

大孔吸附树脂技术在中药化学研究中的应用

李 鹏¹, 彭修娟¹, 杨新杰²

(1.陕西国际商贸学院, 陕西 咸阳 712046; 2.成都中医药大学, 四川 成都 610075)

摘要:对近年来大孔吸附树脂技术在中药有效成分黄酮类化合物、生物碱类化合物、皂苷类化合物、酸类成分、多糖类成分及在中药复方纯化过程中的应用进展状况进行综述,并分析总结大孔树脂在应用过程中存在的树脂型号与质量、树脂安全性、树脂吸附及洗脱工艺、树脂的稳定性与再生等问题,为进一步的研究提供参考依据。

关键词:大孔吸附树脂;中药纯化;中药复方;综述

中图分类号:R284 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-2197(2010)02-0117-04

大孔吸附树脂(macroporous adsorption resins)是20世纪70年代末发展起来的一类有较好吸附性能的有机高聚物吸附剂,最早用于废水处理、化学工业、分析化学、临床检定和治疗等领域。近年来大孔吸附树脂技术在中药及中药复方化学成分中提取、分离纯化、制剂工艺改革、制剂质量分析等方面有了较广泛的应用研究,并显示其特殊的优势。随着聚酰胺—大孔树脂联用、澄清剂—大孔树脂联用、微滤膜技术等的使用,对药液进行的澄清为树脂吸附提供了可靠的预处理方法,使大孔吸附树脂在医药领域的应用更为广泛。下面就近年来大孔吸附树脂技术在中药及中药

复方纯化过程中的应用进展状况进行综述,为进一步的研究提供参考依据。

1 在中药有效成分分离纯化方面的应用

大孔吸附树脂在中药有效成分分离纯化方面有着广泛的应用。富集纯化分离的化学成分类型包括黄酮、生物碱、皂苷、酚酸、多糖、萜醌等,尤其在苷类成分的富集方面显示其独特的优势。

1.1 黄酮类化合物

黄酮类化合物为自然界分布较广的化学成分类型之一,在药理方面具有广泛的生物活性,尤其在心血管系统

- [12] 张洁尘,侯伟.皱纹研究的现状与进展.国际皮肤性病杂志[J].2007,33(1):39-41.
- [13] 杨斌,郝飞.皮肤光老化、活性氧簇与抗氧化剂[J].中国美容医学,2005,14(5):637-639.
- [14] 刘仲荣,张国威,阎国富,等.皮肤光老化皱纹形成机制及维A酸类药物的拮抗作用[J].中华劳动卫生职业病杂志,2003,21(5):384-385.
- [15] 夏济平,宋秀祖,毕志刚.紫外线对皮肤角质形成细胞和成纤维细胞产生MMP-1和MMP-3的影响[J].中国麻风皮肤病杂志,2006,22(1):11-13.
- [16] 涂秀英,黄敬耀,高书亮,等.二精灵抗皮肤衰老作用的药理实验研究[J].中国老年学杂志,2001,21(4):283-284.
- [17] 王红丽,吴铁,吴志华,等.丹参酮和维生素E抗皮肤衰老作用的比较研究[J].中国老年学杂志,2003,23(12):861-862.

- [18] 西部幸修.厚朴对光照性皮肤衰老的预防作用[J].国外医学·中医中药分册,2003,25(2):109.
- [19] 邵邻相.佛手和枸杞提取物对小鼠皮肤胶原蛋白、SOD含量及毛发生长的影响[J].中国中药杂志,2003,28(8):767-768.
- [20] 王红丽,吴铁,吴志华,等.人参皂甙抗皮肤衰老作用实验研究[J].广东药学院学报,2003,19(1):25-27.
- [21] 王曦,石钰,C.Viennet,等.黄芩甲苷对人皮肤成纤维细胞增殖和凋亡的影响[J].中华医学美容美容杂志,2006,12(2):93-97.
- [22] 程基焱,黄吉春,钟桂书,等.不同浓度雷公藤甲素对光老化皮肤成纤维细胞基质金属蛋白酶的影响[J].中国临床康复,2005,9(22):158-159.

(责任编辑:陈涌涛)

收稿日期:2009-11-30

作者简介:李鹏(1978-),女,陕西蓝田人,硕士,陕西国际商贸学院助教,研究方向为中药复方制剂。

方面。因此进行中药黄酮类成分的富集研究,对于提高中药制剂质量,提高临床疗效具有重要意义。

王刚等^[1]以静态饱和吸附量、动态吸附洗脱率为考察指标,比较了6种大孔树脂纯化菟丝子总黄酮的工艺;又以总黄酮和金丝桃苷含量为指标,对最佳树脂吸附工艺条件进行了筛选。结果显示,6种树脂中,HPD-100型树脂具有良好的吸附性能,可使提取物中总黄酮的含量达到30.31%。同样,涂琪顺等^[2]研究不同型号大孔树脂纯化半枝莲总黄酮的工艺条件及参数,结果表明,AB-8型树脂在最佳工艺条件下,总黄酮转移率为80%左右,纯度为60%左右。张国梅^[3]研究确立了以D301大孔树脂吸附,先以25倍上样量的水洗脱杂质,继以20倍量的50%乙醇洗脱的工艺参数,山楂总黄酮转移率接近90%。

为了减少样品对树脂的污染,延长树脂寿命,使其再生更容易。余丹妮等^[4]采用聚酰胺—大孔树脂联用富集益母草总黄酮。样品液先以聚酰胺吸附,水洗除杂,将除杂后的聚酰胺加于大孔吸附树脂柱顶部,以乙醇洗脱。结果显示,富集物总黄酮纯度可达23%,黄酮转移率为69%。高红宁等^[5]则采用微滤—大孔树脂法精制苦参中氧化苦参碱和苦参总黄酮,效果较好。

1.2 生物碱类化合物

生物碱类可用离子交换树脂分离,但酸、碱或盐类洗脱剂会造成后续分离的麻烦。大孔树脂吸附中药中碱类成分时,吸附作用随吸附对象结构的不同而有所差异,且易被有机溶剂洗脱。

刘韶等^[6]通过对8种不同类型的树脂分离纯化两面针中总生物碱进行的评价,结果显示,XDA-5型大孔吸附树脂对两面针中总生物碱具有较好的分离能力,纯化后总生物碱的纯度为33.25%,保留率达到90.15%。霍清等^[7]通过实验研究筛选适合分离纯化苦参碱的大孔吸附树脂并确立纯化工艺参数。结果显示,SP825型大孔吸附树脂用于苦参碱的分离纯化综合性能最好,解吸率达到81.65%;对苦参碱粗品进行提纯,收率达到27.59%。黄建明^[8]等采用大孔树脂吸附法提纯草乌生物碱,总固体中总生物碱含量由纯化前的1.23%提高到22.77%,纯度提高了近20倍,且生物碱的洗脱率达95%。

1.3 皂苷类化合物

近年来大孔吸附树脂用于皂苷类成分的分离纯化得到广泛的应用,利用弱极性的大孔树脂吸附后,很容易用水将糖类亲水性杂质成分洗脱下来,然后再用不同浓度乙醇进行梯度洗脱,从而达到富集纯化皂苷类成分的目的。

蔡雄等^[9]用大孔吸附树脂纯化人参总皂苷,将人参提取液上大孔树脂柱,用蒸馏水及50%乙醇依次洗脱,人参总皂苷富集于50%乙醇洗脱液中,洗脱率大于90%。纯化后总皂苷固体中人参总皂苷含量由14.9%提高至60.1%。

石忠峰^[10]研究黄芪总皂苷的大孔吸附树脂分离纯化工艺,实验表明黄芪提取物上AB-8树脂柱,以水和0.1%NaOH洗脱后,以80%乙醇洗脱,可使黄芪总皂苷的收率和质量分数达到较满意效果。徐先祥等^[11]应用大孔吸附树脂对牛膝总皂苷进行富集、纯化,牛膝醇提液上D101树脂,以水及30%~50%乙醇依次洗脱,牛膝总皂苷富集于50%乙醇洗脱液部分,洗脱率在58.42%以上。

1.4 酚酸类成分的分离纯化

姚干等^[12]对富集女贞子中齐墩果酸和熊果酸的树脂型号及纯化工艺进行研究,认为HPD-100树脂对齐墩果酸和熊果酸的吸附与解吸性能较好,产品中齐墩果酸、熊果酸的质量分数分别为25.21%、15.65%,转移率分别达98.64%、98.58%。李文兰等^[13]研究D101大孔吸附树脂分离纯化川芎中阿魏酸及总酚酸的工艺条件,结果显示,D101大孔吸附树脂对阿魏酸的转移率为96.3%,总酚酸洗脱率为96.7%。艾心灵等^[14]比较了8种大孔吸附树脂对烟草绿原酸的吸附分离性能,结果表明,XDA-1树脂对烟草绿原酸不仅吸附量大,而且解吸率高,适合烟草绿原酸的分离富集。

1.5 多糖类成分的纯化

黄申等^[15]研究LSA-5B、D4020、D201等9种不同型号大孔树脂的吸附率及解吸率,确定分离纯化甘草多糖的树脂类型,即LSA-5B型大孔树脂的吸附和解吸性能均较好,对甘草多糖的动态吸附率为56%,动态解吸率为99%。王世宇等^[16]考察了一型ZTC1+1天然澄清剂与大孔吸附树脂联用纯化香菇多糖的效果,结果显示,该方法不仅能显著提高香菇多糖的得率,又能缩短生产周期,减少有机溶剂的使用,降低成本,是一项值得推广的技术。

大孔树脂技术用于除去多糖中的蛋白质,为多糖的纯化提供了一种新的思路和方法。冯颖等^[17]通过对大孔吸附树脂去除无梗五加果粗多糖中蛋白的方法研究,筛选出HPD400作为去除无梗五加果粗多糖中蛋白的树脂,去除效率高,蛋白去除率达到89.37%,纯化后产品中多糖含量由原来的20.5%提高到83%。

2 在中药复方纯化中的应用

中药复方作为临床用药的主要形式,具有疗效好、毒性小等特点,然而,随着生活节奏的不断加快,传统用药形式已不能适用人们的用药习惯,因此,进行复方的纯化,提取其中的有效部位和有效成分,减少服用量,改善“粗、大、黑”落后现状已势在必行。

王翰斌等^[18]以丹酚酸B、阿魏酸和原儿茶醛总和为考核指标,对注射用冠心宁的工艺纯化条件及树脂类型进行筛选,确立了药液pH3.0,过D101大孔吸附树脂柱(上样量,药材重量:柱体积=1:2),4倍柱体积洗脱,3倍柱体积70%乙醇解析的最佳工艺。林慧彬等^[19]以小檗碱、栀子苷、

总生物碱含量的变化为评价指标,优选出 YWD-09D 大孔吸附树脂适合黄连解毒汤的精制。孙亮等^[20]研究 1300 大孔吸附树脂分离通窍鼻炎片中总皂苷、总黄酮的工艺条件与参数,结果表明,总黄酮与总皂苷富集于 30%乙醇和 70%乙醇洗脱液部位。

药对既可作为小复方用于临床,也可作为复方用药配伍的一种固定搭配形式。在临床配伍中具有重要意义。李燕燕等^[21]以有效成分葛根素和丹酚酸 B 的洗脱率和吸附量为评价指标,研究大孔树脂纯化葛根丹参药对水溶性有效成分的工艺条件,确定了 D-101-A 型大孔树脂吸附,3BV 水洗脱除杂,60%乙醇 3BV 解析洗脱的最佳工艺条件。任晓锋等^[22]以季铵总碱和盐酸小檗碱吸附量为指标,考察大孔吸附树脂分离纯化黄连、关黄柏中季铵总碱的工艺研究,通过正交实验确立了 AB-8 大孔吸附树脂分离纯化季铵总碱的最佳工艺条件,纯化后季铵总碱的纯度可达 90%。

3 存在的问题^[23]

综上所述,大孔吸附树脂技术作为适用范围比较广的一种中药化学成分纯化方法,在中药及复方有效成分的纯化富集方面显示其一定的优势。尽管如此,但由于大孔树脂纯化技术用于中药研究的应用时间相对较短,用于中药复方制剂的纯化还刚刚起步,相关基础研究比较薄弱,在实际应用中还存在一些问题。

3.1 树脂的型号和质量

采用大孔吸附树脂精制中药的关键在于保证应用的安全性、有效性、稳定性及可控性。应用大孔树脂分离纯化中药提取液,首先就应针对提取液中主要成分的理化性质选择树脂。目前国内用于分离、纯化中药提取液的树脂生产厂家和树脂型号较混乱,厂家提供给用户的有关树脂性能(极性、比表面积、孔径、孔度等)的参数不等,同一型号的树脂缺乏统一的标准,使得树脂的质量难以保证,给使用者的实际应用带来一定的盲目性,进而导致纯化结果的不理想。

3.2 树脂的安全性

市售的大孔吸附树脂一般含未聚合的单体、致孔剂(多为长碳链的脂肪醇类)等。这些物质混入制剂会对人体产生一定的危害,因此使用前必须经过预处理予以除去。目前各种型号的大孔树脂还基本没有药用标准,也没有药用标准的预处理方法,而在一般研究时,许多科研机构根本就没有去考虑大孔树脂有害物质残留问题。目前,文献报道的处理方法对处理的时间和处理程度的判断含糊不一,对预处理结果缺乏充分可信的考察指标,尤其是安全性指标。考虑到临床用药对制剂质量的严格要求,建议树脂生产厂在允许的情况下,为用户提供生产树脂所用的各种试剂的理化参数及其相关的检测手段,同时应提供前处

理的具体方法与目的,建立处理合格与否的评价指标与方法,以确保无有害物质引入到分离纯化后的成品中。

3.3 树脂吸附及洗脱工艺

应用大孔吸附树脂分离纯化中药成分时,上样液须用水溶解后滤过或者离心处理,否则影响吸附甚至引起树脂柱的堵塞。因此很多极性较小的成分在水溶液中析出而弃去,不溶性成分是不是可以舍去,大多数的研究者都未曾注意这个问题。笔者认为,不溶性成分是否全部为无效成分有必要做进一步探讨,或结合药理确定,或改变溶液性质(如 pH 值)增大溶解性等。

3.4 树脂的稳定性与再生

大孔吸附树脂是有机高分子聚合物,在使用过程中会因某些成分的不可逆吸附而老化,虽经再生处理,吸附能力也会降低,从而影响其对有效成分的吸附分离,并且在一定条件下或长期的使用过程中,树脂还可能发生降解而进入药液中产生二次污染,严重影响产品的安全性。因此,应加强对大孔树脂的再利用研究,建立大孔树脂再生处理工艺方法,建立评价再生树脂是否符合要求的指标与方法,说明树脂经多次反复再生后其纯化效果的一致性。

4 结语

总之,由于大孔树脂技术用于中药的纯化,尤其是中药复方的纯化分离起步较晚,加之中药或复方中成本本身的特殊性,及大孔树脂结构性质的多样性,今后,应在纯化树脂类型、工艺条件如树脂型号、料液的预处理、上柱药液浓度、药液 pH 值、药液盐浓度、上柱流速、树脂柱的径高比、吸附温度、洗脱液的种类、用量、流量等优化研究的同时,进一步加强大孔树脂基础研究工作,开展大孔吸附树脂纯化不同中药有效部位(化学成分类型)的特性规律研究,探讨各类成分在树脂上的吸附模型,加强工业生产上的中试放大试验研究等。

可以相信,随着各基础研究和应用研究的不断深入,大孔吸附树脂分离技术也将得到更好的发展,必然对中药现代化的进程起到积极的推进作用。

参考文献:

- [1] 王刚,杨松松,曹阳.大孔吸附树脂法富集菟丝子总黄酮的实验研究[J].中华中医药学刊,2007,25(9):1964-1965.
- [2] 涂琪顺,蔡光明,黄媛,等.大孔树脂分离纯化半枝莲总黄酮的研究[J].中南药学,2008,6(2):171-174.
- [3] 张国梅.大孔吸附树脂纯化山楂总黄酮的研究[J].中药材,2008,31(4):607-609.
- [4] 余丹妮,徐德生,冯怡,等.聚酰胺—大孔树脂联用富集益母草总黄酮[J].中国中药杂志,2008,33(3):264-268.
- [5] 高红宁,金万勤,郭立玮.微滤—大孔树脂法精制苦参中的氧化苦参碱和苦参总黄酮[J].西北药学杂志,2004,19(1):12.
- [6] 刘韶,章伟,雷鹏,等.大孔吸附树脂纯化两面针总生物碱.中国

- 中药杂志,2008,33(4):377-379.
- [7] 霍清,林强.SP825大孔吸附树脂分离提取苦参碱的研究.食品科学,2007,28(11):134-138.
- [8] 黄建明,郭济贤,陈万生,等.大孔树脂对草乌生物碱的吸附性能及提纯工艺[J].复旦学报:医学版,2003,30(3):267-269.
- [9] 蔡雄,刘中秋,王培训,等.大孔吸附树脂富集纯化人参总皂苷工艺[J].中成药,2001,23(9):631-633.
- [10] 石忠峰,陈蔚文,李卫民,等.大孔吸附树脂纯化黄芪总皂苷的研究[J].中草药,2005,36(9):1 322-1 324.
- [11] 徐先祥,孔树佳,何晓丽.大孔吸附树脂富集纯化牛膝总皂甙研究[J].中国药房,2006,17(5):396.
- [12] 姚干,何宗玉,闫光凡,等.大孔吸附树脂纯化女贞子中齐墩果酸和熊果酸的研究[J].中草药,2007,38(10):1498-1501.
- [13] 李文兰,范玉奇,季宇彬,等.大孔吸附树脂对川芎中阿魏酸及总酚酸的分离纯化[J].中国新药杂志,2007,16(9):701-704.
- [14] 艾心灵,王洪新,朱松.大孔树脂吸附分离烟草绿原酸的研究[J].天然产物研究与开发,2008,20:161-164.
- [15] 黄申,李炳奇,李红,等.大孔树脂吸附解吸甘草多糖效果的研究[J].时珍国医国药,2007,18(11):2620-2621.
- [16] 王世宇,廖婉,付超美. 型ZTC1+1天然澄清剂与大孔树脂联用在香菇多糖纯化中的作用 [J]. 中国药房,2007,18(18):1381-1383.
- [17] 冯颖,孟宪军,王建国,等.大孔吸附树脂法去除无梗五加果粗多糖中蛋白的研究[J].食品研究与发展,2008,29(5):43-46.
- [18] 王翰斌,薛健,陈航平,等.大孔吸附树脂纯化注射用冠心宁的工艺研究[J].中成药,2008,30(3):362-365.
- [19] 林慧彬,路宁,杨金平,等.大孔吸附树脂对黄连解毒汤的精制作用研究[J].中药材,2007,30(2):1296-1301.
- [20] 孙亮,汪涛,必鹤鸣.1300大孔吸附树脂分离通窍鼻炎片中总黄酮总皂苷的工艺研究[J].药学实践杂志,2007,25(4):215-218.
- [21] 李燕燕,王宏洁,杨健,等.大孔树脂纯化葛根丹参药对水溶性有效成分工艺研究 [J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(1):20-22.
- [22] 任晓锋,余婷婷,陈钧.大孔吸附树脂分离纯化黄连、关黄柏中季铵总碱的工艺研究[J].时珍国医国药,2008,19(4):949-951.
- [23] 刘鄂湖,鄢丹,蔡光明,等.大孔吸附树脂技术在中药中应用现存问题分析与探讨[J].中草药,2007,38(5):附3-附5.
- (责任编辑:王尚勇)

Progress in the Application of Macroporous Adsorption Resin in the Purification Process of the TCM

Li Peng¹, Peng Xiujuan¹, Yang Xinjie²

(1. Shanxi institute of international trade&commerce, Xianyang 712046, China;

2. Chengdu university of TCM, Chengdu 610075, China)

Abstract: This paper studies on the technology of Macroporous Adsorption Resins in the purification process of the TCM and it's Multiple Protections the inrecent years. Analysis and summarise the problems about Macroporous Adsorption Resins in the application process. Thus it paves the way for further study and application.

Key Words: Macroporous Adsorption Resins; Application; TCM Purification; Proprietary