

· 研究进展 ·

大孔吸附树脂及其在中药领域应用研究进展

王丹丹, 刘芫汐, 左甜甜, 咎珂*, 金红宇* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 为大孔吸附树脂的使用及质量控制提供参考和借鉴。方法: 通过查阅、整理相关文献, 从大孔吸附树脂的组成、应用原理以及影响树脂吸附性因素等方面对相关研究进行梳理, 汇总大孔吸附树脂在中药领域中的应用研究, 分析目前大孔吸附树脂的监管法规情况。结果与结论: 大孔吸附树脂作为一款绿色、环保材料, 在中药材、中药制剂方面的应用地位逐年上升, 合理、规范地使用大孔吸附树脂在中药研究中具有重要意义。国内外对大孔吸附树脂溶剂残留问题有部分规定, 但内容不全, 部分品种无树脂残留检测, 缺少树脂相关通用性技术指导原则, 行业标准更新缓慢。因此, 应规范大孔吸附树脂的生产, 提高、完善大孔吸附树脂相关技术指导原则及标准, 为合理、安全、可靠地使用大孔吸附树脂提供更有利的支持。

关键词: 大孔吸附树脂; 型号; 应用; 法规

中图分类号: R284; TQ325 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)06-0826-10

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.06.012

Research Progress of Macroporous Adsorption Resin and Its Application in Traditional Chinese Medicines

Wang Dandan, Liu Yuanxi, Zuo Tiantian, Zan Ke*, Jin Hongyu* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To provide references for the use and quality control of macroporous adsorption resin. **Methods:** By referring to and sorting out relevant literature, related researches were summarized on composition, application principles and influencing factors of macroporous adsorption resin, etc., and the application research of macroporous adsorption resin in the field of traditional Chinese medicines was summarized. The current supervision and regulations of macroporous adsorption resin were analyzed. **Results and Conclusion:** As a green and environmental protection material, the application of macroporous adsorption resin in traditional Chinese medicines and traditional Chinese medicine preparations has been increased year by year. Reasonable and standardized use of macroporous adsorption resin in traditional Chinese medicines is of great significance to the research work. There are some regulations on solvent residues of macroporous adsorption resin at home and abroad, but the contents are incomplete. Some varieties do not have resin residue detection, and there is a lack of general technical guiding principles related to resins. The update of industry standards is slow. Therefore, it is necessary to standardize the production of macroporous adsorption resin, improve and perfect the technical guidelines and standards of macroporous adsorption resin so as to provide more favorable support for rational,

作者简介: 王丹丹 Tel: (010) 53852092; E-mail: 18843563767@163.com

通信作者: 金红宇 Tel: (010) 53851413; E-mail: jhyu@nifdc.org.cn

咎珂 Tel: (010) 53852092; E-mail: 6206310@qq.com

safe and reliable use of macroporous adsorption resin.

Keywords: macroporous adsorption resin; model; application; regulations

大孔吸附树脂（简称大孔树脂）是一类由有机高分子聚合形成的多孔交联聚合物，于20世纪60年代末发展起来，在环保、食品、医药（中药目标成分的分离提取及中药复方制剂中的除杂等）领域的分离、纯化、除杂、浓缩等不同目的上得到了较广泛的应用^[1-2]。目前市场上大孔树脂品种繁多，品质良莠不齐，监管法规更新缓慢，使得在大孔树脂的选择上存在诸多障碍，在使用上也存在一定风险。本文从大孔树脂组成、应用选择、类别及影响树脂吸附因素等多方面对大孔树脂进行概述；汇总整理其在中药领域中的应用研究情况；梳理相关监管法规条例，以期对相关研究提供参考。

1 大孔树脂概述

大孔树脂的组成决定其自身性质，在应用大孔树脂提取中药中活性成分时，可结合树脂的极性、比表面积、孔径等指标选择合适的树脂。大孔树脂在使用前需对其进行活化、预处理等操作，以保证树脂的吸附性达到最佳，无有毒有害溶剂残留。

1.1 大孔树脂的组成及应用原理

大孔树脂是一类无交换基团，结构为大孔状的新型有机高分子交联聚合物。以丙烯酸酯、苯

乙烯等单体化合物为基本骨架，加入致孔剂、交联剂、分散剂等添加剂制得（常用的致孔剂有二甲苯、甲苯，交联剂有乙烯苯，分散剂有明胶）。大孔树脂颗粒上的孔径跨度范围较大，通常在20~1200 μm；含水量较高，常在40%~75%。市售大孔树脂多为白色、乳白色或淡黄色的球状颗粒。大孔树脂理化性质稳定，在酸、碱及有机溶剂中性质稳定；在105℃下具有热稳定性；在强离子、低分子化合物及无机盐中吸附性不受干扰。此外，大孔树脂具有多孔结构，比表面积较大，以物理吸附的方式形成分子间作用力（范德华力、氢键），使不同分子量的有机物在不同分子间作用力下通过不同的溶剂得到洗脱、分离；又因其使用成本低、污染小、获得所需物质高效率、高含量等优点，在医药、化工、食品等领域被广泛应用^[3]。

1.2 大孔树脂的种类

大孔树脂主要以苯乙烯、丙烯酸酯等化合物为基本骨架。不同基本骨架上所带的功能基不同，使得大孔树脂的表面极性不同。大孔树脂极性一般分为3类：极性、弱极性或非极性树脂，其结构式见图1。

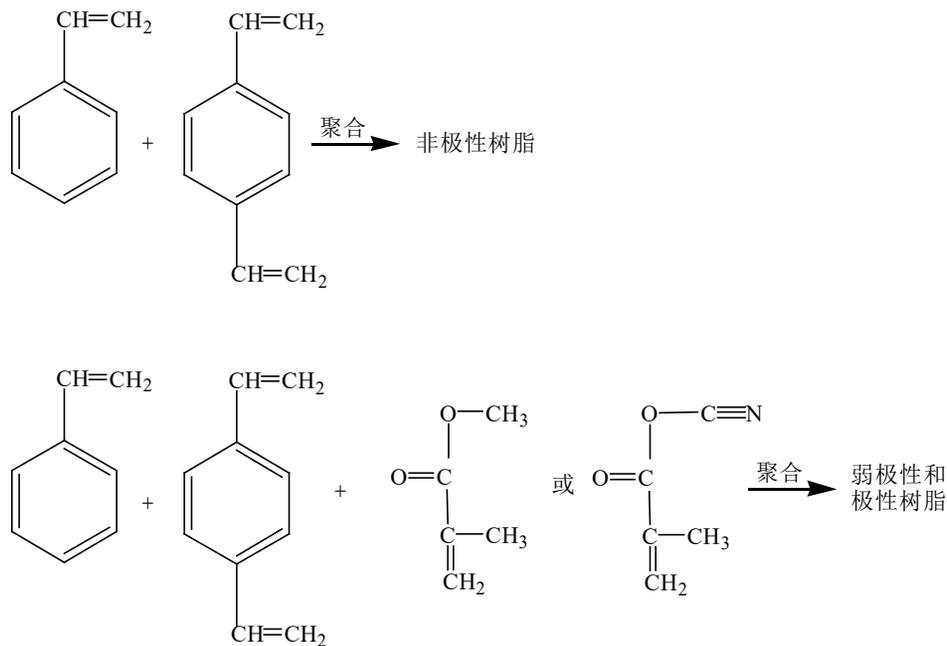


图1 不同极性大孔吸附树脂结构式

1.2.1 极性树脂

极性大孔树脂是指含有S、O、N极性功能基的大孔树脂,如丙烯酰胺。通过静电引力或静电排斥(静电作用)从非极性体系里分离极性化合物。

1.2.2 弱极性树脂

弱极性大孔树脂是在树脂的基本骨架上加酯基,使树脂表面具有亲水、疏水两种特性,既可以将非极性化合物从极性体系中分离出来,也可以将极性化合物从非极性体系中分离出来,具有双向性。

1.2.3 非极性树脂

非极性大孔树脂是指树脂基本骨架上不存在任何功能基、偶极矩较小。常见的聚合单体为苯乙烯。非极性大孔树脂表面具有较强的疏水性,小分子化合物内的疏水部分与其作用,从而使溶液中的有机物质被吸附;非极性树脂表面的孔径一般较大,大分子化合物在其上有较好的吸附。较适用于从极性体系(如水)中吸附非极性物质^[3]。

1.3 大孔树脂的主要特点

大孔树脂可以较好地选择不同有机物质,并且当吸附体系中存在无机盐成分时,有利于树脂选择性地吸附有机物。大孔树脂理化性质稳定,可被反复使用、再生,处理简便,一般可用水及不同浓度有机溶剂洗脱。树脂孔径、比表面积及基本构成的不同是决定其吸附性差异的主要参数,应用时应根据大孔树脂的主要参数及提取物的性质选择不同型号的树脂进行提取、分离。

1.4 大孔树脂的型号选择

大孔树脂品种繁多,型号各异,不同型号的树脂在性能上也有较大差异。目前,国内市面上流通的大孔树脂主要包括:国药试剂、南开大学化工厂生产的AB、D、H系列,上海医药工业研究院的SIP等系列,美国Rohn&hass公司生产的XAD系列以及日本三菱公司生产的HP系列等。可用于中药提取分离的大孔树脂型号见表1。

表1 可用于中药提取分离的大孔树脂型号、理化性质及用途

树脂型号	基本骨架	极性情况	比表面积/ ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	孔径/ μm	用途
S-8	苯乙烯	极性	100~120	280~300	适用于中草药提取分离(如银杏叶黄酮的分离有良好效果)
D101	苯乙烯	非极性	≥ 550	130~140	可吸附弱极性或非极性有机物质,特别对黄酮类、皂苷类化合物提取、纯化效果佳(如人参皂苷 ^[4] 、三七皂苷 ^[5-6] 、蒺藜皂苷 ^[7] 、银杏黄酮绿原酸 ^[8] 、山楂黄酮 ^[9] 、丹参总酚酸 ^[10] 、川草乌总生物碱 ^[11] 、甘草酸 ^[12] 、绞股蓝皂苷 ^[13] 、毛冬青皂苷 ^[14] 、黑骨藤总皂苷 ^[15] 、高良姜素 ^[16] 、楮实子总黄酮 ^[17] 、连翘内生真菌总黄酮 ^[18] 、根皮苷 ^[19] 、三百草总木脂素 ^[20] 等)
D-3520	苯乙烯	非极性	480~520	85~90	适用于皂苷类
D138	/	/	/	/	适用于黄酮类
D941	/	/	/	/	适用于天然药物的脱色精制
D2101	/	/	/	/	适用于黄酮类、皂苷类
D2140	/	/	/	/	适用于黄酮类
D1012A	/	/	/	/	适用于黄酮类
D4020	/	非极性	540~580	155~165	适用于皂苷类
AB-8	苯乙烯	弱极性	480~520	130~140	最适宜用于具有弱极性物质,黄酮类、皂苷类、生物碱类的提取、分离、纯化(如甜菊苷)

续表 1

树脂型号	基本骨架	极性情况	比表面积/ ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	孔径/ μm	用途
HP-20	二乙烯苯	非极性	500 ~ 550	155 ~ 165	对多种环状芳香族化合物有较强的吸附性, 若被吸附分子中的亲油性强, 则被吸附性高。在水溶性天然化合物的提取、分离上也有较好效果(如中草药提取液); 也适用于皂苷类化合物的提取(如淫羊藿、原花青素等)
NKA-II	苯乙烯	极性	160 ~ 200	125 ~ 300	适用于酚类、萜类化合物的提取
NKA-9	苯乙烯	极性	250 ~ 290	155 ~ 165	适用于黄酮类、生物碱类的提取、纯化等(如绿豆皮黄酮 ^[21])
X-5	苯乙烯	非极性	500 ~ 600	290	适用于黄酮类成分的提取(如黄芪异黄酮)
HPD100	苯乙烯	非极性	550	35	适用于皂苷类、黄酮类、萜类提取分离
HPD300	苯乙烯	非极性	650	27	适用于皂苷类(如人参皂苷、三七皂苷等), 含多酚类的提取物(如石榴籽提取物、紫锥菊提取物), 黄酮类(如筋骨草总黄酮 ^[22] 、金橘皮黄酮 ^[23] 等)的提取、分离
HPD400	苯乙烯	弱极性	550	83	适用于中药复方药物提取, 氨基酸、蛋白质提纯
HPD500	苯乙烯	弱极性	500 ~ 550	48	适用于极性化合物分离
HPD600	苯乙烯	极性	610	28	适用于黄酮类(如橙皮苷、大豆异黄酮、竹叶黄酮), 酚类(如茶多酚)等成分的提取
SIP-1100	苯乙烯	非极性	450 ~ 550	90	适用于中草药提取分离(如羟基喜树碱)
SIP-1200	苯乙烯	非极性	500 ~ 600	120	*
SIP-1300	苯乙烯	非极性	550 ~ 580	60	*
SIP-1400	苯乙烯	非极性	600 ~ 650	70	*
DM-301	苯乙烯	弱极性	≥ 330	155 ~ 165	适用于极性或弱极性的有机物分离、纯化(如茶多酚、大豆异黄酮、甜菊苷等), 也可用于中药复方制剂的提取
DM130	苯乙烯	弱极性	500 ~ 550	155 ~ 165	适用于黄酮类(如银杏总黄酮), 皂苷类(如人参皂苷), 酚类(如茶多酚等天然药物)的提取和纯化
DA-201	苯乙烯	极性	≥ 200	155 ~ 165	适用于极性化合物的分离(如贝母生物碱、金丝草总黄酮 ^[24] 等)
DF-01	/	/	/	/	适用于生物碱类
XDA-1	/	非极性	1000 ~ 1100	85 ~ 95	适用于黄酮类(如沙枣黄酮 ^[25] 、苦杏仁苷 ^[26] 等)
XDA-5	/	/	/	/	适用于皂苷类(如柴胡皂苷、三七总皂苷、蒺藜总皂苷、人参皂苷), 黄酮类(如葛根中黄酮)等
XDA-6	/	弱极性	/	/	适用于黄酮类(如杜仲叶中黄酮)提取 ^[27]
LSA-20	苯乙烯	弱极性	420 ~ 500	300 ~ 1200	适用于黄酮类

注: / 表示未检索到; * 表示内容与相邻的上一项相同。

从表1可以发现,在中药领域中多以苯乙烯型大孔树脂对中药中的黄酮类、皂苷类、生物碱类等化合物进行提取分离。

1.5 影响大孔树脂吸附效果的因素

1.5.1 树脂自身化学结构的影响

合成大孔树脂的聚合单体、致孔剂、交联剂及分散剂等品种较多。不同的聚合单体,其基本骨架上所带功能基的情况及添加剂的种类决定了大孔树脂的极性。在分离提取化合物时,可根据化合物的性质及大孔树脂的极性情况,选择适宜的大孔树脂对所需成分进行有效分离。

大孔树脂又叫多孔吸附树脂,其孔径大小对不同分子的吸附度产生直接影响。通常用平均半径(r)来表征孔径,因此,当平均孔径越大,树脂内表面积越大,被分离成分通过树脂孔道被吸附的量也会增加。

大孔树脂强度对树脂的使用寿命有直接影响,且又与大孔树脂孔隙率有关。孔隙率低、孔体积小,大孔树脂强度则高,而高强度的树脂吸附量下降慢,可提升树脂的使用寿命。药管注[2000]56号文《关于下发“大孔吸附树脂分离纯化中药提取液的技术要求(暂行)的通知”》^[28]的会议纪要记录“一般情况下,纯化同一种药物的大孔树脂,当其吸附量下降30%以上时,则应视为不宜再用”。

1.5.2 被吸附化合物自身性质的影响

大孔树脂吸附能力的强弱与被吸附化合物自身性质(极性、分子量大小及形成的分子间作用力的形式)有重要关联。若在同一大孔树脂中,当化合物极性相似时,化合物分子量越大,被吸附性越低,则容易洗脱;当化合物分子量相似,化合物极性越小,被吸附性越高,则较难洗脱,反之亦然。此外,若化合物和树脂间产生了氢键,则被吸附能力也增强,则较难洗脱。

1.5.3 溶剂的影响

被吸附化合物在溶剂中的溶解度也影响着大孔树脂的吸附性能。一般情况下,溶剂对化合物的溶解性高,化合物被大孔树脂吸附的效果较差。此外,酸性化合物在酸性溶液中易于吸附,碱性化合物在碱性溶液中易于吸附^[29]。

1.5.4 其他因素的影响

适宜的流速可以使树脂的吸附效果达到最佳,工作效率最优。当用大孔树脂提取纯化同一浓

度的溶液时,过快的洗脱流速会使树脂吸附不充分,但过慢的流速会加大工作时长。一般情况下,将洗脱流速控制在 $0.5\sim 5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 较适宜。

大孔树脂的吸附为物理吸附。在物理吸附过程中,吸附体系在放热,当吸附达到平衡时,随着温度的增加,其吸附量也会下降。

1.6 大孔树脂的使用与再生

1.6.1 预处理

预处理是大孔树脂在使用前必须进行的操作。大孔树脂在合成过程中常会含有未聚合的单体、交联剂、致孔剂等化学残留物质,因此,树脂在使用前需用乙醇浸泡24 h,再进行装柱(中药制剂在使用树脂时,会先用“水飞法”将较细小的颗粒去除),随后进行树脂活化,用乙醇洗脱至流出的溶液加水稀释不再浑浊(证明树脂活化完成),最后用纯水冲洗至无明显乙醇气味即可上样液。

1.6.2 上样

一般采用湿法上样。上样量的多少以大孔树脂的吸附当量来衡量。吸附当量分为静态吸附当量和动态吸附当量。静态吸附当量是指称取或量取一定量的大孔树脂(要求与实验室干湿程度、粒径、规格等一致),放入过量的药液中浸泡4 h以上,滤出,以清水洗干净,装柱,再将树脂上的东西完全解吸附下来,解吸药液浓缩,干燥,称重,以吸附物质的重量比上称取的大孔树脂的重量或体积,即为该种药液有效成分在大孔树脂中的静态吸附当量。动态吸附当量是指称取或量取一定量的大孔树脂(要求与实验室干湿程度一致),装柱,以过量的药液过柱,清水冲洗,解吸附,余下步骤同静态吸附,计算所得数据即为动态吸附当量。当得到动态吸附当量后,为避免因过饱和或流速过快的影响,使有效成分未被吸附而流出,生产上规定一般上样量不超过动态吸附当量的80%。此外,为达到好的分离效果,上样前需对样液进行超声、过滤或离心等前处理后再上大孔树脂柱。

1.6.3 洗脱

常用水、乙醇等作为大孔树脂的洗脱剂。根据所得化合物性质,选择几种不同浓度的洗脱剂对样液进行洗脱,最终得到所需化合物。此外,为使吸附充分,可将洗脱剂在树脂中平衡一段时间后再进行洗脱,平衡的时间可根据样品量与树脂效能确定。

1.6.4 再生

大孔树脂的特点是使用周期长、机械强度高。但是,在反复使用后,未洗脱掉的杂质会附着在大孔树脂的表面和内部,使树脂颜色逐渐变深,柱效降低,需用水或乙醇溶液对大孔树脂进行预处理再生后使用。再生受污染较严重的树脂时,需先用弱酸溶液洗脱,再用弱碱溶液对大孔树脂进行深度处理。反复使用后的大孔树脂会因积压导致部分大孔树脂颗粒破碎,使吸附效果受到影响,此时可采用“水飞法”除去破碎的大孔树脂颗粒和悬浮的杂质,再将大孔树脂重新装柱使用。

2 在中药领域中的应用研究

利用大孔树脂提取纯化中药中活性成分是一种绿色、高效的工业化操作的工艺,近年来在中药领域应用较广,特别是在纯化中药材、提取中药复方制剂方面热度逐年上升。

中药中活性成分种类繁多,常为一类物质的多种化合物共同作用,利用大孔树脂恰能以较高质量将该类活性物质提取分离。早年间,大孔树脂主要应用在单味中草药中化学成分的提取;近年来,人们应用大孔树脂在中药制剂的质量控制与分析上多有研究,应用大孔树脂控制中药质量、分析复方成分,操作简单、重现性好、准确度高^[30]。

2.1 黄酮类化合物的应用

黄酮类化合物有些是脂溶性的,可选择以苯乙烯为骨架的D101、AB-8、XDA-1、S-8等非极性或非极性的弱极性的树脂进行分离纯化。

侯梦阳等^[31]应用AB-8型大孔树脂对玳玳花中的总黄酮进行富集纯化,优化提取工艺,以 $4.90 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 上样液浓度,7 BV上样体积,2 BV·h⁻¹上样流速,用6 BV 70%乙醇以3 BV·h⁻¹流速洗脱;结果显示,AB-8型大孔树脂可有效富集玳玳花中总黄酮,使玳玳花总黄酮保留量从9.87%提高到36.75%,且吸附快,解吸能力佳。刘瑞等^[32]探索LSA-10型树脂对恒山黄芩总黄酮的吸附特性及分离工艺,以 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 上样液浓度、4 BV上样体积、3 mL·min⁻¹上样流速、8 BV 60%乙醇2 BV·h⁻¹的速度洗脱,得到黄芪中的黄酮,并使得黄酮纯度提高到49.4%,解吸率达到95%以上;该方法成本低,操作简单、高效,解决了传统工艺中总黄酮纯化的问题。陈素雯等^[33]应用AB-8型大孔树脂提取纯化龙胆叶总黄酮,通过优化溶液pH、

上样浓度、流速及洗脱液,使龙胆叶中的总黄酮纯度提高至3倍以上,保留率达到98%以上。

2.2 皂苷类化合物的应用

皂苷类化合物可以选择以苯乙烯为骨架的HPD300、XDA-5、DM130等非极性或弱极性的树脂进行分离纯化。

刘刚等^[34]采用D101大孔树脂,通过优化提取条件,黑骨藤上样液质量浓度 $20.80 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、上样量0.67 BV、吸附24 h,先用纯水洗脱,后用6.67 BV 70%乙醇以2 BV·h⁻¹的流速洗脱得到的黑骨藤总皂苷,使黑骨藤总皂苷纯度由原来的21.04%提高到32.17%,充分说明新工艺下,采用D101大孔树脂提取纯化黑骨藤总皂苷纯度高,工艺稳定可行。王晶等^[35]采用D101大孔树脂富集纯化竹节参总皂苷,通过优化提取条件,以竹节参生药质量浓度 $0.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、上样体积100 mL,先以3倍柱体积蒸馏水、20%乙醇除去杂质,再以6倍柱体积的70%乙醇以 $0.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 流速洗脱出总皂苷,使竹节参总皂苷提取率达到85%以上。

2.3 生物碱的应用

生物碱类化合物可以选择以苯乙烯为骨架的HPD400、NKA-9弱极性或极性大孔树脂,或以二乙烯苯为骨架的HP-20等非极性大孔树脂进行分离纯化。

冯慧等^[36]采用10 g HPD100型大孔树脂,树脂柱径比1:8,以质量浓度 $11 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 上样液体积50 mL,1 mL·min⁻¹流速上样,先以4 BV纯水洗脱杂质,再以9 BV 30%乙醇溶液洗脱纯化,得到的小檗皮总生物碱纯度高达65%以上。陈晓斌等^[37]采用D101大孔树脂,用盐酸将上样液pH调至3~4,再以20%氨水将上样液pH调至10,以2 BV·h⁻¹、 $0.8 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的样品上样,上样量为药材与树脂体积比1:2.5,先用2 BV纯水洗去样液中的杂质,再以70%乙醇4 BV·h⁻¹流速洗脱,从山豆根中获得的总生物碱纯度高达66%以上,研究显示D101大孔树脂可以较好地提取山豆根中的生物碱类物质。

2.4 其他水溶性化合物的应用

木脂素、萜类等其他水溶性化合物可选择D101、NKA-20、DM130等极性或非极性树脂分离纯化。

胡云峰等^[38]应用AB-8型大孔树脂对枸杞熟化产物类黑精进行纯化,用40%乙醇洗脱收集得到高

纯度的类黑精,且其抗氧化性能也有明显提高。钟源等^[39]采用NKA-20大孔树脂,以 $1.81 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 多糖质量浓度,样品体积 2 BV 、流速 $3 \text{ BV} \cdot \text{h}^{-1}$,以 $2 \text{ BV} \text{ 10\%乙醇}$ $2 \text{ BV} \cdot \text{h}^{-1}$ 的流速洗脱,使古汉养生多糖的吸附率达到68%以上,解析率达84%以上。

2.5 中药制剂中的应用

杨志欣等^[40]应用D101-1型大孔树脂从逍遥丸提取液中提取、分离出较高主成分芍药苷、阿魏酸、甘草酸、柴胡皂苷A,脱附率分别高达93.91%、88.18%、80.5%、91.3%。吴萍等^[41]应用D101大孔树脂,以药液-树脂用量3:1,树脂径高比1:4,样品体积流量 $2 \text{ BV} \cdot \text{h}^{-1}$,以 $5 \text{ BV} \text{ 70\%乙醇}$ $2 \text{ BV} \cdot \text{h}^{-1}$ 的流速洗脱,应用此法从六味地黄丸中提取出的固形物得量有442.56 g,得率为4.51%,莫诺苷、马钱苷、芍药苷的得率分别是95.03%、92.66%、98.42%,六味地黄丸中的主成分得到较好的提取、分离,在质量控制、含量分析方面提供了有力帮助。

3 监管法规情况

大孔树脂种类繁多,应用范围广泛。考虑到大孔树脂的合成原料及制备工艺,可能会存在苯系有毒物质残留情况,特别是在大孔树脂预处理不充

分的情况下,有毒物质可能会浸入到提取纯化的样品中,造成安全风险。

3.1 有关大孔树脂残留检测要求

原国家食品药品监督管理局和药品审评中心在2000年发布了“大孔吸附树脂分离纯化中药提取液的技术要求(暂行)”(药管注[2000]56号)^[28]及补充说明,规定了大孔树脂残留检测指标及限度。在《中华人民共和国药典》2020年版一部中应用大孔树脂的品种有132个,检验项目147个(其中鉴别127个,含量测定20个),明确使用型号的有6种(D101、AB-8、DA-201、ADS-8、HP-20、GDX-201)均以苯乙烯为基本骨架^[42-43];使用大孔树脂提取制备的品种有11个(7个提取物,4个成方制剂),明确有树脂残留检测的品种仅4个(三七三醇皂苷、三七总皂苷、灯盏花素、复脉定胶囊)^[42],这在与中药要求的把控中药整体质量、安全上有所欠缺。《中华人民共和国药典》有关大孔树脂残留检测方法情况详见表2。美国、欧洲、日本等国家关于大孔树脂残留检测未见明确规定,在各国“RESIDUAL SOLVENTS”项下可查询到溶剂残留相关指标。各国溶剂残留物中有关大孔树脂有机残留物限度法规情况详见表3。

表2 《中华人民共和国药典》有关大孔树脂残留检测方法情况

序号	药材名称	大孔树脂型号	是否有残留溶剂限度检查	检测成分
1	银杏叶提取物	*	无	—
2	人参茎叶总皂苷	D101	无	—
3	人参总皂苷	D101	无	—
4	三七三醇皂苷	D101	有	正己烷、甲苯、二甲苯、苯乙烯、二乙基苯和二乙烯苯均不得过0.002%,苯不得过0.0002%
5	三七总皂苷	苯乙烯型非极性 或弱极性共聚体 大孔吸附树脂	有	正己烷、甲苯、对二甲苯、邻二甲苯、苯乙烯、1,2-二乙基苯和二乙烯苯均不得过0.002%(供注射用),苯不得过0.0002%
6	山楂叶提取物	D101	无	—
7	灯盏花素	大孔吸附树脂 (聚苯乙烯型)	有	正己烷、甲苯、对二甲苯、邻二甲苯、苯乙烯、1,2-二乙基苯均不得过0.002%,苯不得过0.0002%
8	乌鸡白凤片	D101	无	—

续表 2

序号	药材名称	大孔树脂型号	是否有残留溶剂限度检查	检测成分
9	龙胆总苷	D101	无	—
10	复脉定胶囊	D101	有	正己烷不得过 0.029%、苯不得过 0.0002%、甲苯不得过 0.089%、二甲苯不得过 0.217%、含苯乙烯、二乙烯苯均不得过 0.002%。
11	银丹心脑血管软胶囊	*	无	—

注：— 表示无检测成分，* 表示未规定型号。

表 3 各国溶剂残留物中有关大孔树脂有机残留物限度法规情况

管辖范围	物质	法规 / 引文	范围	要求
中国 (卫生部)	大孔树脂	卫法监食便函 [2003]94 号 ^[49]	以动、植物为原料制备 的保健食品	二乙烯苯 (< 50 ppb)
中国 (药管注)	大孔树脂	药管注 [2000]56 号	分离纯化中药提取液	苯 (< 2 ppm)、甲苯 (< 890 ppm)、二甲苯 (< 2170 ppm)
中国 (药典委)	树脂残留	《中华人民共和国药典》2020 年版	三七三醇皂苷、三七总皂苷、灯盏花素、复脉定胶囊	详见表 2
中国	聚苯乙烯树脂	GB9692-88 (食品包装用聚苯乙烯树脂卫生标准)	适用于制作食品容器、包装材料及食品工业用的聚苯乙烯树脂	苯乙烯 (< 0.5%)、乙苯 (< 0.3%)、正己烷提取物 (< 1.5%)
中国	溶剂残留	《中华人民共和国药典》2020 年版通则 0861 残留溶剂测定法	药品中的残留溶剂系指在原料药或辅料的生产中，以及在制剂制备过程中使用的，但在工艺过程中未能完全去除的有机溶剂。	苯 (< 2 ppm)、1,2-二氯乙烷 (< 5 ppm)、1,1-二氯乙烷 (< 8 ppm)、1,1,1-三氯乙烷 (< 1500 ppm)、正己烷 (< 290 ppm)、甲苯 (< 890 ppm)、二甲苯 (< 2170 ppm)
美国	溶剂残留	USP43-NF38 (<467>RESIDUAL SOLVENTS)	对原料药或制剂产品中可能存在溶剂的所有原料及制剂产品进行控制。	Ditto
欧洲	溶剂残留	EP10.7 (5.4.Residual Solvents)	加工后可能残留在原料药、辅料和药品中的溶解含量	Ditto
英国	溶剂残留	Ph.Eur.10.5 (SC IV D. Residual Solvents)	在原料或辅料的生产过程中使用或生产的有机挥发性化学品	Ditto
日本	溶剂残留	JP17 (2.46 Residual Solvents)	在药品使用中或生产中产生的没有完全去除的挥发性化学物质、溶剂	Ditto

注：Ditto 表示内容与相邻的上一项相同。

3.2 其他有关树脂标准情况

GB/4806.6-2016(食品安全国家标准 食品接触用塑料树脂)^[44]中规定聚苯乙烯型大孔树脂的干燥失重、挥发物、苯乙烯、乙苯、正己烷等理化指标不得大于的量,但该标准规定只适用于制作食品容器、包装材料及食品工业用聚苯乙烯树脂。GB/T38286-2019(聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯树脂过氧化值的测定)^[45]规定了几种树脂的氧化值测定方法。此外,有GB/T32472-2016(D113大孔弱酸性丙烯酸系阳离子交换树脂)^[46]、GB/T12672-2009【丙烯腈-丁二烯-苯乙烯(ABS)树脂】^[47]、GB/T12671-2008【聚苯乙烯(PS)树脂】^[48]等国家标准。这些标准中主要记载了大孔树脂的范围、类别与命名原则、检验规则、技术要求等信息,不适宜作为中药应用大孔树脂时的参考筛选依据。

4 总结

大孔树脂作为分离纯化有机物质的材料,具有价格低廉、选择性高、操作便捷、可重复利用等特点,被广泛应用在各个领域,特别是在提取纯化中药材及中药复方化合物上并呈逐年上升状态。1999年,由王永炎和张伯礼院士在国家“973”项目提出的“组分配伍研制现代中药的理念(概括为“组分中药”)”为大孔树脂在中药领域的应用上提供了新思考。可通过大孔树脂将需配伍的中药成分提取、再调控整合,形成的组分中药质量可控,药效物质明确,可进行产业化推广。

大孔树脂在中药中的应用存在以下问题:

(1)生产厂家、生产型号种类繁多,名称不规范,产品质量参差不齐,致使在选择时有很大困难;(2)有些质量标准项下未规定具体种类和型号,选用任意型号的大孔树脂可能造成检测结果的差异;(3)有的品种项下缺少有机溶剂残留限量检查,容易带入中药制剂中造成安全隐患。因此,建议有关部门出台相关政策,保证安全、合理地使用大孔树脂,为中药质量安全提供保障。

参考文献:

- [1] 王跃进,王洋.大孔吸附树脂研究进展[J].中国中药杂志,2006,31(12):961-965.
- [2] 汪洪武,刘艳清.大孔吸附树脂的应用研究进展[J].中央财经大学学报,2005,28(4):353-356.
- [3] 陈丹.1.肠道通透性HPLC-ELSD检测方法研究 2.经大

孔树脂处理的中药提取物中残留溶剂分析方法研究[D].北京:中国协和医科大学,2007.

- [4] 陈玮,吴德喜.大孔吸附树脂对两种人参皂苷的竞争性吸附研究[J].辽宁化工,2019,48(1):27-29.
- [5] 刘中秋,蔡雄.大孔吸附树脂富集三七总皂苷工艺研究[J].中国实验方剂学杂志,2001,7(3):4-6.
- [6] 崔翰明,张秋燕,林海,等.三七总皂苷的大孔吸附树脂纯化工艺和质量分析研究[J].中草药,2012,43(11):2177-2182.
- [7] 彭亮,李知敏,祝珍芳.大孔吸附树脂纯化蒺藜中总皂苷工艺的优化[J].中成药,2011,33(5):886-889.
- [8] 李华生,周振华,陈瑛.大孔树脂分离金银花绿原酸和总黄酮工艺研究[J].化学世界,2020,61(11):760-766.
- [9] 孙协军,李秀霞,励建荣,等.树脂法分离纯化山楂黄酮[J].食品工业科技,2014,35(16):201-205.
- [10] 赵莹,傅超美,徐晓秋.大孔树脂纯化丹参总酚酸的研究[J].中药与临床,2014,5(1):17-20.
- [11] 杨桦,登晓静,易红,等.大孔吸附树脂用于川草乌中总生物碱的分离提取[J].中成药,2000,22(8):535-538.
- [12] 王建成.强志怡神胶囊的大孔树脂纯化工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(18):17-20.
- [13] 红绣云,吴晓英.高效液相色谱-蒸发光检测法检测绞股蓝皂苷大孔树脂纯化产物[J].食品科学,2012,33(14):251-254.
- [14] 刘中秋,蔡雄.大孔吸附树脂富集纯化毛冬青总皂苷工艺研究[J].中药新药与临床药理,2001,12(1):51-54.
- [15] 陈坤,李琪,刘育辰,等.大孔树脂D-101纯化黑骨藤复方药物有效部位工艺研究[J].离子交换与吸附,2017,33(4):322-330.
- [16] 王薇,胡淼淼,胡茜,等.高良姜素的提取与纯化工艺研究[J].武汉轻工大学学报,2021,40(4):87-92.
- [17] 宗晨冉,时振伟,丁冲,等.D-101大孔吸附树脂吸附楮实子总黄酮的热力学、动力学研究[J].中成药,2021,43(10):2779-2783.
- [18] 邢红香.贯叶连翘提取物缓释片的研究[D].西安:陕西科技大学,2014.
- [19] 司承运,胡浩,程靖柔,等.D-101大孔吸附树脂对中药根皮苷的吸附行为[J].离子交换与吸附,2020,36(6):541-553.

- [20] 李树民, 王洛临, 冯健英, 等. D101型大孔树脂对白草总木脂素的吸附行为研究[J]. 离子交换与吸附, 2020, 36(4): 357-364.
- [21] 罗磊, 姬清华, 马丽苹, 等. NKA-9大孔树脂对绿豆皮黄酮的纯化研究[J]. 中国食品学报, 2019, 19(6): 157-167.
- [22] 施淑琴, 施郡. 筋骨草总黄酮的HPD300大孔树脂动态吸附纯化工艺探讨[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(3): 212-214.
- [23] 唐巧玉, 周毅峰, 阎婷. HPD300大孔树脂纯化金橘皮黄酮类化合物的工艺研究[J]. 食品科学, 2008, 29(8): 355-358.
- [24] 林燕如, 谢琳洁. 金丝草总黄酮大孔树脂纯化工艺优化[J]. 湖北农业科学, 2013, 52(10): 2393-2396.
- [25] 马彦梅, 何艳熙, 李红, 等. XDA-1型大孔吸附树脂对沙枣黄酮吸附-解吸效果的研究[J]. 中成药, 2019, 7(6): 135-137.
- [26] Zhang QA, Wu DD, Chen XW. Purification of Amygdalin from the Concentrated Debitterizing-water of Apricot Kernels Using XDA-1 Resin[J]. Processes, 2019, 7(6): 1-14.
- [27] 展颖转. 杜仲叶中生物活性成分提取分离中试研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2007.
- [28] 国家药品监督管理局药品注册司. 关于下发“大孔吸附树脂分离纯化中药提取液的技术要求(暂行)”的通知[S]. 2000.
- [29] 李萍. 大孔吸附树脂在中草药有效成分研究中的应用[J]. 天津药学, 2002, 14(3): 9-11.
- [30] 冯颖. 大孔吸附树脂新工艺在中药制剂中的应用[J]. 中医药学刊, 2003, 21(2): 315-316.
- [31] 候梦阳, 胡文忠, 修志龙, 等. 大孔吸附树脂富集纯化玳玳花总黄酮[J]. 中成药, 2021, 43(1): 16-21.
- [32] 刘瑞, 张弘驰, 魏新宇, 等. LSA-10型大孔树脂分离恒山黄芪总黄酮的吸附动力学[J]. 科学技术与工程, 2021, 21(3): 885-891.
- [33] 陈素雯, 邱思娃, 蔡延渠, 等. 大孔树脂对龙脷叶总黄酮的纯化工艺及其吸附特性研究[J]. 科学技术与工程, 2021, 50(2): 340-344.
- [34] 刘刚, 吴燕, 刘育辰, 等. D101大孔树脂纯化黑骨藤总皂苷工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(9): 33-30.
- [35] 王晶, 董一鑫, 贺丽莹, 等. 竹节参总皂苷大孔树脂纯化工艺研究[J]. 国际中医中药杂志, 2021, 43(6): 570-574.
- [36] 冯慧, 赵娅, 王小艳, 等. 小檗皮总生物碱提取物的大孔树脂纯化工艺与质量标准考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 97-103.
- [37] 陈晓斌, 周琴妹, 刘顺, 等. D101型大孔树脂纯化山豆根总生物碱的工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 21-23.
- [38] 胡云峰, 潘悦, 陈君然, 等. 枸杞熟化产物类黑精大孔吸附树脂纯化研究[J]. 食品与发酵工业, 2021, DOI: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.029156.
- [39] 钟源, 赵梦娇, 彭栋梁, 等. 大孔吸附树脂吸附-解析古汉养生多糖工艺研究[J]. 中医药导报, 2021, 27(10): 64-67.
- [40] 杨志欣, 裴广杰, 李永吉, 等. 大孔吸附树脂法分离精制逍遥丸[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(12): 1164-1167.
- [41] 吴萍, 高陆, 田淋淋, 等. 六味地黄胶囊大孔吸附树脂纯化工艺的优化[J]. 中成药, 2019, 41(4): 735-738.
- [42] 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2020.
- [43] 王琦, 曾志坚, 何上儿. 《中国药典》药品检验标准中2种常用树脂规范应用探讨[J]. 中国草食动物科学, 2021, 30(16): 37-39.
- [44] 国家卫生和计划生育委员会. GB/4806.6-2016 食品安全国家标准 食品接触用塑料树脂[S]. 2016.
- [45] 中国国家标准化管理委员会, 国家市场监督管理总局. GB/T38286-2019 聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯树脂过氧化值的测定[S]. 2019.
- [46] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. GB/T32472-2016.D113 大孔弱酸性丙烯酸系阳离子交换树脂[S]. 2016.
- [47] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. GB/T12672-2009 丙烯腈-丁二烯-苯乙烯(ABS)树脂[S]. 2009.
- [48] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. GB/T12671-2008 聚苯乙烯(PS)树脂[S]. 2008.
- [49] 卫生部法监司. 卫生部法监司便函2003年第94号 关于公开征求在保健食品中采用大孔吸附树脂工艺的技术要求(草案)意见的函[S]. 2003.

(收稿日期 2022年2月14日 编辑 郑丽娥)