

基于活性成分比例一致性的白芷药材质量评价数据挖掘

孙国志¹, 段宝忠², 黄文昊¹, 张晓丹¹, 杨宗岐¹, 梁宗锁^{1,3}, 杨东风^{1,3*}

1. 浙江理工大学生命科学与医药学院, 浙江省植物次生代谢调控重点实验室, 浙江 杭州 310018

2. 大理大学药学院, 云南 大理 671003

3. 浙江理工大学绍兴生物医药研究院有限公司, 药食同源保健食品开发技术浙江省工程研究中心, 浙江 绍兴 312075

摘要: 目的 白芷药材有效成分多且复杂, 单一质量标准或者单一成分控制难以有效地衡量白芷药材的质量。通过探究白芷药材有效成分比例一致性, 对白芷药材的质量进行评价和控制。方法 提取 78 篇文献中的 1297 个白芷药材样本中的有效成分: 欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、佛手柑内酯、水合氧化前胡素、白当归素、花椒毒酚的含量数据。对符合《中国药典》质量标准的 1118 个样本进行各有效成分含量比例一致性分析。结果 发现各个香豆素类有效成分与标志性成分欧前胡素含量比值在一定范围内波动, 例如异欧前胡素和欧前胡素含量比值在 0.08~1.08, 氧化前胡素和欧前胡素含量比值在 0.02~2.00, 佛手柑内酯和欧前胡素含量比值 0.02~0.29, 含量比值在范围之外的白芷药材一般为不合格药材。然后将各个香豆素类有效成分与标志性成分欧前胡素含量比值作正态分布曲线, 发现各含量比值以均数为中心呈正态分布, 例如异欧前胡素和欧前胡素含量比值以 0.451 为中心, 氧化前胡素和欧前胡素含量比值以 0.719 为中心, 佛手柑内酯和欧前胡素含量比值以 0.090 3 为中心, 越靠近中心则含量比值越稳定, 药材质量越好。结论 单一的外观性状鉴别并不能全面反映出白芷药材质量, 甚至白芷药材中的有效成分含量与按外观划分的等级相反, 因此可以从有效成分的种类、组分比例和含量 3 个角度准确评价白芷药材质量, 通过兼顾外观性状指标和化学质量指标, 综合评价白芷药材的规格等级。

关键词: 白芷; 质量评价; 含量比例; 欧前胡素; 异欧前胡素; 氧化前胡素; 佛手柑内酯; 水合氧化前胡素; 白当归素; 花椒毒酚

中图分类号: R286

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2023)16-5329-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.16.022

Data mining for quality evaluation of *Angelica dahurica* herbs based on consistency of active ingredient proportions

SUN Guo-zhi¹, DUAN Bao-zhong², HUANG Wen-hao¹, ZHANG Xiao-dan¹, YANG Zong-qi¹, LIANG Zong-suo^{1,3}, YANG Dong-feng^{1,3}

1. Key Laboratory of Plant Secondary Metabolism and Regulation in Zhejiang Province, College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China

2. College of Pharmaceutical Science, Dali University, Dali 671003, China

3. Shaoxing Biomedical Research Institute of Zhejiang Sci-Tech University Co., Ltd, Zhejiang Engineering Research Center for the Development Technology of Medicinal and Edible Homologous Health Food, Shaoxing 312075, China

Abstract: Objective The active ingredients of *Angelica dahurica* herbs are many and complex, and it is difficult to measure the quality of *A. dahurica* herbs effectively by a single quality standard or a single component control. This paper evaluates and controls the quality of *A. dahurica* herbs by exploring the consistency of the proportions of the active ingredients of *A. dahurica* herbs. **Methods** Mining the content data of 1297 *A. dahurica* herb samples from 78 literatures for the active ingredients: imperatorin, isoimperatorin, oxypeucedanin, bergapten, oxypeucedanin hydrate, byakangelicin, xanthotoxol. The 1118 samples that met the quality standards of the *Chinese Pharmacopoeia* were analyzed for the consistency of the proportion of the content of each active

收稿日期: 2023-02-11

基金项目: 浙江省自然科学基金杰出青年基金项目 (LR21H280002); 浙江省“十四五”育种专项中药材协作组项目 (2021C02074); 中央本级重大增减支项目子课题 (2060302); 延安大学博士启动项目 (YDBK2019-64)

作者简介: 孙国志, 主要从事药用植物研究。E-mail: 3493594144@qq.com

*通信作者: 杨东风, 教授, 从事中药资源与质量评价研究。E-mail: ydf807@sina.com

ingredient. **Results** It was found that the content ratio of each coumarin active ingredient and the iconic ingredient imperatorin fluctuated within a certain range, for example, the content ratio of isoimperatorin and imperatorin was between 0.08 and 1.08, the content ratio of oxypeucedanin to imperatorin was between 0.02 and 2.0, and the content ratio of bergapten to imperatorin was between 0.02 and 0.29. *A. dahurica* herbs whose content ratio was outside the range were generally unqualified herbs. Then, the ratio of the content of each coumarin active ingredient to the iconic ingredient imperatorin was drawn as a normal distribution curve. It was found that the content ratios were normally distributed with the mean as the center, for example, the content ratio of isoimperatorin and imperatorin was centered at 0.451, the content ratio of oxypeucedanin and imperatorin was centered at 0.719, and the content ratio of bergapten and imperatorin was centered at 0.0903. The closer to the center, the more stable the content ratio, and the better the quality of the herbs. **Conclusion** Single appearance traits identification does not fully reflect the quality of *A. dahurica* herbs, and even the content of active ingredients in *A. dahurica* herbs is opposite to the grades according to the appearance, so the quality of *A. dahurica* herbs can be accurately evaluated from the types of active ingredients, the proportion of components and the content of the three perspectives, and the specifications of *A. dahurica* herbs can be evaluated in a comprehensive manner by taking into account the indicators of the appearance traits and the indicators of the chemical quality.

Key words: *Angelica dahurica* (Fisch.ex Hoffm.) Benth.et Hook.f.; quality evaluation; content ratio; imperatorin; isoimperatorin; oxypeucedanin; bergapten; oxypeucedanin hydrate; byakangelicin; xanthotoxol

白芷为伞形科植物白芷 *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]。白芷为我国 40 种大宗药材之一, 广泛用于中药制剂、中药饮片以及中成药的生产。有解表散寒、祛风止痛、宣通鼻窍、燥湿止带、消肿排脓的作用, 同时用于治疗感冒头痛、眉棱骨痛、鼻塞流涕、鼻孰、鼻渊、牙痛、带下、疮疡肿痛^[1]。

白芷中含有的主要有效成分为香豆素类和挥发油类, 除此之外还含有香豆素苷类、微量元素、多糖等多种有效成分。香豆素类成分主要包括欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、水合氧化前胡素、氧化前胡素、白当归素、花椒毒素、花椒毒酚、珊瑚菜素、补骨脂素、白当归脑等至少 50 种化学成分^[2-3]。其中水合氧化前胡素为主要的入血成分, 异欧前胡素、水合氧化前胡素等活性成分也具有明显的镇痛作用, 除能直接对抗由热、醋酸等物理、化学刺激引起的疼痛外, 还能缓解平滑肌痉挛, 是白芷镇痛的活性成分, 此外白芷中的异欧前胡素、水合氧化前胡素具有明显抗肿瘤作用^[4-5]。白芷中欧前胡素、异欧前胡素有美白活性^[6]。花椒毒酚具有抗肿瘤、抗炎、镇咳、平喘及祛痰、抗心律失常等多种生物活性与药理作用^[7]。佛手柑内酯具有抗炎、改善失眠、抗肿瘤、防治骨质疏松、抗衰老等药理作用^[8]。白当归素具有显著的抗炎、镇痛、解痉和抗肿瘤等功效^[5, 8]。

除《中国药典》2000 年版以外,《中国药典》

2005 年、2010 年、2015 年以及 2020 年版皆只规定了白芷中欧前胡素含量不得低于 0.08%。可以看出白芷的质量评价标准过于单一, 除欧前胡素以外, 许多有效活性成分没有规定, 这显然不能反映白芷药材的质量和药理药效。课题组前期以丹参药材为例, 提出基于有效成分比例一致性的“三维多组分”中药质量评价模式, 发现中药有效成分比例常常在一定的范围内波动, 越是产地、品种固定的药材, 有效成分比例一致性越强^[9]。本研究对白芷药材各有效成分间含量比例进行一致性分析, 比较各成分间含量比例分布规律, 评价白芷药材质量, 以期为更加准确的评价白芷药材质量提供依据。

1 数据及分析方法

主要对 78 篇文献报道^[10-87]中的欧前胡素(imperatorin)、异欧前胡素(isoimperatorin)、水合氧化前胡素(oxypeucedanin hydrate)、佛手柑内酯(bergapten)、氧化前胡素(oxypeucedanin)、白当归素(byakangelicin)、花椒毒酚(xanthotoxol)的含量数据进行提取整理, 并统一转换为百分含量, 即各个活性成分所占白芷药材干重的比例。计算不同成分含量之间的比值, 然后用 Excel 绘制成散点图, 并作出正态分布曲线图, 统计不同有效成分间含量比例分布规律。

2 结果与分析

欧前胡素是白芷药材中的主要活性成分, 也是白芷药材的指标性成分。对文献中不同种植方法、不同产地、不同炮制方法、不同等级的 1297 个白芷药材和白芷饮片样本中的欧前胡素、异欧前胡素、

水合氧化前胡素、佛手柑内酯、氧化前胡素、白当归素、花椒毒酚含量进行分析,分别考察各成分与欧前胡素的比值范围,发现有 1118 个样本符合《中国药典》2020 年版中欧前胡素含量不低于 0.08% 的质量标准。

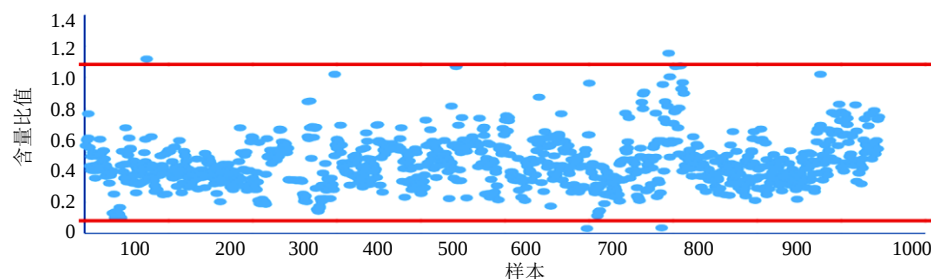


图 1 异欧前胡素和欧前胡素含量比值

Fig. 1 Content ratio of isoimperatorin to imperatorin

献可知这 2 个样本的欧前胡素质量分数分别为 0.080%、0.083%, 含量偏低, 药材质量较差^[14, 72], 除此之外还有 2 个样本比值偏小, 经查阅这两个样本的异欧前胡素含量仅为 0.003 2%、0.004 3%, 含量极低^[55, 71], 可能为药材个体差异导致比值过小。对 944 个样本异欧前胡素和欧前胡素含量比值作正态分布曲线(图 2), 发现含量比值以 0.451 为中心, 呈正态分布。其中 90% 样本比值分布在 0.193~0.706, 共有 871 个; 95% 样本比值分布在 0.147~0.755, 共有 893 个; 99% 样本比值分布在 0.051 4~0.849 6, 共有 926 个。因此, 本课题组认为异欧前胡素和欧前胡素含量比值以 0.451 为中心, 呈正态分布, 越是靠近 0.451, 含量比值越稳定, 药材质量也越好。

2.2 氧化前胡素和欧前胡素含量比例分析

文献中检测了氧化前胡素和欧前胡素含量且符合《中国药典》欧前胡素标准的样本有 553 个。其中有 500 个样本氧化前胡素和欧前胡素含量比值在 0.02~2.0, 约占总样本数的 90%。见图 3, 有 9 个

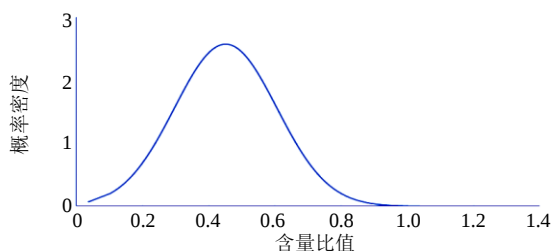


图 2 异欧前胡素和欧前胡素含量比值的正态分布曲线

Fig. 2 Normal distribution curve of content ratio of iso-imperatorin to imperatorin

2.1 异欧前胡素和欧前胡素含量比例分析

文献中检测了异欧前胡素和欧前胡素含量且符合《中国药典》欧前胡素标准的样本有 944 个。其中有 940 个样本异欧前胡素和欧前胡素含量比值在 0.08~1.08, 见图 1。2 个样本比值偏大, 经查阅文

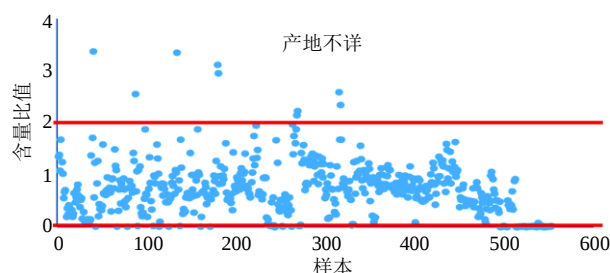


图 3 氧化前胡素和欧前胡素含量比值

Fig. 3 Content ratio of oxypeucedanin to imperatorin

样本比值过高, 其中 7 个样本均为河北所产饮片, 且未经过硫磺熏蒸为自然晾干, 这 7 个样本的氧化前胡素含量极高, 造成比值过大^[12, 50, 69], 另外 2 个样本产地不详但也是因为氧化前胡素含量过高所导致比值过大^[16]。而比值较低的 44 个样本中大部分为川白芷, 少数几个为陕西、湖南所产^[14, 42, 75], 而且尤其是最后几十个样本经过硫磺熏蒸之后氧化前胡素含量极低, 造成比值过小^[75]。

对 553 个样本氧化前胡素和欧前胡素含量比值作正态分布曲线(图 4), 发现含量比值以 0.719 为中心, 成正态分布, 其中 90% 的样本分布在 0.006~1.289, 95% 的样本分布在 0.006~1.569。可以看出氧化前胡素和欧前胡素含量比值分布规律也符合正态分布规律, 但是因为样本中有部分比值较小, 导致正态分布曲线整体偏左。因此, 认为氧化前胡素和欧前胡素含量比值以 0.719 为中心, 呈正态分布, 越是靠近 0.719, 含量比值越稳定, 药材质量也越佳。

2.3 佛手柑内酯和欧前胡素含量比例分析

文献中检测了佛手柑内酯和欧前胡素含量且符

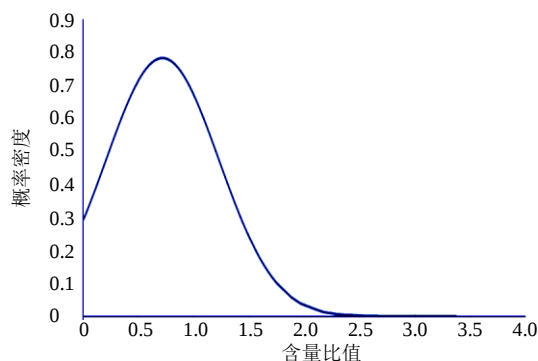


图 4 氧化前胡素和欧前胡素含量比值的正态分布曲线图

Fig. 4 Normal distribution curve of content ratio of oxypeucedanin to imperatorin

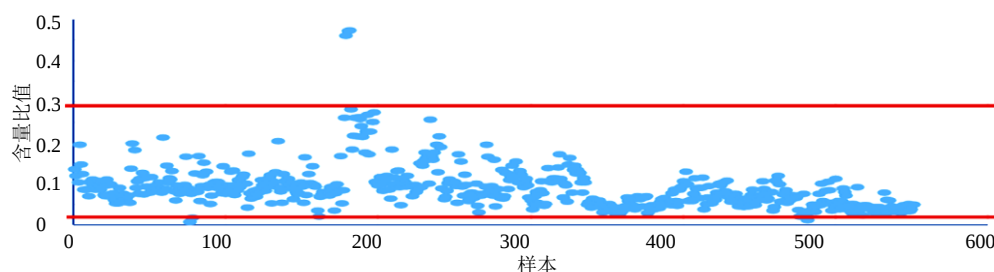


图 5 佛手柑内酯和欧前胡素含量比值

Fig. 5 Content ratio of bergapten to imperatorin

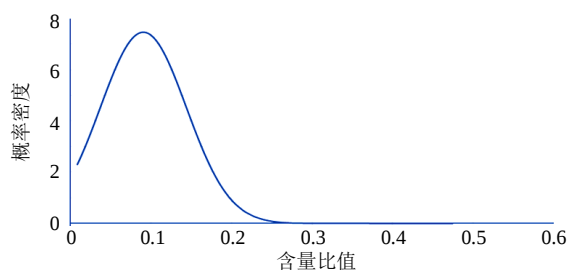


图 6 佛手柑内酯和欧前胡素含量比值的正态分布曲线

Fig. 6 Normal distribution curve of content ratio of bergapten to imperatorin

布在 0.014 3~0.195 0, 共有 526 个样本在此区间内。可以看出佛手柑内酯和欧前胡素含量比值分布规律也符合正态分布, 但是因为部分含量比值较小, 导致正态分布曲线整体偏左。因此, 认为佛手柑内酯和欧前胡素含量比值以 0.090 3 为中心, 呈正态分布, 越是靠近 0.090 3, 含量比值越稳定, 药材质量也越好。

2.4 水合氧化前胡素和欧前胡素含量比例分析

文献中检测了水合氧化前胡素和欧前胡素含量

合《中国药典》欧前胡素标准的样本有 551 个。其中佛手柑内酯和欧前胡素含量比值介于 0.02~0.29 的样本有 545 个。见图 5, 其中仅有 3 个样本含量偏高, 比值分别高达 0.460、0.471、0.473, 查阅文献数据^[16]可知这 3 个样本的佛手柑内酯含量较高, 而且在其他活性物质含量比值中这 3 个样本也是异常, 可能为样本本身质量问题。其中 3 个样本含量比值较低, 均为四川所产^[14, 75], 经分析发现其主要是由于佛手柑内酯含量较低。

对 551 个样本的佛手柑内酯和欧前胡素的含量比值作正态分布曲线 (图 6), 发现含量比值以 0.090 3 为中心, 呈正态分布, 其中 90% 样本分布在 0.002 5~0.178 0, 共有 512 个样本在此区间内; 95% 样本分

且符合《中国药典》欧前胡素标准的样本有 393 个。其中水合氧化前胡素和欧前胡素含量比值介于 0.03~0.76 的样本有 386 个, 见图 7。其中有 5 个样本比值较高, 而前 4 个样本分别采用的干燥方式为微波干燥、远红外干燥、低温干燥、切片干燥, 而不同于常用的干燥方式^[71], 致使水合氧化前胡素的含量极高, 导致比值偏高; 还有少量样本比例低于 0.03, 如河北安国、四川等地的白芷, 经分析发现其主要是由于水合氧化前胡素含量较高。

对 393 个样本的水合氧化前胡素和欧前胡素含量比值作正态分布曲线 (图 8), 发现含量比值以 0.225 为中心, 呈正态分布。其中 90% 的样本分布在 0.006~0.373, 95% 的样本分布在 0.006~0.455。水和氧化前胡素和欧前胡素含量比值也符合正态分布, 但是因为部分比值较小, 导致正态分布曲线整体偏左。因此, 认为水合氧化前胡素和欧前胡素含量比值以 0.225 为中心, 呈正态分布, 越是靠近 0.225, 含量比值越稳定, 药材质量也越好。

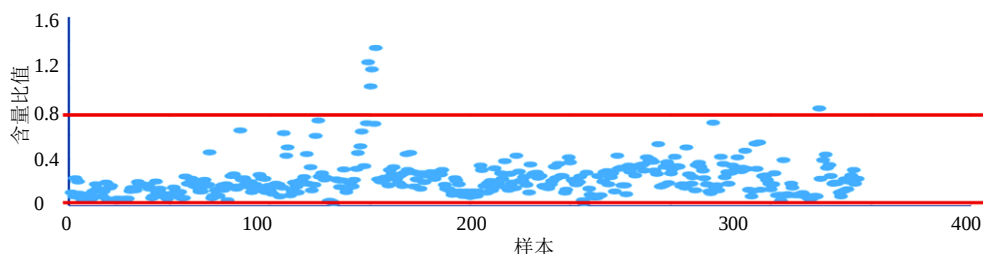


图 7 水合氧化前胡素和欧前胡素含量比值

Fig. 7 Content ratio of oxypeucedanin hydrate to imperatorin

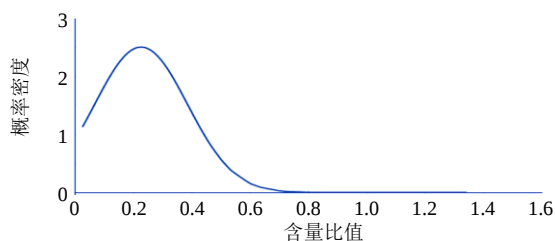


图 8 水合氧化前胡素和欧前胡素含量比值的正态分布曲线

Fig. 8 Normal distribution curve of content ratio of oxypeucedanin hydrate to imperatorin

2.5 白当归素和欧前胡素含量比例分析

文献中检测了白当归素和欧前胡素含量且符合《中国药典》欧前胡素标准的样本有 69 个。白当归素和欧前胡素含量比值介于 0.02~0.41 的样本有 62 个。见图 9，而文献中 6 个样本二者比值较低^[59]，经分析发现是由其白当归素含量较高所致，而只有安徽六安的黑芷比值偏低，经查阅文献发现是由其白当归素含量较低所致^[39]。

对 69 个样本的白当归素和欧前胡素含量比值

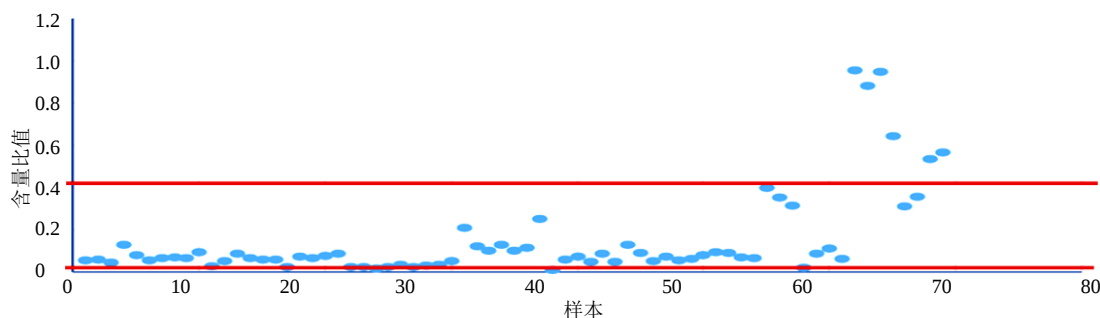


图 9 白当归素和欧前胡素含量比值

Fig. 9 Content ratio of byakangelicin to imperatorin

作正态分布曲线（图 10），发现含量比值以 0.153 为中心，呈正态分布。其中 90% 的样本分布在 0.011~0.359，95% 的样本分布在 0.011~0.645。因为白当归素和欧前胡素含量比值的部分数据较大，而且样本数较小，导致分布规律与正态分布有所差异。因此，本课题组认为白当归素和欧前胡素含量比值以 0.153 为中心，呈正态分布，越是靠近 0.153，含量比值越稳定，药材质量也越好。

2.6 花椒毒酚和欧前胡素含量比例分析

文献中检测了花椒毒酚和欧前胡素含量且符合《中国药典》2020 年版欧前胡素标准的样本有 30 个。花椒毒酚和欧前胡素含量比值介于 0.014~0.14 的样本有 29 个，见图 11。只有一个样本比值偏高，

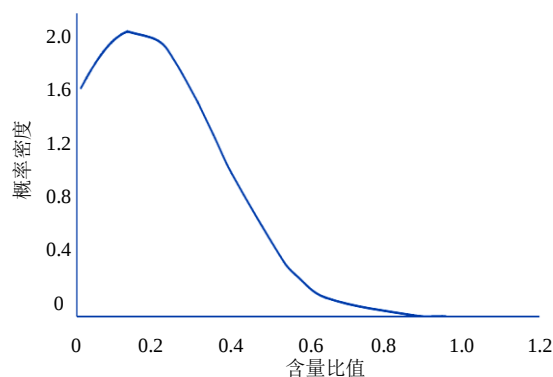


图 10 白当归素和欧前胡素含量比值的正态分布曲线

Fig. 10 Normal distribution curve of content ratio of byakangelicin to imperatorin

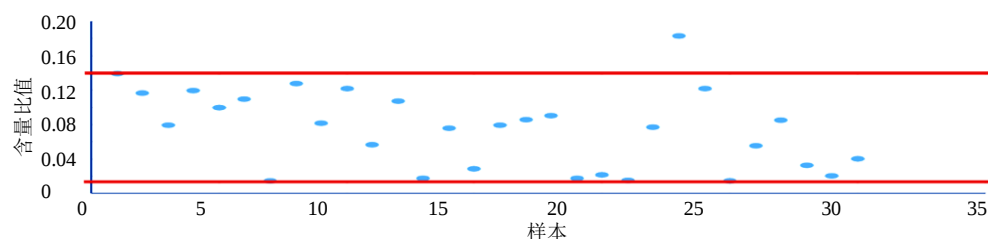


图 11 花椒毒酚和欧前胡素含量比值

Fig. 11 Content ratio of xanthotoxin to imperatorin

经查阅文献发现是由其花椒毒酚含量较高所致^[55]。

对 30 个样本的花椒毒酚和欧前胡素含量比值作正态分布曲线 (图 12), 发现以 0.074 6 为中心, 呈正态分布。其中 90% 的样本分布在 0.014 7~0.122 0, 95% 的样本分布在 0.014 7~0.139 0。但是因为样本数量较小导致正态分布曲线过于粗糙。因此, 本课题组认为花椒毒酚和欧前胡素含量比值以 0.074 6 为中心, 呈正态分布, 越是靠近 0.074 6, 含量比值越稳定, 药材质量也越好。

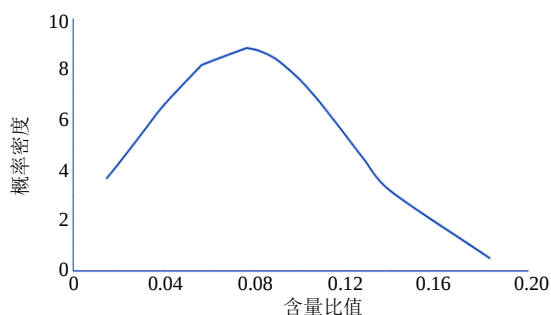


图 12 花椒毒酚和欧前胡素含量比值的正态分布曲线

Fig. 12 Normal distribution curve of content ratio of xanthotoxin to imperatorin

3 讨论

本研究对 78 篇文献中的 1297 个白芷药材和白芷饮片样本进行分析, 对于其中符合了《中国药典》2020 年版的 1118 个样本进行了各有效成分间比例一致性分析, 发现各个香豆素类有效成分与标志性物质欧前胡素之间含量比值在一定范围内波动, 如异欧前胡素和欧前胡素含量比值在 0.08~1.08; 氧化前胡素和欧前胡素含量比值在 0.02~2.0; 佛手柑内酯和欧前胡素含量比值介于 0.02~0.29; 水合氧化前胡素和欧前胡素含量比值介于 0.03~0.76; 白当归素和欧前胡素含量比值介于 0.02~0.41; 花椒毒酚和欧前胡素含量比值介于 0.014~0.14; 这说明白芷组分间比值不是固定的, 而是在一定范围内波

动, 含量比例在波动范围外的样本一般都是不合格的药材。并且将各个香豆素类有效成分与标志性物质欧前胡素之间含量比值作正态分布曲线, 发现各含量比值以均数为中心呈正态分布, 如异欧前胡素和欧前胡素含量比值以 0.451 为中心; 氧化前胡素和欧前胡素含量比值以 0.719 为中心; 佛手柑内酯和欧前胡素含量比值以 0.090 3 为中心; 水合氧化前胡素和欧前胡素含量比值以 0.225 为中心; 白当归素和欧前胡素含量比值以 0.153 为中心; 花椒毒酚和欧前胡素含量比值以 0.074 6 为中心。而且查阅文献看到靠近比值中心的白芷样本指标性成分含量符合《中国药典》规定, 然而远离中心比值的样本指标性成分往往在规定值以下, 而且活性成分含量比值也往往在范围之外, 因此推测越靠近中心则含量比值越稳定, 药材质量越好。

例如通过对异欧前胡素和欧前胡素的含量比值进行范围划分, 从而对白芷质量进行等级标准的划分。异欧前胡素和欧前胡素的含量比值 0.451 为中心, 10% 的样本比值分布在 0.431~0.471, 共有 104 个; 30% 的样本比值分布在 0.391~0.511, 共有 290 个; 50% 的样本比值分布在 0.346~0.556, 共有 498 个; 90% 样本比值分布在 0.193~0.706, 共有 871 个。基于这个比例, 本研究以含量比值 0.451 为中心, 10% 以内为一等品, 10%~30% 范围内为二等品, 30%~50% 范围内为三等品, 50%~90% 范围内为四等品。并且可以结合其他活性成分含量比值对白芷药材进行等级的划分。

新鲜白芷含淀粉多不易晒干, 如果不能及时干燥会引起大量霉烂。普通方法干燥, 例如晒干、烘干耗时长, 而且长时间保存不能防止霉变、虫蛀。大部分产区采用硫磺熏蒸的方法干燥, 用此方法白芷干燥快, 颜色发白品相好, 而且能够长时间防止霉变、虫蛀。但是白芷在经过硫磺干燥后, 各种活

性成分均有所下降,硫熏干燥对白芷药效破坏较大。部分地区用盐腌制保存效果不错,盐腌制法加工的白芷中指标成分、醇溶性浸出物含量等指标均达到了《中国药典》对白芷药材的质量规定,而且符合盐渍品中亚硝酸盐的限量指标^[88-89]。为白芷的产地加工提供了一种新的方法。

中药材商品规格等级是中药市场交易过程中自然形成的一种标准。现在白芷药材规格等级划分主要依靠颜色、切面纹路、大小等外观性状,但是据研究表明通过单一的外观性状鉴别并不能全面鉴定药材质量。例如本研究发现大部分白芷的指标成分及部分活性成分的含量比例三等品>二等品>一等品。是因为白芷指标成分及大部分活性成分主要存在于韧皮部,而白芷商品等级以大小区分,三等品及二等品的白芷药材较细并且须根较多,因为韧皮部所占总体比例较高,导致活性成分含量较高,使得活性成分含量分析与传统的药材等级不相符。因此对于白芷外观性状与内在质量的关联性需进一步深入研究,例如各个活性成分与标志性物质欧前胡素有一个最佳比例,便是各个活性成分与欧前胡素含量比值正态分布曲线的中心值,或者含量比值在一定范围内波动。因此,传统等级标准要结合内在质量,例如一等品的含量比例是否在正态分布中心附近,是否在正态分布曲线中心的 10% 范围内,二等品是否在 10%~30% 内等。本研究需进一步筛选关联性指标作为白芷药材质量评价的依据,兼顾外观性状指标和化学质量指标,进而综合评价白芷药材的规格等级。

中药质量与其化学成分息息相关,但其化学成分具有多样性和复杂性的特点,选取单一指标难以表征这些特点,所以多组分分析对中药质量控制更加科学合理。关于中药材的组分研究,有学者认为同一生源合成途径上的活性成分受相同基因调控,合成时还有相同的中间体,因此同一组分的化合物积累具有协同性。张俊华等^[90]认为中药组分比例往往是比较固定,而且组分中药理论对中药现代化具有很大的帮助。而且课题组之前对丹参进行了相关的质量评价研究,并且对同一批丹参种苗在全国不同产地相同栽培采收标准条件进行研究,发现活性成分含量比值稳定,丹参活性成分丹参酮和丹酚酸具有显著的协同积累规律,这一规律很可能导致了丹参活性成分含量的比例一致性^[9]。并且,有的中药材的质量控制中已经引进了比值的概

念。例如,在《中国药典》2020 年版中银杏叶提取物的“黄酮苷元峰面积比”这一项检查中,药典按(含量测定)项下的总黄酮醇苷色谱计算,槲皮素与山柰酚的峰面积比应为 0.8~1.2,异鼠李素与槲皮素的峰面积比值应大于 0.15^[92]。

本研究选择的白芷有效成分均属于香豆素类化合物,合成时可能为同一生源合成途径,因此推测这几个活性成分在白芷生长时有协同积累效应,这一内在因素体现在了有效成分含量比值上。而《中国药典》中白芷药材的指标物质只有欧前胡素显得不合理,由文献数据可以看出异欧前胡素、氧化前胡素、水合氧化前胡素、佛手柑内酯等活性成分的含量不低且具有各种重要的药理作用。各种成分的相互作用发挥白芷药材的整体性的药理药效,均为白芷药材发挥作用时不可分割的一部分。因此基于以上研究,对于白芷药材质量的评价应该基于临床疗效及成分含量信息,确定需要纳入评价指标的成分群及组分名称,例如异欧前胡素、氧化前胡素、水合氧化前胡素、佛手柑内酯等有效成分。评价要求不同批次白芷药材间有效成分种类要一致,不能缺少其中的一种或几种成分信息。并且对于纳入评价指标的成分,应该确定这几个的标志性物质的含量下限,并且规定其与欧前胡素含量比值的范围。对于白芷药材的评价,应该综合活性成分的种类、含量以及含量比例,当三者皆在规定之内时为合格药材。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 109-110.
- [2] 韦玮, 徐崑, 杨秀伟, 等. 杭白芷醋酸乙酯部位化学成分研究 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2606-2613.
- [3] Wang Y, Shi F Y, Lu Z H, et al. Seven new 3,4-dihydro-furanocoumarin derivatives from *Angelica dahurica* [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(3): 457-462.
- [4] 王梦月, 贾敏如, 马逾英, 等. 白芷中四种线型呋喃香豆素类成分药理作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2010, 22(3): 485-489.
- [5] 崔秋兵, 张艺, 兰莎. 白芷镇痛作用物质基础研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 102-104.
- [6] Cho Y H, Kim J H, Park S M, et al. New cosmetic agents for skin whitening from *Angelica dahurica* [J]. *J Cosmet Sci*, 2006, 57(1): 11-21.
- [7] 伍冠一, 李慧, 黄尚尚, 等. 花椒毒酚生物活性与药理作用 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(1): 62-64.

- [8] 谢术欢, 冯玛莉. 佛手柑内酯药理作用研究进展 [J]. 海南医学院学报, 2022, 28(24): 1917-1920.
- [9] 杨东风, 梁宗锁. 基于有效成分比例一致性的三维多组分中药质量评价研究: 以丹参为例 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(11): 3118-3124.
- [10] 胡华杰, 楼招欢, 吕圭源, 等. HPLC 测定不同产地白芷饮片中欧前胡素和异欧前胡素的含量 [J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(3): 418-420.
- [11] 金传山, 吴德玲, 刘青青, 等. 不同产地白芷饮片的质量评价 [A] // 中华中医药学会中药炮制分会 2011 年学术年会论文集 [C]. 贵阳: 中华中医药学会中药炮制分会, 2011: 202-204.
- [12] 江宇勤, 王佳琪, 罗婷, 等. 一测多评法测定不同产地白芷饮片中 4 种香豆素成分含量 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2616-2619.
- [13] 张平, 马潇, 李冬华, 等. 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 [J]. 中草药, 2019, 50(14): 3329-3336.
- [14] 王佳琪, 罗婷, 江宇勤, 等. 白芷饮片等级标准初步研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(6): 1476-1480.
- [15] 张慧, 海广范, 尹志奎, 等. 高效液相色谱法测定不同产地白芷中欧前胡素和异欧前胡素含量 [J]. 新乡医学院学报, 2009, 26(2): 138-140.
- [16] 杨珂, 薛淑娟, 王利丽, 等. 基于近红外光谱技术对白芷饮片的定性及定量分析 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 147-151.
- [17] 王连国, 王欣, 孟宪杰, 等. 高效液相色谱法测定白芷中欧前胡素和异欧前胡素含量 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(22): 2816-2817.
- [18] 何荣芬. 高效液相色谱法测定复方白芷乳膏中欧前胡素和异欧前胡素含量 [J]. 中国药业, 2013, 22(24): 32-34.
- [19] 赵岳, 李广辉. 高效液相色谱法同时测定清眩片中欧前胡素、异欧前胡素和阿魏酸的含量 [J]. 北方药学, 2017, 14(12): 2-4.
- [20] 毕晓黎, 罗文汇, 胥爱丽, 等. 超高效液相色谱法测定白芷配方颗粒中欧前胡素和异欧前胡素的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 140-142.
- [21] 万焱, 马国柱, 冯素香. 白芷中欧前胡素和异欧前胡素的含量测定 [J]. 中医学报, 2013, 28(8): 1178-1179.
- [22] 毛志青, 孟祥乐, 李亚利, 等. HPLC 法测定白芷中 4 个香豆素类成分的含量 [J]. 中国药师, 2011, 14(2): 205-207.
- [23] 朱勇, 卜令雷, 马灵珍, 等. 毫白芷鲜切片加工技术的研究 [J]. 文山学院学报, 2017, 30(3): 15-19.
- [24] 李丽, 张村, 肖永庆, 等. 白芷饮片产地加工方法探索 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 60-62.
- [25] 李振国, 张翠英, 王青晓. 白芷饮片炮制工艺研究 [J]. 中药材, 2007, 30(5): 529-531.
- [26] 张志梅, 翟志席, 杨重军, 等. 白芷体内欧前胡素和异欧前胡素含量研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(17): 1377-1378.
- [27] 夏诗琪, 许兵兵, 贾全全, 等. HPLC 对不同品种、播种期、采收期的白芷中有效成分的含量测定 [J]. 南方林业科学, 2018, 46(4): 45-47.
- [28] 李珍, 孟美英, 杨洋, 等. 白芷质量分析及标准探索研究 [J]. 北方药学, 2020, 17(7): 10-13.
- [29] 雷雨恬, 黄婷, 陈文莉, 等. 不同等级川白芷有效成分含量及抗炎镇痛作用对比研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(1): 105-110.
- [30] 谢茹胜, 叶燕珠, 潘爱萍, 等. 白芷饮片中总香豆素与欧前胡素、异欧前胡素的含量测定 [J]. 井冈山大学学报: 自然科学版, 2014, 35(6): 88-91.
- [31] 王洪志, 李惠芬, 周静, 等. HPLC 法测定元胡止痛片中欧前胡素和异欧前胡素 [J]. 中草药, 2007, 38(7): 1018-1019.
- [32] 姜雪敏, 杨立志, 徐占方, 等. HPLC 法测定防芷鼻炎片中欧前胡素、异欧前胡素的含量 [J]. 中国药事, 2011, 25(10): 1022-1023.
- [33] 张剑萍, 李亚利, 万丽丽, 等. 都梁软胶囊中 5 个香豆素类成分的 HPLC 法测定 [J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(3): 215-217.
- [34] 舒翔, 叶小春, 陈军, 等. 高效液相色谱法同时测定白芷中欧前胡素和异欧前胡素的含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(5): 427-429.
- [35] 吴晓毅, 巢志茂, 于莉. 传统与现代方法相结合评价白芷饮片质量 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1597-1600.
- [36] Zhang L, Wei W, Yang X W. Simultaneous quantification of nine new furanocoumarins in angelicae dahuricae Radix using ultra-fast liquid chromatography with tandem mass spectrometry [J]. Molecules, 2017, 22(2): 322.
- [37] 张雷, 杨秀伟. UFLC-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.
- [38] 马俊, 曹赞, 陈玲, 等. 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, 41(10): 2372-2376.
- [39] 何冰倩, 关旻, 史冬玲, 等. 超高效液相色谱法测定不同产地白芷中 6 种香豆素类成分 [J]. 理化检验: 化学分册, 2019, 55(5): 602-606.
- [40] 黄欣, 苏乐群, 邵伟, 等. 白芷香豆素类化合物的成分分析及 CO₂ 超临界萃取工艺的研究 [J]. 中国药房, 2005, 16(11): 824-826.
- [41] 贾敏如, 王梦月, 金曲嫫, 等. HPLC 测定 13 种白芷中

- 欧前胡素和异欧前胡素的含量 [J]. 华西药学杂志, 2003, 18(5): 361-362.
- [42] 李乾, 刘洁, 李月婷, 等. UPLC-FLD 法同时测定不同产地白芷中 5 种香豆素 [J]. 中成药, 2020, 42(9): 2357-2362.
- [43] 张翠英, 朱宝珠, 李振国, 等. 白芷饮片质量研究 [J]. 中国药品标准, 2007, 8(6): 58-61.
- [44] 王晓燕, 张翠英, 陈士林, 等. HPLC 法分析禹白芷药材的质量 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(1): 45-48.
- [45] 赵亮, 曹红. 白芷有效成分提取工艺的优化及其中药材质量研究 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(14): 2759-2766.
- [46] 卢晓琳, 马逾英, 米小琴, 等. 白芷提取物的质量标准研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 1915-1918.
- [47] 吴晓毅, 巢志茂, 王淳, 等. HPLC 指纹法评价白芷饮片质量的一致性 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(2): 74-78.
- [48] 肖永庆, 李丽, 游小琳, 等. 白芷质量标准研究 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(7): 654-657.
- [49] 方雯雯, 成守玲, 陈培胜, 等. 白芷药材-饮片-提取物及配方颗粒的 HPLC 特征图谱相关性研究 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3211-3214.
- [50] 李德强, 段立广, 郑旭光, 等. 对照提取物定性和单标定量相结合的白芷药材质量控制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(4): 333-336.
- [51] 陈琳, 唐志书, 宋忠兴, 等. 不同产地白芷药材 9 个呋喃香豆素成分的含量测定及其质量评价 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 3002-3009.
- [52] 晏宇杭, 卢丽洁, 周永峰, 等. 川白芷产地趁鲜切制与传统切制方法对其质量的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4176-4184.
- [53] 吴文平, 索彩仙, 霍文杰, 等. 不同产地白芷药材质量评价 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(10): 28-34.
- [54] 李珍, 乔向东, 杨洋, 等. 熵权法结合灰色关联度法评价白芷饮片质量 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(1): 61-67.
- [55] 孙雅姝, 张璐, 潘婷, 等. 基于药物体系质量评价模式的白芷质量表征关联分析研究 [J]. 环球中医药, 2015, 8(3): 266-273.
- [56] 曾承辉, 王晓可, 毋福海. 毛细管电泳法测定白芷药材中欧前胡素和异欧前胡素的含量 [J]. 中药材, 2009, 32(12): 1850-1853.
- [57] 魏宁, 原梅, 阳海鹰, 等. 快速溶剂萃取-液质联用法同时测定 6 种白芷呋喃香豆素 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(8): 1385-1392.
- [58] 石欢, 封燮, 常雅晴, 等. 基于多成分含量测定和化学计量学的不同基原白芷药材质量评价研究 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3676-3684.
- [59] 赵友谊, 孙浩, 王鸣, 等. HPLC 法同时测定江苏引种白芷中 5 个香豆素的含量 [J]. 中国野生植物资源, 2013, 32(1): 56-58.
- [60] 谭秋生, 章文伟, 李玲, 等. 不同加工方法对白芷质量的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(7): 49-52.
- [61] 张利, 马逾英, 蒋桂华, 等. 白芷新型饮片中总香豆素与欧前胡素的含量测定 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(1): 80-81.
- [62] 董芙蓉, 李慧, 孙学刚, 等. 干燥方法对白芷醇提物有效成分的影响 [J]. 安徽中医学院学报, 2007, 26(6): 45-47.
- [63] 袁子民, 王静, 贾天柱, 等. 白芷酒炖前后 4 种香豆素类成分的含量测定及相互转化机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(16): 3032-3035.
- [64] 王娜, 马逾英, 卢晓琳, 等. 白芷近缘野生种兴安白芷的生药学研究 [J]. 华西药学杂志, 2011, 26(2): 155-157.
- [65] 刘光炜, 张弢, 陈开兵. 基于光谱图像分析的白芷酒炖前后 4 种香豆素类成分含量测定 [J]. 科技通报, 2016, 32(12): 62-65.
- [66] 杨芳, 万丽, 胡一晨, 等. 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.
- [67] 朱勇. 不同产区亳白芷两种香豆素的含量测定 [J]. 佳木斯大学学报: 自然科学版, 2017, 35(2): 254-256.
- [68] 刘丛彬, 夏淑媛, 刘松照, 等. UPLC 法同时测定川白芷中 5 种香豆素成分的含量 [J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(4): 88-92.
- [69] 朱春璐, 王静, 乔宇航, 等. 酒炖白芷中总香豆素及 4 种香豆素类成分的含量测定 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(19): 27-29.
- [70] 张强, 宋宝, 谢冬梅, 等. 一测多评法测定无硫和低硫白芷中 5 种香豆素类成分的含量 [J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(6): 79-83.
- [71] 王梦月, 贾敏如, 马逾英, 等. 不同入药部分及不同加工方法对白芷香豆素类成分含量的影响 [J]. 中药材, 2004, 27(11): 826-828.
- [72] 邓瑞, 张静, 罗维早, 等. RRLC-UV 同时测定川白芷中 6 种香豆素类成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(23): 3184-3187.
- [73] 邓捷圆, 高广慧, 赵春杰, 等. HPLC 法同时测定不同产地白芷中 2 种香豆素的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2004, 21(5): 354-357.
- [74] 马逾英, 钟世红, 贾敏如, 等. 紫外分光光度法测定川白芷中总香豆素类成分的含量 [J]. 华西药学杂志, 2005, 20(2): 159-160.
- [75] 马俊. 白芷药材的商品规格等级标准研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.

- [76] 邓瑞. 基于 RRLC 的川白芷主要香豆素含量测定及抑制 PLA2 药效指纹图谱研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2010.
- [77] 卢晓琳. 硫黄熏蒸对白芷化学成分、药效和安全性影响的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [78] 王鸣, 孙浩, 冯煦, 等. RP-HPLC 测定杭白芷不同部位 5 种香豆素的含量 [J]. 中国野生植物资源, 2013, 32(4): 31-33.
- [79] 蓝耀宏. 响应面优化白芷总香豆素提取工艺的研究 [J]. 化工技术与开发, 2014, 43(2): 20-24.
- [80] 孙福仁, 李军山, 马浩, 等. 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.
- [81] Chen L, Jian Y, Wei N, *et al.* Separation and simultaneous quantification of nine furanocoumarins from *Radix Angelicae dahuricae* using liquid chromatography with tandem mass spectrometry for bioavailability determination in rats [J]. *J Sep Sci*, 2015, 38(24): 4216-4224.
- [82] 蒋运斌, 卢晓琳, 杨枝中, 等. 与熏硫加工相关的白芷化学成分研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22): 74-78.
- [83] 丁锐, 陈亚龙, 张海旭, 等. 都梁软胶囊和滴丸中川芎和白芷的鉴别和含量测定方法研究 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(12): 2168-2172.
- [84] Yang L, Li Q, Feng Y M, *et al.* Simultaneous determination of three coumarins in *Angelica dahurica* by ^1H -qNMR method: A fast and validated method for crude drug quality control [J]. *J Anal Methods Chem*, 2020, 2020: 8987560.
- [85] 董自亮, 徐瑞超. 基于 Box-Behnken 设计-响应面法优化白芷香豆素闪式提取工艺 [J]. 中药与临床, 2013, 4(1): 13-15.
- [86] 路立峰, 高源, 汤志强. 白芷质量控制的研究进展 [J]. 中国药房, 2017, 28(15): 2156-2160.
- [87] 董芸, 田玫瑰, 唐荣伟, 等. 基于 ^1H -NMR 代谢组学技术比较熏硫和未熏硫白芷的化学成分差异及化学标志物筛选 [J]. 中国药房, 2020, 31(13): 1557-1561.
- [88] 马玉翠, 吴翠, 徐靓, 等. 白芷的产地盐水腌制干燥技术分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 17-21.
- [89] 马玉翠, 吴翠, 徐靓, 等. 白芷的产地盐腌干燥技术研究 [J]. 中南药学, 2018, 16(3): 317-321.
- [90] 张俊华, 樊官伟, 张晗, 等. 组分中药理论的发展与应用 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(21): 4054-4058.

[责任编辑 时圣明]