

• 综述 •

黄连与吴茱萸及其不同配伍的化学成分、 药理及药性研究进展

周红祖^{1,2}, 余惠旻^{1*}, 彭求贤¹, 杨大坚¹, 陈新滋¹

(1. 普尔药物科技开发(深圳)有限公司, 广东 深圳 518057;

2. 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035)

[摘要] **目的:** 探讨黄连与吴茱萸及其不同配伍的药性研究。**方法:** 通过检索中药四性、黄连与吴茱萸近年来的国内外文献, 并对其进行分析、归纳、总结, 从黄连与吴茱萸配伍的化学成分、药理及药性的现代研究进展等方面进行综述。**结果:** 黄连与吴茱萸及其不同配伍的药性研究主要集中在配伍后化学成分含量的变化、药理及临床应用方面, 而对于药性药效物质基础以及在分子细胞水平对其配伍后药理药效机制的研究不多。**结论:** 黄连与吴茱萸的药性研究亟需进一步深入。

[关键词] 中药四性; 黄连; 吴茱萸; 综述

[中图分类号] R285.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2008)09-0075-03

Progress in Chemical Composition, Pharmacology and the Natures for Different Ratios of Coptis Chinensis and Fructus Evodiae

ZHOU Hong-zu^{1,2}, YU Hui-min^{1*}, PENG Qiu-xian¹, YANG Da-jian¹, CHEN Xin-zi¹

(1. Pearl Materia Medica Development (Shenzhen) Ltd., Shenzhen 518057, China;

2. The Second People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518035, China)

[Abstract] **Objective:** To study the natures of different ratios of Coptis chinensis and Fructus Evodiae. **Methods:** The recent literatures on four natures of chinese materia, Coptis chinensis and Fructus Evodiae published were reviewed. **Results:** Current studies on different combinations of Coptis chinensis and Fructus Evodiae are mainly concentrated in the chemical composition of compatibility changes, pharmacological and clinical applications. The material basis for the efficacies in the molecular and cellular level and the compatibility mechanism have not been investigated sufficiently. **Conclusion:** Four natures of Coptis chinensis and Fructus Evodiae need further studies.

[Key words] four natures of Chinese materia medica; Coptis chinensis; Fructus Evodiae; review

黄连具有清热燥湿、泻火解毒的功效。吴茱萸具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻的功效。黄连与吴茱萸的配伍, 属于寒热配对。二者一寒一热, 一苦一辛, 一降一升, 一阴一阳, 相反相成, 互为母子(五行), 虽仅两药, 但应用非常广泛,

对其药对的药性研究也有很多的文献报道。本文从配伍对药性的影响方面, 就黄连与吴茱萸配伍的化学成分、药理及药性的现代研究进展进行综述与探讨。

1 黄连-吴茱萸配伍药性改变的物质基础研究

1.1 配伍对生物碱含量变化的影响 生物碱是黄连和吴茱萸主要成分, 二者配伍后化学成分研究大多集中在生物碱, 如小檗碱、吴茱萸碱等。二者配伍后对生物碱含量有一定的影响, 这可能直接影响其物质基础, 进而影响甚至改变其药性。潘浪胜等^[1,2] 研究发现黄连水煎液和吴茱萸水煎液配伍后色谱峰具有加和性, 未见新峰产生, 吴茱萸中主要组分的

[收稿日期] 2008-03-10

[基金项目] 973计划前期研究专项(2006CB708516)

[通讯作者] * 余惠旻, Tel: (0755) 26737461; Fax: (0755) 26972852; E-mail: yuhuiming72@yahoo.com.cn.

相对峰面积未见明显变化,黄连生物碱的相对峰面积随吴茱萸水煎液配比的增加呈线性下降,吴茱萸组分存在时可使黄连生物碱的溶解度下降。王浴铭等^[3]发现黄连配伍吴茱萸后黄连中的主要成分小檗碱的溶出率下降,认为可能是黄连中的生物碱与吴茱萸中的黄酮类化合物形成大分子复合物。彭明兴等^[4]也发现黄连配伍吴茱萸后药根碱、黄连碱、巴马汀、小檗碱溶出率明显减少,溶出率与黄连所占比例呈线性关系。徐艳春等^[5]对吴茱萸配伍黄连后吴茱萸生物碱进行了研究,发现配伍后吴茱萸碱和吴茱萸次碱含量明显降低,但配伍不同比例的黄连对生物碱溶出率的影响不大。修彦凤等^[6]考察不同用量的吴茱萸炮制黄连对小檗碱的影响以及黄黄连中吸收吴茱萸成分的情况,发现黄连用吴茱萸炮制后小檗碱的含量减少,20% 黄黄连中小檗碱的含量较高,吴茱萸炮制黄连的用量以 20% 为宜。

1.2 配伍对挥发油及微量元素的影响 挥发油是吴茱萸的有效成分之一,王显著等^[7]报道黄连吴茱萸 6:1 配伍后所得挥发油含量约是单味药的 1/10。在微量元素的研究方面,赵贤芳等^[8]考察黄连配伍吴茱萸前后微量元素的含量变化,发现两药在配伍前后水煎液中均含有人体生命所必需的微量元素如 Zn, Fe, Mn, Cu, Cr, Se 等,除 Cr 外的大多数微量元素在配伍后含量均有不同程度的下降,且下降程度与吴茱萸用量有关,用量越大,微量元素煎出量越低。

1.3 配伍产生新物质的研究 黄连、吴茱萸配伍化学成分的研究已有较多报道,但配伍能否产生新物质的研究报道不多。陈蔚文等^[9]分别用 85% 乙醇回流提取和水提取,并对提取物进行薄层鉴别试验,发现黄连、吴茱萸 6:1, 1:1 醇提物和 1:1 水提物斑点的数目和排列相同,与单味药比较未出现新的斑点。潘浪胜等^[11-12]研究结果表明黄连生物碱与吴茱萸黄酮配伍后色谱峰具有加和性,未见新的色谱峰产生,说明黄连生物碱与吴茱萸黄酮配伍后没有发生化学反应。王浴铭等^[3]也用薄层层析的鉴别方法发现黄连、吴茱萸配伍后的水煎液与单味药水煎后的混合液具有单味药的加和性,未发现新斑点的产生和斑点的减少。彭明兴等^[4]用高效液相色谱法分析,发现黄连、吴茱萸配伍样本出现单味药样本未出现的吸收峰。而用薄层色谱法鉴别时未检出黄连、吴茱萸配伍后有新斑点产生,是否产生了新物质还需要进一步研究证明。

2 黄连、吴茱萸配伍药性相关的药理研究

2.1 左金丸、反左金丸药理研究 黄连与吴茱萸所配伍的方剂应用最多的是左金丸。近年来对左金丸进行了较多研究。陈蔚文等^[10]发现左金胶囊和左金丸能明显抑制吗啡美辛及乙醇所致胃溃疡的发生,并可减少正常大鼠的胃液分泌量及胃酸的分泌,说明左金丸及左金胶囊有抗大鼠实验性胃溃疡作用。陈蔚文等^[11]等发现左金丸水提取液,能促使醋酸性大白鼠胃小弯溃疡的愈合,治疗 5 d 后愈合率为 93.3%,明显高于对照组;在幽门结扎术大白鼠左金丸能明显抑制胃液分泌,并由此降低胃酸的流量,与雷尼替丁和生理盐水比较,

其差异有显著性($P < 0.05$)。实验表明^[12,13]左金丸和加味左金丸能抑制胃液分泌,从而引起胃酸浓度明显降低,还能抑制胃黏膜的泌酸功能,使胃液中胃酸浓度明显下降,抑制内外源性胃泌素泌酸的诱导作用。

熊平等^[14]发现左金丸水煎液和生物碱抗溃疡、促进黏膜修复的两种模型实验中,水煎液和生物碱能明显抑制胃黏膜的充血、出血和糜烂,减少黏膜层和黏膜下层的炎细胞浸润。陈艳芬等^[15]研究发现左金丸和反左金丸通过影响胃分泌和黏液合成来保护胃黏膜。石雪蓉等^[16]发现左金丸水煎液组和左金丸生物碱有相似的抗溃疡和保护胃黏膜的作用。李茹柳^[17]等比较左金丸与加味左金丸(在左金丸基础上加 1 味理气止痛的中药)对胃肠道的作用研究表明,左金丸 $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量有抑制胃排空的作用,而加味左金丸则无此作用。胡运莲等^[18]研究发现加味左金丸通过下调表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子(VEGF)、B 淋巴细胞瘤/白血病-2(Bcl-2)蛋白表达而抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡,进而发挥治疗大鼠胃癌前病变的作用。

2.2 黄连、吴茱萸不同配伍药理研究 杨江萍等^[19]采取醋酸注射、幽门结扎法造慢、急性胃溃疡模型,观察黄连、吴茱萸不同配比对其影响,发现黄连、吴茱萸 6:1, 5:2 实验组显著抑制溃疡指数。沈涛等^[20]发现大剂量黄连对红细胞内谷胱甘肽含量有影响,而小剂量黄连和黄连配伍吴茱萸对正常红细胞内谷胱甘肽含量无明显影响。

3 黄连与吴茱萸配伍的药性研究

黄兆胜等^[21]观察黄连与吴茱萸分别以 6:1(左金丸), 2:1(甘露散), 1:1(变通丸)3 种不同配伍比例对实热证和虚寒证大鼠的影响,结果表明,左金丸和甘露散能使实热证和虚寒证大鼠红细胞膜钠泵和钙泵的活性显著降低,有消除热证病理改变和加重寒证病理改变的效应,即寒性的作用,并且左金丸作用强于甘露散。茱萸丸(变通丸)此作用不明显。另外左金丸和甘露散能使热证大鼠血清白介素-6 和促甲状腺素降低,而茱萸丸改变不明显,所以认为左金丸和甘露散有消除热证病理改变的作用,与原方分别用于治疗肝热、暑气为病等属于热证的病变相一致。药理实验也证明左金丸和甘露散有显著的消除类热证的作用,茱萸丸对肝细胞超微结构的影响中表现出有减轻类热证的作用,而体温、血清皮质醇、17-羟皮质类固醇的改变则未见减轻类热证或增强类热证的作用。认为不同比例配伍的黄连与吴茱萸对类热证的病理改变有不同的影响^[22]。

陈艳芬等^[23]通过灌胃无水乙醇和冰 NaOH 建立模型,研究比较左金丸和反左金对黏膜损伤的防治作用,结果表明左金丸能明显减轻热模型中大鼠的急性胃黏膜损伤($P < 0.001$),而反左金则无此效。反左金在寒模型中则体现出与左金丸相当的药效($P < 0.001$),体现了其证治药动学。周韶华等^[24]从生物物理和生物化学的角度,利用微量热法,测定了大肠杆菌在左金丸、反左金水煮液作用下的生长热谱曲线,综合分析了左金丸与反左金的药性差异。结果表明左金

丸、反左金水煮液均能不同程度地抑制细菌的生长,温热药方反左金使细菌指数生长期的生长速率常数显著减小,生长代谢过程中热量释放显著增加;寒凉药方左金丸则使细菌指数生长期的生长速率常数减小,生长代谢过程中热量释放有所增加,两者存在较稳定的差异。

4 问题与展望

近年来,国内外对黄连与吴茱萸的研究非常广泛,对黄连或吴茱萸单味药的研究已经较深入全面,其化学成分、药理药效、临床应用等方面已有较多文献报道,但对于其作用机制和两药配伍的深入研究不多,目前对其药性方面的研究,从药理作用及产生作用的物质基础都已取得了很多成果,但定性定量研究尚未尽人意。定性方法目前还主要停留在运用古代阴阳理论和根据自然界气候、地理等因素对中药性味可能产生影响的逻辑推理上以及与其所含部分化学成分的相关性上,而定量研究仍然是较粗略模糊的,还缺乏与现代科学更紧密结合、更精确,更具说服力和更直观的测定方法。

针对研究现状,本课题组将对黄连-吴茱萸从以下几方面进行深入研究,有望阐明其药性药效物质基础及作用机制。根据药物对机体产生的影响及影响程度的不同,应用细胞凋亡学,结合中药化学、中药分子药理学、血清药理学、分子生物学、基因学、蛋白组学等先进技术和方法,研究与黄连-吴茱萸药性紧密相关的特征性标识成分或部位,综合分析其药性与化学成分、细胞凋亡的相关性,将中药的药性整体观、机体生理过程的凋亡观和机体病理过程的凋亡观有机结合在一起,考察药物对细胞凋亡的影响程度,建立中药四性-物质基础-凋亡模式的计算机模拟判别系统,做到对其属性进行更符合现代与传统、更精确和更具说服力的定性定量分析,将对中药四性理论的创新,从本质上揭示其药性药效的科学内涵,以及开发中药四性的现代应用提供科学而客观的方法和依据。

[参考文献]

[1] 潘浪胜,徐晓梅,吕秀阳,等. 黄连与吴茱萸分煎后配伍时主要组分含量变化规律研究[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(4): 258-261.

[2] 潘浪胜,吕秀阳,许海丹,等. 高效液相色谱法研究黄连生物碱与吴茱萸黄酮配伍时成分含量的变化[J]. 色谱, 2006, 24(2): 168-170.

[3] 王浴铭,张君增,朱风云,等. 黄连配伍吴茱萸对黄连中主要化学成分的影响[J]. 中国中药杂志, 1994, 19(2): 115.

[4] 彭明兴,吴永江,程翼宇. 黄连与吴茱萸配伍时黄连中主要化学组分溶出率变化规律研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(7): 629-631.

[5] 徐艳春,魏璐雪,周玉新,等. 高效液相法测定黄连与吴茱萸配伍前后吴茱萸碱及吴茱萸次碱的含量[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(12): 846-847.

[6] 修彦凤,徐穗生,冯怡,等. 不同用量的吴茱萸炮制黄连后成分的比较[J]. 中草药, 2003, 34(4): 320-322.

[7] 王显著,武侠. 左金汤与吴茱萸中的挥发油对比研究[J]. 陕西中医, 1999, 20(4): 183.

[8] 赵贤芳,徐艳春,汪文莱. 黄连配伍吴茱萸前后微量元素含量变化的研究[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版) 2003, 18(4): 333-335.

[9] 陈蔚文,李茹柳,徐颂芬,等. 左金丸配伍和提取方法对化学成分的影响[J]. 中成药, 1993, 15(8): 2-3.

[10] 陈蔚文,蓝韶清. 左金丸抗溃及抑制胃液分泌的实验研究[J]. 广州中医学院学报, 1991, (2/3): 224-226.

[11] 陈蔚文,李茹柳. 加味左金丸抑制大鼠基础及胃泌素诱导泌酸的作用[J]. 中药新药与临床药理, 1994, 5(1): 21-23.

[12] 陈蔚文,王桂芬. 大白鼠慢性高胃酸分泌模型及中药药理实验[J]. 广州中医学院学报, 1990, (3): 178-181.

[13] 李茹柳,陈蔚文. 加味左金丸抗胃黏膜损伤作用的实验研究[J]. 中国医药学报, 1993, 8(1): 49.

[14] 熊平,蒋灵芝,许利平. 左金丸水煎液和生物碱抗胃溃疡的实验研究[J]. 中医药学刊, 2004, 22(2): 263.

[15] 陈艳芬,陈蔚文,李茹柳,等. 左金丸和反左金丸对大鼠胃黏膜保护机制的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2003, 20(2): 133-135.

[16] 石雪蓉,顾健,熊平,等. 左金丸生物碱抗急性胃黏膜损伤作用研究[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(4): 11.

[17] 李茹柳,陈蔚文. 左金丸与加味左金丸胃肠道药理作用比较[J]. 广州中医学院学报, 1993, 10(1): 18-21.

[18] 胡运莲,孙丽群,谭大琦,等. 加味左金丸对大鼠胃癌前病变增殖细胞核抗原及B淋巴细胞瘤/白血病-2蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13(2): 78-80.

[19] 杨江萍,邱德文,董湘玉,等. 黄连、吴茱萸不同配比对大鼠胃溃疡愈合的实验研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2004, 26(4): 12-14.

[20] 沈涛,蒋通荣,吴施国. 黄连与吴茱萸的不同比例配伍对大鼠红细胞膜ATP酶活性的影响[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(5): 1-2.

[21] 黄兆胜,李盛青,何丽春,等. 黄连与吴茱萸的不同比例配伍对大鼠红细胞膜ATP酶活性的影响[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(5): 1.

[22] 李盛青,黄兆胜,黄耀权,等. 黄连与吴茱萸不同比例组成的方剂的不同药理作用研究[J]. 广州中医药大学学报, 2002, 19(1): 48.

[23] 陈艳芬,陈蔚文,李茹柳. 左金丸与反左金的方证对应实验研究[J]. 广东药学院学报, 2004, 20(5): 501-503.

[24] 周韶华,肖小河,赵艳玲,等. 中药四性的生物热动力学研究-左金丸与反左金寒热药性的微量热学比较[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(12): 1183-1186.