

紫杉醇提取纯化技术研究进展

赵广河, 张培正

(山东农业大学食品科学与工程学院, 山东泰安, 271018)

摘 要 对近年来紫杉醇的提取纯化技术进行了较为全面的论述, 以期对相关研究人员提供理论参考。**关键词** 紫杉醇, 提取, 纯化

紫杉醇(paclitaxel, 商品名 taxol)是近 20 年来发现的重要的抗癌药^[1~3]。由于紫杉醇具有独特的抗癌机理和广谱高效的抗癌活性, 其需求量与日剧增。目前, 紫杉醇的来源主要有: (1)天然红豆杉植物提取; (2)人工种植; (3)化学半合成; (4)化学全合成; (5)生物合成; (6)真菌发酵; (7)植物组织细胞培养; (8)基因工程。迄今为止, 紫杉醇的主要来源仍是从天然红豆杉属植物的茎皮中提取^[4]。但是, 由于红豆杉生长缓慢, 又极少成林, 资源十分有限, 且红豆杉中紫杉醇的含量很低, 为 0.000 1%~0.069%, 平均 0.001 5%。要获得 1 kg 紫杉醇, 需要 10⁴ kg 树皮, 约 4 000 棵红豆杉树^[5]。目前紫杉醇的分离纯化工艺中普遍存在周期长、分离效率低的问题。紫杉醇属于不稳定物质, 易受环境条件影响发生异构或降解。分离周期长增加了紫杉醇降解的概率, 低的分离效率不仅增加生产成本, 又使有限的紫杉醇资源难以得到有效的利用。因此, 对紫杉醇的提取纯化技术进行深入研究, 建立高效、快捷、经济、实用的提取纯化方法就显得尤为迫切。本文对近年来紫杉醇的提取纯化技术作一综述。

1 样品的预处理

紫杉醇在原材料中的含量不仅与红豆杉的种类、部位有关, 也与原材料采集后的预处理密切相关。张鸿等人^[6]研究发现, 红豆杉树皮在常温避光条件下放置 1 年其紫杉醇含量与对照组相比下降显著; 红豆杉树皮堆放组、露天风吹日晒雨淋放置组与阴凉通风处摊开放置组相比, 其紫杉醇含量下降均极显著。因此红豆杉原材料采集后宜尽快进行干燥处理。常见的干燥方式有阴干、冻干和烘干。阴干耗时较长, 需要较大场地, 可操作性差; 冻干不会导致紫杉醇的降解, 但需要昂贵的冻干设备; 烘干耗时较短, 所需设备简

易, 易于采用。由于紫杉醇含多酯键, 不耐高温, 在温度高于 55℃时易发生降解^[7], 因此, 红豆杉原材料宜在温度低于 55℃的条件下烘干, 然后密闭保存。

2 紫杉醇粗提

2.1 提取溶剂

余广鉴等人^[8]研究发现, 在乙酸乙酯、丙酮、甲醇、乙醇、乙醚、二氯甲烷、三氯甲烷等 7 种溶剂中, 单一溶剂的浸提效果以甲醇最好。锅田助等人^[9]对提取溶剂也作了系统研究, 结果表明: 在乙酸乙酯、乙醚、丙酮、甲醇和 V(乙酸乙酯): V(丙酮)=1:1 等溶剂中, 以 V(乙酸乙酯): V(丙酮)=1:1 的提取效果最好, 其价格与甲醇相当, 且可回收再利用, 因此有望用于紫杉醇的工业化生产中。

2.2 提取方法

提取常用的方法有冷浸法、渗漉法和索氏回流法。冷浸法和渗漉法均耗时较长, 而索氏回流时的高温易造成紫杉醇的降解。徐礼桑等人^[10]采用 V(甲醇): V(二氯甲烷)=95:5 作为提取剂, 所需提取时间为 35~60 min。在溶剂系统不变的情况下, 将原料与溶剂的混合物进行超声振荡, 使提取达到平衡的时间缩短到 5 min。超声技术的引入不仅缩短了提取达到平衡所需的时间, 还可以使提取在低温下进行, 从而避免了紫杉醇在高温下转化为其他物质而造成收率降低^[11]。

3 紫杉醇的纯化

3.1 固液萃取(SLE)

红豆杉的粗提浸膏中往往含有一些无极性或低极性的物质如油脂、蜡、叶绿素、精油、甾醇和树脂等, 常采用一些低极性的有机溶剂进行去除。李春斌等人^[12]采用石油醚对浸膏进行固液萃取, 发现随着石油醚用量的增加浸出的杂质的数量也在增加, 但当石油醚用量达到浸膏的 5 倍时, 浸出的杂质数量不再有明显的增加。惠俊峰^[7]采用正己烷对浸膏进行除杂,

第一作者: 硕士研究生(张培正教授为通讯作者)。

收稿日期: 2007-11-23, 改回日期: 2008-03-14

并发现,和原始浸膏的量相比,6 倍体积的正己烷是一个优化值。

3.2 液液萃取(LLE)

红豆杉的粗提浸膏中也含有一些强极性物质如鞣质、氨基酸、糖和盐等,常采用液液萃取的方式进行去除。Rao 等人采用了三氯甲烷和水体系^[13];Witherup 采用二氯甲烷和水体系^[14];EP553780 采用了环己烷和二氯甲烷体系^[15];Ramesh 等人采用亚甲基氯和三氯甲烷或乙烯和水(体积比 1:1)体系^[16];周浩然等人采用甲醇和正己烷及甲醇和乙酸乙酯体系^[17];郭立佳采用甲醇和正己烷及三氯甲烷和 0.5mol/L 的 Na_2CO_3 溶液体系^[18]。液液萃取简单易行,不需要特殊设备;但提取物杂质含量高,回收率低、分离效果差,还常常伴随着难以消除的乳化现象。

3.3 固相萃取(SPE)

固相萃取是近 20 年才发展起来的一项技术,此方法应用于紫杉醇的纯化可以快速除去浸膏中与紫杉醇极性相差较大的脂、蜡及色素等杂质。Mattina 利用高容量 C_{18} 固相柱、超高容量 C_{18} 固相柱与 Empore 固相萃取盘对甲醇粗提物进行提取,对比发现第 3 种方法紫杉醇回收率为 115.8%,且成本较低^[19]。张志强等人系统研究了硅胶、 C_{18} 硅胶和氧化铝 3 种固相柱的萃取效果,发现氧化铝固相柱效果最好^[20]。同液液萃取相比,固相萃取具有节省时间、降低溶剂用量、选择性好和收率高的优点。由于红豆杉粗提物中杂质种类多、含量高,若用固相萃取直接处理粗提物将不仅加重填料的回收负荷、缩短填料的使用寿命,并且会因传质阻力大,固定相对紫杉醇的吸附不彻底,而增大紫杉醇的损失。因此,在紫杉醇制备工艺中,液液萃取和固相萃取多串联使用。

3.4 沉淀法

Hong 等人利用紫杉醇在己烷溶液中产生沉淀的性质分离精制紫杉醇,即先用有机溶剂浸提植物体,再用合成吸附剂处理粗提物,过滤,向滤液中加入己烷就可以得到紫杉醇沉淀^[21]。Pandey 等人也采用了类似的方法,将紫杉醇粗提物用醇、丙酮等极性溶剂溶解,通过添加己烷、石油醚或轻汽油等非极性溶剂将紫杉醇沉淀析出,非极性溶剂则残留于母液中被除去^[22]。Foo 等人则通过向醇等极性溶剂的提取物中添加水而使紫杉醇沉淀析出^[23]。Bui-Khac 等人用甲醇溶解紫杉醇浸膏后,通过向溶液中添加碱性水溶液[乙酸钠、乙酸钾或三(羟甲基)氨基甲烷]或酸性水溶液(盐酸、乙酸或柠檬酸)将紫杉醇等目标物沉淀

析出,酸性或碱性杂质则残留于母液中被除去,但是过程中生成的沉淀非常细微,在高速离心条件下也难以回收完全,导致紫杉醇的较大损失^[24]。沉淀法设备简单、成本低廉且技术较为成熟,可广泛应用于紫杉醇的规模化生产中,但一般只能达到初步纯化的目的,还需要进一步的精制。

3.5 柱层析法

柱层析法是目前分离纯化紫杉醇最广泛采用的方法。常用的正相柱如硅胶、氧化铝,反相柱有 C_{18} 、苯基柱等,还包括其他一些吸附剂如树脂等。张志强等人采用正相氧化铝和反相 C_{18} 层析组合分离纯化紫杉醇,得到了 95% 以上的纯度^[25]。随后,张志强等人又选择了廉价的大颗粒 C_{18} 烷基硅胶层析柱纯化紫杉醇粗品,并对层析条件进行了优化,使紫杉醇的纯度提高到 98%,回收率在 85% 以上^[26]。戴惠芳采用以硅胶为填充料的正相柱,用乙酸叔丁酯为单流动相解决了紫杉醇的分离^[27]。紫杉醇是一种二萜类化合物,具有多环结构,容易被带苯环的吸附剂特异性吸附,所以近年来带有苯环的树脂被较多地应用到紫杉醇的纯化过程。张志强等人采用聚苯乙烯型大孔树脂(201×4)层析,有效地从红豆杉甲醇浸膏中分离紫杉醇和脱除色素,样品中紫杉醇含量从 0.65% 提高到了 2.15%,回收率达 99.6%^[28]。郭立佳从 AB-8、D4020、X-5、HZ801、HZ803、HZ818 等 6 种树脂中筛选出 HZ818 大孔树脂作为柱层析填料对紫杉醇进行分离纯化。该方法不仅能用于植物浸膏中紫杉醇的提取,而且适合从大量真菌培养液中分离紫杉醇^[18]。树脂层析法操作简单,生产成本低,且处理量大,有望用于紫杉醇的规模化生产中。

3.6 薄层层析法(TLC)

目前,在使用固相萃取或柱层析法从红豆杉中提取紫杉醇及其类似物过程中,大多使用 TLC 法对流动相进行跟踪检测,用以指导流分的合并。Sally 等人发展了一种双向 TLC 技术可以从大量的紫杉烷类化合物中分离紫杉醇和三尖杉宁碱^[29]。Matysik 等人利用 TLC 的梯度展开来分离紫杉醇,将从红豆杉树叶中所得到的提取液在薄层板上进行两梯度展开,可使紫杉醇与其他紫杉烷达到满意的分离^[30]。庄晓蕾等人尝试将 TLC 和紫外分光光度法结合起来定量测定紫杉醇,取得了良好的效果^[31]。在分离纯化紫杉醇和三尖杉宁碱的过程中,由于二者的结构、性质非常接近,在使用 TLC 跟踪检测时,二者多以复斑出现,无法指导流分的合并。雒丽娜研究发现,当使用

二氯甲烷-正己烷-甲醇-三乙胺(体积比 4.5 : 3.4 : 0.5 : 1.0)四元体系作为 TLC 展开剂时,在硅胶薄层板上可以彻底分离紫杉醇和三尖杉宁碱^[32]。

3.7 超临界流体萃取法(SFE)

超临界流体萃取是利用处于临界压力和临界温度以上的流体具有特异增加的溶解能力而发展起来的化工分离新技术。超临界流体萃取技术用于紫杉醇的提取纯化过程,可以减少含氯有机溶剂的使用。SFE 常用的溶剂是 CO₂,它本身无毒且易于从提取物中分离,是一种环保、安全的新技术。Jennings 等人进行了超临界流体萃取法的研究,发现短叶红豆杉(*Taxus brevifolia*)树皮中的紫杉醇大部分都能得到有效的提取,回收率达 85%以上,对紫杉醇的选择性也比传统的单纯乙醇溶剂好得多^[33]。Nair 等人报道使用 0.001%~15%的丙酮或乙腈的超临界 CO₂,在 43.4 MPa, 35℃下也可以有效的提取东北红豆杉中的紫杉醇^[34]。Caster 等人以红豆杉枝叶和嫩芽作原料,用超临界技术提取紫杉醇时,先以纯 CO₂ 作溶剂,以除去原料中的脂类,然后加入乙醇调节溶剂的极性,使紫杉醇的产率达到了 0.04%^[35]。Chun 等人利用超临界 CO₂,分别在加入或不加入助溶剂的情况下,对东北红豆杉的树叶中提取紫杉醇和三尖杉宁碱作了研究,结果表明这种方法比传统的溶剂具有更高的选择性^[36]。Vandana 等人利用超临界的 N₂O 以及 N₂O 与乙醇的混合物,从短叶红豆杉树皮中提取紫杉醇^[37]。李华等人用甲醇为修饰剂的 CO₂ 流体,在 304 K, 27.6 MPa 下萃取红豆杉枝叶,萃取率高达 96.7%^[38]。虽然 SFE 技术在紫杉醇的提取中具有收率高、节省时间和有机溶剂等优点,但该方法对仪器设备要求较高,限制了其应用。

3.8 膜分离法

膜分离法也是一种用于分离紫杉烷类化合物的有效方法。Weathers 等人报道,利用诸如加热或化学渗透等方法,对组织膜进行可逆性渗透,可以从红豆杉属植物中提取紫杉醇及其他紫杉烷类化合物^[39]。组织膜渗透提取可以使紫杉醇在提取过程中活性损失减至最小。Carver 等人采用平板式、中空纤维式和管式膜组件,对超滤膜和反渗透膜在紫杉烷类物质的分离过程中的应用进行了研究,结果表明:膜分离技术可使浸膏中紫杉烷类物质的浓度提高 5 倍左右,从而减少了后续色谱分离的负担^[40]。Ketchum 等人采用 0.2 μm 尼龙或 PVDF 膜过滤水溶性培养液时,发现这些膜对紫杉烷有拦截作用。尼

龙膜截流了几乎所有的 10-去乙酰紫杉醇、紫杉醇以及绝大部分三尖杉宁碱,而对其他紫杉烷类几乎没有截留作用,而 PVDF 膜则截流了几乎所有的紫杉烷类化合物^[41]。采用膜分离法从植物细胞或真菌培养液中分离紫杉醇是一种非常可行的技术,该法可省去液液萃取步骤,节省溶剂。今后,若能对组织膜、尼龙膜、PVDF 膜等作进一步的改造或修饰,有望实现从紫杉烷混合物中选择性地分离出紫杉醇。

3.9 化学反应法

在对紫杉醇进行分离纯化时常会碰到一个问题即紫杉醇和三尖杉宁碱的分离。这 2 种物质的结构非常相似,如图 1、图 2 所示,只是 C-13 侧链末端不同,因两者的色谱行为差别很小,用常规的柱色谱和薄层色谱难以将它们分开。一些学者尝试用氧化剂处理三尖杉宁碱的 C-13 侧链末端的双键,使其结构发生变化,从而易于和紫杉醇分离。Kingston 等人最早使用四氧化锇处理两者的混合物,四氧化锇能选择性地氧化三尖杉宁碱侧链末端的双键,形成二元醇 cephalomannine-diol,再用柱层析就可以将两者分开^[42]。但该方法对底物纯度要求高,反应条件严格,另外四氧化锇毒性大,且价格昂贵。Murray 等人用含 1%~10%的臭氧空气氧化三尖杉宁碱的烯键,再通过柱层析有效地分离纯化了其中的紫杉醇^[43]。随后,Kingston 等人又采用液溴作为氧化剂使三尖杉宁碱转化为 2,3-dibromocephalomannine,紫杉醇不受影响,经硅胶柱纯化,得纯度 95%的紫杉醇^[42]。Jeff 等人采用臭氧和 Grard 试剂氧化法分离紫杉醇和三尖杉宁碱也取得了良好的效果^[44]。

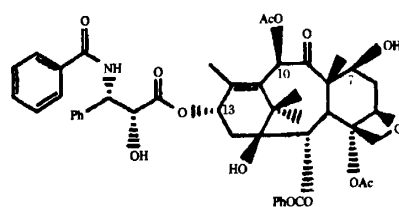


图 1 紫杉醇结构式

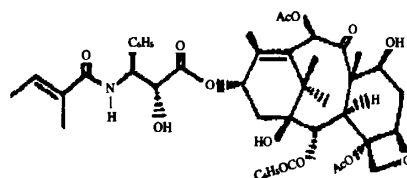


图 2 三尖杉宁碱结构式

3.10 药理作用靶点法

药理作用靶点法是基于药物药理作用原理提出的一种新型分离方法。即以药理作用靶点为分离介质,利用抗癌药物与其可逆、特异性相互作用,进行抗癌药物的分离纯化。紫杉醇的药理研究表明,紫杉醇的药理作用靶点是体内的微管,微管是微管蛋白的聚合态。微管蛋白最主要的特点是高温下聚合成微管,低温下解聚成微管蛋白二聚体形式。紫杉醇可以靶向地结合在微管上并抑制微管的解聚,而不与微管蛋白的二聚体发生作用。与紫杉醇最难分离的三尖杉宁碱不具有这种特性。研究发现,在一定的条件下,紫杉醇与三尖杉宁碱的混合物经药理作用靶点法纯化后,紫杉醇纯度可达95%以上^[45]。药理作用靶点具有以下优点:(1)方法简便、特异性高。(2)紫杉醇与其药理作用靶点微管,在天然抗癌物质及药理作用靶点2方面都具有代表性,其研究成果易于推广到其他抗癌物质及其药理作用靶点的物系。

3.11 胶束电动毛细管色谱法(MECC)

胶束电动毛细管色谱法是近年发展起来的一种新的分离提纯技术,具有分离效率高,消耗试剂少,分离速度快等优点。Chan等人采用MECC对紫杉醇、三尖杉宁碱、巴卡亭Ⅲ以及他们的去乙酰衍生物进行了很好的分离^[46]。Hempel也报道了采用MECC分离发酵液中的紫杉醇^[47]。另外,陈菁等人采用同样的毛细管电泳系统,以脱氧胆酸钠(SDC)为手性拆分剂,建立了紫杉醇、10-去乙酰紫杉醇、10-去乙酰-7-表-紫杉醇、三尖杉宁碱、巴卡亭Ⅲ、10-去乙酰巴卡亭Ⅲ、10-去乙酰-7-表-巴卡亭Ⅲ等7种紫杉烷类化合物的胶束电动毛细管色谱分离方法^[48]。但是,MECC因其处理量小、操作复杂的缺点限制了其应用。

3.12 高速逆流色谱法(HSCCC)

HSCCC技术是当前国际上较为新型的一种液液分配技术,具有分离效率高、制备量大、回收率高、溶剂用量少,分离周期短,操作简单的优点,同时还具有无固体载体逆流色谱的内在优点,有望成为一种新的大规模制备紫杉醇的方法。Chiou等人使用循环的高速逆流色谱分离紫杉醇和三尖杉宁碱的混合物,循环2次后,2种物质谱峰的分离度由0.7上升到1.27^[49]。但是,到目前为止,HSCCC技术还不够成熟,还有许多理论和技术问题需要进一步研究解决,也没有稳定可靠的商业化仪器,限制了HSCCC在工业化方面的应用。

4 结束语

随着新技术、新方法的不断引入,紫杉醇提取纯

化技术不断取得进步。这些技术必将推动紫杉醇生产的低成本、高效率的产业化进程,改变当前紫杉醇供不应求、价格奇高的局面,并促进医药行业的发展及人类健康事业的较大进步。

参考文献

- 肖培根. 新编中药志(第三卷)[M]. 北京:化学工业出版社,2002. 731
- Wang F, Cao Y, Liu H Y, et al. Anti-invasion and anti-angiogenesis effect of taxol and camptothecin on melanoma cells[J]. Journal of Asian Natural Products Research, 2003,5(2):121~129
- Strel Kova M A, Kirillovanv. Anti-tumour activity of extracts from biomass of *Taxus baccata* L. cell culture[J]. Rastitel' nye Resursy, 2002,38(3): 70~77
- 赵凯,周东坡. 抗癌药物紫杉醇的提取与分离技术[J]. 生物技术通讯,2004,15(3):309
- 范俊安,汤国华,舒光明,等. 论红豆杉植物资源的保护与再生[J]. 中国中药杂志,1996,21(7):389
- 张鸿,杨明惠. 影响红豆杉树皮中紫杉醇含量的若干因素[J]. 中草药,2001,33(1):40~41
- 惠俊峰. 从红豆杉中提取紫杉醇及10-DAB的研究[D]. 西安:西北大学,2006
- 余广鉴,梅兴国,柯铁,等. 不同溶剂浸取红豆杉细胞中的紫杉醇的研究[J]. 华中理工大学学报,2000,28(11):83
- 锅田宪助,田崎弘之,江部洋史,等. 日本:特平,6-157329,1994-06-03
- 徐礼桑,刘爱茹. 红豆杉中紫杉醇的高效液相色谱法测定[J]. 药学学报,1991,26(7):537~539
- 吴倩,高庆平,王正平. 紫杉醇的提取与初分离工艺研究[J]. 化学工程师,2004,110(11):40
- 李春斌,佟憬,范圣第. 东北红豆杉紫杉醇的提取纯化与HPLC检测[J]. 大连民族学院学报,2005,7(5):23
- Rao K V, Gainesville F. Isolating and purification of taxol and its natural analogue[P], US. patent:5380916. 1995
- Witherup K M, Look S A, Stasko M W, et al. Taxus spp. Needles contain amounts of taxol comparable to the bark of *Taxus brevifolia*; Analysis and Isolation[J]. J Nat Prod. 1990,53(5):1 249~1 255
- Ferman G R, Gore T P. Isolation and purification of Precursors of taxol and its analogues[P], EP. 553780A, 1993
- Ramesh C Pandey, Luben K Yankov. Isolation and purification of paclitaxel from organic matter containing paclitaxel, cephalomannine and other related taxanes[P], US. 5654448, 1997
- 周浩然,王佳祥,梁淑敏,等. 高效液相色谱法测定野生东北红豆杉浸膏中紫杉醇的含量[J]. 技术交流,2002,3:188
- 郭立佳. 紫杉醇分离纯化工艺的研究[D]. 无锡:江南大学,2006
- Mattina M J I. Extraction, purification by solid-phase extraction and highperformance liquid chromatographic analysis of taxanes from ornamental *Taxus* needles[J]. Journal of Chromatography A, 1994, 679:269~275

- 20 张志强,王云山,田桂莲,等. 固相萃取及反相层析分离提纯紫杉醇[J]. 药物生物技术,2000,7(3):157~160
- 21 Hong S S, Song B K, Kim J H, et al. A method for mass production of taxol from *Taxus* genus plant[P], WO. 9634973. 1996-11-07
- 22 Pandey, Ramesh C, Yankov, Luben K. Isolation and purification of paclitaxel from organic matter containing paclitaxel, cephalomannine and other related taxanes[P], US. 5654448, 1997-08-05
- 23 Foo, Samuel Siang Kiang, Bai, Yili, et al. Method for high yield and large scale extraction of paclitaxel from paclitaxel-containing material[P], US. 6136989, 2000-10-24
- 24 Bui-Khac. Process for extraction and purification of paclitaxel from natural sources[P], US. 6452024, 2002-09-17
- 25 张志强, 苏志国. 正相和反相柱层析组合分离纯化紫杉醇[J]. 生物工程学报, 2000, 16(1): 69~73
- 26 张志强, 王云山, 苏志国. 紫杉醇在常压反相层析柱上的纯化[J]. 高校化学工程学报, 2001, 15(1): 56~60
- 27 戴惠芳, 梅 忠, 须 媚, 等. 紫杉醇、三尖杉宁碱和 7-表-10-去乙酰基紫杉醇的分离及 7-表-紫杉醇的转化研究[J]. 中国药物化学杂志, 2003, 13(5): 288~290
- 28 张志强, 许建峰, 苏志国. 树脂层析法脱色和浓缩紫杉醇[J]. 高校化学工程学报, 1999, 13(2): 161~164
- 29 Sally L, Muschik G M, Issaq H J. Multimodal thin layer chromatographic separation of taxol and related compounds from *Taxus Brevifolia*[J]. Journal of Liquid Chromatography, 1989, 12(11): 2133~2143
- 30 Matysik G, Glowinski, Jozefczyk A, et al. Stepwise gradient thin-layer chromatography and densitometric determination of taxol in extracts from various species of *Taxus*[J]. Chromatographia, 1995, 41(7/8): 485~487
- 31 庄晓蕾, 于树宏, 王人为, 等. TLC-紫外分光光度法定量检测紫杉醇[J]. 生物技术, 2001, 11(1): 45~47
- 32 雒丽娜. 紫杉醇和三尖杉宁碱的分离纯化及检测方法研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2005
- 33 Jennings D W. Supercritical extraction of taxol from the bark of *Taxus brevifolia*[J]. J Supercrit Flu, 1992, 5(1): 1
- 34 Nair J B. Supercritical extraction of taxanes [P], EP. 0521675, 1993-07-01
- 35 韩金玉, 肖 剑, 王 华, 等. 紫杉醇的提取与纯化技术[J]. 中草药, 2000, 31(10): 790
- 36 Chun M K, Shin H W, Lee H. Supercritical fluid extraction of paclitaxel and baccatin-III from needles of *Taxus cuspidata*[J]. J Supercrit Fluids, 1996, 9(3): 192~198
- 37 Vandana V, Teja A S, Zalkow L H. Supercritical extraction and HPLC analysis of taxol from *taxus brevifolia* using nitrous oxide and nitrous oxide-ethanol mixtures[J]. Fluid Phase Equilib, 1996, 116(1-2): 162~169
- 38 李 华, 李 明, 郑志坚, 等. 超临界 CO₂ 流体萃取法提取紫杉醇的研究[J]. 复旦学报, 2003, 43(2): 453~456
- 39 Weathers P J, Cheetham R D, Diiorio A. Process for extracting enhanced amounts of plant secondary metabolites with limited loss of plant viability[P], WO. 9300424, 1993-01-07
- 40 Carver D R, Prout T R, Workman C T, et al. Processing taxane solutes using membranes[P], WO. 9412268, 1994
- 41 Ketchum R E B, Gibson D M. A Novel Method of Isolating Taxanes from Cell Suspension Cultures of Yew (*Taxus Spp.*) [J]. J Liq Chromatogr, 1995, 18(6): 1 093~1 111
- 42 Kingston D G O. The chemistry of taxol[J]. J Nat Prod, 1992, 55(2): 295~261
- 43 Murry. Oxidation of cephalomannine with ozone in the presence of taxol[P], US. 5334732, 1994
- 44 Jeff T B, Dominick JA, Christopher KM. An improved method for paclitaxel and cephalomannine using ozone and Grand reagents[J]. Journal of Organic Chemistry, 1997, 61(25): 9 038~9 040
- 45 肖 剑. 药理作用靶点法分离纯化紫杉醇的研究[D]. 天津: 天津大学, 1999
- 46 Chan K C, Muschik G M, Issaq H J, et al. Separation of taxol and related compounds by micellar electrokinetic chromatography[J]. J High Resolut Chromatography, 1994, 17(1): 51~52
- 47 Hempel G. Determination of paclitaxel in biological fluids by micellar electrokinetic chromatography[J]. J Chromatogr, 1996, 745(12): 173
- 48 陈 菁, 柯 铁, 常俊丽, 等. 脱氧胆酸钠体系分离紫杉烷类化合物[J]. 生物技术, 2001, 11(3): 18~20
- 49 Chiou F Y. Separation of taxol and cephalomannine by countercurrent chromatography[J]. J Liq Chromatogr & Relat Tech, 1997, 20(1): 57~62

Study on Extraction and Purification Technology of Taxol

Zhao Guanghe, Zhang Peizheng

(College of Food Science and Technology, Shandong Agricultural University, Taian 271018, China)

ABSTRACT This paper mainly summarize extraction and purification technology of taxol in the current in order to give a theoretical reference for the researchers.

Key words taxol, extraction, purification