

# 不同煎煮时间及生甘草配伍对洋金花中生物碱成分的影响<sup>\*</sup>

李博<sup>\*\*</sup> 石敏娟 付君鸣 甘雪峰 任啸 周春梅 李婷 袁秋贞<sup>\*\*\*</sup>

(陕西省中医医院, 陕西 西安 710003)

**摘要:**目的 探索不同煎煮时间及不同剂量生甘草配伍对洋金花煎煮液中生物碱成分的影响。方法 采用高效液相色谱法测定不同煎煮时间、不同剂量生甘草配伍后煎煮液中东莨菪碱及阿托品的含量, 比较其变化差异。结果 在洋金花煎煮过程中, 东莨菪碱前1 h内容出迅速, 1 h后缓慢溶出, 阿托品前2 h内容出迅速, 2 h后缓慢溶出; 当洋金花与生甘草配伍后, 东莨菪碱溶出量明显增加, 但与生甘草剂量无明显线性关系, 阿托品溶出量随生甘草配伍剂量增加而增加。结论 洋金花的安全剂量内可延长煎煮时间到1 h以增加疗效; 与生甘草配伍可以提高疗效, 可能降低毒性反应。

**关键词:** 洋金花; 东莨菪碱; 阿托品; 煎煮时间; 生甘草

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 2096-1340(2022)02-0076-04

DOI: 10.13424/j.cnki.jstcm.2022.02.017

洋金花为茄科植物白花曼陀罗 *Datura metel* L. 的干燥花<sup>[1]</sup>, 别名闹洋花、风茄花、山茄花等, 原产于热带地区, 后从印度传入我国, 其药用历史悠久, 最早详细记载于《本草纲目》<sup>[2]</sup>。《中国药典》2020年版记载洋金花的主要功效为平喘止咳、解痉定痛, 用于哮喘咳嗽、脘腹冷痛、风湿痹痛等。洋金花的主要化学成分为生物碱类、黄酮类、倍半萜类、木脂素类等<sup>[3-6]</sup>, 其中生物碱类既是有效成分又是有毒成分, 以东莨菪碱为主。

目前, 洋金花在临床上常用于治疗银屑病、慢性支气管炎、哮喘、帕金森病、风湿等疾病<sup>[7-12]</sup>。洋金花的药理作用广泛, 临床使用较多, 但其安全性也不容忽视, 近年来, 时有洋金花中毒的报道<sup>[13-15]</sup>, 临床上内服洋金花中毒的报道多由误服或用量过度所导致, 医疗机构中错配情况也是导致洋金花中毒的原因之一。洋金花中毒症状较轻时一般表现为颜面及皮肤潮红、躁动不安等, 中毒严重时可出现言语不清、瞳孔放大、对光反射消失等症状, 中毒成分主要是多种莨菪碱类化合物, 以

东莨菪碱为主。其主要治疗方式为催吐、洗胃等, 中毒严重者可采取注射新斯的明或毛果芸香碱的办法<sup>[16]</sup>。近年来关于洋金花的研究主要集中在成分测定及其药理作用上, 但实际应用中, 煎煮时间及不同配伍对洋金花有毒成分的影响尚不明确, 本研究旨在建立不同煎煮时间与生甘草配伍对洋金花煎煮液生物碱成分的影响, 探索洋金花煎煮的合理时间, 为临床安全使用提供依据。

## 1 实验材料

**1.1 仪器** 高效液相色谱仪 (SHIMADZU 公司, 日本)、分析天平 (SHIMADZU 公司, 日本)、电热恒温热水浴锅 (上海博讯实业有限公司)、集热式恒温磁力搅拌器 (郑州长城科工有限公司)、纯水机 (重庆摩尔水处理有限公司)。

**1.2 药品与试剂** 对照品氢溴酸东莨菪碱购于上海安谱实验科技有限公司 (批号: 批号 CDAA-281197 ~ 20 mg, 纯度 ≥ 99.5%), 硫酸阿托品购于成都克玛生物科技有限公司 (批号 CHB190125, 纯度 ≥ 98%)。乙酸 (天津市科密欧化学试剂有限公

\* 基金项目: 陕西省中医医院科研项目 (2018-11)

\*\* 作者简介: 李博, 主管药师, 研究方向: 中药基础物质及循证医学。E-mail: 412760822@qq.com

\*\*\* 通讯作者: 袁秋贞, 主任药师。E-mail: 359535202@qq.com

司)、三乙胺(天津市富宇精细化工有限公司)、乙腈(TEDIA公司,日本)均为色谱纯。洋金花购于西安万寿路药材市场,经陕西省药剂科付君鸣副主任中药师鉴定为茄科植物白花曼陀罗的干燥花;生甘草购于陕西省中医医院药剂科。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 VP-ODS 色谱柱(150×2.0 mm, 4.6 μm),以去离子水溶液(0.2%冰醋酸和0.1%三乙胺)为流动相 A,乙腈为流动相 B,流动相 A:B=86:14,柱温室温,波长 215 nm,进样量 10 μL。

2.2 对照品溶液制备 精密称取东莨菪碱标准液、阿托品标准液适量,依次将东莨菪碱及阿托品标准溶液稀释至 0.005、0.010、0.025、0.050、0.075、0.100 mg·mL<sup>-1</sup>。

2.3 供试品制备 供试品样品的制备,分别称取 10g 洋金花 5 份,碾碎,加入 20 倍质量的自来水即 200 mL 水,加热回流,时间分别为 0.25 h、0.5 h、1.0 h、1.5 h、2 h、2.5 h。然后三层纱布过滤,滤液

待用,滤渣加入 20 倍质量的水再次以相同时间加热回流,纱布过滤,合并两次滤液,60℃挥干溶剂,即得不同煎煮时间供试品浸膏。称取洋金花 5 g 与生甘草适量,按照 1:0、1:0.5、1:1、1:1.5、1:2 质量比加入,碾碎,加入 20 倍质量的自来水,加热回流 2 h,然后三层纱布过滤,滤液待用,滤渣加入 20 倍质量的水再次以相同时间加热回流,纱布过滤,合并两次滤液,60℃挥干溶剂,即得到不同比例生甘草配伍的供试品浸膏。

2.4 标准曲线的制备 取东莨菪碱对照品适量,依次用去离子水配制东莨菪碱标准溶液:0.005、0.010、0.025、0.050、0.075、0.100 mg·mL<sup>-1</sup>。用去离子水配制阿托品标准溶液:0.001、0.005、0.010、0.025、0.050、0.075、0.100 mg·mL<sup>-1</sup>。精密吸取混合对照品溶液适量,注入高效液相色谱仪中,测定东莨菪碱及阿托品的峰面积,结果以峰面积(Y)对对照品含量浓度(X)进行回归,得标准曲线及相关系数(R<sup>2</sup>)见图 1 及图 2。

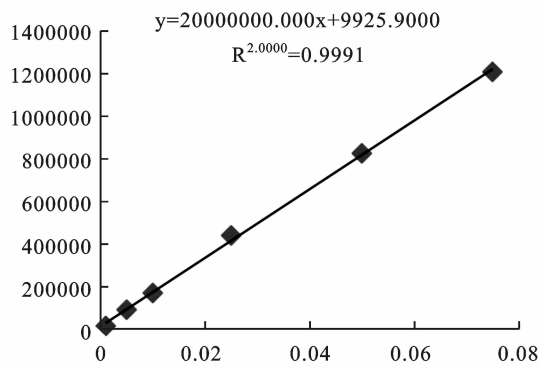


图 1 东莨菪碱标准曲线

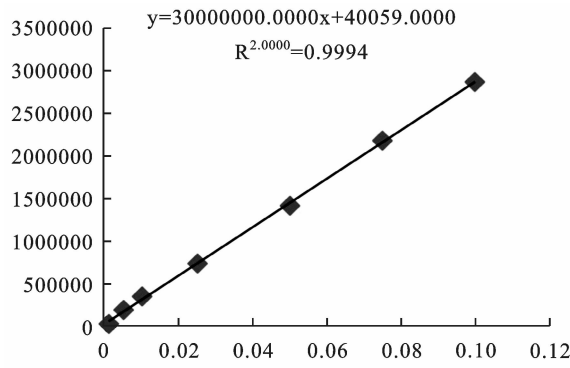


图 2 阿托品标准曲线

2.5 样本含量测定 取 2.3 项制备不同煎煮时间的供试品浸膏,配制为 2 mg·mL<sup>-1</sup>浓度的水溶液,过滤后进样 HPLC,根据标准曲线确定不同煎煮时间下东莨菪碱及阿托品的浓度,见表 1。取 2.3 项

制备不同比例生甘草配伍的供试品浸膏,确定不同比例生甘草配伍后东莨菪碱及阿托品的浓度见表 2。

表 1 不同回馏时间下洋金花煎煮液生物碱成分变化( $\bar{x} \pm s$ , mg·g<sup>-1</sup>)

	15 min	30 min	1 h	1.5 h	2 h	2.5 h
东莨菪碱	2.218 ± 0.173	3.316 ± 0.080	3.449 ± 0.066	3.616 ± 0.047	3.633 ± 0.055	3.648 ± 0.059
阿托品	0.289 ± 0.023	0.390 ± 0.014	0.538 ± 0.062	0.601 ± 0.063	0.643 ± 0.072	0.648 ± 0.079

2.6 方法学考察

2.6.1 精密度试验 精密吸取 2.2 项东莨菪碱及阿托品对照溶液 10 μL,按照 2.2.1 项色谱条件进样,记录峰面积,分别重复 7 日。结果显示东莨

菪碱及阿托品峰面积的 RSD 分别为 1.46%、0.45%,日间精密度良好。

2.6.2 加样回收率实验 取同一批样片饮片,精密称定,按上述煎煮液供试品制备的方法进行提

取2 h,提取液中加入东莨菪碱、阿托品对照品适量,采用上述高效液相测定方法进行测定。根据测得量和加入量计算回收率,计算东莨菪碱及阿托品的加样回收率分别为 96. 97%、96. 59%,RSD 分别为 0. 55%、3. 71%。

表2 不同生甘草配伍洋金花煎煮液生物碱成分变化( $\bar{x} \pm s, \text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ )

洋金花与生甘草 配伍比例	东莨菪碱 溶出比例	阿托品 溶出比例
1:0	2. 996 ± 0. 261	0. 344 ± 0. 029
1:0. 5	3. 249 ± 0. 212	0. 439 ± 0. 035
1:1. 0	3. 237 ± 0. 235	0. 503 ± 0. 046
1:1. 5	3. 076 ± 0. 390	0. 538 ± 0. 039
1:2. 0	3. 156 ± 0. 173	0. 475 ± 0. 021

3 讨论

为了促使临床用药洋金花发挥充分的药效活性,同时防止洋金花过量引起急性中毒,本实验运用高效液相色谱法测定洋金花单独煎煮不同时间以及与生甘草配伍后东莨菪碱及阿托品的含量变化,为临床用药提供参考。结果显示,东莨菪碱及阿托品的含量随煎煮时间的延长而呈现逐渐增加的趋势。其中东莨菪碱在前 1 h 溶出快速增加,1 h 之后缓慢增加,2 h 以后溶出增加不明显;阿托品前 2 h 溶出增加较快,2 h 后增加较慢。由于洋金花中主要生物碱成分为东莨菪碱,因此其煎煮过程中生物碱溶出变化可视为东莨菪碱溶出变化,即前 1 h 溶出迅速,1 h 后溶出缓慢。东莨菪碱注射液最大日剂量为肌肉注射 1. 5 mg,有研究表明,达到相同作用的口服剂量是肌肉注射的 6 ~ 8 倍<sup>[17]</sup>,故煎煮液中东莨菪碱的安全剂量大于 9 mg,对应洋金花 2. 47 g。中国药典记载洋金花用法用量为 0. 3 ~ 0. 6 g,宜入丸散,作卷烟分次燃吸每日用量不超过 1. 5 g。在洋金花中毒统计中,洋金花中毒剂量从 0. 8 ~ 100 g 不等(包括儿童),大多数中毒剂量大于 6 g<sup>[18]</sup>。因此,洋金花中毒剂量显著高于 0. 6 g,洋金花两煎时间合计为 30 ~ 40 min,根据本实验的结果,此时生物碱成分溶出不充分,继续延长煎煮时间可显著增加生物碱溶出,因此建议在煎煮药典规定剂量的洋金花时,可以延长煎煮时间 1 h 以提高疗效。

当洋金花与生甘草配伍后,东莨菪碱及阿托

品的溶出量明显增加,但东莨菪碱的溶出变化与生甘草剂量无明显线性关系,阿托品的溶出随着生甘草剂量的增加而增大,其可能机制是阿托品碱性较强与生甘草中的甘草酸结合导致溶出增加。当生甘草剂量增大到洋金花 2 倍时,阿托品的溶出反而减少,这可能是因为随着配伍药材的增加,溶剂水的相对量减少影响了阿托品的溶出。洋金花中毒除洗胃、导泻、注射莨菪碱拮抗剂、对症治疗外,民间有用生甘草 4 两煎服;生甘草及生绿豆各 1 ~ 2 两捣烂开水泡服或煎服等方法解毒<sup>[19]</sup>。研究文献表明,甘草解毒的主要成分是甘草甜素,其水解后生成的甘草次酸具有皮质激素样作用,增加肝脏的解毒作用<sup>[20]</sup>,因此我们推断,甘草解毒作用与洋金花生物碱的溶出没有关联性。

生甘草具有清热解毒,祛痰止咳的功效,其含有的甘草黄酮具有抗炎、抗氧化、保护神经、保护心脏等多种作用<sup>[21-24]</sup>。本研究结论表明生甘草可增加洋金花中主要生物碱成分的溶出,同时基于生甘草可能的减毒作用,临床上在使用生甘草与洋金花配伍时,可以增加生物碱溶出从而增强治疗效果,还可能减少中毒风险,相关作用机制有待更深入的研究。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 - 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020:279.

[2] 姜连望. 洋金花药用简史及现代认知[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2011.

[3] 李振宇,杨炳友,夏永刚,等. 洋金花中生物碱类成分的分离与鉴定[J]. 中医药学报,2010,38(5):92-93.

[4] 刘艳,杨炳友,刘涤航,等. 洋金花中黄酮类化合物研究[J]. 中医药信息,2015,32(3):1-3.

[5] 刘艳,杨炳友,刘涤航,等. 洋金花倍半萜类化合物的分离与鉴定[J]. 中医药学报,2015,43(2):7-9.

[6] 刘高峰,张艳海,杨炳友,等. 北洋金花中木脂素类化学成分研究[J]. 中医药信息,2010,27(6):9-10.

[7] 杨文璐. 洋金花胶囊联合蜈蚣托毒丸治疗寻常型银屑病(血热证)的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.

[8] 刘康平. 洋金花酊剂治疗慢性支气管炎 118 例临床观察[J]. 黑龙江中医药,1992,21(1):18-19,57.

[9] 魏中海,徐秀峰,陈振生. 洋金花止咳膏治疗哮喘 48 例[J]. 中医药研究,1994(1):31-40.

- [10] 孙中田,王玉琳,王曼苏,等. 洋金花全粉胶囊治疗帕金森病 51 例临床观察[J]. 中医杂志,2010,51(5):412-415.
- [11] 郑春雷. 洋金花酒治疗类风湿性关节炎 118 例[J]. 山西中医,2001,17(6):20.
- [12] 姚松杰,刘杰泉,施震霄. 急性曼陀罗药酒群体中毒 4 例救治体会[J]. 中国乡村医药,2020,27(19):31-32.
- [13] 何锦细,温豪,肖海清,等. 深圳市 1 起家庭误食曼陀罗中毒事件调查[J]. 预防医学情报杂志,2019,35(6):613-615,619.
- [14] 吉月平,梁红云. 1 起家庭误食曼陀罗食物中毒事件的调查[J]. 预防医学论坛,2018,24(4):270-272.
- [15] 翟丽梅,刘舒畅,燕宪亮,等. 家庭聚集性急性曼陀罗中毒 7 例临床分析[J]. 中国急救医学,2020,40(12):1205-1206.
- [16] 安慧艳,温凤霞. 五种中药材中毒及急救护理[J]. 中国误诊学杂志,2012,12(1):141-142.
- [17] Nogué S, Sanz P, Munné P, et al. Acute scopolamine poisoning after sniffing adulterated cocaine[J]. Drug and Alcohol Dependence, 1991, 27(2):115-116.
- [18] 蒋一帆,高建超,田春华,等. 165 例洋金花中毒不良反应的文献分析[J]. 中国药物警戒,2016,13(4):233-235,239.
- [19] 夏本英,杨跃红,高艳书,等. 曼陀罗中毒的护理[J]. 云南中医中药杂志,2009,30(2):70.
- [20] 郑春英,李庆勇. 甘草解毒作用研究概况[J]. 黑龙江医药,2006,19(4):246-247.
- [21] 杨晓露,刘朵,卞卡,等. 甘草总黄酮及其成分体外抗炎活性及机制研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(4):99-104.
- [22] 张福欣,宋佳烜,刘晓东,等. 甘草黄酮抗氧化及免疫活性[J]. 中国兽医学报,2019,39(6):1180-1183.
- [23] 董晞,赵世萍,刘岩,等. 甘草苷对乌头碱致心肌细胞损伤的保护作用[J]. 中华中医药杂志,2009,24(2):163-166.
- [24] 樊紫周,赵伟鸿,果嘉,等. 甘草黄酮的抗抑郁作用及对海马脑区神经再生的保护作用[J]. 药学学报,2012,47(12):1612-1617.

(收稿日期:2021-01-19 编辑:崔春利)