

# 藜芦混碱与芍药苷配伍引起的化学反应研究

潘浪胜<sup>1,2</sup>, 吕秀阳<sup>1</sup>, 吴平东<sup>1</sup> (1. 浙江大学材料与化工学院制药工程研究所, 浙江 杭州 310027; 2. 湘潭大学化工学院, 湖南 湘潭 411105)

**摘要:**目的 研究藜芦混碱与芍药苷配伍引起的化学反应。方法 藜芦混碱与芍药苷单独和按不同比例配伍, 在 70℃ 下加热 4.5 h。在优化的 RP-HPLC 条件下进行分析, 比较色谱指纹图谱, 考察组分相对峰面积变化和配伍比例之间的关系。结果 配伍后 veratridine 和芍药苷的相对峰面积下降; 检出 4 个新色谱峰。结论 藜芦混碱与芍药苷配伍引起了化学反应。

**关键词:**藜芦混碱; 芍药苷; 药对; 配伍; 化学反应

中图分类号: R283; R284 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)07-0613-03

## Studies on the chemical reactions during the combination of veratrine with paeonflorin

PAN Lang-sheng<sup>1,2</sup>, LU Xiu-yang<sup>1</sup>, WU Ping-dong<sup>1</sup> (1. Institute of Pharmaceutical Engineering, College of Materials Science and Chemical Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China; 2. College of Chemical Engineering, Xiangtan University, Xiangtan 411105, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the chemical reactions during the combination of veratrine with paeonflorin. **METHOD** Different proportions of veratrine and paeonflorin were combined and heated for 4.5 h at 70°C. The solutions were analyzed by RP-HPLC and the fingerprints were compared. Finally, the variation of relative peak area of main chemical constituents at different proportions was examined. **RESULTS** After combination, the relative peak area of veratridine and paeonflorin declined and four new peaks had been detected. **CONCLUSION** The results showed that chemical reactions occurred during the combination of veratrine with paeonflorin.

**KEY WORDS:** veratrine; paeonflorin; couple of Traditional Chinese Medicine; combination; chemical reactions

中药复方是中医临床防病治病的主要形式。从药效物质基础出发开展对中药复方科学性和合理性的研究, 有利于开发和创制中国特色新药。另一方面, 中药配伍过程中是否发生化学反应的争议由来已久。由于药材中的化学成分过于复杂, 直接研究药材配伍过程中的化学反应难度很大。为了搞清上述争议, 本文提出了一个研究中药配伍过程中是否发生化学反应的新思路, 即先从单味药材中提取不同的组分或大类化合物, 然后对不同组分或大类化合物进行配伍研究。

藜芦-赤芍药对属于中药十八反的内容, 是著名的配伍禁忌, 但在古方中二者合用的例子也不难找到。据报道, 在 486 对反药配伍的组方中, 有 10 个组方是含藜芦与赤芍的<sup>[1]</sup>, 近代医家在 22542 个病例中, 所用组方含藜芦与赤芍的也有 290 个<sup>[2]</sup>。近年来, 有不少关于藜芦-赤芍配伍的动物实验研究报告, 但由于药物制备方法、给药途径、使用动物品种各有不同, 其结果也大相径庭<sup>[3-4]</sup>。藜芦与赤芍反与不反, 一直存在争议。从化学的角度来看, 藜芦-赤芍药对配伍的禁忌很可能是配伍引起的化学反应所致。藜芦和赤芍的主要药效组分分别为藜芦生物碱和芍药苷。本文以藜芦-赤

芍药对为例, 根据作者提出的研究中药配伍过程中是否发生化学反应的新思路, 通过研究藜芦生物碱和芍药苷的配伍, 从化学的角度来阐明配伍禁忌的根源, 为中医药理论提供现代科学依据。

### 1 材料与仪器

藜芦混碱 (Veratrine-mixture of alkaloids, The British Drug Houses Ltd), 藜芦定 (Veratridine, Sigma 公司), 西伐丁 (Cevadine, Sigma 公司), 芍药苷对照品 (中国药品生物制品检定所)。

甲醇 (色谱纯, 德国 Merck 公司), 苯甲酸 (分析纯, 上海化学试剂公司), 乙酸铵 (分析纯, 上海化学试剂公司), 水为超纯水。

Agilent1100 型高效液相色谱仪, 配四元梯度泵、在线脱气机、自动进样器、柱温箱、UV 检测器。

### 2 实验方法

#### 2.1 色谱条件

色谱柱: Diamonsil C<sub>18</sub> 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm, 迪马公司); 流动相: A 相为甲醇, B 相为水, C 相为 0.1M 乙酸铵; 采用线性梯度洗脱程序: 0 min, 40% A, 50% B, 10% C; 6 min,

基金项目: 浙江省中医药科研基金研究计划项目 (2005C188)

作者简介: 潘浪胜 (1972-), 男, 江西丰城人, 博士, 研究方向主要为天然药物的提取、分离、结构鉴定、含量测定和中药配伍。

通讯作者: 吕秀阳, 男, 研究员, 博士生导师, Tel: (0571) 87952683 E-mail: luxiuyang@zju.edu.cn

40% A, 50% B, 10% C; 10 min, 60% A, 30% B, 10% C; 30 min, 60% A, 30% B, 10% C; 柱温: 30 °C; 流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 检测波长: 220 nm; 进样量: 10 μL。

## 2.2 样品溶液制备

### 2.2.1 藜芦混碱和芍药苷样品的制备

藜芦混碱(Veratrine)是一种主要含有 veratridine 和 cevadine 等生物碱的混合物, veratridine 的含量为 33.6%。配伍用芍药苷自制, 系赤芍提取物经石油醚、乙酸乙酯、正丁醇依次萃取, 正丁醇萃取物经多次硅胶柱层析制得, 含量 99.5%。

### 2.2.2 供试品样品的制备

由于藜芦混碱和芍药苷在水中的溶解度很小, 所以配成乙醇溶液。藜芦混碱配成 6.08 mg·mL<sup>-1</sup> 乙醇溶液, 芍药苷配成 6.51 mg·mL<sup>-1</sup> 乙醇溶液。藜芦混碱和芍药苷溶液分别按 12:0, 9:3, 8:4, 6:6, 4:8, 3:9, 0:12 配伍(体积比, 总体积相同), 配伍后的样品密封于样品瓶中于 70 °C 下恒温加热 4.5 h。HPLC 分析前用 0.45 μm 微孔滤膜过滤。

## 3 实验结果

图 1 是芍药苷、藜芦混碱、藜芦混碱和芍药苷(6:6)配伍前后样品的色谱指纹图谱, 经与对照品对照, 色谱图中 2、6、8 号组分分别为芍药苷、veratridine、cevadine。比较 A、B 色谱图, 芍药苷加热后产生了一个微小的新峰 1, 峰 1 的保留时间和相同分析条件下苯甲酸的保留时间一致, 可能为苯甲酸; 比较 C、D 色谱图, 藜芦混碱加热前后指纹图谱完全一样, 未见新峰产生; 比较 A、B、C、D、E 色谱图, 藜芦混碱和芍药苷配伍后产生了 4 个新化合物, 其中 1 为芍药苷自身分解产生, 3、5、7 由配伍引起的化学反应产生。

表 1 列出了组分相对峰面积与配伍比例间的变化关系, 其中相对峰面积为一比值, 对于 2、4、6、8 号峰, 相对峰面积为各配伍样品加热后的峰面积除以加热前所对应的峰面积; 对于 1、3、5、7 号峰, 相对峰面积为各配伍样品加热后的峰面积除以 9:3 配伍加热后样品对应的峰面积。

表 1 主要组分的相对峰面积与不同配伍比例之间的变化关系

Tab 1 Variation of relative peak area of main chemical constituents at different proportions after heated for 4.5 h at 70 °C

peak no.	compounds	tR/min	12:0	9:3	8:4	6:6	4:8	3:9	0:12
1	unknown	4.3	0	1	1.636	3.745	5.731	6.419	0.454
2	paeoniflorin	7.4	0	0.945	0.903	0.797	0.712	0.698	0.993
3	unknown	13.3	0	1	2.923	9.365	18.964	19.960	0
4	unknown	15.9	0.980	0.951	0.996	0.837	0.931	0.946	0
5	unknown	16.5	0	1	1.789	1.836	1.895	1.948	0
6	veratridine	19.0	0.988	0.994	0.982	0.957	0.949	0.924	0
7	unknown	20.0	0	1	2.570	8.871	19.434	24.268	0
8	cevadine	22.7	0.998	1.009	1.012	1.006	0.996	1.031	0

从表 1 可以看出, 配伍后芍药苷的含量显著下降, 降低的程度随配伍比例中藜芦混碱含量的增加而减少; 对于 veratridine, 配伍后其含量略有下降; 对于 cevadine, 配伍后其含量基本不变。新产生的化合物 1、3、7 的量随配伍比例中芍药苷量的增加而显著上升; 新产生的化合物 5 的量随配伍比例中芍药苷量的增加略有增加。另外, 芍药苷加热后会发生分解, 但分解率只有 0.7%, 藜芦混碱和芍药苷 3:9 配伍加热后, 芍药苷的含量的下降可高达 30.2%, 结合新峰的产生可以推断: 除了芍药苷自身的分解外, 部分芍药苷可能与藜芦

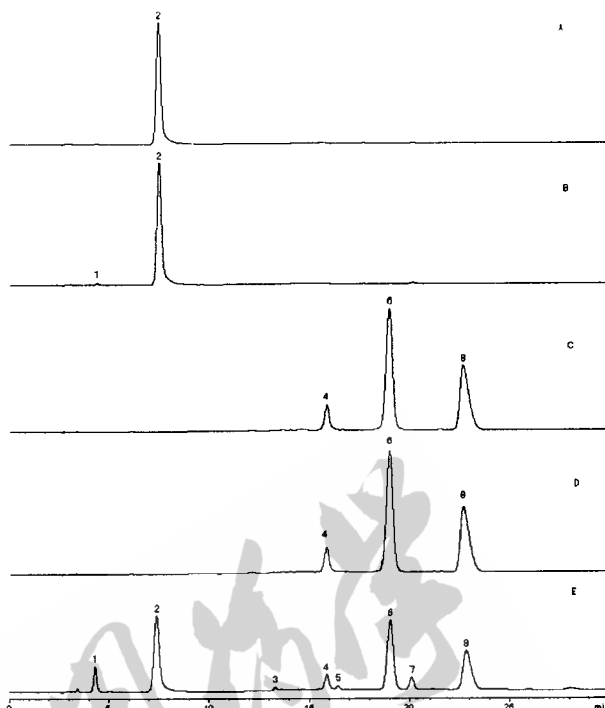


图 1 芍药苷、藜芦混碱以及藜芦混碱与芍药苷(6:6)配伍前后样品的色谱指纹图谱

Fig 1 Fingerprints of veratrine, paeoniflorin, veratrine and paeoniflorin(6:6) before and after combination

(2. 芍药苷; 6. 藜芦定; 8. 西伐丁) A. 未加热前的芍药苷样品 B. 加热后的芍药苷样品 C. 未加热前的藜芦混碱样品 D. 加热后的藜芦混碱样品 E. 芍药苷与藜芦混碱 6:6 配伍后经 70 °C 下恒温加热 4.5 h 后的样品

(2. Paeoniflorin; 6. Veratridine; 8. Cevadine) A. paeoniflorin before combination; B. paeoniflorin after heated for 4.5 h at 70 °C; C. veratrine before combination; D. veratrine after heated for 4.5 h at 70 °C; E. veratrine and paeoniflorin(6:6) after heated for 4.5 h at 70 °C

混碱中某些成分发生了化学反应。

## 4 讨论

以藜芦-赤芍药对为例, 对藜芦混碱和芍药苷配伍引起的化学反应进行了研究。结果表明, 藜芦混碱和芍药苷配伍引起了化学反应, 反应使芍药苷含量降低。检出了 4 个新色谱峰, 新色谱峰的定性工作正在进行中。本文的研究工作从化学的角度对中药十八反中藜芦反赤芍的观点提供了一定的科学依据。

## 参考文献

- [1] 刘源,高晓山. 中药十八反研究[C]. 北京:北京中医古籍出版社,1991:48.
- [2] 刘源,高晓山. 中药十八反研究[C]. 北京:北京中医古籍出版社,1991:33.

[3] 段育华,李居林,莱明. 中药十八反研究[C]. 北京:北京中医古籍出版社,1991:297.

[4] 关天增,潘先琼,常洪志,等. “诸参辛芍叛藜芦”之实验研究[J]. 河南中医,1993,13(5):204.

收稿日期:2005-04-30