

经典名方小承气汤的物质基准量值传递研究

齐 琪, 赵玥瑛, 张 晴, 胡文均, 申若男, 刘雪纯, 杜守颖, 陆 洋*, 白 洁*

北京中医药大学中药学院, 北京 102488

摘要:目的 研究小承气汤饮片物质基准的传递过程, 建立小承气汤物质基准质量标准, 为后续颗粒剂的开发奠定基础。方法 制备 15 批小承气汤水煎液的冻干粉样品作为物质基准, 测定其出膏率; 建立指标性成分的含量测定方法学对指标性成分进行分析; 建立特征图谱方法学进行特征峰的归属及相似度评价。**结果** 15 批小承气汤物质基准的出膏率均值为 10.26%, 物质基准中芦荟大黄素和大黄酚总质量分数及厚朴酚和辛弗林质量分数的均值分别为 1.08、0.58、2.25 mg/g, 物质基准特征图谱相似度均在 0.9 以上, 出膏率、指标性成分含量和特征图谱可在饮片-物质基准中稳定传递。**结论** 参考《古代经典名方中药复方制剂的申报资料要求(征求意见稿)》对小承气汤物质基准进行质量属性和量值传递研究, 初步拟定小承气汤物质基准的质量标准, 为类似方剂的开发研究提供思路。

关键词: 经典名方; 小承气汤; 物质基准; 量值传递; 质量标准; 特征图谱; 芦荟大黄素; 大黄酚; 厚朴酚; 辛弗林

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)10-2927-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.10.009

Analysis on quality value transfer of material benchmark of Xiaochengqi Decoction

QI Qi, ZHAO Yue-ying, ZHANG Qing, HU Wen-jun, SHEN Ruo-nan, LIU Xue-chun, DU Shou-ying, LU Yang, BAI Jie

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: Objective To study the inherent transfer process of material benchmark from decoction pieces of Xiaochengqi Decoction (小承气汤), establish the material benchmark quality standard of Xiaochengqi Decoction, so as to lay a foundation for the development of granules. **Methods** Fifteen batches of lyophilized powder samples of Xiaochengqi Decoction were prepared as the material benchmark, and paste-forming rate was determined; The content determination methodology of index components was established to analyze the index components; The specific chromatogram methodology was established to evaluate the origin and similarity of characteristic peaks. **Results** The average paste-forming rate of 15 batches of Xiaochengqi Decoction was 10.26%. The average contents of aloe emodin and chrysophanol, magnolol and synephrine were 1.08, 0.58, and 2.25 mg/g, respectively. The similarity of material benchmark specific chromatograms was above 0.9. The paste-forming rate, index component content and specific chromatogram could be stably transferred in the material benchmark from decoction pieces. **Conclusion** In this paper, the quality attribute and quantity value transfer of Xiaochengqi Decoction material benchmark were studied by referring to the *Requirements for Application Materials of Ancient Classic Traditional Chinese Medicine Compound Preparation (Draft)*, and the quality standard of Xiaochengqi Decoction material benchmark was preliminarily formulated, which provided ways for the development and research of similar prescriptions.

Key words: classical prescriptions; Xiaochengqi Decoction; material benchmark; quality value transfer; quality standard; specific chromatogram; aloe emodin; chrysophanol; magnolol; synephrine

小承气汤出自东汉时期张仲景所著的《伤寒论》, 方由大黄、厚朴和枳实组成, 主要用于治疗外感阳明腑实轻证^[1]。小承气汤作为入选《古代经典名方目录(第一批)》^[2]的方剂之一, 方中大黄苦寒

收稿日期: 2020-12-07

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助(2018-JYB-XJQ004)

作者简介: 齐 琪, 硕士研究生, 从事中药新剂型开发与研究。Tel: 13810422397 E-mail: 1289467756@qq.com

*通信作者: 陆 洋, 博士, 教授, 主要从事中药新剂型、新技术研究。Tel: (010)53912123 E-mail: landocean28@163.com

白 洁, 博士, 副教授, 从事中药新剂型与新技术研究。Tel: (010)84738657 E-mail: baijie22811@163.com

以泻下阳明燥热之邪，枳实苦寒以泄痞气，厚朴苦温以消腹满。枳实、厚朴 2 药合用起到导滞下行之功，可推动大黄泻下之效。全方走而不守，推荡实热，破滞除满，则诸证自平。小承气汤临床应用广泛，沿用至今其所治病症与《伤寒论》中所记载的病证相一致^[3]，主要用于治疗阳明热证，症见潮热、谵语、大便不通，效果显著，现代临床应用主要集中在术后胃肠功能紊乱^[4-7]、便秘^[8-11]和术后早期炎性肠梗阻^[12-13]，通过网络药理学推测，小承气汤通过调节炎症反应和胃肠功能实现治疗作用^[14]。

古代经方是历代医家知识的积累和临床经验的结晶，但研究开发古代经典名方不仅要尊古，更要充分利用现代科学技术，做到“尊古而不泥古”，为其后续复方制剂的开发奠定基础。

本实验参考《古代经典名方中药复方制剂的申报资料要求（征求意见稿）》^[15]中的相关指导，将小承气汤水煎液转化为“物质基准”，对其特征图谱、指标性成分含量、出膏率进行测定，通过研究量值传递过程阐明方中各味药饮片-物质基准的关键质量属性，建立小承气汤物质基准的质量标准，在后期的的小承气汤复方制剂药学研究中，将每一环节与物质基准进行对比，保证颗粒剂工艺全过程的关键质量一致性^[16]，为小承气汤物制剂的开发提供科学依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

WT3003 电子天平，杭州万特衡器有限公司；JM-B10002 电子天平，余姚市纪铭称重校验设备有限公司；BSA 224S 电子分析天平、BT 125D 电子分析天平，赛多利斯科学仪器（北京）有限公司；KQ5200DA 型数控超声波清洗器，昆山市超声仪器有限公司；HH-6 型电热恒温水浴锅，北京科伟永兴仪器有限公司；DZF-6051 型真空干燥器，北京利康达圣科技有限公司；H22-X3 型九阳电陶炉，杭州九阳生活电器有限公司；MDN-JS08 陶瓷锅，2.0 L，景德镇荣特陶瓷有限公司；BY-400C-1 型医用离心机、G20 型医用离心机，北京白洋医疗器械有限公司；PD-2 型真空冷冻干燥机，北京博医康实验仪器有限公司；Thermo Ultimate 3000 高效液相色谱仪，DAD 检测器，CM7.2 色谱工作站，赛默飞世尔科技（中国）有限公司。

1.2 试药

酒洗大黄、姜厚朴和清炒枳实饮片信息见表 1，

表 1 小承气汤饮片信息

饮片	产地	批次
酒洗大黄	四川武平县	1-19022821~1-19022823、1-19022825
	四川旺苍县	1-19030101、1-19030102、1-190301-4
	重庆奉节县	1-19080701~1-19080706
	四川阿坝县	1-20090116
姜厚朴	湖北鹤峰县	1-19032801~1-19032805
	湖北施恩县	1-19112201~1-19112203、1-19112205
	陕西城固县	1-20042001~1-20042006
清炒枳实	湖南汉寿县	1-20100601~1-20100609
	湖南沅江县	1-20100801~1-20100804

均购自河北万岁药业有限公司，分别经过北京中医药大学刘春生教授鉴定为蓼科大黄属植物药用大黄 *Rheum officinale* Baill. 的干燥根和根茎，木兰科木兰属植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 的干燥干皮、根皮及枝皮和芸香科柑橘属植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 的干燥幼果的炮制加工品。

对照品芦荟大黄素（批号 110795-201710，质量分数 98.3%）、大黄酚（批号 110796-201621，质量分数 99.2%）、厚朴酚（批号 110729-201714，质量分数 100%）、辛弗林（批号 110727-201809，质量分数 99.5%），中国食品药品检定研究院。

乙腈、甲醇，色谱级，Fisher 公司；甲酸，色谱级，天津市大茂化学试剂厂；纯净水，杭州娃哈哈集团有限公司；去离子水。

2 方法与结果

2.1 15 批小承气汤物质基准的制备

根据随机数表法对 3 味饮片进行随机组合及排序，15 批小承气汤物质基准对应饮片批次如表 2 所示。通过对古今文献的分析，对小承气汤的经方来源、处方剂量及制法进行考证^[3]，确定全方的煎煮方法为称取酒洗大黄 55.2 g、姜厚朴 27.6 g、清炒枳实 39.0 g 置陶瓷锅中，加 800 mL 去离子水，武火（1600 W）煮沸转文火，文火（600 W）煎煮约 47 min 至 240 mL，用 1 层 300 目尼龙筛网滤过，调整滤液体积至 240 mL，得水煎液。分别取 5 mL 水煎液于 25 mL 西林瓶中，放入 -20 °C 冰箱中预冷冻 12 h 后，置于 -80 °C 预冷 2 h 的冷冻干燥机，冻干温度为 -80 °C，真空度为 (5±1) Pa，干燥 72 h，即得小承气汤物质基准。

2.2 小承气汤物质基准出膏率的研究

移取“2.1”项下滤液 200 mL 转移至 250 mL

表2 15批小承气汤物质基准对应饮片批次

Table 2 Fifteen batches of decoction pieces corresponding to material benchmark of Xiaochengqi Decoction

物质基准	酒洗大黄	姜厚朴	清炒枳实
WZJZ1	1-19080701	1-19032805	1-20100609
WZJZ2	1-19080706	1-19032803	1-20100604
WZJZ3	1-19030101	1-19032802	1-20100804
WZJZ4	1-19080703	1-20042001	1-20100601
WZJZ5	1-19080705	1-19032801	1-20100607
WZJZ6	1-19080702	1-20042006	1-20100801
WZJZ7	1-19030102	1-19112201	1-20100606
WZJZ8	1-20090116	1-20042004	1-20100605
WZJZ9	1-19022823	1-19112203	1-20062601
WZJZ10	1-19030104	1-19032804	1-20100608
WZJZ11	1-19030101	1-20042002	1-20100602
WZJZ12	1-19022825	1-19112202	1-20100802
WZJZ13	1-19022822	1-20042003	1-20100803
WZJZ14	1-19080704	1-19112205	1-20062602
WZJZ15	1-19022821	1-20042005	1-20100603

蒸发皿中浓缩至稠膏, 60 °C真空干燥 72 h, 按比例换算后即得小承气汤物质基准干膏质量, 计算全方物质基准的实际出膏率。

分别称取酒洗大黄 18.4 g 或姜厚朴 18.4 g 或清炒枳实 26.0 g 于圆底烧瓶中, 加 160 mL 去离子水, 回流提取 1 h, 晾凉后补足减失的质量, 滤液全部于水浴锅上浓缩至稠膏, 60 °C真空干燥 72 h, 测定单味饮片出膏率。

按公式 (理论出膏率 = \sum 单味药出膏率 \times 单味药生药量/全方总生药量) 计算小承气汤理论出膏率, 以实际出膏率与理论出膏率的比值作为饮片-物质基准的出膏传递率。15 批物质基准的物质基准出膏率及饮片-物质基准的出膏率传递结果如表 3 所示。由表 3 结果可知, 15 批小承气汤物质基准的出膏率平均值为 10.26%, $\pm 30\%$ 范围为 7.18%~13.34%, 均在其均值的 $\pm 30\%$ 范围内; 实际出膏率整体低于理论出膏率, 出膏率的传递率在 70% 左右波动。

2.3 小承气汤物质基准指标性成分含量的研究

2.3.1 对照品溶液的制备 精密称取芦荟大黄素对照品 1.48 mg、大黄酚对照品 2.22 mg、厚朴酚对照品 4.83 mg, 用甲醇充分溶解后转移至 50 mL 量瓶中; 精密称取辛弗林对照品 4.11 mg, 用甲醇充分溶解后转移至 25 mL 量瓶中; 分别加甲醇溶解定容至刻度, 配成质量浓度分别为 29.10、40.04、96.60、

表3 小承气汤单味药、物质基准的出膏率及传递结果

Table 3 Results of paste-forming rate and transfer rate of material benchmark of Xiaochengqi Decoction and each decoction pieces

物质基准	单味饮片出膏率/%			小承气汤出膏率/%		传递率/%
	大黄	厚朴	枳实	理论	实际	
WZJZ1	18.69	5.66	13.50	14.08	9.18	65.24
WZJZ2	14.88	4.73	13.63	12.18	9.47	77.78
WZJZ3	18.79	5.92	17.27	15.38	11.60	75.42
WZJZ4	14.88	6.53	13.94	12.69	9.68	76.29
WZJZ5	15.65	4.58	13.27	12.38	8.90	71.89
WZJZ6	14.87	6.58	18.45	14.14	11.11	78.59
WZJZ7	16.55	9.55	13.24	13.90	9.69	69.66
WZJZ8	18.17	6.83	14.79	14.52	9.23	63.54
WZJZ9	18.73	6.85	21.96	17.07	10.74	62.91
WZJZ10	18.60	4.95	13.84	13.98	10.48	74.98
WZJZ11	18.79	6.26	13.45	14.24	10.08	70.75
WZJZ12	18.74	6.33	18.69	15.91	10.69	67.16
WZJZ13	21.73	5.79	17.17	16.66	11.52	69.15
WZJZ14	15.03	6.89	21.17	15.15	10.90	71.97
WZJZ15	18.43	6.20	15.30	14.66	10.62	72.48

163.58 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品母液, 用甲醇将母液分别稀释成所需质量浓度。

2.3.2 供试品溶液的制备 称取 0.160 g 小承气汤物质基准于西林瓶中, 精密加入 70% 甲醇溶液 10 mL, 密封后超声 (250 W、40 kHz) 30 min, 全部转移至 15 mL 离心管内, 5000 r/min 离心 10 min, 取上清液过 0.45 μm 微孔滤膜, 得供试品溶液 1。

精密移取上述离心后的上清液 5 mL, 通过聚酰胺柱 (60~90 目, 2.5 g, 内径 1.5 cm, 干法装柱), 用水 20 mL 洗脱, 收集洗脱液于 25 mL 量瓶内, 加水定容摇匀, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 得供试品溶液 2。

2.3.3 色谱条件

(1) 供试品溶液 1: Thermo Hypersil Gold C₁₈ (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱; 流动相为乙腈-0.1% 甲酸水溶液, 梯度洗脱: 0~10 min, 15% 乙腈; 10~30 min, 15%~20% 乙腈; 30~95 min, 20%~30% 乙腈; 95~135 min, 30%~60% 乙腈; 135~140 min, 60%~95% 乙腈; 体积流量 1 mL/min; 检测波长 260 nm; 柱温 30 °C; 进样体积 20 μL 。

(2) 供试品溶液 2: 色谱柱为 Thermo Umisil C₁₈ 柱 (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-磷酸二氢钾溶液 (取磷酸二氢钾 0.6 g, 十二烷基磺酸钠

1.0 g, 冰醋酸 1 mL, 加水溶解并稀释至 1000 mL), 等度洗脱: 0~20 min, 51% 甲醇; 体积流量为 1 mL/min; 检测波长 275 nm; 柱温 30 °C; 进样体积 30 μL。

2.3.4 方法学考察

(1) 专属性考察: 分别取小承气汤物质基准、各指标性成分对照品溶液、各单味饮片及其阴性样品溶液, 采用“2.3.3”项下色谱条件进样, 结果显示芦荟大黄素、大黄酚、厚朴酚和辛弗林在阴性下

无干扰, 表明方法的专属性良好。色谱图见图 1。

(2) 线性关系考察: 取不同质量浓度的指标性成分对照品溶液, 采用“2.3.3”项下色谱条件进样, 以质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线并计算回归方程, 结果如表 4 所示, 结果表明芦荟大黄素、大黄酚、厚朴酚和辛弗林在各自的线性范围内线性关系良好。

(3) 精密度考察: 取小承气汤物质基准供试品溶液 1 份, 采用“2.3.3”项下色谱条件, 连续进样

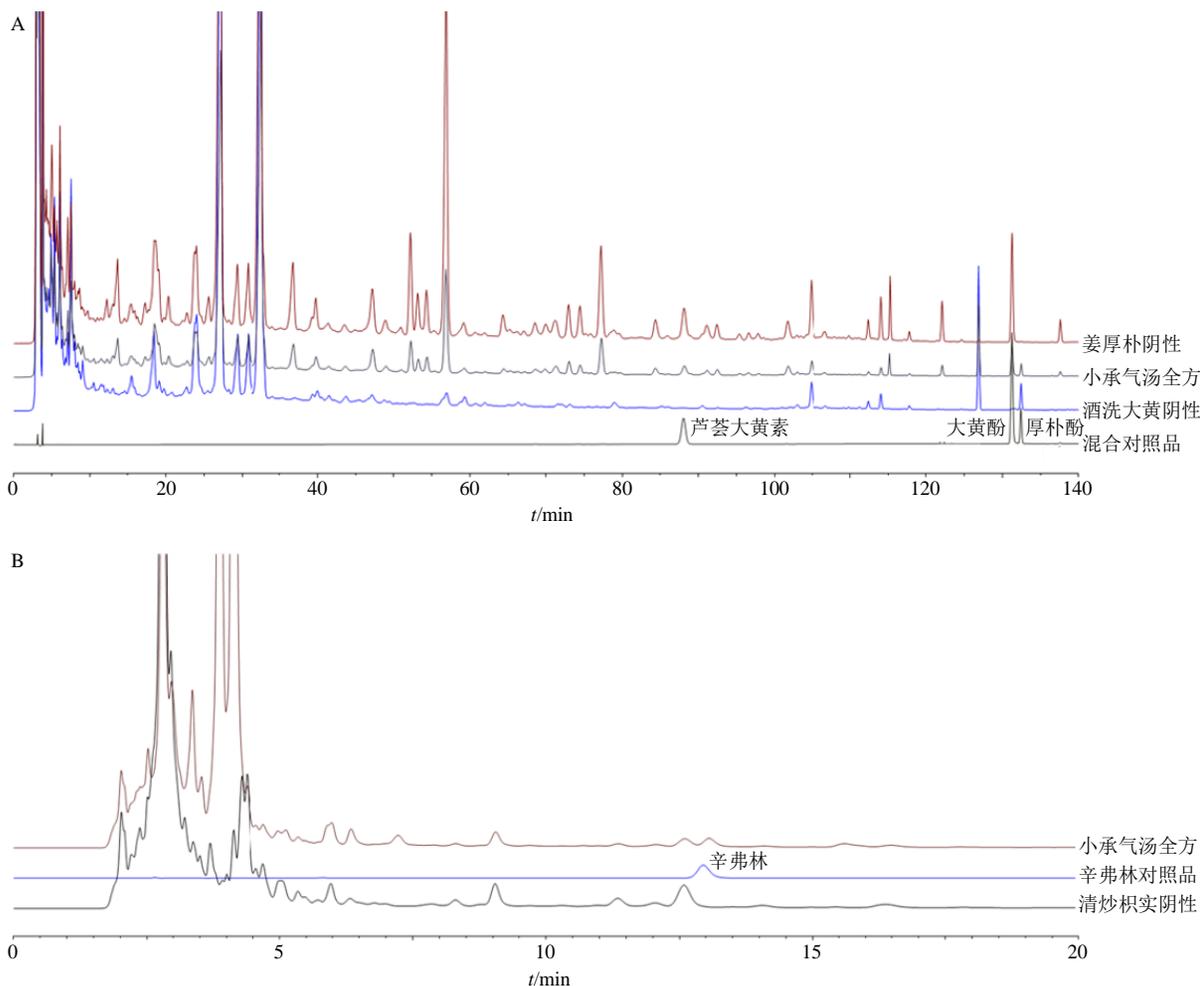


图 1 供试品溶液 1 (A)、2 (B) 中指标性成分定量测定的专属性考察

Fig. 1 Expertise investigation of determination of index components in test samples 1 (A) and 2 (B)

表 4 小承气汤物质基准中指标成分线性关系和加样回收率考察结果

Table 4 Methodological study on linearity and reproducibility of indicator components in material benchmark of Xiaochengqi Decoction

指标性成分	线性关系	线性范围/(μg·mL ⁻¹)	加样回收率/%	RSD/%
芦荟大黄素	$Y=0.6891X-0.0973, r=0.99986$	0.582~29.1	101.87±2.20	2.16
大黄酚	$Y=0.9395X+0.2724, r=0.99985$	0.801~40.04	101.08±1.95	1.93
厚朴酚	$Y=0.0965X+0.0356, r=0.99978$	1.932~96.6	99.98±1.67	1.67
辛弗林	$Y=0.0761X+0.0078, r=0.99956$	3.288~64.4	102.88±0.87	0.85

6次, 芦荟大黄素、大黄酚、厚朴酚和辛弗林峰面积的RSD值分别为0.33%、0.80%、0.52%、1.18%, 表明仪器精密度良好。

(4) 重复性考察: 取同一批小承气汤物质基准供试品溶液6份, 采用“2.3.3”项下色谱条件分别进样, 芦荟大黄素、大黄酚、厚朴酚和辛弗林峰面积的RSD值分别为1.70%、0.74%、0.37%、1.05%, 表明该方法重复性良好。

(5) 稳定性考察: 取小承气汤物质基准供试品溶液1份, 采用“2.3.3”项下色谱条件, 分别于制样后0、3、6、9、12、24 h进样, 芦荟大黄素、大黄酚、厚朴酚和辛弗林峰面积的RSD分别为0.35%、0.77%、0.52%、2.90%, 表明样品稳定性良好。

(6) 加样回收率考察: 取含0.22 mg/g 芦荟大黄素、0.22 mg/g 大黄酚、0.67 mg/g 厚朴酚和2.25 mg/g 辛弗林的小承气汤物质基准约0.08 g, 精密称定, 置西林瓶中, 精密移取含1.75 μg/mL 芦荟大黄素、1.75 μg/mL 大黄酚、5.37 μg/mL 厚朴酚和18.1 μg/mL 辛弗林的对照品溶液10 mL, 采用“2.3.2”项下方法制备供试品溶液(平行6份), 测定样品中的各指标成分含量, 计算加样回收率, 结果如表4所示, 芦荟大黄素、大黄酚、厚朴酚和辛弗林的加样回收率均在95%~105%, RSD均小于3%, 表明方法的加样回收率合格。

2.3.5 15批小承气汤物质基准中指标成分含量测定结果 以随行对照品溶液作为对照, 测定15批物质基准中4个指标成分的含量, 结果如表5所示。由结果可知, 15批小承气汤物质基准中芦荟大黄素和大黄酚总量的平均值为1.22 mg/g, ±30%范围为0.85~1.58 mg/g, 其中WZJZ2和WZJZ4 2批超出此范围; 厚朴酚含量的平均值为0.58 mg/g, ±30%范围为0.41~0.76 mg/g, 15批物质基准均在此范围内; 辛弗林含量的平均值为2.25 mg/g, ±30%范围为1.57~2.92 mg/g, 15批物质基准均在此范围内。

2.3.6 指标成分含量的量值传递关系研究 饮片中指标性成分的含量按《中国药典》2020年版测定^[17], 饮片-物质基准中指标成分的转移率按公式计算, 结果如表6所示。

饮片-物质基准过程中成分的转移率=物质基准中指标行成分含量/对应批次饮片中指标成分含量

2.4 小承气汤物质基准特征图谱的研究

2.4.1 供试品溶液的制备 同“2.3.2”项下供试品1的制备方法。

表5 15批小承气汤物质基准中指标成分含量

Table 5 Contents of index components in 15 batches of material benchmark of Xiaochengqi Decoction

物质基准	质量分数/(mg·mL ⁻¹)		
	芦荟大黄素和大黄酚总量	厚朴酚	辛弗林
WZJZ1	1.41	0.60	2.25
WZJZ2	2.16	0.43	2.09
WZJZ3	0.93	0.66	2.47
WZJZ4	2.03	0.43	2.03
WZJZ5	1.33	0.62	1.81
WZJZ6	1.38	0.43	2.91
WZJZ7	0.81	0.76	1.77
WZJZ8	1.05	0.61	2.19
WZJZ9	0.95	0.73	2.47
WZJZ10	1.08	0.45	2.01
WZJZ11	1.02	0.53	1.98
WZJZ12	0.82	0.76	2.82
WZJZ13	0.98	0.42	2.44
WZJZ14	1.20	0.85	2.38
WZJZ15	1.09	0.48	2.07
$\bar{x} \pm s$	1.22±0.40	0.58±0.14	2.25±0.33

2.4.2 色谱条件 同“2.3.3”项下供试品1的色谱条件。

2.4.3 小承气汤物质基准特征图谱方法学的建立

(1) 精密度考察: 取供试品溶液, 采用“2.4.2”项下色谱条件, 连续进样6次进行测定, 特征图谱相似度均大于0.9, 11个特征峰相对保留时间RSD值均小于0.10%, 相对峰面积RSD值均小于3.20%, 说明仪器精密度符合实验要求。

(2) 稳定性考察: 取供试品溶液, 采用“2.4.2”项下色谱条件, 分别在制样后0、2、4、6、8、10、12、24 h进行测定, 特征图谱相似度均大于0.9, 11个特征峰相对保留时间RSD值均小于0.09%, 相对峰面积RSD值均小于4.38%, 说明样品稳定性符合实验要求。

(3) 重复性考察: 取供试品溶液6份, 采用“2.4.2”项下色谱条件进行测定, 特征图谱相似度均大于0.9, 11个特征峰相对保留时间RSD值均小于0.22%, 相对峰面积RSD值均小于7.57%, 说明该方法重复性符合实验要求。

2.4.4 15批小承气汤物质基准特征图谱的测定结果 15批小承气汤物质基准的叠加图谱如图2所

表 6 饮片-物质基准中指标成分的转移率和质量分数

Table 6 Transfer rate and content of index components of decoction pieces-material benchmark

物质基准	饮片中质量分数/(mg·g ⁻¹)			转移率/%		
	芦荟大黄素和大黄酚总量	厚朴酚	辛弗林	芦荟大黄素和大黄酚总量	厚朴酚	辛弗林
WZJZ1	14.74	5.66	3.79	9.60	10.59	59.31
WZJZ2	14.09	4.73	3.78	15.32	9.00	55.27
WZJZ3	20.13	5.92	5.11	4.63	11.18	48.24
WZJZ4	19.07	6.53	5.10	10.65	6.64	39.88
WZJZ5	7.06	4.58	3.77	18.79	13.59	47.97
WZJZ6	11.12	6.58	6.16	12.43	6.50	47.17
WZJZ7	19.07	9.55	3.76	4.27	8.00	47.14
WZJZ8	8.45	6.83	3.81	12.43	8.89	57.50
WZJZ9	8.29	6.85	4.55	11.40	10.59	54.22
WZJZ10	15.09	4.95	3.77	7.16	9.06	53.30
WZJZ11	20.13	6.26	5.32	5.07	8.39	37.27
WZJZ12	6.93	6.33	7.18	11.79	11.98	39.32
WZJZ13	6.36	5.79	4.67	15.36	7.31	52.24
WZJZ14	9.28	6.89	4.21	12.95	12.30	56.50
WZJZ15	11.13	6.20	5.32	9.79	7.82	38.88

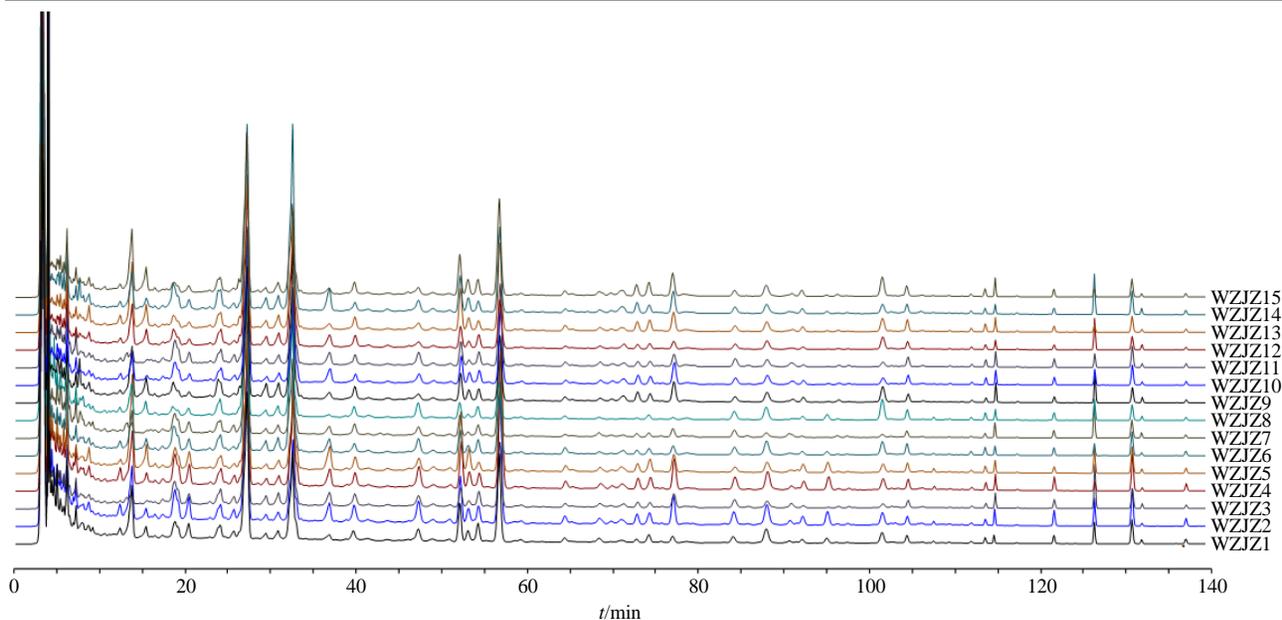


图 2 15批小承气汤物质基准叠加图谱

Fig. 2 Overlay chromatogram of 15 batches of Xiaochengqi Decoction material benchmarks

示, 剪切不作为探讨对象的前 10 min 极性过大的峰数据, 以 WZJZ1 为参照图谱, 时间窗宽度为 0.1, 采用中位数法生成对照图谱(R), 进行全谱峰匹配, 计算相似度, 结果 WZJZ1~WZJZ15 与 R 的相似度分别为 0.982、0.951、0.967、0.958、0.941、0.953、0.972、0.948、0.961、0.988、0.971、0.970、0.980、0.968、0.976, 相似度均大于 0.9。

在小承气汤物质基准特征图谱中归属 11 个特征峰, 如图 3 所示, 其中 4、5 号峰归属于清炒枳实饮片, 8、10 号峰归属于姜厚朴饮片, 其余 7 个峰归属于酒洗大黄饮片。

2.5 饮片-物质基准特征图谱的量值传递关系研究

分别称取酒洗大黄 18.4 g、姜厚朴 18.4 g、清炒枳实 26.0 g 于圆底烧瓶中, 加 160 mL 去离子水,

回流提取 1 h, 晾凉后补补减失的质量, 滤过, 移取滤液 3 mL, 加入 7 mL 甲醇摇匀后, 5000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 采用“2.3.3”项下色谱条件测得单味饮片的特征图谱。饮片-物质基准特征图谱的传递从特征峰个数的传递、特征峰保留时间的传递以及特征峰相对峰面积的传递 3 方面进行分析。

2.5.1 特征峰个数的传递 分别将 15 批酒洗大黄饮片、姜厚朴饮片、清炒枳实饮片和小承气汤物质基准的特征图谱拟合出一张对照图谱, 通过将单味

药饮片的对照图谱与物质基准的对照图谱进行对比, 发现单味药的特征峰均可传递到全方物质基准的对照谱图中, 如图 4~6 所示, 酒洗大黄传递了 48 个特征峰, 姜厚朴传递了 7 个特征峰, 清炒枳实传递了 15 个特征峰, 表明饮片-物质基准特征图谱的传递在特征峰个数方面是稳定的。

2.5.2 特征峰保留时间的传递: 利用 1~11 号特征峰在物质基准特征图谱中的保留时间 (t_A) 与在单味饮片特征图谱中的保留时间 (t_B), 按公式计算特

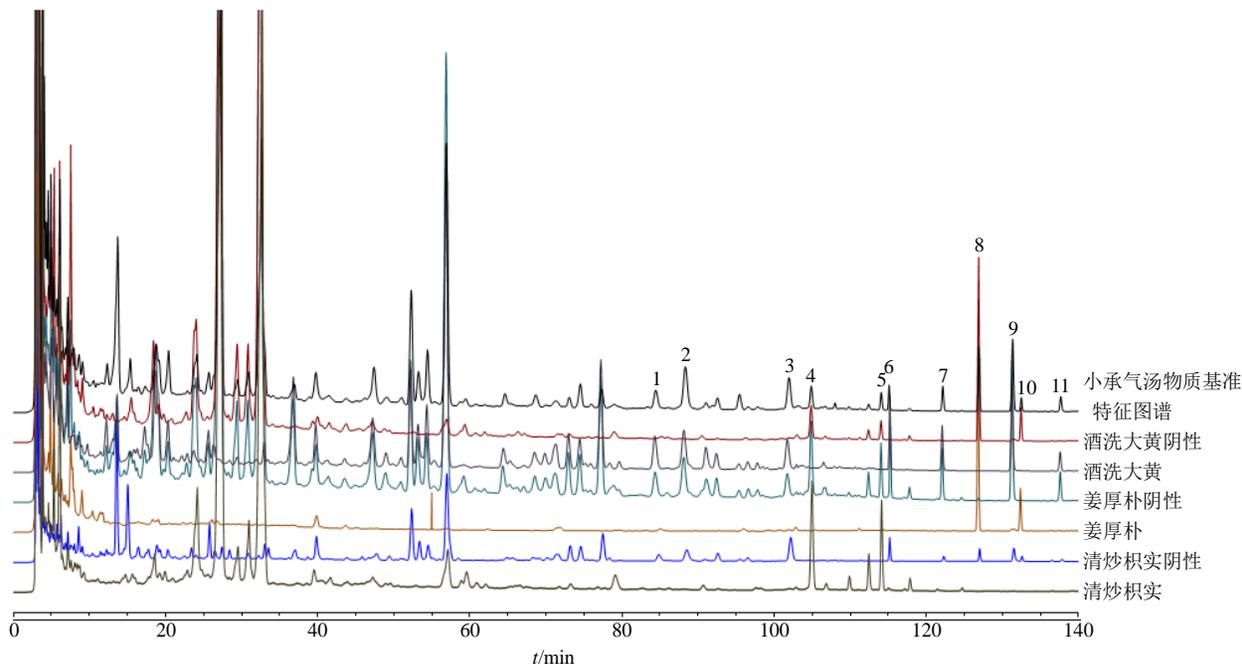
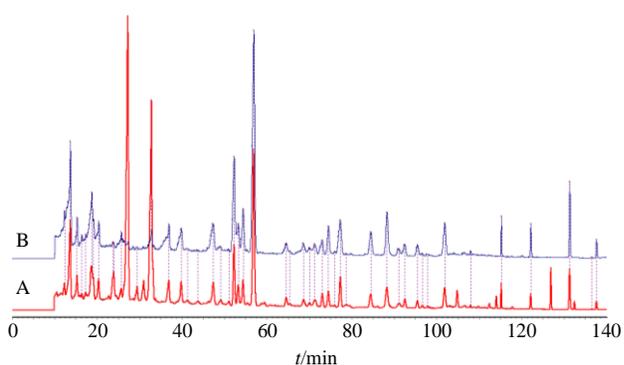


图 3 小承气汤物质基准特征图谱中 11 个特征峰及其归属

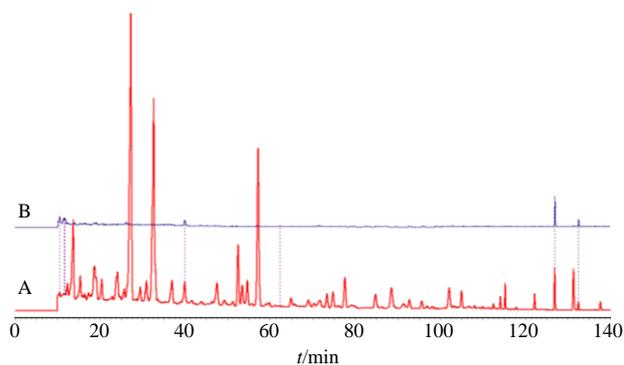
Fig. 3 Eleven specific peaks and its assignment in characteristic spectrum of Xiaochengqi Decoction material benchmarks



A-15 批小承气汤物质基准对照图谱 B-15 批酒洗大黄对照图谱
A-reference chromatogram of 15 batches of Xiaochengqi Decoction
B-reference chromatogram of 15 batches of Shaoxing wine washed *Rhei Radix et Rhizoma* pieces

图 4 酒洗大黄饮片-物质基准特征峰个数的传递

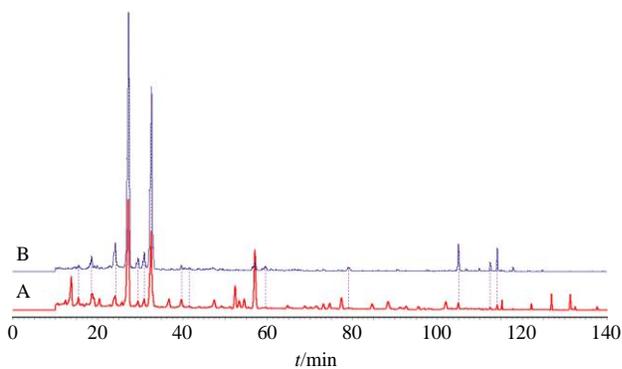
Fig. 4 Characteristic peaks between Shaoxing wine washed *Rhei Radix et Rhizoma* pieces and Xiaochengqi Decoction material benchmarks



A-15 批小承气汤物质基准对照图谱 B-15 批姜厚朴对照图谱
A-reference chromatogram of 15 batches of Xiaochengqi Decoction
B-reference chromatogram of 15 batches of *Magnoliae Officinalis Cortex* pieces processed with ginger

图 5 姜厚朴饮片-物质基准特征峰个数的传递

Fig. 5 Characteristic peaks between *Magnoliae Officinalis Cortex* pieces processed with ginger and Xiaochengqi Decoction material benchmarks



A-15批小承气汤物质基准对照图谱 B-15批清炒枳实对照图谱
A-reference chromatogram of 15 batches of Xiaochengqi Decoction
B-reference chromatogram of 15 batches of roasted *Aurantii Immaturus Fructus* pieces

图6 清炒枳实饮片-物质基准特征峰个数的传递

Fig. 6 Characteristic peaks between roasted *Aurantii Immaturus Fructus* pieces and Xiaochengqi Decoction material benchmarks

表7 特征峰在饮片-物质基准特征图谱传递中的保留时间相对偏移量

Table 7 Retention time relative offset of characteristic peaks in transfer of characteristic methodology between decoction pieces and material benchmarks

批号	保留时间相对偏移量										
	1号峰	2号峰	3号峰	4号峰	5号峰	6号峰	7号峰	8号峰	9号峰	10号峰	11号峰
WZJZ1	0.001 3	0.000 9	0.001 6	0.000 8	0.000 4	0.000 8	0.000 2	0.000 9	0.000 2	0.000 8	0.000 2
WZJZ2	0.002 5	0.002 3	0.002 3	0.000 6	0.000 3	0.000 1	0.000 6	0.001 0	0.000 6	0.001 0	0.000 6
WZJZ3	0.004 2	0.002 6	0.003 0	0.000 6	0.000 3	0.001 6	0.000 8	0.001 3	0.000 6	0.001 1	0.000 7
WZJZ4	0.003 9	0.003 5	0.003 0	0.000 7	0.000 4	0.000 8	0.000 8	0.000 9	0.000 8	0.000 9	0.000 7
WZJZ5	0.004 4	0.002 8	0.003 0	0.000 1	0.000 1	0.000 3	0.000 6	0.000 9	0.000 5	0.000 8	0.000 5
WZJZ6	0.002 9	0.001 6	0.001 8	0.001 0	0.000 6	0.000 3	0.000 3	0.000 2	0.000 3	0.000 1	0.000 3
WZJZ7	0.003 5	0.001 8	0.002 2	0.001 0	0.000 6	0.000 7	0.000 2	0.000 3	0.000 1	0.000 2	0.000 1
WZJZ8	0.002 7	0.001 6	0.001 7	0.000 7	0.000 4	0.000 7	0.000 5	0.000 4	0.000 5	0.000 4	0.000 5
WZJZ9	0.005 6	0.005 1	0.004 0	0.001 4	0.000 9	0.001 8	0.001 2	0.000 9	0.001 0	0.000 9	0.000 9
WZJZ10	0.004 7	0.002 8	0.002 8	0.000 8	0.000 4	0.001 4	0.000 6	0.001 3	0.000 5	0.001 2	0.000 5
WZJZ11	0.005 1	0.002 7	0.003 0	0.000 2	0.000 1	0.001 9	0.000 7	0.000 8	0.000 6	0.000 7	0.000 6
WZJZ12	0.005 4	0.004 4	0.003 5	0.000 6	0.000 4	0.001 7	0.000 9	0.000 7	0.000 7	0.000 6	0.000 7
WZJZ13	0.006 3	0.004 6	0.003 8	0.001 2	0.000 7	0.001 4	0.000 9	0.000 4	0.000 7	0.000 3	0.000 7
WZJZ14	0.004 2	0.001 8	0.002 5	0.000 2	0.000 0	0.000 5	0.000 4	0.000 3	0.000 4	0.000 2	0.000 3
WZJZ15	0.005 9	0.004 2	0.003 9	0.001 3	0.000 7	0.001 5	0.000 8	0.000 1	0.000 6	0.000 1	0.000 6

特征峰的相对峰面积方面是稳定的。

特征峰的相对峰面积=特征峰的峰面积/Σ归属于此单味药所有特征峰的峰面积

3 讨论

小承气汤主要用于治疗阳明邪热与肠中糟粕互结但燥结不甚之证，方中与此主治病症相关的药效成分为芦荟大黄素、大黄素、大黄酚、厚朴酚和辛

征峰在饮片-物质基准特征图谱传递中保留时间的相对偏移量，结果如表7所示。由结果可知，保留时间靠前的特征峰，其相对偏移量较大，最大偏移量为0.0063，随着保留时间的增大，特征峰的保留时间相对偏移量越来越小，15批次11个特征峰的保留时间相对偏移量均值为0.0014，表明饮片-物质基准特征图谱的传递在特征峰的保留时间方面是稳定的。

$$\text{保留时间的相对偏移量} = |t_A - t_B| / t_B$$

2.5.3 特征峰相对峰面积的传递 按公式计算1~11号特征峰的相对峰面积，进一步以物质基准相对峰面积与单味药相对峰面积的比值作为特征峰在饮片-物质基准特征图谱传递中相对峰面积的传递率，结果如表8所示。由结果可知15个批次11个特征峰相对峰面积的传递率绝大部分都在均值的±30%范围内波动，表明饮片-物质基准特征图谱的传递在

弗林^[18]，其中预实验表明大黄素在物质基准中的含量低于万分之二，不宜作为定量成分^[19]，且《中国药典》测定的是大黄中5种游离蒽醌的总含量而非每种成分的含量，故以芦荟大黄素和大黄酚总含量、厚朴酚含量、辛弗林含量为指标进行小承气汤物质基准含量的研究。

由于小承气汤物质基准中所含成分较多，且小

表 8 特征峰在饮片-物质基准特征图谱传递中相对峰面积的传递率

Table 8 Transfer rate of relative peak area of characteristic methodology between decoction pieces and material benchmarks

批号	相对峰面积的传递率/%										
	1号峰	2号峰	3号峰	4号峰	5号峰	6号峰	7号峰	8号峰	9号峰	10号峰	11号峰
WZJZ1	79.54	98.17	91.93	103.17	94.53	112.03	95.35	110.34	125.90	70.07	113.44
WZJZ2	97.18	101.06	122.30	113.18	78.82	106.11	90.08	100.44	95.44	96.41	84.51
WZJZ3	126.65	77.46	105.97	112.58	79.55	118.01	98.76	100.71	101.08	94.25	76.38
WZJZ4	134.55	89.25	92.28	110.71	83.61	118.18	82.41	116.22	106.52	72.76	88.54
WZJZ5	98.11	106.39	108.45	105.00	91.83	128.64	92.19	99.28	91.10	104.01	79.65
WZJZ6	97.01	91.43	86.84	108.86	84.91	99.11	105.89	116.49	135.15	65.97	117.53
WZJZ7	94.30	101.01	159.52	111.36	81.70	97.79	81.20	107.75	107.11	71.08	81.79
WZJZ8	108.84	91.77	107.90	110.74	83.08	131.74	92.45	159.45	88.08	37.40	79.48
WZJZ9	71.86	118.01	90.46	109.31	82.70	131.47	91.53	105.85	110.91	78.56	101.14
WZJZ10	76.69	111.83	127.13	107.67	87.94	110.51	83.02	100.28	102.64	98.72	78.62
WZJZ11	116.95	83.13	109.74	103.83	93.62	115.71	89.85	115.96	104.82	68.12	78.68
WZJZ12	106.40	90.11	115.34	106.28	88.56	115.31	80.58	105.80	97.11	77.27	77.75
WZJZ13	104.27	98.38	83.64	105.02	90.79	146.38	89.15	105.44	116.62	89.28	100.92
WZJZ14	85.17	93.66	92.86	106.98	86.31	109.66	102.02	105.22	122.65	76.56	102.66
WZJZ15	60.50	97.63	151.72	101.92	96.61	139.64	100.15	102.26	75.51	95.22	71.86
均值	97.20	96.62	109.74	107.77	86.97	118.69	91.64	110.10	105.38	79.71	88.86

极性的指标性成分含量较低，故决定采用以 70% 甲醇溶液作为制备小承气汤物质基准供试品的溶剂，同时 3 mL 小承气汤水煎液经冻干后获得的冻干粉质量为 0.16~0.17 g，为保证 10 mL 70% 甲醇溶液对物质基准中的指标性成分提取完全，将用于制备小承气汤物质基准供试品中所称取的量定为 0.160 g，并以此为基础建立了指标性成分含量测定的方法学和特征图谱的方法学。

实验室前期研究表明，水回流法对单味饮片的提取与传统煎煮方法相比无显著性差异，且回流提取的方法简便易行，因此将水回流提取的方式作为小承气汤单味药质量评价的制备方法。本实验根据《古代经典名方中药复方制剂的申报资料要求(征求意见稿)》中的指导建议，从出膏率、指标性成分含量和特征图谱 3 方面，以均值的±30%为波动范围对小承气汤物质基准进行考察。

15 批小承气汤物质基准的出膏率均值为 8.55%，均在均值的±30%范围内波动，较为稳定，实际出膏率整体低于理论出膏率，分析导致全方实际出膏率较低的原因：在进行单味药的质量研究时，虽然 3 味药的加水量是根据全方加水量折算的，但全方的药味多，吸水量大，导致全方的水量实际小于单味药的水量，因此实际出膏率偏低。

小承气汤物质基准中芦荟大黄素、大黄酚和厚朴酚的传递率较低，为 10% 左右，而辛弗林的传递率可达 49%，分析原因在于芦荟大黄素、大黄酚和厚朴酚的极性较小，在水中的溶解度差，因此水煎煮的方法对这 3 种成分的提取能力较低，而辛弗林为水溶性生物碱类物质，故传递率较高。厚朴酚和辛弗林的含量传递率波动较小，而芦荟大黄素和大黄酚总含量的传递率波动较大，由表 5、6 的结果可知，饮片中芦荟大黄素和大黄酚总含量较低的批次，其转移率较高，饮片中含量较高的批次，其转移率较低，但 WZJZ2 和 WZJZ4 2 批次并不符合这一规律，分析原因在于酒洗大黄饮片的性状不同，如图 7 所示，用于制备 WZJZ2 和 WZJZ4 的两批次酒洗大黄为同一产地（重庆奉节县），其饮片明显偏薄、偏小，质地较为疏松，使指标性成分更易溶出，而用于制备 WZJZ3 和 WZJZ7 的 2 批次酒洗大黄为同一产地（四川旺苍县），虽然饮片中芦荟大黄素和大黄酚总含量也较高，但由于饮片较厚较大，质地更为紧实，使传递率较低，物质基准中芦荟大黄素和大黄酚总含量仍处于均值的±30%范围内。因此，在符合药典标准的基础上，酒洗大黄饮片的外观性状是影响芦荟大黄素和大黄酚总含量传递率的关键性因素。15 批物质基准中厚朴酚和辛弗林含量均在

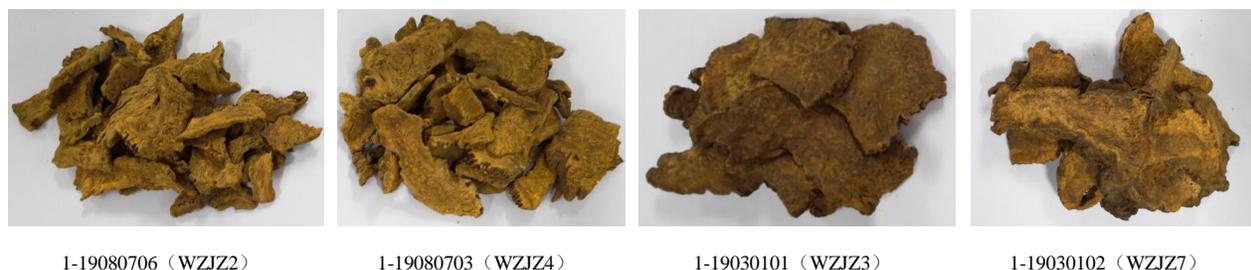


图7 芦荟大黄素和大黄酚总含量较高的酒洗大黄饮片外观性状

Fig. 7 Appearance characteristics of Shaoxing wine washed *Rhei Radix et Rhizoma* pieces with higher total contents of aloe emodin and chrysophanol

其均值±30%范围内,芦荟大黄素和大黄酚总含量个别批次在此范围外,当剔除饮片中芦荟大黄素和大黄酚总含量较高且饮片较薄较小的WZJZ2和WZJZ4两批次物质基准的数据后,其余13批物质基准中芦荟大黄素和大黄酚总含量的平均值为1.08 mg/g,±30%范围为0.76~1.41 mg/g,未出现离散数据。

15批小承气汤物质基准的特征图谱在特征峰个数上一致且相似度均大于0.9,表明不同批次小承气汤物质基准的特征图谱较为稳定,且特征峰的峰个数、保留时间及峰面积在饮片-物质基准特征图谱中均得到良好的传递,表明小承气汤饮片-物质基准特征图谱的传递是稳定的。

4 结论

对经典名方进行开发,既响应国家发展中医药事业的号召,也为人民群众健康用药提供安全保障,但经方的临床疗效易受药材基原、药用部位、炮制方法等因素影响。因此,需要对经典名方的物质基准进行系统的质量控制研究,以保证后续复方制剂开发的质量稳定可控^[20]。

本实验制备了15批次小承气汤的冻干粉作为物质基准,建立了小承气汤物质基准指标性成分含量测定的方法学,从出膏率、指标性成分含量和特征图谱3方面对小承气汤物质基准进行质量属性及量质传递研究。结果表明,小承气汤物质基准的出膏率、指标性成分含量和特征图谱可在饮片-物质基准中稳定传递,其中酒洗大黄饮片的性状是影响物质基准中芦荟大黄素和大黄酚含量高低和饮片能否稳定向物质基准传递的关键因素。为保证小承气汤物质基准及其后续开发的颗粒剂质量稳定可控,建议不采用重庆奉节县较薄较小、质地疏松的酒洗大黄饮片,初步建立的小承气汤物质基准的各项质控标准如下:①出膏率范围:8%~12%;②芦荟大黄

素和大黄酚总含量范围:0.7~1.5 mg/g,厚朴酚含量范围:0.4~0.8 mg/g,辛弗林含量范围:1.5~3.0 mg/g;③物质基准特征图谱与对照图谱相似度达0.9以上。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 姜建国. 伤寒论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004: 131, 189.
- [2] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知 [EB/OL]. [2018-04-13]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [3] 齐琪, 张晴, 胡文均, 等. 小承气汤的古今文献分析 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-25 [2021-02-09]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20210849>.
- [4] 张良清, 高海鸿, 冯时侯, 等. 胃肠手术前后应用小承气汤对康复的影响 [J]. 广西医学, 2013, 35(2): 184-186.
- [5] 蒋旭华. 小承气汤口服加穴位按摩促进腹部术后肠蠕动恢复的临床护理 [J]. 中国医学工程, 2011, 19(5): 87-88.
- [6] 姜玉芳. 小承气汤预防术后病人肠胀气的临床观察 [J]. 护理研究, 2003(15): 908-909.
- [7] 龙期伯, 徐晋. 小承气汤保留灌肠防治胃切除术后残留排空延迟症 176 例 [J]. 南京中医药大学学报, 1997(3): 15-16.
- [8] 胡时友. 小承气汤配合中药穴位贴敷治疗中风后便秘的临床效果 [J]. 中外医学研究, 2018, 16(2): 139-141.
- [9] 李梅, 欧阳群, 吴小宇. 小承气汤和厚朴三物汤药理作用与临床应用探析 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(12): 111-112.
- [10] 沈亚红, 童树洪. 小承气汤与厚朴三物汤的药理作用分析和临床应用比较 [J]. 中国药业, 2013, 22(6): 122-123.
- [11] 张红, 陈孟溪. 小承气汤治疗癌痛镇痛药胃肠副作用

- 40例 [J]. 新中医, 1996(2): 52.
- [12] 王素利, 王存志. 中西医结合治疗术后早期炎性肠梗阻疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2014, 23(4): 731-732.
- [13] 连爱霞. 小承气汤保留灌肠辅助治疗术后早期炎性肠梗阻的疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(12): 2128-2129.
- [14] 宋晓彤, 季旭明, 于华芸, 等. 小承气汤“成分-靶点-通路”的网络药理学研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(9): 3150-3160.
- [15] 国家药监局综合司. 古代经典名方中药复方制剂的申报资料要求(征求意见稿) [EB/OL]. [2019-03-22]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2101/335926.html>.
- [16] 聂欣, 庞兰, 江华娟, 等. 经典名方化肝煎物质基准特征图谱及多指标成分含量测定研究 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5177-5186.
- [17] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 23, 247, 251.
- [18] 谢臻. 大承气汤方药物质基础及其配伍规律研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [19] 国家药典委员会. 关于印发有关《中国药典》中药质量标准研究制定技术要求的函 [EB/OL]. [2008-11-09]. <https://www.chp.org.cn/gjydw/ywdtzy/2395.jhtml>.
- [20] 樊启猛, 贺鹏, 李海英, 等. 经典名方物质基准研制的关键技术分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 202-209.

[责任编辑 郑礼胜]