

## \* 研究简讯 \*

## 复方丹参合剂中丹参与三七之间相互作用的研究\*

李赛君 徐凯里 徐怡庄 黄保贵 吴瑾光\*\*

北京大学化学与分子工程学院, 化学生物学系, 稀土材料及应用国家重点实验室, 北京 100871

**摘要** 复方丹参合剂由丹参, 三七和冰片三味中药组成. 利用紫外可见光谱(UV-Vis); 红外光谱(IR); 高效液相色谱(HPLC)和飞行时间质谱(TOF-MS)的方法, 分别比较了丹参单煎液, 三七单煎液和丹参与三七的合煎液的谱学行为. 发现丹参与三七共煎可产生抑制三七溶出的效应; 同时通过 IR, HPLC 和 TOF-MS 的实验表明在合煎液中有新的化合物产生. 三七与丹参的相互作用并不是单味中药间的简单加和. 复方中各味中药之间存在的相互作用为进一步研究复方丹参的药理作用提供了有用的信息.

**关键词** 复方丹参 三七 丹参

中药复方是中医药的精髓和主流, 是中成药和中药新药的主要来源<sup>[1]</sup>, 也是中医临床最广泛的用药方式.

近年来中药复方的研究为人们所关注<sup>[2~4]</sup>, 国内外对中药复方多集中药理, 药效及有效成分方面的研究<sup>[5~10]</sup>, 而对中药复方中单味药之间的相互作用研究得较少. 中药复方化学成分的研究能更本质地阐明复方作用的物质基础, 发掘出中医方剂配伍的科学内涵, 以探索复方制剂过程中化学成分的变化规律. 复方是一个有层次和结构的有机整体, 其化学成分不是单味中药化学成分的简单相加, 而是各成分的综合效果<sup>[11]</sup>. 因此, 研究中药复方中各味药之间的相互作用可进一步深化其药理研究, 并为其研究提供一种新的思考方式.

复方丹参合剂是《中国药典》方, 于 1977 年由上海中药制药二厂研制成功并投产, 它由丹参, 三七, 冰片三种单方组成, 具有“活血化瘀, 理气止痛”的功能, 用于治疗冠心病, 胸闷, 心绞痛等疾病.

由于复方丹参合剂中有百种以上的化学物质(包括溶出物和不溶物), 至今尚未一一搞清它们的化学组成, 对于这些化学物质之间的相互作用, 相

互影响的研究更是鲜有报道. 由于复方丹参合剂中的冰片是易挥发的有机成分, 一般在药用水煎后才加入, 故本工作以复方丹参合剂中的丹参和三七为例研究它们的相互作用.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器

Cary 1E 紫外可见分光光度计; Nicolet Magna-IR 750 II 型 Fourier 变换红外光谱仪 NIC-Plan 显微附件; HP 1100 高效液相色谱仪(美国 Hewlett-Packard 公司生产); BIFLEX III 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪(美国 Bruker 公司生产).

### 1.2 实验方法

**1.2.1 溶出实验** (i) 水提取法 单味中药丹参与三七分别用水单煎, 丹参与三七用水合煎: 称取三七小块和丹参片一定量, 用纱布包扎, 并各自称取煎煮前的重量, 然后分别放入 800 mL 的烧杯中, 加入 500 mL 二级蒸馏水, 放在加热套中加热, 煮沸后调节温度使之保持微沸, 60 min 后停止加热. 将溶液过滤到 250 mL 的圆底烧瓶中, 得三七与丹参单煎液; 再将称得的三七小块和丹参片包在同一块

2002-08-15 收稿, 2002-09-13 收修改稿

\* 国家重点基础研究发展规划项目(G1998061311)和北京大学中药现代研究中心基金(2010 xc)资助

\*\* 联系人, E-mail: wjg @ chem. pku. edu. cn

纱布中,用单煎的同样条件进行合煎,得三七与丹参的合煎液(复方丹参煎液);上述的滤渣,在60℃下真空干燥至衡重.并称取煎煮后的重量.  
(ii)醇提取法 单味中药丹参与三七分别用醇单提,丹参与三七用醇合提:称取三七小块和丹参片一定量,用白色聚丙烯布(已预处理)严密包扎,并各自称取提取前的重量,置于索氏提取器中,用200 mL无水乙醇提取24 h,收集提取液,分别得丹参与三七单提液;再称三七小块和丹参片包在同一块聚丙烯布中,称重.然后置于索氏提取器中,用200 mL无水乙醇提取24 h,得三七与丹参的合提液;分别将醇提后包有聚丙烯布的滤渣,在60℃下真空干燥至衡重.并称取重量.

**1.2.2 谱学实验** 谱学实验以水煎样品为研究对象.将水煎所得的部分单煎与合煎的滤液用于紫外光谱(UV-Vis)分析与高效液相色谱(HPLC)分析.其余的滤液,通过旋转蒸发,在60℃下真空浓缩干燥,作红外光谱(IR)和飞行时间质谱(TOF-MS)分析.

TOF-MS检测是将中药浓缩液与CCA(氰基肉桂酸)混合,干燥后利用337 nm的紫外激光激发底物氰基肉桂酸使之质子化,然后底物与样品进行质子交换,质子化的样品通过微通道板检测.

## 2 结果与讨论

### 2.1 抑制溶出效应

表1列出了三七与丹参在水与无水乙醇分别作为提取剂时单煎与合煎前后的质量变化及溶出度.从表1可以看出:对三七,用水单煎与合煎其溶出度分别为13.06%和3.850%;而用乙醇提取其溶出度分别为27.54%和19.01%.这说明对三七无论提取剂是水还是无水乙醇,合煎总比单煎溶出的物质少.这表明在合煎时,丹参对三七具有抑制溶出的效应.对丹参,用水单煎与合煎其溶出度分别为32.85%和32.99%;而用乙醇提取其溶出度分别为10.53%和9.670%.这说明对丹参来说无论提取剂是水还是无水乙醇,其单煎与合煎的溶出度无明显变化,因此可认为三七对丹参的溶出基本无影响.

表1 丹参与三七单煎与合煎前后质量对比

		(单位: g)			
提取剂	样品	单		合	
		三七	单参	三七	单参
水	煎前质量	4.706	13.10	4.650	12.59
	煎后质量	4.091	8.797	4.471	8.438
	溶出物质量	0.6149	4.304	0.1790	4.155
	溶出度/%	13.06	32.85	3.850	32.99
无水乙醇	提取前质量	0.4793	1.292	0.8103	1.926
	提取后质量	0.3473	1.156	0.6563	1.740
	溶出物质量	0.1320	0.1361	0.1540	0.1863
	溶出度/%	27.54	10.53	19.01	9.670

### 2.2 HPLC的研究

**2.2.1 检测波长的确定** 三七(A),丹参(B),三七和丹参合煎(S)水提液的紫外光谱结果如图1所示.紫外光谱图中的最大吸收波长可作为HPLC测定时的检测波长.从图1中可以看出:对于三七,其最大吸收波长在192 nm处.而对于丹参,最大吸收波长有两处,分别在202与284 nm处,由于在202 nm处丹参测定受干扰较大,无法得到稳定的图谱,综合各种因素,选择测定丹参的最大吸收波长270 nm作为检测波长.

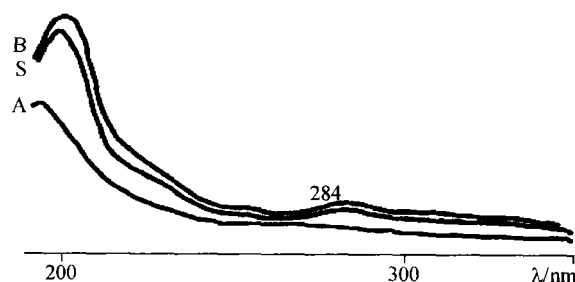


图1 三七(A),丹参(B),三七和丹参合煎(S)水提液的紫外光谱图

**2.2.2 HPLC的色谱分析条件** ODS-C<sub>18</sub>色谱柱(l 250 mm×φ 4.6 mm);流动相:甲醇:水(85:15);流速:1 mL/min;检测波长:270 nm;进样量:5 μL.

丹参水单煎液,三七与丹参水合煎液的高效液相色谱的结果(扣本底后)分别见图2(a)和(b).

从图2(a)和(b)的比较看出:丹参单煎液的HPLC色谱图[图2(a)]在不同保留时间出现很多峰,它反映了丹参在水煎时有很多水溶性的成分被提取到水中.而合煎液的色谱图[图2(b)]在保留

时间为 2.740 min 的峰出现后, 基本无其他峰显示. 这说明合煎液在同样色谱条件下比丹参单煎液流出的物质要少得多. 由于溶出度试验证明了三七对丹参的溶出基本无影响, 所以合煎后的色谱峰减少可认为丹参中某些成分在与三七共煎煮过程中发生了转化, 变成了一些新物质. 而这些新物质在此色谱条件下, 不被测出. 有待于改变条件进一步研究.

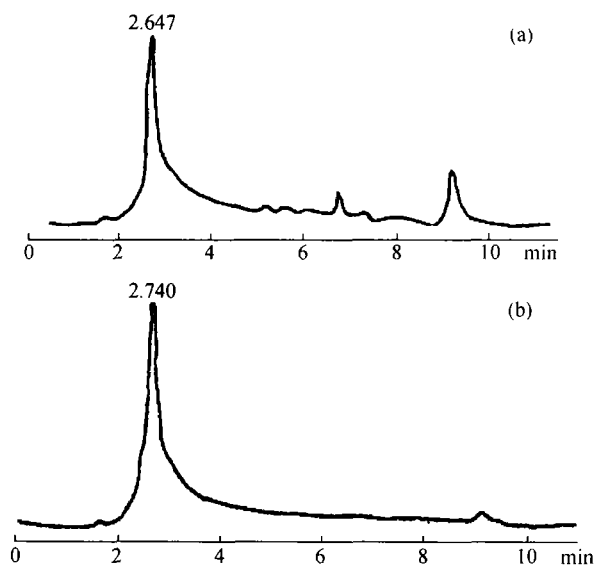


图2 水煎液的 HPLC 图

(a) 丹参水单煎液的 HPLC 图; (b) 三七与丹参合煎液的 HPLC 图

### 2.3 IR 光谱的研究

三七和丹参的合煎液(S), 三七与丹参单煎液(组分为 1:3)的线性组合(A+B)的 IR 光谱结果如图 3 所示.

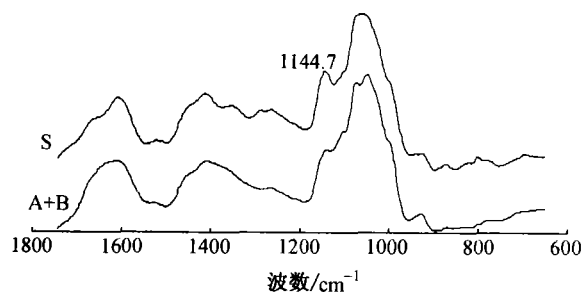


图3 三七和丹参的合煎液与单煎液的 IR 光谱图

S 为 三七和丹参的合煎液,

(A+B)为三七与丹参单煎液的线性组合

从图 3 可看出: 三七与丹参线性组合所得的 IR 光谱图与三七和丹参合煎液的 IR 光谱图并不完全

相同, 在某些峰位和峰形上存在着差异, 尤其在波数为  $1144.7 \text{ cm}^{-1}$  处差别更大. 此变化可能反映了合煎后其多糖成分起了部分变化. 说明三七和丹参的合煎液在煎煮过程中同样也发生了物质的变化, 也可能有新的化合物产生.

### 2.4 TOF-MS 的研究

分别将三七与丹参的单煎液及合煎液作 TOF-MS 分析, 扣除底物氰基肉桂酸的分子碎片峰后所得结果见表 2. 通过比较了三种样品的 TOF-MS 图可以看出: 在三七单煎液与丹参单煎液中出现的一些组峰在合煎液中未出现. 特别是三七, 几乎所有在单煎液中出现的组分均未在合煎液中出现; 而在合煎液的 TOF-MS 图中却出现了一些在单煎液中找不到的  $m/z$  为 650.2; 795.2; 1147.6 和 1528.5 的新组峰.

表2 三七和丹参单煎液, 三七与丹参合煎液的 TOF-MS 结果表 ( $m/z$ )

三七单煎液	丹参单煎液	三七与丹参合煎液
471.4		
	522.7	
	543.3	543.4
		650.2
	666.1	666.2
	705.2	705.3
	719.9	
	721.4	
		795.2
	877	
	893	893.1
	908.9	
	915.5	
	992.4	
	1067	
1138		1147.6
		1528.5
1645.6		

由于 TOF-MS 方法是用紫外激光器激发电离的, 属于软电离方式, 所以电离激发的分子主要以分子离子的形式存在, 而分子碎片结构较少. 因此可认为用 TOF-MS 法所得到的各个谱峰基本能反映样品的各种不同组分. 据此, 可认为对于  $m/z$  为 1147.6 和 1528.5 的新组峰可能分别是三七中的  $m/z$  为 471.4 的成分与丹参中  $m/z$  为 666.1 与 1067 的成分缔合而成的分子离子峰.

这些现象的出现进一步证明了由于合煎液中三七与丹参之间的相互作用产生了新物质,使原本未在三七与丹参单煎液中出现的组峰却可以在合煎液中被观测到。

### 3 结论

本文研究了复方丹参合剂中各组分单独煎煮与共同煎煮前后各个原料的质量变化,发现丹参对三七存在着抑制溶出效应;通过对单煎液与合煎液的IR光谱, HPLC与TOF-MS的研究表明:单煎液与合煎液的溶出物质存在着较大的差别。表明单味中药之间的相互作用不仅可以产生单煎药中不存在的新物质,亦可以阻止某些组分的溶出。这一方面证明了三七与丹参的溶出之间存在着分子间的相互作用,同时也在一定程度上解释了中药相互作用所造成的增溶/减溶效应。上述结果表明,复方丹参合剂的作用并不是各味单方的简单加和,各组分之间相互作用可能产生新物质或增强某些组分的溶出,从而增加药物的疗效,亦可能抑制某些有害成分的溶出而减小药物的毒性和副作用。

### 参 考 文 献

- 1 姜廷良. 试论中药方剂的研究与发展. 中药药理与临床研究进展, 1996, (4): 16
- 2 王忆勤, 等. 中药复方化学成分的研究进展. 上海中医药杂志, 2001, 3: 6
- 3 徐筱杰. 中药复方的计算机模拟研究. 化学进展, 1999, 11(2): 202
- 4 李连达, 等. 中药现代化与走向世界. 中药新药与临床药理, 1998, 9(2): 70
- 5 Yukinobu Ikeya, et al. The constituents of schizandra chinesebaill. IV. The structures of two new lignans, pre-gomisins and gomisins. J Chem Pharm Bull, 1979, 27(7): 1583
- 6 Masashi Tomada. Water-soluble carbohydrates of ophiopogonis tuber. III. Isolation and characterization of a new inulin-type fructan. Chem Pharm Bull, 1973, 21(3): 659
- 7 Masamichi Yuda. Neolignan glycosides from roots of codonopsis tangshen. Phytochemistry, 1990, 29(6): 1989
- 8 李琦, 等. 三七水溶液化学成分及其药理研究新进展. 高等学校化学学报, 1996, 17(12): 1886
- 9 王庆伟, 等. 丹参酮的有效成份分离. 山西大学学报(自然科学版), 1994, 17(3): 294
- 10 刘军, 等. 高效液相色谱法分析人参皂甙. 药物分析杂志, 1998, 18(2): 133
- 11 陶栋梁, 等. 生脉散各味中药之间相互作用. 自然科学进展, 2002, 12(5): 473

## 2003年度国家自然科学基金拟受理的重点项目：管理科学部

### 1. 管理科学与工程及工商管理

- (1) 供应链中的协调管理及运作策略研究
- (2) 金融风险的测量和建模
- (3) 网络环境下的组织创新研究
- (4) 企业(组织)知识管理若干基础科学问题研究

(5) 基于时间竞争的运作管理新技术与新方法研究

### 2. 宏观管理与政策

- (1) 基于人群健康的医学服务管理研究
- (2) 转基因农作物影响和发展策略研究

(资料来源: 2003年度国家自然科学基金项目指南)