

逍遥散类制剂质量评价方法的研究进展

徐少华^{1,2}, 宫文霞^{1,2*}, 秦雪梅^{1,2*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006

摘要: 逍遥散出自《太平惠民和剂局方》, 具有广泛的临床应用, 已有多种成方制剂上市, 主要包括逍遥丸、逍遥片、逍遥颗粒以及逍遥胶囊等。目前对逍遥散类制剂主要采用高效液相色谱法、薄层色谱法、反相色谱法对其进行质量控制, 但这些方法的测定指标单一、药效关联性不强, 不能准确反映逍遥散复方的物质基础、疗效及作用机制。将药效学、药动学、中药分析学、光谱学等多学科交叉融合, 提出了从质量标志物、一测多评法、谱效整合指纹谱及过程分析技术等方面着手实现逍遥散复方制剂质量控制的研究策略, 有助于阐释该类复方制剂的内在质量及其作用机制。

关键词: 逍遥散; 质量评价; 质量标志物; 一测多评; 谱效整合指纹谱

中图分类号: R286.01 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 04-0885-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.04.031

Research progress on quality evaluation methods of Xiaoyaosan preparations

XU Shaohua^{1,2}, GONG Wenxia^{1,2}, QIN Xuemei^{1,2}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Shanxi University Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in Traditional Chinese Medicine of Shanxi Province, Taiyuan 030006, China

Abstract: Xiaoyaosan, a classical prescription originated from Taiping Huimin Heji Jufang, has a wide range of clinical applications. At present, a variety of prescriptions of Xiaoyaosan have been put on the market. The quality research of Xiaoyaosan prescriptions which have been listed in recent years was summarized, mainly includes Xiaoyao Pills, Xiaoyao Tablets, Xiaoyao Granules and Xiaoyao Capsules, their quality control methods include HPLC, TLC and, RP-HPLC. However, these quality control methods have single determination index and weak correlation with efficacy, which can not accurately reflect the material basis, efficacy and mechanism of Xiaoyaosan compound, and then novel strategies of quality control of Xiaoyaosan was put forward. This strategy integrates pharmacodynamics, pharmacokinetics, traditional Chinese medicine analysis, spectroscopy and other disciplines to achieve the quality control of Xiaoyaosan compound preparation from the aspects of quality markers, QAMS, spectrum effect integrated fingerprint spectrum and process analysis technology. which is helpful to explain the internal quality and mechanism of Xiaoyaosan compound preparation.

Key words: Xiaoyaosan; quality evaluation; quality marker; quantitative analysis of multi-components by single-marker(QAMS); activity integrated fingerprint

逍遥散始载于《太平惠民和剂局方》, 为宋代养血健脾、疏肝理气解郁之名方, 源自张仲景的当归芍药散和四逆散, 由柴胡、白芍、白术、炙甘草、茯苓、当归、薄荷、生姜8味药组成^[1]。方中的柴胡和白芍为常用的疏肝解郁配伍组合, 加以当归, 发挥

其补血活血功效, 补肝之体, 助肝之用; 再配伍健脾补虚的白术茯苓, 加以生姜和少量薄荷, 配以炙甘草调和诸药, 起到疏肝解郁, 健脾养血之功效。逍遥方的临床制剂有逍遥丸、逍遥片、逍遥颗粒以及逍遥胶囊等, 其功效基本一致, 主要用于肝郁脾虚

收稿日期: 2020-11-19

基金项目: 国家科技重大专项(2017ZX0931047); 山西省应用基础研究计划项目(201901D211138)

第一作者: 徐少华(1996—), 男, 硕士在读, 研究方向中药药效评价及物质基础研究。

*通信作者: 宫文霞(1990—), 女, 博士, 讲师, 研究方向中药药效评价及物质基础研究。Tel: 18835126271 E-mail: gongwenxia@sxu.edu.cn

秦雪梅, 女, 博士, 教授, 主要从事中药质量控制及新药研发方面的工作。Tel: (0351)7011501 Email: qinxm@sxu.edu.cn

所致的郁闷不舒、胸胁胀痛、头晕目眩、食欲减退、月经不调,现代临床常用于治疗慢性肝炎、焦虑症、更年期综合征、多囊卵巢囊肿、乳腺增生以及缓解肝郁脾虚所致的脱发等^[2]。近年来,国内外学者对逍遥方的质量控制研究逐渐深入,然而,现行的质量控制方法仍存在着两大问题,一是指标成分单一、药效关联不强,不足以体现逍遥散复方制剂的整体性和有效性;二是生产过程中各成分缺乏监控,各批次间产品波动大,不足以保证逍遥散制剂的质量均一和疗效稳定^[3]。

基于此,本文就逍遥散复方制剂的质量研究进展进行总结,并从质量标志物、一测多评法、谱效整合指纹谱、过程分析技术等多角度提出逍遥散

复方制剂质量评价研究新策略,对建立完善的逍遥散复方制剂质量标准控制体系具有十分重要的意义。

1 逍遥散类制剂的质量研究进展

以经典方逍遥散制成的多种剂型,包括丸剂、片剂、颗粒剂、胶囊剂等,已广泛应用于临床。《中国药典》(2020年版)^[4]对逍遥散类制剂的质量研究已有明确规定(表1),其中薄层鉴别项主要以柴胡、当归、甘草、白芍为对照药材,以芍药苷、薄荷脑为对照品,而含量测定项均以芍药苷为指标成分。随着现代分析技术的快速发展,越来越多的研究者对逍遥散方剂的质量研究进行了补充与发展,为评价和控制逍遥散质量提供参考依据。

表1 《中国药典》中逍遥散类制剂的质量要求

Table 1 Quality requirements of Xiaoyaosan preparations in Chinese Pharmacopoeia

剂型	薄层鉴别		含量测定	
	对照药材	对照品	指标成分	限度规定
逍遥丸	柴胡、当归、甘草	芍药苷	芍药苷	小蜜丸每克不得少于0.7 mg,大蜜丸每丸不得少于6.3 mg
逍遥丸(水丸)	柴胡、当归、甘草	芍药苷	芍药苷	每克不得少于2.5 mg
逍遥丸(浓缩丸)	柴胡、当归、甘草		芍药苷	每克不得少于4.0 mg
逍遥片	当归、甘草	芍药苷、薄荷脑	芍药苷	每片不得少于1.8 mg
逍遥胶囊	当归、甘草	芍药苷、薄荷脑	芍药苷	每粒不得少于1.1 mg
逍遥颗粒	柴胡、白芍、甘草	薄荷脑	芍药苷	每袋不得少于9.0 mg

1.1 逍遥丸

逍遥丸包含蜜丸、水丸及浓缩丸3种剂型,是以柴胡、当归、白芍、炒白术、茯苓、炙甘草和薄荷7味中药组成,具有疏肝健脾,养血调经的功效,临床多用于肝郁脾虚所致的郁闷不舒、胸胁胀痛、头晕目眩、食欲减退和月经不调。

目前科研工作者已对逍遥丸中的多种成分进行了定量分析。成英等^[5]采用高效液相色谱(HPLC)法测定了逍遥丸(浓缩丸)中甘草苷、异甘草素和甘草酸3种成分的含量,色谱柱为Shim-pack VP-ODS;流动相为甲醇-0.5%冰醋酸,梯度洗脱。苏兰宜等^[6]采用RP-HPLC法同时测定逍遥丸中芍药苷、阿魏酸和槲皮素3种成分的含量,色谱柱为Venusil XBP-C₁₈柱;流动相为乙腈-0.1%磷酸水,梯度洗脱。结果表明逍遥丸中芍药苷的平均含量为3.29 mg/g,阿魏酸的平均含量为0.026 mg/g,槲皮素的平均含量为0.82 mg/g。

易润青等^[7]建立了毛细管电泳法测定逍遥丸中柴胡皂苷a、d含量的方法,弥补了现行标准中复方制剂限定单一指标成分含量的局限性。李海燕^[8]建

立逍遥丸HPLC特征指纹图谱的方法,色谱柱为Agilent TC-C₁₈色谱柱;流动相为乙腈-0.2%磷酸水溶液,梯度洗脱,柱温35℃。从17个共有峰中辨认出6个主要成分,分别为绿原酸、芍药苷、甘草苷、阿魏酸、甘草酸和藁本内酯,并建立同时测定这6个成分含量的方法,方法准确、快速,灵敏度高,实用性强,可以为评价和控制逍遥丸质量提供参考依据。

1.2 逍遥颗粒

逍遥颗粒保留了逍遥散原方中8味中药,除药典规定的芍药苷外,相关研究对逍遥颗粒中其他成分进行了定量分析。王瑞芬^[9]建立了逍遥颗粒中柴胡皂苷a的HPLC含量测定方法,色谱柱为Lanbo Kromasil C₁₈色谱柱;流动相为乙腈-水,梯度洗脱;柱温为30℃。测得逍遥颗粒中柴胡皂苷a的平均含量为1.73 mg/袋。陶丽华等^[10]对逍遥颗粒中阿魏酸的含量进行了测定,色谱柱为C₁₈色谱柱;流动相甲醇-3%冰醋酸溶液,测得阿魏酸的平均含量为8.024%,对逍遥颗粒的质量研究进行了补充。

邱美贤等^[11]为柴胡、白芍、当归、甘草在复方中的薄层色谱(TLC)鉴别提出了规范化的提取,鉴别

方法,增加了复方中茯苓的红外鉴别方法;建立柴胡、当归、白芍在复方中的HPLC含量测定方法,用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱,流动相为乙腈-0.1%磷酸溶液(13:87),柱温为25℃。并对提取方法,测定条件进行优选规范。马跃平等^[12]对逍遥散配方颗粒剂的质量控制进行了研究,对逍遥散颗粒剂及其相关制剂中的白芍、当归、甘草进行薄层色谱法定性鉴别,建立了逍遥散配方颗粒剂的3D-HPLC指纹图谱,确立了31个共有峰进行药材归属。

1.3 逍遥片

张雅丽等^[13]对《中国药典》2020年版中未涉及到的逍遥片中其他中药成分的薄层鉴别进行了补充,建立了逍遥片中柴胡皂苷 b_2 、藁本内酯、芍药苷、白术内酯Ⅲ、栀子苷、甘草苷、6-姜辣素和丹皮酚8种成分的薄层色谱方法,固定相为硅胶、展开剂为醋酸乙酯-甲醇-氨水(6:2:1.2)。克服了原方法的局限性,为逍遥片的质量控制提供了参考。

白芍与甘草为中医常用配伍,现代研究发现甘草的解痉功效与白芍有协同作用,合用比两者单用的功效显著增强,故傅勇等^[14]利用HPLC法同时测定逍遥片中芍药苷和甘草苷的含量,Dikma Diamonsil C_{18} 色谱柱,流动相为乙腈-0.1%磷酸(15:85),体积流量1 mL/min,检测波长230 nm,柱温30℃,逍遥片中芍药苷的平均含量为1.87 mg/片、甘草苷的平均含量为0.66 mg/片。

段奕倩等^[15]建立了同时测定红花逍遥片中芍药苷、芍药内酯苷、羟基红花黄色素A和甘草酸含量的HPLC,对逍遥片的质量研究进行了补充。使用Ltime XB- C_{18} 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-0.1%磷酸溶液,梯度洗脱,结果红花逍遥片中芍药苷的平均含量为4.09 mg/片,芍药内酯苷为3.23 mg/片,羟基红花黄色素A为0.114 mg/片,甘草酸为3.59 mg/片。

1.4 逍遥胶囊

逍遥胶囊是采用超临界萃取、纯化等新技术,运用正交试验设计方法优选工艺条件制备而成。李波等^[16]制订了逍遥胶囊的质量标准,对处方中柴胡、当归、白术、白芍、生姜、炙甘草进行了TLC定性鉴别,对制剂中的阿魏酸、芍药苷含量进行了HPLC定量测定。色谱柱为Polaris C_{18} 柱(250 mm×4.6 mm);测芍药苷的流动相为乙腈-0.1%磷酸溶液(14:86),测阿魏酸流动相为甲醇-0.1%磷酸溶液(30:70),结果为逍遥胶囊中阿魏酸含量均值为0.352 mg/g,

芍药苷含量均值为10.421 mg/g。

1.5 其他剂型

除以上几种逍遥方的常见剂型外,还有一些基于逍遥方而研制成的其他剂型,如逍遥泡腾片,刘建青^[17]研究了逍遥泡腾片的制备工艺和质量标准,发现逍遥泡腾片的制备工艺合理、可行。质量控制方法为泡腾片的重量差异、崩解时限、发泡量微生物限度的检查以及芍药苷高效液相色谱的理论塔板数不低于3 000,本方法可有效地控制药品质量,有简单、准确度高、重复性好的优点;稳定性试验结果良好,表明制剂基本稳定。

综上,含量测定是逍遥方制剂质量控制的核心,常用的方法为光谱法和色谱法。然而,关于逍遥散已有制剂的质量控制研究仍存在以下两方面问题:(1)指标成分单一(主要以芍药苷为指标),未能体现逍遥散复方制剂的整体性;(2)指标成分未与逍遥散药理活性成分联系起来,未能体现逍遥散复方制剂的有效性,偏离了中药质量控制的最终目的。因此,有必要提出新的技术与思路实现逍遥散的质量控制。

2 逍遥散质量控制研究的新策略

2.1 质量标志物

建立具有特异性、可控性的定性定量检测方法是中药质量标准的关键。基于此,刘昌孝院士提出了中药质量标志物质量标志物(Q-marker)的概念,引起了学术界的广泛关注。中药Q-marker是存在于中药材及其相关产品中固有的或加工过程中产生的、与中药的功效关系密切的化学物质,它是作为代表中药有效性和安全性的标志物进行质量控制^[18]。由此可以发现,作为质量标志物的必要条件是中药功效有密切关系的物质,这就进一步将中药有效性、物质基础和质控成分联系起来,实际上也是将中药质量标准的有效性和安全性从药材的物质基础角度表现出来。Q-marker的产生为逍遥散体系的多类别成分分析带来了新的思路,也为逍遥散质量控制提供了一个新的视角和模式。在后续逍遥散质量控制研究中,可在逍遥散药效物质的研究基础上,从Q-marker角度提出对逍遥方的质量标准补充。

2.1.1 基于逍遥散功效的Q-marker预测分析 质量控制的根本目的是对中药有效性的把控。因此,“有效性”是质量标志物确立的关键因素。相关研究表明,槲皮素、甘草苷、异甘草苷、柴胡皂苷a、柴胡皂苷d、芍药苷、芍药内酯苷、阿魏酸、姜黄素等

均为逍遥散的抗抑郁药效物质成分, 槲皮素、芍药苷、甘草次酸、山柰酚、异鼠李素等为逍遥散的激素调节功能的药效物质成分, 甘草酸、槲皮素、甘草皂苷、茯苓醇、芍药苷均为逍遥散的保肝作用的药效物质成分, 白术多糖、茯苓浸液为逍遥散的调节胃肠功能的药效物质成分, 白术内酯III、洋川芎内酯I、芍药苷为逍遥散的神经保护作用的药效物质, 基

于逍遥散功效进行质量标志物预测分析, 就是在逍遥散的传统功效基础上, 预测出潜在的质量标志物。不同的功效有不同的生物活性物质, 因此不同功效的质量标志物也不尽相同。表2总结出逍遥散中含有的各种生物活性物质的功效^[19-41], 这些研究为该复方质量标志物的选择提供了理论依据。

2.1.2 基于药动学及体内过程相关性的逍遥散

表2 逍遥散药效成分研究进展

Table 2 Research progress of effective components of Xiaoyao Powder

药理作用	药效物质	生物效应
抗抑郁	槲皮素	通过调节血清素能和胆碱能神经传递, 产生抗抑郁作用 ^[19]
	甘草苷	显著减少小鼠强迫游泳实验(FST)和悬尾实验中(TST)的不动时间 ^[20]
	异甘草苷	显著减少小鼠FST和TST的不动时间 ^[20]
	柴胡皂苷a	可以显著逆转由抑郁导致的大鼠脑内单胺类神经递质的减少, 减轻由此造成的神经细胞损伤; 并显著增加小鼠脑内5羟色胺(5-HT)水平, 改善抑郁小鼠的悬尾和强迫游泳的绝望行为 ^[21]
	芍药苷	显著升高小鼠脑内的去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)和5-HT的含量; 下调大鼠血清中促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(CORT)含量; 并通过下调NO/cGMP通路发挥抗抑郁作用 ^[22]
	芍药内酯苷	显著减少小鼠FST和TST的不动时间 ^[23]
	阿魏酸	显著减少小鼠FST和TST的不动时间, 还能逆转慢性应激大鼠模型的抑郁样行为 ^[24]
	姜黄素	逆转利血平诱导的小鼠体温下降 ^[25]
	白芍皂苷	通过调节单胺类神经来达到抗抑郁作用 ^[26]
	芍药苷	增加多囊卵巢综合征(PCOS)模型大鼠子宫雌激素受体 α (ER α)和葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)基因表达 ^[27]
激素调节	甘草次酸	抑制大鼠卵巢睾酮的合成, 并对刺激大鼠卵巢芳香酶活性以促进雌二醇合成 ^[28]
	山柰酚	介导雌激素受体发挥促人乳腺癌细胞增殖的雌激素样作用 ^[29]
	异鼠李素	介导雌激素受体发挥促人乳腺癌细胞增殖的雌激素样作用 ^[29]
	白术多糖	显著降低血浆胰岛素水平, 增加胰岛素敏感性指数
	甘草酸	通过调节脂质代谢可以保护大鼠酒精性肝损伤 ^[30]
	槲皮素	通过调节NF- κ B/I κ B α 、p38 MAPK、Bcl-2/Bax信号通路抑制CCl ₄ 诱导的肝纤维化 ^[31]
保肝	甘草皂苷	降低天冬氨酸氨基转移酶(AST)活性, 降低脂肪肝模型小鼠的胆固醇, 可显著降低CCl ₄ 肝损小鼠血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和三酰甘油 ^[32]
	茯苓醇	对CCl ₄ 所致大鼠肝损伤有明显的保护 ^[33]
	芍药苷	是肝受体(LXR)的激动剂, 以剂量依赖方式激活GAL4, 大鼠胆固醇7 α -羟化酶, 磷脂转运蛋白和ATP结合盒A1基因启动子 ^[34]
	白术多糖	可通过促进多胺介导的上皮细胞迁移发挥修复胃肠黏膜损伤作用; 对肠道黏膜修复因子EGFR和TGF- β 1的调节, 促进肠道黏膜修复, 从而在腹泻初期白术多糖能有效保护肠道黏膜, 腹泻中后期能使黏膜上皮细胞更早的恢复正常代谢 ^[35]
	茯苓三萜	及其衍生物可抑制蛙口服硫酸铜引起的呕吐 ^[33]
神经保护	白术内酯III	可显著改善痴呆大鼠的学习记忆能力 ^[36]
	洋川芎内酯I	可以保护中枢神经免受局灶性脑缺血再灌注损伤 ^[37]
	芍药苷	通过抑制星形胶质细胞的过度激活和神经元的凋亡, 发挥其神经保护作用 ^[38]
	藁本内酯	通过阻断酸敏感离子通道(ASIC1a), 减少多巴胺神经元损失, 发挥神经保护作用 ^[39]
	柴胡皂苷d	当归藁本内酯可降低衰老模型小鼠大脑组织中的丙二醛(MDA)含量, 提高Na ⁺ -K ⁺ -ATP酶的活性, 增加D-半乳糖诱导衰老小鼠的大脑活动, 对脑损伤或神经变性疾病相关的认知缺损具有保护作用 ^[40]
	柴胡皂苷d	对皮质酮损伤PC12细胞有明显的保护作用 ^[41]

Q-marker 预测分析 中药中的成分虽然多种多样,但只有被吸收入血并在体内达到一定血药浓度的成分才能产生作用。因此,可以通过分析中药给药后血液中移行的药物成分及该成分在体内的代谢过程,筛选出逍遥散的药效成分,并将该成分作为逍遥散的质量控制指标。徐铭珩等^[42]开展了逍遥散多组分药动学和组织分布研究,结果表明芍药内酯苷、芍药苷、阿魏酸、洋川芎内酯I、槲皮素、异甘草素、白术内酯III、藁本内酯、白术内酯II、甘草苷、甘草素、柴胡皂苷c、甘草酸、柴胡皂苷a等14种成分均可被吸收入血。此外,刘佳丽等^[43]发现多炔类成分2,8,10-十五烷三烯-4,6-二炔-1-醇(RB-2)和柴胡炔醇(RB-4)也为逍遥散的入血成分。

2.1.3 基于化学成分可测性的逍遥散 Q-marker 预测分析 成分可测性是确定质量标志物的必备条件,2015年版《中国药典》规定逍遥散的含量测定成分为芍药苷。目前主要通过色谱来进行分析测定中药化学成分,对逍遥散建立科学可行的质量标准和质量方法,需要其质量标志物能通过色谱进行定性鉴定和定量分析。根据上述“逍遥散类制剂的质量研究进展”分析,甘草苷、异甘草素、甘草酸、阿魏酸、槲皮素、藁本内酯、6-姜辣素、丹皮酚、芍药内酯苷、以及柴胡皂苷类成分(如柴胡皂苷a、柴胡皂苷b₂)的可测性强,可作为逍遥散的质量标志物。

2.2 采用“一测多评法”实现多指标同步质量控制

足够量的中药对照品是传统多指标质量控制的必要条件,但中药对照品分离难度大且价格昂贵。而“一测多评”法(QAMS)可通过测定中药中某种代表性成分(对照品易得)的含量,根据相对校正因子,推算出其他成分(对照品难得)的含量^[18]。

目前,关于QAMS用于测定逍遥散中柴胡、当归等单味药材成分的研究已有文献报道。张洪峰等^[44]采用一测多评法对柴胡中4种柴胡皂苷的含量进行了测定,并通过外标法验证了该方法的准确性和科学性。田璐等^[45]建立了当归中阿魏酸、洋川芎内酯I、洋川芎内酯A、藁本内酯4种成分的一测多评含量测定方法,实现了当归的多指标控制。张文生等^[46]采用QAMS测定16批白芍样品中5种成分的含量,其结果与外标法实测值相对偏差均在5%以内,所建立的方法可用于白芍药材的质量评价。然而,目前尚没有逍遥散一测多评的文献报道。在后续的逍遥散质量控制研究中,可建立逍遥散中多种成分的一测多评含量测定方法,实现逍遥散的多指标控制。

2.3 基于中药指纹图谱技术实现质量均一性控制

中药指纹图谱是一种半定量鉴别技术,相对于单一有效成分的测定模式而言,它包含的信息量更大,且是多层次的、可量化的、综合的,更为科学、合理,因此中药指纹图谱能有效的研究中中药复方制剂质量控制,用以评价产品质量的均一性和稳定性。逍遥散的质量控制中已开始使用指纹图谱技术,为其均一性和稳定性评价提供了技术支持。

虽然指纹图谱技术已经应用广泛,但是当前该技术仍存在一定的局限性,指纹图谱技术并不能直观的反映中药的功效,也不能直接体现其药理活性信息,主要是因为指纹图谱技术检测的特征指纹可能并不包含中药中的药效成分。简言之,中药疗效与质控方法相关性不强,因此通过其确保中药的有效性。中国药科大学余伯阳课题组提出了“谱效整合指纹谱”,即通过离线或在线的活性检测方法,将所得数据通过处理,然后将其与测得的中药指纹图谱相结合相对应,得到同时具有中药生物活性信息和化学信息的谱-效图谱。赵渤年等^[47]采用中药药效值与其指纹图谱相关联的方法,建立了银黄颗粒抑菌和抗病毒的谱-效相关质量评价系统,可以通过输入样品指纹图谱数据而得到其相应的药效指标值,从而达到从药效评价药物质量的目的。因此,可将“谱效整合指纹谱”的研究策略引入到逍遥散的质量控制研究中,全面直观地实现对逍遥散质量的综合评价。

2.4 基于过程分析技术实现制剂生产全过程质量控制

逍遥散不仅含有化学不稳定的内酯类成分,还存在一些可相互转化皂苷类成分,其含量会在逍遥方制剂生产过程中发生变化,而研究表明这些成分均具有较好的活性。由美国食品药品监督管理局(FDA)提出的过程分析技术(process analytical technology, PAT)^[48],为实现逍遥方制剂生产过程质量控制提供了研究思路。其中,紫外光谱(UV)分析、近红外光谱(NIR)分析等光谱技术,因具备全息、快速及无损等特点,作为PAT的重要工具,在制药过程的质量控制中发挥出了重要的作用^[49]。

徐敏等^[50]将多变量数据分析与近红外光谱分析相结合,建立了注射用益气复脉(冻干)组方药材五味子提取过程的在线监测方法,实现其生产过程的质量控制,为复方生产过程的中的质量监控提供现实依据。因此,可通过实时监控逍遥方制剂的各成分在生产全过程的含量,调整过程参数来控制过程,实现其生产全过程的质量控制,以保证生产出

产品的高效性和稳定性。

3 结语

逍遥散组方精炼,是疏肝解郁、健脾养血的代表方剂,临床应用广泛。目前,科研工作者针对逍遥散复方制剂质量控制已经开展了大量的研究工作,但现有的研究方法存在一定的局限性,不能体现复方的整体性和有效性^[51]。本文通过文献梳理,总结了逍遥散复方制剂近年来的质量控制与质量评价研究现状,针对其现存问题,将药效学、药动学、中药分析学、光谱学等多学科交叉融合,提出了从质量标志物、一测多评法、谱效整合指纹谱、及过程分析技术等方面着手实现逍遥散复方制剂质量控制的研究策略——首先,针对特定的病症,将逍遥散复方制剂“药效物质”-“药动学特征”-“成分可测性”3个维度的信息进行关联,优选其中发挥定向功效的质量标志物群;其次,建立逍遥散复方制剂中质量标志物群的“一测多评法”方法,如:柴胡皂苷类成分、当归内酯类成分等,从而解决逍遥散指标成分单一及与药效关联性不强的问题;然后,结合“谱效整合指纹谱”,全面直观地实现对逍遥散质量的综合评价;最后,基于过程分析技术建立逍遥散制剂提取过程的在线监测方法,形成生产过程中功效成分群在各工业点、各工序段及各生产批次均保持一致的质量控制体系,突破逍遥散复方制剂质量均一和疗效稳定的难题。本综述丰富了逍遥散复方制剂质量控制的研究内容,有助于阐释逍遥散复方制剂的内在质量及其作用机制,对推进中药复方逍遥散走向国际化具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 柴智,杜珊,樊慧杰,等.逍遥散及其加减治疗肝病的临床应用及现代研究进展[J].中华中医药杂志,2017,32(8):3631-3634.
- [2] Chai Z, Du S, Fan H J, et al. Clinical application and modern research progress of treatment of liver diseases by Xiaoyao Powder and its modification [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(8): 3631-3634.
- [3] 王学华,史同霞.逍遥丸的药理研究及临床应用进展[J].中央民族大学学报:自然科学版,2019,28(1):52-56.
- [4] Wang X H, Shi T X. Pharmacological effects and clinical application of Xiaoyao Pill [J]. J Minzu Univ China, 2019, 28(1): 52-56.
- [5] 蒋宁,齐春会,杜冠华,等.新形势·新策略——中药新药及健康产品研发与国际化发展[J].中国药理学与毒理学杂志,2018,32(1):1-50.
- [6] Jiang N, Qi C H, Du G H, et al. New situation and new strategies research and development and internationalization of new drugs and health products of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2018, 32(1): 1-50.
- [7] 中国药典[S].一部.2020.
- [8] Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [9] 成英,宋九华.HPLC测定逍遥丸中甘草苷、异甘草素和甘草酸的含量[J].中国现代应用药学,2012,29(2):163-166.
- [10] Cheng Y, Song J H. Determination of liquiritin, glycyrrhizic acid and isoliquiritigenin in Xiaoyao Wan by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2012, 29(2): 163-166.
- [11] 苏兰宜,尹小英.反相高效液相色谱法同时检测逍遥丸中芍药苷、阿魏酸和槲皮素的含量[J].中国医院药学杂志,2011,31(18):1558-1560.
- [12] Su L Y, Yin X Y. Simultaneous determination of paeoniflorin, ferulic acid and quercetin in Xiaoyao Pills by RP-HPLC [J]. Chin Hosp Pharm J, 2011, 31(18): 1558-1560.
- [13] 易润青,叶秀金,宋粉云.毛细管电泳法测定逍遥丸中柴胡皂苷a和柴胡皂苷d的含量[J].中药新药与临床药理,2011,22(5):554-557.
- [14] Yi R Q, Ye X J, Song F Y. Determination of Saikosaponin a and saikosaponin d in Xiaoyao Pill by capillary electrophoresis [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2011, 22(5): 554-557.
- [15] 李海燕.逍遥丸HPLC特征指纹图谱研究及多指标成分定量分析[J].药物分析杂志,2018,38(1):89-96.
- [16] Li H Y. Fingerprint and multi-component determination of Xiaoyao Pills by HPLC [J]. Chin J Pharm Anal, 2018, 38(1): 89-96.
- [17] 王瑞芬.HPLC法测定逍遥颗粒中柴胡皂苷a的含量[J].中国药事,2011,25(9):925-926.
- [18] Wang R F. Determination of saikosaponin a in Xiaoyao Granules by HPLC [J]. Chin Pharm Aff, 2011, 25(9): 925-926.
- [19] 陶丽华,由慧玲,董颜辉.HPLC法测定逍遥颗粒中阿魏酸的含量[J].通化师范学院学报,2005(6):49-50.
- [20] Tao L H, You H L, Dong Y H. Determination of ferulic acid in Xiaoyao Granules by HPLC [J]. J Tonghua Norm Univ, 2005(6): 49-50.
- [21] 邱美贤.逍遥散复方配伍颗粒质量标准规范化研究[D].广州:广州中医药大学,2006.
- [22] Qiu M X. The study on normative quality standard of Xiaoyaosan Granule [D]. Guangzhou: Guangzhou

- University of traditional Chinese Medicine, 2006.
- [12] 马跃平. 泻心汤与逍遥散配方颗粒剂质量控制方法研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2005.
- Ma Y P. Quality control of Xiexin Decoction and Xiaoyaosan Granules [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2005.
- [13] 张雅丽, 张磊, 孙巍, 等. 加味逍遥片的薄层色谱研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(1): 84-87.
- Zhang Y L, Zhang L, Sun W, et al. Study on TLC identification for Jiaweixiaoyao Tablets [J]. Eval Anal Drug-Use Hosp Chin, 2017, 17(1): 84-87.
- [14] 傅勇, 李旭, 虞金宝. HPLC同时测定红花逍遥片中芍药苷及甘草苷含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 152-154.
- Fu Y, Li X, Yu J B. Simultaneous determination of paeoniflorin and liquiritin in Honghua Xiaoyao Tablets by HPLC [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2012, 18(24): 152-154.
- [15] 段奕倩, 饶毅, 刘晟楠, 等. 高效液相色谱法测定红花逍遥片中4种有效成分的含量 [J]. 中南药学, 2016, 14(4): 425-428.
- Duan Y Q, Rao Y, Liu S N, et al. HPLC determination of 4 indicative components in Honghua Xiaoyao Tablets [J]. Cent South Pharm, 2016, 14(4): 425-428.
- [16] 李波, 王宇红, 杨永华, 等. 逍遥胶囊的质量标准研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(6): 477-481.
- Li B, Wang Y H, Yang Y H, et al. Quality standard study of Xiaoyao Capsules [J]. World J Int Tradit West Med, 2012, 7(6): 477-481.
- [17] 刘建青. 逍遥泡腾片制备工艺与质量标准研究 [D]. 开封: 河南大学, 2008.
- Liu J Q. Studies on The precedence and quality standard of Xiaoyao effervescent tablets [D]. Kaifeng: Henan University, 2008.
- [18] 周昱杉, 梁洁, 信晨曦, 等. 中药复方制剂质量评价方法 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3): 79-82.
- Zhou Y S, Liang J, Xin C X, et al. Discussion on the quality evaluation method of traditional Chinese medicine compound preparations [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2019, 37(3): 79-82.
- [19] Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K, et al. Reversal by quercetin of corticotrophin releasing factor induced anxiety- and depression-like effect in mice [J]. Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatry, 2010; 34(6): 955-960.
- [20] Wang W, Hu X, Zhao Z, et al. Antidepressant-like effects of liquiritin and isoliquiritin from Glycyrrhiza uralensis in the forced swimming test and tail suspension test in mice [J]. Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(5): 1179-1184.
- [21] 刘敏, 孙亚南, 魏太明, 等. 柴胡皂苷a抗抑郁作用机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 867-871.
- Liu M, Sun Y N, Wei T M, et al. Research progress on antidepressant mechanism of saikosaponin a [J]. Drugs Clin, 2019, 34(3): 867-871.
- [22] 王景霞, 张建军, 李伟, 等. 芍药苷抗抑郁作用与NO/cGMP通路相关性研究 [J]. 中药与临床, 2012, 3(1): 27-28, 37.
- Wang J X, Zhang J J, Li W, et al. Correlation between antidepressant effect of paeoniflorin and NO/cGMP pathway [J]. Pharm Clin Chin Mater Med, 2012, 3(1): 27-28, 37.
- [23] 张建军, 王景霞, 陈振振, 等. 芍药内酯苷抗抑郁作用的实验研究 [J]. 中药与临床, 2011, 2(6): 35-37.
- Zhang J J, Wang J X, Chen Z Z, et al. Study on the antidepressant-like effect of albiflorin [J]. Pharm Clin Chin Mater Med, 2011, 2(6): 35-37.
- [24] 张永平, 于立坚, 于廷曦, 等. 阿魏酸钠对慢性应激抑郁模型大鼠抗抑郁作用的实验研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2009(8): 685-688.
- Zhang Y P, Yu L J, Yu T X, et al. Antidepressant effect of sodium ferulate on chronic stress depression model rats [J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2009(8): 685-688.
- [25] 徐英, 库宝善, 姚海燕, 等. 姜黄素的抗抑郁作用(英文) [J]. 中国临床康复, 2005(44): 162-164.
- Xu Y, Ku B S, Yao H Y, et al. Antidepressant effect of curcumin in mice [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2005(44): 162-164.
- [26] 梁卫青, 浦锦宝, 陈宇, 等. 柴胡白芍总皂苷对慢性应激大鼠行为学和海马组织单胺类神经递质的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(8): 1888-1890.
- Liang W Q, Pu J B, Chen Y, et al. Influence of total saponins of bupleurum and raeoniae in praxiology of chronic stress rats and monoamine neurotransmitter of hippocampal tissue [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2015, 33(8): 1888-1890.
- [27] Neisy A, Zal F, Seghatoleslam A, et al. Amelioration by quercetin of insulin resistance and uterine GLUT4 and ERα gene expression in rats with polycystic ovary syndrome(PCOS) [J]. Reprod Fert Develop, 2019, 31(2): 315.
- [28] Takeuchi T, Nishii O, Okamura T, et al. Effect of paeoniflorin, glycyrrhizin and glycyrrhetic acid on ovarian androgen production [J]. Am J Chinese Med, 1991, 19(1): 73-78.
- [29] 刘海洋, 杨新顺, 王发善, 等. 逍遥散对去卵巢模型小鼠雌激素样作用的实验研究 [J]. 中成药, 2014, 36(10): 2193-2195.

- Liu H Y, Yang X S, Wang F S, et al. Experimental study on estrogen like effect of Xiaoyaosan on ovariectomized mice [J]. Chin Tradit Pat Med, 2014, 36(10): 2193-2195.
- [30] Huo X W, Yang S, Sun X K, et al. Protective Effect of glycyrrhizic acid on alcoholic liver injury in rats by modulating lipid metabolism [J]. Molecules, 2018, 23: 1623-1635
- [31] Wang R, Zhang H, Wang YY, et al. Inhibitory effects of quercetin on the progression of liver fibrosis through the regulation of NF- κ B/I κ B α , p38 MAPK, and Bcl-2/Bax signaling [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 47: 126-133
- [32] 李 想, 李 冀. 甘草提取物活性成分药理作用研究进展 [J]. 江苏中医药, 2019, 51(5): 81-86.
Li X, Li J. The Research Progress of the pharmacological function of active components extracted from gancao [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2019, 51(5): 81-86.
- [33] 尹 镭, 赵元昌, 许瑞龄, 等. 茯苓对实验性肝硬变的治疗作用 [J]. 山西医学院学报, 1992(2): 101-103, 198.
Yin L, Zhao Y C, Xu R L, et al. Therapeutic effect of poria cocos on experimental liver cirrhosis [J]. J Shanxi Med Univ, 1992(2): 101-103, 198.
- [34] Lin H R. Paeoniflorin acts as a liver X receptor agonist [J]. J Asian Nat Prod Res, 2013, 15(1): 35-45.
- [35] 张晓娟, 左冬冬. 白术化学成分及药理作用研究新进展 [J]. 中医药信息, 2018, 35(6): 101-106.
Zhang X J, Zuo D D. Advance on the chemical constituents and pharmacological effects of *Atractylodes macrocephala* Koidz [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2018, 35(6): 101-106.
- [36] 彭 腾, 李鸿翔, 范静蓉. 白术内酯类成分及其药理作用研究进展 [J]. 中国药房, 2012, 23(39): 3732-3734.
Peng T, Li H X, Fan J S. Research progress of *Atractylodes* lactones and their pharmacological effects [J]. China Pharm, 2012, 23(39): 3732-3734.
- [37] 宫文霞. 当归及其活性成分的抗抑郁作用及机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2019.
Gong W X. Studies on the anti-depression and mechanism of Radix Angelica Sinensis and its ingredients [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2019.
- [38] 孟胜喜, 霍清萍. 芍药苷对神经系统的作用及其机制的研究 [J]. 西部中医药, 2020, 33(4): 150-153.
Meng S X, Huo Q P. Research progress of the effects and mechanism of paeoniflorin on nervous system [J]. West J Tradit Chin Med, 2020, 33(4): 150-153.
- [39] 胡宝玲, 郭春燕. 芍药苷神经保护作用机制的研究进展 [J]. 神经药理学报, 2015, 5(6): 51-56.
Hu B L, Guo C Y. Advances achievements about neuroprotective mechanisms of paeoniflorin [J]. Acta Neuropharmacol, 2015, 5(6): 51-56.
- [40] 李洁佳. 藜本内酯对抗D-半乳糖和过氧化氢致氧化应激损伤的神经保护作用 [D]. 南通: 南通大学, 2010.
Li J J. Neuroprotective effect of ligustilide on oxidative stress injury induced by D-galactose and hydrogen peroxide [D]. Nantong: Nantong University, 2010.
- [41] Li Z Y, Jiang Y M, Liu Y M, et al. Saikosaponin D acts against corticosterone-induced apoptosis via regulation of mitochondrial GR translocation and a GR-dependent pathway [J]. Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 53: 80-89.
- [42] 徐铭玥. 逍遥散多组分药代动力学及组织分布研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨师范大学, 2019.
Xu M Y. Study on pharmacokinetics and tissue distribution of multiple active ingredients in Xiaoyao Powder [D]. Harbin: Harbin Normal University, 2019.
- [43] 刘佳丽, 杨 岚, 崔 杰, 等. 基于UPLC-PDA法逍遥散乙醇提取物的石油醚萃取物血清药物化学初探 [J]. 中草药, 2013, 44(20): 2816-2822.
Liu J L, Yang L, Cui J, et al. Preliminary study on serum pharmacochemistry of petroleum ether fraction in ethanol extract from Xiaoyao Powder based on UPLC-PDA [J]. Chin Tradit Herb Drugs 2013, 44(20): 2816-2822.
- [44] 张洪峰, 王 乐, 刘燕娟. 一测多评法测定冀南产柴胡中柴胡皂苷类成分 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(12): 1594-1597.
Zhang H F, Wang L, Liu Y J. Determination of four saikosaponins in bupleurum chinense of south hebei province by QAMS [J]. Mod Chin Med, 2016, 18(12): 1594-1597.
- [45] 田 璐, 闫海霞, 傅欣彤, 等. 一测多评法同时测定川芎、当归饮片中多种化学成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(5): 848-854.
Tian L, Yan H X, Fu X T, et al. Simultaneous determination of multiple components in decoction pieces of Chuanxiong Rhizoma and Angelicae Sinensis Radix by quantitative analysis of multi-components by single maker [J]. Chin J Pharm Anal, 2014, 34(5): 848-854.
- [46] 张文生, 张秋霞, 叶正良, 等. 一测多评法测定白芍中5种成分含量 [J]. 中药材, 2016, 39(8): 1809-1812.
Zhang W S, Zhang Q X, Ye Z L, et al. Simultaneous determination of five active components in paeoniae radix by QAMS method [J]. J Chin Med Mater, 2016, 39(8): 1809-1812.
- [47] 赵瀚年. 基于谱效直接关联的复方中药质量评价新模式的研究 [OL]. (2016-12-01)[2020-10-01]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=SNAD&dbname=SNAD&filename=SNAD000001747387&v=TjRX%25mmd2F0fSS4uLKbYIPS3GAQUClnzBb2rz48Z1vEBC>

- 9rkQT8MiHRM1oiSZUN9mRM1i38F% 25mmd2FNvRNrds%3d.
- Zhao B N. Study on a new model of quality evaluation of compound Chinese medicine based on spectral effect direct correlation [OL]. (2016-12-01)[2020-10-01]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=SNAD&dbname=SNAD&filename=SNAD000001747387&v=TjRX%25mmd2F0fSS4uLKbYIPS3GAQUCInzBb2rz48Z1vEBC9rkQT8MiHRM1oiSZUN9mRM1i38F%25mmd2FNvRNrds%3d>.
- [48] FDA. Guidance for industry: PAT-A framework for innovative pharmaceutical development Manufacturing, and quality assurance [S/OL]. (2004)[2019-12-15]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pat-framework-innovative-pharmaceutical-development-manufacturing-and-quality-assurance>.
- [49] 徐男, 孙蓉, 刘善新, 等. 基于"效-毒"相关的经典名方复方制剂质量及制药过程一致性评价的研究思路探讨[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(20): 2118-2125.
- Xu N, Sun R, Liu S X, et al. Discussion on the research idea of quality and pharmaceutical process consistency of classical compound prescriptions based on "efficacy-toxicity" [J]. Chin Hosp Pharm J, 2019, 39(20): 2118-2125.
- [50] 徐敏, 张磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱技术和多变量统计过程控制的五味子提取生产过程监测方法[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 3906-3911.
- Xu M, Zhang L, Yue H S, et al. Monitoring method of extraction process for *Schisandrae Chinensis Fructus* based on near infrared spectroscopy and multivariate statistical process control [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(20): 3906-3911.
- [51] 周好波, 姚璐, 路腾飞, 等. 逍遥散及其类方抗抑郁机制研究进展[J]. 环球中医药, 2017, 10(2): 253-256.
- Zhou H B, Yao L, Lu T F, et al. Research progress of the antidepressant mechanism of Xiaoyao Powder and its associated prescriptions [J]. Global Tradit Chin Med, 2017, 10(2): 253-256.

[责任编辑 李红珠]