

· 中药工业 ·

朱茯神煎煮工艺[△]宫鹏^{1*}, 张洁²

1. 安徽医科大学第一附属医院 高新分院, 安徽 合肥 230088; 2. 安徽省医学科学研究所, 安徽 合肥 230061

[摘要] 目的: 优选朱茯神的最佳煎煮条件。方法: 以煎煮液中汞元素的含量为指标, 冷原子吸收光谱法测定指标成分含量, 采用正交试验设计考察加水倍数(A)、煎煮时间(B)、煎煮次数(C)三个因素的影响, 确定朱茯神的最佳煎煮条件。结果: 煎煮因素按影响大小依次是煎煮次数(C) > 加水倍数(A) > 煎煮时间(B), 最佳提取工艺条件为: A₃B₁C₃。结论: 该煎煮条件合理可行。

[关键词] 朱茯神; 正交试验法; 汞; 冷原子吸收光谱法

[中图分类号] R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2019)06-0823-03

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20180918006

Extraction Optimization of Zhufushen Decoction

GONG Peng^{1*}, ZHANG Jie²

1. The first affiliated hospital of Anhui Medical University in Gaoxin District, Hefei 230088, China;

2. Anhui Academy of Medical Sciences, Hefei 230061, China

[Abstract] **Objective:** To optimize the decoction of Zhufushen. **Methods:** With content of elemental mercury determined by CVAAS in decocted solution as index, the orthogonal test was used to investigate factors, such as added water volume(A), decoction time(B) and decoction times(C), determine the optimum decoction of Zhufushen. **Results:** The order of influencing factors for decoction was decoction times(C), added water volume(A) and decoction time(B). The optimum decoction of Zhufushen was A₃B₁C₃. **Conclusion:** The established extraction process is reasonably practicable.

[Keywords] Zhufushen; orthogonal test; Hg; CVAAS

朱茯神是朱砂与茯神共同炮制的结果。朱砂与茯神按照 3:100 的比例拌染便制成了朱茯神这味药。镇静安神、清热解毒、利水, 主治心悸失眠、烦躁不宁、健忘、惊悸、疮痍肿毒、高热神昏、吐血、视物不明。现代研究表明, 其可治疗精神疾患、神经性呕吐、慢性支气管炎、结核盗汗、急性菌痢、病毒性心肌炎、面神经炎等病。近年来, 中药的质量规范及用药安全性备受关注, 朱茯神的安全性也遭遇了广大民众的质疑, 因为朱茯神中含有朱砂这种矿物药, 大家质疑的焦点就是朱砂中的重金属元素汞是否会引起中毒。一部分人认为^[1-3], 含有朱砂的朱茯神在临床使用时可能会产生有毒物质; 另一部分则认为^[4,6], 临床使用的朱茯神中, 朱砂的量不足以使重金属蓄积, 且临床使用的温度也不至于使硫化汞析出

汞或者氧化汞等有毒物质。因此, 本文采用正交试验, 以煎煮液中汞元素的含量为指标, 优选朱茯神的最佳煎煮工艺。

1 材料

冷原子吸收测汞仪(上海华光仪器仪表厂); XT-9900A 型智能微波消解仪(上海新拓分析仪器科技有限公司); XT-9816-II 型样品前处理加热仪(上海新拓分析仪器科技有限公司)。

水飞朱砂、茯神由安徽医科大学第一附属医院提供; 朱茯神自制; 汞标准溶液(1000 μg·mL⁻¹) (国家有色金属及电子材料分析测试中心, 批号: GSB04-1729-2004); 硫酸、硝酸钾及其他试剂均为分析纯; 水为超纯水。

[△] [基金项目] 安徽省卫生和计划生育委员会中医药科研课题(2016ZY36)

* [通信作者] 宫鹏, 副主任药师, 研究方向: 中药学; Tel: (0551)65908532, E-mail: gongpeng2008.ok@163.com

2 方法

2.1 正交工艺设计

选择加水倍数(A)、煎煮时间(B)、煎煮次数(C)为考察因素,各因素取3个水平,因素水平设置见表1。

表1 因素水平表

水平	因素		
	A 加水倍数/倍	B 煎煮时间/h	C 煎煮次数/次
1	6	0.5	1
2	8	1.0	2
3	10	1.5	3

2.2 冷原子吸收光谱法测定朱茯神煎煮液中汞元素的含量

2.2.1 汞元素标准储备液的制备 精密量取汞元素标准溶液($1000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)1.0 mL,置100 mL量瓶中,加硝酸-重铬酸钾溶液至刻度,摇匀,精密量取0.5 mL,置100 mL量瓶中,加硝酸-重铬酸钾溶液至刻度,摇匀,制成 $50\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的汞标准储备液($0\sim 5\ ^\circ\text{C}$ 贮存)。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密吸取正交试验1~9号煎煮液各10.0 mL,至消化管中蒸至近干,加硝酸7 mL,按设定好的程序进行微波消解,放凉,蒸至近干后,加水定容至10 mL,摇匀。分别吸取样品溶液各5.0 mL,置测汞仪的汞蒸气发生瓶中,分别加入氯化亚锡溶液1.0 mL,迅速盖紧瓶盖,随后有气泡产生,立即通过流速为 $1.0\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 的氮气,使汞蒸气经过氯化钙干燥管进入测汞仪中,从仪器读数显示的最高点测得其吸收值。

2.2.3 汞元素标准曲线的制备 分别精密量取汞标准储备液0、0.2、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 mL置50 mL量瓶中,加硝酸溶液(1~9)稀释至刻度,摇匀。分别吸取5.0 mL置测汞仪的汞蒸气发生瓶中,分别加入氯化亚锡溶液1.0 mL,迅速盖紧瓶盖,随后有气泡产生,立即通过流速为 $1.0\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 的氮气,使汞蒸气经过氯化钙干燥管进入测汞仪中,从仪器读数显示的最高点测得其吸收值。然后打开吸收瓶上的气通阀,将产生的剩余汞蒸气吸收于高锰酸钾溶液($50\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)中,待测汞仪上的读数达到零点时,进行下一次测定,同时做空白试验。以吸光度值为纵坐标,浓度值为横坐标,得标准曲线: $Y=0.0109X+0.0002$, $r=0.9995(n=6)$ 。

2.2.4 精密密度试验 取汞元素标准溶液($2.0\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$),

连续测定6次,RSD为1.84%。

2.2.5 稳定性试验 取汞元素标准溶液($2.0\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$),每隔30 min测定一次,共测定6次,RSD为1.87%。

2.2.6 重复性试验 精密吸取正交试验7号煎煮液10.0 mL,平行6份,依法测定,分别计算6份样品溶液的含量,平均含量为390.12 ng,RSD为2.61%。

2.2.7 加样回收率试验 精密吸取正交试验7号煎煮液5.0 mL,平行9份,至消化管中,分别加汞元素标准溶液适量,蒸至近干,依法操作,分别计算汞元素的含量和加样回收率,结果见表2。

表2 加样回收率试验 ($n=9$)

序号	取样量/ mL	已知量/ ng	加入量/ ng	测得量/ ng	回收率/ %	平均回收 率/%	RSD/ %
1	5.0	7.17	4.50	11.74	101.60	99.63	2.17
2	5.0	7.17	4.50	11.74	101.60		
3	5.0	7.17	4.50	11.74	101.60		
4	5.0	7.17	7.50	14.50	97.66		
5	5.0	7.17	7.50	14.50	97.66		
6	5.0	7.17	7.50	14.50	97.66		
7	5.0	7.17	10.00	17.25	100.76		
8	5.0	7.17	10.00	17.25	100.76		
9	5.0	7.17	10.00	17.25	100.76		

2.2.8 样品的测定 精密吸取9份正交试验煎煮液各10.0 mL,依法操作。将所测定吸光度值带入标准曲线中,计算试样中的汞含量。

3 结果与分析

以冷原子吸收光谱法测定煎煮液中汞原子的含量为指标,进行方差分析,考察不同因素对煎煮结果的影响有无显著性差异,结果见表3~4。

表3 $L_9(3)^4$ 正交试验工艺结果

编号					ng
	A	B	C	D	Hg
1	1	1	1	1	81.65
2	1	2	2	2	99.08
3	1	3	3	3	187.38
4	2	1	2	3	140.73
5	2	2	3	1	278.35
6	2	3	1	2	86.97
7	3	1	3	2	394.28
8	3	2	1	3	158.39
9	3	3	2	1	181.87
K_1	368.11	616.66	327.01	541.87	
K_2	506.06	535.82	421.69	580.33	
K_3	734.53	456.22	860.00	486.50	
R	366.42	160.44	532.99	93.83	

表4 方差分析表

方差来源	SS	F	MS	F	P
A	22 832.85	2	11 416.43	15.39	<0.05
B	4 290.27	2	2 145.14	2.89	
C	53 906.74	2	26 953.37	36.34	<0.01
误差	1 483.40	2	741.70		

注: $F_{0.05(2,2)} = 19$; $F_{0.1(2,2)} = 9.0$ 。

结果表明,煎煮液中汞元素的含量,主要和加水量及煎煮次数相关,但从筛选的条件看,煎煮液中汞的含量基本都在安全范围内($<1 \times 10^{-6}$)。

4 讨论

笔者还比较了朱茯神煎煮液直接测定汞含量和微波消解后测定的差异,发现微波消解后测出的数据较直接测定略高。考虑可能是由于部分硫化汞不溶物混悬于煎煮液中,若直接测定,不会产生汞蒸气,使得测定结果偏低。而经过硝酸处理并微波消解后,转化为可溶性汞,故而测定结果较直接测定略高。

结合文献报道^[7-11],朱砂中的可溶性汞元素是引起中毒反应的主要原因,但通过正交试验发现,朱茯神煎煮液中的汞元素含量并不是很高,均小于 10^{-6} ,在安全范围内。因此,只要在煎煮过程中控制加水量和火候,不要煮糊,朱茯神煎煮并不会引起中毒。但长期大剂量服用是否会引起汞元素在体

内的蓄积,还需要进一步的药理和毒理试验进行进一步的探讨。

参考文献

- [1] 夏晶,曹帅,吴赵云,等.药用朱砂的基源考证及实地调研[J].时珍国医国药,2012,23(5):1269.
- [2] 曾丽,蒋秋桃,丁野,等.中药朱砂热稳定性等物理参数与其质量的相关性研究[J].中南药学,2015,13(1):68.
- [3] 吴立明.谈朱砂的功用及毒性[J].时珍国医国药,2006,17(3):449-450.
- [4] 欧阳小平,胡庆旺.从茯苓朱砂谈朱茯苓用法之改进[J].中国药业,1999,8(12):515.
- [5] 孙逢国,艾广凤.朱砂用法商榷[J].中药材,1995,18(10):493.
- [6] 陈幼杏.也谈不要用朱砂拌药入煎[J].中药材,1995,18(12):642.
- [7] 史立,孙友,李佳,等.朱砂肾脏毒性的分解研究[J].长春中医药大学学报,2017,33(5):712-714.
- [8] 张月,佟海英.关于朱砂神经毒性的分析及对策[J].中国中医药信息杂志,2016,23(7):14.
- [9] 常新全,刘玉川.七厘胶囊中朱砂的含量测定[J].中国现代中药,2013,15(3):223-225.
- [10] 唐廷猷.秦始皇重奖巴郡女药商[J].中国现代中药,2014,16(11):942-944.
- [11] 丁通,骆骄阳,韩旭,等.朱砂毒性的研究进展及配伍必要性分析[J].中国中药杂志,2016,41(24):4533-4540.

(收稿日期:2018-09-18 编辑:王笑辉)

(上接第816页)

综上所述,实验中建立的采用HPLC同步检测炙黄芪配方颗粒毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量与特征图谱方法稳定性、重复性好,为炙黄芪配方颗粒质量控制和评价提供了参考。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2015:105.
- [2] 广东省食品药品监督管理局.广东省中药配方颗粒标准:第一册[M].北京:中国医药科技出版社,2013:166-168.
- [3] 吴娇,王聪.黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J].新乡医学院学报,2018,35(9):755-760.
- [4] 田华,邓雁如,周坤,等.蒙古黄芪的化学成分研究[J].

中国实验方剂学杂志,2016,22(7):70-73.

- [5] 杨星辰,史秀峰,杨费莉,等.高效液相色谱法考察黄芪蜜炙前后4种异黄酮含量的变化[J].中南药学,2012,10(2):89-92.
- [6] 宋肖炜,李清,叶静,等.黄芪不同炮制品中黄酮类成分的含量比较[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(9):85-88.
- [7] 丁慧,许纪锋,沈君子,等.黄芪中毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定[J].食品安全质量检测学报,2017,8(1):223-226.
- [8] 党珍,张艳萍,王西芳.子洲黄芩中黄酮成分的含量测定及指纹图谱研究[J].中国现代中药,2017,19(2):200-204.
- [9] 梁瑾,刘小花,任远,等.HPLC-DAD-ELSD法同时测定黄芪中5个成分的含量[J].药物分析杂志,2013,33(2):210-213.

(收稿日期:2018-10-22 编辑:王笑辉)