

表 5 不同延胡索样品及阳性药对小鼠热水缩尾实验中的痛阈提高率

Tab 5 Analgesic ratio of different *Corydalis yanhusuo* samples and positive drugs by tail-immersion test

组 别	痛阈提高率/%			
	30 min	60 min	90 min	120 min
样品 1	11.03	33.20	27.34	30.64
样品 2	3.38	13.15	10.50	13.40
样品 3	4.89	12.63	8.49	13.26
阳性对照组	15.91	24.74	47.34	29.71

表 4 与表 5 结果表明, 与生理盐水组相比, 阳性对照组在给药 30 min 后具有显著提高小鼠疼痛痛阈的时间, 3 种炮制延胡索给药组给药 60 min 以后也均具有提高小鼠疼痛痛阈的时间。给药 120 min 后, 样品 1、样品 2 和阳性组仍具有显著提高小鼠疼痛痛阈的时间。样品 3 在给药后 30, 60, 90, 120 min 痛阈值有所延长, 其中只有在给药 60 min 痛阈延长有显著性差异, 其他 3 个时间点与生理盐水组比较差异不具有统计学意义 ($P>0.05$)。表 5 的结果表明, 3 种炮制延胡索给药组和阳性组都能提高小鼠疼痛的痛阈时间, 尤其是样品 1 在给药 60 min 后痛阈提高百分率分别为 33.20%, 27.34%, 30.64%, 其中 60 min 和 120 min 的痛阈提高率还高于阳性组。数据表明延胡索加工炮制一体化样品的痛阈提高率均高于传统炮制延胡索样品, 说明延胡索加工炮制一体化样品延胡索优于传统炮制的加工方法。

3 讨论

将延胡索的产地加工与炮制结合起来的一体化加工技术, 不仅能提高延胡索药材的质量, 减少药材中有效成分的流失, 使其质量稳定, 品质得到了保证。从延胡索乙素检测结果看, 加工炮制一体化延胡索的延胡索乙素含量远高于传统炮制延胡索; 且扭体法、热板法、热水缩尾法都证实了加工炮制一体化延胡索与传统醋制均有镇痛作用, 加工炮制一体化延胡索的镇痛作用比传统醋制延胡索的镇痛作用更强。说明延胡索加工炮制一体化技术较优, 该技术同时也为中药生产企业减少了能源的消耗, 提高其生产效率, 增加产业效益。本研究试验为延胡索的加工炮制一体化提供科学依据。

REFERENCES

[1] Ch.P(2010)Vol I (中国药典 2010 年版.一部) [S]. 2010: 130.
[2] HUANG J Y, FANG M, LI Y J, et al. Analgesic effect of *Corydalis yanhusuo* in a rat model of trigeminal neuropathic pain [J]. J Southern Med Univ(南方医科大学学报), 2010, 30(9): 2161-2164.
[3] SUN Y M, YU X P, XU J Z, et al. Study on the original procesing techonology in production place of *Corydalis Rhizome* [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(10): 923-926.
[4] XU S Y, BIAN R L, CHEN X. The Pharmacological Experimental Methods(药理实验方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001: 882-888.

收稿日期: 2012-11-09

花期对益母草药材中盐酸水苏碱和盐酸益母草碱含量的影响

黄健(浙江省新昌县人民医院, 浙江 新昌 312500)

摘要: 目的 研究开花对益母草药材中盐酸水苏碱和盐酸益母草碱含量的影响。方法 在同一地区不同时期采收益母草药材样品, 按照药典方法对其中的盐酸水苏碱和盐酸益母草碱含量进行测定, 纵向比较。结果 开花过程中益母草药材中盐酸水苏碱及盐酸益母草碱的含量不断降低。结论 开花对益母草药材中盐酸水苏碱及益母草碱含量影响较大, 花后期因益母草碱不达标不建议使用。

关键词: 益母草; 盐酸水苏碱; 盐酸益母草碱; 药材质量

中图分类号: R284.1; R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)10-1077-05

Impact of the Flowering on the Content of Stachydrine Hydrochloride and Leonurine Hydrochloride in Leonuri Herba

HUANG Jian(Xinchang People's Hospital, Xinchang 312500, China)

作者简介: 黄健, 女, 主管中药师 Tel: (0575)86022082 E-mail: 2213726815@qq.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the impact of the flowering on the content of stachydrine hydrochloride and leonurine hydrochloride in Leonuri Herba. **METHODS** The samples of Leonuri Herba were harvested in different harvest period in Xinjiang province. The content of stachydrine hydrochloride and leonurine hydrochloride in Leonuri Herba was determined according to pharmacopoeia methods. **RESULTS** In the flowering period, the content of stachydrine hydrochloride and leonurine hydrochloride kept decreasing. **CONCLUSION** Flowering had a great impact on the content of stachydrine hydrochloride and leonurine hydrochloride in Leonuri Herba, thus in the end of flowering period, Leonuri Herba can't be used as medicine.

KEY WORDS: Leonuri Herba; stachydrine hydrochloride; leonurine hydrochloride; quality of medicine

益母草为唇形科植物益母草 *Leonurus japonicus* Houtt.的新鲜或干燥地上部分。鲜品春季幼苗期至初夏花前期采割;干品夏季茎叶茂盛、花未开或初开时采割,晒干,或切段晒干^[1]。益母草的药用有效成分是生物碱,现已知有水苏碱、益母草碱等多种生物碱^[2]。水苏碱是中药益母草中的主要有效成分之一,具有多方面的生理活性:能提高冠状动脉和心肌营养性血流量、减少心肌细胞坏死、降低血管阻力、改善微循环,减慢心率、减少心输出量等作用^[3];能抑制乳腺癌和子宫肌腺病的发生^[4];具有祛痰、镇咳、松弛支气管平滑肌的作用^[5]。益母草碱能够抑制血小板的聚集,防止血栓形成。笔者对不同生长期益母草中水苏碱和益母草碱进行含量测定,纵向比较其含量变化,论证药典中益母草的采收期是否合理。

1 材料

1.1 仪器

岛津 LC-15C 高效液相色谱仪(日本岛津);Alltech 3300 ELAD 蒸发光检测器(美国奥泰科技有限公司);BT125D 电子天平(塞多利斯科学仪器北京有限公司);AL104 电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司)。

1.2 对照品

盐酸水苏碱(中国药品生物制品检定所,批号:110712-201111,含量:99.60%,使用前五氧化二磷减压干燥 12 h);盐酸益母草碱(中国药品生物制品检定所,批号:110736-201111,含量:99.60%,使用前五氧化二磷减压干燥 12 h)。

1.3 样品

本试验所用益母草样品均为笔者在不同时期采自浙江省新昌县同一群落。经陈宗良副主任中药师鉴定为唇形科植物益母草 *Leonurus japonicas* Houtt.的地上部分。样品 1:2012 年 4 月 1 日采收干燥,此时益母草生长较旺盛期,习称童子益母草;样品 2:2012 年 5 月 6 日采收干燥,此时益母草处于花前期,花苞小部分形成;样品 3:2012

年 6 月 1 日采收干燥,此时益母草处于花中期,花部分开发;样品 4:2012 年 7 月 10 日采收干燥,此时益母草处于花后期,花全部凋谢。

2 方法与结果

2.1 盐酸水苏碱的含量测定^[6-7]

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Venusil 100A C₁₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);蒸发光散射检测器(空气流速:1.6 L·min⁻¹,漂移管温度:48.0 °C);流动相:乙腈-0.2%冰醋酸溶液(80:20);流速:1.0 mL·min⁻¹;理论板数按盐酸水苏碱峰计算应≥6 000。

2.1.2 对照品溶液的制备 取盐酸水苏碱对照品 10.39 mg,置 25 mL 量瓶中,加 70%乙醇溶液至刻度,摇匀,制成每 1 mL 含 0.413 9 mg 的溶液,即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 取本品 1 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入 70%乙醇溶液 25 mL,称定重量,加热回流 2 h,放冷,再称定重量,用 70%乙醇溶液补足减失的重量,摇匀,滤过,取滤液,即得。

2.1.4 线性范围 精密吸取对照品溶液 5, 10, 15, 20, 25 μL 分别注入高效液相色谱仪,按“2.1.1”项下色谱条件测定,以进样量的对数为横坐标,峰面积对数为纵坐标,进行线性回归,得回归线方程 $Y=1.6584X-5.4015$, $r=0.9965$ 。表明进样量在 2.07~10.35 μg 内线性关系良好。

2.1.5 仪器精密度试验 精密吸取对照品溶液 10 μL,按“2.1.1”项下色谱条件测定,重复进样 5 次,结果盐酸水苏碱峰面积 RSD 为 0.8%,表明仪器精密度良好。

2.1.6 稳定性试验 取上述供试品溶液,在 0, 3, 6, 12, 15 h 分别进样 10 μL 进行测定,结果盐酸水苏碱峰面积 RSD 为 1.3%,表明该方法 15 h 内稳定性良好。

2.1.7 重复性试验 取同一采收时期样品 5 份,按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件测定,结果 RSD 为 1.0%,表明该方法重复性良好。

2.1.8 回收率试验 精密称取益母草样品(含量2.34%)6份,各约0.2 g,分别精密加入盐酸水苏碱对照品适量,按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液并进行测定,结果平均回收率为97.9%,RSD=1.0%,见表1。

表1 盐酸水苏碱回收率试验表

Tab 1 Recovery test of stachydrine hydrochloride

取样量/g	样品中 含量/mg	加入量/ mg	测得量/ mg	回收率/ %	平均值/ %	RSD/ %
0.212 3	4.967 8	4.23	9.134 9	98.51	97.4	1.00
0.228 1	5.337 5	4.01	9.210 5	96.58		
0.198 8	4.651 9	4.76	9.301 7	97.68		
0.207 4	4.853 2	4.19	9.012 1	99.26		
0.201 6	4.717 4	4.87	9.510 4	98.42		
0.207 9	4.864 9	4.36	9.101 1	97.16		

2.1.9 样品测定 取不同花期的益母草样品,按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件测定盐酸水苏碱的含量($n=3$),计算各样品中盐酸水苏碱的含量,测得结果见表2;不同时期的样品色谱图见图1。

表2 样品中盐酸水苏碱的含量($n=3$)

Tab 2 Determination results of stachydrine hydrochloride in samples($n=3$)

采收时间	花期	平均含量/%	RSD/%
2012年4月1日	旺盛期	2.34	1.6
2012年5月6日	花前期	2.28	1.2
2012年6月1日	花中期	1.44	1.3
2012年7月10日	花后期	1.14	1.5

2.2 盐酸益母草碱的含量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱 Venvsil 100A C₁₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.4%辛烷磺酸钠的0.1%磷酸溶液(24:76);检测波长:277 nm。理论板数按盐酸益母草碱峰计算应不低于6 000。

2.2.2 对照品溶液的制备 取盐酸益母草碱对照品8.48 mg,置100 mL量瓶中,加入70%乙醇溶液至刻度,摇匀,制成每1 mL含0.084 8 mg的溶液,即得。

2.2.3 供试品溶液的制备 取“2.1.3”项下制备的供试品溶液。

2.2.4 线性范围 分别精密吸取对照品溶液1,2,5,10,15,25 μL注入高效液相色谱仪,按“2.2.1”项下色谱条件测定,以进样量为横坐标,峰面积为纵坐标,进行线性回归,得回归线方程 $Y=57\,983\,689.03X+102\,810.59$, $r=0.998$ 。表明进样量在0.088 5~2.212 5 μg内线性关系良好。

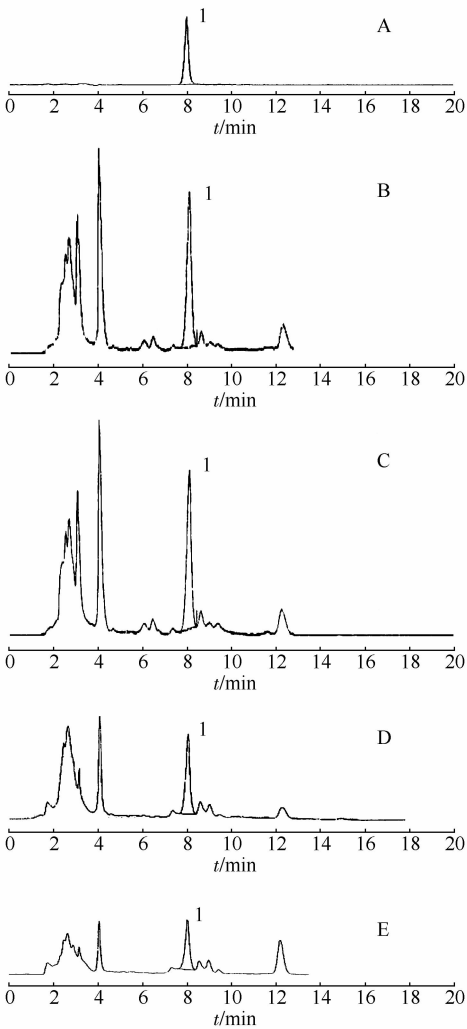


图1 盐酸水苏碱 HPLC 色谱图

A-对照品; B-旺盛期样品; C-花前期样品; D-花中期样品; E-花后期样品; 1-盐酸水苏碱

Fig 1 HPLC chromatograms of stachydrine hydrochloride
A-reference substances; B-vigorous growth period; C-flower prophase; D-flower midterm; E-flower later; 1-stachydrine hydrochloride

2.2.5 仪器精密度试验 取盐酸益母草碱对照品溶液10 μL,重复进样5次,结果峰面积RSD为1.2%,表明仪器精密度良好。

2.2.6 稳定性试验 取“2.2.3”项下供试品溶液10 μL,在0,6,12,18,24 h分别进样10 μL进行测定,结果峰面积的RSD为1.0%,表明其在24 h内稳定性良好。

2.2.7 重复性试验 取同一采收时期样品5份,按“2.2.3”项下方法制备,按“2.2.1”项下色谱条件测定盐酸益母草碱含量,结果RSD为1.9%,表明重复性良好。

2.2.8 回收率试验 精密称取益母草(含量为0.20%)样品6份,各约0.2 g,分别精密加入盐酸

益母草碱对照品溶液 5 mL，再精密加入 70%乙醇溶液 20 mL，按“2.1.3”项下方法制备溶液，按“2.2.1”项下色谱条件测定。结果平均回收率为 97.8%，RSD=0.9%，见表 3。

表 3 盐酸益母草碱回收率试验表

Tab 3 Recovery test of leonurine hydrochloride

取样量/g	样品中 含量/mg	加入量/ mg	测得量/ mg	回收率/ %	平均值/ %	RSD/ %
0.201 2	0.402 4	0.442 5	0.838 9	98.64	97.8	0.87
0.211 2	0.422 4	0.442 5	0.856 9	98.19		
0.201 9	0.403 8	0.442 5	0.840 1	98.60		
0.217 9	0.435 8	0.442 5	0.865 1	97.02		
0.199 2	0.398 4	0.442 5	0.831 4	97.85		
0.214 8	0.429 6	0.442 5	0.856 9	96.56		

2.2.9 样品测定 取不同花期的益母草样品粉末，按“2.1.3”项下方法制备溶液，按“2.2.1”项下色谱条件测定，计算各样品中盐酸益母草碱的含量，结果见表 4；不同时期的样品色谱图见图 2。

表 4 益母草样品中盐酸益母草碱含量(n=3)

Tab 4 Determination results of leonurine hydrochloride in samples(n=3)

采收时间	花期	平均含量/%	RSD/%
2012 年 4 月 1 日	旺盛期	0.20	1.1
2012 年 5 月 6 日	花前期	0.19	1.1
2012 年 6 月 1 日	花中期	0.17	1.3
2012 年 7 月 10 日	花后期	0.04	1.2

3 讨论

开花对益母草药材中水苏碱的含量有较大的影响。开花过程中益母草药材中的含量不断降低，以开花前期到中期较为明显。虽然各个时期益母草药材中含量都能符合药典要求(盐酸水苏碱应≥0.50%)，但开花过程中耗损严重。各个时期盐酸益母草碱的差异较大，尤其是开花后期盐酸益母草碱的损失较大，不能达到药典的含量要求(含盐酸益母草碱应≥0.050%)。故益母草含量以童子益母草为优，花前期较童子益母草略差，花中期又次于花前期，花后期最差不能达到药典要求。

不同产地的益母草品质不同，虽然炮制过程、储存可能对总碱含量差异有一定影响，但由于益母草的炮制只是简单的烘干切割，而且其有效成分生物碱又较为稳定，经过笔者的实验发现益母草药材的质量主要取决于产地采收时间，在花未开或花初开时，茎叶旺盛期采收的药材水苏碱及

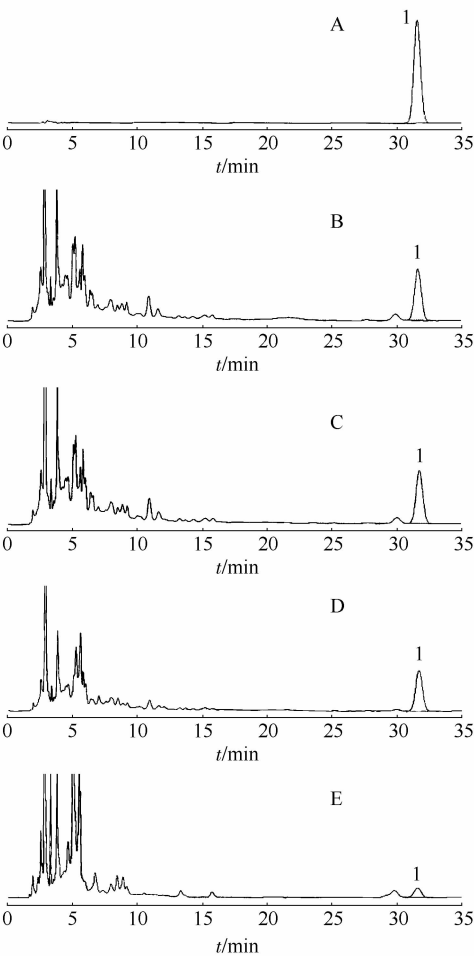


图 1 盐酸益母草碱 HPLC 色谱图
A-对照品；B-旺盛期样品；C-花前期样品；D-花中期样品；E-花后期样品；1-盐酸益母草碱
Fig 1 HPLC chromatograms of leonurine hydrochloride
A-reference substances; B-vigorous growth period; C-flower prophase; D-flower midterm; E-flower later; 1-leonurine hydrochloride

益母草碱含量最高，与药典收载的干品夏季茎叶茂盛、花未开或初开时采割相吻合。建议在选用药材时应考虑到这一因素，从而提高生药质量，使之得到更好的用药效果^[2]。

开花对益母草药材中其他物质含量的影响有待进一步研究。

REFERENCES

[1] Ch.P(2010)Vol I (中国药典 2010 年版.一部) [S]. 2010: 550-501.
[2] KE Y, CHE S Q. Comparison of different origin Motherwort total alkaloid content [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 1999, 30(4): 270-271.
[3] Cooperative Research Group of Shanghai Medical College of Coronary Heart Disease. Leonurus Japonicus Hoult therapeutic effect and mechanism of rat isoproterenol myocardial ischemia [J]. J Tradit Chin Med(中医杂志), 1980,

- 22(10): 68.
- [4] YASUDA M. *Leonurus japonicus* Houtt the composition stachydrine of mice breast cancer and adenomyosis inhibition [J]. *Magazines and Chinese Medicine*(和汉医药学杂志), 1996, 13(1): 87-93.
- [5] SUN W J. Concise Handbook of the Active Ingredients of Natural Medicine (天然药物活性成分简明手册) [M] Beijing: Chinese Medical Science and Technology Press, 1998: 531.
- [6] XU D Q. Determination of stachydrine hydrochloride in Leonuri granule by HPLC-ELSD [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2013, 30(2): 189-191.
- [7] LI C J, GUO F Y. Studies on the determination of stachydrine hydrochloride in Compound Motherwort capsules by HPLC-ELSD [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2013, 30(1): 72-74.

收稿日期: 2013-03-05

藤甲酰苷缓释片的处方优化及释药机制研究

李文军, 陈烨, 李彤旻, 王洋, 刘忠忱, 邓晶晶(辽宁大学药学院, 沈阳 110036)

摘要: 目的 制备藤甲酰苷缓释片并探讨其药物释放机制。方法 以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为缓释材料、乙基纤维素(EC)为凝胶骨架材料, 以及乳糖等为填充剂制备藤甲酰苷缓释片, 采用正交设计法进行处方优化。使用 DDslover 软件拟合释放曲线。结果 采用湿颗粒压片法制得的骨架型藤甲酰苷缓释片具有良好的缓释效果。藤甲酰苷缓释片的体外释药行为符合 Higuchi 模型, 是扩散和溶蚀协同作用的结果, 其释药过程用 Higuchi 平面扩散模式方程, 相关系数 $r=0.999\ 3(1\sim 12\ h)$ 。结论 本方法制备的藤甲酰苷缓释片符合体外释放度要求。

关键词: 藤甲酰苷; 羟丙基甲基纤维素; 缓释片; 释药机制

中图分类号: R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)10-1081-05

Formulation Optimization and the Release Mechanism of Garcinia Glycosides Sustained-release Tablets

LI Wenjun, CHEN Ye, LI Tongmin, WANG Yang, LIU Zhongchen, DENG Jingjing(School of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang 110036, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the garcinia glycosides sustained-release tablets and study drug release mechanism *in vitro*. **METHODS** Garcinia glycosides sustained-release tablets were prepared using hydroxypropylmethyl cellulose(HPMC) as gel matrix material, ethyl cellulose (EC) as skeleton material, lactose as filler and so on. The formulation was optimized using orthogonal experimental design. DDslover software was used to fitting drug release curve. **RESULTS** Garcinia glycosides sustained-release tablets had good sustained-release profile. The release behavior of the tablets *in vitro* followed Higuchi equation. It was the synergies of diffusion and dissolution and the main mechanism of drug release was diffusion for fitting well with Higuchi equation, $r=0.999\ 3(1\sim 12\ h)$. **CONCLUSION** The garcinia glycosides sustained-release tablets prepared meet the release requirement *in vitro*.

KEY WORDS: garcinia glycosides; HPMC; sustained-release tablets; release mechanism

藤甲酰苷(garcinia glycosides)为新实体化合物, 体外药理学研究表明, 藤甲酰苷对白血病细胞株 HL-60(TB)和黑色素瘤细胞株 LOX IMVI 具有明显的抑制作用^[1]。动物实验研究显示, 其口服半衰期为 2.2 h, 代谢速度较快。多次连续给药不利于临床对患者的治疗, 同时产生很大的毒性, 为研制出适合临床治疗的更为安全、有效、方便的抗肿瘤新药, 笔者采用亲水性高分子材料羟丙基甲基纤维素(HPMC)为主要缓释材料、乙基纤维

素(EC)为骨架材料、乳糖为致孔剂、微晶纤维素为添加剂, 制备藤甲酰苷亲水凝胶骨架型缓释片, 并以不同时间点的累积释放度为评价指标, 确定具有较理想缓释行为的优化处方, 制备了 12 h 服 1 次的藤甲酰苷缓释片($60\ \text{mg}\cdot\text{片}^{-1}$), 并对其药物释放机制进行初步探讨。

1 仪器与试药

DP30 型单冲压片机(上海天凡药机制造厂); RZC-6C2 型药物溶出仪(上海黄海药物仪器有限公

基金项目: 国家“十一五”规划“重大新药创制”重大科技专项资助项目(2009ZX09103-030); 辽宁大学“211 工程”三期建设重点资助项目

作者简介: 李文军, 女, 硕士生 Tel: (024)62202323 E-mail: wenjun_0224@126.com