

配伍药物与 pH 值环境对大黄蒽醌类成分溶出变化的影响规律

谢臻¹, 周媛², 陈勇^{1*}, 李怡萱¹, 麦蓝尹¹, 钟明玉³

1. 广西中医药大学药学院, 广西 南宁 530001

2. 柳州市妇幼保健院, 广西 柳州 545001

3. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530022

摘要: 目的 研究配伍药物与 pH 值环境对大黄药对中蒽醌类成分溶出变化的影响规律。方法 首先检测与大黄配伍的药物(醋甘遂、牡丹皮、黄芩、黄连、附子、枳实、厚朴)单煎液的 pH 值, 然后在相同 pH 值的水溶液中加入大黄进行煎煮, 采用 UV-Vis 法和 HPLC 法测定此 pH 值的水煎液中蒽醌类成分的量, 与大黄药对共煎液中蒽醌类成分的量进行比较。结果 UV-Vis 法检测结果显示, 大黄与黄连配伍时, 总蒽醌的溶出量最低, 而大黄与黄芩配伍时总蒽醌的溶出量最高。用盐酸水溶液提取大黄, 总蒽醌的溶出量随 pH 值升高而增加; HPLC 法测定结果显示, 在测定的 7 个药对中, 黄连与大黄配伍时, 蒽醌类成分溶出量最低, 而附子与大黄配伍时, 蒽醌类成分的溶出量最高。使用不同 pH 值的盐酸水溶液提取大黄时, 蒽醌类成分的量在 pH 值为 5.6 时最高。结论 大黄在煎煮过程中, 与其配伍的药物和 pH 值环境均会引起蒽醌类成分溶出量的变化, 但是不同药物配伍后形成的 pH 值环境与用盐酸调整的 pH 值环境对蒽醌类成分产生的影响存在不一致性, pH 值环境对其影响较大。

关键词: 大黄; 药对配伍; pH 值; 蒽醌成分; 醋甘遂; 牡丹皮; 黄芩; 黄连; 附子; 枳实; 厚朴

中图分类号: R284.16 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)24-3476-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.24.009

Effects of compatible herbs and pH value conditions on change rule of anthraquinones in *Rhei Radix et Rhizoma*

XIE Zhen¹, ZHOU Yuan², CHEN Yong¹, LI Yi-xuan¹, MAI Lan-yin¹, ZHONG Ming-yu³

1. College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

2. Liuzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Liuzhou 545001, China

3. The First Affiliated Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530022, China

Abstract: Objective To study the effects of various compatible herbs and pH value conditions on the change rule of anthraquinones in *Rhei Radix et Rhizoma* (RRR). **Methods** The pH value of the extracted solution from seven compatible herbs [vinegar *Kansui Radix* (vKR), *Moutan Cortex* (MC), *Scutellariae Radix* (SR), *Coptidis Rhizoma* (CR), *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* (ALRP), *Aurantii Fructus Immaturus* (AFI), and *Magnoliae Officinalis Cortex* (MOC)] were determined, then RRR was added into hydrochloric acid solution with the same pH value as the above solutions and boiled, in which the contents of anthraquinones were determined by UV-Vis and HPLC. The contents of anthraquinones were compared with those in the decoction of compatible herbs and single RRR. **Results** The results of UV-Vis showed that total anthraquinones got the lowest amount when RRR and CR were boiled together while the highest appeared when RRR and SR were boiled together; the contents of total anthraquinones were increased when the pH value was increased. The results of HPLC showed that the five anthraquinones got the lowest dissolving-out quantity when RRR and CR were boiled together while the highest appeared when RRR and ALRP were boiled together. Under the conditions of different pH values, the highest dissolving-out quantity was got when the pH value reached 5.6. **Conclusion** Both the compatible herbs and pH value could affect the dissolution of anthraquinones during the extraction. However, the effects of various compatible herbs and different pH value conditions adjusted by hydrochloric acid are different, and the pH value conditions have greater effects.

收稿日期: 2013-08-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81360524); 教育部科学技术研究重点项目(211140); 广西自然科学基金资助项目(2012GXNSFBA053093)

作者简介: 谢臻(1979—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药质量控制、复方配伍研究。E-mail: xie_zhen@126.com

*通信作者 陈勇(1961—), 男, 教授, 硕士生导师, 从事中药质量分析教学与科研工作。E-mail: cy6381@163.com

Key words: *Rhei Radix et Rhizoma*; drug pair compatibility; pH value; anthraquinones; vinegar *Kansui Radix*; *Moutan Cortex*; *Scutellariae Radix*; *Coptidis Rhizoma*; *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*; *Aurantii Fructus Immaturus*; *Magnoliae Officinalis Cortex*

大黄 *Rhei Radix et Rhizoma* 为泻下通便之良药,是临床常用中药,见于多种复方配伍中。大黄与其功效相似的药物组成药对,产生协同作用,能提高疗效;与其性味功效相反的药物组成药对,可降低药物某一偏性或毒副作用,相互制约而产生特殊疗效。因此,大黄药对在方剂中常起到关键性作用。研究表明,大黄与不同的药物进行配伍后,蒽醌类成分的溶出量会有所变化^[1-4]。如大黄与附子配伍后总蒽醌和游离蒽醌均有所降低^[5-6],大黄与黄连配伍后汤剂中的蒽醌类成分较之单煎药材均有所降低^[7],大黄和黄芩配伍前后,黄芩苷的煎出量降低,而大黄蒽醌类成分大黄酸、大黄素、大黄酚的量均有明显升高^[8-9]。不同药对配伍后所导致化学成分溶出的变化的原因,除了不同化学成分之间反应生成难溶性沉淀物外,溶媒 pH 值变化也必然影响其溶出量。在煎煮过程中,与大黄配伍的药物自身会引起水煎液 pH 值的变化。那么,是由于大黄配伍的药物引起蒽醌类成分溶出量的变化,还是由于水煎液中 pH 值变化而影响蒽醌类成分溶出量? 本实验首先检测与大黄配伍的药物单煎液的 pH 值,然后在相同 pH 值的水溶液中加入大黄进行煎煮,测定此 pH 值的水煎液中蒽醌成分的量,与大黄药对共煎液中蒽醌类成分的量进行比较,研究大黄药对在煎煮过程中 pH 值环境及配伍药物影响化学成分变化的规律。

1 仪器与材料

Agilent 1100 高效液相色谱仪: G1379A DEG ASSER 在线真空脱气机, G1311A Quat Pump 高压四元梯度泵,自动进样器 G1313A ALS, AT—130 柱温箱(天津奥特赛恩斯仪器有限公司);可变波长检测器 G1314A VWD; Agilent 1100 Series 色谱数据工作站(美国安捷伦科技有限公司); UV—160 紫外可见分光光度计(日本岛津); BP211D 电子分析天平(赛多利斯); KQ5200B 超声波清洗机(昆山市超声仪器有限公司); RE—52AA 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); RE—52AA 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);上海雷磁 pH S—3C 型 pH 计(上海精密科学仪器有限公司)。

大黄、枳实、厚朴、黄连、黄芩、醋甘遂、牡丹皮、附子饮片(批号分别为 20110601、20110401、20110401、20110501、20110401、20110701、20110601、

20110401, 购于南宁市景昌中药饮片有限公司)均由广西中医药大学药用植物教研室李斌副教授鉴定,大黄为蓼科植物药用大黄 *Rheum officinale* Baill. 的根茎,枳实为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 的干燥幼果,厚朴为木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rhed. et Wils. 的干燥干皮、根皮及枝皮,黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎,黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根,醋甘遂为大戟科植物甘遂 *Euphorbia kansui* T. N. Liou ex T. P. Wang 的干燥块根,牡丹皮为毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 干燥根皮,附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 子根的加工品。

芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚对照品均购于上海融禾医药科技有限公司,批号分别为 110722、110829、110907、110716、110917,经检测质量分数均>98%;色谱级甲醇(美国赛默飞世尔科技公司);水为高纯水。

2 方法与结果

2.1 配伍药物水煎液 pH 值的测定

分别取醋甘遂、牡丹皮、黄芩、黄连、附子、枳实及厚朴粉末各约 1.0 g,精密称定。分别置锥形瓶,精密加入蒸馏水 100 mL,称定质量,回流提取 20 min,放冷,补足质量,滤过,取续滤液,用 pH 计精密测定其 pH 值,结果醋甘遂、牡丹皮、黄芩、黄连、附子、枳实、厚朴水煎液的 pH 值分别为 5.37、5.37、5.50、5.60、5.68、5.70、6.35。

2.2 与配伍药物水煎液相同 pH 值的水溶液配制

按照“2.1”项所述各药液的 pH 值,利用 pH 计将 36%盐酸与蒸馏水配制成 pH 值分别为 5.37(对应药材为醋甘遂和牡丹皮)、5.50(对应药材为黄芩)、5.60(对应药材为黄连)、5.70(对应药材为枳实和附子)、6.35(对应药材为厚朴)的盐酸水溶液,备用。

2.3 UV-Vis 法测定大黄总蒽醌的量

2.3.1 对照品溶液的制备 精密称取大黄素对照品适量,加甲醇制成含大黄素 54.2 mg/mL 溶液,备用。

2.3.2 供试品溶液的制备 取大黄粉末约 1.0 g,精密称定,置锥形瓶中,精密加水 100 mL,称定质量,回流提取 10 min,放冷,用水补足缺失的质量,滤

过。分别精密量取续滤液 10 mL, 加 9% 盐酸 10 mL 和三氯甲烷 40 mL, 超声处理 10 min, 分取三氯甲烷层, 酸液再用三氯甲烷提取 2 次, 每次 20 mL, 合并三氯甲烷液。挥干三氯甲烷, 用 1% 醋酸镁甲醇溶液定容至 25 mL。

2.3.3 线性关系考察 分别测定 6 个质量浓度的大黄素对照品溶液在 510 nm 处吸光度, 以吸光度 (Y) 对质量浓度 (X) 进行线性回归, 得回归方程 $Y=0.0363X+0.028$, $r=0.9993$, 结果表明大黄素在 8.67~17.3 $\mu\text{g/mL}$ 具有良好的线性关系。

2.3.4 稳定性试验 取“2.3.2”项下供试品溶液, 分别于 0、10、20、30、40、50、60、80、100 min 检测 510 nm 波长处吸光度, RSD 为 2.02%, 结果表明供试品溶液在 100 min 内稳定。

2.3.5 精密度试验 取“2.3.2”项下供试品溶液, 连续 6 次测定其吸光度, RSD 为 0.11%, 结果表明仪器的精密度良好。

2.3.6 重复性试验 按“2.3.2”项下方法制备 6 份供试品溶液, 测定总蒽醌的量, 其平均量为 2.73 mg/g, RSD 为 1.8%, 结果表明该方法重复性良好。

2.3.7 加样回收率试验 取 6 份已测定的大黄药材 0.5 g, 精密称定, 加入大黄素对照品溶液, 按照“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 测定总蒽醌的量, 计算加样回收率, 结果平均回收率为 99.00%, RSD 为 2.48%。

2.3.8 各大黄药对中总蒽醌的测定 分别取枳实、厚朴、黄连、黄芩、醋甘遂、牡丹皮和附子粉末约 1.0 g, 精密称定, 分别置锥形瓶中, 精密加水 100 mL, 称定质量, 回流提取 20 min, 放冷, 用水补足减失的质量。取大黄粉末约 1.0 g, 共 7 份, 精密称定, 分别加入上述提取液中, 称定质量, 回流提取 10 min, 放冷, 用水补足减失的质量, 滤过。分别精密量取续滤液 10 mL, 加 9% 盐酸 10 mL 和三氯甲烷 40 mL, 超声处理 10 min, 分取三氯甲烷层, 酸液再用三氯甲烷提取 2 次, 每次 20 mL, 合并三氯甲烷液。挥干三氯甲烷, 残渣用 1% 醋酸镁甲醇溶液定容至 25 mL。以 1% 醋酸镁甲醇溶液为空白对照, 于 510 nm 波长处分别测定吸光度, 以标准曲线法计算总蒽醌的量。结果醋甘遂+大黄、牡丹皮+大黄、黄芩+大黄、黄连+大黄、附子+大黄、枳实+大黄、厚朴+大黄药对中总蒽醌的量分别为 3.60、3.36、4.34、2.84、3.65、3.49、3.84 mg/g ($n=3$)。

2.3.9 不同 pH 值水溶液提取大黄中总蒽醌的测定

取大黄粉末约 1.0 g, 共 5 份, 精密称定, 分别置锥形瓶中, 精密加入“2.2”项下不同 pH 值盐酸水溶液 100 mL, 称定质量, 回流提取 10 min, 放冷, 用相应酸液补足减失的质量, 滤过。分别精密量取续滤液 10 mL, 加 9% 盐酸 10 mL 和三氯甲烷 40 mL, 超声处理 10 min, 分取三氯甲烷层, 酸液再用三氯甲烷提取 2 次, 每次 20 mL, 合并三氯甲烷液。挥干三氯甲烷, 用 1% 醋酸镁甲醇溶液定容至 25 mL。以标准曲线法计算总蒽醌的量。结果 pH 值为 5.37、5.50、5.60、5.70、6.35 水溶液提取大黄中总蒽醌的量分别为 2.20、2.54、2.72、2.89、3.05 mg/g ($n=3$)。

由以上测定结果可知, 大黄与黄连药对总蒽醌的溶出量最低, 大黄与黄芩药对的溶出量最高。用盐酸水溶液提取大黄, 总蒽醌的溶出量随 pH 值升高而增加。大黄与各药配伍时总蒽醌的溶出量均比对应 pH 值盐酸水溶液提取时的溶出量高。

2.4 HPLC 法测定大黄中芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚

2.4.1 色谱条件 色谱柱为迪马 Diamonsil TMC₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 检测波长 254 nm; 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$; 流动相为 0.1% 磷酸水溶液-甲醇, 梯度洗脱: 0~5 min, 78%~80% 甲醇; 5~11 min, 80%~81% 甲醇; 11~13 min, 81%~86% 甲醇; 13~25 min, 86%~90% 甲醇; 体积流量 1.0 mL/min; 进样量 10 μL 。色谱图见图 1。

2.4.2 混合对照品溶液的制备 精密称取芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚及大黄素甲醚对照品适量, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇制成含芦荟大黄素 5.60 $\mu\text{g/mL}$ 、大黄酸 80.7 $\mu\text{g/mL}$ 、大黄素 27.6 $\mu\text{g/mL}$ 、大黄酚 16.9 $\mu\text{g/mL}$ 、大黄素甲醚 35.0 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液, 备用。

2.4.3 供试品溶液的制备 取大黄粉末 1.0 g, 精密称定, 置锥形瓶, 精密加水 100 mL, 称定质量, 回流提取 10 min, 放冷, 用水补足减失的质量, 滤过。精密量取续滤液 40 mL 置锥形瓶中, 加入 9% 盐酸 10 mL 和三氯甲烷 40 mL, 超声处理 10 min, 置分液漏斗, 用少量三氯甲烷洗涤容器, 并入分液漏斗中, 分取三氯甲烷层, 酸液再用三氯甲烷提取 2 次, 每次 40 mL, 合并三氯甲烷液, 40 $^{\circ}\text{C}$ 减压回收溶剂至干, 残渣加甲醇使溶解, 转移至 10 mL 容量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 离心, 即得。

2.4.4 方法学考察 分别测定 6 个浓度的芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚及大黄素甲醚对照品

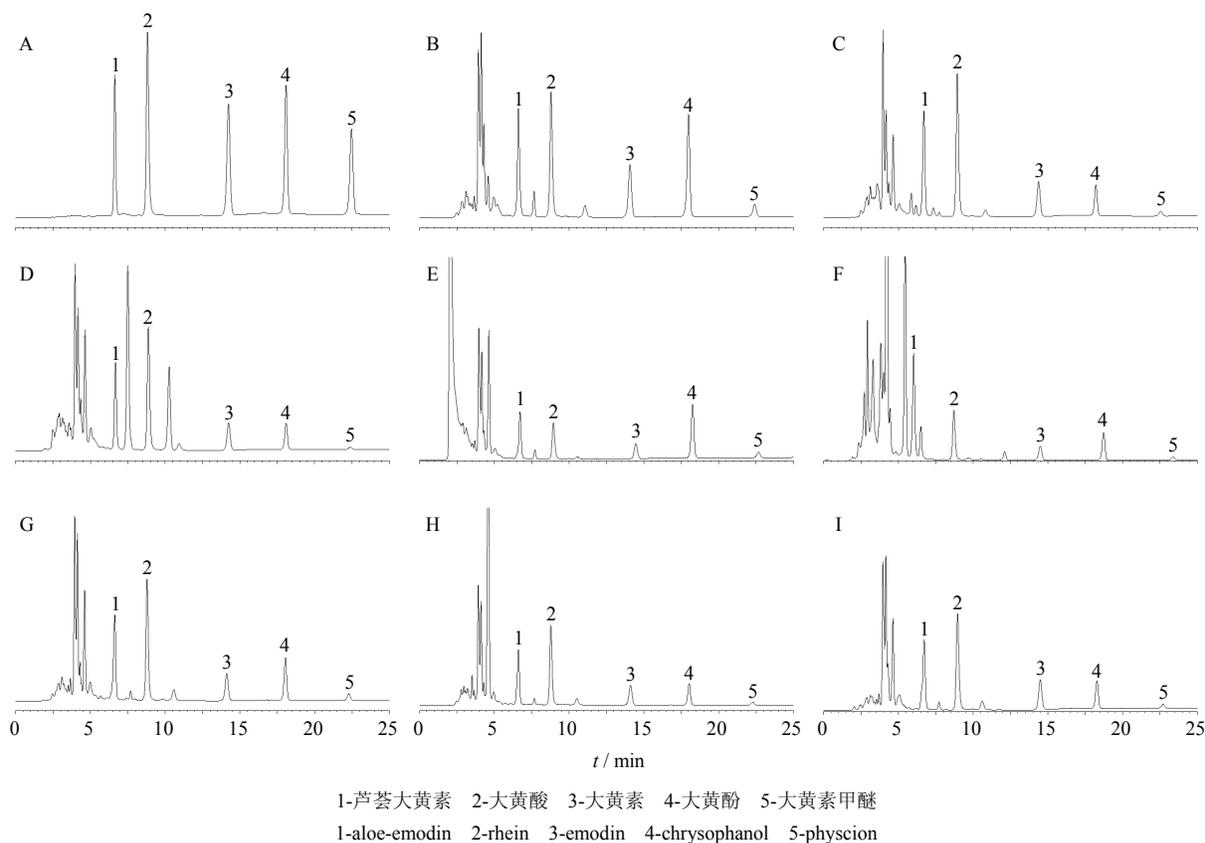


图 1 混合对照品 (A)、大黄药材 (B)、大黄与枳实药对 (C)、大黄与厚朴药对 (D)、大黄与黄连药对 (E)、大黄与黄芩药对 (F)、大黄与醋甘遂药对 (G)、大黄与牡丹皮药对 (H) 和大黄与附子药对 (I) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of mixed reference substances (A), RRR (B), RRR + AFI (C), RRR + MOC (D), RRR + CR (E), RRR + SR (F), RRR + vKR (G), RRR + MC (H), and RRR + ALRP (I)

溶液, 以峰面积 (Y) 对进样量 (X) 进行线性回归, 分别得回归方程: 芦荟大黄素 $Y=2.3729+11\ 820.08X$, $r=0.9999$; 大黄酸 $Y=1.0399+2\ 819.16X$, $r=0.9999$; 大黄素 $Y=0.9302+3\ 350.77X$, $r=0.9999$; 大黄酚 $Y=1.3728+5\ 379.17X$, $r=0.9999$; 大黄素甲醚 $Y=2.6322+2\ 270.40X$, $r=0.9999$; 各对照品分别在 5.60~112.0 ng、80.7~1 610.0 ng、27.6~552.0 ng、16.9~338.0 ng、35.0~700.0 ng 具有良好的线性关系。稳定性试验: 取供试品溶液于 0、2、4、8、12、24 h 测定 5 个蒽醌成分的峰面积, RSD 分别为 0.20%、0.35%、1.04%、0.76%、1.35%, 结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。精密密度试验: 取供试品溶液, 连续 6 次测定 5 个蒽醌成分的峰面积, RSD 分别为 0.21%、0.45%、0.24%、0.25%、0.67%, 结果表明仪器精密密度良好。重复性试验: 按“2.4.3”项下方法制备 6 份供试品溶液, 测定 5 个蒽醌成分的量, 结果平均质量分数分别为 0.144、0.926、0.239、0.153、0.089 mg/g, RSD 分别为 2.60%、1.34%、2.03%、2.91%、1.36%, 表明

该方法重复性良好。加样回收率试验: 取 6 份已测定的大黄药材 0.5 g, 精密称定, 加入 5 个混合对照品溶液, 按照“2.4.3”项下方法制备供试品溶液, 测定 5 个蒽醌成分的量, 计算加样回收率, 结果平均回收率分别为 98.76%、99.15%、99.93%、100.51%、101.27%, RSD 分别为 1.85%、2.36%、2.41%、2.77%、2.63%。专属性试验: 分别精密称量枳实、厚朴、黄连、黄芩、醋甘遂、牡丹皮和附子粉末 1.0 g, 按“2.4.3”项下方法制备阴性样品溶液, 结果表明阴性样品中与对照品相同保留时间处没有检出色谱峰。**2.4.5 各大黄药对中 5 个蒽醌成分的测定** 取枳实、厚朴、黄连、黄芩、醋甘遂、牡丹皮和附子粉末各约 1.0 g, 精密称定, 分别置锥形瓶, 精密加水 100 mL, 称定质量, 回流提取 20 min, 放冷, 用水补足减失的质量。取大黄粉末约 1.0 g, 共 7 份, 精密称定, 分别加入上述提取液中, 称定质量, 回流提取 10 min, 放冷, 滤过, 用水补足减失的质量。精密量取续滤液 40 mL 置锥形瓶中, 加入 9% 盐酸 10 mL 和三氯甲烷 40 mL, 超声处理 10 min, 置分

液漏斗,用少量三氯甲烷洗涤容器,并入分液漏斗中,分取三氯甲烷层,酸液再用三氯甲烷提取2次,每次40 mL,合并三氯甲烷液,40 °C减压回收溶剂至干,残渣加甲醇使溶解,转移至10 mL容量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,离心,即得。按“2.4.1”项下色谱条件,分别精密吸取对照品溶液、供试品溶液各10 μL注入高效液相色谱仪,计算5个蒽醌的量(蒽醌成分质量/大黄药材质量)。结果见表1。色谱图见图1。

2.4.6 不同 pH 值水溶液提取大黄中 5 个蒽醌成分的测定 取大黄粉末 1.0 g,共 5 份,精密称定,分别置锥形瓶,精密加入“2.2”项下不同 pH 值盐酸

水溶液 100 mL,称定质量,回流提取 10 min,放冷,用相应酸液补足减失的质量,滤过。精密量取续滤液 40 mL,置锥形瓶,加入 9%盐酸 10 mL 和三氯甲烷 40 mL,超声处理 10 min,置分液漏斗,用少量三氯甲烷洗涤容器,并入分液漏斗中,分取三氯甲烷层,酸液再用三氯甲烷提取 2 次,每次 40 mL,合并三氯甲烷液,40 °C减压回收溶剂至干,残渣加甲醇使溶解,转移至 10 mL 容量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,离心,即得。按“2.4.1”项下色谱条件,分别精密吸取对照品溶液、供试品溶液各 10 μL 注入高效液相色谱仪,计算 5 个蒽醌的量(蒽醌成分质量/大黄药材质量)。结果见表 2。

表 1 各大黄药对中 5 个蒽醌类成分的测定结果 (n=3)

Table 1 Determination of five anthraquinones in drug pairs of various compatible RRR (n=3)

编号	药对	质量分数 / (mg·g ⁻¹)					合计
		芦荟大黄素	大黄酸	大黄素	大黄酚	大黄素甲醚	
1	大黄+醋甘遂	0.126	0.808	0.203	0.106	0.034	1.277
2	大黄+牡丹皮	0.146	0.904	0.226	0.134	0.058	1.468
3	大黄+黄芩	0.132	0.571	0.253	0.262	0.097	1.315
4	大黄+黄连	0.090	0.333	0.144	0.196	0.077	0.840
5	大黄+附子	0.143	0.938	0.330	0.215	0.108	1.734
6	大黄+枳实	0.143	0.918	0.224	0.159	0.103	1.547
7	大黄+厚朴	0.140	0.958	0.231	0.153	0.034	1.516

表 2 不同 pH 值水溶液提取大黄 5 个蒽醌类成分的测定结果 (n=3)

Table 2 Determination of five anthraquinones in water extract of RRR with different pH values (n=3)

溶液 pH 值	质量分数 / (mg·g ⁻¹)					合计
	芦荟大黄素	大黄酸	大黄素	大黄酚	大黄素甲醚	
5.37	0.088	1.060	0.422	0.234	0.062	1.866
5.50	0.094	1.142	0.443	0.231	0.063	1.973
5.60	0.102	1.190	0.528	0.293	0.069	2.182
5.70	0.098	1.130	0.486	0.266	0.064	2.044
6.37	0.097	1.060	0.498	0.271	0.060	1.986

2.4.7 HPLC 测定结果分析 在测定的 7 个药对中,黄连与大黄配伍时,芦荟大黄素、大黄酸、大黄素的溶出量均比其他药对低,而附子与大黄配伍时,蒽醌成分的溶出量最高。使用不同 pH 值的盐酸水溶液提取单味大黄时,芦荟大黄素、大黄素、大黄酚的溶出量随 pH 值升高而增加,在 pH 值为 5.6 时的溶出量最高,但再继续增加水溶液 pH 值,蒽醌成分的溶出量降低。

3 讨论

本实验采用可见分光光度法和 HPLC 分别测定

大黄总蒽醌及 5 个蒽醌成分在不同药物配伍和 pH 值环境下的溶出量,探讨大黄与不同中药配伍及其对应 pH 值环境下对蒽醌类成分溶出量的影响规律。实验中各配伍药对:大黄甘遂来源于“大黄甘遂汤”、“大陷胸汤”,大黄牡丹皮来源于“大黄牡丹汤”、“阑尾化瘀汤”、“阑尾清化汤”、“阑尾清解汤”,大黄黄芩来源于“泻心汤”、“大黄蟅虫丸”、“导水丸”,大黄黄连来源于“泻心汤”,大黄附子来源于“大黄附子汤”、“温脾汤”,大黄枳实、大黄厚朴来源于“大、小承气汤”、“三化汤”、“厚朴三物汤”、“黄龙汤”

等经典方剂。实验中各个药对的配伍比例均定为1:1,是考虑到实验中平行比较各配伍药物对大黄的影响,而且等剂量配伍也是临床用药常见配伍比例,在一些经典方剂中,大黄与配伍药物的比例也为1:1,如“三化汤”中大黄与厚朴、枳实;“黄龙汤”中大黄与厚朴;“大承气汤”中大黄与枳实;“导水丸”中大黄与黄芩;“阑尾化瘀汤”、“阑尾清化汤”中大黄与牡丹皮^[10]。

与大黄配伍的药物中,枳实含挥发油和黄酮类化合物,厚朴含挥发油、少量的木兰箭毒碱、厚朴碱,黄连含有多种生物碱,黄芩含黄芩苷元、黄芩苷、汉黄芩素、汉黄芩苷等成分,甘遂含有四环三萜类化合物,牡丹皮含有牡丹酚、牡丹酚苷、牡丹酚原苷、牡丹酚新苷等成分,附子含有毒性较强的生物碱。中药复方的传统煎煮方法,多为以水直火煎煮,滤取药液服用。本实验中,供试品溶液制备的方法采用水为提取溶剂,直火加热回流提取,与传统煎煮方法相一致,符合中医药理论的基本思想,本实验结果能解释传统方剂配伍的规律和内涵。实验分别测出各单味药物水煎液的pH值,再用盐酸配制成相应pH值的水溶液作为提取大黄的溶剂。药对提取方法采用大黄后下,主要目的是为了大黄在煎煮时,药液的pH值与其对应酸水溶液相一致,且一些经典方剂中,大黄也采用后下的煎煮方法,如“大承气汤”、“厚朴三物汤”、“温脾汤”等,并在预实验中考察了大黄后下煎煮时间为10 min时,蒽醌类成分有最大的溶出率。

大黄与黄连配伍时,分光光度法和HPLC测定结果均表明,总蒽醌和蒽醌单体成分量最低;而使用不同pH值的盐酸水溶液提取单味大黄时,HPLC与分光光度法测定结果均表明pH值5.37~5.60,总蒽醌和蒽醌单体成分的量随pH值升高而增加,但是在pH值为5.60之后,蒽醌单体成分质量分数呈下降的趋势。

可见分光光度法检测时,药对总蒽醌的量均比单味大黄水煎液的高,应该由于药对是两味药加合,而吸光度具有叠加的性质,因此,测得的吸光度普遍比单味大黄水煎液的高。而HPLC测定的结果相对分光光度法具有较好的专属性和准确度。因此,由HPLC实验结果可以初步判断,大黄在煎煮过程中,与其配伍的药物和pH值环境均会引起蒽醌类成分溶出量的变化。但是不同药物配伍后形成

的pH环境与用盐酸调整的pH环境对蒽醌类成分产生的影响存在不一致性。相比较,pH值影响较大,溶出量较高(如牡丹皮水煎液对应pH值为5.37,以pH值为5.37的水溶液作为大黄提取溶剂时,总蒽醌成分量为1.84 mg/g,而大黄与牡丹皮共煎液中总蒽醌成分量为1.47 mg/g)。实验结果表明除了pH环境影响大黄水煎液中蒽醌类成分的溶出,还与药物配伍相关。中药复方传统的配伍方法,并非简单的加合作用^[11],而是在配伍煎煮过程中,方药化学成分群之间产生某些特定的化学反应,从而提高汤剂临床疗效,降低毒副作用。但大黄的药效作用不是简单地与蒽醌类成分溶出量成正比,还需要对更多的有效成分进行测定及药效实验的验证,才能更深入地揭示大黄配伍的影响规律。

参考文献

- [1] 柴宝娟,李祥,陈建伟. 大黄配伍前后水解型鞣质及蒽醌类成分的含量变化研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2012, 26(4): 27-30.
- [2] 吴斌,刘爽,孙兆林,等. 大鼠口服大黄、黄芩及其配伍后的血液和尿液成分分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(4): 652-656.
- [3] 秦云,李祥,陈建伟,等. 大黄中蒽醌类成分配伍前后的量变规律 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 94-98.
- [4] 邹佳丽,黄萍,袁月梅,等. 大黄黄连泻心汤不同配伍浸渍剂中主要化学成分的HPLC-DAD分析和归属研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 6(11): 840-846.
- [5] 叶强,邹一可,余葱葱,等. 传统寒热药对附子大黄配伍研究 [J]. 中药与临床, 2010, 1(1): 48-51.
- [6] 叶强,刘刚彦,郭力,等. 大黄附子配伍对蒽醌类成分影响的研究 [J]. 现代中医药, 2011, 31(4): 72-74.
- [7] 关怀,穆阳,高燕,等. 不同配伍剂量对大黄-黄连药对的有效成分及药理作用的影响研究 [J]. 北京中医, 2000, 19(2): 53-55.
- [8] 何毓敏,张艺,孟宪丽,等. HPLC法研究泻心汤中大黄和黄芩配伍的活性成分变化 [J]. 中草药, 2007, 38(5): 699-702.
- [9] 石荣,马越鸣,叶福媛,等. 泻心汤不同配伍中蒽醌类成分的变化研究 [J]. 中草药, 2007, 38(9): 1327-1330.
- [10] 李飞. 方剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [11] 席先蓉,刘江书,陈庆. 药味配伍对小承气汤中蒽醌类衍生物溶出率的影响 [J]. 中草药, 2000, 31(11): 824-826.