

· 药剂与炮制 ·

# “谱-效-性”关联分析探讨不同姜汁炮制黄连的作用差异

钟凌云\*, 王婷婷, 徐婷

(江西中医药大学药学院, 南昌 330004)

**[摘要]** 目的:建立姜制黄连炮制前后的“谱-效-性”关系,阐明不同姜汁炮制黄连的作用差异。方法:采用灰色关联度分析,将不同姜汁炮制黄连对其药性和药效作用参数进行转换,将姜黄连炮制前后的指纹图谱共有峰的峰面积分别和药效指标、药性指标进行关联分析。结果:姜黄连炮制前后指纹图谱的共有峰均为9个,生姜汁制黄连中盐酸药根碱、盐酸黄连碱、盐酸小檗碱、表小檗碱4种成分的含量均高于生黄连和干姜汁制黄连,干姜汁制黄连中盐酸巴马汀的峰面积低于生黄连和生姜汁制黄连。生姜汁制黄连在抑制金黄色葡萄球菌、止呕和抑制胃黏膜损伤方面作用更强,干姜汁制黄连对白色念珠菌和改善胃肠动力方面作用更加明显,干姜汁制黄连降低寒性作用优于生姜汁制黄连;这些作用与盐酸小檗碱、盐酸药根碱、盐酸黄连碱、表小檗碱和盐酸巴马汀等生物碱类成分的含量变化相关。结论:研究结果与姜制黄连“缓寒,增强清胃和胃止呕”的传统理论相一致,采用不同姜汁炮制黄连会使物质群存在差异,进而导致药效和药性的差异。

**[关键词]** 指纹图谱; 谱-效-性; 灰色关联度分析; 姜汁; 黄连; 生物碱

**[中图分类号]** R22;R283;R284;R943.1;R285;C37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)20-0007-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181801

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180629.1514.014.html>

**[网络出版时间]** 2018-06-29 17:21

## Different Effect Between Coptidis Rhizoma Processed with Different Ginger Juice Based on Correlation Analysis of Fingerprint-pharmacological Effect-drug Property

ZHONG Ling-yun\*, WANG Ting-ting, XU Ting

(School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** **Objective:** Through establishing the relationship of fingerprint-pharmacological effect-drug property to clarify the different effect between Coptidis Rhizoma processed with different ginger juice. **Method:** Grey relational analysis was applied. The parameters of pharmacological effect and drug property of Coptidis Rhizoma processed with different ginger juice were converted, correlation of common peak area in fingerprint of raw and processed Coptidis Rhizoma were analyzed with the converted parameters. **Result:** There were 9 common peaks in the fingerprints of Coptidis Rhizoma before and after being processed. The contents of jatrorrhizine hydrochloride, coptisine hydrochloride, berberine hydrochloride and epiberberine in Coptidis Rhizoma processed with fresh ginger juice were all higher than those of Coptidis Rhizoma and Coptidis Rhizoma processed with Zingiberis Rhizoma juice. The peak area of palmatine hydrochloride in Coptidis Rhizoma processed with Zingiberis Rhizoma juice was lower than that of Coptidis Rhizoma and Coptidis Rhizoma processed with fresh ginger juice. The effects in inhibiting *Staphylococcus aureus*, arresting vomiting and inhibiting gastric mucosal injury of Coptidis Rhizoma processed with fresh ginger juice were better than those of Coptidis Rhizoma processed with Zingiberis Rhizoma juice. The effects in inhibiting *Candida albicans*, improving the gastrointestinal and decreasing cold

**[收稿日期]** 20180102(006)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81260643,81460605)

**[通信作者]** \*钟凌云,教授,博士生导师,从事中药炮制作用机制、炮制工艺及饮片质量标准研究, Tel:0791-87118939, E-mail:ly1638163@163.com

property of *Coptidis Rhizoma* processed with *Zingiberis Rhizoma* juice were better than those of *Coptidis Rhizoma* processed with fresh ginger juice. These difference may be related to the content change of jatrorrhizine hydrochloride, coptisine hydrochloride, palmatine hydrochloride, berberine hydrochloride and epiberberine in *Coptidis Rhizoma*. **Conclusion:** The results are consistent with the traditional traditional Chinese medicine theory of “the cold nature of *Coptidis Rhizoma* would be alleviated and its effects of arresting vomiting and promoting gastrointestinal would be enhanced after processed with ginger juice”, different ginger juice will lead to the different change of effective material group, resulting in the pharmacological effect and property difference between *Coptidis Rhizoma* processed with fresh ginger juice and *Zingiberis Rhizoma* juice.

[**Key words**] fingerprint; fingerprint-pharmacological effect-drug property; grey relational analysis; ginger juice; *Coptidis Rhizoma*; alkaloids

黄连是常用的苦寒药,具有清热燥湿、泻火解毒的功效<sup>[1-4]</sup>。但是黄连苦寒之性较甚,过服、久服易伤脾胃,易给病人带来便秘、恶心、胃寒等不良反应<sup>[5]</sup>,且脾胃虚寒者不能服用,阴虚津伤者要慎用。因此,临床上常用其炮制品。其中姜黄连是临床上常用的黄连炮制品之一,姜汁辛温,能够缓和药物的苦寒之性,传统炮制理论认为,黄连姜制之后有缓寒、增强清胃和胃止呕的作用。姜制黄连的炮制方法各地不尽一致,生姜和干姜虽然是同种植物姜的根茎,但由于采收时间、炮制方法的不同,其功效也大不相同<sup>[6]</sup>。近年来,对姜制黄连的研究报道尽管较多,但其炮制机制仍不明确。如对姜黄连化学成分、药理作用、寒热药性等方面研究有了一定进展,但在化学成分研究方面,大部分仍围绕黄连中生物碱类成分变化来开展,其他成分只有微量元素有相关报道<sup>[7-8]</sup>;在药理作用方面,姜制对黄连抗菌作用和对胃肠机能作用影响的文献资料较多<sup>[9-10]</sup>,但对其他药理作用的研究较少;在化学成分与药效药性关联分析方面的研究亦甚少报道。

谱-效关系的研究有多种分析方法,目前常用的主要有灰色关联度分析、回归分析、聚类分析和相关性分析等<sup>[11]</sup>。其中灰色关联度分析来源于灰色数学,可以定量研究事物之间相互关联、作用的程度<sup>[12-13]</sup>。应用于中药谱效相关分析时,如果有  $n$  个中药样品,其中每个中药样品含有  $m$  项指纹特征量化指标,作为  $m$  个子序列,把中药药效学指标作为母序列,通过计算母序列和子序列的关联度,即可知道各个指纹特征对相应药效的贡献大小<sup>[14]</sup>。本课题组前期已通过观察计算大鼠舌体丝状乳头密度、测定大鼠血浆中前列腺素(PG)  $F_{2\alpha}$ /PGE<sub>2</sub> 含量以及脑组织中 5-羟色胺(5-HT)含量等,得到了不同姜汁炮制黄连对其药性影响的相关参数;此外,还通过对动物的抗菌作用、止呕作用、调节胃肠机能和抑制胃

黏膜损伤指数的研究<sup>[15-19]</sup>等,得到了不同姜汁炮制黄连对其药效影响的相关参数。本实验采用灰色关联度分析,将不同姜汁炮制黄连对其药性和药效影响的参数进行计算与转换,将姜黄连炮制前后的指纹图谱共有峰的峰面积分别与药效指标、药性指标进行关联分析,建立姜汁制黄连炮制前后的“谱-效-性”关系,明确不同姜汁炮制黄连的作用差异,为阐明黄连的炮制机制和选择适宜的姜汁炮制辅料奠定基础。

## 1 材料

e2695 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司,包括 PDA-3000 型二极管阵列紫外检测器和 Empower 工作站),AE240 型 1/10 万电子分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],YF-111B 型中药粉碎机(长沙旭朗粉碎机械有限公司)。10 批黄连药材均由江西樟树天齐堂中药饮片有限公司提供,药用母姜购自四川犍为农家,经江西中医药大学葛菲教授鉴定,分别为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* 的干燥根茎和姜科植物姜 *Zingiber officinale* 的新鲜根茎;干姜(自制),盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、表小檗碱、盐酸黄连碱及盐酸药根碱对照品(四川省维克奇生物科技有限公司,批号分别为 wkq16072302, wkq16060803, wkq16071801, wkq16062801 和 wkq16070305,纯度均  $\geq 98\%$ ),水为娃哈哈纯净水,乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 姜汁及姜黄连的制备

**2.1.1 生姜汁** 取新鲜的生姜 100 g,洗净切片,加水反复压榨 4 次,每次加入 0.15 倍量水,过滤,合并滤液,低温旋转浓缩至生药质量浓度  $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

**2.1.2 干姜汁** 称取干姜 33.33 g,加入 10 倍量水浸泡 1 h 后加热,煮沸后煎煮 30 min,过滤;滤渣再加 8 倍量水煎煮 30 min,得到的滤液与第 1 次煎煮

的滤液合并,水浴浓缩至 100 mL,得生药质量浓度约  $0.33 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的干姜汁。

**2.1.3 生黄连** 取 10 批黄连药材,挑去杂质,用水迅速洗干净,润透后切成薄片,干燥好备用,记为 S1 ~ S10。

**2.1.4 生姜汁制黄连和干姜汁制黄连** 取净制后的生黄连饮片 100 g,共 2 份,分别加入生姜汁、干姜汁 10 g,拌匀闷润,待姜汁吸尽后放入炒锅中,于  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  翻炒 15 min 后取出,铺平晾凉,筛去碎屑,得生姜汁制黄连 Y1 ~ Y10 和干姜汁制黄连 G1 ~ G10,置干燥器中备用。

## 2.2 不同姜汁炮制黄连的 HPLC 指纹图谱建立

**2.2.1 色谱条件** Waters Symmetry<sup>®</sup> C<sub>18</sub> 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-50 mmol·L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾溶液 (用磷酸调 pH 3.0) (50 : 50, 内含 12.5 mmol·L<sup>-1</sup> 十二烷基硫酸钠), 检测波长 343 nm, 流速设置 1 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温 25 °C, 进样量 10 μL。

**2.2.2 对照品溶液的制备** 精密称取盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、盐酸药根碱、盐酸黄连碱、表小檗碱对照品适量,加甲醇制成质量浓度分别为 1.775, 0.189, 0.382, 0.300, 0.300 mg·L<sup>-1</sup> 的混合对照品溶液。

**2.2.3 供试品溶液的制备** 精密称取生黄连、生姜汁制黄连、干姜汁制黄连粉末 (过三号筛) 约 0.2 g, 置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇-盐酸 (99 : 1) 50 mL, 摇匀, 密塞后称重, 超声 60 min, 放冷, 加甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过; 精密量取续滤液 2 mL 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 过孔径为 0.22 μm 的微孔滤膜, 即得。

**2.2.4 方法学考察** 取同一生黄连 (S1) 供试品溶液连续进样 6 次, 记录色谱图, 结果各共有峰相对保留时间的 RSD 0.2% ~ 0.8%, 相对峰面积的 RSD 0.5% ~ 1.6%, 符合指纹图谱的要求。取生黄连同批饮片 (S1) 6 份, 按 2.2.3 项下方法制备供试品溶液, 分别进样, 记录色谱图, 结果各共有峰相对保留时间的 RSD 0.3% ~ 1.3%; 相对峰面积的 RSD 1.1% ~ 1.7%, 表明该方法重复性良好。取同一生黄连供试品溶液适量, 分别在 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 进样测定, 记录色谱图, 结果各共有峰相对保留时间的 RSD 0.3% ~ 0.8%, 相对峰面积的 RSD 1.3% ~ 1.9%, 说明供试品溶液在 24 h 内稳定。

**2.2.5 指纹图谱的制定** 分别取生黄连、生姜汁制黄连、干姜汁制黄连的样品适量, 按 2.2.3 项下方法

制备供试品溶液, 分别取 10 μL 进样, 记录色谱图。利用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统” (2004A 版) 软件对指纹图谱数据进行分析, 计算生黄连、生姜汁制黄连、干姜汁制黄连的指纹图谱与相应对照指纹图谱的相似度均 > 0.9, 相关性良好。通过比较, 确定生姜汁制黄连、干姜汁制黄连指纹图谱共有峰均为 9 个, 对其中 5 个色谱峰进行了归属, 并对指纹图谱峰面积进行了比较, 见图 1 ~ 6 和表 1。

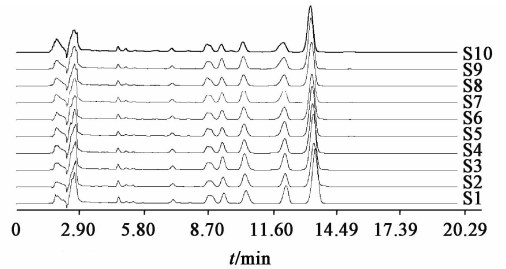
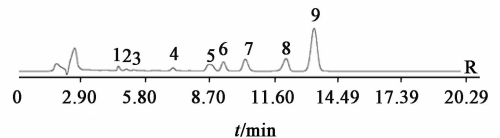


图 1 生黄连的 HPLC 指纹谱  
Fig. 1 HPLC fingerprint of Coptidis Rhizoma



5. 盐酸药根碱; 6. 表小檗碱; 7. 盐酸黄连碱; 8. 盐酸巴马汀; 9. 盐酸小檗碱

图 2 生黄连的对照 HPLC 指纹谱  
Fig. 2 Control fingerprint of Coptidis Rhizoma

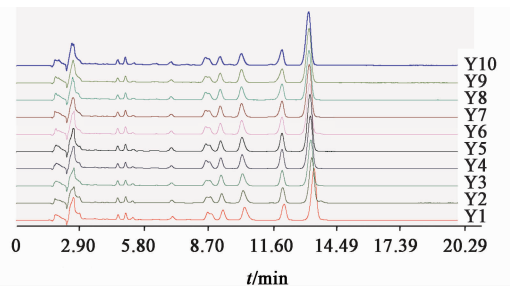


图 3 生姜汁制黄连的 HPLC 指纹谱  
Fig. 3 HPLC fingerprint of Coptidis Rhizoma processed with fresh ginger juice

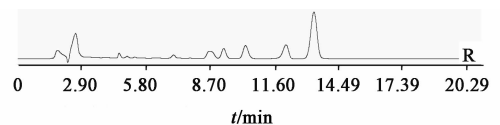


图 4 生姜汁制黄连的对照 HPLC 指纹谱  
Fig. 4 Control fingerprint of Coptidis Rhizoma processed with fresh ginger juice

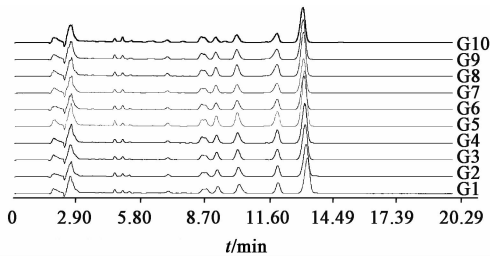


图 5 干姜汁制黄连的 HPLC 指纹谱

Fig. 5 HPLC fingerprint of *Coptidis Rhizoma* processed with *Zingiberis Rhizoma* juice

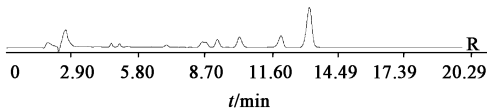


图 6 干姜汁制黄连的对照 HPLC 指纹谱

Fig. 6 Control fingerprint of *Coptidis Rhizoma* processed with *Zingiberis Rhizoma* juice

表 1 不同姜汁制黄连 HPLC 指纹图谱共有峰的峰面积

Table 1 Peak areas of fingerprint common peaks of *Coptidis Rhizoma* processed by different ginger juice

特征峰	生黄连	生姜汁制黄连	干姜汁制黄连
1	21 378	21 331	21 691
2	17 021	29 956	28 899
3	6 015	7 980	11 806
4	23 218	21 867	21 140
5	88 897	95 596	91 263
6	59 045	69 282	54 835
7	94 710	112 830	96 661
8	133 606	138 003	122 092
9	485 501	553 761	489 449

### 2.3 不同姜汁制黄连前后药效和药性指标参数的数据处理

由于各药效和药性指标产生的效果不同,会导致衡量药效和药性指标的结果产生较大差异,为使实验数据更加直观和客观,对药效和药性指标进行了数据处理。药效方面,主要对抗菌、胃肠动力、止泻、抑制胃黏膜损伤和止呕药效指标进行相关数据处理,见表 2,3;药性方面,主要对大鼠舌体丝状乳头密度、血浆中  $PGF_{2\alpha}/PGE_2$  含量以及脑组织中 5-HT 含量等指标进行数据处理,见表 4。除了抗菌数据处理选取最小抑菌浓度取倒数作为抗菌作用药效 R 值来表示外,其余指标均采用抑制率进行计算,计算公式为抑制率 =  $1 - (\text{实验组} - \text{空白组}) / \text{空白组}$   $\times 100\%$ 。

表 2 不同姜汁制黄连抗菌作用的 R 值

Table 2 Antimicrobial effect R value of *Coptidis Rhizoma* processed by different ginger juice

组别	白色念珠菌	大肠埃希菌	金黄色葡萄球菌	粪肠球菌	枯草芽孢杆菌
生黄连	0.016	0.016	0.016	0.008	0.016
生姜汁制黄连	0.008	0.032	0.032	0.032	0.032
干姜汁制黄连	0.032	0.016	0.032	0.032	0.016

表 3 不同姜汁制黄连对小鼠胃肠作用的数据处理

Table 3 Data processing of gastrointestinal function of mice treated with *Coptidis Rhizoma* processed by different ginger juice %

组别	胃残留抑制率	小肠推进抑制率	番泻叶致腹泻指数抑制率	蓖麻油致腹泻指数抑制率	胃黏膜损伤指数抑制率	异嗜高岭土量抑制率
空白	-	-	-	-	-	-
生黄连	45.4	13.7	82.2	62.7	78.2	49.3
生姜汁制黄连	32.5	2.7	61.1	47.1	91.0	54.9
干姜汁制黄连	35.3	6.9	74.0	51.1	90.8	51.6

表 4 不同姜汁制黄连药性指标参数的数据处理

Table 4 Data processing of index parameters about drug property of *Coptidis Rhizoma* processed by different ginger juice %

组别	丝状乳头密度抑制率	5-HT 含量抑制率	$PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 抑制率
空白	-	-	-
生黄连	17.1	10.8	28.7
生姜汁制黄连	14.3	5.6	12.8
干姜汁制黄连	12.6	5.1	11.7

### 2.4 灰色关联度计算

**2.4.1 原始数据变换** 由于各个因素的单位不同,所以原始数据的量纲和数量级有所不同,因此,要对原始数据进行无量纲化。常用的方法有均值化变换、初值化变换和标准化变换等,本实验采用的是均值化变换。先分别求出各个原始数列的平均数,用原始数列的所有数据分别去除以该数列的平均数,得到均值化数列。

**2.4.2 计算关联系数和关联度** 经数据变换的母数列记为  $\{X_0(t)\}$ ,子数列记为  $\{X_i(t)\}$ ,在时刻  $t = K$  时 ( $K$  为峰号),母序列和子序列分别记为  $\{X_0(K)\}$  和  $\{X_i(K)\}$ ,二者的关联系数  $LO_i(K)$  则可由公式  $LO_i(K) = (\Delta \min + \rho \Delta \max) / (\Delta 0_i(K) + \rho \Delta \max)$  计算。式中  $\Delta 0_i(K)$  为两比较序列绝对差,即  $\Delta 0_i(K) = |X_0(K) - X_i(K)|$ 。 $\Delta \max$  和  $\Delta \min$  分别为

所有比较序列各个时刻绝对差中的最大值与最小值。由于比较序列相交,故  $\Delta_{\min}$  一般取 0; $\rho$  为分辨率系数,主要是用来削弱最大绝对差数值太大而引起的失真,使关联系数之间的差异更显著。关联系数是用来反映 2 个比较序列之间靠近程度的大小,其范围大小在 0~1,一般取 0.1~0.5,依据文献[20], $\rho$  选择 0.5(此系数可调整,旨在调节最终结果是否明显)。把两比较序列各个时刻的关联系数求平均值即为这两个比较序列之间的关联度。

**2.4.3 排关联序** 关联序就是把  $m$  个子序列对相应母序列的关联度按大小顺序排列起来,其可反映各个子序列对母序列的贡献大小。从而阐明指纹图谱中各共有峰对各药效和药性指标的贡献大小的相对顺序,揭示影响各药效和药性指标的主要共有峰。

**2.5 “谱-效-性”关系的建立** 黄连经过姜汁炮制后,与生黄连相比较,药效和药性会发生一定的变化;而经过不同姜汁炮制后,不同姜汁炮制的黄连品种之间本身也在药效和药性上存在差异。通过“谱-效-性”关系的建立,一方面可明确黄连经过姜汁炮制后,与其药效或药性变化密切相关的成分;另一方面,通过分析这些相关性成分的含量差异,了解不同姜汁炮制黄连后对其药效和药性的影响差异。

**2.5.1 抗菌作用** 黄连是常用的抗菌药,抗菌谱广,前期研究结果表明姜制后其抗菌作用与生黄连存在差异。由表 5 关联度结果可知,与姜黄连抗菌作用关联度较大的成分为特征峰 1,3,5,7,9,其中特征峰 5,7 和 9 为已知成分盐酸药根碱、盐酸黄连碱和盐酸小檗碱。从指纹图谱峰面积来看,生姜汁制黄连中这 3 种成分的含量都高于生黄连与干姜汁制黄连,提示生姜汁制黄连可能主要通过增加盐酸小檗碱、盐酸黄连碱与盐酸药根碱的含量来增强黄连的抗菌作用。

**2.5.2 胃肠作用** 黄连苦寒之性较甚,过服久服易伤脾胃,易引起便秘、腹胀等胃肠动力障碍。姜汁炮制之后其胃肠动力障碍缓解<sup>[21]</sup>。前期研究表明姜制黄连可增加其胃肠动力、止泻和止呕作用,还可抑制其对胃黏膜损伤的作用。由表 6 关联度结果可知,在止呕和抑制胃黏膜损伤作用方面,生姜汁制黄连优于生黄连和干姜汁制黄连,与黄连止呕和抑制胃黏膜损伤关联度较大的成分为盐酸药根碱、盐酸黄连碱、盐酸小檗碱、表小檗碱,而生姜汁制黄连中这 4 种成分均高于生黄连和干姜汁制黄连。在改善胃肠动力方面,干姜汁制黄连对胃肠动力的抑制作用小于生姜汁制黄连,与黄连胃肠动力作用关联度

表 5 不同姜汁制黄连抗菌作用的关联度

Table 5 Correlation degree in antibacterial effect of Coptidis Rhizoma processed by different ginger juice

特征峰	白色念珠菌	大肠埃希菌	金黄色葡萄球菌	粪肠球菌	枯草芽孢杆菌
1	0.645	0.773	0.569	0.560	0.773
2	0.670	0.706	0.581	0.603	0.706
3	0.792	0.598	0.794	0.599	0.598
4	0.651	0.730	0.558	0.556	0.730
5	0.639	0.772	0.577	0.563	0.772
6	0.618	0.757	0.578	0.563	0.757
7	0.623	0.786	0.587	0.565	0.786
8	0.636	0.738	0.565	0.559	0.738
9	0.628	0.789	0.779	0.564	0.789

较大的成分为表小檗碱和盐酸巴马汀,干姜汁制黄连中这 2 种成分的含量小于生黄连与生姜汁制黄连,提示干姜汁制黄连可能主要通过降低表小檗碱和盐酸巴马汀的含量来达到促进胃肠动力的作用。

表 6 不同姜汁制黄连对小鼠胃肠作用的关联度

Table 6 Correlation degree of gastrointestinal function of mice treated with Coptidis Rhizoma processed by different ginger juice

特征峰	小肠推进率	胃残留率	番泻叶致腹泻指数	蓖麻油致腹泻指数	胃黏膜损伤指数	异嗜高岭土量
1	0.700	0.797	0.773	0.706	0.814	0.911
2	0.576	0.585	0.634	0.649	0.610	0.609
3	0.586	0.609	0.630	0.705	0.681	0.672
4	0.724	0.847	0.754	0.618	0.754	0.833
5	0.690	0.776	0.765	0.677	0.857	0.960
6	0.698	0.787	0.725	0.674	0.870	0.894
7	0.681	0.755	0.748	0.654	0.892	0.934
8	0.713	0.822	0.740	0.636	0.792	0.875
9	0.687	0.768	0.751	0.686	0.891	0.956

**2.5.3 药性作用** 姜黄连炮制前后各药性指标关联度分析结果见表 7。结果发现影响大鼠舌体丝状乳头密度、血浆中  $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$  含量以及脑组织中 5-HT 含量 3 个药性指标关联度较大的成分为特征峰 1,4,6 和 8,其中特征峰 6 和 8 分别为已知成分表小檗碱和盐酸巴马汀,从指纹图谱的峰面积看,干姜汁制黄连中表小檗碱和盐酸巴马汀的峰面积低于生黄连和生姜汁制黄连。前期研究结果表明干姜汁制黄连苦寒之性弱于生黄连与生姜汁制黄连,说明干姜汁制降低黄连苦寒之性可能是通过降低盐酸巴马汀和表小檗碱的含量来实现。

表 7 不同姜汁制黄连药性的关联度及关联序

Table 7 Degree and sequence of association in properties of *Coptidis Rhizoma* processed by different ginger juice

特征峰	丝状乳头密度		5-HT 含量		PGF <sub>2α</sub> /PGE <sub>2</sub> 含量	
	关联度	关联序	关联度	关联序	关联度	关联序
1	0.827	3	0.728	3	0.715	3
2	0.596	9	0.584	9	0.583	9
3	0.629	8	0.604	8	0.601	8
4	0.878	1	0.755	1	0.739	1
5	0.800	5	0.715	5	0.703	5
6	0.803	4	0.717	4	0.705	4
7	0.772	7	0.700	7	0.690	7
8	0.845	2	0.739	2	0.725	2
9	0.787	6	0.708	6	0.697	6

### 3 讨论

中药指纹图谱具有整体性特点,可以标示中药中的多种成分,从整体上控制中药材的质量。本文通过 HPLC 建立姜黄连炮制前后的指纹图谱,为建立姜黄连炮制前后“谱-效-性”关系奠定了基础。从指纹图谱中发现,姜黄连炮制前后指纹图谱的共有峰均为 9 个,黄连无论经过生姜汁或者干姜汁炮制前后其成分种类没有发生变化。但各共有峰的峰面积在各组别之间变化较大,提示姜汁炮制黄连后会通过影响黄连中主要成分的含量及其比例来改变其药效和药性。“谱-效-性”分析结果表明姜黄连抗菌、止呕与抑制胃黏膜损伤作用可能随着盐酸小檗碱、盐酸黄连碱与盐酸药根碱的含量增加而增加,而表小檗碱和盐酸巴马汀的含量降低则可以促进姜黄连胃肠动力的作用的提升和黄连苦寒之性的降低。文献[22-25]报道盐酸小檗碱、盐酸黄连碱与盐酸药根碱有抗菌、止呕与抑制胃黏膜损伤的作用,与本文使用灰色关联度分析方法所得结果一致。

本实验利用指纹图谱技术采集黄连炮制前后的化学信息,并将化学信息与药效、药性信息有机结合,建立了姜制黄连“谱-效-性”关系<sup>[26]</sup>,筛选出对药效和药性贡献较大的色谱峰群作为药效物质基础,与中医用药的整体观相符。通过灰色关联度分析方法将不同姜制黄连指纹图谱与药性、药效指标进行关联分析,确定各成分与药效、药性指标的关联度大小,找出了影响黄连药性和药效指标的主要成分,再结合前期对姜黄连的主要有效成分的定量分析,揭示了经过姜汁炮制后导致黄连药效与药性产生变化的可能物质基础及其变化规律,研究结果与

姜制黄连“缓寒,增强清胃和胃止呕”传统理论相一致的同时,进一步验证了采用不同姜汁炮制黄连后会有不同的物质群,进而导致黄连药效和药性作用的差异,为阐明黄连姜制的炮制机制及不同姜汁制黄连品种的临床适宜性应用提供了参考。但研究中发现,仍有部分与姜制黄连药效、药性关联的成分属于未知成分,未知成分对姜制黄连药效与药性的影响还有待进一步研究确认。

### [参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:303-304.

[2] 王舒. 中药黄连研究进展[J]. 亚太传统医药,2015, 11(9):44-46.

[3] 王钰乐,刘文,杨道斌,等. 黄连-黄芩药对 UPLC-MS/MS 指纹图谱[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(13):80-85.

[4] 赵楠,李隆云,白志川. 中药黄连的研究现状和展望[J]. 重庆理工大学学报:自然科学版,2015,29(1):53-58.

[5] 张媛. 黄连与附子减毒增效配伍关系的初步研究[D]. 成都:成都中医药大学,2008.

[6] 李大勤. 应当区分生姜汁与干姜汁在姜炙法中的运用[J]. 吉林中医药,2000(2):59-60.

[7] 张帅,赵宏冰,何芳,等. 不同炮制方法对黄连 5 种生物碱含量的影响研究[J]. 中国药师,2013,16(1):19-21.

[8] 叶玉兰,罗享明,周碧珍. 黄连及其炮制品八种微量元素分析[J]. 中药材,1994,17(11):27-28.

[9] 斯琴高娃,包乐朝鲁,李敏,等. 黄连中小檗碱药理活性的研究进展[J]. 中国民族医药杂志,2014,20(1):49-52.

[10] 王荣. 不同炮制方法对黄连主成分含量及抗菌活性的影响[J]. 中国医药导报,2012,9(1):58-60.

[11] 钟凌云,廖智慧,龚千锋,等. 基于代谢组学研究姜制对黄连药性的影响[J]. 中草药,2013,44(22):3177-3181.

[12] 陈峰. 医用多元统计分析方法[M]. 北京:中国统计出版社,2006.

[13] 孙芳芳. 浅议灰色关联度分析方法及其应用[J]. 科技信息,2010,2(17):886-888.

[14] 王微. 黄芩指纹图谱及谱效关系研究[D]. 北京:北京中医药大学,2009.

[15] 钟凌云,廖智慧,祝婧,等. 黄连姜制前后对乙醇致小鼠胃黏膜损伤的保护作用及机制研究[J]. 中成药,2013,35(4):788-792.

[16] 王婷婷,钟凌云. 不同姜汁制黄连抑制胃黏膜损伤方

- 面的机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(12):18-22.
- [17] 刘加祥. 黄连汤治疗神经性呕吐的体会[J]. 湖南中医药导报, 2002, 8(11):666.
- [18] 胡许欣, 张科卫, 楚玉. 生姜抗化疗呕吐有效部位筛选及其活性研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(1):1-4.
- [19] 钟凌云, 邓玉芬, 罗雅伦, 等. 鲜、干姜汁及不同姜汁制黄连对大鼠  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP 酶活力影响研究[J]. 中药材, 2014, 37(12):2186-2188.
- [20] 耿媛媛. 二神丸中药炮制前后的对比及其谱效关系的研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.
- [21] 龚千锋. 中药炮制学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012;264.
- [22] 李志成, 赵士钊, 孔晓博. 巴马汀及其类似物的研究进展[J]. 广东化工, 2015, 42(8):7-9.
- [23] 杨庆珍, 郑司浩, 黄林芳. 小檗碱提取方法和药理活性研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(5):519-525.
- [24] 张志辉, 邓安珺, 于金倩, 等. 黄连碱药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(17):2750-2754.
- [25] 王启龙, 孙达, 黄金文, 等. 药根碱的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(7):1844-1846.
- [26] 孙振, 彭淑红, 嵇琴, 等. 黄连药性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(11):221-223.

[责任编辑 刘德文]