

芦荟提取物的制备工艺及其紫外吸收能力研究

任海祥, 史方超, 乔立业, 陆 峯, 苏 华 (南京军区总医院制剂科, 南京 210002)

[摘要] 目的 优选芦荟防晒成分最佳提取工艺。方法 采用紫外分光光度法检测芦荟提取液在波长 200~400 nm 各区间的紫外吸收率, 采用高效液相色谱法测定芦荟苷含量。分别以芦荟提取液紫外吸收率、芦荟苷提取量、浸膏得率为指标, 对超声波提取工艺进行单因素考察, 并采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选芦荟防晒成分提取工艺。结果 芦荟提取液在 UVA、UVB、UVC 波段内对紫外线有较强的吸收作用。芦荟提取液的最佳提取工艺为: 乙醇浓度 50%, 料液比 1:30, 超声时间 30 min, 超声温度 30 ℃。结论 芦荟提取液在紫外各区间均有较强吸光能力, 具有很好的广谱防晒能力。超声波提取法具有提取率高、时间短等优点, 可用于芦荟防晒成分的提取。

[关键词] 芦荟; 芦荟苷; 正交试验; 紫外辐射

[中图分类号] R284.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)06-0418-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.06.06

Study on extraction technology and ultraviolet absorption of sunscreen constituents from aloe

REN Hai-xiang, SHI Fang-chao, QIAO Li-ye, LU Yin, SU Hua (Department of Preparation Division Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, China)

[Abstract] **Objective** To optimize the extraction technology of aloe. **Methods** The samples were scanned from 200 to 400 nm by ultraviolet spectrophotometry, then the average ultraviolet absorption was calculated in UVC, UVB and UVA. The quantity of aloin was determined by HPLC. With ultraviolet absorption, aloin content and extraction rate as indexes, the single factor tests and orthogonal experimental design tests $L_9(3^4)$ were applied to investigate the influence of each factor during ultrasonic extraction. **Results** The extraction of aloe had strong UV absorption effect in the whole UV range. The optimal conditions for extracting were as follows: 50% ethanol concentration, 1:30 solid-liquid ration, 30 min and 30 ℃ ultrasound extraction. **Conclusion** The extraction of aloe had good ability of ultraviolet absorption and broad-spectrum sun protection. Ultrasonic wave extraction had high extraction yield and required short time which could be used to extract sunscreen formulation from aloe.

[Key words] aloe; aloin; orthogonal design; ultraviolet radiation(UVR)

中药材芦荟为百合科植物库拉索芦荟、好望角芦荟或其他同属近缘植物叶的液汁浓缩干燥物。库拉索芦荟习称老芦荟, 好望角芦荟习称新芦荟, 我国南部有栽培。中医认为芦荟性寒、味苦, 清肝热、通便, 用于便秘、小儿疳积惊风, 外治湿癣^[1]。近年来随着对芦荟植物研究的深入, 芦荟的应用价值逐渐被人们认识。应用现代科学的手段对芦荟中主要有效成分进行提取分离, 已发现芦荟中含有蒽醌类、多糖类等十几类化合物^[2]。研究表明, 芦荟是一种广谱天然防晒产物, 具有抗紫外线辐射损伤、抗氧化损伤、抗炎^[3]、防止皮肤癌等作用, 防晒的活性成分主要是以芦荟苷为主的多种羟基蒽醌类衍生物^[4]。目前国外已有芦荟系列产品上市^[5], 但芦荟苷的提取工艺及质量控制不详。为此, 本研究采用

超声波提取法制备芦荟提取液, 以多指标考察提取成分, 并以芦荟苷含量为考察指标进一步研究, 最终确定芦荟防晒成分的提取工艺, 为进一步制备复方中药防晒制剂打下基础。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 Agilent 1100 型高效液相色谱仪(四元泵、VWD 紫外检测器), KQ-250DB 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司), UV-1700 型紫外-可见分光光度计(岛津仪器苏州有限公司), AE240 电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司), FA1604S 分析天平(上海精密科学仪器有限公司), 密封型摇摆式粉碎机 CF-4A(浙江温岭创力药材器械厂)。

1.2 试剂 芦荟细粉(批号:121010, 南京同仁堂乐家老铺药事服务有限公司中药饮片厂), 经鉴定为

[作者简介] 任海祥(1966-), 男, 副主任药师. Tel: (025)80860166, E-mail: rhx1111@sina.com.cn.

百合科植物好望角芦荟叶的汁液浓缩干燥物,含量测定显示其芦荟苷含量达到《中华人民共和国药典2010年版》(一部)中对芦荟的各项要求。芦荟苷对照品(批号:110787-201206,中国药品生物制品检定所);甲醇为色谱纯;其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 芦荟的提取和浸膏得率的测定 将芦荟细粉放入60℃真空干燥箱内烘烤12h,采用超声波提取法。取0.5g芦荟细粉,置50ml容量瓶中,加20ml 50%乙醇,超声提取。细粉杂质很少无需过滤,超声后定容至50ml,精密吸取提取液1ml,定容到10ml容量瓶中制成各供试品液。

精密吸取提取液10ml,置已干燥恒重的蒸发皿

中,水浴挥干,放置烘箱中减压干燥2h至恒重,放入干燥器中30min后,称重,计算可得出浸膏得率。浸膏得率(%)=(浸膏的重量/药材的重量)×100%。

2.2 芦荟提取液的紫外吸收 取芦荟供试品液1ml,用50%乙醇定容至25ml,以50%乙醇为空白,在200~400nm范围内进行扫描,确定各波长下的透光率。分别计算UVC(200~280nm),UVB(280~320nm),UVA(320~400nm)各区间平均吸光度值。

2.3 芦荟苷的含量测定^{16]}

2.3.1 色谱条件的选择^{7,8]} 色谱柱:Lichrospher柱(4.6mm×250mm,5μm);流动相:甲醇-水(50:50),流速1ml/min,检测波长359nm,柱温25℃,样品溶液过0.45μm微孔滤膜,进样10μl(图1)。

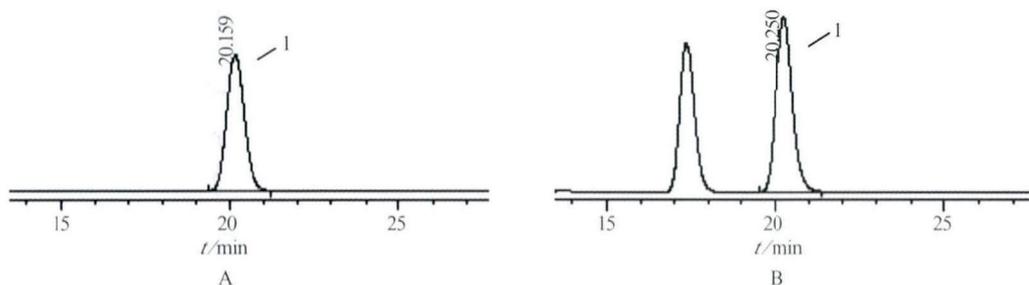


图1 芦荟苷HPLC图

A-芦荟苷对照品;B-芦荟提取液供试品;1-芦荟苷

2.3.2 对照品溶液的制备 精密称取芦荟苷对照品24.03mg,置于50ml量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,作为对照品储备液。精密量取储备液2ml,置10ml量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得对照品溶液(含芦荟苷96.12μg/ml)。

2.3.3 供试品溶液的制备 样品溶液的制备:精密称取本品(药材)0.03g,置50ml容量瓶中,加50%乙醇20ml,30℃超声提取10min,冷却至室温后用50%乙醇定容至刻度,摇匀,微孔滤膜过滤,取续滤液作为供试品溶液。

2.3.4 线性关系考察 精密吸取0.4806mg/ml的芦荟苷对照品储备液0.5、1.0、2.0、4.0、8.0ml,用甲醇定容到10ml。经0.45μm的微孔滤膜滤过,分别精密吸取10μl,注入高效液相色谱仪,按“2.3.1”项下方法进行测定,以对照品进样量为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归,得到回归方程 $Y = 13359X + 0.0809$ ($r = 1, n = 5$)。结果表明芦荟苷进样量在0.0257~0.4127g范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.3.5 精密度试验 取“2.3.2”项下的芦荟苷对

照品溶液,按上述色谱条件连续进样5次,芦荟苷峰面积的RSD为0.38%。结果表明该方法的精密度良好。

2.3.6 重复性试验 取同一批号下的样品5份,按“2.3.3”项下供试品溶液的制备方法进行测定,芦荟苷平均含量为200.98mg/g,其含量的RSD为0.35%。结果表明该法重复性良好。

2.3.7 稳定性试验 按“2.3.3”项下制备方法,分别在上述测定条件下进行测定峰面积,分别在0、2、4、6、8h进样10μl,记录芦荟苷峰面积,RSD为1.66%。结果表明供试品溶液在8h内稳定性良好,符合实验需要。

2.3.8 加样回收率试验 精密称取芦荟苷对照品24.03mg,置于50ml量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,作为储备液。精密称取芦荟细粉0.015g,共6份,分别置于50ml量瓶中,精密加入储备液5ml,按“2.3.3”项下方法制备即得。精密吸取上述供试液各10μl注入色谱仪,测定含量,平均加样回收率为98.8%,RSD为3.9%($n = 6$)。

2.4 单因素对芦荟提取液吸光度值及芦荟苷含量

的影响

2.4.1 乙醇浓度 以水和乙醇作为提取溶剂。在料液比 1:20 下,超声时间 30 min,超声温度 30 ℃,考察不同乙醇浓度对芦荟苷提取液吸光度值及芦荟苷含量的影响。结果见图 2、图 3。

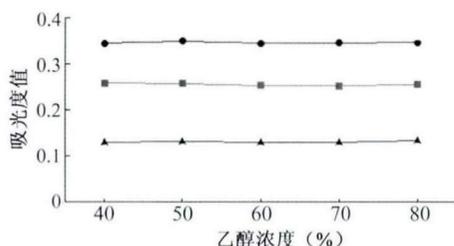


图 2 乙醇浓度对芦荟提取液紫外吸收的影响
—▲—UVA; —■—UVB; —●—UVC

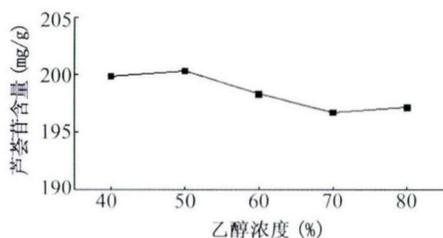


图 3 乙醇浓度对芦荟苷含量的影响

由图 2 可知,在不同乙醇浓度下,芦荟提取液在各区间的紫外平均吸光度值基本差不多,在以 50% 浓度下为最高,紫外辐射 $UVR = UVA + UVB + UVC = 0.741 (n = 3)$ 。由图 3 所示,芦荟苷的提取率在 40% ~ 50% 范围内变化不大,在 50% ~ 80% 随乙醇浓度的升高反而有所降低。以 50% 乙醇浓度时为最高,芦荟苷的含量为 200.307 mg/g ($n = 3$),因此选择 50% 乙醇浓度。

2.4.2 料液比 以乙醇浓度 50%,超声时间 30 min,超声温度 30 ℃,考察乙醇浓度对芦荟提取液紫外吸收及其芦荟苷的含量的影响,结果见图 4、图 5。

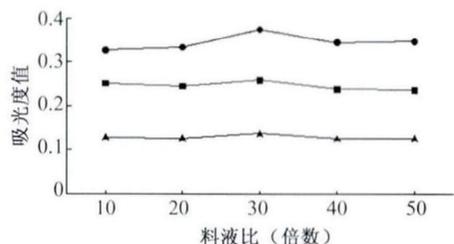


图 4 料液比对芦荟提取液紫外吸收的影响
—▲—UVA; —■—UVB; —●—UVC

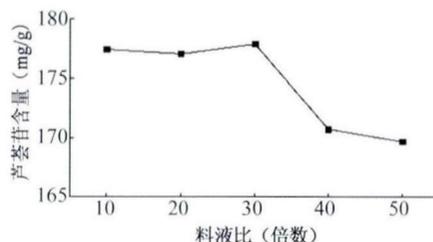


图 5 料液比对芦荟苷含量的影响

由图 4 可知,在料液比 1:30 条件下,紫外平均吸光度值相对最高, $UVR = 0.756 (n = 3)$,而其他 4 个条件下的紫外平均吸光度值基本相同。由图 5 所示,随着溶剂量的增加,在料液比 1:10 到 1:30 之间芦荟苷的含量先降低后升高;当溶剂量超过 30 倍量时,芦荟苷含量随着溶剂量的增加反而有所降低。随着料液比的增大,后期处理工序难度增加,生产成本增高,因此料液比不宜超过 1:30。故选择料液比 1:30,此时芦荟苷含量最高,为 177.863 mg/g ($n = 3$)。

2.4.3 超声时间 提取时间决定着生产周期,因此它是生产工艺研究中一个十分重要的考察因素。固定溶剂 50% 乙醇,料液比 1:30,超声温度 30 ℃,考察超声时间对芦荟提取液紫外吸收及其芦荟苷的含量的影响,结果见图 6、图 7。

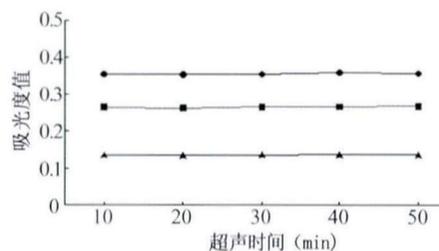


图 6 超声时间对芦荟提取液紫外吸收的影响
—▲—UVA; —■—UVB; —●—UVC

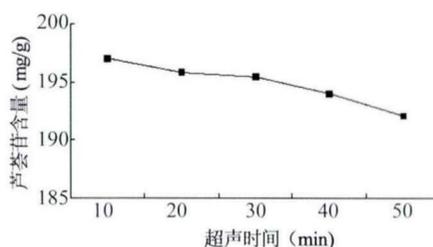


图 7 超声时间对芦荟苷含量的影响

由图 6 所示,其各超声时间下紫外平均吸光度值基本差不多。由图 7 可知,在 10 min 左右芦荟

苷的提取率最高,为 197.032 mg/g($n=3$)。超过 10 min 后,芦荟苷含量反而下降,超声时间过长可能使芦荟苷受到破坏。

2.4.4 超声温度 一般来说,温度越高,分子热运动就越激烈,使溶剂和提取物分子间的传递加速,有利于目标产物的溶出,有效成分提取率就越高。

笔者以固定溶剂 50% 乙醇,料液比 1:30,超声时间 10 min,考察超声温度对芦荟提取液紫外吸收及芦荟苷的含量的影响,结果见图 8、图 9。

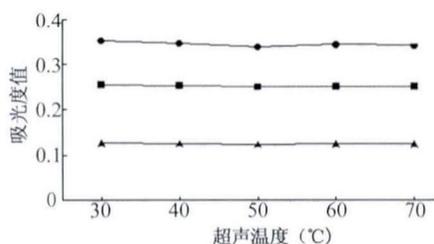


图 8 超声温度对芦荟提取液紫外吸收的影响

—▲—UVA;—■—UVB;—●—UVC

由图 8 所示,30 °C 时紫外平均吸光度值略高, UVR = 0.734 ($n=3$), 其各超声时间基本差不多。由图 9 可知,芦荟苷在 30 ~ 40 °C 之间含量差异不大,而

当温度进一步升高时,易引起芦荟苷结构的破坏和生物活性丧失,其含量反而略有下降。因此,选择超声温度 40 °C,芦荟苷含量为 193.116 mg/g ($n=3$)。

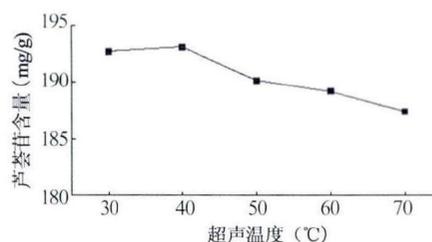


图 9 超声温度对芦荟苷含量的影响

2.5 正交试验考察 根据“2.4”项下结果,超声波提取法中主要影响因素为溶剂的乙醇浓度(A)、料液比(B)、超声时间(C)、超声温度(D)4个因素。以四因素三水平建立因素水平表1,并依此设计 $L_9(3^4)$ 正交表进行正交试验,详见表1、表2。

表 1 提取芦荟苷影响因素与水平

水平	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D
1	40%	1:10	10 min	30 °C
2	50%	1:20	20 min	40 °C
3	60%	1:30	30 min	50 °C

表 2 提取芦荟苷的正交试验结果

试验号	A	B	C	D	UVC	UVB	UVA	UVR	浸膏得率(%)	芦荟苷含量(mg/g)
1	1	1	1	1	0.572	0.387	0.204	1.163	37.50	198.52
2	1	2	2	2	0.577	0.402	0.209	1.188	39.30	193.89
3	1	3	3	3	0.588	0.441	0.223	1.252	40.40	194.81
4	2	1	2	3	0.606	0.449	0.227	1.282	36.50	191.30
5	2	2	3	1	0.569	0.387	0.203	1.159	38.90	193.51
6	2	3	1	2	0.595	0.441	0.226	1.262	39.70	195.32
7	3	1	3	2	0.589	0.416	0.220	1.225	37.60	197.09
8	3	2	1	3	0.596	0.424	0.195	1.215	39.40	193.26
9	3	3	2	1	0.575	0.379	0.204	1.158	40.30	191.81
UVR	K1	1.201	1.223	1.213	1.160					
	K2	1.234	1.187	1.209	1.225					
	K3	1.199	1.224	1.212	1.250					
	R	0.035	0.037	0.004	0.090					
浸膏	K1	39.07	37.20	38.87	38.90					
得率	K2	38.37	39.20	38.70	38.87					
	K3	39.10	40.13	38.97	38.77					
	R	0.73	2.93	0.27	0.13					
芦荟苷	K1	195.74	195.64	195.70	194.61					
含量	K2	193.38	193.55	192.33	195.43					
	K3	194.05	193.98	195.14	193.13					
	R	2.36	2.08	3.37	2.31					

由表 3 芦荟紫外吸收方差分析所示,从极差 R 的大小可知, $D > A > B > C$, 影响芦荟紫外吸收的

主次因素顺序为超声温度 > 乙醇浓度 > 料液比 > 超声时间, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。由表 4

芦荟浸膏得率的方差分析所示,从极差 R 的大小可知, $B > A > C > D$, 影响芦荟浸膏得率的主次因素顺序为料液比 $>$ 乙醇浓度 $>$ 超声时间 $>$ 超声温度, 其中乙醇浓度和料液比两项差异有显著性 ($P < 0.05$), 最佳提取条件为 $A_2B_3C_3D_1$ 。由表5芦荟苷正交试验方差分析所示,从极差 R 的大小可知, $C > A > D > B$, 影响芦荟苷含量的主次因素顺序为超声时间 $>$ 乙醇浓度 $>$ 超声温度 $>$ 料液比, 各因素均无显著性差异 ($P > 0.05$)。综合上述结果, 最佳提取条件为 $A_2B_3C_3D_1$ 。

表3 芦荟紫外吸收方差分析

方差来源	离差平方和	自由度	R	P
A	0.028	2	3.111	> 0.05
B	0.01	2	1.111	> 0.05
C(误差)	0.009	2	1	
D	0.05	2	5.556	> 0.05

表4 芦荟浸膏得率方差分析

方差来源	离差平方和	自由度	R	P
A	1.029	2	35.483	< 0.05
B	13.476	2	464.69	< 0.05
C	0.109	2	3.759	> 0.05
D(误差)	0.029	2	1	

表5 芦荟苷提取方差分析

方差来源	离差平方和	自由度	R	P
A	8.895	2	1.221	> 0.05
B(误差)	7.29	2	1	
C	19.53	2	2.68	> 0.05
D	8.209	2	1.127	> 0.05

2.6 最佳工艺验证试验考察 为考察上述优选提取工艺的稳定性, 取芦荟 0.5 g 置 50 ml 的容量瓶中, 加入 50% 的乙醇 15 ml, 超声提取 30 min, 超声温度 30℃。在最佳工艺条件重复实验 3 次, 分别测定其紫外吸收度、芦荟提取液浸膏得率、芦荟苷含量, 取平均值, 由表6结果可知, 芦荟药材中芦荟苷的 UVR 达到 1.188, 浸膏得率为 40.64%, 芦荟苷含量为 200.98 mg/g, 该提取工艺稳定、提取率高。

表6 优选提取工艺验证实验结果

实验号	紫外吸收度 (UVR)	浸膏得率 (%)	芦荟苷含量 (mg/g)
1	1.202	41.22	201.48
2	1.172	39.81	200.57
3	1.189	40.89	200.88
平均值	1.188	40.64	200.98
RSD (%)	1.26	1.81	0.23

3 讨论

3.1 提取方法的确定 中药提取方法一般有回流法、微波法、超声波提取法等^[9]。经本研究证实, 超声波法具有提取时间短、操作简单、能避免高温对提取成分的影响等优点, 最终采用超声波提取法制备芦荟提取液。

3.2 单因素对芦荟苷提取量的影响 超声波法提取过程中有多种影响因素, 本研究主要考察乙醇浓度、料液比、超声时间、超声温度 4 种因素对芦荟提取液的紫外吸收及芦荟苷含量所产生的影响。在单因素实验中, 通过紫外分光光度法测定, 其吸光度值变化不大, 而芦荟苷含量都有一定变化, 说明芦荟中起紫外吸收作用的不仅仅是芦荟苷, 还有其他成分。据其他文献表明^[10,11], 芦荟中含有许多蒽醌类及其苷类, 如: 芦荟苷、芦荟大黄素、大黄素、大黄酸、大黄酚葡萄糖苷等, 这些物质都有一定的紫外吸收能力, 所以紫外测定的结果不是单一组分的芦荟苷。

3.3 确定最优提取方法 紫外线通常由 90% 以上的长波紫外线 UVA 和 10% 以下的中波紫外线 UVB 构成^[12,13], UVB 对皮肤作用能力最强, 能使皮肤表皮细胞内的核酸或蛋白质变性, 引起皮肤红斑反应、DNA 损伤和免疫抑制。UVA 会氧化表皮中的黑色素而直接晒黑皮肤, 其穿透力强, 作用缓慢、持久, 有累积性, 可增加 UVB 对皮肤的损害。随着环境的恶化, 大气臭氧层遭破坏, 原本能被臭氧层完全吸收的短波紫外线 UVC 也越来越多地到达地面, 加剧了紫外线对人体皮肤的损害。本研究在紫外吸收实验中采用紫外线 UVR (波长 200 ~ 400 nm) 作为指标, 对芦荟提取物的紫外各区间进行紫外吸收度的考察。但在正交试验结果分析中, 由于紫外平均吸光度值 UVR 数值偏小, 而浸膏得率和芦荟苷含量的数值较大, 将它们综合在一起进行方差分析并不合理。因此, 笔者分别对其方差分析。结果表明, 芦荟提取液紫外方差分析和芦荟苷提取方差分析的各考察因素均无显著差异, 这可能与芦荟中防晒成分复杂以及芦荟苷对光热的稳定性较差有关。但是考虑到两者的单因素实验考察的最优条件基本一致, 结合芦荟浸膏得率方差分析, 可确定最优提取方法: 称取适量芦荟细粉, 加入 30 倍量的 50% 乙醇, 超声温度 30℃, 超声 30 min。提取的芦荟苷含量可达 200.98 mg/g。

本研究对芦荟防晒成分提取物进行了详细分析, 对开发芦荟有关防晒产品有一定参考价值, 为今

后开发防晒中药复方剂型提供实验基础。

【参考文献】

[1] 王 莲,吕 方,张荣泉.植物芦荟的化学成分、药理作用及应用的研究进展[J].天津药学,2009,21(2):63-65.
[2] 徐文广,林 佳,魏艳芳.芦荟中芦荟苷的提取分离[J].企业技术开发,2011,30(12):34-36.
[3] Wozniak A, Paducj R. Aloe vera extract activity on human corneal cells. Pharm Biol[J]. 2012,50(2):147-154.
[4] 张翠利,李 锐,李 钦.芦荟中芦荟苷提取工艺研究[J].亚太传统医药,2010,6(8):25-27.
[5] 万金志,徐新军,钟佳胜,等.国外芦荟药品研究开发现状与趋势[J].今日药学,2013,23(1):59-62.
[6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典2010年版(一部)[S].北京:中国医药科技出版社,282-283.
[7] 刘玉魁,赵作连,郭迎霞.高效液相色谱法测定好望角芦荟中

芦荟苷的含量[J].中国医院用药评价与分析,2008,12(8):921-922.
[8] 牛其云,郭 萍,张莲玉.高效液相色谱法测定复方芦荟胶囊中芦荟苷的含量[J].解放军药学报,2011,27(3):244-245.
[9] 潘 虹,焦玉国,林颖慧.芦荟苷提取方法及稳定性研究[J].中央民族大学学报(自然科学版),2008,17(2):52-57.
[10] 姚立华,何国庆,陈启和.芦荟活性成分的生物学作用研究进展[J].科技通报,2007,23(6):812-815.
[11] 张吴琼,陈红杰,李郦芸,等.芦荟蒽醌类化合物的生物学功效[J].吉林医药学院学报,2013,34(1):52-55.
[12] 袁李梅,邓丹琪.防晒剂的特性及应用[J].皮肤病与性病,2009,31(2):20-23.
[13] 李 敏,骆 丹.防晒霜的应用和评价[J].国际皮肤性病杂志,2007,33(2):80-82.

[收稿日期]2013-08-11

[修回日期]2013-10-18

(上接第404页)

[20] Patterson DM, Zweifel M, Middleton MR, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic evaluation of the vascular - disrupting agent OXi4503 in patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(5): 1415.
[21] Madlambayan GJ, Meacham AM, Hosaka K, et al. Leukemia regression by vascular disruption and antiangiogenic therapy[J]. Blood, 2010, 116(9): 1539.
[22] Flynn BL, Gill GS, Grobelny DW, et al. Discovery of 7-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-3-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)benzo[b]furan (BNC105), a tubulin polymerization inhibitor with potent antiproliferative and tumor vascular disrupting properties[J]. J Med Chem, 2011, 54(17): 6014.
[23] Kremmidiotis G, Leske AF, Lavranos TC, et al. BNC105: a novel tubulin polymerization inhibitor that selectively disrupts tumor vasculature and displays single-agent antitumor efficacy[J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(6): 1562.
[24] Rischin D, Bibby DC, Chong G, et al. Clinical, pharmacodynamic, and pharmacokinetic evaluation of BNC105P: a phase I trial of a novel vascular disrupting agent and inhibitor of cancer cell proliferation[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(15): 5152.
[25] Sirisoma N, Kasibhatla S, Pervin A, et al. Discovery of 2-chloro-N-(4-methoxyphenyl)-N-methylquinazolin-4-amine (EP128265, MPI-0441138) as a potent inducer of apoptosis with high in vivo activity[J]. J Med Chem, 2008, 51(15): 4771.
[26] Sirisoma N, Pervin A, Zhang H, et al. Discovery of N-(4-methoxyphenyl)-N,2-dimethylquinazolin-4-amine, a potent apoptosis inducer and efficacious anticancer agent with high blood brain barrier penetration[J]. J Med Chem, 2009, 52(8): 2341.
[27] Kasibhatla S, Baichwal V, Cai SX, et al. MPC-6827: a small-molecule inhibitor of microtubule formation that is not a substrate for multidrug resistance pumps[J]. Cancer Res, 2007, 67(12): 5865.

[28] Tsimberidou AM, Akerley W, Schabel MC, et al. Phase I clinical trial of MPC-6827 (Azixa), a microtubule destabilizing agent, in patients with advanced cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(12): 3410.
[29] Kemnitzer W, Drewe J, Jiang S, et al. Discovery of 4-aryl-4H-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based high-throughput screening assay. 1. Structure - activity relationships of the 4-aryl group[J]. J Med Chem, 2004, 47(25): 6299.
[30] Kemnitzer W, Kasibhatla S, Jiang S, et al. Discovery of 4-aryl-4H-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell - and caspase-based high-throughput screening assay. 2. Structure-activity relationships of the 7- and 5-, 6-, 8-positions[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15(21): 4745.
[31] Read WL, Rosen P, Lee P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic results of a 4-hr iv administration phase I study with EPC2407, a novel vascular disrupting agent[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15Suppl): 3569.
[32] Fox E, Maris JM, Widemann BC, et al. A phase I study of ABT-751, an orally bioavailable tubulin inhibitor, administered daily for 21 days every 28 days in pediatric patients with solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(4): 1111.
[33] Burns CJ, Fantino E, Phillips ID, et al. CYT997: a novel orally active tubulin polymerization inhibitor with potent cytotoxic and vascular disrupting activity in vitro and in vivo[J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(11): 3036.
[34] Burge M, Francesconi A, Kotasek D, et al. Phase I, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of CYT997, an orally-bioavailable cytotoxic and vascular-disrupting agent[J]. Invest New Drugs, 2012, 31(1): 126.

[收稿日期]2012-10-07

[修回日期]2013-04-01