

型的缓、控释制剂,胃内滞留制剂不仅可以促进药物的吸收而且也可以起到胃部靶向作用。因此,开发胃内滞留制剂对于提高我国制剂水平、减少对发达国家的制剂依赖都具有重要的意义。

参考文献:

[1] 吴伟,周全,张恒弼. 尼莫地平胃内滞留漂浮型控释片的研究[J]. 药学学报,1997,32(10):786.
 [2] Sheth PR, Tossounian JL. The hydrodynamically balanced system (HBSTM): A novel drug delivery system for oral use[J]. Drug Dev Ind Pharm, 1984,10(2):313.
 [3] Tossounian JL, Mergens WJ. Bioefficient products: A novel delivery system[J]. U Drug Dev Ind Pharm, 1985,11(5):1019.
 [4] 谢秀琼,周淑芳,韩丽. 现代中药制剂新技术[M]. 北京: 化学工业出版社. 2004:378.
 [5] 孔德亮,马山,顾清. 胃内漂浮制剂[J]. 山东中医杂志, 2000,19(11):690.
 [6] 张娜,邓树海,黄桂华,等. 氯氮平胃内漂浮片的研制[J]. 中国医药工业杂志,2001,32(4):155.
 [7] 庄越,曹宝成,萧瑞祥. 实用药物制剂技术[M]. 北京: 人民卫生出版社. 1999. 224~225.
 [8] Klausner EA, Eyal S, Lavy E, et al. Novel levodopa gas-tro-retentive dosage form: in vivo evaluation in dogs[J]. J Control Release, 2003, 88(1):117.
 [9] 王芳芳,杜蓉,刘祖雄,等. 盐酸昂丹司琼胃漂浮型缓释片

的研制及质量控制[J]. 中国药理学杂志,2002,37(9):678.
 [10] 冯浩,王志民,陈大为. 马来酸罗格列酮胃漂浮型缓释片的研究[J]. 中国药科大学学报, 2002,33(3):196.
 [11] 张朔,姜典卓,邹宇清,等. VB₁胃内滞留漂浮型缓释片释放度及漂浮性能研究[J]. 沈阳药科大学学报,2002,19(4): 253.
 [12] 陈珊珊,徐裕青,曹剑虹. 法莫替丁胃内滞留型漂浮缓释片的制备及体外释放度[J]. 中国医院药学杂志,2002,22(4): 197.
 [13] 黄东坡,王远,蒋国强,等. 盐酸二甲双胍胃漂浮型缓释制剂的制备与释药过程研究[J]. 精细化工, 2002,19(10): 609.
 [14] Singh N, Kim H. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention[J]. J Controlled Release, 2000,63:235.
 [15] Strenbel A, Siepmann J, Bodmeier R. Floating microparticles based on low density foam powder[J]. Int J Pharm, 2002,241: 279.
 [16] Iannuccelli V, Coppi G, Bernabei MT, et al. Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. Part I. Formulation study[J]. Int J Pharm, 1998,174:47.
 [17] Soppimath KS, Kulkarni AR, Aminabhavi T M. Development of hollow microspheres as floating controlled release systems for cardiovascular drugs: preparation and release characteristics[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2001,27(6):507.

收稿日期:2005-03-17

虎杖苷的研究进展

高守红,杨少麟,范国荣(第二军医大学药学院,上海 200433)

摘要 虎杖苷是虎杖的有效成分之一,本文综述了虎杖苷的研究进展,包括植物来源、化学结构、性质、提取分离、药理作用和含量测定等,为其进一步开发利用提供了依据。

关键词 虎杖苷;化学结构;提取分离;药理作用;含量测定

中图分类号:R93 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2005)03-0145-03

虎杖苷(Polydatin, PD)是从蓼科蓼属——虎杖(*Polygonum Cuspidatum* Sieb. et Zucc)的干燥根茎中提取的第4种单体,故又名虎杖结晶4号;也可称为白藜芦醇苷^[1]。PD在植物中分布广,含量高,具有较强的生物活性。现代药理学研究表明,PD对心肌细胞、血管平滑肌细胞、抗血小板聚集、改善微循环等有显著作用,此外还能减轻多种因素造成的组织器官损伤,具有保护肝细胞,降血脂及抗脂质过氧化等作用。近十年来,国内外学者对PD的化学结构、性质、提取分离、药理作用以及含量测定等做了许多

研究,但在生物体内药代动力学研究还知之甚少。为促进PD新药的开发和利用,本文对其研究进展作一综述。

1 化学结构和植物来源

虎杖苷是白藜芦醇(Resveratrol, Res)与葡萄糖结合的产物,它们均属于虎杖成分中的芪类化合物,即羟基二苯乙烯类化合物,化学名为3,4',5-三羟基芪-3-β-D-葡萄糖苷(3,4',5-trihydroxystibene-3-β-mono-D-glucoside),结构有顺反式两种(见图1),Mr390。鉴于分子中含有3个酚羟基,推测它可能是一种氧自由基清除剂,通过抗氧化效应而实现其保护作用。

作者简介:高守红(1975-),女,汉族,硕士研究生. E-mail: shouhonggao@hotmail.com

目前,虎杖苷先后在葡萄科(爬山虎属、山葡萄属、蛇葡萄属)、百合科(藜芦属、菝葜属)、蓼科(蓼属、大黄属)、豆科(槐属、花生属、决明属、三叶草属、羊蹄甲属、冬青属)、姚金娘科(桉属)等12科31属72种植物中发现。

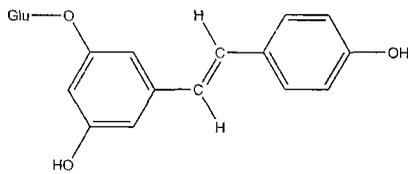


图1 虎杖苷的化学结构

2 理化性质

虎杖苷为无色至微黄色晶体(丙酮),熔点223~226℃(分解), $[\alpha]_D^{20} = -68.92^\circ$ (乙醇),难溶于冷水,能溶于热水、乙醇、乙酸乙酯、丙酮。遇氨水反应显红色,遇醋酸镁的甲醇溶液反应显粉红色。薄层层析:展开剂为苯-无水乙醇(8:2), $R_f = 0.081$,紫外灯下为一蓝色点。IR(ν_{\max}^{KBr}) cm^{-1} :3401(羟基),1604,1514,1453(苯环);964(-CH=CH-);838(1,4二取代);699(1,3,5-三取代苯环);1172(酚羟基);1074,1042(糖上羟基)。MS:①质谱条件:ESI 电离源;扫描范围:0~500;温度:300℃;GS₁:20;GS₂:30;DP41;FD190。②[M+H]⁺峰:m/z=391.6。¹HNMR(Acetone): $\delta = 2.05, 2.91, 3.43, 3.55, 3.75, 3.91, 4.25, 4.33, 4.54, 4.93, 6.46, 6.67, 6.80, 6.84, 7.07, 7.41, 8.39\text{ppm}$ ^[2]。

3 提取分离

3.1 溶剂萃取法 多采用乙醇回流提取或索氏提取。张建超等^[3]利用正交设计确定了醇提最优条件为:95%乙醇15倍量,回流提取3次,2h/次。另有报道^[1],取虎杖粗粉水煎,过滤,浓缩,95%乙醇溶解过滤,除杂,回收乙醇。然后用乙酸乙酯萃取4次,合并萃取液,减压回收乙酸乙酯至浸膏状,用稀乙醇溶解,放置,过滤,析出物即为虎杖苷。

3.2 树脂吸附分离法 谢扬等^[2]以乙醇和水为洗脱溶剂,采用大孔树脂富集及离子交换树脂脱色技术,从虎杖中提取分离虎杖苷,纯度可达98%左右,产率在1.8%以上。

3.3 高速逆流色谱法 逆流色谱是一种不用固定支撑体或载体的液-液分配色谱技术,在分离多组分混合物时,可以获得较高的收率。陈雷等^[4]先将虎杖样品粉碎,在超声波浴中用甲醇浸提后,过滤,

滤液经石油醚洗涤后,40℃减压浓缩至干,再用乙酸乙酯和水浸泡,得到Res的乙酸乙酯提取液和PD的水提取液,分别浓缩后,经高速逆流色谱分离纯化,分别得到产品Res和PD,得率分别为2.18%和1.07%。经高效液相分析,纯度均为99%。

3.4 胶束薄层色谱法 采用此法可将虎杖苷与虎杖中其他蒽醌类成分有效分离。取虎杖药粉置锥形瓶中,加入95%乙醇适量,浸渍数小时,取乙醇液点于聚酰胺板上,以3%十六烷三甲基溴化铵水溶液(CTAB)-乙酰丙酮(8:1.4)的微碱性溶液为展开剂上行展开,即可分离出虎杖苷^[5]。

4 药理作用

4.1 对心肌细胞的作用 金春华等^[6]报道,通过PD对大鼠心肌细胞的研究表明,其强心作用可能是通过增加单个细胞中的游离钙离子浓度而直接增强心肌收缩性;PD的这种效应,使其在理论上具有比洋地黄类强心苷更优越的强心功能,它不但使心肌收缩更有力,而且使心肌舒张更彻底,从而大大的提高心肌工作效率。

4.2 对血管平滑肌细胞(VSMC)的作用 PD对细胞内钙、pH有双向调节作用。正常情况下PD既促进VSMC外钙离子进入细胞内,又能诱导细胞内钙释放,增加细胞内游离钙;同时升高pH以提高血管张力。休克时降低细胞内钙浓度及降低细胞内pH以降低血管张力,使血管扩张;能通过促进细胞外钠离子内流使用细胞去极化来调节血管,其作用可能与钠、钾通道开放有关,并受 β 肾上腺素能受体、H₂受体系统及鸟苷酸环化酶系统的反向调节^[7]。

4.3 抗血小板聚集和改善微循环 单春文等^[8]研究发现PD在体内外都有抑制花生四烯酸(AA)、二磷酸腺苷(ADP)和肾上腺素(AD)诱导的兔血小板聚集作用;其抑制强度随着PD浓度的降低而减弱,存在量效关系,这对防治血栓栓塞性疾病有一定的应用价值。另外注射PD,可使烧伤大鼠的心输出量恢复至烧伤前的91%,心室功能达100%,全身外周阻力恢复到接近正常,大鼠成活率明显提高。主要原因是PD静脉注射能促进微循环中出现动脉血流,减轻烧伤后微血栓形成,改善微循环^[9]。

4.4 保肝作用 PD有保护肝脏,抑制类脂质过氧化物在肝脏堆积的作用。黄兆胜等^[10]研究PD对CCl₄损伤原代培养大鼠肝细胞的保护作用,发现它能有效地保护损伤的肝细胞,在 $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4}$ mmol/L浓度范围内使细胞存活率显著提高, 1×10^{-5} mmol/L使肝细胞存活率达88.7%,接近于正常培养肝细胞水平。

4.5 降血脂、抗脂质过氧化 周建军等^[11]将PD用于过氧化玉米饲养的大鼠降血脂实验,证明PD对肝损害大鼠的治疗作用;能减少大鼠肝中过氧化类脂化合物的堆积,降低血清中AST和ALT的水平,降低LPO和减少血清FFA,阻止鼠肝内微粒体ADP和N-ADPH诱导过氧化物的生成,抑制血清TG和LPL-eh的提高,还可减少鼠肝中¹⁴C软脂酸脂肪的生成。

4.6 毒副作用 取PD50、150、700mg/kg给大鼠腹腔注射,连续42d,各组部分动物均有不同程度的肝细胞坏死和腹膜炎以及骨髓脂肪增生。大剂量组还可引起白细胞减少^[12]。

5 含量测定

目前,有关虎杖苷含量测定方法的研究报道尚不多见,主要有以下几种方法。

5.1 反相高效液相色谱法 RP-HPLC是虎杖苷定量分析最常用的方法。王磊等^[13]对不同来源虎杖药材进行测定,采用RP-HPLC在室温下以乙腈-水(20:80)为流动相,检测波长303nm,虎杖苷乙醇溶液浓度对峰面积在0.0066~0.0792mg/L浓度范围内线性关系良好($r=0.9999$),该方法简单、精密度和重现性良好,加样回收率达到98.5%,RSD为2.5%。

5.2 薄层色谱法 采用索氏提取方法,以甲醇为溶剂制备样品溶液。点样于硅胶GF₂₅₄薄层板上用氯仿-丙酮-甲酸-水(4:4:0.5:0.2)展开分离出虎杖苷,刮取虎杖苷Rf值所在位置的硅胶,置于小层析柱中(0.8cm×8cm),收集甲醇洗脱液,然后再用紫外分光光度计在303nm波长处测定吸光度,按紫外分光光度法测得含量。其薄层色谱分离回收率可达97.36%^[14]。

如果采用薄层扫描法,在上述层析条件展开后,将薄层板于薄层扫描仪中按下述条件操作: $\lambda_s=303\text{nm}$, $\lambda_R=400\text{nm}$,狭缝1.25cm×1.25mm,背景补偿,线性校正,CH=1, SX=3进行反射法锯齿扫描,扫描速度20mm/min,测得面积积分值,计算含量。该方法精密度良好,回收率高达96.90%^[14]。

5.3 电化学发光法 唐玉海等^[15]建立了测定虎杖苷的电化学发光新方法,在磷酸盐中性介质中,在0.3~0.8V(vs Ag/AgCl)电位范围内进行阳极化扫描,用超微弱化学发光测量仪记录电化学发光信号,同时多功能电化学分析仪记录电化学信号。以Lum inol-H₂O₂体系电化学发光信号的峰高与Lum inol-H₂O₂体系中加入虎杖苷后的电化学发光信号的峰高的差值 ΔI 进行虎杖苷的定量分析。以虎杖苷

浓度对发光减少值进行线性回归,虎杖苷浓度在0.05~12.6mg/L范围内线性关系良好。

6 结语

虽然虎杖苷具有多种生物活性和广泛的药理作用,但对于其在生物体内药代动力学研究的文献资料却并不多见。目前仅林建海^[16]报道了虎杖苷在苗猪体内的药代动力学研究。另外其安全性、有效性的研究还很落后,相应的毒理研究亦很少,这不利于进一步揭示虎杖苷的作用机制。我国虎杖苷的药用资源十分丰富,如果对其进行深入研究,有可能将其开发成治疗心血管疾病、保肝、降血脂的新药,服务于临床。

参考文献:

- [1] 舒仕瑜. 白藜芦醇苷生物活性及药理作用[J]. 儿科药理学杂志,2002,8(1):9.
- [2] 谢扬,刘瑞源,赵霁. 利用大孔树脂富集虎杖甙[J]. 中药材,2004,27(2):132.
- [3] 张建超,高新周,易德亮,等. 虎杖中白藜芦醇苷提取分离工艺研究[J]. 时珍国医国药,2003,(4):22.
- [4] 陈雷,杨福全,张天佑,等. 虎杖中白藜芦醇和白藜芦醇甙的高速逆流色谱分离提纯及其分析[J]. 分析测试学报,2000,19(4):60.
- [5] 郭玫,余晓辉,叶建青,等. 应用胶束薄层色谱分离鉴定虎杖中的成分[J]. 甘肃中医学院学报,1999,16(3):51.
- [6] 金春华,刘杰,黄绪亮,等. 虎杖苷对心肌细胞收缩性的影响[J]. 中国药理学通报,2000,16(4):400.
- [7] 金春华,刘杰,黄绪亮,等. 虎杖苷对VSMC内钙信号的调节机制初探[J]. 中国药理学通报,2000,16(2):151.
- [8] 单春文,杨素琴,何菡蓓,等. 3,4',5-三羟基芪-3- β -单-D-葡萄糖苷在体外对兔血小板聚集和产生血栓素B₂的影响[J]. 中国药理学报,1990,11(6):527.
- [9] 王瑜,孙晓东,于小江,等. 虎杖苷抗血栓形成及改善微循环的研究[J]. 陕西中药,2003,24(7):663.
- [10] 黄兆胜,王宗伟,刘明平,等. 虎杖苷对CCl₄损伤原代培养大鼠肝细胞的保护作用[J]. 中国药理学报,1998,14(6):543.
- [11] 周建军. 虎杖中二苯乙烯类化合物药理作用研究的进展[J]. 西北药学,2000,15(2):86.
- [12] 阴健,郭立弓. 中药现代研究与临床应用[M]. 第1版,北京:学苑出版社,1993:435.
- [13] 王磊,黄澜,张勉,等. 虎杖商品药材中白藜芦醇苷的含量测定[J]. 中国中药杂志,2002,27(5):344.
- [14] 王丹,唐盈. 中药虎杖中白藜芦醇苷含量测定的研究[J]. 中草药,1987,18(11):16.
- [15] 唐玉海,靳菊情,刘芸,等. 电化学发光法测定虎杖中白藜芦醇苷含量的研究[J]. 西北药学杂志,2002,17(1):6.
- [16] 林建海,李笑宏,唐跃年,等. 白藜芦醇苷的HPLC法分析及其在苗猪体内的药代动力学研究[J]. 药物分析杂志,2001,21(5):325.

收稿日期:2005-03-17