

中图分类号: R932; R284.1; R286.0 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)11-0078-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.11.014



气相色谱法测定小活络丸中正辛醇含量及莪术酮和化合物Ⅲ总量*

李青^{1,2}, 吴芳^{1,2}, 杨晓莉^{1,2}, 黄艳^{1,2}, 樊宝娟^{1,2}, 罗定强^{1,2Δ}

(1. 陕西省食品药品检验研究院, 陕西 西安 710065; 2. 国家药品监督管理局药品微生物检测技术重点实验室, 陕西 西安 710065)

摘要:目的 建立测定小活络丸中正辛醇含量及莪术酮和(1*E*,10*E*,2*R*,4*R*)-2-甲氧基-8,12-环氧大根香叶-1(10),7,11-三烯-6-酮(化合物Ⅲ)含量的气相色谱法。方法 色谱柱为 Agilent DB-WAX 毛细管柱(30 m×0.32 mm,0.5 μm),程度升温(初始温度为 120 °C、保持 5 min,以 3 °C/min 的速率升至 190 °C、保持 10 min,再以 5 °C/min 的速率升至 240 °C、保持 5 min),流速为 1.0 mL/min,进样量为 1 μL,检测器为氢火焰离子化(FID)检测器,检测器温度为 230 °C,进样口温度为 230 °C,分流比为 5:1。结果 正辛醇、莪术酮、化合物Ⅲ的质量浓度分别在 0.012 76~0.850 70 mg/mL、0.035 50~2.367 00 mg/mL、0.036 48~1.824 00 mg/mL 范围内与峰面积线性关系良好($R^2 \geq 0.998 3$);精密度、稳定性、重复性试验结果的 RSD 均小于 2.0%;平均回收率分别为 95.24%,97.24%,94.72%,RSD 分别为 2.13%,0.78%,1.81%($n=6$)。149 批市售小活络丸中正辛醇含量为 0.55~58.24 μg/g,平均为 15.52 μg/g;莪术酮和化合物Ⅲ总量为 4.42~673.95 μg/g,平均为 176.81 μg/g。其中,38 批制剂中正辛醇含量低于拟订限度(6.21 μg/g),53 批制剂中莪术酮和化合物Ⅲ总量低于拟订限度(70.72 μg/g)。结论 建立的方法稳定、可靠,可用于小活络丸中正辛醇含量及莪术酮和化合物Ⅲ总量测定。不同生产企业小活络丸的质量差异较大,建议将制乳香、制没药中活性成分的含量纳入其质量评价标准。

关键词:小活络丸;乳香;没药;正辛醇;莪术酮;(1*E*,10*E*,2*R*,4*R*)-2-甲氧基-8,12-环氧大根香叶-1(10),7,11-三烯-6-酮;含量测定

Determination of Content of 1 - Octanol and Total Content of Curzerenone and Compound III in Xiaohuoluo Pills by GC

LI Qing^{1,2}, WU Fang^{1,2}, YANG Xiaoli^{1,2}, HUANG Yan^{1,2}, FAN Baojuan^{1,2}, LUO Dingqiang^{1,2Δ}

(1. Shaanxi Institute for Food and Drug Control, Xi'an, Shaanxi 710065, China; 2. National Medical Products Administration Key Laboratory of Drug Microbiological Testing Technology, Xi'an, Shaanxi 710065, China)

Abstract: Objective To establish a gas chromatography method for the determination of content of 1 - octanol and total content of curzerenone and (1*E*,10*E*,2*R*,4*R*)-2-methoxy-8,12-epoxy geranium-1(10),7,11-triene-6-one (compound III) in Xiaohuoluo Pills. **Methods** The chromatographic column was Agilent DB-WAX capillary column (30 m×0.32 mm,0.5 μm), with programmed heating (initial temperature of 120 °C, holding for 5 min, rising to 190 °C at a rate of 3 °C/min, holding for 10 min, and then rising to 240 °C at a rate of 5 °C/min, holding for 5 min), the flow rate was 1.0 mL/min, the injection volume was 1 μL, the detector was hydrogen flame ionization (FID) detector, the detector temperature was 230 °C, the injection port temperature was 230 °C, and the split ratio was 5:1. **Results** The linear ranges of 1 - octanol, curzerenone, and compound III were 0.012 76 - 0.850 70 mg/mL, 0.035 50 - 2.367 00 mg/mL, 0.036 48 - 1.824 00 mg/mL ($R^2 \geq 0.998 3$), respectively. The RSDs of precision, stability, and repeatability test results were all lower than 2.0%. The average recovery rates of 1 - octanol, curzerenone, and compound III were 95.24%, 97.24%, and 94.72%, with RSDs of 2.13%, 0.78%, and 1.81% ($n=6$), respectively. The content of 1 - octanol in 149 batches of commercially available Xiaohuoluo Pills in the ranges of 0.55 - 58.24 μg/g, with an average of 15.52 μg/g. The total content of curzerenone and compound III was in the range of 4.42 - 673.95 μg/g, with an average of 176.81 μg/g. Among them, the content of 1 - octanol in 38 batches of preparations was lower than the proposed limit (6.21 μg/g), and the total content of curzerenone and compound III in 53 batches of preparations was lower than the proposed limit (70.72 μg/g). **Conclusion** The established method is stable and reliable, and can be used for the determination of the content of 1 - octanol and the total content of curzerenone and compound III in Xiaohuoluo Pills. The quality of Xiaohuoluo Pills varies greatly among different manufacturers. It is recommended to include the content of active ingredients in processed Myrrha and Olibanum in the quality evaluation standard of Xiaohuoluo Pills.

Key words: Xiaohuoluo Pills; Olibanum; Myrrha; 1 - octanol; curzerenone; (1*E*, 10*E*, 2*R*, 4*R*)-2-methoxy-8,12-epoxy geranium-1(10),7,11-triene-6-one; content determination

* 基金项目:中央公共卫生发展项目[2023-QYP2-24];陕西省药品监督管理局监管科学研究项目[SXYJ202406];陕西省中医药管理局项目[SZY-KJCYC-2023-006]。

第一作者:李青,女,大学本科,主管药师,研究方向为中药质量标准,(电子信箱)846088528@qq.com。

Δ通信作者:罗定强,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为中药鉴定与质量标准,(电子信箱)Luodq@sina.com。

小活络丸源自宋代《太平惠民和剂局方》所载活络丹^[1-2],由胆南星、制川乌、制草乌、地龙、制乳香、制没药7味中药材组方,具有祛风散寒、化痰除湿、活血止痛功效,临床用于治疗风寒湿邪闭阻、痰瘀阻络所致肢体关节疼痛、活动受限、麻木拘挛等症。方中,制川乌、制草乌共为君药,两者皆大辛大热,具有祛风除湿、温经通络功效,且止痛作用较强;胆南星为臣药,辛温燥烈,具有祛风、燥湿、化痰功效,可清除经络中的风痰湿浊;制乳香、制没药共为佐药,具有行气活血、化痰通络功效,使气血流畅,从而防止风寒湿邪滞留;地龙为使药,具有通经活络功效。乳香与没药配伍为经典药对,可增强活血通络功效,广泛用于治疗跌打损伤、痈疽疮疡及风湿性疾病^[3]。现代制剂工艺中,乳香、没药经醋制后,不仅能降低对胃肠道的刺激性,还能进一步提升活血作用^[4]。乳香、没药均为树脂类中药材,国内药用资源匮乏,长期依赖进口,导致部分生产企业存在原料投料不足或工艺控制不严等问题。2020年版《中国药典(一部)》中尚未收载制乳香、制没药的含量测定标准。相关研究多聚焦于检测小活络丸的松香酸含量^[5-7],缺乏对乳香、没药关键活性成分的系统评价方法。为此,本研究中建立了测定小活络丸中正辛醇含量及莪术酮和[(1E,10E,2R,4R)-2-甲氧基-8,12-环氧大根香叶-1(10),7,11-三烯-6-酮](化合物Ⅲ)总量的气相色谱(GC)法^[8-9],为小活络丸的质量控制提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

BP211D型电子天平(精度为百分之一),BS224S型电子天平(精度为万分之一),均购自德国Sartorius公司;Agilent 6890N型GC仪(美国Aglient公司)。

1.2 试药

正辛醇对照品(中国食品药品检定研究院,批号为190221-201901);莪术酮对照品(批号为23B464-A3),化合物Ⅲ对照品(批号为23B468-A2),含量均为100%,购自上海甄准生物科技有限公司;乙酸乙酯(色谱纯,美国Honeywell公司);水为纯化水(实验室自制);3批制乳香药材、制没药药材(市售),经陕西省食品药品检验研究院罗定强主任药师鉴定为正品;3批自制小活络丸(实验室自制);149批市售小活络丸(大蜜丸、小蜜丸),来自28家生产企业、31个省/直辖市/自治区。详见表1。

2 方法与结果

2.1 色谱条件^[10-11]

色谱柱:Agilent DB-WAX毛细管柱(30 m × 0.32 mm, 0.5 μm);升温程序:初始温度为120 °C、保持5 min,以3 °C/min的速率升至190 °C、保持10 min,再以5 °C/min的速率升至240 °C、保持5 min;流速:1.0 mL/min;进样量:1 μL;检测器:氢火焰离子化(FID)检测器;检测器温度:230 °C;进样口温度:230 °C;分流比:5:1。

表1 149批市售小活络丸信息

Tab. 1 Information of 149 batches of commercially available Xiaohuoluo Pills

生产企业	批号	生产企业	批号	生产企业	批号	生产企业	批号	生产企业	批号	生产企业	批号	生产企业	批号
企业1	220601	企业7	220908	企业10	20211009	企业13	4940020	企业16	220501	企业20	20220901	企业20	20230205
企业1	220602	企业7	230101	企业10	12110081	企业13	4940022	企业17	120085	企业20	20221103	企业21	20220702
企业2	2207011	企业7	221212	企业10	20211010	企业13	4940023	企业17	120136	企业20	20221104	企业21	20221007
企业2	2207012	企业8	M20210702	企业10	20221001	企业13	4940024	企业17	120067	企业20	20220802	企业21	20221201
企业3	3E53001	企业8	M20220620	企业10	20220905	企业13	4940021	企业17	120137	企业20	20221102	企业21	20221202
企业4	220006	企业8	M20220624	企业10	20220104	企业14	20220902	企业17	120169	企业20	20220804	企业21	20221203
企业4	220002	企业9	220401	企业10	20220707	企业14	20220903	企业17	130045	企业20	20220803	企业21	20221004
企业4	220003	企业9	210301	企业10	20220705	企业14	20220905	企业17	130046	企业20	20221107	企业21	20221005
企业5	210110	企业10	220301	企业10	20221002	企业14	20220301	企业18	12210036	企业20	20211201	企业22	20220101
企业5	220100	企业11	220802	企业10	20210304	企业14	20220901	企业18	122040082	企业20	20221101	企业22	20220903
企业5	220060	企业12	210803	企业10	20210701	企业14	20220601	企业18	12210037	企业20	20221106	企业23	24209
企业5	220040	企业10	20220704	企业10	20220902	企业14	20230302	企业18	12210035	企业20	20211203	企业23	29209
企业5	230020	企业10	20220602	企业10	20221004	企业14	20230301	企业18	20221008	企业20	20220603	企业23	19205
企业5	230040	企业10	20220903	企业11	20221002	企业15	2211058	企业18	12208027	企业20	20220704	企业23	27209
企业6	202206138	企业10	20211005	企业11	20221011	企业15	2211059	企业19	2203002	企业20	20220702	企业24	220701
企业6	202209108	企业10	20221102	企业11	20221001	企业15	2204037	企业19	2203003	企业20	20221105	企业24	221001
企业7	220909	企业10	20220908	企业12	220801	企业15	2204035	企业19	2205001	企业20	20230206	企业24	220901
企业7	221111	企业10	20220909	企业12	220702	企业15	2206046	企业19	2203001	企业20	20230207	企业24	2301032
企业7	211012	企业10	20220105	企业12	221201	企业16	221001	企业20	20220805	企业20	20230204	企业24	2301031

2.2 溶液制备

混合对照品溶液:分别取正辛醇、莪术酮、化合物Ⅲ对照品各适量,精密称定,分别置10 mL容量瓶中,加乙酸乙酯溶解并定容,即得质量浓度分别为2.552 00, 7.100 00, 1.824 00 mg/mL的单一对照品贮备液。取各单一对照品贮备液1 mL,置同一20 mL容量瓶中,加乙酸乙酯定容,即得。

供试品溶液:取小活络丸适量,剪碎,取约20 g,精密称定,置圆底烧瓶中,加水300 mL与玻璃珠数粒,振摇,混匀,连接挥发油测定器与回流冷凝管,自冷凝管上端加水使充满挥发油测定器的刻度部分并溢流入烧瓶时为止,再自刻度部分加乙酸乙酯1 mL,置电热套中加热,保持微沸约6 h,放冷,开启测定器下端活塞,将水缓缓放出,再将挥发油接入2 mL容量瓶,用乙酸乙酯冲洗挥发油提取器管壁并定容,摇匀,即得。

制乳香、制没药药材溶液:取制乳香、制没药药材各适量,置圆底烧瓶中,按供试品溶液制备方法制备,即得。

阴性对照品溶液:按处方比例和制备工艺,分别制备缺制乳香、制没药的阴性样品,并按供试品溶液制备方法分别制备相应阴性对照品溶液。

2.3 方法学考察

专属性试验:取2.2项下混合对照品溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液各适量,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果供试品溶液色谱中,在与混合对照品溶液色谱相同保留时间处有相应色谱峰出现,且阴性对照无干扰。色谱图见图1。

线性关系考察:分别取2.2项下单一对照品贮备液各适量,分别加乙酸乙酯稀释成正辛醇质量浓度分别为0.012 76, 0.025 52, 0.051 04, 0.102 08, 0.127 60, 0.255 20, 0.510 40, 0.850 70 mg/mL,莪术酮质量浓度分别为0.035 50, 0.071 00, 0.142 00, 0.284 00, 0.355 00, 0.710 00, 1.420 00, 2.367 00 mg/mL,化合物Ⅲ质量浓度分别为0.036 48, 0.072 96, 0.182 40, 0.364 80, 0.912 00, 1.824 00 mg/mL的系列标准曲线溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,以对照品溶液质量浓度(X , mg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见

表2,表明正辛醇、莪术酮、化合物Ⅲ的质量浓度分别在0.012 76~0.850 70 mg/mL、0.035 50~2.367 00 mg/mL、0.036 48~1.824 00 mg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

表2 线性关系考察结果

Tab. 2 Results of the linear relation test

成分	回归方程	R^2	线性范围(mg/mL)
正辛醇	$Y = 2218.1X - 8.48054$	0.9991 ($n = 8$)	0.01276~0.85070
莪术酮	$Y = 1812.6X - 10.406$	0.9983 ($n = 8$)	0.03550~2.36700
化合物Ⅲ	$Y = 737.56X + 6.0603$	0.9984 ($n = 6$)	0.03648~1.82400

精密度试验:精密吸取2.2项下混合对照品溶液适量,按2.1项下色谱条件重复进样测定6次,记录峰面积。结果正辛醇、莪术酮、化合物Ⅲ峰面积的RSD分别为1.18%, 1.99%, 0.68% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取同一批(批号为20220901)市售小活络丸适量,按2.2项下方法制备供试品溶液,分别于室温放置0, 4, 8, 12, 16, 20, 24 h时按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果正辛醇、莪术酮、化合物Ⅲ峰面积的RSD分别1.48%, 0.54%, 1.31% ($n = 7$),表明供试品溶液室温放置24 h内稳定性良好。

重复性试验:取同一批(批号为20220901)市售小活络丸适量,平行6份,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并按外标法计算含量。结果正辛醇、莪术酮、化合物Ⅲ的含量分别为30.59, 172.25, 77.56 $\mu\text{g/g}$, RSD分别为1.30%, 1.75%, 1.69% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取同一批(批号为20220901)市售小活络丸适量,剪碎,取约10 g,精密称定,平行6份,置圆底烧瓶中,分别精密加入正辛醇对照品溶液(质量浓度为2.552 mg/mL)100 μL 、莪术酮对照品溶液(质量浓度为4.232 mg/mL)300 μL 、化合物Ⅲ对照品溶液(质量浓度为1.824 mg/mL)150 μL ,再加水300 mL,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算回收率。结果正辛醇、莪术酮、化合物Ⅲ的平均回收率分别为95.24%, 97.24%, 94.72%, RSD分别为2.13%, 0.78%, 1.81% ($n = 6$),表

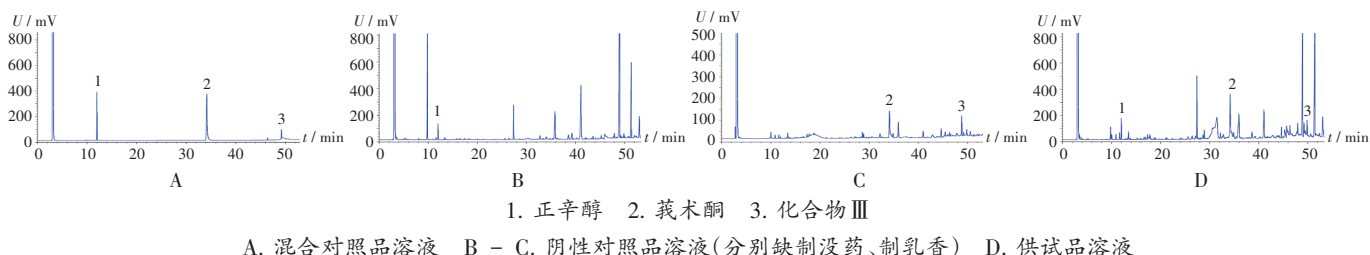


图1 气相色谱图

1. 1 - Octanol 2. Curzerenone 3. Compound III

A. Mixed reference solution B - C. Negative reference solution (lacking Myrrha, and Olibanum, respectively) D. Test solution

Fig. 1 GC chromatograms

明方法准确度良好。

2.4 样品含量测定

取 149 批市售小活络丸适量,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并按外标法计算样品中正辛醇含量及莪术酮和化合物 III 总量。结果见表 3。

表 3 149 批市售小活络丸中正辛醇含量及莪术酮和化合物 III 总量测定结果(μg/g)

Tab. 3 Determination results of the content of 1-octanol and the total content of curzerenone and compound III in 149 batches of commercially available Xiaohuoluo Pills (μg/g)

生产 企业	批号	正辛醇	莪术酮和化 合物 III 总量	生产 企业	批号	正辛醇	莪术酮和化 合物 III 总量	生产 企业	批号	正辛醇	莪术酮和化 合物 III 总量	生产 企业	批号	正辛醇	莪术酮和化 合物 III 总量
企业1	220601	15.34	40.65	企业10	20211009	9.37	17.59	企业16	220501	33.79	365.14	企业20	20230205	15.48	268.25
企业1	220602	3.30	63.06	企业10	12110081	10.30	9.26	企业17	120085	11.08	23.45	企业21	20220702	15.72	109.82
企业2	2207011	3.66	11.77	企业10	20211010	9.73	9.90	企业17	120136	10.39	33.20	企业21	20221007	38.84	253.99
企业2	2207012	7.90	46.46	企业10	20221001	10.82	16.53	企业17	120067	7.51	22.57	企业21	20221201	16.91	219.25
企业3	3E53001	0.80	73.93	企业10	20220905	8.36	10.99	企业17	120137	13.14	105.08	企业21	20221202	20.15	271.06
企业4	220006	13.24	185.27	企业10	20220104	9.76	4.42	企业17	120169	0.80	57.54	企业21	20221203	23.07	283.78
企业4	220002	30.67	404.29	企业10	20220707	4.37	5.08	企业17	130045	1.75	49.03	企业21	20221004	3.94	185.12
企业4	220003	34.74	389.40	企业10	20220705	3.16	13.48	企业17	130046	0.80	28.80	企业21	20221005	36.93	291.61
企业5	210110	11.04	239.66	企业10	20221002	17.27	27.31	企业18	12210036	6.04	49.59	企业22	20220101	12.80	65.76
企业5	220100	17.65	583.01	企业10	20210304	19.36	65.74	企业18	122040082	17.33	52.04	企业22	20220903	13.25	394.72
企业5	220060	11.64	343.64	企业10	20210701	8.29	17.29	企业18	12210037	6.25	187.75	企业23	24209	16.12	88.59
企业5	220040	5.72	382.80	企业10	20220902	5.26	16.51	企业18	12210035	16.19	46.92	企业23	29209	43.23	342.76
企业5	230020	1.50	275.06	企业10	20221004	13.72	38.53	企业18	20221008	2.76	71.95	企业23	19205	37.66	208.51
企业5	230040	2.61	282.92	企业11	20221002	19.32	266.74	企业18	12208027	4.92	199.30	企业23	27209	31.26	97.28
企业6	202206138	1.51	28.21	企业11	20221011	17.49	340.89	企业19	2203002	7.05	80.83	企业24	220701	14.84	76.69
企业6	202209108	48.37	359.34	企业11	20221001	20.29	440.57	企业19	2203003	11.34	118.51	企业24	221001	14.41	35.27
企业7	220909	6.07	316.00	企业12	220801	1.32	7.60	企业19	2205001	17.74	81.30	企业24	220901	12.60	221.68
企业7	221111	10.81	461.99	企业12	220702	2.21	11.71	企业19	2203001	29.74	157.10	企业24	2301032	1.11	48.10
企业7	211012	14.15	301.61	企业12	221201	1.54	17.50	企业20	20220805	18.17	133.20	企业24	2301031	2.72	194.93
企业7	220908	9.58	554.03	企业13	4940020	7.67	89.45	企业20	20220901	13.51	92.79	企业25	220902	9.07	32.59
企业7	230101	18.01	442.10	企业13	4940022	5.13	181.87	企业20	20221103	25.64	317.62	企业26	220503	33.73	164.75
企业7	221212	9.10	501.77	企业13	4940023	8.98	17.39	企业20	20221104	18.00	268.63	企业26	220101	50.17	281.65
企业8	M20210702	20.66	32.99	企业13	4940024	3.62	123.88	企业20	20220802	18.94	120.96	企业26	221101	11.51	80.42
企业8	M20220620	32.87	28.79	企业13	4940021	3.34	64.17	企业20	20221102	26.63	180.58	企业26	221201	9.79	73.63
企业8	M20220624	6.17	115.40	企业14	20220902	21.66	37.51	企业20	20220804	19.14	183.99	企业26	221101	17.37	140.75
企业9	220401	13.04	13.37	企业14	20220903	30.42	58.75	企业20	20220803	17.42	241.00	企业26	221201	12.67	58.46
企业9	210301	10.95	148.40	企业14	20220905	13.29	236.14	企业20	20221107	38.31	368.83	企业26	221001	19.44	386.66
企业10	220301	0.55	28.27	企业14	20220301	35.72	83.33	企业20	20211201	57.55	475.40	企业26	220801	41.25	132.99
企业11	220802	10.13	43.87	企业14	20220901	7.43	333.61	企业20	20221101	2.70	298.61	企业26	211002	24.11	220.03
企业12	210803	11.68	290.09	企业14	20220601	25.02	77.88	企业20	20221106	3.66	264.86	企业27	20220267	10.67	233.98
企业10	20220704	13.40	24.68	企业14	20230302	45.09	442.38	企业20	20211203	58.24	435.16	企业27	20211277	8.42	207.69
企业10	20220602	4.93	11.83	企业14	20230301	9.64	580.20	企业20	20220603	51.75	281.35	企业27	20211051	7.77	254.65
企业10	20220903	4.25	69.79	企业15	2211058	4.79	110.64	企业20	20220704	28.15	416.01	企业27	202211133	8.68	245.00
企业10	20211005	3.61	12.11	企业15	2211059	4.58	77.52	企业20	20220702	36.55	276.33	企业28	20220901	30.59	249.81
企业10	20221102	10.34	21.33	企业15	2204037	9.62	239.33	企业20	20221105	28.49	274.36	企业28	20220301	12.68	170.82
企业10	20220908	7.53	4.99	企业15	2204035	4.40	359.18	企业20	20230206	28.80	551.07	\bar{X}		15.52	176.81
企业10	20220909	9.42	7.91	企业15	2206046	2.17	202.12	企业20	20230207	33.27	341.55				
企业10	20220105	4.64	6.09	企业16	221001	24.43	27.48	企业20	20230204	10.05	673.95				

药对照药材中莪术酮和化合物Ⅲ总量分别为0.66%, 1.45%, 2.34%; 3批自制制剂中正辛醇含量分别为12.71, 11.67, 8.27 $\mu\text{g/g}$, 莪术酮和化合物Ⅲ总量分别为190.72, 446.22, 802.39 $\mu\text{g/g}$ 。按处方工艺折算药材投料量与制剂总量后, 计算得正辛醇的转移率分别为87.3%, 88.5%, 90.7%, 莪术酮和化合物Ⅲ总量的转移率分别为83.9%, 89.4%, 99.6%。依据《宁夏医疗机构制剂(中药)质量标准制定指导原则与技术要求》, 原粉入药制剂的转移率应不低于70%^[12]。故本研究中的3批自制小活络丸的转移率均符合要求。为兼顾工业化大生产及实验室间的误差, 以149批市售小活络丸中正辛醇含量及莪术酮和化合物Ⅲ总量的平均值(分别为15.52 $\mu\text{g/g}$ 和176.81 $\mu\text{g/g}$)的40%作为含量限度, 故拟订小活络丸中正辛醇含量不得少于6.21 $\mu\text{g/g}$, 莪术酮和化合物Ⅲ总量不得少于70.72 $\mu\text{g/g}$ 。

2.6 质量评价

由表2可见, 149批市售小活络丸中正辛醇含量及莪术酮和化合物Ⅲ总量分别为0.55~58.24 $\mu\text{g/g}$ 、4.42~673.95 $\mu\text{g/g}$ 。其中, 正辛醇含量低于6.21 $\mu\text{g/g}$ 的有38批(25.50%), 含量高于6.21 $\mu\text{g/g}$ 的有111批(74.50%); 莪术酮和化合物Ⅲ总量低于70.72 $\mu\text{g/g}$ 的有53批(35.57%), 含量高于70.72 $\mu\text{g/g}$ 的有96批(64.43%)。进一步对测定结果进行频数分布及箱线图分析(图2和图3), 结果显示, 正辛醇含量及莪术酮和化合物Ⅲ总量均呈右偏分布, 批间差异较大, 数据离散性较强。其中, 生产企业6样品中正辛醇含量及莪术酮和化合物Ⅲ总量的离散度均较高; 生产企业10, 12离散度较低但总体含量偏低, 提示上述生产企业质量控制欠佳; 生产企业10, 15, 20中正辛醇含量均存在异常值, 生产企业15的异常值兼有偏大和偏小, 生产企业10, 20则均偏大; 生产企业5, 10, 20中莪术酮和化合物Ⅲ总量均存在异常值, 且均偏大。综合来看, 生产企业1, 2, 3, 10, 12, 17, 18所产小活络丸中正辛醇含量及莪术酮和化合物Ⅲ总量均偏低。建议相关生产企业在原料药材采购中严格甄选, 确保投料质量。

3 讨论

3.1 指标性成分选择

方中制乳香、制没药同为佐药, 行气活血, 散瘀止痛, 协同荡涤肠胃、推陈致新。2020年版《中国药典(一部)》乳香和没药的含量测定项下均仅为挥发油测定。前期试验中, 首先选取制乳香中正辛醇和乙酸乙酯含量测定及制没药中莪术酮和化合物Ⅲ总量测定^[13-14], 但制乳香的阴性有干扰, 查阅文献后发现制没药中也含乙酸辛酯^[15], 故制乳香只选择正辛醇作为测定指标。正辛醇具有抗菌、抗炎、镇痛作用, 且乳香经醋制后其

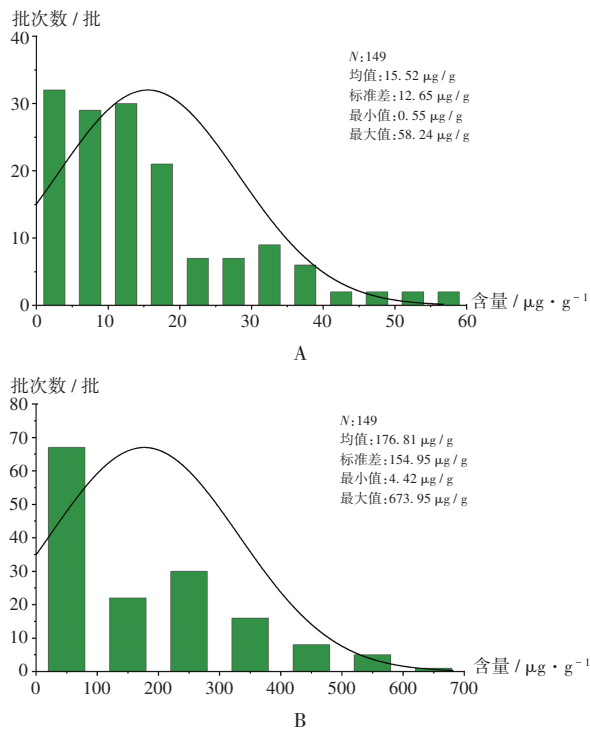


图2 正辛醇含量及莪术酮和化合物Ⅲ总量频次分布图
A. Content of 1-octanol B. Total content of curzerenone and compound III

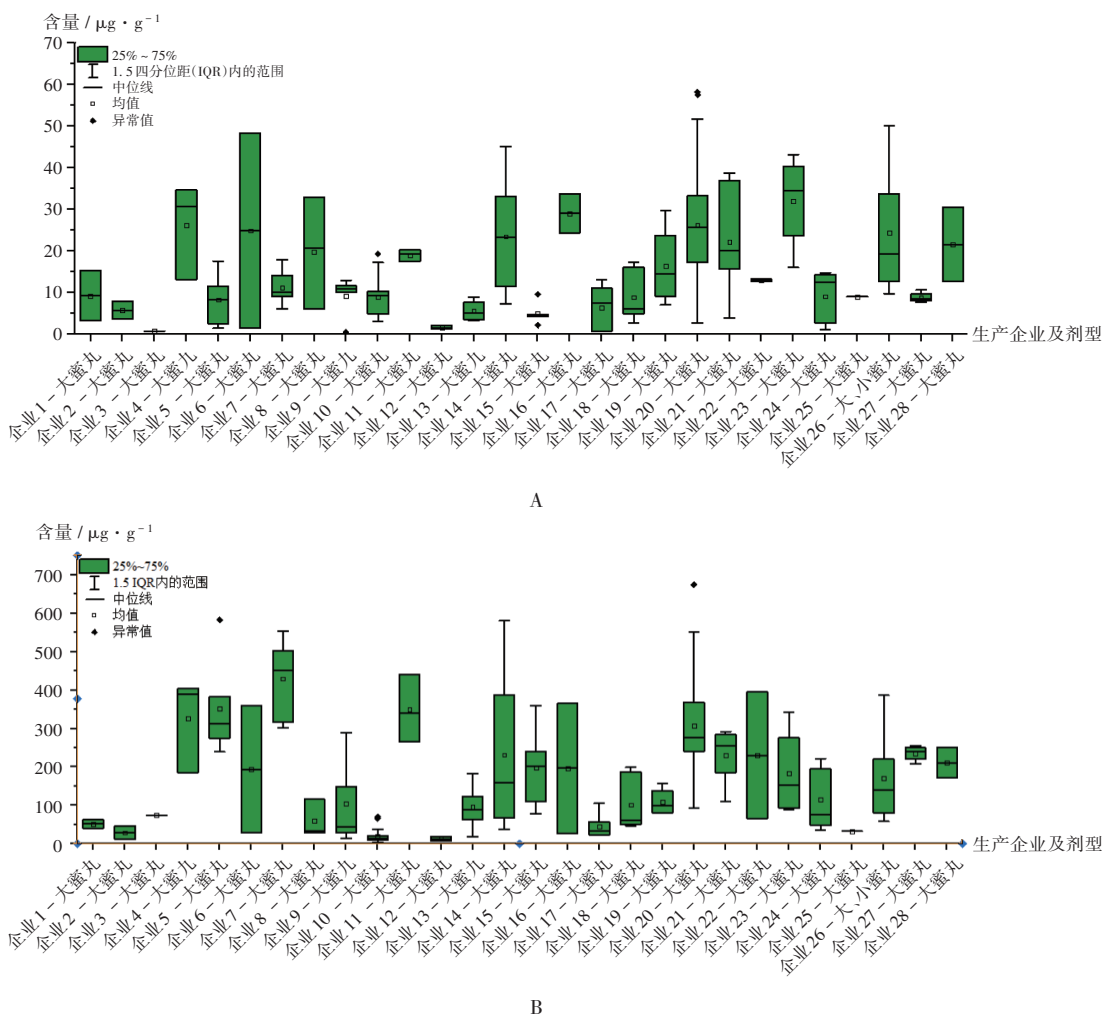
Fig. 2 Bar chart of frequency distribution of the content of 1-octanol and the total content of curzerenone and compound III
含量增加; 莪术酮具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒作用; 化合物Ⅲ是从没药中分离鉴定的环氧倍半萜类成分, 具有抗肿瘤、抗真菌与调节免疫作用^[15-16]。三者均基于成分的特异性(正辛醇为乳香挥发油标志物, 化合物Ⅲ为没药特有环氧倍半萜)和药理学重要性, 且这3种成分的阴性对照均无干扰, 故指标性成分选择正辛醇、莪术酮、化合物Ⅲ^[15,17]。

3.2 提取方法选择

前期试验中, 首先考察了乙醇、甲醇、乙酸乙酯、三氯甲烷、乙醚等试剂直接提取样品的效果, 结果显示, 待测成分的峰面积较小; 后改用水蒸气蒸馏的挥发油提取法, 结果样品中待测成分的峰面积显著增大。故样品提取方法选择水蒸气蒸馏的挥发油提取法。

3.3 色谱条件选择

对GC的升温程序进行了考察, 升温程序由初始温度70 $^{\circ}\text{C}$ 、保持5 min, 以10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率升至200 $^{\circ}\text{C}$ 、保持5 min, 反复试验, 最终将升温程序定为2.1项下升温程序。此外, 对流速(0.8, 1.0, 1.2, 1.5 mL/min), 分流比(3:1, 5:1, 10:1, 20:1)进行测试发现, 流速为1.0 mL/min , 分流比为5:1时色谱峰分离度较好、含量测定结果准确。故确定2.1项下色谱条件。



A. 正辛醇含量 B. 莪术酮和化合物Ⅲ总量
图3 正辛醇含量及莪术酮与化合物Ⅲ总量箱线图

A. Content of 1 - octanol B. Total content of curzerenone and compound III

Fig. 3 Box diagram of the content of 1 - octanol and the total content of curzerenone and compound III

3.4 方法评价

本研究中对149批市售小活络丸的乳香中正辛醇、没药中莪术酮和化合物Ⅲ进行了含量测定,结果149批样品中乳香和没药的含量差异均较大,其中38批样品中正辛醇含量、53批莪术酮和化合物Ⅲ总量低于拟订限度,3批正辛醇含量低于 $1 \mu\text{g}/\text{g}$ (来自生产企业3,9,17),8批莪术酮和化合物Ⅲ总量低于 $10 \mu\text{g}/\text{g}$ (7批来自生产企业10,1批来自生产企业12)。这11批样品含量均严重低于其他生产企业的样品,可能这些生产企业在投料时未按处方规定的量进行投料。从149批样品含量测定结果推测,不同生产企业、同一生产企业不同批号间的小活络丸投料情况差异较大。表明生产企业在购买药材时可能存在批间质量差异较大或不同生产批号间的生产工艺流程不稳定等现象,提示各生产企业需加强生产过程监控及关注药材源头的质量,完善生产企业内部原料、中间品和成品的质量控制标准,以保证药品质量^[18]。本研究中有32.89%的制剂低于拟订

限度,表明目前有很多生产企业对小活络丸中制乳香、制没药的质量控制效果欠佳,可能原因为现有标准未对其含量进行控制,有些药材生产企业及成药生产企业存在少投料或以次充好等情况。

综上所述,研究中建立的方法稳定、可靠,可用于小活络丸中正辛醇含量及莪术酮和化合物Ⅲ总量测定。不同生产企业小活络丸的质量差异较大,建议将制乳香、制没药中活性成分的含量纳入其质量评价标准。

参考文献

- [1] 孟庆霖,董红物,赵冰倩,等. 紫苏-乳香-没药挥发油对小鼠创口愈合的促进作用[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2024,25(3):354-358.
- [2] 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,2020:912-913.
- [3] 王安慧,张慧杰,王彬,等. 含乳香-没药药对中成药的临床应用及配伍分析[J]. 中成药,2020,42(11):3014-3018.
- [4] 吴鹤瑾,郝平. 醋制乳香没药皮硝外敷治疗阑尾炎性包块的护理[J]. 上海护理,2008,8(3):57-58.