

[2] 周涛, 沙婷. 白虎汤临床应用研究进展[J]. 贵阳医学院学报, 2016, 38(2): 92-94.

[3] 谢谭芳. 中药配方颗粒与标准汤剂等效性的研究概况[J]. 广东化工, 2021, 48(15): 142-143.

[4] 何军, 朱旭江, 杨平荣, 等. 中药配方颗粒的现状与发展趋势[J]. 中草药, 2018, 49(20): 4717-4725.

[5] 成颜芬, 杜克群, 吴亿晗, 等. 基于化学特征与核心功效分析经典名方桃红四物汤复方合煎与单煎差异研究[J]. 中草药, 2021, 52(19): 5879-5890.

[6] Li S L, Song J Z, Qiao C F, et al. UPLC-PDA-TOFMS based chemical profiling approach to rapidly evaluate chemical consistency between traditional and dispensing granule decoctions of traditional medicine combinatorial formulae [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 52(4): 468-478.

[7] 李养学, 钟惠娴, 李素梅, 等. 白虎汤配方颗粒单煎与合煎成分研究[J]. 药品评价, 2020, 17(24): 18-22; 26.

[8] 景梦晓, 吕邵娃, 付婷婷, 等. UPLC 法同时测定白虎汤中 4 种成分[J]. 中成药, 2021, 43(9): 2314-2317.

[9] 王娅, 冯芳, 孙丽丽. 白虎汤配伍谱效关系研究[J]. 药学与临床研究, 2010, 18(3): 226-230.

[10] 郭敏群, 严曾豪, 吴灏, 等. 基于 UFLC-Triple-TOF-MS/MS 技术的白虎加桂枝汤化学物质基础[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 134-141.

[11] 刘佳星, 魏洁, 武锦春, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的酸枣仁汤颗粒化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12): 1-12.

[12] 方前波, 秦昆明, 潘扬, 等. 百合知母汤的化学成分研究(I)[J]. 中草药, 2010, 41(4): 517-520.

[13] 赵艳敏, 刘素香, 张晨曦, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术的甘草化学成分分析[J]. 中草药, 2016, 47(12): 2061-2068.

[14] 常冠华, 薄颖异, 崔洁, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 分析甘草地上部分主要化学成分[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(6): 1449-1459.

[15] 屠燕, 孙连娜, 董志颖, 等. 基于 UPLC-QTOF-MS 技术分析不同产地丹参药材化学成分的差异[J]. 中药材, 2021, 44(6): 1337-1342.

[16] 管立峰, 范宇光, 包海鹰, 等. 基于 UPLC-QTOF-MS 技术分析野生与栽培杨树桑黄的化学成分[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(11): 1818-1828; 1886.

[17] 杨素德, 孙洪胜, 傅春升. 石膏-知母药对不同配伍比例中新芒果苷含量变化研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 48-50.

[18] 彭平, 田瑞华, 杜菁, 等. 白虎加桂枝汤单煎与合煎提取物质量表征特性分析[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3263-3269.

## 影响川射干总灰分超标的因素探析

孟杰<sup>1</sup>, 宋英<sup>2\*</sup>, 张高菊<sup>1</sup>, 刘渠<sup>1</sup>, 邓时建<sup>1</sup>, 胡娟<sup>1</sup>, 朱忠铠<sup>1</sup>

(1. 四川省中药饮片有限责任公司, 四川成都 611732; 2. 成都中医药大学, 四川成都 611137)

**摘要:** 目的 探究影响川射干总灰分超标的因素。方法 采用灰分测定法、显微鉴别法、HPLC 法对 6 个主产区及 3 批市售川射干样品及其肉质茎和外皮进行总灰分、酸不溶性灰分检查, 草酸钙含量测定, 显微特征观察。结果 饮片总灰分为 4.06%~6.31%, 肉质茎总灰分为 3.11%~3.86%, 外皮总灰分为 4.77%~5.29%; 饮片各部位均纵向排列有草酸钙柱晶, 数量很多, 长 10~180 μm, 最长可达 300 μm, 直径 20~50 μm; 饮片酸不溶性灰分为 0.57%~0.96%, 肉质茎酸不溶性灰分为 0.55%~0.70%, 外皮酸不溶性灰分为 0.70%~0.86%; 饮片草酸钙含量为 2.76%~3.90%, 肉质茎草酸钙含量为 2.56%~3.26%, 外皮草酸钙含量为 3.17%~3.57%。结论 川射干因含有大量的草酸钙, 导致饮片均不符合 2020 年版《中国药典》总灰分不得超过 2.0% 的要求。因此, 建议调整川射干总灰分限度至合理范围, 或是以酸不溶性灰分代替现行的总灰分检查项。

**关键词:** 川射干; 总灰分; 酸不溶性灰分; 显微; 草酸钙; HPLC

**中图分类号:** R282      **文献标志码:** B      **文章编号:** 1001-1528(2023)04-1377-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.04.061

射干始载于《神农本草经》, 被称为“治疗喉痹咽痛之要药”, 陈藏器谓“射干、鸢尾二物相似, 人多不分”, 随着用药变革, 今分射干与川射干, 分别入药。川射干为

鸢尾科植物鸢尾 *Iris tectorum* Maxim. 的干燥根茎, 为有名的川产道地药材<sup>[1]</sup>, 味苦, 性寒, 归肺经, 具有清热解毒、祛痰利咽的功效, 用于热毒痰火郁结, 咽喉肿痛、痰涎壅

收稿日期: 2022-02-13

基金项目: 国家中药标准化项目 (ZYBZH-Y-SC-41)

作者简介: 孟杰 (1987—), 男, 助理研究员, 研究方向为中药资源学。Tel: (028) 87910951, E-mail: mengjie2009@126.com

\* 通信作者: 宋英 (1959—), 男, 主任中药师, 研究方向为中药质量标准。Tel: (028) 87867807, E-mail: songying624@163.com

盛、咳嗽气喘等症，效果上佳。川射干从2005年收载进入《中国药典》至今，规定通过性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定等检测项目对川射干药材及其饮片质量进行控制<sup>[2-3]</sup>。

其中，开展总灰分检查主要是为控制中药泥沙杂质过多，以保证中药的纯度<sup>[4-8]</sup>。据调查，四川、贵州、重庆各川射干主产区，经过除杂、干燥的产地初加工处理，药材大多都能符合2020年版《中国药典》总灰分不得超过7.0%的要求，但对国内近20家主流饮片生产企业进行调查后发现，尚无一家企业生产的川射干饮片能够符合2020年版《中国药典》总灰分不得超过2.0%的要求。

据报道，药材检验过程中灰分的来源包括植物本身的生理灰分和外来泥沙等，其中，生理灰分主要是来自植物体内的无机盐等物质，如草酸钙等<sup>[4]</sup>。根据2020年版《中国药典》川射干鉴别项下对于粉末鉴定的描述，其粉末草酸钙柱晶较多<sup>[2]</sup>，为了探究川射干饮片灰分超标原因，本研究收集了川射干6个主流产区的药材样品及3批市售饮片样品，从川射干总灰分、酸不溶性灰分、显微特征、草酸钙含量测定等方面开展研究，以期为川射干总灰分标准检查限度制定提供参考，以解决临床用药所需。

## 1 材料

1.1 药材 川射干药材采集于四川省郫都区、大邑县、仁寿县、犍为县，贵州省威宁县，重庆市潼南区，经四川省中药饮片有限责任公司朱文俊主任中药师鉴定为鸢尾科植物鸢尾 *Iris tectorum* Maxim.，11月采挖，除去须根，反复清洗，除尽泥沙，趁鲜切薄片或皮肉分离后再切薄片，干燥备用，新鲜根茎12月现采现用。川射干饮片收集于市场。

1.2 仪器 Agilent 1260型高效液相色谱系统，包括Agilent 1260 Infinity II四元泵、ICC集成式柱温箱、二极管阵列检测器WR、Agilent 1260 Infinity II自动进样器（美国Agilent公司）；BX53型显微镜（日本Olympus公司）；ME204E型电子天平（德国Sartorius公司）；烘箱（上海一恒科学仪器有限公司）；高速万能粉碎机（温岭市林大机械有限公司）；马弗炉（上海马弗炉科技仪器有限公司）。

1.3 试剂 水合氯醛试液（天津市大茂化学试剂厂，取水合氯醛50g，加15mL水、10mL甘油使其溶解，即得）；草酸对照品（中国食品药品检定研究院，批号101097-201702，纯度≥99.1%）；磷酸[分析纯，北科化学（天津）有限责任公司]；甲醇（色谱纯，美国Thermo公司）；盐酸（分析纯，广州化学试剂二厂）；水为纯净水[华润怡宝饮料（中国）有限公司]。

## 2 方法与结果

2.1 总灰分测定 取川射干饮片、肉质茎及外皮的干燥细粉各5g，置于炽灼至恒重的坩埚中，称定质量（准确至0.01g），缓缓加热以避免燃烧，当完全碳化时，逐渐升高温度至600℃，使其完全灰化并至恒重。根据残渣质量，以干燥品计算供试品中总灰分的含量<sup>[2]</sup>，结果见表1。

表1 川射干灰分及酸不溶性灰分测定结果（%， $\bar{x}\pm s$ , n=3）

样品来源	样品类型	总灰分	酸不溶性灰分
四川省郫都区	饮片	4.17±0.13	0.57±0.06
	肉质茎	3.53±0.09	0.65±0.05
	外皮	4.85±0.11	0.70±0.05
四川省大邑县	饮片	4.86±0.07	0.73±0.04
	肉质茎	3.79±0.09	0.70±0.07
	外皮	5.13±0.11	0.80±0.06
四川省仁寿县	饮片	4.06±0.17	0.69±0.05
	肉质茎	3.11±0.16	0.55±0.08
	外皮	4.77±0.17	0.71±0.07
四川省犍为县	饮片	5.16±0.21	0.66±0.04
	肉质茎	3.85±0.14	0.62±0.08
	外皮	5.29±0.12	0.73±0.04
贵州省威宁县	饮片	4.28±0.23	0.74±0.08
	肉质茎	3.19±0.21	0.62±0.06
	外皮	4.96±0.13	0.86±0.06
重庆市潼南区	饮片	4.69±0.17	0.69±0.07
	肉质茎	3.86±0.13	0.67±0.07
	外皮	5.08±0.26	0.86±0.06
市售川射干饮片1	饮片	5.89±0.08	0.92±0.07
市售川射干饮片2	饮片	5.26±0.11	0.87±0.08
市售川射干饮片3	饮片	6.31±0.17	0.96±0.10

2.2 酸不溶性灰分测定 取“2.1”项下所得灰分，在坩埚中小心加入稀盐酸约10mL，用表面皿覆盖坩埚，在水浴上加热10min，表面皿用5mL热水冲洗，洗液并入坩埚中，用无灰滤纸过滤，坩埚内的残渣用水洗于滤纸上，并洗涤至洗液不显氯化物反应为止。滤渣连同滤纸移至同一坩埚中干燥，炽灼至恒重。根据残渣质量，以干燥品计算供试品中酸不溶性灰分含量<sup>[2]</sup>，结果见表1。

2.3 根茎横、纵切片显微特征 取新鲜川射干根茎，用刀片进行徒手横、纵切片，并将切片分别放在载玻片上，加入1~2滴清水，盖上盖玻片，用吸水纸吸去多余清水，在显微镜下观察<sup>[9-10]</sup>，结果见图1~2。由此可知，横切面木栓细胞多列，少数含棕色物；皮层稀有叶迹维管束，形成层成环，由2~3列细胞组成；中柱维管束呈周木形及外韧型，以外侧为多，越向中心分布越少，部分成环；薄壁细胞呈椭圆形，壁稍厚或略呈连珠状，内含大量已断裂草酸钙柱晶，而纵切面存在大量散在分布的草酸钙柱晶，数量甚多，形态较为完整，长10~180μm，最长可达300μm，直径20~50μm。

2.4 粉末显微特征 取川射干饮片、肉质茎及外皮的干燥品，放入120℃烘箱中烘干2h，粉碎成细粉<sup>[11-12]</sup>，取少许放在载玻片上，加入1~2滴水合氯醛试液，在酒精灯上透化至近无色，盖上盖玻片，用吸水纸吸去多余试液，在显微镜下观察<sup>[11-12]</sup>，结果见图3。由此可知，显微特征为草酸钙柱晶甚多，形态各异，大多已破碎，长短不等，直径10~50μm。

### 2.5 草酸钙含量测定

2.5.1 色谱条件 Agilent ZORBAX SB-C<sub>18</sub>色谱柱（250mm×

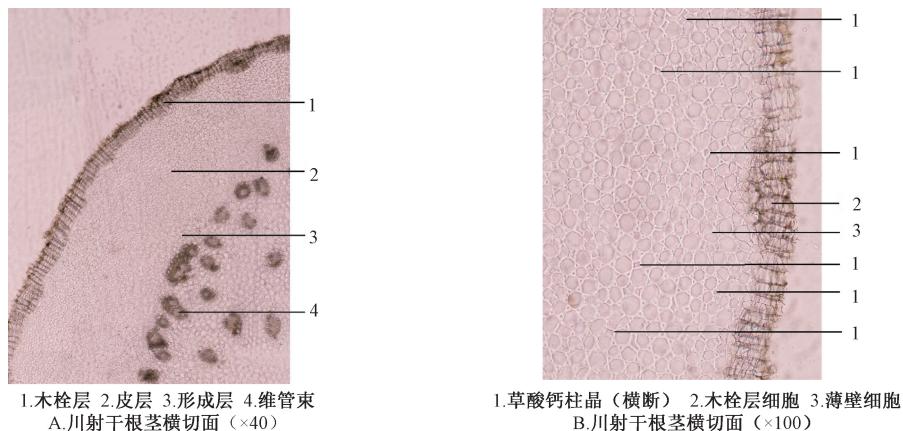


图1 川射干根茎横切面显微图

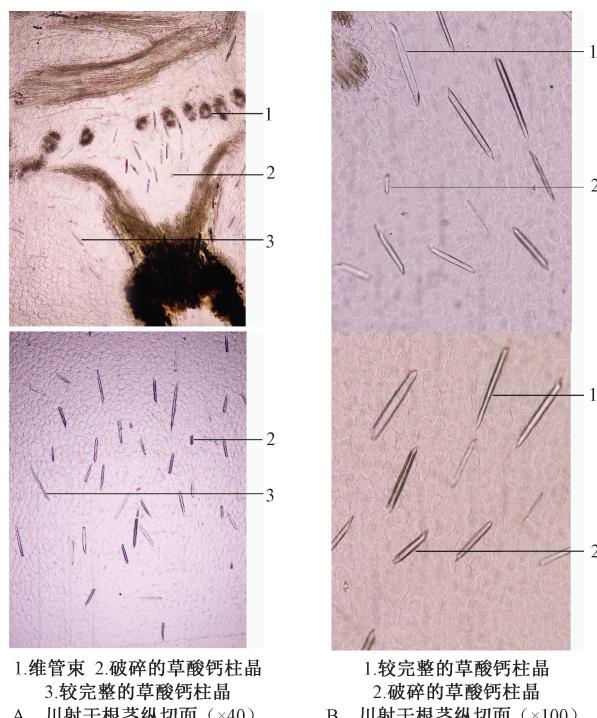


图2 川射干根茎纵切面显微图

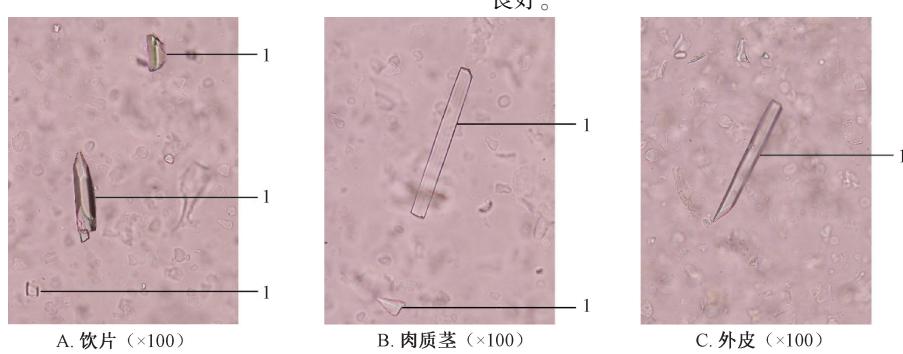


图3 川射干不同部位粉末显微图

2.5.5 精密度试验 精密吸取“2.5.3”项下同一供试品溶液6份，在“2.5.1”项色谱条件下进样测定6次，测得

草酸峰面积RSD为0.8%，表明仪器精密度良好。

2.5.6 重复性试验 取同一批本品6份，按“2.2.3”项

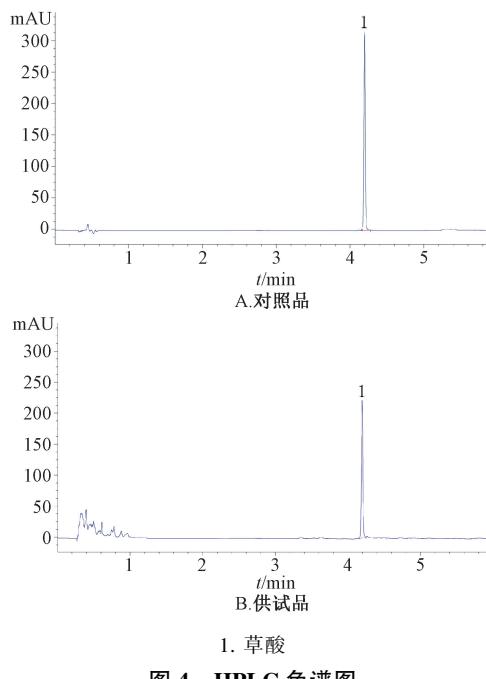


图4 HPLC色谱图

下方法制备供试品溶液，在“2.5.1”项色谱条件下进样测定，测得草酸峰面积 RSD 为 1.9%，表明该方法重复性良好。

**2.5.7 稳定性试验** 取“2.5.3”项下同一份供试品溶液，于 0、2、4、6、8、24 h 在“2.5.1”项色谱条件下进样测定，测得草酸峰面积 RSD 为 2.2%，表明供试品溶液在 24 h 内基本稳定。

**2.5.8 加样回收率试验** 精密称取各成分含量已知的同一批川射干粉末 6 份，按“2.5.3”项下方法制备供试品溶液，加入盐酸及相当于药材原含量 80%、100%、120% 的对照品，在“2.5.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，草酸平均加样回收率为 98.3%，RSD 为 1.8%。

**2.5.9 样品含量测定** 取不同产地或来源样品适量，按“2.5.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.5.1”项色谱条件下进样测定，计算草酸含量，并换算成草酸钙含量，结果见表 2。

### 3 讨论

**3.1 不同产地川射干灰分结果** 6 个主产区及 3 个市售川射干饮片总灰分为 4.06%~6.31%，平均值为 4.97%，远远超过 2020 年版《中国药典》规定的不得超过 2.0% 的限度标准，无一合格。在排除了外源性污染物对于川射干总灰分造成影响的情况下，川射干饮片总灰分仍处于一个较高水平，推断与其含有影响总灰分测定的无机盐类物质有直接关系。

**3.2 不同部位川射干灰分结果** 6 个主产区川射干肉质茎总灰分为 3.11%~3.86%，平均值为 3.56%，总灰分略低于普通饮片；外皮总灰分为 4.77%~5.29%，平均值为 5.01%，总灰分略高于普通饮片。不同部位的川射干样品总灰分仍超过 2020 年版《中国药典》限度标准，证实川射

表2 草酸钙含量测定结果 (%， $\bar{x}\pm s$ , n=3)

产地或来源	类型	含量
四川省郫都区	饮片	3.11±0.90
	肉质茎	2.96±0.53
	外皮	3.57±0.96
四川省大邑县	饮片	3.48±0.34
	肉质茎	3.07±0.52
	外皮	3.49±0.73
四川省仁寿县	饮片	3.18±0.57
	肉质茎	3.26±0.52
	外皮	3.37±0.91
四川省犍为县	饮片	3.10±0.59
	肉质茎	3.08±1.05
	外皮	3.17±0.82
贵州省威宁县	饮片	2.76±0.77
	肉质茎	2.56±0.44
	外皮	3.17±0.51
重庆市潼南区	饮片	3.26±0.78
	肉质茎	2.79±0.70
	外皮	3.19±0.80
市售川射干饮片 1	饮片	3.79±0.55
市售川射干饮片 2	饮片	3.90±0.41
市售川射干饮片 3	饮片	3.27±1.13

干不同部位中均大量含有影响总灰分测定的无机盐类物质。

**3.3 川射干药材中草酸钙柱晶的分布** 植物体能够影响总灰分测定的无机盐类物质以钙盐为主，且基本以草酸钙晶体形式存在<sup>[4]</sup>。通过显微结果可知，川射干各个部位均纵向排列有草酸钙柱晶，数量甚多，长 10~180  $\mu\text{m}$ ，最长可达 300  $\mu\text{m}$ ，直径 20~50  $\mu\text{m}$ 。据此推断，数量庞大的草酸钙柱晶是川射干总灰分构成中不可忽视的重要因素之一。

**3.4 川射干饮片酸不溶性灰分结果** 川射干饮片酸不溶性灰分为 0.57%~0.96%，平均值为 0.76%；肉质茎酸不溶性灰分为 0.55%~0.70%，平均值为 0.64%；测得外皮酸不溶性灰分为 0.70%~0.86%，平均值为 0.78%。参照 2005 年版《中国药典》川射干项下酸不溶性灰分不得超过 1.0% 的要求，本研究所涉所有样品全部符合规定。

**3.5 不同产地川射干中草酸钙含量结果** 6 个主产区及 3 个市售川射干饮片中草酸钙含量为 2.76%~3.90%，平均值为 3.32%；肉质茎中草酸钙含量为 2.56%~3.26%，平均值为 2.95%；外皮中草酸钙含量为 3.17%~3.57%，平均值为 3.33%。在总灰分测定过程中，草酸钙经过高温灼烧，最终氧化成为 CaO 而成为灰分的组成之一，因而，药材中高含量的草酸钙，必定导致总灰分测定结果偏高。

### 4 结论

本研究通过对不同来源、不同部位的川射干饮片开展总灰分检查，结合显微特征、草酸钙含量测定研究，发现川射干因含有大量的草酸钙柱晶，在排除外源性泥沙杂质污染的情况下，严重影响饮片总灰分测定结果，并导致所有样品均不符合 2020 年版《中国药典》总灰分不得超过 2.0% 的要求。进一步通过酸不溶性灰分检查，所有样品测定值均在 1.0% 以内，再次证实了以上结论。因而，对于

2020年版《中国药典》将川射干饮片总灰分限度设置为不得超过2.0%而导致市场“无合格药可供”的现状，需要得到尽快的解决。

经查证，2005年版《中国药典》首次收载“川射干”，且规定饮片酸不溶性灰分不得超过1.0%，继2010年版《中国药典》之后变更为饮片总灰分不得超过2.0%并沿用至今，根据本研究研究结果，显然2005年版《中国药典》的规定更加合理。建议国家药典标准制定部门尽快开展研究，以调整川射干饮片总灰分限度至合理范围，或是以酸不溶性灰分不得超过1.0%代替现行的总灰分检查项，以期在有效控制川射干质量的前提下，解决现行标准限度对于川射干饮片生产造成的困扰，满足临床用药需求。

#### 参考文献：

- [1] 尹竹君, 陈世龙, 李莉, 等. 川射干的基础研究与临床转化应用[J]. 世界中医药, 2020, 15(2): 200-207.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 43.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2005年版一部[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 28.
- [4] 郑玉忠, 张振霞, 谢丽玲, 等. 硫熏和浸润对山药总灰分的影响及其机制探析[J]. 中国药师, 2015, 18(1): 69-73.
- [5] 李岩, 朱仁愿, 李成明, 等. 白头翁总灰分测定的不确定度评定[J]. 甘肃科技, 2018, 34(21): 58-59.
- [6] 吴怡青, 刘静, 王昭懿, 等. 灰分分析结合重金属测定对地龙的杂质限量评价[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(11): 2623-2625.
- [7] 魏峰, 刘薇, 严华, 等. 我国中药材及饮片的质量情况及有关问题分析[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(4): 277-283.
- [8] 王慧, 常坤, 高鹏, 等. 川麦冬药材的等级评价标准分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 194-201.
- [9] 苏占辉, 孙寒, 李冬云, 等. 黄芩茎叶显微结构实验研究[J]. 中国现代中药, 2018, 20(9): 1114-1117.
- [10] 周修腾, 杨光, 周凌峰, 等. 南北柴胡果实特征及显微鉴别研究[J]. 中国现代中药, 2018, 20(10): 1251-1254.
- [11] 王成, 段树卿, 宋佳, 等. 野生和家种北苍术质量对比[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1658-1663.
- [12] 崔治家, 晋玲, 杨扶德, 等. 药用植物鸢尾的生药学研究[J]. 中国药房, 2011, 22(3): 259-260.
- [13] 何丹, 孙全, 杨林, 等. UPLC测定不同产地半夏药材及其炮制品中的草酸钙[J]. 华西药学杂志, 2017, 32(4): 414-416.
- [14] 李孟孟, 陈文迪, 陈雯新, 等. 马齿苋中草酸钙晶体形态及积累特征[J]. 中国果菜, 2021, 41(3): 30-33.

## FDA 批准的第1例口服植物药案例研究

冯生光<sup>1</sup>, 苏兰<sup>2</sup>

(1. 四川协力制药股份有限公司, 四川成都 611930; 2. 成都归合科技有限公司, 四川成都 611930)

**摘要:** 本文采用案例研究形式, 分析FDA批准的第1例口服植物药Crofelemer批准卷宗中的批准信、说明书、植物学、化学、临床药理学、生物药剂学等内容, 揭示FDA对植物药审评的整体思路、框架、具体考量、表达方式, 以期为国内植物药现代化提供科学资料, 为中药企业在植物药开发过程中的品种选择、安全性研究、临床研究、标签说明书内容、适应症选择、植物药来源及质量和工艺控制, 植物药治疗一致性考虑等方面提供参考意见, 为中药走向国际化提供思路建议。

**关键词:** 植物药; Crofelemer; FDA; 新药审评

**中图分类号:** R282.71

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2023)04-1381-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.04.062

植物药是天然药物的一种, 只含天然植物成分, 不含动物、矿物成分。中药现代化应首先考虑植物药现代化, 不仅是因为其组成相对简单, 更是由于有基于科学和实证的国际先例可遵循。植物药的现代化首先是理念、观念、理论体系的现代化, 应贯穿于研发、注册、审评、生产、管理、营销、监管的产品生命周期全过程中。中药现代化不能只靠经验和传统做法, 而应基于严格的科学和实证; 不能闭关自

守, 而应学习世界上所有的相关先进理论和经验。

2004年, 美国食品药品管理局(FDA)在网上颁布了《植物药研制指导原则》<sup>[1]</sup>, 2016年12月又颁布了修订版<sup>[2]</sup>, 显示该部门有意促进植物药发展。在2006年和2012年, FDA批准过2个植物药的上市申请, 第1个是治疗尖锐湿疣的外用药Kunecatechin(商品名Veregen<sup>TM</sup>), 第2个是治疗非感染性腹泻的口服药Crofelemer(商品名为