

膜技术在中药多糖分离纯化中的研究进展^Δ

文喜艳^{1*}, 邵晶^{2#}, 王兰霞^{1,3}, 孙政华¹, 郭玫^{1,2}[1.甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000; 2.甘肃中医药大学甘肃省高校中(藏)药化学与质量研究省级重点实验室, 兰州 730000; 3.甘肃省食品药品监督管理局, 兰州 730000]

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)28-4002-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.28.35

摘要 目的:为膜技术在中药多糖分离纯化中的研究及应用提供参考。方法:以“Ginseng”“Polysaccharide”“微滤”“超滤”“纳滤”“无机陶瓷膜”“磁性复合膜”等为关键词,组合查询2005年1月—2015年11月在PubMed、白链云图书馆、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对膜技术在中药多糖分离纯化中的研究文献,分别从膜技术和膜材料两方面进行综述。结果:共查阅到相关文献230余篇,其中有效文献30篇。膜技术依据截留分子量可分为微滤法、超滤法、纳滤法等。微滤法可除去提取液中的大分子杂质;超滤法可减少无效多糖、蛋白质及其他杂质;纳滤法可对低聚糖提取液进行脱水、除盐、浓缩,得到富集的低聚糖。膜材料方面,无机陶瓷膜具有耐酸碱、耐生物降解等优点;聚砜-四氧化三铁磁性复合膜可通过调节外加磁场对一系列不同多糖物质进行连续分离。结论:膜技术分离纯化中药多糖具有良好的应用前景,应根据不同中药及其制剂的特性来建立对应的分离纯化工艺。

关键词 超滤;微滤;纳滤;多糖;无机陶瓷膜;磁性复合膜

多糖分布于高等植物、低等植物和微生物中,具有降血糖、抗肿瘤、抗病毒、抗疲劳等多种生物活性,如人参叶粗多糖^[1]具有体外抗癌作用,核桃楸皮多糖^[2]可用作天然的抗癌物质,

枸杞多糖^[3]具有降血糖作用,红毛五加多糖^[4]具有调节凋亡相关蛋白和细胞内凋亡信号通路以及诱导肿瘤细胞凋亡等抗癌作用。在多糖的纯化方面,主要选用膜分离法、沉淀法、色谱

- Compound K的研究进展[J].食品科学,2012,33(11):323.
- [22] Guengerich FP. Cytochrome P₄₅₀s and other enzymes in drug metabolism and toxicity[J]. *AAPS J*, 2006, 8(1):101.
- [23] Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P₄₅₀ metabolism on drug response, interactions, and adverse effects [J]. *Am Fam Physician*, 2007, 76(3):391.
- [24] Hasegawa H, Uchiyama M. Antimetastatic efficacy of orally administered ginsenoside Rb1 in dependence on intestinal bacterial hydrolyzing potential and significance of treatment with an active bacterial metabolite[J]. *Planta Med*, 1998, 64(8):696.
- [25] Hasegawa H, Lee KS, Nagaoka T, et al. Pharmacokinetics of ginsenoside deglycosylated by intestinal bacteria and its transformation to biologically active fatty acid esters[J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23(3):298.
- [26] 田莉.复方甘草酸苷片的研制及体外代谢研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2008:70.
- [27] 黄果,李凯鹏,杨洁,等.吴茱萸成分在大鼠肝微粒体对盐酸小檗碱代谢的影响[J].中国药学杂志,2010,45(20):1544.
- [28] 曹秀珍,张伟,姚志红,等.甲基原薯蓣皂苷对人肝微粒体中7种CYP₄₅₀酶活性的影响[J].沈阳药科大学学报,2008,25(11):914.
- [29] Komoroski BJ, Parise RA, Egorin MJ, et al. Effect of the St. John's wort constituent hyperforin on docetaxel metabolism in human hepatocyte cultures[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(19):6972.
- [30] van Midwoud PM, Janssen J, Merema MT, et al. Online HPLC analysis system for metabolism and inhibition studies in precision-cut liver slices[J]. *Anal Chem*, 2011, 83(1):84.
- [31] 李春正,林庆辉,庄笑梅,等.重组人源CYP同工酶介导的罗通定O-去甲基代谢[J].药学报,2010,45(3):307.
- [32] Jin H, Wang J, Gerber JP, et al. Disposition of isosteviol in the rat isolated perfused liver[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(5/6):593.
- [33] Lewis RJ, Bernstein MA, Duncan SJ, et al. A comparison of capillary-scale LC-NMR with alternative techniques: spectroscopic and practical considerations[J]. *Magn Reson Chem*, 2005, 43(9):783.
- [34] 姜艳彬,单吉浩,王莹,等. LC-MS/MS技术在药物代谢研究中的应用进展[J].药物分析杂志,2014,34(3):385.
- [35] 肖卫红,何伟,徐宏峰,等. LC-MS/MS法测定人血浆中伊伐布雷定及其活性代谢产物的浓度[J].中国药房,2014,25(22):2050.
- [36] Cao WY, Wang YN, Wang PY, et al. Ardipusilloside- I metabolites from human intestinal bacteria and their anti-tumor activity[J]. *Molecules*, 2015, 20(11):20569.
- [37] Gampe N, Darcsi A, Lohner S, et al. Characterization and identification of isoflavonoid glycosides in the root of Spiny restharrow (*Ononis spinosa* L.) by HPLC-QTOF-MS, HPLC-MS/MS and NMR[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, doi:10.1016/j.jpba.2016.01.058.

Δ 基金项目:甘肃省教育厅科研项目(No.2013A-085);甘肃省高等学校基本科研业务费项目(No.2013-1);甘肃省高等中(藏)药化学与质量研究省级重点实验室开放基金项目(No.zzy-2014-04)

* 硕士研究生。研究方向:中药有效成分与质量标准。E-mail: 1239071829@qq.com

通信作者:副教授。研究方向:中药有效成分与质量标准。电话:0931-8765394。E-mail:cn221@163.com

(收稿日期:2016-01-03 修回日期:2016-02-26)
(编辑:余庆华)

法、结晶法等。其中,膜分离法可获得高纯度多糖,是现代科学研究的热点。膜分离技术是以天然或人工合成的高分子薄膜为介质,以化学位差或外界能量为推动力对多组分或双组分的溶质和溶剂进行分离、纯化、分级和富集的方法^[5],也是一项集物质提纯、分离、浓缩为一体的新技术。其优点为过程简单、无相变、不损坏生物活性、常温下可连续操作、节能、高效,广泛应用于化工、食品、生物、制药等领域^[6]。虽然其优点较多,但在中药多糖分离纯化中的应用并未达到应有的效果,主要受到膜污染、膜选择、浓度极化现象、膜对中药复方成分有影响等因素的干扰^[7]。笔者以“Ginseng”“Polysaccharide”“微滤”“超滤”“纳滤”“无机陶瓷膜”“磁性复合膜”等为关键词,组合查询2005年1月—2015年11月在PubMed、白链云图书馆、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共查阅到相关文献230余篇,其中有效文献30篇。笔者以微滤法、超滤法、纳滤法等膜技术,及以膜材料为无机陶瓷膜和聚砜-四氧化三铁(PSF-Fe₃O₄)的磁性复合膜在中药多糖分离纯化中的研究与应用进行综述,以期膜技术在中药多糖分离纯化中的研究及应用提供参考。

1 不同膜技术在中药多糖分离纯化中的研究

膜技术依据截留分子质量可分为微滤法、超滤法、纳滤法等。中药多糖分离纯化中,样品的前处理(提取和纯化条件)和膜技术的应用实例见表1。

表1 膜技术在中药多糖分离纯化中的应用

多糖类型	提取方法	纯化方法	纯化条件	纯化产物	文献
芦荟多糖	果胶酶解法提取,活性炭脱色,硅藻土过滤	微滤法	无机膜	芦荟乙酰化甘露聚糖	[8]
枸杞多糖	热水浸提法, Sage 法脱蛋白,得枸杞多糖	超滤法	超滤膜(截留分子质量为0.08、0.03、0.01、0.004 ku),压力为0.08 MPa,室温	实现枸杞多糖的分级分离,得到枸杞多糖 LBP-8、LBP3-1、LBP1-4	[9]
大枣多糖	水浸提法,浸提时间9 h,温度85℃,料液比20:1	纳滤法	料液浓度2%,压力0.5~0.6 MPa,纳滤膜(截留分子质量为5×10 ³ ku)	粗低聚糖	[10]

1.1 微滤法

微滤膜是均匀的多孔薄膜,厚度为90~150 μm,操作压为0.01~0.2 MPa,过滤粒径为0.025~10 μm;过滤原理有3种:筛分、滤饼层过滤、深层过滤。在多糖纯化的过程中,主要除去原糖液中的杂质和大分子物质,保护后续超滤、纳滤的组件,提高分离效率^[11]。常桂娟等^[12]比较了高速离心法、酶解法、乙醇沉淀法、絮凝澄清法、微滤法、酶解-高速离心-微滤法、乙醇沉淀-高速离心-微滤法、絮凝澄清-高速离心-微滤法8种澄清方法对参精口服液中人参总多糖含量的影响,确定参精口服液的最佳澄清方法为絮凝澄清-高速离心-微滤法,得人参总多糖含量为97.47 mg/g。张艳等^[13]探索了分离纯化茶多糖的工艺,确定最佳微滤条件为:膜孔径为0.05 μm、操作压力为0.2 MPa,料液为1%;此工艺制得含量为50%的茶多糖。微滤法用于中药提取液的精制和中药口服液的澄清能有效除去杂质,保留有效成分,且保护后续超滤和纳滤过程,提高分离效率。

1.2 超滤法

超滤是一种新型的膜分离技术,具有选择性高、设备简单、耗能低等优点。其主要依据分子筛原理,根据膜的截留分子质量不同进行分离;膜孔径为2~50 nm,属于非对称性多孔膜。当中药提取液在一定压力下流经膜表面时,膜表面的微孔结构对物质进行选择分离,分子体积较小的透过膜得到超滤液;而分子体积较大的物质则被截留得截留液,使原液中

的大分子物质浓度逐渐升高进而得到浓缩液^[14]。超滤技术应用于中药注射剂中,能有效除去过敏物质和大分子热原物质,保留有效成分,进而提高临床疗效^[15]。刘红梅等^[16]探索了超滤法分离纯化灰树花子实体多糖的工艺,确定优化的灰树花多糖超滤工艺为:温度35℃、pH 7、压力0.12 MPa。张赛男^[17]将金线莲粗提原液先经100 ku的超滤膜分离后,再经10 ku的超滤膜分离纯化,测定最终截留液中金线莲多糖含量为9.45%。杨修仕等^[18]研究了超滤法分离西洋参多糖的工艺,超滤条件为:压力0.08 MPa,超滤膜(截留分子质量分别为100、30、10 ku)。结果西洋参粗多糖的得率为5.17%,有AGP1~AGP4等4个多糖组分,得率依次为46.61%、3.30%、12.11%和37.98%。邵平等^[19]采用工艺参数为室温、料液体积流量100 ml/min、压力小于0.21 MPa、时间60 min的超滤法对灵芝多糖酶解液多糖截留率进行研究,得多糖截留率为63.32%;而采用超滤与径向色谱耦合法,多糖截留率为89.52%,蛋白质脱除率达99.24%。此法与单一色谱法相比多糖的得率明显提高。诸多实验结果表明,采用超滤法能够提高中药多糖的得率,且能减少无效多糖、蛋白质及其他杂质,工艺简单、处理量大、无污染,有较好的工业化应用前景。

1.3 纳滤法

纳滤有良好的截留性能,对小分子有机物质有较高的截留性,对一、二价盐离子有不同的选择性。纳滤膜是一种新型液体分离膜,孔径平均为2 nm,具有浓缩目的产物的作用。纳滤法具有可连续生产、过程无相变、高效节能、低污染等优点。韩永萍等^[20]采用纳滤法对低聚壳聚糖制备液进行纯化,确定纳滤最佳条件为:温度35℃,操作压力1.0 MPa,此工艺制得高活性低聚壳聚糖纯度高达92%,且可脱出制备液中的一价盐离子、单糖和大部分二糖。孙曙光等^[21]探索了精滤后的金丝小枣清汁的纳滤工艺,确定纳滤工艺为:截留分子质量为1 000 Da纳滤膜、进料流量为30~45 L/h、温度为30~40℃,操作压力为0.6~0.7 MPa。以截留液中的还原糖含量判断纳滤的程度,当截留液中还原糖含量为零时,纳滤纯化基本结束。研究表明,纳滤法可除去制备液中的单糖、部分二糖及盐离子,分离纯化得到高纯度的低聚糖。

1.4 超滤法、微滤法、纳滤法的联用

微滤法可除去提取液中的大分子杂质;超滤法可降低无效多糖、蛋白质及其他杂质;纳滤法对低聚糖提取液进行脱水、除盐、浓缩,得到富集的低聚糖。三者联用制备中药多糖的工艺见图1。

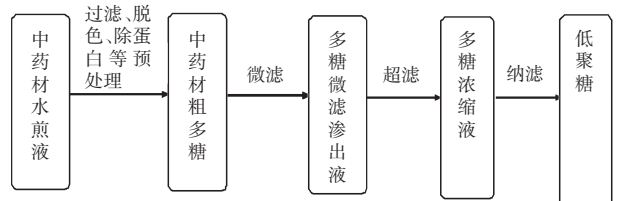


图1 中药多糖制备工艺

张曜武等^[22]通过正交试验确定红松塔塔制备工艺为:压力0.1 MPa、料液浓度25 g/L、温度40℃;此工艺制得多糖的含量为35.16%。董艳等^[23]将地黄提取液先经截留分子质量为150 000 Da的PSF超滤膜,其透过液再经截留分子质量为6 000 Da的PSF超滤膜,再经截留分子质量为200 Da的纳滤膜;此工艺制得低聚糖的得率为46.63%,质量分数达到93.3%。

2 不同膜材料在中药多糖分离纯化中的研究

膜材料主要有纤维素酯类、含氟材料类、聚酰胺类、PSF

类、聚烯烃类、无机材料类等。目前,以无机陶瓷膜和磁性复合膜为研究热点。

2.1 无机陶瓷膜

无机陶瓷膜主要用于除去细菌、微粒、大分子杂质(胶质、鞣质、蛋白质、多糖)等。无机陶瓷膜本身性质稳定,具有耐酸碱、耐高温、耐生物降解、易清洗、机械强度大、寿命长等特点。张喜峰等^[24]用正交设计研究了陶瓷膜分离纯化沙枣多糖的工艺,工艺条件为:温度 30 ℃、压力 0.1 MPa、料液比 1:60;此工艺制得沙枣多糖回收率为 98.6%。该研究也对清洗剂对膜通量恢复率的影响进行了考察,得最佳清洗试剂为 0.5% 硝酸,膜通量恢复率达 92%。陈晨等^[25]探索了无机陶瓷膜对杏鲍菇多糖的纯化工艺,工艺条件为:温度 25 ℃、压力 0.02~0.08 MPa;制得杏鲍菇多糖含量为 62%。田洪芸等^[26]研究了无机陶瓷超滤膜纯化香菇多糖的工艺,工艺条件为:截留分子量 10^4 u、压力 0.08 MPa、温度 50 ℃、料液比 1:3;此工艺制得香菇多糖的纯度为 89.7%,与有机超滤膜相比香菇多糖损失率大大降低。陶瓷膜是高性能膜材料的重要组成部分,属于国家重点大力发展的战略新兴产业^[27],具有节约能耗、用时少、效率高、有效成分损失少、适用范围广、操作简单等优点。

2.2 PSF-Fe₃O₄磁性复合膜

王瑞君等^[28]应用相转化法,将纳米级 Fe₃O₄ 颗粒填充到 PSF 中制备出一种新的磁性 PSF-Fe₃O₄ 复合膜。结果表明,在交替磁场作用下,普通 PSF 膜对抗磁性物质葡聚糖截留率基本无变化;而 PSF-Fe₃O₄ 磁性膜截留率则降低。谢慧明等^[29-30]研究了 PSF-Fe₃O₄ 磁性复合超滤膜在麦冬多糖和当归多糖分离纯化中的应用,确定麦冬多糖的分离纯化条件为:当截留分子质量为 30 000 Da、磁度为 0.1 T、压力为 0.4 MPa 时,得截留液 A 和透过液 B;当截留分子质量为 10 000 Da、磁度为 0.8 T、压力为 0.5 MPa 时,将透过液 B 在 25 ℃ 条件下超滤,得截留液 C 和透过液 D。当归多糖的分级分离条件为:在截留分子质量可调控范围为 31 000~73 000 Da 的 PSF 磁性超滤膜、压力为 0.2 MPa、磁度为 0~1.0 T 的条件下,通过改变磁场强度得样品 A、B、C;再用高效液相色谱法测定重均相对分子质量依次为 86 371、19 989、62 461。样品 A 中相对分子质量为 70 000~100 000 的当归多糖占 70% 左右;样品 B 中相对分子质量为 10 000~30 000 的当归多糖占 95% 左右;样品 C 中相对分子质量为 50 000~70 000 的当归多糖占 80% 左右。采用磁性复合超滤膜,通过改变磁度和压力,可按相对分子质量大小对中药多糖提取液进行连续分离。因此,虽然磁性复合超滤膜研究与应用较少,但已引起广大学者极大的关注。

3 结语

膜分离技术较传统水提醇沉法分离时间短、效果好,不需使用有机溶剂,且膜清洗再生效果好,适用于具有生物活性的有效部位分离、纯化和浓缩,且耗能少、费用低。微滤、超滤、纳滤与色谱法、电渗析、活性炭等技术联用可获得目标多糖。膜材料种类较多,其中陶瓷膜较其他膜材料耐酸碱、耐生物降解;PSF-Fe₃O₄ 磁性复合膜属于新型磁控约束膜,可通过调节外加磁场对一系列不同多糖物质进行连续分离,改善了一张滤膜只能有一个截留分子质量的状况。膜技术在药品、食品、环境等领域展现了广阔的应用前景,为实现中药及其制剂的工业化生产提供了一定的理论依据和研究指导。迄今为止,研究者在膜分离方法及膜材料的选择、膜清洗及膜堵塞等问题的解决、分离纯化工艺的优选等方面已取得诸多可喜的研究成果,但磁性复合膜在中药多糖的分离纯化中研究及应用尚处于起步阶段。相信随着研究的不断深入,磁性复合膜在中

药领域将进一步显露其独特的优势并得到广泛的应用。

参考文献

- [1] Fu X, Shi D, Qu C, *et al.* Anticancer effect of ginseng leaves crude polysaccharides on human hepatoma cell SMMC-7721[J]. *Chinese Medicine*, 2014, 5(2): 87.
- [2] 梁启超, 邹桂华, 刘爽, 等. 核桃楸皮多糖的分离纯化及抗癌活性研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2015, 27(8): 1 340.
- [3] Tang HL, Chen C, Wang SK, *et al.* Biochemical analysis and hypoglycemic activity of a polysaccharide isolated from the fruit of *Lycium barbarum* L[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, doi: 10. 1016/j. ijbiomac. 2015. 03. 026.
- [4] 刘江. 红毛五加多糖抗肿瘤机制研究进展[J]. *中国药房*, 2012, 23(39): 3 743.
- [5] 田仁君. 桑葚多糖的分离纯化及组成分析[J]. *华西药学杂志*, 2014, 29(4): 401.
- [6] 刘喜舞, 郑礼胜, 谢霞, 等. 细柱五加叶多糖提取分离纯化及保湿性能研究[J]. *中草药*, 2015, 46(8): 1 167.
- [7] 许亚夫, 邹大江, 熊俊. 滤膜材料及微滤技术的应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(16): 2 949.
- [8] 周治德, 李桂银, 刘绍. 微滤对芦荟乙酰化甘露聚糖含量的影响[J]. *食品科技*, 2011, 36(8): 115.
- [9] 张民, 唐秀丽, 王芳. 枸杞多糖的超滤分级及理化性质的研究[J]. *中国食品添加剂*, 2013(1): 67.
- [10] 原超, 范三红, 林勤保, 等. 超滤、纳滤技术分离大枣功效成分的研究[J]. *食品科技*, 2012, 37(2): 102.
- [11] 叶晓, 易剑平, 俞军, 等. 微滤、超滤和纳滤联用对多糖进行分子量分级[J]. *食品科技*, 2006, 31(8): 107.
- [12] 常桂娟, 白雪媛, 孙立霞, 等. 参精口服液的澄清工艺考察[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(9): 2 792.
- [13] 张艳, 杜先锋. 膜技术分离纯化茶多糖的工艺研究[J]. *安徽农业大学学报*, 2015, 42(1): 12.
- [14] 王文正, 吕建国, 何葆华. 超滤在多糖中的应用研究[J]. *化学与生物工程*, 2011, 28(5): 81.
- [15] 于风平, 代秀梅. 超滤技术对中药注射剂安全性和有效成分影响的研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(31): 2 972.
- [16] 刘红梅, 李栋, 樊梦丹, 等. 灰树花多糖的复合酶-微波提取、超滤纯化及生物学评价[J]. *中成药*, 2011, 33(4): 594.
- [17] 张赛男. 金线莲多糖超滤纯化技术研究[J]. *蚌埠学院学报*, 2014, 3(5): 19.
- [18] 杨修仕, 周闲容, 王丽君, 等. 西洋参多糖的超滤分离及其免疫增强活性研究[J]. *食品工业科技*, 2014, 35(5): 49.
- [19] 邵平, 刘青, 陈纯彬, 等. 超滤耦合径向流色谱分离纯化灵芝多糖的研究[J]. *生物技术进展*, 2013, 3(6): 427.
- [20] 韩永萍, 林强. 纳滤纯化低聚壳聚糖制备液[J]. *膜科学与技术*, 2012, 32(4): 76.
- [21] 孙曙光, 贺强之, 刘玉林, 等. 金丝小枣浓缩汁及多糖提取的研究[J]. *山东食品发酵*, 2010(1): 21.
- [22] 张曜武, 冯雪. 膜分离制备红松塔多糖的研究[J]. *中国林副特产*, 2013(5): 18.
- [23] 董艳, 高瑞昶, 潘勤, 等. 超滤和纳滤分离技术提取纯化地黄低聚糖的研究[J]. *中草药*, 2008, 39(3): 359.
- [24] 张喜峰, 鲁丽文, 张丽娟, 等. 无机陶瓷膜分离沙枣多糖的研究[J]. *北京联合大学学报*, 2014, 28(3): 34.
- [25] 陈晨, 文怀秀, 赵晓辉, 等. 无机陶瓷膜纯化杏鲍菇多糖[J]. *光谱实验室*, 2011, 28(6): 3 282.

SN38前药及其新剂型研究进展^A

邓彩赞^{1*}, 蒋成君^{1#}, 张晓敏², 余波²(1.浙江科技学院生物与化学工程学院, 杭州 310023; 2.杭州普施康生物科技有限公司, 杭州 310021)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)28-4005-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.28.36

摘要 目的:为合成新结构的7-乙基-10-羟基喜树碱(SN38)前药及其新剂型研究提供参考。方法:以“SN38”“Polymer”“7-ethyl-10-hydroxycamptothecin”“7-乙基-10-羟基喜树碱”“前药”等为关键词,组合查询1998年1月—2015年6月在SciFinder、中国知网、万方、维普、浙江省高校数字图书馆中关于SN38前药及其新剂型的相关文献,对SN38的特点、结构改造、制剂研究、研究前景和方向进行综述。结果与结论:共查询到相关文献80余篇,其中有效文献38篇。SN38几乎不溶于水(11~38 μg/ml),不溶解在大多数药用溶剂和油中,因此直接制成液体制剂受到限制。大多数文献报道在SN38的C-10和C-20位置进行化学结构修饰,可以改善其溶解性。某些SN38前药的纳米制剂已经被研究用于改善给药至癌细胞和组织,因此可以利用高通透性和滞留(EPR)效应先将药物引导至肿瘤组织。在改善SN38溶解性的同时,还应注意相关药物的毒副作用。

关键词 7-乙基-10-羟基喜树碱;前药;溶解性;研究进展

喜树碱(CPT)是一个具有五环骨架的药物,其组成为1个(3,4-β)喹啉基团(A、B环)、1个氮茛(C、D环)和1个α-羟基-δ-内酯环(E环),具有1个手性碳原子C-20。CPT是抑制DNA拓扑异构酶1(TOP1)成熟的抗肿瘤药^[1]。20α-羟基以及内酯环(E)和吡啶酮组(D)是抑制拓扑异构酶活性所必需的基团^[2]。在C-9和C-10适当取代的类似物大多数具有增强药效的作用^[3]。在所有CPT类似物中,7-乙基-10-羟基喜树碱(SN38)作为最具代表的一个活性类似物,是一种半合成的天然抗癌生物碱喜树碱类似物。羟基在C-10位置,乙基在C-7位置,这有利于提高SN38在生理环境下的稳定性,与其他的CPT类似物相比可以提高其药效^[2]。SN38目前已经作为一种有效的抗癌药物而备受关注,其利用疏解超螺旋DNA的双螺旋结构和促进DNA的复制来调节DNA的拓扑结构,进而抑制TOP的合成。其通过形成三元复合物与DNA和TOP1在酪氨酸存在下发挥其治疗作用^[4],结果,DNA复制失败,导致细胞死亡。纳米颗粒具有长时间循环的优点,有能力通过高通透性和滞留(EPR)效应在肿瘤组织积累。使用低剂量的纳米制剂,通过EPR效应能达到更高疗效、减少副作用。

笔者以“SN38”“Polymer”“7-ethyl-10-hydroxycamptothecin”“7-乙基-10-羟基喜树碱”“前药”等为关键词,组合查询1998年1月—2015年6月在SciFinder、中国知网、万方、维普、浙江省高校数字图书馆中关于SN38前药及其新剂型的相关文献。结果,共查询到相关文献80余篇,其中有效文献38篇。现对SN38的特点、结构改造、制剂研究、研究前景和方向进行综述,以期合成新颖结构的SN38前药及其新剂型研究提供参考。

1 SN38的特点

SN38的摩尔质量为392.4 g/mol,在25℃下,电离常数(pKa)为2.01,分配系数(lgP)为2.65^[5],几乎不溶于水(11~38 μg/ml),不溶解在大多数药用溶剂和油中^[6],因此直接制成液体制剂受到限制。经过一系列的溶解测试发现,SN38能溶解在0.5% (m/m)的二甲基亚砜、甲酸和二乙二醇单乙基醚中^[6];还能溶解在0.1 mol/L的氢氧化钠溶液中,这表明SN38的开环形式是水溶性的。对CPT进行研究,发现SN38的内酯环是可逆的水解。处于C-20手性碳原子上的α-羟基促进了内酯环(E)的水解,并且生理环境pH 7.4是最有利于打开内酯的条件;SN38的内酯环在pH≤4.5时稳定,在pH>9.0时则完全水解形成羧酸盐形式^[5]。在pH为6.7时,这两种形式是平衡的。由于开环的SN38羧酸盐不具有治疗效果,所以在生理环境(pH 7.4)下药物是否稳定是决定SN38治疗效果的一个重要因素。SN38在pH 7.4、温度37℃的生理液中,同时存在内酯形式和开环的羧酸盐形式。内酯形式大多与血浆蛋白(主要是白蛋白)结合,并且主要分布于肝、肾和小肠中^[7]。在肝脏中,SN38通过尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶1A(UGT1A)代谢并转化成水溶性的非活性代谢物——SN38葡萄糖醛酸(SN38G)。SN38经历肝肠循环,在少数的血浆浓度-时间分布的报告中出现反弹峰。在肝脏中,膜转运蛋白从血浆进入肝细胞摄取SN38。SN38和SN38G通过三磷酸腺苷结合盒(ABC)转运至胆道,接着消除进入肠道^[8]。在肠道内,通过菌群分泌的β-葡萄糖醛苷酶可将SN38G再生为SN38,过量的SN38存在于肠道内会引起晚期衰弱性腹泻^[9-10]。一小部分SN38G也可以通过肾脏排泄消除。SN38从血液中消除半衰期为10~209 h^[11-12]。

- [26] 田洪芸,任雪梅,周传静,等.陶瓷膜超滤纯化香菇多糖及其相对分子质量的测定[J].山东农业科学,2013,45(11):115.
[27] 伍利华,黄英,刘婷,等.陶瓷膜分离技术应用于中药口服

- 液的研究进展[J].药物评价研究,2014,37(2):184.
[28] 王瑞君,陈彦,谢慧明,等.聚砜-Fe₃O₄磁性复合膜超滤分离多糖的研究[J].科学通报,2011,56(14):1153.
[29] 谢慧明,李超,潘见,等. Fe₃O₄-PSF磁性复合超滤膜分离麦冬多糖[J].食品科学,2010,31(22):41.
[30] 谢慧明,朱莹莹,张仕发,等.当归多糖磁性超滤膜分级分离[J].食品科学,2011,32(14):11.

△基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(No.LY15B060008)
* 硕士研究生。研究方向:药物制剂。电话:0571-85070383。
E-mail:2272446801@qq.com
通信作者:高级工程师,博士。研究方向:药物制剂。电话:0571-85070383。E-mail:jcj312@163.com

(收稿日期:2015-12-08 修回日期:2016-05-12)
(编辑:余庆华)