

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.13.036

逍遥丸质量控制技术研究进展*

胡丽彬, 黄 胜[△], 颜冬兰, 吴崇乐, 叶惠煊, 袁利群

(九芝堂股份有限公司·湖南省中药固体制剂工程技术研究中心·中药验方湖南省工程研究中心, 湖南 长沙 410205)

摘要:目的 了解逍遥丸的质量控制技术进展,为其质量控制和二次开发提供参考。方法 通过检索文献,归纳 2010 年至 2019 年逍遥丸在质量鉴别、含量测定等质量控制方面的研究进展。结果 逍遥丸的鉴别方法有显微鉴别法、薄层色谱法、高效液相色谱指纹图谱技术、气相色谱技术、毛细管电泳技术,含量测定方法有同时测定多种成分的高效液相色谱法、指纹图谱技术、近红外光谱技术和毛细管电泳技术。结论 逍遥丸的质量控制技术众多,可为企业生产过程中的产品质量控制提供参考。

关键词:逍遥丸;质量控制技术;鉴别;含量测定;研究进展

中图分类号:R932;R288

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)13-0126-03

Research Progress of Quality Control Technology of Xiaoyao Pills

HU Libin, HUANG Sheng, YAN Donglan, WU Chongle, YE Huixuan, YUAN Liqun

(Jiuzhitang Co., Ltd. · Hunan Chinese Medicine Solid Preparations Engineering Research Center · Traditional Chinese Medicine Prescription Hunan Engineering Research Center, Changsha, Hunan, China 410205)

Abstract: Objective To understand the research progress of quality control technology of Xiaoyao Pills, and to provide a reference for quality control and secondary development of Xiaoyao Pills. **Methods** The research progress of Xiaoyao Pills in quality identification, content determination and quality control from 2010 to 2019 was summarized by searching the literature. **Results** The identification methods of Xiaoyao Pills included microscopic identification, thin-layer chromatography, high-performance liquid chromatography (HPLC) fingerprint, gas chromatography (GC) and capillary electrophoresis. The content determination methods included HPLC, fingerprint, near-infrared spectroscopy and capillary electrophoresis. **Conclusion** There are many quality control techniques for Xiaoyao Pills, which can provide a reference for the quality control of products in the production process of production enterprises.

Key words: Xiaoyao Pills; quality control technology; identification; content determination; research progress

*基金项目:湖南省长沙市科技计划项目重大专项[kq1902010]。

第一作者:胡丽彬,女,大学本科,初级工程师,研究方向为中药二次开发,(电子信箱)781746057@qq.com。

[△]通信作者:黄胜,男,硕士,高级工程师,研究方向为中药研发,(电子信箱)huangsheng32@126.com。

- Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(2):882-887.
- [18] FANG QQ, HUANG WJ, LI XY, et al. Effectiveness of favipiravir (T-705) against wild-type and oseltamivir-resistant influenza B virus in mice [J]. Virology, 2020, 545(3):1-9.
- [19] 张兴权. 抗流感病毒临床药物的进展[J]. 中国病毒病杂志, 2015, 5(4):241-245.
- [20] LENEVA IA, RUSSELL RJ, BORISKIN YS, et al. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol[J]. Antiviral Res, 2009, 81(2):132-140.
- [21] LENEVA IA, FALYNSKOVA IN, MAKHMUDOVA NR, et al. Umifenovir susceptibility monitoring and characterization of influenza viruses isolated during ARBITR clinical study[J]. J Med Virol, 2019, 91(4):588-597.
- [22] BLOOM JD, GONG LI, BALIMORE D. Permissive secondary mutations enable the evolution of influenza oseltamivir resistance[J]. Science, 2010, 328(5983):1272-1275.
- [23] 关文达, 徐国荣, 李铭源, 等. 2009-2011 年广州地区甲型 H1N1 流感病毒对奥司他韦耐药性分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1):16-20.
- [24] 孙海波, 刘 双, 王璐璐, 等. 辽宁省 2014 年-2016 年季节性 A(H3N2)流感病毒耐药基因分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(2):157-159.
- [25] 赵 丹, 苏志磊, 孙 睿, 等. 2012-2018 年青岛市 A 型 (H1N1) pdm09 流感病毒奥司他韦耐药株基因特征[J]. 现代预防医学, 2019, 46(7):1281-1286.
- [26] PMDA. Report on the Deliberation Results [EB/OL]. (2014-03-04) [2020-07-01]. <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>.
- [27] DENG P, ZHONG DF, YU K, et al. Pharmacokinetics metabolism, and excretion of the antiviral drug arbidol in humans [J]. Antimicrob Agents Chem, 2013, 57(4):1743-1755.
- [28] WANG YM, FAN GH, SALAM A, et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection[J]. J Infect Dis, 2019, 221(10):1688-1698.
- [29] 苏 娜, 刘 颖, 陈小艺, 等. 法匹拉韦用于病毒感染性疾病的国内外文献分析[J]. 医药导报, 2020, 39(7):930-935.
- [30] WANG ML, CAO RY, ZHANG LK, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. Cell Res, 2020, 30(3):269-271.

(收稿日期:2020-08-10)

逍遥丸源自《太平惠民和剂局方》，由当归、柴胡、白芍、茯苓、白术、生姜、薄荷、甘草组方。方中柴胡为君药，当归、白芍为臣药，白术、茯苓、甘草、薄荷为佐药，全方共调气血，疏肝解郁，脾虚得健^[1]。该方广泛用于治疗妇女乳腺增生、经前期综合征、月经失调、多囊卵巢综合征、围绝经期综合征，以及抑郁症、焦虑症等疾病^[2]。2020年版《中国药典（一部）》收载逍遥丸蜜丸、浓缩丸、水丸3个品种^[3]，批准文号共234个^[4]。在此综述了2010年至2019年文献报道的逍遥丸的质量控制技术，为建立该制剂更完善的质量控制体系提供参考。

1 鉴别方法

1.1 显微鉴别及薄层色谱(TLC)鉴别

2020年版《中国药典（一部）》中，主要采用了显微鉴别、TLC鉴别法对方中除薄荷外的其他药材进行了定性鉴别。

1.2 高效液相色谱(HPLC)指纹图谱技术

江雪欣等^[5]利用正交试验优化逍遥丸前处理方法，对指纹图谱共有峰进行主成分分析，建立了逍遥丸的HPLC指纹图谱，为其质量评价提供了依据。

1.3 气相色谱(GC)技术

马敏等^[6]采用GC法、DM-5毛细管色谱柱、程序升温、氢火焰离子化检测器(FID)进行检测，对逍遥丸中的薄荷进行了质量评价，解决了该制剂现行标准中缺乏薄荷鉴别的问题，可较好地控制质量。马敏等^[7]采用GC法对逍遥丸中薄荷、白术及当归进行一测多评，可较好地用于逍遥丸中薄荷、白术及当归的质量评价。姚立山等^[8]采用GC法和气相色谱-质谱(GC-MS)联用法检测了逍遥丸中薄荷脑和香芹酮的含量，并建立了掺伪检验方法，可较好地控制逍遥丸的产品质量。

1.3 毛细管电泳技术

孙国祥等^[9]采用毛细管区带电泳法建立了逍遥丸的毛细管电泳指纹图谱，以咖啡酸色谱峰为参照，确定了13批逍遥丸样品的21个共有指纹峰，并通过聚类分析确定用其中10批样品生成对照指纹图谱，为逍遥丸的质量控制提供新的参考依据。

2 含量测定方法

2.1 HPLC法

2020年版《中国药典（一部）》中采用HPLC法测定逍遥丸中芍药苷的含量，对其进行质量控制^[3]。此外，众多学者还建立了HPLC法单一测定逍遥丸中槲皮素^[10]、甘草酸^[11-12]、甘草苷^[13]等的含量，以及同时测定其多种成分的含量。

田洁等^[14]以乙腈-0.05%磷酸水溶液为流动相，梯度洗脱，检测波长为278 nm，建立了测定逍遥丸中阿魏酸和甘草酸含量的方法。宿健桃等^[15]以乙腈-水(34:66，

V/V)为流动相，检测波长为210 nm，建立了测定逍遥丸中柴胡皂苷a和柴胡皂苷b₂含量的方法。刘辉等^[16]建立了同时测定逍遥丸中芍药苷和甘草酸含量的方法。陈利平等^[17]以乙腈-0.1%磷酸溶液(15:85，V/V)为流动相，建立了同时测定逍遥丸(浓缩丸)中芍药苷和阿魏酸含量的方法。苏兰宜等^[18]以乙腈-0.1%磷酸溶液(梯度洗脱)，建立了同时测定逍遥丸中芍药苷和槲皮素含量的方法。成英等^[19]以甲醇-0.5%冰醋酸溶液为流动相，梯度洗脱，建立了同时测定逍遥丸中甘草苷、异甘草素和甘草酸含量的方法。李向阳等^[20]建立了定量测定8家企业生产的逍遥丸中芍药苷、游离苯甲酸和苯甲酰基总苷含量的反相HPLC法。赵巍等^[21]建立了同时测定逍遥丸中6种活性成分(绿原酸、芍药苷、甘草苷、阿魏酸、甘草酸和Z-藁本内酯)含量的波长变换HPLC法。刘一兵等^[22]建立了在3个波长下同时测定逍遥丸中芍药苷、甘草苷、柴胡皂苷b₂、白术内酯II及阿魏酸5个成分含量的HPLC法。李捷茹等^[23]建立了同时测定逍遥丸中柴胡皂苷、芍药苷、甘草苷、异甘草素、甘草酸铵、白术内酯III、甘草次酸7种成分含量的HPLC二极管阵列检测器波长切换法。董永华等^[24]以甘草酸为参照物，采用一测多评法建立了同时测定逍遥丸中绿原酸、芍药苷、甘草苷、阿魏酸、甘草酸、Z-藁本内酯含量的HPLC法。

2.2 指纹图谱技术

李海燕^[25]以乙腈(A)-0.2%磷酸水溶液(B)为流动相，梯度洗脱，建立了测定逍遥丸中主要成分(绿原酸、芍药苷、甘草苷、阿魏酸、甘草酸和藁本内酯)含量的HPLC指纹图谱，为逍遥丸的质量控制提供了可靠的方法。

2.3 近红外光谱(NIR)技术

雷敬卫等^[26]采用NIR法，建立了逍遥丸(浓缩丸)中水分含量的快速测定方法，结果水分定量分析模型的相关系数、校正均方差、预测均方差分别为0.953 52，0.132，0.177。白雁等^[27]采用HPLC法测定样品中芍药苷的含量，采用偏最小二乘法(PLS)建立了芍药苷含量与NIR间的多元校正模型，所建芍药苷定量分析模型的相关系数、内部交叉验证均方差、校正均方差分别为0.997 75，0.350 93，0.048 8。研究结果表明，NIR法可用于逍遥丸(浓缩丸)中芍药苷含量的快速测定。权勤波^[28]采用NIR法建立了逍遥丸的质量评价模型，并选取多个厂家的逍遥丸进行模型验证。结果表明，所建立的模型稳定，可用于全国药品检测车模型数据库。

2.4 毛细管电泳法

易润青等^[29]以对硝基苯甲酸为内标物质，采用未涂层弹性融硅石英毛细管柱，检测波长为210 nm，建立了测定逍遥丸中柴胡皂苷a和柴胡皂苷d含量的毛细

管电泳法。

3 小结与展望

HPLC 指纹图谱技术、毛细管电泳技术等鉴别技术均能较好地对逍遥丸中各味药材进行鉴别,灵敏度高,尤其是 GC 技术能解决该制剂现行标准中缺乏薄荷鉴别的问题。HPLC 法同时测定逍遥丸中多种成分能更好地控制产品质量,为生产企业建立高标准的质量控制方法提供参考。NIR 技术的建立能为生产企业生产过程中的质量控制提供一个快速测定含量的方法。目前,逍遥丸生产企业较多,仅以 HPLC 法测定芍药苷的含量会导致产品质量参差不齐,全面建立高标准的质量控制方法,有利于提升逍遥丸的整体质量。

目前,中药的质量控制大多采用中药中 1 种或几种化学成分含量作为控制指标,所建立的化合物可能既不与药物疗效密切相关,也不具有整体代表性,不能准确评估中药的产品质量^[30]。因此,关于中药制剂的质量控制研究,建议从以下几方面考虑:1)随着现代检测技术的进步,质量控制中应将指标成分、指示成分、类成分相结合,建立能综合评估产品质量-药效相关联的质控方法。2)将中药的指纹图谱与网络药理学相结合,建立基于药效物质基础的中药活性指纹图谱,以整体化学轮廓手段建立中药质量评价方法。3)构建基于多成分集合的中药溶出曲线评价方法、“多元素谱”整体表征、红外显微成像可视化技术,建立基于化学等价的中药质量一致性评价方法,探索基于细胞-内源性物质-指标基因多层次、多指标相结合的生物等效性评价方法,最终建立评价中成药性、效合一的一致性评价技术。

参考文献

[1] 马晓丽,李蓬英. 逍遥丸联合文拉法辛对气血亏虚型产后抑郁患者的临床疗效[J]. 中成药,2019,41(9):2261-2263.
[2] 王学华,史同霞. 逍遥丸的药理研究及临床应用进展[J]. 中央民族大学学报(自然科学版),2019,28(1):52-56.
[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:1461.
[4] 高晓艳,萧伟,胡康,等. 逍遥丸系列品种质量一致性评价[J]. 海峡药学,2015,27(6):48-49.
[5] 江雪欣,李建朋. 基于 HPLC 指纹图谱与主成分分析相结合的逍遥丸前处理条件的研究[J]. 中国药师,2018,21(7):1150-1154.
[6] 马敏,崔宇宏,马鑫. 逍遥丸中薄荷鉴别方法的实验研究[J]. 山西中医学院学报,2018,19(4):36-38.
[7] 马敏,马鑫. 逍遥丸中挥发性成分气相色谱特征图谱的研究[J]. 光明中医,2013,28(8):1583-1586.
[8] 姚立山,郝满霞. 逍遥丸指纹图谱和掺伪检验方法的建立[J]. 世界中医药,2018,13(12):3190-3194.
[9] 孙国祥,丁国瑜. 逍遥丸的毛细管电泳指纹图谱的建立[J]. 色谱,2011,29(10):1020-1026.

[10] 高晶,李莉. HPLC 法测定逍遥丸中槲皮素含量[J]. 亚太传统医药,2013,9(7):39-40.
[11] 韩慧琴,曾春萍,谢颖,等. 逍遥丸(水丸)质量标准[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(14):116-118.
[12] 张晓东,师永清,张新平,等. 高效液相色谱法测定逍遥丸中甘草酸的含量[J]. 西北民族大学学报(自然科学版),2010,31(4):24-28.
[13] 韩慧琴,王晓青,尹贻珍,等. 高效液相色谱法测定逍遥丸(水丸)中甘草苷含量[J]. 中国药业,2012,21(13):21-22.
[14] 田洁,孙玉坤,尹禄,等. HPLC 法同时测定逍遥丸中阿魏酸和甘草酸含量探讨[J]. 武警医学,2019,30(10):845-848.
[15] 宿健桃,罗晋萍,崔宇宏. 高效液相色谱法测定逍遥丸中柴胡皂苷 a、b₂ 的含量[J]. 山西职工医学院学报,2017,27(2):1-3.
[16] 刘辉,赵乾,薛胜霞,等. 高效液相色谱法测定逍遥丸中芍药苷和甘草酸的含量[J]. 海峡药学,2018,30(2):56-58.
[17] 陈利平,高晓艳,胡康. HPLC 法同时测定逍遥丸(浓缩丸)中芍药苷和阿魏酸含量[J]. 健康之路,2017,16(2):256.
[18] 苏兰宜,肖庆青. 同时检测逍遥丸中芍药苷和槲皮素的含量研究[J]. 亚太传统医药,2012,8(8):48-50.
[19] 成英,宋九华. HPLC 测定逍遥丸中甘草苷、异甘草素和甘草酸的含量[J]. 中国现代应用药学,2012,29(2):163-166.
[20] 李向阳,高洁,屠万倩,等. RP-HPLC 法测定逍遥丸(水丸)中芍药苷、苯甲酸和苯甲酰基总苷[J]. 中成药,2015,37(8):1722-1727.
[21] 赵巍,汪正宇,武志昂. 波长变换高效液相色谱法测定逍遥丸中 6 种活性成分[J]. 医药导报,2018,37(8):1000-1003.
[22] 刘一兵,连云岚,崔宇宏,等. HPLC 法同时测定逍遥丸中 5 个化学成分的含量[J]. 中国药品标准,2018,19(3):230-234.
[23] 李捷茹,陈健,朱驯. HPLC-DAD 波长切换法同时测定逍遥丸中 7 种化学成分的含量[J]. 化工时刊,2018,32(5):23-26.
[24] 董永华,尹创. 一测多评法同时测定逍遥丸中 6 种指标性成分的研究[J]. 中国药师,2018,21(5):930-933.
[25] 李海燕. 逍遥丸 HPLC 特征指纹图谱研究及多指标成分定量分析[J]. 药物分析杂志,2018,38(1):89-96.
[26] 雷敬卫,李小庆,白雁,等. 近红外光谱法快速测定逍遥丸(浓缩丸)中水分含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(19):132-135.
[27] 白雁,李小庆,雷敬卫. 近红外光谱法快速测定逍遥丸(浓缩丸)中芍药苷含量[J]. 中医学报,2013,28(5):709-711.
[28] 权勤波. 近红外光谱法建立逍遥丸快速检测模型的研究[J]. 中国实用医药,2014,9(25):254-255.
[29] 易润青,叶秀金,宋粉云. 毛细管电泳法测定逍遥丸中柴胡皂苷 a 和柴胡皂苷 d 的含量[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(5):554-557.
[30] LI YZ, XIE Y, HE YF, et al. Quality Markers of Traditional Chinese Medicine: Concept, Progress, and Perspective[J]. Engineering, 2019, 5(5):888-894.

(收稿日期:2020-08-30;修回日期:2021-01-13)