中国中药杂志
China Journal of Chinese Materia Medica

当归补血汤主要活性成分与其理化参数的关系研究

马家骅[1*]，李霞[2]，张明令[3]，李楠[2]，郑琴[3]，杨明[2,3]

（1. 西南科技大学，四川 绵阳 621010；
2. 成都中医药大学，四川 成都 611137；
3. 江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室，江西 南昌 330004）

［摘要］ **目的**：研究当归补血汤主要活性成分与其理化参数的关系，探索利用理化参数来表征中药汤剂质量的可行性。**方法**：以当归补血汤中的主要活性成分阿魏酸和黄芪甲苷为溶质，分别配成不同成分种类、浓度和比例的水溶液，测定其在 25 ℃时的表面张力、pH 和电导率等理化参数，并进行多项式回归分析。**结果**：随着阿魏酸浓度增大，阿魏酸水溶液的 pH 降低、电导率增大；随着黄芪甲苷浓度增大，黄芪甲苷水溶液的表面张力降低；在阿魏酸与黄芪甲苷配伍的溶液中，影响 pH 和电导率的主导成分是阿魏酸，影响表面张力的主导成分是黄芪甲苷。**结论**：黄芪甲苷与当归补血汤主要活性成分体系的表面张力相关性显著，与 pH 和电导率基本不相关，而阿魏酸与 pH 和电导率相关性显著，与表面张力基本不相关，且各自的抗干扰力强，基本不会随着另外一种物质的加入而发生变化，初步表明可以用上述特征参数来表征体系的质量。

［关键词］ 当归补血汤；主要活性成分；理化参数；质量控制

中药汤剂由于所含成分复杂，质量控制困难，现行中药质量评价模式基本上是沿用化学药的质量控制模式，即建立在微观和局部基础之上的成分指认。由于中药基础研究比较薄弱，目前还难以完全表征中药的所有化学成分，已经用来表征质量的成分大多为指标成分或代表性的有效成分，难以代表单味药和整个中药复方的药效物质基础，具有较大的片面性，亟待建立符合中医药特色的中药质量控制模式[1-2]。有鉴于此，本研究在中医的宏观辨证思维指导下，依据统计热力学的基本原理，结合“有诸内必形诸于外”的理论，提出中药提取液的宏观性质是其微观粒子运动的客观反映，即中药提取液有什么样的成分，必然有什么样的理化性质，也就会有什么样的药理药效。因此，通过对提取液理化性质的表征，将从宏观上控制汤剂的质量，达到对中药汤剂质量基于微观之上的系统控制，符合中医药的整体观，且较成分测定简便易行，符合规模化生产在线控制的需要。同时，通过这种系统控制，将为制备安全、有效、稳定的中药汤剂提供强有力的技术支撑，促进汤剂的传承与发展。

［稿件编号］ 20100402004
［基金项目］ 国家自然科学基金项目（30801550）
［通信作者］ * 马家骅，Tel：（0816）2201312，E-mail：jiahuama@163.com

当归补血汤系金元时代李东垣所创的益气补血方剂，由黄芪和当归 2 味药以 5∶1 的比例组成，有良好的益气生血之功，多用于治疗劳倦内伤，气血虚，阳浮于外之虚热证。研究表明[3-10]，当归补血汤具有免疫促进、保护心肌、改善造血功能、耐缺氧等作用，其中当归所含阿魏酸、藁本内酯、当归多糖，黄芪中所含皂苷、黄酮、黄芪多糖为当归补血汤补血的主要有效组分，其中，阿魏酸与黄芪甲苷为促进造血与提高免疫的重要代表性成分，与复方的功能主治相吻合。因此，为了建立理化表征的方法，阐明复方提取液中微观各类成分与复方宏观理化特征参数间的关系及参数传变规律，本文选择可测易得的阿魏酸与黄芪甲苷作为当归补血汤代表性的探针小分子，在相同温度下，通过考察成分种类、浓度和配伍比例对溶液理化性质的影响，探讨当归补血汤主要活性成分与其理化参数的相关性，以期为中药汤剂基于微观之上的系统质量控制奠定基础。

1 材料

DCAT21 表面/界面张力测量仪（德国 dataphysics 公司），雷磁 DDS-307A 电导率仪（上海精科），pHS-3C 精密 pH 计（上海精科），BS 124S 电子天平（1/1 万，赛多利科学仪器北京有限公司），SZ-93 自动双重纯水蒸馏器（上海亚荣生化仪器厂）；黄芪甲苷对照品（中国药品生物制品检定所，批号 110781-200613），阿魏酸对照品（中国药品生物制品检定

所,批号 110773-200611),水为 RO 纯净水。

2 方法与结果

2.1 单一成分与理化参数的关系研究 参照《中国药典》2005 年版对当归药材中阿魏酸含量和黄芪药材中黄芪甲苷含量的规定[11],配制不同浓度的阿魏酸和黄芪甲苷对照品的水溶液,测定 25 ℃时的表面张力、pH 和电导率,结果见表 1,2。鉴于体系的理化参数在今后的研究中会受到多种因素的影响,依变量 Y 与自变量 X 的关系可能出现非线性情况,而多项式回归分析不论依变量与其他自变量的关系如何,总可以用其来分析,因此,为便于后续分析,统一采用适用范围更广的多项式回归分析,本实验以各参数对浓度进行多项式回归分析。

表 1 阿魏酸水溶液的理化参数测定($\bar{x} \pm s, n = 3$)

质量浓度 /mg·L^{-1}	表面张力 /mN·m^{-1}	pH	电导率 /μs·cm^{-1}
1.40	72.543 ±0.076	5.54 ±0.010	3.86 ±0.010
2.80	72.332 ±0.170	5.52 ±0.015	4.53 ±0.006
5.60	72.477 ±0.039	4.98 ±0.015	7.02 ±0.015
8.40	72.426 ±0.119	4.59 ±0.012	8.00 ±0.010
11.20	72.409 ±0.059	4.49 ±0.010	11.22 ±0.010
14.00	72.387 ±0.035	4.32 ±0.006	12.68 ±0.006

表 2 黄芪甲苷水溶液的理化参数测定($\bar{x} \pm s, n = 3$)

质量浓度 /mg·L^{-1}	表面张力 /mN·m^{-1}	pH	电导率 /μs·cm^{-1}
5.72	66.611 ±0.219	5.91 ±0.010	3.47 ±0.006
11.44	63.986 ±0.054	6.08 ±0.006	3.08 ±0.015
22.88	61.248 ±0.030	6.02 ±0.015	3.01 ±0.006
34.32	59.848 ±0.122	6.11 ±0.015	2.91 ±0.010
45.76	59.476 ±0.109	6.17 ±0.006	2.90 ±0.006
57.20	59.418 ±0.116	6.22 ±0.010	2.88 ±0.006

表面张力、pH、电导率对阿魏酸的回归方程分别为 $Y = 0.000\ 2X^2 - 0.009\ 2X + 72.479$ ($r = 0.384$),$Y = 0.006X^2 - 0.195\ 5X + 5.890\ 4$ ($r = 0.988$),$Y = 0.004\ 6X^2 + 0.647\ 5X + 2.867\ 3$ ($r = 0.993$)。由相关系数可知,阿魏酸在 1.4 ~ 14.0 mg·L^{-1},浓度与其水溶液的表面张力值相关性很小,而与 pH 和电导率相关性很强。

表面张力、pH、电导率对黄芪甲苷的回归方程分别为 $Y = 0.004\ 3X^2 - 0.401\ 5X + 68.396$ ($r = 0.994$),$Y = -0.000\ 02X^2 + 0.006X + 5.927\ 9$ ($r = 0.902$),$Y = 0.000\ 3X^2 - 0.030\ 7X + 3.528\ 6$ ($r = 0.926$)。由相关系数可知,黄芪甲苷在 5.72 ~ 57.20 mg·L^{-1},浓度与其水溶液的表面张力值相关性强,且随着黄芪甲苷浓度的增大,溶液的表面张力值明显下降,而与 pH 和电导率相关性不强。

其中,对于表面张力而言,同浓度的阿魏酸与黄芪甲苷相比,前者与水的表面张力(72.008 ± 0.004) mN·m^{-1}基本相同,而后者可以降低水的表面张力,表明阿魏酸基本没有表面活性,而黄芪甲苷有一定的表面活性;对于 pH 和电导率而言,在相同浓度下,阿魏酸对两者的影响强于黄芪甲苷,黄芪甲苷与 pH 和电导率基本无关,与水接近[pH(6.87 ± 0.020),电导率为(2.41 ± 0.006) μs·cm^{-1}]。因此,阿魏酸与其水溶液的 pH、电导率密切相关,黄芪甲苷与其溶液表面张力值密切相关。

2.2 组合成分浓度与理化参数的关系研究 按照《中国药典》2005 年版相关规定和文献中对当归补血汤成分含量的报道[12-14],配制阿魏酸和黄芪甲苷以 1∶3 比例配伍的水溶液,改变其溶质浓度,测定其在 25 ℃时的表面张力、pH 和电导率,结果见表 3,并以参数对浓度进行多项式回归分析。

表 3 阿魏酸与黄芪甲苷配伍(1∶3)溶液的理化参数测定($\bar{x} \pm s, n = 3$)

阿魏酸-黄芪甲苷/mg·L^{-1}	表面张力 /mN·m^{-1}	pH	电导率 /μs·cm^{-1}
2.96∶9.12	65.292 ±0.036	5.33 ±0.006	6.41 ±0.006
8.88∶27.36	60.897 ±0.206	4.44 ±0.042	12.44 ±0.010
14.80∶45.60	59.415 ±0.046	4.26 ±0.006	12.05 ±0.010

表面张力、pH、电导率对阿魏酸的的回归方程分别为 $Y = 0.041\ 6X^2 - 1.234\ 5X + 68.582$ ($r = 1.000$),$Y = 0.010\ 1X^2 - 0.270\ 3X + 6.041\ 2$ ($r = 1.000$),$Y = -0.091\ 6X^2 + 2.103X + 0.987\ 5$ ($r = 1.000$);对黄芪甲苷的回归方程分别为 $Y = 0.004\ 4X^2 - 0.400\ 7X + 68.582$ ($r = 1.000$),$Y = 0.001\ 1X^2 - 0.087\ 7X + 6.041\ 2$ ($r = 1.000$),$Y = -0.009\ 6X^2 + 0.682\ 6X + 0.987\ 5$ ($r = 1.000$)。表明溶质与体系的表面张力、pH、电导率相关性非常强。并由实验数据可知,对于阿魏酸与黄芪甲苷以 1∶3 比例配伍的水溶液,随着溶质浓度增大,其表面张力明显下降、pH 明显下降、电导率明显升高。

2.3 组合成分配伍比例与理化参数的关系研究 配制阿魏酸和黄芪甲苷不同配比的水溶液，测定其在 25 ℃时的表面张力、pH 和电导率，结果见表 4，并以参数对浓度进行多项式回归分析。

表 4 阿魏酸与黄芪甲苷不同配伍比例的溶液理化参数测定($\bar{x} \pm s, n=3$)

黄芪甲苷-阿魏酸	表面张力 /mN·m^{-1}	pH	电导率 /μs·cm^{-1}
4∶1	64.151 ±0.112	5.30 ±0.010	3.68 ±0.006
5∶2	65.485 ±0.086	5.45 ±0.010	3.78 ±0.006
2∶1	66.239 ±0.115	5.50 ±0.010	3.55 ±0.006
3∶2	67.290 ±0.085	5.52 ±0.006	3.71 ±0.006
1∶1	68.404 ±0.141	5.50 ±0.006	3.73 ±0.006
2∶3	69.200 ±0.135	5.47 ±0.010	5.22 ±0.010
1∶2	68.353 ±0.149	5.23 ±0.006	6.09 ±0.021
2∶5	69.256 ±0.029	5.11 ±0.006	7.10 ±0.015
1∶3	69.401 ±0.047	5.01 ±0.006	8.14 ±0.015
1∶4	69.828 ±0.072	4.89 ±0.006	9.80 ±0.010

表面张力、pH、电导率对黄芪甲苷和阿魏酸不同配伍比例的回归方程分别为 $Y=0.189\ 9X^2-2.281\ 5X+70.174$($r=0.985\ 0$)，$Y=-0.120\ 2X^2+0.560\ 5X+4.929\ 3$($r=0.853\ 8$)，$Y=0.895\ 7X^2-4.819\ 2X+9.069\ 8$($r=0.890\ 4$)，相关系数均较大，说明黄芪甲苷和阿魏酸的配伍比例与溶液的表面张力、pH 和电导率均相关。并由实验数据可知，对于黄芪甲苷和阿魏酸的配伍溶液，黄芪甲苷所占比例降低时，溶液的表面张力明显增大，而阿魏酸所占比例增大时，溶液的 pH 明显降低，电导率明显增大。

2.4 数据比较分析 将以上实验结果中部分数据归类，结果见表 5，6。由表 5 可得知，对于含有相近浓度阿魏酸的水溶液，黄芪甲苷的加入使溶液的表面张力值明显下降，pH 和电导率基本不变；由表 6 可知，对于含有相近浓度黄芪甲苷的水溶液，阿魏酸的加入，使溶液的 pH 明显下降，电导率明显升高，但表面张力值不变。

3 讨论

3.1 成分种类与汤剂理化参数的关系 阿魏酸的结构中未同时含有亲水性和亲脂性基团，从理论上看，不具备表面活性物质的结构，因此阿魏酸水溶液的表面张力与其浓度不相关；阿魏酸溶于水以后，发生离解，不仅电离出 H^+ 而降低溶液的 pH，而且增大溶液中电解质浓度而提高溶液的电导率。实验事实与理论分析相符合。

从理论上看，黄芪甲苷的分子结构里既含有亲水性基团，又含有亲脂性基团，具有表面活性物质的分子结构特点，能够降低溶液的表面张力；黄芪甲苷溶于水后难离解，故对溶液的 pH 和电导率影响很小。实验事实与理论分析相符合。

表 5 不同体系下理化参数Ⅰ($\bar{x} \pm s, n=3$)

体系	阿魏酸/mg·L^{-1}	表面张力/mN·m^{-1}	pH	电导率/μs·cm^{-1}
阿魏酸	2.8	72.332 ±0.170	5.52 ±0.015	4.53 ±0.006
阿魏酸-黄芪甲苷(1∶3)	2.96	65.292 ±0.036	5.33 ±0.006	6.41 ±0.006
阿魏酸-黄芪甲苷(1∶4)	2.88	64.151 ±0.112	5.30 ±0.010	3.68 ±0.006

表 6 不同体系下理化参数Ⅱ($\bar{x} \pm s, n=3$)

体系	黄芪甲苷/mg·L^{-1}	表面张力/mN·m^{-1}	pH	电导率/μs·cm^{-1}
黄芪甲苷	45.76	59.476 ±0.109	6.17 ±0.006	2.90 ±0.006
阿魏酸-黄芪甲苷(1∶3)	45.60	59.415 ±0.046	4.26 ±0.006	12.05 ±0.010

3.2 溶质浓度与汤剂理化参数的关系 结合 **3.1** 的分析来看，体系的表面张力主要受黄芪甲苷影响，随着黄芪甲苷浓度的增大而减小；体系的 pH 和电导率主要受阿魏酸的影响，随着阿魏酸浓度的增大 pH 下降，电导率增大。

综上，当归补血汤主要有效成分组成的体系的表面张力主要受黄芪甲苷影响，pH 和电导率主要受阿魏酸的影响，且 3 参数各自的抗干扰能力强，基本不会随着另外一种物质的加入而发生变化，初步表明可以用理化参数来表征体系的质量。实验中还对黏度、粒径等物理参数进行了测定，结果表明这些参数与上述成分组成的体系基本不相关。

本文以阿魏酸与黄芪甲苷为代表性的探针小分子,建立了部分理化参数的测定方法,探讨了当归补血汤体系成分与理化参数的关系,后期将在此基础之上,测定更多有效成分、有效部位、有效组分、单味药材、复方的均相或非均相分散体系的理化参数,并结合微粒分散体系的结构理论与内涵,采用相关性分析、信息融合技术来研究成分与理化参数的关系,从物理化学角度阐释中药提取液中微观各类成分与复方宏观理化特征参数间的关系及参数传变规律。

[参考文献]

[1] 李发美,熊志立,鹿秀梅,等. 中药质量控制的研究策略和色谱技术[J]. 色谱,2006,24(6):537.
[2] 鄢丹,肖小河,金城,等. 论中药质量管理模式的挑战与发展[J]. 中草药,2006,37(6):806.
[3] 黄兆胜,危建安,吴利. 当归补血汤补血功效及其物质基础研究(二)[J]. 中药药理与临床,2003,19(5):10.
[4] 范颖,陈信义. 当归补血汤的实验研究进展[J]. 中医药学刊,2006,24(9):1643.
[5] 齐炼文,李萍,盛亮洪. 透析-高效液相色谱法在当归补血汤药效物质基础研究的应用[J]. 分析化学,2006,34(2):196.
[6] 王庆敏,李晓宁,王兵,等. 当归补血汤有效部位指纹图谱归属分析[J]. 时珍国医国药,2008,19(11):2658.
[7] 宁炼,陈长勋,金若敏,等. 当归补血汤促进造血功能的成分及其作用的研究[J]. 中国中药杂志,2002,27(1):50.
[8] 王燕平,李晓玉,宋纯清,等. 当归补血汤中不同组分对正常及血虚小鼠免疫功能的影响[J]. 中草药,2002,33(2):135.
[9] 陈国广,孟蕾,王永禄,等. 当归补血汤中阿魏酸的药物动力学研究[J]. 时珍国医国药,2006,17(5):744.
[10] 黄水清,黄月纯,魏刚,等. 当归补血汤 HPLC 指纹图谱研究(I)[J]. 中药新药与临床药理,2006,17(3):192.
[11] 中国药典. 一部[S]. 2005:89,212.
[12] 王永禄,王丽瑶,张东旭. 正交实验法优选当归补血汤提取工艺的研究[J]. 时珍国医国药,2007,18(6):1434.
[13] 姜翠敏,黄蓓琳. 优化选择当归补血汤的煎煮方法[J]. 中国医院药学杂志,2006,26(12):192.
[14] SONG Z H, JI Z N, LO C K, et al. Chemical and biological assessment of a traditional Chinese herbal decoction prepared from Radix Astragali and Radix Angelicae Sinensis: orthogonal array design to optimize the extraction of chemical constituents [J]. Planta Med, 2004, 70(12): 1222.

Researches on relationships between main active ingredients and physical and chemical parameters of Dangguibuxue decoction

MA Jiahua[1*], LI Xia[2], ZHANG Mingling[3], LI Nan[2], ZHENG Qin[3], YANG Ming[2,3]
(1. *Southwest University of Science and Technology*, *Mianyang* 621010, *China*;
2. *Chengdu University of Traditional Chinese Medicine*, *Chengdu* 611137, *China*;
3. *Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine*, *Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine*, *Nanchang* 330004, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To study relationships between the main active ingredients and physical and chemical parameters of Dangguibuxue decoction, and to explore the feasibility of characterization the quality of decoction by physical and chemical parameters. **Method**: Solutions of ferulic acid and astragaloside with different concentrations were prepared, of which physical and chemical parameters such as surface tension, pH value and conductivity, etc were determined at 25 ℃. And polynomial regression analysis was used to analyze these data. **Result**: With the increase of concentration of ferulic acid, pH value was decreased and conductivity was increased. And surface tension was decreased in the aqueous solution of astragaloside. In the combined solution of ferulic acid and astragaloside, ferulic acid was the main influencing pH value and conductivity, while astragaloside was the main factor influencing surface tension. **Conclusion**: On one hand, astragaloside concentration has a significant correlation with surface tension, but almost no correlation with pH value and conductivity. On the other hand, ferulic acid concentration has a strong correlation with pH value and conductivity, but almost no correlation with surface tension. In addition, each parameter has strong anti-interference ability and almost didn't change with the addition of another material. These preliminary results suggested that such characteristic parameters could be used to characterize the decoction quality.

[**Key words**] Dangguibuxue decoction; main active ingredients; physical and chemical parameters; quality control

doi: 10.4268/cjcmm20101508

[责任编辑 周驰]