

基于中药配方颗粒标准参考物的丹参配方颗粒质量控制与评价

薛倩倩^{1,2}, 甘佳攀^{1,2#}, 陆绍铭^{1,2}, 申本华^{1,2}, 张旗^{1,2}, 何思思^{1,2}, 徐鑫^{1,2}, 许妍⁴, 徐青^{1,2,3}, 金红利^{1,2,3*}, 刘艳芳^{1,2,3}, 梁鑫淼^{1,2,3*}

- 赣江中药创新中心, 江西 南昌 330000
- 江西省中药药效物质基础重点实验室, 赣江中药创新中心, 江西 南昌 330000
- 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023
- 江西省药品检验检测研究院, 江西 南昌 330000

摘要: 目的 针对配方颗粒质控现状, 提出中药配方颗粒标准参考物 (traditional Chinese medicine formula granules standard reference, TCMFGSR) 的概念, 并以丹参配方颗粒 (Danshen formula granules, DFG) 为研究对象, 研究标准参考物同时应用于薄层鉴别、特征/指纹图谱、含量测定项检测的可行性。方法 基于丹参标准汤剂 (Danshen standard decoction, DSD) 制备 3 批次丹参配方颗粒标准参考物 (Danshen formula granules standard references, DFGSR)。并分别对 3 批次 DFGSR 进行薄层鉴别、指纹图谱、含量测定项的质量检测, 以及影响因素研究。随后, 以 DFGSR 为对照物质, 考察 DFGSR 在市售 DFG 产品质量控制中的应用可行性。结果 DFGSR 在薄层鉴别中与迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B 对照品, 及丹参对照药材在相同位置显示相同颜色斑点。且经质谱鉴定, DFGSR 的 8 个特征成分与 DFG 国家药品标准对照指纹图谱一致。此外, 3 批次 DFGSR 之间的相似度均大于 0.99、与国标对照图谱相似度均大于 0.98、丹酚酸 B 含量波动范围均在 ±10% 以内。在市售 DFG 质量控制的实际应用中, DFGSR 不仅实现了指纹图谱项的特征峰定位及相似度评价、与对照药材在薄层鉴别项下的鉴别效果一致、与对照品在含量测定项下的测定结果偏差仅为 1.08%; 而且可以将检测效率提升 8 倍、检测成本降低 90%。结论 DFGSR 的研制与应用, 实现了对 DFG 的质量控制, 以及一个对照物质同时用于中药配方颗粒薄层鉴别、特征/指纹图谱、含量测定项的检测, 对中药配方颗粒的高质量发展具有良好的促进作用。

关键词: 中药; 标准参考物; 丹参; 配方颗粒; 标准汤剂; 质量检测; 质量控制; 应用可行性; 薄层鉴别; 指纹图谱; 迷迭香酸; 紫草酸; 丹酚酸 B

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)16-5459-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.16.009

Quality control and evaluation of Danshen formula granules based on traditional Chinese medicine formula granules standard reference

XUE Qianqian^{1,2}, GAN Jiapan^{1,2}, LU Shaoming^{1,2}, SHEN Benhua^{1,2}, ZHANG Qi^{1,2}, HE Sisi^{1,2}, XU Xin^{1,2}, XU Yan⁴, XU Qing^{1,2,3}, JIN Hongli^{1,2,3}, LIU Yanfang^{1,2,3}, LIANG Xinmiao^{1,2,3}

- Ganjiang Chinese Medicine Innovation Center, Nanchang 330000, China
- Jiangxi Key Laboratory for Pharmacodynamic Material Basis of Traditional Chinese Medicine, Ganjiang Chinese Medicine Innovation Center, Nanchang 330000, China
- Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, China
- Jiangxi Institute for Drug Control, Nanchang 330000, China

Abstract: Objective Be aimed at the current situation of quality control for formula granules, the concept of traditional Chinese

收稿日期: 2024-02-06

基金项目: 江西省产业链科技创新联合体协同攻关项目“赣食十味——陈皮(樟头红)的关键技术研究”(20224BBG72001); 江西省重大科技研发专项“揭榜挂帅”企业需求类项目: “樟帮”特色中药饮片炮制规范标准研究(20223AAG02021); 江西省重大科技研发专项“揭榜挂帅”企业需求类项目: “赣产药材”中药配方颗粒质量标准化研究(20233AAE02018)

作者简介: 薛倩倩(1994—), 女, 硕士, 研究实习生, 从事中药质量控制研究。E-mail: xueqianqian@jcmcs.cn

#共同第一作者: 甘佳攀(1996—), 男, 硕士, 从事中药分析与中药质量标准研究。E-mail: ganjiapan@jcmcs.cn

*通信作者: 金红利(1986—), 男, 博士, 副研究员, 从事中药质量控制与药效物质基础研究。Tel: 13644241669 E-mail: jinhongli@jcmcs.cn
梁鑫淼(1965—), 男, 博士, 研究员, 从事中药科学原理及中药新药研究。E-mail: liangxm@dicp.ac.cn

medicine formula granules standard reference (TCMFGSR) is proposed. The feasibility of using standard reference for thin layer identification, specific chromatogram/fingerprint, and content determination was studied using Danshen formula granules (DFG) as the research object. **Methods** Three batches of Danshen formula granules standard references (DFGSR) were prepared based on Danshen standard decoction (DSD). The influence factor studies on three batches of DFGSR, as well as quality evaluation of thin layer identification, fingerprint, and content determination were conducted. Subsequently, using DFGSR as the reference material, the feasibility of applying DFGSR in the quality control of commercially available DFG products was investigated. **Results** The DFGSR showed the same color spots in the same position as the reference materials for rosmarinic acid, lithospermic acid, salvianolic acid B, and Danshen reference medicinal materials in thin-layer identification. The mass spectrometry identification showed that the eight components of DFGSR were consistent with the national drug standard reference fingerprint of DFG. In addition, the similarity between three batches of DFGSR was greater than 0.99, the similarity with the national standard control spectrum was greater than 0.98, and the fluctuation range of salvianolic acid B content was within $\pm 10\%$. In practical application of quality control for commercially available DFG, DFGSR not only achieved similarity evaluation and accurately locate the characteristic peaks of the fingerprints, but also had the same identification effect as the reference medicinal materials under the thin-layer identification, and the deviation of determination result of reference material under the content determination was only 1.08%. Moreover, the DFGSR could improve detection efficiency by eight times, reduce detection costs by 10 times. **Conclusion** The development and application of DFGSR have achieved the quality control of DFG, and simultaneous detection of thin layer identification, specific chromatogram/fingerprints and content determination of traditional Chinese medicine formula granules with one reference material. The standard reference has an excellent promoting effect on the high-quality development of traditional Chinese medicine formula granules.

Key words: traditional Chinese medicine; standard reference; *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; formula granules; standard decoction; quality detection; quality control; application feasibility; thin layer identification; fingerprint; rosmarinic acid; lithospermic acid; salvianolic acid B

建立科学合理的中药产品质量评价体系和高质量的产品评价标准是中医药产业高质量发展的关键核心^[1]。中药配方颗粒作为中药产业发展的新兴热点,在近几年保持着增长的态势,当前市场规模已达 230 亿。为保障中药配方颗粒可持续的高质量发展,其质量评价体系的建立与高质量的评价标准同样成为了关键核心。自 2021 年国家药品监督管理局联合多家单位共同发布《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》以来,国家药典委已发布了 265 个品种的中药配方颗粒国家标准,形成了从来源、制法、性状、鉴别、特征图谱或指纹图谱、含量测定、浸出物、检查、规格、贮藏、注意等项对中药配方颗粒进行质量控制的体系,很大程度上解决了“各企各标”的现状。标准中不仅设立了出膏率、指标成分的含量测定及转移率、指纹图谱或特征图谱等整体质量控制的检测方法,提升了中药配方颗粒的整体质量控制水平,同时引入“标准汤剂”的概念,使得中药配方颗粒的质量控制与评价有了衡量的依据和准绳^[2-3]。

然而,在现有质量控制体系下,在中药配方颗粒质量标准的应用中仍存在着一些问题。①特征/指纹图谱项检测时,特征峰准确定位难。主要是由于在不同实验室、不同仪器与不同色谱柱等的条件下,

方法的重现性较差所导致。这一现象在丹参配方颗粒(Danshen formula granules, DFG)、菊花配方颗粒^[4]、罗汉果配方颗粒^[5]等品种中均有发现。②对照物质昂贵且制备繁琐。在已发布的配方颗粒标准中,薄层鉴别项与特征图谱项基本实现了全品种的覆盖,一定程度上增加了对照药材,以及化学对照品的使用数量。在现行的 265 个标准中,使用对照药材的品种达到 98%以上,使用 2 个及以上化学对照品的品种达到 82%以上;其中对照药材需要提取之后再复溶的品种达到 71%;导致最终检测成本昂贵、检测过程繁琐^[6]。③难以实现质量优劣等级的划分。目前全国有接近 70 家备案的中药配方颗粒生产企业,其中江阴天江药业有限公司、广东一方制药有限公司、华润三九医药股份有限公司、天津红日药业股份有限公司在全国 31 个省(市、自治区)国标备案数均达到 200 个以上,相关产品的质量优劣划分将成为中药配方颗粒高质量发展的前沿热点与核心之一^[7]。

然而,现有配方颗粒国家标准中,浸出物、指纹图谱相似度等均为低限控制模式,含量测定也只进行了指标成分范围的规定,导致现有的质量控制手段及相应的体系难以反应配方颗粒的质量优劣情况。亟需研制一种基于标准汤剂制备、具有中药配

方颗粒特征的专属于配方颗粒的基准物质, 解决现有配方颗粒质量控制与质量优劣划分的问题。但目前相关研究中, 未见有该策略的报道。

因此, 本课题组率先提出“中药配方颗粒标准参考物 (traditional Chinese medicine formula granules standard reference, TCMFGSR)”的概念, 它系指采用道地或主产区饮片, 以标准汤剂为基础, 综合运用现代分离分析和纯化制备技术, 研制的一种含有中药配方颗粒特征成分的基准物质, 可用于中药配方颗粒薄层鉴别、特征/指纹图谱、及含量测定等项的质量控制, 以及中药配方颗粒质量优劣等级的划分。其主要的研制思路如下: 以道地、主产且基原准确的饮片为原料, 以标准汤剂为参照, 明确其特性成分; 以特性成分为目标, 综合运用色谱、质谱、高效制备等先进制备技术, 建立标准参考物的制备工艺; 并对全过程产物建立质量标准, 保证配方颗粒标准参考物的质量均一、稳定; 最终获得特征成分清晰、制备简便的 TCMFGSR。具有基原准确、成分组成清晰恒定、专属性良好、可同时对多成分进行定性定量等特点, 且制备成本低、使用效率高。TCMFGSR 的提出与研制, 一方面可以作为随行对照物质, 有效消除空间、时间跨度引起的系统误差, 解决不同实验室、不同仪器等导致的特征峰定位困难问题, 实现对现有化学对照品、对照药材的替代, 提高检测效率、降低检测成本; 另一方面, TCMFGSR 还可以作为基准物质, 结合质量一致性评价指标和评价方法, 建立基于标准参考物的中药配方颗粒质量优劣评价体系, 实现中药配方颗粒的质量等级划分, 显著提升中药配方颗粒的质量控制水平, 促进配方颗粒行业高质量发展。

丹参具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈等功效^[8]。其作为我国常用的大宗中药材之一, 对治疗心血管系统疾病具有十分重要的作用, 其中 DFG 作为丹参饮片的一种补充, 在临床中也被广泛应用。DFG 国家标准^[9]作为第一批发布的国家配方颗粒标准, 目前已执行两年多, 在这过程中大幅提升了 DFG 的质量, 然而在实际应用过程中, 仍然存在着一一定的局限。其中包括在对多批次的市售厂家生产的 DFG 进行检测时, 发现普遍存在 8 号特征峰定位困难问题 (图 1), 影响判定结果; 薄层鉴别项需要将丹参对照药材水提、蒸干、甲醇复溶, 提取过程繁琐, 耗时 3 h 以上; 含量测定项使用的中国食品药品检定研究院提供丹酚酸 B 对照品高达

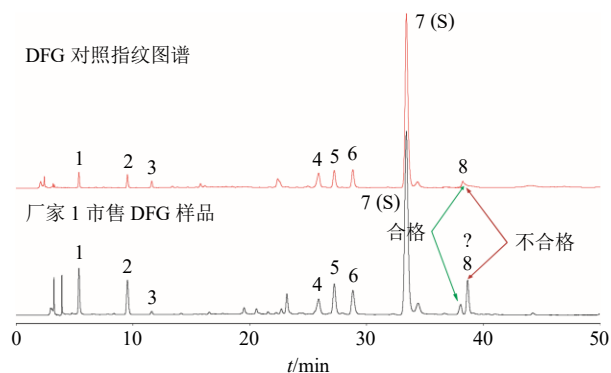


图 1 市售 DFG 样品检测结果

Fig. 1 Results of commercially available DFG samples

1 948 元/20 mg。因此, 本实验以 DFG 为代表性研究对象, 针对其存在的质量控制相关问题, 以丹参标准汤剂 (Danshen standard decoction, DSD) 为基础, 提取制备特征成分清晰, 质量稳定均一的丹参配方颗粒标准参考物 (Danshen formula granules standard references, DFGSR)。并对多批次市售的 DFG 样品, 采用 DFGSR 作为对照物质, 评价其解决 DFG 标准实施过程中存在的问题, 以及一个对照物质同时用于 DFG 薄层鉴别、指纹图谱和含量测定项的可行性; 为后续研究基于 DFGSR 的 DFG 质量优劣等级评价体系的建立与研究奠定基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Waters Alliance e2695 高效液相色谱系统, 包括四元泵, PDA 检测器, 自动进样器, 柱恒温系统, Empower 色谱工作站, 色谱柱为 Waters Xbridge C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 美国 Waters 公司; Agilent Infinity II 1290-6545 Q-TOF MS/MS 液质联用系统, 包括电喷雾离子源、二极管阵列检测器、自动进样器、柱恒温系统、Agilent Mass Hunter 软件, 美国 Agilent 公司; ML204T/02 型万分之一天平、XSR105 型十万分之一天平, 梅特勒-托利多 (上海) 有限公司; KQ-500 DV 型数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; Sorvall ST8 型高速离心机, 赛默飞世尔 (苏州) 仪器有限公司; Milli-Q IQ 7000 型超纯水净化系统, 德国 Merck KGaA 公司。

1.2 试药

对照品原儿茶醛 (批号 PS012311, 质量分数 98.0%)、丹参素 (批号 PS011531, 质量分数 98.0%)、咖啡酸 (批号 PS010522, 质量分数 98.0%)、丹酚酸 E (批号 PS012422, 质量分数 95.0%)、迷迭香酸 (批号 PS020519, 质量分数 98.0%)、紫草酸 (批号

PS001156, 质量分数 95.0%), 均购自成都普思生物科技股份有限公司。丹酚酸 B 对照品 (批号 111562-202318, 质量分数 97.5%)、丹参对照药材 (批号 120923-201816), 均购自中国食品药品检定研究院。甲醇、乙腈, 色谱级, 均购自上海星可高纯溶剂有限公司; 磷酸, 色谱级, 购自美国 Aladdin 公司; 甲酸, 色谱级, 购自德国 Sigma-Aldrich 公司; 实验室用水来自 Milli-Q 超纯水净化系统; 其余试剂均为分析纯。

1.3 药材

DFGSR 信息见表 1, 丹参饮片经中国科学院大连化学物理研究所杨小平高级工程师鉴定, 为唇形科丹参属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎经炮制得到的厚片, 均符合《中国药典》2020 年版丹参饮片的质量要求。

1.4 丹参配方颗粒样品

DFG 信息见表 2, 丹参配方颗粒均符合丹参配方颗粒国家药品标准^[9]的质量要求。

表 1 DFGSR 信息

Table 1 Information of DFGSR

序号	饮片产地	饮片批号	DFGSR 批号	DFGSR 来源
1	山东	22011008-3	230712-01	自制
2	山东	22011008-1	230717-01	自制
3	山东	22011008-2	230717-02	自制

表 2 DFG 信息

Table 2 Information of DFG

序号	名称	样品批号
厂家 1	广东一方制药有限公司	A2021433
厂家 2	华润三九现代中药制药有限公司	2206002S
厂家 3	仲景宛西制药股份有限公司	22050401
厂家 4	天士力医药集团股份有限公司	211001F
厂家 4	天士力医药集团股份有限公司	211002F
厂家 4	天士力医药集团股份有限公司	211003F
厂家 5	江西百神药业股份有限公司	20230501S

2 方法与结果

2.1 DFGSR 的制备

收集符合《中国药典》2020 年版标准的丹参饮片 3 批次。取各批次饮片 1.0 kg, 粉碎。分别加水煎煮 2 次, 滤过后合并煎液。经澄清滤过、高效制备后, 得到 DFGSR 制备液。最终经浓缩干燥后得到 3 批次 DFGSR。3 批次 DFGSR 的生药量分别为每 1 克 DFGSR 相当于丹参饮片 17.6、17.2、17.4 g。

2.2 DFGSR 的薄层鉴别研究

2.2.1 薄层条件 吸取对照品溶液 5 μ L, 供试品溶液与对照药材溶液各 2~4 μ L, 于银龙硅胶 GF₂₅₄ 板上点样。展开剂为三氯甲烷-甲苯-醋酸乙酯-甲醇-甲酸 (3:2:4:0.5:2), 在双槽展开缸中展开, 展开剂预平衡 30 min, 饱和 30 min, 上行展开后, 于紫外光灯 (254 nm) 下检视。供试品色谱中, 应在与对照品、对照药材色谱相应的位置上, 显相同颜色的荧光斑点。

2.2.2 供试品溶液的制备 取 DFG 1 g, 研细, 加甲醇 10 mL, 超声处理 30 min, 滤过, 滤液作为供试品溶液。

2.2.3 DFGSR 溶液的制备 取 DFGSR 约 30 mg, 加甲醇 10 mL, 密塞, 摇匀, 5 000 r/min 离心 (离心半径 10 cm) 10 min, 取上清液, 即得。

2.2.4 参照物溶液的制备

(1) 对照药材溶液: 取丹参对照药材 0.5 g, 加水 20 mL, 加热回流 30 min, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加甲醇 10 mL, 超声处理 30 min, 滤过, 取滤液作为对照药材溶液。

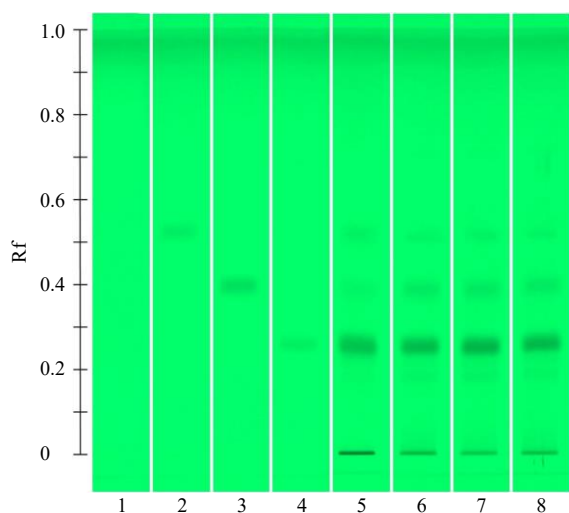
(2) 对照品溶液: 取丹酚酸 B 对照品, 加乙醇制成含丹酚酸 B 0.2 mg/mL 的对照品溶液。

2.2.5 薄层鉴别结果 取 3 批次 DFGSR, 按照“2.2.2”项下方法制备 DFGSR 溶液, 并按照其中所述薄层条件进行展开, 结果如图 2 所示。在 R_f 值 0.20~0.60, 3 批 DFGSR 与丹参对照药材的薄层色谱, 具有颜色相同、深浅一致的 4 个斑点, 表明 DFGSR 的制备工艺完全保留了丹参中的特征成分。此外, 3 批 DFGSR 在相同位置均显示相同斑点, 表明批间一致性良好。随后, 将 3 批 DFGSR 中较为清晰的斑点与对照品进行比对, 明确在 R_f=0.52、0.39、0.26 处的斑点分别为迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B。

2.3 DFGSR 的指纹图谱研究

2.3.1 色谱条件 色谱柱为 Waters Xbridge C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μ m); 流动相为乙腈-0.05%磷酸水溶液, 梯度洗脱条件: 0~15 min, 10%~20%乙腈; 15~40 min, 20%~25%乙腈; 40~50 min, 25%~30%乙腈; 体积流量 1 mL/min; 柱温 30 $^{\circ}$ C; 进样量 10 μ L; 检测波长 286 nm。

2.3.2 质谱条件 流动相为乙腈-0.25%甲酸水溶液, 梯度洗脱条件同“2.2.3”项。离子源为电喷雾双喷离子源 (Dual AJS ESI); 扫描方式: 正/负离子



1-甲醇空白溶液; 2-迷迭香酸; 3-紫草酸; 4-丹酚酸 B; 5-丹参对照药材; 6-DFGSR 230712-01; 7-DFGSR 230717-01; 8-DFGSR 230717-02。

1-methanol blank solution; 2-rosmarinic acid; 3-lithospermic acid; 4-salvianolic acid B; 5-*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (SMRR) control medicinal materials; 6-DFGSR 230712-01; 7-DFGSR 230717-01; 8-DFGSR 230717-02.

图 2 3 批次 DFGSR 的薄层色谱图

Fig. 2 TLC image of three batches of DFGSR

模式; 采用 Auto MS/MS 信息采集方式获取质谱信息, 离子扫描范围 m/z 100~1 700, MS/MS m/z 100~1 700; 气帘气温度 320 °C; 鞘气温度 320 °C; 干燥气体积流量 8 L/min; 离子化压力+350 V/-320 V, 毛细管电压 135 V, 碰撞能量 20、40 V。

2.3.3 供试品溶液的制备 取 DFG 适量, 研细, 取约 0.2 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇-水 (8:2) 混合溶液 50 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理 (功率 140 W、频率 42 kHz) 30 min, 取出, 放冷, 再称定质量, 用甲醇-水 (8:2) 混合溶液补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 5 mL 至 10 mL 量瓶中, 加甲醇-水 (8:2) 混合溶液稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.3.4 DFGSR 溶液的制备 取 DFGSR 约 10 mg, 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 加入甲醇-水 (8:2) 混合溶液定容至刻度, 密塞, 摇匀, 5 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 即得。

2.3.5 对照品溶液的制备 取丹酚酸 B 对照品适量, 精密称定, 加甲醇-水 (8:2) 混合溶液制成含丹酚酸 B 0.10 mg/mL 的溶液, 即得对照品溶液。

2.3.6 精密度试验 取批号为 230712-01 的 DFGSR, 照“2.3.4”项下方法制备 DFGSR 溶液, 注入液相色谱仪, 连续进样 6 次, 照“2.3.1”项下

色谱条件进样分析, 记录指纹图谱各色谱峰峰面积及保留时间。DFG 国家药品标准中, 计算相似度时扣除了 7 号峰 (丹酚酸 B)^[9], 因此, 本实验在计算相对保留时间 (relative retention time, RRT) 时, 选择了出峰时间居中、分离度较好的 6 号峰 (紫草酸, 保留时间 24.43 min) 作为参照峰, 计算峰 1~8 的 RRT 和相对峰面积 (relative peak area, RPA)。结果显示, RRT 的 RSD 值为 0~0.13%, RPA 的 RSD 值为 0~2.01%, 表明仪器精密度良好。

2.3.7 重复性试验 取批号为 230712-01 的 DFGSR, 精密称定 6 份, 照“2.3.4”项下方法平行制备 6 份 DFGSR 溶液, 照“2.3.1”项下色谱条件分析, 记录指纹图谱各色谱峰峰面积及保留时间。以 6 号峰 (紫草酸) 为参照峰, 计算峰 1~8 的 RRT 和 RPA。结果显示, RRT 的 RSD 值为 0~0.19%, RPA 的 RSD 值为 0~1.96%, 表明样品的处理方法重复性良好。

2.3.8 稳定性试验 取批号为 230712-01 的 DFGSR, 照“2.3.4”项下方法制备 DFGSR 溶液, 分别于制备后的 0、2、4、8、12、24 h 注入液相色谱仪, 照“2.3.1”项下色谱条件分析, 记录指纹图谱各色谱峰峰面积及保留时间。以 6 号峰 (紫草酸) 为参照峰, 计算峰 1~8 的 RRT 和 RPA。结果显示, RRT 的 RSD 值为 0~0.18%, RPA 的 RSD 值为 0~1.97%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3.9 指纹图谱分析 取 3 批次 DFGSR, 照“2.3.4”项下方法制备 DFGSR 溶液, 并采用 UPLC-QTOF-MS/MS 技术, 按照“2.3.1”“2.3.2”项中的液相方法以及质谱条件, 对批号为 230712-01 的 DFGSR 色谱峰质谱信息进行采集。参考李涵等^[10]、东莎莎等^[11]、张伟涛等^[12]的研究, 丹酚酸类化合物在负离子模式下响应较好; 在正式实验中, 本实验也采集了正离子模式下的总离子流色谱图 (total ion chromatogram, TIC) 结果, 对比发现负离子模式下响应更好, 因此后续研究均选择了负离子模式。

本实验所采集了 DFGSR 负离子模式下的 TIC 数据, 结果如图 3 所示。依据采集结果, 对图谱中可指认的色谱峰化合物的保留时间、一级离子质荷比以及二级碎片离子信息进行分析。基于准分子离子 $[M-H]$ 信息判断, 得到一级质谱精确相对分子质量, 并根据产生的二级质谱碎片离子信息, 结合文献、数据库及对照品比对, 对色谱峰进行成分鉴定。鉴定结果如表 3 所示, 共鉴定 17 个成分, 均为

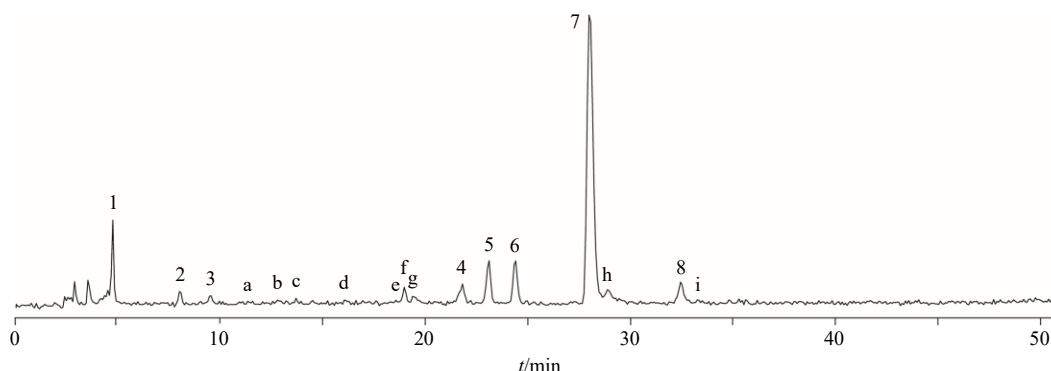


图3 DFGSR 样品 (230712-01) 负离子模式 TIC 图

Fig. 3 TIC of DFGSR (230712-01) under negative ion mode

表3 DFGSR 成分鉴定

Table 3 Component identification of DFGSR

峰号	t_R / min	分子式	实际 m/z	理论 m/z	相对误差 ($\times 10^{-6}$)	加和峰	MS/MS (m/z)	化合物
1*	4.63	C ₉ H ₁₀ O ₅	197.045 4	197.045 6	-1.01	[M-H] ⁻	179.035 1, 135.045 3, 123.045 0, 109.029 3	丹参素
2*	7.95	C ₇ H ₆ O ₃	137.024 4	137.024 4	0.00	[M-H] ⁻	119.013 8, 109.028 6, 108.021 6, 107.013 7	原儿茶醛
3*	9.48	C ₉ H ₈ O ₄	179.034 7	179.035 0	-1.68	[M-H] ⁻	135.044 9, 117.034 5, 107.050 0	咖啡酸
4*	21.83	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	717.146 5	717.146 1	0.56	[M-H] ⁻	537.104 6, 519.093 3, 339.050 7, 321.040 6	丹酚酸 E
5*	23.13	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	359.077 5	359.077 2	0.84	[M-H] ⁻	179.034 1, 161.024 4, 135.045 0, 123.044 9	迷迭香酸
6*	24.43	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₂	537.103 7	537.103 9	-0.37	[M-H] ⁻	493.112 1, 313.071 2, 295.061 0, 185.024 1, 109.029 3	紫草酸
7*	28.12	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	717.146 5	717.146 1	0.56	[M-H] ⁻	519.094 9, 339.051 5, 321.042 7, 295.061 1, 279.029 7	丹酚酸 B
8	32.62	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	717.146 5	717.146 1	0.56	[M-H] ⁻	537.103 6, 519.092 9, 339.050 8, 321.040 2	丹酚酸 L 或丹酚酸 Y ^[13]
a	11.27	C ₁₄ H ₁₄ O ₉	325.056 4	325.056 5	-0.31	[M-H] ⁻	196.050 4, 178.027 5, 149.059 9, 134.037 2	单阿魏酰酒石酸酯 ^[14]
b	12.92	C ₁₈ H ₁₄ O ₈	357.061 2	357.061 6	-1.09	[M-H] ⁻	313.071 5, 269.082 1, 251.070 4, 203.035 3, 175.039 5	原紫草酸或 przewalskinic acid ^[15]
c	13.65	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	313.071 3	313.071 8	-1.47	[M-H] ⁻	269.081 2, 159.044 6, 147.044 4, 121.029 3, 109.029 6	丹酚酸 F ^[16]
d	16.14	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₂	537.103 8	537.103 9	-0.09	[M-H] ⁻	493.112 1, 359.077 6, 341.065 7, 315.087 1	丹酚酸 H 或丹酚酸 I ^[16]
e	18.52	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₂	537.103 0	537.103 9	-1.58	[M-H] ⁻	339.051 4, 321.041 6, 295.061 2, 277.049 2	丹酚酸 T 或丹酚酸 J ^[15]
f	18.96	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₂	537.104 3	537.103 9	0.84	[M-H] ⁻	339.050 5, 321.039 3, 295.060 5, 277.050 2, 267.065 1	丹酚酸 T 或丹酚酸 J ^[15]
g	19.43	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₀	417.082 8	417.082 7	0.19	[M-H] ⁻	237.040 2, 197.045 6, 193.050 7, 179.035 1, 175.039 9	丹酚酸 D ^[16]
h	29.06	C ₂₆ H ₂₂ O ₁₀	493.113 7	493.114 0	-0.65	[M-H] ⁻	295.060 7, 197.044 8, 185.024 0, 179.034 8	丹酚酸 A 或异丹酚酸 A ^[16]
i	33.42	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	717.145 1	717.146 1	-1.39	[M-H] ⁻	519.092 6, 339.048 2, 321.039 3, 295.060 0, 197.044 2	丹酚酸 A 或异丹酚酸 A ^[17]

*表明经对照品指认。

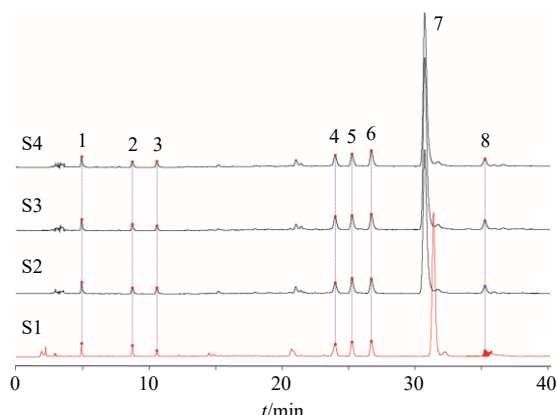
* indicate that it is identified by reference substance.

酚酸类化合物，其中峰 1~8 与 DFG 国家药品标准对照指纹图谱^[9]中标注的成分一致。

随后将制备的 3 批次 DFGSR 溶液，注入 UPLC 中，进行指纹图谱采集，结果如图 4 所示。在对色谱峰进行指认后，将统一积分后的 DFGSR 指纹图谱数据全部导入国家药典委员会颁布的《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2012 版)，以国家药品标准对照指纹图谱为参照，时间窗口设置为 0.1 min，使用平均数对 7 个特征峰(峰 1~6、8)进行

自动匹配，加以多点校正计算相似度。结果如表 4 所示，3 批次 DFGSR 与 DFG 国家药品标准对照指纹图谱的相似度结果均大于 0.980；并计算 3 批次 DFGSR 之间的相似度，结果均大于 0.990；结果表明，所制备的 3 批次 DFGSR 均具有良好的专属性及一致性。

2.3.10 方法的耐用性考察 选择不同仪器 Waters Alliance e2695、Thermo UltiMate 3000，以批号为 230712-01 的 DFGSR 为研究对象，以 3 批次 DFGSR



S1-DFG 国标对照图谱; S2-DFGSR 230712-01; S3-DFGSR 230717-01; S4-DFGSR 230717-02; 1-丹参素; 2-原儿茶醛; 3-咖啡酸; 4-丹酚酸 E; 5-迷迭香酸; 6-紫草酸; 7-丹酚酸 B; 8-丹酚酸 L 或丹酚酸 Y。

S1-national standard control fingerprint; S2-DFGSR 230712-01; S3-DFGSR 230717-01; S4-DFGSR 230717-02; 1-salvianic acid A; 2-protocatechuic aldehyde; 3-caffeic acid; 4-salvianolic acid E; 5-rosmarinic acid; 6-lithospermic acid; 7-salvianolic acid B; 8-salvianolic acid L or salvianolic acid Y.

图 4 3 批次 DFGSR 的指纹图谱

Fig. 4 Fingerprints of three batches of DFGSR

表 4 3 批次 DFGSR 的相似度

Table 4 Similarity of three batches of DFGSR

样品	相似度			
	DFG 国标对照图谱	230712-01	230717-01	230717-02
DFG 国标对照图谱	1.000	0.984	0.987	0.981
230712-01	0.984	1.000	0.996	0.996
230717-01	0.987	0.996	1.000	0.996
230717-02	0.981	0.996	0.996	1.000

样品指纹图谱生成的对照指纹图谱为参照, 考察不同仪器下的指纹图谱相似度; 选择 Waters Xbridge C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)、Agilent XDB C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 2 根色谱柱, 以批号为 230712-01 的 DFGSR 为研究对象, 以 DFGSR 对照指纹图谱为参照, 考察不同色谱柱下的指纹图谱的相似度情况。结果如表 5 所示, 在不同仪器与不

表 5 不同仪器与色谱柱的 DFGSR 相似度

Table 5 DFGSR similarity of different instruments and columns

仪器/色谱柱	指纹图谱相似度
Waters Alliance e2695	1.000
Thermo UltiMate 3000	1.000
Xbridge C ₁₈ 柱	1.000
XDB C ₁₈ 柱	1.000

同色谱柱条件下, DFGSR 的相似度均为 1.000, 无明显差异, 表明该方法的耐用性良好。

2.4 DFGSR 的含量测定

2.4.1 色谱条件 色谱柱为 Waters Xbridge C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液 (22:78), 等度洗脱; 柱温 30 °C; 体积流量 1.2 mL/min; 进样量 10 μL; 检测波长 286 nm。

2.4.2 供试品溶液的制备 含量测定用供试品溶液制备方法见“2.3.3”项下的供试品溶液制备。

2.4.3 DFGSR 溶液的制备 含量测定用 DFGSR 溶液制备方法见“2.3.4”项下的 DFGSR 溶液制备。

2.4.4 对照品溶液的制备 含量测定用对照品溶液制备方法见“2.3.5”项下的对照品溶液制备。

2.4.5 线性关系考察 依据“2.3.5”项下对照品溶液制备方法, 制备质量浓度为 151.164 0 μg/mL 的丹酚酸 B 对照品溶液, 并精密量取 0.2、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL, 分别置 5 mL 量瓶中, 用甲醇-水 (8:2) 稀释至刻度, 制成系列质量浓度的对照品溶液。按照“2.3.1”项下色谱条件进样分析, 记录丹酚酸 B 峰面积。以进样质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y), 进行线性回归分析, 得到回归方程及线性范围, 丹酚酸 B 回归方程为 $Y=10\ 733.37 X-561.66$, $R^2=0.999\ 9$, 线性范围为 6.05~151.16 μg/mL, 峰面积与质量浓度呈线性相关。

2.4.6 精密度试验 取“2.3.5”项下丹酚酸 B 对照品溶液, 注入液相色谱仪, 连续进样 6 次, 按照“2.3.1”项下色谱条件分析, 测定丹酚酸 B 的色谱峰峰面积, 计算其 RSD 值, 结果为 0.38%, 小于 2%, 表明仪器精密度良好。

2.4.7 重复性试验 取批号为 230712-01 的 DFGSR 样品 10 mg, 精密称定, 按照“2.3.4”项下方法平行制备 6 份 DFGSR 溶液, 按照“2.3.1”项下色谱条件分析, 测定丹酚酸 B 的质量分数, 计算其 RSD 值, 结果为 0.30%, 小于 2%, 表明样品的处理方法重复性良好。

2.4.8 稳定性试验 取批号为 230712-01 的 DFGSR 样品, 按照“2.3.4”项下方法制备 DFGSR 溶液, 分别于制备后的 0、2、4、8、12、24 h 注入液相色谱仪, 按照“2.3.1”项下色谱条件进行分析, 记录图谱。测定丹酚酸 B 的质量分数, 计算其 RSD 值, 结果为 0.24%, 小于 2%, 表明 DFGSR 溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4.9 加样回收率试验 精密称取已测定含量的批

号为 230712-01 的 DFGRS 样品, 按其中丹酚酸 B 含量的约 50%、100%、150%浓度水平准确加入已知量的对照品溶液, 按照“2.3.4”项下方法制备低、中、高质量浓度各 3 份的 DFGRS 溶液, 并测定丹酚酸 B 的含量。计算丹酚酸 B 3 个质量浓度的平均加样回收率为 95.34%~96.58%, 在《中国药典》2020 年版^[18]规定的限度范围 95%~102%内, RSD 值为 1.32%, 表明方法的准确性良好。

2.4.10 DFGRS 样品的含量测定 取 3 批次 DFGRS 样品, 利用丹酚酸 B 对照品, 按照“2.3.1”项下方法, 对 3 批次 DFGRS 样品进行丹酚酸 B 的含量标定。经计算, 3 批次 DFGRS 样品中丹酚酸 B 质量分数分别为 40.70% (批号 230712-01)、46.38% (批号 230717-01)、42.22% (批号 230717-02)。

此外, 以 3 批 DFGRS 样品中丹酚酸 B 质量分数平均值为参照, 计算 3 批次的丹酚酸 B 质量分数波动范围为±10%, 表明制备获得的 3 批 DFGRS 样品一致性较好。

2.5 DFGRS 的稳定性研究

按照《中国药典》2020 年版四部《9001 原料药与制剂稳定性试验指导原则》要求, 进行高温、高湿和强光照射试验。取批号为 230712-01 的 DFGRS, 置于适宜器皿中, 在高温 (温度 40 °C), 以及高湿 (相对湿度 75%) 条件下分别放置 10 d, 并分别于 0、5、10 d 取样检测。在强光照射 [照度为 (4 500±500) lx, 且光源总照度不低于 1.2×10⁶ lux·h、近紫外灯能量不低于 200 W·h/m²] 条件下放置 10 d, 分别于 0、10 d 取样检测, 重点考察 DFGRS 的性状、含量 (丹酚酸 B)、指纹图谱相似度及高湿条件下吸湿增重等项目。结果发现, 高温条件下, 第 5、10 天 DFGRS 的指纹图谱相似度无明显变化, 丹酚酸 B 含量有所下降, 性状由棕色粉末变成了褐色的薄块及粉末。高湿条件下, 第 5、10 天 DFGRS 的指纹图谱相似度无明显变化, 丹酚酸 B 含量也有所下降, 且由于具有吸湿性^[19], 导致 DFGRS 吸湿后增重达到了 9.28%, 性状由棕色粉末变成了深褐色的半流体。强光照射条件下, 第 10 天 DFGRS 的指纹图谱相似度无明显变化, 丹酚酸 B 含量有所下降, 性状由棕色粉末变为褐色粉末。不同影响条件下, 丹酚酸 B 含量均有所下降, 这与文献报道的丹酚酸 B 易分解相一致^[20], 具体结果见表 6。综上所述可知, DFGRS 的包装、贮藏应注意低温、干燥和避光, 建议包装方式为棕色西林瓶。

表 6 不同影响因素下的 DFGRS 相似度与丹酚酸 B 含量

Table 6 DFGRS similarity and salvianolic acid B content under different influencing factors

影响因素	t/d	相似度	丹酚酸 B/%	性状	吸湿增重/%
高温	0	1.000	40.70	棕色粉末	
	5	1.000	39.03	褐色薄块或粉末	
	10	1.000	37.59	褐色薄块或粉末	
高湿	0	1.000	40.70	棕色粉末	0.00
	5	1.000	36.76	深褐色半流体	9.10
	10	1.000	35.59	深褐色半流体	9.28
强光照射	0	1.000	40.70	棕色粉末	
	10	1.000	36.85	褐色粉末	

2.6 DFGRS 的均匀性研究

利用棕色西林瓶, 将 DFGRS 分装为 25 mg/瓶的规格进行储存, 并取分装后的批号为 230712-01 的 DFGRS, 随机抽取 10 瓶, 按照“2.3.4”项中 DFGRS 溶液制备方法进行样品制备, 按照“2.3.1”项中的色谱条件分析, 获得 DFGRS 指纹图谱, 将统一积分后的 DFGRS 指纹图谱数据全部导入国家药典委员会颁布的《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2012 版), 以分装样品 1 的 DFGRS 样品为参照, 时间窗口设置为 0.1 min, 使用平均数对 7 个特征峰 (峰 1~6、8) 进行自动匹配, 加以多点校正, 计算 10 瓶 DFGRS 之间的相似度。结果如表 7 所示, 10 瓶 DFGRS 的指纹图谱相似度均为 1.000。取对照品溶液和供试品溶液, 分别注入色谱仪, 按“2.3.1”项下色谱条件分析, 外标法定量, 测定 DFGRS 样品中丹酚酸 B 含量的, 测定结果见表 7。

表 7 DFGRS 均匀性试验结果

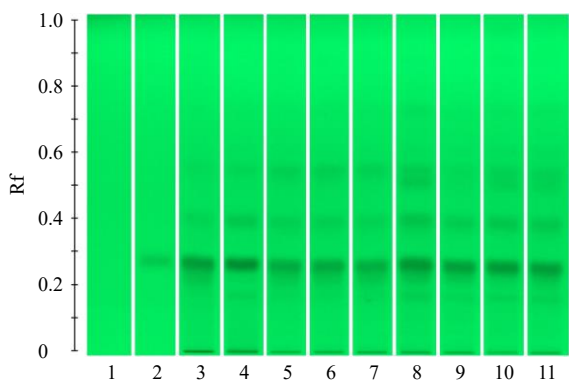
Table 7 Results of homogeneity test of DFGRS

样品信息	与分装样品 1 的 指纹图谱相似度	含量测定	
		丹酚酸 B/%	RSD/%
分装样品 1	1.000	39.62	0.70
分装样品 2	1.000	40.05	
分装样品 3	1.000	39.69	
分装样品 4	1.000	40.01	
分装样品 5	1.000	40.45	
分装样品 6	1.000	40.17	
分装样品 7	1.000	39.88	
分装样品 8	1.000	40.20	
分装样品 9	1.000	39.78	
分装样品 10	1.000	40.39	

10 瓶 DFGSR 的丹酚酸 B 含量的 RSD 为 0.70%，无显著差异，表明分装后的 DFGSR 均匀性良好。

2.7 DFGSR 在 DFG 中的应用

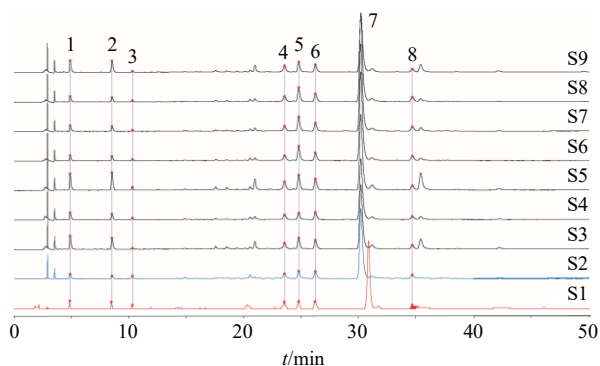
2.7.1 薄层鉴别 取 7 批次市售 DFG 样品，按照“2.2.2”项下的供试品溶液制备方法进行样品制备，并以批号为 230712-01 的 DFGSR 和丹酚酸 B 作为对照物质，按照“2.2.1”项下方法对市售 DFG 样品进行薄层鉴别项检测。检测结果如图 5 所示，7 批次市售 DFG 样品和 DFGSR 中迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B 的斑点 (Rf=0.26、0.39、0.52) 均在相同位置上，显示相同颜色。此外，将丹参对照药材按照同一条件，在同一硅胶 GF₂₅₄ 薄层板上展开，结果显示 DFGSR 薄层条带比对照药材更加清晰、准确和丰富。表明 DFGSR 可用于 DFG 薄层鉴别项，达到比对照药材更好的鉴别效果，且与单一对照品相比，DFGSR 图谱信息更丰富。



1-甲醇空白溶液；2-丹酚酸 B 对照品；3-丹参对照药材；4-DFGSR 230712-01；5~11-市售 DFG 样品，批号分别为 211001F、211002F、211003F、22050401、2206002S、A2021433、2023051S。
1-methanol blank solution; 2-salviolic acid B reference substance; 3-SMRR control medicinal materials; 4-DFGSR 230712-01; 5~11-DFG samples from market, with batch numbers of 211001F, 211002F, 211003F, 22050401, 2206002S, A2021433, 2023051S, respectively.

图 5 7 批 DFG 样品的薄层鉴别图
Fig. 5 TLC of seven batches of DFG

2.7.2 指纹图谱 取 7 批次市售 DFG 样品，按照“2.3.3”项下的供试品制备方法进行样品制备，按照“2.3.1”项下的检测方法进行液相指纹谱图的采集。随后取批号为 230712-01 的 DFGSR 为随行对照物质，对 7 批次市售 DFG 样品进行指纹图谱项的峰定位，结果如图 6 所示。从结果可以看到，利用 DFGSR 可以快速、准确的对 DFG 样品中的所有特征峰进行定位，有效解决了使用国标电子图谱难以对特征峰峰 8 进行准确定位的问题，避免了结果的误判。



S1-DFG 国标对照图谱；S2-DFGSR 230712-01；S3~S9-市售 DFG 样品，批号分别为 A2021433、2206002S、22050401、211001F、211002F、211003F、20230501S。
S1-DFG national standard control fingerprint; S2-DFGSR 230712-01; S3~S9-DFG samples from market, with batch numbers of A2021433, 2206002S, 22050401, 211001F, 211002F, 211003F, 20230501S.

图 6 7 批 DFG 的指纹图谱
Fig. 6 Fingerprints of seven batches of DFG

随后将统一积分后的 DFG 指纹图谱数据全部导入国家药典委员会颁布的《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2012 版)，并分别以 DFGSR 指纹图谱与 DFG 国标对照指纹图谱为参照，时间窗口设置为 0.1 min，使用平均数对 7 个特征峰 (峰 1~6、8) 进行自动匹配，加以多点校正，计算 DFG 样品的相似度，结果如表 8 所示。按照 DFG 国家标准 (YBZ-PFKL-2021035) 中“供试品指纹图谱与对照指纹图谱比较，相似度不得低于 0.90”的规定，表明相似度大于 0.90，即可判定为合格样品。结果显示，7 批次 DFG 样品与 DFGSR 指纹图谱的相似度，以及与国标对照图谱的相似度均大于 0.90，DFGSR 指纹图谱与国标对照图谱对样品是否合格的判定结果一致。结果表明 DFGSR 可用于 DFG 国家标准中特征/指纹图谱项下相似度的评价。然而，以 DFGSR 指纹图谱作为对照时的样品相似度，与以国标对照

表 8 7 批 DFG 指纹图谱的相似度

Table 8 Similarity of seven batches of DFG

厂家	批号	相似度	
		DFGSR	DFG 国标对照图谱
厂家 1	A2021433	0.94	0.96
厂家 2	2206002S	0.98	0.95
厂家 3	22050401	0.92	0.95
厂家 4	211001F	0.96	0.94
厂家 4	211002F	0.97	0.94
厂家 4	211003F	0.96	0.94
厂家 5	20230501S	0.93	0.95

图谱为对照的相似度结果仍存在一定差异,这可能是由于制备的 DFGSR 与国标电子谱的特征峰比例有所差异导致的,具体原因还需进一步深入研究。

2.7.3 含量测定 取 7 批次市售 DFG 样品,按照“2.3.3”项下的供试品溶液制备方法进行样品制备,并以批号为 230712-01 的 DFGSR 与丹酚酸 B 对照品作为对照物质,按照“2.3.1”项下方法进行

市售 DFG 样品的丹酚酸 B 含量测定。测定结果如表 9 所示。结果表明,以 DFGSR 为对照物质测定市售 DFG 样品的丹酚酸 B 含量结果,与以丹酚酸 B 对照品为对照物质测定的结果差异较小,偏差仅为 1.08%,测定结果可靠性良好。表明 DFGSR 可用于丹酚酸 B 的含量测定,且具有替代丹酚酸 B 对照品的潜力。

表 9 7 批 DFG 中丹酚酸 B 含量测定

Table 9 Salvianolic acid B content of seven batches of DFG

厂家	批号	丹酚酸 B 系统适应性				丹酚酸 B/(mg·g ⁻¹)		偏差/ %
		t _R /min	后杂分离度	拖尾因子	理论塔板数	DFGSR	对照品	
厂家 1	A2021433	10.21	1.69	1.27	8 097.33	37.40	36.60	1.08
厂家 2	2206002S	10.23	1.78	1.28	9 032.68	36.62	35.84	
厂家 3	22050401	10.26	1.71	1.30	8 184.34	43.93	42.99	
厂家 4	211001F	10.30	1.67	1.30	7 839.85	52.51	51.39	
厂家 4	211002F	10.30	1.67	1.28	8 120.16	52.19	51.08	
厂家 4	211003F	10.30	1.79	1.32	8 247.96	51.26	50.17	
厂家 5	20230501S	10.33	1.70	1.31	7 990.27	35.46	34.71	

3 讨论

通过薄层鉴别、指纹图谱、含量测定项,对制备的 DFGSR 进行质量评价,研究结果表明 DFGSR 的制备工艺稳定,批间一致性良好,所制得的 3 批次 DFGSR 专属性良好,成分清晰恒定。随后,通过对 DFGSR 的影响因素考察,确定了 DFGSR 的存放条件。在此基础上,对 DFGSR 在市售 7 批次 DFG 产品上的应用进行了研究。结果表明 DFGSR 可以快速准确地对市售样品进行特征峰指认,且评价结

果与国标对照图谱一致。与此同时,含量测定与薄层鉴别的结果也显示,DFGSR 可以达到对照品与对照药材的检测效果。但在相似度的计算结果上,两者有一定差异,造成这一现象的原因后续将进一步深入研究。

3.1 关于 DFGSR 的应用优势

DFGSR 的应用优势示意图见图 7。DFGSR 在薄层鉴别项下,不仅可以达到对照药材的鉴别效果,且只需溶解就能应用于实际的鉴别中,无需再进行

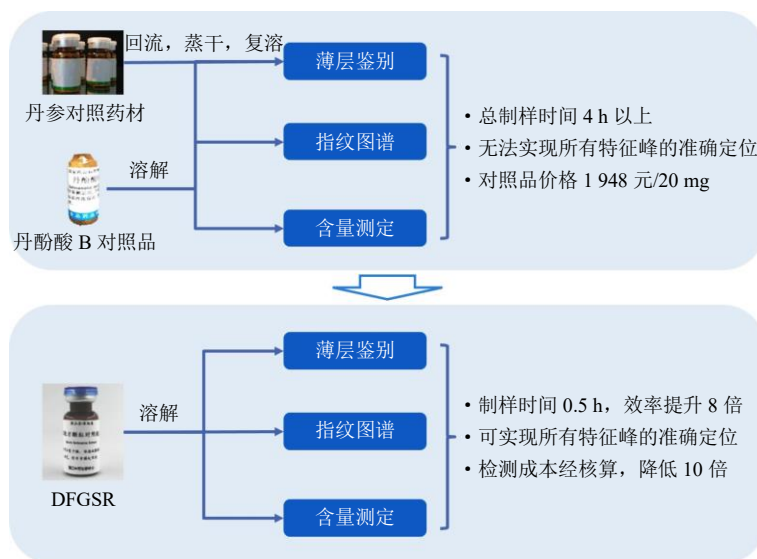


图 7 DFGSR 的应用优势

Fig. 7 Application advantages of DFGSR

复杂的水提、蒸干与复溶。在特征/指纹图谱项下,DFGSR 不仅可以快速准确的实现特征峰的定位,保障判定结果的准确性,且相似度的判定结果与国标对照图谱一致,具有替代国家药品标准对照指纹图谱的潜力。在含量测定项,DFGSR 可以实现对丹酚酸 B 的测定,可无需购买价格昂贵的丹酚酸 B 对照品。此外,DFGSR 的应用,将累积的制样时间由 4 h 以上降为 0.5 h,大幅缩短检测所需时间,检测效率提升 8 倍,且将对照物质的累积检测成本降低了 10 倍,应用优势显著。

3.2 关于 DFGSR 的贮藏

本研究从高温、高湿、强光照射等条件下对 DFGSR 的影响因素进行了考察。结果显示在高温、高湿、强光照射条件下,随着贮藏时间的加长,不同存放时间下 DFGSR 的相似度未发生改变,但丹酚酸 B 含量均呈现下降趋势,且在高湿条件下具有一定的引湿性。故根据研究结果明确 DFGSR 应在低温、干燥和避光条件下贮藏,因此,最终将 DFGSR 置于棕色西林瓶中,密封,−18 °C 条件下贮藏。

4 结论

本研究提出了一种专属于配方颗粒的基准物质“TCMFGSR”概念,并成功制备出 DFGSR。不仅解决了 DFG 国家标准中特征峰峰 8 难定位、丹参对照药材使用繁琐、丹酚酸 B 对照品价格昂贵等问题,还实现了一个对照物质同时完成市售 DFG 薄层鉴别、指纹图谱、含量测定项的检测,具有制备方便、降本增效的优点。本实验研究结果可为 TCMFGSR 在配方颗粒行业中的应用,提供理论支撑与数据支持。

此外,基于 TCMFGSR 的质量优劣等级评价体系的建立,将是下一步的研究重点;与此同时,TCMFGSR 在经典名方中的应用的可行性也在研究当中。待相关 TCMFGSR 的研制指导原则发布后,有望将 TCMFGSR 推广至整个中药行业,应用于其他中药产品的质量控制与质量优劣等级划分,拥有极大的发展潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马双成,王莹,魏锋.我国中药质量控制模式十年来的实践与探索[J].中国药学杂志,2023,58(1):2-9.
- [2] 张伟,孙叶芬,金传山,等.中药配方颗粒研究现状与展望[J].中草药,2022,53(22):7221-7233.

- [3] 陈士林,刘安,李琦,等.中药饮片标准汤剂研究策略[J].中国中药杂志,2016,41(8):1367-1375.
- [4] 王赵,金红宇,马双成.从市场抽验角度探讨中药配方颗粒质量标准相关问题[J].中草药,2023,54(3):677-687.
- [5] 于姗姗,郭东晓,张秋红,等.从质量标准复核和审评视角浅析中药配方颗粒标准制定工作(III)[J].中草药,2022,53(14):4256-4264.
- [6] 陈沛,金红宇,孙磊,等.对照提取物在中药整体质量控制中的应用[J].药物分析杂志,2016,36(2):185-195.
- [7] 钱秀玉,聂黎行,戴忠,等.中药质量等级评价研究进展[J].药物分析杂志,2019,39(10):1724-1737.
- [8] 刘现磊,孟伟亭,李琨,等.丹参配方颗粒实行国家标准前后样品多成分 UPLC 含量测定及比较分析[J].中草药,2023,54(23):7788-7796.
- [9] 丹参配方颗粒[S].2021,YBZ-PFKL-2021035.
- [10] 李菡,张珂,李婷,等.利用三级质谱与二级质谱匹配策略鉴定丹参中酚酸类成分[J].分析化学,2024,52(2):267-285.
- [11] 东莎莎,程素盼,马天宇,等.UPE-HILIC-DAD-ESI-TOF/MS 法测定山东产区丹参中丹酚酸类成分[J].山东科学,2019,32(5):38-45.
- [12] 张伟涛,李德坤,岳洪水,等.丹参水提取物成分的定性与半定量研究[J].中草药,2019,50(15):3598-3606.
- [13] 屠燕,孙连娜,董志颖,等.基于 UPLC-QTOF-MS 技术分析不同产地丹参药材化学成分的差异[J].中药材,2021,44(6):1337-1342.
- [14] Chen H, Zhang Q, Wang X M, et al. Qualitative analysis and simultaneous quantification of phenolic compounds in the aerial parts of *Salvia miltiorrhiza* by HPLC-DAD and ESI/MSⁿ [J]. *Phytochem Anal*, 2011, 22(3): 247-257.
- [15] 王云龙,房岐,郑超.丹参化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J].中国药业,2020,29(15):6-10.
- [16] 张驰,张彩娟,邱敏懿,等.丹参多化学成分的 UPLC-LTQ Orbitrap MS 快速表征解析[J].中医学报,2018,46(3):14-21.
- [17] 陈嘉慧,张雅心,刘孟华,等.基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的丹参水提液全成分分析[J].广东药科大学学报,2020,36(1):1-9.
- [18] 中国药典[S].四部.2020:480.
- [19] 周玮,黄玛莎,雷昌,等.丹参水提物吸湿性及其成分初步研究[J].中国中医药信息杂志,2017,24(6):79-82.
- [20] 郑辛甜.丹酚酸 B、丹酚酸 A 和黄芩苷的降解规律研究[D].杭州:浙江大学,2011.

[责任编辑 郑礼胜]