

## 微量元素与六味地黄丸组方关系研究

张明昶, 麻秀萍, 徐文芬\*  
(贵阳中医学院, 贵阳 550002)

**[摘要]** 目的: 采用原子吸收光谱法测定六味地黄丸药材中 Zn, Cu, Fe, Co, Mn, Cr 的含量, 对微量元素与六味地黄丸组方关系进行研究。方法: 以中医药基本理论为指导, 应用因子分析方法, 研究微量元素与六味地黄丸组方原则及药物功效间的关系。结果: 因子分析揭示了六味地黄丸的两个组成结构-“三补”与“三泻”, 指出熟地黄、山茱萸、山药的功效与 Fe, Cr, Co, Mn 的作用相关; 茯苓、牡丹皮、泽泻的功效与 Zn, Cu 的作用相关, 将组成该方剂的六味药材与微量元素的相关性分组, 其结果与中医理论分组基本一致。结论: 中医组方原则及药物功效与微量元素密切相关。

**[关键词]** 微量元素; 六味地黄丸; 组方原则; 药物功效

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)08-0100-04

## To Study Relationship between Trace Elements and Composition of Liuwei Dihuangwan

ZHANG Ming-chang, MA Xiu-ping, XU Wen-fen\*  
(Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To determine the contents of Zn, Cu, Fe, Co, Mn and Cr in Chinese medicine of Liuwei Dihuangwan by atomic absorption spectrometry, studying on the relationship between the trace elements and the composition of Liuwei Dihuangwan. **Method:** The factor analysis was used to investigate the relationship between the trace elements and the principle of Liuwei Dihuangwan composition and indication by the guiding of Chinese medicine. **Result:** Factor analysis revealed the two structure of Liuwei Dihuangwan, pointed out that efficacy of Fructus Rehmanniae Praeparata, Fructus corni, Rhizoma dioscoreae and Fe, Cr, Co, Mn function correlation; that efficacy of Poria, Cortex moutan, Rhizoma alismatis and Zn, Cu function correlation. The composition of Chinese medicine in prescription and arrange in dimensional affect were same as the complaining of Chinese medicine. **Conclusion:** The principle and indication of Chinese medicine are related to trace elements.

**[Key words]** trace elements; Liuwei Dihuangwan; principle of composition; indication

六味地黄丸为《小儿药证真诀》卷下方, 又名六味丸, 地黄丸, 系由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓(去皮)等 6 味中药组成<sup>[1]</sup>, 是中医治疗虚证之经典方, 用于滋补肝肾, 治肝肾肾阴虚、腰膝酸

软、头晕眼花、骨蒸潮热、盗汗遗精、消渴。本实验采用原子吸收分光光度法测定六味地黄丸药材中 Zn, Cu, Fe, Co, Mn, Cr 等 6 种微量元素的含量, 并以中医药基本理论为指导, 应用因子分析方法, 研究与虚证密切相关的微量元素<sup>[2-5]</sup>与药物功效的相关性, 探讨微量元素与六味地黄丸组方之间的关系。

### 1 仪器与试药

AA-670 型原子吸收分光光度计(日本岛津公司), AG135 型电子天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司)。锌粒、氧化铜、氧化铁、三氧化二钴、硫酸锰、铬粉、硝酸、盐酸、过氧化氢均为优级纯。

**[收稿日期]** 20101209(012)

**[第一作者]** 张明昶, 硕士, 副教授, 研究方向: 中药制剂分析,  
Tel: 0851-5601577, E-mail: zhangmingchang77@126.com

**[通讯作者]** \*徐文芬, 本科, 教授, 研究方向: 中药制剂分析,  
Tel: 0851-5601577, E-mail: wenfexu@126.com

药材购于贵州省药材公司,经贵阳中医学院王悦云副教授鉴定,符合2005年版《中国药典》一部收载标准。

## 2 方法与结果

### 2.1 测定条件优化

优化的原则是根据原子吸收方法的特性设定初始测定条件,改变选择项,测定吸

收度。一般选择吸收度较大且稳定性好的参数作为测定条件。初始条件见表1。

Zn元素测定条件的选择,照下述方法进行,实验结果见表2。其他元素测定条件的选择,照Zn元素测定条件选择方法进行,各元素的测定条件见表3。

表1 初始测定条件

元素	分析谱线 /nm	灯电流 /mA	狭缝宽度 /nm	火焰类型	燃气流量 /L·min <sup>-1</sup>	助燃气流量 /L·min <sup>-1</sup>	测试液质量浓度 /mg·L <sup>-1</sup>
Zn	213.9	6	0.5	空气-乙炔	2.6	8	1.0
Cu	324.8	6	0.5	空气-乙炔	2.6	8	6.0
Fe	248.3	6	0.5	空气-乙炔	2.6	8	2.0
Co	240.7	6	0.5	空气-乙炔	2.6	8	4.0
Mn	279.5	6	0.5	空气-乙炔	2.6	8	6.0
Cr	357.9	6	0.5	空气-乙炔	2.6	8	8.0

表2 Zn元素测定条件

燃气流量 /L·min <sup>-1</sup>	吸收度	灯电流 /mA	吸收度	狭缝宽度 /nm	吸收度
1.6	0.309	2	0.368	0.2	0.280
1.8	0.304	3	0.389	0.3	0.283
2.0	0.311 <sup>1)</sup>	4	0.389 <sup>1)</sup>	0.4	0.287
2.2	0.302	5	0.300	0.5	0.288 <sup>1)</sup>
2.4	0.305	6	0.266	0.6	0.283
				0.7	0.268

注: <sup>1)</sup>为最终确定的测定条件。

### 2.2 样品处理

采用HNO<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>湿法消化样品。

表3 各元素测定条件

元素	分析谱线 /nm	灯电流 /mA	狭缝宽度 /nm	燃气流量 /L·min <sup>-1</sup>	助燃气流量 /L·min <sup>-1</sup>
Zn	213.9	4	0.5	2.0	8
Cu	324.8	3	0.5	1.8	8
Fe	248.3	8	0.2	2.0	8
Co	240.7	6	0.2	2.2	8
Mn	279.5	5	0.4	1.9	8
Cr	357.9	5	0.5	2.6	8

### 2.3 样品微量元素含量测定

采用标准曲线法测定六味地黄丸药材中Zn, Cu, Fe, Co, Mn, Cr等6种微量元素的含量。测定结果见表4,5。

表4 六味地黄丸药材中微量元素的质量分数(RSD)(n=3)

药材	产地	Zn (RSD)	Cu (RSD)	Fe (RSD)	Co (RSD)	Mn (RSD)	Cr (RSD)
熟地黄	河南	12.23 (0.25%)	4.246 (3.9%)	887.5 (0.068%)	0.9080 (2.2%)	24.67 (1.9%)	2.031 (0.94%)
山茱萸	贵州	8.619 (0.10%)	3.079 (2.2%)	186.6 (0.59%)	1.107 (2.4%)	12.34 (2.0%)	0.5810 (3.0%)
山药	河南	4.087 (2.4%)	2.583 (4.6%)	27.99 (0.67%)	0.2210 (1.4%)	3.788 (0.34%)	0.7390 (0.95%)
泽泻	福建	33.57 (3.1%)	2.531 (4.2%)	29.08 (1.3%)	0.2150 (2.9%)	11.49 (2.4%)	0.7008 (2.6%)
牡丹皮	安徽	9.106 (1.8%)	5.244 (3.1%)	23.80 (2.2%)	0.2550 (1.8%)	3.059 (1.3%)	0.7700 (2.8%)
茯苓	贵州	5.802 (1.4%)	2.791 (2.6%)	28.79 (0.92%)	0.2360 (2.5%)	4.891 (1.1%)	0.02000 (3.5%)

表 5 六味地黄丸中药材微量元素含量(按配伍量计)

药材	质量/g	Zn	Cu	Fe	Co	Mn	Cr
熟地黄	160	1 957	679.4	$1.420 \times 10^5$	145.3	3 947	324.9
山茱萸	80	689.5	246.3	$1.493 \times 10^4$	88.56	987.2	46.48
山药	80	327.0	206.6	$2.239 \times 10^3$	17.68	303.0	59.12
泽泻	60	2 014	151.9	$1.744 \times 10^3$	12.90	689.4	42.05
牡丹皮	60	546.4	314.6	$1.428 \times 10^3$	15.30	183.5	46.20
茯苓	60	348.1	167.5	$1.727 \times 10^3$	14.16	293.5	1.200

2.4 因子分析表达式 采用因子分析方法<sup>[6]</sup>,将每个被测元素称为 1 个变量,本试验共 6 个变量  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$  分别代表 Zn, Cu, Fe, Co, Mn, Cr。每个变量可以分解为 2 个部分,即

$$X_i = X_{ia} + X_{ib} (i = 1, 2, \dots, 6)$$

在因子分析中,共性部分( $X_{ia}$ )可以认为是由  $m$  个相互独立的共性因子  $f_1, f_2, \dots, f_m$  的线性组合构成,将  $X_1, X_2, \dots, X_6$  标准化(即各变量减均值除以离差平方和的方根)后,得

$$\begin{cases} X_1 = a_{11}f_1 + a_{12}f_2 + \dots + a_{1m}f_m + v_1u_1 \\ X_2 = a_{21}f_1 + a_{22}f_2 + \dots + a_{2m}f_m + v_2u_2 \\ X_6 = a_{61}f_1 + a_{62}f_2 + \dots + a_{6m}f_m + v_6u_6 \end{cases}$$

式中  $a_{ij}$  表示第  $j$  个因子与第  $i$  个变量的相关系数,它表示第  $j$  个因子与第  $i$  个变量的关系密切程度。共性部分系数构成的矩阵称为因子负荷矩阵。负荷矩阵中,第  $j$  列的平方和称为第  $j$  个因子  $f_j$  的方差贡献,  $S_j$  越大,则该因子的相对重要性也越大。但因子负荷系数并不是唯一确定的,一般来说,为使分析的意义明确,对负荷矩阵进行正交最大方差旋转,这有利于对问题的解释。旋转次数取决于各公因子经最大方差正交旋转后的负荷系数中,是否出现绝对值相对较大的系数(一般考虑  $|a_{ij}| > 0.8000$ )。

$$\begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1m} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2m} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ a_{61} & a_{62} & \dots & a_{6m} \end{vmatrix}$$

$$\sum_{i=1}^6 a_{ij}^2 = S_j = 1, 2, \dots, m$$

用因子分析方法对方剂作出分析时,一般依照下列解释:

- ① 变量  $X_1, X_2, \dots, X_p$  代表不同种类的微量元素;
- ② 每个公因子代表着方剂中某一组成单元;本研究选定公因子时,一般考虑其累计贡献率在 80% 以上;
- ③ 特征值大小表示了各公因子(即方剂中各种功

效)作用的大小及相对重要性;④各公因子经最大方差正交旋转后的负荷系数中,只考虑绝对值相对较大的系数(一般考虑  $|a_{ij}| > 0.8000$ );⑤在负荷系数中,正号者表示该组成单元(因子)与微量元素指标(变量)呈正相关,负号表示该组单元与微量元素指标呈负相关。

2.5 因子分析结果 对六味地黄丸进行因子分析,计算初始因子,见表 6。

表 6 六味地黄丸初始因子

初始因子	累计贡献率/%	特征值
1	61.47	3.688 3
2	92.09	1.837 0
3	96.25	0.249 5
4	99.56	0.198 8
5	99.99	0.026 0
6	100.00	0.000 2

选定公因子为 2,并将因子旋转 3 次,所得表达式见表 7。

表 7 因子轴旋转 3 次后的表达式

指标/系数/因子	1	2
1	0.155 4	-0.965 1
2	-0.015 3	-0.960 8
3	0.956 3	-0.137 8
4	0.929 9	-0.039 9
5	0.795 4	-0.560 3
6	0.948 4	0.024 1

由表可知,因子 1 主要决定于所含较高含量 Fe, Cr, Co, Mn 元素(按系数由大到小排序)的药物的作用,将方中药物按 Fe, Cr, Co, Mn 的含量见表 8。

入选药物:熟地黄、山茱萸、山药。因子 1 与 Fe, Cr, Co, Mn 元素呈正相关。方中熟地黄、山茱萸、山药 Fe, Cr, Co, Mn 含量相对较高,划为一组,该组药物的作用可能与该组药物中存在相对较高含量的

表8 六味地黄丸中药物按 Fe,Cr,Co,Mn 的含量  $\mu\text{g}$ 

药材	Fe	Cr	Co	Mn
熟地黄	$1.420 \times 10^5$	324.9	145.3	3 947
山茱萸	$1.493 \times 10^4$	46.48	88.56	987.2
山药	$2.239 \times 10^3$	59.12	17.68	303.0
泽泻	$1.744 \times 10^3$	-	-	689.4
牡丹皮	-	46.20	15.30	-

Fe,Cr,Co,Mn 等微量元素的相互作用有关。

因子2主要决定于Zn,Cu元素指标药物的作用。去除划为第一组的药物,将方中剩余药物茯苓、牡丹皮、泽泻划为一组。该组药物的作用可能与其所含Zn,Cu元素的作用有关。

### 3 讨论

**3.1 微量元素指标的选择** 微量元素指标选择,系根据大量临床研究,选择与虚证密切相关的微量元素。研究发现,如果所选择的元素指标与阴虚证相关性较低,如Ni,因子分析结果不受该元素存在的影响,如果相关性较大的元素如Fe未被选择,因子分析的结果整体上难与中医药的基本理论及组方原则相一致。

**3.2 因子分析结果讨论** 根据中医理论,六味地黄丸组方,药物配伍具有2个特点<sup>[7-8]</sup>:①平补肝、肾、脾三阴而以补肾阴为主。方中重用熟地黄滋补肾阴;又用山茱萸养肝血,涩肾精;山药益脾阴而固肾。由因子分析可知,与该组药物相关的微量元素是Fe,Cr,Co,Mn,其中Fe,Cr,Mn是虚证的表症指标之一。临床观测发现,阴虚患者血清中Zn,Cr,Mn含量均低于正常人,而Fe的含量则高于正常人。Cr参与胰岛素的作用,作为葡萄糖耐量因子对尿量、血糖、尿糖具有一定抑制作用,高含量的Cr同时对Fe与脱运蛋白的结合起到一定调节作用;肾阴不足与Mn有关,中医所说的“元气之根”的“肾”是以Zn,Mn的功能为基础的,补肾药物中的微量元素作用无不与微量元素Zn,Mn有关<sup>[9-10]</sup>。Mn作为异柠檬酸脱氢酶、三磷酸腺苷激酶等多种酶的激活剂,参与糖类、脂类等的能量代谢。方中熟地黄、三茱萸、山药为三补,用量较重,药物中的微量元素对于调节体内Fe,Cr,Mn的平衡起到一定作用。中医理论认为“精气夺则虚”,“三补”与“三泻”结合,补中寓泻,用以补为主符合中医治病原则。②茯苓淡渗脾湿,牡丹皮清泄肝火,泽泻泄肾湿浊为三泻,与该组药物相关

的微量元素是Zn,Cu。虚证与微量元素关系研究表明,阴虚患者血清中Zn/Cu比例明显下降,Cu含量明显增高。Cu存在于酶的氧化代谢中,Zn参与核酸代谢及蛋白质的合成。有些酶表现为Zn或Cu依赖酶,体内Zn,Cu变化会改变酶的活性。血清中Cu增加可能是Cu在体内的利用发生了障碍<sup>[11]</sup>,茯苓、牡丹皮、泽泻药材中Zn/Cu比例较高,接近2:1,对于改善阴虚患者体内的Zn/Cu比例可能起到一定作用。

微量元素在体内不是单一的、直接的发挥作用的,它们必须与氨基酸、蛋白质或其他有机活性成分相结合,形成各种酶、激素或维生素以后,才能发挥生物学作用。微量元素彼此之间还存在置换、协同和拮抗作用。

因子分析的结果,揭示了六味地黄丸的2个组成结构——“三补”与“三泻”。将组成该方剂的六味药材按其微量元素的相关性进行分组,其结果与中医理论分组基本一致。按因子的重要性排序,熟地黄、山茱萸、山药的作用应大于茯苓、牡丹皮和泽泻。这与中医理论补中寓泻,以补为主的观点一致。因子分析还表明了两组药物的作用可能与某几种微量元素的协调作用相关。

#### [参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].2005:401.
- [2] 高衍裔,葛志荣.六味地黄丸微量元素的测定及其临床意义探讨[J].山东中医杂志,1984,18(4):46.
- [3] 单福永.中医虚证与微量元素的关系探讨[J].中国厂矿医学,2008,21(6):730.
- [4] 张凤瑞,常丽影,韩风先.虚证与微量元素研究[J].广东微量元素科学,1994,1(4):6.
- [5] 沈英华.中药微量元素与虚证的关系[J].中国误诊学杂志,2008,27(8):6793.
- [6] 陈峰.现代医学统计方法与Stata应用[M].北京:中国统计出版社,1999:146.
- [7] 王琦.伤寒论讲解[M].郑州:河南科技出版社,1988:420.
- [8] 江平安.中医方剂题解[M].南昌:江西科学技术出版社,1985:109.
- [9] 朱梅年.试论中医肾的物质基础——有关微量元素锌锰的探讨[J].中医杂志,1983,24(5):66.
- [10] 朱梅年,柴立.肾藏精与微量元素[J].微量元素,1986,1:31.
- [11] 白之娟,戴豪良,王佩芳,等.虚证病人血清中七种微量元素变化的观察[J].天津中医,1986,1:22.

[责任编辑 邹晓翠]