

## 中药配方颗粒的质量控制方法研究进展

郝云芳, 倪艳, 李先荣\*

山西省中医药研究院, 山西 太原 030012

**摘要:** 中药配方颗粒是 20 世纪 90 年代中药饮片剂型改革的产物, 采用现代科技手段将传统中药饮片按一定的生产工艺制成的供临床调剂使用的颗粒剂产品, 具有使用方便和疗效确定的特点。综述了近年来应用薄层色谱 (TLC) 法、高效液相色谱 (HPLC) 法、红外光谱 (IR) 法、紫外光谱 (UV) 法、超高效液相色谱 (UPLC) 法和气相色谱-质谱 (GC-MS) 联用技术等控制中药配方颗粒质量的研究进展。

**关键词:** 中药配方颗粒; 质量控制; 薄层色谱法; 高效液相色谱法; 超高效液相色谱法; 气质联用

**中图分类号:** R283      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674 - 6376 (2013) 04 - 0307 - 04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.04.017

## Research progress on quality control methods of Chinese medicinal granules

HAO Yun-fang, NI Yan, LI Xian-rong

Shanxi Institute of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China

**Abstract:** Chinese medicinal granules are products of the reformation of Chinese Traditional Medicine in the 1990s, with modern science and technology, according to certain production technology we make the Chinese Traditional Medicine into the granules products which are for use of clinical dispensing and which have the characteristics of easy to use and curative effect. The article expounds some of the research work of the quality control of Chinese medicinal granules in recent years, including thin-layer chromatography, high performance liquid chromatography (HPLC), infrared spectroscopy (IR), ultraviolet spectroscopy (UV), ultra-high performance liquid chromatography (UPLC), and gas chromatography - mass spectrometry technology (GC-MS); as well as gives examples to illustrate the specific application of quality control methods of Chinese medicinal granules.

**Key words:** Chinese medicinal granule; quality control; TLC; HPLC; UPLC; GC-MS

中药配方颗粒是在传统中医药理论指导下, 采用现代科技手段将符合炮制规范的传统中药饮片按一定的生产工艺制成提取物与适当的辅料或药材细粉制成的供临床调剂使用的颗粒剂产品<sup>[1]</sup>。

数千年以来, 中医临床使用的传统中药汤剂是辨证施治、个体化配方, 临用现煎的。但随着社会的进步和人们生活节奏的加快, 这种现用现煎的“不方便性”和疗效上的“不确定性”就显现得越来越突出。一方面西方人在观念上不接受患者自己煎煮中药的用药方式, 另一方面这种服药方法和他们的生活方式不相适应, 因而在很大程度上影响并制约了中医药在国内外, 尤其在国际市场上的应用和推广。这种情况下中药配方颗粒应运而生, 该剂型是 20 世纪 90 年代中药饮片剂型改革的产物。在这以前, 配方颗粒在日本、韩国以及我国台湾地区早已得到广泛应用<sup>[2]</sup>。而在中国大陆地区, 直到 2001 年

中药配方颗粒才开始正式纳入到中药饮片管理范畴, 目前已经有 6 家企业获得 SFDA 认可作为中药饮片改革试点单位, 研制和生产中药配方颗粒<sup>[3]</sup>。中药颗粒剂不但在国内 30 个省区的 1 000 多家中医院里使用, 一些厂家的部分产品还远销到国外 20 多个国家和地区, 目前已有部分省份和地区将其纳入基本医疗保险目录<sup>[4-5]</sup>。

中药配方颗粒作为中药饮片的替代品, 虽然与传统中药饮片相比有许多优势, 但是仍有部分专家学者对中药饮片的这一改革表示担忧, 主要包括: 在饮片原有的外在的形态特征消失后如何进行真伪鉴别, 用单味中药配方颗粒混合配方后与传统饮片混合煎煮出来的汤剂是否等效等。因此, 建立切实可行的中药配方颗粒质量控制标准, 解决中药配方颗粒品种的真伪鉴别、质量的优劣评价以及安全性评价等关键技术问题, 一直是各中药配方颗粒生产

收稿日期: 2013-03-13

作者简介: 郝云芳, 硕士生, 研究方向为中药新物质基础研究。Tel: 18602927328 E-mail: hyflt\_2006@126.com

\*通信作者 李先荣, 主任药师, 博士生导师, 研究方向是中药物质基础及新剂型研究。E-mail: xrli-01@163.com

企业和研究机构致力解决的重点内容。

国家食品药品监督管理局于2001年7月26日颁布了《中药配方颗粒质量标准研究的技术要求》，内容包括药品名称、来源、炮制、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、功能与主治、用法与用量、注意、规格、贮藏等项目。江阴天江、广东一方、深圳三九药业有限公司等国内6家配方颗粒试生产企业近年来在中药配方颗粒的生产和质量控制方面做了大量工作<sup>[6]</sup>。在质量控制方面已初步建立了原材料入选标准、浓缩浸膏内控标准、半成品质量控制标准、包装规格和包装材料标准；同时应用薄层色谱、高效液相色谱、气相色谱以及紫外光谱和红外光谱等现代分析技术对中药配方颗粒进行质量控制研究，对中医药事业现代化起到了较好的推动作用。本文就以上这些分析方法在中药配方颗粒质量控制中的应用进行阐述。

## 1 薄层色谱

薄层色谱(TLC)法是对组分体系特别是中药成分分析的重要手段，既可用于定性，也可用于定量，具有分离和鉴别双重功效，且快速、经济、使用范围广。李进明<sup>[7]</sup>应用TLC法对板蓝根、酸枣仁传统饮片与其单味中药配方颗粒进行定性鉴别，将板蓝根药材和配方颗粒分别用乙醇超声提取，用硅胶G薄层定性鉴别，展开剂为正丁醇-冰醋酸-水(19:5:5)，显色剂为茚三酮试液，结果供试品在与对照品相应的位置上，显相同颜色的斑点；酸枣仁药材与配方颗粒用乙醚、甲醇分别回流，用硅胶H薄层色谱法定性鉴别，展开剂为正丁醇-冰醋酸-水(4:1:5，上层液)，显色剂为2%香草醛硫酸乙醇溶液，结果供试品在与对照品相对应的位置显相同颜色的斑点。定量鉴别方面，马成花<sup>[8]</sup>采用薄层扫描法测定利舒康胶囊中盐酸小檗碱的量，以正丁醇-冰醋酸-水(7:1:2)为展开剂，扫描波长为345 nm，点样量在0.039~0.195 μg内呈良好的线性关系，平均回收率为98.1%，RSD值为0.84%。

应用TLC法进行配方颗粒定性鉴别和定量鉴别，设备简单、操作方便、显色容易；展开速度快，一般仅需15~20 min；适用范围广，特别适合于挥发性较小或在较高温度易发生变化而不能用气相色谱分析的物质。此外，在进行化学反应时，常利用薄层色谱观察原料斑点的逐步消失来判断反应是否完成。由于目前国内生产的中药配方颗粒均是单味药的配方颗粒，涂瑶生等<sup>[6]</sup>对于《中国药典》2010

年版已收载TLC法的品种按照药典的规定进行检验，对《中国药典》未收载TLC鉴别的部分品种，鉴别了沉香、郁金、泽泻等。对药典中部分仅采用与对照药材进行TLC鉴别的药材，各企业及研究机构自制对照品，胥秀英等<sup>[9]</sup>增加了茯苓对照品的研究。

## 2 高效液相色谱

高效液相色谱(HPLC)法定量检测具有分离效率高、分析速度快、精密度高、检测器种类多、稳定性好等特点。且不受样品挥发性和热稳定性的限制，样品中大多数成分均可在高效液相色谱仪上进行分析检测，是中药配方颗粒进行含量测定和构建指纹图谱的主要方法之一。

徐海波等<sup>[10]</sup>用HPLC法比较了不同厂家生产的葛根、黄连、当归配方颗粒质量，采用Lichrospher C<sub>18</sub>色谱柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm)，葛根的流动相为甲醇-水(25:75)，检测波长为250 nm，体积流量1 mL/min；黄连的流动相为0.05 mol/L磷酸二氢钠溶液(用磷酸调节pH值至3)-乙腈(70:30)，检测波长为270 nm，体积流量1 mL/min；当归的流动相为甲醇-1%冰醋酸水溶液(30:70)，检测波长320 nm，体积流量1 mL/min。

中药及其复方所含化学成分复杂，其疗效是多组分、多靶点的综合表现，检测当中的任何一种或者一类成分都不能完全代表某味中药或者复方，所以目前的化药质量控制模式不适合中药，而指纹图谱是一种比用单一成分作为质量控制方法更切合中药特点的模式<sup>[11]</sup>。

HPLC法与气相色谱法比较最大的优势在于供试品不受样品蒸汽压和热稳定性的限制，适用范围广，目前已成为建立中药指纹图谱的最常用的方法。HPLC法的检测器在中药指纹图谱中具有很大优势，光电二极管阵列检测器可将色谱峰的保留时间和光谱信息整合在1张图谱中，可以得到三维谱图，适合分析成分复杂且有紫外吸收的样品，而中药材里的黄酮、蒽醌等活性成分大多数均有紫外吸收，因此光电二极管阵列检测器非常适合中药成分的检测<sup>[12]</sup>。

王丽莉等<sup>[13]</sup>通过HPLC指纹图谱比较了麻黄汤(麻黄、甘草、桂枝和苦杏仁组方)配方颗粒剂与其传统汤剂的主要指标成分相对含量的变化，色谱柱为Kromasil C<sub>18</sub>(200 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相A相甲醇，B相0.01 mol/L磷酸二氢钾水溶液(磷酸调pH 3)，梯度洗脱，检测波长260 nm；体积流

量 0.8 mL/min; 为麻黄汤配方颗粒剂的可行性提供了一定的依据。

马跃平等<sup>[14]</sup>通过 HPLC 指纹图谱考察组成泻心汤的大黄、黄连、黄芩配方颗粒剂与标准汤剂主要指标成分相对含量的变化, 色谱柱 Kromasil C<sub>18</sub>(200 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相 A 相甲醇, B 相含 0.02 mol/L 磷酸二氢钾的 0.1% 磷酸水 (pH 3), 梯度洗脱; 检测波长为 260 nm; 体积流量 1.0 mL/min。发现两者主要指标成分相对含量差异较大, 泻心汤配方颗粒剂含量较高。

束雅春等<sup>[15]</sup>通过比较银翘散传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂的 HPLC 指纹图谱, 色谱柱为 YMC-Pack ODS (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈 - 0.1% 甲酸水溶液, 梯度洗脱, 体积流量 1.0 mL/min, 检测波长 254 nm, 柱温 35 °C, 进样量 5 μL。结果发现二者色谱图形和相对应的色谱峰保留时间基本相似, 所含主要化学成分大致相同, 但部分成分的相对含量差别较大, 尤其是银翘散配方颗粒汤剂大多数化学成分的含量只是传统饮片汤剂的 1/2, 个别化学成分只达到了 1/3。

### 3 红外光谱

红外光谱 (IR) 法是鉴别化合物和确定物质结构的常用手段之一, 在药物的定性、定量分析及分子结构的研究方面, 具有高度的特征性。在中药配方颗粒失去其原有的传统饮片形态学鉴别特征后无法进行定性鉴别的情况下, IR 将是中药配方颗粒宏观定性鉴别的一个强有力的检测手段, 从而为中药配方颗粒的分析鉴别开辟了一条新的途径。田进国等<sup>[16]</sup>通过 IR 测试了牡丹皮、葛根等 12 种中药配方颗粒丁酮提取物的红外指纹图谱, 结果显示 12 种中药配方颗粒分别具有独特而稳定的红外指纹图谱, 中药配方颗粒的红外指纹图谱可以作为其质量控制和真伪鉴别的根据。

### 4 紫外光谱

紫外光谱 (UV) 法是中药分析中应用最为广泛的分析方法之一, 具有灵敏度高、操作简便、快速、适用范围广、设备便宜等优点。中药的紫外吸收光谱是多种成分特征吸收光谱叠加而成的, 在一定条件下, 中药多成分的复杂组合也有一定的规律性, 从而在紫外叠加光谱显示出一定的特异性和稳定性。

目前采用该方法对砂仁、川乌、草乌等中药配方颗粒品种进行了鉴别和含量测定研究, 并已建立

了 500 多种中药配方颗粒的 UV 谱图, 供中药配方颗粒生产过程中在线分析使用<sup>[17]</sup>。谢仕伟等<sup>[18]</sup>采用 UV 法在 270 nm 波长处分析检测银柴胡配方颗粒的特征吸收。

### 5 超高效液相色谱

超高效液相色谱 (UPLC) 法是一个新兴的技术, 是以粒径低于 2 μm 的小颗粒为固定相, 并依此来增加色谱柱效能。与传统的 HPLC 法比较, UPLC 的检测速度、灵敏度及分离度分别是 HPLC 的 9 倍、3 倍和 1.7 倍<sup>[19]</sup>。

UPLC 技术的应用对天然产物分析, 尤其是中药材及其配方颗粒剂质量控制是极大的促进。采用传统 HPLC 法测定时, 低含量组分的分离效果不理想, UPLC 由于使用了小颗粒填料技术, 使分离能力得到提高, 非常适合组分复杂、含量较低的中药产品分析。温庆伟等<sup>[20]</sup>采用 UPLC 法测定小柴胡汤配方颗粒中黄芩苷的含量, 选用 ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub> (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱, 甲醇 - 0.2% 磷酸溶液 (40:60) 为流动相, 体积流量 0.3 mL/min, 检测波长为 315 nm。结果黄芩苷在 0.020 42~0.326 72 μg 内进样量与峰面积有良好的线性关系; 平均加样回收率为 99.62%, RSD 值为 1.04%。

### 6 气相色谱-质谱联用

气相色谱-质谱 (GC-MS) 联用技术可用于混合物的快速分离与定性, 利用色谱对混合物强有力的分离能力, 使混合物分离成各个单一组分的质谱图以便确定结构。目前采用该方法进行了广藿香、广佛手、化橘红、砂仁等品种的研究<sup>[17]</sup>。

为了研究广藿香配方颗粒和药材之间的质量关系, 应用 GC-MS 联用法分析挥发油, GC 条件为 HP-5MS Capillary 柱 (30.0 m×250 μm, 0.25 μm), 进样口温度 250 °C, 接口温度 280 °C, 载气为氦气, 体积流量 1.3 mL/min, 分流比 60:1。MS 条件为 EI (70 eV), 双灯丝, 扫描范围 40~400 m/z, 扫描间歇 1.0 s; 升温程序, 柱温 60 °C, 5 °C/min 程序升至 250 °C, 保持 2 min, 可达到较好的分离效果。结果广藿香药材挥发油共分离并鉴定出 19 个成分峰, 配方颗粒挥发油共分离并鉴定出 10 个成分峰, 两者具有良好的相似性<sup>[21]</sup>。

### 7 结语

中药配方颗粒剂是传统中药适应现代生活节奏的产物, 从根本上改变了很久以来形成的中药以植

物原形态直接入药的习惯,是中药饮片汤剂在新历史时期的一种传承和发展。这一新的用药形式虽然在临床上应用的时间不长,但已经被广大患者所接受,并呈现出良好的应用前景。目前需要解决的问题是在技术层面提供更有力的支持,如对其质量进行全面的控制研究,建立专属性强的鉴别方法和更加客观的质量评价方法,以便更好地保证中药配方颗粒稳定、安全、有效。广大研究人员需要在现有的基础上,进一步借助先进的分析技术与方法,建立一套专属性强、操作简便、反应快速,并且能够真正反映配方颗粒内在质量的质控标准,从而为临床合理用药保驾护航,进一步增强中药配方颗粒的市场竞争力,进而推动中医药标准化进程。

#### 参考文献

- [1] 李松林, 宋景政, 徐宏喜. 中药配方颗粒研究浅析 [J]. 中草药, 2009, 40(Suppl 1): 1-3.
- [2] 方荣爵, 张美珍. 台湾中草药产业之现况与未来发展探析 [J]. 高雄师大学报, 2005, 18: 227-243.
- [3] 王智民, 叶祖光, 肖诗鹰, 等. 对中药配方颗粒发展的几点建议和应用前景分析 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(1): 1-3.
- [4] 肖诗鹰, 王智民. 国家中药技术标准战略与对策 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005.
- [5] 赵浩如. 现代中草药国际市场准入技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.
- [6] 涂瑶生, 毕晓黎, 罗文汇. 中药配方颗粒的质量控制研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2011, 13(1): 42-44.
- [7] 李进明. 板蓝根酸枣仁饮片与单味中药配方颗粒对比分析 [J]. 陕西中医, 2012, 33(6): 737-738.
- [8] 马成花. 薄层扫描法测定利舒康胶囊中盐酸小檗碱的含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(8): 1042-1043.
- [9] 胥秀英, 易中宏, 郑一敏, 等. 茯苓药材质量标准研究 [J]. 中药材, 2008, 31(4): 597-598.
- [10] 徐海波, 徐以亮, 刘秀琴. 不同厂家生产的葛根、黄连、当归配方颗粒质量比较 [J]. 中成药, 2006, 28(3): 449-450.
- [11] 杨 颂, 刘 文, 王 群, 等. 中药指纹图谱的研究进展 [J]. 贵阳中医学院学报, 2012, 34(4): 21-23.
- [12] 曹 玲, 王志刚, 王连芝. 色谱法在中药指纹图谱研究中的应用 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(1): 16-17.
- [13] 王丽莉, 刘晓秋, 陈发奎. 麻黄汤配方颗粒剂与标准汤剂的 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中成药, 2006, 28(6): 784-785.
- [14] 马跃平, 刘晓秋, 陈发奎. 泻心汤配方颗粒剂与标准汤剂的 HPLC 指纹图谱对照研究 [J]. 中成药, 2006, 28(3): 317-318.
- [15] 束雅春, 秦坤明, 殷放宙, 等. 银翘散传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂的比较研究 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(23): 78-79.
- [16] 田进国, 朱文荣, 任 健, 等. 中药配方颗粒红外指纹图谱的研究 [J]. 中成药, 2003, 25(12): 949.
- [17] 涂瑶生, 毕晓黎. 中药配方颗粒国际化有关问题的思考 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2007, 9(2): 78-81.
- [18] 谢仕伟, 梁沃华. 银柴胡配方颗粒质量标准的研究 [J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(5): 27-28.
- [19] 李松林, 宋景政, 乔春峰, 等. 应用液相色谱质谱联用技术进行中药质量控制 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2010, 12(3): 395-396.
- [20] 温庆伟, 曹 音, 栗华生, 等. UPLC 法测定小柴胡汤配方颗粒中黄芩苷的含量 [J]. 中医药导报, 2009, 15(12): 74-79.
- [21] 袁旭江, 朱盛山, 李苑新, 等. 广藿香配方颗粒及其药材质量关系研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(9): 1618-1619.