

- metric synthesis to the transcriptional regulation of genes: in vivo and in vitro evolution of proteins [J]. *Adv Protein Chem*, 2000, 55(8):317.
- [10] Teck PL, Li CF, Hai YY. -Proline in an ionic liquid as an efficient and reusable catalyst for direct asymmetric aldol reactions [J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43(15): 8741.
- [11] Chandrasekhar S, Narsihmulu CH, Reddy NR, *et al.* Pd/CaCO<sub>3</sub> in liquid poly(ethylene glycol) (PEG): an easy and efficient recycle system for partial reduction of alkynes to cis-olefins under a hydrogen atmosphere [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(19): 4436.
- [12] Hayashi Y, Tsubo IW, Shoji M, *et al.* Application of high pressure, induced by water freezing, to the direct asymmetric aldol reaction [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(10): 4353.
- [13] Gruttadauria M, Riela SR, Meo PL, *et al.* Supported ionic liquid asymmetric catalysis. A new method for chiral catalysts recycling. The case of proline-catalyzed aldol reaction [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(20):6113.
- [14] Notz W, List B. Catalytic Asymmetric Synthesis of anti-1,2-Diols [J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122(6): 7386.
- [15] Kitazume T, Jiang ZJ, *et al.* Characterization of alpha 2,6-sialyltransferase cleavage by Alzheimer's beta-secretase (BACE1) [J]. *J Fluorine Chem*, 2003, 25(278):17.
- [16] Armando C, Direct catalytic asymmetric cross-aldol reactions in ionic liquid media [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(8):3949.
- [17] Storer RI, Macmillan C. An easy three step synthesis of perfluoroalkylated amphetamines [J]. *Tetrahedron*, 2004, 45(41): 7705.
- [18] Zheng YS, Mitchell AA. Asymmetric aldol reactions using catalytic (+) - proline: a new, economic and practical approach to a commonly employed C1-C6 keto-acid synthon of the epothilones [J]. *Tetrahedron*, 2004, 60(9):2091.
- [19] Pihko PM, Erkkila A. Glycosylation with 2'-thio-S-acetyl participation [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(41): 7601.
- [20] Szollosi G, Balaspiri L, Somlai, C, *et al.* Enantioselective direct aldol addition of acetone to aliphatic aldehydes [J]. *Chirality*, 2003, 15(90):6.
- [21] Darbre T, Machuqueiro M. Zinc-proline catalyzed pathway for the formation of sugars [J]. *Chem Commun*, 2003, 7(9):1090.
- [22] Tang Z, Yang ZH, Cun LF, *et al.* Small peptides catalyze highly enantioselective direct aldol reactions of aldehydes with hydroxyacetone: unprecedented regiocontrol in aqueous media [J]. *Org Lett*, 2004, 13(6): 2285.

收稿日期:2005-10-10

## 大孔树脂技术在中药研究中的应用概况

董珂(浙江医药高等专科学校,浙江宁波 315100)

**摘要** 查阅近年来文献,对大孔树脂的吸附原理,极性,优点及在中药提取工艺,含量测定中的应用概况进行评述,为大孔树脂在中药研究中的应用提供参考。

**关键词** 大孔吸附树脂;中药提取工艺;中药含量测定

**中图分类号**:R28

**文献标识码**:A

**文章编号**:1006-0111(2006)01-0013-04

大孔吸附树脂技术是近年来国内外新发展的处理技术,在医药领域特别是天然药物精制中广为应用,是提取分离中草药有效成分的一种有效方法。该工艺操作简便,成本较低,树脂可反复使用,适合工业生产。因此,它具有很强的推广应用价值,将对中药提取技术的跳跃式进步起到促进作用。

### 1 大孔树脂技术概述

**1.1 吸附原理** 大孔吸附树脂是一种具有多孔立体结构人工合成的聚合物吸附剂,是在离子交换剂和其它吸附剂应用基础上发展起来的一类新型树脂,为用于固体萃取而设计。树脂一般为小球状,直

径为 0.2~0.8mm 之间,是依靠它和被吸附的分子(吸附质)之间的范德华引力,通过它巨大的比表面物理吸附而进行的。合成吸附剂有大的比表面积和类似活性炭颗粒的内细孔结构,这些多孔特性使之从水溶液中有效的吸附有机化合物。与其它溶剂萃取技术相比用合成吸附萃取剂能减少溶剂的使用量和增加操作的安全性。

**1.2 大孔树脂的极性** 根据树脂的表面性质,大孔吸附树脂按其极性强弱,分为非极性、中极性和极性 3 类。

非极性吸附树脂是由偶极距很小的单体聚合制得的不带任何功能基,孔表疏水性较强,如由苯乙烯和乙烯苯缩合而成,故又称芳香族吸附树脂,因具有比较大的孔,适用于大分子物质的吸附,且洗脱性

良好,被吸附物可以容易地被洗脱下来。最适于由极性溶剂(如水)中吸附非极性物质。

中性吸附树脂是含酯基的吸附树脂,其表面兼有疏水和亲水两部分,既可由极性溶剂中吸附非极性物质,又可由非极性溶液中吸附极性物质。

极性与强极性树脂是指含酰胺基、氰基、酚羟基等含氮、氧、硫不同极性功能基的吸附树脂,该类树脂最适用于由非极性体系里分离极性物质。

**1.3 大孔吸附树脂的型号** 由于大孔吸附树脂的孔度、孔径、比表面积及构成类型不同而被分为许多型号,故性质各异,在应用时必须根据情况加以选择<sup>[1]</sup>。

树脂型号主要有:国外,美国 Rohm - Hass 公司生产的 XAD 系列和日本 organo 公司生产的 HP - 10、-20、-30、-40、-50(非极性),其他牌号吸附树脂还有:Parapet P - S、Parapet Q、Parapet R、Parapet S、Parapet N、Chromosorb 系列等;国内,主要有天津制胶厂的 D、D<sub>101</sub>(非极性)、D<sub>A</sub>、MD,南开大学 D 系列,上海试剂厂 101、102、401、402,南大化工厂 AB - 8(弱极性),上海医药工业研究所 SIP 系列等。

**1.4 优点** 实践表明,大孔树脂比其它天然吸附剂(或凝胶型树脂)具有较大的吸附能力,洗脱容易、机械强度高,抗污染能力强等优点。特别是其孔径和孔度大小、比表面积、极性等性能都可以人为控制调节,供任意选择,因此逐渐取代了活性炭和 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 等经典吸附剂,又补充了离子交换树脂的不足,和离子交换树脂不同,无机盐对吸附不仅没有影响,反而会使吸附量增大。因此用大孔吸附树脂时,不必考虑盐的存在。

大孔吸附树脂是一类不含离子交换基因交联聚合物。由于它具有交联立体结构,使其具有不溶于任何酸、碱、有机溶剂及加热不熔的特点,又因它的弹性结构,使其具有较高的机械稳定性,及它的较高交联度而使其产生抗化学性,所以在较严酷的条件下,大孔吸附树脂比凝胶树脂具有更高的物理及化学稳定性。

## 2 中药研究中的应用

**2.1 提取工艺中的应用** 目前大孔吸附树脂广泛应用于制药及天然植物中活性成分如皂苷、黄酮、内脂、生物碱等大分子化合物的提取分离。对人参皂苷、三七皂苷、绞股兰皂苷、薯蓣皂苷、甜菊皂苷、甘草甜素、银杏黄酮内脂,山楂黄酮、沙棘黄酮、葛根素、竹叶黄酮、黄芪皂苷、橙皮苷、淫羊藿黄酮、大豆异黄酮、茶多酚、洋地黄强心苷、麻黄精粉、柚苷、毛冬青黄酮苷、红豆杉生物碱、多种天然色素、中药复

方药物提取等以及生物化学制品的净化、分离、回收都有良好的效果,并在抗生素、维生素、氨基酸、蛋白质提纯,生化制药方面有很广泛的应用。

李守信等<sup>[2]</sup>采用 D101 型大孔树脂对金银花中的绿原酸进行富集,用紫外 - 可见分光光度法测定结果表明,提取物含量都在 45% 以上。该方法工艺简单、经济、安全。

邹节明等<sup>[3]</sup>以苦玄参提取物中的苦玄参苷 A、黄芩提取物中的黄芩苷和黄柏提取物中的总生物碱的含量为考察指标,选择适用于提取上述中药的皂苷类、黄酮类、总生物碱类有效部位的大孔吸附树脂型号,并通过吸附曲线、解吸曲线和 HPLC 图谱等技术方法评价树脂吸附与解吸工艺。结果表明,不同型号的大孔吸附树脂对中药有效部位的提取精制有较大差别。不同中药有效部位的提取精制对大孔吸附树脂型号有不同要求,不同型号的大孔吸附树脂对其的吸附与解吸能力存在较大差别,应从先进性、适用性、生产性以及经济性等方面予以综合评价,选择吸附与解吸效果均较好的适用树脂型号。

杜江等<sup>[4]</sup>采用 D<sub>3520</sub> 型大孔树脂提取黄褐毛忍冬总皂苷,皂苷提取率由原来的 3.50% 提高到 5.85%,皂苷纯度由原来的 31.78% 提高到 57.76%。

周永刚等<sup>[5]</sup>采用 SIP1905 型大孔树脂分离丹参中的丹酚酸,用毛细管电泳法测定含量,确定最佳的工艺条件。结果表明,丹酚酸 B 的吸附容量为 8.72mg/g,洗脱液为 4 倍量 20% 的乙醇。洗脱率为 96.28%,精制程度 251.82%。

张玲等<sup>[6]</sup>将黄芪水提醇沉的浓缩液,通过经处理的 D101 大孔吸附树脂,用不同浓度的乙醇进行梯度洗脱,UV 法跟踪检测。结果表明 70% 乙醇洗液中黄芪总皂苷的含量最高,可达到 70% 以上, D101 大孔吸附树脂可有效地分离提纯黄芪总皂苷。

魏英勤等<sup>[7]</sup>考察了利用 DA201 型大孔树脂分离纯化黄连季铵碱,黄连提取液在 DA201 大孔树脂上能完全吸附,20% 乙醇即可洗脱。可用作黄连季铵碱的分离纯化。

金鸣等<sup>[8]</sup>用 D - 4020 型非极性大孔树脂柱色谱法制备红花黄色素(SY)和羟基红花黄色素 A(HSYA)。结果表明,30% 和 10% 乙醇两洗脱液中所含 SY 和 HSYA 纯度分别为 92.4% 和 83.0%。本法适于大规模制备 SY 和 HSYA。

谢扬等<sup>[9]</sup>利用大孔树脂富集虎杖苷,着眼于虎杖苷提取分离的工业化生产要求,应用大孔树脂技术,以水和乙醇为溶媒,成功地将虎杖苷从虎杖中提取分离出来,产品纯度在 98% 以上,产率亦在 1.8%

以上,本工艺具有工业应用推广价值。

吕茂平等<sup>[10]</sup>根据栀子苷的结构特点与理化性质,选用4种不同型号大孔树脂分离环烯醚萜苷化合物栀子苷,将栀子粗提液置大孔树脂中吸附,并以水、70%乙醇分别洗脱,以HPLC法测定洗脱液中栀子苷含量。D301R、D396、D296和AB-8四种型号大孔树脂效果差异较大,D301R型大孔树脂用作栀子苷的分离效果较好。

崔九成等<sup>[11]</sup>采用D101型大孔树脂分离葛根中总黄酮,总黄酮平均得率为9.93%,收率高,成本低,操作简便,适宜大生产选用。

周萍等<sup>[12]</sup>选用AB-8型大孔树脂用于枸骨叶总皂苷的富集、纯化,取得满意结果。

黄雪松等<sup>[13]</sup>采用气相色谱法测定含量、以洗脱率、精制度为考察指标,研究D101大孔树脂吸附三裂叶蟛蜞菊倍半萜内酯A、B(WTA、WTB)的工艺条件及参数,通过大孔树脂吸附后,WTA和WTB的洗脱率达90%,50%乙醇洗脱部分中WTA和WTB的含量为总固物的4.01%~4.09%,结果表明,可以采用大孔树脂富集WTA和WTB。

皮文霞等<sup>[14]</sup>比较大孔树脂与活性炭富集山茱萸总苷的工艺条件及参数。以山茱萸总苷中主要有效成分莫诺苷及马钱素为考察指标,用HPLC法测定含量,以考察大孔树脂和活性炭富集山茱萸总苷的最佳工艺条件。结果表明,大孔树脂富集山茱萸总苷优于活性炭,前者对莫诺苷和马钱素的洗脱率约为96%,后者约为85%。故大孔树脂可作为相关制剂富集山茱萸总苷的首选。

刘中秋等<sup>[15]</sup>考察大孔树脂富集保和丸有效成分的最佳工艺条件。以保和丸中陈皮的主要成分橙皮苷富集程度为考察指标,结果表明,保和丸提取液上大孔树脂柱吸附30min后,先用100mL蒸馏水洗脱除去杂质,然后,采用100mL50%乙醇洗脱橙皮苷,洗脱率在95%以上。50%乙醇洗脱液干燥后总固物约为处方量的4%。此法可较好的富集保和丸中有效成分。

刘俊红等<sup>[16]</sup>采用乙酸乙酯萃取与WLD-3型大孔树脂(混合型)纯化两种方法分离提取补气养血颗粒中的淫羊藿苷,通过薄层层析进行定性鉴别。大孔树脂吸附法简便、快速、准确、重现性好,可作为该制剂的质控检测方法之一。

郭立玮等<sup>[17]</sup>将六味地黄水煎液,流经大孔树脂柱,以吸附精制药液中的有机小分子;而多糖类有效成分不能被树脂吸附,为保留多糖,将树脂柱流出液以超滤法截留多糖类成分。将提取物I、II、III合并即得六味地黄丸的精制提取物。

**2.2 含量测定中的应用** 在含量测定中,大孔树脂广泛应用于样品的预处理,通过大孔树脂的纯化后,给后续的测定工作带来方便,排除干扰。周茂勋等<sup>[18]</sup>用DA-201型大孔树脂处理纯化参芦饮,采用薄层鉴别的方法测定制剂中的人参皂苷含量,建立该方的质量标准。结果表明,大孔树脂纯化后的有效成分,用薄层鉴别时无干扰。

赵春香等<sup>[19]</sup>应用大孔树脂D-101分离骨质增生止痛液中淫羊藿苷,紫外分光光度法测定其含量,取得了满意的结果。

陈志才等<sup>[20]</sup>用大孔树脂纯化复方三七片,采用分光光度法测定其中主药三七总皂苷含量,方法准确可靠。

寿国香等<sup>[21]</sup>利用大孔树脂有效除去消炎灵软胶囊中的分散剂聚乙二醇400,解决了一般萃取法难以去除聚乙二醇400的问题,经树脂纯化处理后,样品净化,可用于含量测定;采用大孔树脂GDX104分离疏肝止痛片<sup>[22]</sup>(柴胡、白芍等)中芍药苷,并用薄层光密度法测定含量。

袁崇均等<sup>[23]</sup>采用D101型大孔树脂预处理金果榄药材,除去大部分水溶性杂质和部分脂溶性杂质,并测定其中的总内酯类成分青牛胆苦素等。

但大量植物类中药的多糖类成分及动物类(包括少量植物药)的多肽类成分在采用大孔树脂吸附技术时受到一定的限制。

### 3 树脂中有机溶剂残留物的检测

大孔吸附树脂在中药研制和生产中应用越来越广泛,为改变传统中药“大黑粗”形象起着重要的作用。但是树脂本身可能存在未聚合的单体、残余的致孔剂等有害的溶剂残留,可影响人们身体健康,必须对其残留物进行检测。

以D-101型大孔树脂为例,该树脂由苯乙烯、二乙烯苯及致孔剂悬浮聚合,最后去致孔剂而得。新购树脂可能含有未聚合的单体、致孔剂及分裂物等毒性成分,因此必须前处理。凌宁生等<sup>[24]</sup>用气相色谱法检测从动静两种状态处理树脂苯系列残留物。本实验所处理的树脂为考察D-101型大孔树脂正常使用中苯系列残留物的情况。结果表明,动态处理树脂较合理,药物提取物中未见有苯系列残留物,正常使用D-101型大孔树脂提取中药是安全可靠的。

D-101型大孔树脂中的苯乙烯、二乙烯苯等属于挥发性物质,在一定温度下易挥发,在水中溶解性差,但在乙醇等有机溶剂中溶解性好,故选用乙醇洗脱。用一定浓度的强酸、强碱溶液除去水溶性杂质,

也可把树脂中不牢固的结构破坏掉,以免被带入中药提取液中。这样经过乙醇,一定浓度的强酸、强碱去离子水处理后,再用乙醇上柱洗脱,洗脱液检测不到杂质峰,说明中药提取液是安全的。

AB-8型大孔树脂的聚合单体为苯乙烯,交联剂为二乙烯苯,致孔剂为烃类,李仙义等<sup>[25]</sup>采用顶空气相色谱法,对可能残留的正己烷、苯、甲苯、对二甲苯、邻二甲苯、苯乙烯及二乙烯苯进行检测。从检测结果可见,通过该树脂纯化的中药有效部位中检测不到7种有机溶剂,说明正常使用该树脂是安全的。

中药提取液经树脂柱洗脱处理后,如果药液中有苯系列残留物,由于其具有挥发性,在回收乙醇时基本上可将其从药液中回收。通常经树脂柱洗脱后的药液做成制剂时都要经浓缩、干燥等步骤,可除去挥发性杂质,因此制剂中几乎无苯系列残留物。

#### 4 结语

近年来大孔树脂作为一种有效的分离纯化手段,在中药有效成分的提取分离上得到运用,并取得了良好的效果。但大孔树脂吸附纯化理论尚在争论中,不少应用规律仍未完全清楚。随着有关基础研究的深入,应用范围的扩大,以及相关标准、法规的不断完善,该技术必将在中药研究方面发挥重要作用。

#### 参考文献:

- [1] 董方言. 现代实用中药新剂型新技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2001,403~405.
- [2] 李守信,张则平,张琳春,等. 金银花中绿原酸的大孔树脂法提取[J]. 山东医药工业,1997,16(5):42.
- [3] 邹节明,陆浩,何斌,等. 苦玄参、黄芩与黄柏的大孔树脂提取研究[J]. 中草药,2003,34(3):222.
- [4] 杜江,丁宁,贾先生. 大孔树脂吸附法在黄褐毛忍冬总皂苷提取中的应用研究[J]. 中国中药杂志,2001,26(10):685.
- [5] 周永刚,李翔,赵亮,等. 大孔树脂吸附法提取丹酚酸B的应用研究[J]. 药学实践杂志,2003,21(6):339.
- [6] 张玲. 大孔吸附树脂分离纯化黄芪总皂苷的研究[J]. 时珍国医国药,2004,15(8):483.
- [7] 魏英勤,房海燕,袁久容. 影响大孔树脂吸附黄连提取液的因素[J]. 中国药业,2003,12(2):62.
- [8] 金鸣,高子淳,李金荣. 大孔树脂柱色谱法制备红花黄色素和羟基红花黄色素A[J]. 中草药,2004,35(1):25.
- [9] 谢扬,刘瑞源,赵需. 利用大孔树脂富集虎杖甙[J]. 中药材,2004,27(2):132.
- [10] 吕茂平,乔庆彬,庞春燕. 大孔树脂对栀子苷分离效果的研究[J]. 中草药,2002,33(9):794.
- [11] 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.
- [12] 周萍,廖庆文,杨瑛. 大孔树脂富集构骨叶中总皂甙的研究[J]. 湖南中医杂志,2002,18(1):51.
- [13] 黄雪松,黄荣春. 大孔树脂富集三裂叶蟛蜞菊倍半萜内酯A和B的研究[J]. 中草药,2003,34(8):701.
- [14] 皮文霞,蔡宝昌,潘扬. 大孔树脂与活性炭富集山茱萸总皂苷的实验研究[J]. 中国中药杂志,2002,27(8):583.
- [15] 刘中秋,赖小平,吴燕红,等. 大孔树脂吸附法富集保和丸中橙皮苷的工艺研究[J]. 中成药,2001,23(8):550.
- [16] 刘俊红,王洪志. 应用大孔树脂吸附法测定补气养血颗粒剂中淫羊藿甙的鉴别实验[J]. 天津药学,1997,9(4):63.
- [17] 郭立玮,彭国平,王天山. 大孔树脂吸附与超滤联用对六味地黄丸中丹皮酚和马钱素含量的影响[J]. 南京中医药大学学报,1999,15(2):86.
- [18] 周茂勋,毛万青,朱宁岳. 参芦饮的质量标准研究[J]. 现代应用药学,1995,12(4):24.
- [19] 赵春香,于洪年,祁雪,等. 大孔树脂-紫外法测定骨质增生止痛液中淫羊藿甙的含量[J]. 中成药,1996,18(3):14.
- [20] 陈志才,张宗仁. 复方三七片质量标准的研究[J]. 中国民族民间医药杂志,1994,3(7):31.
- [21] 寿国香,吕归宝. 大孔树脂预分离-薄层光密度法测定消炎灵软胶囊中芍药甙的含量[J]. 中草药,1997,28(8):462.
- [22] 寿国香,吕归宝. 大孔树脂预分离-薄层光密度法测定舒肝止痛片中芍药甙含量[J]. 中草药,1994,25(11):573.
- [23] 袁崇钧,王筋,杨红,等. 大孔树脂-比色法测定金果榄中总内酯的含量[J]. 卫生职业教育,2002,20(4):94.
- [24] 凌宁生,刘志青,李林. 中药用D-101型大孔树脂苯系列残留物分析研究[J]. 中草药,2002,33(2):122.
- [25] 李仙义,袁海龙,刘玉波. 蕲麻提取物中大孔树脂残留物的顶空进样法分析研究[J]. 时珍国医国药,2004,15(8):484.

收稿日期:2005-07-11

## 关于收取稿件处理费的通知

本刊来稿收取稿件处理费,每篇20元。请作者在寄发稿件的同时将处理费通过邮局寄汇本刊(请勿在稿件中夹带现金),收款地址:上海市国和路325号药学实践杂志编辑部,邮编:200433。汇款单上请注明论文题目及第一作者姓名。