

牛黄清胃丸显微鉴别标准提高

赵丹妮 刘艳 刘志平 刘灵芝

药都制药集团股份有限公司

[摘要]从2018年到2020年一直研究提高牛黄清胃丸的标准,随着中药质量控制水平的提高,大处方中成药的全处方(药味)鉴别成为中药标准研究和制定的必然目标。为全面控制牛黄清胃丸的质量,研究并增加番泻叶、石膏、人工牛黄显微鉴别并修订薄荷的显微鉴别。

[关键词] 现行标准;显微鉴别;专属性

[DOI] 10.12252/j.issn.2096-6261.2021.12.894

一、概述

牛黄清胃丸由牛黄2g 大黄100g 菊花150g 麦冬50g 薄荷50g 石膏150g 栀子100g 玄参100g 番泻叶200g 黄芩100g 甘草100g 桔梗100g 黄柏100g 连翘100g 牵牛子(炒)50g 枳实(沙烫)100g 冰片25g 17味中药经粉碎、配研制成。

用于心胃火盛、头晕目眩、口舌生疮、牙龈肿痛、乳蛾咽痛、便秘尿赤。

临床广泛具体如下:

1. 口疮、口糜 由心胃火盛,重蒸上焦,上攻于口所致。症见口腔黏膜充血发红,水肿破溃,渗出疼痛,口热口臭,口干口渴,便干,尿黄,舌红苔黄,脉洪数;急性口炎、复发性口腔溃疡见上述证候者。

2. 牙宣因胃有积热,嗜酒辛辣、蕴热生火,循经上蒸牙龈所致。症见牙龈红肿,出血渗出,化脓疼痛,口热口臭,烦躁,喜冷饮,便秘,尿赤,脉洪大或滑数;急性牙龈(周)炎见上述证候者。

3. 牙疳为胃热生火化毒所致。症见牙龈肿胀高起,脓液积聚,红肿疼痛,口黏口臭,便秘,尿赤,舌红苔黄厚,脉弦滑数;急性龈炎见上述证候者。

4. 乳蛾可由风热侵袭,邪热入里,心肺胃热毒蕴结,循经搏结,上壅于咽喉所致。症见咽干咽痛,局部黏膜充血肿胀,身热,口渴欲饮,便秘,尿黄,舌红苔黄,脉浮滑数;急性扁桃体炎见上述证候者。

5. 喉痹由风热邪毒入侵,邪毒蕴结,循经上蒸咽喉所致。症见咽喉红肿疼痛,尿黄,便秘,舌苔黄,脉浮洪数;急性咽炎见上述证候者。

药理毒理研究,牛黄清胃丸有改善胃肠功能及镇痛等作用。^[1-2]

方中人工牛黄清心解毒,消肿止痛,为君药。黄芩、黄柏、栀子清热燥湿,泻火解毒;石膏清肺胃气分实热,共为臣药。麦冬、玄参滋阴润燥,养阴清热,菊花、连翘、薄荷疏散风热,清热解毒;大黄、枳实、番泻叶、牵牛子清热泻火,导滞通便;冰片清热消肿止痛,共为佐药。桔梗、甘草解毒利咽,且桔梗载药上行,甘草调和诸药,共为佐使药。诸药合用,共奏清胃泻火,润燥通便之功。故每位中药材都很重要,缺一不可。

随着中药质量控制水平的提高,大处方中成药的全处方(药味)鉴别成为中药标准研究和制定的必然目标。牛黄清胃丸现行标准收载于卫生部药品标准中药成方制剂第一册^[3],除性状外,仅收载了显微鉴别项,涉及大黄、黄芩、甘草、连翘、黄柏、栀子、菊花、薄荷、桔梗、枳实、玄参、麦冬、牵牛子13个药味。还缺少了4味中药分别是人工牛黄、冰片、番泻叶和石膏,因冰片加热挥发不适合显微鉴别,其它均可以进行显微检验。

牛黄清胃丸药味众多,各药味的显微特征容易相互干扰,且辅料炼蜜颜色深,严重影响薄荷腺鳞的显微特征的辨识,常常需要对样品进行酸、碱浸泡,洗涤、离心、取沉淀装片观察,费时、费力,对检验人员的专业性要求很高,故研究薄荷的腺毛在牛黄清胃丸中有专属性,增加其显微鉴别。

二、显微鉴别的可行性

牛黄清胃丸经实验研究,采用薄层色谱法鉴别番泻叶、人工牛黄,特征成分在制剂中含量过低,斑点不明显;石膏的理化鉴别(钙盐反应和硫酸盐反应)虽可行,但另一处方药味人工

牛黄中含有无机盐,会造成假阳性干扰。采用显微方法鉴别番泻叶、石膏和人工牛黄特征明显,且制剂中其他药味无干扰。

处方中仅有番泻叶和薄荷2味中药具非腺毛,形态差异明显,薄荷非腺毛有专属性补充入薄荷的显微鉴别项。



薄荷非腺毛



番泻叶非腺毛

三、研究方法

仪器与材料: BX41生物显微镜, 奥林巴斯公司; 载玻片; 盖玻片厚度0.17mm。以下显微均是在物镜40X/0.65显微镜下观察结果。

鉴定石膏、番泻叶、人工牛黄和薄荷后进行检测研究。

(一) 石膏

中国石膏矿产资源丰富,全国23个省(区)有石膏矿产出。探明储量的矿区有169处,总保有储量矿石576亿吨。从地区分布看,以山东石膏矿最多,占全国储量的65%;内蒙古、青海、湖南次之。主要石膏矿区有山东枣庄底阁镇,内蒙古鄂托克旗、湖北应城市、吉林浑江、江苏南京、山东大汶口、广西钦州、山西太原、宁夏中卫石膏矿等。

1. 样品收集

因条件限制和便于我厂收购等多方原因石膏药材共收集到10批样品,石膏产地湖北,安徽,山东等,进行显微鉴别研究

2. 研究结论

不同产地的石膏显微特征无任何差异,均为:不规则片状结晶无色,有平直纹理。



晶纤维



草酸钙簇晶

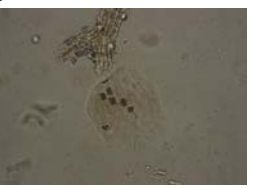
(二) 番泻叶原产国外,清代以后引人

番泻叶之名见于王一仁的《饮片新参》(1935)中,以后的药物文献也多有记载。番泻叶(狭叶)主产于印度,亚历山大番泻叶(尖叶)主产于埃及。市售多为狭叶番泻叶^[4]

1. 样品收集 综合考虑收集番泻叶药材样品共10批,产地印度,云南,广西,广东等研究。

2. 研究结论

不同产地的番泻叶显微特征非腺毛、簇晶、栅状细胞有差异,晶纤维和草酸钙簇晶有专属性。



(三) 人工牛黄

人工牛黄是牛胆粉、胆酸、猪去氧胆酸、牛磺酸、胆红素、胆固醇、微量元素等加工制成。^[5]

1. 样品收集

收集了不同厂家的人工牛黄三批检测均为淀粉粒和带色素的颗粒。

2. 研究结论

淀粉粒附有金黄色或棕黄色颗粒状物，有专属性。

(四) 薄荷

薄荷是中国一个原产的植物，唐代以前就有种植。开始作为一种蔬菜而未被古本草所收载，在《雷公炮制论》首次提及，作为药物始载于唐代《新修本草》，以后慢慢被众医家接受，流传开来。^[6]我国各地均有分布，家种野生都有。苏州所蒔者，茎小而气芳，江西者稍粗，川蜀者更粗，入药以苏产为胜。^[7]

薄荷以江苏苏州出者最佳，主产于江苏太仓、南通海门，江西吉安，浙江苕桥、淳安、开化、余杭，安徽六安，河北安国。以江苏太仓出产的薄荷质量最佳，称为“苏薄荷”。^[7]

1. 样品收集

大量收集江苏、江西、浙江、安徽、河北安国、承德薄荷10批进行实验。研究发现薄荷性状差异较大，显微差异也很大。薄荷显微的差异是腺鳞、非腺毛、橙皮甙^[6]，以江苏、安徽最符合药典；江西、浙江其次；承德的橙皮甙易消失；河北安国地产的显微均合格，但薄荷脑含量很低。

2. 研究结论

薄荷腺鳞头部8细胞扁球形，直径约至90 μm ，柄单细胞；非腺毛多碎断，完整者1~8细胞，稍弯曲，有的略呈折节状，直径10~43 μm ，长约至792 μm ，壁厚2~7 μm ，疣状突起较细密，有专属性。

四、起草、验证、复核

(一) 起草需增加的石膏、番泻叶、人工牛黄和薄荷显微鉴别标准

不规则片状结晶无色，有平直纹理（石膏）。晶纤维多，草酸钙方晶直径12~15 μm ；草酸钙簇晶存在于叶肉薄壁细胞中，直径9~20 μm （番泻叶）。淀粉粒呈五角星形或多角形，脐点点状或星状，常粘有颗粒状物，显金黄色或棕黄色（人工牛黄）。腺鳞头部8细胞扁球形，直径约至90 μm ，柄单细胞；非腺毛1~8细胞，常弯曲，壁厚，微具疣状突起。（薄荷）。^[8]

(二) 验证

从牛黄清胃丸药丸中有取适量有甘油醋酸试液装片，用折光镜下观察人工牛黄的淀粉、石膏显亮白色故检测的又快又准。其它中药的显微鉴别需要水合氯醛试液透化研究。

研究发现牛黄清胃丸中菊花和番泻叶的草酸钙簇晶混淆删除。黄柏、甘草和番泻叶都是晶纤维，黄柏的纤维是黄色的；番泻叶晶纤维多，方晶突出；剩下的就是甘草。番泻叶和薄荷均有非腺毛，番泻叶非腺毛非腺毛单细胞，壁厚；薄荷非腺毛多碎断，完整者1~8细胞，壁相比较薄；故薄荷非腺毛和番泻叶的晶纤维在牛黄清胃丸中仍旧有专属性。

(三) 复核

由综合实验室室显微组按此方法检测牛黄清胃丸留样50批，复核结果得出：方法专属性、重现性、耐用性较好。

五、结论

牛黄清胃丸显微鉴别提高为：取本品，置显微镜下观察：草酸钙簇晶大，直径60~140 μm （大黄）。纤维淡黄色，梭形，壁厚，孔沟细（黄芩）。纤维束周围薄壁细胞含草酸钙方晶，形成晶纤维（甘草）。内果皮纤维上下层纵横交错，纤维短梭形（连翘）。黄色纤维大多成束，周围细胞含草酸钙方晶，形成晶纤维（黄柏）。种皮石细胞黄色或淡棕色，多破碎，完整者长多角形，长方形或形状不规则，壁厚，呈瘤状伸入胞腔，孔沟末端常膨大呈圆囊状，胞腔及孔沟含棕色物（栀子）。花粉粒类圆形，直径24~34 μm ，外壁有刺，长3~5 μm ，具3个萌发孔（菊花）。腺鳞头部8细胞扁球形，直径

约至90 μm ，柄单细胞；非腺毛1~8细胞，常弯曲，壁厚，微具疣状突起。（薄荷）。联结乳管直径14~25 μm ，含淡黄色颗粒状物（桔梗）。草酸钙方晶成片存在于薄壁组织中（枳实）。石细胞黄棕色或无色，类长方形、类圆形或形状不规则，直径约至94 μm （麦冬）。草酸钙针晶成束或散在，长24~50 μm ，直径约3 μm （麦冬）。种皮栅状细胞淡棕色或棕色，长48~80 μm （牵牛子）。不规则片状结晶无色，有平直纹理（石膏）。晶纤维多，草酸钙方晶直径12~15 μm ；草酸钙簇晶存在于叶肉薄壁细胞中，直径9~20 μm （番泻叶）。淀粉粒呈五角星形或多角形，脐点点状或星状，常粘有颗粒状物，显金黄色或棕黄色（人工牛黄）。



参考文献：

- [1] 岳彩琴, 王玉华, 李长龄, 等. 牛黄清胃丸的主要药理学研究中国中药杂志207.32 (10); 957.
- [2] 王玉华, 那亿, 付丽佳, 等. 牛黄清胃丸药效学研究, 中医药学报2007.35 (3); 15.
- [3] 中华人民共和国卫生部药典委员会编 中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂第一册1989年, 38
- [4] 彭成 中华道地药材上 中国中医药出版社, 1198
- [5] 国家药典委员会编 《中华人民共和国药典》2020年版一部 中国医药科技出版社, 5
- [6] 郭晓恒, 杨新杰, 刘涛等 药用薄荷的来源研究 安徽农业科学2013, 41 (11): 4787 - 4788
- [7] 彭成. 中华道地药材上. 中国中医药出版社, 441
- [8] 徐国均. 中药材粉末显微鉴定. 人民卫生出版社, 728-729

作者简介: 赵丹妮(1989-), 女, 助理工程师。研究方向为中药质量研究。

通讯作者: 刘灵芝(1981-), 女, 工程师。研究方向为中药鉴定, 中药质量研究。