

利血平 (Reserpine) 药物资源研究与开发现状*

李智敏¹, 张慧颖³, 尹华琳³, 金航¹, 刘锡葵², 饶高雄^{1,4}

(1. 云南省农业科学院药用植物研究所, 云南昆明 650231; 2. 中国科学院昆明植物研究所, 云南昆明 650204;
3. 曲靖医学高等专科学校, 云南曲靖 655000; 4. 云南中医学院中药学院, 云南昆明 650200)

关键词: 利血平; 萝芙木; 资源开发; 种植规划

中图分类号: R285.6 文献标识码: A 文章编号: 1000—2723(2008)02—0065—03

利血平 (Reserpine) 是从印度萝芙木中提取的降血压天然药物, 虽然不断有新的降压药物出现, 但已应用了近 60 年的利血平仍以其温和而持久的降压特点, 较低的价格而在临床得以广泛应用。复杂的化学结构使其人工合成还不具备商业价值, 目前仍须从萝芙木植物提取。但长期无序采挖使萝芙木野生资源面临枯竭, 开展人工种植势在必行。本文在前期工作^[1]基础上, 简要总结利血平药物资源的研发情况, 以期对萝芙木种植产业规划、资源开发有所裨益。

1 利血平的发展历史

传统草药是现代药物开发的源泉之一, 于 1930 年发现印度草药印度萝芙木具有显著降血压作用, 药物化学和药理学研究最终发现了活性成分利血平, 阐明了其降血压作用机制, 并于二十世纪五十年代初开发成为降血压新药 (寿比南)。由于进口药品价格昂贵, 我国于二十世纪五十年代初组织开展了萝芙木类资源的综合研究, 在云南、广西等地找到较为丰富的植物资源, 并于 1958 年以萝芙木总生物碱开发了治疗高血压的新药“降压灵”, 主要成分即是利血平^[2]。后来又逐步发展了以利血平单体为原料药的各种制剂, 如利血平片、复方降压片、北京 O 号等, 利血平的各种制剂在临床上得到较为广泛的、长期持续的应用。

2 利血平的药物资源

夹竹桃科萝芙木属 (*Rauvolfia* Linn) 植物是提取利血平的资源, 本属约 130 种, 主要分布于美

洲、亚洲、非洲、大洋州和热带及亚热带地区。我国约 10 余种, 主要分布在云南、广西、广东等省区。云南省内以滇南、滇西南的普洱市、西双版纳、临沧地区、德宏州等地较多, 有萝芙木 *R. verticillata* (Laur) Baill 及多个变种、云南萝芙木 *R. yunnanensis* Tsiang、印度萝芙木 *R. serpentine* (L.) Brenth ex Kurz、矮青木 *R. brevistyla* Tsiang、四叶萝芙木 *R. tetraphylla* Linn、催吐萝芙木 *R. vomitoria* Afzel Ex Spreng、古巴萝芙木 *R. cubana* A. DC、霹雳萝芙木 *R. perakensis* King et Gamble。其中以云南萝芙木、印度萝芙木、催吐萝芙木较多^[2,3]。

利血平具有长期持续而稳定的市场需求, 而其有限的植物来源、木本植物较长的生产周期、局限的可利用部位、较低的含量决定了萝芙木植物具有较高的经济价值。但经多年无序采挖, 可用于提取利血平的萝芙木天然资源已经枯竭, 要保持可持续发展, 开展人工种植势在必行。目前在云南省内的普洱、德宏、西双版纳等地, 已经开展了初步的种植试验, 萝芙木人工种植产业正在逐步兴起, 将会有效解决资源问题^[4-6]。

3 利血平药物资源评价

萝芙木属植物为灌木或小乔木, 不同的种之间生物产量差别较大; 在化学成分上, 均含有阿吗碱、蛇根碱、利血平等单萜吲哚生物碱, 但利血平的含量要比阿吗碱、蛇根碱等低一些。萝芙木植物资源利用的下游产业主要是提取利血平, 因此, 其

*基金项目: 云南省自然科学基金项目 (No: 2006C0010Z)

收稿日期: 2008—01—04 修回日期: 2008—03—04

作者简介: 李智敏 (19~), 女, 云南人, 研究实习员, 从事中药资源与质量分析研究工作。 通讯作者: 刘锡葵, 0871-5215967, liuxikui@mail.kib.ac.cn; 饶高雄, 0871-6212194, rao13987124569@qq.com

资源的评价,对于种植产业发展,以生物产量结合利血平的含量来筛选优质种源是重要基础。

中国医学科学院药物研究所纸色谱-比色法测定各种萝芙木(根)中总生物碱和利血平的含量,总碱在 0.89%~2.74%之间,利血平在 0.022%~0.150%之间,以云南萝芙木根含量最高^[2]。周丽娜^[7]等用 TLC方法检查广西产萝芙木药材,认为其利血平含量很低。而田学军^[8]等用 TLC分析云南萝芙木、萝芙木的叶、枝、茎中利血平,认为含量较高。为准确测定萝芙木植物资源中利血平的含量,饶高雄^[1]等建立了 HPLC测定法(专利已公开),并分析了云南主要萝芙木资源植物(印度萝芙木、云南萝芙木、催吐萝芙木)根和茎中利血平的含量。结果表明印度萝芙木(根)含量约 0.08%、催吐萝芙木(根)含量约 0.070%、云南萝芙木(根)含量约 0.025%,前两者大约是后者的 3倍。从根和茎的比较看,无论是印度萝芙木、催吐萝芙木还是云南萝芙木,茎中利血平的含量均很低,约为根中含量的 10%,不能作为提取利血平的资源。

以上文献的分析结果有相互不吻合之处,由于萝芙木中生物碱成分比较复杂,文献^[7,8]用简单定性分析模式的 TLC来判断利血平的存在与含量,其结论并不可靠。而文献^[1]建立的 HPLC分析方法对萝芙木中利血平的分析专属性强、灵敏度高,结果准确可靠,对于萝芙木资源评价、药材质量分析、提取工艺过程控制等均有直接的应用价值。

就具有资源价值的根部比较而言,云南萝芙木植株较小,生物产量低,利血平的含量也低;催吐萝芙木植株高大,生物产量多,利血平含量较高;印度萝芙木植株中等但可密植,生物产量也较多,利血平含量最高。三者均适生于云南省南部的西双版纳州、普洱市、德宏州,以及临沧地区、红河州、文山州、怒江州的部分区域。作为提取利血平的原料开发,制定种植规划及开展人工繁育及种植产业,应首选催吐萝芙木和印度萝芙木。

4 利血平的分析方法

利血平的分析方法,主要有对萝芙木植物中利血平的分析,对于利血平单体原料药及其制剂的分析,前者研究较少而后者研究很多。对于萝芙木植物中利血平的含量分析,可用重量法初步测定总碱含量,也用纸色谱电泳,或纤维素色谱分离出利血

平色带后,用光度法测定^[2]。饶高雄等于近期发明了分析萝芙木植物中利血平含量的 HPLC方法^[1],用十八烷基硅烷键合硅胶柱,以乙腈(45%~35%)-甲醇(10%~25%)-0.01%三乙胺水溶液(45%~40%)组成的混合溶剂为流动相,在柱温 40 条件下于波长 268nm检测,具有分离效果好,测定准确,灵敏高,专属性强、分析简便快速的技术特点,除此外未见其它分析萝芙木植物原料中利血平含量的方法报道。

对利血平(化学单体原料药)及制剂利血平片、利血平注射液的含量分析,2005年版《中国药典》(二部)均用分光光度法。但近 10余年来,对于各种含利血平制剂的质量控制与分析,已有各种定量方法研究报道,如荧光分光光度法^[9]、化学发光法^[10]、电化学法^[11]、HPLC法等,其中以 HPLC法的研究和应用报道最多^[12-18]。在 HPLC中一般用十八烷基硅烷基或腈基键合硅胶为固定相,但往往采用较为复杂的含有庚烷基磺酸钠等离子对试剂的流动相。

5 从萝芙木中提取利血平的方法

利血平在萝芙木植物中的含量较低,干扰成分多,其提取工艺流程相对复杂。而其局限的可利用部位,有限的植物资源,使得建立有效的提取方法尤为重要。目前,提取利血平成熟的工业化规模是用苯为溶剂回流浸提,与别的强碱性生物碱初步分离后,在甲醇-乙酸-水混合溶剂中将利血平转化为硫氰酸盐沉淀而分离^[19]。

针对上述工艺路线流程长,有机溶剂使用多、毒性大的缺点,不断有人尝试开发新的提取技术,基本的发展思路是利用树脂吸附技术。张志信等^[20]报道了实验室规模的酸水提取——D151大孔吸附树脂法;孙蕾等^[21]报道了 50%酸性乙醇提取——HZ818大孔吸附树脂法,该提取方法在 100Kg/次规模提取率 0.035%,总收率达到 70%以上;该方法可直接以采收的湿料生产,减少利血平在晾晒过程中的损失,展现了较好的产业应用前景。此外,也有人尝试用超临界 CO₂萃取结合柱色谱分离的方法从萝芙木植物中提取利血平^[22],但目前尚不具备产业化前景。

6 利血平资源开发展望

利血平以其温和而持久的降压特点,较低的价格而在临床广泛应用,具有长期持续而稳定的市场

需求, 复杂的化学结构使其人工合成还不具备商业价值, 仍须从萝芙木植物提取。随着萝芙木野生资源面临枯竭, 开展人工种植是保持可持续发展的唯一道路。

萝芙木资源开发的下游关联产业是提取利血平, 产业链的整体经济效益取决于萝芙木的生物产量和利血平的含量, 尤其是依赖于利血平的含量。提高萝芙木原料中利血平的含量, 实现高效提取是产业发展关键; 通过选育优质种源、种苗, 开展优化、规范的人工栽培来提高萝芙木中有效成分利血平的含量, 提供工业化规模生产的原料, 发展萝芙木种植产业大有可为。

云南省主要的萝芙木资源是云南萝芙木、催吐萝芙木、印度萝芙木, 三者均适生于云南省南部的西双版纳州、普洱市、德宏州, 以及临沧地区、红河州、文山州、怒江州的部分区域。云南萝芙木植株较小, 生物产量低, 利血平的含量也低; 催吐萝芙木植株高大, 生物产量高, 利血平含量较高; 印度萝芙木植株中等但可密植, 生物产量也较多, 利血平含量最高。制定种植规划及开展人工繁育及种植产业, 应首先催吐萝芙木和印度萝芙木。

[参考文献]

- [1] 龚云麒, 张慧颖, 蔡传涛, 等. 测定萝芙木属植物中利血平含量的高效液相色谱方法 [P]. 中国专利: CN 101071129A, 2007.
- [2] 中国医学科学院药物研究所编. 中草药现代研究 (第一卷) [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1995. 306 - 325.
- [3] 吴征镒主编. 云南植物志 (第三卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1983. 488 - 496.
- [4] 赵永生, 周亚兴, 查云盛. 云南萝芙木引种驯化栽培及发展前景 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2006, 80: 179 - 180.
- [5] 刘锡葵, 张方进, 祖炬雄. 云南萝芙木在怒江河谷地区试种报告 [J]. 中药材, 2007, 30 (6): 631 - 633.
- [6] 管艳红, 张丽霞, 马洁. 催吐萝芙木的栽培技术 [J]. 时珍国医国药研究, 2004, 15 (5): 280.
- [7] 周丽娜, 戴斌, 丘翠娥. 萝芙木质量标准修订的研究 [J]. 广西中医药, 2003, 26 (5): 37 - 39.
- [8] 田学军, 龙云惠, 何英, 等. 绿春萝芙木资源薄层色谱鉴别 [J]. 红河学院学报, 2005, 3 (6): 23 - 24.
- [9] 张丽瑶, 黄春保, 杨洗, 等. 荧光光谱法研究利血平地氧化作用及其分析应用 [J]. 分析科学学报, 2000, 16 (6): 466 - 168.
- [10] 魏巧华, 庄惠生, 王琼娥, 等. 测定利血平的流动注射化学发光新体系 [J]. 分析科学学报, 2001, 17 (6): 501 - 503.
- [11] 覃宁, 杨昌金, 郭晓玲. 复方利血平片剂的 HPLC - 电化学检测器测定 [J]. 中国医药工业杂志, 1998, 9 (2): 81 - 82.
- [12] 欧阳晓玫, 何英梅, 常琦. RP - HPLC法测定利血平片剂的含量 [J]. 中国药事, 2003, 17 (13): 758 - 759.
- [13] 王昕, 孙悦, 米亚嫫. HPLC法测定复方降压平片中利血平的含量 [J]. 天津药学, 2003, 15 (6): 15 - 16.
- [14] 孙丽, 游强, 闻京伟. 反相 HPLC法测定维压片中利血平的含量 [J]. 中国药品标准, 2003, 4 (6): 27 - 28.
- [15] 魏嘉陵, 林才, 畅伟, 苏茜. RP - HPLC测定脉舒静片中罗通定、利血平的含量 [J]. 中国药学杂志, 2004, 39 (1): 60 - 61.
- [16] 赵雪梅, 张淑琴. 反相高效液相色谱法测定复方利血平片中 6 个组分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2003, 23 (5): 334 - 339.
- [17] 车宝泉. HPLC法测定复方降压平片中 5 个成分的含量 [J]. 药学学报, 2004, 39 (8): 618 - 620.
- [18] 高青, 张吉, 车宝泉. 六种抗高血压药物液相色谱鉴别方法的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2005, 36 (4): 330 - 333.
- [19] 王宗玉, 刘伦辉. 中国原料植物药 [M]. 昆明: 云南科技出版社, 2002. 295 - 297.
- [20] 张志信, 张仕秀, 宋关斌. D151 大孔树脂一酸水法提取利血平的工艺研究 [J]. 药物生物技术, 2004, 11 (2): 157 - 160.
- [21] 孙蕾, 冯蕾, 赵凤生. 利血平提取工艺的中试研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2007, 2, (4): 244 - 246.
- [22] 周雪晴, 冯玉红, 张冲, 等. 超临界 CO₂ 萃取结合柱色谱分离萝芙木生物碱 [J]. 精细化工, 2007, 24 (2): 154 - 156.

(编辑: 左媛媛)