

刻的淘汰机制。

2.3 对企业实施 GMP 的情况加强监管:中药注射剂的特性决定了其产品质量控制技术的复杂性,属于高危品种。监管部门应对其生产过程中实施 GMP 的情况加强监管,对不按照 GMP 要求进行生产的企业进行严肃查处;并建立一系列抽查检验制度,对不合格产品进行销毁,杜绝其流入市场。另外,应对中药注射剂等高危品种制定专门的法律、法规进行重点监管,使中药注射剂的生产管理得到制度保证。

2.4 加强中药注射剂的上市后再评价,加速不良品种的淘汰工作:由于药品上市前临床评价的局限性,对批准上市后的药品进行再评价,已成国际惯例^[15],中药注射剂不良反应多发,安全隐患较大,应该对其进行重点监控,建立严格的标准来评价中药注射剂的安全性、有效性和稳定性。中药注射剂不良反应发生率最高的是过敏反应,但目前中药注射剂过敏反应评价方法尚不完善和存在诸多缺陷,因此应建立适合中药注射剂的过敏反应非临床评价方法^[10]。及时发现中药注射剂存在的问题,加速那些不良反应多,质量无法得到保证的品种退出市场。

2.5 中药注射剂使用单位应规范用药行为:中药注射剂使用单位应该加强本单位使用品种的管理,规范医护人员的用药行为,及时记录和上报不良反应,并组织相关领域专家编写药迅指导医护人员用药,经常与企业 and 兄弟单位保持联络,交流用药心得。另外要注重对医护人员的培训,提高他们的用药水平,减少用药差错的出现。

3 结语

中药注射剂是古老中医药与现代制药工业技术结合的产物,充分发挥了中药综合施治的特点,同时又克服了中药生物利用度低,起效慢的缺点。近年来中药注射剂临床应用强势增长便是最好的证明。中药注射剂从诞生至今只有短短的 60 多年时间,尽管存在不良反应多、质量不稳定等诸多不足,但不能因其出现的种种问题就否定其作用。相信随着技术的进步、研究的深入、监管的加强,中药注射剂的安全性问题会慢慢被解决,中药注射剂也会迎来美好的前景,为人类的健康事业做出更大的贡献。

参考文献:

- [1] 莫斌斌,姜文. 中药中注射剂不良反应的文献统计分析[J]. 中南药学, 2003, 3(3): 184.
- [2] 韩晔华,霍飞凤. 中药指纹图谱研究的某些进展与展望[J]. 色谱, 2008, 26(2): 142-152.
- [3] 周凡超,徐值灵,林育华. 从含量测定看中药注射剂[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(19): 1652-1655.
- [4] 杜国安,付志荣,陈世明,等. 中药注射剂不良反应的原因及预防对策[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(9): 928-929.
- [5] 邹莉,苏波. 清开灵注射液的不利反应[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(9): 574-575.
- [6] 宫涛,刘洋,张伯礼. 310 例双黄连注射剂不良反应分析[J]. 天津中医学院学报, 2003, 22(1): 49-50.
- [7] 尚云岗. 2007 年中药注射剂预增逾 25% [N]. 医药经济报, 2007-12-14(A4).
- [8] 张倩,金城,肖小河,等. 中药注射剂不良反应与质量波动早期预警方法的商建[J]. 中草药, 2009, 40(3): 337-340.
- [9] 刘平羽. 国外药品上市后再评价制度简介[J]. 上海医药, 2004, 25(5): 208-210.
- [10] 张玉生,史艳秋,王建华,等. 中药注射剂过敏反应非临床评价方法[J]. 中草药, 2009, 40(2): 313-315.

降香挥发油的研究进展

刘海燕¹,范玫玫^{1*},何明珍¹,张小娟¹,冯育林^{1,2},杨世林^{1,2}

(1. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心,江西 南昌 330006; 2. 江西中医学院,江西 南昌 330006)

摘要:挥发油是降香药材的主要活性成分,具有行气止痛、活血止血作用,临床上广泛用于冠心病的治疗,利用降香挥发油开发新剂型有很高的社会和经济价值。对降香挥发油化学成分、药理作用、提取工艺、质量研究及临床应用方面的研究进行了综述,对降香油的深入研究和应用提供参考。

关键词:降香挥发油;提取工艺;质量研究

中图分类号:R284.14

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)11-附3-03

Advances in studies on volatile oil from *Lignum Dalbergiae Odoriferae*

LIU Hai-yan¹, FAN Mei-mei¹, HE Ming-zhen¹, ZHANG Xiao-juan¹, FENG Yu-lin^{1,2}, YANG Shi-lin^{1,2}

(1. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China;

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

Key words: volatile oil from *Lignum Dalbergia Odoriferae*; extracting technology; quality research

收稿日期:2009-05-06

基金项目:国际科技合作项目(2006DFB330),江西省科技支撑计划项目(赣科发计字[2007]189号)

作者简介:刘海燕(1984—),女,江西人,研究实习员,主要从事中药新药研发方向。

Tel:(0791)7119650 E-mail:liuhy0795@sina.com.cn

* 通讯作者 范玫玫 Tel:(0791)7117101 E-mail:f_mei@163.com

降香为豆科植物降香檀 *Dalbergia odorifera* T. Chen 树干和根的干燥心材, 气香味淡稍苦, 烧之香气浓郁, 是一种具有行气止痛、活血止血作用的传统中药^[1], 其主要成分为挥发油、黄酮等。降香油常被作为原料, 用于制备“冠心丹参片”、“双香油软胶囊”等, 临床上广泛用于冠心病的治疗^[2]。降香挥发油含多种化合物, 其中绝大多数为橙花叔醇和氧化橙花叔醇。现化药理研究表明, 降香油可提高血小板 cAMP 水平, 具有抑制血栓形成的作用^[3]。利用降香挥发油开发研究新剂型有很高的社会和经济价值。本文对降香挥发油化学成分、药理作用、质量研究、临床应用等方面的研究进行综述, 对降香油的深入研究和应用提供科学依据。

1 化学成分

降香心材挥发油主要成分为萜类, 其中橙花叔醇 (nerolidol, 又称苦橙油醇) 及氧化橙花叔醇的量最多, 高达 45%~70%^[4]。另外, 还有 β -欧白芷内酯、 α -白檀油醇、1,8-二氢芳樟醇、广藿香醇、金合欢醇、 β -甜没药烯、反式- β -金合欢烯、1H-cyclopro[e]azulene, decahydro-1, 1, 7-trimethyl-4-methylene、杜松烯、 α -愈创木烯、 β -愈创木烯、2,4-二甲基-2,4-庚二烯醛、2,4-二甲基-2,6-庚二烯醛、4-甲基-4-羟基-环己酮、1,2,4-三甲基环己烷、香叶基丙酮、正十六烷酸乙酯等^[5~7]。

降香药材不同部位所提取的挥发油组成明显不同。毕和平等^[8]从降香檀叶中提取挥发油, 应用气相色谱-质谱联用技术分离鉴定了其中 21 个化合物, 占总量的 77.71%, 其主要成分是 2-甲氧基-4-乙烯基苯酚 (21.73%)、*n*-棕榈酸 (13.97%)、苯酚 (6.69%) 和苯甲基乙醇 (6.67%), 未检测出橙花叔醇和氧化橙花叔醇等, 显然与降香心材挥发油所含化学成分不同。

2 提取工艺

2.1 水蒸气蒸馏法: 水蒸气蒸馏法是提取挥发油最常采用的方法, 简单易行、成本低。但这种传统方法提取挥发油的得油率仅为 1.0%~1.2%。李奉勤等^[9]用正交试验法对降香挥发油的提取工艺进行优选, 以挥发油得率为指标, 选用 $L_9(3^4)$ 正交试验表, 考察影响挥发油收率的提取时间、浸泡时间、药材细度、加水量 4 个因素, 每个因素取 3 个水平。结果降香挥发油的最佳提取工艺为药材粗粉加入 8 倍量的水、浸泡 5 h、提取 16 h。利用此工艺提取降香挥发油的得油率大大提高, 可达 2.56%。

2.2 超临界流体萃取法: 超临界流体萃取 (supercritical fluid extraction) 技术是一种集溶剂萃取和蒸馏法的优点于一体的天然产物提取分离技术, 近年来已广泛应用于香精、香料、色素和油脂的萃取。国内已有多人运用超临界 CO_2 萃取技术对降香挥发油进行了提取研究^[10,11]。方法为将药材粉碎成粗粉, 装入超临界萃取罐中, 以压力为 25 MPa、温度为 35 $^{\circ}\text{C}$ 、流量为 22 L/h 的条件萃取 4 h; 以压力为 6.0 MPa, 温度为 45 $^{\circ}\text{C}$ 进行解析, 萃取出淡红棕色半透明的油状物即得。

与传统方法相比, 超临界 CO_2 萃取具有以下优点^[12]:

(1) 传统方法提取降香油的提取率为 1.0%~1.2%, 而用超

临界 CO_2 萃取降香油的萃取率高达 4.5%~5.0%, 萃取率大大提高。(2) 超临界 CO_2 萃取技术工艺操作简单, 自动化程度高, 各种萃取条件易于准确控制, 完成降香油提取仅需 4 h; 而传统方法操作繁琐, 提取条件不易准确控制, 完成操作需 9~16 h。(3) 超临界 CO_2 萃取技术比传统方法萃取得到的精油在品质上有所改善, 超临界 CO_2 萃取得到的精油为淡红棕色, 而传统方法得到的精油为淡棕黄色; 在超临界 CO_2 萃取操作过程中, 能够很方便地调节萃取条件和有选择性地萃取所需成分。(4) 超临界 CO_2 萃取的操作温度低, 不会影响热敏性物质的活性。

3 质量研究

3.1 薄层色谱鉴别: 蓝贤军^[13]用石油醚 (30~60 $^{\circ}\text{C}$) 浸渍提取降香挥发油, 以石油醚-醋酸乙酯 (20:3) 为展开剂, 1% 香草醛的 10% 硫酸乙醇溶液显色, 结果发现, 降香油及降香对照药材均显 4 个蓝紫色至紫红色斑点。韩静等^[19]研究进一步证明水提和超临界 CO_2 萃取降香油薄层色谱图中都有橙花叔醇斑点。

3.2 有效成分的测定

3.2.1 紫外分光光度法: 韩静等^[14]以甲醇为溶剂, 配置质量浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 的降香油溶液, 用紫外可见分光光度计进行测定, 结果水提和超临界 CO_2 提取香油分别在 212.4 nm、204.6 nm 波长处有最大吸收。

3.2.2 高效液相色谱法: 韩静等^[15]运用 HPLC 法对降香挥发油中橙花叔醇进行了测定, 结果水提和超临界 CO_2 提取降香油中橙花叔醇的质量分数分别为 21.19%、25.15%。梁汉明等^[16]采用 HPLC 法对不同产地的降香中橙花叔醇的量分别进行测定、比较。结果不同产地的降香中橙花叔醇的量存在显著性差异, 主产地的降香药材中橙花叔醇的量高于其他地区几十倍, 因此为保证降香质量, 在选择药材时应尽量选择海南 (0.67%) 和广东 (0.52%) 地区产的产品。

3.2.3 气相色谱法: 国内已有应用 GC 色谱法对降香挥发油进行研究的报道^[17,18]。郭晓玲等^[19]采用 GC 法对降香油中的有效成分橙花叔醇进行测定, 结果橙花叔醇的量为 26.1%。

3.3 GC-MS 分析: 据报道^[15], Sigma 公司的橙花叔醇对照品是顺式和反式混合溶液, 而降香油中只存在反式橙花叔醇。但由于顺式-橙花叔醇存在空间位阻, 在色谱柱上保留时间短于反式橙花叔醇。

降香油中氧化橙花叔醇峰与顺式-橙花叔醇极为相似, 所以常常被误认为顺式-橙花叔醇。由于氧化橙花叔醇与橙花叔醇性质极为相近, 很难得到氧化橙花叔醇的纯样, 因此其结构报道很少。匡荣仁等^[20]采用 GC-MS(HR) 和 GC-IR 法对氧化橙花叔醇的结构及其裂解方式进行了探索, 结果测得氧化橙花叔醇的分子式为 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$, 饱和度为 3, 结构式为四氢呋喃型。由于氧化橙花叔醇存在顺、反异构, 因此降香中氧化橙花叔醇至少有 4 种此类型非对映异构体。

4 药理作用

目前, 降香油的药理作用在国内外研究很少, 研究报道的主要有抗凝血作用和抗心肌缺血作用。

4.1 抗血凝:朱亮等^[3]研究发现,降香挥发油可明显抑制大鼠实验性血栓形成,明显提高孵育兔血小板 cAMP 的水平,对兔血浆纤溶酶活性有显著促进作用,提示有抗血栓作用。

4.2 抗心肌缺血:降香挥发油能抗心肌缺血和增加冠脉流量^[21]。王洪波等^[22]研究表明,降香油能显著恢复大鼠心电图的 ST 段偏移程度,明显改善由异丙肾上腺素诱发的急性心肌缺血,以及在抗血小板聚集方面有着显著的作用。

5 临床应用

降香油被广泛应用于心血管疾病的治疗^[23~27]。由丹参、三七、降香油组成的冠心丹参片是目前治疗冠心病应用比较广泛的中成药之一,有活血化瘀和理气止痛作用,适用于具有胸痛连及背痛、心痛、胸闷、气短、心悸等症状表现的冠心病心绞痛患者。降香油与苏合香油混合制成的双香软胶囊,用于心绞痛、心肌梗死等的治疗。目前,市场上已开发出含有降香油的复方制剂还有冠心丹参颗粒、胶囊、分散片、滴丸、微丸、软胶囊等制剂。

6 结语

降香挥发油的化学成分主要为橙花叔醇、氧化橙花叔醇及其含氧衍生物。但目前关于降香挥发油功效上的报道较少,对降香挥发油的研究仍然存在着一一些问题,如降香挥发油中有效成分及其药理作用机制未能揭示,尤其是降香油作为《中国药典》2005 年版收载品种“冠心丹参片”的组成原料,却没有降香油的质量标准来控制其质量,造成市场上的产品质量参差不齐,以上问题仍需更加深入的探索。

参考文献:

- [1] 中国药典[S]. 2005.
- [2] 李燕梅. 冠心丹参滴丸临床应用体会[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(5): 269.
- [3] 朱亮, 冷红文, 谭力伟, 等. 降香挥发油对血栓形成、血小板 cAMP 和血浆纤溶酶活性的影响[J]. 中成药, 1992, 14(4): 30-31.
- [4] 肖培根主编. 新编中药志[M]. 化学工业出版社, 2002.
- [5] Zhao Q, Guo J X, Zhang Y Y. Chemical and pharmacological research progress of Chinese drug [J]. J Chin Pharm Sci, 2000, 9(1): 1-5.
- [6] 瞿慧, 沙明. 中药降香研究进展[J]. 辽宁中医学院学报, 2003, 5(2): 90-91.
- [7] 郭丽萍, 王蕾, 廖华卫, 等. 降香 CO₂ 超临界萃取物的 GC-MS 分析[J]. 广东药学院学报, 2007, 23(1): 12-13.
- [8] 毕和平, 宋小平, 韩长日, 等. 降香檀叶挥发油成分的研究[J]. 中药材, 2004, 27(10): 733-735.
- [9] 李奉勤, 田志国, 史冬霞, 等. 正交试验探讨降香挥发油的最佳提取条件[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(4): 23-24.
- [10] 郭清泉, 宋启煌, 林淑英. 超临界 CO₂ 萃取降香叶中药有效成分及与水蒸气蒸馏法比较研究[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(4): 767-768.
- [11] 葛发欢, 林秀仙, 黄晓芬, 等. 复方丹参降香的超临界 CO₂ 萃取研究[J]. 中药材, 2001, 24(1): 46-48.
- [12] 袁超, 郭红祥, 张慧珍. 花椒挥发油研究进展[J]. 江西农业学报, 2008, 20(5): 32-33.
- [13] 蓝贤军. 降香挥发油薄层色谱鉴别[J]. 基层中药杂志, 2000, 14(2): 27.
- [14] 韩静, 唐星, 巴德纯. 降香挥发油的理化性质研究[J]. 中医药学刊, 2004, 22(7): 1292-1294.
- [15] 韩静, 唐星, 巴德纯. HPLC 法测定降香油中橙花叔醇的含量[J]. 中草药, 2004, 35(7): 824-825.
- [16] 梁汉明, 郭晓玲, 冯毅凡. HPLC 法测定不同产地降香中橙花叔醇的含量[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(3): 361-363.
- [17] 赵陆华, 刘艳华, 张问. 降香药材 GC 图谱的建立[J]. 中成药, 2002, 24(11): 825.
- [18] 胡茗, 王平, 王家成, 等. 气相色谱法测定降香挥发油中反式苦橙油醇的含量[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(12): 898-899.
- [19] 郭晓玲, 孟青, 冯毅凡, 等. GC 法测定降香油中橙花叔醇的含量[J]. 中成药, 2005, 27(3): 380-381.
- [20] 匡荣仁, 王复, 李桂贞. 降香中氧化苦橙油醇结构研究[J]. 中草药, 2004, 35(7): 736-737.
- [21] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上册. 上海: 人民出版社, 1997.
- [22] 王洪波, 梁晓光, 史克勇, 等. 双香油的处方筛选及双香油对心肌缺血的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(10): 663-667.
- [23] 张黎歌, 刘玉华, 朱杰, 等. 冠心丹参滴丸对改善老年性冠心病心绞痛的临床研究[J]. 中国社区医师, 2002, 2: 61.
- [24] 蔡中方. 冠心丹参滴丸治疗无症状性心肌缺血临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 10(5): 1028-1029.
- [25] 王凤莲, 刘晓方, 薛莉, 等. 冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛 60 例临床研究[J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 17(4): 1436-1437.
- [26] 王邦忠. 冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛 42 例疗效观察[J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 17(4): 2074-2078.
- [27] 王晓霞, 张炎. 冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛 49 例疗效观察[J]. 包头医学院学报, 2001, 18(1): 25-26.

具美白祛斑活性植物成分的研究进展

王颖异^{1,2}, 郭宝林^{1*}, 张立军²

(1. 中国医学科学院北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193; 2. 沈阳农业大学生物科学技术学院, 辽宁 沈阳 110161)

摘要:总结了近几年来发现的具有美白功能或具有潜在美白功能的天然植物成分, 根据结构分类, 从成分来源、美白机制、美白效果及可能产生的负面作用等几个方面进行详细介绍, 包括黄酮类、萜类衍生物、香豆素、二苯基庚烷类、皂苷类等化合物。

关键词:美白祛斑剂; 黄酮; 黑色素; 酪氨酸酶

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)11-附5-05

收稿日期: 2009-02-13

作者简介: 王颖异, 女, 内蒙古赤峰市人, 硕士研究生, 研究方向为天然药物化学。 E-mail: weiwozhonghua0905@126.com

* 通讯作者 郭宝林 Tel: (010)62899728 E-mail: guobaolin010@yahoo.com.cn