

大、中、小剂量均能延长豚鼠咳嗽潜伏期,减少咳嗽次数;大、中剂量有明显祛痰作用,而大剂量能明显抑制豚鼠哮喘反应,延长潜伏期。这为临床在针对不同咳嗽哮喘症状选择药物剂量提供了一定的依据,有待于临床药理进一步证实。

[参考文献]

- [1] 刘素文. 止咳膏穴位贴敷治疗小儿支气管炎 252 例[J]. 湖北中医杂志,1993,15(1):36.
[2] 中华人民共和国卫生部. 中药新药研究指南[M]. 1994. 71-72.
[3] 陈奇. 中药药理实验方法[M]. 北京:人民卫生出版社,1994.

136-149.

- [4] 刘杰. 麻黄的成分、药理和生化研究[J]. 国外医学中医分册, 1981,3(4):12.
[5] 江苏新医学院. 中药大辞典(上册)[M]. 上海:上海人民出版社, 1997. 1100.
[6] 李忠. 黄芩药理研究进展[J]. 中西医结合杂志,1989,9(11): 698.
[7] 雷载权. 中药学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1995. 23.
[8] 颜正华. 中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,1991. 106.

枇杷叶中熊果酸的提取与分离

相延英¹,杨昕²,杨光²,黄伟²

(1. 解放军第 161 医院药械科,武汉 430010;2. 华中科技大学同济医学院药学院,武汉 430030)

[摘要] 目的 研究提取和分离枇杷叶中熊果酸的方法。方法 用 95% 乙醇超声波提取 3 次,每次 30 min,回收乙醇,浸膏分别用石油醚、1% 氢氧化钠溶液和水洗至洗出液无色,再用无水乙醇加热溶解,加活性炭回流脱色 15 min,滤过。用热乙醇反复洗涤残渣,放冷,静置,得白色片状结晶,用热甲醇重结晶,高效液相色谱法检测结晶纯度。结果 从 200 g 枇杷叶原药材中得到 0.85 g 熊果酸结晶,所得熊果酸纯度为 94.0%。结论 该法可提取得到较纯的熊果酸结晶。

[关键词] 熊果酸;枇杷叶;提取

[中图分类号] TQ461;R282.71

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2005)12-1105-02

枇杷叶是传统的常用中药,具有止咳、清肺和胃、降气化痰之功效。研究表明,枇杷叶中含皂苷、苦杏仁苷、熊果酸、齐墩果酸、丁香素、枸橼酸盐、鞣质、维生素 B₁ 和维生素 C 等。熊果酸是一种五环三萜类化合物,具有抗肝炎、抗肿瘤、抗炎抑菌、降血脂、抗艾滋病、抗疟疾、抗糖尿病等多种生物活性,具有广泛的开发前景^[1]。近来研究还发现熊果酸是很好的免疫增强剂,具有较强的免疫增强作用和抗致癌、抗促癌、诱导 F₀ 畸胎瘤细胞分化和抗血管生成等作用,且毒性小。所以熊果酸有望成为低毒有效的新型抗癌药。熊果酸在药用植物中分布广泛,尤以枇杷叶中含量较高^[2],但对枇杷叶中熊果酸的提取分离研究笔者尚未见报道。为了将资源优势转变成经济优势,笔者以枇杷叶为研究对象,通过提取、分离、纯化等步骤制得熊果酸,工艺简便易行,为熊果酸的工业化生产和综合利用枇杷叶资源提供了参考依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 ES-C600 天平(湘仪天平仪器厂);超声波振荡仪(上海 Branson);RE-52 旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂);电热恒温水浴锅(北京医疗设备厂意成公司);TG16-II 台式离心机(长沙非凡仪器仪表有限公司);高效液相色谱仪(液相色谱仪用 HP agilent 1100,检测器用紫外可见检测器,SEPU 色谱工作站 3000)。

[收稿日期] 2005-01-21 **[修回日期]** 2005-02-19

[作者简介] 相延英(1967-),女,江苏赣榆人,副主任药师,硕士,主要从事医院药学工作。电话:027-82902982, E-mail:xiangyanying@sohu.com。

1.2 试剂 95% 乙醇(武汉宏大化学试剂厂生产,分析纯,符合 GB679-94 标准);甲醇(天津市科密欧化学试剂开发中心提供,色谱纯);石油醚(60~90℃,天津市科密欧化学试剂开发中心提供);活性炭;熊果酸、齐墩果酸(中国药品生物制品检定所);枇杷叶采自湖北恩施山区,干燥,粉碎备用;水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 提取 根据正交试验的结果^[3],称取枇杷叶粉末[过 60 目筛,筛孔内径(250±9.9) μm]200 g 置于烧杯中,用 6 倍量 95% 乙醇超声提取 3 次,每次 30 min。合并 3 次提取液,过滤除去残渣,减压回收乙醇,得浸膏 18.7 g。

2.2 纯化 将浸膏依次用石油醚、1% 氢氧化钠水溶液、水洗至洗出液近无色,烘干。再用无水乙醇加热溶解,加活性炭回流脱色 15 min,滤过。用热乙醇反复洗涤残渣,合并滤液及洗液,蒸去部分乙醇,放冷,静置,得白色片状结晶;过滤,滤饼加入甲醇,加热煮沸,趁热过滤,滤渣反复用乙醇重结晶得白色针状结晶(I)约 0.85 g。

2.3 产物 I 的鉴定

2.3.1 一般鉴定 ①取结晶样品 I 约 0.5 mg,加 0.5 mL 乙醇溶解,加 0.5% 对二甲氨基苯甲醛浓硫酸溶液 2 mL,溶液呈褐色,加 5 滴水颜色变为褐橙色,加 15 滴水后变为紫红色。②取结晶样品 I 约 0.5 mg,加醋酐 1 mL 溶解后沿试管壁加入少量浓硫酸(不要搅乱两液接触面),在两液层中间出现紫色环。

2.3.2 高效液相色谱法 ①色谱条件:色谱柱为 Reliasil 型 ODSC₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为甲醇:纯化水:冰醋酸:三乙胺(90:10:0.06:0.03);检测波长为 210

nm;流速为 $0.6 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。测试方法为峰面积加大法。②对照品溶液的配制:精密称取熊果酸对照品 2.875 mg ,用甲醇配制成浓度为 $115 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液。③供试品溶液的配制:精密称取 $264.5 \mu\text{g}$ 结晶 I,甲醇溶解并定容至 2.0 mL ,得供试品 1。精密量取供试品 1 及 $115 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液各 $200 \mu\text{L}$,混合均匀,得供试品 2。④高效液相色谱分析:分别精密量取对照品溶液、供试品 1 和供试品 2 溶液各 $20 \mu\text{L}$,在上述色谱条件下进行高效液相色谱分析,在保留时间为 17.292 min 处出现一单峰。用面积归一化法计算供试品 1 的峰面积为 94.15% 。图谱见图 1。

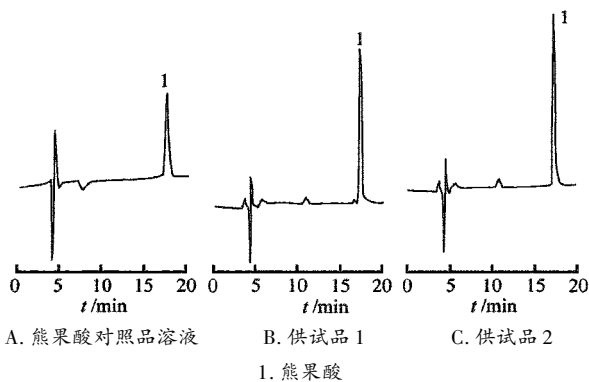


图 1 3 种样品的高效液相色谱图

2.3.3 熔点的测定 依照《中华人民共和国药典》(2000 年版)第二部附录 VI C 第一法测定样品、对照品及样品对照品混合物的熔点,测试数据见表 1。结果表明,供试品与对照品在同一高效液相色谱系统中同一时间出现一单峰,且熔点测定中混合熔点不下降。可以推定结晶 I 与熊果酸对照品为同一物质。

3 讨论

本实验除杂过程中,由于熊果酸不溶于水和石油醚,所以

表 1 熔点测定结果

被测物	批号	熔点/℃	现象
对照品	0742-200010	286.7 ~ 287.8	熔化
结晶 I	20030312	286.1 ~ 288.0	熔化
结晶 I + 对照品(1 : 1)		286.0 ~ 287.5	熔化

分别用水和石油醚去除水溶性和脂溶性杂质。以 $60 \sim 90 \text{ }^\circ\text{C}$ 的石油醚洗,先浸泡 2 min 再抽滤,滤液弃去,滤渣继续同法洗数次直至滤液几近无色。通过实验, 1% 氢氧化钠水溶液可以洗去一些酸性物质但洗不去熊果酸。用水洗时,加水沉降 12 h 后抽滤,同样洗至滤液近无色。比较没洗的和洗后的样品的高效液相图谱,洗过的样品明显杂质峰已去掉,只有甲醇的溶剂峰和齐墩果酸以及熊果酸的峰。

在重结晶过程中,用活性炭水浴脱色,过滤后放置有白色片状物析出,滤出结晶滤液中仍有少量淡黄色的固体析出,但晶形不好,且高效液相色谱测定图谱显示后析出的这些固体中齐墩果酸的含量渐渐增高。所以用热甲醇重结晶时可以分离两种酸但损失产品。另外,加入的活性炭也会吸附产品,造成损失;提取过程中的转移除杂等步骤也会有损失。笔者在本实验中测定的枇杷叶中熊果酸的含量为 $9.987 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,而最后提取得率只约有 40% ,约损失了 60% ,但由于绝对含量较高,所以以枇杷叶为原料提取熊果酸是可行的,更好的方法有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 陈武,熊筱娟,李开泉,等. 乌索酸的化学、药理及临床研究[J]. 宜春医学,2001,13(2):123-126.
- [2] 相延英,杨光. 常用中药中齐墩果酸和熊果酸的含量测定[J]. 中国医院药学杂志,2004,24(5):316-318.
- [3] 相延英,杨昕,杨光,等. 枇杷叶中熊果酸的醇提工艺[J]. 医药导报,2005,24(2):144-145.

三七总苷注射液致头痛及水样便 1 例

刘梅和,付爱芬,赵红

(山东省潍坊市妇幼保健院药剂科,261011)

[关键词] 三七总苷注射液;头痛;水样便

[中图分类号] R282.71

[文献标识码] B

[文章编号] 1004-0781(2005)12-1106-01

患者,女,70岁。自1998年初起头晕、左臂麻木,日常生活受到很大影响,经彩色B超、心电图向量、脑血流图、CT等检查诊断冠心病伴脑血管供血不足。住院治疗20d基本康复出院。自此长年服用尼莫地平、硝酸异山梨醇酯、酒石酸美托洛尔、复方丹参片。2004年5月12日自觉头晕加重伴左臂麻木。体检:体温 $36.5 \text{ }^\circ\text{C}$,血压 $126/80 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$),脉搏 $82 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$,神志清,精神欠佳。患者要求在自己家中输液,原来服用的药物照用,另给予三七总苷注射液 400 mg (昆明

植物药业有限公司生产,批号:20021218)加 10% 葡萄糖注射液缓慢静脉滴注,用药 60 min 后出现轻度头痛,减慢速度后,将药液全部输完。用药结束后, $20, 50, 70 \text{ min}$ 分别出现水样大便3次,其后,头痛消失。第2次用药上述症状重复出现,且头痛比第1次加重。在液体剩余约 100 mL 停止用药。当时考虑可能是尼莫地平、复方丹参和三七总苷注射液配伍,有药理相加作用。故第3次用药改为三七总苷 200 mg 加 10% 葡萄糖注射液 500 mL 缓慢静脉滴注,在液体剩余 200 mL 时,症状重复出现。立即停止用药。改用曲克芦丁注射液 400 mg 加 10% 葡萄糖注射液缓慢静脉滴注,继续用药 7 d 后症状全部缓解而停止输液。

[收稿日期] 2005-03-22 [修回日期] 2005-04-07

[作者简介] 刘梅和(1957-),男,山东莒县人,主管药师,主要从事医院制剂、调剂工作。电话:0536-2600831。