚓激酶主要存在于蚯蚓消化道内,因此,为保证地龙作用的完整性,加工时不宜除去内脏。而且必须掌握好干燥的条件,若温度超过70℃,易使活性成分失活变性;若温度过低,干燥时间太长,容易被微生物污染而变质,同时地龙在35~55℃本身还有自溶现象,因此,地龙最好还是快速及时晒干。

地龙的炮制,《本草经集注》中有“若服干蚓,须焙作屑”。传统用地龙,制法很多,主要有药制、酒制、醋制、熬制、油制、蛤粉制、盐制、姜制等,都以去除腥味,便于粉碎,提高临床应用范围为目的。由于地龙中含有次黄嘌呤、琥珀酸等成分,生品不利于成分的煎出,加之生品腥味太大,所以需要炮制入药。同时应考虑,地龙的有效成分琥珀酸和蚓激酶等可由于加热而破坏或失活。因此,地龙不易用加热的方法炮制。丰素娟^[18]比较了滑石粉炒法、酒炙法、酒闷砂炒法和蜜麸炒制法4种不同的地龙传统炮制方法,结果认为采用酒闷蜜麸炒制地龙,其成品佳,矫味除臭而不伤脾胃,并可避免因高温而有效成分流失。刘洪章等^[19]认为:地龙清炒或高温沙烫对其成分有一定损失,也不易去除腥味,应以文火酒炒和醋炒为佳,同时还提高了临床应用范围。

干地龙应装放在有盖的木箱或铁箱中,密闭,存放于干燥、通风的地方。若发现霉变或虫蛀后应立即放在烈日下曝晒,晒后用铁筛筛过,把霉粉、成虫或虫卵筛去,再放在上述容器内贮藏。鲜地龙作为商品药材流通存在许多困难,但随着药材加工技术的发展和提高,已经能实现既保持鲜地龙的药理活性又适合流通。国外将鲜地龙打成浆后,经真空干燥或低温(小于30℃)干燥除去大部分水分,再经60~70℃干燥。或将鲜地龙液经冷冻干燥也可较好保持生物活性。

4 地龙品质评价和质量控制

与其他药材一样,地龙药材品质评价和质量控制的研究内容主要包括质控指标的选择和质量评价的方法。尽管地龙药材所含化学成分较多,但作为质量指标的成分主要还是围绕着药理作用来选择的,如具有平喘止咳作用的氨基酸^[20]、次黄嘌呤、尿嘧啶及尿苷、琥珀酸、肌苷^[21]以及具有溶纤活性的多种酶类^[22]和其他成分如微量元素^[23]等。质量评价的方法除了一般传统的性状和显微粉末特征及荧光反应和显色反应等鉴定方法外,还使用纸电泳检测及纸色谱、紫外吸收光谱^[24]、薄层色谱、高效液相色谱和凝胶电泳^[22]等手段对地龙及其制剂进行鉴别。近年来一些新兴的技术手段也应用于地龙类药材的鉴定,如李兰燕等^[9]利用X射线衍射 Fourier图谱鉴别获得了“广地龙”的标准X射线衍射 Fourier图谱及特征标记峰值,建立了“广地龙”药材鉴定的新方法;方铁铮等^[24]利用薄层扫描法建立了地龙及其注射液的指纹图谱,为“广地龙”药材及其制剂的质量控制提供了科学依据。

研究学者在不同地龙品质评价方面做了不少工作,取得了一些有价值的实验数据。如王光忠等^[25]用薄层色谱法和凝胶电泳法分别对“广地龙”、“沪地龙”和“土地龙”3种药材

进行了鉴别,发现“土地龙”不含琥珀酸,3种地龙的薄层谱图不仅可以作为药材品种鉴定的依据,还可用作判断药材内在质量的优劣。胡馨等^[26]采用紫外分光光度法,比较了各种“沪地龙”和“广地龙”中次黄嘌呤的质量分数,测定结果表明,二者中次黄嘌呤相差无几,故可将其作为质量控制指标。易八贤等^[22]发现赤子爱胜蚓和秉代环毛蚓两种蚯蚓及其不同部位的纤溶酶酶谱和酯酶酶谱有较大差异。有学者还发现不同产地的地龙含砷量差别很大,可达10~20倍,最高可达0.22 mg/g^[27]。

5 结语

随着地龙各类活性成分及药理作用的不断发现和证实,促使了人们对地龙进行更深入地研究。在科学技术不断更新的推动下,地龙规范化养殖相关方面的研究取得了一定进展。但是,也必须清楚地看到,其中仍然存在着许多亟待解决的问题,如野生药用资源不足,药材品种混杂,缺少标准化养殖、产地加工和炮制等技术的研究,地龙药材品质优劣参差不齐等问题。因此,必需加强这方面的研究,以提高地龙的生产加工水平,保证临床用药的安全、稳定和有效,充分发挥其在经济、社会和生态方面的巨大潜力。

References:

- [1] Yin S M, Chu Y P, Wu P. Experimental study on main pharmacological effects of the activity extracts of the earthworm [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(10): 926-928.
- [2] Zhu J Q. Progress of clinic usage of earthworm [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med* (现代中西医结合杂志), 2000, 9(3): 205.
- [3] Zhang Y H, Zhang T F, Wang C Q, et al. Study on the earthworm CaM-binding Protein (CaMBP) [J]. *Acta Sci Nat Univ Pekin* (北京大学学报:自然科学版), 1997, 33(6): 731.
- [4] Yu D J, Liu Y J, Chi R J, et al. Chinese medicinal material *Pheretima* [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 1993, 28(10): 594-596.
- [5] Chen P, Ye M X, Yan Y C, et al. Commodity identification and resource investigation of Chinese medicinal material *Pheretima* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1997, 28(8): 492-495.
- [6] Zhou T Y. *A New Technology of Cultivating Earthworm without Soil* (蚯蚓无土高效养殖新技术) [M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 2002.
- [7] Chen P, Fu J, Yan Y C, et al. Study on the herbals of earthworm [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 1997, 20(3): 158-160.
- [8] Xiao X Q. Biopsy and species identification of earthworm [J]. *Hunan J Tradit Chin Med* (湖南中医杂志), 2002, 18(4): 50.
- [9] Li L Y, Wang S C, Wu Y S, et al. Identification of *Pheretima aspergillum* (E. Perrier) by XRD Fourier [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2002, 24(5): 380-382.
- [10] Xu J Y, Lan Z H, Zeng X S, et al. Experimental study on artificial cultivation of *Pheretima aspergillum* (E. Perrier) [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 1983, 4: 14-18.
- [11] Kang X S, Cheng X, Huang W G. *A High Efficiency Technology of Earthworm Cultivation—Special Cultivation Golden Technology* (蚯蚓高效养殖技术—特种养殖点金术) [M]. Nanning: Guangxi Science and Technology Publishing House, 2002.
- [12] Liu X H, Ge F. Study on the influence factor of earthworm fibrinolytic enzymes activity [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2002, 27(6): 423-425.
- [13] Wang H Y, Guo S Y, Li L. The study and application of earthworm [J]. *Amino Acids Biotic Res* (氨基酸和生物资源), 2002, 24(4): 17-19.
- [14] Chen N N. The compose of internal phospholipid and the bio-

synthesis of platelet activating factor in the earthworm [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1992, 27(12): 886-890.

[15] Zhang Z X, He L M, Yu P L, et al. A preliminary study on terestrolumbrolysin and the eliminate method [J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生化药物杂志), 2001, 22(3): 112-113.

[16] Liu Y L, Li L, Wu H Y, et al. Comparison of two kinds of methods of collecting and preparing the earthworm [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2002, 37(2): 96-98.

[17] Lu Y H, Jin R C. Study on the identification of extractive character and clot-solution activity of eartworm fibrinolytic enzymes (EFE) [J]. *J Lanzhou Univ* (兰州大学学报), 1986 (2): 295.

[18] Feng S J. Experiences of the earthworm preparation [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 1999, 16 (5): 14-15.

[19] Liu H Z, Liu X M. My opinion about the earthworm preparation [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 1998, 9(5): 415.

[20] Jiang Y H, Liu M Y, Liu X J, et al. Determination of free amino acid in the earthworm [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2003, 10(2): 36-37.

[21] Zhang X, Peng G P, Wang Z Z. Determination of inosine in the earthworm [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2003, 26 (2): 103.

[22] Yi B X, Xu L S, Zeng Y Q, et al. Studies on the enzymes from different species earthworm and different parts of the earthworm [J]. *Pharm Biotechnol* (药物生物技术), 1999, 6 (3): 174-176.

[23] Zhao C G. Determination of microelement in the earthworm [J]. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1998, 1(9): 38.

[24] Fang T Z, Yang C P, Su W W. Study on the fingerprint spectrum of earthworm and its injection [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2002, 11(11): 813-815.

[25] Wang G Z, Hu D, Chen J B, et al. Analysis of the chemical contents of Chinese medicinal material *Pheretima* [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 1998, 21(3): 13.

[26] Hu X, Huang W H. Comparison and determination of hypoxanthine in different kinds of earthworms lived in areas of Shanghai and Guangdong [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1994, 16(1): 42-43.

[27] Shi J C. The As content in Chinese medicinal material *Pheretima* [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1981, 3(5): 17.

石杉碱甲的研究进展

张 磊, 万谦宏, 高文远

(天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072)

摘要: 石杉碱甲(huperzine A, Hup A)是来源于蕨类植物蛇足石杉的一种倍半萜生物碱, 为高效、高选择性、可逆性的乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂。Hup A 在治疗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)方面的显著疗效, 近年研究还证明 Hup A 有神经保护和预防化学武器的潜力, 引起世界各国药学工作者广泛关注和研究。现系统的综述石杉碱甲在药学研究各领域中的研究进展。

关键词: 石杉碱甲; 阿尔茨海默病; 乙酰胆碱酯酶抑制剂; 蛇足石杉; 神经保护

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2005)09-1422-05

Advances in study of hyperzine A

ZHANG Lei, WAN Qian-hong, GAO Wen-yuan

(College of Pharmaceutical Science and Biotechnology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Key words: huperzine A; Alzheimer's disease (AD); inhibitors of acetylcholinesterase; *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev.; neuroprotection

蛇足石杉 *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev. (千层塔) 有清热、除湿、消痰和止血等作用, 民间和临床运用时, 观察到病人伴随着不同程度的胆碱能副反应^[1], 并从中分得了 2 个生物碱, 即石杉碱甲(huperzine A, Hup A)和石杉碱乙。研究发现 Hup A 有明显增强记忆作用, 是一种可逆性胆碱酯酶抑制剂。本文对石杉碱甲的来源、合成、结构改造、药物分析、药理、毒理、药动学、剂型研究等方面进展进行系统的归纳和综述。

1 天然 Hup A 来源与提取分离

1.1 天然 Hup A 的分布: Hup A 主要来源于石杉科植物, 如: 蛇足石杉、华南马尾杉 *Phlegmariurus fordii* (Baker)

Ching、藤石松 *Lycopodium casuarimoides* (Spring) Holub 和与石杉科近缘植物小接筋草 *Lycopodium selago* L.^[2]。一般认为石杉科石杉属植物中 Hup A 的量最高, 但最近研究发现, 某些石杉科马尾杉属植物也含很高的 Hup A, 如柳杉叶马尾杉 *P. crutomerianus* (Maxim.) Ching 中的 Hup A(0.1916%) 远高于石杉属植物^[3]。蛇足石杉茎和叶中的 Hup A 较高, 根中较低^[4]。另外, 皱边石杉 *H. crispata* (Ching ex H. S. Kung) Ching 中 Hup A 也较高, 产于湖南桑植的皱边石杉中 Hup A 质量分数相对较高(0.065%), 不同季节 Hup A 质量分数变化不大^[5]。

1.2 Hup A 的提取分离: Hup A 可工业化的提取分离方法有