

[药材资源]

四物汤传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂有效成分比较

孟璐¹， 丁琮洋¹， 徐帅师¹， 杨浩天²， 李颖²， 董占军^{1,2*}

(1. 河北医科大学研究生学院，河北 石家庄 050017；2. 河北省人民医院药学部，河北 石家庄 050051)

摘要：目的 比较四物汤传统饮片汤剂与其配方颗粒汤剂有效成分的含有量差异。方法 四物汤传统饮片汤剂与其配方颗粒汤剂溶液的分析采用依利特 SinoChrom ODB-BP 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)；流动相乙腈-0.1% 磷酸溶液，梯度洗脱；体积流量 0.8 mL/min；检测波长 215 nm (没食子酸)，230 nm (芍药苷)，330 nm (绿原酸、咖啡酸、阿魏酸、毛蕊花糖苷)；柱温 30 °C。结果 6 种成分在各自范围内线性关系良好 ($r \geq 0.9996$)，平均加样回收率 96.81% ~ 99.01%，RSD 0.81% ~ 1.58%。结论 该方法准确稳定，重复性好，可用于四物汤的质量控制。

关键词：四物汤；传统饮片汤剂；配方颗粒汤剂；有效成分；高效液相色谱法

中图分类号：R284.1 文献标志码：A 文章编号：1001-1528(2020)02-0397-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.02.024

Comparison of effective components in traditional Slice Decoction and formulated Granule Decoction of Siwu Decoction

MENG Lu¹， DING Cong-yang¹， XU Shuai-shi¹， YANG Hao-tian²， LI Ying²， DONG Zhan-jun^{1,2*}

(1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT: AIM To compare the content differences of effective components between traditional Siwu Decoction and formulated Granule Decoction. **METHODS** The analyses of solution of traditional Siwu Decoction and formulated Granule Decoction were performed on a 30 °C thermostatic Elite SinoChrom ODB-BP column (4.6 mm×150 mm, 5 μm), with the mobile phase comprising of acetonitrile-0.1% phosphoric acid flowing at 0.8 mL/min in a gradient elution manner, and the detection wavelengths were set at 215 nm (gallic acid)、230 nm (peoniflorin) and 330 nm (chlorogenic acid、caffeic acid、ferulic acid、verbascoside), respectively.

RESULTS Six constituents showed good linear relationships within their own ranges ($r > 0.9996$)，whose average recoveries were 96.81% ~ 99.01%，with the RSD of 0.81% ~ 1.58%. **CONCLUSION** This accurate, stable and reproducible method can be used for the quality control of Siwu Decoction.

KEY WORDS: Siwu Decoction； traditional Slice Decoction； formulated Granule Decoction； effective component； HPLC

汤剂作为我国传统的一种用药剂型，其本身具有制备简单易行、吸收快、根据病情适当加减、灵活运用，能迅速发挥药效等优点。但其本身也存在煎煮液量大、携带不方便、易发霉发酵不能长久储存等缺点^[1]。中药配方颗粒是由中药饮片提取、

浓缩、干燥、制粒而成的，具有无需煎煮、携带保存与服用方便等优点，在临幊上使用越来越广泛^[2-3]。四物汤收载于《太平惠民合剂局方》，是中医补血、调经、养血经典的方药，是由熟地黄、当归、白芍、川芎 4 味药组成，主要成分包括糖苷

收稿日期：2019-05-20

基金项目：2015 年政府资助省级临床医学优秀人才项目 (361003)

作者简介：孟璐 (1991—)，女，硕士生，从事临床药物合理应用研究。Tel: (0311) 85988945，E-mail: 2311136730@qq.com

* 通信作者：董占军 (1967—)，男，硕士，主任药师，硕士生导师，从事医院药学临床药物合理应用研究。Tel: (0311) 85988604，E-mail: 13313213656@126.com

类、有机酸类、生物碱类、多糖、微量元素跟挥发油等。近年来也有文献报道发现四物汤可改善冠心病心绞痛症状，降低血脂，改善心功能^[4]；保护人脑微血管内皮细胞^[5]；改善衰老代谢紊乱^[6]；增加骨量、降低炎症反应程度，促进骨折恢复^[7-8]。目前对于四物汤汤剂与配方颗粒之间多种有效成分含有量比较的报道较少^[9-10]，本实验对四物汤传统饮片汤剂与中药配方颗粒中的没食子酸、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷的含有量进行比较，考察2种剂型中有效成分含有量的等量性，以探讨中药配方颗粒在中药配伍中应用的可行性。

1 材料

ACQUITY UPLC H-Class 超高效液相色谱仪（包括四元溶剂管理器、样品管理器 FTN、二极管阵列检测器、Empower 3 色谱工作站，美国 Waters 公司）；AB204-S 标准型电子分析天平（瑞士 Mettler-Toledo 公司）；TGL-16 高速离心机（山东百欧医疗科技有限公司）；KR-360B 型超声清洗器（科尔超声波设备有限公司）。

对照品绿原酸（批号 110753-200413）、咖啡酸（批号 110885-200102）、阿魏酸（批号 110773-201614）、没食子酸（批号 110831-201605）、芍药苷（批号 110736-201842）、毛蕊花糖苷（批号 111530-201713）均由中药品种研究所提供。

熟地黄、当归、白芍、川芎由广东一方制药有限公司提供，由河北省人民医院董占军主任药师鉴定为正品。配方颗粒，熟地黄、当归、白芍、川芎由广东一方制药有限公司提供。甲醇、乙腈（色谱纯，德国 Merck 公司），Millipore 超纯水。

2 方法与结果

2.1 处方及汤剂制备

2.1.1 处方组成 熟地黄 12 g、当归 10 g、白芍 12 g、川芎 8 g。

2.1.2 传统汤剂制备 按处方比例称取以上 4 味药材，加温水 250 mL，浸泡 30 min，之后煎煮 45 min，滤过；药渣加水 200 mL，煎煮 30 min，滤过，合并 2 次所得药液，定容至 300 mL，备用。

2.1.3 配方颗粒汤剂制备 取与药材相当量的 4 味配方颗粒，混合，加入 80~100 °C 左右的水 200 mL 搅拌溶解，超声处理（360 W，40 kHz）10 min，放冷后加水至 300 mL，备用。

2.2 有效成分含有量测定

2.2.1 色谱条件 依利特 SinoChrom ODB-BP 色谱柱（4.6 mm×150 mm, 5 μm）；流动相乙腈（A）-0.1% 磷酸溶液（B），梯度洗脱（0~5 min, 1%~5% A；5~10 min, 5%~8% A；10~15 min, 8%~10% A；15~19 min, 10%~15% A；19~23 min, 15% A；23~30 min, 15%~20% A；30~40 min, 20% A）；体积流量 0.8 mL/min；检测波长 215 nm（没食子酸），230 nm（芍药苷），330 nm（绿原酸、咖啡酸、阿魏酸、毛蕊花糖苷）；柱温 30 °C；进样量 5 μL。

2.2.2 对照品溶液制备 精密称取没食子酸、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷对照品适量，以甲醇溶解并定容，配制成质量浓度分别为 0.780、1.124、0.750、0.654、0.491、0.500 g/L 的对照品贮备液。

2.2.3 供试品溶液制备 取四物汤汤剂与配方颗粒汤剂溶液适量，12 000 r/min 离心 10 min，分别取各自上清液 300 μL 过 0.22 μm 微孔滤膜，取续滤液，即得。

2.2.4 专属性试验 分别精密吸取混合对照品溶液、供试品溶液各 5 μL，在“2.2.1”项色谱条件下进样，色谱图见图 1，样品中没食子酸、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷色谱峰的保留时间与对照品一致。各成分色谱峰能达到较好的分离，且样品中其他成分对待测成分的测定无干扰。

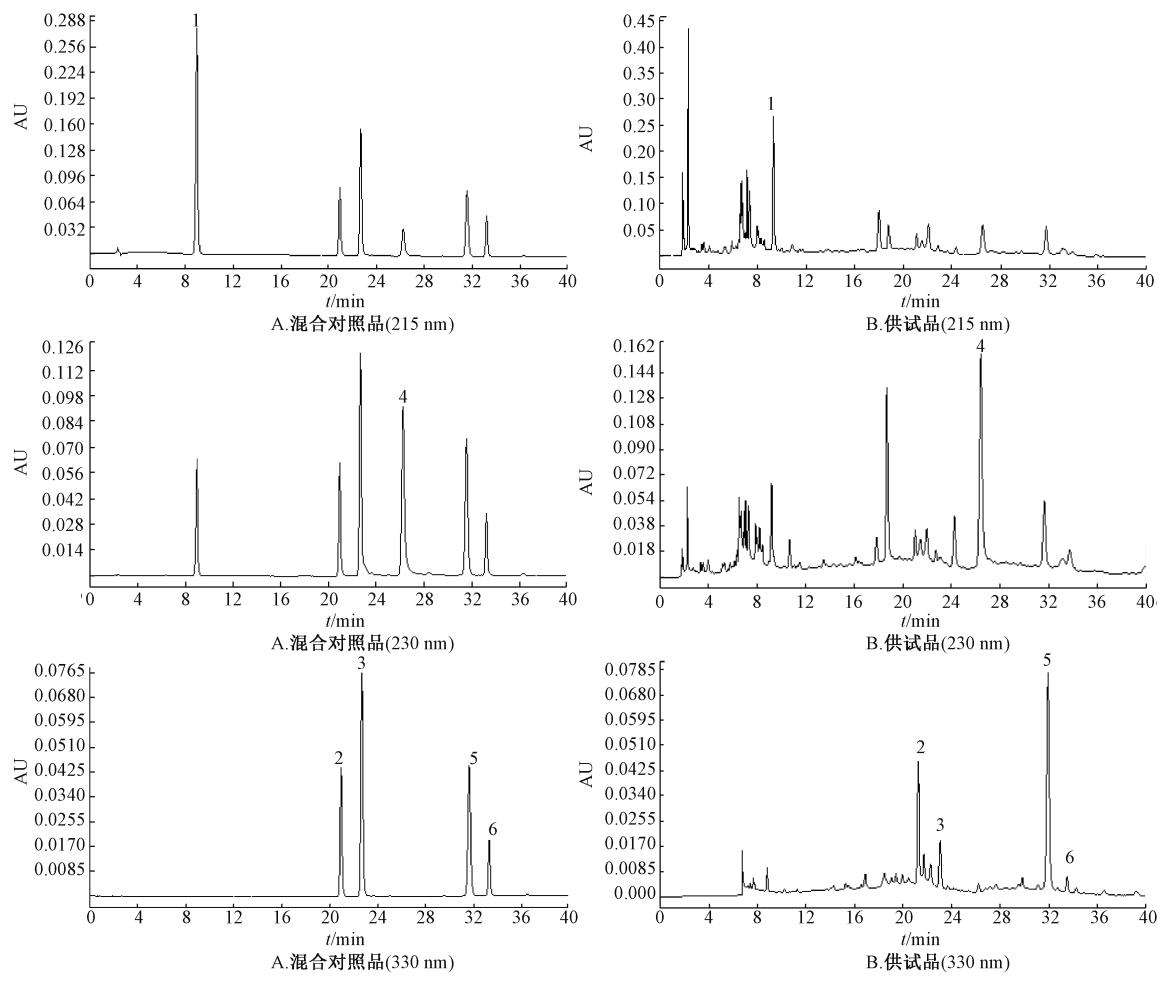
2.2.5 线性关系考察 分别取没食子酸、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷贮备液适量，加甲醇逐级稀释制成一系列 6 个梯度质量浓度的混合对照品溶液，在“2.2.1”项条件下进样。以待测组分峰面积为纵坐标（Y），质量浓度为横坐标（X）进行回归，结果见表 1。表明各成分在各自范围内线性关系良好。

表 1 各成分线性关系

Tab. 1 Linear relationships of various constituents

成分	回归方程	r	线性范围/ (μg·mL⁻¹)
没食子酸	$Y=6.67 \times 10^4 X - 3.47 \times 10^4$	0.999 8	4.875~78.000
绿原酸	$Y=2.26 \times 10^4 X - 1.43 \times 10^4$	0.999 7	5.620~89.920
咖啡酸	$Y=5.20 \times 10^4 X - 2.57 \times 10^4$	0.999 7	4.688~75.000
芍药苷	$Y=1.11 \times 10^4 X - 2.78 \times 10^4$	0.999 8	15.721~251.539
阿魏酸	$Y=3.80 \times 10^4 X - 2.40 \times 10^4$	0.999 8	4.910~78.560
毛蕊花糖苷	$Y=1.22 \times 10^4 X - 8.32 \times 10^3$	0.999 6	5.000~80.000

2.2.6 精密度试验 精密吸取混合对照品溶液 5 μL，在“2.2.1”项条件下连续进样 6 次，测定



1. 没食子酸 2. 绿原酸 3. 咖啡酸 4. 芍药苷 5. 阿魏酸 6. 毛蕊花糖苷
1. gallic acid 2. chlorogenic acid 3. caffeic acid 4. peoniflorin 5. ferulic acid 6. verbascoside

图1 各成分HPLC色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of various constituents

峰面积，计算得没食子酸、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷的峰面积 RSD 值分别为 1.4%、1.7%、1.3%、1.5%、1.6%、1.5%。表明仪器精密度良好。

2.2.7 重复性试验 分别取同一汤剂（饮片汤剂）6份，按“2.2.3”项下方法，平行制备6份供试品溶液，在“2.2.1”项条件下进样，测得没食子酸、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷的平均质量分数分别为 0.032、0.017、0.004、0.253、0.031、0.006 g/L，RSD 分别为 1.5%、1.1%、1.1%、1.0%、0.3%、1.7%。表明该方法重复性良好。

2.2.8 稳定性试验 精密吸取同一供试品溶液 5 μL（饮片汤剂），在“2.2.1”项条件下，分别于 0、2、4、8、12、24 h 进样 6 次，记录峰面积，得没食子酸、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷的 RSD 分别为 1.8%、1.5%、1.0%、

1.4%、0.3%、1.5%。表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.9 加样回收率试验 取已知含有量的四物汤（汤剂饮片）6份，每份 1.0 mL，精密称定，分别精密加入混合对照品 0.1 mL，按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.1”项条件下进样，计算加样回收率。测得没食子酸、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷平均加样回收率分别为 99.01%、96.93%、96.81%、96.97%、97.32%、97.65%，RSD 分别为 1.08%、1.58%、1.48%、1.52%、0.81%、1.40%。

2.2.10 样品含有量测定 取四物汤饮片汤剂与配方颗粒汤剂各 3 批，按“2.1”项下方法制备供试品溶液，分别进样 5 μL，在“2.2.1”项条件下进样，并计算各样品中没食子酸、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷含有量，结果见表 2。

表2 各成分含有量测定结果(μg/mL)

Tab. 2 Results of content determination of various constituents (μg/mL)

样品	批号	没食子酸	绿原酸	咖啡酸	芍药苷	阿魏酸	毛蕊花糖苷
饮片汤剂	Y20190401-1	35.088	18.358	4.611	256.158	33.884	6.416
	Y20190401-2	33.106	17.159	4.273	251.894	30.781	5.642
	Y20190401-3	28.202	15.268	3.180	248.381	25.905	5.049
配方颗粒汤剂	P20190402-1	50.860	6.409	2.457	224.576	18.988	2.830
	P20190402-2	49.930	6.715	2.439	224.954	19.134	2.594
	P20190402-3	50.080	6.321	2.485	225.015	19.171	2.856

3 讨论

3.1 波长选择 本实验通过PDA检测器在200~400 nm进行全波长扫描,结果发现没食子酸在215 nm波长处有最大吸收,芍药苷在230 nm处有最大吸收,为了兼顾其余4种有效成分的最大吸收并具备良好的基线水平,故选择330 nm为绿原酸、咖啡酸、阿魏酸与毛蕊花糖苷的检测波长。

3.2 流动相选择 由于分析对象是复方汤剂,其所含化学成分复杂,且所测的6种成分极性相差较大,采用等度洗脱难以达到有效分离,故采用梯度洗脱。有文献[11-12]表明流动相内加入磷酸可以使各组分得到较好的分离,经过反复摸索,确定流动相为乙腈-0.1%磷酸系统,梯度洗脱,在流动相内加入0.1%磷酸能够使各组分色谱峰得到较好的分离,得到较佳峰形,并且基线稳定。

3.3 含有量差异分析 本研究建立了HPLC法同时测定四物汤中没食子酸、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷6种指标成分含有量的方法,考察了四物汤传统饮片汤剂与配方颗粒间指标成分含有量的差异。结果表明,在2种汤剂中,均可检测出这6种有效成分,但在汤剂中的有效成分含有量除了没食子酸,其余5种所测有效成分含有量均高于其相同批号制得的配方颗粒中有效成分的含有量,对于同一批药材所制的汤剂与配方颗粒汤剂其有效成分不等量。这几种有效成分含有量差异较大,其中含有量较大的成分为没食子酸、阿魏酸和芍药苷,可能是其均为水溶性成分,易于从药材中提取出来^[13]。在3批饮片汤剂中其有效成分含有量上下幅度也较大,考虑到饮片汤剂采用传统的煎煮制备法,受到煎煮时间、次数、加水量、对火候控制等一系列因素的影响,导致其有效成分溶出量受其影响波动较大,而配方颗粒生产的机械化程度要高于传统饮片汤剂,具有一系列标准化稳定的生产制备工艺,可以有效避免这些影响因素,保证了药物质量的稳定,在所测的3批配方颗粒汤剂中其指标成分含有量也较稳定、上下含有量变化幅

度小。但其在生产过程中,由于每个制备环节也会对颗粒质量产生影响,机械设备不能完全满足配方颗粒的机械化生产,制备生产工艺有待进一步完善和提升,以保证汤剂与配方颗粒二者之间质量的稳定性与均一性^[14]。中药所含成分相当复杂,其在煎煮过程中各类成分也会产生复杂的化学反应变化,它的药理作用是一个综合起效的过程,不能仅以一种或几种有效成分不等量来进行评价,还需从药效学和患者服用后最终临床疗效,从临床应用方面入手进行分析,二者在临床疗效上是否有差异,进而得到验证。

参考文献:

- [1] 陈士林,刘安,李琦,等.中药饮片标准汤剂研究策略[J].中国中药杂志,2016,41(8):1367-1375.
- [2] 张爱霞,辛二旦,边甜甜,等.新型中药饮片的发展与趋势[J].中华中医药杂志,2019,34(2):474-476.
- [3] 张子龙,谢月,梁奇,等.煮散与饮片、散剂和中药配方颗粒的比较及其现代化研究进展[J].中药材,2018,41(10):2475-2479.
- [4] 冯浩丽.人参合桃红四物汤联合瑞舒伐他汀对冠心病心绞痛病人心功能及血脂的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(21):3177-3179.
- [5] 季兆洁,韩岚,吴欢茹,等.桃红四物汤对人脑微血管内皮细胞OGD损伤的保护作用及机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(7):95-100.
- [6] 西旺,闫起,王燕,等.基于中医方证代谢组学分析四物汤对自然衰老小鼠的干预作用[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(12):9-14.
- [7] 赵蓉,蒋俊,肖世长,等.桃红四物汤逆转斑马鱼模型糖皮质激素性骨质疏松的研究[J].药学学报,2019,54(2):313-320.
- [8] 张亚军,陈金洪,王勇,等.手术切开复位内固定联合桃红四物汤治疗肱骨髁间骨折及对炎性因子的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(2):479-483.
- [9] 李媛,鲁定国,雷艳青,等.四物汤传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂中阿魏酸、芍药苷含量比较[J].中药材,2008,31(1):125-128.
- [10] 雷鹏,李媛,李新中,等.四物汤饮片与配方颗粒汤剂中没食子酸、5-羟甲基糠醛含量比较[J].中药新药与临

- 床药理, 2009, 20(5): 468-470.
- [11] 刘婷婷, 何 瑶, 王丽娟, 等. HPLC 法同时测定四物汤中6种成分的含量 [J]. 中药材, 2016, 39 (7): 1602-1604.
- [12] 黄开福. 四物汤有效成分代表性组分药代动力学相互作用研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2014.
- [13] 雷艳青. 四物汤传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂化学成分的比较研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2005.
- [14] 张 慧, 汪佳楠, 陈 燕, 等. 化学计量学在中药配方颗粒制备工艺与质量评价中的应用 [J]. 中药材, 2019, 42 (2): 474-478.

包装、储藏条件对羌活饮片质量的影响

何微微¹, 茹 雷¹, 石妙丽¹, 燕银芳¹, 晋 玲^{1,2*}

[1. 甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学中(藏)药资源研究所, 甘肃兰州 730000]

摘要: 目的 研究不同包装、储存条件对羌活饮片内在质量的影响。方法 开展1年的留样观察实验, 对不同包装、不同储藏条件下的羌活饮片进行含有量测定。UPLC法测定羌活醇、异欧前胡素、绿原酸、阿魏酸、紫花前胡苷和佛手柑内酯的含有量。结果 包装材料中, 绿原酸的含有量以纸袋包装的较高, 紫花前胡苷的含有量以塑料袋包装的较高, 羌活醇的含有量则以铝塑复合袋包装的较高, 但以铝塑复合袋包装的羌活中异欧前胡素的含有量波动最大; 储藏温度中, 阿魏酸的含有量高低排序为常温>低温>阴凉, 佛手柑内酯的含有量高低排序是阴凉>低温>常温。结论 塑料袋包装、低温、光照条件下储存更适宜于羌活饮片内在质量的保存。

关键词: 羌活; 饮片; 储藏条件; 羌活醇; 异欧前胡素; 阿魏酸; 紫花前胡苷; UPLC

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)02-0401-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.02.025

Effects of packaging and storage conditions on the quality of *Notopterygium incisum* slices

HE Wei-wei¹, RU Lei¹, SHI Miao-li¹, YAN Yin-fang¹, JIN Ling^{1,2*}

[1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Research Institute of Chinese (Tibetan) Medicinal Resources, Lanzhou 730000, China]

ABSTRACT: AIM To study the effects of different packaging and storage conditions on the quality of *Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang slices. **METHODS** A one-year observation experiment was carried out to determine the content of *N. incisum* slices under different packaging and storage conditions. The content of notopterol, isoimperatorin, chlorogenic acid, ferulic acid, nodakenin and bergapten were determined by UPLC method. **RESULTS** In packaging material experiment, the content of chlorogenic acid was higher in paper bags, and the content of nodakenin was higher in plastic bags. The content of notopterol was higher in aluminium-plastic composite bags, but the content of isoimperatorin in *N. incisum* packed in aluminium-plastic composite bags fluctuated the most. In storage temperature experiment, the order of ferulic acid content was normal temperature > low temperature > shade, and the order of bergapten content was shade > low temperature > normal temperature. **CONCLUSION** The conditions which are suitable for the preservation of the intrinsic quality of *N. incisum* slices are packed in plastic bags and stored under cool and light conditions.

收稿日期: 2019-02-23

基金项目: 国家中医药管理局中药饮片标准化项目 (ZYBZH-Y-GS-10); 甘肃省科技厅基础研究创新群体 (1606RJIA323)

作者简介: 何微微 (1993—), 女, 硕士生, 从事药用植物资源开发利用与保护研究。Tel: 18394661220, E-mail: 244290154@qq.com

* 通信作者: 晋 玲 (1974—), 女, 博士, 教授, 从事珍稀濒危和大宗常用中药资源可持续利用研究。Tel: 13659428030, E-mail: zxyjl@163.com