

原料配比对胆南星成分及药效影响

李泽煜, 潘 多, 单国顺, 许 枬*, 高 慧, 贾天柱
(辽宁中医药大学药学院, 辽宁 大连 116600)

摘要: **目的** 考察原料配比对胆南星成分和药效作用的影响。**方法** 采用 UPLC-MS/MS 法及负离子多反应监测 (MRM) 模式进行不同原料配比的胆南星中鹅去氧胆酸、猪去氧胆酸、猪胆酸、牛磺鹅去氧胆酸、牛磺猪去氧胆酸、甘氨酸去氧胆酸的含量测定。胆南星甲醇溶液的分析采用 Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 柱 (50 mm×2.1 mm, 1.7 μm); 流动相乙腈-0.1% 甲酸水, 梯度洗脱; 体积流量 0.25 mL/min; 柱温 45 ℃。药效学采用大鼠酵母致热实验、小鼠气管段酚红法和小鼠氨水引咳实验考察不同原料配比对胆南星药效作用影响。**结果** 不同原料配比的胆南星中胆汁酸含量差异明显, 胆汁占原料比大于 1:1 时, 胆南星的解热、祛痰、止咳作用有统计学差异 ($P<0.05$), 胆汁占配比为 1:2 时解热、祛痰作用较差 ($P>0.05$)。**结论** 胆汁比例对胆南星的成分和药效作用有显著影响, 胆汁占原料比不应低于 1:1。

关键词: 胆南星; 化学成分; 解热作用; 祛痰作用

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2020)02-0386-06
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.02.022

Effects of proportion of raw materials on constituents and activities of *Arisaema amurense*

LI Ze-yu, PAN Duo, SHAN Guo-shun, XU Nan*, GAO Hui, JIA Tian-zhu
(Pharmacy School, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian116600, China)

KEY WORDS: *Arisaema amurense* Maxim.; chemical constituents; antipyretic effect; expectorant effect

2017 年药智网公布连续 3 年抽查发现 9 个厂家的胆南星不合格, 其中 5 家属假冒, 胆南星质量问题可见一斑。胆南星的炮制工艺为制天南星的细粉与牛、羊或猪胆汁经加工而成, 或用生天南星细粉与牛、羊或猪胆汁经发酵而成, 实际生产以后者居多^[1]。传统理论非常重视胆南星的胆汁用量。如《本草》言, “其功如牛黄者, 即胆汁之精华耳”^[2]。《药品化义》曰, “胆星, 意不重南星而重胆汁, 借星以收取汁用, 非如他药监制也, 故必须九制则纯。假胆以清胆气, 星以豁结气, 大能益肝镇惊”^[3]。现代研究发现胆南星抗惊厥和抑制中枢兴奋作用强弱与胆汁的用量有关^[4]。但因活性成分不清楚, 原料配比对胆南星药效作用影响研究不够深入, 实际生产中胆汁配比不足是导致胆南星质

量问题的主要原因^[5]。为深入揭示原料配比对胆南星的成分和功效的影响, 提高胆南星质量, 本研究采用 6 种成分为指标^[6-7], 考察不同胆汁配比对胆南星成分的影响。同时, 依据功效和临床主治症, 选择大鼠酵母致热实验、小鼠气管段酚红法和小鼠氨水引咳实验考察胆汁配比对胆南星药效的影响, 以期规范胆南星生产工艺提供依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器 equity 超高效液相色谱分析系统、TS-Q 三重四级杆质谱仪 (美国 Waters 公司); jnt-lgj 型电子体温计 (北京翼诺泰科技发展有限公司); UX4200S 型电子天平 (上海衡发实业有限公司); Victor X5 型酶标仪 (美国 Perkin Elmer 公司); 大

收稿日期: 2019-01-17
基金项目: 2015 年国家公益性行业专项课题 (201507009-03); 2016 年国家发改委中药标准化项目 (ZYBZH-Y-ZY-45)
作者简介: 李泽煜 (1994—), 男, 硕士生, 从事天然化学成分研究。Tel: (0411) 85890191, E-mail: 544248697@qq.com
*通信作者: 许 枬 (1968—), 女, 博士, 教授, 从事中药有效成分及其质量研究。Tel: (0411) 85890191, E-mail: xudanbs@163.com

鼠 IL-1 β ELISA 试剂盒（上海朗顿生物科技有限公司，S20171219HF）；大鼠 IL-6 ELISA 试剂盒（上海朗顿生物科技有限公司，S20171213SD）；大鼠 TNF- α ELISA 试剂盒（上海朗顿生物科技有限公司，S20171208GY）；UV-752 型紫外可见分光光度计（上海舜宇恒平科学仪器有限公司）。

1.2 试药 胆南星，取采集于辽宁千山地区，经辽宁省药品检验所王维宁主任药师鉴定为东北天南星 *Arisaema amurense* Maxim. 的干燥块茎，粉碎，按文献 [3] 方法，分别加入 1/3 倍量猪胆汁、1 倍量猪胆汁、3 倍量猪胆汁，制成胆南星，平行 3 份。布洛芬片（规格 0.1 g/片，由吉林万通药业集团郑州万通复升药业股份有限公司生产，国药准字 H41025653）。酵母菌（安琪酵母股份有限公司，批号 20161212）。磷酸可待因（青海制药厂有限公司，批号 20100110）；氯化铵片（北京中新制药厂，批号 120901）。牛磺鹅去氧胆酸（批号 100078-200414A）、牛磺猪去氧胆酸（批号 100078-200414）、鹅去氧胆酸（批号 100078-200414）、猪去氧胆酸（批号 100078-200414）购

自中国食品药品检定研究院；甘氨酸去氧胆酸、甘氨酸猪去氧胆酸由本实验室提供，质量分数达 98%。

1.3 实验动物 SPF 级 3 月龄雄性 SD 大鼠，体质量 200~220 g，购于辽宁长生生物技术有限公司，生产许可证号：SCXX（辽）2016-0001。

2 方法与结果

2.1 LC-MS 法测定胆南星中 6 种胆汁酸成分

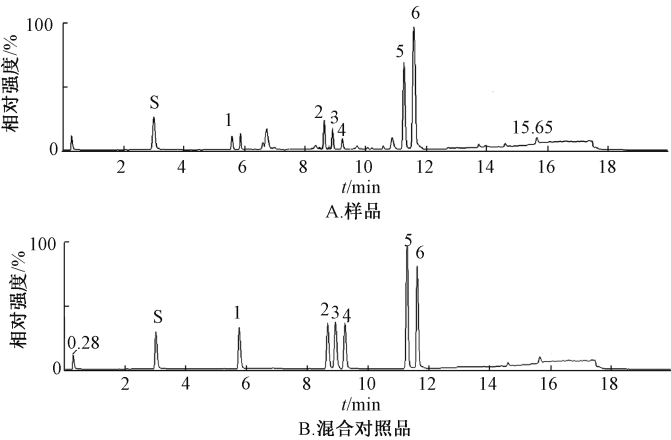
2.1.1 色谱条件 Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 色谱柱（50 mm \times 2.1 mm，1.7 μ m），流动相乙腈（A）-0.1% 甲酸水（B），梯度洗脱（0 min，35% A；2 min，45% A；10 min，48% A；11 min，100% A）；柱温 35 $^{\circ}$ C；体积流量 0.40 mL/min；进样量 5 μ L。

2.1.2 质谱条件 电喷雾负离子模式，毛细管电压 3.0 kV；脱溶剂气流 N₂；体积流量 900 L/h；脱溶剂温度 450 $^{\circ}$ C；锥孔气流 N₂；体积流量 50 L/h；离子源温度 150 $^{\circ}$ C；碰撞气体氩气。采用 MRM 定量模式，6 种分析物的质谱分析条件参数见表 1，总离子流图见图 1。

表 1 各成分质谱参数

Tab. 1 MS parameters of various constituents

成分	t_R /min	检测离子对 (m/z)	锥孔电压/V	碰撞能量/eV
猪去氧胆酸	4.47	391.35~345.49	80.0	34.0
鹅去氧胆酸	8.04	391.35~345.49	80.0	34.0
甘氨酸猪去氧胆酸	2.74	464.40~74.10	76.0	36.0
甘氨酸鹅去氧胆酸	4.41	448.41~74.10	74.0	36.0
牛磺猪去氧胆酸	2.83	498.39~80.14	100.0	66.0
牛磺鹅去氧胆酸	1.63	498.39~80.14	100.0	66.0



1. 牛磺猪去氧胆酸 2. 牛磺鹅去氧胆酸 3. 甘氨酸猪去氧胆酸 4. 甘氨酸鹅去氧胆酸 5. 猪去氧胆酸
6. 鹅去氧胆酸 S. 绿原酸

1. taurohyodeoxycholic acid 2. taurochenodeoxycholic acid 3. glycohyodeoxycholic acid 4. glycochenodeoxycholic acid 5. hyodeoxycholic acid 6. chenodeoxycholic acid S. chlorogenic acid

图 1 各成分总离子流图

Fig. 1 Total ion current chromatograms of various constituents

2.1.3 混合对照品制备 精密称取对照品适量，加甲醇制成单一对照品溶液，作为贮备液。分别吸取各单一对照品贮备液 1.0 mL，置于 100 mL 量瓶中，加甲醇稀释至刻度，配制成含猪去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨猪去氧胆酸、甘氨鹅去氧胆酸、牛磺猪去氧胆酸、牛磺鹅去氧胆酸分别为 8.78、16.88、6.24、19.73、27.18、21.97 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液。内标液为绿原酸，质量浓度为 5 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.1.4 供试品溶液制备 精密称取胆南星粉末 0.2 g，置具塞三角瓶中，加甲醇 5 mL，密塞，精密称定质量，超声处理（250 W，50 kHz）30 min，

表 2 各成分线性关系

Tab. 2 Linear relationships of various constituents

成分	回归方程	<i>r</i>	线性范围/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	检测限/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	定量限/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)
猪去氧胆酸	$Y=25\ 011X+597.9$	0.999 3	0.219 2~8.767	0.001 83	0.006 12
鹅去氧胆酸	$Y=5\ 537.9X+1\ 220.5$	0.999 1	0.421 9~16.877	0.008 47	0.028 22
甘氨猪去氧胆酸	$Y=9\ 822.7X+925.4$	0.999 6	0.156 2~6.247	0.000 67	0.002 22
甘氨鹅去氧胆酸	$Y=7\ 054.6X+1\ 334.6$	0.999 3	0.493 1~19.726	0.001 03	0.003 43
牛磺猪去氧胆酸	$Y=7\ 676.5X+938.9$	0.999 4	0.679 4~27.178	0.000 74	0.002 46
牛磺鹅去氧胆酸	$Y=2\ 112.7X+853.6$	0.999 2	0.549 3~21.973	0.001 84	0.006 13

2.1.5.2 稳定性试验 精密称取编号 SCFZ-1 样品 0.2 g，按“2.1.4”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.1”项条件下，分别于 0、2、4、8、12、24 h 进样，测得样品中猪去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨猪去氧胆酸、甘氨鹅去氧胆酸、牛磺猪去氧胆酸、牛磺鹅去氧胆酸的 RSD 分别为 4.79%、2.09%、1.86%、2.25%、2.66%、2.57%。表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.1.5.3 精密度试验 吸取混合对照品溶液，在“2.1.1”项条件下，日内重复测定 6 次，连续测定 3 d，测得猪去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨猪去氧胆酸、甘氨鹅去氧胆酸、牛磺猪去氧胆酸、牛磺鹅去氧胆酸的日内精密度 RSD 分别为 0.85%、1.5%、1.16%、0.80%、0.51%、1.30%，日间精密度 RSD 分别为 2.43%、1.98%、1.96%、1.53%、2.52%、3.34%，表明该仪器精密度良好。

2.1.5.4 重复性试验 分别精密称取编号为 SCFZ-1 的胆南星粉末 6 份，按“2.1.4”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.1”项条件下进样，测得样品中猪去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨猪去氧胆酸、甘氨鹅去氧胆酸、牛磺猪去氧胆酸、牛磺鹅去氧胆酸含有量 RSD 分别为 3.54%、3.77%、3.43%、4.09%、4.25%、3.06%，表明该方法重复性良好。

放冷，称定质量，用甲醇补足减失质量，摇匀，经 0.22 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，即得。

2.1.5 方法学考察

2.1.5.1 线性关系考察 分别准确取“2.1.3”项下各对照品贮备液适量，用甲醇稀释，配制系列梯度质量浓度的对照品混合溶液，测定前按 1：1 加入内标。依法测定峰面积，以峰面积与内标峰面积的比值为纵坐标（Y），分析物质量浓度为横坐标（X）进行回归，得到回归方程和相关系数，并以信噪比为 10 计算定量限（LOQ），以信噪比为 3 计算检测限（LOD），结果见表 2。

2.1.5.5 加样回收率试验 精密称取与重复性试验同批次已知含有量（编号 SCFZ-1）的胆南星样品 9 份（每份 0.1 g），精密加入低、中、高 3 个质量浓度的 6 种对照品溶液，按“2.1.4”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.1”项条件下进样测定，计算加样回收率。得猪去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨猪去氧胆酸、甘氨鹅去氧胆酸、牛磺猪去氧胆酸、牛磺鹅去氧胆酸平均加样回收率分别为 99.7%、99.6%、99.3%、99.5%、99.6%、99.3%，RSD 分别为 1.01%、1.07%、1.88%、1.57%、1.94%、1.64%。

2.1.6 样品含有量测定 称取 3 种不同原料配比的胆南星粉末，按“2.1.4”项下方法制备供试品溶液，分别吸取混合对照品溶液及供试品溶液各 2 μL ，在“2.1.1”项条件下进样，测定峰面积，计算样品中猪去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨猪去氧胆酸、甘氨鹅去氧胆酸、牛磺猪去氧胆酸、牛磺鹅去氧胆酸的含有量，结果见表 3。

2.2 解热作用研究

2.2.1 受试药物配制 取不同原料配比胆南星，加 80% 乙醇提取 2 次，每次提取 1 h，滤过，合并滤液，回收溶剂，浓缩成 1.02 g/mL 的药液，置于冰箱备用。

2.2.2 大鼠酵母致热实验 大鼠适应性饲养 7 d，

从第 8 天开始每天测量肛温 2 次，时间间隔为 0.5 h，将连续 3 d 体温小于 38 ℃ 和大于 36 ℃，以及 2 次温差>0.5 ℃ 的大鼠剔除。实验当天，连续测量体温 2 次，间隔 0.5 h，将 2 次温度的平均值作为基础体温。同时，剔除体温大于 38 ℃ 者。剩余大鼠随机分成 6 组，即正常对照组、模型组、布洛芬组、高比胆南星组（胆汁占原料比为 3：1）、中比胆南星组（胆汁占原料比为 1：1）、低比胆南星组（胆汁占原料比为 1：3），每组 8 只。实验前大鼠禁食不禁水 12 h，正常组大鼠背部皮下注射无菌生理盐水，其余各组大鼠背部皮下注射 10% 酵母菌 10 mL/kg^[8]。造模 5 min 后，布洛芬组给药剂量为 20 mg/kg，各受试药物组分别灌胃给予相应的胆南星药液 1.7 g/kg。正常组与模型组大鼠灌胃给予同体积生理盐水。分别于给药后 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 h 测量体温，每个时间点连续测量 2 次。最后 1 次测定体温后，麻醉取血，分取血清，用于 IL-1、IL-6、TNF-α 含有量测试。

2.3 祛痰作用

2.3.1 小鼠气管酚红排泄实验 参照文献 [9] 方法，采用小鼠气管段酚红法分别对 3 种不同原料配比胆南星的 80% 醇提取物进行药效学评价。每组均为 10 只小鼠，雌雄各半。昆明种小鼠适应 1 周，实验分组同“2.2.2”项，实验前小鼠禁食不禁水 12 h，正常组灌胃给予蒸馏水，阳性药物组灌胃给予氯化铵 1 g/kg，给药组分别灌胃给予 3 种胆南星醇提取物，给药量 10 mL/kg，1 次/d，连续 5 d。末次给药 30 min 后，各组小鼠腹腔注射 5% 酚红生理盐水溶液（10 mL/kg）0.2 mL，45 min 后将小鼠麻醉处死，将其仰位固定于手术板上，剪开颈正中皮肤，分离气管，剪取自甲状软骨处至气管分叉处的气管段，取出气管后，放入盛有 2 mL 生理盐水的试管中，超声 15 min，加入 5% NaHCO₃ 溶液 2 mL，置紫外分光光度计下 558 nm 处测吸光度（A）。

2.3.2 酚红标准曲线绘制 精密称取研磨过的酚红粉末 2.50 mg，置于 50 mL 量瓶中，用生理盐水溶解并定容，配制成 50 μg/mL 酚红溶液，用移液管精密吸取 0、0.10、0.20、0.30、0.40、0.50、0.60 mL 该溶液于 10 mL 量瓶中并用生理盐水定容，分别加入 5% NaHCO₃ 溶液 1.00 mL，在紫外分光光度计 558 nm 处测定 A 值，以吸光度为纵坐标（A），溶液中酚红的质量浓度为横坐标（C）进行回归，得回归方程 $A=0.1634 C-0.0017$ （ $r=0.9993$ ）。表明酚红溶液在 0~30 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.4 止咳作用实验 参照文献 [10] 方法，采用浓氨水刺激小鼠黏膜引咳实验，分别对不同原料配比胆南星 80% 乙醇提取物进行药效学评价。实验分组同“2.2.2”项，随行设置正常对照组和阳性药组。昆明种小鼠适应饲养 3 d，实验前小鼠禁食不禁水 12 h。对照组灌胃给予含 2 滴 1% 聚山梨酯-80 的 0.5% CMC-Na，阳性药物组灌胃给予磷酸可待因 30 mg/kg，给药组分别灌胃给予 3 种胆南星的醇提取物，1 次/d，连续 7 d。末次给药 1 h 后，分别将小鼠按照分组顺序放置于倒置的 500 mL 容器中，内放一棉球，用 1 mL 注射器吸取 25% 氨水 0.3 mL 注入棉球，迅速倒置容器（以防气体泄漏），秒表记录时间，观察记录小鼠的咳嗽潜伏期（从记录时间起到小鼠第 1 次咳嗽的时间）、3 min 内咳嗽次数（以小鼠腹肌收缩，张大口同时并伴有咳嗽声为准），计算抑咳率。抑咳率% =（对照组咳嗽次数-给药组咳嗽次数）/对照组咳嗽次数。

2.5 统计分析 运用 SPSS 17.0 软件进行计量资料分析，数据符合正态分布采用单因素方差分析，结果用（ $\bar{x}\pm s$ ）表示。

2.6 3 种原料比例胆南星中胆汁酸成分含有量 结果见表 3。表明不同原料比例胆南星中胆汁酸含有量差异较大，尤其是结合型胆汁酸比例差异更加显著。

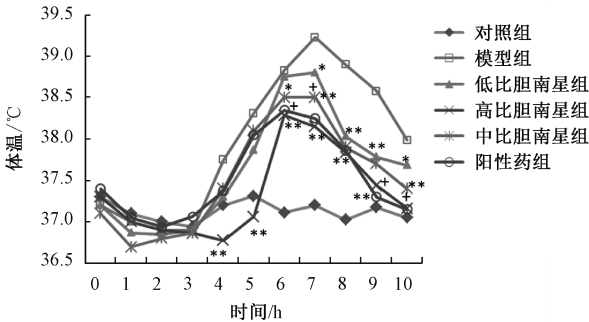
表 3 不同原料比例样品中 6 种成分含有量测定结果（n=3）

Tab. 3 Results of content determination of six constituents in different ratio samples (n=3)							
原料配比 (胆汁:天南星)	称样量/ g	猪去氧胆酸/ %	鹅去氧胆酸/ %	甘氨猪去氧 胆酸/%	甘氨鹅去氧 胆酸/%	牛磺猪去氧 胆酸/%	牛磺鹅去氧胆酸/ %
1:3	0.206 3	0.045	0.110	0.006	0.001	0.004	0.005
1:3	0.207 5	0.047	0.131	0.005	0.001	0.006	0.005
1:3	0.201 2	0.049	0.113	0.004	0.001	0.004	0.005
1:1	0.202 9	0.187	0.357	0.014	0.035	0.062	0.059
1:1	0.207 7	0.191	0.394	0.015	0.034	0.066	0.061
1:1	0.207 4	0.174	0.368	0.011	0.041	0.061	0.066
3:1	0.206 3	0.210	0.403	0.037	0.062	0.123	0.242
3:1	0.207 5	0.205	0.406	0.039	0.068	0.122	0.271
3:1	0.201 3	0.217	0.401	0.033	0.050	0.126	0.264

2.7 解热作用比较

2.7.1 对于酵母致热大鼠体温变化的影响 图 2 显示,造模后模型组大鼠平均体温逐渐升高,7 h 达到峰值,随后开始下降。各受试药物组大鼠平

均体温上升幅度均小于模型组,尤其是造模 5 h 之后差异显著 ($P<0.01$)。高比胆南星组和中比胆南星组的解热作用强于低比胆南星组 ($P<0.05$)。



注:与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与低比胆南星组比较,* $P<0.05$ 。

图 2 各组大鼠平均体温变化曲线

Fig. 2 Change curve of average body temperature of rats in each group

2.7.2 对致热大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量的影响 表 4 表明,给药 10 h 后,模型组大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量上升 ($P<0.01$)。与模型组比较,布洛芬组、高比胆南星组

和中比胆南星组大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量均下降 ($P<0.01$),但低比胆南星组大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量无降低 ($P>0.05$)。

表 4 不同来源样品对于酵母致热大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Tab. 4 Effects of samples from different sources on the contents of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in serum of rats induced by dry yeast ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
正常组	—	11.49 \pm 2.38	16.91 \pm 3.62	123.57 \pm 39.44
模型组	—	18.99 \pm 1.31 ^{##}	44.98 \pm 6.68 ^{##}	254.11 \pm 43.33 ^{##}
布洛芬组	20 mg/kg	13.43 \pm 1.02 ^{**}	23.62 \pm 2.13 ^{**}	174.53 \pm 40.03 ^{**}
高比胆南星组	1.7 g/kg	13.35 \pm 0.88 ^{**}	20.47 \pm 1.41 ^{**}	131.97 \pm 52.00 ^{**}
中比胆南星组	1.7 g/kg	14.01 \pm 0.75 ^{**}	24.86 \pm 6.19 ^{**}	146.50 \pm 28.35 ^{**}
低比胆南星组	1.7 g/kg	18.21 \pm 1.23	36.58 \pm 6.26	207.39 \pm 55.37

注:与正常组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{**} $P<0.01$ 。

2.8 祛痰作用比较 实验结果表明,不同胆汁用量的胆南星祛痰作用有一定差异,结果见表 5。与对照组比较,氯化铵组、3 种胆南星组均能增加小

鼠酚红排泌量 ($P<0.01$);高比胆南星组和中比胆南星的祛痰作用强于低比胆南星组。

表 5 不同原料比例样品祛痰作用比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Tab. 5 Comparison of phlegm removing effects of samples made by different ratio raw materials ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	A 值	酚红排泌量/(μ g·mL ⁻¹)
对照组	—	0.08 \pm 0.01	0.50 \pm 0.11
氯化铵组	1.00	0.24 \pm 0.05	1.42 \pm 0.08 ^{##}
高比胆南星组	3.40	0.17 \pm 0.08	1.16 \pm 0.02 ^{##}
中比胆南星组	3.40	0.16 \pm 0.09	1.07 \pm 0.09 ^{##}
低比胆南星组	3.40	0.10 \pm 0.07	0.62 \pm 0.10

注:与对照组比较,^{**} $P<0.01$;与低比胆南星组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.9 止咳作用比较 不同胆汁用量的胆南星止咳作用差异较小,结果见表 6。与对照组比较,磷酸可待因组、及 3 种胆南星各组均能延长小鼠咳嗽潜

伏期,减少小鼠 3 min 内咳嗽次数 ($P<0.05$, $P<0.01$),但 3 种受试药物组间无统计学差异。

表 6 不同原料比样品止咳作用比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	咳嗽潜伏期/min	3 min 咳嗽次数/次	抑制率/%
对照组	—	35.51±4.83	14.47±1.17	—
氯化铵组	0.03	102.23±17.10**	5.15±4.46**	64.41
高比胆南星组	3.40	88.84±16.35**	7.02±3.24**	51.48
中比胆南星组	3.40	80.07±7.94**	7.89±2.90**	45.47
低比胆南星组	3.40	67.93±9.87**	7.92±3.15**	45.27

注:与对照组比较,** $P<0.01$ 。

3 讨论

实地调查发现,有厂家生产胆南星时胆汁占原料比甚至低于 40%。故结合传统工艺和实际生产,本研究以胆汁占原料配比为 3:1、1:1、1:3 分别制备胆南星,考察原料对比对胆南星成分和药效的影响。并基于胆南星的清热化痰功效及其临床常用于治疗小儿高热惊风症以及痰热咳嗽等症^[3],选择解热、止咳、化痰作用进行药效评价。

不同胆汁配比的胆南星中 6 种胆汁酸含量差异较大,尤以结合型胆汁酸更为显著,这与胆汁中富含胆汁酸类成分相吻合^[11-12]。IL-1 β 是重要的致热细胞因子^[13],IL-6 是多种发热的中间物质,TNF- α 是一种重要的内源性致热原^[14]。从酵母致热大鼠给药后炎症因子的变化可见,不同原料配比胆南星的解热作用差异可能与其调节 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 炎症因子分泌量变化有关。药效学实验结果显示,胆汁用量大,则胆南星的解热、祛痰作用良好,反之作用减弱,但对止咳作用影响较小。结合胆汁酸具有解热、祛痰和止咳等作用,表明胆汁用量与胆南星的功用关系密切。依据药效实验结果,胆南星的胆汁用量与天南星的比值不应低于 1:1。本研究只是做了初步的胆汁酸成分与药效作用的比较,原料对比对其他成分及活性影响还需进一步深入研究,从而为胆南星质量控制提供更充分依据。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 261.

[2] 贾王俊,陈瑞生,陈相银. 胆南星的炮制工艺与发展[J]. 首都医药, 2014, 21(3): 42.

[3] 汪荣斌,刘晓龙,王存琴,等. 天南星的本草考证与药用品种调查[J]. 中药材, 2010, 33(7): 1182-1185.

[4] 贾天柱. 中药炮制化学[M]. 上海: 上海科技出版社, 2008: 282.

[5] 李欣逸,解达帅,胥敏,等. 胆南星质量标准的现状与思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14): 231-234.

[6] 高向军,刘涵芳,张伯崇. 胆南星及其复方制剂中胆酸的检查[J]. 中药通报, 1987, 12(6): 31-32.

[7] 石岩,魏锋,马双成. 猪胆药用研究进展及质量控制概况[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(4): 637-644

[8] 陈云,郁红礼,吴皓,等. 发酵对胆南星中胆汁酸类成分的影响及胆南星中 3 种游离胆汁酸含量测定研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(22): 4457-4461.

[9] Li Z Y, Zhi H J, Xue S Y, *et al.* Metabolomic profiling of the flower bud and rachis of *Tussilago farfara* with antitussive and expectorant effects on mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(1): 83-90.

[10] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1893: 297-300.

[11] 石岩,耿颖,郑天骄,等. 猪胆粉 HPLC-ELSD 全轮廓谱图主要胆汁酸测定及化学计量学分析[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(2): 283-289.

[12] 何姣,李静,朱砂,等. RP-HPLC 法同时测定猪胆粉药材中 3 种牛磺结合型胆酸的含量[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(2): 229-232.

[13] 唐晓峰,薛漫清,王晖. 大鼠发热模型及发热机制的研究进展[J]. 广东药学院学报, 2009, 25(3): 327-331.

[14] Ranel H J, Griffin J D. The effects of prostaglandin E2 on the firing rate activity of thermosensitive and temperature insensitive neurons in the ventromedial preoptic area of the rat hypothalamus[J]. *Brain Res*, 2003, 964(1): 42-50.