

经典名方开心散不同温度高压蒸汽灭菌条件下9种指标成分含量变化研究

陈颖¹, 禹鹏鑫¹, 丁辉¹, 荆瑶瑶¹, 张丽娟¹, 余河水^{1,2,3*}, 杨建会⁴, 宋新波^{1,2,3}, 李正^{1,2,3}

1. 天津中医药大学 中药制药工程学院, 天津 301617

2. 省部共建组分中药国家重点实验室, 天津 301617

3. 中药制药工程市级实验教学示范中心, 天津 301617

4. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410

摘要: 目的 建立UHPLC-DAD同时测定开心散中西伯利亚远志糖 A5、西伯利亚远志糖 A6、远志吡啶 III、3,6'-二芥子酰基蔗糖、细叶远志苷 A、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、β-细辛醚、α-细辛醚的含量, 并比较不同高压蒸汽灭菌温度对开心散中9种指标性成分的含量影响, 为开心散灭菌工艺选择提供参考。方法 高压蒸汽灭菌法(灭菌温度 111、121、131 °C; 保持时间 60 s)灭菌处理开心散散剂; 采用Acquity UPLC[®] BEH C₁₈ 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm)进行检测; 以乙腈-0.05%磷酸水溶液为流动相进行梯度洗脱, 体积流量 0.3 mL/min, 进样体积 2 μL, 柱温 30 °C, 检测波长 203 nm。结果 9种指标性成分分离度良好, 各成分均具有较宽的线性范围和良好的线性关系($r^2 > 0.999$), 有良好的精密度、稳定性、重复性和加样回收率。不同的高压蒸汽灭菌温度对9种指标性成分的含量均存在一定的差异, 通过对不同灭菌温度灭菌后的开心散菌检和其中9种指标性成分的含量的检测对比, 高压蒸汽灭菌 111 °C、保留 60 s, 菌检符合药典要求, 且各成分含量变化和灭菌前样品差异最小。结论 建立的UHPLC-DAD方法可用于同时测定开心散9种指标性成分的含量, 该方法操作简便、灵敏度高、准确性好、实用可靠, 开心散质量控制研究提供理论依据。

关键词: 开心散; 经典名方; UHPLC-DAD; 高压蒸汽灭菌; 灭菌; 含量差异; 西伯利亚远志糖 A5; 西伯利亚远志糖 A6; 远志吡啶 III; 3,6'-二芥子酰基蔗糖; 细叶远志苷 A; 人参皂苷 Rg₁; 人参皂苷 Re; β-细辛醚; α-细辛醚; 质量控制
中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)04-0976-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.009

Changes of nine index components in classic formula Kaixin Powder under different temperatures of high pressures steam sterilization

CHEN Ying¹, YU Peng-xin¹, DING Hui¹, JING Yao-yao¹, ZHANG Li-juan¹, YU He-shui^{1,2,3}, YANG Jian-hui⁴, SONG Xin-bo^{1,2,3}, LI Zheng^{1,2,3}

1. College of Pharmaceutical Engineering of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. State Key Laboratory of Provincial and Ministerial Co-construction of Component Traditional Chinese Medicines, Tianjin 301617, China

3. Municipal Experimental Teaching Demonstration Center of Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Engineering, Tianjin 301617, China

4. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To establish a UHPLC-DAD method for the simultaneous determination of sibiricoside A5, sibiricoside A6, polygalaxanthone III, 3,6'-disinapoyl sucrose, tenuifoliside A, ginsenoside Rg₁, ginsenoside Re, β-asarone and α-asarone in the extract of Kaixin Powder (开心散), and compare the effect of different steam autoclaving temperatures on the content of nine index components in Kaixin Powder extract, to provide reference for the selection of sterilization process for Kaixin Powder. **Methods**

收稿日期: 2020-10-30

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09721005); “重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09201011); 天津市高等学校科技发展基金计划项目(2018KJ001)

作者简介: 陈颖(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药质量控制。E-mail: 16622911576@163.com

*通信作者: 余河水(1981—), 男, 讲师, 研究方向为中药有效成分及质量控制研究。E-mail: hs_yu08@163.com

High pressure steam sterilization method (sterilization temperature 111, 121, 131 °C; holding time 60 s) was performed for the sterilization process of Kaixin Powder. The chromatographic separation was achieved on a Acquity UPLC® BEH C₁₈ column (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm) with acetonitrile-0.05% phosphoric acid solution as mobile phase at the flow rate of 0.3 mL/min for gradient elution. The column temperature was maintained at 30 °C. The wavelength was set at 203 nm. **Results** The results showed that the separation of the nine index components was good, and each component had a wide linear range and a good linear relationship ($r^2 > 0.999$), with good precision, stability, repeatability and sample recovery. Through the detection and comparison of the content of the nine index components in Kaixin Powder after different sterilization conditions, the autoclave sterilization sterilization was optimized at 111 °C for 60 s. The bacterial test met the requirements of Pharmacopoeia, and the content change of each component had the smallest difference with the sample before sterilization. **Conclusion** The established UHPLC method can be used to simultaneously determine the contents of nine index ingredients in Kaixin Powder. The method is simple to operate, highly sensitive, accurate, practical, and reliable, which provides theoretical basis for the quality control of Kaixin Powder.

Key words: Kaixin Powder; classic formula; UHPLC-DAD; high pressures steam sterilization method; sterilization; content difference; sibiricose A5; sibiricose A6; polygalaxanthone III; 3,6'-disinapoylsucrose; tenuifolioside A; ginsenoside Rg₁; ginsenoside Re; β-asarone; α-asarone; quality control

开心散方出自于唐代孙思邈所著的《备急千金药方》，由远志、人参各四分、茯苓二两、菖蒲一两组成。其中，君药为远志，安神益智、交通心肾、祛痰消肿；臣药为人参，大补元气，生津养血，安神益智，辅以茯苓，利水渗湿、宁心、安神；佐以石菖蒲，开窍化痰、醒神益智。四药合用，具有安神、补气和利湿化浊功效，主治好忘^[1-2]。现代药理研究表明，开心散具有抗抑郁^[3-4]、抗痴呆^[5-6]、抗衰老及抗氧化^[7-8]、抗疲劳^[9-10]等作用。临床上广泛用于治疗老年痴呆症、抑郁症、焦虑症和神经衰弱等症状。

目前，开心散的有效成分、药理活性和药动学等方面备受关注^[11-13]。但对于开心散工艺研究相对较少，特别是开心散的灭菌工艺，其对开心散的物质基础会产生哪些影响需要进一步研究。中药的常用的灭菌方法有湿热灭菌法、干热灭菌法、辐射灭菌法、气体灭菌法和过滤除菌法等^[14-15]。故本研究以开心散为研究对象，建立基于超高效液相色谱-二极管阵列检测器（UHPLC-DAD）的开心散 9 种指标成分含量测定方法，包含远志寡糖脂（西伯利亚远志糖 A5、西伯利亚远志糖 A6 和 3,6'-二芥子酰基蔗糖）、远志吡啶酮（远志吡啶酮 III）、远志皂苷（细叶远志苷 A）、人参皂苷（人参皂苷 Rg₁ 和人参皂苷 Re）和挥发油类成分（β-细辛醚和 α-细辛醚），可全面表征出开心散的物质基础。选择高压蒸汽灭菌方式，比较不同灭菌温度（灭菌温度 111、121、131 °C；保持时间 60 s）条件下对开心散中 9 种主要成分含量变化的影响，以期为开心散灭菌工艺选择提供参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1290 超高效液相色谱仪，Agilent 公司；Acquity UPLC® BEH C₁₈ 色谱柱（100 mm×2.1 mm，1.7 μm），Waters 公司；KQ2200DBV 型数控超声波清洗器，昆山超声仪器有限公司；AL204 型电子天平，梅特勒-托利多仪器上海有限公司；超纯水系统，美国 Millipore 公司。

1.2 材料

对照品细叶远志苷 A（批号 P16A9F58918，质量分数≥98%）、α-细辛醚（批号 R27J7Y1678，质量分数≥98%）、西伯利亚远志糖 A5（批号 P2207F23346，质量分数≥98%）、西伯利亚远志糖 A6（批号 P18N7F25166，质量分数≥95%）均购自上海源叶生物科技有限公司；对照品 3,6'-二芥子酰基蔗糖（批号 11848-201805，质量分数≥96.6%）、远志吡啶酮 III（批号 111850-201705，质量分数≥98%）、人参皂苷 Rg₁（批号 110703-201832，质量分数≥92.4%）、人参皂苷 Re（批号 110754-201827，质量分数≥93.4%）、β-细辛醚（批号 112018-201802，质量分数≥99.3%）均购自中国食品药品检定研究院。乙腈、甲醇均为色谱纯，美国 Fisher 公司；水为超纯水。

远志、人参、茯苓及石菖蒲 4 种药材均由天津天士力有限公司提供以及安徽援康药业有限公司购买，经天津中医药大学中药鉴定教研室李天祥教授鉴定，远志为远志科远志属植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 的干燥根，人参为五加科人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎，

茯苓为多孔菌科茯苓属真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核, 石菖蒲为天南星科菖蒲属植物石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 的干燥根茎, 且按照《中国药典》2015年版要求检测, 均为符合药典规定的品种。

2 方法与结果

2.1 开心散散剂的制备

按《备急千金药方》开心散原方, 称取各单味药, 粉碎过六号筛, 按等量倍增法、打底套色法制备开心散散剂。

2.2 微生物限度

参照《中国药典》2015年版四部通则 1107“非无菌药品微生物限度标准”, 对灭菌前后开心散进行微生物限度检测。结果未灭菌的开心散的微生物限度不符合《中国药典》2015年版项下规定, 经过灭菌处理后的开心散其微生物限度均符合《中国药典》2015年版项下规定(表1)。

表1 不同灭菌方法的微生物限度检查结果 (n=3)

Table 1 Microbial limit test results of samples treated by different sterilization methods (n=3)

| 灭菌方法 | 细菌数目 | 霉菌数目 | 酵母菌数目 |
|-------------|--------|------|-------|
| 未灭菌 | 40 000 | 4000 | 40 |
| 111 °C、60 s | <100 | <10 | <10 |
| 121 °C、60 s | <100 | <10 | <10 |
| 131 °C、60 s | <100 | <10 | <10 |

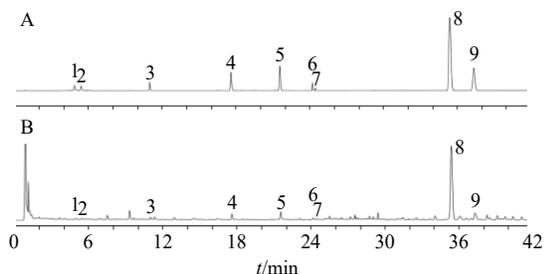
2.3 不同灭菌方法的指标性成分含量测定

2.3.1 对照品溶液制备 精密称取西伯利亚远志糖 A5、西伯利亚远志糖 A6、远志吡啶 III、3,6'-二芥子酰基蔗糖、细叶远志苷 A、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、β-细辛醚、α-细辛醚对照品适量, 置 5 mL 量瓶中, 加 75% 甲醇溶解定容至刻度, 配制成质量浓度分别为 0.742、0.328、0.200、0.876、0.510、0.668、0.326、0.674、0.368 mg/mL 的混合对照品溶液。测定前用 75% 甲醇稀释 0、2、4、8、16、32 倍, 得到系列质量浓度的混合对照品溶液, 备用。

2.3.2 供试品溶液的制备 称取开心散散剂 2 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 加入 75% 甲醇 50 mL 超声提取 (360 W, 40 Hz) 30 min, 滤过, 滤液减压浓缩至干, 残渣加 75% 甲醇溶解, 并转移至 5 mL 量瓶中, 加 75% 甲醇定容至刻度, 摇匀, 测定前用 0.22 μm 的微孔滤膜滤过。

2.3.3 色谱条件 色谱柱为 Acquity UPLC® BEH

C₁₈ 柱 (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm); 流动相为 0.05% 磷酸水溶液-乙腈, 梯度洗脱: 0~9 min, 7%~14% 乙腈; 9~13 min, 14%~16% 乙腈; 13~19 min, 16%~19% 乙腈; 19~23 min, 19%~23% 乙腈; 23~32 min, 23%~36% 乙腈; 32~37 min, 36%~38% 乙腈; 37~41 min, 38%~42% 乙腈; 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 30 °C; 进样体积 2 μL; 检测波长 203 nm。混合对照品溶液、供试品溶液的色谱图见图 1。



1-西伯利亚远志糖 A5 2-西伯利亚远志糖 A6 3-远志吡啶 III
4-3,6'-二芥子酰基蔗糖 5-细叶远志苷 A 6-人参皂苷 Rg₁ 7-人参皂苷 Re 8-β-细辛醚 9-α-细辛醚
1-sibiricose A5 2-sibiricose A6 3-polygalaxanthone III
4-3,6'-disinapoylsucrose 5-tenuifolioside A 6-ginsenoside Rg₁
7-ginsenoside Re 8-β-asarone 9-α-asarone

图1 混合对照品 (A) 和开心散样品 (B) 的 UHPLC-DAD 色谱图

Fig. 1 UHPLC-DAD of mixed reference substances (A) and samples (B)

2.4 方法学考察

2.4.1 线性关系考察 在“2.3.3”项色谱条件下, 精密吸取系列质量浓度的混合对照品溶液注入超高效液相色谱仪, 记录色谱图。记录各对照品相应保留时间处的峰面积, 以色谱峰面积为纵坐标 (Y), 质量浓度为横坐标 (X), 绘制标准曲线, 计算回归方程, 结果显示其线性关系良好。其回归方程, 相关系数 (r) 及线性范围见表 2。

2.4.2 精密度试验 精密吸取混合对照品溶液 2 μL, 按“2.3.3”项下色谱条件连续进样 6 次, 记录峰面积, 计算西伯利亚远志糖 A5、西伯利亚远志糖 A6、远志吡啶 III、3,6'-二芥子酰基蔗糖、细叶远志苷 A、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、β-细辛醚、α-细辛醚峰面积的 RSD 值分别为 0.12%、0.15%、0.13%、0.12%、0.22%、0.09%、0.07%、0.17%、0.16%, 表明仪器精密度良好。

2.4.3 重复性试验 取未灭菌开心散散剂样品 6 份, 按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.3.3”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 计

表2 开心散中9种有效成分的线性关系考察结果

Table 2 Results of linear ranges of nine constituents in Kaixin Powder

| 成分 | 标准曲线 | r | 线性范围/(mg·mL ⁻¹) |
|----------------------|---------------------|---------|-----------------------------|
| 西伯利亚远志糖 A5 | Y=1 937.3 X+8.821 7 | 0.999 9 | 0.022 7~0.727 2 |
| 西伯利亚远志糖 A6 | Y=4 738.7 X+5.080 9 | 0.999 8 | 0.009 7~0.311 6 |
| 远志吡酮III | Y=9 904.5 X-3.845 1 | 0.999 9 | 0.006 1~0.194 9 |
| 3,6'-二芥子酰基蔗糖 | Y=6 494.8 X+29.513 | 0.999 9 | 0.026 3~0.842 3 |
| 细叶远志苷 A | Y=14 959 X+40.818 | 0.999 7 | 0.015 6~0.499 8 |
| 人参皂苷 Rg ₁ | Y=2 340.2 X+2.627 | 0.999 8 | 0.019 2~0.613 5 |
| 人参皂苷 Re | Y=2 112.1 X+0.355 6 | 0.999 8 | 0.009 6~0.306 4 |
| β-细辛醚 | Y=58 206 X+380.57 | 0.999 1 | 0.042 1~1.346 0 |
| α-细辛醚 | Y=31 787 X+3.505 | 0.999 8 | 0.011 3~0.360 6 |

算西伯利亚远志糖 A5、西伯利亚远志糖 A6、远志吡酮 III、3,6'-二芥子酰基蔗糖、细叶远志苷 A、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、β-细辛醚、α-细辛醚 9 个成分质量分数的 RSD，结果分别为 0.66%、1.46%、0.60%、0.65%、2.96%、0.25%、1.39%、0.21%、1.10%，表明该方法重复性良好。

2.4.4 稳定性试验 取未灭菌开心散供试品溶液适量，分别于制备后 0、2、4、8、12、24 h，按“2.3.3”项下色谱条件进样测定，记录色谱峰峰面积，计算西伯利亚远志糖 A5、西伯利亚远志糖 A6、远志吡酮 III、3,6'-二芥子酰基蔗糖、细叶远志苷 A、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、β-细辛醚、α-细辛醚峰面积的 RSD 值，经计算 9 种成分峰面积的 RSD 分别为 0.66%、1.58%、0.90%、1.52%、1.89%、0.47%、2.46%、0.11%、2.45%，表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.4.5 加样回收率试验 精密称取适量已测定指标成分含量的开心散散剂约 1 g，精密称定 6 份，分别加入约为样品中等量的各对照品，按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液，按“2.3.3”项下色谱条件进样测定，计算西伯利亚远志糖 A5、西伯利亚远

志糖 A6、远志吡酮 III、3,6'-二芥子酰基蔗糖、细叶远志苷 A、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、β-细辛醚、α-细辛醚的平均加样回收率，依次为 96.28%、99.35%、98.43%、99.19%、98.15%、97.40%、98.46%、99.57%、101.28%，RSD 值分别为 0.75%、0.83%、0.84%、1.85%、0.85%、1.02%、1.00%、1.94%、1.24%。

2.5 不同灭菌温度对开心散 9 种指标性成分影响

取未灭菌、111 °C 60 s 灭菌、121 °C 60 s 灭菌、131 °C 60 s 灭菌条件的开心散散剂样品，按照“2.3.2”项下方法操作，每个样品制备 3 份供试品溶液，按照“2.3.3”项下色谱条件测定峰面积，计算 9 种指标性成分的含量（样品含量根据干燥品计算），结果见表 3。分别对 3 种灭菌温度开心散中 9 种指标成分含量与未处理的开心散中 9 种指标成分含量比较，9 种指标成分的变化范围做统计分析（表 4）。结果显示，高压蒸汽灭菌前后，远志吡酮 III 的含量减少较大，灭菌前后含量变化 27.60%；远志寡糖脂类成分 3,6'-二芥子酰基蔗糖含量减少稍大，灭菌前后含量变化 11.50%，西伯利亚远志糖 A5 和西伯利亚远志糖 A6 含量稍有减少，含量变化分别

表3 不同灭菌温度的9种成分的含量测定结果 (n=3)

Table 3 Content determination results of nine components at different sterilization temperatures (n=3)

| 灭菌温度 | 质量分数/(mg·g ⁻¹) | | | | | | | | | 损失率/% | |
|-------------|----------------------------|------------|----------|--------------|---------|----------------------|---------|---------|---------|---------|-------|
| | 西伯利亚远志糖 A5 | 西伯利亚远志糖 A6 | 远志吡酮 III | 3,6'-二芥子酰基蔗糖 | 细叶远志苷 A | 人参皂苷 Rg ₁ | 人参皂苷 Re | β-细辛醚 | α-细辛醚 | | 总量 |
| 未灭菌 | 0.552 6 | 0.203 8 | 0.147 8 | 0.589 0 | 0.388 1 | 0.487 1 | 0.226 4 | 1.103 2 | 0.265 1 | 3.963 1 | — |
| 111 °C、60 s | 0.533 6 | 0.189 1 | 0.107 0 | 0.521 2 | 0.365 0 | 0.503 0 | 0.231 9 | 1.045 6 | 0.274 6 | 3.771 0 | 4.85 |
| 121 °C、60 s | 0.521 6 | 0.189 4 | 0.093 2 | 0.524 3 | 0.371 3 | 0.496 7 | 0.231 3 | 1.046 9 | 0.235 8 | 3.710 5 | 6.37 |
| 131 °C、60 s | 0.470 6 | 0.166 8 | 0.110 1 | 0.470 3 | 0.323 8 | 0.446 5 | 0.208 7 | 0.959 7 | 0.218 8 | 3.375 3 | 14.83 |

表4 9种指标成分在不同高压蒸汽灭菌温度条件下的变化率

Table 4 Variation range of nine index components under different high-pressure steam sterilization temperature conditions

| 条件对比 | 变化率/% | | | | | | | | |
|-----------------|----------------|----------------|-------------|------------------|-------------|-------------------------|------------|-------|-------|
| | 西伯利亚 远志糖 A5 | 西伯利亚 远志糖 A6 | 远志吡啶 III | 3,6'-二芥子 酰基蔗糖 | 细叶远志 苷 A | 人参皂苷 Rg ₁ | 人参皂苷 Re | β-细辛醚 | α-细辛醚 |
| 111 °C与未灭菌对比 | 3.44 | 7.21 | 27.60 | 11.51 | 5.95 | -3.26 | -2.43 | 5.22 | -3.58 |
| 121 °C与111 °C对比 | 2.25 | -0.16 | 12.90 | -0.59 | -1.73 | 1.25 | 0.26 | -0.12 | 14.13 |
| 131 °C与111 °C对比 | 11.81 | 11.79 | -2.90 | 9.77 | 11.29 | 11.23 | 10.00 | 8.22 | 20.32 |

3.44%和 7.21%；远志皂苷 A 灭菌前后含量变化 5.95%；人参皂苷类成分人参皂苷 Rg₁ 和人参皂苷 Re 灭菌前后减少较小，含量变化分别为 2.73%和 1.90%；挥发性成分 β-细辛醚灭菌前后含量减少不大，变化为 5.22%；α-细辛醚灭菌前后有所增加，含量变化为 3.46%。

以 111 °C 作为参照，9 种指标成分在 121 °C 和 131 °C 条件下，人参皂苷 Rg₁ 含量下降为 1.25% 和 11.23%；人参皂苷 Re 含量下降为 0.26% 和 10.00%；远志吡啶 III 的含量变化 121 °C 下降为 12.90%，131 °C 增加为 2.90%；远志寡糖脂类成分 3,6'-二芥子酰基蔗糖含量变化增加 0.59% 和下降 9.77%；西伯利亚远志糖 A5 含量变化分别为 2.25% 和 11.81%；西伯利亚远志糖 A6 含量变化增加 0.16% 和下降 11.79%；细叶远志苷 A 含量变化为增加 1.73% 和下降 11.29%；挥发性成分 β-细辛醚含量 121 °C 增加为 0.12%，131 °C 下降为 8.22%，α-细辛醚在 121 °C 和 131 °C 灭菌温度时含量下降为 14.13% 和 20.32%。

3 讨论

在样品处理过程中对不同体积分数的甲醇提取溶剂进行比较，发现用 75% 甲醇超声提取 30 min 得到的供试液分离效果好且色谱峰数量较多。同时进行 200~400 nm 波长下全波长扫描，发现在 203 nm 处各成分均有较强吸收，色谱峰相对较多，故选择 203 nm 波长下进行分析。研究中还考察流动相（乙腈-水、乙腈-0.05% 甲酸水溶液、乙腈-0.05% 磷酸水溶液、乙腈-0.1% 磷酸水溶液）、柱温（30、35 °C）、流动相体积流量（0.2、0.3、0.4 mL/min）、进样量（2、4、8 μL），最终确定流动相为乙腈-0.05% 磷酸溶液梯度洗脱，柱温 30 °C，体积流量为 0.3 mL/min，进样量为 2 μL 时所得色谱图可以获得较为平稳的基线，且各待测成分的峰形较好。

中药药材饮片经过筛选、洗净、炮制等处理后，大多数的中药饮片仍会不同程度地带有一些细菌、

霉菌或其他致病菌^[6]。按照来源于经典名方的中药复方制剂要求剂型应当与古籍记载一致，经典名方开心散始载于《备急千金要方》卷十四，远志、人参各四分，茯苓二两，菖蒲一两。治下筛。每服方寸匕，饮送下，一日三次。开心散是直接冲服，存在服用不安全问题，同时开心散中的皂苷类、寡糖酯和远志吡啶是抗抑郁的主要药效成分，其中挥发油成分也可能是药效物质基础^[7]。因此，在选择灭菌方式需要考虑其微生物含量达到微生物限度要求，还要兼顾药效物质的变化情况。

开心散灭菌过程中，远志吡啶 III 可能随着温度发生变化。3,6'-二芥子酰基蔗糖、西伯利亚远志糖 A5 和西伯利亚远志糖 A6 也随着温度变化发生变化。人参皂苷 Rg₁ 和人参皂苷 Re 在高温条件下容易发生糖基水解反应和脱水反应^[18]。开心散中的主要挥发性成分为细辛醚类，主要包括 α-细辛醚和 β-细辛醚。在灭菌过程中，β-细辛醚可发生异构体转换，转化成 α-细辛醚^[19]。

文献研究报道 α-细辛醚和 β-细辛醚具有广泛的药理活性，但 β-细辛醚结构在体内不稳定，使得其药理作用及作用机制尚不明确，且超剂量的 α-细辛醚和 β-细辛醚具有致突变性、遗传毒性和致畸性，临床使用考虑一定的风险^[20]。开心散灭菌过程中药效物质变化规律以及变化成分对其药效的影响，以及细辛醚的药效剂量和毒性剂量均有待进一步深入研究。

志谢：中川工程顾问（上海）有限公司提供高压蒸汽灭菌设备进行开心散不同温度的灭菌实验。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王伟. 中药复方开心散和香丹注射液的制剂基础研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2010.
- [2] 中国药典[S]. 一部. 2015: 8, 91, 156, 240.
- [3] 曲苏晨, 曹程, 戚明珠, 等. 中药复方开心散调控慢性

- 压力应激小鼠海马炎症细胞因子水平抗抑郁作用机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(11): 2302-2309.
- [4] 曹程, 肖钧元, 刘梦秋, 等. 中药复方开心散调控神经营养因子抗抑郁物质基础与作用机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(6): 847-855.
- [5] Luo Y X, Li D L, Liao Y F, *et al.* Systems pharmacology approach to investigate the mechanism of Kai-Xin-San in Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 381. DOI:10.3389/fphar.2020.00381.
- [6] Chu H, Zhang A H, Han Y, *et al.* Metabolomics approach to explore the effects of Kai-Xin-San on Alzheimer's disease using UPLC/ESI-Q-TOF mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2016, 1015/1016: 50-61.
- [7] 周高超, 王华, 王祎丹, 等. 开心散对 D-半乳糖致衰老小鼠非酶糖基化和自由基的抑制作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(6): 1400-1401.
- [8] Yan L, Wei M, Gong A G, *et al.* A modified Chinese herbal decoction (Kai-Xin-San) promotes NGF-induced neuronal differentiation in PC12 cells via up-regulating trk A signaling [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2017, 5: 118.
- [9] 曹寅, 胡园, 赵海霞, 等. 开心散对缺氧和力竭运动小鼠的抗氧化及抗疲劳作用研究 [J]. 解放军药理学学报, 2011, 27(4): 307-310.
- [10] Yuan H, Yin C, Ming L, *et al.* Behavioral and biochemical effects of a formulation of the traditional Chinese medicine, Kai-Xin-San, in fatigued rats [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(4): 973-976.
- [11] Wang X T, Liu J, Yang X M, *et al.* Development of a systematic strategy for the global identification and classification of the chemical constituents and metabolites of Kai-Xin-San based on liquid chromatography with quadrupole time-of-flight mass spectrometry combined with multiple data-processing approaches [J]. *J Sep Sci*, 2018, 41(12): 2672-2680.
- [12] Shi Y W, Cao C, Zhu Y, *et al.* Comparative pharmacokinetic study of the components of Jia-Wei-Kai-Xin-San in normal and vascular dementia rats by ultra-fast liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2018, 41(12): 2504-2516.
- [13] Zhang Z X, Yan B, Liu K L, *et al.* Fragmentation pathways of heroin-related alkaloids revealed by Ion trap and quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2008, 22(18): 2851-2862.
- [14] 孙昱. 中药灭菌方法探讨 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(19): 2380-2382.
- [15] 陈天朝, 徐丽军, 宋薇. 中药固体制剂灭菌技术研究现状、问题及对策 [J]. 中医学报, 2013, 28(7): 1015-1017.
- [16] Molnár H, Bata-Vidács I, Baka E, *et al.* The effect of different decontamination methods on the microbial load, bioactive components, aroma and colour of spice paprika [J]. *Food Control*, 2018, 83: 131-140.
- [17] 王瑾, 周小江, 胡园, 等. 开心散药效物质基础和药理作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4780-4788.
- [18] 余河水, 张丽娟, 宋新波, 等. 三七炮制品化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3910-3917.
- [19] 魏刚, 何建雄. 神昌注射液中 β -细辛醚、冰片的氧化及异构体转换分析 [J]. 中草药, 2008, 39(6): 841-843.
- [20] 徐飞飞, 李钦青, 楚世峰, 等. 石菖蒲挥发油中主要成分 α -和 β -细辛醚的神经药理学作用及机制研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(11): 1969-1979.

[责任编辑 郑礼胜]