

藏药南寒水石热制炮制工艺研究

姜建锋, 杜玉枝, 魏立新*, 肖远灿, 杨红霞

(中国科学院西北高原生物研究所藏药现代化研究中心 青海省藏药药理学与安全性评价
研究重点实验室, 青海 西宁 810008)

[摘要] 目的: 探讨藏药南寒水石的热制最佳炮制工艺。方法: 通过文献、典籍记载的查阅及实地走访各藏医院调查了解, 对南寒水石热制炮制方法进行归纳总结。据此确定各单因素实验条件并进行正交试验, 对不同炮制条件下所得南寒水石炮制品中钙(Ca)、铁(Fe)、锰(Mn)、锌(Zn)、铜(Cu)元素含量进行测定。结果: 粒径10~20 mm, 生草乌与火硝比例1:2, 煮沸3 h为南寒水石最佳炮制条件。结论: 本实验为研究南寒水石热制炮制机制及制定最佳炮制工艺奠定基础。

[关键词] 南寒水石; 炮制; 微量元素; 正交试验

南寒水石, 为碳酸盐类矿物方解石, 属三方晶系^[1]。主含碳酸钙, 另含少量镁(Mg)、铁(Fe)、锰(Mn)和微量锌(Zn)、铜(Cu)等。南寒水石主要分雄、雌、中、子、女5种, 每种又分特品、上品、中品、下品4类。一般为白色或乳白色, 但由于含有各种不同混入物而呈不同颜色, 含微量钴或锰呈灰、黄、浅红色, 含微量铜呈绿色或蓝色等, 具玻璃光泽。主治消化不良引起的各类胃病及胃溃疡、痞瘤、浮肿、腹泻、外伤, 同时具有制胃酸、胃陈热病、骨髓炎、体衰等^[2-3]。

作为藏药中极常用的矿物类药, 南寒水石在治疗胃病的藏成药中被以不同的“制性(热、寒、平)”广泛使用, 而且其中90%以上是经过加工炮制的。有典籍记载^[4]“寒水石无论服用哪一种都要去毒。生用, 是愚昧的办法”, 即认为寒水石只有经过炮制才能作为药物服用。可见炮制对南寒水石药用的重要性。然而因年代久远, 藏医药现代化研究起步晚等造成目前南寒水石“治无定法”, 无法“如法炮制”。因此南寒水石炮制工艺的研究, 对南寒水石质量标准的制定及安全、科学、合理用药有着极其重要的基础数据参考作用和实际应用价值。

1 材料

220-FS型原子吸收光谱仪(美国VARAIN公司); MLA-2.4-4数显恒温式电热板(北京科传永兴仪器有限公司); KQ-250DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); AL104型1/1万电子天平(瑞士METTLER TOLEDO公司)。

HCl(优级纯); HNO₃(优级纯); HClO₄(优级纯); HF(分析纯)。实验用水为去离子水。钙(Ca)、Fe、Mn、Zn、Cu元素对照溶液购自国家标准物质研究中心, 规格20 mL, 质量浓度1 g·L⁻¹。

四省区(西藏、青海、甘肃、四川)藏药南寒水石资源调查过程中所采集各地区共15矿点南寒水石样品及拉萨藏医院赠送样品, 均经各矿点所在地藏医院资深老藏医鉴定。

2 方法与结果

2.1 药物热制炮制工艺

在综合古籍记载、文献报道和参考各部颁、省颁关于藏药南寒水石的质量标准及炮制方法的基础上, 通过对实际南寒水石生产工艺的考察总结出3种较为详细的热制工艺方法。

工艺一^[3]: 取寒水石(方解石)1 000 g, 粉碎成蚕豆粒大小, 加入火硝10 g和清水适量, 煮沸3 h, 倾去火硝液, 用清水漂洗10余次, 至清洗液清澈为止。将寒水石(方解石)晒干, 粉碎成细末, 即得。

工艺二^[2]: 5种寒水石除去其土石等杂物, 砸碎成蚕大小, 加美丽乌头与火硝, 用净水煮沸3 h。倾去滤液, 用清水漂洗3~4次, 至杂物清除为止, 将寒水石置阳光下晒干。

[稿件编号] 20110224011

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09308-003-11); 国家“十一五”科技支撑计划项目(2007BA148B02-2)

[通信作者] * 魏立新, Tel: (0971) 6143668, E-mail: lxwei@nwipb.ac.cn

[作者简介] 姜建锋, 硕士, 主要从事藏药药理研究, Tel: (0971) 6143765, E-mail: jjf1025668@126.com

工艺三:将寒水石(方解石)砸碎成小块,在清水中煮沸后研细,即可。

2.2 元素含量测定方法

2.2.1 样品前处理 取各样品南寒水石适量,置于经去离子水洗净的容器内,于恒温干燥箱内 105 °C 烘干,取出于研钵中研细,过 40 目筛,重新于烘箱中烘干至恒重,置于干燥器中备用。

准确称取上述样品 0.200 0 g,置 30 mL 聚四氟乙烯坩埚中,用水润湿后加入 5 mL 盐酸,于通风橱内的电热板上低温(60 °C)加热,使样品初步分解,待蒸发至约剩 3 mL 时取下稍冷,然后加入 5 mL 硝酸,5 mL 氢氟酸,5 mL 高氯酸,加盖后于电热板上中温(100 °C)加热 1 h 左右,开盖,继续加热除硅,为了达到良好的飞硅效果,应经常摇动坩埚。当加热至冒浓厚高氯酸白烟时,加盖,使黑色有机碳化物分解,待坩埚壁上的黑色有机物消失后,开盖,驱赶白烟并蒸至内容物呈黏稠状,视消解情况,可再补加 3 mL 硝酸,3 mL 氢氟酸,1 mL 高氯酸,重复以上消解过程。当白烟再次冒尽且内容物呈黏稠状时,取下稍冷,去离子水冲洗内壁及坩埚盖,并加入 1 mL 硝酸溶液(HNO₃-H₂O 1:1),温热溶解残渣,然后全量转移至 100 mL 量瓶中,冷却后定容至标线,摇匀,待测。同时做 3 个样品空白对照。

2.2.2 样品测定条件 220-FS 型原子吸收光谱仪工作条件见表 1。

表 1 火焰原子吸收光谱法工作条件

元素	波长 /nm	灯电流 /mA	光谱通带 /nm
Ca	422.7	10.0	0.5
Fe	248.3	5.0	0.2
Mn	279.5	5.0	0.2
Zn	213.9	5.0	1.0
Cu	324.8	4.0	0.5

注:空气流量 13.5 L·min⁻¹;乙炔流量 2.0 L·min⁻¹。

2.2.3 准确度 为确保各元素测定方法的可靠性,本实验对各元素进行了准确度试验,在上述条件下测得各元素平均加样回收率为 98.8% ~ 104.0%,表明在此条件下火焰原子吸收光谱法测定这 5 种元素稳定性好,结果准确可靠,能够达到检测要求。

2.3 单因素实验

通过 2.1 项可知,影响南寒水石炮制工艺的主要

因素为粒度、乌头种类、乌头与火硝用量、煮沸时间。

2.3.1 辅料对炮制的影响 将南寒水石砸碎成小颗粒,称取 12 份,每份 100 g,分别置于 250 mL 烧杯中,加水没过样品,分成 4 组,分别为不加辅料、只加火硝、只加草乌、加入火硝、草乌。火硝加入量 1 g,草乌 0.5 g(过 40 目筛)。加热,煮沸 3 h,倾去上层液,漂洗,烘干至恒重,测定钙及微量元素含量,同时测定生品进行比较,见表 2。

表 2 不同辅料对南寒水石炮制品中钙及微量元素的影响

辅料	Ca /%	Fe /mg·kg ⁻¹	Mn /mg·kg ⁻¹	Zn /mg·kg ⁻¹	Cu /mg·kg ⁻¹
生品	49.87	31.48	1.999	9.495	8.996
未加辅料	49.88	541.9	3.662	18.31	10.49
火硝	49.93	439.3	5.492	12.61	8.987
草乌	49.80	463.7	3.997	20.47	10.49
火硝草乌	49.87	598.1	6.659	12.85	8.490

经炮制后与生品相比较,Fe, Mn, Zn 含量都有较大上升, Ca 含量变化不明显, Cu 含量有所下降。结果表明,辅料对主成分影响不大,但对微量元素含量影响都较明显。

2.3.2 乌头种类对炮制的影响 将南寒水石砸碎成小颗粒,称取 12 份,每份 100 g,分别置于 250 mL 烧杯中,加水没过样品,分成 4 组,分别为不加入辅料、火硝草乌、火硝川乌、火硝铁棒槌。火硝加入量为 1 g,乌头为 0.5 g(过 40 目筛)。加热,煮沸 3 h,倾去上层液,漂洗,烘干至恒重,测定钙及微量元素含量,见表 3。

表 3 不同乌头对南寒水石炮制品中钙及微量元素的影响

乌头种类	Ca /%	Fe /mg·kg ⁻¹	Mn /mg·kg ⁻¹	Zn /mg·kg ⁻¹	Cu /mg·kg ⁻¹
空白	49.30	30.58	2.156	8.457	9.466
火硝草乌	49.27	598.1	6.659	12.85	8.490
火硝川乌	49.48	121.2	10.33	7.444	8.660
火硝铁棒槌	49.79	70.64	8.498	6.398	7.997

结果显示,宏量元素 Ca 含量相差不大,火硝草乌组中 Fe, Zn 含量最高, Zn, Cu 比值最大。

2.3.3 乌头火硝比对炮制的影响 将南寒水石砸碎成小颗粒,称取 12 份,每份 100 g,分别置于 250 mL 烧杯中,加水没过样品,分成 4 组,分别加入草乌

与火硝比例为 1:2, 1:1, 5:2, 5:1 进行加热, 煮沸 3 h, 倾去上层液, 漂洗, 烘干至恒重, 测定钙及微量元素含量, 同时设置空白组进行比较, 见表 4。

表 4 生草乌与火硝不同质量比对钙及微量元素的影响

质量比	Ca /%	Fe /mg · kg ⁻¹	Mn /mg · kg ⁻¹	Zn /mg · kg ⁻¹	Cu /mg · kg ⁻¹
空白	49.39	31.48	2.899	8.572	8.639
1:2	49.65	578.1	5.986	13.85	8.940
1:1	49.48	675.1	9.164	10.31	8.664
5:2	49.32	621.1	12.16	9.441	7.660
5:1	49.43	388.6	12.16	11.31	8.492

结果表明, 宏量元素 Ca 含量相差不大, Zn 在生草乌与火硝质量比为 1:2 时含量最高, 且 Zn, Cu 比值最大。

2.3.4 粒度对炮制的影响 取 3~5, 10~20, 20~30 mm 不同粒度南寒水石样品各 100 g, 置于 250 mL 烧杯中, 均加入火硝 2 g, 生草乌(过 40 目筛) 1 g, 加水没过样品, 加热, 煮沸 3 h, 倾去上层液, 漂洗, 烘干至恒重, 每个粒度 3 个平行。测定其钙及微量元素含量, 见表 5。

表 5 不同粒径对钙及微量元素的影响

粒径 /mm	Ca /%	Fe /mg · kg ⁻¹	Mn /mg · kg ⁻¹	Zn /mg · kg ⁻¹	Cu /mg · kg ⁻¹
生品	49.46	95.61	66.65	3.245	4.244
3~5	49.22	136.0	89.38	2.115	4.914
10~20	49.37	99.63	67.99	2.280	2.579
20~30	49.32	134.2	90.36	0.350	4.580

结果显示, 在不同粒度的南寒水石样品中经过炮制后, 宏量元素 Ca 元素含量依然变化不大, 10~20 mm 的情况下 Zn 含量为 3 个不同粒度中最大组, 且在这个粒度下 Zn, Cu 比值最大。

2.3.5 煮沸时间对炮制的影响 加热时间设为 2, 3, 4 h, 准确称取粒度 10~20 mm 南寒水石 100 g, 置于 250 mL 烧瓶中, 同时每个样品准确加入火硝 2 g, 生草乌 1 g, 加热, 煮沸预定时间, 倾去上层液, 漂洗, 烘干至恒重, 每个粒度 3 个平行。测定其钙及微量元素含量, 见表 6。

结果显示, 宏量元素 Ca 元素含量变化不大, Fe 含量为各组中最高, Zn 含量达到各组中最大, Cu 含

量有所降低, Zn, Cu 比值最大。

表 6 不同煮沸时间对钙及微量元素的影响

t /h	Ca /%	Fe /mg · kg ⁻¹	Mn /mg · kg ⁻¹	Zn /mg · kg ⁻¹	Cu /mg · kg ⁻¹
生品	49.47	95.05	56.61	4.759	3.498
2	49.64	90.58	2.215	5.270	1.180
3	49.49	580.7	12.49	20.79	1.995
4	49.32	407.7	35.29	7.285	2.499

2.4 正交试验

经过单因素筛选, 以粒度(A)、生草乌用量(B)、火硝用量(C)、煮沸时间(D)为考察因素, 设计 L₉(3⁴)。每个实验用南寒水石量为 200 g, 各因素水平见表 7, Zn, Cu 含量及方差分析见表 8, 9。

表 7 南寒水石热制正交试验因素水平

水平	A/mm	B/g	C/g	D/h
1	3~5	1	1	1
2	10~20	2	2	3
3	20~30	4	4	4

表 8 南寒水石热制正交试验结果 mg · kg⁻¹

No.	Zn	Cu
1	1.500	4.246
2	2.049	4.750
3	2.797	5.747
4	2.098	3.748
5	2.697	4.244
6	2.046	4.246
7	0.649	3.746
8	0.350	5.747
9	0.050	3.247

表 9 南寒水石热制正交试验方差分析

因素	偏差平方和		F	
	Zn	Cu	Zn	Cu
A	7 799.433	135 068.478	1.123	3.210
B	889.031	6 080.355	0.021	0.144
C	2 993.576	2 702.548	0.162	0.064
D	1 408.789	24 469.415	0.027	0.581

注: f=2。

结果显示, 影响 Zn 含量的因素顺序为 A > C > D > B, 影响 Cu 含量的因素顺序为 A > D > B > C。方差分析结果表明, 4 个因素对实验无显著性影响,

Zn 达到最高含量最佳炮制工艺为 $A_2C_3D_3B_2$, 即粒径 10~20 mm, 火硝 4 g, 煮沸 4 h, 生草乌 2 g; Cu 达到最低含量最佳炮制工艺为 $A_2D_2B_1C_2$, 即粒径 10~20 mm, 煮沸 3 h, 生草乌 1 g, 火硝 2 g。

3 讨论

南寒水石是治疗胃肠疾病的常用药, 需经过炮制才能入药。炮制过程关系到药性、药效的变化。经过全元素分析, 南寒水石中除主要成分为 $CaCO_3$ 外, 还含有 26 种微量元素。对炮制品测定结果表明宏量元素 Ca 的变化不明显, 而微量元素变化较大。故炮制工艺的研究以微量元素的变化为出发点。

是多种酶的功能成分或激活剂, 同时也是机体内 200 多种酶的组成部分, 免疫功能的重要参与者^[5]。在胃炎、胃溃疡等疾病中, Zn 有促进伤口愈合的作用, 补锌有助于溃疡的愈合^[6]。同时具有维持膜的完整性, 抑制自由基的产生, 增强胃黏膜上皮细胞的预防功能^[7]。消化性溃疡及慢性胃炎患者血清、胃液、组织 Zn 含量均比正常人明显降低, Cu 含量及 Cu/Zn 比值上升^[6]。Cu 与 Zn 具有拮抗作用, Cu 的上升, 抑制了 Zn 的吸收。长期的微量元素的不平衡状态将导致或促进了胃炎、胃溃疡向胃癌的发展^[6,8]。从对南寒水石的功能主治、微量元素在胃肠疾病中的药理作用以及通过对单因素实验所得到的实验结果分析中得出, Zn, Cu 元素在炮制前后的变化

作为评价南寒水石炮制工艺指标较为合适。

通过各单因素、正交优化试验, 以南寒水石中 Zn 含量的增加及 Cu 含量的降低为指标, 得出南寒水石热制炮制的最佳工艺: 粒径 10~20 mm, 生草乌与火硝比例 1:2, 煮沸时间 3 h。然而因南寒水石中微量元素含量随着成矿地点及成矿原理的不同, 所含微量元素的量千差万别, 若只通过其中一两种微量元素含量的变化很难对南寒水石炮制机制进行解释。

[参考文献]

- [1] 罗达尚. 中华藏本草[M]. 北京: 民族出版社, 1997: 8.
- [2] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草. 藏药卷[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 32.
- [3] 青海省药品检验所, 青海省藏医药研究所. 中国藏药. 第3卷[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1996: 191.
- [4] 罗达尚. 新修晶珠本草[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2004: 78.
- [5] 王琰. 微量元素与胃癌关系的研究[J]. 北华大学学报, 2005, 6(1): 53.
- [6] 门子荣, 马鸣一, 万小平, 等. 不同胃病患者血清、胃液、胃粘膜锌含量的测定[J]. 基础医学与临床, 1997, 17(23): 204.
- [7] 杨平, 吴泽才, 蔡旭. 胃癌及胃炎患者血清中微量元素变化的探讨[J]. 现代医药卫生, 2007, 1(23): 26.
- [8] 何雪芬, 尹光耀, 张武宁, 等. 慢性胃病胃粘膜 cAMP, SOD 与上皮细胞线粒体超微结构及其微量元素的量变[J]. 江苏医药, 1997, 23(2): 85.

Study on processing technics of Tibetan medicine Nanhanshuishi

JIANG Jianfeng, DU Yuzhi, WEI Lixin*, XIAO Yuancan, YANG Hongxia

(Qinghai Key Laboratory of Tibetan Medicine Pharmacology and Safety Evaluation, Northwest Plateau Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810008, China)

[Abstract] **Objective:** To study the heat processing technics of Nanhanshuishi. **Method:** To find the best processing technic, the single factor experiments and orthogonal experiments were designed basing on the processing technics summarized by consulting documents, scriptures and investigating some Tibetan hospitals, meanwhile, the content of Ca, Fe, Mn, Zn, and Cu in the processed Nanhanshuishi in single factor experiments and orthogonal experiments were detected. **Result:** The best processing technic of Nanhanshuishi was as follows: Nanhanshuishi was crashed to 10-20 mm in diameter, the ratio of the weight of Aconiti Kusnezoffii Radix and potassium nitrate was 1:2, and the boiling time was 3 h. **Conclusion:** The work in this article provided a basic processing technic data for clarifying the mechanism of processing and establishing the perfect processing technics of Nanhanshuishi.

[Key words] Nanhanshuishi; processing technics; trace element; orthogonal experiment

doi: 10.4268/cjcm20110605

[责任编辑 马超一]