

• 综述 •

配位化学在中药研究中的应用

何 军, 梁国刚*

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 从中药配位化学的提出和配位化学在中药复方研究、中药新药开发及中药成分分析中的应用, 论述了配位化学在中药研究中的特殊作用。从而提出现代中药研究必须打破传统的中药研究模式, 树立整体观思想, 从配位化学的视角来研究中药配合物的形成机制、稳定性、药动学过程等, 进一步完善中医药理论。

[关键词] 配位化学; 中药

[中图分类号] R284 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2008)12-0077-04

Application of Coordination Chemistry on the Research of Traditional Chinese Medicine

HE Jun, LIANG Guo-gang*

(Institute of Chinese Materia Medica, Chinese Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China)

[Abstract] The coordination chemistry theory plays a very important role on the research of traditional Chinese medicine. The significances of this theory applied on the propose of coordination chemistry in the proposing of TCM coordination chemistry and the application of coordination chemistry in the research of Chinese herbal complex prescription, development of new drug and component analysis. The conclusions were drawn that the modern research mode on TCM should be broken and establish the overall concept, meanwhile, the research should concentrate in the formation mechanism, stability, pharmacokinetics process of TCM coordination compounds, to further improve Chinese medicine theory.

[Key words] coordination chemistry; chinese traditional medicine

配位化合物是指由可给出孤对电子或多个不定域电子的一定数目的离子或分子(统称配位体)和具有接受孤对电子或多个不定域电子空位的原子或离子(统称中心原子)按一定组成和空间构型所形成的化合物。配位化合物以其众多的价键和空间结构促进了基础化学的发展, 又以其特殊的性质在生产实践和科学实验中取得了重大的应用。顺铂成功应用于临床, 开启了无机金属配合物进入抗癌药物行列

之先河, 为生物无机化学奠定了基础, 掀起了人们对配位化学研究的热潮^[1]。

随着生物无机化学的发展和分析手段的提高, 越来越多的研究表明配位化合物在生命体中起着重要作用^[2], 如生物体内与呼吸作用密切相关的血红蛋白是铁的卟啉类配合物; 在一些低级动物(如蟹、蜗牛)体内, 执行运输氧功能的是含铜的蛋白质配合物; 对恶性贫血有防治作用的维生素 B₁₂是钴的卟啉类配合物; 对调节物质代谢(尤其是糖代谢)有重要作用的胰岛素是含锌的配合物。生物体内的生物催化剂-酶, 许多都是复杂的金属配合物, 如锌酶、铜酶、固氮酶等。当其中的金属离子被其它金属取代

[收稿日期] 2008-03-27

[通讯作者] * 梁国刚, Tel: (010) 64014411 转 2939。

时,酶就失去生理活性,人体的生化活动就会停止。

1 中药配位化学的提出

长期以来,对中药的研究,有一个固定的模式^[3],偏重于有效成分的分离提取,如生物碱、苷类、皂类、酮类等,而将糖类、氨基酸及无机成分作为杂质或认为难以提取被处理。这就造成了影响疗效的几种因素发生,一是分离纯化中消除了无机成分,二是在此过程中采用不同的有机溶媒、不同的 pH 值等,导致有效成分的降低和微量元素的歧解,或络合成别的物质,和已形成的配位化合物的解离。从而影响疗效和产生副作用,由此出现越纯化疗效越差的现象,这是中药有效成分研究的困境。

随着对中药有机活性成分和无机成分的深入研究,受配位化学中络合物形成机制的启示,人们开始注意到中药中活性成分可能是有机成分与无机成分的协同作用。依据中药中的多数有机分子化合物含有羟基、羰基、羧基、氨基、巯基、杂环氮等配位基团可以作为配体,而无机金属离子大多可作为中心离子与有机分子形成配合物,有机成分、金属离子及其形成的配合物之间的配位平衡可以使它们之间产生相互的协同、拮抗或产生新的生物学活性的特性,有学者将配位化学与中药研究有机结合在一起,提出了中药有效成分的配位学说^[4]。该学说认为:中药有效成分可以是其中的某种或某几种有机成分,也可以是其中的微量元素,但更多可能是有机成分与微量元素组成的配位化合物,配位化合物才是真正整体意义上的中药有效成分,较纯有机成分和纯微量元素更能全面地反映中药的物质基础,代表中药的活性作用核心。中药配位化学学说有助于从分子水平上解释中药作用的物质基础、体内的作用机制、中药作用的双向性和综合性,对研究中药复方、中药理论、开发中药新药具有一定的借鉴意义。

2 配位化学在中药复方研究中的应用

中药复方是中医临床治病的主要应用形式。复方在制备过程中,由于溶媒和加热的影响,常使药材中的化学成分如金属离子、生物碱、黄酮、香豆素、羧酸等产生各种动态变化,其中有些成分保持原有状态,有些成分由于相互影响(物理吸附或化学反应)而产生新的物质-配位络合物和分子络合物,这些新物质可能改变了原来各组分的溶解度、吸收光谱等物理性质,进而也可能对其药效产生影响,可对全方产生增效、减毒或改性等新的药理作用^[3]。相关的

研究作为中药基础性研究工作正在得到重视,部分研究成果在国际学术界也受到了很大的关注。

如麻杏石甘汤作为清热解毒药抗微生物作用的物质基础是甘草酸、麻黄碱与锌形成的配合物,借助其脂溶性配合物易于进入细胞内与核酸结合,阻滞核酸的正常生化功能而发挥作用^[5]。黄芩苷在溶液中与锌或铜形成的配合物对红细胞膜的保护作用优于黄芩苷本身,对氧自由基具有明显的清除作用,并呈量效关系:与铝形成的络合物黄芩苷铝,作为抗菌收敛药用于临床,兼有黄芩苷抗菌和铝收敛之双重功效^[6]。芦丁与铁(III)和铜(II)形成的络合物体外清除氧自由基的能力为单纯芦丁的 2~30 倍,且均能够有效对抗博来霉素诱导的肺水肿^[7]。双氢栎精和茶多酚等与金属离子 Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} 形成的金属络合物可以增强双氢栎精和茶多酚保护细胞、抗损伤的能力^[8]。

中药复方水煎液中除了生成配位络合物外,水煎液中的生物碱类、黄酮类、萜醌类等成分分子间又可通过静电、疏水、包合、交叠等作用结合成分子络合物,改变中药原有成分的溶解度、熔点、亲脂性、立体构型、紫外和红外光谱等理化性质,从而引起药理活性或者毒性作用的改变^[9]。对复方天麻钩藤饮的化学研究发现,该复方的水煎液既不具有溶血反应,又不呈现三氯化铁的酚性显色反应,但单煎牛膝则有苷反应并具有溶血作用,单煎桑寄生呈酚性反应与三氯化铁发生显色反应,这是由于牛膝皂苷与桑寄生中酚性物质生成分子间复合物,该分子间复合物使毒性大的桑寄生中酚性物质毒性明显减弱^[10]。四逆汤中附子与甘草配伍后,由于甘草中甘草次酸与附子中生物碱形成分子络合物,使附子生物碱在体内缓慢释放,避免了机体因短时间内吸收过量生物碱而引起的强烈反应。喜树碱具有抗癌作用,但有毒性,当其与甘草酸配伍后,喜树碱生成分子络合物,不仅增强喜树碱抗癌作用,而且使其毒性降低^[11]。其他类似的配伍还有槟榔-常山,甘草-附子(四逆汤)等复方制剂的水煎液中都不同程度的存在分子间复合物,均有降低毒性的功效^[12]。

3 配位化学在中药新药开发中的应用

天然药物中的双甾体类、黄酮类、萜醌类、三萜类、各种苷、生物碱、糖类及氨基酸等有机分子在结构上多数能满足形成配合物的条件,可作为络合物的配体和过渡金属离子或某些金属离子之间形成络

合物,从中可能得到新的活性药物,而这些新的成分大多具有一定的药理作用^[13],具有一定的临床开发价值。

如用水溶性的甲壳低聚糖与铁(III)和硒络合生成的甲壳低聚糖铁(III)及甲壳低聚糖硒,有较好的稳定性和溶出度,可开发为一种具有较好生物利用度的补铁剂^[14]。茶叶多糖与四价的铈可形成水溶性的茶叶多糖铈配合物,在中性条件下,对有机磷农药乐果和毒死蜱有一定的降解作用,对质粒 DNA 也有一定的降解作用,有望成为新型农药降解剂^[15]。以铜和牛黄酸水杨醛席夫碱(TSSB)可合成生物碱类双核铜配合物,其抗菌活性与青霉素接近,具有潜在的临床开发价值^[16]。以半胱氨酸与铜(II)、铁(II)、锰(II)合成的金属配合物,相对分子质量比天然酶小,结构稳定,在水溶液中有一定 SOD 样活性,且高于天然 SOD,在医学及生物学上有一定的应用前景^[17]。目前市场上热卖的络合钙,是一种化学键结构介于分子钙和离子钙之间呈络合态的钙,由于钙离子有络合基团的保护(氨基酸),遇酸性物质或碱性环境不会产生沉淀,并不需要人体的酶就可被吸收,因而吸收率高达 95%,有效利用率高达 99.9%,是其它形式的钙远远达不到的^[18]。利用中药含有的配位基团可与尿液中的钙离子、血液中的铅、镉等重金属离子可形成配合物而研制的排结石、驱铅、及解毒药物,在临床上也都取得了较好的效果^[19]。

4 配位化学在中药分析中的应用

利用天然药物有效成分与金属元素或其他配体间形成配合物的理化性质,可以对天然药物中的有效成分进行分离、含量测定和纯化。近年来,相关的报道逐渐增多。

如测定烟草提取液中烟碱含量的络合萃取分光光度法,就是利用烟碱与甲基橙的络合物在氯仿中的吸光度与其浓度呈正比的原理,先在烟草提取液中加入酸性缓冲溶液和甲基橙饱和溶液,使之生成络合物,再用氯仿萃取,测定提取液中络合物的吸光度,根据工作曲线计算其烟碱含量^[20]。一种从野葛根的乙醇提取物中萃取葛根素的新型分离方法,是利用 Fe^{3+} 能够和葛根素生成可溶性配合物的性质,先用甲醇冷浸提取总黄酮,将其进行水解、中和,在总黄酮中加入 FeCl_3 使其中的葛根素与 Fe^{3+} 络合溶解,过滤除去其他不溶性物质,再用盐酸解聚 Fe^{3+} 葛

根素络合物,得葛根素粗品,将其重结晶得葛根素。结果表明,用该方法获得葛根素纯度高,工艺流程简单,容易实现工业化^[21]。龙骨为古代哺乳动物骨骼的化石,主要含磷酸钙,碳酸钙等难溶或微溶于水的无机化合物。用乙二胺四乙酸(EDTA)络合滴定法可以比较出不同剂量、煎煮时间和细度的生、煅龙骨煎出物中钙离子(Ca^{2+})的含量。结果表明,煅龙骨比生龙骨煎出物含量高,说明这类药物煅后溶解度增加。同时发现药物入汤药先煎时,超出常规煎煮时间,煎出物的含量几乎没有发生改变,且煎出物的量随药量的增加而变化不大^[22]。 α -亚麻酸是人体必需脂肪酸之一,具有高不饱和结构,利用 Ag^+ 与不饱和物质特别是高度不饱和物质可形成相对稳定的 π 配合物,可以采用硝酸银溶液从蚕蛹混合脂肪酸中选择性络合萃取 α -亚麻酸酯,与传统的分离方法相比,络合法萃取 α -亚麻酸酯具有分离产品纯度高、流程简单等特点^[23]。

5 结语

综上所述,对中药复方的研究我们认为首先必须打破以往中药研究中只重视提取分离单体和片面强调微量元素作用的研究模式,要用整体观来研究处方中各味药物之间、有机成分和无机成分之间,以及其与机体和环境之间的相互关系和作用。

其次,运用配位化学理论,加强对中药配位化合物的形成条件、稳定性、空间构型以及存在状态等理化性质的研究,以它们的生物活性和药理作用来筛选高效低毒的中药新药,或者利用有机成分或无机金属离子来改造现有的中药复方,以提高它们的疗效或降低毒副作用,进而开发一系列高效低毒的中药新药。

最后,可利用先进的理化分析技术,从细胞、分子水平综合地研究中药配位化合物的药理作用和体内药动学过程,阐明作用机理,进一步完善中医药理论。

[参考文献]

- [1] 周天泽,胡定熙.元素精英[M].北京:海洋出版社,2000:114.
- [2] 吕海珍.配位化合物及其在医学上的意义[J].大同医学专科学校学报,2003(2):31-32.
- [3] 刘文胜,罗维早,张志荣.中药研究的新学说—中药配位化学[J].华西药学杂志,2001,16(4):293-294.
- [4] 曹治权.微量元素与中医药[M].北京:中国中医药出

- 版社, 1993: 79.
- [5] 秦增祥. 麻杏石甘汤的药理作用与应用[J]. 中成药杂志, 1991(3): 36.
- [6] 房 喻, 胡道道. 黄芩苷及其铜、锌配合物超氧自由基作用研究[J]. 微量元素, 1991(增刊): 45-45.
- [7] 贾秀荣, 周济桂, 吕 华. 黄芩苷锌配合物与黄芩苷对免疫反应的初步比较研究[J]. 西北药学杂志, 1994, 9(4): 162.
- [8] 保志娟, 方云山, 丁中涛. 分光光度法研究芦丁—铜配合物及其自由基清除活性[J]. 光谱学实验室, 2005, 22(2): 253.
- [9] 曹治权, 王秀萍, 曹广智. 中药中微量元素的存在状态与生物活性关系的研究[J]. 广东微量元素科学, 1995, 2(10): 18.
- [10] 刘培勋. 中药新药研究开发的新途径—浅谈从中药方剂新成分中创制中药新药[J]. 中国新药杂志, 2000, 9(4): 217.
- [11] 梁国刚. 中药复方化学研究方法的探讨[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(2): 67-70.
- [12] 袁久荣, 袁 浩. 中药配伍与化学关系论[J]. 中国中医药信息杂志, 1998, 5(8): 8.
- [13] 谷学新, 叶能胜. 金属配合物在天然药物研究及分析中的应用进展[J]. 分析科学学报, 2003, 19(4): 373-376.
- [14] 方 敏, 曹朝晖, 方 垂. 甲壳低聚铁(III) 硒配合物的制备及其表征[J]. 微量元素与健康研究, 2004, 21(6): 36-38.
- [15] 杜德红, 汪东风, 孙继鹏. 茶叶多糖及其铈配合物对质粒 DNA 及有机磷农药的降解作用[J]. 中国稀土学报, 2005, 23(1): 119-123.
- [16] 蒋毅民, 张淑华, 徐 庆. 双核 Cu(II)-牛磺酸缩水杨醛席夫碱配合物的合成晶体结构及生物活性[J]. 化学学报, 2003, 61(4): 573.
- [17] 刘京萍, 李 金, 葛 兴. 铜(II)、铁(II)、锰(II) 半胱氨酸配合物的合成及其超氧化物歧化酶活性[J]. 化学世界, 2004, 5: 35.
- [18] 陈 勇. 络合钙及其制造方法[P]. 申请号/专利号: 98100813.
- [19] 李英华, 吕秀阳, 刘 雷. 中药配位化学研究进展[II]. 中国中药杂志, 2006, 31(16): 1309-1313.
- [20] 吴苏喜, 董君英. 络合萃取分光光度法测定烟草提取液中的烟碱[J]. 烟草科技, 2006(2): 35-38.
- [21] 贺 云, 张尊听, 刘谦光, 等. 络合萃取法从野葛根中分离葛根素[J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14(5): 311.
- [22] 邹伏荣, 张 耕. 试用 EDTA 络合滴定法探讨影响龙骨溶出物的因素[J]. 中国现代应用药理学, 1999, 16(2): 68-70.
- [23] 杨克迪, 胡小明, 黄海基. 硝酸银络合萃取蚕蛹油 α 亚麻酸酯[J]. 中国油脂, 2008, 33(1): 30-32.