

经典名方小续命汤质量控制及量质传递规律研究

钱瑞瑞^{1,2}, 郭 辉^{2,3}, 李 挥⁴, 刘广学^{2*}, 李 响⁵, 黄熙凯², 俞 捷^{1*}, 徐 风^{1,2,3}, 尚明英², 蔡少青^{1,2,3}

1. 云南中医药大学 中药学院, 云南 昆明 650500
2. 北京大学 药学院生药学研究室, 北京 100191
3. 西藏大学 医学院, 西藏 拉萨 850000
4. 河北省药品医疗器械检验研究院, 河北 石家庄 050000
5. 神威药业集团有限公司, 河北 石家庄 051430

摘要: 目的 建立经典名方小续命汤基准样品的 UPLC 特征图谱及多指标成分定量分析方法, 研究其基准样品量质传递规律。方法 采用超高效液相色谱法 (UPLC) 建立小续命汤基准样品特征图谱, 明确特征峰归属及量质传递情况。利用超高效液相色谱串联三重四级杆质谱 (UPLC-QqQ-MS/MS) 技术, 建立覆盖全方 12 味药材共 21 种指标成分的定量分析方法, 研究其量质传递规律。结果 建立了 15 批小续命汤基准样品的特征图谱, 标定了 21 个特征峰, 指认了其中 11 个特征峰信息。其中峰 7、10 (黄芩苷)、11、12、13 (千层纸素 A-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷)、14 (汉黄芩苷)、19 为黄芩专属峰; 峰 5 (甘草苷)、15、16、17、18、20 (甘草酸) 为炒甘草专属峰; 峰 6、9 (防己诺林碱) 为防己专属峰; 峰 1 (芍药苷)、3 为白芍专属峰; 峰 4 (升麻素苷)、8 (5-O-甲基维斯阿米醇苷) 为防风专属峰; 峰 2 (阿魏酸) 为川芎专属峰; 峰 21 (6-姜辣素) 为生姜专属峰。各批次间相似度均 ≥ 0.995 。15 批小续命汤基准样品中, 麻黄碱、伪麻黄碱、防己诺林碱、粉防己碱、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、黄芩苷、肉桂醛、肉桂酸、甘草苷、甘草酸、芍药苷、阿魏酸、苦杏仁苷、次乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷及 6-姜辣素共 21 种指标成分的质量分数分别为 1.109~1.704、0.324~0.545、0.371~1.297、0.577~1.324、0.159~0.256、0.157~0.284、17.223~21.873、1.350~1.918、1.424~2.053、2.078~3.053、3.067~3.761、4.006~5.055、0.199~0.270、0.547~0.819、0.001~0.008、0.002~0.003、3.284~6.027、0.024~0.056、0.671~0.951、0.376~0.579、0.153~0.242 mg·g⁻¹。19 种指标成分的饮片至基准样品平均转移率分别为麻黄碱 35.04%~55.48%、伪麻黄碱 36.30%~60.44%、防己诺林碱 22.40%~30.71%、粉防己碱 19.16%~27.78%、人参皂苷 Rg₁ 19.66%~32.26%、人参皂苷 Re 23.15%~33.72%、黄芩苷 48.38%~62.82%、肉桂醛 14.53%~19.87%、甘草苷 59.61%~91.22%、甘草酸 35.80%~47.53%、芍药苷 43.56%~58.70%、阿魏酸 39.89%~58.10%、苦杏仁苷 4.27%~5.66%、单酯型生物碱 (苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和苯甲酰新乌头原碱) 3 760.54%~7 390.92%、升麻素苷 44.88%~66.33%、5-O-甲基维斯阿米醇苷 37.88%~59.81%、6-姜辣素 16.64%~22.95%。结论 建立的特征图谱及含量测定方法专属性强、准确、可靠, 能较为全面地反映小续命汤基准样品整体质量, 结合量质传递分析, 可为后续制剂的开发和质量控制提供理论依据。**关键词:** 小续命汤; 基准样品; 经典名方; 特征图谱; 量质传递; 麻黄碱; 伪麻黄碱; 防己诺林碱; 粉防己碱; 人参皂苷 Rg₁; 人参皂苷 Re; 黄芩苷; 肉桂醛; 肉桂酸; 甘草苷; 甘草酸; 芍药苷; 阿魏酸; 苦杏仁苷; 次乌头碱; 苯甲酰乌头原碱; 苯甲酰次乌头原碱; 苯甲酰新乌头原碱; 升麻素苷; 5-O-甲基维斯阿米醇苷; 6-姜辣素

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)06-1568-19

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2025.06.017

Study on quality controlling and quantity-quality transfer of transmitting of benchmark samples of classical prescription Xiaoxuming Decoction

QIAN Ruirui^{1,2}, GUO Hui^{2,3}, LI Hui⁴, LIU Guangxue², LI Xiang⁵, HUANG Xikai², YU Jie¹, XU Feng^{1,2,3}, SHANG Mingying², CAI Shaoqing^{1,2,3}

收稿日期: 2025-03-10

基金项目: 经典名方产业技术创新战略联盟项目 (232790492A); 云南省基础研究重点项目 (202301AS070070); 云南省兴滇英才计划创新团队项目

作者简介: 钱瑞瑞 (1997—), 女, 硕士研究生, 从事中药质量控制与评价研究。E-mail: ruirui_qian@163.com

*通信作者: 俞 捷 (1981—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事代谢综合征的中医药防治及相关机制研究。E-mail: yujie@ynucm.edu.cn

刘广学 (1979—), 男, 博士, 从事中药鉴定和质量评价研究。E-mail: guangxl@bjmu.edu.cn

1. College of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China
2. Division of Pharmacognosy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China
3. Medical College, Tibet University, Lasa 850000, China
4. Hebei Institute of Pharmaceutical and Medical Device Inspection, Shijiazhuang 050000, China
5. Shineway Pharmaceutical Group Ltd., Shijiazhuang 051430, China

Abstract: Objective To establish the UPLC characteristic chromatogram and multi-index constituents content determination methods of benchmark samples of classical prescription Xiaoxuming Decoction, and to study its quantity-quality transmitting pattern. **Methods** A characteristic chromatogram detection method for benchmark samples of Xiaoxuming Decoction was established by ultraperformance liquid chromatography (UPLC). The attribution and quantity-quality transmitting of characteristic peaks in characteristic chromatograms were clarified. Quantitative determination methods for 21 constituents covering 12 traditional Chinese medicines in the benchmark samples were established by ultraperformance liquid chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometry (UPLC-QqQ-MS/MS). The quantity-quality transmitting relationship between decoction pieces and benchmark samples was analyzed. **Results** The characteristic chromatograms for 15 batches of benchmark samples were established. A total of 21 characteristic peaks were identified, and 11 characteristic peak information were recognised. Specific attributions are as follows: Peaks 7, 10 (baicalin), 11, 12, 13 (oroxylin A-7-O- β -D-glucuronide), 14 (wogonoside), and 19 were specific to *Scutellariae Radix*; Peak 5 (liquiritin), 15, 16, 17, 18, and 20 (glycyrrhizic acid) were specific to stir-fried *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; Peaks 6 and 9 (fangchinoline) were specific to *Stephaniae Tetrandrae Radix*; Peak 1 (paeoniflorin) and Peak 3 were specific to *Paeoniae Radix Alba*; Peak 4 (prim-O-Glucosylcimifugin) and 8 (5-O-methylvisammioside) were specific to *Saposhnikoviae Radix*; Peak 2 (ferulic acid) was specific to *Chuanxiong Rhizoma*; Peak 21 (6-gingerol) was specific to *Zingiberis Rhizoma* Recens. The similarity between each batch was ≥ 0.995 . Quantitative analysis showed that the mass fraction of ephedrine, pseudoephedrine, fangchinoline, tetrandrine, ginsenoside Rg₁, ginsenoside Re, baicalin, cinnamaldehyde, cinnamic acid, liquiritin, glycyrrhizic acid, paeoniflorin, ferulic acid, amygdalin, hyaconitine, benzoylaconine, benzoylhypaconine, benzoylmesaconine, prim-O-glucosylcimifugin, 5-O-methylvisammioside, and 6-gingerol in 15 benchmark samples were 1.109–1.704, 0.324–0.545, 0.371–1.297, 0.577–1.324, 0.159–0.256, 0.157–0.284, 17.223–21.873, 1.350–1.918, 1.424–2.053, 2.078–3.053, 3.067–3.761, 4.006–5.055, 0.199–0.270, 0.547–0.819, 0.001–0.008, 0.002–0.003, 3.284–6.027, 0.024–0.056, 0.671–0.951, 0.376–0.579, 0.153–0.242 mg·g⁻¹. The average transfer rates of 19 constituents from decoction pieces to benchmark samples were ephedrine 35.04%–55.48%, pseudoephedrine 36.30%–60.44%, fangchinoline 22.40%–30.71%, tetrandrine 19.16%–27.78%, ginsenoside Rg₁ 19.66%–32.26%, ginsenoside Re 23.15%–33.72%, baicalin 48.38%–62.82%, cinnamaldehyde 14.53%–19.87%, liquiritin 59.61%–91.22%, glycyrrhizic acid 35.80%–47.53%, paeoniflorin 43.56%–58.70%, ferulic acid 39.89%–58.10%, amygdalin 4.27%–5.66%, monoester-type alkaloids (benzoylaconine, benzoylhypaconine and benzoylmesaconine) 3 760.54%–7 390.92%, prim-O-glucosylcimifugin 44.88%–66.33%, 5-O-methylvisammioside 37.88%–59.81% and 6-gingerol 16.64%–22.95%. **Conclusion** The established characteristic chromatogram and determination methods exhibit specificity, accuracy, and reliability. They effectively reflect the overall quality of Xiaoxuming Decoction benchmark samples. Combined with quantity-quality transmitting analysis, these methods provide a theoretical basis for the development and quality control of subsequent preparations.

Key words: Xiaoxuming Decoction; benchmark samples; classical formula; characteristic chromatograms; quantity-quality transmitting; ephedrine; pseudoephedrine; fangchinoline; tetrandrine; ginsenoside Rg₁; ginsenoside Re; baicalin; cinnamaldehyde; cinnamic acid; liquiritin; glycyrrhizic acid; paeoniflorin; ferulic acid; amygdalin; hyaconitine; benzoylaconine; benzoylhypaconine; benzoylmesaconine; prim-O-glucosylcimifugin; 5-O-methylvisammioside; 6-gingerol

小续命汤是国家中医药管理局与国家药品监督管理局共同认定的古代经典名方^[1], 首载于唐代孙思邈《备急千金要方》^[2], 该方由麻黄、防己、人参、黄芩、桂心、甘草、芍药、芎藭、杏仁各一两, 防风一两半, 附子一枚, 生姜五两组成。在中医中风治疗领域, 小续命汤被誉为“第一要方”^[3], 具有显著的祛风散寒、益气温阳功效, 主治阳气不足、风

中经络证。现代研究表明, 小续命汤具有抗炎^[4-5]、抗氧化应激^[6-7]、保护神经血管单元^[8]、保护线粒体功能^[9-10]等多种药理活性。在临床实践中, 其应用范围不断拓展, 不仅广泛用于卒中及其后遗症的治疗, 还在周围性面瘫、类风湿关节炎、高血压等多种疾病的治疗中发挥积极作用^[11-12]。

目前, 有关小续命汤的研究多集中于药理^[10]

和临床方面^[13],而在质量控制领域的研究相对匮乏。现有质量研究多以小续命汤有效成分组为对象^[14-15],小续命汤有效成分组是小续命汤的有机溶剂提取物^[16],其提取方式与经典名方倡导的尊古的煎煮法存在差异。在以小续命汤水煎液为研究对象的质量控制研究中,已建立的质量控制体系多聚焦于单一控制因素,如仅能控制特征图谱^[17-18]或某几种成分的检测^[19],难以全面反映小续命汤中 12 味药材的质量信息。值得关注的是,川芎提取物^[20]、阿魏酸^[21]、汉黄芩苷^[22]、甘草酸^[23]均被证实具有抗脑缺血损伤活性。然而,除田真真等^[18]的研究外,其余研究所用药味基原、炮制规格、剂量等关键要素与《古代经典名方关键信息表(25 首方剂)》(以下简称《关键信息表》)^[1]不一致,不利于经典名方开发利用。

指纹图谱、特征图谱结合多指标成分含量测定的方法已在中药复方质量评价与控制领域得到广泛应用^[24-27]。为推动小续命汤的传承与创新,本研究严格依据《关键信息表》,建立了超高效液相色谱(UPLC)特征图谱,并运用超高效液相色谱-串联三重四极杆质谱(UPLC-QqQ-MS/MS)技术,对 15 批小续命汤基准样品中的 21 种指标成分进行含量测定。通过开展系统性质量评价和量质传递分析,揭示批次间的一致性与差异性,旨在构建符合中医药“整体观”的质量控制与评价模式,为经典名方制剂的研发提供技术支撑与参考依据。

1 仪器与材料

LC-30AD 超高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司);AB SCIEX Triple Quad 7500 LC-MS/MS 超高效液相色谱-质谱仪(美国 AB SCIEX 公司,包括 SCIEX Exion LC AD 超高效液相色谱仪、SCIEX Triple Quad™ 7500 质谱仪、QTRAP®三重四极杆复合线性离子阱系统、配备 OptiFlow Pro 离子源和 SCIEX OS 软件平台);XS205DU 十万分之一天平 and AL204 万分之一天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司);KQ-500DE 型超声波清洗器(功率 500 W,昆山市超声仪器有限公司);Milli-Q 超纯水系统(美国 Millipore 公司);FD8-10 真空冷冻干燥机(金西盟北京仪器有限公司);陶瓷煎药锅(航方®, FJC-01);DK-98-II 万用电热丝炉(功率 2 000W,天津泰斯特仪器有限公司);FSJ-A03EI 粉碎机(功率 500W,小熊电器股份有限公司)。

对照品盐酸麻黄碱(批号 171241-201809)、盐酸

伪麻黄碱(批号 171237-202211)均购于中国食品药品检定研究院;防己诺林碱(批号 MUST-24040829)、粉防己碱(批号 MUST-23092820)、人参皂苷 Rg₁(批号 MUST-22110208)、人参皂苷 Re(批号 MUST-23012911)、黄芩苷(批号 MUST-23042513)、千层纸素 A-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷(批号 MUST-23102111)、汉黄芩苷(批号 MUST-23082414)、肉桂醛(批号 MUST-22113004)、肉桂酸(批号 MUST-22110501)、甘草苷(批号 MUST-19033010)、甘草酸铵(批号 MUST-22121711)、芍药苷(批号 MUST-23030616)、阿魏酸(批号 MUST-23031013)、苦杏仁苷(批号 MUST-23051913)、次乌头碱(批号 MUST-19111311)、新乌头碱(批号 MUST-22120319)、苯甲酰乌头原碱(批号 MUST-24022001)、苯甲酰次乌头原碱(批号 MUST-23121811)、苯甲酰新乌头原碱(批号 MUST-23110314)、升麻素苷(批号 MUST-19040305)、5-O-甲基维斯阿米醇苷(批号 MUST-19040410)、6-姜辣素(批号 MUST-23020418)、6-姜烯酚(批号 MUST-24031022)、8-姜酚(批号 MUST-22042804)均购于成都曼思特生物科技有限公司,所用对照品采用 HPLC 面积归一化法测定质量分数均≥98%;乙腈(批号 222372)、甲醇(批号 224617)、甲酸(批号 220622)为质谱纯;均来自美国 Fisher Scientific 公司;水为超纯水。

处方饮片经北京大学药学院蔡少青教授鉴定,麻黄为麻黄科植物草麻黄 *Ephedra sinica* Stapf 的干燥草质茎,防己为防己科植物粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 的干燥根,人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎,黄芩为唇形科植物贝加尔黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根,肉桂为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥树皮,炒甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎,白芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根,川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎,煨苦杏仁为蔷薇科植物杏 *Prunus armeniaca* L. 的干燥成熟种子,黑顺片为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 子根的加工品,防风为伞形科植物防风 *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk. 的干燥根,生姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎,质量均符合《中国药典》2020 年版规定。饮片信息见表 1。

表 1 饮片信息
Table 1 Information of herbal pieces

序号	名称	批号	产地	序号	名称	批号	产地
1	麻黄 ^a	2303171	内蒙古赤峰	31	白芍 ^a	23110721	安徽亳州
2	麻黄 ^a	2305301	内蒙古赤峰	32	白芍 ^a	23110722	安徽亳州
3	麻黄 ^a	2305302	内蒙古赤峰	33	白芍 ^a	23110723	安徽亳州
4	麻黄 ^a	2305303	内蒙古赤峰	34	白芍 ^a	23110724	安徽亳州
5	麻黄 ^a	2305304	内蒙古赤峰	35	白芍 ^a	23110725	安徽亳州
6	防己 ^c	24012201	江西	36	川芎 ^a	23110621	四川彭州
7	防己 ^c	24012202	江西	37	川芎 ^a	23110622	四川彭州
8	防己 ^c	24012203	江西	38	川芎 ^a	23110623	四川彭州
9	防己 ^b	24012204	江西	39	川芎 ^a	23110624	四川彭州
10	防己 ^b	24012205	江西	40	川芎 ^a	23110625	四川彭州
11	人参 ^a	23072301	吉林靖宇	41	燀苦杏仁 ^c	24012101	河北
12	人参 ^a	23072302	吉林靖宇	42	燀苦杏仁 ^c	24012102	河北
13	人参 ^a	23072303	吉林靖宇	43	燀苦杏仁 ^c	24012103	山东
14	人参 ^a	23072304	吉林靖宇	44	燀苦杏仁 ^b	24012104	山西
15	人参 ^a	23072305	吉林靖宇	45	燀苦杏仁 ^b	24012105	山西
16	黄芩 ^a	23110721	山西襄汾	46	黑顺片 ^a	220401	四川江油
17	黄芩 ^a	23110722	山西襄汾	47	黑顺片 ^a	2205091	四川江油
18	黄芩 ^a	23110723	山西襄汾	48	黑顺片 ^a	2208118	四川江油
19	黄芩 ^a	23110724	山西襄汾	49	黑顺片 ^a	220901	云南
20	黄芩 ^a	23110825	山西襄汾	50	黑顺片 ^a	230101	云南
21	肉桂 ^a	2303272	广西平南	51	防风 ^a	23110921	齐齐哈尔
22	肉桂 ^a	23062704	广西玉林	52	防风 ^a	23111424	齐齐哈尔
23	肉桂 ^a	23062701	广东肇庆	53	防风 ^a	23111402	黑龙江双鸭山
24	肉桂 ^a	23062703	广东肇庆	54	防风 ^a	23111404	黑龙江双鸭山
25	肉桂 ^a	23062705	广东肇庆	55	防风 ^a	23111405	黑龙江双鸭山
26	炒甘草 ^a	23111001	内蒙古杭锦旗	56	生姜 ^b	24012401	山东
27	炒甘草 ^a	23111002	内蒙古杭锦旗	57	生姜 ^b	24012402	山东
28	炒甘草 ^a	23111003	内蒙古杭锦旗	58	生姜 ^b	24012403	山东
29	炒甘草 ^a	23111304	内蒙古杭锦旗	59	生姜 ^b	24012404	山东
30	炒甘草 ^a	23111305	内蒙古杭锦旗	60	生姜 ^b	24012405	山东

a-河北神威药业有限公司提供; b-购自安国中药材市场; c-购自亳州中药材市场。
a-Herbal pieces are provided by Shineway Pharmaceutical Group Ltd.; b-Purchased from Anguo Chinese herbal medicine market; c-Purchased from Bozhou Chinese herbal medicine market.

2 方法与结果

2.1 小续命汤基准样品的制备

《备急千金要方》^[2]记载,小续命汤制法:“十二味,咬咀,以水一斗二升,先煮麻黄三沸,去沫,内诸药,煮取三升”。《关键信息表》^[1]确定了其药味基原、炮制规格、剂量、用法等关键信息,但未说明详细工艺参数。结合课题组前期研究结果^[28],本研究制定了小续命汤基准样品制备工艺如下:①生姜切 2~4 mm 厚片,放-80℃冰箱保存,用时取规定量;其余 11 味药均粉碎为过 1 号筛的粗粒;②采用随机数

表法将 12 味药各 5 批次样品组合成 15 批小续命汤基准样品,见表 2;③按《关键信息表》处方量称取麻黄 13.80 g、防己 13.80 g、人参 13.80 g、黄芩 13.80 g、肉桂 13.80 g、炒甘草 13.80 g、白芍 13.80 g、川芎 13.80 g、燀苦杏仁 13.80 g、黑顺片 15.00 g、防风 20.70 g、生姜 69.00 g;④麻黄和其余 11 味药分别置于烧杯 1 和烧杯 2 中,烧杯 1 加入 500 mL 纯净水,烧杯 2 加入 1 000 mL 纯净水,各浸泡 0.5 h,再取 900 mL 纯净水润洗浸泡过药味的烧杯,使清洗液与洗下来的残留药味粗粒一同倒入煎药锅,加水量共

表 2 15 批小续命汤基准样品对应饮片批号

Table 2 Fifteen batches of Xiaoxuming Decoction reference samples correspond to batch number

基准样品	饮片批号											
	麻黄	防己	人参	黄芩	肉桂	炒甘草	白芍	川芎	燀苦杏仁	黑顺片	防风	生姜
J1	2303171	24012201	23072302	23110721	23062705	23111003	23110721	23110623	24012104	230101	23111405	24012401
J2	2303171	24012202	23072304	23110721	23062703	23111304	23110723	23110621	24012102	2208118	23111404	24012402
J3	2305302	24012204	23072303	23110722	23062704	23111002	23110722	23110625	24012105	220901	23111402	24012403
J4	2305304	24012204	23072302	23110722	23062705	23111305	23110725	23110622	24012104	230101	23111405	24012403
J5	2305304	24012205	23072301	23110724	23062701	23111304	23110724	23110622	24012101	2208118	23111402	24012405
J6	2305301	24012205	23072301	23110724	2303272	23111001	23110721	23110623	24012103	220401	23111404	24012404
J7	2305301	24012203	23072305	23110723	23062705	23111001	23110723	23110624	24012105	230101	23111424	24012404
J8	2305304	24012205	23072303	23110825	23062704	23111001	23110721	23110625	24012103	220901	23110921	24012405
J9	2305302	24012201	23072303	23110723	23062704	23111304	23110725	23110624	24012103	2208118	23111404	24012401
J10	2305303	24012203	23072304	23110724	23062701	23111003	23110724	23110624	24012102	220401	23111424	24012402
J11	2305303	24012203	23072302	23110721	23062703	23111002	23110722	23110622	24012104	220401	23110921	24012404
J12	2305303	24012202	23072305	23110722	23062701	23111002	23110724	23110621	24012105	2205091	23111424	24012405
J13	2303171	24012201	23072304	23110723	23062703	23111003	23110723	23110623	24012101	2205091	23111405	24012402
J14	2305301	24012204	23072305	23110825	2303272	23111305	23110722	23110625	24012101	2205091	23110921	24012401
J15	2305302	24012202	23072301	23110825	2303272	23111305	23110725	23110621	24012102	220901	23111402	24012403

2 400 mL; ⑤武火先煎麻黄 20 min (1 000 W、开盖), 去沫, 再加入其他药味, 文火合煎 160 min (500 W、闭盖), 共计煎煮约 3 h; ⑥100 目尼龙滤布滤过挤渣, 得到小续命汤标准汤剂约 600 mL; ⑦将制得的 15 批汤剂转移至托盘内, -30 ℃预冻 48 h, -80 ℃冷冻干燥 72 h, 即得小续命汤基准样品粉末 (J1~J15)。

2.2 特征图谱研究

2.2.1 色谱条件 采用 Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm), 流动相为 0.2%甲酸水溶液 (每升含 5 mmol 甲酸铵) (A)-0.2%甲酸乙腈溶液 (B), 梯度洗脱 0~5 min, 2%~10% B; 5~20 min, 10.0%~12.5% B; 20~22 min, 12.5%~15.0% B; 22~35 min, 15%~20% B; 35~40 min, 20%~25% B; 40~48 min, 25%~37% B; 48~53 min, 37% B; 53~56 min, 37%~40% B; 56~58 min, 40%~45% B; 58~60 min, 45%~100% B, 体积流量 0.3 mL·min⁻¹, 柱温 40 ℃, 进样量 5 μL, 检测波长 240 nm。

2.2.2 对照品溶液的制备 取阿魏酸、防己诺林碱、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、升麻素苷、甘草苷、6-姜辣素、千层纸素 A-7-*O*-β-*D*-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩苷、甘草酸铵、芍药苷、黄芩苷, 精密称定质量, 加 50% 甲醇水溶液制成质量浓度为 1 mg·mL⁻¹ 的各对照品母液。分别取各对照品母液适量, 置于 50 mL 量瓶中,

加 50% 甲醇水溶液至刻度线处, 摇匀, 得每 1 毫升分别含阿魏酸 5 μg、防己诺林碱 5 μg、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷 10 μg、升麻素苷 20 μg、甘草苷 20 μg、6-姜辣素 20 μg、千层纸素 A-7-*O*-β-*D*-葡萄糖醛酸苷 50 μg、汉黄芩苷 50 μg、甘草酸铵 50 μg、芍药苷 100 μg、黄芩苷 300 μg 的混合对照品溶液。

2.2.3 小续命汤基准样品溶液的制备 取 J1~J15 样品粉末 0.3 g, 精密称定, 分别置于 20 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇水溶液至刻度线处, 摇匀, 25 ℃超声 (500 W、40 kHz) 30 min, 放至室温, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得小续命汤基准样品溶液。

2.2.4 单味饮片溶液及阴性样品溶液的制备 取处方剂量的麻黄、防己、人参、黄芩、肉桂、炒甘草、白芍、川芎、燀苦杏仁、黑顺片、防风及生姜置于烧杯中, 分别加水 2 400 mL, 同“2.1”项小续命汤标准汤剂制备方法煎煮, 得到各单味饮片水煎液。取单味饮片水煎液 3 mL 于 20 mL 量瓶中, 先精密加入甲醇 3 mL, 再加 50% 甲醇水溶液至刻度线处, 摇匀, 超声 (500 W、40 kHz) 30 min, 放至室温, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得各单味饮片溶液。同法分别制备各缺药味的阴性样品溶液。

2.2.5 精密度考察 取小续命汤基准样品溶液 J1, 按“2.2.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 以 10 号峰为参照, 计算各特征峰相对保留时间和相对峰面积

的 RSD。各特征峰相对保留时间 RSD 值为 0.04%~0.23%，相对峰面积 RSD 值为 0.17%~4.03%，表明仪器的精密度良好。

2.2.6 稳定性考察 取小续命汤基准样品 (J1) 溶液，按“2.2.1”项下色谱条件分别在 0、2、4、8、12、24、48 h 进样，以 10 号峰为参照，计算各特征峰相对保留时间和相对峰面积的 RSD。各特征峰相对保留时间 RSD 值为 0.04%~0.53%，相对峰面积 RSD 值为 0.24%~4.05%，表明供试品在 48 h 内稳定性良好。

2.2.7 重复性考察 按“2.2.3”项方法平行制备 6 份小续命汤基准样品 (J1) 溶液，并按“2.2.1”项下色谱条件进样分析，以 10 号峰为参照，计算各特征峰相对保留时间和相对峰面积的 RSD。各特征峰相对保留时间 RSD 值为 0.04%~0.19%，相对峰面积 RSD 值为 0.26%~4.47%，表明方法重复性良好。

2.2.8 特征图谱的建立与相似度评价 将 15 批基准样品 (J1~J15)，按“2.2.3”项下方法制备基准

样品溶液，按“2.2.1”项色谱条件进样后，原始数据经中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (版本: 2012.130723) 进行相似度分析。以 J1 基准样品图谱为参照图谱，选取特征明显，稳定性好、重复性好的色谱峰为特征峰，采用中位数法，时间窗宽度为 0.1 min，进行多点校正和 Mark 峰匹配，生成 15 批小续命汤基准样品 UPLC 叠加特征图谱和对照图谱，如图 1 所示。由于黄芩苷色谱峰面积较大，为不影响相似度计算结果准确性，剔除黄芩苷峰积分后，计算 15 批小续命汤基准样品特征图谱的相似度。15 批小续命汤基准样品特征图谱中主要色谱峰分离良好，共标定了 21 个特征峰。各批小续命汤基准样品特征图谱与对照图谱的相似度分别为 0.996、0.999、0.998、0.997、0.998、0.997、0.999、0.998、0.996、0.999、0.997、0.998、0.997、0.995、0.999，均 ≥ 0.995 ，表明不同批次的基准样品化学成分基本一致，制备工艺稳定可行，建立的特征图谱方法准确可靠。

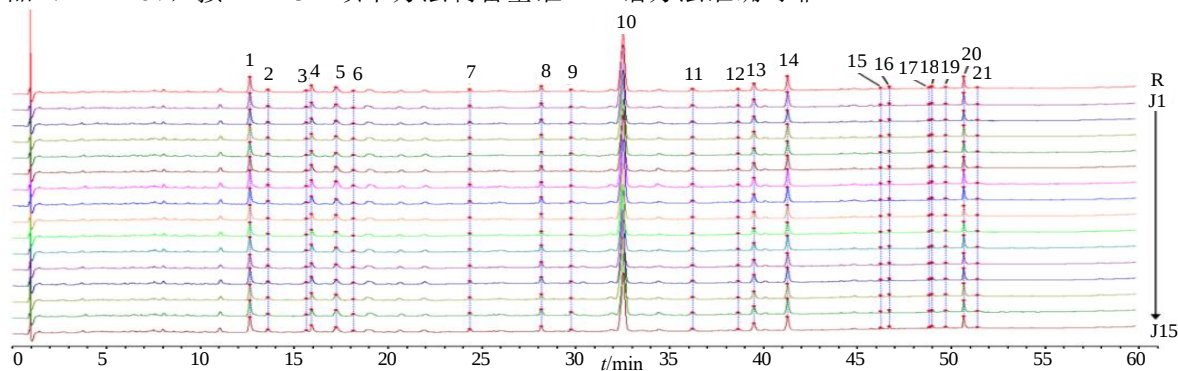


图 1 15 批小续命汤基准样品特征图谱和对照图谱(R)的 UPLC 图

Fig. 1 UPLC chromatograms of characteristic and control spectra of 15 batches of Xiao Xuming Decoction benchmark samples

经与对照品的色谱行为进行比较，指认了 11 个特征峰，分别为芍药苷 (1 号峰)、阿魏酸 (2 号峰)、升麻素苷 (4 号峰)、甘草苷 (5 号峰)、5-O-甲基维斯阿米醇苷 (8 号峰)、防己诺林碱 (9 号峰)、黄芩苷 (10 号峰)、千层纸素 A-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 (13 号峰)、汉黄芩苷 (14 号峰)、甘草酸 (20 号峰)、6-姜辣素 (21 号峰)。对照品溶液、供试品溶液、空白溶剂的 UPLC 图如图 2 所示。

2.2.9 特征图谱特征峰的相对保留时间与规定值 15 批小续命汤基准样品特征图谱中，10 号峰保留时间适中，响应高，与相邻峰分离较好，故以 10 号峰 (黄芩苷) 为参照峰 (S)，计算 15 批小续命汤基准样品特征图谱中各特征峰的相对保留时间，取其

平均值作为各特征峰相对保留时间的规定值。各特征峰相对保留时间规定值为：0.388 (峰 1)、0.418 (峰 2)、0.481 (峰 3)、0.490 (峰 4)、0.530 (峰 5)、0.558 (峰 6)、0.749 (峰 7)、0.866 (峰 8)、0.915 (峰 9)、1.000 (S 峰)、1.114 (峰 11)、1.188 (峰 12)、1.214 (峰 13)、1.269 (峰 14)、1.422 (峰 15)、1.436 (峰 16)、1.501 (峰 17)、1.506 (峰 18)、1.529 (峰 19)、1.558 (峰 20)、1.581 (峰 21)。15 批小续命汤基准样品各特征峰的相对保留时间都在规定值的 $\pm 10\%$ 之内^[29]，表明质量较稳定。

2.2.10 特征峰量质传递分析 取小续命汤基准样品 (J1) 溶液、单味饮片溶液、阴性样品溶液按“2.2.1”项下方法进样分析，比较色谱峰的相对保留时间和

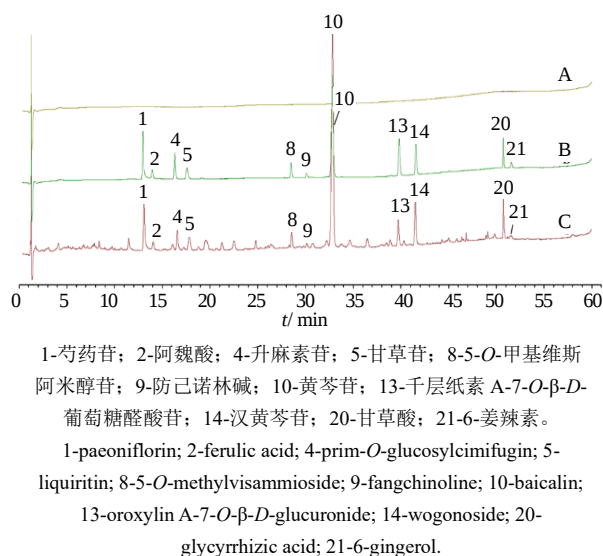


图 2 空白溶剂(A)、混合对照品溶液(B)与小续命汤基准样品(C)的UPLC图

Fig. 2 UPLC of solvent blank(A), mixed reference substances (B) and Xiaoxuming Decoction benchmark sample (C)

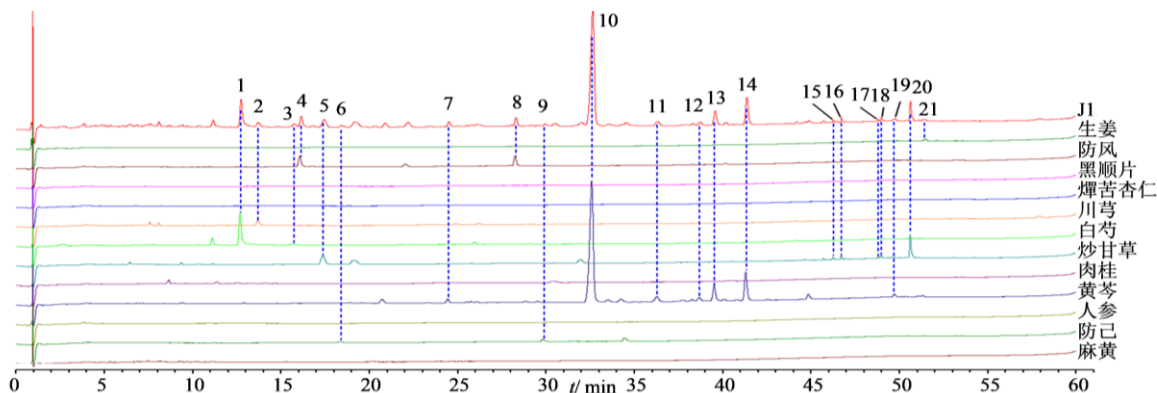


图 3 小续命汤基准样品特征图谱与单味饮片的UPLC色谱图

Fig. 3 Characteristic chromatogram of Xiaoxuming Decoction benchmark samples and UPLC chromatograms of single herbal piece samples

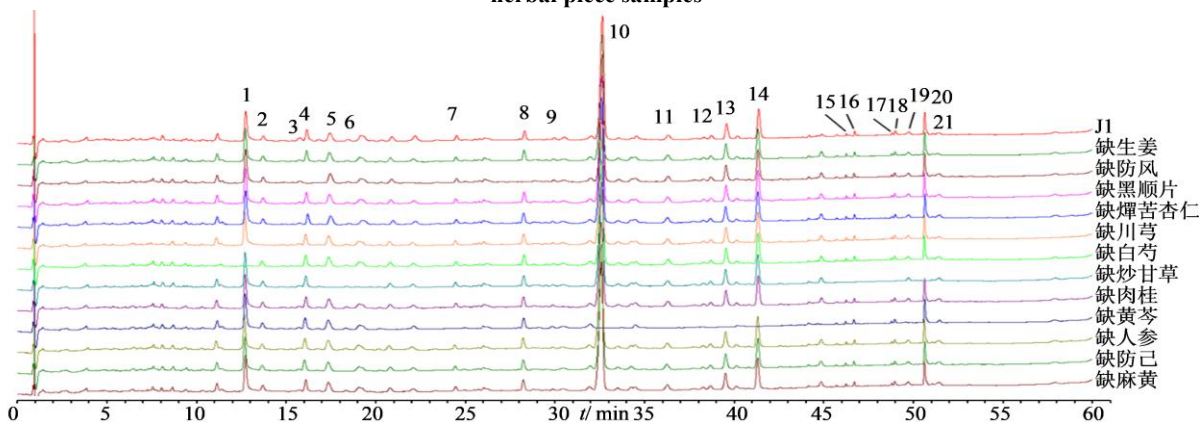


图 4 小续命汤基准样品特征图谱与缺单味药阴性样品的UPLC色谱图

Fig. 4 Characteristic chromatogram of Xiaoxuming Decoction benchmark samples and UPLC chromatogram of negative sample

相对峰面积,对小续命汤基准样品特征图谱中 21 个特征峰的来源药味进行归属。结果表明,其中 7 个峰来源于黄芩(峰 7、10、11、12、13、14、19), 6 个峰来源于炒甘草(峰 5、15、16、17、18、20), 2 个峰来源于防己(峰 6、9), 2 个峰来源于白芍(峰 1、3), 2 个峰来源于防风(峰 4、8), 1 个峰来源于川芎(峰 2), 1 个峰来源于生姜(峰 21), 结果如图 3、4 所示,表明小续命汤处方中大部分药味信息可以传递到基准样品中。J1 溶液与单味饮片溶液中,由于最大吸收波长不一致、色谱共流出等原因未能归属单味药来源的其他色谱峰,后续计划采用液质联用技术对其进行成分解析及归属。

2.3 多成分定量分析及量质传递关系研究

2.3.1 质谱条件 采用电喷雾离子源(ESI),多反应监测模式(MRM)检测,正、负离子同时扫描。雾化气压力 241.325 kPa,辅助气压力 482.650 kPa,气帘气压力 275.800 kPa,碰撞气压力 62.055 kPa,离子源温度 300 °C,24 种指标成分的质谱参数见表 3。

表 3 24 种指标成分的质谱参数信息
Table 3 Mass spectrum parameters of 24 index constituents

序号	指标成分	tr/min	离子模式	母离子 m/z	子离子 m/z	驻留时间/ms	碰撞能/V	入口电压/V	出口电压/V
1	肉桂醛	1.98	+	133.0	91.0	8	32	10	10
2	肉桂酸	1.98	+	149.0	131.0	8	26	10	14
3	苦杏仁苷	2.06	—	501.9	456.0	10	−20	−10	−15
4	升麻素苷	2.15	+	469.2	307.0	8	43	10	10
5	芍药苷	2.23	—	525.0	449.0	10	−20	−10	−15
6	甘草苷	2.32	+	419.0	257.0	8	16	10	14
7	5-O-甲基维斯阿米醇苷	2.35	+	453.0	291.0	8	34	10	18
8	防己诺林碱	2.35	+	609.4	367.2	8	53	10	21
9	阿魏酸	2.44	+	195.0	145.0	8	23	10	10
10	粉防己碱	2.45	+	623.3	381.2	8	57	10	8
11	人参皂苷 Re	2.46	+	969.5	789.6	8	63	10	18
12	人参皂苷 Rg ₁	2.47	+	823.4	643.3	8	52	10	15
13	黄芩苷	2.56	+	447.0	253.0	5	65	10	30
14	苯甲酰新乌头原碱	2.70	+	590.3	540.3	8	49	10	24
15	苯甲酰乌头原碱	2.92	+	604.3	554.3	8	48	10	11
16	苯甲酰次乌头原碱	3.07	+	574.3	542.0	8	47	10	34
17	新乌头碱	3.42	+	632.3	572.3	8	46	10	18
18	次乌头碱	4.19	+	616.3	556.3	8	46	10	20
19	甘草酸铵	4.25	+	823.4	453.4	8	50	10	15
20	6-姜辣素	4.71	+	277.0	177.0	8	13	10	20
21	8-姜酚	5.25	+	305.0	177.0	8	16	10	8
22	6-姜烯酚	5.36	+	277.0	137.0	8	27	10	8
23	麻黄碱	4.56	+	166.0	115.0	5	36	10	14
24	伪麻黄碱	5.00	+	166.0	115.0	5	36	10	14

2.3.2 色谱条件

(1) 色谱条件 I: Waters XBridge Phenyl 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 3.5 μm), 流动相为 0.1% 甲酸水溶液 (A) -0.1% 甲酸乙腈溶液 (B), 梯度洗脱 0~5 min, 4% B; 5.0~5.5 min, 4%~95% B; 5.5~8.0 min, 95% B; 8.0~8.1 min, 95%~5% B; 8.1~10.0 min, 5% B, 体积流量 0.4 mL·min⁻¹, 柱温 35 ℃, 进样量 1 μL, 用于测定麻黄碱、伪麻黄

碱指标成分含量。

(2) 色谱条件 II: Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 2.5 μm), 流动相为 0.1% 甲酸水溶液 (A) -0.1% 甲酸乙腈溶液 (B), 梯度洗脱 0~0.2 min, 5% B; 0.2~1.5 min, 5%~35% B; 1.5~3.0 min, 35%~40% B; 3.0~5.0 min, 40%~95% B; 5.0~7.0 min, 95% B; 7.0~7.1 min, 95%~5% B; 7.1~9.0 min, 5% B, 体积流量 0.4 mL·min⁻¹,

柱温 35 ℃, 进样量 1 μL , 用于测定防己诺林碱、粉防己碱等其余 22 种指标成分含量。

2.3.3 对照品溶液的制备 取盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、防己诺林碱、粉防己碱、人参皂苷 Rg_1 、人参皂苷 Re 、黄芩苷、肉桂醛、肉桂酸、甘草苷、甘草酸铵、芍药苷、阿魏酸、苦杏仁苷、次乌头碱、新乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、6-姜辣素、6-姜烯酚、8-姜酚各适量, 分别精密称定, 加 50% 甲醇水溶液制成质量浓度为 1 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的各对照品母液。分别取各母液适量, 混合后用 50% 甲醇水溶液逐级稀释成系列质量浓度的混合对照品溶液。

2.3.4 小续命汤基准样品溶液的制备 取 J1~J15 10 mg, 精密称定, 分别置于 20 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇水溶液至刻度线处, 摇匀, 25 ℃ 超声 (500 W、40 kHz) 30 min, 放至室温, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得小续命汤基准样品溶液。

2.3.5 单味饮片供试品溶液的制备 分别取麻黄、防己、人参、黄芩、肉桂、炒甘草、白芍、川芎、煨苦杏仁、黑顺片、防风及生姜, 按《中国药典》2020 年版含量测定项下处理方法制得各单味饮片供试品溶液。

2.3.6 专属性考察 取小续命汤基准样品 (J1) 溶液、混合对照品溶液以及空白溶剂, 按“2.3.1”和“2.3.2”项条件进样分析。结果显示 (图 5), 24 种指标成分在混合对照品溶液、J1 样品溶液中保留时间基本一致, 色谱峰峰形良好, 不受处方其他成分和空白溶剂干扰, 表明方法专属性良好。

2.3.7 线性关系考察 取“2.3.3”项下的系列混合对照品溶液, 按“2.3.1”和“2.3.2”项下条件进样分析, 以质量浓度 (X) 和峰面积 (Y) 进行线性回归。以信噪比 (S/N) 为 3 时对应的浓度作为检测限 (LOD), 以信噪比 (S/N) 为 10 时对应的浓度作为定量限 (LOQ)。各指标成分在线性范围内线性关系良好, 见表 4。

2.3.8 加样回收率考察 取已知含量的小续命汤基准样品 (J1) 9 份, 每份 10 mg, 精密称定, 分为 3 组, 每组 3 份, 分别加入基准样品含量 80%、100%、120% 量的各对照品, 按“2.3.4”项方法制备加样基准样品溶液, 再按“2.3.1”和“2.3.2”项条件进样分析, 计算回收率及其 RSD 值。除新乌头碱、8-姜酚外, 其余 22 种指标成分回收率均在药典回收率

限度内, RSD 值均 $<5\%$, 表明这 22 种指标成分回收率符合药典要求, 方法准确度良好。

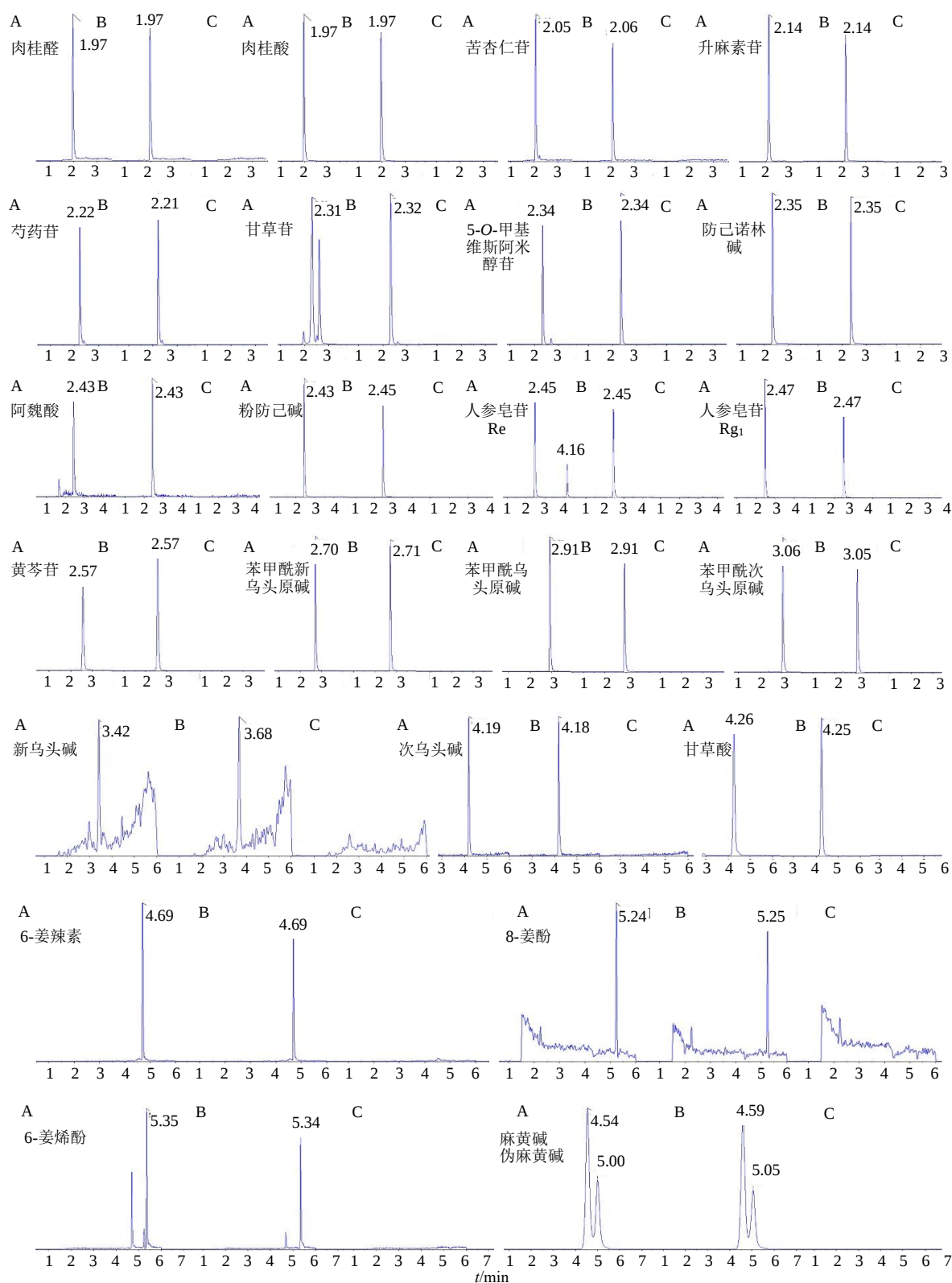
2.3.9 重复性考察 按“2.3.4”项方法平行制备 6 份小续命汤基准样品 (J1) 溶液, 再按“2.3.1”和“2.3.2”项条件进样分析, 计算含量的 RSD 值。结果显示, 除 8-姜酚含量 RSD 为 7.37%, 超出了相应含量下药典重复性 RSD 限度外, 其余 23 种指标成分重复性 RSD 均符合药典要求, 表明方法重复性良好。

2.3.10 中间精密度考察 在不同时间由不同人员按“2.3.4”项方法平行制备 6 份小续命汤基准样品 (J1) 溶液, 再采用不同的仪器按“2.3.1”和“2.3.2”项条件进样分析, 计算同一指标成分的含量 RSD 值。结果显示, 除新乌头碱、6-姜烯酚、8-姜酚外, 其余 21 种指标成分的含量 RSD 均 $<5\%$, 表明方法中间精密度良好。

2.3.11 多指标性成分定量分析 按 2020 年版《中国药典》对各饮片指标性成分进行含量测定, 结果如表 5 所示。按“2.3.1”和“2.3.2”项下条件, 对 15 批小续命汤基准样品溶液中 21 种指标成分进行定量分析, 结果如表 6 所示, 新乌头碱、6-姜烯酚、8-姜酚未能通过方法学考察, 中止含量测定。

测定的 21 种成分可归为生物碱类 (麻黄碱、伪麻黄碱、防己诺林碱、粉防己碱、次乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱)、皂苷类 (人参皂苷 Rg_1 、人参皂苷 Re 、甘草酸)、苯丙素类 (肉桂醛、肉桂酸、阿魏酸)、黄酮类 (黄芩苷、甘草苷)、萜类 (芍药苷)、氰苷类 (苦杏仁苷)、色原酮类 (升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷) 及酚类 (6-姜辣素), 涵盖了小续命汤中报道的大部分成分类型^[18]。从成分类别分析, 小续命汤中黄酮类、生物碱类、萜类成分含量较高, 依次为 22.016、8.107、4.580 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 。从具体单一成分分析, 小续命汤中黄芩苷、苯甲酰次乌头原碱、芍药苷的含量较高, 依次为 19.586、4.639、4.580 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 。从这些指标成分的来源药味分析, 小续命汤中来源于黄芩、炒甘草、黑顺片的成分含量较高, 依次为 19.586、5.763、4.689 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 。本研究揭示了小续命汤基准样品的主要物质基础, 为其质量控制提供了依据。

2.3.12 指标成分量质传递分析 根据公式: 转移率 = (基准样品中实测含量 $\times$ 基准样品质量) / (饮片中实测含量 $\times$ 饮片投料量), 计算小续命汤基准样品指标成分饮片 $\rightarrow$ 基准样品的转移率。



A-小续命汤基准样品溶液; B-混合对照品溶液; C-空白溶剂。

A-Standard sample solution of Xiao Xuming Decoction; B-Mixed reference substance solution; C-Blank solvent.

图 5 24 种指标成分的提取离子流图

Fig. 5 Extracted ion chromatograms of 24 index constituents

表 4 24 种指标成分的线性回归数据、检测限 (LOD) 和定量限 (LOQ)

Table 4 Linear relationships, limits of detection (LOD) and limits of quantitation (LOQ) of 24 index constituents

指标成分	回归方程	R ²	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	LOD/(ng·mL ⁻¹)	LOQ/(ng·mL ⁻¹)
麻黄碱	$Y=8.29 \times 10^5 X+1.19 \times 10^8$	0.991 5	120.000~1.500×10 ³	5.000 0×10 ⁻³	0.016 0
伪麻黄碱	$Y=1.42 \times 10^6 X+3.88 \times 10^7$	0.994 9	80.000~800.000	4.000 0×10 ⁻³	0.0125
防己诺林碱	$Y=1.95 \times 10^5 X-4.07 \times 10^6$	0.995 7	62.500~1.000×10 ³	6.250 0×10 ⁻⁴	2.000 0×10 ⁻³
粉防己碱	$Y=1.98 \times 10^5 X-4.70 \times 10^6$	0.997 9	62.500~1.000×10 ³	5.000 0×10 ⁻⁵	1.600 0×10 ⁻⁴
人参皂苷 Rg ₁	$Y=2.80 \times 10^4 X+4.14 \times 10^5$	0.998 4	40.000~500.000	0.012 5	0.040 0
人参皂苷 Re	$Y=6.51 \times 10^3 X+2.09 \times 10^5$	0.996 9	40.000~500.000	0.015 6	0.050 0
黄芩苷	$Y=4.94 \times 10^3 X+3.78 \times 10^5$	0.999 4	2.000×10 ³ ~3.200×10 ⁴	0.750 0	24.000 0
肉桂醛	$Y=800 X+1.61 \times 10^6$	0.999 5	375.000~3.000×10 ³	24.000 0	75.000 0
肉桂酸	$Y=3.62 \times 10^4 X+1.16 \times 10^7$	0.996 8	375.000~3.000×10 ³	0.188 0	0.600 0
甘草苷	$Y=5.02 \times 10^3 X+8.88 \times 10^5$	0.998 8	480.000~6.000×10 ³	0.750 0	24.000 0
甘草酸	$Y=5.81 \times 10^3 X+2.13 \times 10^5$	0.999 1	480.000~6.000×10 ³	0.240 0	0.750 0
芍药苷	$Y=7.06 \times 10^3 X+2.53 \times 10^5$	0.999 2	750.000~1.200×10 ⁴	0.188 0	0.600 0
阿魏酸	$Y=4.44 \times 10^3 X+3.05 \times 10^3$	0.999 9	25.000~400.000	0.400 0	12.500 0
苦杏仁苷	$Y=3.42 \times 10^3 X+1.62 \times 10^4$	0.999 7	80.000~1.000×10 ³	0.800 0	0.025 0
次乌头碱	$Y=5.87 \times 10^5 X+5.85 \times 10^4$	0.999 9	0.625~10.000	8.000 0×10 ⁻³	0.025 0
新乌头碱	$Y=1.02 \times 10^6 X+6.09 \times 10^3$	0.999 8	0.016~0.200	2.500 0×10 ⁻³	8.000 0×10 ⁻³
苯甲酰乌头原碱	$Y=2.80 \times 10^6 X+714$	0.999 9	0.250~4.000	6.250 0×10 ⁻⁵	2.000 0×10 ⁻⁴
苯甲酰次乌头原碱	$Y=4.05 \times 10^3 X-3.49 \times 10^3$	0.999 8	750.000~1.200×10 ⁴	0.300 0	10.000 0
苯甲酰新乌头原碱	$Y=1.43 \times 10^6 X+4.30 \times 10^5$	0.999 7	8.000~80.000	1.600 0×10 ⁻³	5.000 0×10 ⁻³
升麻素苷	$Y=1.48 \times 10^5 X+9.58 \times 10^5$	0.999 8	125.000~2.000×10 ³	0.100 0	0.312 0
5-O-甲基维斯阿米醇苷	$Y=3.50 \times 10^5 X+4.81 \times 10^6$	0.999 2	80.000~1.000×10 ³	0.062 5	0.200 0
6-姜辣素	$Y=4.78 \times 10^4 X+8.35 \times 10^4$	0.999 5	25.000~400.000	0.125 0	0.400 0
6-姜烯酚	$Y=1.12 \times 10^5 X+8.31 \times 10^4$	0.999 9	8.000~100.000	0.100 0	0.330 0
8-姜酚	$Y=3.54 \times 10^4 X+3.98 \times 10^4$	0.994 2	5.000~80.000	6.250 0×10 ⁻⁴	2.000 0×10 ⁻³

肉桂酸被报道广泛存在于肉桂^[30]、麻黄^[31]、人参^[32]、川芎^[33]中,专属性不强,次乌头碱属于毒性成分,新乌头碱、6-姜烯酚、8-姜酚未能通过方法学考察故以上 5 个成分不纳入量质传递研究。

15 批小续命汤基准样品中,苦杏仁苷的转移率最低,为 4.27%~5.66%,推测原因可能是煎煮过程中苦杏仁苷发生了水解、复方中甘草与苦杏仁配伍降低了苦杏仁苷的溶出^[34]。肉桂醛、6-姜辣素、粉防己碱、防己诺林碱、人参皂苷 Rg₁ 和人参皂苷 Re 的转移率较低,依次为 14.53%~19.87%、16.64%~22.95%、19.16%~27.78%、22.40%~30.71%、19.66%~32.26%、23.15%~33.72%,这 6 种指标成分来源于肉桂、生姜、防己、人参。麻黄碱、伪麻黄碱、黄芩苷、甘草苷、甘草酸、芍药苷、阿魏酸、升麻素苷和 5-O-甲基维斯阿米醇苷的转移率相对较高,依次为 35.04%~55.48%、36.30%~60.44%、48.38%~62.82%、59.61%~91.22%、35.80%~47.53%、

43.56%~58.70%、39.89%~58.10%、44.88%~66.33%、37.88%~59.81%,这 9 种指标成分来源于麻黄、黄芩、甘草、白芍、川芎、防风。单酯型生物碱(包括苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱及苯甲酰新乌头原碱)转移率最高,为 3 760.54%~7 390.92%,值得关注。

3 讨论

3.1 特征图谱方法提升

本研究建立的特征图谱方法,可用于小续命汤基准样品质量控制与评价。在分析效率、特征物质成分群表征能力、与经典名方开发和临床应用的契合程度方面,均有所提升。

张爱军等^[17]建立的 HPLC 指纹图谱,标定了 29 个共有峰,指认了 9 个化合物,其中 21 个特征峰可分别单独归属于 8 味药,但未采用缺味阴性样品进行色谱峰归属的验证,且分析时间长达 170min。本研究利用 UPLC 技术建立的特征图谱方法,在保

表 5 饮片中指标性成分的含量
Table 5 Content of index constituents in decoction pieces

批次	质量分数/(mg·g ⁻¹)									
	麻黄碱	伪麻黄碱	防己诺林碱	粉防己碱	人参皂苷 Rg ₁	人参皂苷 Re	黄芩苷	肉桂醛	甘草苷	甘草酸
J1	11.412	3.715	5.894	10.115	2.931	3.200	132.245	32.797	12.194	29.869
J2	11.412	3.715	9.216	13.921	2.810	2.508	132.245	34.013	12.810	31.024
J3	9.503	3.488	16.230	16.152	2.910	4.115	128.304	37.996	13.288	32.253
J4	12.396	3.037	16.230	16.152	2.931	3.200	128.304	32.797	12.579	30.025
J5	12.396	3.037	8.000	20.978	3.782	2.422	136.312	32.251	12.810	31.024
J6	11.728	4.213	8.000	20.978	3.782	2.422	136.312	33.241	13.104	30.979
J7	11.728	4.213	8.957	10.210	3.096	2.822	128.106	32.797	13.104	30.979
J8	12.396	3.037	8.000	20.978	2.910	4.115	140.890	37.996	13.104	30.979
J9	9.503	3.488	5.894	10.115	2.910	4.115	128.106	37.996	12.810	31.024
J10	11.486	3.824	8.957	10.210	2.810	2.508	136.312	32.251	12.194	29.869
J11	11.486	3.824	8.957	10.210	2.931	3.200	132.245	34.013	13.288	32.253
J12	11.486	3.824	9.216	13.921	3.096	2.822	128.304	32.251	13.288	32.253
J13	11.412	3.715	5.894	10.115	2.810	2.508	128.106	34.013	12.194	29.869
J14	11.728	4.213	16.230	16.152	3.096	2.822	140.890	33.241	12.579	30.025
J15	9.503	3.488	9.216	13.921	3.782	2.422	140.890	33.241	12.579	30.025
均值	11.305	3.655	9.659	14.275	3.106	3.013	133.171	34.060	12.795	30.830

批次	质量分数/(mg·g ⁻¹)									
	芍药苷	阿魏酸	苦杏仁苷	次乌头碱	苯甲酰乌头原碱	苯甲酰次乌头原碱	苯甲酰新乌头原碱	升麻素苷	5-O-甲基维斯阿米醇苷	6-姜辣素
J1	33.158	1.684	47.864	0.013	0.050	0.046	0.194	3.594	2.386	0.850
J2	34.230	1.795	57.120	0.018	0.048	0.028	0.181	3.703	2.410	0.916
J3	32.857	1.704	51.782	0.010	0.051	0.039	0.163	3.712	2.423	0.754
J4	32.769	1.692	47.864	0.013	0.050	0.046	0.194	3.594	2.386	0.754
J5	34.003	1.692	46.204	0.018	0.048	0.028	0.181	3.712	2.423	0.667
J6	33.158	1.684	46.045	0.008	0.104	0.072	0.138	3.703	2.410	0.853
J7	34.230	1.913	51.782	0.013	0.050	0.046	0.194	3.720	2.384	0.853
J8	33.158	1.704	46.045	0.010	0.051	0.039	0.163	3.400	2.802	0.667
J9	32.769	1.913	46.045	0.018	0.048	0.028	0.181	3.703	2.410	0.850
J10	34.003	1.913	57.120	0.008	0.104	0.072	0.138	3.720	2.384	0.916
J11	32.857	1.692	47.864	0.008	0.104	0.072	0.138	3.400	2.802	0.853
J12	34.003	1.795	51.782	0.042	0.057	0.040	0.252	3.720	2.384	0.667
J13	34.230	1.684	46.204	0.042	0.057	0.040	0.252	3.594	2.386	0.916
J14	32.857	1.704	46.204	0.042	0.057	0.040	0.252	3.400	2.802	0.850
J15	32.769	1.795	57.120	0.010	0.051	0.039	0.163	3.712	2.423	0.754
均值	33.403	1.758	49.803	0.018	0.062	0.045	0.186	3.626	2.481	0.808

证特征峰数量的同时，将分析时间缩短至 60 min，极大提高了分析效率，本研究新指出川芎中的阿魏酸、黄芩中的汉黄芩苷和千层纸素 A-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷、甘草中的甘草酸都具有抗脑缺血损伤活性^[21-23]，进一步丰富了对小续命汤特征物质成分群

的表征。尽管本研究在成分归属上未涉及麻黄和附子，且未指出盐酸伪麻黄碱和粉防己碱，但本研究严格按《关键信息表》^[1]规范开展，选用临床应用更广泛的黑顺片入药^[35]，使得建立的 UPLC 特征图谱方法更适用于经典名方小续命汤开发过程中的质量研究。

痛效果也更显著^[37], 这可能导致使用不同炮制品的小续命汤在化学成分和临床疗效上存在明显差异。田真真等^[18]建立的 HPLC 指纹图谱虽有 23 个共有峰, 指认 10 个化合物, 但未涉及甘草苷和防己、川芎成分。与之相比, 本研究所建 UPLC 特征图谱方

法指认了甘草苷、防己中的防己诺林碱^[38]和川芎中的阿魏酸^[39]。甘草苷^[40]能明显减轻脑缺血再灌注损伤模型小鼠的脑组织病理学改变,通过降低髓过氧化物酶活性及细胞间黏附因子-1 表达,发挥抗脑缺血再灌注炎性损伤活性。防己诺林碱是小续命汤有效成分组的入血成分和入脑成分^[41]。阿魏酸能明显减少脑梗死体积,通过抑制脑缺血诱导的兴奋性毒性、炎症反应和细胞凋亡,治疗急性缺血性脑卒中^[21]。这些成分的加入,使特征图谱能够更全面地覆盖生物碱类、苯丙素类等多元化学组分,深入揭示了复方多靶点协同作用的物质基础,显著提升了化学表征能力。

小续命汤化学成分多样,各成分的结构差异化导致各自吸收波长和响应的差异化,煎煮用水量大,且部分成分易随煎煮时间的延长分解或挥发,较难实现在一张图谱上同时反映所有药味信息。虽然麻黄、人参、肉桂、煇苦杏仁、黑顺片未指出特征峰,但“2.3”项含量测定时体现了全方中这 5 味药的存在情况,后续研究将聚焦于这些药味的特征成分,以期小续命汤基准样品构建完整的特征图谱,并建立科学的质量体系。

3.2 定量指标成分的选择

小续命汤的 12 味药都是该方的重要组成部分,理想条件下,每味药应至少筛选 1 种含量稳定、能精准反映单味药及复方质量,且与复方制剂有效性和安全性密切相关的指标成分进行含量测定^[28]。基于该原则和《中国药典》2020 年版对于相关药味的含量测定规定,本研究初步挑选出 24 种指标成分开展含量测定研究。然而,实验中无法检测到乌头碱,且新乌头碱、6-姜烯酚、8-姜酚未能通过方法学考察。最终确定以小续命汤基准样品中的 21 种成分作为指标进行含量测定。所选的 21 种成分覆盖了小续命汤全部 12 味药,既可以体现各药味和小续命汤整体的质量情况,又与各单味药的药理活性紧密关联,同时在单味药及小续命汤中具有稳定的含量,能较为全面、有效地反映小续命汤的质量水平。

3.3 含量波动及控制标准

本研究首次实现对覆盖全方 12 药味的 21 种指标成分进行定量分析。15 批小续命汤基准样品的麻黄碱、伪麻黄碱、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、黄芩苷、肉桂醛、肉桂酸、甘草苷、甘草酸、芍药苷、阿魏酸、苦杏仁苷、单酯型生物碱(苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱及苯甲酰新乌头原碱)、升麻

素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷及 6-姜辣素的含量都在均值 $\pm 30\%$ 范围内^[42]。基于此,建议将实测范围作为这 18 种成分在小续命汤基准样品的含量控制标准。

值得注意的是,防己诺林碱有 6 批、粉防己碱有 4 批超出上述范围,波动较为明显。分析原因,可能与所用的防己饮片内在含量差异^[43]以及二者水溶性差^[44]有关。溯源分析发现,防己诺林碱、粉防己碱含量异常的基准样品批次与所用防己饮片质量存在相关性。小续命汤基准样品 J1、J9、J13 的防己诺林碱含量低于均值 $\pm 30\%$ 范围,所用防己饮片(批号 24012201)的防己诺林碱含量也低于该范围;小续命汤基准样品 J3、J4、J14 的防己诺林碱含量高于均值 $\pm 30\%$ 的范围,所用防己饮片(批号 24012204)的防己诺林碱含量也高于该范围。小续命汤基准样品 J9、J10 的粉防己碱含量低于均值 $\pm 30\%$ 的范围,所用防己饮片(批号 24012201、24012203)的防己诺林碱含量较低,小续命汤基准样品 J5、J6 的粉防己碱含量高于均值 $\pm 30\%$ 的范围,所用防己饮片(批号 24012205)的防己诺林碱含量也高于该范围。由此推测,可能是防己饮片含量直接影响了基准样品含量,导致了这两种指标成分含量超出范围。此外,防己诺林碱与粉防己碱的水溶性差,水煎煮的提取工艺可能加剧了基准样品的含量波动。吕翠平等^[45]发现这两种防己生物碱不易煎出。在小续命汤基准样品制备过程中,残留防己诺林碱与粉防己碱的防己饮片细粉一部分可能会随挤渣操作进入汤液,致使这两种防己生物碱在基准样品中分布不够均匀,成为防己诺林碱和粉防己碱含量波动性较大的潜在因素。

综合以上分析,参考文献报道^[46],建议将防己诺林碱($0.477 \sim 0.886 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$)、粉防己碱($0.606 \sim 1.126 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$)各自均值的 $\pm 30\%$ 作为小续命汤基准样品的含量控制标准。后续研究中,建议将投料防己饮片的防己诺林碱含量控制在 $6.762 \sim 12.557 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,粉防己碱含量控制在 $9.993 \sim 18.558 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,以便基准样品中防己诺林碱和粉防己碱的含量能稳定在均值 $\pm 30\%$ 范围内。同时,目前所用防己饮片均产自江西省,后续应进一步缩小产地范围,严格控制产地一致性,或优先选择含量差异小的产地,以确保产品质量的稳定性。

基准样品承载着古代经典名方的有效性和安全性。小续命汤处方中的黑顺片含剧毒成分双酯型

生物碱,需限制该类成分的含量上限,以确保基准样品的安全性。根据处方黑顺片用量为 15.00 g,结合《中国药典》2020 年版要求,附子双酯型生物碱以新乌头碱、次乌头碱和乌头碱的总量计,不得过 0.020%^[47],可折算出小续命汤基准样品所含双酯型生物碱理论限度应不得过 0.006%。实验结果显示,15 批小续命汤基准样品中,次乌头碱含量为 0.001~0.008 mg·g⁻¹,新乌头碱虽未通过方法学考察,但根据线性回归方程可计算出其含量低于十万分之一,乌头碱含量极低无法被检测到,三者总含量远低于药典规定的限量值,表明小续命汤安全性良好。但临床用药时,仍应注意遵循附子类药物的用量及用法规范,并建议患者定期检查肝、肾功能。

3.4 单酯型生物碱转移率波动

在对小续命汤基准样品的指标成分量质传递研究中发现,单酯型生物碱转移率高达 3 760.54%~7 390.92%,推测原因主要包括以下几个方面:首先,单酯型生物碱具有较强的稳定性,不易分解。研究表明,6 种乌头单、双酯型生物碱的热稳定性顺序依次为苯甲酰次乌头原碱>苯甲酰新乌头原碱>苯甲酰乌头原碱>次乌头碱>新乌头碱>乌头碱^[48]。黑顺片中热稳定性较差的双酯型生物碱与水加热过程中,极易转化成稳定性强的单酯型生物碱。匡海学^[44]研究指出乌头碱在 100 °C 水解成为苯甲酰乌头原碱,在 160~170 °C 水解成为乌头原碱,这充分说明单酯型生物碱对水解温度要求较高,在常规煎煮过程中不易发生进一步水解。其次,除双酯型生物碱外,黑顺片中丰富的脂类生物碱也是单酯型生物碱的转化来源之一^[49]。林佳娣等^[50]在黑顺片中发现了 12 种以乌头碱、次乌头碱、新乌头碱为骨架的脂类生物碱,Liang 等^[51]也从附子中鉴定出 148 种脂类生物碱。此外,附子与人参^[52]、白芍^[53]、甘草^[53-55]、干姜^[54-56]等配伍,可增加乌头类生物碱的溶出率。陈泽炎^[55]研究证明,甘草酸能促进双酯型生物碱分解生成单酯型生物碱,并明显抑制单酯型生物碱的分解作用。另外,饮片粉碎的前处理方式^[57]和长时间煎煮的制备方法^[55],有利于小续命汤中单酯型生物碱的溶出,以及其他具有相同骨架成分的溶出并转化生成相应的单酯型生物碱。

本研究首次对小续命汤基准样品的量质传递规律进行探索。研究发现,除单酯型生物碱有 2 批次的饮片→基准样品转移率超出均值±30%范围外,其余 16 种指标成分转移率都处于均值±30%

范围内^[42]。通过进一步对比发现,转移率超出范围的 2 批小续命汤基准样品使用的黑顺片产地不同,J3 所用黑顺片产自云南,单酯型生物碱含量为 0.253 mg·g⁻¹;J13 所用黑顺片产自四川江油,单酯型生物碱含量为 0.349 mg·g⁻¹,故推测造成各单酯型生物碱转移率高和部分数据离散的原因可能与不同批次黑顺片的产地、含量、加工炮制参数不同有关^[58]。此外,在煎煮过程中单酯型生物碱与其他药味和成分可能发生反应,导致不同程度的损失差异。因此,在小续命汤的生产制备过程中,应着重关注黑顺片中 3 种单酯型生物碱的动态变化,严格固定投料饮片的产地、加工炮制参数和含量范围^[59],以确保产品批间质量的一致性。

特征图谱/指纹图谱结合多指标成分含量测定是中药复方制剂质量控制的有效方法。本研究成功建立了小续命汤基准样品特征图谱及 21 种指标成分含量测定方法,并对 15 批小续命汤基准样品的特征图谱、指标成分含量及量质传递进行了研究,研究成果为小续命汤基准样品质量标准的建立提供了切实可行的方法和科学的参考依据,同时也为经典名方小续命汤的开发利用奠定了基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家中医药管理局,国家药品监督管理局. 关于发布《古代经典名方关键信息表(25 首方剂)》的通知[EB/OL]. (2022-09-16) [2024-12-27]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2022-09-27/27803.html>.
National Administration of Traditional Chinese Medicine, National Medical Products Administration. Notice on the release of the Key Information Table of Ancient Famous Classical Formulas (25 Formulas) [EB/OL]. (2022-09-16) [2024-12-27]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2022-09-27/27803.html>.
- [2] 孙思邈. 备急千金要方: 三十卷 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1955.
Sun S M. *Essential Recipes for Emergent Use Worth a Thousand Gold: Thirty Volumes* [M]. Beijing: People's Medical Press, 1955.
- [3] 王焘. 外台秘要 [M]. 影印本. 北京: 人民卫生出版社, 1955.
Wang T. *Arcane Essentials from the Imperial Library* [M]. Beijing: People's Medical Press, 1955.
- [4] Liu N N, Liu C D, Yang Y J, et al. Xiao-Xu-Ming

- Decoction prevented hemorrhagic transformation induced by acute hyperglycemia through inhibiting AGE-RAGE-mediated neuroinflammation [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105650.
- [5] 王漫漫, 兰瑞, 张勇, 等. 小续命汤对 OGD/R 诱导 HT22 细胞损伤后突触可塑性的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(1): 126-133.
- Wang M M, Lan R, Zhang Y, et al. Effect of Xiaoxuming Decoction on OGD/R-induced synaptic plasticity in HT22 cells [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2024, 40(1): 126-133.
- [6] 王月华, 贺晓丽, 杨海光, 等. 小续命汤有效成分组对局灶性脑缺血大鼠的作用 [J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(3): 194-198.
- Wang Y H, He X L, Yang H G, et al. Effects of the effective components group of Xiaoxuming Decoction on MCAO rats [J]. *Chin Pharm J*, 2012, 47(3): 194-198.
- [7] 路畅, 杜肖, 贺晓丽, 等. 小续命汤有效成分组对局灶性脑缺血/再灌注大鼠恢复早期的神经保护作用研究 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(7): 938-944.
- Lu C, Du X, He X L, et al. Neuroprotective effect of active components of Xiaoxuming Decoction on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats during early recovery period [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2016, 32(7): 938-944.
- [8] 张佟, 卢继辉, 戴子琦, 等. 基于网络药理学和实验研究小续命汤治疗中风的药效物质及作用机制 [J]. *世界中医药*, 2024, 19(15): 2213-2221.
- Zhang T, Lu J H, Dai Z Q, et al. Pharmacodynamic substances and mechanism of Xiaoxuming Decoction in the treatment of stroke based on network pharmacology and experimental verification [J]. *World Chin Med*, 2024, 19(15): 2213-2221.
- [9] Lan R, Zhang Y, Xiang J, et al. Xiao-Xu-Ming Decoction preserves mitochondrial integrity and reduces apoptosis after focal cerebral ischemia and reperfusion via the mitochondrial p53 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1): 307-316.
- [10] Lan R, Zhang Y, Wu T, et al. Xiao-Xu-Ming Decoction reduced mitophagy activation and improved mitochondrial function in cerebral ischemia and reperfusion injury [J]. *Behav Neurol*, 2018, 2018: 4147502.
- [11] 陈茜睿, 胡亚, 杨志宏. 小续命汤的物质基础、药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(9): 214-220.
- Chen X R, Hu Y, Yang Z H. Research progress in material basis, pharmacological effect and clinical application of Xiao Xumingtang [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2017, 23(9): 214-220.
- [12] 曾瑾, 杨雨婷, 王梦雷, 等. 经典名方小续命汤的历史沿革及临床应用考证 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(6): 182-191.
- Zeng J, Yang Y T, Wang M L, et al. Historical evolution and clinical application of classical prescription Xiao Xumingtang [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(6): 182-191.
- [13] 张海燕, 肖洪波, 朱庆军, 等. 小续命汤联合针刺治疗周围性面神经麻痹急性期风寒袭络证的随机对照研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(6): 873-879.
- Zhang H Y, Xiao H B, Zhu Q J, et al. Randomized controlled study of Xiaoxuming Tang with acupuncture on acute peripheral facial paralysis with syndrome of wind cold attacking collaterals [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2021, 32(6): 873-879.
- [14] 李忠红, 倪坤仪, 杜冠华. 中药复方小续命汤抗阿尔茨海默病有效成分组中 6 种有效成分的同时测定 [J]. *色谱*, 2007, 25(1): 80-83.
- Li Z H, Ni K Y, Du G H. Simultaneous analysis of six effective components in the anti-alzheimer's disease effective component group of Xiao-Xu-Ming Decoction [J]. *Chin J Chromatogr*, 2007, 25(1): 80-83.
- [15] 陈茜睿, 杨志宏. 基于 UPLC/Q-TOF-MSE 分析小续命汤有效成分组的化学成分 [J]. *中国现代中药*, 2017, 19(8): 1111-1116.
- Chen X R, Yang Z H. UPLC/Q-TOF-MS^E based analysis of chemical composition of AF-Xiao-Xu-Ming Decoction [J]. *Mod Chin Med*, 2017, 19(8): 1111-1116.
- [16] 王月华, 秦海林, 贺晓丽, 等. 中药复方小续命汤组分活性评价及抗脑缺血有效成分组制备 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(15): 2140-2144.
- Wang Y H, Qin H L, He X L, et al. Activity evaluation of components and preparation of effective components group of Xiaoxuming Decoction for anti-cerebral ischemic [J]. *China J Chin Mater Med*, 2011, 36(15): 2140-2144.
- [17] 张爱军, 代珊, 李帅, 等. 一种小续命汤基准样品的指纹图谱的测定方法: CN113884595B [P]. 2023-05-09.
- Zhang A J, Dai S, Li S, et al. A method for determining fingerprint of benchmark samples of Xiaoxuming Tang: CN113884595B [P]. 2023-05-09.
- [18] 田真真, 张紫薇, 孙建慧, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 的小续命汤基准样品化学成分及指纹图谱分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(17): 164-171.
- Tian Z Z, Zhang Z W, Sun J H, et al. Analysis of chemical composition and fingerprint of reference sample of Xiao Xumingtang based on UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(17): 164-171.
- [19] 代珊, 李帅, 张爱军, 等. 基于基准关联度和 AHP-熵权法综合评价经典名方小续命汤古今提取工艺 [J].

- 中草药, 2022, 53(3): 726-734.
- Dai S, Li S, Zhang A J, et al. Comprehensive evaluation of ancient and modern extraction process of classic prescription Xiaoxuming Decoction based on standard relation and analytic hierarchy process combined with entropy method [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(3): 726-734.
- [20] 俞茹云, 过忆, 林莉莉. NF- κ B 通路及川芎提取物抗脑缺血作用相关性研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(1): 74-77.
- Yu R Y, Guo Y, Lin L L. Protective effects of *Ligusticum wallichii* extract on cerebral ischemia and the correlation study with NF- κ B pathway [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2017, 33(1): 74-77.
- [21] Wang J S, Tang M Q, Xie X Z, et al. Efficacy of ferulic acid in the treatment of acute ischemic stroke injury in rats: A systematic review and meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1278036.
- [22] Xu D, Zhang L, Meng H H, et al. Exploring the anti-ischemic stroke potential of wogonoside: Insights from Nrf2/Sirt3 signaling pathway and UPLC-TripleTOF-MS/MS-based metabolomics [J]. J Pharm Biomed Anal, 2024, 246: 116206.
- [23] 曹娅琪, 陈敏, 田雅兰. 甘草酸通过抑制 NLRP1 依赖性神经元焦亡对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2024, 32(10): 630-636.
- Cao Y Q, Chen M, Tian Y L. The neuroprotective effect of Glycyrrhizin on cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting NLRP1-dependent neuronal pyroptosis [J]. J Brain Nerv Dis, 2024, 32(10): 630-636.
- [24] 刘艳梅, 黄小丹, 彭致铖, 等. 经典名方桃核承气汤的 UPLC 指纹图谱及多指标成分含量测定研究 [J]. 中草药, 2024, 55(11): 3689-3704.
- Liu Y M, Huang X D, Peng Z C, et al. UPLC fingerprint and multi-index component content determination of classical herbal prescription Taohe Chengqi Decoction [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(11): 3689-3704.
- [25] 吴婉芬, 郑文烈, 池玉梅, 等. 经典名方温胆汤基准样品标志成分群质量评价体系构建 [J]. 中草药, 2024, 55(8): 2553-2560.
- Wu W F, Zheng W L, Chi Y M, et al. Quality evaluation of indicative component group of classic prescription Wendan Decoction [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(8): 2553-2560.
- [26] 周爱鲜, 廖正根, 勒孚仕, 等. 基于指纹图谱与多指标成分定量结合化学模式识别分析的小儿热速清颗粒质量评价研究 [J]. 药物分析杂志, 2024, 44(6): 1062-1073.
- Zhou A X, Liao Z G, Le F S, et al. Quality evaluation of Xiaoe Resuqing granules based on fingerprint and quantitative analysis of multi-index components combined with chemical pattern recognition analysis [J]. Chin J Pharm Anal, 2024, 44(6): 1062-1073.
- [27] Ding M, Cheng H, Li X, et al. Phytochemistry, quality control and biosynthesis in ginseng research from 2021 to 2023: A state-of-the-art review concerning advances and challenges [J]. Chin Herb Med. 2024, 16(4): 505-520.
- [28] 黄熙凯. “小续命汤”标准汤剂质量标准及附子古法“煅灰炮”加工工艺研究 [D]. 北京: 北京大学, 2021.
- Huang X K. Quality standard of Xiaoxuming Decoction and Tanghuipao-processed Fuzi research [D]. Beijing: Peking University, 2021.
- [29] 国家药品监督管理局药品评审中心. 关于发布《中药制剂特征图谱研究技术指导原则 (试行)》《中药制剂稳定性研究技术指导原则 (试行)》的通告 (2024 年第 16 号) [EB/OL]. (2024-02-20) [2024-12-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f50ffd1d68ad44994172d505aa0076e4>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice on the release of Technical Guidelines for the Study of Characteristic Chromatogram of Traditional Chinese Medicine Preparations (Trial) and Technical Guidelines for the Study of Stability of Traditional Chinese Medicine Preparations (Trial) (No. 16 of 2024) [EB/OL]. (2024-02-20) [2024-12-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f50ffd1d68ad44994172d505aa0076e4>.
- [30] 梅菊, 吴涛, 李强, 等. 不同产地肉桂质量及炮制过程成分变化研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(3): 377-387, 399.
- Mei J, Wu T, Li Q, et al. Study on the quality of Cinnamomi Cortex from different origins and the changes of components in the processing process [J]. Nat Prod Res Dev, 2024, 36(3): 377-387, 399.
- [31] Cao Y M, Zhou N, Liu T, et al. Comparative pharmacokinetic studies of *Ephedra herba* in common cold and nephrotic syndrome rat models [J]. J Sep Sci, 2023, 46(9): 2200895.
- [32] 徐艳阳, 赵玉娟, 高峰, 等. 高效液相色谱法分析中国人参不同部位中多酚类化合物 [J]. 食品科学, 2021, 42(4): 240-246.
- Xu Y Y, Zhao Y J, Gao F, et al. Analysis of polyphenol compounds in different parts of ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) produced in China by HPLC [J]. Food Sci, 2021, 42(4): 240-246.
- [33] 裴科, 宁燕, 蔡皓, 等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS

- 和整合网络药理学的川芎酒制后增强抗脑缺血损伤作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 164-173.
- Pei K, Ning Y, Cai H, et al. Mechanism analysis of strengthening anti-cerebral ischemia injury of Chuanxiong Rhizoma processed with wine based on UHPLC-Q-Orbitrap HRMS and integrated network pharmacology [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(12): 164-173.
- [34] 陈霞, 李计萍. 苦杏仁及其制剂的质量控制体系探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 200-205.
- Chen X, Li J P. Discussion on quality control of *Armeniacae Semen Amarum* and its preparations [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(19): 200-205.
- [35] 蓝鲜艳, 周畅均, 毛敏, 等. 附子不同炮制品的相关差异及临床合理选用探讨 [J]. 中成药, 2021, 43(4): 994-997.
- Lan X Y, Zhou C D, Mao M, et al. Correlation differences between different processed products of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and its clinical rational selection [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(4): 994-997.
- [36] 匡青芬, 侯大斌, 孙鸿, 等. 附子无胆炮制品的生物碱与可溶性多糖含量检定 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(4): 850-852.
- Kuang Q F, Hou D B, Sun H, et al. Verification on the content of alkaloids and soluble polysaccharides in processed products of *Aconiti Lateralis Radix* (Fuji) without brine [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2014, 25(4): 850-852.
- [37] 邵峰, 李赛雷, 刘荣华, 等. 附子不同炮制品镇痛抗炎作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2329-2330.
- Shao F, Li S L, Liu R H, et al. Analgesic and Anti-inflammatory effects of different processed products of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2011, 22(10): 2329-2330.
- [38] 李忠红, 樊夏雷, 蔡美明, 等. 小续命汤有效成分组中防己诺林碱和粉防己碱在大鼠体内药动学研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(23): 3110-3113.
- Li Z H, Fan X L, Cai M M, et al. Pharmacokinetics of fangchinoline and tetrandrine in rats [J]. China J Chin Mater Med, 2009, 34(23): 3110-3113.
- [39] 陈玲, 吴情梅, 王金兰, 等. 两种工艺川芎饮片化学成分及其药效学对比研究 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6): 120-124.
- Chen L, Wu Q M, Wang J L, et al. Comparative study on chemical constituents and pharmacodynamics of Chuanxiong Rhizoma pieces prepared by two processes [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2020, 36(6): 120-124.
- [40] 孙雅焯, 刘婷, 戴雪伶, 等. 甘草苷抗脑缺血再灌注炎性损伤研究 [J]. 食品科学, 2010, 31(23): 353-355.
- Sun Y X, Liu T, Dai X L, et al. Protective effect of liquiritin against cerebral ischemia/reperfusion inflammatory injury in mice [J]. Food Sci, 2010, 31(23): 353-355.
- [41] 罗晓雅. 小续命汤在急性脑缺血再灌注大鼠体内的物质基础研究及对肠道菌群结构特征的影响 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- Luo X Y. Study on the material basis of Xiaoxuming Decoction in acute cerebral ischemia-reperfusion rats and its impact on the structural characteristics of intestinal flora [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2019.
- [42] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(试行)》的通告(2021 年第 36 号) [EB/OL]. (2021-08-31) [2025-02-07]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1c18dd163e7c9221786e5469889367d0>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice on Promulgations of Technical Guidelines for Pharmaceutical Research of TCM Compound Preparations Managed According to the Catalogue of Ancient Classic and Famous Prescriptions (Trial) (No. 36 of 2021) [EB/OL]. (2021-08-31) [2025-02-07]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1c18dd163e7c9221786e5469889367d0>.
- [43] 郝单丽, 谢冉, 岳巧欣, 等. 防己饮片标准汤剂质量标准研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 140-144, 274.
- Hao D L, Xie R, Yue Q X, et al. Quality evaluation of standard decoction of Fangji (*Stephaniae tetrandrae*) [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(11): 140-144, 274.
- [44] 匡海学, 冯卫生. 中药化学 [M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 212-215.
- Kuang H X, Feng W S. *Chinese Medicine Chemistry* [M]. 4th Ed. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2021: 212-215.
- [45] 吕翠平, 郭亚健, 张莹. 防己黄芪汤水煎液中二种防己生物碱煎出量测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12): 30-31.
- Lyu C P, Guo Y J, Zhang Y. Determination of two kinds of *Stephanium Tetrandra* alkaloids in Fangji Huangqi Decoction [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2006, 12(12): 30-31.
- [46] 王龙, 闫子轩, 杨应莲, 等. 半夏厚朴汤基准样品量值传递研究 [J]. 分析测试学报, 2024, 43(11): 1774-1783.
- Wang L, Yan Z X, Yang Y L, et al. A study on quantitative transmitting of benchmark samples of Banxia Houpo Decoction [J]. J Instrum Anal, 2024, 43(11): 1774-1783.
- [47] 中国药典 [S]. 一部. 2020.

- Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [48] 龚又明, 邓广海, 郑显辉, 等. 生附子煎煮过程中生物碱含量变化及水解机理 [J]. 中国药业, 2017, 26(4): 9-15.
- Gong Y M, Deng G H, Zheng X H, et al. Study on the content of alkaloid and the raw of hydrolysis of *Radix Aconite Lateralis* during decocting process [J]. China Pharm, 2017, 26(4): 9-15.
- [49] 辛杨, 刘志强, 盛伟, 等. 草乌中脂类生物碱在高温高压条件下的分解反应 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(17): 2212-2216.
- Xin Y, Liu Z Q, Sheng W, et al. Decomposition reaction of lipo-alkaloids in Kusnezoff Monkshood root under high temperature and pressure [J]. China J Chin Mater Med, 2009, 34(17): 2212-2216.
- [50] 林佳娣, 闫静, 许庆轩. 制附子中脂类生物碱快速提取及化学性质研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5148-5152.
- Lin J D, Yan J, Xu Q X. Study of rapid extraction and chemical properties of lipo-alkaloids from processed *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(10): 5148-5152.
- [51] Liang Y, Wu J L, Leung E L, et al. Identification of oxygenated fatty acid as a side chain of lipo-alkaloids in *Aconitum carmichaelii* by UHPLC-Q-TOF-MS and a database [J]. Molecules, 2016, 21(4): 437.
- [52] 马增春, 周思思, 梁乾德, 等. 基于 UPLC-TOF/MS 分析人参附子配伍减毒的物质基础 [J]. 药学学报, 2011, 46(12): 1488-1492.
- Ma Z C, Zhou S S, Liang Q D, et al. UPLC-TOF/MS based chemical profiling approach to evaluate toxicity-attenuated chemical composition in combination of ginseng and *Radix Aconiti Praeparata* [J]. Acta Pharm Sin, 2011, 46(12): 1488-1492.
- [53] 党娟丽, 郭东艳, 韦焕丽, 等. 不同配伍对芍药甘草附子汤中苯甲酰类乌头碱含量变化的影响 [J]. 中南药学, 2017, 15(9): 1197-1200.
- Dang J L, Guo D Y, Wei H L, et al. Effect of different compatibilities on the content of benzoyl aconitine in peony and licorice aconite decoction [J]. Cent South Pharm, 2017, 15(9): 1197-1200.
- [54] 蒋燕萍, 彭伟, 曹丽梅, 等. 配伍前后四逆汤中酯型生物碱的变化规律 [J]. 华西药学杂志, 2016, 31(5): 483-486.
- Jiang Y P, Peng W, Cao L M, et al. The changing rules of ester alkaloids in Sini decoction before and after compatibilities [J]. West China J Pharm Sci, 2016, 31(5): 483-486.
- [55] 陈泽炎. 基于实时直接质谱的附子-甘草配伍煎煮减毒增效机理研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2022.
- Chen Z Y. Attenuation and synergism mechanism of compatibility decoction of Fuzi-Gancao based on real-time direct mass spectrometry [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2022.
- [56] 彭稳稳, 刘莎莎, 王亚, 等. 附子与干姜配伍前后对附子中 4 种乌头类生物碱成分含量的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(4): 258-261.
- Peng W W, Liu S S, Wang Y, et al. Effect of compatibility of *Radix Aconiti Lateralis Praeparata* and *Zingiber officinale* Bosc on the contents of four *Aconitum* alkaloids [J]. Chin Pharm J, 2013, 48(4): 258-261.
- [57] 朱国雪, 张超, 肖志伟, 等. 四逆汤煮散工艺研究 [J]. 中草药, 2015, 46(10): 1470-1476.
- Zhu G X, Zhang C, Xiao Z W, et al. Research on preparation technology for Sini Boiling Powder [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2015, 46(10): 1470-1476.
- [58] 王雪颖, 刘臻茵, 王俊帅, 等. 经典名方真武汤中附子的生物碱含量测定及限度检查 [J]. 中国现代中药, 2024, 26(9): 1578-1585.
- Wang X Y, Liu Z Y, Wang J S, et al. Determination of alkaloid content and limit check of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* in classic formula Zhenwu Decoction [J]. Mod Chin Med, 2024, 26(9): 1578-1585.
- [59] 田瀚举, 张维方, 贾豪, 等. 经典名方一贯煎汤剂指标成分含量测定及量值传递分析 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 113-118.
- Tian H J, Zhang W F, Jia H, et al. Determination of index components and analysis of quantity transfer in Yiguanjian Decoction [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(1): 113-118.

[责任编辑 孙英杰]