

参考文献

- [1] Ritton R S. Metal-induced hepatotoxicity[J]. *Semin Liver Dis.*, 1996, 16(1): 3-12.
- [2] Eugenio-Perez D, Montes DOH, Pedraza-Chaverri J. Role of modern food science and technology food-derived antioxidant agents against acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. *Pharm. Biol.*, 2016, 54(10): 2340-2352.
- [3] Marques P E, Oliveira A G, Pereira R V, et al. Hepatic DNA deposition drives drug-induced liver injury and inflammation in mice[J]. *Hepatology*, 2015, 61: 348-360.
- [4] 裘银久, 孟庆生, 张桂珍. 慢性乙型肝炎血清 MMP-1, MMP-2, SOD 与纤维化四项分析的临床研究[J]. *临床肝胆病杂志*, 2009, 25(6): 449-450.
- [5] 平生, 焦炎杰, 付双楠, 等. 对乙酰氨基酚致大鼠肝损伤早期生物标志物水平的变化规律[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(2): 118-123.
- [6] 刘晓娜, 彭双清, 贾栗, 等. 对乙酰氨基酚致小鼠肝损伤早期血清苹果酸脱氢酶和嘌呤核苷磷酸化酶的变化[J]. *毒理学杂志*, 2015, 29(1): 54-56.
- [7] Yamamoto T, Kikkawa R, Yamada H, et al. Investigation of proteomic biomarkers in vivo hepatotoxicity study of rat liver: toxicity differentiation in hepatotoxicants[J]. *J Toxicol Sci.* 2006, 31(1): 49-60.
- (本文编辑: 张文娟 本文校对: 张丹 收稿日期: 2019-04-29)

黄芪饮片及配方颗粒中黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定

齐静静

(营口市中医院药剂科, 辽宁 营口 115000)

摘要:目的 实验分析黄芪饮片及配方颗粒中黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定。方法 将黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量作为评价指标, 经由 Waters 高效液相色谱仪测定黄芪饮片及配方颗粒中成份含量和不同环境下的稳定性。结果 黄芪饮片中的黄芪甲苷含量低于黄芪配方颗粒, 毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量高于黄芪配方颗粒, 但对比无明显差异($P>0.05$); 加速实验测定显示 40℃、75%RH 环境下, 黄芪饮片及配方颗粒中黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量无明显变化, 对比无明显差异($P>0.05$); 高温、高湿、强光条件下配方颗粒中的毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量变化明显, 同条件下黄芪饮片中黄芪甲苷含量变化更为明显。结论 综合有效成份和制剂稳定性, 黄芪配方颗粒可替代黄芪饮片, 本次试验可为配方颗粒统一工艺标准和质量标准提供参考。

关键词: 黄芪饮片; 配方颗粒; 黄芪甲苷; 毛蕊异黄酮葡萄糖苷

doi:10.3969/j.issn.1672-2779.2014.13.019

文章编号: 1672-2779(2014)-13-0032-02

Determination of Astragaloside IV and Isoflavone Glucosides in Huangqi Decoction Tablets and Formula Granules

Qi Jingjing

Yingkou City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yingkou 115000, Liaoning, China

Abstract: Objective To determine the content of astragaloside IV and flavonoid glucoside in Huangqi decoction tablets and formula granules. **Methods** The content of astragaloside IV and isoflavone glucoside was used as an evaluation index. The content of components in Huangqi decoction pieces and formula granules and the stability under different environments were determined by Waters high performance liquid chromatography. **Results** The content of astragaloside IV in Huangqi decoction tablets was lower than that in Huangqi formula. The content of glucosides of isoflavones was higher than that of Huangqi formula, but there was no significant difference ($P>0.05$). Accelerated test showed 40°C and 75% RH. There was no significant difference in the content of astragaloside IV and isoflavone glucoside in Huangqi decoction tablets and formula granules. There was no significant difference ($P>0.05$). The content of flavonoids in the granules of the formula was significantly changed under high temperature, high humidity and strong light. Under the same conditions, the content of astragaloside IV in Huangqi decoction tablets is more obvious. **Conclusion** The comprehensive effective ingredients and preparation stability, Astragalus formula particles can replace Huangqi decoction pieces, this test can provide reference for the unified process standards and quality standards of formula particles.

Keywords: Huangqi decoction tablets; formula granules; astragaloside IV

黄芪配方颗粒主要成份为黄芪、地黄、茯苓、山药、地黄等中药提纯而成的复方制剂, 温补肾阳、健脾益肾功效明显, 在慢性肾炎、肾气损所导致的腰腿酸软、阳痿、尿频等疾病的临床治疗中应用普遍^[1]。为进一步探

讨黄芪饮片及配方颗粒中黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量, 本次通过实验对比分析不同环境条件下黄芪饮片及配方颗粒中黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量及稳定性, 为配方颗粒替代黄芪饮片提供参考依据。

1 设备与材料

1.1 药剂 所用黄芪饮片源自甘肃省药品检验研究院中药材藏药检验研究室，并经由药品检验中心鉴定，所有批次饮片均为豆科植物黄芪的干燥根。黄芪配方颗粒采购于甘肃省中医药大学药学部，生产厂家为新绿色药业科技发展股份有限公司；所用对照品黄芪甲苷（批号：100781-200613）和毛蕊异黄酮葡萄糖苷（111920-201304）源于中国食品药品检定研究院；乙腈、色谱纯采购于山东禹王试剂公司。

1.2 仪器设备 本次选用 Waters（美国沃特世公司）高效液相色谱仪，515 泵，2478 型紫外检测器，2424 蒸发光散射检测器；超声波清洗器选用昆山市超声仪器有限公司 HS10260D 型清洗器，迪马 C₁₈ 色谱柱（4.6 mm×250 mm，5 μm），分析天平选用北京赛多利斯仪器系统有限公司 BS224S 型万分之一天平^[2]。

1.3 储备液、供试品溶液配制 天平称取黄芪甲苷对照品 20 mg，放置于 50 mL 容量瓶中，后加入甲醇溶解定容至刻度，获取对照品溶液浓度 0.40 mg·mL⁻¹。取黄芪饮片和配方颗粒并使用纱布过滤，获取饮片滤液、配方颗粒滤液各 1 mL，后加入甲醇 1 mL 稀释，经由 4000 r·min⁻¹ 离心处理 10 min，取得上清液并经由 0.45 μm 微孔滤膜续滤，获取供试品溶液。

1.4 精密度实验 本次获取的黄芪甲苷对照品，经由高效液相色谱仪进行连续 6 次进样处理，记录峰面积后计算出 RSD 值为 1.68%，结果证实精密度符合所需试验要求。后选取黄芪饮片及配方颗粒并制备 6 份供试品溶液，经由高效液相色谱仪进行连续 6 次进样测定，结果显示两项成分 RSD 分别为 1.73%、1.95%，同方法学要求相符合^[3]。

1.5 溶液稳定性实验 取得黄芪饮片及配方颗粒供试品溶液后，于 0 h、2 h、6 h、12 h 每个阶段进行 3 次色谱测定，计算后得出 12 h 内上述供试品溶液 RSD 值分别为 1.85%、1.97%，得出结论为黄芪甲苷供试品溶液 12 h 内稳定性较高。

2 含量测定实验结果

2.1 含量测定 分别配取黄芪饮片及配方颗粒供试品溶液，平行配置 2 份供试品溶液，后经由色谱进样测定并记录峰面值，单份供试品溶液进行 3 次以上平行测定并计算出含量平均值，含量测定结果见表 1：

表 1 黄芪饮片及配方颗粒中黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定 ($\bar{x} \pm s$)

药剂	n	黄芪甲苷(mg·mL ⁻¹)	毛蕊异黄酮葡萄糖苷(μg·mL ⁻¹)
黄芪饮片	6	19.43±0.25	2.24±0.06
配方颗粒	6	19.68±0.27	2.19±0.05
t 值			
P 值			

2.2 加速实验 本次加速试验将黄芪饮片及配方颗粒至于环境加速条件下进行，温度设定为 (40±2) °C，湿度控制为 (75±5) %条件下储存，于取样后、1 个月、2 个月、3 个月不同时间段分别进行黄芪饮片及配方颗粒中黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定，测定结果见表 2：

表 2 不同时间段黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定 ($\bar{x} \pm s$)

环境条件	测定时间 (month)	黄芪甲苷(mg·mL ⁻¹)		毛蕊异黄酮葡萄糖苷 (μg·mL ⁻¹)	
		黄芪饮片	配方颗粒	黄芪饮片	配方颗粒
(40±2)°C	0	19.68±0.32	19.43±0.35	2.21±0.15	2.09±0.08
	1	19.68±0.35	19.41±0.32	2.21±0.16	2.09±0.07
(75±5)%RH	2	19.57±0.28	19.36±0.25	2.19±0.14	2.07±0.08
	6	19.41±0.24	19.22±0.21	2.18±0.14	2.07±0.07

2.3 影响因素实验 于高温、高湿和强光条件下进行黄芪饮片及配方颗粒中黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定，温度控制为 60 °C，湿度保持 92.5%RH，强度设定为 (4500±500) Lx，于 0 d、3 d、7 d 分别进行黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定，测定结果见表 3：

表 3 影响因素实验结果 ($\bar{x} \pm s$)

环境条件	测定时间 (d)	黄芪甲苷(mg·mL ⁻¹)		毛蕊异黄酮葡萄糖苷 (μg·mL ⁻¹)	
		黄芪饮片	配方颗粒	黄芪饮片	配方颗粒
温度 60 °C	0	2.21±0.15	2.09±0.08	19.68±0.32	19.43±0.35
	3	2.20±0.14	2.08±0.08	19.61±0.27	19.41±0.37
	7	2.22±0.15	2.10±0.07	19.71±0.35	19.46±0.29
湿度 92.5%RH	0	2.21±0.15	2.09±0.08	19.68±0.32	19.43±0.35
	3	2.20±0.14	2.09±0.07	19.63±0.28	19.38±0.29
	7	2.19±0.14	2.08±0.07	19.59±0.26	19.27±0.18
强光 (4500±500)Lx	0	2.21±0.15	2.09±0.08	19.68±0.32	19.43±0.35
	3	2.21±0.15	2.09±0.08	19.66±0.34	19.48±0.37
	7	2.21±0.14	2.09±0.07	19.71±0.35	19.49±0.36

3 讨论

医疗技术水平和食品药品卫生管理标准的不断规范化，对配方颗粒的生产工艺和质量控制提出了更高的标准要求^[4]。《中华人民共和国药典》2010 版中，明确规定了黄芪饮片药物中有效成份计算以干燥品为标准，黄芪甲苷含量不得低于 0.04%，毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量不得低于 0.02%^[5]。依照当前的企业生产标准，每克黄芪配方颗粒是由 4 片黄芪饮片提取而来，理论角度上 1 g 黄芪配方颗粒中的黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量应为黄芪饮片的 4 倍标准^[6]。但因配方颗粒为复方提取制剂，获取过程中势必存在成份转移^[7]。且鉴于目前临床医学对于中药制剂成份的复杂性、活性、作用机制存

有一定争议,导致中药有效成份含量缺少统一标准界定,使得中药制剂临床应用缺乏理论指导基础,药物应用严重受限^[8]。

本次实验研究中,将黄芪饮片及配方颗粒中的黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量作为检测标准,对比分析了高温、高湿、强光条件下的药品有效成份含量和稳定性,综合结果显示配方颗粒中两种指标检测物质含量在不同环境条件下稍低于黄芪饮片。分析其原因,可能同颗粒制粒过程中低温浓缩、喷雾干燥等生产工艺流程有关。而高温高湿环境下配方颗粒中的黄芪甲苷与毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量变化并不明显,表明了配方颗粒同样具备环境稳定性。综上所述,黄芪配方颗粒在替代黄芪饮片临床药物应用中具有一定价值,需要药监部门和药品生产企业严格落实执行《中药配方颗粒管理暂行规定》的基础上,建立和完善统一的配方颗粒生产及质量把关标准,确保配方颗粒和黄芪饮片临床疗效的同等性。

参考文献

[1] 王谦,赖慧,陈立,等.高效液相色谱法测定3种剂型黄芪中黄芪甲

苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量[J].中国药业,2019,28(6):23-26.

[2] Ahmad M Z, Li P, Wang J, et al. Isoflavone Malonyltransferases GmIMaT1 and GmIMaT3 Differently Modify Isoflavone Glucosides in Soybean (*Glycine max*) under Various Stresses[J]. Front Plant Sci, 2017, 8: 735.

[3] 韩明阳,王雪梅,李媛媛,等. HPLC法测定康复春口服液中的毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、黄芪甲苷和人参皂苷 Rb₁ [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 37-40.

[4] 战皓,吴宏伟,张东,等. 近红外光谱法测定不同产地黄芪中毛蕊异黄酮葡萄糖苷和黄芪甲苷含量[J]. 光谱学与光谱分析, 2017, 37(5): 1391-1396.

[5] 姚慧,刘小花,陈心悦,等. UPLC-ESI-MS法测定贞芪扶正胶囊中毛蕊异黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷、红景天苷和黄芪甲苷的含量[J]. 分析测试技术与仪器, 2016, 22(4): 204-208.

[6] 罗雨,李文龙,黄文华,等. HPLC-UV-ELSD同时测定黄芪水提液与含醇提取物中6种成分[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 850-858.

[7] 陈丽艳,李月,王昶,等. 黄芪经侧耳菌发酵后黄芪甲苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷的转化[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(10): 2194-2197.

[8] 冯祖飞,孙小明,宁生荣,等. HPLC-DAD法同时测定黄芪中4种异黄酮和黄芪甲苷的含量[J]. 中药材, 2010, 33(9): 1425-1427.

(本文编辑:张文娟 本文校对:彭文财 收稿日期:2019-06-18)

(上接第98页)主一切冷热之气上攻心腹,消上下水肿之气四体虚浮,下大肠壅滞之气二便不利,开关格痰饮之气阻塞不通,能疏通下泄,为畅达脏腑之剂。茯苓皮健脾利湿消肿,《本草纲目》:“主水肿肤胀,开水道,开腠理。”黄芪健脾益气以防伤正,同时利水退肿。桂枝疏通经络以利水。佐少量辛香走窜之冰片加强药物的渗透性,增强药效。雷火灸又叫雷火神灸,是用中药粉末加上艾绒制成艾条,施灸于穴位上的一种灸法。雷火灸疗法利用药物燃烧时产生的热量,通过悬灸的方法刺激相关穴位,使局部皮肤肌理开放,药物透达相应穴位内,具有温通经络、祛散寒邪、补虚培本、回阳固脱、行气活血、消肿散结的作用。雷火灸可促进人体的神经体液调节作用和免疫机能,合理运用灸法可增强机体运化功能,抵消转化过度凝结的气、瘀、痰、液、浊、毒结块,改善临床症状。神阙穴位于脐中央,是神气通行之门户,与肝、脾、肾密切相关,神阙穴属于任脉,是任脉的要穴,为五脏之腑之本,与督脉相表里,可通行全身十二经脉,和诸经百脉相通。《圣济总录》中“神阙一穴,一名气合,当脐中是也,治泄利不止……水肿鼓胀,肠中鸣,如流水声……可灸百壮,禁不可针”^[9]用药物敷于神阙穴并灸神阙穴,可温补相关脏腑,治疗腹水。关元是足三阴与冲任的交会穴,为生命之所系,一身元气之所在:气海为元气之海,元气之会。灸以上诸穴,可以温通经络,提升阳气,调畅阴阳气血运行,具有培元固本、温肾兴

阳、益肾流精作用。现代研究证明,脐部是人体胚胎发育过程中最后闭合处,表皮角质层最薄,屏障功能最弱,且皮下无脂肪组织,和筋膜、腹膜直接相连,有利于药物的透皮吸收,脐下腹膜有丰富的静脉网,药物透脐后,直接扩散到静脉网或腹下静脉分支而进入人体循环,所以药物吸收快^[6]。

本研究结果显示,常规西医治疗配合雷火灸联合自制消腹水膏穴位贴敷在治疗肝硬化腹水方面取得了满意的临床疗效,其治疗效果优于单用西药组,在肝硬化腹水治疗过程中具有独到之处,可起到较强的辅助治疗作用,提高患者的生存质量,具有副作用小、易于操作等优点,可以广泛推广使用。

参考文献

[1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2010: 446-453.

[2] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:296.

[3] 朱文峰. 中医内科疾病诊疗常规[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1999: 403.

[4] 中华中医药学会脾胃病分会. 肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见(2011,海南)[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(12): 1692.

[5] 沛然,邓铁涛,王永炎,宋·赵佑. 圣济总录[CD]//中华医典. 第五版. 长沙:湖南电子音像出版社,2014.

[6] 杨剑波. 论敷脐疗法及其机理[J]. 中华中西医杂志, 2006, 4(8): 45-46.

(本文编辑:张文娟 本文校对:刘小倩 收稿日期:2019-04-01)