

大孔吸附树脂在中药新药 研究和生产中的应用*

□屠鹏飞** 贾存勤 张洪全 (北京大学药学院 北京 100083)

摘 要:在我国大孔吸附树脂在中药和天然药物活性成份和有效部位的分离纯化中虽已广泛应用,但由于基础研究滞后,以致树脂在新药研究和生产应用中不断出现新问题,严重影响了树脂的有效利用。作者在研究实验的基础上总结了大孔吸附树脂的种类、性能、预处理和再生方法,探讨了大孔吸附树脂在中药新药研究和生产中应注意的一些技术问题,为新药研究和中药生产提供参考,并提出应进行药用树脂的开发生产。

关键词:大孔吸附树脂 预处理 再生 中药新药研究

大孔吸附树脂产生于 20 世纪 60 年代,现已大量用于环保、化工、医药和食品工业。近年来,随着中药新药的发展和中药现代化的不断深入,大孔吸附树脂在中药及天然药物活性成分和有效部位的分离、纯化中应用越来越多,但由于大孔吸附树脂的基础研究滞后,造成树脂在中药新药研发和生产中的应用不断出现新问题,严重影响了树脂的有效利用。本文结合我们长期研究和应用树脂的经验,阐

述树脂在中药产业应用中的常见问题和解决办法。

一、大孔吸附树脂概述

1. 大孔吸附树脂的主要理化性质

大孔吸附树脂是一种具有大孔网状结构的高分子吸附剂。一般为白色、乳白色至微黄色颗粒,粒度为 20~60 目。物理化学性质稳定,不溶于水、酸、碱及有机溶剂,加热不溶,可在 150℃ 以下使用;其比表面积很大、一定的孔

径、吸附容量及强度,含水分 40%~75%。

2. 大孔吸附树脂的分类

大孔吸附树脂的骨架结构主要有苯乙烯、丙烯酸酯、丙烯腈、异丁烯等,致孔剂有甲苯、石蜡、溶剂汽油、煤油、碳醇、聚乙烯醇等,分散剂有明胶等,交联剂有乙烯苯等。由于骨架不同致使树脂的极性也不同,通常分为非极性树脂、弱极性树脂和极性树脂。目前国内外已有很多厂家生产商品树脂,国外主要有 XAD 系

收稿日期 2003-09-10

* 国家科技部“十五”重大专项(2001BA701A02)“大孔吸附树脂应用示范性研究”,负责人:屠鹏飞。

** 联系人:屠鹏飞 教授,博士生导师,北京大学中药现代化研究中心副主任, Tel: 010-82802750, E-mail: pengfeitu@bjmu.edu.cn。

22 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

表1 国产大孔吸附树脂的型号、生产企业和主要理化性质

型 号	生产企业	树脂骨架	极 性	比表面积 ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	孔 径 (\AA)
HPD100	沧州宝恩化工有限公司	苯乙烯	非极性	550	35
HPD300	沧州宝恩化工有限公司	苯乙烯	非极性	650	27
HPD400	沧州宝恩化工有限公司	苯乙烯	弱极性	550	83
HPD500	沧州宝恩化工有限公司	苯乙烯	弱极性	520	48
HPD600	沧州宝恩化工有限公司	苯乙烯	极 性	610	28
D101	天津农药厂	苯乙烯	非极性		
D201	天津农药厂	苯乙烯	弱极性		
D301	天津农药厂	苯乙烯	弱极性		
GDX - 104	天津试剂二厂	苯乙烯	非极性	590	
GDX - 401	天津试剂二厂	乙烯、吡啶	强极性	370	
GDX - 501	天津试剂二厂	含氮	极 性	80	
GDX - 601	天津试剂二厂	强极性集团	强极性	90	
SIP - 1100	上海医药工业研究院		非极性	450 ~ 550	90
SIP - 1200	上海医药工业研究院		非极性	500 ~ 600	120
SIP - 1300	上海医药工业研究院		非极性	550 ~ 580	60
SIP - 1400	上海医药工业研究院		非极性	600 ~ 650	70
上试 101	上海试剂厂	苯乙烯	非极性		
上试 102	上海试剂厂	苯乙烯	非极性		
上试 401	上海试剂厂	苯乙烯	非极性		
上试 402	上海试剂厂	苯乙烯	非极性		
南大 3520	南开大学化工厂	苯乙烯	非极性		
D1	南开大学化工厂	乙基苯乙烯	非极性		
D2	南开大学化工厂	乙基苯乙烯	非极性	382	133
D3	南开大学化工厂	乙基苯乙烯	非极性		
D4	南开大学化工厂	乙基苯乙烯	非极性		
D5	南开大学化工厂	乙基苯乙烯	非极性		
D6	南开大学化工厂	乙基苯乙烯	非极性	466	73
D8	南开大学化工厂	乙基苯乙烯	非极性	712	66
Ds2	南开大学化工厂	苯乙烯	非极性	642	59
Ds5	南开大学化工厂	苯乙烯	非极性	415	104
Dm2	南开大学化工厂	α - 甲基苯乙烯	非极性	266	24
Dm5	南开大学化工厂	α - 甲基苯乙烯	非极性	413	32
X - 5	南开大学化工厂	苯乙烯	非极性	500 ~ 600	290
D - 3520	南开大学化工厂	苯乙烯	非极性	480 ~ 520	85 ~ 90
D - 4006	南开大学化工厂	苯乙烯	非极性	400 ~ 440	65 ~ 75
H - 107	南开大学化工厂	苯乙烯	非极性	1000 ~ 1300	
AB - 8	南开大学化工厂	苯乙烯	弱极性	480 ~ 520	130 ~ 140
NKA - 9	南开大学化工厂	苯乙烯	极 性	250 ~ 290	155 ~ 165
NKA - II	南开大学化工厂	苯乙烯	极 性		
S - 8	南开大学化工厂	苯乙烯	极 性	100 ~ 120	280 ~ 300

列(美国) Diaion HP 和 SP 系列(日本) Posapak 系列及 Chromosorb 系列等,国内常见的商品树脂型号、主要理化性质见表 1。

3. 大孔吸附树脂对有机成分的分离、纯化原理

大孔吸附树脂具有很大的比表面积,主要通过分子间作用力对被吸附的分子进行吸附;另一方面它具有一定的孔径,不同分子大小的化合物经过树脂柱时,树脂又具有一定的分子筛作用。不同极性、不同孔径的树脂对不同种类的化合物的选择性不同,从而达到分离纯化的目的。通常,对于分子量相似的化合物,极性越小,吸附能力越强,则越难洗脱下来;极性越大,吸附能力越弱,则越易洗脱下来。对于极性相似的化合物,分子量越大,越易洗脱下来。由于树脂与被分离成分之间的吸附为物理吸附,使得被吸附的物质较易洗脱下来,同时树脂本身容易再生,因此大孔吸附树脂的应用技术已成为中药现代生产关键技术之一。

4. 国产树脂存在的主要问题

国产树脂上市已数十年,目前的合成工艺也比较成熟,但与进口树脂相比,仍存在着很多问题,主要包括:

- (1) 有机残留物高,预处理难度大;
- (2) 强度差,使用过程中破碎严重,使用寿命短;
- (3) 粒径分布广,分离效果差;
- (4) 同一生产企业生产的同一型号树脂,各批之间比表面积

和功能基团含量差别大,在中药成分纯化中重现性差。

希望国内树脂生产企业重视相关的生产工艺研究,建立树脂的质量标准,提高质量,推动其在中药产业中的应用。

二、大孔吸附树脂的预处理与再生

1. 预处理

普通商品大孔吸附树脂常含有一定量未聚合的单体、致孔剂、分散剂及交联剂等,既影响其吸附性能,又具有毒性,造成药品的不安全性,使用前必须经过预处理以除去树脂中的有机残留物。通常的预处理方法包括回流法、渗漉法和水蒸气蒸馏法等,所用溶剂主要有乙醇、甲醇、丙酮、异丙醇及稀酸、稀碱溶液。用渗漉法预处理的方法为树脂装柱,加有机溶剂浸泡 12h,洗脱 2~3 倍柱体积(BV),再浸泡 3~5h,洗脱,浸泡,洗脱,加 2%~5% 盐酸浸泡,洗脱,水洗至 pH 值中性,加 2~5% 氢氧化钠浸泡,洗脱,水洗至 pH 值中性。此类方法溶剂用量大、树脂预处理时间长、环境污染较大,我们发明了一种高效、快捷的大孔吸附树脂预处理方法,已申请了专利。其基本方法是,将大孔吸附树脂装柱,先用少量稀碱溶液浸泡、洗脱,去离子水洗至 pH 中性后,再用一定量有机溶剂在适当温度下浸泡、洗脱,即得到药用要求的树脂,可直接用于中药研究和生产。

树脂有机残留物的检测方法

可采用气相色谱法和紫外可见分光光度法。许兴臣^[1]等用 GC 法检测了处理后树脂 WLD-III,结果是处理后的树脂不含苯乙烯、二乙烯苯等有机残留物;袁铸人^[2]等研究了以 GC 法检测 AB-8 大孔吸附树脂残留物的可行性,认为该法简便、灵敏,可用于检测 AB-8 大孔吸附树脂残留物。但目前还没有一种通用和法定的树脂有机残留物检测方法,尚需研究、制定出科学、简捷、有效的有机残留物检测方法。

2. 树脂的再生

树脂使用一定周期后会受污染以致吸附能力下降,需再生以恢复其吸附性能。卢锦花^[3]等用树脂 DM-130 纯化银杏黄酮时,认为树脂使用 3 次后需要再生。树脂再生所用的溶剂有乙醇、甲醇、丙酮、异丙醇及稀酸、稀碱溶液等。树脂再生可分为简单再生和强化再生。简单再生的方法是用不同浓度的溶剂按极性从大到小梯度洗脱,再用 2~3BV 的稀酸、稀碱溶液浸泡洗脱,水洗至 pH 值中性即可使用。树脂经过几次简单再生使用后,如果吸附性能下降较多时需强化再生。强化再生的方法是先用不同浓度的有机溶剂洗脱后,反复用大体积稀酸、稀碱溶液交替强化洗脱后,水洗至 pH 值中性即可使用。

应该指出的是,目前很多人在树脂再生时,往往未经系统的试验就直接用 95% 的乙醇进行洗脱,这是不科学的,其再生效果也会很差。因为不同的中药提取物

对树脂的污染物质也不同,如果污染物质属水溶性杂质,在95%乙醇中溶解度差,其再生效果也会很差。根据我们的经验,应该先进行梯度洗脱,考察树脂再生的乙醇浓度,或先用低浓度的乙醇洗脱,再采用高浓度的乙醇效果较好,如采用大孔吸附树脂进行红花黄色素的纯化,其树脂再生先采用50%乙醇洗脱,再采用95%乙醇洗脱。另外,对于难再生的树脂,亦可先用稀碱浸泡、洗脱后,再用不同浓度的乙醇洗脱,仍能取得较好的效果。

对于再生的树脂,其吸附能力是否达到使用要求,需要科学、简捷的测定方法和指标,但目前还未见报道。

三、树脂在新药研究中的应用

1. 树脂适用的中药新药类型

大孔吸附树脂分离技术作为一种有效的分离纯化手段,适用的新药类别有4种:

- (1)有效成分的粗分与精制;
- (2)单味药有效部位的制备;
- (3)复方有效部位的制备;
- (4)复方制剂中除去糖、氨基酸、多肽等水溶性杂质,以降低服用剂量或吸湿性。

使用大孔吸附树脂时应注意:

- (1)复方中各味药所含成分性质相似,可混煎后一起纯化;
- (2)复方中各味药所含成分性质差别较大的,应单独提取后分别纯化;
- (3)单味药中含有多类有效成分、且性质差别较大的,各类成

分应分别纯化。

2. 成分类型与树脂的选择

不同极性和含不同官能团的树脂对各类化合物的吸附能力不同,因此,对于中药有效成分或有效部位的纯化,树脂型号的选择非常重要。脂溶性成分(包括甾体类、二萜、三萜、黄酮、木脂素、香豆素、生物碱等)应选择非极性或弱极性树脂,如D101、AB-8、HPD100等;皂苷和生物碱苷类成分应选择弱极性或极性树脂,如D201、D301、HPD300、HPD600、AB-8、NKA-9等;黄酮苷、蒽醌苷、木脂素苷、香豆素苷等应选择合成原料中加有甲基丙烯酸甲酯或丙烯腈的树脂,如D201、D301、HPD600、NKA-9等。环烯醚萜苷类成分在树脂上吸附能力较差,应选择极性或弱极性树脂,如HPD600、AB-8、NKA-9等。

虽然大孔树脂吸附法在中药有效成分提取、分离中的应用已很多,但中药品种繁多,有效成分性质千差万别,相对而言,目前树脂的种类还太少,还需针对不同用途和不同性质的化合物开发更多的种类。史作清^[4]等研制了一系列选择性高的树脂—ADS系列,日本三菱化学株式会社在其一些型号树脂中引入了新的基团,如树脂SP207引入溴原子而使极性和密度增大。

3. 树脂用于新药研发时应考察的内容

树脂用于中药新药的研发是近几年来不断发展的,所以在树脂纯化工艺的考察中,应考察什么内

容,采用什么方法,大部分研发人员没有成熟经验,由此造成申报的新药在审评后,由于树脂纯化工艺的问题,需要补充大量的实验,浪费时间、人力和物力,因此必须重视并建立规范化的考察内容和方法。我们根据多年的树脂应用经验,结合文献方法,提出以下考察内容和方法,供大家参考。

(1) 树脂型号。

不同型号的树脂,对各类成分的吸附性能会有明显的差别。因此,考察树脂的型号非常重要。应从两方面考察树脂:即吸附性能和分离性能。有效的吸附树脂应吸附量大、分离效果好。

吸附性能也称比吸附值,即树脂对所纯化的目标成分的吸附量。一般考察方法为:将适量的树脂加入已知指标成分含量的药液中,搅拌后放置一定的时间,使树脂充分吸附后,滤出树脂,测定药液中指标成分的含量,计算树脂的吸附量。选择吸附量较大者再进行分离性能试验。

分离性能即树脂对目标成分吸附的专属性。一般考察方法为:将适量的药液加入选定的各种型号的树脂柱中,先用水洗脱,再用不同浓度的乙醇从低浓度到高浓度进行梯度洗脱,测定各流份中指标成分的含量,分析树脂的分离性能,选择目标成分在流份中较集中、指标成分含量高的树脂作为纯化树脂。

麻秀萍^[5]等对10种树脂经过筛选,发现树脂AB-8对银杏叶黄酮有优良的吸附性能;向大雄^[6]等

认为 AB-8 适合于葛根总黄酮的分离纯化;冯建光^[7]等筛选出树脂 D4020,对母液中的大豆异黄酮进行纯化,纯化后产品的纯度可达 40% 以上;刘斌^[8]等实验结果表明 AB-8 型树脂对蒲黄总黄酮有良好吸附分离性能;张裕卿^[9]等考察后认为 X-5 树脂是一种提取番茄红素和 β -胡萝卜素较适宜的吸附剂;秦学功^[10]等用 DF01 型树脂直接从苦豆籽浸取液中吸附分离了生物碱。

(2) 洗脱剂。

选择洗脱剂是色谱技术中实现有效分离的关键,大孔吸附树脂也不例外。大孔吸附树脂色谱常用的洗脱剂包括水、不同浓度的乙醇、甲醇和丙酮等,由于安全性等方面的原因,在中药有效成分的纯化中,水和不同浓度的乙醇为最常用的洗脱剂。洗脱剂的一般考察方法为:将适量的药液加入树脂中,先用水洗脱,再用不同浓度的乙醇洗脱,每一浓度收集一定的体积,测定目标成分的含量,绘制洗脱曲线。选择水,或先用水再用洗脱曲线开始上升前的乙醇浓度作为洗脱杂质的洗脱剂。选择洗脱曲线最高点的乙醇浓度作为目标成分的洗脱剂。杨华^[11]等通过实验表明乙醇的浓度对乌头类生物碱的洗脱效果有显著影响,发现 80% 乙醇作为洗脱溶剂较为理想;任海或^[12]等研究了 9 种大孔吸附树脂对麻黄碱的吸附能力,结果表明树脂 XAD-4 采用 0.02mol/L 的 HCl 与甲醇 1:1 的混合液洗脱,麻黄碱得收率在

90% 以上;卢锦花^[3]等用树脂 DM-130 纯化银杏黄酮时,实验表明在 pH5 时 70% 乙醇的洗脱效果很好,银杏黄酮含量达 24%。

(3) 药材(或提取物)与树脂比例。

药材(或提取物)与树脂的比例是实现有效纯化的重要因素。合适的比例既可确保有效成分不流失,又不浪费树脂,提高树脂的有效利用率。可以在树脂比吸附值考察的基础上,在比吸附值以下设 3~5 个比例进行考察,测定目标成分的得率和含量,分析优选比例。考察药材与树脂之比时以干树脂的量(扣除水分)计算较为合理,可以保证工业生产中产品的稳定性。

(4) 色谱柱的径高比。

色谱的径高比一定程度上影响分离效果,适当的径高比既能保证树脂柱良好的分离效果,又能节约时间。通常适于工业生产的树脂柱的径高比为 1:3~1:10,所以我们可在这个范围内选择几个比例进行考察。考察指标为目标成分的得率和含量。

(5) 吸附流速和洗脱流速。

树脂的粒径都较小,洗脱液即使全部放开其流速也是很慢。根据我们长期实验结果,吸附流速和洗脱流速对目标成分的收率和含量均无明显的影响。为了使目标成分能够充分吸附,吸附流速可适当减慢,一般可以采用全流速的 1/2 速度。洗脱流速建议采用全流速,不必进行考察。

(6) 收集洗脱液量。

在采用大孔吸附树脂进行有效成分纯化的工艺中,收集洗脱液的量直接关系到目标成分的得率和含量,所以收集洗脱液量及其检测方法的考察非常重要。目前申报新药都采用收集洗脱液的体积作为指标,我们认为此法不科学。因为树脂的吸附性能随着树脂的污染程度和老化程度发生变化,所以含目标成分的流份体积每次都在发生变化。为了有效地收集目标成分,提高有效成分的得率和含量,应建立相应的检测方法,根据检测结果收集洗脱液。检测方法最简单的是采用 TLC 检测,工业化生产也可以采用紫外检测器、视差折光检测器、蒸发光散射检测器或近红外检测器进行在线检测,确保有效成分不被损失,同时保证含量。

(7) 树脂使用寿命。

当树脂的吸附性能明显下降时要及时更新树脂,以保证药品质量。树脂使用寿命的考察可采用上述比吸附值考察方法,将使用后的树脂与新树脂进行最大吸附量比较,以考察其吸附能力的下降程度,一般吸附能力下降 30% 以上,应该树脂更新。

(8) 其它影响因素。

树脂纯化中药有效成分,除了上述影响因素外,吸附温度和洗脱温度对纯化效果也有一定的影响。吸附过程为放热反应,低温有利于吸附,高温有利于解析,有利于洗脱。侯世祥^[13]等曾报道,在上样时 50℃ 进行吸附,其目标成分的吸附率仅为 20℃ 时吸附的

70%。因此,必要时应进行吸附温度和洗脱温度的考察。另外,对于有效成分为酸性或碱性的样品,pH 值对吸附也有明显的影响,如生物碱,在酸性溶液中由于呈解离状态,树脂的吸附能力很差,在碱性溶液中由于呈游离状态,其吸附能力大大增强。因此,对于酸性、碱性或两性的成分,还应进行洗脱剂的 pH 值考察。

(9) 中试放大工艺试验。

树脂纯化工艺影响的因素较复杂,实验室优选的工艺必须进行放大试验,根据中试放大的试验结果,调整工艺参数,否则,无法进行工业化生产。所以说树脂纯化工艺的最后参数应以中试放大后得到的参数为准。

4. 树脂纯化工艺条件的正交试验

树脂纯化工艺条件的建立可以采用单因素考察,也可以采用多因素的正交试验,以减少实验次数,确保优选得到的工艺参数的科学性。根据我们的经验,建立的因素、水平表(见表2),供大家在新药研发中参考。

5. 成品中有机残留物的限量检查^[14]

由于目前尚无药用树脂,市场上的化工树脂都残留大量的合成原料和溶剂,各树脂的使用单位也无统一的前处理方法和检测标准,以致有些树脂纯化的产品尚有一定量的有机残留物,这与产品的安全性相关。为此,国家食品药品监督管理局要求使用大孔树脂纯化的中药产品应制定相应

表2 树脂纯化工艺考察的因素、水平表

因素水平	药材-树脂比例	色谱柱径高比	洗脱流速 (BV/h)	收集洗脱液量
1	1:1	1:3	1	3
2	1:3	1:5	2	5
3	1:5	1:7	3	7

*可根据检测结果,收集洗脱液

的有机残留物的限量检查标准。2001年我们承担了国家科技部“十五”重大专项“大孔吸附树脂应用示范性研究”,系统研究产品中有机残留物的限量检查方法及相关标准,建立了限量检查的方法,并根据10多种中药新药30多批样品的检查结果,制定了相应的含量限度。

(1) 检查方法。气相色谱法。

(2) 检查成分。应根据树脂合成过程中使用的原料和溶剂确定检查成分。

(3) 测定方法。顶空进样法或溶剂进样法,溶剂进样法优于顶空进样法。

(4) 含量限度。苯不得超过0.0002%,其它有机残留物不得超过0.0002%。

(5) 方法学考察。标准曲线和线性关系考察、空白溶剂的气相色谱检测、基线噪音和最低检测限的测定、精密度考察、重现性考察、对照品的测定、样品的测定。

有机残留物的限量检查中,需要灵敏度很高的检测器及性能很好的仪器。因为有机残留物的限量检查为微量成分的检测,其含量一般在0.002%以下,否则在方法学考察中,有机残留物的含量不太可能在线性范围以内。因

为是限量检查,有对照品对照,只要峰面积或峰高不超过相应浓度的对照品的峰面积或峰高,即说明未超过该限量,可以考虑不考察线性关系。

四、大孔吸附树脂在中药及植物提取物生产中的应用

1. 应用范围

大孔吸附树脂在植物有效成分分离纯化中的作用和优势已被认识,其应用范围也越来越广泛,主要用于皂苷类、黄酮及其苷类、蒽醌及其苷类、生物碱类、酚酸类、色素类及生物碱类等的分离纯化以及质量标准的制定,已有大量报道,其中较有代表性的综述有马振山^[15]、李萍^[16]、史作清^[4]等文。

2. 应用实例

(1) 槐花米中黄酮苷类成分的分离、纯化^[17]。

槐花花穗 9.9kg → 甲醇提取 36L → HP20 吸附 → 甲醇溶剂 50% - 10L + 100% - 10L → LH - 20 吸附 甲醇溶解 → CHP20P 吸附 50% 乙醇流份 → ODS 层析分离 45% 甲醇洗脱 → 3', 4', 5', 7' - 四羟基黄酮 - 3' - 葡萄糖酸苷。

(2) 大孔吸附树脂在绞股蓝总皂苷精制中的应用^[18]。

绞股蓝水煎液 → D101 树脂

→水洗液弃去→95%乙醇洗脱浓缩→总皂苷。

(3) 大孔吸附树脂在贯叶金丝桃提取物制备中的应用。

贯叶金丝桃 80%乙醇提取物→正己烷脱脂→乙酸乙酯提取黄酮和双黄酮→残渣溶于水→D101树脂→水洗脱除杂质→95%乙醇洗脱→浓缩总黄酮。

(4) 川草乌中总生物碱的提取分离^[11]。

川草乌水提液→pH5→AB-8树脂→水洗脱除杂质→80%乙醇洗脱→浓缩干燥总生物碱。

五、小 结

1. 大孔吸附树脂适于推广

大孔吸附树脂具有吸附性能好、对有机成分选择性较高、价格低廉、可再生利用、洗脱剂安全、价廉、操作简单等优点,特别适合于中药和天然药物中有效成分或有效部位的分离、纯化,对促进中药现代化具有重要的作用,应推广应用。

2. 应加强树脂的基础研究

大孔吸附树脂的生产和应用尽管有很久,但其基础研究仍很薄弱,如树脂的预处理、再生尚缺少快速、经济的处理方法;各种树脂对各类有机成分的吸附性能也缺少系统研究,目前研究人员都凭经验进行摸索;国产树脂的性能较差,也无相应的质量标准。应加强树脂的基础研究,使之能更好地服务于中药产业。

3. 应进行药用树脂的开发

目前尚无药用树脂使用树脂

的中药产品都必须建立有机残留物的检测标准,给中药新药的研制单位、生产企业和药品检验所都带来很大的负担,进行药用树脂的开发和上市已迫在眉睫。

参考文献

- 1 许兴臣,李棣华,刘俊红等. WLD-Ⅲ型大孔吸附树脂中苯乙烯等残留物的测定. 中国中西医结合外科杂志, 2002, 8(4): 293~294.
- 2 袁铸人,郭力玮,彭国平等. 气相色谱法检测 AB-8 大孔吸附树脂残留物及醋酸纤维素膜截留残留物的研究. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2002, 18(2): 96~97.
- 3 卢锦花,胡小玲,岳红等. 大孔吸附树脂提取银杏黄酮. 应用化学, 2002, 5: 164~166.
- 4 史作清,施荣富,范云鸽等. 树脂吸附法在中草药有效成分提取中的应用. 中草药, 2001, 32(7): 660~662.
- 5 麻秀萍,蒋朝晖,杨育琴等. 大孔吸附树脂对银杏叶黄酮的吸附研究. 中国中药杂志, 1997, 22(9): 539~542.
- 6 向大雄,李焕德,朱叶超等. 大孔吸附树脂分离纯化葛根总黄酮的研究. 中国药学杂志, 2003, 38(1): 35~37.
- 7 冯建光,谷文英. 大孔吸附树脂对大豆异黄酮的吸附与洗脱性能. 无锡轻工大学学报, 2003, 22(1): 82~85.
- 8 刘斌,石任兵,余超等. 应用大孔吸附树脂吸附分离技术制备蒲黄总黄酮的研究. 北京中医药大学学报, 2002, 25(4): 25~28.
- 9 张裕卿,张黎明,孟李等. 大孔吸附树脂对番茄红素和 β -胡萝卜素吸附分离的研究. 中草药, 2002, 33(7): 602~604.
- 10 秦学功,元英进. 用大孔吸附树脂吸附分离苦豆子生物碱. 中国中药杂志, 2002, 27(6): 428~429.
- 11 杨华,邓晓静,易红. 大孔吸附树脂用于川草乌总生物碱的分离提取. 中成药, 2000, 22(8): 535~538.

- 12 任海璇,查丽杭,秦川等. 大孔树脂分离提取麻黄碱的研究. 离子交换与吸附, 2002, 18(2): 97~104.
- 13 侯世祥,田恒康. 大孔吸附树脂在中药复方分离纯化工艺中的应用. 中药新药与临床药理, 2000, 11(3): 131~133.
- 14 中华人民共和国药典委员会编. 中国药典 2000 年版. 二部. 北京: 化学工业出版社, 2000. 附录 V E、VIII P.
- 15 马振山. 大孔吸附树脂在药学领域中的应用. 中成药, 1997, 19(12): 40~41.
- 16 李萍. 大孔吸附树脂在中草药有效成分研究中的应用. 天津药学, 2002, 14(3): 9~10.
- 17 津村总公司. 来自于槐米中葡萄糖醛酸阻滞剂(抗肿瘤制剂). 日本专利: 特开平 5-43469 号, 1993.
- 18 芦金清,刘尚桃,刘再刚等. 吸附树脂法提取绞股蓝皂甙. 中成药, 1992, 14(4): 2~3.

(责任编辑:刘维杰 柳 莎)

日本将分 4 个阶段 预防新型流感

为预防对人具有很强传染力的新型流感,日本厚生劳动省日前宣布,将根据流感传染情况分 4 个阶段采取预防措施。

这 4 个阶段分别是:在海外高致病性禽流感发生人际间传播;日本国内发生高致病性禽流感,并感染人类;海外发现在人与人之间传播的新型流感;日本出现新型流感。

厚生劳动省说,日本目前处于第二阶段,有关部门对宰杀禽流感病鸡者要进行预防指导,如确认有人感染禽流感后,根据传染病法采取消毒措施和进行医学调查。进入第三阶段后,除劝告人们不要去疫区外,日本还将强化入境者的健康检查,并把新型流感定为指定传染病。进入第四阶段后日本将根据传染病法强制患者入院,对患者采取隔离措施等。

日本专家认为,人类对新型流感没有免疫力,且新型流感疫苗问世尚需时日。

(摘要)

SYN, MAP-2, NF200 and Ref-1 in the zones of focus and peripheral reaction by immunohistochemical method as well as the dynamic change of NSE with serum neuron specificity by means of ELISA, and study the characteristics of the above-mentioned changes and their relations with pathological processes. **Result** The observation from neuroethology indicates that the recovery of the motor functions of the experimental rats assumes in a curve of platform trend after 5 weeks of MCAO. Their pathomorphology shows that pykno-scar tissues are formed in focus zones after 4 weeks of MCAO and abnormal colloid degeneration also formed in focus zones and their ambience after 5 weeks. The immunohistochemical and biochemical tests suggest that it is the very time for model rats to have their plerosis in tissues and get functionally recovered within 4 weeks after MCAO. **Conclusion** Ischemia stroke sequela model of rats can be established in 5 weeks after MCAO.

Key Words: ischemia stroke sequela model, rat, model assessment, experimental study

A Study on Pharmacokinetics of Slow Releasing Drugs of Traditional Chinese Medicine

Yang Ming and Yang Rongping (Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075)

Starting from the role of the study on the pharmacokinetics of slow releasing drugs of traditional Chinese medicine (TCM) in the modernization of TCM and taking the study on the pharmacokinetics of the slow releasing capsule for liver as an example, this article analyzes and assesses the method for the pharmacokinetics of slow releasing drugs of TCM and summarizes its merits and defects. In the article the authors analyze and epitomize the difficulties and tendency of the study on the pharmacokinetics of slow releasing drugs of TCM on the basis of large quantities of literatures and materials and in accordance with the authors' experience in their study on the pharmacokinetics of the slow releasing capsule for liver. The study on the pharmacokinetics of slow releasing drugs of TCM is still in the exploratory period, but its theory and technical system are bound to be further normalized and grow ripe with the development of science and technology and then push ahead the modernization and internationalization of TCM.

Key Words: slow releasing drugs of TCM, pharmacokinetics, slow releasing capsule for liver

Application of Macroporous Adsorption Resins to Study and Production of TCM New Drugs

Tu Pengfei, Jia Cunqin and Zhang Hongquan (School of Materia Medica, Peking University, Beijing 100083)

Owing to lagging behind in basic research problems have frequently aroused in the application of resins to the study and production of TCM new drugs although macroporous adsorption resins have been widely used in the separation and purification of active constituents and effective parts of natural medicinal materials and TCM in China and as the result the effective application of them has to be gravely influenced. On the basis of their study and experiments the authors of this article summarize the varieties of macroporous adsorption resins as well as their functions and pre-processing and the method of their regeneration and probe some technical problems which should be given more attention in the study and production of TCM new drugs via the application of macroporous adsorption resins so as to provide a reference for the study and production of TCM new drugs. They also suggest that medicinal resins should be developed and produced in the country.

Key Words: macroporous adsorption resin, pre-processing, regeneration, Study of TCM new drug

Status Quo of Development of Cell Model System and Exploration of Its Application to Studies of Traditional Chinese Medicine

Wang Chunmei and Qiao Yanjiang (Department of Pharmaceutics, School of Chinese Materia Medica,

[World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 85