

0.57 mg /mL的对照品溶液 精密称取 7份同一批的密蒙花药材粉末,每份 0.5 g 1号作为空白对照组,2~ 7号作为加样回收组 分别将 7份样品置于 50 mL茄形瓶中,加入 10 mL 70% 乙醇 其中 2~ 7号样品,每份均精密加入对照品溶液 4 mL 7份样品于水浴中回流 1 h 滤过,定容至 25 mL 微孔滤膜 (0.45 μ m)滤过后,采用 HPLC分别检测,结果平均加样回收率为 100.7%,RSD为 1.4% ($n=6$)

2.6 样品测定:将 10个不同产地密蒙花药材粉末配成供试品溶液,进样,测定峰面积,代入回归方程得到毛蕊花苷的含量 结果见表 4

表 4 不同地区密蒙花药材中毛蕊花苷含量

Table 4 Verbascoside in *B. officinalis* from different areas

序号	购买地	购买时间	毛蕊花苷含量 %
1	青海西宁	2002-01	1.32
2	河北宣化	2002-01	1.97
3	河北安国	2002-01	1.21
4	山西太原	2001-08	0.96
5	辽宁锦州	2001-08	1.47
6	云南曲靖	2001-08	2.30
7	吉林长春	2001-08	0.79
8	湖北黄冈	2001-08	0.79
9	福建福州	2001-08	1.22
10	广东深圳	2002-01	0.62

3 讨论

3.1 对于毛蕊花苷的含量测定,提取溶剂的选择最为关键,从峰面积上可以看出,随着水比例的增大,峰面积越大,表明毛蕊花苷的提取愈充分;然而,高

极性成分的比例亦相应增加,从而增大处理难度 为此,选用 70%乙醇作为提取溶剂,既可以较充分地提取出毛蕊花苷,又避免了以后的柱前预处理工作,简化操作步骤

3.2 在色谱条件的探索中,单纯用甲醇-水或乙腈-水系统均不能够得到最佳分离,而二者的合用可以达到较理想的分离度;加入醋酸可以有效地防止拖尾;毛蕊花苷在 254 nm处有较强的吸收,在该波长下检测还可以避免其他杂质峰的干扰,故选用 254 nm为检测波长。

3.3 《中华人民共和国药典》中尚无针对密蒙花中毛蕊花苷的含量测定方法。本实验建立的分析方法操作简单、快速,样品无需进行柱前处理即可达到基线分离,结果准确、可靠,可作为密蒙花药材及其制剂质量控制依据之一。从结果可以看出,不同产地密蒙花药材中毛蕊花苷含量差别较大,建议在今后药材及其制剂的质量标准上应该注意该项指标的考察。

References

[1] Ch P (中国药典) [S]. 2000 ed. VolII .

[2] Li J S, Zhao Y Y, Ma L B. A phenylethanoid glucoside from *Buddleja officinalis* [J]. *J Chin Pharm Sci*, 1997, 6 (4): 178-181.

[3] Ding N, Yahara S, Nohara T. Structure of mimengosides A and B, new triterpenoid glycosides from *Flos Buddlejae* produced in China [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40 (3): 780-782.

[4] Wang B, Li J S, Zhao Y Y, et al. Study of triterpents from *Buddleja officinalis* [J]. *J Beijing Med Univ* (北京医科大学学报), 1996, 28 (6): 472-473.

配伍对葛根芩连汤中甘草酸含量的影响

戴开金,罗佳波,吴昭晖,谭晓梅,任建生*
(第一军医大学 中药制剂研究重点实验室,广东 广州 510515)

摘要:目的 研究配伍对葛根芩连汤中甘草酸含量的影响 方法 采用 $L_8(2^7)$ 正交设计及统计软件 SPSS 10.0 统计处理,以 HPLC法测定配伍中甘草酸含量 结果 黄连对甘草酸的含量影响差异具有显著性 ($P<0.05$),黄芩、葛根对甘草酸含量影响差异无显著性,三者两两交互作用不显著,黄连和甘草配伍煎液中产生沉淀,且其含有一定量的甘草酸 结论 黄连降低葛根芩连汤中甘草酸的含量,黄芩、葛根对其含量没有影响

关键词:葛根芩连汤;配伍;甘草酸;高效液相色谱

中图分类号: R283.2; R286.02 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2003)12-1084-04

Influence of compatibility on glycyrrhizinic acid in Gegen Qinlian Decoction
DAI Kai-jin, LUO Jia-bo, WU Zhao-hui, TAN Xiao-mei, REN Jian-sheng
(Key Laboratory of Pharmaceutics of Chinese Materia Medica, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China)

* 收稿日期: 2003-03-10
基金项目: 国家自然科学基金面上重点资助项目 (39970886);广东省自然科学基金资助项目 (001070)

Abstract Object To determine the change of glycyrrhizinic acid in different decoctions prepared from various combinations of Gegen Qinlian Decoction (GQD) by RP-HPLC. **Methods** Eight decoctions of *Radix Glycyrrhizae Preparata* either alone or in combination with one or more of the other three components were prepared and analyzed by $L_8(2^7)$ orthogonal design and statistic analysis (SPSS 10.0). Their glycyrrhizinic acids were determined by RP-HPLC. **Results** For *Rhizoma Coptidis*, the difference of glycyrrhizinic acids is significant ($P < 0.05$). For *Radix Scutellaria* and *Radix Puerariae*, it is insignificant. Interactions between two of three is insignificant too in this experiment. The sedimentation was found in the decoctions contained *Radix Glycyrrhizae Preparata* and *Rhizoma Coptidis*. **Conclusion** The content of glycyrrhizinic acid is reduced by *Rhizoma Coptidis*.

Key words Gegen Qinlian Decoction (GQD); compatibility; glycyrrhizinic acids; HPLC

葛根芩连汤出自《伤寒论》,由葛根、黄芩、黄连、甘草组成,具有轻清解肌、清热止利功效,用于治疗太阳表邪内陷所致肠热下利证。近年研究表明葛根芩连汤具有解热、抗菌、抗病毒、解痉、抑制胃肠运动、抗缺氧、抗心律失常、增强机体免疫功能等药理作用。目前对该方的物质基础、作用机制及配伍组方研究成为该方研究的重点。继完成配伍对葛根素^[1]、黄芩苷^[2]的影响研究之后,本实验主要研究了配伍对甘草酸含量的影响。

1 仪器与试药

美国惠普 HP-1100 高效液相色谱仪, G1315A 紫外-可见光二级管阵列检测器; 410A 型 pH 计 (美国 ORION); 甲醇 (分析纯、色谱纯), 醋酸铵 (分析纯), 冰醋酸 (分析纯), 甘草酸铵对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号: 0731-9704); 药材购自广东省药材公司, 经第一军医大学中药制剂教研室奚林明鉴定分别为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, 唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 干燥根, 毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 干燥根茎, 豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 干燥根茎 (经蜜制)。

2 方法与结果

2.1 葛根芩连汤中甘草酸含量测定^[3]

2.1.1 色谱条件: 色谱柱: Zorbax 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.05 mol/L 醋酸铵-冰醋酸 (67∶33∶1); 流速: 1.0 mL/min; 柱温: 室温; 检测波长: 250 nm。

2.1.2 标准曲线: 精密称取甘草酸铵约 10 mg, 用 70% 甲醇溶解, 并加至 100 mL。分别精密吸取 1, 2, 4, 6, 8 mL 定容至 10 mL, 依次进样, 按上述色谱条件操作。以浓度对峰面积进行线性回归, 得回归方程 $Y = 6.361323X - 2.12341$, $r = 0.9999$ 。结果表明, 甘草酸在 10.2~102 μg/mL 与峰面积线性关系良好。

2.1.3 供试品溶液及缺甘草阴性对照溶液的制备: 按处方配比取葛根芩连汤各味药饮片 (葛根 15 g, 黄芩、黄连各 9 g, 甘草 6 g) 3 份及缺甘草阴性方 3 份, 分别加水 400 mL, 先煎葛根 20 min, 余药共煎 30 min, 煎两次, 滤过, 合并滤液, 定容至 1 000 mL。取 30 mL, 加 70 mL 甲醇, 离心, 洗涤沉淀, 上清液用甲醇定容至 100 mL, 膜滤过, 得供试品溶液。依次进样, 计算得汤剂中甘草酸的含量为 0.120 g/剂。对照品、供试样品、阴性对照色谱图见图 1。

2.1.4 精密度试验: 精密吸取供试品溶液, 连续进样 5 次, 测定, 计算甘草酸含量, 其 RSD 为 0.71% ($n = 4$)。

2.1.5 稳定性试验: 取同一供试品溶液, 在配制后 0, 4, 8, 12, 24 h 进样, 测定甘草酸浓度, 其 RSD 为 1.47%。表明在 1 d 内溶液稳定。

2.2 配伍对葛根芩连汤中甘草酸含量的影响

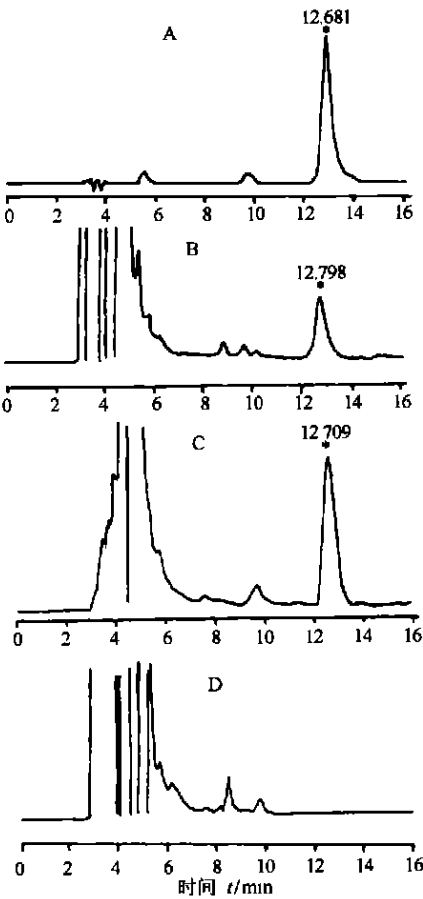
2.2.1 正交设计: 选葛根 (A)、黄连 (B)、黄芩 (C) 作为 3 个因素, 选用药和不用药为 2 个水平, 并考虑两两交互作用, 因素、水平见表 1。

表 1 正交设计因素水平表

Table 1 Factors and levels of orthogonal design			
水平	因 素		
	A	B	C
1	用药	用药	用药
2	不用药	不用药	不用药

2.2.2 实验安排及统计分析: 试验安排见表 2。采用 SPSS 10.0 统计软件分析结果。结果表明, 在 0.05 水平下, 黄连对甘草酸的含量的影响差异有显著性 ($P < 0.05$), 即黄连降低了甘草酸的含量。葛根、黄芩对甘草酸的影响差异无显著性, 三者两两交互作用不显著。

2.3 煎液的 pH 值及沉淀物中甘草酸的含量测定: 在实验过程中发现凡含黄连和甘草的各配伍均有沉淀产生, 故对沉淀进行考察。各配伍药液的煎法按



* 甘草酸铵
* -ammonium glycyrrhizate

图 1 甘草酸铵 (A)、葛根芩连汤 (B)、全方沉淀 (C) 和缺甘草阴性对照 (D)的 HPLC图谱
Fig. 1 HPLC chromatograms of ammonium glycyrrhizate (A), GQD (B), sedimentation of GQD (C) and sample without Radix Glycyrrhizae Preparata (D)

表 2 L₈(2⁷)正交设计及结果

Table 2 L ₈ (2 ⁷) orthogonal design and result								
次数	A	B	A×B	C	A×C	B×C	空白	甘草酸含量 / (g°剂 ⁻¹)
1	1	1	1	1	1	1	1	0.119
2	1	1	1	2	2	2	2	0.166
3	1	2	2	1	1	2	2	0.075
4	1	2	2	2	2	1	1	0.132
5	2	1	2	1	2	1	2	0.115
6	2	1	2	2	1	2	1	0.176
7	2	2	1	1	2	2	1	0.116
8	2	2	1	2	1	1	2	0.171

2 1. 3项下至“合并滤液”,滤液放冷,离心,上清液用 pH计测 pH值,沉淀用水洗 3次,减压干燥,称重,精密称取 0.1 g,加甲醇 40 mL回流提取 2 h,滤过,洗涤 3次,定容至 50 mL,取 5 mL吹干,流动相溶解并定容至 10 mL,微孔滤膜滤过。甘草酸的含量

测定结果见表 3 从表 3可以看出 pH值从低到高的顺序为黄连煎液 <含黄连、甘草配伍煎液 <甘草单煎液。

表 3 含甘草配伍的溶液 pH值及沉淀中甘草酸的含量

Table 3 Decoction pH and glycyrrhizinic acid in sedimentation		
配伍组合	pH	甘草酸含量 / (g°剂 ⁻¹)
甘草	5.23	—
黄连	3.73	—
黄连+甘草	4.08	0.116
黄连+黄芩+甘草	4.31	0.058
黄连+葛根+甘草	4.38	0.056
葛根芩连汤	4.48	0.034

3 讨论

3.1 黄连和甘草合煎产生复合物,甘草酸含量降低的原因是否也与此有关有待进一步研究。沉淀物中含有一定量的甘草酸,该甘草酸是否是由复合物分解所致以及如果是由分解产生,其分解的机制如何,有待进一步探讨。

3.2 当黄连与葛根、黄芩、甘草中的一种或几种配伍时,煎液放置至温度在 90℃以下,都有沉淀产生。对沉淀的分析表明沉淀中主要含有小檗碱、葛根素、黄芩苷、甘草酸;配伍后黄连降低了黄芩苷、甘草酸的含量,黄芩、葛根、甘草降低了小檗碱的含量(P<0.05)。黄连单煎液的 pH值较低,为 3.7左右,葛根、黄芩、甘草单煎液 pH值相对较高,都在 5以上,当黄连与葛根、黄芩、甘草中任何一味或几味合煎时,煎液 pH值在黄连煎液与葛根、黄芩、甘草单煎液之间,为 4~5。小檗碱在黄连中主要以盐酸盐的形式存在,属于强酸弱碱盐。甘草酸、黄芩苷、葛根素也分别有部分以盐的形式存在,为强碱弱酸盐,也有一些以化合物本身存在,由于这些盐在沸水中的溶解度高于化合物本身,因此单煎时溶出较多,当黄连与葛根、黄芩、甘草合煎时,各成分更多地转化成其化合物本身,在煎液中很快形成饱和甚至过饱和溶液,致使各成分不能进一步溶出,从而导致煎液中含量降低,并且在低温下析出而产生沉淀。因此认为本方中黄连与葛根、甘草、黄芩配伍煎煮使小檗碱、葛根素、黄芩苷、甘草酸含量的降低并产生沉淀的主要因素之一可能是 pH值的改变。

3.3 关于单个成分含量降低和药效的关系:由于小檗碱、黄芩苷、甘草酸都是有效成分,降低了它们的含量意味着降低了单味药的部分药效(当药理作用成量-效关系时),但这并不意味着配伍后的药效一定比单味药的药效低。复方配伍药效的变化由两种因素起决定作用,一种是由于一种(或多种)有效成分

的存在使其他有效成分的含量增加,从而增强疗效;另一种是由于两种(或多种)成分具有相似的功能,在功能上产生协同,从而增强疗效。当不同药味配伍时一方面降低了一种(或多种)有效成分的含量,另一方面在功能上产生协同时,是否降低疗效还要看哪种因素起主导作用。当功能的协同作用大于含量降低产生的药效降低作用时,仍然会增强疗效,因而仍有相须相使的作用。黄芩、黄连、甘草对葛根药效的影响也有相似性,尽管它们对葛根中有效成分含量的影响差异无显著性,但配伍之后与单味葛根相比,增加了黄芩苷、小檗碱等有效成分,它们与葛根在一些功效上可能有相似性,因而仍有可能增强功效,从而产生相使作用。有研究表明黄连与黄芩、甘草按适当的比例配伍,可以增强黄连对金黄色葡萄球菌生长抑制作用^[4]。全方对人轮状病毒、小圆病

毒、脊髓灰质炎病毒等有抑制作用^[5],而葛根、黄连、黄芩、甘草单味药还未发现对这些病毒有抑制作用。提示本方配伍仍可能有增强药效的作用。

References

- [1] Dai K J, Luo J B, Tan X M, *et al.* Influence of various compatibility on puerarin content in Gegen Qinlian Decoction [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(6): 506-508.
- [2] Tan X M, Dai K J, Luo J B, *et al.* Influence of compatibility on content of baicalin in Gegen Qinlian Decoction [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(7): 598-600.
- [3] *Ch P* (中国药典) [S]. 2000 ed. Vol II.
- [4] Yan M Z, Gao X S, Liu L X, *et al.* Observation on inhibitory effect of *Coptis* alone and its combination with *Scutellaria* and liquorice on the growth of *Staphylococcus aureus* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1998, 23(6): 375-377.
- [5] Wang J M, Mou Y J, Yang W L. Enhancing effect of Zhixie Tuire Pill on intestinal local immunofunction [J]. *J Jiamusi Med Coll* (佳木斯医学院学报), 1992, 15(2): 3.

舒胸滴丸制备工艺研究

倪 健¹, 阎 萍^{2*}

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 北京市医药器械学校, 北京 100012)

摘 要: 目的 研究影响舒胸滴丸制备的各种因素, 确立最佳制备工艺。方法 以滴丸圆整度和丸重为指标, 采用正交设计试验法对影响因素进行考察。结果 以聚乙二醇 4000 为基质, 甲基硅油为冷却液, 以内径为 4.1 mm、外径为 6.1 mm 的滴管, 20~30 滴/min 滴入 120 cm 长的冷却柱中, 采用梯度冷却 (梯度冷却液的温度分布为 40℃~50℃、10℃~30℃、0℃~4℃), 所得滴丸的圆整度和丸重好, 成品率高。结论 该制备工艺成品率高, 符合滴丸的质量要求, 可用于舒胸滴丸制备。

关键词: 舒胸滴丸; 制备工艺; 正交试验; 圆整度; 丸重

中图分类号: R283.3; R283.6 文献标识码: B 文章编号: 0253-2670(2003)12-1087-03

Study on preparation technology Shuxiong Dropping Pill

NI Jian¹, YAN Ping²

(1. College of Chinese Materia Medica, Beijing University of TCM, Beijing 100102, China;

2. Beijing School of Medicinal Machinery, Beijing 100012, China)

Abstract **Object** To optimize the best technical parameters through controlling the different factors. **Methods** Taking spherical degree and pill weight as index, the above factors were observed by orthogonal test. **Results** PEG4000 as matrix, methyl-silicon oil as refrigerant. Internal and external diameter of burette are 4.1 mm and 6.1 mm, dropping into the refrigerant that composed of 40℃—50℃, 10℃—30℃, 0℃—4℃ by 20℃—30℃ droppings per minute. **Conclusion** The highest finished product with good quality can be got through this process.

Key words Shuxiong Dropping Pill; preparation technology; orthogonal test; spherical degree; pill weight

舒胸滴丸是由《中华人民共和国药典》2000 年版一部所载舒胸片改制而来, 由三七、红花、川芎组

成, 具有活血、祛瘀、止痛作用, 用于冠心病、心绞痛等疾病的治疗。滴丸具有生物利用度高、起效快、制