

芪参益气滴丸及其挥发性成分降香油的 GC 指纹图谱研究

李 明^{1,2,3}, 李瑞明^{1,2,3}, 张依倩^{2,3}, 史嘉雯^{2,3}, 何 毅^{2,3*}, 余伯阳^{1*}

1. 中国药科大学 江苏省中药评价与转化重点实验室, 江苏 南京 211198

2. 天士力控股集团有限公司研究院 现代中药开发中心, 天津 300410

3. 天士力制药集团股份有限公司 创新中药关键技术国家重点实验室, 天津 300410

摘 要: 目的 建立芪参益气滴丸(QYDP)及其主要挥发性成分降香油的 GC 指纹图谱, 并采用 GC-MS 对主要共有峰进行指认。方法 采用 HP-INNOWax (30 m×0.25 mm, 0.25 μm) 毛细管柱进行分离。程序升温, 初始温度 100 °C, 保持 2 min, 以 3 °C/min 升至 160 °C, 以 1 °C/min 升至 190 °C, 以 5 °C/min 升至 220 °C, 以 10 °C/min 升至 250 °C; 载气为高纯氮气, 体积流量 0.5 mL/min; 进样口温度 230 °C, 分流比 5:1; 检测器为 FID, 检测温度 300 °C; EI 离子源温度 230 °C, 电离电压 70 eV, 全离子扫描, 扫描质量范围 m/z 35~600, 溶剂延迟 8 min。结果 标定了 QYDP GC 指纹图谱中 33 个共有峰, 降香油 GC 指纹图谱中 25 个共有峰, 并推测出反式橙花叔醇、氧化橙花叔醇异构体、法尼醇异构体、檀香花烯、降苾烷、β-没药烯、反式-β-檀香醇等 23 个共有峰成分。各批制剂及降香油指纹图谱相似度均在 0.979 以上。结论 该方法简单、可靠, 可为 QYDP 及降香油的质量评价与控制提供依据。

关键词: 芪参益气滴丸; 挥发性成分; 降香油; GC; GC-MS; 质量控制; 指纹图谱; 反式橙花叔醇; 氧化橙花叔醇异构体; 法尼醇异构体; 檀香花烯; 降苾烷; β-没药烯; 反式-β-檀香醇

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)10-1702-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.10.013

GC fingerprint of volatile components in Qishen Yiqi Dropping Pills

LI Ming^{1,2,3}, LI Rui-ming^{1,2,3}, ZHANG Yi-qian^{2,3}, SHI Jia-wen^{2,3}, HE Yi^{2,3}, YU Bo-yang¹

1. Jiangsu Key Laboratory of TCM Evaluation and Translational Research, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. Development Center of Modern Chinese Materia Medica, Tasly Academy, Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. State Key Laboratory of Critical Technology in Innovative Chinese Medicine, Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To establish the GC fingerprint of Qishen Yiqi Dropping Pills (QYDP) and *Dalbergia odorifera* oil and identify the common chromatographic peaks by GC-MS. **Methods** The GC analysis was performed on an Agilent HP-INNOWax capillary gas chromatography column (30 m×0.25 mm, 0.25 μm). The temperature program was as follows: 100 °C for 2 min, 160 °C at 3 °C/min, 190 °C at 1 °C/min, 220 °C at 5 °C/min, then 250 °C at 10 °C/min; Nitrogen was used as the carrier gas with its flow rate 0.5 mL/min; The sample injection temperature was 250 °C and the split ratio was 5:1; The detector was FID with its temperature of 300 °C. MS parameters: MS electron energy of 70 eV, ion source temperature of 230 °C, full-ion scan mass range m/z 35—600, solvent delay for 8 min. **Results** Thirty-three common peaks were found from QYDP and 25 common peaks were found from *D. odorifera* oil in their GC fingerprints. Twenty-three common peaks in the fingerprint of *D. odorifera* oil, such as trans-nerolidol, 3,7,11-trimethyl-3,6-epoxy-1,10-dodecadien-7-ol isomers, farnesol isomers, α-santalene, norbornane, and β-bisabolene were identified. The similarity of all batches of QYDP and *D. odorifera* oil were both over 0.979. **Conclusion** This method is simple and reliable and can be used to evaluate the quality of QYDP and *D. odorifera* oil.

Key words: Qishen Yiqi Dropping Pills; volatile components; *Dalbergia odorifera* oil; GC; GC-MS; quality control; fingerprint; trans-nerolidol; 3,7,11-trimethyl-3,6-epoxy-1,10-dodecadien-7-ol isomers; farnesol isomers; α-santalene; norbornane; β-bisabolene; trans-β-santalol

收稿日期: 2015-12-07

基金项目: 国家科技重大专项课题——面向国际的创新中药大平台建设(2013ZX09402202)

作者简介: 李 明(1989—), 女, 硕士在读, 研究方向为工业药学。E-mail: mingli_2009@126.com

*通信作者 何 毅, 女, 博士。E-mail: heyi@tasly.com

余伯阳, 男, 教授, 博士生导师。E-mail: boyangyucpu@163.com

芪参益气滴丸 (Qishen Yiqi Dropping Pills, QYDP) 是天士力在传统经验方基础上, 采用现代工艺制备而成的一种中药复方制剂, 由黄芪、丹参、三七、降香油组成, 广泛用于冠心病及气虚血瘀所引起的各种疾病的治疗^[1], 尤其在心肌梗死二级预防的基础与临床试验中显示了良好的应用前景^[2-3]。目前对于该制剂非挥发性成分的研究已相当明确^[4], 而对于其挥发性成分的研究尚不清晰。降香以挥发油形式入方, 为该方主要的挥发性成分, 据文献报道降香油主要成分有反式橙花叔醇 (*trans*-nerolidol)、氧化橙花叔醇及其异构体^[5-7], 此外, 还有法尼醇 (金合欢醇, farnesol)、*E*- β -金合欢烯 (*E*- β -farnesene)、氧化石竹烯 (caryophyllene oxide)、 β -甜没药烯 (β -bisabolene)、 α -白檀油醇 (α -santalol) 等^[8-9], 具有抗血栓^[7,10]、抗血小板凝集^[11-12]、抑菌^[13]等药理活性。另外, 中药挥发油及芳香性药物透皮吸收促进作用的研究报道日益增多^[14], Han 等^[15]利用 Caco-2 细胞模型研究降香油体外促吸收作用, 发现可以显著增加芪参益气方中丹参主要成分丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 D、迷迭香酸, 黄芪主要成分毛蕊异黄酮苷、黄芪甲苷, 及三七主要成分三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rb₁ 和人参皂苷 Rg₁ 等的吸收, 显示出良好的促吸收作用。因此, 阐明 QYDP 中挥发性成分对于表征该复方全方药效及配伍合理性具有重要意义。另外, 目前降香资源稀少, 价格昂贵, 研究者可尝试通过增加用药部位、改善工艺条件等方法尽可能使降香资源利用最大化, 本实验研究也可作为降香资源研究提供检测手段。

本实验对收集到的 12 批市售 QYDP 和 13 批生产用降香油开展 GC 指纹图谱研究, 运用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统 2012 版”软件, 进行相似度评价, 并对指纹图谱中共有峰进行化学指认, 为 QYDP 和降香油的质量评价与控制奠定一定工作基础。

1 仪器与材料

Agilent 7890A 气相色谱仪, 配 FID 检测器, 美国 Agilent 公司; 岛津 GCMS-TQ8030 气质联用色谱仪, 日本 Shimadzu; KQ-500DV 超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; XS205 电子天平, 瑞士 Mettler Toledo 公司。

N,N-二甲基甲酰胺 (DMF), 色谱纯, 德国 Merck 公司; 反式橙花叔醇 (批号 Lot[#]BCBP532TV, 质量分数 $\geq 85\%$), 德国 Sigma 公司; 法尼醇 (顺反异构

混合对照品, 批号 20140106, 总质量分数 98.0%)、氧化石竹烯 (批号 20140106, 质量分数 98.0%)、*E*- β -金合欢烯 (批号 20140815, 质量分数 98.0%), 天津士兰科技有限公司; 12 批市售 QYDP (批号 20120201、20130202、20130401、20130702、20140207、20140406、20140709、20140903、20140909、20150102、20150208、20150314, 代号 Q1~Q12) 是由天津天士力制药股份有限公司提供, 是先由黄芪、丹参、三七 3 味药材按照不同的工艺与配比制成浸膏, 再与降香油混合制成, 制备过程符合 GMP 要求, 质量达到企业内控标准; 13 批降香油 (批号 20100601、20111101、20131203、20140501、20140701、20140702、20140703、20140801、20140802、20140803、20150301、20150302、20150303, 代号 D1~D13), 由天津天士力现代中药资源有限公司提供, 药材均为市场统货, 经中国药科大学余伯阳教授鉴定为豆科植物降香檀 *Dalbergia odorifera* T. Chen 树干和根的干燥心材, 采收季节为全年, 除去边材, 阴干, 按照统一生产工艺流程, 采用水蒸气蒸馏法, 连续提取至油尽所得, 制备过程符合 GMP 要求, 质量达到企业内控标准。

2 方法与结果

2.1 GC-MS 条件

2.1.1 GC 条件 Agilent HP-INNOWax 毛细管柱 (30 m $\times$ 0.25 mm, 0.25 μ m); 程序升温: 柱起始温度 100 $^{\circ}$ C, 保持 2 min, 以 3 $^{\circ}$ C/min 升温至 160 $^{\circ}$ C, 以 1 $^{\circ}$ C/min 升温至 190 $^{\circ}$ C, 以 5 $^{\circ}$ C/min 升温至 220 $^{\circ}$ C, 以 10 $^{\circ}$ C/min 升温至 250 $^{\circ}$ C; 进样口温度 230 $^{\circ}$ C, 分流比 5:1, 进样量 1 μ L; 恒流模式, 载气为氮气, 体积流量 0.5 mL/min; FID 检测器温度 300 $^{\circ}$ C, 氢气体积流量 40 mL/min, 空气体积流量 400 mL/min, 尾吹氮气体积流量 25 mL/min。

2.1.2 MS 条件 EI 离子源温度 230 $^{\circ}$ C, 接口温度 250 $^{\circ}$ C, 电离电压 70 eV, 扫描质量范围 *m/z* 35~600, 溶剂延迟 8 min, 碰撞气: 氦气 (纯度 $\geq 99.999\%$), 岛津 GC Solution 工作站。

2.2 溶液的制备

2.2.1 QYDP 供试品溶液的配制 取每批 QYDP 500 mg, 精密称定, 置于 10 mL 量瓶中, 加入 DMF 8 mL, 超声处理 45 min (功率 500 W, 频率 40 kHz, 温度 30 $^{\circ}$ C), 放至室温, 加入 DMF 定容, 摇匀, 于 4 $^{\circ}$ C 冷藏 2 h 后, 低温离心 15 min (4 $^{\circ}$ C, 14 100 r/min), 取上清液, 即得。

2.2.2 降香油供试品溶液的配制 取每批降香油 20 mg, 精密称定, 置 25 mL 量瓶中, 加入 DMF 定容, 摇匀, 过 0.22 μm 微孔有机滤膜, 取续滤液, 即得。

2.2.3 混合对照品溶液的配制 分别称取反式橙花叔醇、法尼醇、*E*- β -金合欢烯、氧化石竹烯适量于 10 mL 量瓶中, 加入 DMF 制成分别含反式橙花叔醇 1.12 mg/mL、法尼醇 1.02 mg/mL、氧化石竹烯 1.17 mg/mL、*E*- β -金合欢烯 0.48 mg/mL 的混合对照品溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 专属性考察 取空白溶剂、QYDP 供试品溶液、降香油供试品溶液各 1 份, 按“2.1.1”项下色谱条件, 分别进样, 记录色谱图, 见图 1。经考察, 空白溶剂对供试品指纹图谱均无干扰, 表明该方法专属性良好。

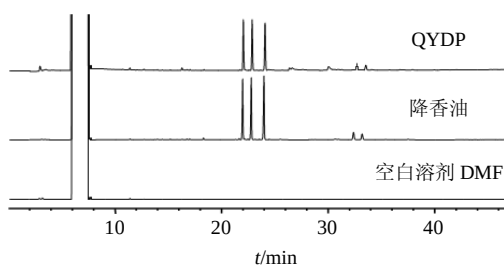


图 1 专属性
Fig. 1 Specificity

2.3.2 精密度试验 取同一份 QYDP 供试品溶液 (批号 20140909) 和同一份降香油供试品溶液 (批号 20131203), 按“2.1.1”项下色谱条件, 各自连续进样 6 针, 记录色谱图。以 18 号色谱峰反式橙花叔醇为参照峰, QYDP 中 33 个主要色谱峰的相对保留时间 (t_R) RSD 值 $\leq 0.01\%$, 相对峰面积的 RSD 值 $\leq 2.30\%$; 降香油中 25 个主要色谱峰 t_R 的 RSD 值 $\leq 0.01\%$, 相对峰面积的 RSD 值 $\leq 1.77\%$ 。结果表明仪器精密度良好。

2.3.3 重复性试验 取同一批 QYDP (批号 20140909) 和同一批降香挥发油 (批号 20131203) 按“2.2”项下操作, 平行制备制剂和降香油供试品溶液各 6 份, 按“2.1.1”项下色谱条件, 依次进样, 记录色谱图。以 18 号色谱峰反式橙花叔醇为参照峰, QYDP 中 33 个主要色谱峰 t_R 的 RSD 值 $\leq 0.03\%$, 相对峰面积的 RSD 值 $\leq 2.62\%$; 降香油中 25 个主要色谱峰 t_R 的 RSD 值 $\leq 0.01\%$, 相对峰面积的 RSD 值 $\leq 1.64\%$ 。结果表明, 该方法对于 QYDP 和降香油均具有良好的重复性。

2.3.4 稳定性试验 取同一份 QYDP 供试品溶液 (批号 20140909) 和同一份降香油供试品溶液 (批号 20131203), 按“2.1.1”项下色谱条件, 分别于 0、2、4、6、8、12、24 h 进样, 记录色谱图。以 18 号色谱峰反式橙花叔醇为参照峰, QYDP 中 33 个主要色谱峰 t_R 的 RSD 值 $\leq 0.01\%$, 相对峰面积的 RSD 值 $\leq 2.44\%$; 降香油中 25 个主要色谱峰 t_R 的 RSD 值 $\leq 0.01\%$, 相对峰面积的 RSD 值 $\leq 2.29\%$ 。结果表明 QYDP 和降香油供试品溶液在 24 h 内均稳定。

2.4 指纹图谱分析

2.4.1 参照峰的选择 在各批次样品指纹图谱中反式橙花叔醇 (18 号) 色谱峰分离度良好, 出峰时间居中, 峰面积较大, 且所有样品中共有, 故以 18 号色谱峰的保留时间和峰面积为参照 (S), 计算各共有峰的 t_R 和相对峰面积。

2.4.2 特征指纹图谱的建立及相似度评价 将 12 批市售 QYDP 和 13 批生产用降香油的 GC-FID 图谱导入国家药典委员会“中药色谱指纹图谱相似度评价系统 2012 版”软件, 生成 QYDP 和降香油指纹图谱, 见图 2。QYDP 指纹图谱中共有 33 个共有峰, 其中 25 个与降香油指纹图谱的共有峰重合, 约

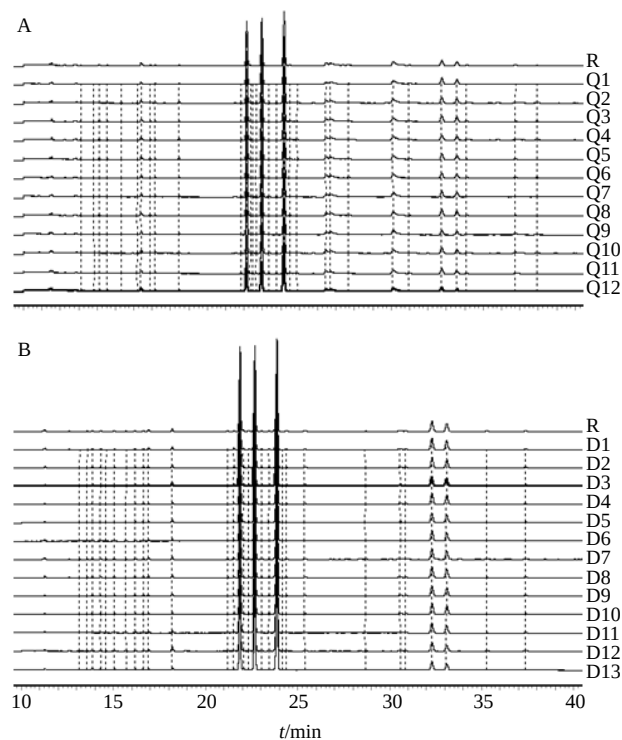


图 2 QYDP (A)、降香油 (B) GC-FID 指纹图谱及各自对照图谱 (R)

Fig. 2 GC-FID fingerprint of volatile components from QYDP (A), *D. odorifera* oil (B) and each reference fingerprint (R)

占总峰面积的 85.2%以上, 对应的共有峰见图 3, 其中 12、15、18、21、22 号峰峰面积所占比例较大, QYDP 中上述 5 个峰分别约占总峰面积的 19.4%、21.8%、26.1%、3.9%、2.9%, 降香油中上述 5 个峰分别约占总峰面积的 25.6%、27.1%、31.3%、4.8%、3.9%, 因此对多批次 QYDP 及降香油的 GC-FID 数据中这 5 个色谱峰进行单独积分, 考察它们对相似度的贡献, 见表 1, 结果显示, QYDP 和降香油中上述 5 个大色谱峰对各指纹图谱相似度贡献较大, 是表征整体指纹图谱的重要特征峰。

本实验将所有峰积分以中位数分别计算指纹图谱的相似度值, QYDP 的相似度在 0.979~0.999, 降香油的相似度在 0.989~1.000, 表明天士力生产的 QYDP 和生产用降香油各批次之间相似度良好、质量稳定。

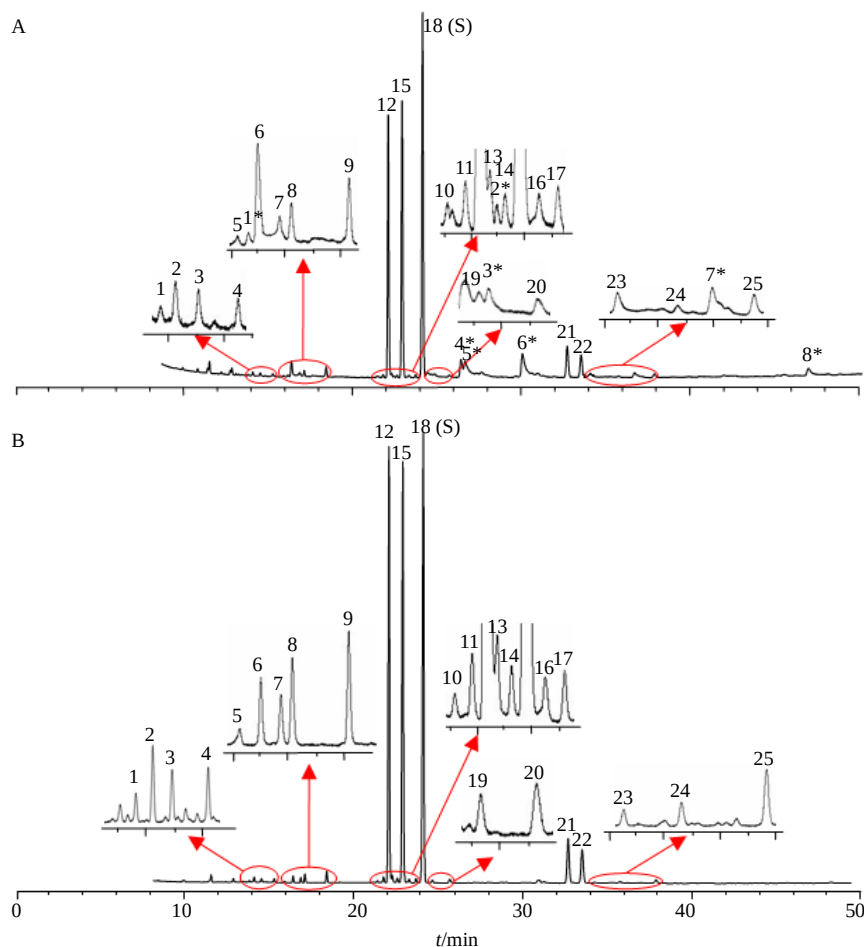
2.5 共有色谱峰的化学指认

按“2.2”项下方法制备 1 份降香油供试品溶液, 1 份混合对照品溶液, 按“2.1”项下条件进样, 分别记录 GC-MS 色谱图, 见图 4。通过 GC Solution 4.2 化学工作站数据处理系统, 检索 NIST 11.0 质谱图库, 对照品比对, 并结合相关文献报道^[6-7,14]进行人工谱图解析, 确定了 23 个共有峰的化学成分, 结果见表 2。

3 讨论

3.1 提取条件的优化

QYDP 是将药材提取物与聚乙二醇(PEG)6000 用适宜方法混匀后, 滴入不相混溶的冷凝液中, 收缩冷凝而制成的制剂, 因此为使样品信息最大化, 应选择能使 PEG 6000 完全溶解, 使成分尽可能全部溶出且对样品测定无干扰的溶剂, 故选择 DMF;



未用“*”标记的峰表示 QYDP 与降香油都具有的共有峰; 用“*”标记的峰表示仅 QYDP 具有的共有峰
not “*” marked common peaks are what QYDP and *D. odorifera* oil, both have; “*” marked common peaks are what only QYDP has

图 3 典型 QYDP (A) 和降香油 (B) GC-FID 图谱 (共有峰编号参照表 2)

Fig. 3 Typical GC-FID fingerprint of volatile components from QYDP (A) and *D. odorifera* oil (B) (serial numbers of common peaks refer to Table 2)

表 1 QYDP 及降香油 GC-FID 指纹图谱相似度

Table 1 Similarity of volatile components in QYDP and *D. odorifera* oil by GC-FID

QYDP	相似度		降香油	相似度	
	全部积分	5 个大色谱峰单独积分		全部积分	5 个大色谱峰单独积分
Q1	0.989	0.990	D1	0.995	0.995
Q2	0.996	0.997	D2	0.989	0.989
Q3	0.994	0.995	D3	1.000	1.000
Q4	0.995	0.995	D4	0.998	0.998
Q5	0.979	0.980	D5	1.000	1.000
Q6	0.998	0.998	D6	1.000	1.000
Q7	0.997	0.997	D7	1.000	1.000
Q8	0.997	0.997	D8	1.000	1.000
Q9	0.996	0.997	D9	1.000	1.000
Q10	0.997	0.998	D10	0.992	0.992
Q11	0.999	1.000	D11	0.999	0.999
Q12	0.993	0.994	D12	1.000	1.000
			D13	1.000	1.000

采用超声提取方法对制剂进行前处理,考察了超声温度(20、30、40 °C)、时间(30、45、60 min)对指纹图谱的影响,以色谱峰数、响应值为主要因素,同时考虑节约能源,选择超声 30 °C、45 min 为最佳提取条件;另外,为减小 PEG 6000 对进样口的污染及图谱的干扰,超声后的提取液于 4 °C 冷藏 2 h 后,4 °C 低温离心,使部分 PEG 6000 析出,取上清液进样。

3.2 色谱柱的选择

根据文献报道^[7,14-18],本实验对不同极性的气相色谱柱进行筛选,包括以(5%-苯基)-甲基聚硅氧烷为固定相的低极性毛细管柱 Agilent HP-5,以(50%-苯基)-甲基聚硅氧烷为固定相的中等极性毛细管柱 Agilent DB-17,以及以 PEG 为固定相的强极性毛细管柱 Agilent HP-INNOWax,发现仅有以 PEG 为固定相的强极性毛细管柱能将 12、15、18、21、22 号峰完全分开,故选择 Agilent HP-INNOWax 毛细管柱。

3.3 化学成分推测

本实验对文献中报道较多的降香油成分,如反

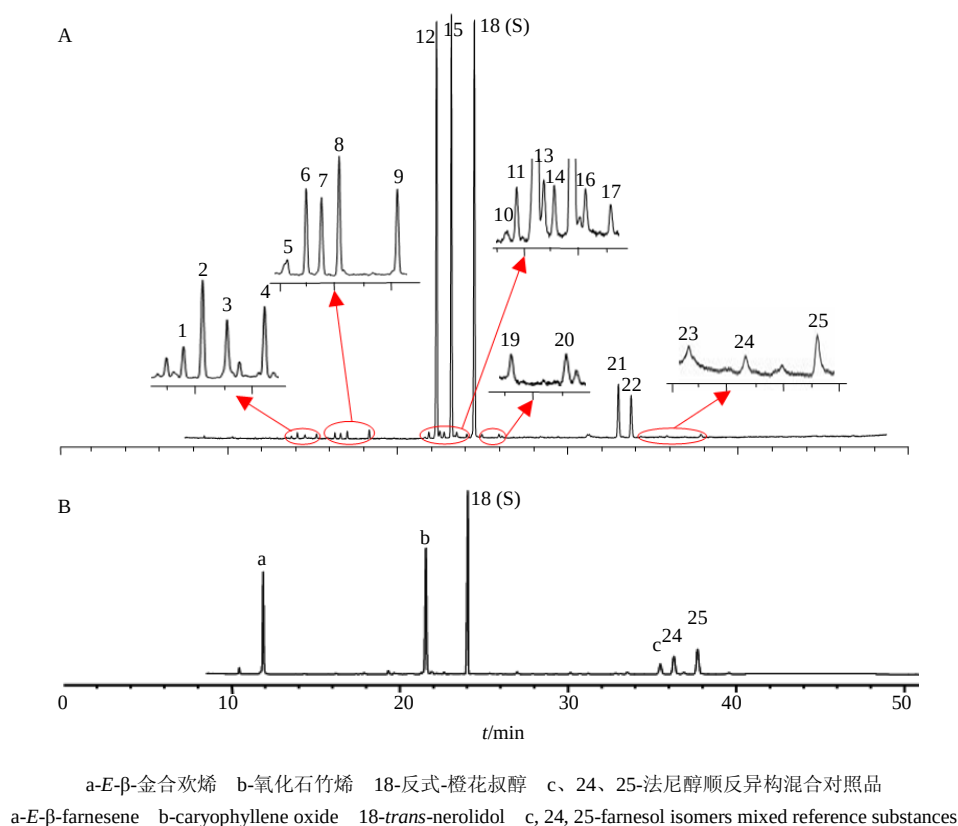


图 4 降香油 (A) 和混合对照品 (B) GC-MS 图谱 (共有峰编号参照表 2)

Fig. 4 GC-MS chromatogram of volatile components from *D. odorifera* oil (A) and mixed reference substances (B) (serial numbers of common peaks refer to Table 2)

表 2 降香油的共有成分

Table 2 Common components of *D. odorifera* oil

编号	t_R/min	分子式	相对分子质量	名称	编号	t_R/min	分子式	相对分子质量	名称
1	0.572	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	204	檀香花烯	14	0.937	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$	238	红没药醇氧化物
2	0.584	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	204	降苾烷	15	0.950	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$	238	氧化橙花叔醇 B
3	0.602	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	204	β -没药烯	16	0.966	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$	188	1-羟基-2-(5-(1-羟乙基)-5-甲基-四氢呋喃-2-基)丙醇
4	0.634	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$	220	反式- β -檀香醇	17	0.983	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$	220	桉油烯醇
5	0.660	$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$	210	未知	18	1.000	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$	222	反式-橙花叔醇
6	0.678	$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$	194	4-(2,2-二甲基-6-亚甲基环己基)丁醛	19	1.023	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$	152	反式柠檬烯氧化物
7	0.699	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$	168	八氢-1-羟基-7a-甲基-5H-茛-5-酮	20	1.065	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$	152	柠檬烯环氧化物
8	0.710	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrO}$	230	1S-溴甲基-7,7-二甲基-二环 [2.2.1] 庚-2-酮	21	1.355	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$	238	氧化橙花叔醇 C
9	0.764	$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$	194	香叶基丙酮	22	1.389	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$	238	氧化橙花叔醇 D
10	0.888	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}$	196	香叶基丙醇	23	1.411	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	204	未知
11	0.903	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$	186	紫丁香醇环氧化物	24	1.481	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$	222	法尼醇异构体 A
12	0.916	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$	238	氧化橙花叔醇 A	25	1.570	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$	222	法尼醇异构体 B
13	0.924	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$	154	六氢-7a-甲基-2(3H)-苯并呋喃酮					

式橙花叔醇、法尼醇、*E*- β -金合欢烯、氧化石竹烯，采用对照品进行比对；对于无对照品的成分，通过检索 NIST 11.0 质谱图库并结合文献报道推测其结构。对照品比对结果显示，18 号峰对应的成分为反式-橙花叔醇；本实验所使用的法尼醇对照品为 3 个顺反异构体的混合物，24、25 号峰与混合对照品的 2 个峰重合，且质谱碎片信息一致，故推测二者为法尼醇的 2 个异构体；而 *E*- β -金合欢烯、氧化石竹烯对照品与降香油样品图谱比对，均未发现重合部分，且质谱碎片信息不一致，与文献报道^[6-7,14]不一致。另外，降香油样品中量较高的 12、15、21、22 号峰均无对照品，GC-MS 结果显示，上述 4 个峰均具有 m/z 155、138、127、111、109、93、81、69、55、43 的碎片离子，LC-ESI-MS 结果（图 5）显示，上述 4 个峰在正离子模式下均具有 m/z 221.19（ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ），203.17（ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ ）的碎片离子，与文献报道^[3,5,11]一致，推测上述各成分为氧化橙花叔醇（3,7,11-trimethyl-3,6-epoxy-1,10-dodecadien-7-ol）的旋光异构体，但对于立体结构的确定，还需要通过核磁、红外等手段进行进一步的确认。

3.4 12 批 QYDP 和 13 批降香油的质量评价

目前 QYDP 的质量研究主要集中在非挥发性成分上，如酚酸类、皂苷类、黄酮类等，对挥发性成分研究较少，降香以挥发油形式入方，为该方主要的挥发性成分，但目前由于缺少降香油主要成分的

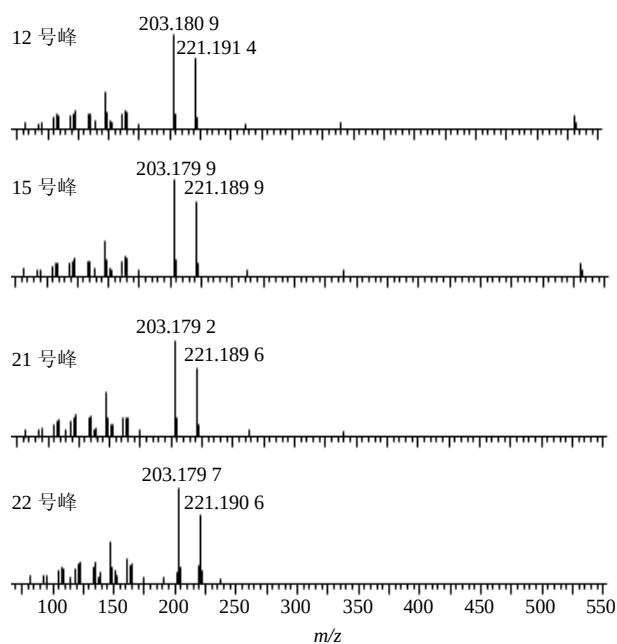


图 5 12、15、21、22 号峰 LC-ESI-MS 正离子模式质谱碎片图谱

Fig. 5 LC-ESI-MS spectrum of peaks 12, 15, 21, and 22 in positive ion ESI

对照品，故本实验通过建立 GC 指纹图谱的方法来整体评价制剂及降香油挥发性成分的质量。本实验结果显示，12 批市售 QYDP 相似度均大于 0.979，表明该制剂批次间差异小，质量稳定；13 批降香油相似度均大于 0.989，表明该生产用降香油批次间差

异小, 质量稳定。同时, 该制剂 33 个共有峰中有 25 个来自降香油, 约占总峰面积的 80.1%~89.2%, 表明该制剂生产工艺合理, 几乎保留了全部的降香油成分。

本实验建立的 GC 指纹图谱方法, 简单、可靠, 可同时用于 QYDP 和降香油的挥发性成分研究, 为制剂全面、系统的质量评价与控制提供参考, 也为生产用降香油质量评价与控制提供参考, 同时为降香资源研究和工艺研究提供了有效的检测手段。

参考文献

- [1] 高 晟, 周 静. 芪参益气滴丸联合西药对冠心病心绞痛气虚血瘀证患者疗效的影响 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(4): 389-392.
- [2] 崔佩佩, 王 刚, 宋生有, 等. 芪参益气滴丸对大鼠心肌缺血 Ppp3r1 及 Atp5d 基因表达变化的影响 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(3): 191-193.
- [3] 商洪才. 芪参益气滴丸对心肌梗死二级预防的临床试验研究通过专家组验收 [J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 266.
- [4] Wang J, Wei N, Zhao H, *et al.* Global chemome study by LC coupled with DAD and ESI-Q-TOF MS of a composite traditional Chinese medicine Qishenyiqi Dropping Pills [J]. *Chromatographia*, 2010, 72(5/6): 431-440.
- [5] 谭春梅, 张文婷, 马临科, 等. GC 法测定降香药材中反式苦橙油醇及 4 个氧化苦橙油醇异构体的含量 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(11): 2083-2086.
- [6] 高 阳, 金浩鑫, 魏惠珍, 等. GC 测定降香油中氧化橙花叔醇 I、氧化橙花叔醇 II、反式橙花叔醇的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(24): 78-80.
- [7] Tao Y, Wang Y. Bioactive sesquiterpenes isolated from the essential oil of *Dalbergia odorifera* T. Chen [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(5): 393-396.
- [8] 刘洪玲. GC-MS 法分析降香挥发油化学成分 [J]. 中成药, 2009, 31(6): 915-917.
- [9] 赵祥升, 魏建和, 甘炳春, 等. 降香挥发油 GC 指纹图谱的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(11): 995-999.
- [10] 朱 亮, 冷红文, 谭力伟, 等. 降香挥发油对血栓形成、血小板 cAMP 和血浆纤溶酶活性的影响 [J]. 中成药, 1992, 14(4): 30-31.
- [11] 杨超燕, 唐春萍, 沈志滨. 降香挥发油对垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血的保护作用及急性毒性实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2685-2686.
- [12] 王秀丽, 张艳秋. 降香挥发油-HP- β -CD 的制备及对急性心肌缺血模型大鼠的保护作用 [J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(3): 256-257.
- [13] Wang H, Dong W H, Zuo W J, *et al.* Five new sesquiterpenoids from *Dalbergia odorifera* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 95: 16-21.
- [14] 黄罗生, 顾燕飞, 李 红. 中药挥发油及芳香性药物的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(12): 1605-1611.
- [15] Han Y Q, Wang J, Cui Q X, *et al.* Absorption, metabolism and effect of compatibility on absorption of qishenyiqi dropping pill [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 28(4): 554-563.
- [16] 赵祥升, 魏建和, 甘炳春, 等. GC 法同时测定降香中 4 个成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(3): 392-395.
- [17] 郭丽冰, 王 蕾, 廖华卫. 降香 CO₂ 超临界萃取物的 GC-MS 分析 [J]. 广东药学院学报, 2007, 23(1): 12-13.
- [18] 宋晓涛, 赵 颖, 张文生, 等. 降香药材及其制剂指纹图谱研究 [J]. 天津中医药, 2003, 20(1): 51-54.
- [19] 王文燕, 王 靖, 张铁军. 降香挥发油的指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2007, 38(1): 66-68.
- [20] 刘荣霞, 王 巧, 毕开顺, 等. 降香药材色谱指纹图谱的建立及其在药材鉴定中的应用 [J]. 药学学报, 2005, 40(11): 48-52.