

- Anal (药物分析), 2004, 24(4): 441-443.
- [15] Dong L, Sha M. Determination of heavy metals in *Radix Angelicae Pubescentis* et al by HPLC [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2002, 11(5): 398-399.
- [16] Tian H D, Xu Y Q, Song Q Z. Study on the application of the mixture of Ge in medicine [J]. *J Linyi Med Coll* (临沂医学学报), 2000, 22: 29-30.
- [17] Yang L L, Gao L R, Zhang D Q. Speciation analysis of arsenic in traditional Chinese medicines by hydride generation atomic fluorescence spectrometry with ion exchange resin separation [J]. *Spectrosc Spectral Anal* (光谱学与光谱分析), 2004, 24(4): 491-494.

中药复方合煎与分煎的差异性研究进展

邓秩洲, 高文远, 陈海霞, 武珊珊

(天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072)

中药现代化是中国传统医药在 21 世纪发展的主题。要实现中药现代化, 中药剂型现代化是其重要组成部分。这方面的研究已经取得了一定成果, 中药配方颗粒剂是近年来被国内外广泛研究的热门领域之一。中药配方颗粒是以优质中药饮片为原料, 按照中药制剂浸提法, 选用适当的溶媒和工艺, 将中药饮片中的可溶性有效成分浸出, 经浓缩、干燥、制粒等工序制成的单味颗粒。服用时, 将各配方颗粒依法混合冲泡, 即成新型的“复方中药”。与传统中药复方汤剂相比, 患者应用中药配方颗粒剂具有免于煎煮、使用方便等优点。

但是, 并非所有的中药复方均可通过此法制成“配方颗粒”进行使用。中药配方颗粒剂是传统中药的延伸和补充, 而非传统中药的替代品。因为复方药物合煎时, 各化学成分间可能会相互影响、相互作用从而导致药物成分及溶解度、毒性、功效等多方面的变化。中药配方颗粒虽然在化学物质方面与饮片基本一致, 但这并不是说复方汤剂合煎液与配方颗粒剂混合后用沸水溶解所得到的“合并液”成分相同。这种成分上的变化使得颗粒剂与共煎复方中药的差异性(等效性)研究成为中药配方颗粒研制的一项基础性和前提性工作。

近年来, 为充实配方颗粒的理论基础, 推动配方颗粒的研制生产, 复方合煎液与单味中药煎煮后合并液(分煎液)的差异性研究日益广泛。差异性研究可分为化学成分差异性、药效学差异性和临床疗效差异性 3 类。其中, 化学成分差异性是后两者的基础。

1 化学成分差异性研究

1.1 溶解度引起的差异: 复方合煎时, 多种化学物质之间可能形成相互间的作用力, 因此某些难溶性成分会通过与其他物质的相互作用而增加溶解度。许益民等^[1,2]研究了当归承气汤(当归、大黄、甘草、芒硝、生姜、大枣)中当归磷脂对大黄蒽醌溶出率的影响, 结果表明增加当归用量, 合煎液中的磷脂量相应增加, 大黄总蒽醌的溶出率也随之增加。这是由于磷脂是天然表面活性剂, 在水溶液中, 它可降低表面张力, 增加对细胞组织的渗透性, 达到使药材中其他成分解吸、乳化或增溶作用。席先蓉等^[3]通过实验证明四妙勇安汤(金银

花、玄参、当归、甘草)合煎液、四妙勇安汤分煎液、金银花水煎液以及金银花与方中其余各单味药材配伍水煎液等 4 种煎煮方法中, 分煎液和金银花与方中其余各单味药材配伍水煎液中所含的绿原酸、异绿原酸均比合煎液显著降低。这说明合煎能使绿原酸、异绿原酸等有效成分溶出率增大。曹佩雪等^[4]用 HPLC 法对传统方法合煎制备的麻黄汤(麻黄、桂枝、杏仁、炙甘草)和用单味中药配方颗粒制备的麻黄汤(分煎液)中的甘草酸进行了测定。实验结果显示合煎液甘草酸的量高于分煎液。引起合煎增溶的具体原因还有待于进一步深入研究。

与化学成分间相互促进增溶相反, 合煎也可能使有效成分的量降低。对葛根芩连汤(葛根、黄芩、黄连、炙甘草)不同煎液中的葛根素用 HPLC 测定的结果表明分煎液中葛根素的量高于合煎液^[5]。史万忠等^[6]用指纹图谱层叠方式研究了补肾方(何首乌、淫羊藿)合煎液和分煎液中化学成分的差异。结果表明, 分煎液中主要化学成分的量大于合煎液, 且共有化学成分的组成比例也不同。这说明合煎液中有效成分之间的相互影响并不是个别现象, 且相互之间的影响程度也不尽相同。

1.2 溶出物反应引起的差异: 复方合煎时, 不但会影响有效成分的溶解性, 有时还会产生新的化学物质。如麻黄汤中麻黄碱能与桂皮醛、氰基苯甲醛类成分作用生成新的化合物^[4]。在中药使用过程中, 某些药材之间不能同时煎煮, 必须分以先后。随着对中药化学成分的深入研究, 发现中药材成分相互间的反应不是偶然存在的。天然化合物的多样性决定了它们之间会发生一系列物理、化学反应。中药多含色素、多糖、蛋白质、脂类、鞣质、黄酮类、香豆素类、木脂素类、萜类、苷类、有机酸类、生物碱类、蒴类及衍生物。鞣质与蛋白质相混合时易产生沉淀; 鞣质与皂中结合成沉淀, 柴胡等 21 种含皂苷中药可与拳参等多种含鞣质的中药生成沉淀; 除少数特殊生物碱外, 大多数生物碱能与鞣质反应生成难溶的盐; 一些有机酸可与生物碱发生沉淀作用; 有些无机离子也会影响有效成分群的溶出, 如石膏中钙离子可与甘草酸、绿原酸、

收稿日期: 2005-01-11

作者简介: 邓秩洲(1979—), 男, 宁夏人, 天津大学药物科学与技术学院 2003 级硕士研究生, 主要从事中药配方颗粒制备工艺和质量控制的研究工作。

黄芩苷生成难溶于水的钙盐^[7]。生脉散(人参、麦冬、五味子)全方煎煮实验证明从生脉散合煎液中分离得到一个不同于各味单煎的化学成分,经UV、IR、MS和NMR鉴定为5-羟甲基-2-糠醛^[8]。

1.3 溶出物自身结构转化引起的差异:在汤剂煎煮过程中某些成分还能发生自身结构的转化,如生脉散全方合煎时人参皂苷Rb₁、Rb₂、Rc、Rd、Re、Rg₁均消失,而原来的微量成分人参皂苷Rg₃、Rh₁、Rh₂的量明显增加,转化为主要成分,其量分别高出单味人参煎剂的54.89%、52.40%、113.64%^[9]。这说明合煎液中的成分不但会影响其他成分的溶解度,而且还有可能促进其他成分的结构转化。曹惠芳等^[10]监测虎杖煎煮后各种蒽醌量的变化及虎杖分别与槲木、甘草、五味子、山楂配伍和大复方共煎时各种蒽醌的煎出量,结果表明虎杖单煎、方药配伍共煎后各种结合蒽醌和游离蒽醌的量均发生了变化,这种现象可能与结合蒽醌的水解、游离蒽醌的降解以及蒽醌间的相互转化有关。六味地黄汤(熟地、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、丹皮)为补阴名方,通过薄层扫描法对“三补”、“三泻”配伍及全方成分进行比较,发现在薄层扫描图上出现了新的峰,可能是配伍后煎煮过程中生成的新化合物,或某些成分溶出度改变、水解、转构、挥发而产生。因此,从以上实验结果可知,复方化学成分不等于各单味药化学成分简单相加。

2 药效学差异性研究

由于复方合煎与分煎时化学成分会有差异,这也必然导致它们在药效上的差异。近年来,中药复方的分煎与合煎液在药效学上的差异也得到了广泛研究。与分煎液相比,有些复方合煎降低消除中药原有的毒副作用,提高用药的安全性。例如附子含生物碱,单用附子强心升压作用不强,且可导致异位性心律失常。甘草、干姜无强心作用,但以附子、甘草、干姜组成的四逆汤,则强心升压作用显著,且能减慢窦性心率,避免单味附子产生的异位性心律失常,四逆汤的毒性作用较单味附子降低3/4,而各单味药分煎后的合并液却不能降低其毒性^[11]。陈玉兴等^[12]对比研究羌活胜湿汤(羌活、独活、藁本、防风、甘草等)单煎与合煎相同剂量的抗炎、镇痛作用。结果表明此方在蛋清性足肿胀实验中合煎高剂量比单煎高剂量效果更佳,在其余指标上,合煎、单煎数值无统计学意义。乐江等^[13]通过大鼠离体子宫平滑肌实验,在体小鼠“痛经”实验和大鼠子宫炎症实验,证实少腹逐瘀汤(小茴香、干姜、延胡索、川芎等)合煎剂和分煎剂皆有解痉、镇痛和抗炎的作用。在等剂量组间的药效比较中,分煎剂大剂量组延长“痛经”扭体反应潜伏期和抑制子宫肿胀的作用强度明显优于合煎剂大剂量组。药理作用显著性综合分析结果表明,分煎剂显著性差异总和多于合煎剂。陈玉兴等^[14]对比研究逍遥散(柴胡、当归、白芍、茯苓、甘草、生姜、薄荷等)分煎与合煎液对小鼠四氯化碳性肝损伤、脾虚胃排空、失血性贫血、自主活动、睡眠时间的影响。结果表明合煎整体效应优于分煎,但除红细胞外其余指标两者均无显著性差别。

但是,有的研究表明单合煎的药效差异并不显著。詹

峰^[15]比较润肠丸(火麻仁、桃仁、大黄、羌活、当归)配方颗粒剂与传统饮片煎剂的药效,结果表明两种剂型在缩短排便时间和对肠内容的推进方面的作用没有区别。聂小华等^[16]对胃康复(温莪术、黄芪、甘草、茯苓)的研究表明合煎与分煎提取物在体外均表现出一定的免疫活性,对小鼠S₁₈₀肉瘤的生长均有明显的抑制作用,在等剂量上两者不存在统计学差异。

实验证明并不是所有的复方中药都适合制成配方颗粒剂在临床上应用。传统复方是否适合改剂型为配方颗粒需要通过严格的药效学研究,证明分煎与合煎(配方颗粒剂与传统煎剂)相比效果占优或相当才可以进行研制。

3 临床疗效差异性研究

合煎剂与分煎剂的临床疗效差异观察也是配方颗粒剂研制生产的重要依据。目前国内多例临床观察显示了颗粒剂广阔的开发前景。例如邓高丕等^[17]采用寿胎丸加味方(菟丝子、桑寄生、续断、阿胶等)的单煎混合浓缩颗粒剂与合煎浓缩颗粒剂治疗胎漏、胎动不安、经临床99例观察,结果表明单煎剂与合煎剂均能有效地改善胎漏、胎动不安的4种主要临床症状。对小柴胡汤合煎与单煎颗粒剂临床疗效进行对比观察也显示二者差异无显著性意义^[18]。

4 结语

复方分煎的差异性研究是配方颗粒剂研制的基础性工作。应客观地看到,中药复方分煎与合煎是否产生差异不能一概而论,复方合煎过程中各味药是否相互作用也需要化学理论和实验数据的支持,但大部分配方颗粒还是可以在中医理论指导下,按照“君、臣、佐、使”的原则相互配合使用的。中药复方组成复杂,分煎与合煎的有效成分变化及药效学、临床疗效规律还有待大量实验研究工作要做。

References:

- [1] Xu Y M, Wang S Z, Zong S M. Effect of phospholipids on extractive rate of total anthraquinone in Danggui Chengqi Decoction [J]. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志), 1991, 11(9): 391-392.
- [2] Xu Y M. Effect of phospholipids on dissolution rate of ephedrine and chlorogenic acid from decoctions [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1992, 14(5): 4-5.
- [3] Xi X R, Liu G L. Influence of drug compatibility extractive rates of chlorogenic acid and isochlorogenic acid Simiaoyongnan Decoction [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1999, 24(11): 694-696.
- [4] Cao P X, Liang G Y, Xun B X. Determination of glycyrrhizic acid in Mahuang Decoction by HPLC when decocted separately or as a whole [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(11): 981-983.
- [5] Liang G Y, Cao P X, Xun B X. Determination of the puerarin in different decoctions of Gegen Qinlian Decoction by HPLC [J]. *West China J Pharm Sci* (华西药学杂志), 2001, 16(4): 371-373.
- [6] Shi W Z, Xun D S, Liu L. Fingerprint comparison of the different extraction of Bushen Recipe made by decocting together and single [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2004, 26(1): 7-9.
- [7] Xiong Y, Wu X W, Jiang Y L. Chinese traditional herbs components and pharmaceutical efficacy changes processed with separate decocting and mix decocting respectively [J]. *Hunan Guiding J Tradit Chin Med Pharm* (湖南中医药导

- 报), 2003, 9(4): 80-81.
- [8] Xia Y, Li Z M, Zhu D N. A research on chemical dynamic changes and drug efficacy of SMS compound prescription-chemical research on SMS prescription (I) [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1998, 23(4): 230-231.
- [9] Zhu D N, Xia Y Q, Li Z M. A research on chemical dynamic changes and drug efficacy of SMS compound prescription-chemical research on SMS prescription (II) [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1998, 23(8): 483-485.
- [10] Cao H F, Su Z R, Shi Q R, et al. A preliminary study on physical and chemical changes of *Rahizoma Polygoni Cuspidati* after decocting alone and decocting with other ingredients [J]. *J China Pharm* (中国药房), 1999, 10(3): 112-115.
- [11] Tian A Z, Zhu S. Survey on the refined granules of Chinese traditional medicine [J]. *J Pract Tradit Chin Med* (实用中医杂志), 2003, 19(10): 550-551.
- [12] Chen Y X, Zhou R L, Cui J C. Comparative study on anti-inflammatory and analgesic actions of ingredients-separated decoction and ingredients-mingled decoction of Qianghuo Shengshi Decoction [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 1999, 5(1): 20-21.
- [13] Le J, Chen J, Wang J. Comparative study on pharmaceutical efficacy of single-decocted and combined-decocted Shaofu Zhuyu Decoction [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2002, 24(11): 888-890.
- [14] Chen Y X, Jiang X Q, Sun L, et al. Comparative study on pharmaceutical efficacy of single-decocted and combined-decocted Xiaoyaosan Decoction [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2000, 6(4): 37-39.
- [15] Zhan F. A study on the pharmaceutical efficacy difference between the respectively decocted and mix decocted Runchang Wan [J]. *Chin J Clin Med* (中国现代临床医学), 2004, 7(3): 34-35.
- [16] Nie X H, Shi B J, Yin G Y, et al. Comparative study on extraction rate and bioactivity of ingredients-separated decoction and ingredients-mingled decoction of Weikangfu Decoction [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med* (四川中医), 2003, 21(8): 9-11.
- [17] Deng G P, Tao L L, Liao J X. A clinical study on the pharmaceutical efficacy of Shoutai Wan decocted separately or as a whole [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2001, 24(9): 25-27.
- [18] Hu B L, Zeng X J, Li Y L. Survey on the clinical difference between single-decocted and combine-decocted Xiaochaihu Decoction [J]. *New J Tradit Med* (新中医), 2003, 2(9): 38-40.

从文献统计看红景天的研究状况

张 辉, 王桂清

(沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

红景天系景天科红景天属(*Rhodiola* L.)植物, 为多年生草本或亚灌木植物, 主要分布在北半球的喜马拉雅山区、亚洲西北部和北美洲, 海拔在1 600~4 000 m^[1]。全世界有红景天植物96种, 我国有73种, 主要分布在西南、西北、华中、华北及东北, 尤以云南、四川及西藏高寒地区种类最多, 其中西藏产32种, 2个变种, 四川省有22种^[2]。

对红景天资源研究与应用较早的国家是前苏联。20世纪60年代研究证实红景天的免疫补益作用强于人参、刺五加, 服用后无人参燥热、不宜久服及刺五加易引起便秘的缺点、无不良反应及成瘾性。我国对红景天的开发始于20世纪80年代初, 广大科研工作者对红景天的生理、生态、栽培、药理、化学成分等多方面进行了广泛的研究, 并取得了可喜的成果^[3]。本文将我国在1998—2003年发表的有关红景天文献进行统计分析, 从中可以看出研究的现状及研究的热点及难点, 同时将不同来源的文献进行对比分析。

1 资料来源

《中文科技期刊数据库》与3种检索刊物《中国药学期刊》《中文科技资料目录·中草药》《中文科技资料目录·医药卫生》(以下分别简称《数据库》《药学期刊》《中草药》《医药卫生》)是读者查找药学期文献不可缺少的工具。检索1998—

2003年发表有关红景天的文献。在3种检索刊物中, 都以主题索引作为检索入口, 检索红景天和红景天属及其相关的红景天复方、红景天苷(红景天素、毛柳苷)、红景天根(还阳草)、诺迪康所有文献。在《数据库》中, 用红景天作为检索词, 以任意字段作为检索入口进行检索。

2 结果与分析

2.1 文献数量及年代分布: 1998—2003年, 从《数据库》《药学期刊》《中草药》和《医药卫生》中检索与红景天有关的文献(篇)及年代分布, 结果见表1。

从表1可见, 1998—2001年无论是从《数据库》或是《药学期刊》和《中草药》检索期刊得到的红景天文献的数量都保持在一个平稳阶段, 2002—2003年文献数量都出现了较快速增长, 表明红景天的科学研究又受到重视。《医药卫生》对红景天文献的收录逐年快速增加, 文献总量接近《药学期刊》。《数据库》收录的文献总量占有绝对优势, 《中草药》收录的文献总量是《药学期刊》和《医药卫生》的2倍之多, 《中草药》是手工检索中药文献的首选刊物。

2.2 文献学科分布: 在3种检索刊物和《数据库》中得到的文献进行学科分类, 学科分类以《中草药》的分类类目为依据, 结果见表2。

收稿日期: 2005-06-10

基金项目: 辽宁省“十五”中期教育科学规划滚动课题

作者简介: 张 辉(1959—), 女, 高级工程师, 主要从事医药文献信息研究。Tel: (024)23986189 E-mail: zhanghui210412@hotmail.com