

## 厚朴七物汤物质基准特征图谱的建立

孙娜<sup>1,2</sup>, 吴佳妮<sup>2</sup>, 孔慧<sup>1</sup>, 李艳英<sup>2\*</sup>, 屈会化<sup>1\*</sup>

(1. 北京中医药大学 中药学院, 中医学院, 北京中医药研究院, 北京 100029;

2. 北京盈科瑞创新药物研究有限公司, 北京 102200)

**[摘要]** **目的:**建立厚朴七物汤物质基准的特征图谱。**方法:**针对方中各药味的功效与药理作用,筛选特征图谱目标物质,针对各药味关联的药效成分进行提取溶剂、检测波长、洗脱梯度优化,将单味药与其对比,进行峰归属。采用Q-TOF对特征峰进行分子式的推断,同时利用对照品进行特征峰的确认,筛选出参照物。**结果:**建立的厚朴七物汤物质基准特征图谱中,7个药味中5个药味得到归属。对9个特征峰进行质谱解析,其中7个特征峰与对照品确认,分别为甘草苷、柚皮苷、新橙皮苷、甘草酸铵、大黄酸、和厚朴酚、厚朴酮,选取新橙皮苷作为参照物,并根据特征峰的分离情况及保留时间,确定以新橙皮苷峰作为特征图谱的S峰。测定10批厚朴七物汤物质基准特征图谱,生成对照特征图谱,确定各特征峰的相对保留时间。**结论:**通过对特征峰的质谱解析以及对重点成分进行把控,建立了厚朴七物汤物质基准的特征图谱。不仅实现了对该方全部药效成分的有效控制,还实现了对该方重点功效成分的把控,为后续厚朴七物汤制剂的开发及质量控制提供理论依据。

**[关键词]** 厚朴七物汤; 物质基准; 药理作用; 特征图谱

**[中图分类号]** R285;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)11-0178-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201312

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200331.1422.003.html>

**[网络出版日期]** 2020/3/31 16:41

## Establishment of Material Benchmark Characteristic Spectrum of Houpu Qiutang

SUN Na<sup>1,2</sup>, WU Jia-ni<sup>2</sup>, KONG Hui<sup>1</sup>, LI Yan-ying<sup>2\*</sup>, QU Hui-hua<sup>1\*</sup>

(1. School of Chinese Materia Medica, School of Traditional Chinese Medicine(TCM), Beijing Institute of TCM, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Beijing Increase Innovation Pharmaceutical Co. Ltd., Beijing 102200, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish a characteristic spectrum to reflect the efficacy of Houpu Qiutang. **Method:** Based on the correlation between the efficacy and the pharmacological action of each herb in prescription, the target substances of characteristic map were screened. The extraction solvent, detection wavelength and gradient of the active ingredients were optimized. Peak assignment was made by comparing individual drugs. Q-TOF was used to infer the molecular formula of each peak in the characteristic atlas, and the reference substance was identified by the reference substance. The reference substance was screened out according to the correlation of main efficacy and medicine. **Result:** The characteristic spectrum of material standard of Houpu Qiutang was established. Five of the seven herbal medicines were attributed. Nine characteristic peaks were selected and identified by Q-TOF as glycyrrhizin, including naringin, neohesperidin, ammonium glycyrrhizinate, rhein, honokiol, magnolol. According to the main efficacy of Houpu Qiutang, neohesperidin was selected as reference substances. According to the separation of characteristic peaks and the retention time, the mark peak of the characteristic spectrum was determined. **Conclusion:** The characteristic

**[收稿日期]** 20190809(007)

**[第一作者]** 孙娜,从事中药分析研究,E-mail:421288249@qq.com

**[通信作者]** \*屈会化,博士,研究员,从事中医药基础研究,Tel:010-64286705,E-mail:quhuihuadr@163.com;

\*李艳英,硕士,高级工程师,从事中药研究,Tel:010-89720100,E-mail:liyanying@ykrskj.com

spectrum of the material basis of Houpo Qiutang was established by selecting the characteristic peaks and controlling the key components. This method not only reflects the situation of all the effective chemical components, but also focuses on the control of the key efficacy, so as to provide a theoretical basis for the subsequent development and quality control of Houpu Qiwu Tang.

**[Key words]** Houpo Qiutang; material benchmark; pharmacological action; characteristic spectrum

厚朴七物汤始载于《金匮要略》，由厚朴、大黄、枳实、甘草、大枣、桂枝、生姜组成，具有解肌散寒，和胃泻肠之功效。现代也多将其广泛用于临床，治疗急性胰腺炎、肠梗阻、消化不良、支气管哮喘及胃扭转等病症，为具有悠久历史的中药经典名方。方中以厚朴为君药，行气消满，导滞而和畅腑气；以生姜、桂枝辛散温通、解肌散寒、调和营卫，并以枳实破气消痞，共为臣药，与厚朴相用，增强调达气机；以大黄为佐药，泻热通便，通降浊气；以大枣、甘草为使药，益气，调和诸药。

通过检索近二十年的文献，发现厚朴七物汤研究多侧重于临床应用，对其制备工艺及质量的研究屈指可数，因此以药效成分为指标，研究厚朴七物汤物质基准工艺及质量标准是一个不容忽视的课题。

根据现代药理学研究发现，方中不同药味的某些药效部位或成分的药理作用与各药味在方中体现的功效相关。厚朴水提液能增加胃腐熟水谷的能力，表现为增加胃动力，促进胃排空，还可以降低兔离体十二指肠平滑肌收缩幅度、收缩频率、收缩张力，有松弛十二指肠平滑肌作用，可延缓食物在小肠停留时间，有利于消化和吸收，与厚朴导滞消满功效相关<sup>[1]</sup>，对厚朴水提部位进行了提取分离和结构鉴定，共分离得到9个化合物，其中6个糖苷和3个木脂素类（厚朴酚，和厚朴酚，4-O-甲基和厚朴酚）物质<sup>[2]</sup>；肺气虚证与氧化-抗氧化失衡相关<sup>[3]</sup>，厚朴中的厚朴酚、和厚朴酚具有自由基清除活性，具有抗氧化作用，与厚朴行气、和畅腑气相关<sup>[4]</sup>。桂枝中的桂皮醛、桂皮酸钠及桂枝乙醇提取物具有扩张血管、促进发汗的作用，与桂枝解肌散寒功效相关。生姜及其炮制品化学成分主要为挥发油和姜辣素类成分<sup>[5]</sup>，具有温通经络的功能。枳实中的黄酮类成分可改善功能性消化不良大鼠的胃排空和小肠推进<sup>[6]</sup>，改善由吡啶美辛诱导的大鼠胃溃疡症状，同时其还具有较好的抗氧化活性，能够缓解氧化应激导致的肺部功能障碍，改善肺部组织的病理学状况，与枳实破气消痞、调达气机相关<sup>[7]</sup>。大黄中的蒽醌类成分可使肠壁的活动性增强，增加大肠的张

力，促进大肠的蠕动性，减少水分的吸收，产生泻下作用，同时大黄中还含有较多的鞣质，具有良好的自由基活性氧的功能，与大黄泻热通便、通降浊气功效相关。甘草中的甘草酸可诱导CYP3A4酶，使其酶活性上升进而改变了方剂中其他配伍中药（或有毒中药中的毒性成分）的药代动力学特征，使其代谢加快，药效降低进而发挥调和诸药，缓和药性的作用<sup>[8]</sup>；芹糖甘草苷具有抗溃疡活性、调节胃肠道功能、提高机体机能的作用<sup>[9]</sup>，与甘草的益气、调和诸药功效相关。大枣中性多糖对活化的和未活化的小鼠脾细胞有促进自发增殖的作用，且对具有培养反应的混合淋巴细胞有促进增殖的作用，与其益气功效相关<sup>[10]</sup>。

根据对各药味提取物、有效部位或单一成分的药理学作用及厚朴七物汤的功效分析，确定厚朴中木脂素类、桂枝中酚酸类、枳实中黄酮类、大黄中蒽醌类及酚酸类、甘草中三萜类及黄酮类物质进行特征图谱研究，并对特征峰进行质谱解析，从而评价物质基准质量的优质性和稳定性，为后续关于厚朴七物汤制剂的开发及质量控制提供理论依据。

2017年10月国家食品药品监督管理总局在《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定（征求意见稿）》中明确“标准煎液应作为经典名方制剂药用物质确定的基准”。其起草说明中提到：无论日本汉方药的“标准汤剂”还是征求意见稿中的“标准煎液”均意在为制剂提供“物质基准”，是衡量制剂与中医临床所使用的药用物质是否一致的标准，因此，最终统一表述为“经典名方物质基准”。经典名方物质基准作为经典名方制剂的质量基准和衡量其质量的标准参照物，在经典名方开发中承担了对照物质的角色，其较对照药材或对照品更接近药味本身，体现了所含药味的整体物质基础<sup>[11]</sup>。

## 1 材料

LC-20AT型高效液相色谱仪（日本岛津公司）；1260 II型高效液相色谱仪，1290 II型超高效液相色谱仪串联6530型四级杆-飞行时质谱仪（美国安捷伦公司）；BT25S型1/10万电子天平，SQP型电子天平（德国赛多利斯公司）；MS204TS/02型1/1万电子

天平(瑞士梅特勒-托利多公司),KQ-300DB型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

对照品厚朴酚、和厚朴酚、柚皮苷、新橙皮苷、甘草苷、甘草酸铵、肉桂酸、芦荟大黄素、大黄酸(中国食品药品检定研究院,批号分别为110729-201714,110730-201614,110722-201714,111857-201102,111610-201607,110731-201640,110786-201604,110795-201710,110757-201607,纯度分别为100.0%,99.3%,93.4%,99.6%,93.1%,93.0%,98.8%,98.3%,99.3%);乙腈为色谱纯,无水乙醇、甲醇等均为分析纯,蒸馏水自制。

实验用饮片均委托北京盈科瑞创新药物研究有限公司购买相应药材,并制备为饮片,经暨南大学药学院传统中药研究中心主任曹晖老师鉴定,7味药材均符合2015年版《中国药典》中的要求。10

批厚朴七物汤干膏粉样品,均为北京盈科瑞创新药物研究有限公司制备。

## 2 方法与结果

**2.1 物质基准样品的制备** 根据国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录(第一批)》<sup>[12]</sup>中厚朴七物汤处方和制法,厚朴半斤,甘草、大黄各三两,大枣十枚,枳实五枚,桂枝二两,生姜五两。上七味,以水一斗,煮取四升,温服八合,日三服。按照《方剂学》<sup>[13]</sup>中厚朴七物汤处方剂量,厚朴24g,桂枝6g,生姜15g,枳实12g,大黄9g,大枣6g,甘草9g,结合《医疗机构中药煎药室管理规范》及《中国科学技术史:度量衡卷》<sup>[14]</sup>记载,确定加水400mL,煮取至160mL,滤过,滤液合并,减压浓缩至投料量-浓缩液质量为1:2,冷冻干燥,即得干膏粉,详见表1。

表1 厚朴七物汤的饮片批号和来源以及对应物质基准批号

Table 1 Batch number of herbal pieces and decoction and source of herbal pieces of Houpo Qiwtang

编号	物质基准 批号	厚朴		桂枝		生姜		枳实		大黄		大枣		甘草	
		产地	批号	产地	批号	产地	批号	产地	批号	产地	批号	产地	批号	产地	批号
S1	180717-1	四川	180513-1	广西	171205-1	四川	180626-1	江西	180523-1	甘肃	180213-1	河北	180402-1	甘肃	180120-1
S2	180717-2		180513-2		171205-2		180626-2		180523-2		180213-2		180402-2		180120-2
S3	180717-3		180513-3		171205-3		180626-3		180523-3		180213-3		180402-3	内蒙古	180120-3
S4	180717-4		180513-4	广东	171215-1		180626-4		180523-4		180213-4		180402-4		180303-1
S5	180717-5		180513-5		171215-2		180626-5		180523-5	四川	180405-1		180402-5		180303-2
S6	180717-6	广西	180602-1		171215-3		180626-6		180523-6		180405-2	山东	180402-6		180303-3
S7	180718-1		180602-2		171215-4	山东	180701-1	广东	180602-1		180405-3		180512-1		180303-4
S8	180718-2		180602-3	云南	171230-1		180701-2		180602-2		180405-4		180512-2		180303-5
S9	180718-3		180602-4		171230-2		180701-3		180602-3		180405-5		180512-3		180303-6
S10	180718-4		180602-5		171230-3		180701-4		180602-4		180405-6		180512-4		180303-7

**2.2 供试品溶液的制备** 物质基准供试品溶液的制备为取干膏粉约0.5g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇50mL,密塞,称定质量,超声处理(功率320W,频率40kHz)30min,取出,放冷,称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

饮片溶液的制备为取各单味药粉末(过三号筛)适量,加水100mL,煎煮30min,蒸干。加甲醇溶解并转移至50mL量瓶中,超声处理30min,放冷,用甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

**2.3 色谱条件** 采用Kromasil 100-5-C<sub>18</sub>色谱柱(4.6mm×250mm,5μm);检测波长250nm;流速

1mL·min<sup>-1</sup>;柱温30℃;流动相乙腈(A)-0.05%甲酸水溶液(B),梯度洗脱(0~30min,12%~20%A;30~50min,20%~30%A;50~90min,30%~65%A;90~100min,65%A)。

**2.4 特征峰的归属及对照品指认** 取厚朴七物汤中各单味药,按照2.2项下方法制备饮片溶液,制备各单味药的供试品溶液,按照2.3项下色谱条件测定,分别获得各单味药的特征图谱,将各药味的特征图谱与厚朴七物汤物质基准的特征图谱进行对比,确认峰归属,见图1。

归属厚朴的峰2个、归属枳实的峰2个、归属大黄的峰2个、归属甘草的峰2个、归属桂枝的峰1个,同时选取峰面积较大、峰形较好的峰作为特征峰,

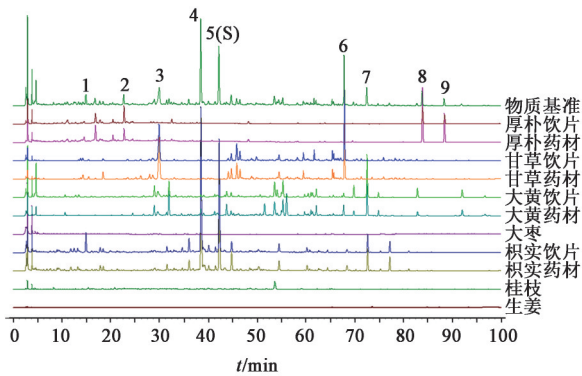


图1 厚朴七物汤各药材及饮片归属的HPLC  
Fig. 1 HPLC origin of medicinal materials of chromatographic peaks of Houpo Qiwtang

共9个特征峰。

通过查阅文献和采用对照品比对确认,9个特征峰中确认了7个,分别为峰3甘草苷、峰4柚皮苷、峰5新橙皮苷、峰6甘草酸、峰7大黄酸、峰8和厚朴酚、峰9厚朴酚,非特征峰指认了2个,分别为肉桂酸和芦荟大黄素,见图2。根据特征峰的分离情况、特征峰的峰形及对照品的获得情况,确定以新橙皮苷作为参照物。参照物溶液的制备如下,取新橙皮苷对照品适量,精密称定,加甲醇制成每1 mL含新橙皮苷60 μg的溶液,即得。

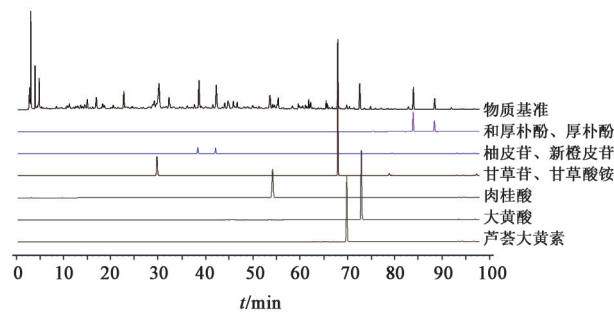


图2 对照品的HPLC  
Fig. 2 HPLC of related components confirmed by standard substance

## 2.5 特征图谱方法学考察

**2.5.1 精密度试验** 取干膏粉(批号180717-1)0.5 g,精密称定,按2.2项下方法制备物质基准供试品溶液,按2.3项下色谱条件测定,连续进样6次,以新橙皮苷峰为S峰,计算相对保留时间和相对峰面积。各特征峰的相对保留时间和相对峰面积RSD均<2%,表明仪器精密度良好。

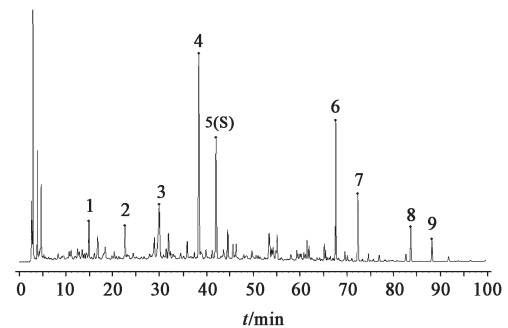
**2.5.2 稳定性试验** 取精密度试验中同一供试品溶液,分别在制备后0,2,4,8,12,24,36 h进样测定,以新橙皮苷峰为S峰,计算相对保留时间和相对

峰面积,在36 h内各特征峰的相对保留时间和相对峰面积RSD均<2%,表明供试品溶液中化学成分在36 h内稳定性良好。

**2.5.3 重复性试验** 取批号180717-1样品(共6份)0.5 g,精密称定,按2.2项下方法物质基准供试品溶液,按2.3项下色谱条件进行操作,以新橙皮苷峰为S峰,计算相对保留时间和相对峰面积,各特征峰的相对保留时间和相对峰面积RSD均<2%,表明本方法重复性良好。

## 2.6 特征图谱的建立

**2.6.1 对照特征图谱和特征峰的确定** 取不同批次物质基准干膏粉,按照2.2项下方法制备物质基准供试品溶液,制备10份供试品溶液,测定其HPLC特征图谱,并对所得特征图谱进行分析,采用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年版),以10批厚朴七物汤干膏粉HPLC图谱色谱峰进行自动匹配,形成共有模式图,并建立对照特征图谱,见图3;选择10批样品特征图谱中稳定性较好、响应值适宜的色谱峰为特征峰,共标定了9个特征峰。



3. 甘草苷;4. 柚皮苷;5(S). 新橙皮苷;6. 甘草酸;7. 黄酸;8. 和厚朴酚;9. 厚朴酚

图3 厚朴七物汤HPLC对照特征谱

Fig. 3 Reference characteristic of Houpo Qiwtang

**2.6.2 特征峰相对保留时间规定值的确定** 根据10批厚朴七物汤特征图谱中9个特征峰的相对保留时间的平均值作为规定值,并结合方法学考察中各变动因素对特征峰相对保留时间的影响确定其规定值的波动范围。计算各特征峰与S峰的相对保留时间。各特征峰相对保留时间应在规定值的±5%之内,10批干膏粉特征峰相对保留时间分别为0.399(峰1),0.538(峰2),0.711(峰3),0.912(峰4),1.000(峰S),1.609(峰6),1.721(峰7),1.990(峰8),2.097(峰9)。

**2.6.3 不同批次厚朴七物汤特征图谱比较** 将10批厚朴七物汤的HPLC特征图谱AIA数据导入《中

药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2012年版),形成共有模式图,见图4。并计算各样品特征图谱与生成的对照图谱的相似度,结果见表2。

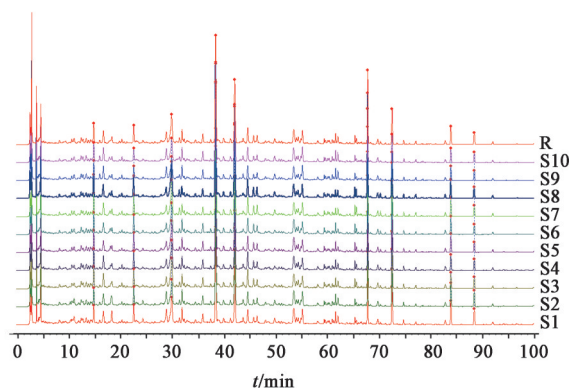


图4 厚朴七物汤干膏粉HPLC特征谱共有模式  
Fig. 4 Characteristic chromatograms of different batches of Houpo Qiutang

表2 厚朴七物汤干膏粉特征图谱相似度

Table 2 Similarity analysis results of different batches of Houpo Qiutang

No.	R	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
R	1.000	0.995	0.995	0.999	0.999	0.998	0.998	0.996	0.996	0.997	0.996
S1	0.995	1.000	1.000	0.994	0.994	0.993	0.991	0.984	0.985	0.994	0.994
S2	0.995	1.000	1.000	0.994	0.994	0.993	0.991	0.984	0.985	0.994	0.994
S3	0.999	0.994	0.994	1.000	1.000	1.000	0.999	0.993	0.993	0.994	0.994
S4	0.999	0.994	0.994	1.000	1.000	1.000	0.999	0.992	0.993	0.994	0.994
S5	0.998	0.993	0.993	1.000	1.000	1.000	1.000	0.992	0.992	0.992	0.992
S6	0.998	0.991	0.991	0.999	0.999	1.000	1.000	0.993	0.993	0.990	0.989
S7	0.996	0.984	0.984	0.993	0.992	0.992	0.993	1.000	1.000	0.990	0.990
S8	0.996	0.985	0.985	0.993	0.993	0.992	0.993	1.000	1.000	0.991	0.991
S9	0.997	0.994	0.994	0.994	0.994	0.992	0.990	0.990	0.991	1.000	1.000
S10	0.996	0.994	0.994	0.994	0.994	0.992	0.989	0.990	0.991	1.000	1.000

利用UPLC-Q-TOF-MS对厚朴七物汤物质基准的特征图谱中各特征峰进行结构推断,应用MassHunter软件,结合化合物保留时间、二级裂解碎片信息以及参考文献[15-16]进行综合分析,共鉴定出9个化合物。9个化合物的相关信息见表3。

### 3 讨论

供试品溶液制备方法考察,通过不同提取溶媒的比较,利用50%甲醇和甲醇提取的特征图谱的色谱峰信息较无水乙醇丰富,考虑到操作的便利,确定以甲醇作为提取溶媒。采用甲醇作为提取溶媒,通过不同提取方式的比较,3种提取方式所获得的

### 2.7 UPLC-Q-TOF-MS 确认特征峰化学成分

**2.7.1 质谱条件** 质谱检测分别在正、负离子模式下进行,干燥气温度350℃,干燥气流速设定为10 L·min<sup>-1</sup>,雾化气压力241.3 kPa,鞘气温度350℃,鞘气流速12 L·min<sup>-1</sup>毛细管电压4 000 V(正离子模式)和3 500 V(负离子模式)。一级质谱选用MS1模式,质量扫描范围m/z 100~1 500。二级质谱选用Auto-MS/MS模式,碰撞电压10, 20, 40 V。

**2.7.2 色谱条件** 采用Waters ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub>色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.7 μm),柱温30℃,流速0.4 mL·min<sup>-1</sup>;流动相乙腈(A)-0.05%甲酸水溶液(B),梯度洗脱(0~7.5 min, 10%~18%A; 7.5~12 min, 18%~27%A; 12~18.5 min, 27%~65%A; 18.5~23 min, 65%~68%A);检测波长250 nm,进样量2 μL。

特征图谱的色谱峰信息差异不大,考虑到操作的便利,确定采用超声作为提取方式。同时对提取时间进行了比较,不同提取时间所获得的特征图谱的色谱峰信息差异不大,为保证厚朴七物汤物质基准中化学成分提取充分,确定提取时间为30 min。

采用HPLC建立了厚朴七物汤的特征图谱,并对特征图谱中的峰进行了归属,图谱反映了处方中厚朴、桂枝、枳实、大黄、甘草5味药的药效物质的情况,但大枣、生姜2味药未能体现在该特征图谱中,据文献报道,大枣发挥调和与补益作用的主要物质为多糖类,其在紫外检测器上没有响应,而生姜中主要含有挥发油及极性较小的化学成分,基于厚朴

表3 厚朴七物汤特征峰Q-TOF指认

Table 3 Q-TOF identification of Houpo Qiwtang characteristic peak

峰位	化合物	MS		分子式	MS/MS	来源
		正离子( $\delta$ )	负离子( $\delta$ )			
1	原花青素 B <sub>4</sub> <sup>[15]</sup>	579.149 5[M+H] <sup>+</sup>	577.135 3[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	579.151 2[M+H] <sup>+</sup> , 427.103 3[M+H-C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> , 291.068 3	桂枝, 大黄 [M+H-C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> ] <sup>+</sup>
2	magnololide A <sup>[16]</sup>	647.196 0[M+Na] <sup>+</sup>	623.199 6[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> O <sub>15</sub>	647.194 5[M+Na] <sup>+</sup> , 501.136 5[M+Na-Rha] <sup>+</sup> , 321.096 5	厚朴 [C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>10</sub> ] <sup>+</sup> , 163.039 9[C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub> ] <sup>+</sup>
3	甘草苷	419.133 0[M+H] <sup>+</sup>	417.119 6[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	419.133 7 [M+H] <sup>+</sup> , 257.080 0[M+H-Glc] <sup>+</sup>	甘草
4	柚皮苷	581.188 1[M+H] <sup>+</sup>	79.172 5[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub>	-	枳实
5	新橙皮苷	633.179 2[M+Na] <sup>+</sup> , 611.197 8[M+H] <sup>+</sup>	609.183 3[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>15</sub>	633.182 4[M+Na] <sup>+</sup> , 487.121 0[M+Na-Rha] <sup>+</sup> , 331.102 2, 185.044 3	枳实
6	甘草酸	845.393 9[M+Na] <sup>+</sup>	821.397 4[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>16</sub>	845.392 7[M+Na] <sup>+</sup> , 669.361 6[M+Na-Glu A] <sup>+</sup> , 375.054 5	甘草 [C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>12</sub> +Na] <sup>+</sup> , 199.023 3[C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> +Na] <sup>+</sup>
7	大黄酸	285.039 5[M+H] <sup>+</sup>	283.024 9[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	285.075 3 [M+H] <sup>+</sup> , 211.075 2[M-COOH-CO] <sup>-</sup>	大黄
8	和厚朴酚	-	265.123 4[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	265.043 6[M-H] <sup>-</sup> , 223.035 1[M-H-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> ] <sup>-</sup>	厚朴
9	厚朴酚	-	265.123 1[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	265.123 3[M-H] <sup>-</sup> , 247.112 4[M-H-H <sub>2</sub> O] <sup>-</sup>	厚朴

七物汤物质基准水煎煮的制备方法,其所含挥发油在汤液中含量甚小,故在特征图谱中没有响应的特征峰。物质基准特征峰对照品确认率为77.78%,各特征峰均可清晰追溯到药材、饮片,峰归属明确。

制备10批不同批次厚朴七物汤物质基准,其中各个药味均收集2个产地以上,具有一定的产地代表性,每个药味收集10批,能够反映不同批次物质基准的质量;不同批次饮片制备的10批物质基准特征图谱相似度在0.989~1.000,表明厚朴七物汤组方各饮片不同批次的特征图谱相似度差异不大,另外,不同批次饮片制备10批厚朴七物汤水提物的特征图谱中,各特征峰相对保留时间RSD均<2%,反映出不同批次饮片组方经水提取后质量基本一致。

中药特征图谱应与药理作用具有一定的相关性<sup>[17]</sup>,而本方法在厚朴七物汤物质基准特征图谱的设计时就充分的考虑了处方的功效及各味药在处方中的作用,对相关功效与药理作用进行了关联。在对特征峰进行归属时,利用单味汤药对厚朴七物汤物质基准的特征图谱进行峰位归属,与厚朴七物汤物质基准特征图谱目标物质的选择设计相符。

在厚朴七物汤物质基准的特征图谱整体方案设计中一直围绕着目标物质进行,供试品溶液制备方法是对目标物质极性的情况有针对性的进行了考察,利用对照品对特征峰进行了指认,结合了对照品指认情况、各特征峰的峰形和峰高等参数及厚朴七物汤主要功效(行气、泻热、导滞)在药味的体现情况,确定了以新橙皮苷作为参照物。本方法在

其特征图谱的基础上通过对特征峰的选取对重点成分进行把控,建立了厚朴七物汤物质基准的特征图谱,不仅体现其全部功效化学成分的情况还对重点功效进行了重点把控。

中药经典名方物质基准是中药经典名方复方制剂的参照标准,在国家对于“中药经典名方复方制剂开发”减免药效及临床试验的政策下,制定出能够反映出中药经典名方物质基准功效的特征图谱,是对临床疗效的保证,同时对后续制剂与物质基准的一致性和稳定性提供了保障。

[参考文献]

[1] 张启荣,丁立,赵训明,等. 厚朴对兔离体胃肠平滑肌运动的影响[J]. 陕西医学杂志, 2007, 36(6): 656-659.

[2] 卓越,王建农,邹本良,等. 厚朴水溶性成分分离[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 39-41.

[3] 李立. 肺气虚证与氧化-抗氧化失衡的相关性实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2010.

[4] 保志娟,杨雪琼,邹永明,等. 厚朴酚与和厚朴酚清除DPHH的作用[J]. 云南大学学报:自然科学版, 2005, 27(1): 60-63.

[5] 李娟,王智民,高慧敏. 炮制对生姜及其不同炮制品中挥发性成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 77-81.

[6] 黄爱华,迟玉广,曾元儿,等. 枳实黄酮对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(6): 612-615.

[7] BARRECA D, BELLOCCO E, CARISTIET C, et al.

- Distribution of C-and O-glycosyl flavonoids, (3-hydroxy-3-methylglutaryl) glycosylflavanones and furocoumarins in *Citrus aurantium* L. juice [J]. Food Chem, 2011, 124: 576-582.
- [8] 周建明. 甘草调和诸药的配伍机制及保肝作用研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2010.
- [9] 田莉, 曾斌芳, 燕雪花. 甘草在消化系统和免疫系统的药理作用及临床应用 [J]. 新疆中医药, 2009, 27 (4): 91-93.
- [10] 张庆, 雷林生, 孙莉莎, 等. 大枣多糖体外对小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 1999 (3): 22-24.
- [11] 刘艳, 章军, 杨林勇, 等. 经典名方物质基准研制策略及关键问题分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26 (1): 1-9.
- [12] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知 [EB/OL]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>, 2018-04-13/2018-04-16.
- [13] 邓中甲. 方剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 79-80.
- [14] 丘光明, 邱隆, 杨平. 中国科学技术史度量衡卷 [M]. 北京: 科学出版社, 2001: 236.
- [15] 董红娇, 陈晓虎, 曾锐. UPLC-Q-Exactive 四级杆-静电场轨道阱高分辨质谱联用快速分析民族药小大黄的化学成分 [J]. 中草药, 2016, 47(14): 2428-2435.
- [16] 赵慧, 严颖, 邹立思, 等. 基于 UFLC-Triple TOF-MS/MS 技术分析厚朴化学成分 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(20): 1824-1831.
- [17] 姜秋凤. 中药指纹图谱 [J]. 青海医药杂志, 2005, 35 (9): 57-58.

[责任编辑 顾雪竹]