

白芷饮片全国评价性抽验结果分析与多指标成分一测多评法研究

张平^{1,2}, 马潇^{1,2*}, 李冬华^{1,2}, 张明童^{1,2}, 杨平荣^{1,2}, 宋平顺^{1,2}

1. 甘肃省药品检验研究院, 甘肃 兰州 730070

2. 甘肃省中藏药检验检测技术工程实验室, 甘肃 兰州 730070

摘要: **目的** 采用指纹图谱与一测多评相结合的方法测定白芷药材及其饮片中的6种指标性成分, 分析全国评价性抽验所抽验白芷质量, 不断完善和修订标准方法, 保障公众用药安全有效。 **方法** 依据法定标准进行检验, 建立白芷饮片的HPLC指纹图谱, 水合氧化前胡素、白当归素、氧化前胡素、佛手柑内酯、欧前胡素和异欧前胡素6个指标成分一测多评定量测定方法, 进行方法学考察, 对20批(S1~S20)白芷饮片进行多指标成分含量测定, 最终判定白芷饮片的质量。 **结果** 共收到239批白芷饮片, 涉及189家生产企业。其中225批次合格, 14批次不合格, 总体合格率为94.1%。以一测多评方法建立以欧前胡素为参照同步测定白芷饮片中6种香豆素类成分含量的方法, 可以解决对照品难得、检验周期长等问题, 更好地反映药材质量。 **结论** 所建立的方法可用于白芷饮片中水合氧化前胡素、白当归素、氧化前胡素、佛手柑内酯、欧前胡素和异欧前胡素6个化学成分的定性定量分析。通过本次抽验, 发现白芷饮片仍然存在一些质量问题, 应进一步加强监管。

关键词: 白芷; 中药饮片; 质量分析; 一测多评; 水合氧化前胡素; 白当归素; 氧化前胡素; 佛手柑内酯; 欧前胡素; 异欧前胡素

中图分类号: R286.02

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)14-3329-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.14.010

Analysis of nationwide random inspection results of *Angelicae dahurica* and establishment of a quantitative analysis method of multi-component with a single-marker

ZHANG Ping^{1,2}, MA Xiao^{1,2}, LI Dong-hua^{1,2}, ZHANG Ming-tong^{1,2}, YANG Ping-rong^{1,2}, SONG Ping-shun^{1,2}

1. Gansu Institute for Drug Control, Lanzhou 730070, China

2. Gansu Inspection and Testing Technical Engineering Laboratory for Chinese Herbal and Tibetan Medicine, Lanzhou 730070, China

Abstract: **Objective** To analyze the quality of *Angelicae Dahuricae Radix* (ADR) from national drug evaluation sampling, continuously improve and revise the standard determination method, and ensure the safety of public drug use, six index components of ADR medicinal material and decoction pieces were determined by combining HPLC fingerprint chromatography and quantitative analysis of multi-components by single marker (QAMS). **Methods** The determination and exploratory study were carried out according to the National Standard. The establishment of steamed *Angelicae dahurica* HPLC fingerprint, method for multiple assessment of six index components to conduct a methodological survey determination of multi-index component content of 20 batches of *Angelicae dahurica* tablets, the final determination of the quality of *Angelicae dahurica*. **Results** A total of 239 batches of ADR were received from 189 enterprises, in which 225 batches were qualified and 14 batches were unqualified. The qualified rate was 94%. A method that determined content of six kinds of coumarin in ADR decoction pieces using imperatorin as control was established, which could solve the problem of difficulty in obtaining control and consuming long determination time. It would better indicate the drug quality. **Conclusion** The method we had established could be used in qualitative and quantitative analysis of oxypeucedanin hydrate, byakangelicin, oxypeucedanin, berapten, imperatorin and isoimperatorin in ADR decoction pieces. Through this random inspection, it is found that there were still some quality problems in ADR decoction pieces. The quality supervision of traditional Chinese medicine should be strengthened further.

收稿日期: 2019-04-14

作者简介: 张平, 主管药师, 研究方向为中药材检验及质量评价。Tel: (0931)7822987 E-mail: 58735870@qq.com

*通信作者 马潇, 主任药师, 研究方向为中药材检验、质量评价及资源开发利用。Tel: (0931)7822986 E-mail: 2484649834@qq.com

Key words: *Angelicae Dahuricae Radix*; traditional Chinese medicine decoction pieces; quality analysis; quantitative analysis of multi-components by single marker (QAMS); oxypeucedanin; byakangelicin; oxypeucedanin; bergapten; imperatorin; isoimperatorin

白芷 *Angelicae Dahuricae Radix* 为伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. 或杭白芷 *A. dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. var. *formosana* (Boiss.) Shan et Yuan 的干燥根^[1]。白芷始载于《神农本草经》，被列为中品，别名“芳香”，归胃、大肠、肺经，具有解表散寒、祛风止痛、宣通鼻窍、燥湿止带、消肿排脓的功效，味辛，性温；主要用于治疗感冒头痛、眉棱骨痛、鼻塞流涕、鼻渊、牙痛、带下、疮疡肿痛等症^[2-5]。我国历版药典均收载白芷，现行标准为《中国药典》2015 年版，并收载白芷切制饮片 1 个饮片规格。白芷以栽培为主，北方地区之河南禹县、长葛为禹白芷的道地产区，浙江余杭、永康为杭白芷的道地产区，四川遂宁、达县为川白芷的道地产区^[6-7]。白芷为 40 种大宗常用药材之一，四川、河北、河南、浙江为白芷的 4 大历史产区，安徽、山东是近年迅速发展起来的产区，川白芷产量占全国商品白芷量的 70%，白芷作为香料，在食用上的推广，使其用量大增。2018 年全国中药材及饮片评价性抽检选择白芷为重点监管品种之一，进行全面的质量考察，以确保公众用药的安全有效。经过检验，发现市场上所售白芷饮片的主要质量问题是过度使用硫磺熏蒸，导致 SO₂ 残留量超标，从而影响了白芷药材及饮片的使用安全^[8-10]。

1 样品来源

本次专项抽检中，共抽取白芷样品 239 批次，均为白芷切制饮片。抽样地域覆盖了全国 31 个省、自治区、直辖市；涉及 189 家饮片生产企业，覆盖 27 个省市自治区，按被抽样单位性质分为批发单位 81 个、医疗机构 57 个、生产企业 86 个、销售单位 15 个。

2 检验项目和检验依据

白芷药材及饮片均为《中国药典》2015 年版收载品种，饮片收载于药材项下，明确规定了切制方法、性状、鉴别、检查、浸出物（不得少于 15.0%）及含量测定（含欧前胡素不得少于 0.080%）等项。因《中国药典》2015 年版四部通则（0212 药材和饮片检定通则）对药材及饮片有 SO₂ 残留量限量的规定，故对 239 批次白芷样品进行了 SO₂ 残留量检测，SO₂ 残留量应不得超过 150 mg/kg。

3 检验结果及分析

3.1 整体检验情况

2018 年国家药品计划抽检工作中，甘肃省药品检验研究院共收到白芷饮片共 239 批次，其中 225 批次合格，14 批次不合格，总体合格率 94.1%。结果见表 1。

表 1 14 批次不合格样品批次信息

Table 1 Information for 14 batches of unqualified samples

批号	浸出物/%	SO ₂ 残留量/(mg·kg ⁻¹)	欧前胡素/%
170901	13.30*	117	0.100
171106	19.20	516*	0.120
160401	49.90	900*	0.250
170601	24.10	427*	0.110
170701	17.60	721*	0.090
180202-01	19.40	≤10	0.065*
A170301-1	17.30	≤10	0.063*
1708011	19.30	590*	0.090
160918	18.60	631*	0.080
17051302	25.80	848*	0.090
170401	27.30	838*	0.090
171201	21.70	≤10	0.020*
170101	19.10	585*	0.130
20180301	21.70	≤10	0.070*

*为不合格项目

*unqualified items

对 239 批次进行性状项检验。结果全部符合规定。所有样品厚度均在 2~4 mm，显微鉴别、薄层色谱、水分（甲苯法）、总灰分均符合规定。SO₂ 残留量高的样品欧前胡素含量均较低。提示硫熏会降低白芷饮片的质量。未发现有掺伪染色增重等蓄意降低药品质量的行为。

3.2 不合格批次原因分析

不合格项目主要为 SO₂ 残留量和含量测定（欧前胡素含量）。14 批次不合格样品中，有 9 批次为 SO₂ 残留量超标（表 1），因白芷药材本身就是一种香料，所以 SO₂ 残留量超标并不会导致其饮片具有明显的酸败气，但口尝后具明显的酸涩味，与标准描述不符。另外欧前胡素含量不合格 4 批次，有 1 批次样品浸出物不合格，不合格原因主要是生产、储藏不规范。

4 指纹图谱与一测多评研究

为全面掌握白芷饮片质量情况, 本实验采用指纹图谱和一测多评相结合的方法, 在建立白芷饮片指纹图谱的基础上, 建立一测多评法同时测定白芷药材中水合氧化前胡素、白当归素、氧化前胡素、佛手柑内酯、欧前胡素和异欧前胡素 6 个化学成分含量的方法, 并进行方法学验证, 以期更加全面有效控制 and 评价白芷饮片的质量^[11-17]。

4.1 指纹图谱研究

4.1.1 仪器 Waterse2695 高效液相色谱仪、二极管阵列检测器, 美国 Waters 公司; MS205DU 型十万分之一、ME204 型万分之一分析电子天平, 瑞士梅特勒托利多公司; KQ-400E 型超声波清洗器, 超声频率 40 kHz、功率 400 W, 昆山超声仪器有限公司。

4.1.2 材料 对照品欧前胡素 (批号 110826-201616, 质量分数 99.6%)、异欧前胡素 (批号 110827-201611, 质量分数 99.4%)、蛇床子素 (批号 110822-201710, 质量分数 99.5%) 均购自中国食品药品检定研究院; 对照品白当归素 (批号 P01028SA13, 质量分数 ≥98%)、白当归脑 (批号 P19A9F59345, 质量分数 ≥98%)、氧化前胡素 (批号 Y26A652757, 质量分数 ≥98%)、水合氧化前胡素 (批号 Y07M9H55367, 质量分数 ≥98%)、佛手柑内酯 (批号 W30M9Z57633, 质量分数 ≥98%)、花椒毒酚 (批号 Y16O8Y17702, 质量分数 ≥98%) 均购自上海源叶生物科技有限公司; 乙腈, 色谱纯, 默克股份两合公司; 甲醇, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司; 水为超纯水, 屈臣氏。方法学实验用 20 批样品信息见表 2, 经甘肃省药品检验研究院马潇主任药师鉴定为伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. 的干燥根, 全部符合《中国药典》2015 年版的规定。

4.1.3 色谱条件 色谱柱为资生堂 Capcell Pak C₁₈-MGII (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-水, 梯度洗脱: 0~16 min, 10%~57%乙腈; 16~22 min, 57%乙腈; 22~45 min, 57%~63%乙腈; 体积流量为 1.0 mL/min, 柱温 25 °C, 进样量为 10 μL, 检测波长为 254 nm。9 种香豆素成分与其他共有峰得到很好的分离, 以各成分峰计算理论塔板数均不低于 5 000, 对照品及样品色谱图见图 1。

4.1.4 混合对照品溶液的制备 分别精密称取对照品欧前胡素 9.47 mg、异欧前胡素 11.35 mg、蛇床子素 10.23 mg、白当归素 9.43 mg、白当归脑 9.90

表 2 白芷饮片样品来源信息

Table 2 Source information of *Angelicae Dahuricae Radix* sample

序号	来源	批号
S1	安徽美誉中药饮片有限公司	111701041
S2	安徽药知源中药饮片有限公司	170801
S3	广东一信药业有限公司中药饮片厂	170801
S4	四川新荷花中药饮片股份有限公司	1706014
S5	安徽普仁中药饮片有限公司	1701131
S6	北京康美制药有限公司	170660981
S7	河北楚风中药饮片有限公司	B709202-01
S8	亳州市京皖中药饮片厂	161201
S9	甘肃天士力中天药业有限责任公司	1712032
S10	北京吴园药业有限公司	1604021
S11	江西樟树国康中药饮片有限公司	171101
S12	重庆田野药业有限公司	171001
S13	北京金崇光药业有限公司	1607098
S14	苏州市博源药业有限公司	171011
S15	山西国泰中药饮片有限公司	180301
S16	四川盛世锦荣药业有限公司	170801
S17	北京本草方源药业集团有限公司	20171026
S18	安国市广济堂药业有限责任公司	18011405
S19	贵州省药材大方药业有限公司	20170501
S20	成都康美药业生产有限公司	180301271

mg、氧化前胡素 13.45 mg、水合氧化前胡素 9.43 mg、佛手柑内酯 9.86 mg、花椒毒酚 11.07 mg, 置 25 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得对照品储备液。各分别精密量取 1.0 mL 对照品储备液, 置 10 mL 棕色量瓶中, 得到混合对照品溶液。将上述对照品储备液, 混合对照品溶液于 4 °C 保存, 备用。

4.1.5 供试品溶液制备 分别取白芷药材粉末 (过三号筛) 约 0.25 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25 mL, 称定质量, 超声处理 30 min, 放凉, 称定质量, 用甲醇补足减失质量, 摇匀, 滤过, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液即得相对应的供试品溶液。

4.1.6 精密度试验 取白芷样品 (S10), 按“4.1.5”项下方法制备供试品溶液, 在“4.1.3”项色谱条件下连续进样 5 次, 测定其指纹图谱, 记录花椒毒酚、水合氧化前胡素、白当归素、佛手柑内酯、白当归脑、氧化前胡素、欧前胡素、蛇床子素、异欧前胡素的峰面积积分值, 计算 RSD, 结果分别为 0.15%、

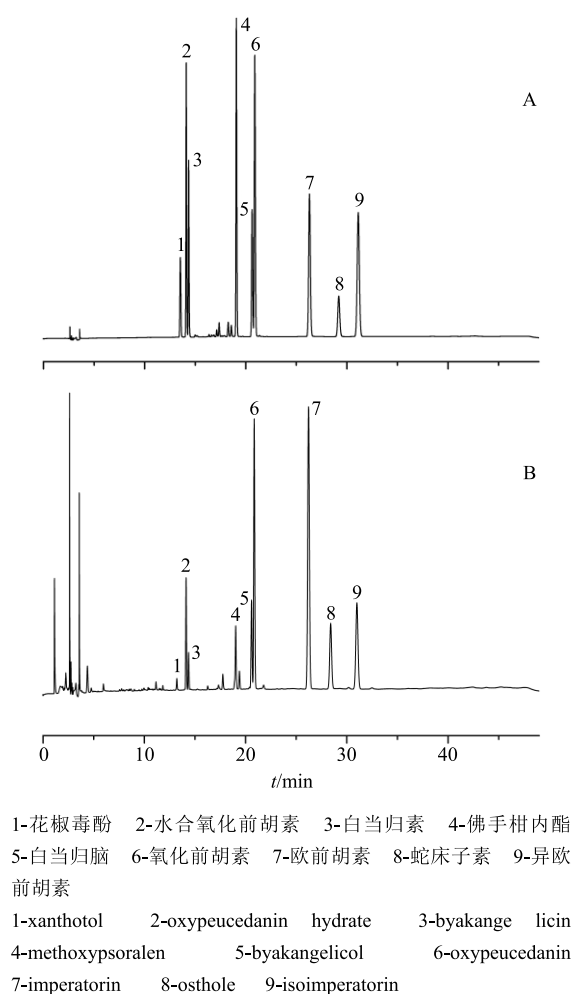


图 1 混合对照品 (A) 和白芷饮片样品 (B) 的 HPLC 图
Fig. 1 HPLC of mixed reference substance (A) and samples of ADR (B)

0.29%、0.37%、0.45%、0.28%、0.55%、0.25%、0.40%、0.22%。采用国家药典委员会《中药色谱指纹图谱相似度评价系统 2012 版》计算指纹图谱相似度, 结果相似度均 ≥ 0.998 , 表明仪器精密度良好。

4.1.7 稳定性试验 精密吸取 (S10) 供试品溶液 10 μL , 分别于制备后 0、2、4、8、12、24 h 进样测定。结果花椒毒酚、水合氧化前胡素、白当归素、佛手柑内酯、白当归脑、氧化前胡素、欧前胡素、蛇床子素、异欧前胡素 9 种成分峰面积积分值的 RSD 分别为 2.5%、0.8%、1.8%、1.6%、0.9%、2.3%、2.1%、0.8%、1.0%, 指纹图谱相似度 ≥ 0.995 , 表明供试品溶液在 24 h 内基本稳定。

4.1.8 重复性试验 取同编号 (S10) 白芷样品 (过三号筛) 约 0.25 g, 精密称定, 按“4.1.5”项的方法制备 6 份供试品溶液, 依法测定, 计算花椒毒酚、水合氧化前胡素、白当归素、佛手柑内酯、白当归

脑、氧化前胡素、欧前胡素、蛇床子素、异欧前胡素 9 种成分质量分数的 RSD, 结果分别为 1.6%、2.1%、1.1%、1.8%、0.9%、1.5%、2.2%、1.5%、1.0%, 指纹图谱相似度 ≥ 0.995 , 表明样品处理方法的重复性良好。

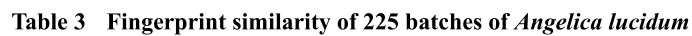
4.1.9 共有模式建立及部分共有峰指认 分别精密吸取所有样品供试品溶液 10 μL 进样测定, 并将其指纹图谱以 AIA 格式依次导入国家药典委员会《中药色谱指纹图谱相似度评价系统 2012 版》, 以白芷对照药材指纹图谱为参照图谱, 使用中位数进行自动匹配, 加以多点校正, 生成指纹图谱共有模式, 标定共有峰 15 个 (图 2)。精密吸取混合对照品溶液 10 μL 进样测定, 通过与对照品保留时间比对, 指认指纹图谱 15 个共有峰中的 9 种成分, 分别为花椒毒酚、水合氧化前胡素、白当归素、佛手柑内酯、白当归脑、氧化前胡素、欧前胡素、蛇床子素、异欧前胡素, 色谱图见图 1。

4.1.10 指纹图谱相似度评价 以共有模式作为对照指纹图谱, 采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统 2012 版》对白芷所有样品指纹图谱进行相似度评价, 结果判定指纹图谱中 9 个主要的特征性成分, 以欧前胡素 (7 号峰) 为参照峰 (S), 计算各特征峰与 S 峰相对保留时间, 其相对保留时间应在规定值的 $\pm 5\%$ 之内 (2015 年版《中国药典》一部特征图谱与指纹图谱的应用, 特征图谱鉴别与多成分整体控制)。结果 225 批次合格样品相似度为 0.709~1.000, 均值为 0.960。结果见表 3。

4.2 一测多评法测定 6 种成分含量

精密吸取欧前胡素对照品溶液与供试品溶液各 10 μL , 注入液相色谱仪, 测定。以欧前胡素对照品为参照, 计算水合氧化前胡素、白当归素、佛手柑内酯、氧化前胡素、异欧前胡素的相对保留时间 (相对保留时间 = 欧前胡素保留时间 / 待测成分保留时间), 其相对保留时间应在规定值的 $\pm 0.5\%$ 范围内 (依据 GB/T 26792-2011 标准), 结果水合氧化前胡素、白当归素、佛手柑内酯、氧化前胡素、异欧前胡素的相对保留时间分别为 0.539、0.549、0.726、0.796、1.182。以欧前胡素的峰面积为对照, 计算水合氧化前胡素、白当归素、佛手柑内酯、氧化前胡素、异欧前胡素的含量。

4.2.1 线性关系考察 分别吸取“4.1.4”项下混合对照品溶液各 0.5、2、4、6、8、10、15、30 μL 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 以各对照品进样量为



序号	相似度	序号	相似度	序号	相似度	序号	相似度	序号	相似度	序号	相似度	序号	相似度
1	0.998	26	0.967	51	0.997	76	0.997	101	0.974	126	0.994	151	0.990
2	0.992	27	0.995	52	0.990	77	0.979	102	0.802	127	0.960	152	0.992
3	0.974	28	0.998	53	0.984	78	0.989	103	0.996	128	0.989	153	0.894
4	0.978	29	0.996	54	0.962	79	0.998	104	0.999	129	0.993	154	0.995
5	0.885	30	0.999	55	0.993	80	0.998	105	0.997	130	0.995	155	0.981
6	0.996	31	0.985	56	0.995	81	0.849	106	0.992	131	0.993	156	0.982
7	0.959	32	0.998	57	0.993	82	0.995	107	0.990	132	0.996	157	1.000
8	0.899	33	0.889	58	0.925	83	0.999	108	0.998	133	0.849	158	0.999
9	0.897	34	0.991	59	0.998	84	0.898	109	0.998	134	0.951	159	0.998
10	0.972	35	0.978	60	0.994	85	0.836	110	0.998	135	0.987	160	0.992
11	0.905	36	0.945	61	0.995	86	0.999	111	0.999	136	0.992	161	0.996
12	0.978	37	0.999	62	0.857	87	0.990	112	0.985	137	0.993	162	0.996
13	0.853	38	0.890	63	0.998	88	0.945	113	0.998	138	0.994	163	0.997
14	0.952	39	0.947	64	0.865	89	0.989	114	0.995	139	0.891	164	0.997
15	0.983	40	0.995	65	0.987	90	0.999	115	0.998	140	0.918	165	0.982
16	0.787	41	0.998	66	0.994	91	0.987	116	0.997	141	0.999	166	0.999
17	0.984	42	0.975	67	0.984	92	0.920	117	0.993	142	0.985	167	0.978
18	0.930	43	0.992	68	0.997	93	0.991	118	0.981	143	0.984	168	0.919
19	0.939	44	0.921	69	0.998	94	0.989	119	0.998	144	0.935	169	0.993
20	0.827	45	0.945	70	0.943	95	0.916	120	0.997	145	0.947	170	0.996
21	0.941	46	0.993	71	0.924	96	0.987	121	0.857	146	0.996	171	0.998
22	0.930	47	0.894	72	0.997	97	0.897	122	0.997	147	0.945	172	0.995
23	0.918	48	0.996	73	0.997	98	0.998	123	0.877	148	0.924	173	0.993
24	0.883	49	0.998	74	0.996	99	0.998	124	0.997	149	0.991	174	0.984
25	0.709	50	0.956	75	0.926	100	0.986	125	0.993	150	0.984	175	0.999
												200	0.991
												201	0.857
												202	0.993
												203	0.992
												204	0.992
												205	0.991
												206	0.995
												207	0.930
												208	1.000
												209	0.998
												210	0.929
												211	0.901
												212	0.996
												213	0.988
												214	0.951
												215	0.920
												216	0.921
												217	0.999
												218	0.998
												219	0.954
												220	0.994
												221	0.996
												222	0.996
												223	0.987
												224	0.900
												225	0.994

横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, 进行线性回归, 得回归方程: 水合氧化前胡素 $Y=355\ 350\ X-34\ 539$, $r=0.999\ 0$, 线性范围 $0.189\sim 11.316\ \mu\text{g}$; 白当归素 $Y=91\ 355\ X+1\ 768.3$, $r=0.999\ 9$, 线性范围 $0.189\sim 11.316\ \mu\text{g}$; 佛手柑内酯 $Y=188\ 155\ X+3\ 930.6$, $r=0.999\ 9$, 线性范围 $0.197\sim 11.832\ \mu\text{g}$; 氧化前胡素 $Y=167\ 975\ X+50\ 456$, $r=0.999\ 7$, 线性范围 $0.269\sim 16.140\ \mu\text{g}$; 欧前胡素 $Y=165\ 527\ X+2\ 424.1$, $r=0.999\ 9$, 线性范围 $0.189\sim 11.364\ \mu\text{g}$; 异欧前胡素 $Y=178\ 940\ X+3\ 724.6$, $r=0.999\ 9$, 线性范围 $0.227\sim 13.620\ \mu\text{g}$ 。结果表明, 各成分在各自浓度范围内呈良好的线性关系。

4.2.2 加样回收率试验 取已知含量的同一编号 (S10) 白芷样品共 6 份, 每份各约 $0.125\ \text{g}$, 精密称定, 分别加入一定量的水合氧化前胡素、白当归素、佛手柑内酯、氧化前胡素、欧前胡素、异欧前胡素对照品, 按“4.1.5”项的方法制备供试品溶液, 在同样色谱条件下测定其相对应的含量, 计算加样回收率及 RSD, 结果水合氧化前胡素、白当归素、佛手柑内酯、氧化前胡素、欧前胡素、异欧前胡素的平均加样回收率分别为 99.0%、99.0%、99.2%、99.8%、100.0%、99.7%, RSD 分别为 0.8%、0.6%、0.5%、0.5%、0.5%、0.5%, 结果表明本方法回收率良好。

4.2.3 相对校正因子计算 在一定的线性范围内, 紫外检测器的响应值 (A) 与组分浓度 (C) 成正比, 在对多组分的物质进行含量测定时, 可以先选定一个合适的组分作为内标物, 建立该组分与其他组分的校正因子 (f) $= (A_s/C_s)/(A_r/C_r)$ 。用内标物与校正因子测定其他组分含量的计算公式为 $C_x = (f/A_x)/(A_s/C_s)$, 计算公式中 A_s 为内标物质峰面积, A_r 为待测

组分对照品峰面积, A_x 为待测组分供试品峰面积, C_s 为内标物质质量浓度, C_r 为待测组分对照品质量浓度, C_x 为待测组分供试品质量浓度。

分别精密吸取混合对照品溶液 1、2、5、10、15、20 μL , 进样, 以欧前胡素为内标, 根据公式计算相对校正因子, 结果见表 4。

4.2.4 方法耐用性考察 分别考察不同高效液相色谱仪及色谱柱对相对校正因子的影响, Waters2695、岛津 LC-20A 高效液相色谱仪和 Agilent Zorbax SB-C₁₈ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm)、Phenomenex Luna C₁₈ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm)、资生堂 Capcell Pak C₁₈-MGII (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱对相对校正因子的影响, 结果见表 5。结果表明不同高效液相色谱仪及色谱柱对相对校正因子无显著影响。

4.2.5 待测组分色谱峰的定位 色谱峰的准确定位是保证一测多评法应用的前提, 定位方法主要有相对保留值和保留时间差 2 种。目前, 相对保留值定位法在 QAMS 中应用较多^[18-19], 本研究考察各组分相对保留值在不同品牌色谱仪和不同规格色谱柱中的重现性, 结果见表 6。表明相对保留时间的重复性较好, RSD 均小于 5%, 水合氧化前胡素、白当归素、佛手柑内酯、氧化前胡素、异欧前胡素的相对保留时间分别为 0.54、0.55、0.73、0.80、1.18。

4.2.6 白芷香豆素类成分含量测定结果 分别精密吸取混合对照品溶液及编号为 S1~S10 的白芷饮片, 10 批样品按“4.2.3”项下方法制备供试品溶液, 分别精密吸取供试品溶液各 10 μL , 注入高效液相色谱仪, 色谱条件同“4.1.3”项, 采用外标法测定白芷饮片中水合氧化前胡素、白当归素、佛手柑内酯、氧化前胡素、异欧前胡素 5 种成分的含量, 再用建立的一测多评法进行含量测定, 结果见表 7。用一测多评法及外标法所测得的白芷中 5 种成分的含量

表 4 以欧前胡素为内标对其余 5 个香豆素类成分的校正因子

Table 4 Calibration factors for remaining five coumarin components using imperatorin as internal standard

进样体积/ μL	f 欧前胡素/水合氧化前胡素	f 欧前胡素/白当归素	f 欧前胡素/佛手柑内酯	f 欧前胡素/氧化前胡素	f 欧前胡素/异欧前胡素
1	1.230	1.901	0.947	1.154	1.076
2	1.220	1.911	0.937	1.164	1.086
5	1.220	1.922	0.967	1.144	1.056
10	1.230	1.912	0.946	1.159	1.075
15	1.225	1.930	0.949	1.151	1.079
20	1.210	1.942	0.948	1.152	1.070
平均	1.223	1.920	0.949	1.154	1.074
RSD/%	0.6	0.8	1.0	0.6	0.9

表 5 不同高效液相色谱仪及色谱柱的相对校正因子

Table 5 Relative correction factors in different high performance liquid chromatographs and columns

仪器	色谱	$f_{\text{欧前胡素/水合氧化前胡素}}$	$f_{\text{欧前胡素/白当归素}}$	$f_{\text{欧前胡素/佛手柑内酯}}$	$f_{\text{欧前胡素/氧化前胡素}}$	$f_{\text{欧前胡素/异欧前胡素}}$
Waters2695	资生堂 Capcell Pak C ₁₈ -MGII	1.221	1.911	0.946	1.155	1.076
	Agilent Zorbax SB-C ₁₈	1.252	1.909	0.957	1.144	1.059
	Phenomenex Luna C ₁₈	1.239	1.919	0.945	1.155	1.074
岛津 LC-20A	资生堂 Capcell Pak C ₁₈ -MGII	1.216	1.912	0.955	1.162	1.071
	Agilent Zorbax SB-C ₁₈	1.210	1.922	0.961	1.153	1.068
	Phenomenex Luna C ₁₈	1.233	1.915	0.952	1.142	1.082
平均值		1.228	1.918	0.953	1.152	1.072
RSD/%		0.7	0.1	0.5	0.8	0.4

表 6 不同仪器和色谱柱相对保留时间比较

Table 6 Relative retention time determined by different instruments and columns

仪器	色谱柱	相对保留时间				
		水合氧化前胡素	白当归素	佛手柑内酯	氧化前胡素	异欧前胡素
Waters2695	资生堂 Capcell Pak C ₁₈ -MGII	0.541	0.552	0.719	0.798	1.185
	Agilent Zorbax SB-C ₁₈	0.534	0.541	0.711	0.781	1.179
	Phenomenex Luna C ₁₈	0.529	0.532	0.708	0.785	1.176
岛津 LC-20A	资生堂 Capcell Pak C ₁₈ -MGII	0.536	0.545	0.722	0.783	1.189
	Agilent Zorbax SB-C ₁₈	0.525	0.558	0.737	0.808	1.193
	Phenomenex Luna C ₁₈	0.549	0.555	0.734	0.804	1.198
平均值		0.545	0.554	0.727	0.801	1.192
RSD/%		1.0	0.4	1.5	0.5	0.8

表 7 一测多评法与外标法测得白芷饮片中 6 种成分含量

Table 7 Content determination of ADR by QAMS and ESM

序号	欧前胡素/	水合氧化前胡素/(mg·g ⁻¹)		白当归素/(mg·g ⁻¹)		佛手柑内酯/(mg·g ⁻¹)		氧化前胡素/(mg·g ⁻¹)		异欧前胡素/(mg·g ⁻¹)	
	(mg·g ⁻¹)	一测多评法	外标法	一测多评法	外标法	一测多评法	外标法	一测多评法	外标法	一测多评法	外标法
S1	0.209	0.023	0.024	0.011	0.012	0.011	0.011	0.034	0.035	0.027	0.028
S2	0.224	0.017	0.018	0.014	0.014	0.012	0.012	0.066	0.067	0.057	0.057
S3	0.231	0.054	0.054	0.011	0.011	0.022	0.021	0.032	0.031	0.032	0.032
S4	0.255	0.051	0.053	0.032	0.033	0.018	0.018	0.027	0.027	0.025	0.026
S5	0.247	0.029	0.026	0.021	0.020	0.015	0.015	0.031	0.033	0.028	0.029
S6	0.263	0.019	0.017	0.014	0.015	0.021	0.020	0.041	0.040	0.035	0.035
S7	0.245	0.012	0.011	0.017	0.017	0.015	0.016	0.038	0.038	0.031	0.031
S8	0.306	0.029	0.029	0.021	0.022	0.017	0.017	0.035	0.035	0.037	0.038
S9	0.266	0.021	0.019	0.018	0.018	0.018	0.019	0.031	0.032	0.045	0.045
S10	0.259	0.026	0.025	0.025	0.025	0.014	0.014	0.041	0.042	0.027	0.027

基本一致,表明一测多评法在白芷多指标成分质量评价中应用是可行的。

5 总体评价及建议

5.1 白芷药材及饮片存在的质量问题

通过本次抽检发现我国市场上所售白芷饮片存

在以下主要质量问题:(1)生产、储藏过程中的硫磺熏蒸,导致 SO₂ 残留量超标,尤其是超标数据较大,9 批次 SO₂ 残留量超标样品中,8 批次的 SO₂ 残留量达 500 mg/kg 以上,最高达 900 mg/kg,是影响白芷质量及临床应用安全有效的严重问题。(2)重

金属及有害元素残留量有超标现象,提示仍有必要增加重金属及有害元素的残留量检查。(3)部分饮片浸出物数据明显高于药典限度标准,可能是因饮片储藏环境温湿度失控导致,提示应加强监管,加大抽检力度。(4)调查发现,白芷的饮片主要为传统加工方法,部分产地已研究采用鲜货无硫加工;白芷的商品规格比较复杂,各地有明显差异,应该研究建立以内在质量为评价指标的商品等级标准。

5.2 标准和检验方法存在的问题

通过本次白芷评价性抽检,认为现行标准检验项目较为完善,方法可行,能基本控制白芷药材及饮片的质量,总体评价为“可行”。但含量测定项单一有效成分不能控制其质量,存在以劣药投料使用的风险,因此,仍需对白芷标准及限度进行补充与完善,建立能更加全面控制其质量的标准。为提高检验效率,建议在保证检验质量的前提下,简化检验操作,用一测多评法测定白芷饮片中香豆素类成分的含量,结果前3种成分在样品中因检出量较低,建议不对其进行限量控制。查阅文献后得知氧化前胡素、欧前胡素和异欧前胡素香豆素类化合物具明显的镇痛、消炎、抗氧化等药理作用,应对其总量进行控制,保证药品的质量。

5.3 有关监管建议

本次白芷评价性抽检,总体质量状况评价为“较好”。然而对其在产地加工、生产炮制过程中的不规范、不合理现象要进一步加强监管。并加强对流通、使用领域的监管,不断完善和修订标准方法。将专项抽检中发现的质量问题及时反馈给各级药品监管部门及药品生产企业,对白芷生产加工中的违法行为进行跟踪追查,保障公众用药安全有效。

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 第一增补本. 2010.
- [2] 任星宇. 白芷挥发油提取方法及药理作用的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(29): 4167-4170.
- [3] 朱艺欣. 白芷的有效成分提取、药理作用及临床应用研

究进展[J]. 中国医药导报, 2014, 11(31): 159-162.

- [4] 王玉文. 白芷的化学成分、药理作用及制剂研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(17): 28-29.
- [5] 吴媛媛. 白芷的药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 625-627.
- [6] 牛倩. 白芷道地产区及种质的沿革与变迁[J]. 安徽农学通报, 2018, 24(13): 39-40.
- [7] 祝之友. 白芷的鉴别要点[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(11): 155.
- [8] 朱明涛. 不同程度硫磺熏蒸对禹白芷活性成分及重金属含量的影响[J]. 许昌学院学报, 2018, 37(4): 43-45.
- [9] 李娟. 白芷采后加工与中药材熏硫[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(6): 1389-1391.
- [10] 卢晓琳. 熏硫与未熏硫白芷抗炎镇痛作用的对比研究[J]. 中药与临床, 2015, 6(5): 39-43.
- [11] Zhao A H, Yang X W. New coumarin glucopyranosides from roots of *Angelica dahurica* [J]. *Chin Herb Med*, 2018, 10(1): 103-106.
- [12] 刘晓昱, 赖瑛. 白芷香豆素储库型贴剂的研制及其体外评价[J]. 中草药, 2018, 49(2): 313-317.
- [13] 孙福仁. 基于UPLC特征图谱与主成分分析的白芷配方颗粒质量评价[J]. 河北工业科技, 2018, 35(6): 454-458.
- [14] 马俊. 基于UPLC及一测多评法测定不同等级白芷药材中4种香豆素类成分[J]. 中药材, 2018, (10): 2372-2376.
- [15] 黄广伟. 一测多评法测定复方白芷止痛胶囊中4种指标成分[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(9): 86-90.
- [16] 张雷. UPLC-MS/MS法分析不同来源白芷中9个新型呋喃香豆素[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(2): 214-220.
- [17] 杨芳. 一测多评法测定川白芷药材中3种香豆素成分的含量[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(7): 956-960.
- [18] 万青. 一测多评法测定藏药金腰草中4种黄酮类化学成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(6): 1053-1058.
- [19] 张雪, 彭富全, 何风雷. 一测多评法测定昆仙胶囊中10种黄酮类成分[J]. 中草药, 2018, 49(24): 5823-5829.