

HPLC-CAD法检测小建中合剂中6个活性成分及稳定性研究

董丽萍¹, 吴雪松²

1. 山东省威海市食品药品检验检测研究院, 山东 威海 264200

2. 天津药物研究院有限公司, 天津 300450

摘要: 目的 利用高效液相色谱联合电喷雾检测器(HPLC-CAD), 建立同时测定小建中合剂中芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及6-姜辣素含量的检测方法, 并对小建中合剂稳定性进行研究。方法 采用Thermo Hypersil GOLD C₁₈色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 以80%乙腈(A)-10 mmol·L⁻¹甲酸铵(甲酸调pH值至4.0)(B)为流动相, 梯度洗脱, 体积流量1.0 mL·min⁻¹, 柱温35 °C, CAD雾化器温度为35 °C, 过滤常数为5.0, 采集频率为10 Hz, 进样量20 μL。同时测定小建中合剂在加速及长期试验下各成分含量的变化。结果 各成分分离度均良好, 阴性无干扰; 芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及6-姜辣素的线性范围分别为2.01~40.16、4.21~84.20、1.18~23.64、0.60~12.04、0.70~14.06及1.30~25.90 μg·mL⁻¹ ($r \geq 0.999$); 平均加样回收率($n=6$)为97.55%~98.46%, RSD≤3.0%。稳定性研究结果表明, 芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、桂皮醛及6-姜辣素在加速条件下各成分质量浓度有明显下降, 提示本品种不宜在高温下长时间放置。结论 经方法学验证, 建立的HPLC-CAD法具有良好的灵敏度及准确度, 为小建中合剂的全面质量控制提供科学依据, 本品应置阴凉处贮藏。

关键词: 高效液相色谱联合电喷雾检测器; 小建中合剂; 芍药内酯苷; 芍药苷; 甘草苷; 甘草酸; 桂皮醛; 6-姜辣素; 稳定性

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)09-1836-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.019

Determination of six active ingredients in Xiaojianzhong Mixture by HPLC-CAD and stability study

DONG Liping¹, WU Xuesong²

1. Shandong Weihai Institute of Food and Drug Inspection and Testing, Weihai 264200, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To develop an HPLC-CAD method for simultaneous determination of six active ingredients of albiflorin, paeoniflorin, liquiritin, glycyrrhizic acid, cinnamaldehyde and 6-gingerol in Xiaojianzhong Mixture. **Methods** The chromatographic separation was performed on a Thermo Hypersil GOLD C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) with 80% acetonitrile (A)-10 mmol·L⁻¹ ammonium acetate (formic acid tone pH 4.0) (B) as the mobile phase for gradient elution, the flow rate was 1.0 mL·min⁻¹, the column temperature was maintained at 35 °C, the nebulization temperature of detector was 35 °C, the filtration constant was 5.0, the acquisition frequency was 10 Hz, and injection volume was 20 μL. At the same time, the content changes of each component of Xiaojianzhong Mixture under accelerated and long-term test were determined to provide a basis for the stability and storage conditions of the variety. **Results** The separation of each component was good, negative and no interference. The linear ranges of albiflorin, paeoniflorin, liquiritin, glycyrrhizic acid, cinnamaldehyde and 6-gingerol were 2.01—40.16, 4.21—84.20, 1.18—23.64, 0.60—12.04, 0.70—14.06 and 1.30—25.90 μg·mL⁻¹ ($r \geq 0.999$), respectively. The average recoveries were 97.55%—98.46%, and the RSD ≤ 3.0%. The results of stability investigation showed that the contents of albiflorin, paeoniflorin, liquiritin, glycyrrhizic acid, cinnamaldehyde and 6-gingerol decreased rapidly under accelerated condition, implied that the storage time of Xiaojianzhong Mixture under high temperature condition should not be too long. **Conclusion** The method is sensitive and accurate by method validation, which can be used for the overall assessment of the quality of Xiaojianzhong Mixture, this variety should be stored in a cool place.

Key words: HPLC-CAD; Xiaojianzhong Mixture; albiflorin; paeoniflorin; liquiritin; glycyrrhizic acid; cinnamaldehyde; 6-gingerol; stability

收稿日期: 2022-03-02

第一作者: 董丽萍, 女, 本科, 副主任药师, 研究方向为药品质量控制研究。E-mail: 2220371520@qq.com

小建中合剂为临床常用的经典中药复方制剂,具有温中补虚、缓急止痛之功效,收载于《中国药典》2020年版一部中,是由桂枝、白芍、炙甘草、生姜及大枣5种药味组成的中药复方制剂,用于脾胃虚寒、脘腹疼痛、喜温喜按、嘈杂吞酸、食少,以及胃及十二指肠溃疡见上述证候者^[1]。相关临床及药理研究表明,小建中合剂具有抗实验性胃溃疡药理作用,对胃及十二指肠溃疡、慢性胃炎、慢性肠炎及小儿肠系膜淋巴结炎等具有临床疗效^[2-4]。研究表明,方中桂枝的活性成分为桂皮醛等苯丙素类物质,具有抑菌、抗胃炎等药理活性^[5-6];白芍的有效部位为白芍总苷,主要成分为芍药苷、芍药内酯苷等单帖糖苷类物质^[7-8];甘草的主要化学成分为甘草苷等黄酮类物质及甘草酸等皂苷类成分,具有显著的抗炎及抗胃溃疡药理作用^[9-11];方中生姜的主要化学成分为姜辣素(又名姜酚),其主要活性成分6-姜辣素(6-姜酚)具有显著的抗炎药理作用^[12-13];大枣化学成分复杂,含有生物碱、黄酮类、三萜类、皂苷类、糖苷类及有机酸类等多种成分,其有效成分尚未能完全确定^[14]。目前鲜有小建中合剂的多成分质量控制文献报道,其现行药典质量标准中含量测定项仅测定芍药苷单一指标成分^[1],本品化学成分复杂,单一指标成分的控制难以保证中药复方制剂的质量及疗效。

电喷雾检测器(charged aerosol detector, CAD)是近年来发展迅速的新型通用型液相色谱检测器,具有灵敏度高、线性范围宽、不依赖于化学结构的响应一致性和操作简便等优势,尤其适用于无紫外吸收物质的检测^[15-17]。本实验基于高效液相色谱(HPLC)-CAD技术进行方法开发,建立了同时测定小建中合剂中芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及6-姜辣素共6个活性成分含量的方法,建立了本品多指标成分质量控制模式。此外,本实验对小建中合剂进行系统的稳定性研究,为其贮藏条件及保质期提供科学依据。

1 材料

1.1 仪器

Dionex Ultimate 3000 HPLC 仪,配合 Corona Veo CAD(美国 Thermo Fisher 公司);Thermo Hypersil GOLD C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm, 美国 Thermo 公司);FE-28 型台式酸度计(美国 Mettler 公司);JA5103 型千分之一天平(上海力辰仪器科技有限公司);MSE 型百万分之一天平(美国 Sartorius 公司);AS3120 型超声仪(奥特宝恩斯仪器

有限公司);LBY-260SD 型药品稳定性试验箱(杭州绿博仪器有限公司)。

1.2 主要试剂

芍药苷对照品(批号 110736-202145,质量分数 94.6%)、甘草苷对照品(批号 111610-201908,质量分数 95.0%)、甘草酸铵对照品(批号 110731-202021,质量分数 96.2%,甘草酸质量=甘草酸铵质量/1.020 7)、桂皮醛对照品(批号 110710-202022,质量分数 99.5%)、6-姜辣素对照品(批号 111833-202007,质量分数 99.3%),均购自中国食品药品检定研究院;芍药内酯苷对照品(批号 39011-95-0,质量分数 97%),成都曼思特生物科技有限公司。

小建中合剂(规格:每瓶 100 mL,广西慧宝源医药科技有限公司,共 7 批,批号分别为 20211222、20211202、20211019、20210918、20210703、20201221、20201103);阴性样品自制;甲醇(分析纯),天津科密欧化学试剂有限公司;乙腈(HPLC 级),美国 Sigma 试剂公司;甲酸(质谱级)、甲酸铵(质谱级),美国 Fisher 试剂公司;水为自制超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Thermo Hypersil GOLD C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:80% 乙腈(A)-10 mmol·L⁻¹ 甲酸铵(甲酸调 pH 值至 4.0)(B),梯度洗脱(0~15 min, 10% A; 15~25 min, 10%→35% A; 25~30 min, 35%→40% A; 30~45 min, 40%→70% A);体积流量 1.0 mL·min⁻¹;柱温 35 °C;进样量 20 μL;CAD 雾化器温度 35 °C,过滤常数为 5.0,采集频率为 10 Hz。

2.2 溶液制备

2.2.1 混合对照品溶液 精密称取甘草酸铵及桂皮醛对照品适量,置于 5 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,制成含甘草酸 0.602 4 mg·mL⁻¹ 及桂皮醛 0.702 6 mg·mL⁻¹ 的混合对照品储备液;分别精密称取芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷及 6-姜辣素对照品适量,置于同一 10 mL 量瓶中,精密加入混合对照品储备液 1.0 mL,加甲醇稀释至刻度,摇匀,制成含芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及 6-姜辣素质量浓度分别为 0.200 8、0.421 0、0.118 2、0.060 2、0.070 3 及 0.129 5 mg·mL⁻¹ 的混合对照品母液;精密移取混合对照品母液 1.0 mL,置于 10 mL 量瓶中,加 60% 甲醇稀释至刻度,摇匀,制成含芍药内酯苷 0.020 1 mg·mL⁻¹、芍药苷 0.042 1 mg·mL⁻¹、甘草

苷 $0.0118 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、甘草酸 $0.0060 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、桂皮醛 $0.0070 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及 6-姜辣素 $0.0130 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 精密量取小建中合剂 3 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加 60% 甲醇约 40 mL, 超声处理 (功率 75 W) 约 10 min, 放冷, 加 60% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 经 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2.2.3 阴性样品溶液 按小建中合剂拟定的制剂处方工艺分别制备不含桂枝、白芍、炙甘草及生姜的 4 种阴性样品, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 分别得缺桂枝、缺白芍、缺炙甘草及缺生姜的阴性样品溶液。

2.3 系统适用性试验

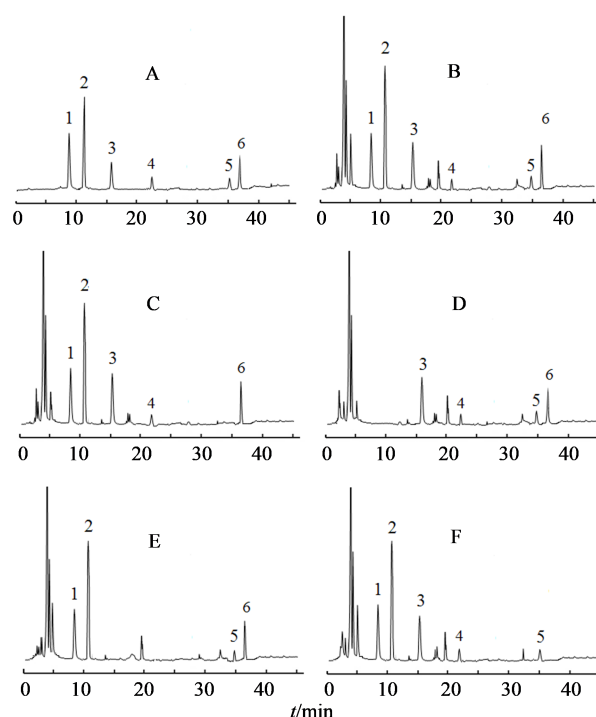
取混合对照品溶液, 供试品溶液 (批号 20211222), 缺桂枝、缺白芍、缺炙甘草及缺生姜的阴性样品溶液, 分别进样检测, 记录各样品色谱图, 典型图谱见图 1。芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及 6-姜辣素与相邻色谱峰均达到基线分离, 分离度均大于 1.5, 理论塔板数均大于 8 000, 阴性样品图谱显示其他组分不干扰芍药内酯苷等 6 种目标成分的检测。

2.4 线性关系的考察

精密量取“2.2.1”项下配制的混合对照品母液 1.0 mL, 置于 5、10、25、50、100 mL 量瓶中, 加 70% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即逐级稀释得 5 种不同浓度的线性溶液; 取各线性溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 以质量浓度 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 为横坐标, 峰面积为纵坐标, 进行线性回归, 计算并绘制标准曲线, 结果见表 1。

2.5 检测限与定量限

取“2.2.1”项下配制的混合对照品溶液逐级稀释, 至芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及 6-姜辣素的质量浓度分别为 0.24 、 0.34 、 0.30 、 0.35 、 0.27 、 $0.30 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 各色谱峰的信噪比 (S/N) 均在 $8 \sim 12$, 以此作为定量限; 至芍药内酯苷、芍药



1-芍药内酯苷; 2-芍药苷; 3-甘草苷; 4-甘草酸; 5-桂皮醛; 6-6-姜辣素
1-paeoniflorin; 2-paeoniflorin; 3-glycyrrhizin; 4-glycyrrhizic acid; 5-cinnamaldehyde; 6-6-gingerol

图 1 混合对照品溶液(A)、供试品溶液(B)及缺桂枝(C)、缺白芍(D)、缺炙甘草(E)、缺生姜(F)阴性样品HPLC色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of a mixed of standards (A), sample (B), negative sample without *Ramulus Cinnamomi* (C), *Paeoniae Radix Alba* (D), Honey-fried Licorice (E) or *Zingiber officinale Roscoe* (F)

苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及 6-姜辣素的质量浓度分别为 0.08 、 0.11 、 0.10 、 0.12 、 0.09 、 $0.10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 各色谱峰的 S/N 均在 $3 \sim 5$, 以此作为检测限。

2.6 精密度试验

取“2.2.1”项下混合对照品溶液连续进样 6 次, 记录各色谱峰面积, 芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及 6-姜辣素峰面积的 RSD 分别为 1.2% 、 1.4% 、 1.9% 、 0.97% 、 0.78% 、 1.18% , 表明仪器进样精密度良好。

表 1 6 个活性成分的线型方程、相关系数和线性范围 ($n=5$)

Table 1 Regression equations, correlation coefficients and linear range of six active components ($n=5$)

成分	线性方程	r	线性范围/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$
芍药内酯苷	$Y=5.091 X+1.160$	0.999 7	2.01~40.16
芍药苷	$Y=4.675 X+4.440$	0.999 5	4.21~84.20
甘草苷	$Y=4.802 X-1.866$	0.999 2	1.18~23.64
甘草酸	$Y=4.651 X+1.256$	0.999 6	0.60~12.04
桂皮醛	$Y=4.959 X+1.534$	0.999 4	0.70~14.06
6-姜辣素	$Y=4.736 X+1.405$	0.999 1	1.30~25.90

2.7 重复性试验

按“2.2.2”项下方法平行制备批号为20211222的供试品溶液6份,分别进样检测,结果显示芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及6-姜辣素的平均质量浓度分别为0.330、0.848、0.344、0.105、0.092、0.286 mg·mL⁻¹, RSD 分别为 1.3%、1.8%、1.4%、1.0%、2.0%、1.2%。结果表明方法重复性良好。

2.8 稳定性试验

取批号为20211222的供试品溶液,分别于室温下放置0、2、4、6、12、24 h后进样测定,计算芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及6-姜辣素峰面积的RSD 分别为 1.0%、0.77%、1.0%、0.93%、1.4%、0.88%。结果显示供试品溶液在室温下24 h内稳定性良好,满足检测需求。

2.9 加样回收率试验

取小建中合剂样品(批号20211222,芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及6-姜辣素的平均质量浓度分别为0.330、0.848、0.344、0.105、0.092、0.286 mg·mL⁻¹)6份,每份精密量取1.5 mL,置50 mL量瓶中,分别加入芍药内酯苷(0.432 mg·mL⁻¹)、甘草苷(0.485 mg·mL⁻¹)、甘草酸(0.133 mg·mL⁻¹)、桂皮醛(0.108 mg·mL⁻¹)及6-姜辣素(0.401 mg·mL⁻¹)对照品溶液各1 mL,芍药苷(0.620 mg·mL⁻¹)对照品溶液2 mL,按“2.2.2”项下方法制成加样回收率供试品溶液,进样测定,计算平均加样回收率及RSD。芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及6-姜辣素的平均加样回收率($n=6$)分别为98.07%、97.55%、97.56%、98.37%、98.46%、97.71%, RSD 分别为1.8%、2.1%、1.1%、2.4%、2.4%、1.4%。表明方法的准确性良好。

2.10 样品含量测定

取7批小建中合剂样品各3 mL,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,每批样品均为双样测定,计算各批次样品中芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及6-姜辣素共6个活性成分的质量浓度,结果见表2。

2.11 稳定性考察

2.11.1 加速试验 取小建中合剂3批(批号为20211222、20211202、20211019),放置于加速稳定性试验箱中(温度40℃±2℃、相对湿度75%±5%)进行样品稳定性考察,并于0、1、2、3及6个月取样,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,进样检测,计算芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及

表2 小建中合剂中6个活性成分的含量测定结果($n=2$)

Table 2 Contents of six active components in Xiaojianzhong Mixture ($n=2$)

批号	质量浓度/(mg·mL ⁻¹)					
	芍药内酯苷	芍药苷	甘草苷	甘草酸	桂皮醛	6-姜辣素
20211222	0.330	0.848	0.344	0.105	0.092	0.286
20211202	0.307	0.741	0.322	0.083	0.075	0.293
20211019	0.288	0.723	0.305	0.112	0.098	0.256
20210918	0.275	0.853	0.294	0.085	0.072	0.268
20210703	0.314	0.757	0.282	0.075	0.078	0.250
20201221	0.302	0.738	0.301	0.080	0.070	0.249
20201103	0.331	0.786	0.283	0.095	0.072	0.232

6-姜辣素的质量浓度,记录质量浓度变化情况。

结果如图2所示,在加速稳定性6个月内,各成分的质量浓度较0月均有不同程度的降低,总体趋势显示稳定性考察时间越长降低率越大。芍药内酯苷在20211222、20211202、20211019批次样品中的质量浓度最大降低率分别为31.6%、36.8%、43.7%;芍药苷在20211222、20211202、20211019批次样品中的质量浓度最大降低率分别为18.0%、18.5%、16.9%;甘草苷在20211222、20211202、20211019批次样品中的质量浓度最大降低率分别为18.3%、24.8%、26.2%;甘草酸在20211222、20211202、20211019批次样品中的质量浓度最大降低率分别为10.4%、10.8%、11.6%;桂皮醛在20211222、20211202、20211019批次样品中的质量浓度最大降低率分别为55.4%、53.3%、52.0%;6-姜辣素在20211222、20211202、20211019批次样品中的质量浓度最大降低率分别为35.0%、36.2%、42.2%。

2.11.2 长期试验 取“1.2”项下的小建中合剂3批(批号为20211222、20211202、20211019),放置于长期稳定性试验箱中(温度25℃±2℃、相对湿度60%±5%)进行样品稳定性考察,并于0、1、2、3、6个月取样,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,进样检测,计算芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及6-姜辣素的质量浓度,记录含量变化情况。

在长期稳定性6个月内,各成分的质量浓度较0月也均略有降低,总体趋势显示稳定性考察时间越长降低率越大。芍药内酯苷在20211222、20211202、20211019批次样品中的质量浓度最大降低率分别为4.5%、3.9%、6.9%;芍药苷在20211222、20211202、20211019批次样品中的质量浓度最大降

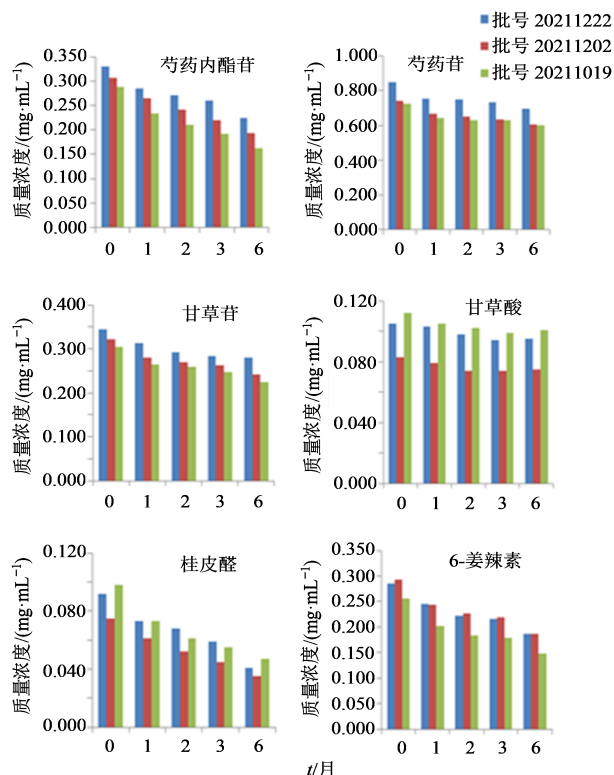


图2 加速稳定性试验6种成分的质量浓度

Fig. 2 Contents of six components in accelerated stability test

低率分别为3.4%、2.8%、4.4%；甘草苷在20211222、20211202、20211019批次样品中的质量浓度最大降低率分别为6.7%、7.1%、6.5%；甘草酸在20211222、20211202、20211019批次样品中的质量浓度最大降低率分别为6.7%、7.2%、7.1%；桂皮醛在20211222、20211202、20211019批次样品中的质量浓度最大降低率分别为7.6%、6.7%、7.1%；6-姜辣素在20211222、20211202、20211019批次样品中的质量浓度最大降低率分别为8.0%、6.8%、6.6%。结果见图3。

3 讨论

3.1 色谱条件的选择

本实验首先对比考察了Agilent ZORBAX Eclipse XDB C₁₈、Waters XBridge C₁₈以及Thermo Hypersil GOLD C₁₈色谱柱，甲醇-10 mmol·L⁻¹甲酸铵、乙腈-10 mmol·L⁻¹甲酸铵（因CAD检测器的特殊性，流动相中仅可添加甲酸铵等挥发性的添加剂）以及色谱柱柱温30、35、40℃条件下的色谱行为，结果显示Thermo Hypersil GOLD C₁₈色谱柱在乙腈-10 mmol·L⁻¹甲酸铵流动相、柱温35℃条件下各成分的理论塔板数及分离度均良好。在此基础上将有机相变更为80%乙腈并采用甲酸调节水相pH值

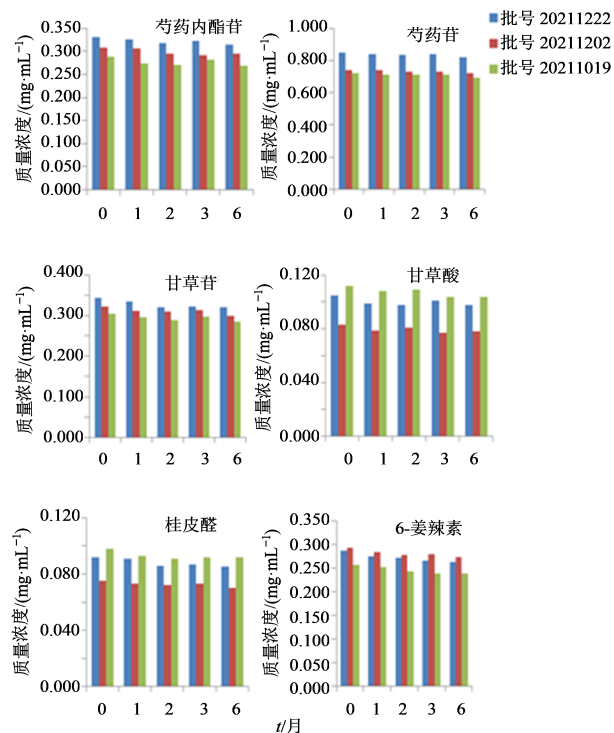


图3 长期稳定性试验6种成分的质量浓度

Fig. 3 Contents of six components in long-term stability test

至4.0时各成分（尤其是桂皮醛与6-姜辣素）分离度均大于1.5，基线平稳，各色谱峰保留时间适中。

3.2 检测器的选择

经采用紫外检测器全波长扫描，芍药内酯苷及芍药苷最大吸收波长为230 nm，甘草苷及6-姜辣素最大吸收波长为280 nm，甘草酸、桂皮醛最大吸收波长分别为254、290 nm，将以上各检测波长下的小建中合剂样品的紫外图谱与CAD检测图谱对比，结果显示CAD检测器检测出的色谱峰个数显著多于紫外检测器，且基线平稳，灵敏度更高，故选择CAD检测器进行测定研究。

3.3 多批次结果分析

结果显示，芍药内酯苷等6个成分为不同批次小建中合剂的共有成分，芍药苷含量均符合《中国药典》标准（不少于0.60 mg·mL⁻¹）^[1]。测定结果显示，6个成分平均质量浓度由高至低依次为芍药苷>芍药内酯苷>甘草苷>6-姜辣素>甘草酸≈桂皮醛，除芍药苷外，其余5个成分均为首次在本品种中实现测定。采用《中国药典》2020年版（一部）本品种项下芍药苷含量测定方法^[1]对批号为20211222、20211202、20211019的3批样品进行芍药苷含量测定，结果显示均在0.7~0.9 mg·mL⁻¹，与HPLC-CAD法检测结果基本一致，说明该法准确可

靠。结果显示白芍及甘草中的主要苷类成分及桂枝中的桂皮醛均存在于合剂中,为药效发挥提供了有效的物质基础。

3.4 稳定性结果分析

在加速试验条件下,本品不稳定,除甘草酸外,芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、桂皮醛及6-姜辣素质量浓度均显著下降,芍药苷、甘草苷6个月内质量浓度下降量均在15%以上,芍药内酯苷、桂皮醛及6-姜辣素质量浓度下降量均达到30%以上,提示本品种不宜在高温下长时间放置。文献报道甘草苷在高温条件下会发生明显的苷键断裂反应^[18],桂皮醛中含有活跃的醛基在高温条件下会发生氧化或降解^[19],6-姜辣素在高温条件下会转化为醛类物质^[20],且合剂的水溶液环境因素也可能导致有效成分的变质与降解。在长期试验条件下,本品稳定性良好,6个月内各成分质量浓度下降虽较为平缓,但也多数达到6%~8%,提示本品种应置阴凉处贮藏,而本品种的贮藏条件为“密封、遮光”^[1],提示即为室温(10~30℃)贮藏,说明小建中合剂的制备工艺或贮藏条件尚待优化,需进一步研究论证,使本品种更加稳定,从而保证药效。

4 结论

本实验建立了HPLC-CAD法同时测定小建中合剂中芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、甘草酸、桂皮醛及6-姜辣素6个活性成分的分析方法,实现了处方中桂枝、白芍、炙甘草与生姜4种药味主要化学成分的全覆盖,填补了小建中合剂多指标质量研究的空白,为小建中合剂的综合质量评价提供充分的参考价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2020:599-600.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020: 599-600.
- [2] 本刊编辑部.小建中合剂应用解析[J].中国社区医师,2009,11(24):258.
Editorial department. Application analysis of Xiaojianzhong mixture [J]. Chin Comm Doc, 2009, 11 (24): 258.
- [3] 王敬君,杨丽萍,张玉霞.小建中合剂治疗小儿肠系膜淋巴结炎临床观察[J].河北医药,2013,35(20):3174-3175.
Wang J J, Yang L P, Zhang Y X. Clinical observation of Xiaojianzhong mixture in treating mesenteric lymphadenitis in children [J]. Hebei Med J, 2013, 35(20): 3174-3175.
- [4] 羊曙.小建中合剂治疗小儿肠系膜淋巴结炎45例疗效观察[J].新中医,2011,43(1):83.
Yang S. Effect of Xiaojianzhong mixture on 45 cases of mesenteric lymphadenitis in children [J]. J New Chin Med, 2011, 43(01): 83.
- [5] 曾艳霞,朱霞石,陈丽,等.桂枝及其配伍药的化学成分及生物活性研究进展[J].安徽农业科学,2021,49(21):3-6.
Zeng Y X, Zhu X S, Chen L, et al. Research progress on the chemical compositions and biological activities of *Ramulus Cinnamomi* and its double-drugs compatibility [J]. J Anhui Agric Sci, 2021, 49(21): 3-6.
- [6] Wan C P, Li P, Chen C Y, et al. Antifungal activity of *Ramulus cinnamomi* explored by ¹H-NMR based metabolomics approach [J]. Molecules, 2017, 22(12): 2237-2247.
- [7] 崔虹,朱佳茜,冯秋芳,等.中药白芍化学成分及生物活性研究进展[J].海峡药学,2017,29(9):1-5.
Cui H, Zhu J Q, Feng Q F, et al. Research progress on chemical constituents and biological activity of *Paeonia lactiflora* Pall. [J]. Strait Pharm J, 2017, 29(9): 1-5.
- [8] 左志燕,詹淑玉,黄嫒,等.白芍总苷保肝作用的药理学和药效学研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(20):3860-3865.
Zuo Z Y, Zhan S Y, Huang H, et al. Research progress of pharmacokinetics and pharmacodynamics of total glucosides of peony in hepatoprotective effects [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(20): 3860-3865.
- [9] 祁增,郑炳真,刘金平,等.甘草生物活性的研究进展[J].特产研究,2016,38(2):71-76.
Qi Z, Zheng B Z, Liu J P, et al. Advances in studies on biological activities of licorice [J]. Special Wild Econ Animal Plant Res, 2016, 38(2): 71-76.
- [10] 李晓红,齐云,蔡润兰,等.甘草总皂苷抗炎作用机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(5):110-113.
Li X H, Qi Y, Cai R L, et al. Studies on the anti-inflammatory mechanism of total saponins of *Radix Glycyrrhiza in vitro* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2010, 16(5): 110-113.
- [11] 郑君.甘草总黄酮对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜保护作用及药理机制研究[D].广州:南方医科大学,2014.
Zheng J. Protective effect of licoflavone against gastric mucous with chronic atrophic gastritis (CAG) and its mechanism [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2014.
- [12] 吕力,高晓雨,张君严,等.生姜有效成分的研究进展[J].科技信息,2012(19):194.
Lv L, Gao X Y, Zhang J Y, et al. Research progress of

- effective components of ginger [J]. Sci Tech Inform, 2012 (19): 194.
- [13] 李冰. 生姜挥发油成分分析及其主要活性成分6-姜酚的抗炎机制初步探究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- Li B. Studies on the chemical composition of essential oil from ginger and the anti-inflammatory mechanisms of its main active component 6-gingerol [D]. Shenyang: China Medical University, 2019.
- [14] 刘世军, 唐志书, 崔春利, 等. 大枣化学成分的研究进展 [J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(3): 96-100.
- Liu S J, Tang Z S, Cui C L, et al. Advances in studies on chemical constituents of *Ziziphus jujuba* [J]. J Yunnan Univ Tradit Chin Med, 2015, 38(3): 96-100.
- [15] 李心怡, 蒋运斌, 马逾英. 电喷雾检测器在药物 HPLC 分析中的优势及应用进展 [J]. 中国药房, 2017, 28(15): 2152-2156.
- Li X Y, Jiang Y B, Ma Y Y. Advantages and application progress of charged aerosol detector in drug HPLC analysis [J]. J China Pharm, 2017, 28(15): 2152-2156.
- [16] 侯爱荣, 邢晔忠, 吴雪松. HPLC-CAD 法同时测定二陈丸中 7 个活性成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39 (4): 662-668.
- Hou A R, Xing Y Z, Wu X S. Simultaneous determination of seven active ingredients in Erchen pills by HPLC-CAD [J]. Chin J Pharm Anal, 2019, 39(4):662-668.
- [17] 方灵芝, 吴雪松, 张玥. 高效液相色谱-电雾式检测器法同时测定小儿解感片中 7 种黄酮类成分的含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(23): 2402-2406.
- Fang L Z, Wu X S, Zhang Y. Simultaneous determination of seven kinds of flavonoids components in Xiaojiejiegan tablets by HPLC-CAD [J]. Chin Hosp Pharm J, 2019, 39 (23): 2402-2406.
- [18] 鲁亚奇, 罗寒燕, 王丽霞, 等. 甘草炒制过程中主要成分的含量变化及转化规律分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 100-106.
- Lu Y Q, Luo Y H, Wang L X, et al. Analysis on content change and transformation rule of main characteristic components in stir-frying process of *Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26 (1): 100-106.
- [19] 强蛟, 叶炳皇, 林丽, 等. 丁香酚、桂皮醛不同存在状态下的稳定性影响因素研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(1): 89-92.
- Qiang J, Ye B H, Lin L, et al. Study of stability influence factors of eugenol and cinnamaldehyde with different existence state [J]. Tradit Chin Drug Res Clinical Pharm, 2014, 25(1): 89-92.
- [20] 薛盛剑, 郑敏霞. 超滤-纳滤联用用于干姜中指标性成分 6-姜辣素的浓缩 [J]. 中国药师, 2019, 22(9): 1613-1617.
- Xue S J, Zheng M X. Concentration process of indicator component 6-gingerol in *Zingiberis Rhizoma* by ultrafiltration-nanofiltration coupling technology [J]. China Pharm, 2019, 22(9): 1613-1617.

【责任编辑 兰新新】