

白芍饮片的质量现状与质量控制方法研究进展

严倩茹, 邬伟魁

梅州市食品药品监督管理局, 广东 梅州 514071

摘要: 白芍是我国著名的传统中药, 应用历史悠久, 而且在很多成方制剂中都有应用。近年来, 随着食品药品质量监管的加强, 白芍饮片的质量问题日益凸显, 如不同产地药材质量不一、硫磺熏制导致饮片质量下降, 需要不断提高切实可行的质量控制方法, 除了传统的色谱法外, 需要扩大一测多评、指纹图谱、快速鉴别等新方法的应用。对白芍饮片的质量现状与质量控制方法进行探讨, 以期进一步完善白芍的质量标准, 为保证临床用药安全性、有效性和质量控制的科学性提供依据。

关键词: 白芍; 质量控制; 中药饮片; 一测多评

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)02-0229-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.02.023

Advances in study on quality status and quality control of *Paeoniae Alba Radix*

YAN Qian-ru, WU Wei-kui

Meizhou Institute for Food and Drug Control, Meizhou 514071, China

Abstract: *Paeoniae Alba Radix* is one of famous Chinese materia medica in our country with a long history of application, which is used in many drug preparation. In recent years, with the strengthening of food and drug supervision, quality problem has become increasingly prominent in *Paeoniae Alba Radix*, e.g. *Paeoniae Alba Radix* from different habitats has the different quality; Sulfur smoked treatment results the decline of the decoction piece quality. In addition to the conventional chromatographic quality control methods of *Paeoniae Alba Radix*, there are some new methods, such as multi-components quantitation by one marker, chromatographic fingerprints, and rapid identification. It is necessary for improving the quality status of *Paeoniae Alba Radix* and discussing the research progress in quality control, so as to ensure the scientific clinical drug safety, effectiveness, and quality control, and further improve the quality standard of it.

Key words: *Paeoniae Alba Radix*; quality control; decoction pieces; multi-components quantitation by one marker

白芍是我国著名中药, 为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根, 其药用历史悠久, 《神农本草经》列为中品, 有“主邪气腹痛, 除血痹, 破坚积, 寒热疝瘕, 止痛, 利小便, 益气”的记载。白芍有养血敛阴、柔肝止痛、平抑肝阳的功效, 其主要成分为芍药苷、芍药苷内酯等, 具有抗炎、解痉、镇痛等药理作用^[1]。白芍饮片广泛应用于中成药里, 如三九胃泰颗粒、十全大补丸、乌鸡白凤丸等。2013年, 笔者对川渝两地市售白芍饮片质量进行调研, 发现28批样品中仅1批芍药苷含量符合药典规定^[2]; 在日常监督检查工作中, 发现白芍饮片合格率低, 质量现状堪忧。白芍饮片是中医临床处方直接入药和中成药生产直接投料使用的, 有必要对其质量现状与质量控制方法进行探讨, 以期建立

更加科学的质量标准, 为监管部门提供可靠的依据, 进而规范饮片市场、为临床合理用药与用药安全提供保障。

1 白芍饮片的质量现状

近年来, 广东省、内蒙古自治区、新疆维吾尔自治区、浙江省等各省区食品药品监督管理局多次在其发布的药品质量公告中对不合格白芍饮片的生产厂家和批次进行曝光。白芍饮片存在假冒伪劣、掺杂使假、违规经营、非法加工等现象, 其质量现状不容乐观。

1.1 不同产地白芍药材的质量不一

目前市场上的白芍饮片主要来自于4大产区, 即安徽亳州、浙江磐安、山东菏泽和四川江油, 分别习称为亳白芍、杭白芍、菏泽白芍和川白芍。胡

收稿日期: 2014-11-19

作者简介: 严倩茹, 硕士, 从事药品质量研究工作。Tel: (0753)2319612 E-mail: 499476976@qq.com

建焜等^[3]发现不同产地白芍中芍药苷的量不同,杭白芍为 1.20%、亳白芍为 1.5%、川白芍为 1.8%、菏泽白芍为 1.6%,《中国药典》2005 和 2010 年版均规定白芍药材中芍药苷含量不低于 1.6%。任江剑等^[4]认为,浙江白芍样品中芍药苷的量较高,而亳州白芍和江西白芍样品中芍药苷的量较低,但均符合药典规定,且亳州白芍和江西白芍样品中另一化学成分含量比较高,故应综合其他化学成分来评价白芍的质量,而不能以单一成分作为评价药材质量的标准物质。

1.2 硫磺熏制白芍饮片质量下降

硫磺熏制是一项传统的中药材产地加工技术,其原理为利用硫磺不完全燃烧所产生的二氧化硫来达到杀菌防腐的目的,具有简单异性、低成本的特点。该方法作为一种粗放的中药材产地加工方式,在我国现阶段具有一定的意义。但近年来,一些加工者为了片面追求白芍洁白美观的卖相,滥用该技术,致使白芍饮片质量下降。硫磺熏制可影响白芍中芍药苷的量^[5],熏制时间越久、次数越多、药材湿度越大,芍药苷的量下降越多,且新生成的物质芍药苷亚硫酸酯含量越高。

刘静静等^[6]的研究表明,硫磺熏制可使包括芍药苷在内的 6 种单萜苷类有效成分发生化学转化,导致芍药苷的量显著下降。蔡皓等^[7]对硫磺熏制前后白芍的液相特征图谱进行比较,发现熏制前白芍样品中有 23 个共有峰,而熏制后有 18 个共有峰,且有 3 个新峰产生。值得注意的是,市售白芍饮片中含硫量与芍药苷的量呈负相关^[8]。白芍经硫磺熏制后可能会使其残留有害重金属及大量对人体有害的硫,同时改变部分微量元素的量^[9]。

因此,建议有关部门对白芍熏硫进行严格管理,尽快制定有关标准以规范饮片行业健康发展,并切实保障用药安全。

2 质量控制方法

白芍中所含化学成分有单萜及其苷类、三萜及其苷类、鞣质类、黄酮类、糖类^[10]。现行的《中国药典》2010 年版仅以芍药苷为指标,采用薄层色谱法为定性研究、高效液相色谱(HPLC)法为定量方法,来控制白芍的质量;其优点是方法成熟、操作相对简便,缺点是不能全面反映白芍的质量。近年来,随着科学技术的日新月异,白芍质量控制方法已在原有基础上有了新的进展。

2.1 一测多评

中药的整体作用以及多成分、多靶点的特点决定了任何一个单体成分均不能准确反映中药的质量。一测多评法是针对目前中药多指标控制和多成分定量中存在的对照品缺乏问题而提出的,已经在多种药材中得到了应用^[11-12]。一测多评法在黄连质量控制的应用已被《中国药典》2010 年版收载^[13]。已有采用 HPLC 法同时测定白芍中芍药苷和芍药苷内酯的量作为白芍质量控制的文献报道^[14-15],但因芍药苷内酯对照品供应的缺乏,限制了同时测定这两个成分量的方法在实际工作中应用。

黄山君等^[16]采用 HPLC 和超高效液相色谱(UPLC)法,检测波长为 230 nm,以供应量大、价格较低的芍药苷对照品为内标物,建立其与芍药苷内酯的相对校正因子,经 16 批白芍中芍药苷、芍药苷内酯量的测定,考察了 5 种不同品牌和型号的色谱柱,该校正因子重现性良好、一测多评方法准确,计算值与实测值之间无显著性差异,为白芍的一测多评法提供了依据。

2.2 指纹图谱

指纹图谱是一种定性或半定量的质量控制方法,不要求弄清楚全部化学成分,而是在现有的已知的化学成分基础上,用代表中药药效学物质基础的化合物群所表征的图谱来综合评价中药质量。这种评价方法能较为全面地反映出中药质量原貌,且符合中医药理论和中药化学成分特点,并被国际认可^[17]。该方法的缺点是增加了质检的难度和成本。白芍的指纹图谱研究已有较多报道。

杨柳等^[18]对白芍的 HPLC-DAD 指纹图谱进行了研究,采用 Waters symmetry C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),检测波长为 230 nm,流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液,梯度洗脱。结果 28 批白芍药材的指纹图谱中有 11 个共有峰,并指认了包括儿茶素、芍药苷、芍药苷内酯苷、没食子酸甲酯、四没食子酰葡萄糖、五没食子酰葡萄糖、没食子酰芍药苷、苯甲酰芍药苷和牡丹皮苷在内的 9 个峰,特征性及专属性强。

张琦等^[19]也建立了白芍药材的 UPLC 特征指纹图谱,采用 ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm),流动相为乙腈-0.05%磷酸水溶液,检测波长为 230 nm,标定出了 15 个共有峰,并指认了儿茶素、没食子酸、芍药苷、白芍苷、苯甲酰芍药苷 5 个共有峰。

王文燕等^[20]建立了白芍药材的 HPLC 指纹图

谱, 47 批次白芍相似度分析表明白芍药材与饮片的质量差异巨大, 而白芍药材之间有一定的差异性也有一定的相关性。高明等^[21]采用 HPLC 法对 11 批白芍样品和 11 批赤芍样品进行了测定, 流动相为乙腈-0.3%磷酸, 梯度洗脱, 检测波长为 220 nm, 参比波长为 290 nm, 建立了标准对照指纹图谱, 较好地地区别白芍与赤芍, 为区分同来源于芍药的白芍与赤芍提供了依据。

2.3 快速鉴别分析

目前对于白芍中芍药苷的含量测定主要还是按照《中国药典》采用 HPLC 法, 此法前处理耗时、样品无法回收、分析结果滞后。近红外光谱技术是一种快速、无损的绿色分析技术, 具有样品处理简单、分析速度快、无需试剂消耗等特点, 已用于中药有效成分的含量测定、提取过程分析等^[22-23]。

李家春等^[24]采用 HPLC 法测定白芍样品中芍药苷的量, 运用最小二乘法建立芍药苷的量与近红外光谱之间的多元校正模型, 对未知样品含量进行预测, 结果校正模型中真实值与预测值之间的相关系数为 0.969 6, 且该法快速、无损、简便, 可用于白芍中芍药苷含量的快速检测。

硫磺熏制是市售白芍饮片芍药苷含量低于中国药典标准的一个重要原因^[25]。刘静静等^[26]对硫磺熏制的白芍药材和产地白芍药材的水提物和醇提物采用傅立叶变换红外光谱法进行对比分析, 结果硫熏白芍和非硫熏白芍样品在 4 000~1 873 cm^{-1} 区域红外光谱特征相似, 在 1 873~400 cm^{-1} 区域硫熏白芍和非硫熏白芍样品差异明显; 其中, 硫磺熏蒸样品的水提物在约 1 527、1 077、648 cm^{-1} 处有固定吸收, 在 1 713、1 630、614 cm^{-1} 处吸收峰较非硫熏样品明显左移; 硫磺熏蒸样品的醇提物在 647、614 cm^{-1} 处有固定吸收, 在 1 717 cm^{-1} 处吸收峰较非硫熏样品明显左移。该方法可快速、简便、直观、有效地鉴别和区分硫磺熏制的白芍药材, 为硫磺熏制白芍的鉴别提供了可靠的检测方法。

3 结语

3.1 白芍药材及饮片市场需加强监管

沈婷婷等^[27]测定了 5 批白芍饮片, 仅有 2 批芍药苷的量符合药典规定, 其他 3 批芍药苷未检出。杨荣平等^[2]对川渝两地市售白芍饮片质量进行调研, 发现 28 批样品中仅有 1 批芍药苷含量符合药典规定, 其中炮制不当、非法提取、硫磺熏制等均可导致芍药苷含量降低。市售白芍饮片现状不得不发

人深思, 还需相关部门加强白芍饮片的生产、流通、销售渠道的监管力度, 规范中药饮片市场, 为临床用药提供保障。

3.2 硫磺熏制白芍有待进一步商榷

二氧化硫熏蒸是一种中药材产地粗加工的习用方法, 适量且规范的加工可达到防霉、防腐的目的, 目前尚无简便易行且有效的方法代替。但值得注意的是, 硫熏后产生的芍药苷亚硫酸酯不具备芍药苷的抗血小板聚集及松弛平滑肌的作用^[28]。硫熏白芍导致芍药苷等有效成分降低, 将影响白芍的临床疗效; 硫熏白芍导致其化学成分种类变化, 最终将影响白芍饮片的质量可控性; 二氧化硫残留将影响白芍饮片的临床使用安全性。

3.3 质量标准需进一步完善

现行的白芍质量标准为《中国药典》2010 年版第二增补本, 增订了白芍药材和饮片中二氧化硫残留量的检查, 规定二氧化硫残留量不得超过 400 mg/kg 。但有研究^[29-30]认为, 现行药典方法不能准确检测白芍中二氧化硫残留量, 有必要进行修订或建立新的高选择性检测方法。

现行药典中白芍的含量测定仍然仅对芍药苷的含量进行控制。2014 年 7 月 30 日, 国家药典委对《中国药典》2015 年版拟收载白芍标准修订草案进行公示, 草案拟对白芍药材和饮片的性状进行修订。这就意味着最近几年内白芍的含量测定将维持用单一成分来控制质量的现状, 虽然一测多评、指纹图谱等方法未被吸收进来, 但必将是以后的发展方向。相信随着研究的深入, 白芍质量标准将进一步完善。药品监管部门正加强监督、抽检力度, 以保证白芍等中药材及饮片的安全性、有效性。

参考文献

- [1] 王丽岩, 肖洪彬, 赵 锐. 芍药基源植物考证与药源调查研究 [J]. 中医药信息, 2009, 26(1): 32-33.
- [2] 杨荣平, 严倩茹, 韩 丽, 等. 对川渝两地市售白芍饮片质量的调研 [J]. 中成药, 2013, 35(3): 592-595.
- [3] 胡建焜, 梁煜霞. 不同产地白芍中芍药苷含量比较 [J]. 临床医药工程, 2009, 16(2): 89-90.
- [4] 任江剑, 陈斌龙, 俞旭平, 等. 不同产地白芍药材中芍药苷含量比较研究 [J]. 中国现代中药, 2010, 12(7): 22-24.
- [5] 金传山, 蔡一杰, 吴德玲. 硫磺熏制对白芍中芍药苷含量的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27(2): 161-164.

- [6] 刘静静, 刘 晓, 蔡 皓, 等. 对市售白芍饮片芍药苷含量低于中国药典标准的深入探讨 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(10): 1817-1821.
- [7] 蔡 皓, 张科卫, 刘 晓, 等. 硫磺熏制前后白芍 HPLC-UV 特征图谱的比较研究 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(1): 128-132.
- [8] 钱冬女, 李燕妮, 崔 英, 等. 白芍中芍药苷含量和二氧化硫残留量的关系考察 [J]. 海峡药学, 2011, 23(11): 36-38.
- [9] 刘静静, 蔡 皓, 刘 晓, 等. ICP-AES 法分析硫磺熏蒸前后白芍中有害重金属、硫及主要微量元素的变化 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(17): 1790-1793.
- [10] 高小荣, 田庚元. 白芍化学成分研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2005, 15(6): 416-418.
- [11] 何 兵, 刘 艳, 李春红, 等. 一测多评法同时测定鱼腥草不同部位中 6 种活性成分的含量 [J]. 中草药, 2013, 44(15): 2160-2164.
- [12] 王 瑞, 黄山君, 王峥涛, 等. 一测多评法测定赤芍中不同类型成分的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(8): 594-598.
- [13] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 285.
- [14] 张克荣, 白 丽, 徐赞美, 等. RP-HPLC 法同时测定白芍中芍药苷和芍药苷内酯的含量 [J]. 药物分析杂志, 2003, 23(3): 222-224.
- [15] 张 凌, 罗 晶, 雷志强. 白芍樟帮与其他炮制品芍药苷和芍药苷内酯含量测定 [J]. 中国药师, 2008, 11(12): 1403-1405.
- [16] 黄山君, 杨琪伟, 石燕红, 等. 一测多评法测定白芍中芍药苷与芍药苷内酯的含量 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 780-783.
- [17] 李红成, 夏云华, 曹 岗. 中药白芍指纹图谱的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(2): 282-284.
- [18] 杨 柳, 许舜军, 田润涛, 等. 白芍的高效液相色谱指纹图谱研究 [J]. 药学学报, 2007, 42(1): 71-74.
- [19] 张 琦, 王振中, 萧 伟, 等. 白芍药材 UPLC 特征指纹图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 712-714.
- [20] 王文燕, 赵 强, 张铁军, 等. 白芍的 HPLC 指纹图谱及模式识别研究 [J]. 中草药, 2009, 40(11): 1810-1814.
- [21] 高 明, 赵 镭, 赵光树. 白芍和赤芍 HPLC 指纹图谱比较研究 [J]. 中草药, 2010, 41(11): 1904-1906.
- [22] 张金巍, 张延莹, 刘 岩, 等. 近红外光谱法在线质量监控白芍工业化提取 [J]. 中草药, 2011, 42(12): 2459-2461.
- [23] 魏惠珍, 张五萍, 毛红梅, 等. 近红外光谱法在白芍提取物纯化过程中快速质量控制研究 [J]. 中草药, 2013, 44(9): 1128-1133.
- [24] 李家春, 萧 伟, 孙 兰, 等. 基于近红外光谱的白芍药材快速分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 57-60.
- [25] 孟祥松, 刘文革, 李 军, 等. 硫磺熏蒸时间对白芍中芍药苷含量影响 [J]. 安徽医药, 2010, 14(11): 1278-1279.
- [26] 刘静静, 刘 晓, 李松林, 等. 傅里叶变换红外光谱法快速鉴别硫磺熏蒸白芍药材 [J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(5): 356-358.
- [27] 沈婷婷, 石方方, 李 凯, 等. 市售白芍饮片中芍药苷的含量测定 [J]. 医药前沿, 2011, 1(15): 107-109.
- [28] 王 赵, 陈玉武, 王 琼, 等. 硫磺白芍的质量评价 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(16): 3074-3077.
- [29] Ming K, Huan H L, Jun X, *et al.* Quantitative evaluation of *Radix Paeoniae Alba* sulfur-fumigated with different durations and purchased from herbal markets: simultaneous determination of twelve components belonging to three chemical types by improved high performance liquid chromatography-diode array detector [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 98: 424.
- [30] 刘欢欢, 孔 铭, 李秀杨, 等. 《中国药典》二氧化硫测定法应用于白芍药材检测的探讨 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4615-4619.