

# 泻心汤沉淀物在人工胃肠液中溶解情况的研究

任 谦, 李建荣, 张广平

(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

**摘要:**目的: 泻心汤在煎煮过程中产生的沉淀物在人工胃肠液中的溶解情况。方法: 采用 HPLC 测定不同时间沉淀物中黄芩苷和小檗碱的溶出率。结果: 分别经人工胃、肠液作用后, 沉淀物中黄芩苷和小檗碱的溶出率增加, 经人工胃液和肠液共同作用后, 其溶出率明显增加。其溶出率随在人工胃肠液中放置时间延长而增加。结论: 泻心汤在煎煮过程中产生的沉淀物能够在人工胃肠液中溶解, 释放出有效成分黄芩苷和小檗碱。

**关键词:** 泻心汤; 沉淀物; 人工胃肠液; 溶出率

**中图分类号:** R284.1   **文献标识码:** B   **文章编号:** 1005-9903(2005)02-0021-03

中药配伍在煎煮过程中药物的成分发生复杂的物理和化学变化。沉淀反应是中药配伍共煎时常见的变化。日本于 1978 年首次报道黄连配伍甘草、大黄时小檗碱等生物碱在煎剂中的含量大幅度下降<sup>[1]</sup>。随后, 国内学者也有许多相类似的报道<sup>[2]</sup>, 并进一步证实配伍沉淀物中含有大量现代研究认定的有效成分<sup>[3]</sup>。泻心汤始见于《金匱要略》, 方由大黄、黄连、黄芩等三味药组成, 具有泻火解毒, 清热燥湿,

除痞止血之功效。大黄蒽醌类和黄芩苷类与黄连中生物碱类成分在煎煮过程中能生成沉淀。沉淀物中主要成分是黄连中的黄连碱、小檗碱、表小檗碱、巴马亭、药根碱及黄芩中的黄芩苷、黄芩苷元等, 沉淀使煎液中有效成分的含量降低<sup>[3]</sup>。但中药配伍后发生沉淀反应, 其有效成分含量下降是否一定会降低药效? 沉淀物口服后可否在胃肠液作用下重新解离, 释放出其中的有效成分? 这些问题有待研究。本文采用溶出度测定法, 研究泻心汤在煎煮过程中产生的沉淀物在人工胃肠液中的溶出情况。

## 1 实验材料

**1.1 仪器** WATERS 600 型高效液相色谱仪, 996UV 检测器。

收稿日期: 2004-08-27

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项中药研究课题(No: 国中医药科 02-03zp57)

通讯作者: 任谦, Tel: (010) 84014128, E-mail: qianren123@163.com

## 1.2 药物与试剂

熟大黄购自同仁堂饮片厂, 生产批号 B30100362, 产地河北; 黄芩购自同仁堂饮片厂, 生产批号 B30100407, 产地四川; 黄连购自同仁堂饮片厂, 生产批号 B30100060, 产地四川。黄芩苷和小檗碱对照品均购于中国药品生物制品鉴定所。高纯水, 甲醇 G. R. 。

人工胃液(按中华人民共和国药典 2000 版配制): 量取稀盐酸 16.4mL 加水约 800, 加胃蛋白酶 10g 摇匀后加水稀释成 1000mL。

人工肠液(按中华人民共和国药典 2000 版配制): 取磷酸二氢钾 6.8g 加水 500mL 使溶解, 用 0.4% 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.8, 另取胰蛋白酶 10g 加水适量溶解, 将两液混合后加水稀释成 1000mL。

## 2 样品的制备

**2.1 泻心汤样品的制备** 按处方比例称取饮片 264g 加沸水煎煮 2 次, 过滤, 合并除去药渣, 将滤液水浴浓缩至 0.6g 饮片/mL, 静置, 离心得上清液及沉淀物。再按处方比例称取药物 264g 加沸水煎煮 2 次, 过滤, 合并除去药渣, 将滤液水浴浓缩, 即得煎液。煎液、沉淀和上清液分别真空干燥, 均得到固体粉末, 得量见表 1。

**2.2 沉淀药物溶出样品的制备** 按中华人民共和国药典 2000 版, 量取经脱气处理的水、人工胃液和人工肠液各 900mL 注入每个操作容器, 调节温度使其保持在 37℃±0.5℃。精密称取沉淀物 3 份, 每份 1.800g 分别投入三个容器中, 调整转速 100r/min, 在 0.5h、2h、4h 快速从容器中吸取样液 5mL, 同时加介质 5mL, 将样液 0.45μL 滤膜过滤, 测定其中黄芩苷和小檗碱的含量。将人工胃液中未溶解的沉淀物(所加的沉淀物的量保证 4h 仍有大量沉淀物未溶)离心后加入 900mL 人工肠液中同条件下测定其中黄芩苷和小檗碱的含量。以沉淀物种所含黄芩苷和小檗碱所含总量为 100%, 计算溶出的百分率。

## 3 分析方法

**3.1 色谱条件和样品测定** 小檗碱: ODS 色谱柱; 流动相: 甲醇-0.1mol/L 磷酸二氢钠(磷酸调 pH 值至 2.6)(30:70); 流速 1mL/min; 检测波长 345nm; 柱温: 30℃。黄芩苷: ODS 色谱柱; 流动相: 乙腈-水-磷酸(45:55:0.2); 流速 1mL/min; 检测波长 280nm; 柱温: 30℃。

取待测样品和对照品溶液分别进 10μL, 测定峰

面积, 计算黄芩苷和小檗碱含量。

**3.2 对照品溶液的制备** 精密称取黄芩苷, 加 75% 乙醇配制成每 mL 含 0.018mg 的对照品溶液。精密称取小檗碱, 加甲醇配制成每 mL 含 0.039mg 的对照品溶液。

**3.3 供试液的制备** 精密吸取煎液和上清液各 10mL, 加二甲基亚砷定容至 50mL, 再取 1mL 定容至 5mL, 过微孔滤膜即得。精密称取干燥样品 100mg, 加二甲基亚砷定容至 100mL, 再取 10mL 定容至 25mL, 过微孔滤膜即得。

**3.4 线性关系考察** 精密吸取黄芩苷对照品溶液(0.018mg/mL)和小檗碱对照品溶液(0.039mg/mL) 1、2、4、6、8、10μL 进样, 测定峰面积。以浓度对峰面积进行线性回归得回归方程: 黄芩苷  $Y = 624132.14X - 7612.44$ ,  $r = 0.99945$ ; 小檗碱  $Y = 701351.11X - 8002.16$ ,  $r = 0.99973$ 。

**3.5 精密度考察** 精密吸取黄芩苷对照品溶液重复进样 5 次, 每次 10μL, 所有峰面积 RSD% 为 2.5%。精密吸取小檗碱对照品溶液重复进样 5 次, 每次 10μL, 所有峰面积 RSD% 为 1.9%。

**3.6 稳定性实验** 取沉淀样品溶液, 在配制后 2、4、8、12、16h 进样, 测定黄芩苷峰面积, 其 RSD 为 2.0%。表明 24h 内稳定。取沉淀溶液, 在配制后 2、4、8、12、16h 进样, 测定小檗碱峰面积, 其 RSD 为 3.1%。表明 24h 内稳定。

**3.7 重复性实验** 取沉淀样品各 5 份分别测定, 黄芩苷含量平均值为 1.4%, 其 RSD 为 2.94%; 小檗碱含量平均值为 4.79%, 其 RSD 为 1.24%, 结果表明重复性良好。

**3.8 回收率实验** 取已知含量的同一份样品 5 份, 分别精密加入黄芩苷对照品, 和小檗碱对照品按供试品溶液的制法制备后测定。黄芩苷回收率平均值为 100.2%, 其 RSD 为 1.31%; 小檗碱含量平均值为 101.81%, 其 RSD 为 2.49%, 结果表明重现性良好。

## 4 结果

**4.1 煎液、沉淀和上清液样品的测定** 煎液的得量最高, 沉淀中有效成分的含量最高, 煎液的得量是上清液与沉淀的和。沉淀物中小檗碱和黄芩苷的量大于上清液(沉淀物中黄芩苷的量约是上清液的 2 倍, 沉淀物中小檗碱的量约是上清液的 3 倍), 沉淀物和上清液中小檗碱和黄芩苷的总量与煎液中相当, 结果见表 1。

表 1 煎液、上清液及沉淀物黄芩苷的含量测定

样品	煎液	上清液	沉淀
得量(g)	70.1	57.1	13.4
小檗碱含量(%)	1.43	0.64	4.79
小檗碱量(g)	1.00243	0.36544	0.64186
黄芩苷含量(%)	4.0	1.0	1.4
黄芩苷量(g)	2.804	0.571	1.876

4.2 泻心汤沉淀物溶出率的测定 沉淀物中黄芩苷在人工胃液、人工肠液和水中的溶出差异不大,但经人工胃、肠液共同作用后,其溶出率明显增加。其溶出率随在人工胃肠液中放置的时间延长而增加。沉淀物中小檗碱在人工胃液中的溶出量明显增加,在人工肠液的溶出率与水中相比增加不大,但经人

表 2 黄芩苷的溶出率(%)

溶解时间 (h)	溶出率(%)			
	水	人工胃液	人工肠液	经人工胃液作用后人工肠液
0.5	34.77	26.84	31.82	31.28
2	62.69	58.18	54.63	64.87
4	68.39	66.75	62.61	79.63

表 3 小檗碱的溶出率(%)

溶解时间 (h)	溶出率(%)			
	水	人工胃液	人工肠液	经人工胃液作用后人工肠液
0.5	10.44	31.32	20.88	41.76
2	20.88	41.75	20.88	52.19
4	20.88	52.19	20.88	62.63

工胃、肠液共同作用后,其小檗碱的溶出率明显提高。其溶出率随在人工胃肠液中放置时间延长而增加,见表 2 3。

## 5 讨论

供试样品制备时溶媒的选择对实验结果的影响较大。由于泻心汤沉淀物在甲醇和不同浓度乙醇中的溶解度较差,如以此为溶媒可能造成测定结果误差较大。我们在测定中采用二甲基亚砜为溶媒,可使沉淀物完全溶解,并且对测定结果无干扰。

黄芩苷和小檗碱等成分在水中溶解度较差,而且两类成分间相互作用更降低了它们在浓缩液中的溶解度,因此它们多转移到沉淀物中。人工胃、肠液的 pH 环境对黄芩苷和小檗碱的溶出率有一定影响,溶出率有一定的增加,并且随时间的延长,溶出量不断增加。泻心汤沉淀物中含有多种活性成分。该研究表明,泻心汤在煎煮过程中产生沉淀物中的黄芩苷类和小檗碱等有效成分可在人工胃肠道中重新解离出来,经体内吸收而发挥药效。该结果为进一步开展沉淀物的药理研究奠定了基础。研究提示,有泻心汤方的中成药在生产中应注意沉淀物不能轻易损失,使有效成分含量降低,以保证产品质量。

## 参考文献:

- [1] 野口卫. 汉方制剂の药剂学的品质评价に关すみ研究[J]. 生药学杂志, 1978, 32(2): 104.
- [2] 李忠. 《伤寒论》泻心汤煎剂中黄连素和黄芩甙含量变化的实验研究[J]. 中国中药杂志, 1989, 14(2): 24.
- [3] 乔梁. 黄连-黄芩药对煎煮液沉淀的分析[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(6): 352.