

## 大承气汤传统煎煮工艺优选

厉淑芬<sup>1</sup>, 杜伟锋<sup>1</sup>, 张云<sup>1</sup>, 王胜波<sup>1</sup>, 丛晓东<sup>1\*</sup>, 蔡宝昌<sup>1, 2\*</sup>

- (1. 浙江中医药大学中药炮制技术研究中心, 杭州 310053;  
2. 南京中医药大学, 江苏省中药炮制重点实验室, 南京 210049)

**[摘要]** 目的: 优选大承气汤传统煎煮工艺。方法: 采用传统煎药器具砂锅煎煮, 以出膏率、结合型蒽醌、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、厚朴酚及和厚朴酚含量为指标进行综合评分, 考察加水量、浸泡时间、煎煮时间及大黄后下时间等 4 个因素, 采用  $L_9(3^4)$  正交试验对大承气汤传统煎煮工艺进行优选。结果: 最佳煎煮工艺为加入 8 倍量水浸泡时间 30 min, 沸腾后煎煮 25 min, 大黄后下 10 min。结论: 采用传统煎煮方法建立大承气汤煎煮工艺标准, 为提高大承气汤汤剂质量提供参考。

**[关键词]** 大承气汤; 煎煮工艺; 正交试验; 大黄; 厚朴; 枳实

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0014-04

## Optimization of Traditional Decoction Technology in Dachengqi Decoction

LI Shu-fen<sup>1</sup>, DU Wei-feng<sup>1</sup>, ZHANG Yun<sup>1</sup>, WANG Sheng-bo<sup>1</sup>, CONG Xiao-dong<sup>1\*</sup>, CAI Bao-chan<sup>1, 2\*</sup>

(1. Research Center of Traditional Chinese Medicine Processing Technology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Key Laboratory of Chinese Medicine Processing, Nanjing 210049, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize traditional decoction process of Dachengqi decoction. **Method:** Traditional decocting apparatus of casserole was used to decoct, with extract rate, the content of combined anthraquinone, naringin, hesperidin, neohesperidin, honokiol and magnolol as indexes to comprehensive score,  $L_9(3^4)$  orthogonal test was used to optimize traditional decoction technology of Dachengqi decoction with the amount of water, soaking time, decoction time and later added time of *Rheum palmatum* as factors. **Result:** Optimum decoction technology was: adding 8 times the amount of water in Dachengqi decoction, soaking 30 minutes, decocting 25 minutes after boiling, later added time of *R. palmatum* 10 minutes. **Conclusion:** Traditional decoction method was taken to establish decoction process standard of Dachengqi decoction in this study, and in order to provide a reference to improve quality of Dachengqi decoction.

**[Key words]** Dachengqi decoction; decoction technology; orthogonal test; *Rheum palmatum*; *Magnolia officinalis*; *Citrus aurantium*

大承气汤由大黄、芒硝、厚朴和枳实等 4 味药组

成, 是《伤寒论》中寒下的代表方剂, 方中以大黄为君药, 芒硝为臣药, 厚朴、枳实为佐使药, 主治阳明腑实证、热结旁流和里热实证等<sup>[1]</sup>, 对重症胰腺炎亦有一定疗效<sup>[2]</sup>。汤剂质量主要受饮片质量、煎煮器具、加水量、药材浸泡时间、煎煮火候、煎煮时间等因素的影响<sup>[3]</sup>, 现阶段对大承气汤传统煎煮工艺的研究尚未有文献报道。本实验考察不同加水量、浸泡时间、煎煮时间及大黄后下时间对汤剂质量的影响, 采用紫外分光光度法测定大承气汤君药大黄结合型蒽醌含量, 高效液相色谱法测定佐使药厚朴、枳实中

**[收稿日期]** 20111013(007)

**[基金项目]** 国家中医药管理局行业专项(201007010-05); 浙江省卫生厅省部共建项目(WKJ2010-2-019)

**[第一作者]** 厉淑芬, 硕士研究生, 从事中药制剂研究, Tel: 13588190730, E-mail: Lsf200510122021@126.com

**[通讯作者]** \* 蔡宝昌, 教授, 博士生导师, 从事中药炮制与中药质量控制研究, E-mail: bccai@126.com; \* 丛晓东, 教授, 从事中药分析及新药开发研究, E-mail: congxiaodong199@yahoo.com.cn

主要化学成分,从而优选大承气汤传统煎煮工艺,以期为临床煎煮提供技术标准与规范及指导临床合理用药。

## 1 材料

Agilent 1200 型高效液相色谱仪(美国安捷伦),TGL-16C 型高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂),AL204 型电子天平、XS105 分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]。

大黄、厚朴(姜制)、枳实、芒硝等药材由南京海源中药饮片有限公司提供,经浙江中医药大学张云主任中药师鉴定均符合 2010 年版《中国药典》规定,大黄素、柚皮苷、橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚等对照品(中国药品生物制品检定所,批号依次为 110756-200110, 110722-200110, 110721-200613, 110729-200411, 110730-201011),新橙皮苷对照品(上海同田生物技术有限公司,批号 13241333),甲醇为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 大承气汤的煎煮** 该处方由大黄 12 g,炙厚朴 24 g,麸炒枳实 12 g,芒硝 6 g 组成<sup>[4]</sup>。称取大黄、厚朴、枳实、芒硝各 9 份,每份 5 倍于药材处方量,按正交设计安排试验,置于传统煎药设备砂锅中煎煮,将煎煮液倒入量筒中,记录体积,即得大承气汤煎煮液。

**2.2 出膏率的测定** 精密量取大承气汤煎煮液 25 mL 置已恒重的蒸发皿中,水浴挥干,于 105 °C 烘箱中干燥 3 h,称重,计算出膏率。

**2.3 大黄蒽醌类成分测定**<sup>[5]</sup> 采用紫外分光光度法进行测定。

**2.3.1 对照品溶液的配制** 精密称定大黄素对照品 10 mg,置 5 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,即得。

**2.3.2 测定波长的选择** 将大黄素用 1% 乙酸镁甲醇溶液显色,于 200 ~ 600 nm 进行扫描,结果在 512 nm 处有最大吸收,故选用 512 nm 为测定波长。

**2.3.3 标准曲线的绘制** 精密量取大黄素对照品溶液 0, 0.1, 0.3, 0.4, 0.5, 0.7, 1 mL, 分别置于蒸发皿中挥干,用少量 1% 乙酸镁甲醇溶液洗净,洗液并入 10 mL 量瓶中,加乙酸镁甲醇溶液至刻度。于 512 nm 波长处测定吸光度。以大黄素质量浓度为横纵坐标,吸光度为纵坐标,得线性方程  $Y = 25.807X - 0.1754$  ( $r = 0.9999$ ),线性范围 0.02 ~ 0.2 mg。

**2.3.4 总蒽醌的制备**<sup>[6]</sup> 取大承气汤 5 mL,加 8%

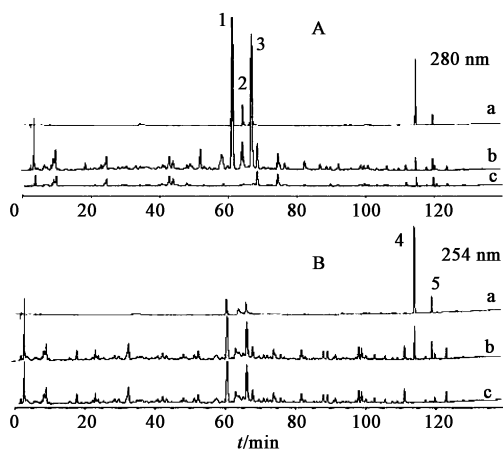
盐酸溶液 10 mL,加三氯甲烷 10 mL,加热回流 1 h,放冷,置分液漏斗中,分取三氯甲烷层,酸液再用三氯甲烷提取 3 次,每次 10 mL,合并三氯甲烷液,挥干溶剂,残渣加甲醇使溶解,转移至 10 mL 量瓶中,1% 乙酸镁甲醇溶液至刻度,摇匀,于 512 nm 处测定吸光度即可。

**2.3.5 游离蒽醌的制备**<sup>[7]</sup> 取大承气汤 5 mL,加 2% 盐酸溶液 10 mL,置分液漏斗中,加三氯甲烷 10 mL,分取三氯甲烷层,酸液再用三氯甲烷提取 3 次,每次 10 mL,合并三氯甲烷液,挥干溶剂,残渣加甲醇使溶解,转移至 10 mL 量瓶中,加 1% 乙酸镁甲醇溶液至刻度,摇匀,于 512 nm 处测定即可。

结合型蒽醌含量 = 总蒽醌含量 - 游离型蒽醌含量。

## 2.4 厚朴、枳实中药效成分含量测定

**2.4.1 色谱条件** Agilent Zorbax SB-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相甲醇(A)-0.1% 磷酸水溶液(B),梯度洗脱(0 ~ 15 min, 2% ~ 15% A, 15 ~ 20 min, 15% ~ 20% A, 20 ~ 40 min, 20 ~ 30% A, 40 ~ 60 min, 30% ~ 38% A, 60 ~ 80 min, 38% ~ 48% A, 80 ~ 90 min, 48% ~ 54% A, 90 ~ 130 min, 54% ~ 90% A, 130 ~ 140 min, 90% ~ 95% A),流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,柱温 25 °C,进样量 10 μL,柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷检测波长为 280 nm,厚朴酚、和厚朴酚检测波长为 254 nm。在此条件下,样品中柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚均达到基线分离,且分离度良好,结果见图 1,表明阴性对照液无干扰。



A. 280 nm; B. 254 nm; a. 对照品; b. 样品;

c. 缺枳实阴性对照; d. 缺厚朴阴性对照

1. 柚皮苷; 2. 橙皮苷; 3. 新橙皮苷; 4. 和厚朴酚; 5. 厚朴酚

图 1 大承气汤 HPLC

**2.4.2 对照品溶液的制备** 取柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚对照品适量,精密称定,加

甲醇制成每 1 mL 含柚皮苷 0.440 mg, 橙皮苷 0.484 mg, 新橙皮苷 0.298 mg, 厚朴酚 0.033 mg, 和厚朴酚 0.169 mg 的混合对照品溶液。

**2.4.3 供试品溶液的制备** 精密量取 2.1 项下提取液 5 mL, 用无水乙醇定容至 20 mL, 充分震荡后, 滤过, 离心, 0.45 μm 的微孔滤膜滤过, 即得供试品溶液, 进样 10 μL, 根据回归方程计算提取液中的柚皮苷、新橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚含量。

**2.4.4 线性关系的考察** 取 2.4.2 项下混合对照品溶液, 分别进样 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20 μL, 注入液相色谱仪, 以质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 进行线性回归, 得柚皮苷(1)、橙皮苷(2)、新橙皮苷(3)、和厚朴酚(4)、厚朴酚(5)回归方程分别为  $Y_1 = 13.699X_1 + 45.735$  ( $r_1 = 0.9999$ ),  $Y_2 = 15.399X_2 + 44.24$  ( $r_2 = 0.9999$ ),  $Y_3 = 16.784X_3 + 14.355$  ( $r_3 = 0.9998$ ),  $Y_4 = 2.5303X_4 - 6.7009$  ( $r_4 = 0.9998$ ),  $Y_5 = 19.612X_5 - 1.4495$  ( $r_5 = 0.9999$ ), 线性范围分别为 44 ~ 880, 24.2 ~ 726, 29.8 ~ 596, 16.9 ~ 338, 3.3 ~ 49.5 mg·L<sup>-1</sup>。

**2.4.5 精密度试验** 取同一供试品溶液, 重复进样 6 次, 得柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、和厚朴酚、厚朴酚峰面积 RSD 分别为 0.20%, 0.16%, 0.13%, 0.25%, 0.23%, 说明仪器精密度良好。

**2.4.6 重复性试验** 制备同一批号供试品溶液 6 份, 按拟定的色谱条件分别测定柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、和厚朴酚、厚朴酚含量, 测得柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、和厚朴酚、厚朴酚质量分数的 RSD 分别为 1.02%, 1.31%, 1.01%, 1.74%, 2.08%, 表明

重复性较好。

**2.4.7 稳定性试验** 精密吸取同一供试品溶液 10 μL, 分别在 0, 3, 6, 9, 12, 24 h 进样测定, 得柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、和厚朴酚、厚朴酚峰面积 RSD 分别 0.21%, 0.29%, 0.12%, 0.31%, 0.33%, 表明样品溶液在 24 h 内稳定。

**2.4.8 回收率试验** 取同一批号样品 6 份, 分别加入对照品溶液适量(柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、和厚朴酚及厚朴酚分别为 380, 78, 280, 190, 15 μg), 按供试品溶液制备方法制备, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 进样 10 μL, 测定。结果柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、和厚朴酚及厚朴酚的平均回收率分别为 99.56%, 99.78%, 98.75%, 99.56%, 98.78%, RSD 分别为 1.32%, 2.62%, 1.87%, 2.83%, 2.94%。说明方法稳定、可靠。

**2.5 正交试验设计** 选取加水量、浸泡时间、煎煮时间、大黄后下时间为考察因素, 以大黄结合型蒽醌及厚朴与枳实中有效成分的含量<sup>[8]</sup>为指标, 即选择出膏率, 大黄结合型蒽醌、柚皮苷、新橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚的含量为评价指标, 按 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 表设计正交试验, 因素水平见表 1, 试验安排见表 2, 方差分析见表 3。

表 1 大承气汤煎煮工艺优选正交试验因素水平

水平	A 加水量 /倍	B 浸泡时间 /min	C 煎煮时间 /min	D 大黄后 下时间/min
1	6	30	20	6
2	8	45	25	8
3	10	60	30	10

表 2 大承气汤煎煮工艺优选正交试验安排

No.	A	B	C	D	出膏率	质量浓度/g·L <sup>-1</sup>						综合 评分
						结合型蒽醌	柚皮苷	橙皮苷	新橙皮苷	和厚朴酚	厚朴酚	
1	1	1	1	1	33.64	0.039	0.747	0.037	0.422	0.034	0.011	71.41
2	1	2	2	2	31.15	0.042	0.447	0.047	0.348	0.034	0.009	65.47
3	1	3	3	3	33.57	0.056	0.445	0.055	0.366	0.031	0.011	73.61
4	2	1	2	3	33.78	0.076	0.530	0.050	0.416	0.045	0.015	88.19
5	2	2	3	1	33.77	0.049	0.521	0.067	0.387	0.047	0.017	81.64
6	2	3	1	2	34.13	0.083	0.397	0.038	0.303	0.039	0.013	82.12
7	3	1	3	2	37.50	0.062	0.411	0.046	0.319	0.041	0.013	78.39
8	3	2	1	3	37.39	0.053	0.433	0.044	0.330	0.041	0.013	76.00
9	3	3	2	1	37.86	0.056	0.474	0.049	0.377	0.046	0.015	81.85
K <sub>1</sub>	210.49	237.99	229.53	234.89								
K <sub>2</sub>	251.95	223.11	235.51	225.98								
K <sub>3</sub>	236.24	237.58	233.64	237.80								
R	41.45	14.88	5.98	11.82								

表3 大承气汤工艺优选综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	292.02	2	146.01	46.79	<0.05
B	47.88	2	23.94	7.67	
C(误差)	6.24	2	3.12		
D	25.29	2	12.65	4.05	

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ 。综合得分 = 出膏率/出膏率最大值  $\times 100 \times 20\%$  + 大黄结合型蒽醌含量/大黄结合型蒽醌含量最大值  $\times 100 \times 30\%$  + 柚皮苷含量/柚皮苷含量最大值  $\times 100 \times 10\%$  + 橙皮苷含量/橙皮苷含量最大值  $\times 100 \times 10\%$  + 新橙皮苷含量/新橙皮苷含量最大值  $\times 100 \times 10\%$  + 和厚朴酚含量/和厚朴酚含量最大值  $\times 100 \times 10\%$  + 厚朴酚含量/厚朴酚含量最大值  $\times 100 \times 10\%$ 。

选择极差最小的因素 C 为空白误差项, A 有显著性差异, B, D 无明显影响。最佳提取方案为  $A_2B_1C_2D_3$ , 即加 8 倍量水浸泡 30 min, 沸腾后煎煮 25 min, 大黄后下时间为 10 min。

**2.6 验证试验** 为考察优选工艺的合理性、稳定性, 按正交试验优选工艺条件进行 3 次验证试验, 得水溶性浸出物为 33.78 g, 大黄结合型蒽醌、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、和厚朴酚、厚朴酚的质量浓度分别为 0.075, 0.531, 0.050, 0.415, 0.044, 0.015  $g \cdot L^{-1}$ 。说明优选工艺稳定, 方法可靠。

### 3 讨论

比较了 25% 乙醇、50% 乙醇、75% 乙醇及甲醇对样品提取率的影响, 结果发现 75% 乙醇效果最好, 含杂质较少, 出峰较多。大承气汤方剂中大黄主要含大黄酸、大黄素、大黄酚、芦荟大黄素、大黄素甲醚等蒽醌类化合物, 包括结合型蒽醌和游离型蒽醌<sup>[9]</sup>, 其主要药效的发挥是大黄结合型蒽醌的含量, 发挥泻下作用, 故确定大黄结合型蒽醌在综合评分中所占比例为 30%; 厚朴、枳实为佐使药, 发挥行气作用, 在方中起着对大黄蒽醌类成分增溶的作用<sup>[10]</sup>, 促使泻下, 和厚朴酚及厚朴酚为厚朴中主要药效成分, 柚皮苷、橙皮苷及新橙皮苷为枳实中主要药效成分, 确定所占比例各为 10%; 中药汤剂的煎出, 其煎出物(出膏率)含有其药效成分, 所占比例为 20%; 因此综合汤剂中的出膏率、大黄结合型蒽

醌、佐使药成分含量为检测指标, 多成分多指标优选大承气汤传统煎煮工艺。

在文献[11]的基础上, 对流动相、柱温、流速、检测波长等进行筛选, 比较不同流动相对高效液相色谱图的影响, 最终确定上述色谱条件。本实验建立在传统煎煮器具的基础上, 首次考察加水量、浸泡时间、煎煮时间、大黄后下时间对汤剂质量的影响, 建立了适合大承气汤的煎煮工艺, 为确保大承气汤质量提供依据。

### [参考文献]

[1] 许风国, 刘颖, 宋瑞, 等. LC-MS/MS 法研究大承气汤与其君药大黄物质基础间的相关性[J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(2):136.

[2] 陈晓, 吴立松, 张京岚. 大承气汤加味治疗急性重症胰腺炎 36 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18):212.

[3] 李杰, 王媛. 中药汤剂煎煮法与疗效关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(5):540.

[4] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003:59.

[5] 刘刚彦, 叶强, 余葱葱, 等. 煎煮时间对大黄蒽醌类成分的影响研究[J]. 陕西中医学院学报, 2011, 34(2):79.

[6] 刘翠哲, 刘喜纲, 王汝兴. 大黄中总蒽醌的提取工艺研究进展[J]. 天津药学, 2004, 16(4):40.

[7] 袁倚盛, 赵飞浪, 谭力. 大黄游离蒽醌的制备与纯化[J]. 中草药, 2000, 31(7):508.

[8] 中国药典. 一部[S]. 2010:118.

[9] 秦云, 李祥, 陈建伟, 等. 大黄中蒽醌类成分配伍前后的量变规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 12(5):94.

[10] 谢臻, 王术玲, 江滨, 等. 枳实黄酮类成分在大承气汤配伍中的变化规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17):57.

[11] 李璇, 裴秋燕, 唐静雯. 大承气汤高效液相色谱指纹图谱实验研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12):3044.

[责任编辑 全燕]