

肉桂与黄连不同配伍比例对交泰丸水煎剂中肉桂醛溶出率的影响

陈 广¹ 陆付耳^{2*} 董 慧² 黄召谊¹ 徐丽君² 邹 欣² 王开富²

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合科, 湖北省武汉市解放大道 1095 号, 430030;

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30801492)

* 通讯作者: felu@tjh.tjmu.edu.cn, (027)83663237

[摘要] 目的 探讨肉桂与黄连不同配伍比例对交泰丸中肉桂醛溶出率的影响。方法 采取水煎法制备肉桂煎剂、交泰丸复方煎剂 1(肉桂: 黄连=1: 2)、交泰丸复方煎剂 2(肉桂: 黄连=1: 4)、肉桂醛对照品储备液(0.2 μg/ml), 采用高效液相色谱法(HPLC)得到各样品的高效液相色谱图, 计算各样品肉桂醛溶出率。结果 以肉桂煎剂的肉桂醛溶出率为 100% 计算, 则交泰丸复方煎剂 1、交泰丸复方煎剂 2 的肉桂醛溶出率分别为 64.5%、47.3%。结论 交泰丸水煎剂中黄连对肉桂有效成分肉桂醛的溶出有抑制作用。

[关键词] 交泰丸; 肉桂醛; 溶出率; 肉桂; 黄连; 高效液相色谱

Effect of Rougui and Huanglian with Different Proportions on the Cinnamaldehyde Dissolution Rate in Decoction of Jiaotai Pill

CHEN Guang, LU Fuer, DONG Hui, HUANG Zhaoyi, XU Lijun, ZOU Xin, WANG Kaifu

(Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Hubei Province 430030)

ABSTRACT Objective To study the effect of Rougui (Cortex Cinnamomi) and Huanglian (Rhizoma Coptidis) with different proportions on the Cinnamaldehyde dissolution rate in Jiaotai Pill (Peaceful Interaction Pill). **Methods** The decoction method was used to prepare Rougui Decoction, No. 1 Jiaotai Pill Decoction (Rougui: Huanglian=1: 2), No. 2 Jiaotai Pill Decoction (Rougui: Huanglian=1: 4) and reference standard stock solution of Cinnamaldehyde (0.2 μg/ml). The high performance liquid chromatogram of each sample was obtained with high performance liquid chromatography (HPLC) and the Cinnamaldehyde dissolution rate was calculated. **Results** The Cinnamaldehyde dissolution rate in No. 1 Jiaotai Pill Decoction and No. 2 Jiaotai Pill Decoction was 64.5% and 47.3% respectively when taking the Cinnamaldehyde dissolution rate in Rougui Decoction as 100%. **Conclusion** In Decoction of Jiaotai Pill, Huanglian can inhibit the dissolution of the active ingredient Cinnamaldehyde in Rougui.

Keywords Jiaotai Pill; Cinnamaldehyde; dissolution rate; Rougui; Huanglian; high performance liquid chromatography

交泰丸出自明代韩懋《韩氏医通》, 由黄连、肉桂组成。方中黄连苦寒, 善于清心热, 泻心火, 为君药; 肉桂温热, 长于和心血, 补命火, 为臣药。二药相须为用, 寒热并用, 相辅相成, 有泻南补北、交通心肾之妙。主治水火不济, 心火偏亢之证, 善治怔忡不宁或夜寐不安, 口舌生疮。我们前期研究对交泰丸中药配方颗粒剂与传统汤剂中盐酸小檗碱的溶出率进行比较, 发现颗粒剂中盐酸小檗碱的相对溶出率高于传统汤剂^[1]。为了进一步探讨该方的配伍规律, 本研究采用高效液相色谱法(HPLC)观察了肉桂与黄连的不同配伍比例对交泰丸中肉桂的有效成分肉桂醛溶出率的影响。

1 材料

1.1 实验药品

交泰丸由黄连、肉桂组成, 药材均购于湖北省中

药材有限公司(黄连产地: 四川; 肉桂产地: 云南), 并由华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部鉴定。中药及复方制备: ①肉桂煎剂, 取肉桂 45 g, 加 10 倍量体积水煎煮 2 次, 第 1 次约 2 h, 第 2 次 1 h, 煎煮过程用挥发油提取器提取挥发油, 浓缩水煎液, 合并挥发油至 225 g, 置 4℃ 冰箱备用。②交泰丸复方煎剂 1(肉桂: 黄连=1: 2), 取肉桂 45 g, 黄连 90 g, 加 10 倍量体积水煎煮 2 次, 第一次约 2 h, 第二次 1 h, 煎煮过程用挥发油提取器提取挥发油, 浓缩水煎液, 合并挥发油至 450 g, 置 4℃ 冰箱备用。③交泰丸复方煎剂 2(肉桂: 黄连=1: 4), 取肉桂 45 g, 黄连 180 g, 同交泰丸复方煎剂 1 法提取, 得煎剂 450 g, 置 4℃ 冰箱备用。准确称取上述提取的药液(肉桂煎剂提取物 2.5 g, 交泰丸复方煎剂 1 提取物 5 g, 交泰丸复方煎剂 2 提取物 5 g)分别置于具塞

锥形瓶中,精密加入甲醇 25 ml, 密塞, 称定重量, 超声提取 30 min, 放冷, 再称定重量, 用甲醇补足减失的重量, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取过滤液作为供试品溶液。肉桂醛对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 111710-200513) 0.5 mg, 置于 25 ml 容量瓶中, 加入甲醇至刻度, 摇匀后吸取 0.25 ml 转至另一 25 ml 容量瓶, 加入甲醇定容, 摇匀, 即得肉桂醛对照品储备液(0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。

1.2 实验试剂及仪器

水为去离子双蒸水。乙腈(批号: 20080504)、甲醇(批号: 20080423)均为色谱纯, 四氢呋喃(批号: 20080515)为分析纯, 均为天津市科密欧化学试剂有限公司产品。美国 Waters 公司 HPLC 系统(600 泵; 2487 检测器; 717 自动进样器; Empower 工作站)。

2 方法与结果

2.1 HPLC 检测

色谱条件: 色谱柱: XTerra(r) RP18(4.6 mm $\times$ 250 mm, 5 μm); 流动相: 水-乙腈-甲醇-四氢呋喃 = 55 : 15 : 25 : 5; 检测波长: 290 nm; 温度: 22 $^{\circ}\text{C}$; 流速 0.5 ml/min; 进样量: 10 μl 。在上述试验条件下得到的对照品及样品的高效液相色谱图见图 1。样品中肉桂醛的色谱峰的保留时间约为 19.73 min, 与相邻色谱峰达到基线分离。

2.2 标准曲线考察

分别准确吸取肉桂醛对照品储备液 10、20、30、40、50 μl , 置于 1 ml EP 管中, 加入甲醇适量至总体积为 1 ml, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 分别精密吸取滤液进样, 进样量为 10 μl , 连续进样 3 次, 计算峰面积的平均值, 以峰面积平均值(Y)对肉桂醛质量浓度(X)进行线性回归, 得回归方程 $Y = 118531117.5X + 5547.235$ ($r = 0.9995$)。结果表明, 当肉桂醛质量浓度在 0.002 ~ 0.010 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时,

峰面积与质量浓度成线性关系, 结果见表 1。

表 1 肉桂醛的标准曲线结果

质量浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0.002	0.004	0.006	0.008	0.01
峰面积 (mAU $\times$ min)	248323.7	488951.3	703415.0	929738.5	1213241.0

2.3 精密度试验

取测定标准曲线用 3 个浓度的样品分别在日内和日间重复测定($n=5$), 计算方法的精密度^[2], 结果见表 2。由表中数据可见, 日内、日间相对标准差(RSD)均小于 2%, 精密度符合要求(注: RSD, 即统计学中的变异系数, $\text{RSD} = \text{标准差} / \text{均值} \times 100\%$)。

表 2 样品中肉桂醛测定的精密度结果

质量浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	日内		日间	
	测得值 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	RSD(%)	测得值 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	RSD(%)
0.002	0.00192	0.96	0.00189	1.05
0.006	0.00630	0.73	0.00596	1.14
0.010	0.00985	1.01	0.00962	1.22

2.4 重复性试验^[3]

选择交泰丸复方煎剂 1, 制备成供试品溶液 6 份, 分别吸取供试品溶液 10 μl , 注入液相色谱仪, 按 2.1 色谱条件检测, 测定峰面积, 结果 $\text{RSD} = 1.29\%$ ($n=6$), 说明该方法重复性良好。

2.5 稳定性试验

选择交泰丸复方煎剂 1, 制备供试品溶液, 于室温(20 ~ 25 $^{\circ}\text{C}$)下放置, 在不同时间段(0、1、2、4、8、12、24 h)内进样, 每次进样 10 μl , 按同一色谱条件测定肉桂醛的峰面积, 其峰面积的 RSD 为 1.55% ($n=7$)。结果表明, 供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.6 加样回收率试验

精密称取已知含量的交泰丸复方煎剂 1 1.0 ml, 共 3 份, 置具塞锥形瓶中, 准确加入浓度为

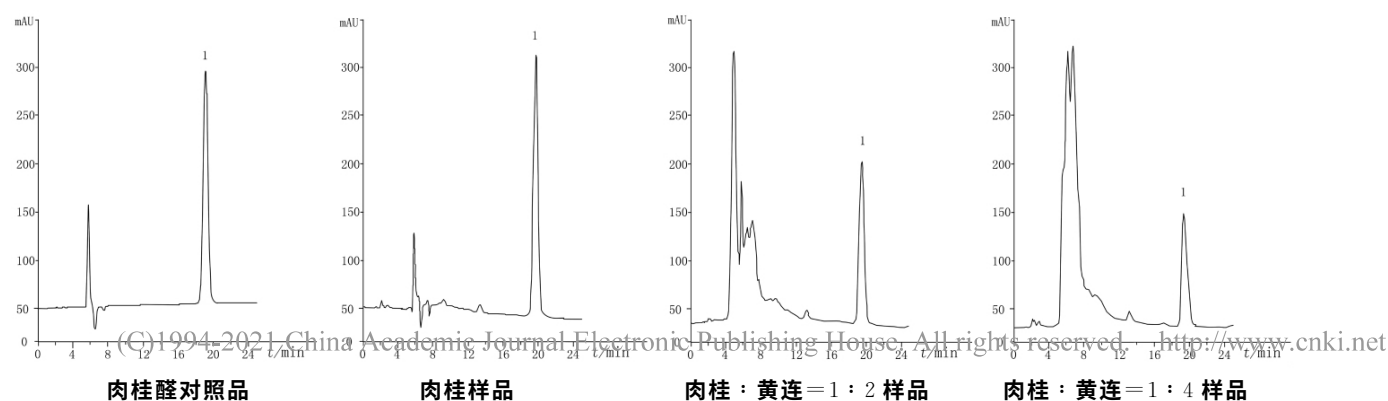


图 1 HPLC 色谱图

0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的肉桂醛对照品储备液 2、5、10 ml, 摇匀, 按 1.1 方法制备后进样, 在上述色谱条件下测定, 记录峰面积, 外标法计算测得量, 以加入量和测得量计算回收率, 结果见表 3。

表 3 样品中肉桂醛的加样回收率

加入量(μg)	测得值(μg)	回收率(% $x \pm s$)	RSD(%)
0.4	0.388	97.00 $\pm$ 1.01	1.04
1.0	0.984	98.40 $\pm$ 1.20	1.22
2.0	1.948	97.40 $\pm$ 0.87	0.90

2.7 各样品中肉桂醛溶出率结果

精密吸取经过处理的供试品溶液 50 μl , 按上述色谱条件进样测定, 记录色谱图, 按外标法以峰面积计算, 即得各个样品的含量。计算肉桂煎剂、交泰丸复方煎剂 1、交泰丸复方煎剂 2 的肉桂醛溶出率, 以肉桂煎剂的肉桂醛溶出率为 100% 计算, 则交泰丸复方煎剂 1、交泰丸复方煎剂 2 的肉桂醛溶出率分别为 64.5%、47.3%。测定结果见表 4。

表 4 样品中肉桂醛含量测定

样品	总生药量(g)	样品中肉桂量(g)	肉桂醛含量(RSD) [$\mu\text{g}/\text{g}(\%)$]	肉桂醛的溶出率(%)
肉桂煎剂	0.5	0.5	2.904(1.24)	1.452
交泰丸复方煎剂 1	1.5	0.5	0.937(1.13)	0.937
交泰丸复方煎剂 2	2.5	0.5	0.687(1.59)	0.687

3 讨论

肉桂中含有丰富的挥发油, 而肉桂醛是肉桂挥发油的主要成分。药理学研究证实^[4], 肉桂醛具有解热、扩张皮肤血管、促进血液循环、解表、发散(汗)、镇痛、抗真菌、抗肿瘤等作用, 且毒副作用低。《中华人民共和国药典》2005 版亦把肉桂醛作为控制桂枝及肉桂药材的质量指标^[5], 因此, 本实验研究以肉桂醛的含量变化作为考察的指标。

本实验中交泰丸为水煎剂, 考虑到肉桂醛容易挥发, 因此, 制备工艺是将黄连与肉桂分别粉碎成细粉, 在制备供试品溶液时, 本研究采取挥发油提取器提取挥发油, 再将挥发油与水煎液合并, 以保证不损失挥发性成分进行测定研究配伍前后的肉桂醛含量变化。黄连与肉桂配伍后, 肉桂中肉桂醛的含量明显下降, 这与文献报道的用其他方法检测的结果一致^[6]。按肉桂单煎剂中肉桂醛的溶出率为 100% 计算, 交泰丸复方煎剂 1(肉桂: 黄连=1: 2)、交泰丸复方煎剂 2(肉桂: 黄连=1: 4)的肉桂醛溶出率分别为 64.5%、47.3%, 表明在不同的配伍比例中, 黄

连比例越高, 肉桂中肉桂醛的含量降低越大。有文献指出, 这可能与黄连中的生物碱与肉桂中的酚酸类成分配伍后大量沉淀的产生有关^[5]。

因此, 我们不难推测交泰丸以水煎服, 则会出现肉桂的主要成分如肉桂醛溶出更少, 该方“引火归源”之功将大大降低。事实上, 古代医家在长期的临床实践中, 早已认识交泰丸剂型的精妙, 如清代王士雄在《四科简要方·安神》中明确指出: “生川连五钱, 肉桂心五分, 研细, 白蜜丸, 空心淡盐汤下, 治心肾不交, 怔忡无寐, 名交泰丸”。现代交泰丸的制作也是将黄连、肉桂以一定比例配伍, 研细, 白蜜为丸, 不作汤剂, 这有效的避免了煎煮时黄连对肉桂的影响, 和高温下肉桂的主要成分肉桂醛的挥发, 充分发挥交泰丸交通心肾之功。本研究从中药配伍后化学成分变化的角度证实了交泰丸剂型的科学性, 为临床用药提供参考。而且该方法简单、准确, 重现性好。

参考文献

- [1] 黄召谊, 陆付耳, 董慧, 等. 交泰丸中药配方颗粒剂与传统汤剂中盐酸小檗碱溶出率的比较[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(20): 1661-1664.
- [2] 冯慧萍, 黄超伦, 张兰桐, 等. 桂皮酸的药代动力学和生物利用度研究[J]. 中国药科大学学报, 2004, 35(4): 328-330.
- [3] 李晓妮, 葛新, 李青山. 高效液相色谱法测定祖师麻风湿膏中桂皮醛的含量[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(9): 1559-1561.
- [4] 黄敬群, 王四旺. 桂皮醛药理研究进展[J]. 中国新医药, 2004, 3(9): 61-63.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(第一部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 186.
- [6] 徐艳春, 魏璐雪, 王亚丽. 气相色谱法测定黄连配伍肉桂前后桂皮醛的含量[J]. 药物分析杂志, 2002, 22(1): 11-14.

(收稿日期: 2012-09-24; 修回日期: 2013-01-15)

[编辑: 邓 媛]

欢迎邮购《中医杂志》

2000 年 2-12 期, 每册 5.80 元, 合订本 85 元; 2001 年 2-12 期, 每册 6.50 元, 合订本 95 元; 2002 年 1-12 期, 每册 6.80 元; 2003 年 1-12 期, 每册 6.80 元, 合订本 105 元; 2004 年 1、2 期, 4-12 期, 每册 6.80 元, 合订本 115 元; 2005 年 1-7、9、11、12 期, 每册 6.80 元, 合订本 125 元; 2006 年 1-12 期, 每册 7.30 元, 合订本 135 元; 2007 年 2-12 期, 每册 8.80 元; 2008 年 2-12 期, 每册 9.80 元; 2009、2010 年每册 9.80 元。2007-2010 年合订本每年 140 元。2011 年(半月刊), 每册 9.80 元(缺 5、6 期), 2011 年合订本(每季度 1 本, 共 4 本) 280 元, 2012 年合订本(每季度 1 本, 共 4 本) 280 元。《中医杂志》2006-2009 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部, 邮编: 100700, 电话: (010) 64014411-3036。