

不同生产厂家赤芍配方颗粒中单萜苷类化合物含量比较

邓瑞雪^{1,2,3}, 徐丽科^{1,2,3}, 闫 秘¹, 屈春笑¹, 宋 楠¹, 孟文娟¹, 张 雨¹, 刘 普^{1,2,3*}

1. 河南科技大学化工与制药学院, 河南 洛阳 471023

2. 河南省伏牛山野生药材基源工程技术研究中心, 河南 洛阳 471023

3. 洛阳市天然产物功能因子研究及产品开发生重点实验室, 河南 洛阳 471023

摘要: 目的 比较不同厂家生产的赤芍配方颗粒中单萜苷类化合物(吡啶芍药苷、牡丹皮苷 F、氧化白芍苷、氧化芍药苷、10-羟基芍药苷、白芍苷、芍药苷、oxypaeonidanin、4-甲氧基-氧化芍药苷、没食子酰基芍药苷、4-甲氧基芍药苷、白芍苷 R₁、paeonidanin、苯甲酰氧化芍药苷、苯甲酰芍药苷)的含量差异,为制定统一的质量标准奠定基础。方法 采用 Zorbax SB-Aq C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈和磷酸二氢钾缓冲盐(pH 2.8)溶液,梯度洗脱,体积流量 1.0 mL/min,柱温 30 ℃,检测波长 260 nm。结果 芍药苷、白芍苷和氧化芍药苷是赤芍配方颗粒中含量最高的 3 种单萜苷类化合物,且不同厂家生产的赤芍配方颗粒中主要单萜苷类化合物的含量差异较大。样品 CSPFKL-KRT 中芍药苷和氧化芍药苷的含量最高,样品中质量分数分别为 73.214 mg/g 和 16.935 mg/g,白芍苷的质量分数最低,为 2.343 mg/g。而样品 CSPFKL-XLS 中芍药苷和氧化芍药苷的质量分数最低,样品中分别为 26.327 mg/g 和 4.165 mg/g,白芍苷的质量分数最高 18.893 mg/g。结论 不同厂家生产的赤芍配方颗粒中主要单萜苷类化合物的含量差异较大,可能会对临床应用产生影响。建立统一的质量标准对于赤芍配方颗粒的质量控制具有重要作用。

关键词: 赤芍; 配方颗粒; 高效液相色谱; 单萜苷; 吡啶芍药苷; 牡丹皮苷 F; 氧化白芍苷; 氧化芍药苷; 10-羟基芍药苷; 白芍苷; 芍药苷; oxypaeonidanin; 4-甲氧基-氧化芍药苷; 没食子酰基芍药苷; 4-甲氧基芍药苷; 白芍苷 R₁; paeonidanin; 苯甲酰氧化芍药苷; 苯甲酰芍药苷

中图分类号: R286.02

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)10-2332-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.10.012

Comparative analysis of monoterpene glycosides in *Paeoniae Rubra Radix* Formula Granule from different manufacturers

DENG Rui-xue^{1,2,3}, XU Li-ke^{1,2,3}, YAN Mi¹, QU Chun-xiao¹, SONG Nan¹, MENG Wen-juan¹, ZHANG Yu¹, LIU Pu^{1,2,3}

1. College of Chemical Engineering & Pharmaceutical, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471023, China

2. Henan Engineering Technology Research Center for Funiu Mountain Wild Medicinal Source, Luoyang 471023, China

3. Luoyang Key Laboratory of Functional Factors Research and Products Development of Natural Products, Luoyang 471023, China

Abstract: Objective To establish an HPLC method for simultaneous determination of 15 monoterpene glycosides pyridyl-paeoniflorin, mudanpioside F, oxyalbiflorin, oxypaeoniflorin, 10-hydroxypaeoniflorin, albiflorin, paeoniflorin, oxypaeonidanin, 4-O-methyl-oxypaeoniflorin, galloylpaeoniflorin, 4-O-methyl-paeoniflorin, albiflorin R₁, paeonidanin, benzoxyloxypaeoniflorin, and benzoypaeoniflorin in *Paeoniae Rubra Radix* Formula Granule, in order to compare the quality of *Paeoniae Rubra Radix* Formula Granule from different manufacturers and provide the basis for the establishment of a unified quality control method. **Methods** The separation was performed on an Agilent Zorbax SB-Aq C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), using acetonitrile and potassium dihydrogen phosphate solution (pH 2.8) as the mobile phase at the flow rate of 1.0 mL/min for a gradient elution. The detection wavelength was set at 260 nm. **Results** Paeoniflorin, albiflorin, and oxypaeoniflorin were the three main monoterpene glycosides with the highest content in the *Paeoniae Rubra Radix* Formula Granule. There were extremely significant difference among the

收稿日期: 2018-11-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(U1604192); 河南省重点科技攻关项目(182102311116); 河南省高等学校重点科研项目(16A210019); 河南科技大学大学生研究训练计划项目 SRTP (2019146)

作者简介: 邓瑞雪(1978—), 女, 副教授, 博士, 研究方向为功能活性天然产物及其全合成。E-mail: dengliu20022002@163.com

*通信作者 刘 普(1978—), 男, 副教授, 博士, 主要从事牡丹深加工的研究与开发。E-mail: liuputju@163.com

contents of 15 monoterpene glycosides in *Paeoniae Rubra Radix* Formula Granule produced by different manufacturers. The sample of CSPFKL-KRT was remarkable for the highest content of paeoniflorin and oxypaeoniflorin (73.214 mg and 16.935 mg per gram sample, respectively) and the lowest content of albiflorin among all samples (2.343 mg per gram sample), while sample CSPFKL-XLS was remarkable for the lowest content of paeoniflorin and oxypaeoniflorin (26.327 mg and 4.165 mg per gram sample, respectively) and the highest content of albiflorin among all samples (18.893 mg per gram sample). **Conclusion** There were extremely significant difference among the contents of main monoterpene glycosides in *Paeoniae Rubra Radix* Formula Granule produced by different manufacturers, which may affect the clinical use. The establishment of a unified quality standard plays an important role in the quality control of *Paeoniae Rubra Radix* Formula Granule.

Key words: *Paeoniae Rubra Radix*; formula granule; HPLC; monoterpene glycosides; pyridylpaeoniflorin; mudanpioside F; oxyalbiflorin; oxypaeoniflorin; 10-hydroxypaeoniflorin; albiflorin; paeoniflorin; oxypaeonidanin; 4-*O*-methyl-oxypaeoniflorin; galloylpaeoniflorin; 4-*O*-methyl-paeoniflorin; albiflorin R₁; paeonidanin; benzoyloxypaeoniflorin; benzoylpaeoniflorin

赤芍 *Paeonia Rubra Radix* (PRR) 为芍药科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 或川赤芍 *P. veitchii* Lynch 的干燥根。其味苦, 性微寒, 归肝经, 具有清热凉血、散瘀镇痛之功效^[1]。现代研究表明, 赤芍含有单萜苷、黄酮类及其苷、挥发油类等多种化学成分, 具有保肝、抗肿瘤、神经保护、心脏保护、抗血栓、抗氧化、抗内毒素等多种药理作用, 其对心血管系统、神经系统及血液系统等均有良好的临床治疗效果^[2-7]。赤芍配方颗粒由芍药或川赤芍中药饮片以水为提取溶媒, 经现代制药工艺提取、减压浓缩、喷雾干燥、制粒而成^[8-9]。

赤芍含有以芍药苷、白芍苷、氧化芍药苷等为代表的多种萜烷结构的单萜苷, 总称为赤芍总苷 (total paeony glucosides, TPG)^[2,5]。单萜苷类成分为芍药属植物中的特征性成分, 在芍药属植物中有大量的分布, 具有广泛的生物活性^[10-11]。研究发现, 赤芍总苷具有较好的抑制肿瘤细胞增殖、保肝和抗肝纤维化、保护心肌细胞损伤, 以及抗血小板聚集、延长血栓形成时间、降低血液黏稠度、增强红细胞变形能力等^[12-19]多种生物活性作用, 是赤芍具有良好药理活性作用的主要功效物质。

中药是一个多成分作用的复杂体系, 微量成分在其中起的作用不能忽视。不同结构特点的单萜苷类化合物在芍药属植物中含量不同, 这些成分表现出不同的药效作用。研究赤芍饮片和赤芍配方颗粒中不同单萜苷类化合物的含量, 比较不同厂家生产的配方颗粒中主要单萜苷类化合物的含量差异, 探索多成分测定在配方颗粒质量标准建立中的作用意义重大。目前, 关于赤芍配方颗粒质量标准研究中均采用 HPLC 法测定其中主要活性成分芍药苷的含量^[8,20-21]。但单一成分对于质量控制具有较多的不确定因素, 需要建立多种成分的质量控制方法^[22]。

本实验通过选择一些在芍药属植物中普遍存在的单萜苷类化合物 (图 1) 作为测试对照样品, 建立能同时测定多种单萜苷类成分的分析色谱条件和含量的方法, 测定并比较了不同厂家生产的赤芍配方颗粒中主要单萜苷类物质的含量差异, 为赤芍配方颗粒质量标准的建立提供一定的依据。

1 仪器与材料

Agilent1100 高效液相色谱仪, 包括四元泵和二极阵列检测器 (G1313A), 在线脱气, 柱温箱, 自动进样器, Agilent1100 色谱工作站, 安捷伦科技 (中国) 有限公司; FA2004 型电子分析天平, 上海越平科学仪器有限公司。

吡啶芍药苷、牡丹皮苷 F、氧化白芍苷、氧化芍药苷、10-羟基芍药苷、白芍苷、芍药苷、oxypaeonidanin、4-甲氧基-氧化芍药苷、没食子酰基芍药苷、4-甲氧基芍药苷、白芍苷 R₁、paeonidanin、苯甲酰氧化芍药苷和苯甲酰芍药苷等对照品, 均为本实验室自制, 采用 NMR 和 ESI-MS 鉴定化合物的结构, 经 HPLC 测定质量分数均大于 98%。赤芍饮片 (经洛阳本草堂生物制药股份有限公司总经理刘海臣鉴定为芍药科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根) 及赤芍配方颗粒购自洛阳及周边地区医院, 配方规格如表 1 所示。乙腈、磷酸二氢钾为色谱纯, 水为高纯水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Agilent1100 高效液相色谱仪, 色谱条件参考文献报道^[23-27]。色谱柱为 Zorbax SB-Aq C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-磷酸二氢钾缓冲盐溶液 (pH 2.8), 洗脱梯度: 0~8 min, 9%乙腈; 8~10 min, 9%~15%乙腈; 10~25 min, 15%~

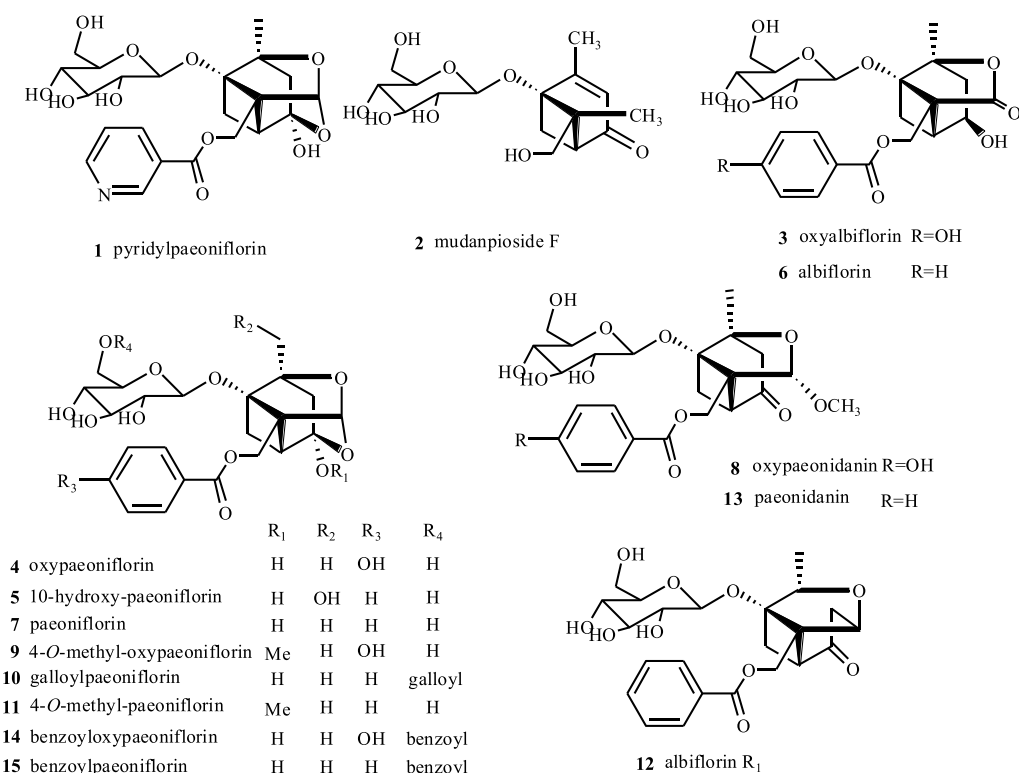


图 1 15 种单萜苷类化合物的结构

Fig. 1 Structures of 15 monoterpenoid glycosides

表 1 各厂家产品信息

Table 1 Product information of different manufacturers

生产厂家	每袋量/g	相当于饮片量/g	批号
CSPFKL-TJ	1.5	10	1607128
CSPFKL-YF	2.0	10	6083141
CSPFKL-SJ	1.0	10	1510001s
CSPFKL-KRT	1.0	10	16004342
CSPFKL-XLS*	—	—	31996786

*包装上无法看出具体当量数据

*No specific equivalent data can be seen on package

20%乙腈; 25~42 min, 20%~35%乙腈; 42~50 min, 35%乙腈; 体积流量为 1.0 mL/min; 柱温 30 °C; 进样量 10 μL; 检测波长 260 nm。按照芍药苷峰计算理论塔板数 18 200。

2.2 对照品溶液的制备

精密称取对照品吡啶芍药苷、牡丹皮苷 F、氧化白芍苷、氧化芍药苷、10-羟基芍药苷、白芍苷、芍药苷、oxypaeonidanin、4-甲氧基-氧化芍药苷、没食子酰基芍药苷、4-甲氧基芍药苷、白芍苷 R₁、paeonidanin、苯甲酰氧化芍药苷和苯甲酰芍药苷适量, 用甲醇定容于 25 mL 量瓶中, 配成质量浓度分别为 204、518、248、488、320、220、240、240、

224、188、216、200、228、216、268 μg/mL 的混合溶液, 即为对照品溶液。

2.3 供试品溶液的制备

赤芍饮片, 粉碎, 过 40 目筛, 精密称取 5.00 g 样品, 加入 100 mL 甲醇为提取溶剂, 索氏提取器提取 4 h。回收提取液, 冷却, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 定容于 100 mL 量瓶中, 即为赤芍饮片供试品溶液。准确称取不同厂家生产的赤芍配方颗粒 0.25 g, 加入适量甲醇搅拌溶解, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 用甲醇定容于 50 mL 量瓶中, 即为供试品溶液。

2.4 线性关系的考察

分别精密吸取对照品溶液 0.25、0.50、1.00、2.00、3.00、4.00 mL 加入到 10 mL 量瓶中, 用甲醇定容。然后吸取 10 μL 注入色谱仪, 按照“2.1”项下的色谱条件进行测定, 记录峰面积。以对照品的峰面积为纵坐标 (Y), 进样质量浓度为横坐标 (X) 进行线性回归, 得吡啶芍药苷、牡丹皮苷 F、氧化白芍苷、氧化芍药苷、10-羟基芍药苷、白芍苷、芍药苷、oxypaeonidanin、4-甲氧基-氧化芍药苷、没食子酰基芍药苷、4-甲氧基芍药苷、白芍苷 R₁、paeonidanin、苯甲酰氧化芍药苷和苯甲酰芍药苷的线性回归方程见表 2。

表 2 15 种单萜苷对照品的线性方程

Table 2 Regression equations of 15 monoterpene glycosides

成分	线性回归方程	<i>r</i>	线性范围/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
吡啶芍药苷	$Y=55.563\ 48\ X+34.946\ 56$	0.999 32	5.10~ 81.60
牡丹皮苷 F	$Y=16.961\ 55\ X+8.306\ 08$	0.999 95	12.95~207.20
氧化白芍苷	$Y=12.139\ 93\ X-11.436\ 46$	0.998 78	6.20~ 99.20
氧化芍药苷	$Y=5.142\ 74\ X+9.057\ 76$	0.999 10	12.20~195.20
10-羟基芍药苷	$Y=14.968\ 89\ X+4.270\ 22$	0.999 74	8.00~128.00
白芍苷	$Y=33.566\ 81\ X+2.580\ 00$	0.999 96	5.50~ 88.00
芍药苷	$Y=38.919\ 62\ X-21.492\ 93$	0.999 57	6.00~ 96.00
oxypaeonidanin	$Y=11.430\ 82\ X+4.374\ 84$	0.999 59	6.00~ 96.00
4-甲氧基-氧化芍药苷	$Y=17.070\ 18\ X-24.800\ 98$	0.993 21	5.60~ 89.60
没食子酰基芍药苷	$Y=51.962\ 67\ X+1.289\ 81$	0.999 79	4.70~ 75.20
4-甲氧基芍药苷	$Y=44.270\ 31\ X-1.728\ 63$	0.999 99	5.40~ 86.40
白芍苷 R ₁	$Y=39.515\ 51\ X-2.335\ 11$	0.999 99	5.00~ 80.00
paeonidanin	$Y=41.658\ 86\ X-2.327\ 38$	0.999 99	5.70~ 91.20
苯甲酰氧化芍药苷	$Y=40.253\ 20\ X-1.101\ 89$	0.999 99	5.40~ 86.40
苯甲酰芍药苷	$Y=60.440\ 08\ X+8.317\ 80$	0.999 91	6.70~107.20

2.5 精密度试验

取对照品溶液,按“2.1”项色谱条件,连续进样 6 次,记录峰面积,计算吡啶芍药苷、牡丹皮苷 F、氧化白芍苷、氧化芍药苷、10-羟基芍药苷、白芍苷、芍药苷、oxypaeonidanin、4-甲氧基-氧化芍药苷、没食子酰基芍药苷、4-甲氧基芍药苷、白芍苷 R₁、paeonidanin、苯甲酰氧化芍药苷和苯甲酰芍药苷峰面积的 RSD 分别为 1.52%、2.68%、2.47%、2.01%、2.33%、1.43%、1.05%、1.54%、1.51%、2.69%、0.94%、1.43%、1.79%、1.63%、1.06%,结果表明本方法的精密度良好。

2.6 稳定性试验

取 CSPFKL-TJ 供试品溶液,分别于配制后的 0、2、4、8、12、24、48 h 进样,记录峰面积,结果显示牡丹皮苷 F、氧化白芍苷、氧化芍药苷、10-羟基芍药苷、白芍苷、芍药苷、oxypaeonidanin、4-甲氧基-氧化芍药苷、没食子酰基芍药苷、4-甲氧基芍药苷、白芍苷 R₁、paeonidanin、苯甲酰氧化芍药苷和苯甲酰芍药苷的峰面积的 RSD 值分别为 2.14%、2.80%、2.68%、1.62%、3.22%、2.18%、3.41%、2.91%、2.69%、3.17%、2.79%、2.33%、2.57%、2.74%、2.86%,结果表明供试品溶液在 48 h 内稳定性良好。

2.7 重复性试验

精密称取 CSPFKL-TJ 赤芍配方颗粒 5 份,每份 0.25 g,按照“2.3”项下方法操作,制备所需供试品溶液,除样品吡啶芍药苷外,测定样品中牡丹

皮苷 F、氧化白芍苷、氧化芍药苷、10-羟基芍药苷、白芍苷、芍药苷、oxypaeonidanin、4-甲氧基-氧化芍药苷、没食子酰基芍药苷、4-甲氧基芍药苷、白芍苷 R₁、paeonidanin、苯甲酰氧化芍药苷和苯甲酰芍药苷的质量分数平均值为 0.610 5、1.331 8、14.039 7、4.201 1、2.548 8、67.457 4、1.502 2、2.237 8、16.658 8、2.876 9、0.310 5、0.134 5、0.504 7、1.512 2 mg/g; RSD 分别为 1.47%、1.83%、2.46%、2.37%、2.18%、1.66%、1.49%、3.07%、3.15%、2.66%、3.34%、3.27%、2.87%、2.55%、2.38%。

2.8 加样回收率试验

精密称取已经测得含量的 CSPFKL-TJ 赤芍配方颗粒粉末 9 份,每份 0.25 g,3 份为 1 组,分别精密加入一定量的吡啶芍药苷、牡丹皮苷 F、氧化白芍苷、氧化芍药苷、10-羟基芍药苷、白芍苷、芍药苷、oxypaeonidanin、4-甲氧基-氧化芍药苷、没食子酰基芍药苷、4-甲氧基芍药苷、白芍苷 R₁、paeonidanin、苯甲酰氧化芍药苷和苯甲酰芍药苷对照品(约相当于样品中各对照品含量的 80%、100%、120%),加入甲醇,按照“2.3”项下方法操作,制备所需溶液,进样 10 μL ,测定提取液中 15 种组分的含量并计算加样回收率。结果吡啶芍药苷、牡丹皮苷 F、氧化白芍苷、氧化芍药苷、10-羟基芍药苷、白芍苷、芍药苷、oxypaeonidanin、4-甲氧基-氧化芍药苷、没食子酰基芍药苷、4-甲氧基芍药苷、白芍苷 R₁、paeonidanin、苯甲酰氧化芍药苷和苯甲酰芍药苷

芍药苷的平均加样回收率分别为 98.53%、97.44%、102.34%、99.37%、103.68%、98.17%、101.66%、97.38%、98.19%、96.97%、101.64%、103.57%、98.53%、98.62%、103.17%，RSD 分别为 0.87%、1.14%、1.97%、2.17%、2.63%、2.44%、1.83%、1.64%、3.14%、3.54%、2.87%、3.18%、3.11%、2.46%、2.67%。

2.9 样品含量的测定

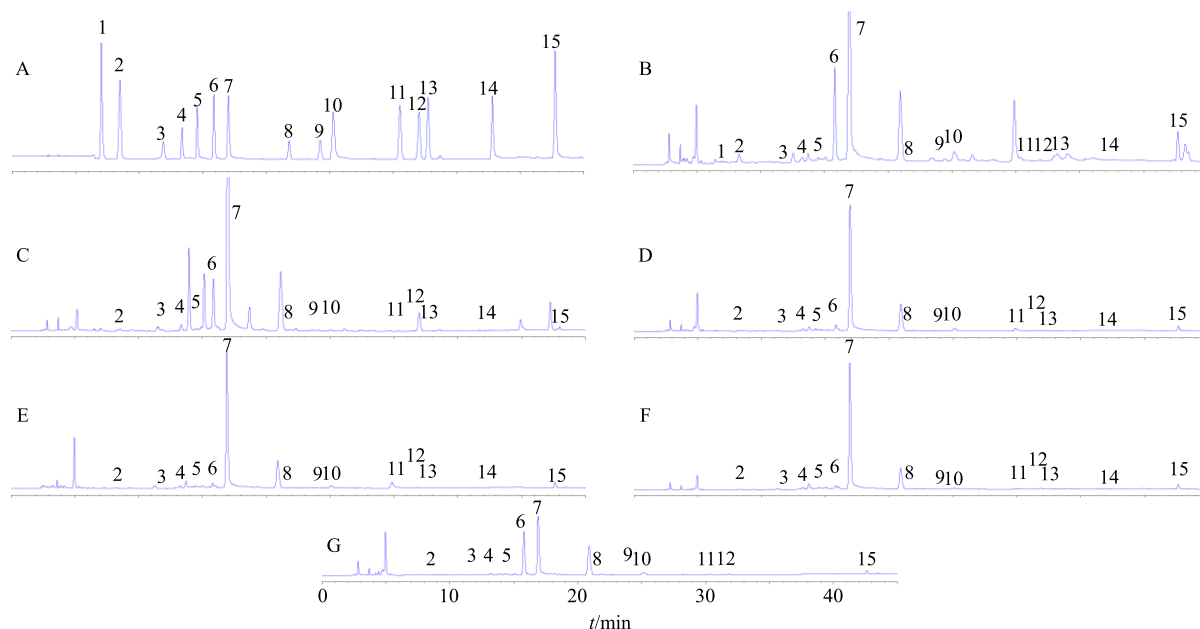
取购买的赤芍饮片以及不同厂家生产的赤芍配方颗粒，按照“2.3”项下的方法制备供试品溶液。精密吸取对照品混合物和供试品溶液各 10 μ L，注入高效液相色谱仪，照“2.1”项色谱条件分别测定。按照外标法计算不同部位中各个单萜苷的质量分数，结果见图 2 和表 3。

测定结果表明，15 种单萜苷在赤芍饮片和不同厂家生产的赤芍配方颗粒中的含量不同，且含量差异较大。赤芍饮片中含有最多的单萜苷为芍药苷，为 19.859 mg/g；含量其次的是白芍苷和氧化芍药苷，在赤芍药材中的含量分别为 5.317 mg/g 和 5.114 mg/g。

不同厂家生产的赤芍配方颗粒中，芍药苷的含

有也是最高的。芍药苷在 CSPFKL-TJ、CSPFKL-YF、CSPFKL-SJ、CSPFKL-KRT 和 CSPFKL-XLS 中的质量分数分别为 67.280、60.324、63.788、73.214、26.327 mg/g，远远大于其他单萜苷的含量。

从测定的结果还可以看出，芍药苷在 CSPFKL-XLS 中的含量要远低于在其他 4 种样品中的含量，其中芍药苷在 CSPFKL-KRT 中含量是 CSPFKL-XLS 中含量的 2.781 倍。白芍苷和氧化芍药苷在 5 种不同厂家生产的配方颗粒中的含量差异也非常大，其中白芍苷在 CSPFKL-SJ 和 CSPFKL-XLS 中的质量分数分别为 11.591、18.893 mg/g，要远远大于在 CSPFKL-TJ(2.519 9 mg/g)、CSPFKL-YF(3.260 mg/g) 和 CSPFKL-KRT(2.343 mg/g) 中的含量。氧化芍药苷在 CSPFKL-TJ、CSPFKL-YF、CSPFKL-SJ 和 CSPFKL-KRT 中的质量分数分别为 13.982、11.686、14.694、16.935 mg/g，要远大于在 CSPFKL-XLS(4.165 mg/g) 中的含量。另外，研究还发现，吡啶芍药苷在赤芍药材中有少量存在，而在不同厂家生产的配方颗粒中未检测到，可能是由于含量太低的缘故。



1-吡啶芍药苷 2-牡丹皮苷 F 3-氧化白芍苷 4-氧化芍药苷 5-10-羟基芍药苷 6-白芍苷 7-芍药苷 8-oxypaeonidanin 9-4-甲氧基-氧化芍药苷 10-没食子酰基芍药苷 11-4-甲氧基芍药苷 12-白芍苷 R₁ 13-paeonidanin 14-苯甲酰氧化芍药苷 15-苯甲酰芍药苷
1-pyrindylpaeoniflorin 2-mudanpioside F 3-oxyalbiflorin 4-oxypaeoniflorin 5-10-hydroxypaeoniflorin 6-albiflorin 7-paeoniflorin
8-oxypaeonidanin 9-4-O-methyl-oxypaeoniflorin 10-galloylpaeoniflorin 11-4-O-methyl-paeoniflorin 12-albiflorin R₁ 13-paeonidanin
14-benzoyloxypaeoniflorin 15-benzoylpaeoniflorin

图 2 混合对照品 (A)、赤芍样品 (B) 和赤芍配方颗粒样品 (CSPFKL-TJ, C; CSPFKL-YF, D; CSPFKL-SJ, E; CSPFKL-KRT, F; CSPFKL-XLS, G) 的 HPLC 谱图

Fig. 2 HPLC of 15 monoterpene glycosides (A), sample of *Paeoniae Rubra Radix* (B) and samples of *Paeoniae Rubra Radix* Formula Granule (CSPFKL-TJ, C; CSPFKL-YF, D; CSPFKL-SJ, E; CSPFKL-KRT, F; CSPFKL-XLS, G)

表 3 15 种单萜苷类化合物在赤芍和赤芍配方颗粒中的含量 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Determination results of 15 monoterpen glycosides in *Paeoniae Rubra Radix* and *Paeoniae Rubra Radix* Formula Granule ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	质量分数/(mg·g ⁻¹)				
	吡啶芍药苷	牡丹皮苷 F	氧化白芍苷	氧化芍药苷	10-羟基芍药苷
赤芍	0.061±0.003	2.056±0.150	0.711±0.047	5.114±0.423	1.067±0.082
CSPFKL-TJ	未检出	0.598±0.005	1.355±0.103	13.982±0.985	4.186±0.284
CSPFKL-YF	未检出	1.964±0.125	1.316±0.072	11.686±0.887	2.172±0.149
CSPFKL-SJ	未检出	1.618±0.072	2.280±0.129	14.694±1.216	2.823±0.144
CSPFKL-KRT	未检出	0.259±0.021	1.456±0.078	16.935±1.321	6.159±0.389
CSPFKL-XLS	未检出	未检出	1.264±0.078	4.165±0.312	0.496±0.027

样品	质量分数/(mg·g ⁻¹)				
	白芍苷	芍药苷	8-oxypaeonidanin	4-甲氧基-氧化芍药苷	没食子酰基芍药苷
赤芍	5.317±0.344	19.859±1.027	2.222±0.152	1.651±0.076	1.277±0.082
CSPFKL-TJ	2.520±0.146	67.280±4.258	1.489±0.121	2.221±0.141	1.662±0.087
CSPFKL-YF	3.260±0.244	60.324±4.417	2.391±0.170	2.033±0.143	1.714±0.089
CSPFKL-SJ	11.591±1.103	63.788±4.689	2.389±0.184	2.611±0.153	2.306±0.118
CSPFKL-KRT	2.343±0.147	73.214±5.123	4.700±0.256	2.402±0.179	1.420±0.123
CSPFKL-XLS	18.893±1.215	26.327±1.842	1.193±0.073	1.817±0.089	1.772±0.113

样品	质量分数/(mg·g ⁻¹)				
	4-甲氧基芍药苷	白芍苷 R ₁	paeonidanin	苯甲酰氧化芍药苷	苯甲酰芍药苷
赤芍	0.578±0.043	0.489±0.036	0.368±0.025	0.413±0.038	1.177±0.077
CSPFKL-TJ	2.837±0.183	0.303±0.025	0.132±0.011	0.511±0.032	1.486±0.086
CSPFKL-YF	2.039±0.147	0.401±0.027	0.229±0.021	0.496±0.032	1.547±0.079
CSPFKL-SJ	0.965±0.062	0.641±0.042	0.314±0.019	0.476±0.031	1.457±0.084
CSPFKL-KRT	1.054±0.082	0.650±0.051	0.211±0.012	0.580±0.044	1.604±0.087
CSPFKL-XLS	0.563±0.031	0.471±0.022	未检出	未检出	0.991±0.056

3 讨论

由于所测试的不同单萜苷在待测样品中含量不同, 对于一些含量高的成分, 如芍药苷, 以及一些含量低的成分, 如吡啶芍药苷和 paeonidanin, 这些成分均不在测定的线性范围内, 因此在测定过程中, 针对这些成分本实验中采用了稀释及浓缩方法来进行测定。另外, 由于样品 CSPFKL-XLS 没有明确标注出相当于饮片的当量, 所以在测定时直接以配方颗粒的量为准来计算样品中不同单萜苷类化合物的含量。

目前关于赤芍配方颗粒质量标准的研究相对较少, 张秀环等^[20]研究了四川新绿色药业科技发展有限公司生产的赤芍配方颗粒的质量标准, 以芍药苷的含量作为评价其中单萜苷类化合物含量的判断依据, 测定芍药苷的质量分数在 47.09~77.63 mg/g, 其建议芍药苷在配方颗粒中的质量分数应大于 40 mg/g。李军山等^[21]分析了不同厂家生产的赤芍配方

颗粒的质量, 测得其中主要成分芍药苷的质量分数在 35.0~87.7 mg/g。研究发现, 上述 5 个厂家生产的赤芍配方颗粒中, 只有厂家 CSPFKL-XLS 生产的赤芍配方颗粒中芍药苷的含量低于上述文献报道的含量数据。厂家 CSPFKL-XLS 配方颗粒样品中除白芍苷、没食子酰基芍药苷、白芍苷 R₁ 外, 其他单萜苷类化合物的含量均低于其他 4 个厂家生产的样品中的含量。除了配方颗粒的制备工艺和生产商的技术水平外, 由于不同厂家生产的配方颗粒所采用的赤芍饮片可能来源于不同的原料产地, 原植物的生长环境也会不同, 这些都可能对单萜苷类化合物的含量产生影响。

配方颗粒是由中药饮片按照一定的方式提取浓缩制备的中药产品, 也可以说是一种新的中药饮片, 其成分具有复杂性, 因此依靠单一成分建立的质量标准无法准确评价配方颗粒的质量现状, 迫切需要建立多成分样品质量评价体系。另外, 从不同厂家

生产的赤芍配方颗粒的中单萜苷类化合物的含量测定结果可以看出,不同厂家生产的配方颗粒中主要单萜苷类化合物的含量差异非常大,有些成分的差距有数倍之多。目前,中药配方颗粒没有统一的国家标准,各厂家执行自己的企业标准,导致产品质量控制及质量的稳定性存在差异^[22]。因此,对中药配方颗粒进行质量控制研究,建立专属性强的鉴别方法和客观全面的质量评价方法是保证中药配方颗粒安全、有效和稳定的前提^[28]。依靠现代分析技术,建立能够反映中药配方颗粒内在品质的质量控制标准,对于保证临床用药安全和有效,进一步增强中药配方颗粒的市场竞争力,促进中药配方颗粒质量标准化和国际化进程具有重要意义^[22]。

参考文献

- [1] 南京中医药大学. 中药大辞典 (第2册) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2012.
- [2] 陆小华, 马 骁, 王 建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 595-602.
- [3] 宋玉超, 马海波, 张 旗, 等. 赤芍、白芍的 LC-MS 色谱峰与细胞抑制率的谱效关系研究 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(2): 103-106.
- [4] 陶晓倩, 张新庄, 李 娜, 等. 网络药理学方法研究赤芍和黄柏干预阿尔茨海默病的作用机制 [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1634-1639.
- [5] 陶 春, 宣丽颖, 林 琳. 赤芍的主要化学成分及药理作用研究概况 [J]. 内蒙古民族大学学报: 自然科学版, 2014, 29(2): 198-201.
- [6] 冀兰鑫, 黄 浩, 李长志, 等. 赤芍药理作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(3): 233-236.
- [7] 章 丽, 赵冰洁, 袁嘉瑞, 等. 牡丹皮、赤芍与白芍对急性血瘀模型大鼠活血功效的比较研究 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2676-2683.
- [8] 王迎春, 甄亚钦, 高佳明, 等. 赤芍配方颗粒与水煎剂中主要化学成分研究 [J]. 中国药业, 2016, 25(16): 17-20.
- [9] 刘丽萍, 陈向东, 朱德全. NIRS 技术应用于赤芍配方颗粒多指标成分的快速测定 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(4): 145-149.
- [10] Wu S H, Wu D G, Chen Y W. Chemical constituents and bioactivities of plants from the genus *Paeonia* [J]. *Chem Biodivers*, 2010, 7(7): 90-104.
- [11] He C N, Peng Y, Zhang Y C, et al. Phytochemical and biological studies of *Paeoniaceae* [J]. *Chem Biodivers*, 2010, 7(7): 805-838.
- [12] 杨 玉, 王 帅, 孟宪生, 等. 赤芍总苷对人肝癌 SMMC-7721 细胞迁移的影响及作用机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 106-112.
- [13] 陈仪坤, 樊 荣, 黄 梅. 赤芍总苷对非小细胞肺癌模型大鼠耐药基因表达影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(18): 1852-1854.
- [14] 许惠玉, 陈志伟, 王继峰, 等. 赤芍总苷对 HepA 肝癌小鼠肿瘤细胞凋亡的影响 [J]. 中草药, 2007, 38(9): 1364-1367.
- [15] 高雪岩, 孙建宁, 王文全, 等. 赤芍总苷的制备及其对小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18): 183-186.
- [16] 高世乐, 胡宗涛, 董六一. 赤芍总苷对大鼠放射性肝纤维化的保护作用及机制 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(2): 65-68.
- [17] 袁冬生, 周兰芳, 石 磊. 赤芍总苷对 D-氨基半乳糖胺所致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 热带医学杂志, 2007, 7(2): 139-142.
- [18] 莫恭晓, 蔡 慧, 韦邱梦, 等. 赤芍总苷对失血性休克大鼠血流动力学影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(23): 2156-2160.
- [19] 孙英莲, 王英军, 许荔新. 赤芍总苷对大鼠急性心肌缺血的影响 [J]. 中草药, 2009, 40(12): 1961-1962.
- [20] 张秀环, 胡昌江, 戴德蓉, 等. 赤芍配方颗粒质量标准研究 [J]. 中国药业, 2012, 21(7): 20-22.
- [21] 李军山, 常云凤, 霍保军, 等. 不同生产厂家赤芍配方颗粒对比研究 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(6): 755-758.
- [22] 涂瑶生, 毕晓黎, 罗文汇. 中药配方颗粒的质量控制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 31(1): 41-46.
- [23] 刘 普, 李小方, 张 恒, 等. RP-HPLC 测定油用牡丹籽饼粕和籽壳中单萜苷的含量 [J]. 中国粮油学报, 2016, 31(10): 142-145.
- [24] Liu P, Zhang Y, Gao J Y, et al. HPLC-DAD analysis of 15 monoterpene glycosides in oil peony seed cakes sourced from different cultivation areas in China [J]. *Ind Crop Prod*, 2018, 118: 259-270.
- [25] 李伟铭, 赵月然, 杨燕云, 等. HPLC 波长切换法同时测定白芍饮品中 9 种成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(12): 2208-2212.
- [26] 葛志伟, 贺 庆, 林云径, 等. RP-HPLC 法测定杭白芍及其饮片中药药内酯苷、芍药苷和苯甲酰芍药苷 [J]. 中草药, 2008, 39(3): 378-380.
- [27] 何秀菊, 张振秋, 王婧宁, 等. HPLC 波长切换法同时测定桂枝、白芍药对提取物中 8 个成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(11): 1899-1903.
- [28] 何 军, 朱旭江, 杨平荣, 等. 中药配方颗粒的现状与发展新思路 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4717-4725.