

- for pH-controlled peroral delivery of metformin [J] . *J Controlled Release* 2002, 80: 119-128.
- [13] LIU H, SHEN L J, ZHOU L J, *et al*. Preparation and release characteristics of naproxen enteric coated pellets [J] . *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2004, 24 (2): 84-86.
- [14] HUANG H F, ZHUANG Y B, LIN B. Preparation and technology evaluation of omeprazole enteric capsule [J] . *Guangdong Pharm J* (广东药学), 1998, 8(2): 17-18 22.
- [15] ZHUANG Y B, HUANG H F, PENG L, *et al*. Design and evaluation of lansoprazole enteric-tablets [J] . *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 1999 34(3): 169-171.
- [16] RODRIGUEZ M, VILA-JATO J, TORRES D. Design of a new multiparticulate system for potential site-specific and controlled drug delivery to the colonic region [J] . *J Controlled Release* 1998, 55: 67-77.
- [17] CARELLI V, COLTELLI G, COLO D, *et al*. Silicone microspheres for pH-controlled gastrointestinal drug delivery [J] . *Int J Pharm*, 1999 179: 73-83.
- [18] SUN W Z, ZENG R J, JING L, *et al*. Preparation of erythromycin enteric sustained release microcapsule by spray drying [J] . *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2001, 21(11): 645-647.
- [19] ZHOU Y, JIANG X T, ZHOU J B, *et al*. Preparation of 5-aminosalicylic acid enteric time-controlled released tablets and study on their dissolution [J] . *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2001, 36(10): 673-677.
- [20] ZAHIRUL M, KHAN I, PREBEG Z, *et al*. A pH-dependent colon targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers I. Manipulation of drug release using Eudragit L100-55 and Eudragit S100 combinations [J] . *J Controlled Release*, 1999, 58: 215-222.
- [21] SHARMA S, KAUR P, JAIN A, *et al*. A smart bioconjugate of chymotrypsin [J] . *Biomacromolecules*, 2003, 4: 330-336.
- [22] ZHANG Y, CHEN Q H. Study on characteristics of erythromycin enteric pellets [J] . *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 1996, 27 (10): 448-451.
- [23] GAO J F. Study on film coating technology of small dosage aspirin enteric coated tablets [J] . *Strait Pharm J* (海峡药学), 1996, 8(4): 5-7.
- [24] GUO S R, FANG X L, HUANG H Q, *et al*. Synthesis and application of novel acrylic resin as enteric coating [J] . *Acta Pharm Sin* (药学报), 1998, 33(11): 860-863.
- [25] LECOMTE F, SIEPMANN J, WALTHER M, *et al*. Blends of enteric and GIT-insoluble polymers used for filmcoating: physicochemical characterization and drug release patterns [J] . *J Controlled Release*, 2003 89: 457-471.
- [26] LECOMTE F, SIEPMANN J, WALTHER M. pH-Sensitive polymer blends used as coating materials to control drug release from spherical beads: importance of the type of core [J] . *Biomacromolecules*, 2005, 6: 2074-2083.
- [27] CARINO G P, MATHIOWITZ E. Oral insulin delivery [J] . *Adv Drug Deliv Rev*, 1999, 35: 249-257.
- [28] BIJU S S, SAISIVAM S, MARIA GERAID RAJAN N S, *et al*. Dual coated erodible microcapsules for modified release of diclofenac sodium [J] . *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 58: 61-67.
- [29] SINGH M, O' HAGAN D. The preparation and characterization of polymeric antigen delivery systems for oral administration [J] . *Adv Drug Deliv Rev*, 1998, 34: 285-304.
- [30] ARAMAN A, CEYBER E, SAHIN Ö. Preparation of enteric microcapsules of Tenoxicam using CAP [J] . *Eur J Pharm Sci*, 1996 4: 173.
- [31] KIM I H, PARK J H, CHEONG I W, *et al*. Swelling and drug release behavior of tablets coated with aqueous hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP) nanoparticles [J] . *J Controlled Release*, 2003 89: 225-233.
- [32] QI R, HE Z G, ZHANG R H, *et al*. Investigation on the preparation and drug release of indometacin HPMCP-coated tablets [J] . *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2001, 18(6): 395-397.
- [33] WANG X Q, DAI J D, CHEN Z, *et al*. Bioavailability and pharmacokinetics of cyclosporine A-loaded pH-sensitive nanoparticles for oral administration [J] . *J Controlled Release*, 2004 97: 421-429.
- [34] ZANIBONI H, FELL J, COLETT J. Production and characterization of enteric beads [J] . *Int J Pharm*, 1995, 12: 151-155.
- [35] ISHIBASHI T, HATANO H, KOBAYASHI M, *et al*. Design and evaluation of a new capsule-type dosage form for colon-targeted delivery of drugs [J] . *Int J Pharm*, 1998, 168: 31-40.
- [36] JEONG Y I, OHNO T, HU Z P, *et al*. Evaluation of an intestinal pressure-controlled colon delivery capsules prepared by a dipping method [J] . *J Controlled Release*, 2001, 71: 175-182.
- [37] FREICHEL O, LIPPOLD B. An easy producible new oral hydrocolloid drug delivery system with a late burst in the release profile [J] . *Int J Pharm*, 2001, 216: 165-169.
- [38] LIU J F, WEI C F. Application of enteric opadry on aspirin enteric tablets in film coating [J] . *Shandong Pharm Indus* (山东医药工业), 2001, 20(5): 35-36. (收稿日期: 2005-03-21)

藁本内酯的研究进展

汪程远^{1,2}, 杜俊蓉¹, 钱忠明^{1,2*} (1 香港理工大学应用生物及化学技术系, 香港; 2 深圳中药和分子药理学国家重点实验室, 广东 深圳 518060)

摘要: 目的 综述了近 40 多年来国内外有关藁本内酯的研究进展。方法 分析和归纳了有关藁本内酯的理化性质、药理作用、植物来源、提取分离、稳定性研究、化学合成等文献报道和相关专利的情况。结果与结论 藁本内酯有较好的药理作用, 极具开发价值, 其在纯化分离、化学合成及制剂等方面研究较少且不够深入。

关键词: 藁本内酯; 理化性质; 药理; 提取分离; 稳定性

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 1001-2494(2006)12-0889-03

藁本内酯是当归、川芎等传统中药的主要有效成分之一, 具有较强的药理作用, 是一个极具开发价值的化合物, 也

是目前评价当归、川芎等药材及制剂质量的重要依据之一。国内外对藁本内酯都进行了较多的研究, 笔者对这些研究做

作者简介: 汪程远, 男, 博士研究生 *通讯作者: 钱忠明, 男, 教授, 博士生导师 Tel: (00852)34008673 E-mail: chyuanwang@163.com

中国药学杂志 2006 年 6 月第 41 卷第 12 期

Chin Pharm J, 2006 June, Vol. 41 No. 12 889

© 1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

一综述,以便研究者可以利用我国丰富的生药资源,进一步用现代化手段对其进行研究,使其能被更好的开发利用。

1 理化性质

藁本内酯(ligustilide)是苯酞(phthalide)的典型代表^[1-2],1960年由Mitsuhashi^[3]首次从伞形科藁本属植物*Ligusticum acutilobum*中分离出来,并命名为ligustilide,其是具淡黄色带香味的油状液体,沸点为168~169℃,可溶于乙醇、甲醇、乙醚、乙酸乙酯、石油醚等有机溶剂,分子式为C₁₂H₁₄O₂,相对分子质量为190.24。

藁本内酯的化学结构为不饱和的苯酞结构,3位上有活泼的丁烯基,均为化学不稳定性因素,容易发生脱氢、氧化、水解、降解的多种异构化反应,因而其稳定性极差,极易异构化为其他结构相近的苯酞类化合物。藁本内酯结构中有环外双键,可分为顺反两种异构体,即(*Z*)-ligustilide和(*E*)-ligustilide,由于*Z*型结构为空间优势构象,比*E*型更稳定,因而*Z*型藁本内酯在中药材中含量为*E*型的10倍左右^[4-5]。

2 药理作用

藁本内酯的药理报道较多,但大部分是用当归油或川芎油等含藁本内酯的混合物来完成的,因而其药理研究均不够深入和细致,这是由于藁本内酯的不稳定性而导致其纯品的制备和保存较为困难而造成的。从已有的研究报道看,藁本内酯对心脑血管、循环系统及免疫功能等均有较强的药理作用。研究^[6-7]报道,藁本内酯对动脉粥样硬化、脉管炎和脑血栓等心脑血管疾病有防治作用,并有很强的解痉、平喘、镇定作用,临床上可用于治疗支气管炎和妇科疾病。专利^[8-9]报道,藁本内酯具有良好的改善微循环作用,可用于防治与微循环障碍有关的疾病,其还有可以降低体温、抑制平滑肌增殖、抑菌等,并对平滑肌有明显松弛作用,可用于治疗眼睛疲劳以及皮肤抗皱。专利^[10]报道,藁本内酯还可以提高机体免疫调节功能,可以用于肿瘤的辅助治疗。

3 植物来源

藁本内酯是伞形科植物特别是藁本属(*Ligusticum*)和当归属(*Angelica*)中多种植物的主要有效成分,含藁本内酯较高的植物在亚洲、北美洲和欧洲都有广泛分布^[11-13],很多植物在民间很早就被作为药用,在中国常用的药用植物中就有当归、川芎、藁本^[14]等。藁本内酯在中国植物中含量很高,文献^[15]报道在中国特别是当归道地产区——甘肃岷县的当归中藁本内酯含量高达1%以上,在四川、云南、陕西的当归中藁本内酯含量也有0.5%左右,比生长在日本(含藁本内酯约0.1%~0.15%)和韩国(含藁本内酯约0.3%)的同属植物(日本川芎、欧当归等)中的藁本内酯含量均高出很多。研究^[16]也证实了川芎道地产区——四川都江堰的川芎中藁本内酯含量在1%左右,有的还接近2%,而同属的日本川芎中藁本内酯的含量要低很多。这充分说明了在我国藁本内酯有充足的原料资源,为藁本内酯的研究和开发提供了良好的条件和有力的保障。

4 提取工艺

因藁本内酯是脂溶性挥发油类成分,其提取首先从挥发

油的提取开始。挥发油提取的常用方法有,水蒸气蒸馏提取法、超临界流体萃取法、有机溶剂浸提法等。水蒸气蒸馏法^[17-18]虽成本低,但工艺温度较高,且加热时间(5~14h)过长,由于藁本内酯的热不稳定性,导致提取出的藁本内酯含量很低。超临界流体萃取法^[4]有提取温度低、提取较完全、成分不会高温发生变化、操作简单等较多优点,但其成本较高,特别是工业化的运用成本昂贵,极大地限制其在生产中的使用。有机溶剂浸提法^[3-4,11-13]因提取方便快捷,提取也较完全,藁本内酯发生变化又少,成本又低,在实验室中被广泛应用,常用的提取藁本内酯的有机溶剂有石油醚、正己烷、二氯甲烷、三氯甲烷、乙醚、甲醇、己醇、乙醇等,但除乙醇外的其他有机溶剂均有毒性安全问题,这在工业化生产中将受到限制,因而乙醇是常用的藁本内酯提取溶剂。

5 纯化分离

大量报道^[4,7,11,19,23]的藁本内酯分离,主要用硅胶为载体,用柱色谱或薄层色谱分离,选用的洗脱溶剂系统有石油醚-乙酸乙酯、石油醚-乙醚、正己烷-乙醚、正己烷-丙酮、正己烷-氯仿等,用其不同浓度配比混合后进行等度或梯度洗脱分离制备,因藁本内酯极性很小,所以硅胶色谱分离将用石油醚或正己烷为主要洗脱溶剂。报道^[3,24]用硅酸作载体,用氯仿、正己烷-二氯甲烷等洗脱剂色谱分离制备藁本内酯。但分离操作繁琐,技术要求较高,且均要用到有毒有机溶剂,因而工业化生产要受很多限制。专利^[10]报道,用蒸馏方法制得藁本内酯,是将当归用己醇提取后再用石油醚溶解,加5%NaOH除去酚性和酸性油,上硅胶柱用氯仿简单洗脱后,再用蒸馏方法在168~169℃蒸馏2次得到藁本内酯,其分离中也用到了色谱分离。但就蒸馏而言,因其温度较高而藁本内酯本身在高温下极不稳定,使蒸馏的收率极低。因而要找到适用于工业化的分离操作,还需要大量的实验研究。

6 稳定性研究

藁本内酯从首次分离出到现在已有40多年了,其药理毒理研究仍不够深入,这与其稳定性太差有很大关系,制备得到的藁本内酯不能长期保存放置,因而无法进行药理试验。文献^[17]报道,藁本内酯在室温避光条件下放置15d后含量就降到41.97%,4℃冰箱中5d后含量就降到86.67%,而在-15℃冰箱中90d后含量几乎没有变化,可见避光低温有利于保存。文献^[24-25]报道藁本内酯在氯仿中比在正己烷中稳定很多,在氯仿中可稳定保存1年,这是由于适当极性的溶剂对藁本内酯产生溶剂化效应的影响,使藁本内酯在其溶剂中能保持稳定。文献^[29]报道,光和氧气会加速藁本内酯的异构化,还报道找到3种保持藁本内酯稳定性的稳定剂,其中一种稳定剂效果较好,其在室温30d后测定只降解了3.85%。研究^[16]也报道找到了一种稳定剂使藁本内酯在室温放置60d后,其含量几乎没有变化。各研究人员对其稳定性进行了大量的研究工作,已有人找到一些改善藁本内酯单体稳定性的关键点,但国内外的文献中还没有人报道藁本内酯在制剂中的稳定保存条件,要将藁本内酯开发为药品,稳定的制剂将是研发一个关键点。

7 化学合成现状

从天然植物中提取萹本内酯始终是要受到资源限制,因而萹本内酯的合成研究很早就受到人们关注,文献^[27]报道,李绍白用邻羧基苯甲酸和叔丁醇钾与溴化丁基三苯基磷酸盐的混合物经四步合成得到萹本内酯,但其产率较低。Beck等^[28]报道,也通过化学合成得到了萹本内酯及其衍生物,其产率也较低。从已有的报道可知合成萹本内酯是可以实现的,但要提高产率实现工业生产,还有大量的研究工作要做。

8 开发前景

萹本内酯经历了40多年的研究,近年来随着其研究的深入,发现萹本内酯是一个很有发展前途的化合物,国外研究机构现对其十分关注。而我国已建立了当归、川芎等萹本内酯含量较高药材的GAP种植基地,为开发利用萹本内酯提供了丰富资源。因此若能加大萹本内酯基础研究,用新技术手段解决相关的关键问题,必能将萹本内酯开发成为一个全新的具有很好用途的一类新药。这将对我国医药工业的发展、提高我国药品的国际竞争力和发展具有我国特色的天然创新药物作出巨大的贡献。

REFERENCES

[1] KOBAYASHI M, FUJITA M, MITSUHASHI H. Studies on the constituents of *Umbelliferae* plants. XV. Constituents of *Cnidium officinale*; occurrence of pregnenolone, coniferylferulate and hydroxyphthalides [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(4): 1427-1433.

[2] GJBELS M, SCHEFFER J, BAERHEIM S A. Analysis of phthalides from *Umbelliferae* by combined liquid-solid and gas-liquid chromatography [J]. *Chromatographia*, 1981, 14(8): 452-454.

[3] MITSUHASHI H, NAGAI U, MURAMATSU T, et al. Constituents of *Umbelliferae* plants. II. Isolation of the active principles of *ligusticum* root [J]. *Chem Pharm Bull*, 1960, 8: 243-245.

[4] LI G S, MA C J, LIU Z F, et al. Extraction of essential oil from *Angelica sinensis* by supercritical CO₂ fluid in comparison with that by steam distillation [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs* (中草药), 2001, 32(7): 581-584.

[5] ZHANG X Z, XIAO H B, XU Q, et al. Characterization of phthalides in *ligusticum chuanxiong* by liquid chromatographic-atmospheric pressure chemical ionization-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr Sci*, 2003, 41(8): 428-433.

[6] LI S B, ZHANG Z W, FANG X P, et al. The synthesis method of ligustilide. China, 92111278.5 [P]. 1994-10-21.

[7] LIU J, WEI Y P, WANG J F. The extract process and application of Z-ligustilide. China, 03123994.3 [P]. 2004-09-25.

[8] SHI L F, ZHENG X M. Comparison of influence of essential oil from *Ligusticum Chuanxiong* Hoert. on microcirculation in rabbit conjunctive bulbar before and after decomposition of ligustilide [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 1995, 9(2): 157-158.

[9] YANG P Y, ZHANG W D, SU J. The treatment for atherosclerosis of ligustilide. China, 200310108859.6 [P]. 2004-08-12.

[10] ZHAO X X. Ligustilide extracted from Dang Gui composition for treatment and prevention of gynecological disease. U.S. Pat. Appl. Publ. 2002-87073 [P], 2003.

[11] BOHRMANN H, STAHL E, MITSUHASHI H. Constituents of umbelliferous plants. XIII. Chromatographic studies on the constituents of *Cnidium officinale* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1967, 15(10): 1606-1608.

[12] TAKANA I, YASUDA I, TAKAHASHI N, et al. Analysis of essential oils in various species of *Angelica* root by capillary gas chromatography [J]. *Tokyo-Toritsu Eisei Kenkyusho Kenkyu Nenpo*, 1990, (41): 62-69.

[13] ZSCHOCKE S, LIU J H, STUPPNER H, et al. Comparative study of roots of *Angelica sinensis* and related umbelliferous drugs by thin layer chromatography, high-performance liquid chromatography, and liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Phytochem Anal*, 1998, 9(6): 283-290.

[14] LIU Y M. Research progress of *ligusticum chuanxiong* [J]. *J Jiangxi Univ Coll Tradit Chin Med* (江西中医药大学学报), 1998, 10(2): 87-89.

[15] ZHAO K J, DONG T, TU P, et al. Molecular genetic and chemical assessment of *Radix angelica* (Danggui) in China [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(9): 2576-2583.

[16] WANG C Y. Component study of *Chuanxiong* and medicinal materials in a prescription. Sichuan University Master Thesis [D]. 2003.

[17] LI G S, MA C J, LI X Y. Studies on the stability ligustilide and the analysis of its isomerized products by GC-MS [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs* (中草药), 2000, 31(6): 405-407.

[18] LI G S, LIU Y. Influence of steam distillation on the isomerization of the essential oils of *Angelica Sinensis* (Oliv.) diels [J]. *Chin Tradit Patent Med* (中成药), 2001, 23(11): 784-786.

[19] HU C Q, DING X L. Extraction, separation and identification of ligustilide in Dang Gui [J]. *J Wuxi Univ Light Industry* (无锡轻工大学学报), 2003, 22(9): 69-71.

[20] LUO Y M, PAN J G, DING K P. Anticonvulsive constituents in the essential oil of *Chuanxiong* [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs* (中草药), 1996, 27(8): 456-457.

[21] JIANG B, XU X F, WEI Q H. Isolation and identification of sedative constituents in the essential oil of *Sinodiosia Yunnanensis* [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm* (中国民间民族医药杂志), 1998, 33(4): 34-36.

[22] LIN L Z, HE X G, LIAN L Z, et al. Liquid chromatographic-electrospray mass spectrometric study of the phthalides of *Angelica sinensis* and chemical changes of Z-ligustilide [J]. *J Chromatography A*, 1998, 810(1+2): 71.

[23] KANAMORI H, SAKAMOTO I. Evaluation of *Angelicae radix*. I. Purification method and stability of ligustilide [J]. *Hiroshima-ken Eisei Kenkyusho Kenkyu Hokoku*, 1992; 3923-3926.

[24] BOHRMANN H, STAHL E, MITSUHASHI H. Constituents of umbelliferous plants. XIII. Chromatographic studies on the constituents of *Cnidium officinale* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1967, 15(10): 1606.

[25] ZHOU C X, LI X H. The comparison of stability and solvent effect for ligustilide [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2001, 36(10): 793.

[26] LI H, WANG Y T. Influencing factor of the stability of ligustilide and means of stabilization [J]. *J Jiangxi Coll TCM* (江西中医药大学学报), 2003, 15(1): 56-57.

[27] LI S B, ZHANG S M, LI S L. The synthesis research of ligustilide and (±)-butyridenepthalide [J]. *Chem J Chin Univ* (高等学校化学学报), 1995, 16(9): 1420-1422.

[28] BECK J J, STERMITZ F R. Addition of methyl thioglycolate and benzylamine to (Z)-ligustilide: a bioactive unsaturated lactone constituent of several herbal medicines. An improved synthesis of (Z)-ligustilide [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58(7): 1047-1055.

(收稿日期: 2005-03-21)

《中国药学杂志》被《工程索引》收录

根据中国科学院文献情报中心查询,《中国药学杂志》被《工程索引》(光盘版)(Ei Compendex)收录。