

• 论著 •

磷脂对骨康方补骨脂素、异补骨脂素煎出的增溶作用探讨*

苏子仁 徐必达 刘庆思 陈土容(广州中医药大学 510407)

摘要 选用 $L_{12}(2^{11})$ 正交表,观察骨康方中各药与补骨脂配伍后,磷脂和补骨脂素、异补骨脂素的煎出量,探讨磷脂对补骨脂有效成分煎出的影响。实验结果提示,中药复方配伍对有效成分的增溶,存在着多种影响因素;磷脂含量是主要影响因素之一。

关键词 磷脂 增溶 补骨脂素 异补骨脂素 方药配伍

Effect of Phospholipid on the Extracting Rate of Psoralen and Isopsoralen in Gukang Formula

Su Ziren, Xu Bida, Liu Qingsi, Chen Turong

(Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, 510407)

Abstract: The effect of phospholipid on the extracting rate of the effective elements in fructus psoraleae (FP), when FP was combined with other drugs in Gukang Formula was determined by orthogonal test [$L_{12}(2^{11})$], and by investigating the extracting rate of phospholipid, psoralen and isopsoralen. The results demonstrated that the solubilization of the active principles in the formula was influenced by many factors, and the content of phospholipid in the formula was one of main factors.

Key Words: phospholipid, solubilization, psoralen, isopsoralen, drug compatibility

骨康,是我校治疗妇女更年期骨质疏松症的临床验方。方药配伍对君药补骨脂有效成分的煎出影响较大,补骨脂素、异补骨脂素煎出量,复方煎提为补骨脂单煎的4倍^[1]。为了探讨补骨脂有效成分复方共煎的增溶机理,我们采用正交实验设计,研究不同方药煎出液磷脂与补骨脂素、异补骨脂素含量变化关系,探讨磷脂的增溶作用。现将实验结果报告如下:

1 实验材料

补骨脂、淫羊藿、熟地、当归、黄芪等药材均由本校附属骨伤科医院提供,经我校药材质量研究室赖小平副教授鉴定,均为中国药典九五版品种,其中黄芪为豆科蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fish) Bge. Var

mongholicus (Bge.) Hsia. 的干燥根,淫羊藿为小蘗科箭叶淫羊藿 *Epimedium sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim. 的干燥地上部分。

补骨脂素,异补骨脂素对照品均由中国药品生物制品检定所提供,批号分别为739-9203,738-9404。脑磷脂(CP)为生化试剂,乙醚、钼酸铵等化学试剂均为AR级。

CS-920型薄层扫描仪,722型分光光度计,薄层涂布器、微量进样器。

2 含量测定方法

2.1 补骨脂素、异补骨脂素含量测定 按文献^[1]法测定补骨脂素、异补骨脂素含量。

2.2 总磷脂的含量测定^[2,3] 精密吸取药材提取液25ml置分液漏斗中,用氯仿萃取3次,每次25ml,合并萃取液,水浴挥去氯仿,

残渣用 Folch 试剂溶解,转移至 25ml 容量瓶中,用 Folch 试剂加至刻度,摇匀。精密吸取 10ml 置硬质试管中,水浴挥干溶剂,按文献 [2]法经消化处理后,以钼蓝比色法进行总磷脂含量测定。

3 方药配伍磷脂的增溶作用

3.1 单味药材磷脂含量 准确称取药材粉末(40 目)于具塞三角瓶中,准确加入 Folch 试剂 50ml,称重后于超声波提取仪中提取 40min,称重补足减少的溶剂,待自然澄清后,精密吸取提取液 0.5~1.0ml 于硬质试管中,水浴挥干溶剂,依文献法测定总磷脂的含量,结果如表 1。

表 1 骨康方药材磷脂测定(mg%)

药材	测定值		$\bar{x} \pm s$
补骨脂	587.0	589.8	588.4±2.0
淫羊藿	83.4	84.8	84.1±1.0
熟地	12.6	12.6	12.6±0.0
何首乌(制)	72.5	82.2	77.4±6.9
黄芪	252.0	243.4	247.1±6.1
大枣	63.9	62.6	63.3±0.9
丹参	125.4	120.9	123.2±3.2
白芍	78.5	86.9	82.7±5.9
当归	209.7	208.3	209.0±1.0
菟丝子	208.5	201.3	204.9±5.1

3.2 方药配伍磷脂与补骨脂素,异补骨脂素溶出的相互关系 骨康方由补骨脂 12g,淫羊藿、制首乌、熟地、白芍、黄芪、菟丝子、当归、丹参、大枣各适量共 130g 组成。根据药物配伍组成,选定一剂汤药用量进行研究,影响因素确定为补骨脂的粉碎度,与补骨脂配伍的九味药材用量。每个因素取两个水平,选用 $L_{12}(2^{11})$ 正交表进行试验,因素水平安排见表 2。

表 2 因素水平表

因素	A 补骨脂	B 淫羊藿	B 何首乌	D 熟地	E 白芍	F 黄芪	G 菟丝子	H 当归	I 丹参	J 大枣
水平 1	饮片	0	0	0	0	适量	适量	适量	适量	适量
水平 2	最粗粉	适量	适量	适量	适量	0	0	0	0	0

按照 $L_{12}(2^{11})$ 正交表安排 12 份配方,并按文献 [1]法制备汤剂,放置 12h 后,取其上清液测定总磷脂、补骨脂素、异补骨脂素的含量,并按下式计算磷脂煎出率(LP%):

$$LP\% = \text{磷脂煎出量} \div \text{复方药材磷脂总量} \times 100\%$$

结果如表 3。

3.3 结果及分析 将正交试验结果总磷脂煎出量与补骨脂素、异补骨脂素总煎出量进行线性回归分析,得回归方程 $C_{PS+IS} = -6.934 + 1.5914C_{LP}$,相关系数 $r = 0.7343$,大于 $r_{1-0.01} = 0.708(n=12)$ 。结果显示,磷脂煎出量与补骨脂素、异补骨脂素总煎出量相关性极显著,提示磷脂是补骨脂素,异补骨脂素增溶的重要因素。

将正交试验结果进行方差分析及统计学处理,结果如表 4。结果显示,通过促进磷脂煎出总量,提高磷脂煎出率,有利于补骨脂素、异补骨脂素煎出的因素水平是将补骨脂捣碎、与大枣、丹参、菟丝子共煎。

3.4 脑磷脂对补骨脂有效成分煎出的影响

准确称取补骨脂 12g 于 150ml 烧杯中,加 100ml 水及适量脑磷脂标准液浸泡 30 分钟,置电炉上隔水加热煎煮 2 次,每次 60min,冷至室温后用四层纱布过滤,合并两次煎液,定容于 250ml 容量瓶中,摇匀后放置 12h,取其上清液测定磷脂、补骨脂素、异补骨脂素的含量,结果如表 5。

结果显示,外加脑磷脂对于补骨脂素、异补骨脂素有显著增溶作用。但由于脑磷脂在水中溶解度小,加大剂量超出磷脂溶解度时,补骨脂素、异补骨脂素溶解度不再被增高。

4 小结与讨论

4.1 影响增溶的主要因素之一是复合增溶剂的组成。在中药复方共煎液中,增溶剂包括磷脂、皂甙、甾醇、高分子物质等具表面活性物质,通过形成胶团而发挥增溶作用。胶团可以是由某一种磷脂组成或多种磷脂组成,也可以是由磷脂、皂甙、甾醇、高分子物质组成。不同的方药配伍,胶团的性质是不一样

表3 正交试验设计及结果分析

因素 列号	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	11	Cps+is(mg/D)	Clp(mg/D)	LP%
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	28.24	34.05	18.74
2	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	8.90	7.24	10.25
3	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	18.42	12.45	6.81
4	1	2	1	2	2	1	2	2	1	1	2	27.00	13.92	9.10
5	1	2	2	1	2	2	1	2	1	2	1	15.29	34.87	22.65
6	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	16.71	12.27	10.10
7	2	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	24.90	35.43	25.36
8	2	1	2	1	2	2	2	1	1	1	2	34.83	52.80	39.02
9	2	1	1	2	2	2	1	2	2	1	1	32.75	31.64	27.05
10	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	33.63	66.18	39.75
11	2	2	1	2	1	2	1	1	1	2	2	25.23	40.96	26.38
12	2	2	1	1	2	1	2	1	2	2	1	28.14	47.22	31.24
K ₁	114.56	148.04	150.06	149.03	137.41	160.33	153.34	151.37	155.29	173.16	146.03			
K ₂	179.28	145.80	143.78	144.81	156.43	133.51	140.56	142.47	138.55	120.68	147.81			
Cps+isR×6	64.72	2.24	6.28	4.22	19.02	26.82	12.78	8.90	16.74	52.48	1.78			
S	349.06	0.42	3.29	1.49	30.15	59.95	16.55	6.60	23.35	229.51	0.27			
F	1312.3	1.60	12.4	5.6	113.3	225.3	62.22	24.82	87.79	862.8	/			
K ₁	114.80	173.60	175.03	242.36	196.13	172.74	220.15	199.75	212.03	210.86	195.47			
K ₂	274.23	215.53	214.00	146.67	192.90	216.29	168.88	189.28	177.00	178.17	193.56			
ClpR×6	159.43	41.93	38.97	95.69	3.23	43.55	51.27	10.47	35.03	32.69	1.91			
S	2118.2	153.0	126.6	763.0	0.9	158.1	219.1	9.16	102.3	89.1	0.30			
F	7013.8	506.6	419.2	2526.6	3.0	523.4	725.4	30.3	338.7	295.0	/			
K ₁	77.56	127.23	122.67	130.41	130.58	130.91	141.38	132.29	141.16	143.67	135.14			
K ₂	188.8	139.13	143.69	135.95	135.78	135.45	124.98	134.07	125.20	122.69	131.22			
LP% R×6	111.24	11.9	21.02	5.54	5.2	4.54	16.4	1.78	15.96	20.98	3.92			
S	1031.2	11.80	36.8	2.56	2.26	1.72	22.42	0.27	21.23	36.68	1.28			
F	1330.6	15.2	47.5	3.30	2.9	2.2	28.9	/	27.4	47.3	/			

表4 方药配伍对骨康方磷脂煎出量、煎出率及补骨脂素、异补骨脂素总量的影响

方药组成	Cps+is煎出量 (mg/D)	P	磷脂煎出量 (mg/D)	P	磷脂煎出率 (mg/D)	P
补骨脂(饮片)12g	8.90	/	7.24	/	10.25	/
补骨脂(最粗粉)12g	19.96	<0.01	33.81	<0.01	28.79	<0.01
补骨脂(饮片)12g+淫羊藿适量	8.53	/	14.23	<0.05	12.23	/
补骨脂(饮片)12g+制首乌适量	7.85	/	13.74	<0.05	13.75	<0.05
补骨脂(饮片)12g+熟地适量	8.19	/	-8.71	<0.05	11.17	/
补骨脂(饮片)12g+白芍适量	11.08	<0.05	7.78	/	11.12	/
补骨脂(饮片)12g+黄芪适量	13.37	<0.05	-0.01	<0.05	9.49	/
补骨脂(饮片)12g+菟丝子适量	11.05	<0.05	15.79	<0.05	12.98	<0.05
补骨脂(饮片)12g+当归适量	10.39	<0.05	8.99	/	9.95	/
补骨脂(饮片)12g+丹参适量	11.69	<0.05	13.08	<0.05	12.91	<0.05
补骨脂(饮片)12g+大枣适量	17.65	<0.01	12.69	<0.05	13.75	<0.05
全方(含补骨脂饮片 12g)	29.40	/	37.25	/	16.79	/

的,故呈现不同的增溶作用,但始终与磷脂相关。实验证实,外加脑磷脂具有增溶作用;复方磷脂煎出量与补骨脂素、异补骨脂素的增

溶总量相关性极显著。将补骨脂捣碎、配以适量大枣、丹参、菟丝子,均是通过促进磷脂溶出,提高磷脂煎出量,发挥对补骨脂素、异补

表5 脑磷脂对补骨脂素、异补骨脂素煎出的影响

组别	不加 CP 组		小剂量 CP 组		大剂量 CP 组	
	1	2	1	2	1	2
CP 加入量(mg)	0	0	10	10	20	20
Cps(mg)	5.46	4.93	10.42	10.98	10.42	11.38
Cis(mg)	2.65	3.35	4.45	4.11	4.92	3.60
Cps-Is(mg)	8.11	8.28	14.87	15.09	15.34	14.98
$\bar{x} \pm s$	8.20±0.12		14.98±0.16		15.16±0.25	
总 LP(mg)	7.04	7.44	15.75	15.39	15.84	15.00
$\bar{x} \pm s$	7.24±0.28		15.57±0.25		15.42±0.59	

骨脂素增溶作用。

磷脂是中药普遍存在的表面活性剂,对中药复方在煎煮过程中起到增溶、乳化、解吸的作用^[3]。但由于磷脂大多微溶于水,在水中浓度较低,增溶作用受到中药复方各种化学成分的影响。骨康汤剂(一剂)所含磷脂量为147.1mg,而补骨脂12g所含磷脂为70.6mg。复方磷脂煎出量仅为37.25mg,药材磷脂含量与煎出量之间相关性极差($r=0.3572 < r_{1-0.05}=0.532$)。提示与补骨脂方药配伍,影响磷脂的煎出量主要不是依靠药材磷脂含量,而是与复方配伍共煎产生的复杂的物理化学变化有关。

4.2 补骨脂与当归配伍,产生了增溶作用($P < 0.05$),其磷脂煎出量略有增加而磷脂煎出率略有下降,但均无显著性意义($P > 0.05$)。提示两种药材配伍,可以通过改变磷

脂组合,增强胶团的增溶作用。

补骨脂与黄芪配伍,产生了极显著的增溶作用($P < 0.01$),但磷脂煎出量下降($P < 0.05$)。提示两种药材配伍,黄芪皂甙可能参与胶团形成,促进对补骨脂素、异补骨脂素增溶所致。

4.3 影响增溶的另一主要因素是被增溶物之间的竞争。增溶不同于助溶,选择性差。在复方共煎液中,存在着多种半极性、非极性成分,可相互竞争占据胶团空间,彼此相互影响。如淫羊藿尽管方药配伍后可提高磷脂含量($P < 0.05$),但可能由于含有较大量的黄酮及其甙类,与补骨脂素、异补骨脂素相互竞争占据胶团空间,故淫羊藿复方配伍可提高磷脂煎出量,但不能相应提高补骨脂素、异补骨脂素的煎出量。在骨康方中,当归的挥发油,何首乌的蒽醌类成分均可能为补骨脂素、异补骨脂素增溶的竞争剂。

参考文献

- [1]苏子仁等. 中国实验方剂学 1996;2(5):8
- [2]许益民. 中成药 1992;14(3):20
- [3]许益民. 中成药 1992;14(5):4

(收稿:1996-10-15)