

• 药理与临床 •

延胡索、白芷炮制配伍对元胡止痛方中延胡索乙素、欧前胡素含量以及镇痛作用的影响

于定荣¹, 翁小刚¹, 王本晓^{2*}, 李 丽¹, 刘 颖¹, 杜茂波¹, 陈 畅¹, 王丽芳¹, 王国华¹, 王海林¹

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

2. 济南市中医医院, 山东 济南 250012

摘要:目的 探讨延胡索、白芷炮制配伍对元胡止痛方中延胡索乙素、欧前胡素含量以及镇痛作用的影响。方法 延胡索、白芷按不同比例炮制配伍, 比较单味药及其不同配伍复方中延胡索乙素、欧前胡素含量, 比较单味药及其不同配伍复方对小鼠醋酸扭体反应、小鼠热板法镇痛和缩宫素诱发大鼠痛经模型的影响。结果 延胡索经醋炙后延胡索乙素质量分数增加, 配伍复方中延胡索乙素质量分数有升有降, 以醋炙延胡索-白芷(2:1)配伍复方中质量分数最高; 欧前胡素在白芷中质量分数最高, 在配伍过程中降低; 延胡索、白芷及其炮制配伍复方对小鼠、大鼠均有明显镇痛作用($P < 0.05$ 、 0.01), 配伍复方的镇痛作用优于单味药, 其中以醋炙延胡索-白芷(2:1)配伍复方的镇痛作用最强。结论 延胡索经醋炙后镇痛作用增强, 延胡索、白芷在炮制配伍过程中产生协同镇痛作用, 以醋炙延胡索-白芷(2:1)配伍复方镇痛作用最佳。

关键词: 元胡止痛方; 延胡索; 白芷; 延胡索乙素; 欧前胡素; 炮制配伍; 镇痛; 醋炙

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)08-2306-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.08.013

Effect of processing and compatibility of *Corydalis Rhizoma* and *Angelicae Dahuricae Radix* on contents of tetrahydropalmatine and imperatorin in Yuanhu Zhitong Recipe and its analgesic effect

YU Ding-rong¹, WENG Xiao-gang¹, WANG Ben-xiao², LI Li¹, LIU Ying¹, DU Mao-bo¹, CHEN Chang¹, WANG Li-fang¹, WANG Guo-hua¹, WANG Hai-lin¹

1. Institute of Chinese Materia Medica, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Jinan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250012, China

Abstract: Objective To explore the effect of processing and compatibility of Yanhusuo (*Corydalis Rhizoma*) and Baizhi (*Angelicae Dahuricae Radix*) on contents of tetrahydropalmatine and imperatorin in Yuanhu Zhitong Recipe and its analgesic effect. **Methods** Compatibility of *Corydalis Rhizoma* and *Angelicae Dahuricae Radix* were processed in different proportions, contents of tetrahydropalmatine and imperatorin in single medicine and different compatibility compounds were compared. Effects of single medicine and different compatibility compounds on writhing reaction induced by acetic acid in mice, pain threshold induced by hot plate method in mice and oxytocin-induced writhing response in dysmenorrhea models of rats were compared. **Results** The content of tetrahydropalmatine was increased after *Corydalis Rhizoma* being vinegar-roasted, and content of tetrahydropalmatine was increased and decreased in compatibility compound, content of tetrahydropalmatine in vinegar-roasted *Corydalis Rhizoma*-*Angelicae Dahuricae Radix* (2:1) compound was the highest. The content of imperatorin in *Angelicae Dahuricae Radix* was the highest, and was decreased in process of compatibility. Single drugs and processing and compatibility of *Corydalis Rhizoma* and *Angelicae Dahuricae Radix* had significant analgesic effects on mice and rats, and the analgesic effect of combined compound was better than that of single drugs. The analgesic effect of vinegar-roasted *Corydalis Rhizoma*-*Angelicae Dahuricae Radix* (2:1) was the strongest. **Conclusion** The analgesic effect of *Corydalis*

收稿日期: 2020-11-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81803594)

作者简介: 于定荣(1975—), 男, 副研究员, 博士, 从事中药炮制、中药化学研究。Tel: 13717521473 E-mail: yudingrong0826@sina.com

*通信作者: 王本晓(1978—), 男, 主管药师, 硕士, 从事中药制剂与中药炮制原理研究。Tel: 18764145182 E-mail: wbx2001@126.com

Rhizoma is enhanced after vinegar roasting, *Corydalis Rhizoma* and *Angelicae Dahuricae Radix* have synergistic analgesic effects in processing and compatibility, and the analgesic effect of vinegar-roasted *Corydalis Rhizoma*-*Angelicae Dahuricae Radix* (2:1) is the best.

Key words: Yanhu Zhitong Recipe; *Corydalis Rhizoma*; *Angelicae Dahuricae Radix*; tetrahydropalmatine; imperatorin; processing and compatibility; analgesic effect; vinegar roasting

元胡止痛方由延胡索、白芷配伍组成, 具有理气、活血、止痛的功效, 主要用于治疗气滞血瘀引起的胃痛、肋痛、头痛等多种疼痛。目前有关延胡索、白芷和元胡止痛方的报道主要聚焦于元胡止痛类制剂以及延胡索、白芷单味药的研究^[1-10]。中药在炮制的过程中, 其化学成分会产生变化, 导致其疗效发生改变; 不同的中药在配伍的过程中, 其所含的化学成分也会发生变化, 甚至产生新的化学成分, 从而改变疗效。此外, 中药方剂的配伍剂量与比例是药物配伍后药性、药效变化的重要因素, 会影响整个复方的药效。本研究将延胡索、白芷进行炮制配伍, 通过比较延胡索在醋炙以及和白芷配伍前后的延胡索乙素、欧前胡素含量和镇痛作用, 为元胡止痛方的处方筛选、配伍的合理性提供依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雌性 ICR 小鼠, 8 周龄, 体质量 18~20 g; SPF 级雌性 SD 大鼠, 8 周龄, 体质量 180~200 g, 均购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物许可证号 SCXK (京) 2012-0001。动物饲养于温度 20~26 °C、湿度 40%~70% 的屏障环境中, 以灭菌饲料喂养, 自由进食饮水。动物实验经中国中医科学院中医基础理论研究所实验动物福利与伦理委员会批准 (批准号 2018-97)。

1.2 饮片

延胡索饮片 (批号 1907002)、白芷饮片 (批号 1907004) 购自安国市聚药堂药业有限公司, 经中国中医科学院中药研究所何希荣主管药师分别鉴定为罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎、伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. 的干燥根的饮片, 均符合《中国药典》2020 年版规定。

1.3 药品与试剂

苯甲酸雌二醇注射液 (批号 20171011, 2 mg/mL) 购自通用药业股份有限公司; 缩宫素注射液 (批号 11901053, 5 U/mL) 购自马鞍山丰原制药有限公司; 月月舒 (批号 181108, 100 g/袋) 购自仲景宛西制药股份有限公司; 延胡索乙素对照品 (批号

MUST-20032011, 质量分数为 99.86%)、欧前胡素对照品 (批号 MUST-20031810, 质量分数为 98.27%) 购自成都曼思特生物科技有限公司。

1.4 仪器

20A-VP 岛津高效液相色谱仪、SPD-M20A 二极管阵列检测器、SIL-20A 自动进样器 (日本岛津公司); ME155DU 十万分之一天平、ML104 型电子天平 (梅特勒-托利多仪器上海有限公司); RE-52A 型旋转蒸发器 (上海亚荣生化仪器厂); YLS-6B 型智能热板仪 (济南益延科技发展有限公司); 98-1-B 型电子恒温电热套 (天津市泰斯特仪器有限公司)。

2 方法

2.1 醋炙延胡索的制备

取延胡索饮片, 加入 20% 米醋使其浸润, 待延胡索充分吸尽醋液后, 以文火炒干, 取出, 晾干, 备用^[11]。

2.2 延胡索、醋炙延胡索与白芷配伍复方的制备

分别将延胡索、醋炙延胡索、白芷饮片制成粗粉, 再将延胡索、醋炙延胡索分别与白芷按 3:1、2:1、1:1 进行配伍, 得到延胡索-白芷 (3:1)、延胡索-白芷 (2:1)、延胡索-白芷 (1:1)、醋炙延胡索-白芷 (3:1)、醋炙延胡索-白芷 (2:1)、醋炙延胡索-白芷 (1:1) 共 6 组配伍复方。

2.3 延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及其配伍复方浸膏的制备

分别精密称取延胡索、醋炙延胡索、白芷及其配伍复方粗粉适量, 置于圆底烧瓶中, 加入 10 倍量 80% 乙醇回流提取 2 h, 滤过; 再加入 10 倍量 80% 乙醇回流提取 1 h, 合并 2 次提取液, 离心 15 min, 取上清液, 以旋转蒸发器浓缩至稠膏状, 于水浴上蒸干, 分别得到延胡索、醋炙延胡索、白芷及其配伍复方浸膏, 每克浸膏分别相当于 8.423 5 g 延胡索生药、7.732 0 g 醋炙延胡索、5.597 0 g 白芷生药、8.825 6 g 延胡索-白芷 (1:1) 配伍复方生药、8.241 8 g 醋炙延胡索-白芷 (1:1) 配伍复方生药、11.273 2 g 延胡索-白芷 (2:1) 配伍复方生药、10.714 3 g 醋炙延胡索-白芷 (2:1) 配伍复方生药、12.442 8 g 延胡索-白芷 (3:1) 配伍复方生药、12.032 1 g 醋

炙延胡索-白芷(3:1)配伍复方生药,供镇痛实验用,临用前以蒸馏水配制成混悬液,并稀释至相应浓度^[12]。

2.4 延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及其配伍复方中延胡索乙素和欧前胡素的含量测定^[13]

2.4.1 供试品溶液的制备 称取适量延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及其配伍复方粗粉,按“2.3”项下方法制备提取液,滤过,水浴蒸干。残渣以甲醇溶解,定容至 5 mL 量瓶中,经 0.22 μm 滤膜滤过,取续滤液,得到 9 组供试品溶液^[12]。

2.4.2 对照品溶液的制备 分别精密称取延胡索乙素对照品 3.1 mg、欧前胡素对照品 4.8 mg 置 10 mL 量瓶中,加甲醇定容至刻度,分别得到延胡索乙素对照品溶液和欧前胡素对照品溶液。另分别精密称取延胡索乙素对照品 15.4 mg、欧前胡素对照品 10.2 mg 置同一 50 mL 量瓶中,加甲醇定容至刻度,得到延胡索乙素、欧前胡素混合对照品储备液。

2.4.3 色谱条件 色谱柱为 Inertsil[®] ODS-2 C₁₈ 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈(A)-0.05%磷酸水溶液(B),梯度洗脱:0~8.1 min, 49.8%~60.2% A; 8.1~15.9 min, 60.2%~64.8% A; 15.9~16.0 min, 64.8%~65% A; 16.0~20.0 min, 65% A; 进样量为 10 μL ;检测波长为 235 nm;柱温为 35 $^{\circ}\text{C}$;体积流量为 1.0 mL/min。如图 1 所示,对照品、供试品溶液中延胡索乙素和欧前胡素能较好地分离,且峰形较好。

2.4.4 线性关系考察 分别精密吸取混合对照品储备液 0.2、1.0、2.0、4.0、6.0 mL 置 10 mL 量瓶中,以甲醇定容至刻度,得到一系列对照品溶液,进样分析。分别以延胡索乙素、欧前胡素峰面积为纵坐标(Y),进样量为横坐标(X),绘制延胡索乙素、欧前胡素标准曲线,得到回归方程:延胡索乙素为 $Y=2\times 10^6 X+9\ 320.8$ 、 $R^2=0.999\ 9$,欧前胡素为 $Y=4\times 10^6 X+71\ 144$ 、 $R^2=0.999\ 8$;线性范围:延胡索乙素为 0.061 6~1.848 0 μg ,欧前胡素为 0.040 8~1.224 0 μg 。

2.4.5 精密度试验 精密吸取延胡索-白芷(2:1)配伍复方供试品溶液,重复进样 6 次,分别测得延胡索乙素峰面积的 RSD 为 0.31%、欧前胡素峰面积的 RSD 为 0.37%,表明精密度良好。

2.4.6 稳定性试验 吸取延胡索-白芷(2:1)配伍复方供试品溶液,分别于 0、2、4、6、8、10、12、24 h 进样分析,得到延胡索乙素峰面积的 RSD 为

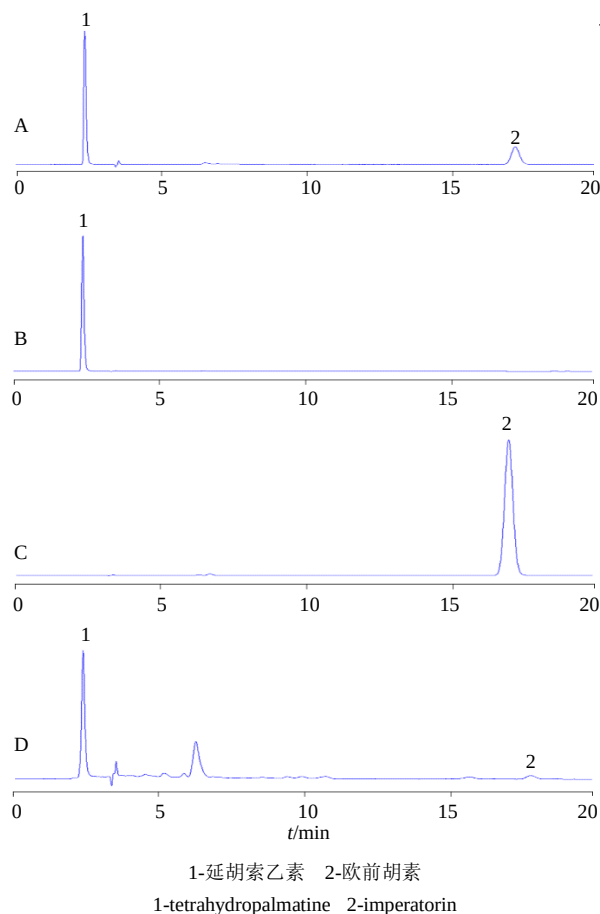


图 1 混合对照品 (A)、延胡索乙素对照品 (B)、欧前胡素对照品 (C) 和样品 (D) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of mixed reference substance (A), tetrahydropalmatine reference substance (B), imperatorin reference substance (C) and sample (D)

0.76%, 欧前胡素峰面积的 RSD 为 0.89%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.4.7 重复性试验 取延胡索-白芷(2:1)配伍复方粗粉,精密称定,按“2.4.1”项下方法,分别制备 6 份相同的供试品溶液,分别测得延胡索乙素峰面积的 RSD 为 1.01%,欧前胡素峰面积的 RSD 为 1.67%,表明此方法重复性良好。

2.4.8 回收率试验 称取延胡索-白芷(2:1)配伍复方粗粉 2.0 g,共 9 份,置 250 mL 带塞锥形瓶中,加入一定量的延胡索乙素、欧前胡素对照品,按“2.4.1”项下方法制备供试品溶液,进样分析,测得延胡索乙素平均回收率为 98.07%,RSD 为 1.18%;欧前胡素平均回收率为 98.39%,RSD 为 1.21%。

2.4.9 供试品溶液测定 分别精密吸取 9 组供试品溶液、对照品溶液和混合对照品储备液各 10 μL 进样分析,计算延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及

其配伍复方供试品溶液中延胡索乙素和欧前胡素的含量。

2.5 延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及其配伍复方的镇痛作用比较

2.5.1 小鼠醋酸扭体实验 ICR 小鼠随机分为模型组、阳性对照月月舒 (3.40 g/kg) 组、延胡索 (1.07 g/kg) 组、醋炙延胡索 (1.07 g/kg) 组、白芷 (0.53 g/kg) 组、延胡索-白芷 (1:1) 组、醋炙延胡索-白芷 (1:1) 组、延胡索-白芷 (2:1) 组、醋炙延胡索-白芷 (2:1) 组、延胡索-白芷 (3:1) 组、醋炙延胡索-白芷 (3:1) 组, 每组 10 只, 延胡索、醋炙延胡索与白芷配伍复方组剂量均为 1.6 g/kg^[2,12]。各给药组小鼠 ig 相应药物, 模型组小鼠 ig 等体积蒸馏水, 1 次/d, 连续 7 d; 末次给药 30 min 后, 各组小鼠 ip 0.7%冰醋酸 (10 mL/kg), 迅速记录每只小鼠 20 min 内的扭体次数, 计算扭体反应抑制率。

扭体反应抑制率=(模型组小鼠平均扭体次数-给药组小鼠平均扭体次数)/模型组小鼠平均扭体次数

2.5.2 小鼠热板法镇痛实验 智能热板仪的温度调节为 (55.0±0.5) °C, ICR 小鼠置于智能热板仪上, 适应 1 d 后测定其基础痛阈值。小鼠足底在接触热板至因痛出现舔后足的时间为痛阈值, 将痛阈值小于 5 s 或大于 30 s、甚至跳跃者作为非正常值予以剔除; 每只小鼠测定 2 次, 每次时间间隔不少于 20 min, 取 2 次测定所得数值的平均值作为各组小鼠的基础痛阈值。将符合标准的小鼠按“2.5.1”项下方法随机分为对照组以及 10 个给药组, 每组 10 只。各给药组小鼠 ig 相应药物, 对照组小鼠 ig 等体积蒸馏水, 1 次/d, 连续 7 d。最后 1 次给药前 12 h 禁食不禁水, 末次给药 0.5、1.0、2.0 h 后, 分

别测定各组小鼠痛阈值, 计算痛阈抑制率。

痛阈抑制率=(给药组小鼠平均痛阈值-对照组小鼠平均痛阈值)/对照组小鼠平均痛阈值

2.5.3 缩宫素诱发大鼠痛经模型实验 SD 大鼠 sc 苯甲酸雌二醇注射液 (每日剂量为 0.4 mg/只, 第 1 天和第 10 天剂量为 0.8 mg/只), 自第 9 天开始, 按“2.5.1”项下方法分组并给药, 1 次/d, 连续 3 d, 末次给药 30 min 后, 大鼠 ip 缩宫素 (2U/只), 立即记录各组大鼠 30 min 内由于子宫强烈收缩发生“痛经”样反应的扭体次数, 计算扭体反应抑制率^[2]。

2.6 数据分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA)。

3 结果

3.1 延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及其配伍复方中延胡索乙素和欧前胡素的含量

如表 1 所示, 与延胡索比较, 延胡索醋炙后延胡索乙素质量分数增加了 19.96%, 延胡索-白芷 (1:1)、醋炙延胡索-白芷 (1:1)、延胡索-白芷 (2:1)、醋炙延胡索-白芷 (2:1) 配伍复方中延胡索乙素质量分数分别增加了 6.46%、10.37%、34.83%、96.67%, 延胡索-白芷 (3:1)、醋炙延胡索-白芷 (3:1) 配伍复方中延胡索乙素质量分数分别降低了 7.63%、19.96%。与白芷比较, 延胡索-白芷 (1:1)、醋炙延胡索-白芷 (1:1)、延胡索-白芷 (2:1)、醋炙延胡索-白芷 (2:1)、延胡索-白芷 (3:1)、醋炙延胡索-白芷 (3:1) 配伍复方中欧前胡素质量分数分别降低了 67.80%、36.85%、29.79%、24.69%、71.82%、63.95%。

表 1 延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及其配伍复方中延胡索乙素和欧前胡素的含量 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 Contents of tetrahydropalmatine and imperatorin in single medicine of *Corydalis Rhizoma*, vinegar-roasted *Corydalis Rhizoma*, *Angelicae Dahuricae Radix* and its compatibility compound ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	质量分数/%	
	延胡索乙素	欧前胡素
延胡索	0.051 1±0.001 1	—
醋炙延胡索	0.061 3±0.001 4**	—
白芷	—	0.111 8±0.001 3
延胡索-白芷 (1:1)	0.054 4±0.000 6**	0.036 0±0.000 9▲▲
醋炙延胡索-白芷 (1:1)	0.056 4±0.001 2**	0.070 6±0.001 3▲▲
延胡索-白芷 (2:1)	0.068 9±0.001 7**	0.078 5±0.000 7▲▲
醋炙延胡索-白芷 (2:1)	0.100 5±0.000 8**	0.084 2±0.000 6▲▲
延胡索-白芷 (3:1)	0.047 2±0.000 4**	0.031 5±0.000 6▲▲
醋炙延胡索-白芷 (3:1)	0.040 9±0.001 2**	0.040 3±0.000 9▲▲

与延胡索组比较: ** $P<0.01$; 与白芷组比较: ▲▲ $P<0.01$

** $P<0.01$ vs *Corydalis Rhizoma* group; ▲▲ $P<0.01$ vs *Angelicae Dahuricae Radix* group

3.2 延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及其配伍复方的镇痛作用比较

3.2.1 延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及其配伍复方对醋酸所致小鼠扭体反应的影响 如表 2 所示, 与模型组比较, 各给药组小鼠扭体次数均显著减少 ($P<0.05$ 、 0.01), 扭体反应抑制率由高到低排序依次为: 醋炙延胡索-白芷 (2:1) > 延胡索-白芷 (2:1) > 醋炙延胡索-白芷 (3:1) > 延胡索-白芷 (3:1) > 醋炙延胡索-白芷 (1:1) > 延胡索-白芷 (1:1) > 醋炙延胡索 > 延胡索 > 白芷。

3.2.2 延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及其配伍复方对小鼠热板法镇痛的影响 如表 3 所示, 与对照组比较, 月月舒组小鼠给药后 1.0、2.0 h 痛阈值显著升高 ($P<0.01$), 延胡索组小鼠给药后 0.5、2.0 h 痛阈值显著升高 ($P<0.05$), 白芷组小鼠给药后 0.5 h

痛阈值显著升高 ($P<0.05$), 其余各给药组小鼠给药后 0.5、1.0、2.0 h 痛阈值均显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01), 痛阈抑制率由高到低排序依次为: 醋炙延胡索-白芷 (2:1) > 延胡索-白芷 (2:1) > 醋炙延胡索-白芷 (3:1) > 延胡索-白芷 (3:1) > 醋炙延胡索-白芷 (1:1) > 延胡索-白芷 (1:1) > 醋炙延胡索 > 延胡索 > 白芷。

3.2.3 延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及其配伍复方对缩宫素所致大鼠痛经反应的影响 如表 4 所示, 与模型组比较, 各给药组小鼠扭体次数均显著减少 ($P<0.01$), 扭体反应抑制率由高到低排序依次为: 醋炙延胡索-白芷 (2:1) > 延胡索-白芷 (2:1) > 醋炙延胡索-白芷 (3:1) > 延胡索-白芷 (3:1) > 醋炙延胡索-白芷 (1:1) > 延胡索-白芷 (1:1) > 醋炙延胡索 > 延胡索 > 白芷。

表 2 延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及其配伍复方对醋酸所致小鼠扭体反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effect of *Corydalis Rhizoma*, vinegar-roasted *Corydalis Rhizoma* and *Angelicae Dahuricae Radix* and compatible compounds on writhing reaction in mice induced by acetic acid ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	扭体次数	扭体反应抑制率/%
模型	—	20.92±3.96	—
月月舒	3.40	14.14±3.70*	32.41
延胡索	1.07	13.56±5.69*	35.18
醋炙延胡索	1.07	13.34±7.54**	36.23
白芷	0.53	14.10±6.06*	32.60
延胡索-白芷 (1:1)	1.60	12.46±6.13*	40.44
醋炙延胡索-白芷 (1:1)	1.60	11.81±4.15**	43.55
延胡索-白芷 (2:1)	1.60	8.72±3.19**▲◆	59.32
醋炙延胡索-白芷 (2:1)	1.60	7.86±4.29**▲◆	62.43
延胡索-白芷 (3:1)	1.60	10.66±4.14**	49.04
醋炙延胡索-白芷 (3:1)	1.60	9.63±3.34**	53.97

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与延胡索组比较: ▲ $P<0.05$; 与白芷组比较: ◆ $P<0.05$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group; ▲ $P<0.05$ vs *Corydalis Rhizoma* group; ◆ $P<0.05$ vs *Angelicae Dahuricae Radix* group

表 3 延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及其配伍复方对小鼠热板法镇痛的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 Effect of *Corydalis Rhizoma*, vinegar-roasted *Corydalis Rhizoma* and *Angelicae Dahuricae Radix* and compatible compounds on pain threshold in mice by hot plate method ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	基础痛阈值/s	最后 1 次给药后痛阈值/s			痛阈抑制率/%
			0.5 h	1.0 h	2.0 h	
对照	—	17.02±4.91	16.98±5.79	16.39±3.73	16.18±3.60	—
月月舒	3.40	20.18±3.98	21.65±5.39	24.59±4.65##	25.92±4.79##	45.91
延胡索	1.07	20.38±4.21	24.17±5.82#	23.03±6.02	23.64±5.68#	42.99
醋炙延胡索	1.07	20.48±3.92	24.74±4.81#	23.56±4.95#	24.08±4.44##	46.09
白芷	0.53	21.94±3.48	22.23±6.48#	20.97±5.94	20.02±5.05	27.53
延胡索-白芷 (1:1)	1.60	20.69±4.04	25.12±4.11##	23.67±4.43#	24.15±4.26##	47.20
醋炙延胡索-白芷 (1:1)	1.60	20.71±3.88	25.77±4.93##	24.41±5.31#	24.81±5.33##◆	51.35
延胡索-白芷 (2:1)	1.60	20.83±3.28#	27.50±4.16##	25.65±4.20##	26.50±4.30##◆	60.75
醋炙延胡索-白芷 (2:1)	1.60	20.98±4.83#	28.34±5.82##	26.45±5.82##	27.24±5.35##◆	65.55
延胡索-白芷 (3:1)	1.60	20.79±5.02	26.23±5.13##◆	24.71±6.82##	25.29±6.25##◆◆	53.85
醋炙延胡索-白芷 (3:1)	1.60	20.76±4.71#	26.85±4.03##◆	25.21±4.16##▲	25.85±4.01##◆◆	57.24

与对照组比较: # $P<0.05$ ## $P<0.01$; 与延胡索组比较: ▲ $P<0.05$; 与白芷组比较: ◆ $P<0.05$ ◆◆ $P<0.01$

$P<0.05$ ## $P<0.01$ vs control group; ▲ $P<0.05$ vs *Corydalis Rhizoma* group; ◆ $P<0.05$ ◆◆ $P<0.01$ vs *Angelicae Dahuricae Radix* group

表 4 延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药及其配伍复方对缩宫素所致大鼠痛经反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 4 Effect of *Corydalis Rhizoma*, vinegar-roasted *Corydalis Rhizoma* and *Angelicae Dahuricae Radix* and compatible compounds on dysmenorrhea in rats induced by oxytocin ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	扭体次数	扭体反应抑制率/%
模型	—	42.81 ± 7.21	—
月月舒	3.40	22.83 ± 6.78**	46.67
延胡索	1.07	20.42 ± 5.71**	52.30
醋炙延胡索	1.07	19.62 ± 5.14**◆	54.17
白芷	0.53	24.25 ± 6.72**	43.35
延胡索-白芷 (1:1)	1.60	18.24 ± 3.93**◆◆	57.39
醋炙延胡索-白芷 (1:1)	1.60	17.05 ± 4.70**◆◆	60.17
延胡索-白芷 (2:1)	1.60	12.49 ± 5.41**▲◆◆	70.82
醋炙延胡索-白芷 (2:1)	1.60	11.06 ± 3.24**▲◆◆	74.16
延胡索-白芷 (3:1)	1.60	15.66 ± 4.97**◆◆	63.42
醋炙延胡索-白芷 (3:1)	1.60	14.14 ± 3.73**▲◆◆	66.97

与模型组比较: ** $P < 0.01$; 与延胡索组比较: ▲▲ $P < 0.01$; 与白芷组比较: ◆ $P < 0.05$ ◆◆ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs model group; ▲▲ $P < 0.01$ vs *Corydalis Rhizoma* group; ◆ $P < 0.05$ ◆◆ $P < 0.01$ vs *Angelicae Dahuricae Radix* group

4 讨论

元胡止痛方由延胡索、白芷组成, 延胡索为君药, 具有活血散瘀、理气止痛的功效, 其主要活性成分为生物碱类化合物, 其中延胡索乙素镇痛作用最强、研究最为广泛, 为镇痛的代表性成分^[1,3-4,8-10,13-17], 同时也是《中国药典》2020 年版延胡索药材及饮片的质量控制指标成分; 白芷为臣药, 具有祛风散寒、止痛等功效, 香豆素类化合物为其主要活性成分之一, 其中欧前胡素为镇痛的代表性成分^[1,10,13,16], 同时也是《中国药典》2020 年版白芷药材及饮片的质量控制指标成分。因此, 本研究以延胡索乙素、欧前胡素含量为指标, 探讨延胡索醋炙以及和白芷配伍前后对延胡索乙素、欧前胡素含量的影响, 结果显示延胡索在醋炙以及和白芷 (1:1、2:1) 配伍过程中, 延胡索乙素质量分数显著增加, 但醋炙延胡索-白芷 (3:1) 配伍反而引起延胡索乙素质量分数显著降低, 各组中延胡索乙素质量分数以醋延胡索-白芷 (2:1) 组最高, 以醋炙延胡索-白芷 (3:1) 组最低; 各组中欧前胡素质量分数以白芷组最高, 以延胡索-白芷 (3:1) 组最低; 镇痛作用以醋炙延胡索-白芷 (2:1) 组最强, 以白芷组最弱, 各复方配伍组的镇痛作用均大于延胡索组、白芷组, 表明各组中延胡索乙素、欧前胡素的质量分数与其镇痛作用并不呈正相关, 其镇痛作用并不是由单味中药中单一成分作用的结果, 更不是其单一成分作用的简单加和, 而是多成分共同作用的结果, 这在一定程度上体现了中医药的整体性以及中药炮制配伍的科学内涵。

延胡索在与白芷炮制配伍的过程中, 不仅改变

了元胡止痛方中延胡索乙素、欧前胡素化学成分的质量分数, 其疗效也发生了改变。在整个过程中, 延胡索乙素质量分数有升有降, 呈现不规则变化, 欧前胡素质量分数总体上呈下降趋势, 提示延胡索、白芷在炮制配伍过程中一部分欧前胡素可能发生了变化, 生成了新的物质。延胡索、白芷单味药及其炮制配伍复方对小鼠醋酸扭体模型、热板法镇痛模型以及缩宫素诱发大鼠痛经模型均有镇痛作用, 其中醋炙延胡索的镇痛作用强于延胡索, 表明延胡索醋炙后, 镇痛作用增强; 延胡索与白芷经炮制配伍后, 其镇痛作用优于延胡索、醋炙延胡索、白芷单味药, 表明延胡索、白芷在炮制配伍过程中产生了协同增效作用, 以醋炙延胡索-白芷 (2:1) 复方配伍组镇痛作用最强。

综上所述, 延胡索醋炙后延胡索乙素质量分数增加, 镇痛作用增强; 延胡索在与白芷炮制配伍过程中产生了协同镇痛作用。元胡止痛方的化学成分复杂, 仅仅以延胡索乙素、欧前胡素 2 种主要镇痛的化学成分为指标并不能代表其所有的化学成分的变化规律, 也不能代表其整个复方的镇痛作用效果, 因此后续还需要在充分考虑复方整体性的前提下, 运用现代先进的科学技术和分析方法, 从本质上全面地阐明元胡止痛方的物质基础, 并结合药理等多学科进行深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 630-634.
- [2] 冯玥, 朱振娜, 胡金芳, 等. 元胡止痛滴丸对痛经模型镇痛作用的配伍合理性和比较优势研究 [J]. 药物评价

- 研究, 2017, 40(7): 917-921.
- [3] 张玲, 李涛, 李秀娟, 等. HPLC 法测定元胡及配伍药对中元胡索乙素的含量 [J]. 兰州大学学报: 医学版, 2007, 33(2): 48-51.
- [4] 田永亮, 窦志英, 曹柳, 等. 不同配伍对延胡索中延胡索乙素含量的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2009, 25(6): 832-833.
- [5] 施婷婷, 韩丽妹, 李希, 等. 元胡止痛方有效组分不同配伍对大鼠胃溃疡的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 24(3): 141-147.
- [6] 苟林宏, 刘喜平. 元胡不同配伍镇痛药效学的比较研究 [J]. 西北国防医学杂志, 2012, 33(4): 451-452.
- [7] 朱央央, 余伯阳. 元胡止痛方配伍的化学和药效学比较研究 [J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(5): 461-464.
- [8] 李荣, 蔡青青, 牛彦兵, 等. 生、熟延胡索饮片药理作用的对比研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 133-137.
- [9] 徐忠坤, 陈广波, 殷洪梅, 等. 延胡索药材提取工艺研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(11): 2318-2321.
- [10] 王莉鑫, 陈影, 孔一鸣, 等. 白芷、没药单煎与合煎对欧前胡素含量及其镇痛作用的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 20-24.
- [11] 陈琪瑶, 张金莲, 刘艳菊, 等. 延胡索醋制前后对血瘀模型大鼠血液流变学的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(11): 901-905.
- [12] 李俊芳, 王鹏, 翟兴, 等. 元胡止痛方对小鼠疼痛模型的镇痛作用及其“量-效”关系探索研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(3): 21-24.
- [13] 高晓艳, 凌娅, 徐汇, 等. HPLC 法测定元胡止痛软胶囊中延胡索乙素和欧前胡素的含量 [J]. 海峡药学, 2015, 27(6): 74-76.
- [14] 吴婷婷, 周江, 李美云, 等. 元胡止痛方提取工艺的均匀设计法优化 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(12): 2912-2913.
- [15] 吴梓君, 张静怡, 罗琛艳, 等. 延胡索生熟饮片在复方配伍后药效成分溶出规律研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(3): 181-184.
- [16] 刘涛, 冯晶晶, 李鹏程, 等. 元胡止痛系列制剂 4 种工艺比较 [J]. 中成药, 2017, 39(4): 851-854.
- [17] 高攀, 王津燕, 吴环宇, 等. HPLC-CAD 法测定元胡止痛胶囊中生物碱和香豆素 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 299-303.

[责任编辑 李亚楠]