

复方中药提取物相互作用的差示热分析研究初探

华西医科大学药学院中药制剂研究室(成都610041) 何 琴* 侯世祥 贺英菊

周晓棠** 廖工铁

摘要 用古方“生脉散”、“四逆汤”、“参附汤”及其单味药材提取物为样本,将单味药材提取物作为总体组分看待,以其差示热分析(DTA)曲线为固定特征,用DTA曲线峰形、峰位的变化以及“三点法”规则分析了这3个古方及其药材提取物相互配伍的DTA曲线,探讨了用DTA研究复方中药提取物相互作用的方法。

关键词 中药复方提取物 差示热分析技术 相互作用

差示热分析(Differential Thermal Analysis,简称DTA)是在程序控制温度下,测量试样与参比物间温差随温度而变化的一种热分析技术,它通过比较2种组分混合后的DTA曲线与单一组分DTA曲线的异同,判断相互作用是否发生。目前DTA已广泛地应用于药物制剂^[1,2]、药物分析^[3,4]和石油化工等许多领域,并且在药物间以及药物与辅料相互作用方面的研究中日益为人们所重视^[5,6]。何平曾用差热“三点法”考查了水溶性维生素药物间的相互作用^[7]。迄今为止尚未见DTA在复方中药提取物相互作用方面的研究报道。为探讨中药复方中可能存在的相互作用及解释实验中曾发现的类似低共熔现象,今采用将单味药材提取物作一总体组分看待,以其DTA曲线为固定特征,用“三点法”规则分析各DTA曲线变化情况,对古方生脉散、四逆汤、参附汤及其单味药材的相互配伍进行了DTA分析。

1 仪器、试药及药材

仪器: CDR-1型差动热分析仪(上海天平仪器厂)。

试药: 人参三醇、人参二醇、人参皂甙Re、乌头碱、甘草酸、五味子醇甲、五味子醇乙(以上各对照品均购自中国药品生物制品检定所),人参总甙(吉林省药检所),人参多糖(自制)。 α - Al_2O_3 (上海天平仪器厂提供)。

药材: 红参(吉林),干姜(四川),麦冬(四川),炙甘草(内蒙),白附片(四川江油),北五味子(辽宁)。

2 方法

2.1 药材提取物制备: 分别取红参、干姜、麦冬、炙甘草、白附片、北五味子各单味药材及参附汤、四逆汤、生脉散各处方量药材,加20倍量水煎煮2次(2h, 1.5h),合并煎液,离心,浓缩,喷雾干燥得到各提取物粉末,备用。

2.2 混合样品制备: 干燥环境中按1:5、1:1、5:1的比例称取2种组分的提取物并于研钵内研磨混匀,混合物放置干燥器内保存供DTA测定。

2.3 DTA测定: 用1/10万天平称取样品3~5mg,置于铝坩锅内,铺平,加盖压紧,在CDR-1型差动热分析仪上测定,以 α - Al_2O_3 为参比物,空气为气氛,升温速率为 $10^\circ\text{C}/\text{min}$,量程为 $\pm 100\mu\text{V}$,以样品与参比材料的温度差(Δt)为纵座标,温度为横座标得DTA曲线。(图中数字为出峰温度)

*Address: He Qin, School of Pharmacy, West China University of Medical Sciences, Chengdu

本课题为国家自然科学基金资助项目

**93年毕业研究生,现在成都市第三人民医院 **93年本科毕业生

2.4 结果判定：根据“三点法”规则^[7]，结合各DTA曲线峰形、出峰数目及低温吸热峰峰位3项指标，判定中药提取物间相互作用情况。

2.4.1 当3种配比样品DTA曲线呈现相应单一药材提取物峰形的叠加，仅峰高随各组分比例的改变而变化时，认为它们之间无相互作用。

2.4.2 3种配比样品各DTA曲线的出峰数，少于或等于2单味药材出峰数总和时，根据其低温吸热峰峰位进行判定：a)当低温吸热峰峰位相同时，认为它们之间有较弱相互作用；b)当低温吸热峰峰位存在明显差异时，认为它们之间有相互作用。

2.4.3 3种配比样品DTA曲线的出峰数均为零或均多于2单味药材出峰数总和时，则认为两者之间有较强相互作用。

3 结果

3.1 单味药材提取物及其所含有效成分对照品的DTA分析：分别将甘草、红参、北五味子、白附片的单味药材提取物与其相应含有的有效成分对照品作DTA对比测定，分组比较其DTA曲线，见图1~4。可以看出单味药材提取物的DTA曲线并不是药材中各有效成分的单一DTA曲线叠加结果，它们之间存在着较大的差异。因此，在用DTA技术研究中药提取物时，不便以其中所含有效成分(纯物质)的DTA曲线为标准，而宜将单味中药提取物作为一总组分看待，将其DTA曲线作为该味中药的特征曲线。据此原则进行分析，才能将DTA应用于中药复方提取物相互作用的研究中。

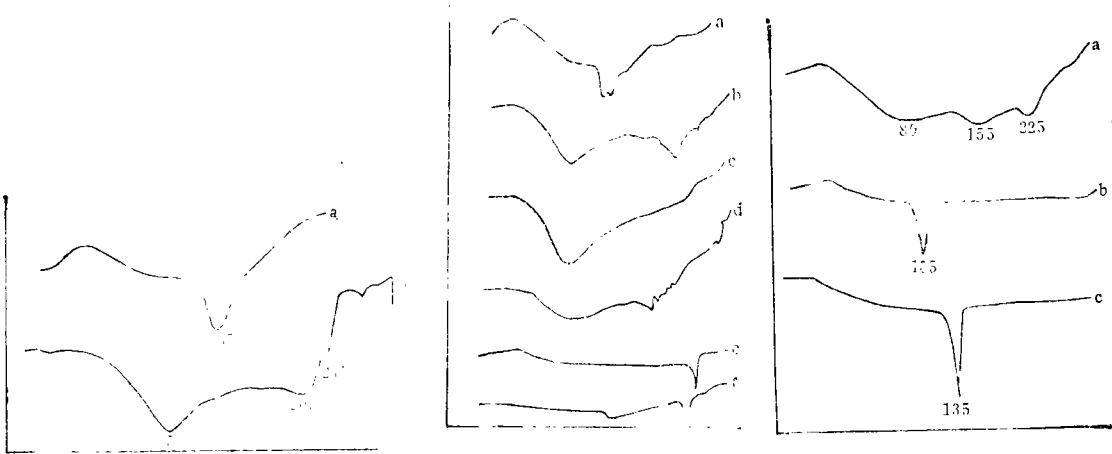


图1 甘草及甘草酸的DAT曲线 图2 红参及有效成分的DTA曲线 图3 北五味子及有效成分DTA曲线
a-甘草 b-甘草酸 a-红参 b-人参皂甙Re c-人参多糖 a-北五味子 b-五味子醇乙
d-人参总皂甙 e-人参三醇 f-人参二醇 c-五味子醇甲

3.2 单一药材提取物间的配伍变化

3.2.1 红参与白附片，白附片与干姜配伍：其DTA曲线见图5、6，3种配比样品与相应单一药材比较，由于各配比样品的出峰数少于或等于相应低温吸热峰峰位，因此它们间有相互作用。

3.2.2 甘草与干姜，红参与五味子，五味子与麦冬的配伍：其DTA曲线见图7~9，3组配伍的各配比样品呈现相应单一药材峰的叠加，只是其峰高随单一药材提取物配比的变化而改变，据此可以认为它们之间无相互作用。

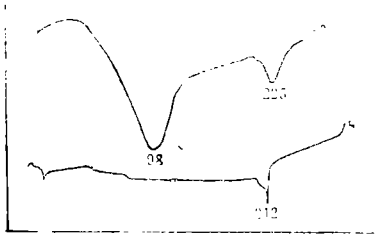


图4 白附片和乌头碱DTA曲线

a-乌头碱 b-白附片

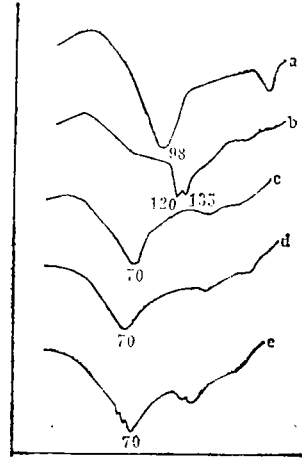


图5 红参及白附片配伍DTA曲线

a-白附片 b-红参 c-红参-白附片(5:1)
d-红参-白附片(1:1) e-红参-白附片(1:5)

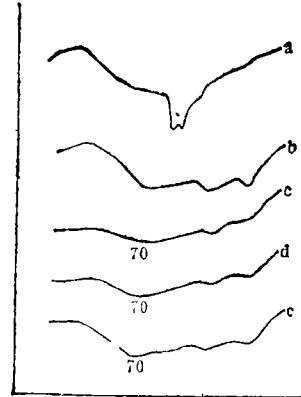
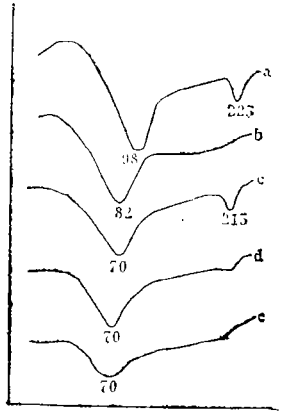
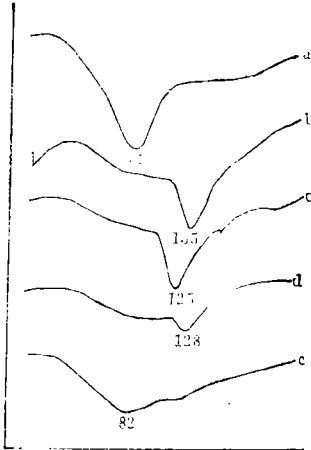


图6 白附片与干姜配伍DTA曲线 图7 甘草与干姜配伍的DTA曲线 图8 红参与五味子配伍DTA曲线

a-白附片 b-干姜 c-白附片-干姜(5:1) a-干姜 b-甘草 c-甘草-干姜(5:1) a-红参 b-五味子 c-红参-五味子(5:1)
d-白附片-干姜(1:1) e-白附片-干姜(1:5) d-甘草-干姜(1:1) e-甘草-干姜(1:5) d-红参-五味子(1:1) e-红参-五味子(1:5)

3.2.3 白附片与甘草配伍: 3种配比样品的DTA曲线见图10, 可见3种配比样品的出峰数均少于两单味药材出峰数的加和, 并且其低温吸热峰峰位发生了明显变化, 可以判定白附片和甘草配伍有相互作用。

3.2.4 红参与麦冬配伍: 3种配比样品的低温峰出峰温度分别为80, 90, 66°C(见图11), 差异较大, 但是由于麦冬的DTA曲线峰形复杂, 无法确认是相互作用所致, 因此红参与麦冬的配伍情况难以根据DTA曲线得出明确的结论。

3.3 生脉散提取物的DTA分析: 未加附加剂进行干燥所得生脉散提取物在130~180°C间呈现多重峰, 而加入附加剂的生脉散提取物只在120、130°C出锐峰(见图12), 这说明干燥

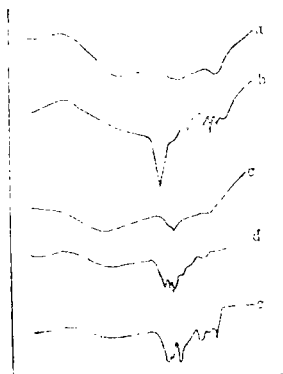


图9 五味子与麦冬配伍的DTA曲线
a-五味子 b-麦冬 c-五味子-麦冬(5:1)
d-五味子-麦冬(1:1) e-五味子-麦冬(1:5)

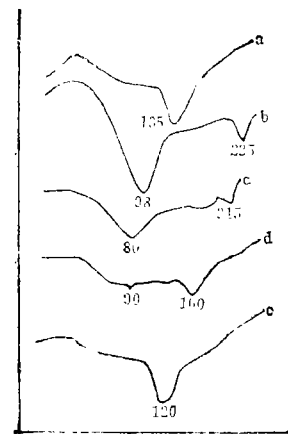


图10 白附片与甘草配伍DTA曲线
a-甘草 b-白附片 c-附片-甘草(5:1)
d-附片-甘草(1:1) e-附片-甘草(1:5)

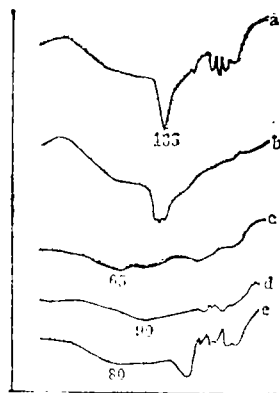


图11 红参与麦冬配伍的DTA曲线
a-麦冬 b-红参 c-红参-麦冬(5:1)
d-红参-麦冬(1:1) e-红参-麦冬(1:5)

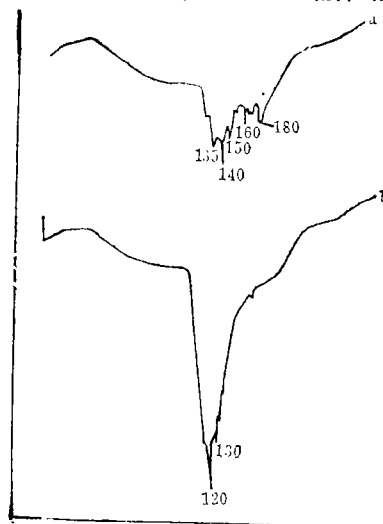


图12 生脉散加附加剂前后的DTA曲线
a-加预胶化淀粉 b-未加预胶化淀粉

时生脉散中各味药材间存在着相互作用，而加入附加剂可使其相互作用减弱。实际生产中生脉散喷雾干燥时呈现类似低共熔现象，而加入附加剂后喷雾干燥可以得到疏松的粉末，这一现象与它们DTA曲线上所表现出的性质是相吻合的。

4 讨论

4.1 应用DTA技术分析复方中药提取物相互作用时，由于是根据单味药材提取物的DTA曲线为特征加以判断，因此其DTA曲线必须具备明显的峰形和峰位，即应具有特征性。

4.2 3种配比样品及单味药材提取物DTA曲线的出峰数目、低温峰峰位是重要的判断指标。

参考文献

- 1 Nail S L, et al, J Pharm Sci, 1976, 65(9): 1391
- 2 陆彬, 药学学报, 1989, 24(3): 219
- 3 美国药典, 第19版, 714
- 4 梁奕铭, 热分析技术与应用(药物专辑), 1986(2): 21
- 5 Jacobson H, et al, J Pharm Sci, 1969, 58, 631
- 6 Lee K C, et al, J Pharm Sci, 1977, 27, 515
- 7 何平, 药学学报, 1992, 27(8): 618

(1995-01-03收稿)