

开心散提取工艺及质量标准研究进展

李函凝, 滕冠宇, 任婧沂, 刘爱磊, 沈钰婷, 邹淑君*, 许树军

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘 要 : 开心散是国家中医药管理局公布的首批古代经典名方, 此方在中医典籍《备急千金要方》(孙思邈)中早有记载, 组方包含人参、茯苓、远志、石菖蒲。随着精神疾病发生率逐年提高, 作为治疗中医情志病的经典药方, 开心散受到广泛关注 and 认可, 亦有诸多学者致力于该药研究。本文基于相关文献, 经过整理分析, 针对开心散提取工艺和质量标准做以综述, 为该药全方提取和质量标准的确定提供新思路。

关 键 词 : 开心散; 提取工艺; 质量标准碍

Research Progress on Extraction Process and Quality Standards of Kaixin Powder

Li Hanning, Teng Guanyu, Ren Jingyi, Liu Ailei, Shen Yuting, Zou Shujun*, Xu Shujun

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040

Abstract : Kaixin Powder is the first batch of ancient classic prescriptions announced by the State Administration of Traditional Chinese Medicine. This prescription has long been recorded in the traditional Chinese medicine classic "Essential Prescriptions for Preparing Urgent Qianjin" (Sun Simiao). The main prescriptions include ginseng, Poria cocos, Atractylodes macrocephala, Acorus tatarinowii, etc. With the development of society, the incidence of mental illness has been increasing year by year. As a classic prescription for treating emotional disorders in traditional Chinese medicine, Kaixin Powder has received widespread attention and recognition. Therefore, more and more scholars are dedicated to the research of this drug. Based on relevant literature and analysis, this article provides a review of the extraction process and quality standards of Kaixin Powder, providing new ideas for the determination of the full formula extraction and quality standar.

Keywords : Kaixin Powder; extraction process; quality standard

开心散始见于唐人孙思邈所著《备急千金药方》中, 该方具补气安神、利湿化浊等功效。现代医学在多年双盲临床实验基础上, 对开心散的药理学深度总结, 认为该药方能醒脑开窍, 抗衰老, 是治疗老年神经系统疾病的重要备选药方。开心散组方药材包括人参、茯苓、远志和石菖蒲, 全方所含化学成分较多且成分类型复杂程度较高。具体而言, 人参以人参皂苷、多糖为主要活性成分^[1], 其中 Rg1 和 Rb1 安神益智效果最为显著^[2]。远志主要成分包括皂苷类、寡糖酯类、甾酮类化合物。茯苓以三萜类和多糖类化合物为主要活性成分^[3], 针对心脾皆虚所致健忘疗效显著。石菖蒲主要含 α -细辛醚、 β -细辛醚和 γ -细辛醚及有机酸、萜类和黄酮类活性成分^[4], 其中的 α -细辛醚是促进记忆的主要成分, β -细辛醚具有通过自噬改善 AD 的作用。远志所含化学成分主要有皂苷类、糖酯类、酮类^[5]。目前关于开心散的成分已鉴别出 77 个^[6]。因此下文将针对开心散提取及质量标准展开介绍, 为中药复方化学成分的提取和质量标准制定提供借鉴。

一、开心散组方中化学成分的研究进展

杨璇等^[7]通过开心散化学成分、药理作用的研究发现茯苓主要成分为三萜类, 包括茯苓酸、去氢茯苓酸、去氢土莫酸、茯苓

新酸、茯苓新酸 A、松苓新酸、茯苓新酸 E、茯苓新酸 G、猪苓酸 C 等。

Yin 等^[8]采用多组分表征方法, 将顶空-气相色谱-质谱和顶空-气相色谱-离子迁移谱相结合, 检测到了开心散中所含的挥

基金项目: 黑龙江省大学生创新创业训练计划项目 (X202410228015)。

作者简介: 李函凝 (2005-), 女, 黑龙江哈尔滨人, 本科在读, 研究方向: 中药学。

通讯作者: 邹淑君 (1978-), 女, 内蒙古自治区呼伦贝尔市海拉尔区人, 副教授, 博士, 研究方向: 中药质量标准化研究和药物计算化学分析, 邮箱: 1529548631@qq.com

发性有机物。同时采用多反应监测法,定量分析挥发性有机物中的各类成分,确定了10种成分的含量。结果显示,醇、酯、醛、酸和酮类物质都占到了总含量15%。此外,在上述5种物质之外,挥发性有机物中烷烃、烯烃类物质约占3%。Lv等^[9]采用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱的方法鉴定复杂体系中的化合物,基于文献数据对比标准样品、质谱、保留时间,对化合物成分进行鉴定。相关数据显示,3,6'-disinapoylsucrose在有机物中占比最高,tumulosic acid和 pachymicacid 占比最低。

安若凡等^[11]采用文献检索方式梳理开心散化学成分,查证出其中包含三萜类化合物、酮类物质、皂苷和寡糖酯等。以大鼠为实验样本,向其胃中灌入开心散,半小时后抽大鼠血液,离心,提取血浆,分析血浆,发现大鼠血浆中存在超过50余种和开心散有关的成分,利用体外细胞实验对入血的4类成分进行有氧呼吸检测,发现在加入茯苓新酸B、6'-二芥子酰基蔗糖、人参皂苷 Rg1、3,远志 **甙** Ⅲ之后,细胞线粒体呼吸能力有了明显提升,证明上述成分有助于细胞活性的增强。

二、开心散提取工艺的研究进展

有关开心散全方提取工艺、制剂方法的研究文献较少见,近期有文献考察了开心散方的总糖、总皂苷提取工艺^[12]。因开心散中皂苷、脂肪酸、多糖、挥发油类物质都是各味药材的主成分,组方后的提取工艺应从多种类型成分考虑找出最佳提取工艺。

安若凡等^[11]称取0.2g开心散冻干粉,向10m L量瓶中加入冻干粉,同时向量瓶中加入甲醇(浓度75%,剂量4m L),在4℃的环境下,使样本静置约2 h,借助超声设备发出超声波,令样本充分混匀,取上清液1 m L,依每分钟1 0000r标准,设置离心速度,保持5min离心时间,并用孔径0.22μ m微孔滤膜充分过滤上清液。

胡灵燕等^[13]对开心散提取物抗焦虑作用及其化学成分研究,选用人参18g,茯苓18g,远志12g,石菖蒲12g。采用浓度为60%10倍量乙醇进行3次回流提取,静置1h,过滤后合并滤液,减压浓缩,得复方提取物。

唐黎^[14]在开心散醇提工艺及对神经细胞作用初步研究中,用人参3.125g,石菖蒲31.25g,茯苓62.5g,远志3.125g,共100g。按处方配比,等份称出7份开心散,保证重量为50g,在开心散样本中加入5倍量,浓度为60%乙醇溶液,混匀后密封,常温暗处环境保存。分别在不同时间点倾出浸提液,减压抽滤,得滤液,回收溶剂至稠膏,蒸发皿保存,水浴法提取溶剂,真空减压方法,使稠膏保持干燥,直至重量不变时称干膏重量,计算得率。

姜璐等^[12]在对开心散制剂工艺研究中,用水煎煮提取,料液比1:12,提取3 h,提取次数3次的实验确定了开心散提取制剂工艺条件,挥发油成分转移率增加近94.94%。

这些研究可为开心散有效提取提供科学依据。如能在已有研究基础上进一步提炼开心散组方提取工艺并进行其质量标准研究,将对该方的质量保障起到积极促进作用。

三、开心散质量标准的研究进展

陈树东等^[14]采用超高效液相色谱-三重四级杆质谱法,分离并检测人参不同种皂苷成分,能够代替甲醇洗脱方法(该方法载于《中国药典》)。

组方中单味药材方面,远志有含量测定、薄层色谱测定及指纹图谱测定文献。HPLC含量测定多以 ODS 色谱柱,以乙腈(A)-磷酸水溶液(B)为流动相,梯度洗脱,检测波长为210、310nm进行含量测定。类似对照品进行薄层色谱研究,色谱条件为:硅胶 G 薄层板,以三氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇-水系统为展开剂,在室温条件下展开。指纹图谱测试色谱条件为:C18 柱;乙腈(A)-磷酸(B)为流动相进行梯度洗脱,检测波长316 nm。人参含量测定,薄层色谱测定及指纹图谱测定文献相对多一些,特别是含量测定及指纹图谱方面。人参含量测定多以人参皂苷为对照品进行,色谱柱采用 C18 柱柱。流动相为乙腈-磷酸盐缓冲液,梯度洗脱,检测波长多为203 nm。有文献显示,人参多糖含量测定采用苯酚-硫酸法,以葡萄糖为对照品,通过换算因子的方式,提高实验精度。该法能给出人参精制多糖¹³C-NMR谱相关情况,并反映人参多糖在未精制和精制过后,单糖组成 HPLC 谱的变化情况。薄层色谱法多采用硅胶 G 板,以三氯甲烷-甲醇-水系统展开,硫酸-乙醇法显色检视,对照品多采用人参皂苷。有关人参指纹图谱,有 UPLC-ELSD 法及 HPLC 法,流动相多采用乙腈-水系统,梯度洗脱, HPLC 法检测波长多为203nm。茯苓含量测定主要涉及分光光度法(490nm或540nm)或 HPLC 法(洗脱剂为乙腈-水-乙酸系统或乙腈-磷酸水溶液系统,210nm检测)。薄层色谱法多以三萜类成分及茯苓酸味对照品,硅胶 GF254 薄层板,采用氯仿-乙酸乙酯-甲酸系统展开,香草醛硫酸溶液-乙醇显色,365nm或320nm下检视。HPLC 特征图谱或指纹图谱,均采用 C18 柱,乙腈(有的含四氢呋喃)-甲酸水溶液系统梯度洗脱, DAD 紫外检测波长242或243 nm。菖蒲质量评价文献相对较少。含量测定多以 α -细辛脑、有 β -细辛醚为对照品进行气相色谱法测定,还有紫外光谱法、高效液相色谱法、蛋白电泳法、DNA 条形码等测定技术。有文献以液质连用技术进行指纹图谱分析以乙腈-甲酸水溶液为流动相。气质连用色谱指纹图谱分析以 α -细辛醚对照品及 β -细辛醚做对照品,以苯基甲基聚硅氧烷为固定相的毛细管柱,程序升温,300℃下检测。

四、结论与展望

近年来，随着我国社会老龄化，情志病发病率逐年增高，开心散因能显著缓解由不同病因所引发的神经系统功能衰退而逐渐

引起了学术界关注。研究开心散的提取工艺及质量评价标准，将对该经典名方的质量保障起到积极促进作用，对中医药学的传承与发展具有重要意义。

参考文献

[1] 高健, 吕邵娃. 人参化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2021, 27 (1) : 127-130, 137.

[2] 白卫国, 张仰君, 徐凯, 等. 人参提取物治疗阿尔茨海默病药 理作用及机制研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23 (9): 126-129.

[3] 王坤凤. 茯苓化学成分及质量控制方法研究 [D]. 北京中医药大学, 2014.

[4] 石坚宏, 姬丽婷, 骆启晗, 等. 石菖蒲化学成分、药理作用及质量标志物预测分析研究进展 [J]. 中成药, 2021, 43 (5) : 1286-1290.

[5] 王小雨, 刘传鑫, 周佳丽, 等. 中药远志的化学成分和药理作用研究进展及其潜在质量标志物预测分析 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47 (7) : 483-495, 513.

[6] 李浩然, 董萍萍, 李华健, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS 快速分析开心散物质基准中的化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(4): 938-950.

[7] 杨璇, 李俊莹, 单晓晓, 等. 开心散化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中国中药杂志. 2023, 48(08).

[8] YIN J, LIN R, WU M, et al. Strategy for the multi-component characterization and quality evaluation of volatile organic components in Kaixin Powder by correlating the analysis by headspace gas chromatography/ion mobility spectrometry and headspace gas chromatography/mass spectrometry[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2021, 35 (21) : e9174.

[9] LV C, HE B, SUI Z, et al. Identification and determination of the major constituents in Kai-Xin-Powder by UPLC-Q/TOF MS and UFLC-MS/MS method[J]. J Mass Spectrom, 2016, 51 (7) : 479-490.

[10] 安若凡, 李镇, 李俊等. 基于高效液相色谱-串联质谱和线粒体呼吸功能对开心散药效物质基础研究 [J]. 医药导报. 2024, 43 (12).

[11] 姜璐, 孙婉婷, 李天媛. 经典名方开心散制剂工艺研究 [J]. 亚太传统医药, 2024, 20(04):54-56.

[12] 胡灵燕, 张旗, 蔡淑美, 等. 开心散提取物抗焦虑作用及其化学成分研究 [J]. 中医药信息. 2020, 37(6).

[13] 唐黎. 开心散的醇提工艺及对神经细胞作用的初步研究 [D]. 湖北 : 湖北中医药大学, 2015. DOI:10.7666/d.D689312.

[14] 陈树东, 胡文军, 孔祥词, 等. 固相萃取 / 超高效液相色谱-三重四极杆质谱法测定人参、人参与人参花中10种人参皂苷含量 [J]. 分析测试学报, 2021, 40 (9) : 1348-1354.