

燂苦杏仁标准汤剂质量与其饮片指标成分苦杏仁苷的相关性探讨

张 慧, 沈潇薇, 姜慧洁, 郭昱汝, 汪佳楠, 顾唯芝, 唐 岚, 颜继忠*

浙江工业大学, 浙江 杭州 310014

摘 要: **目的** 应用数学模型研究燂苦杏仁标准汤剂质量与其饮片中指标成分苦杏仁苷含量之间的相关性。**方法** 制备燂苦杏仁标准汤剂, 利用 Design-Expert 8.0.6 软件建立饮片出膏率、标准汤剂中苦杏仁苷含量、苦杏仁苷转移率分别与饮片中苦杏仁苷含量之间的 3 个线性回归模型。**结果** 燂苦杏仁饮片出膏率为 8.97%~12.12%; 标准汤剂中苦杏仁苷含量为 21.74%~30.32%; 苦杏仁苷转移率为 70.39%~90.54%。建立的 3 个线性回归模型 R^2 均大于 0.8, 各项偏回归系数检验 P 值均小于 0.05, 具有显著性。3 个线性回归模型均具有较好的准确性, 预测值和实测值的相对偏差不大于 10%, 平均相对偏差不大于 5%。**结论** 该研究可预测不同燂苦杏仁饮片制备所得标准汤剂的质量, 为制定其标准汤剂的质量标准提供一定参考价值。

关键词: 标准汤剂; 质量标准; 线性回归模型; 燂苦杏仁; 苦杏仁苷; 出膏率; 转移率

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)09-2063-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.09.013

Explore correlation between quality of standard decoction and marker component amygdalin of decoction slices of blazing *Armeniacae Semen Amarum*

ZHANG Hui, SHEN Xiao-wei, JIANG Hui-jie, GUO Yu-ru, WANG Jia-nan, GU Wei-zhi, TANG Lan, YAN Ji-zhong

Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

Abstract: Objective To explore the relevance between the quality of standard decoction and the marker component amygdalin of decoction slices of blazing *Armeniacae Semen Amarum* (BASA) by mathematical model. **Methods** The BASA standard decoction was prepared, and three linear regression models of the amygdalin content and dry extract rate, the content of amygdalin in standard decoction and decoction slices, and the transfer rate in standard decoction and the content of amygdalin in decoction slices were established by using Design-Expert 8.0.6 software, respectively. **Results** The dry extract rate of BASA was 8.97%—12.12%; The content of amygdalin in standard decoction was 21.74%—30.32%; And the transfer rate of amygdalin was 70.39%—90.54%. The R^2 values of three linear regression models were all greater than 0.8. The P values of each partial regression coefficient were less than 0.05, which indicated that the three models were significant. Then the accuracy of three linear regression models was verified. The relative deviation between the predicted and measured values was less than 10%, and the average relative deviation was not greater than 5%. **Conclusion** The models established in this study could predict the quality of standard decoction prepared from different BASA, and provide a certain reference value for the establishment of standard decoction quality standard.

Key words: standard decoction; quality standard; linear regression model; Blazing *Semen Armeniacae Amarum*; amygdalin; dry extract rate; transfer rate

为规范市场上出现的配方颗粒、精制饮片、超微饮片、破壁饮片等多种中药饮片制剂的质量标准, 研究者们提出了标准汤剂的概念。标准汤剂是以中医理论为指导、临床应用为基础, 参考现代提取方法, 经标准化工工艺制备而成的单味中药饮片水煎剂,

用于标化临床用药, 保障用药的准确性和剂量的一致性^[1-5]。2016 年国家药典委员会在《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》中也正式提出了中药饮片标准汤剂的要求及制备方法^[6], 将其作为衡量中药配方颗粒的标准参照物,

收稿日期: 2017-12-27

基金项目: 浙江工业大学“省重点高校建设计划”第 3 批重点建设中药学学科(GY16041160006)

作者简介: 张 慧, 研究方向为中药分析。E-mail: zhanghui87906@126.com

*通信作者 颜继忠, 教授, 主要从事中药分离工程与中药质量控制方向的研究。Tel: (0571)88320506 E-mail: yjz@zjut.edu.cn

控制中间体及产品的质量,并通过出膏率、指标成分含量及转移率、指纹或特征图谱等参数来表征标准汤剂的质量^[7-8]。苦杏仁 *Armeniaca Semen Amarum* 为蔷薇科植物山杏 *Prunus armeniaca* L. var. *ansu* Maxim.、西伯利亚杏 *Prunus sibirica* L.、东北杏 *Prunus mandshurica* (Maxim.) Koehne 或杏 *Prunus armeniaca* L. 的干燥成熟种子,在中药方剂中广泛使用,主要用于治疗咳嗽气喘、胸满痰多、肠燥便秘等^[9-10]。苦杏仁苷为苦杏仁中的主要活性成分,但在一定温度和湿度条件下,易被苦杏仁酶水解,最终生成苯甲醛和氢氰酸^[11]。为保证用药安全性,通常将苦杏仁炮制成燀苦杏仁 (blazing *Armeniaca Semen Amarum*, BASA),炮制过程中可破坏苦杏仁酶以降低毒性^[12]。将燀苦杏仁饮片制备成中药配方颗粒时,最重要的质量指标即苦杏仁苷的含量,颗粒中苦杏仁苷的含量应在剂量换算后与饮片中苦杏仁苷的含量相当。此外,制备过程中出膏率、转移率的大小又是评价工艺优劣的直接指标^[13]。本实验开展了燀苦杏仁标准汤剂的研究,利用化学计量学中的多元线性回归模型^[14-15],研究出膏率、标准汤剂中苦杏仁苷含量、苦杏仁苷转移率与饮片中苦杏仁苷含量之间的相关性,探讨标准汤剂质量标准的制定依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

1290 型超高效液相色谱仪,美国安捷伦公司;BS124 型万分之一电子天平,德国赛多利斯公司;YP10KN 型电子天平,上海菁海仪器有限公司;KQ-250DE 型数控超声波清洗器、GSC-10L 型高温恒温循环槽,巩义市予华仪器有限公司;玻璃夹套加热装置,自制;R210+V700 型旋转蒸发仪,瑞士步琦公司;PD-1D-50 型冷冻干燥机,北京博医康实验仪器有限公司。

1.2 试剂

乙腈、甲醇,色谱纯,Tedia 公司;纯净水,杭州娃哈哈集团有限公司;磷酸,分析纯,永华化学科技有限公司;甲醇,分析纯,淮安市恒天工贸有限公司;苦杏仁苷对照品,批号 MUST-16032809,质量分数 98.42%,成都曼思特生物科技有限公司。

1.3 样品

12 批苦杏仁的药材购于陕西和内蒙古,药材经安徽九洲方圆制药有限公司杜新刚博士鉴定为蔷薇科植物西伯利亚杏 *Prunus sibirica* L. 的干燥成熟种

子,由安徽九洲方圆制药有限公司按照《中国药典》2015 年版中的燀法(通则 0213)加工制成燀苦杏仁饮片,批号分别为 KXR20170101~KXR20170112,编号为 S1~S12。

2 方法与结果

2.1 燀苦杏仁饮片中苦杏仁苷含量的测定

按照《中国药典》2015 年版方法^[9]测定燀苦杏仁饮片中苦杏仁苷的含量,测定结果见表 1,12 批燀苦杏仁饮片均符合苦杏仁苷不得少于 2.4% 的限量要求。

表 1 12 批燀苦杏仁饮片和标准汤剂检测结果

Table 1 Detection results of 12 batches standard decoction of BASA

批号	来源	苦杏仁苷/%		转移率/%	出膏率/%
		饮片	标准汤剂		
KXR20170101	陕西	2.57	22.05	74.79	8.71
KXR20170102	陕西	2.83	21.74	70.39	9.16
KXR20170103	陕西	3.12	22.94	81.75	11.11
KXR20170104	陕西	3.19	25.92	89.98	11.08
KXR20170105	陕西	3.10	24.80	83.44	10.43
KXR20170106	陕西	3.03	22.35	80.96	10.99
KXR20170107	陕西	3.25	24.73	85.68	11.26
KXR20170108	内蒙古	3.97	29.14	88.73	12.09
KXR20170109	内蒙古	3.93	28.18	81.83	11.42
KXR20170110	内蒙古	3.88	30.32	90.54	11.58
KXR20170111	内蒙古	4.19	28.90	82.91	12.01
KXR20170112	内蒙古	4.08	26.75	79.52	12.12

2.2 燀苦杏仁汤剂的制备工艺

取燀苦杏仁饮片 150 g,精密称定,浸泡 60 min,提取 2 次,每次煮沸后煎煮 30 min,2 次加水量分别为 8、6 倍,合并 2 次提取液,过 9 号筛。滤液于 60~63 °C 下减压浓缩,压力为 6.0~20.0 kPa,转速为 60 r/min,浓缩至密度 1.05~1.16 g/mL (50 °C 测定)。浓缩液冷冻干燥 20~24 h,得燀苦杏仁冻干粉,即燀苦杏仁标准汤剂。

2.3 燀苦杏仁标准汤剂中苦杏仁苷含量的测定

2.3.1 色谱条件 以安捷伦 Zorbax SB C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5.0 μm) 为色谱柱;以甲醇-水 (20:80) 为流动相,等度洗脱 30 min;体积流量为 1.0 mL/min;温度为 30 °C;检测波长为 207 nm;进样量为 10 μL。在此条件下供试品溶液中的苦杏仁苷与其他成分达到完全分离,理论塔板数大于 4 000,

符合定量要求。

2.3.2 对照品溶液的制备 精密称取经五氧化二磷干燥器中干燥过的苦杏仁苷对照品 10.18 mg 置于 5 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,过 0.22 μm 微孔滤膜,取续滤液,即得。

2.3.3 供试品溶液的制备 取煇苦杏仁标准汤剂 40 mg,精密称定,置于 10 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,超声 5 min,摇匀,过 0.22 μm 微孔滤膜,取续滤液,即得。

2.3.4 线性关系考察 分别配制 2 036.0、1 018.0、509.0、254.5、127.3、63.6 $\mu\text{g/mL}$ 6 个不同质量浓度的苦杏仁苷对照品溶液。按“2.3.1”项下所述的色谱条件测定不同对照品溶液中苦杏仁苷的峰面积,以苦杏仁苷质量浓度为横坐标 (X),峰面积为纵坐标 (Y),计算线性回归方程及范围。其回归方程为 $Y=9\,304.240\,5\,X+50.169\,2$, $R^2=1.000\,0$,线性范围为 63.6~2 036.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.3.5 定量限与检测限 分析方法的灵敏度用检测限和定量限表示,色谱峰信噪比大于或等于 3:1 的对照品质量浓度为检测限;色谱峰信噪比大于或等于 10:1 的对照品质量浓度为定量限。检测限为 1.988 $\mu\text{g/mL}$,定量限为 3.977 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.3.6 精密度试验 日内精密度:按“2.3.1”项下所述的色谱条件,同一份对照品溶液 1 d 内连续进样 6 次,计算苦杏仁苷保留时间的 RSD 值为 0.81%,峰面积的 RSD 值为 0.51%。日间精密度:按“2.3.1”项下所述的色谱条件,3 d 连续进样相同对照品溶液,计算苦杏仁苷保留时间的 RSD 值为 3.20%,峰面积的 RSD 值为 1.06%,表明该方法精密度较好。

2.3.7 重复性试验 按“2.3.3”项下的方法平行制备 6 份煇苦杏仁供试品溶液,按“2.3.1”项下所述的色谱条件进行检测,计算苦杏仁苷质量浓度的平均值为 889.5 $\mu\text{g/mL}$,RSD 值为 3.04%,表明该方法重复性较好。

2.3.8 稳定性试验 取同 1 份(KXR20170101)煇苦杏仁供试品溶液,分别在供试品溶液制备后 0、2、4、8、12、24 h 进样,按“2.3.1”项下所述的色谱条件进行检测,计算苦杏仁苷峰面积的 RSD 值为 0.38%,表明供试品溶液在 24 h 稳定。

2.3.9 加样回收率试验 取已测定苦杏仁苷量的煇苦杏仁冻干粉样品,加入等量的苦杏仁苷对照品,平行制备 6 份供试品溶液,按“2.3.1”项下所述的色谱条件进行检测,计算加样回收率。苦杏仁苷的加样回收率

均在 95%~105%,平均值为 103.35%,RSD 值为 0.54%,表明该方法准确度较好。

2.3.10 样品测定 精密吸取供试品溶液 10 μL ,按“2.3.1”项色谱条件进行检测,根据苦杏仁苷的线性关系计算供试品中苦杏仁苷的含量。每批供试品平行实验 2 次。

2.4 煇苦杏仁标准汤剂中各项指标的计算

2.4.1 出膏率的计算 精密称定所得煇苦杏仁标准汤剂的质量,计算煇苦杏仁出膏率。

出膏率=标准汤剂质量/饮片质量

2.4.2 按公式计算标准汤剂中苦杏仁苷的含量。

标准汤剂中苦杏仁苷的含量=标准汤剂中苦杏仁苷总量/标准汤剂质量

2.4.3 按公式计算苦杏仁苷的转移率。

标准汤剂中苦杏仁苷的转移率=标准汤剂中苦杏仁苷总量/饮片片中苦杏仁苷总量

2.5 工艺稳定性验证

按“2.2”项下的方法重复 6 次标准汤剂(煇苦杏仁 KXR20170106)的制备过程,按“2.4”项下的方法测定并计算出膏率、标准汤剂中苦杏仁苷的含量及转移率。其出膏率的平均值为 11.50%,RSD 值为 2.42%;标准汤剂中苦杏仁苷的含量平均值为 21.57%,RSD 值为 2.47%;苦杏仁苷转移率的平均值为 81.70%,RSD 值为 2.77%,该结果表明该煇苦杏仁标准汤剂的制备工艺的稳定性较好。

2.6 12 批煇苦杏仁标准汤剂的制备

按“2.2”项下的方法制备 12 批煇苦杏仁的标准汤剂,按“2.3.1”项下的方法检测,其液相检测结果见图 1。分别计算各批饮片的出膏率、标准汤剂中苦杏仁苷含量、苦杏仁苷转移率,实验结果见表 1。饮片平均出膏率为 11.28%,RSD 值为 9.24%;标准汤剂中苦杏仁苷平均含量为 25.65%,RSD 值为 11.27%;标准汤剂中苦杏仁苷的平均转移率为 82.54%,RSD 值为 6.90%。

2.7 线性回归分析煇苦杏仁标准汤剂与饮片间的相关性

利用 Design-Expert 8.0.6 软件,根据 10 批煇苦杏仁的实验数据(KXR20170101~KXR20170106、KXR20170108~KXR20170111)建立饮片中苦杏仁苷含量与出膏率、标准汤剂苦杏仁苷含量、转移率之间的 3 个多元线性回归模型,并通过 3 批煇苦杏仁的实验数据(KXR20170101、KXR20170107、KXR20170112)验证模型的准确性。

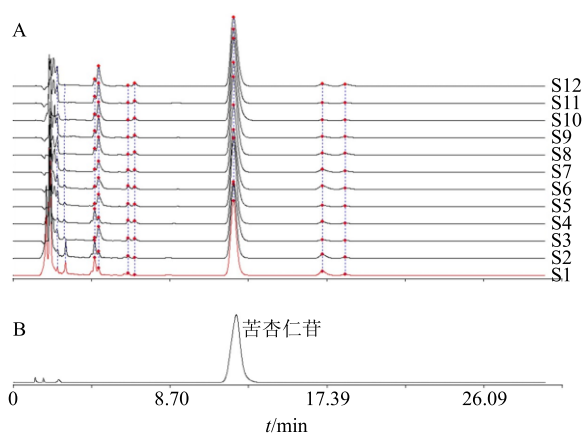


图 1 12 批煇苦杏仁的标准汤剂 (A) 和苦杏仁苷对照品溶液 (B) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of 12 batches standard decoction of BASA (A) and amygdalin reference substance (B)

2.7.1 出膏率与饮片中苦杏仁苷含量的相关性 按公式建立煇苦杏仁标准汤剂出膏率与饮片中苦杏仁苷含量的定量模型。其中 Y 为标准汤剂质量, n 为模型拟合项数, a_0 为常数项, a_i 为偏回归系数, X 为饮片中苦杏仁苷含量。

$$Y = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i X_i$$

模型的 ANOVA 分析结果见表 2。煇苦杏仁标准汤剂出膏率与饮片中苦杏仁苷含量之间的关系可表示为出膏率 (Y) = -15.912 9 + 14.227 2 X - 1.821 1 X^2 (X 代表饮片中苦杏仁苷含量)。根据回归方程绘图分析, 得到图 2, 出膏率随着饮片中苦杏仁苷含量的升高先升高后略下降。

该回归模型的显著性检验 $P=0.000\ 5$, 表明该模型具有统计学意义。回归模型的校正系数 $R^2=0.888\ 9$, 校正决定系数 $R_{adj}^2=0.857\ 2$, 各项偏回归系数检验 P 值小于 0.15, 说明该模型与数据拟合程度较高, 实验误差小, 可以用该模型分析和预测煇苦杏仁标准汤剂出膏率与饮片中苦杏仁苷含量之间

表 2 出膏率与饮片模型的方差分析结果

Table 2 ANOVA results of model of dry extract rate and decoction slices

误差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	10.22	2	5.11	28.01	0.000 5	极显著
X	0.53	1	0.53	2.92	0.131 0	
X^2	1.46	1	1.46	7.99	0.025 5	
残差	1.28	7	0.18			
总和	11.49	9				

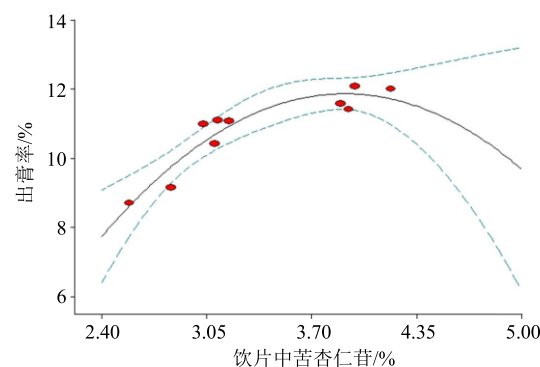


图 2 出膏率与饮片间的回归方程曲线

Fig. 2 Regressive equation curve between dry extract rate and decoction slices

的关系。

2.7.2 标准汤剂中苦杏仁苷含量与饮片中苦杏仁苷含量的相关性 按公式建立煇苦杏仁标准汤剂中苦杏仁苷含量与饮片中苦杏仁苷含量的定量模型, 模型的 ANOVA 分析结果见表 3。煇苦杏仁标准汤剂中苦杏仁苷含量与饮片之间的关系可以表示为苦杏仁苷含量 (Y) = 7.012 5 + 5.507 7 X (X 代表饮片中苦杏仁苷含量)。根据回归方程进行绘图分析, 得到图 3, 标准汤剂中苦杏仁苷含量随着饮片中苦杏仁苷含量的升高而升高。

表 3 苦杏仁苷含量与饮片模型的方差分析结果

Table 3 ANOVA results of model of amygdalin content and decoction slices

误差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	85.54	1	85.54	53.94	<0.000 1	极显著
X	85.54	1	85.54	53.94	<0.000 1	
残差	12.69	8	1.59			
总和	98.23	9				

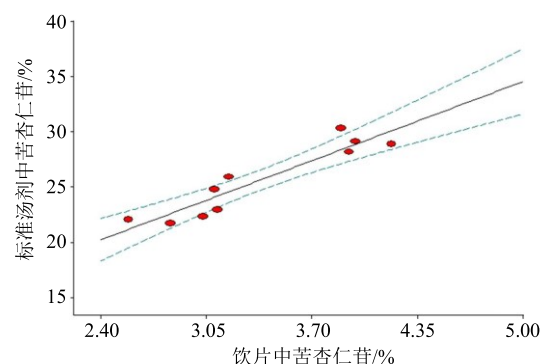


图 3 苦杏仁苷含量与饮片间的回归方程曲线

Fig. 3 Regressive equation curve between amygdalin content and decoction slices

该回归模型的显著性检验 $P < 0.000\ 1$, $R^2 = 0.870\ 8$, $R_{adj}^2 = 0.854\ 7$, 各项偏回归系数检验 P 值小于 0.15 , 说明该模型可用于分析和预测煇苦杏仁标准汤剂中苦杏仁苷含量与饮片中苦杏仁苷含量之间的关系。

2.7.3 苦杏仁苷转移率与中苦杏仁苷含量的相关性 按公式建立煇苦杏仁标准汤剂中苦杏仁苷转移率与饮片中苦杏仁苷含量的定量模型。模型的 ANOVA 分析结果见表 4。苦杏仁苷转移率与饮片之间的关系可以表示为苦杏仁苷转移率 (Y) = $-100.189\ 0 + 102.305\ 7X - 13.930\ 9X^2$ (X 代表饮片中苦杏仁苷含量)。根据回归方程绘图分析, 苦杏仁苷转移率随着饮片中苦杏仁苷含量的升高先升高后略下降 (图 4)。

该回归模型的显著性检验 $P = 0.040\ 7$, 小于 0.05 , 具有统计学意义。该模型的校正系数 ($R^2 =$

表 4 转移率与饮片模型的方差分析结果
Table 4 ANOVA results of model of transfer rate and decoction slices

误差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	221.69	2	110.84	5.23	0.040 7	显著
X	0.58	1	0.58	0.03	0.873 2	
X^2	85.26	1	85.26	4.03	0.084 8	
残差	148.24	7	21.18			
总和	369.93	9				

$0.599\ 3$) 和各项的偏回归系数 ($A = 0.873\ 2$, $A^2 = 0.084\ 8$) 的显著性较差, 但图中的各散点具有较好的规律性, 可在一定程度上用于分析和预测煇苦杏仁标准汤剂中苦杏仁苷转移率与饮片中苦杏仁苷含量之间的关系。

2.7.4 模型准确性的验证 将 3 批煇苦杏仁的实验数据 (KXR20170101、KXR20170107、KXR20170112) 分别代入 3 个多元线性回归模型中, 计算预测值与实际值的相对偏差 [RD, $RD = |(实际值 - 预测值)/预测值|$]。模型准确性验证结果见表 5, 3 个多元线性回归模型的预测结果具有一定的可靠性, 预测值和实测值的 RD 不大于 10% , 平均 RD 不大于 5% 。

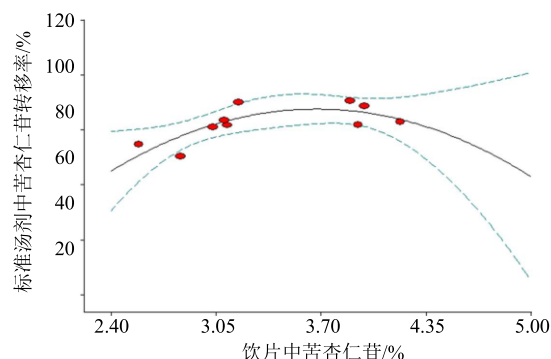


图 4 苦杏仁苷转移率与饮片间的回归方程曲线
Fig. 4 Regressive equation curve between transfer rate and decoction slices

表 5 模型验证结果
Table 5 Results of model validation

饮片批号	饮片出膏率/%			标准汤剂中苦杏仁苷/%			苦杏仁苷转移率/%		
	预测值	实际值	RD	预测值	实际值	RD	预测值	实际值	RD
KXR20170101	8.62	8.71	1.04	21.17	22.05	4.16	74.79	70.72	5.44
KXR20170107	11.09	11.26	1.53	24.91	24.73	0.73	85.17	85.68	0.60
KXR20170112	11.82	12.12	2.54	29.48	26.75	9.27	85.33	79.52	6.81

3 讨论

3.1 煇苦杏仁饮片的来源

西伯利亚杏分布于黑龙江、吉林、辽宁、内蒙古、河北、北京、天津、山西、陕西、甘肃、宁夏等地^[16-17]。为保证煇苦杏仁标准汤剂具有代表性, 本研究收集了陕西、内蒙古 2 个产地的 12 批苦杏仁药材, 陕西为苦杏仁的主产区, 内蒙古为苦杏仁的道地产区。药材的加工均按药典规定进行统一炮制, 保证了煇苦杏仁饮片的规范性。

3.2 煇苦杏仁标准汤剂制备工艺的合理性

煇苦杏仁标准汤剂制备工艺遵循中医药理论, 在《中药饮片标准汤剂研究策略》^[1]和《医疗机构中药煎药室管理规范》^[18]指导原则下, 以水为提取溶剂, 将符合药典标准的煇苦杏仁饮片, 规范化煎煮、固液分离、减压浓缩、冷冻干燥制得煇苦杏仁标准汤剂。苦杏仁为种子类中药材, 故采用 $60\ min$ 浸泡时间, 2 次加水量分别为 8 倍和 6 倍。减压浓缩 ($63\ ^\circ\text{C}$ 以下) 及冷冻干燥过程均能保证煇苦杏仁

标准汤剂中主要成分的稳定性。液相检测结果显示在 207 nm 波长下, 煇苦杏仁标准汤剂中的主要成分的含量与提取液、浓缩液中的主要成分及含量基本一致。

3.3 线性回归曲线拟合项数的选定

影响煇苦杏仁饮片出膏率、标准汤剂中苦杏仁苷含量及转移率变化的因素有很多, 但在标准汤剂的制备工艺中, 提取时间、提取溶剂、提取温度、料液比、过滤方法、浓缩温度、冻干时间等因素均是固定不变的, 影响标准汤剂质量最主要的因素是饮片的质量。煇苦杏仁饮片中苦杏仁苷含量为自变量, 出膏率、标准汤剂中苦杏仁苷含量及转移率分别为因变量 1、2、3。饮片中苦杏仁苷含量是 3 个因变量的主要影响因素, 但实际还存在多个无法表征的次要影响因素, 如饮片质地、形状、非指标成分的含量等, 拟合项数为 1 的线性回归曲线可能无法准确拟合各个数据, 因此拟采用一元或二元线性回归公式来建立饮片中苦杏仁苷含量与出膏率、标准汤剂中苦杏仁苷含量及转移率的模型。根据模型的显著性检验 P 值、校正系数 R^2 值、各项的偏回归系数检验 P 值来考虑模型的拟合项数, 出膏率-饮片、标准汤剂苦杏仁苷转移率-饮片的模型的拟合项数设为 2, 标准汤剂苦杏仁苷含量-饮片的模型的拟合项数设为 1。

3.4 标准汤剂质量标准制定方法的探讨

《中药饮片标准汤剂研究策略》一文中认为标准汤剂中指标成分的含量应设立最低限量, 计算依据为饮片中的指标成分药典规定含量乘以最低转移率^[1], 此方法下最低转移率的确定有待讨论, 同时还需考虑出膏率的选择。《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》中标准汤剂出膏率、指标成分含量、转移率质量标准范围的计算方式为均值加减 3 倍标准差 (SD) 或者均值的 70%~130%^[4]。前者计算方法下煇苦杏标准汤剂的出膏率为-16.43%~39.00%、苦杏仁苷含量为 61.85%~103.23%、转移率为-8.17%~59.47%; 后者计算方法下煇苦杏标准汤剂的出膏率为 7.90%~14.66%、苦杏仁苷含量为 57.78%~107.31%、转移率为 17.96%~33.35%。其中均值加减 3 倍 SD 计算所得的范围产生了负值, 明显不合理。若制备标准汤剂的饮片差异性较大, 均值加减 3 倍 SD 所制定的质量标准范围过宽, 则对于控制中间体、产品的质量无控制意义。若制备标准汤剂的饮片差异性较小时, 均值加减 3 倍 SD

所生成的质量标准范围较窄, 则用指标成分含量这一标准范围去监控生产工艺中指标成分的变化时, 对工艺要求过于苛刻, 不易实现。而均值的 70%~130%这一计算方法相对较科学, 但是所得质量标准范围的宽度由均值的大小决定, 均值越大, 范围越宽, 均值越小, 范围越窄, 缺少一定合理性。本研究通过建立的 3 个线性回归模型, 可预测不同质量煇苦杏仁饮片 (苦杏仁苷含量在 2.57%~4.19%) 制备标准汤剂的出膏率、苦杏仁苷含量及转移率。随着饮片收集量的增加, 实验数据的完善, 模型的准确性将进一步提高, 模型的适用性范围也可得到进一步扩展, 包含《中国药典》2015 年版中规定煇苦杏仁饮片中的最低苦杏仁苷含量 (2.4%), 便可根据建立的线性回归模型计算合格煇苦杏仁标准汤剂出膏率、苦杏仁苷含量及转移率的最低值, 从而根据药典与上述关系制定饮片与配方颗粒的剂量换算关系。

3.5 小结

本研究根据煇苦杏仁标准汤剂的分析结果, 分别建立了煇苦杏仁饮片中苦杏仁苷的含量与出膏率、标准汤剂中苦杏仁苷含量、苦杏仁苷转移率的 3 个线性回归模型, 其目的在于研究饮片中指标性成分含量与出膏率、标准汤剂中指标成分的含量、指标成分转移率之间的相关性, 用于预测不同质量饮片制备的标准汤剂质量, 为制定中药标准汤剂的质量标准提供新思路。

参考文献

- [1] 陈士林, 刘 安, 李 琦, 等. 中药饮片标准汤剂研究策略 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1367-1375.
- [2] 刘 冲, 刘荫贞, 乐智勇, 等. 桂枝饮片标准汤剂质量标准研究 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1577-1583.
- [3] 葛玉琰, 孙 奕, 张 鹏, 等. 升麻的标准汤剂制备及其质量标准 [J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(8): 674-679.
- [4] 全家羽, 赵 嵘, 代云桃, 等. 当归标准汤剂质量评价体系的建立 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 18-23.
- [5] 朱广伟, 李西文, 李 琦, 等. 基于传统煎药工艺的龙胆饮片标准汤剂制备及质量评价方法研究 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4253-4260.
- [6] 中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求 (征求意见稿) [S]. 2016.
- [7] 陈士林. 中药饮片标准汤剂 (第 1 卷) [M]. 北京: 科学出版社, 2018.

- [8] 陈玲, 李晓, 魏悦, 等. 黄芩饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒的 HPLC 指纹图谱相关性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(1): 56-60.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [10] 张波, 李玲, 卢芳国, 等. 麻杏石甘汤对流感病毒感染小鼠肺部炎症与神经氨酸酶活性影响的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1094-1099.
- [11] Geng H, Yu X, Lu A, *et al.* Extraction, chemical composition, and antifungal activity of essential oil of bitter almond [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1-14.
- [12] 王均秀, 张学兰, 王秋红, 等. 苦杏仁不同炮制品 HPLC 指纹图谱的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6): 32-34.
- [13] 沈晓宇, 刘雪松, 毕宇安, 等. 盐补骨脂标准汤剂质量评价体系的建立 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 100-108.
- [14] 刘爽悦, 沈金晶, 李文龙, 等. 3 种关键工艺参数辨识方法的比较研究 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3193-3198.
- [15] 龚行楚, 严斌俊, 瞿海斌. 丹参 1 次醇沉中 3 个重要工艺参数的相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(24): 3274-3277.
- [16] 袁少雄, 李向日. 苦杏仁对照提取物替代苦杏仁对照药材的可行性研究 [J]. 世界中医药, 2015, 10(2): 247-251.
- [17] 王利兵. 三种山杏资源调查与其分布规律 [J]. 林业资源管理, 2011, 5(5): 65-70.
- [18] 国家中医药管理局医疗机构中药煎药室管理规范 [S]. 2009.