

2010 年版《中国药典》一部含丹参制剂的提取工艺分析

江力, 朱盛山, 李苑新*, 蔡延渠

(广东药学院中药开发研究所, 广州 510006)

[摘要] 将《中国药典》2010 年版一部收录的含丹参成方制剂的提取方法分为水煎煮法、乙醇加热回流法、乙醇-水提取法三大类, 通过列表分类进行工艺分析, 揭示存在提取溶剂选择不当、提取时间过长、提取温度过高、提取次数过多等问题, 不利于丹参制剂的产业化生产。选取一种高效低耗并适合产业化生产的丹参提取方法具有重要意义, 同时为丹参制剂的工艺改进提供参考。

[关键词] 丹参; 制剂; 提取工艺; 丹参酮 II_A; 丹酚酸 B

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)19-0361-04

[doi] 10.11653/syjf2013190361

Analysis of Extraction Technology for Preparations Containing *Salviae Miltiorrhizae Radix Et Rhizoma* in 2010 Edition of *Chinese Pharmacopoeia*

JIANG Li, ZHU Sheng-shan, LI Yuan-xin*, CAI Yan-qu

(Institute of Development of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] Extraction methods of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* from preparations in 2010 edition of *Chinese Pharmacopoeia* were divided into three categories, such as decoction method, ethanol refluxing method and ethanol-water extraction method, then through list classification to analyze processes, it revealed that existed improper selection of extraction solvent, excessive of extraction time, overtop of extraction temperature, extraction too many times and so on, these problems were not conducive to industrial production of preparations containing *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, it was important to choose a suitable industrial production method for extracting *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* with efficiency and low consumption, at the same time, this article could provide a reference for process improvement of preparations containing *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*.

[Key words] *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; preparations; extraction process; tanshinone II_A; Salvianolic acid B

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎, 具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈的功能。历版《中国药典》收录的丹参有效成分提取方法各有不同, 且均存在一定问题, 影

响了丹参制剂的疗效和产业化生产。本文通过对 2010 年版《中国药典》一部收录含丹参的成方制剂的提取方法进行分类, 分别对存在问题进行分析, 为提高成方制剂(含丹参)用于治疗心脑血管疾病的安全性和有效性提供参考。

1 含丹参成方制剂的提取工艺

丹参的有效成分包括丹参酮 II_A、隐丹参酮、丹参酮 I 等脂溶性成分和丹酚酸 B、迷迭香酸、丹参素、原儿茶醛等水溶性成分^[1]。其中丹参酮 II_A 为脂溶性化合物的代表成分, 具有抗肿瘤、抗心脑血管

[收稿日期] 20130315(001)

[基金项目] 广东省教育部产学研合作项目(2010B090400208)

[第一作者] 江力, 硕士, 从事中药新剂型新技术研究, Tel: 13631364481, E-mail: 365910201@qq.com

[通讯作者] * 李苑新, 副研究员, 从事中药新剂型新技术研究, E-mail: liyx98@163.com

疾病、抑菌抗炎^[2]、保护心肌^[3]、抗肝硬化^[4]、修复脑损伤部位^[5]、治疗糖尿病肾病^[6]等作用;丹酚酸 B 则为水溶性化合物的代表成分,具有保护心脏、保护脑细胞、抗肝纤维化、抗肿瘤^[7]、防治动脉粥样硬化、抑制血小板聚合^[8]等作用。《中国药典》2010 年

版一部中含丹参成方制剂采用不同溶剂提取的工艺见表 1~3,结果发现共有 61 种制剂,主要功效为活血化瘀、理气止痛、温经化瘀、理气止痛等,不同工艺提取的功效成分不同,提取溶剂、提取时间、提取次数均可能会影响提取效果。

表 1 水煎煮提取的含丹参成方制剂

提取数/次	提取时间	制剂	主要功效
2	每次 2 h	乙肝宁颗粒	活血化瘀、清热解毒利湿、补肾健脾
-	-	桑葛降脂丸	
-	-	前列欣胶囊	
	第 1 次浸泡 0.5 h,煎煮 1.5 h,第 2 次煎煮 1 h	乙肝益气解郁颗粒	疏肝养血、理气解郁、散结消肿
-	-	乳宁颗粒	
-	-	乳疾灵颗粒	
	第 1 次 4 h,第 2 次 2 h	白蚀丸	滋补肝肾、养血息风、益气活血祛瘀
-	-	软脉灵口服液	
	每次 2 h	天麻首乌片	
	第 1 次煎煮 1.5 h,第 2 次 1 h	乙肝养阴活血颗粒	
	每次 2 h	颈复康颗粒	活血化瘀、舒筋通络、散风行气止痛
	第 1 次 2 h,第 2 次 1.5 h	瘀血痹胶囊	
	-	中风回春丸	
	-	中风回春片	
	第 1 次 2 h,第 2 次 1 h;清膏加乙醇使含醇量达 60%	双丹口服液	
-	-	心可舒片	
	-	痛经丸	
	第 1 次 2 h,第 2 次 1.5 h;加 1 倍量乙醇使沉淀	养心氏片	
	第 1 次 3 h,第 2 次 2 h	清脑降压片	平肝潜阳、清脑降压
-	-	清脑降压颗粒	
	第 1 次 3 h,第 2 次 2 h	安神胶囊	养心安神、补血滋阴、益肾填精
	每次 1.5 h	三宝胶囊	
	加 2 倍量乙醇,搅匀,静置,滤取上清液	湿毒清胶囊	祛风止痒、养血润燥、化湿解毒
-	-	癫痫康胶囊	镇惊熄风、化痰开窍
3	-	复方益肝丸	清热利湿、疏肝健脾、化瘀散结消肿、理气活血
	第 1 次 2 h,第 2,3 次各 1 h	妇炎康片	
	第 1 次 3 h,第 2 次 2 h,第 3 次 1 h	止痛化癥胶囊	活血祛瘀、理气止痛、温经通络
-	-	心脑康胶囊	
-	-	心宁片	
-	-	消栓通络片	
-	-	消栓通络胶囊	
-	-	消栓通络颗粒	
-	-	利脑心胶囊	
	第 1 次 3 h,第 2,3 次各 2 h	白癥风胶囊	益气行滞、活血解毒、利润消斑、驱风止痒
	每次 1 h	乐脉颗粒	行气活血、化瘀通脉
	每次 3 h	肝炎康复丸	清热解毒、利湿化郁
	第 1 次 2 h,第 2 次 1.5 h,第 3 次 1 h	精制冠心颗粒	活血化瘀
	第 1 次 1 h,第 2,3 次各 0.5 h;加乙醇使含醇量达 70%	痛经宝颗粒	温经化瘀、理气止痛
	第 1 次 2 h,第 2,3 次每次 1.5 h;清膏加乙醇使含醇量达 70%	活力苏口服液	益气补血、滋养肝肾
-	-	芪冬颐心口服液	益气养心、安神止悸
4	-	丹桂香颗粒	益气温胃、散寒行气、活血止痛

注:“-”表示未注明。

表2 乙醇加热回流提取的含丹参成方制剂

乙醇体积分数/%	提取方法	制剂	主要功效
50	50%乙醇加热回流提取2次	复方血栓通胶囊	活血化瘀、益气养阴
60	60%乙醇加热回流提取2次,每次2h	正心降脂片	益气活血、解毒降浊
	60%乙醇提取3次,依次加8,5,5倍量乙醇,分别提取3,2,1h	血栓心脉宁胶囊	芳香开窍、活血散瘀
65	65%乙醇300mL作溶剂,浸渍24h后进行渗漉	冠心病口服液	益气生津、活血通脉
70	70%或75%乙醇加热回流提取2次,每次1h	心通口服液	益气活血、化痰通络
75		乌鸡白凤片	补气养血,调经止带
85	85%乙醇加热回流提取2次,第1次3h,第2次1.5h或2h	益心舒胶囊	益气复脉、活血化瘀、养阴生津
		精制冠心病片	活血化瘀
	85%乙醇加热回流提取1次,滤过,滤渣加50%乙醇回流提取2次	天菊脑安胶囊	平肝熄风、活血化瘀
95	95%乙醇加热回流提取1次	正心泰胶囊	补气活血、通脉益肾
乙醇	乙醇加热回流提取1.5h	正心泰片	

表3 乙醇-水提取的含丹参成方制剂

提取溶剂	提取方法	制剂	主要功效
70%乙醇-水	70%乙醇加热回流提取3次,第1次3h,第2次2h,第3次1h;药渣加水煎煮3次,第1,2次2h,第3次1h	益脑宁片	益气补肾、活血通脉
75%乙醇-水	75%乙醇加热回流4h,药渣加水煎煮2次,每次1.5h	益心通脉颗粒	益气养阴、活血化瘀
90%乙醇-水	90%乙醇作溶剂进行渗漉,丹参药渣加水煎煮2次,每次1h	冠心病丹参胶囊	活血化瘀
	90%乙醇加热回流提取1.5h;药渣加水煎煮1h	丹参片	
75%乙醇-60%乙醇-水	75%乙醇回流提取2h;药渣加60%乙醇回流提取1h;药渣再加水煎煮2次,第1次2h,第2次1h	枣仁安神胶囊	补心安神
乙醇-50%乙醇-水	提取3次,第1次加乙醇回流提取1.5h,第2次加50%乙醇回流提取1.5h,第3次加水煎煮2h	紫龙金片	益气养血、清热解毒、理气化痰
	乙醇加热回流1.5h;药渣加50%乙醇加热回流1.5h;药渣加水煎煮2h	复方丹参颗粒	活血化瘀、理气止痛
		复方丹参片	

2 工艺分析

2.1 水煎煮提取工艺分析 水煎煮提取2次的制剂24种,提取时间一般2h;提取3次的制剂16种,提取时间一般为1h或3h;提取4次的制剂仅1种。

2.1.1 脂溶性成分^[9-10] 水煎煮提取法不能将丹参酮Ⅱ_A等脂溶性成分提取出来,使制剂失去了丹参酮Ⅱ_A等的功效。丹参酮Ⅱ_A具有改善血液循环、抗凝抗血栓等药理作用,为活血化瘀的主要有效成分。精制冠心病颗粒采用水煎煮进行提取,只控制丹酚酸B一种成分,未能提取出丹参酮Ⅱ_A,难以确保制剂疗效。

2.1.2 水溶性成分 水煎煮法一般能提取出丹酚酸类成分,但这类成分在水中稳定性低,容易分解。研究表明丹酚酸B分解产物为丹参素和咖啡酸^[11],分解后会失去保护心脏、防治动脉粥样硬化、抑制血小板聚合等功效,影响制剂功效。

2.2 乙醇加热回流提取工艺分析 采用50%乙醇提取的制剂1种,60%乙醇提取的制剂3种,65%乙醇提取的制剂1种,70%和75%乙醇提取的制剂各1种,85%乙醇提取的制剂3种,95%和乙醇提取的制剂各1种。提取方法为乙醇加热回流提取1~3

次,每次1~3h。

2.2.1 水溶性成分转移率低 由于丹酚酸B在不同体积分数乙醇中均有一定溶解度^[9],采用乙醇加热回流法能提取一部分丹酚酸B,但如果提取溶剂选择不合理,会导致丹酚酸B转移率偏低。研究表明,95%乙醇提取时丹酚酸B转移率<16.64%^[9]。

2.2.2 脂溶性成分转移率低 任志会等^[12]采用回流提取法考察不同体积分数乙醇对丹参酮Ⅱ_A提取率的影响,结果显示采用体积分数为50%,60%,70%,90%,95%的乙醇提取时,丹参酮Ⅱ_A提取率分别为40.1%,68.4%,80.7%,81.6%,69.4%,说明乙醇体积分数会影响提取效果。表2中复方血栓通胶囊的提取工艺选取50%乙醇为溶剂时,丹参酮Ⅱ_A转移率偏低,影响制剂疗效,显然并不合理。

2.3 乙醇-水提取工艺分析 选择70%乙醇-水提取的制剂1种,75%乙醇-水提取的制剂1种,90%乙醇-水提取的制剂2种,75%乙醇-60%乙醇-水提取的制剂1种,乙醇-50%乙醇-水提取的制剂3种。采用乙醇-水系统提取时,所得主要有效成分为丹参酮Ⅱ_A和丹酚酸B。该系统虽可兼顾脂溶性和水溶性有效成分的提取,但提取溶剂选择不合理,同样会影响丹参酮Ⅱ_A和丹酚酸B的提取效果^[12]。表3

中枣仁安神胶囊的提取工艺采用 75% 乙醇-60% 乙醇-水提取 3 次, 经过 75% 乙醇和 60% 乙醇提取 2 次后, 大部分丹参酮 II_A 和丹酚酸 B 已被提取, 再用水提取第 3 次效率较低, 且浪费溶剂、降低提取效率。

2.4 其他影响因素考察

2.4.1 提取时间 丹参酮类化合物的最佳水提时间 20~30 min, 提取时间过长, 可能会导致丹参酮 II_A 分解^[13]。如表 2 中血栓心脉宁胶囊的总提取时间达 6 h, 远远超出丹参酮类物质的最佳水提时间, 易使丹参酮 II_A 分解。

2.4.2 提取次数 于长安等^[14]研究表明, 丹酚酸类成分会随煎煮时间延长而不断降解, 因此临床丹参入药时不宜久煎, 每剂最多煎煮 2 次即可。《中国药典》2010 年版收录的提取方法中部分提取次数过多, 容易使丹酚酸类成分分解, 如表 1 中丹桂香颗粒。

2.4.3 提取温度 丹酚酸 B 对温度敏感, 长时间高温条件下会导致丹酚酸 B 水解^[13]。张军等^[15]研究表明丹参提取液在 100℃ 受热 1 h, 丹酚酸 B 含量约降低 30%, 受热 9 h, 含量约降低 95%; 丹参提取液 60℃ 受热 1 h, 丹酚酸 B 含量约降低 15%, 受热 9 h, 含量约降低 60%; 丹参提取液 50℃ 受热 8 h, 丹酚酸 B 含量降低约 40%。表 3 中益脑宁片的提取工艺会使大部分丹酚酸 B 分解, 严重影响制剂疗效。

3 讨论

通过分类分析发现, 2010 年版《中国药典》一部含丹参制剂的提取工艺主要存在溶剂选择不当、提取时间过长、提取温度过高、提取次数过多等问题, 造成溶剂浪费、生产效率低、提取工艺不统一等现象。尤其丹参酮 II_A 对光不稳定和丹酚酸 B 受热易分解等因素, 进一步限制了一些提取方法的使用。目前关于丹参提取的报道较多, 选择同样的指标成分, 得出的最佳提取工艺却并不相同^[16-20]。因此, 丹参提取工艺的改进亟待解决, 以提高提取效率。优选符合产业化生产要求的工艺, 应主要从以下五方面着手: ①选择合适的溶剂, 兼顾丹参中水溶性和脂溶性有效成分的提取效果, 避免因有效成分单一而影响制剂功效; ②控制提取时间, 防止因为提取时间过长导致有效成分降解; ③控制提取温度, 以免导致丹参酮 II_A 和丹酚酸 B 的降解; ④选择合适的提取次数, 兼顾有效成分的转移率和生产效率; ⑤选用合适的溶剂用量, 以提高提取效率, 节约溶剂。

[参考文献]

- [1] 毕跃峰, 贾陆, 张小娟, 等. 不同提取方法对丹参中丹参酮 II_A 和丹酚酸 B 含量测定的影响[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(7): 1209.
- [2] 蔡丽萍, 习志刚, 杨红. 丹参酮的药理作用和临床研究进展[J]. 广东药学院学报, 2008, 24(3): 321.
- [3] 柳丽, 张洪泉. 丹参活性成分的现代中药药理研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2003, 22(6): 1.
- [4] 翟治双, 周高东, 黄荣荣, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液治疗肝硬化并冠心病 60 例疗效观察[J]. 中国实用医药, 2011, 3(31): 85.
- [5] 李浩, 刘开祥, 俸军林. 丹参酮 IIA 对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织及血清中 NO 含量及 NOS, iNOS 活性的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(1): 40.
- [6] 冷狂风. 丹参酮 II_A 磺酸钠联合贝那普利治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(6): 460.
- [7] 王蓉, 原永芳. 丹酚酸 B 药理作用的研究概况[J]. 中医药导报, 2011, 17(4): 130.
- [8] 戈升荣, 俞一心, 谢更新. 丹酚酸的药理作用研究进展[J]. 中药材, 2002, 25(9): 683.
- [9] 黄琳, 肖晓丽, 罗杰, 等. 丹参醇提工艺条件的优化研究[J]. 中成药, 2006, 28(9): 1385.
- [10] 李向军, 范文成, 李奉勤, 等. 丹参有效成分提取的研究[J]. 中国现代中药, 2011, 13(5): 33.
- [11] 杜冠华, 张均田. 丹参水溶性有效成分—丹酚酸研究进展[J]. 基础医学与临床, 2000, 20(5): 394.
- [12] 任志会, 苏会霞, 柏艳柳. 丹参脂溶性及水溶性成分集成提取工艺研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(3): 54.
- [13] 倪力军, 史晓浩, 高秀蛟, 等. 提取时间、溶剂对丹参提取物质量的影响研究[J]. 中成药, 2003, 25(10): 780.
- [14] 李耿, 于长安, 李振坤, 等. 丹参煎煮化学成分溶出规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(8): 46.
- [15] 张军, 王凤云, 詹丽玲, 等. 丹参药材提取液中丹酚酸 B 稳定性影响因素的考察[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(10): 789.
- [16] 李伟, 陈兴. 丹参中丹参酮 II_A 醇提取工艺研究[J]. 中国实用医药, 2010, 5(6): 37.
- [17] 王玥, 杜守颖, 马勇. 丹参药材提取工艺的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(8): 562.
- [18] 于纯森, 于拣华, 于国萍. 丹参酮的提取工艺研究[J]. 中国中医药科技, 2006, 13(3): 194.
- [19] 李绍林, 张建军. 丹参提取工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 45.
- [20] 董美虹, 王锦玉, 仝燕, 等. 白花丹参提取工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 18.

[责任编辑 仝燕]