

# 经典名方芍药甘草汤的物质基准量值传递分析

唐晓章<sup>1,2</sup>, 林美斯<sup>3</sup>, 周菲<sup>1,2</sup>, 王琳<sup>1</sup>, 李圆圆<sup>2</sup>, 唐建军<sup>2</sup>, 林大胜<sup>1,2\*</sup>, 高星<sup>2\*</sup>

(1. 成都中医药大学药学院, 西南特色中药资源重点实验室, 成都 611137;

2. 成都泰合健康科技股份有限公司, 成都 611731;

3. 成都中医药大学附属医院针灸学校, 成都 610097)

**[摘要]** 目的:建立同时适用于芍药甘草汤药材、饮片与物质基准的 HPLC 指纹图谱检测方法,进行药材-饮片-物质基准制备过程中的物质群量值传递研究,并结合出膏率和有效成分转移率等技术经济指标,评价芍药甘草汤物质基准制备工艺流程的科学性和合理性。方法:依据古代医籍记载的方法制备芍药甘草汤物质基准;采用 HPLC 对 15 批药材、饮片、物质基准进行指纹图谱检测和有效成分含量测定,流动相乙腈-0.05% 磷酸水溶液梯度洗脱,检测波长 237 nm;同时,结合出膏率和有效成分转移率,进行物质基准制备过程中物质群的量值传递相关性分析。结果:建立的 HPLC 指纹图谱检测方法精密度、重复性和稳定性均良好,能同时适用于药材、饮片、物质基准指纹图谱的检测。在物质基准指纹图谱中,以甘草苷为参照峰,确定了共有峰 16 个,其中 6 个色谱峰归属于白芍,11 个色谱峰归属于甘草,指认了 7 个主要色谱峰。15 批药材、饮片及芍药甘草汤物质基准指纹图谱与各自对照指纹图谱的相似度均良好( $\geq 0.90$ );15 批物质基准的平均出膏率 24.81%,芍药苷、甘草苷、甘草酸从饮片到物质基准的平均转移率分别为 79.68%、63.70% 和 51.20%,且均未出现离散数据。结论:采用整体物质群控制的指纹图谱方法、制备工艺过程中物质群量值传递研究思路与技术经济指标评价相结合的模式,建立了科学合理的芍药甘草汤物质基准制备工艺评价方法,可为其他经典名方物质基准的评价研究提供参考。

**[关键词]** 经典名方;芍药甘草汤;物质基准;指纹图谱;量值传递;芍药苷;甘草苷

**[中图分类号]** R22;R28;R9;C37;O657.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)14-0062-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190946

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190116.0925.001.html>

**[网络出版时间]** 2019-01-17 10:43

## Analysis on Quality Transmitting of Substance Benchmarks of Shaoyao Gancaotang

TANG Xiao-zhang<sup>1,2</sup>, LIN Mei-si<sup>3</sup>, ZHOU Fei<sup>1,2</sup>, WANG Lin<sup>1</sup>, LI Yuan-yuan<sup>2</sup>,  
TANG Jian-jun<sup>2</sup>, LIN Da-sheng<sup>1,2\*</sup>, GAO Xing<sup>2\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine (TCM) Resources with  
Southwest Characteristics, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China;

2. Chengdu Taihe Health Technology Group Co. Ltd., Chengdu 611731, China;

3. School of Acupuncture and Moxibustion, Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610097, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish the HPLC fingerprint test method for the medicinal materials, decoction pieces and substance benchmarks of Shaoyao Gancaotang for investigating the quality transmitting of substance group in preparation process of the medicinal materials-decoction pieces-substance benchmarks, then to evaluate the scientificity and rationality of preparation process of substance benchmarks of Shaoyao Gancaotang by combining with yields of dry extract, transfer rates of effective components and other indexes. **Method:** Substance

**[收稿日期]** 20181204(006)

**[基金项目]** 四川省科技计划项目(2018SZ0008)

**[第一作者]** 唐晓章,在读硕士,从事中药新制剂和新剂型研究,E-mail:tangxiaozhang333@163.com

**[通信作者]** \*林大胜,高级工程师,从事中药新制剂和新剂型研究,E-mail:hoistlds@vip.sina.com;

\*高星,高级工程师,从事中药新制剂和新剂型研究,E-mail:291095519@qq.com

benchmarks of Shaoyao Gancaotang was prepared according to the method recorded in ancient medical books, fingerprints of 15 batches of medicinal materials, decoction pieces and substance benchmarks were detected by HPLC, and the contents of effective ingredients were determined. At the same time, the correlation analysis of quality transmitting of substance group during the preparation of substance benchmarks was carried out by combining the yields of dry extract and transfer rates of effective components. **Result:** The established HPLC fingerprint method has good precision, repeatability and stability, it can be used for the simultaneous determination of fingerprint of medicinal materials, decoction pieces and substance benchmarks. In the fingerprint of substance benchmarks, 16 common peaks were determined by taking liquiritin as the reference peak, of which 6 chromatographic peaks belong to *Paoniae Radix Alba* and 11 chromatographic peaks belong to *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, 7 major chromatographic peaks were identified. The similarities of fingerprints of 15 batches of medicinal materials, decoction pieces and substance benchmarks of Shaoyao Gancaotang were good by comparing with their respective reference fingerprints ( $\geq 0.90$ ), the average dry extract rate of 15 batches of substance benchmarks was 24.81%, and no discrete data were found; the average transfer rates of paeoniflorin, liquiritin and glycyrrhizic acid from decoction pieces to substance benchmarks were 79.68%, 63.70% and 51.20%, respectively, and no discrete data were found. **Conclusion:** In this paper, a scientific and reasonable method for evaluating the process of substance benchmarks of Shaoyao Gancaotang is established by means of the fingerprint method controlled by the whole substance group, the research idea of quality transmitting of substance group in the preparation process, and the evaluation of technical and economic indicators. It can be used as a reference for the evaluation and research of material benchmarks in other famous classical formulas.

**[Key words]** famous classical formulas; Shaoyao Gancaotang; substance benchmarks; fingerprint; quality transmitting; paeoniflorin; liquiritin

芍药甘草汤源自于东汉·张仲景《伤寒论·辨太阳病脉证并治》，由白芍与甘草 2 味药材组成<sup>[1]</sup>，具有柔肝舒筋、缓急止痛之功效，主治伤寒伤阴、筋脉失濡、腿脚挛急、心烦、微恶寒、肝脾不和、脘腹疼痛。芍药甘草汤具有丰富的临床应用基础，是国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录（第一批）》所载方剂之一<sup>[2]</sup>。现代研究表明，该复方在神经系统、消化系统、免疫系统等方面都具有很好的治疗作用<sup>[3-5]</sup>。

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标准煎液的申报资料要求（征求意见稿）》中，提出关于药材、饮片与物质基准之间主要物质群量值传递研究的概念<sup>[6]</sup>，为经典名方物质基准量值传递的研究奠定了基础。2018 年 5 月，国家药品监督管理局发布《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》，指出“经典名方物质基准”是以古代医籍中记载的制备方法为依据制备而得的中药药用物质标准，也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<sup>[7]</sup>，该规定为经典名方的开发和利用提供政策支持，有利于促进中医药的现代化发展。随着国家相关政策出台，经典名方研究如雨后春笋，一些指导性建议和研

发思路相继提出<sup>[8-9]</sup>，为经典名方研究开发奠定了良好基础。

目前，关于芍药甘草汤的研究多集中于药材、饮片及汤剂指纹图谱等方面<sup>[10-12]</sup>，为该复方的质量评价提供了一定的参考信息，但关于其药材-饮片-物质基准之间的量值传递研究尚未见文献报道。近年来，量值传递研究与指纹图谱研究相结合的新模式在中药新药领域的应用已有文献报道<sup>[13]</sup>，但并未与制备过程中的技术经济指标评价相结合。物质基准的研究对于经典名方药物的开发至关重要。本实验拟建立同时适合于芍药甘草汤药材、饮片、物质基准的指纹图谱检测方法，进行该方制备工艺过程中主要物质群量值传递研究，并结合制备过程中技术经济指标，以评价芍药甘草汤物质基准制备工艺的科学性与合理性，为经典名方物质基准的研究提供借鉴。

## 1 材料

1260 型高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司，含 ChemStation 色谱工作站），XS205DU 型 1/10 万电子天平（瑞士梅特勒-托利多公司），PCDX-JB-10 型超纯水机（成都品成科技有限公司）。芍药苷、甘草苷对照品（中国食品药品检定研究院，批号分别为 110736-201741，111610-201607，纯度依次为

95.7% ,93.1% ), 异甘草素、甘草素、异甘草苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷、甘草酸对照品 ( 英国 PureChemLand 公司, 批号分别为 PCL-#-1S712, PCL-#-L/746, PCL-#-1S713, PCL-#-P860, PCL-#-P859, PCL-#-Ga293, 纯度依次为 99.85% , 99.04% , 99.42% , 98.59% , 98.77% , 99.27% ), 水为超纯水, 乙腈为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。白芍与甘草

2 味药材购自不同产地, 见表 1, 经四川省药品质量研究所主任药师黎跃成鉴定, 分别为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* 的干燥根和豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* 的干燥根及根茎, 均符合 2015 年版《中国药典》的相关规定; 15 批白芍饮片<sup>[14]</sup>、炒甘草饮片<sup>[14-16]</sup>、芍药甘草汤物质基准样品均为实验室自制。

表 1 芍药甘草汤物质基准的药材来源

Table 1 Sources of substance benchmarks of Shaoyao Gancaotang

编号	物质基准批号	白芍药材		甘草药材	
		批号	产地	批号	产地
S1	YF18072801	YF171101	四川德阳市中江县	YF171101	内蒙古杭锦旗
S2	YF18072802	YF171102		YF171102	
S3	YF18072803	YF171103		YF171103	
S4	YF18072804	YF171104		YF171104	甘肃酒泉地区
S5	YF18072805	YF171105		YF171105	
S6	YF18072806	YF171106		YF171106	
S7	YF18072807	YF171201	安徽亳州市谯城区	YF171201	内蒙古杭锦旗
S8	YF18072808	YF171202		YF171202	
S9	YF18072809	YF171203		YF171203	甘肃酒泉地区
S10	YF180728010	YF171204		YF171204	
S11	YF180728011	YF171205		YF171205	
S12	YF180728012	YF171206	浙江金华市磐安县	YF171206	内蒙古杭锦旗
S13	YF180728013	YF171207		YF171207	
S14	YF180728014	YF171208		YF171208	甘肃酒泉地区
S15	YF180728015	YF171209		YF171209	

## 2 方法与结果

### 2.1 HPLC 指纹图谱检测方法的建立

**2.1.1 物质基准供试品溶液的制备<sup>[17]</sup>** 取白芍饮片、甘草饮片各约 12 g, 加水 600 mL 浸泡 30 min, 加热至沸腾, 转中火, 保持沸腾, 煮至 300 mL, 趁热过滤, 减压浓缩, 冻干, 即得芍药甘草汤物质基准样品。取该样品约 0.2 g, 精密称定, 置于 100 mL 量瓶中, 加 70% 甲醇超声使溶解并定容至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

**2.1.2 药材与饮片供试品溶液的制备** 取白芍、甘草药材及饮片各约 12 g, 分别加水 600 mL, 按 2.1.1 项下方法分别制备白芍、甘草药材及饮片的供试品溶液。

**2.1.3 对照品溶液的制备** 取甘草苷、芍药苷、异甘草素、甘草素、异甘草苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷、甘草酸对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成质量

浓度分别为 38.32, 39.08, 40.02, 41.68, 40.13, 40.50, 39.82, 40.94 mg·L<sup>-1</sup> 的混合对照品溶液。

**2.1.4 色谱条件** Agilent ZORBAX SB-C<sub>18</sub> 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈 (A) - 0.05% 磷酸水溶液 (B) 梯度洗脱 (0 ~ 10 min, 10% ~ 20% A; 10 ~ 18 min, 20% A; 18 ~ 19 min, 20% ~ 23% A; 19 ~ 35 min, 23% ~ 38% A; 35 ~ 40 min, 38% ~ 41% A; 40 ~ 45 min, 41% ~ 45% A; 45 ~ 48 min, 45% ~ 100% A; 48 ~ 50 min, 100% ~ 10% A; 50 ~ 55 min, 10% A), 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温 30 °C, 检测波长 237 nm, 进样量 10 μL。

**2.1.5 精密度** 取物质基准供试品溶液 1 份, 按 2.1.4 项下色谱条件连续进样 6 次, 记录色谱图。以 8 号色谱峰 (甘草苷) 为参照峰, 计算共有峰相对保留时间、相对峰面积的 RSD 均 ≤ 5.0%, 表明仪器精密度良好。

**2.1.6 重复性** 取同批物质基准供试品溶液 6 份,按 2.1.4 项下色谱条件测定,记录色谱图。以 8 号色谱峰(甘草苷)为参照峰,计算共有峰相对保留时间、相对峰面积的 RSD 均  $\leq 5.0\%$ ,表明该方法重复性良好。

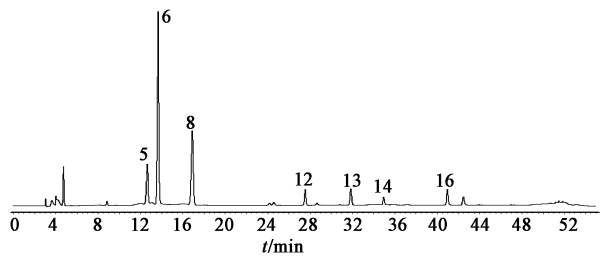
**2.1.7 稳定性** 取 2.1.1 项下方法制备的物质基准供试品溶液 1 份,分别在制备后 0, 4, 8, 12, 24, 48 h 按 2.1.4 项下色谱条件测定,记录色谱图。以 8 号色谱峰(甘草苷)为参照峰,计算共有峰相对保留时间、相对峰面积的 RSD 均  $\leq 5.0\%$ ,表明物质基准供试品溶液在 48 h 内稳定性良好。

**2.1.8 样品测定** 分别精密吸取甘草药材、甘草饮片、白芍药材、白芍饮片及物质基准的供试品溶液适量,按 2.1.4 项下色谱条件测定,记录色谱图至 54 min。

## 2.2 指纹图谱检测及物质群量值传递相关性分析

**2.2.1 指纹图谱的检测及相似度评价** 分别将 15 批甘草药材、甘草饮片、白芍药材、白芍饮片及芍药甘草汤物质基准色谱图数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012 版)软件,设置参照图谱,自动匹配,采用均值法生成指纹图谱与对照指纹图谱,见图 1~3。

在白芍药材与白芍饮片的指纹图谱中,以芍药苷为参比峰;在甘草药材、甘草饮片、物质基准的指纹图谱中,甘草苷色谱峰的保留时间居中、分离度良好、峰面积较大且为甘草的主要活性成分之一,故确定以甘草苷(8 号峰)为参比峰,并分别以芍药苷与甘草苷的相对保留时间(RRT)和相对峰面积(RPA)为基准,标定了共有峰(甘草药材 11 个、甘草饮片 11 个、白芍药材 6 个、白芍饮片 6 个、物质基准 16 个),计算各共有峰的 RRT 和 RPA,见表 2;采用自动匹配模式计算相似度,见表 3。结果发现 15 批甘草药材、白芍药材指纹图谱与二者各自生成的对照指纹图谱的相似度分别为 0.900~0.999, 0.951~0.997,说明产地对药材主要物质群的影响较小;15 批甘草饮片、



5. 芍药内酯苷;6. 芍药苷;8. 甘草苷;12. 异甘草苷;13. 甘草素;14. 苯甲酰芍药苷;16. 甘草酸

图 1 混合对照品的 HPLC

Fig.1 HPLC chromatograms of mixed reference substances

白芍饮片指纹图谱与二者各自生成的对照指纹图谱的相似度分别为 0.919~0.999, 0.980~1.000,说明炮制方法对饮片物质群差异不会造成较大影响。15 批芍药甘草汤物质基准指纹图谱与其生成的对照指纹图谱的相似度处于 0.902~0.993,说明制备工艺稳定,物质群批间差异小。

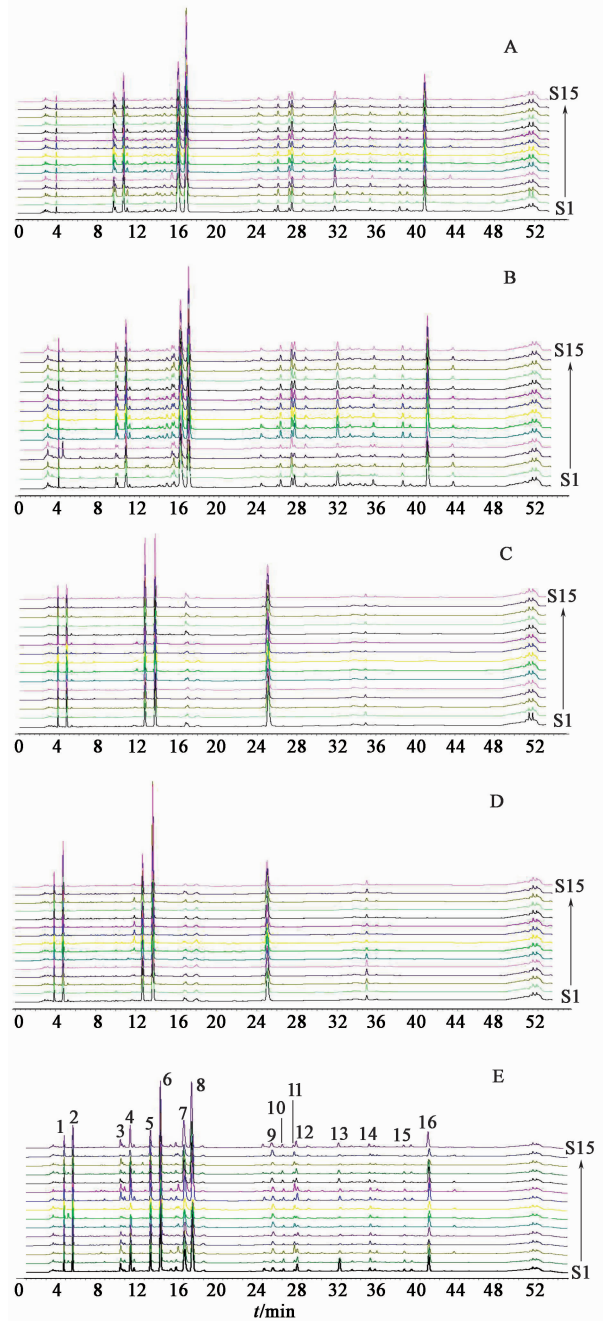


图 2 15 批甘草药材(A),甘草饮片(B),白芍药材(C),白芍饮片(D)与芍药甘草汤物质基准(E)的 HPLC 指纹谱比较

Fig. 2 Comparison on HPLC fingerprints of 15 batches of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma herbs (A), Glycyrrhizae Radix et Rhizoma pieces (B), Paeoniae Radix Alba herbs (C), Paeoniae Radix Alba pieces (D) and substance benchmarks (E)

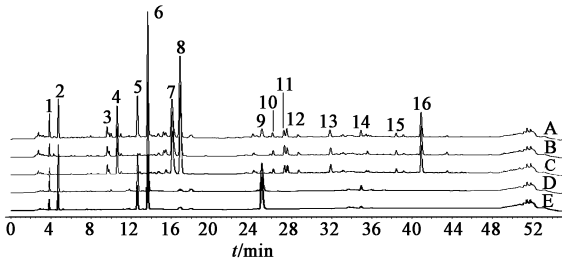


图 3 芍药甘草汤物质基准(A),甘草饮片(B),甘草药材(C),白芍饮片(D)及白芍药材(E)的HPLC对照指纹谱

Fig. 3 Relevance of quality transmitting of components group in substance benchmarks (A), Glycyrrhizae Radix et Rhizoma pieces (B), Glycyrrhizae Radix et Rhizoma herbs (C), Paeoniae Radix Alba pieces (D) and Paeoniae Radix Alba herbs (E)

表 2 芍药甘草汤药材、饮片与物质基准特征峰的相对保留时间和相对峰面积

Table 2 Relative retention times and relative peak areas of characteristic peaks in medicinal materials, decoction pieces and substance benchmarks of Shaoyao Gancaotang

色谱峰 编号	甘草药材		甘草饮片		白芍药材		白芍饮片		物质基准	
	RRT	RPA	RRT	RPA	RRT	RPA	RRT	RPA	RRT	RPA
1	0.228	0.025	0.228	0.055	0.282	0.110	0.282	0.069	0.229	0.114
2	-	-	-	-	0.346	0.264	0.347	0.314	0.281	0.270
3	0.569	0.060	0.569	0.082	-	-	-	-	0.569	0.077
4	0.627	0.224	0.628	0.290	-	-	-	-	0.628	0.260
5	-	-	-	-	0.925	0.578	0.925	0.304	0.749	0.490
6	-	-	-	-	1.000	1.000	1.000	1.000	0.809	0.948
7	0.952	0.545	0.952	0.782	-	-	-	-	0.952	0.613
8	1.000	1.000	1.000	1.000	-	-	-	-	1.000	1.000
9	-	-	-	-	1.832	1.111	1.832	0.442	1.484	0.137
10	1.546	0.038	1.547	0.056	-	-	-	-	1.548	0.049
11	1.612	0.061	1.613	0.113	-	-	-	-	1.614	0.073
12	1.630	0.078	1.630	0.092	-	-	-	-	1.631	0.093
13	1.884	0.089	1.885	0.100	-	-	-	-	1.887	0.085
14	-	-	-	-	2.554	0.035	2.556	0.048	2.070	0.064
15	2.270	0.033	2.272	0.051	-	-	-	-	2.277	0.038
16	2.418	0.282	2.420	0.401	-	-	-	-	2.425	0.302

值传递进行相关性分析,见图 2,3。结果表明白芍药材主要物质群(6 个共有色谱峰)和甘草药材主要物质群(11 个共有色谱峰)均完整地传递到饮片,且各药材与其饮片的对照指纹图谱相似度分别为 0.960 和 0.990,说明炮制方法未造成药材主要物质群丢失。芍药甘草汤物质基准共有特征峰 16 个,其中 6 个色谱峰来自于白芍,占白芍饮片总峰面积约 95%,占物质基准总峰面积约 42.48%;其中 11 个色谱峰来自于甘草,占甘草饮片总峰面积约 95%,

2.2.2 指纹图谱共有峰的归属 对芍药甘草汤物质基准中各共有峰进行药材归属分析,见图 3。物质基准中的 2,5,6,9,14 号色谱峰归属于白芍药材及饮片;3,4,7,8,10,11,12,13,15,16 号色谱峰归属于甘草药材及饮片,并对 7 个色谱峰进行了指认,5,6,8,12~14,16 号色谱峰分别为芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷、异甘草苷、甘草素、苯甲酰芍药苷、甘草酸,主要药效物质群的指认率 43.75%。说明芍药甘草汤物质基准的物质群均可清晰地追溯到药材,色谱峰归属明确,且指认率较高。

2.2.3 物质群量值传递的相关性分析 对芍药甘草汤药材、饮片与物质基准制备过程中物质群的量

占物质基准总峰面积约 48.53%;说明芍药甘草汤物质基准制备工艺未造成饮片主要物质群丢失。提示芍药甘草汤物质基准主要药效物质群从药材-饮片-物质基准能逐级完整传递,几乎无损失,且归属关系清晰。

### 2.3 出膏率及有效成分转移率的考察

2.3.1 出膏率 按 2.1.1 项下制备芍药甘草汤物质基准样品,测定 15 批物质基准样品的出膏率,计算公式为出膏率 =  $m/M \times 100\%$ ,式中  $m$  表示物质

表 3 芍药甘草汤药材、饮片、物质基准与各自对照指纹图谱的相似度

Table 3 Similarities of medicinal materials, decoction pieces and substance benchmarks of Shaoyao Gancaotang by comparing with their respective reference fingerprints

编号	相似度				
	甘草药材	甘草饮片	白芍药材	白芍饮片	物质基准
S1	0.991	0.996	0.988	0.990	0.959
S2	0.989	0.994	0.971	0.997	0.987
S3	0.969	0.919	0.995	0.980	0.934
S4	0.988	0.929	0.997	0.998	0.983
S5	0.907	0.974	0.997	0.996	0.936
S6	0.942	0.927	0.997	0.990	0.993
S7	0.900	0.988	0.984	0.996	0.932
S8	0.994	0.993	0.981	0.992	0.906
S9	0.998	0.993	0.980	0.993	0.954
S10	0.999	0.997	0.961	0.994	0.908
S11	0.991	0.997	0.996	0.999	0.981
S12	0.999	0.999	0.951	0.996	0.984
S13	0.999	0.998	0.953	0.999	0.902
S14	0.999	0.996	0.972	0.999	0.967
S15	0.995	0.995	0.965	1.000	0.947

基准样品的质量,  $M$  表示饮片投料量, 见表 4。结果表明 15 批物质基准的出膏率平均值 24.81%, RSD 7.4%, 均未出现离散数据(平均值的 70% ~ 130% 以外<sup>[6]</sup>)。

**2.3.2 有效成分转移率** 按 2015 年版《中国药典》(一部) 含量测定<sup>[18]</sup> 与 2.1.4 项下色谱条件分别测定各样品中有效成分含量, 按公式转移率 =  $(w \times m) / (W \times M) \times 100\%$  计算芍药苷、甘草苷及甘草酸的转移率, 式中  $w$  表示物质基准中有效成分的质量分数,  $m$  表示物质基准样品量,  $W$  表示饮片中有有效成分的质量分数,  $M$  表示饮片投料量, 见表 4。结果芍药苷、甘草苷及甘草酸从饮片到物质基准的转移率平均值分别为 79.68%, 63.70%, 51.20%, RSD 分别为 9.1%, 11.1%, 9.9%, 均未出现离散数据(平均值的 70% ~ 130% 以外<sup>[6]</sup>)。说明芍药甘草汤物质基准制备过程的出膏率波动不大, 未出现离散数据; 主要药效物质芍药苷、甘草苷及甘草酸有效成分转移率较高, 且基本稳定, 未出现离散数据。暂定出膏率处于 17.37% ~ 32.25%; 芍药苷、甘草苷及甘草酸的转移率分别处于 55.78% ~ 103.58%, 44.59% ~ 82.81%, 35.84% ~ 66.56%。

### 3 讨论

经典名方物质基准是指以古代医籍中记载的古

代经典名方制备方法为依据制备而得的中药药用物质的标准, 除成型工艺外, 其余制备方法应当与古代医籍记载基本一致, 经典名方制剂的关键质量属性应与经典名方物质基准确定的关键质量属性一致, 其作用近乎于标准物质<sup>[19]</sup>。因此, 经典名方物质基准的研究, 除采用质量源于设计(QbD)的理念外, 应该以古代医籍记载的制备方法为依据, 以主要药效物质群研究为基础, 以药材-饮片-物质基准主要物质群量值传递研究为核心, 以物质基准制备过程的有效成分转移率、出膏率或收率等技术经济指标评价为支撑, 进行系统设计、深入研究、科学评价。

经典名方物质基准的研究是经典名方制剂成功开发的关键环节。基于古代医籍中记载的制备方法, 制备经典名方物质基准时应注意以下几点: ①由于产地、环境气候、采收时间等因素<sup>[20-21]</sup>, 药材的批间质量一致性容易受到影响, 不利于物质基准的质量控制, 因此应选择道地产区或经中药材生产质量管理规范(GAP)认证的生产基地的药材, 确保选取药材的来源和质量稳定; ②质量差异较大的合格饮片, 以传统煎煮工艺制备物质基准时, 容易导致物质基准的一致性差, 为保证经典名方物质基准的均一、稳定, 可参考文献[22]中提出的建议进行处理, 即

表 4 芍药甘草汤物质基准的出膏率及有效成分转移率( $n=3$ )

Table 4 Dry extract rates and transfer rates of effective components of substance benchmarks of Shaoyao Gancaotang ( $n=3$ )

编号	物质基准中质量分数			饮片中质量分数			转移率			出膏率
	芍药苷	甘草苷	甘草酸	芍药苷	甘草苷	甘草酸	芍药苷	甘草苷	甘草酸	
S1	4.62	1.91	2.66	2.9	1.67	2.79	83.48	59.93	49.96	26.20
S2	4.55	2.57	2.52	2.94	2.09	2.31	72.15	57.33	50.86	23.31
S3	5.13	3.20	2.87	2.8	2.37	2.98	92.34	68.05	48.54	25.20
S4	4.64	2.28	3.16	2.99	2.28	2.84	75.82	53.15	54.37	24.43
S5	4.33	3.12	4.09	2.81	2.72	4.49	74.12	55.17	43.81	24.05
S6	3.57	2.32	2.23	2.48	1.76	2.58	80.09	73.34	48.09	27.82
S7	5.06	3.36	3.56	3.02	2.67	3.14	86.39	64.88	58.46	25.78
S8	4.21	3.75	3.12	2.66	2.43	2.91	77.11	75.19	52.24	24.36
S9	4.57	2.72	4.43	2.71	2.05	4.47	78.58	61.83	46.18	23.30
S10	3.74	3.06	3.04	2.99	2.34	3.85	70.27	73.47	44.36	28.09
S11	5.01	2.54	3.28	2.87	1.82	2.91	82.88	66.26	53.52	23.74
S12	5.33	3.17	3.31	2.97	2.34	2.67	91.02	68.71	62.88	25.36
S13	3.88	2.68	3.13	2.53	2.17	2.74	71.19	57.33	53.03	23.21
S14	5.03	2.74	4.62	2.45	1.69	4.01	86.97	63.67	48.80	21.18
S15	3.57	2.53	3.36	2.56	2.31	3.32	72.82	57.19	52.85	26.11

均匀混批,以保障投料饮片的质量均匀性和一致性;  
③经典名方物质基准应采用整体质量控制的思路和方法,保证物质基准制备工艺具备的科学性、合理性。本研究采用整体物质群控制的指纹图谱方法、制备工艺过程中物质群量值传递研究与制备过程中技术经济指标评价相结合的研究模式,整体说明了本实验设计的芍药甘草汤物质基准制备工艺具备较好的科学性与合理性。

芍药甘草汤是由白芍与甘草组成的小复方,但其化学成分复杂。在经典名方的研发过程中,要建立同时适合于药材-饮片-物质基准的指纹图谱检测方法,难度较大。由于白芍与甘草的主要色谱峰(芍药内酯苷、芍药苷、甘草苷等)比较集中,分离度较难。因此,本课题组主要针对检测波长、流动相系统、梯度洗脱程序等色谱条件进行考察和反复研究,最终建立的指纹图谱检测方法不仅能较为全面地反映药材、饮片与物质基准的物质群信息,且指纹图谱基线平稳,主要色谱峰分离较好。该方法的建立为芍药甘草汤药材-饮片-物质基准药效物质群的量值传递研究奠定了坚实的基础。后续将采用该方法对经典名方制剂进行全面系统的工艺与质量控制研究,并结合制备过程中的技术经济指标,深入研究药材-饮片-物质基准-经典名方制剂主要药效物质群的量值传递关系。

[参考文献]

- [1] 朱广伟,张贵君,汪萌,等. 中药芍药甘草汤基原及药效组分和药理作用研究概况[J]. 中华中医药杂志, 2015,30(8):2865-2869.
- [2] 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](http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html), 2018-04-13/2018-09-18.
- [3] 曾永青,李立新,王洋洋. 芍药甘草汤加减小剂量联合氟桂利嗪治疗神经性头痛的临床疗效观察[J]. 世界中医药,2015,10(1):60-62.
- [4] 姚伟光,陈青,江春燕. 芍药甘草汤治疗儿童功能性腹痛的疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报,2015,39(6):470-472.
- [5] 褚桂克. 芍药甘草汤治疗类风湿性关节炎 60 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2012,10(1):72-73.
- [6] 赵丹. 国家食药监总局发布经典名方简化注册审批管理规定征求意见稿[J]. 中医药管理杂志,2017,25(20):190.
- [7] 国家药品监督管理局. 关于发布古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理的规定的公告[EB/OL]. [http://enda. cfd. gov. cn/WS04/CL2050/228247. html](http://enda.cfd.gov.cn/WS04/CL2050/228247.html),2018-05-29/2018-06-01.
- [8] 陈畅,程锦堂,刘安. 经典名方研发策略[J]. 中国中药杂志,2017,42(9):1814-1818.
- [9] 邓哲,刘德文,杜杰,等. 经典名方研发建议的梳理和

- 探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, doi: 10. 13422/ j. cnki. syfx. 20190554.
- [10] 周萃, 杨燕云, 顾颖杰, 等. 甘草饮片及其四种炮制品的 HPLC 指纹图谱研究 [J/OL]. 辽宁中医杂志, [http://kns. cnki. net/kcms/detail/21. 1128. r. 20181120. 1545. 048. html](http://kns.cnki.net/kcms/detail/21. 1128. r. 20181120. 1545. 048. html), 2018-11-27/2018-12-04.
- [11] 张娟, 刘美, 肖炯昌, 等. 白芍不同提取方法及指纹图谱的研究 [J]. 中国现代中药, 2018, doi: 10. 13313/ j. issn. 1673-4890. 20180725005.
- [12] 汪萌, 闫永红, 邹慧琴, 等. 芍药甘草汤功能与药效组分对应性研究 [J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(1): 101-106.
- [13] 余佳丽, 唐晓章, 周菲, 等. 三七药材-三七二醇皂苷指纹图谱及其物质群量值传递分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(7): 18-22.
- [14] 北京药品监督管理局. 北京市中药饮片炮制规范. 上册 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 64, 78.
- [15] 浙江省食品药品监督管理局. 浙江省中药炮制规范 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 23.
- [16] 吴世强, 种月荣, 石勇强. 甘草的多法炮制及历史考证 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(1): 36-36.
- [17] 刘渡舟. 伤寒论校注. 卷二 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 98.
- [18] 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, 2015: 86-87, 105.
- [19] 杨立伟, 王海南, 耿莲, 等. 基于标准汤剂的中药整体质量控制模式探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 1-6.
- [20] 李越峰, 边甜甜, 司昕雷, 等. 不同采收期对甘草中甘草苷、甘草酸及甘草多糖含量的影响 [J]. 中兽医医药杂志, 2016, 35(5): 47-50.
- [21] 周义峰, 汤兴利, 杭悦宇, 等. 产地及生长年限对白芍根中芍药苷含量的影响 [J]. 江苏农业科学, 2007(1): 149-150, 183.
- [22] 王智民, 刘菊妍, 刘晓谦, 等. 谈经典名方的化学、生产和质量控制研发和监管 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(10): 1819-1824.

[责任编辑 刘德文]