

消风止痒颗粒中毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B1、升麻素苷、升麻素、5-O-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素的 HPLC 法测定及其化学计量学综合评价

王志强¹, 冯艳广², 冯 创¹, 田广林³

1. 新乡市第一人民医院 药学部, 河南 新乡 453000

2. 新乡市第一人民医院 风湿科, 河南 新乡 453000

3. 遂成药业股份有限公司, 河南 郑州 451100

摘要: 目的 建立 HPLC 法同时测定消风止痒颗粒中毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B1、升麻素苷、升麻素、5-O-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素, 并采用化学计量学方法对检测结果进行综合评价。方法 采用 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以乙腈-0.2%磷酸溶液为流动相, 梯度洗脱; 检测波长: 330 nm (0~14 min 检测毛蕊花糖苷和焦地黄苯乙醇苷 B1)、254 nm (14~31 min 检测升麻素苷、升麻素、5-O-甲基维斯阿米醇苷和亥茅酚苷)、270 nm (31~55 min 检测苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素); 体积流量 0.9 mL/min; 柱温 25 °C; 进样量 10 μL。采用 SPSS 26.0 统计软件对消风止痒颗粒中 9 种成分进行聚类分析和主成分分析。结果 毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B1、升麻素苷、升麻素、5-O-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素分别在 2.53~63.25、1.09~27.25、8.17~204.25、2.38~59.50、4.07~101.75、1.74~43.50、0.66~16.50、1.47~36.75、2.86~71.50 μg/mL 线性关系良好; 平均回收率分别为 99.01%、98.17%、100.13%、97.63%、98.72%、97.22%、96.93%、99.24%、100.01%, RSD 值分别为 1.42%、1.26%、0.72%、1.55%、0.84%、1.06%、1.18%、0.67%、0.95%; 11 批样品聚类分析为 3 类, 主成分 1~3 是影响消风止痒颗粒质量评价的主要因子。结论 该方法操作简便、重复性好, 可作为消风止痒颗粒中多指标成分质量评价模式。

关键词: 消风止痒颗粒; 毛蕊花糖苷; 焦地黄苯乙醇苷 B1; 升麻素苷; 升麻素; 5-O-甲基维斯阿米醇苷; 亥茅酚苷; 苍术素醇; 白术内酯 II; 苍术素; 高效液相色谱; 化学计量学; 聚类分析; 主成分分析

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)01-0028-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.005

Determination of verbascoside, jionoside B1, prim-O-glucosylcimifugin, cimifugin, 5-O-methylvisammioside, sec-O-glucosylhamaudol, atractylodinol, atracylenolide II, and atractylodin in Xiaofeng Zhiyang Granules by HPLC and comprehensive evaluation of chemometrics

WANG Zhi-qiang¹, FENG Yan-guang², FENG Chuang¹, TIAN Guang-lin³

1. Department of Pharmacy, Xinxiang First People's Hospital, Xinxiang 453000, China

2. Department of Rheumatology, Xinxiang First People's Hospital, Xinxiang 453000, China

3. Suicheng Pharmaceutical Co., Ltd, Zhengzhou 451100, China

Abstract: Objective To establish an HPLC method for determination of verbascoside, jionoside B1, prim-O-glucosylcimifugin, cimifugin, 5-O-methylvisammioside, sec-O-glucosylhamaudol, atractylodinol, atracylenolide II, and atractylodin in Xiaofeng Zhiyang Granules, and combine chemometrics analysis to comprehensive evaluation of Xiaofeng Zhiyang Granules. **Methods** The Agilent Zorbax SB-C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) was used with acetonitrile - 0.2% phosphoric acid solution as the mobile phase with gradient elution. The detection wavelength were set at 330 nm for verbascoside and jionoside B1, 254 nm for prim-O-glucosylcimifugin, cimifugin, 5-O-methylvisammioside, and sec-O-glucosylhamaudol, and 270 nm for atractylodinol, atracylenolide

收稿日期: 2020-12-04

基金项目: 河南省重大科技专项 (创新示范专项) 项目 (191110311100)

作者简介: 王志强, 男, 副主任药师, 本科, 研究方向为药学。E-mail: rcy73258@163.com

II, and atractylodin. The flow rate was set at 0.9 mL/min, column temperature was set at 25 °C, and the injection volume was 10 µL. The cluster analysis and principal component analysis were conducted for the content results of nine constituents in Xiaofeng Zhiyang Granule by SPSS 26.0 statistical software. **Results** Verbascoside, jionoside B1, prim-*O*-glucosylcimifugin, cimifugin, 5-*O*-methylvisammioside, sec-*O*-glucosylhamaudol, atractylodinol, atracylenolide II, and atractylodin showed good linear relationships within the ranges of 2.53 — 63.25, 1.09 — 27.25, 8.17 — 204.25, 2.38 — 59.50, 4.07 — 101.75, 1.74 — 43.50, 0.66 — 16.50, 1.47 — 36.75, and 2.86 — 71.50 µg/mL, whose average recoveries were 99.01%, 98.17%, 100.13%, 97.63%, 98.72%, 97.22%, 96.93%, 99.24%, and 100.01% with the RSD values of 1.42%, 1.26%, 0.72%, 1.55%, 0.84%, 1.06%, 1.18%, 0.67%, and 0.95%, respectively. The samples of 11 batches of Xiaofeng Zhiyang Granules were divided in to 3 categories. The principal component 1 — 3 was the main factor affecting the quality evaluation of Xiaofeng Zhiyang Granules. **Conclusion** The method is simple and repeatable, and can be used as a multi-index quality evaluation model for Xiaofeng Zhiyang Granules.

Key words: Xiaofeng Zhiyang Granule; verbascoside; jionoside B1; prim-*O*-glucosylcimifugin; cimifugin; 5-*O*-methylvisammioside; sec-*O*-glucosylhamaudol; atractylodinol; atracylenolide II; atractylodin; HPLC; chemometrics; cluster analysis; principal component analysis

消风止痒颗粒为中药复方制剂,由地黄、防风、苍术等 11 味中药加工而成,具有消风清热、除湿止痒的功效。现代研究表明消风止痒颗粒可明显改善慢性荨麻疹患者的血清细胞因子水平,上调重组人干扰素-γ 水平,下调白细胞介素-4 水平,对慢性荨麻疹的临床治疗效果显著^[1-3];通过降低血清白细胞介素-2 活性发挥抑制迟发型超敏反应、抗过敏、止痒作用,有效治疗小儿丘疹性荨麻疹^[4];能够明显改善皮肤瘙痒症状^[5-7],对湿疹亦有一定的治疗效果^[8]。消风止痒颗粒现行质量标准^[9]和相关文献报道^[10-13]仅对方中单一组分进行了定量研究,不能全面体现该制剂多成分、多靶点协同作用的整体性特点,难以确保产品质量和临床疗效的稳定性。

聚类分析、主成分分析等化学计量学运用数学、统计学和计算机技术结合其他相关学科的理论和方法,将多变量的研究引入到中药及其制剂的复杂数据研究中,对大量样本进行快速、全面地归类处理,将中药中复杂的多成分研究转化为对数据的解析,最终达到对中药及其制剂定性、定量研究的目的,现已广泛应用于其质量评价中^[14-15]。

本实验依据中医组方配伍理论联合中药质量标志物确认原则,采用 HPLC 法对君药防风所含主要活性成分升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷和亥茅酚苷,臣药炒苍术所含特征性成分苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素,佐药地黄所含主要成分毛蕊花糖苷和焦地黄苯乙醇苷 B1 进行同时测定,并采用聚类分析、主成分分析等化学计量学方法对 9 种成分测定结果进行综合评价,为完善和提升消风止痒颗粒的质量控制标准,确保临床用药疗效的一致性提供实验基础。

1 仪器与试剂

Waters Breeze 2 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);XS105DU 型电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司);JK-250DB 型超声波清洗器(合肥金尼机械制造有限公司)。

毛蕊花糖苷(批号 111530-201914,质量分数 95.2%)、升麻素苷(批号 111522-201913,质量分数 94.6%)、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷(批号 111523-201811,质量分数 97.4%)、白术内酯 II(批号 111976-201501,质量分数 99.9%)和苍术素(批号 111924-201806,质量分数 99.5%)对照品均购于中国食品药品检定研究院;焦地黄苯乙醇苷 B1(批号 PRF7041822,质量分数 98.5%)、升麻素(批号 PRF9122902,质量分数 99.5%)和亥茅酚苷(批号 PRF9121702,质量分数 99.1%)对照品均购于成都普瑞法科技开发有限公司;苍术素醇(批号 GZDD1627,质量分数 99.8%)对照品购于贵州迪大科技有限责任公司。乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

消风止痒颗粒规格 6 g/袋;批号 1807225、1807242、1807266、1807281 购自烟台东诚大洋制药有限公司,编号依次为 S1~S4;批号 190303、190304、191207、191208、200601 购自南京同仁堂药业有限责任公司,编号依次为 S5~S9;批号 190203、190501 购自国药集团宜宾制药有限责任公司,编号依次为 S10~S11。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 µm);以乙腈(A)-0.2%磷酸溶液(B)为

流动相, 梯度洗脱 (0~8 min, 15.0% A; 8~14 min, 15.0%→33.0% A; 14~31 min, 33.0%→42.0% A; 31~46 min, 42.0%→57.0% A; 46~55 min, 57.0%→15.0% A); 检测波长: 330 nm (0~14 min 检测毛蕊花糖苷和焦地黄苯乙醇苷 B1) [16-17]、254 nm (14~31 min 检测升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷和亥茅酚苷) [18-21]、270 nm (31~55 min 检测苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素) [22]; 体积流量 0.9 mL/min; 柱温 25 °C; 进样量 10 μL。

2.2 混合对照品溶液的制备

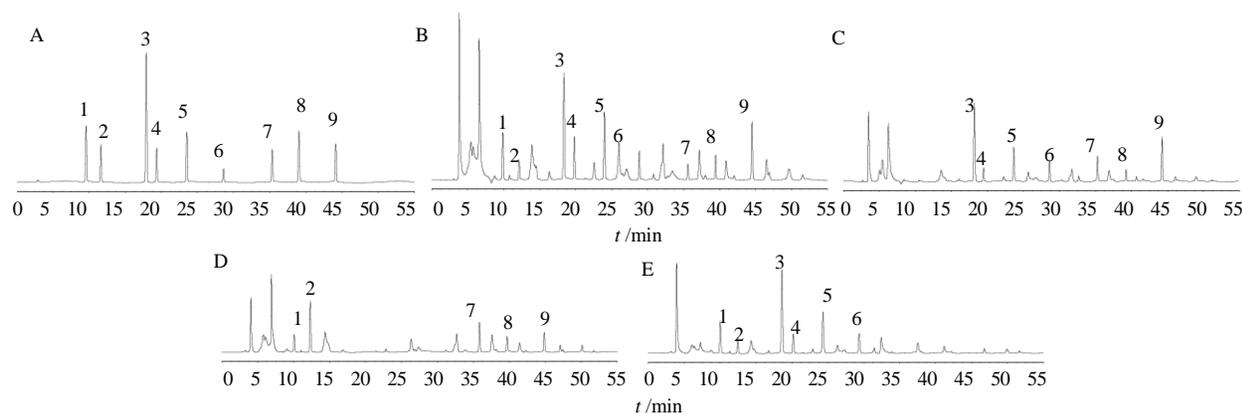
精密称取毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B1、升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素对照品各适量, 用甲醇制成质量浓度分别为 0.506、0.218、1.634、0.476、0.814、0.348、0.132、0.294、0.572 mg/mL 的混合对照品贮备液。精密吸取贮备液 1.0 mL, 置于 20 mL 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 制成混合对照品溶液 (含毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B1、升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素 25.3、10.9、81.7、23.8、40.7、17.4、6.6、14.7、28.6 μg/mL)。

2.3 供试品溶液的制备

取消风止痒颗粒研细后细粉 2.0 g, 精密称定, 加入甲醇 20 mL, 超声处理 30 min, 放冷后用甲醇稀释至 25 mL, 摇匀, 滤过, 即得。取取消风止痒颗粒质量标准^[9]项下处方和工艺制成的缺地黄、缺防风和缺苍术的阴性供试品各适量, 按照上述方法分别制成 3 种阴性供试品溶液。

2.4 专属性试验

精密吸取混合对照品溶液和 4 种供试品溶液各 10 μL, 注入高效液相色谱仪中, 记录所检测色谱图 (图 1)。结果取消风止痒颗粒供试品色谱图中, 在与毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B1、升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素对照品相应位置上有对应的色谱峰, 且各目标化合物色谱峰与相邻色谱峰分离度均大于 1.5, 理论板数按各化合物色谱峰计均不低于 4 000, 而阴性供试品色谱图中无对应的色谱峰, 表明阴性供试品对取消风止痒颗粒中毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B1、升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素的同时测定无干扰。



1-毛蕊花糖苷 2-焦地黄苯乙醇苷 B1 3-升麻素苷 4-升麻素 5-5-*O*-甲基维斯阿米醇苷 6-亥茅酚苷 7-苍术素醇 8-白术内酯 II 9-苍术素
1-verbascoside 2-jionoside B1 3-prim-*O*-glucosylcimifugin 4-cimifugin 5-5-*O*-methylvisammioside 6-sec-*O*-glucosylhamaudol
7-atractylodinol 8-atracylenolide II 9-atractylodin

图 1 混合对照品 (A)、消风止痒颗粒 (B)、缺地黄阴性样品 (C)、缺防风阴性样品 (D)、缺苍术阴性样品 (E) 的 HPLC 图谱
Fig. 1 HPLC chromatograms of mixed reference substances (A), Xiaofeng Zhiyang Granules (B), negative sample without *Rehmanniae Radix* (C), negative sample without *Saposhnikoviae Radix* (D), and negative sample without *Atractylodis Rhizoma* (E)

2.5 方法学验证

2.5.1 线性关系考察

精密吸取混合对照品贮备液 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、2.5 mL, 分别用甲醇制成系列质量浓度溶液, 精密吸取 10 μL 进样测定毛

蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B1、升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素的峰面积。以峰面积为纵坐标、质量浓度为横坐标进行线性回归, 回归方程见表 1。

表 1 各成分的回归方程和线性范围

Table 1 Regression equations and linear ranges of components

化合物	回归方程	<i>r</i>	线性范围/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
毛蕊花糖苷	$A=1.5902\times 10^6 C-955.1$	0.999 2	2.53~63.25
焦地黄苯乙醇苷 B ₁	$A=7.2691\times 10^5 C+329.6$	0.999 9	1.09~27.25
升麻素苷	$A=1.7354\times 10^6 C+1077.9$	0.999 8	8.17~204.25
升麻素	$A=1.4857\times 10^6 C-856.0$	0.999 4	2.38~59.50
5- <i>O</i> -甲基维斯阿米醇苷	$A=1.5751\times 10^6 C-973.5$	0.999 1	4.07~101.75
亥茅酚苷	$A=1.1259\times 10^6 C+1004.3$	0.999 6	1.74~43.50
苍术素醇	$A=6.1973\times 10^5 C-795.8$	0.999 1	0.66~16.50
白术内酯 II	$A=9.0276\times 10^5 C+457.4$	0.999 3	1.47~36.75
苍术素	$A=1.8339\times 10^6 C-666.2$	0.999 4	2.86~71.50

2.5.2 精密度试验 精密吸取编号 S1 消风止痒颗粒样品制备的供试品溶液 10 μL ，连续进样 6 次，测定毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素的峰面积，计算得其 RSD 值分别为 1.11%、1.27%、0.59%、0.98%、0.71%、1.08%、1.35%、1.21%、0.85%。

2.5.3 重复性试验 取编号 S1 消风止痒颗粒样品 6 份，制备供试品溶液，各精密吸取 10 μL ，注入高效液相色谱仪中，记录毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素的峰面积，并计算各目标化合物的质量分数，结果 9 种成分质量分数的 RSD 值分别为 1.76%、1.83%、1.07%、1.46%、1.58%、1.72%、1.89%、1.67%、1.54%。

2.5.4 稳定性试验 取编号 S1 消风止痒颗粒样品制备的供试品溶液，于 0、2、4、8、16、24 h 各精密吸取 10 μL ，注入高效液相色谱仪中，记录毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素的峰面积，结果消风止痒颗粒供试品溶液在 24 h 内稳定，9 种成分峰面积的 RSD 值分别为 1.26%、1.12%、0.66%、1.10%、0.88%、1.19%、1.40%、1.15%、0.79%。

2.5.5 回收率试验 取编号 S1 的消风止痒颗粒样品 9 份，研细后各取 1.0 g，精密称定，随机分成 3 组，各组分别精密加入混合对照品溶液（毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素的质量浓度分别为 0.117、0.068、

0.485、0.146、0.249、0.105、0.036、0.081、0.184 mg/mL）1.0、2.0、3.0 mL，制备供试品溶液，各精密吸取 10 μL 注入高效液相色谱仪中，记录毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素的峰面积，计算得 9 种化合物的平均加样回收率分别为 99.01%、98.17%、100.13%、97.63%、98.72%、97.22%、96.93%、99.24%、100.01%，RSD 值分别为 1.42%、1.26%、0.72%、1.55%、0.84%、1.06%、1.18%、0.67%、0.95%。

2.6 样品测定

取 11 批消风止痒颗粒样品，分别制备供试品溶液，各精密吸取 10 μL ，注入高效液相色谱仪中，记录毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素的峰面积，采用外标法计算 9 种成分的质量分数，结果见表 2。

2.7 化学计量学综合评价

2.7.1 聚类分析 为考察不同生产企业所生产消风止痒颗粒中毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、升麻素苷、升麻素、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素 9 种成分的质量分数的差异，将 9 种成分的质量分数测定结果导入 SPSS 26.0 软件中，采用组间联接法、以欧氏距离作为样品相似度的测度进行系统聚类分析，得到 11 批消风止痒颗粒样品的聚类分析树状图，见图 2。结果显示当测度为 15 时，11 批样品聚为 3 类，其中样品 S1、S3、S2、S4 聚为第一类，样品 S10、S11 聚为第二类，样品 S5、S8、S7、S9、S6 聚为第三类。从聚类分析结果可以看出，同一生产企业

表 2 消风止痒颗粒中毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B1、升麻素苷、升麻素、5-O-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素的测定结果 (n=3)

Table 2 Results of verbascoside, jionoside B1, prim-O-glucosylcimifugin, cimifugin, 5-O-methylvisammioside, sec-O-glucosylhamaudol, atractylodinol, atracylenolide II, and atractylodin in Xiaofeng Zhiyang Granules (n=3)

编号	质量分数/(mg·g ⁻¹)								
	毛蕊花糖苷	焦地黄苯乙醇苷 B ₁	升麻素苷	升麻素	5-O-甲基维斯阿米醇苷	亥茅酚苷	苍术素醇	白术内酯 II	苍术素
S1	0.239	0.132	0.971	0.294	0.497	0.219	0.071	0.165	0.365
S2	0.255	0.126	0.980	0.291	0.520	0.212	0.072	0.156	0.369
S3	0.246	0.134	0.963	0.283	0.485	0.206	0.070	0.172	0.356
S4	0.269	0.107	0.977	0.303	0.529	0.223	0.068	0.161	0.374
S5	0.207	0.124	0.745	0.239	0.580	0.181	0.059	0.136	0.311
S6	0.213	0.106	0.789	0.286	0.409	0.196	0.064	0.149	0.338
S7	0.237	0.139	0.783	0.271	0.496	0.189	0.076	0.154	0.293
S8	0.192	0.116	0.779	0.237	0.578	0.176	0.058	0.134	0.308
S9	0.216	0.137	0.809	0.296	0.479	0.201	0.081	0.141	0.295
S10	0.285	0.148	1.162	0.440	0.592	0.255	0.060	0.190	0.433
S11	0.265	0.134	1.105	0.359	0.541	0.234	0.083	0.178	0.396

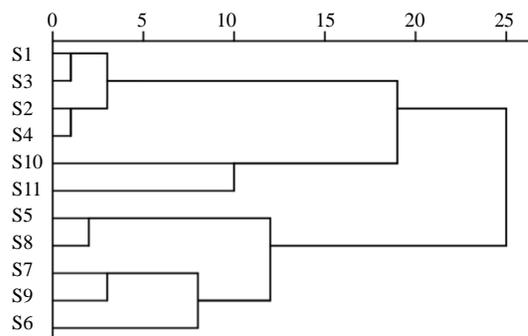


图 2 消风止痒颗粒的聚类分析树状图

Fig. 2 Dendrogram of Xiaofeng Zhiyang Granules

所生产的消风止痒颗粒样品聚为一类,表明同一生产企业样品中 9 种成分的质量分数差异较小,而不同生产企业间生产的样品中各成分质量分数差异较大。

2.7.2 主成分分析 将 9 种成分的质量分数测定结果导入 SPSS 26.0 软件中,对 11 批消风止痒颗粒进行主成分分析,得主成分分析碎石图(图 3)、成分矩阵表(表 3)、特征值和方差贡献率(表 4)。结果显示以累积贡献率 > 85%,初始特征值 > 1 为提取标准时,主成分 1~3 是影响消风止痒颗粒质量评价的主要因子,累积方差贡献率为 91.562%。成分亥茅酚苷、升麻素苷、白术内酯 II、毛蕊花糖苷、升麻素和苍术素对主成分 1 贡献度高,苍术素醇和

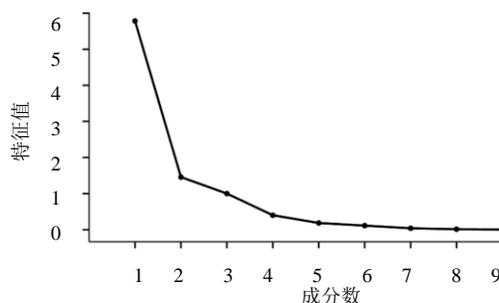


图 3 主成分分析碎石图

Fig. 3 Scree plot of principal component analysis

5-O-甲基维斯阿米醇苷对主成分 2 贡献度高,焦地黄苯乙醇苷 B1 对主成分 3 贡献度高。

3 讨论

3.1 供试品溶液的制备方法和流动相体系的优化

实验前期分别对比考察了不同提取溶剂、溶剂比例(50%乙醇、50%甲醇^[19]、95%乙醇、甲醇^[20-23])对毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B1、升麻素苷、升麻素、5-O-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素综合提取率的影响,结果显示以甲醇为提取溶剂,综合提取率最佳,杂质干扰较小;遂对不同提取方式(超声处理、加热回流处理)和提取时间(15、30、60 min)进行对比,优选出消风止痒颗粒供试品溶液最佳的提取方法为甲醇超声提取 30 min。本实验对乙腈-0.2%磷酸

表 3 成分矩阵表

Table 3 Composition Matrix table

化合物	主成分		
	1	2	3
毛蕊花糖苷	0.932	0.065	-0.107
焦地黄苯乙醇苷 B ₁	0.517	0.250	0.766
升麻素苷	0.975	-0.043	-0.074
升麻素	0.928	-0.021	0.028
5-O-甲基维斯阿米醇苷	0.276	-0.729	0.528
亥茅酚苷	0.976	0.021	-0.119
苍术素醇	0.206	0.893	0.161
白术内酯 II	0.954	0.082	-0.069
苍术素	0.922	-0.228	-0.269

溶液^[16-17]、甲醇-水^[18-21]、乙腈-1%磷酸溶液^[22]、乙腈-水^[23]进行了对比筛选,结果乙腈-0.2%磷酸溶液流动相体系色谱峰峰形好,基线平稳,检测用时合适,故选取乙腈-0.2%磷酸溶液为流动相,按优选的流动相比例对消风止痒颗粒中毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、升麻素苷、升麻素、5-O-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素进行同时测定。

3.2 目标成分的确定

消风止痒颗粒由地黄、防风、炒苍术、荆芥、石膏、地骨皮、蝉蜕、关木通、亚麻子、当归和甘草共 11 味中药加工而成,方中防风祛风解表、胜湿止痛,荆芥解表散风,石膏清热泻火,三者合用,

表 4 特征值和方差贡献率

Table 4 Characteristic value and variance contribution rate

主成分	初始特征值			提取荷载平方和		
	总计	方差百分比/%	累积方差贡献率/%	总计	方差百分比/%	累积方差贡献率/%
1	5.782	64.245	64.245	5.782	64.245	64.245
2	1.457	16.194	80.438	1.457	16.194	80.438
3	1.001	11.124	91.562	1.001	11.124	91.562
4	0.400	4.446	96.008			
5	0.185	2.060	98.068			
6	0.113	1.260	99.328			
7	0.040	0.442	99.770			
8	0.014	0.154	99.924			
9	0.007	0.076	100.000			

清热消风、除湿止痒,共为君药;炒苍术燥湿健脾、祛风散寒,蝉蜕疏散风热,地骨皮凉血除蒸,木通利尿通淋,四者合用可助君药除湿、消风之功效,共为臣药;地黄清热凉血、养阴生津,当归补血活血,亚麻子养血祛风,共为佐药;甘草清热解毒、调和诸药,为使药。11 味中药所含化学成分相互协同、相互制约,共达消风清热、除湿止痒之功效。实验以中药质量标志物确认为原则^[24],选取消风止痒颗粒君药防风所含特征成分升麻素苷、升麻素、5-O-甲基维斯阿米醇苷和亥茅酚苷,臣药炒苍术所含代表性成分苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素,佐药地黄所含活性成分毛蕊花糖苷和焦地黄苯乙醇苷 B₁ 为定量测定化学成分,以期建立消风止痒颗粒中多指标成分质量控制模式,更加全面客观地评

价消风止痒颗粒的产品质量。

从 11 个批次消风止痒颗粒中成分测定结果来看,各批次间毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、升麻素苷、升麻素、5-O-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素质量分数均存在一定程度差异,尤其升麻素苷、升麻素较为明显,表明建立消风止痒颗粒中多指标成分质量评价模式对确保该制剂产品质量和临床疗效的稳定性具有一定的实际意义。聚类分析和主成分分析结果反映出同一生产企业消风止痒颗粒产品质量相对稳定,而不同生产企业间样品差异性较大,可能与该制剂生产过程质量控制以及生产所用原药材的产地、采收季节、种植方式、加工方法等有关,因此,在生产过程中细化生产控制参数,严格控制原药材

来源、规范药材加工方法是确保消风止痒颗粒质量稳定性和有效性的重要措施。

本实验采用 HPLC 梯度洗脱法对消风止痒颗粒中毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B1、升麻素苷、升麻素、5-O-甲基维斯阿米醇苷、亥茅酚苷、苍术素醇、白术内酯 II 和苍术素 9 种成分进行了测定,同时对测定结果进行了聚类分析和主成分分析等化学计量学方法综合评价,建立了该制剂高效快速的多指标成分质量控制模式,为全面地反映消风止痒颗粒的整体质量,提升该制剂的质量控制方法提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周 斌. 消风止痒颗粒治疗慢性荨麻疹 43 例临床观察 [J]. 新中医, 2015, 47(3): 111-112.
- [2] 龚 炯, 王米君, 霍苏琛. 消风止痒颗粒联合依巴斯汀治疗慢性荨麻疹 63 例 [J]. 医药导报, 2014, 33(5): 622-624.
- [3] 张虎生. 消风止痒颗粒联合左西替利嗪治疗慢性荨麻疹临床观察 [J]. 皮肤病与性病, 2017, 39(5): 370-372.
- [4] 姜惠玲, 张东明, 夏 毓. 消风止痒颗粒治疗小儿丘疹性荨麻疹 60 例临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(14): 11-12.
- [5] 赵振宏. 消风止痒颗粒治疗老年性皮肤瘙痒症的疗效观察 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(19): 3720-3721.
- [6] 张 懿, 刘武林, 徐 晶, 等. 消风止痒颗粒联合加巴喷丁治疗老年皮肤瘙痒症的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(11): 2231-2234.
- [7] 葛 杰. 消风止痒颗粒, 氯雷他定片内服联合血液透析治疗尿毒症皮肤瘙痒症的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1497-1499.
- [8] 蒋 赟. 消风止痒颗粒治疗湿疹性皮炎的临床疗效观察 [J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(4): 141-142.
- [9] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局药品标准 [S]. YBZ00572011. 2011.
- [10] 廖新麟. 高效液相色谱法测定消风止痒颗粒中阿魏酸的含量 [J]. 广西中医学院学报, 2008, 11(4): 43-45.
- [11] 李小华, 刘 洁, 李 颖, 等. HPLC 测定消风止痒颗粒中的升麻素苷 [J]. 华西药学杂志, 2010, 25(5): 610-611.
- [12] 张妤琳, 曹 玲, 王 玉. HPLC 法测定消风止痒颗粒中防风的含量 [J]. 北方药学, 2010, 7(4): 3-4.
- [13] 张 俐, 王 玉. LC-MS 法检测消风止痒颗粒中马兜铃酸 A [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(1): 78-81.
- [14] 马诗瑜, 沈 岚, 洪燕龙, 等. 化学计量学在中药定量表征中的应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(12): 2700-2707.
- [15] 于 洋, 李 军, 李宝国. 化学计量学在中药质量控制研究中的应用 [J]. 中成药, 2018, 40(5): 1139-1142.
- [16] 张文萌, 张 石, 付锦楠, 等. RP-HPLC 双波长法同时测定熟地黄中 4 种成分的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(5): 367-372.
- [17] 张留记, 周志敏, 屠万倩, 等. HPLC 同时测定地黄中 5 种苷类成分的含量 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(1): 87-90.
- [18] 李悦悦, 王 慧, 陈 俊, 等. HPLC 法测定防风中升麻苷, 升麻素, 5-O-甲基维斯阿米醇苷和亥茅酚苷的含量 [J]. 药学实践杂志, 2010, 28(6): 445-447, 474.
- [19] 邵留英, 喻志斌, 瞿发林. 不同产地防风饮片中有有效成分含量比较 [J]. 海峡药学, 2013, 25(2): 52-54.
- [20] 赵 博, 杨鑫宝, 杨秀伟, 等. HPLC 法同时测定防风中 6 个主要成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(3): 382-387.
- [21] 项 瑞. 高效液相色谱法测定防风中色原酮的含量 [J]. 首都医药, 2014, 9(下): 75-77.
- [22] 王爱妮, 刘玉强, 才 谦. 3 种苍术的特征图谱及苍术素醇, 苍术素和白术内酯 II 含量测定研究 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(1): 91-95.
- [23] 朱利霞, 黄 青, 王茹静, 等. 苍术药材的质量标准研究 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(12): 3046-3051.
- [24] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展 [J]. 2019, 50(19): 4517-4518.

[责任编辑 解学星]