

· 中药工业 ·

中药配方颗粒与传统饮片制备四物膏的质量对比研究[△]

曹亚兰, 罗艳萍*, 罗锦杰

广东一方制药有限公司, 广东 佛山 528244

[摘要] 目的: 对比研究评价中药配方颗粒与传统饮片制备四物膏的质量等效性, 探索中药配方颗粒制作四物膏的可行性。方法: 采用感官评价、薄层色谱法(TLC)、高效液相色谱法(HPLC)、红外光谱法(IR)等, 以感官和阿魏酸、芍药苷、毛蕊花糖苷等含量为评价指标, 对不同原料制备的四物膏进行定性定量分析。结果: 2种四物膏产品在外观、化学成分、含量方面无明显差异。结论: 中药配方颗粒与传统饮片制备四物膏的质量没有明显差别, 为中药配方颗粒制备膏滋提供了实验依据。

[关键词] 四物膏; 中药配方颗粒; 质量对比

[中图分类号] R283; R944.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)01-0103-05

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20190330002

Comparative Study on Quality of Siwu Paste Made by Formula Granules and Pieces

CAO Ya-lan, LUO Yan-ping*, LUO Jing-jie

Guangdong Yifang Pharmaceutical Co., Ltd., Foshan 528244, China

[Abstract] **Objective:** The quality equivalence between traditional Chinese medicine granule and traditional Chinese decoction pieces was studied and evaluated, and the feasibility of traditional Chinese medicine granule was explored. **Methods:** Sensory evaluation, thin layer chromatography (TLC), high performance liquid chromatography (HPLC), infrared spectroscopy (IR) and other methods were used. Sensory and ferulic acid, paeoniflorin, mullein glucoside and other contents were used as evaluation indexes to conduct qualitative and quantitative analysis of Siwu paste prepared with different materials. **Results:** There was no significant difference in appearance, chemical composition and content between the two kinds of Siwu paste products. **Conclusion:** There was no significant difference in the quality between traditional Chinese medicine granule and traditional Chinese medicine prepared Siwu paste, which provided experimental basis for preparing Siwu paste.

[Keywords] Siwu paste; Chinese medicine granule; quality comparison

膏方也叫膏滋, 是中医重要的治疗手段之一^[1], 传统的膏滋一般是由中药饮片经过浸、煎、榨、化、滤、熬、收七道工序^[2], 耗时 24 h 以上制备而成, 具有占地大、设备多、高耗能、废渣废水排放、周期长等缺点。随着科技的发展和人们生活习惯的改变, 传统膏滋的制作已不能满足现代人们快捷简便的需求, 需要探索新的膏滋制作原料及工艺。以中药配方颗粒为原料代替饮片制备膏方, 仅需熬制、收膏两道工序, 具有占地小、设备少、耗能低、零废渣、周期短等优点, 满足了方便快捷的需求。

中药配方颗粒无法完全取代中药饮片^[4-5], 但中药配方颗粒与传统汤剂的药理作用相等, 甚至强于传统汤剂^[6-7]。陈志伟等^[8]比较了四物汤配方颗粒与传统汤剂四物汤对骨髓抑制小鼠造血功能的影响, 发现配方颗粒组比传统汤剂组在红细胞、血红蛋白、血小板以及红系、巨核系等项差异有统计学意义, 认为四物汤配方颗粒组有更显著的补血作用。李媛等^[9]观察了四物汤传统饮片汤剂与配方颗粒对血虚小鼠外周血细胞的影响, 发现两者差异无统计学意义, 四物汤配方颗粒汤剂与传统饮片汤剂均具有明

[△] **[基金项目]** 广东省中药配方颗粒企业重点实验室项目(2018B030323004); “广东特支计划” 科技创业领军人才项目(2017TY04R197)

* **[通信作者]** 罗艳萍, 副研究员, 研究方向: 中药新药、保健食品、功能食品及中药护肤品的开发; Tel: (0757)85609410, E-mail: luoyp@e-fong.com

显的补血作用, 2 种剂型效果基本相当。

传统汤剂与配方颗粒工艺的本质区别在于传统汤剂并没有干燥和制粒工序, 因此用配方颗粒制作膏方与传统饮片膏方存在工艺上的差异, 这种差异可能会引起药效的差异。本研究以四物膏为例, 通过感官评价、薄层色谱法(TLC)、高效液相色谱法(HPLC)、红外光谱法(IR)等方法比较不同原料制作四物膏的质量, 探索中药配方颗粒与传统饮片制作四物膏质量的一致性, 为中药配方颗粒代替饮片制作膏剂提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1200 高效液相色谱仪; 色谱柱: Agilent ZORBAX SB-C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 超声波处理器(昆山市超声仪器有限公司); 薄层点样仪(瑞士卡玛公司); Spectrum100 红外光谱仪(铂金埃尔默); 紫外灯检测器(瑞士卡玛公司); ME-203 型电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); 电热套(海宁市新华医疗器械厂); 旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂); 膏方机(深圳奇润医药智能科技有限公司)。

1.2 试药

芍药苷对照品(批号: 110736-201842)、阿魏酸对照品(批号: 110773-201614)、毛蕊花糖苷对照品(批号: 111530-201713)均购自中国食品药品检定研究院; 硅胶 G 薄层板(青岛海洋化工厂); 甲醇、乙腈为色谱纯; 水为超纯水; 其余试剂为分析纯。

熟地黄、当归、川芎、白芍饮片经广东一方制药有限公司魏梅主任中药师鉴定为正品, 均符合《中华人民共和国药典》2015 年版一部^[10]项下规定。

当归配方颗粒、熟地配方颗粒、川芎配方颗粒、白芍配方颗粒均由广东一方制药有限公司提供。

2 方法与结果

2.1 四物膏样品制备

2.1.1 传统饮片制备四物膏 参照《中医养生保健技术操作规范(Ⅱ)膏方》传统工艺制备。按四物汤处方量取饮片, 加适量水冷浸 12 h, 加水至超过药面 10 cm, 煎煮 3 次, 第一次 1 h, 第二、三次各 1.5 h, 滤过, 合并滤液, 再将药渣充分压榨, 压榨出的药汁并入上述滤液, 置于中转容器放置冷库沉淀 12 h, 用 350 目筛滤过, 滤液浓缩至含水量约为 20% 时, 收膏, 分装, 即得。

2.1.2 中药配方颗粒制备四物膏 按四物汤处方比例, 将当归配方颗粒、熟地配方颗粒、川芎配方颗粒、白芍配方颗粒置膏方机中, 加水加热使溶解, 浓缩至含水量约为 20% 时, 收膏, 分装, 即得(传统饮片四物膏所用中药饮片均为生产配方颗粒的同一批饮片)。

2.2 感官评价

取传统饮片四物膏与中药配方颗粒四物膏样品各 20 g, 分别置白色瓷盘中, 观察性状外观, 并鼻闻口尝气味和滋味。结果见图 1, 中药配方颗粒四物膏相对于传统饮片四物膏, 苦、辛味略微减弱, 并有回甘味, 更易被患者接受, 在颜色、光泽度、稠度、细腻、组织状态等方面两者均一致, 即色黑如漆, 光亮如镜的浓稠膏状, 口感细腻, 味苦、微辛。

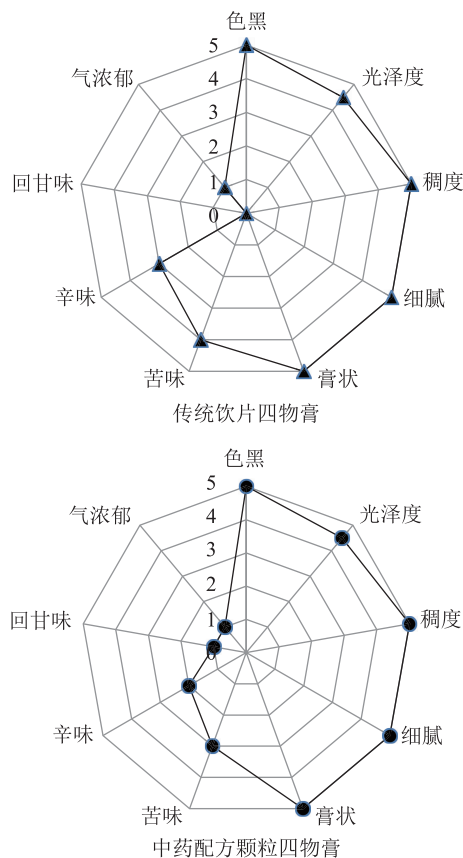
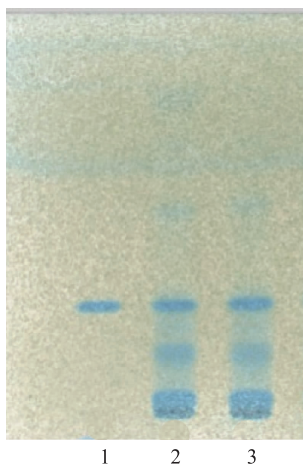


图 1 2 种不同工艺制备的四物膏感官评价雷达对比图

2.3 薄层色谱鉴别

2.3.1 当归薄层色谱鉴别 取传统饮片四物膏与中药配方颗粒四物膏样品各 10 g, 分别加 20 mL 水饱和正丁醇振摇提取, 分取正丁醇液, 蒸干, 残渣加甲醇 2 mL 使溶解, 作为供试品溶液。另取阿魏酸对

照品适量,加甲醇制成每1 mL含0.24 mg的溶液,作为对照品溶液。吸取上述3种溶液各5 μ L,分别点于同一硅胶G薄层板上,以甲苯-乙酸乙酯-甲酸(4:1:0.1)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以2%三氯化铁和2%铁氰化钾(1:1)的混合液,供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同的蓝色斑点,见图2。



注: 1. 阿魏酸对照品; 2. 传统饮片四物膏;
3. 中药配方颗粒四物膏。

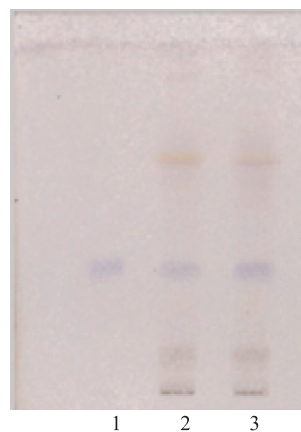
图2 2种不同工艺制备的四物膏中
阿魏酸的薄层色谱图

2.3.2 白芍薄层色谱鉴别 取2.3.1项下供试品溶液。另取芍药苷对照品适量,加甲醇制成每1 mL含0.48 mg的溶液,作为对照品溶液。吸取上述3种溶液各5 μ L,分别点于同一硅胶G薄层板上,以三氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇-甲酸(40:5:10:0.2)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以5%香草醛硫酸溶液,在105 $^{\circ}$ C加热至斑点显色清晰。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同的蓝紫色斑点,见图3。

2.3.3 熟地黄薄层色谱鉴别 取2.3.1项下供试品溶液。另取毛蕊花糖苷对照品适量,加甲醇制成每1 mL含0.27 mg的溶液。吸取上述3种溶液各5 μ L,分别点于同一硅胶G薄层板上,以乙酸乙酯-甲醇-甲酸-水(18:2:1.5:1)为展开剂,展开,取出,晾干,置紫外光灯254 nm下检视。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点,见图4。

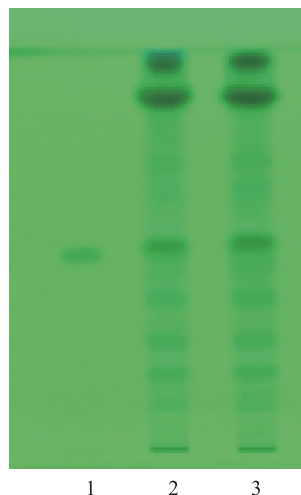
2.4 红外光谱分析

取适量传统饮片四物膏与中药配方颗粒四物膏样品置真空冷冻干燥机中冻干,分别取1~2 mg样品与200 mg溴化钾碎晶置研钵中,研磨均匀,转移



注: 1. 芍药苷对照品; 2. 传统饮片四物膏;
3. 中药配方颗粒四物膏。

图3 2种不同工艺制备的四物膏中
芍药苷的薄层色谱图



注: 1. 毛蕊花糖苷对照品; 2. 传统饮片四物膏;
3. 中药配方颗粒四物膏。

图4 2种不同工艺制备的四物膏的
毛蕊花糖苷薄层色谱图

至模具中。将模具放到压片机上将样品压成薄片,将薄片置红外光谱仪上,采集红外光谱图^[11]。传统饮片四物膏和中药配方颗粒四物膏红外光谱图的 r 为0.989 9,见图5。

2.5 含量测定

2.5.1 对照品溶液的制备 取芍药苷对照品适量,精密称定,加甲醇制成每1 mL含0.1 mg的溶液,作为芍药苷对照品溶液。另取阿魏酸对照品适量,精密称定,加甲醇制成每1 mL含20 μ g的溶液,作为阿魏酸对照品溶液。

2.5.2 供试品溶液的制备 分别取传统饮片四物膏与中药配方颗粒四物膏样品各1 g,精密称定,置

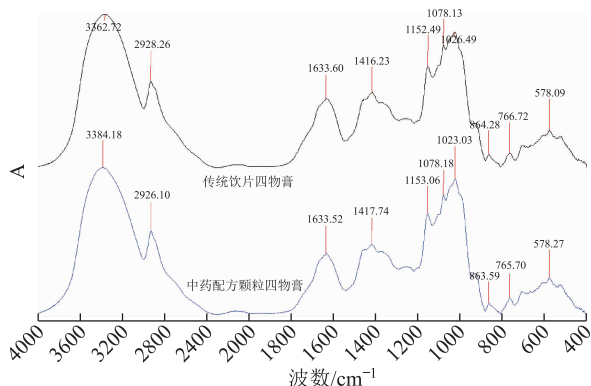
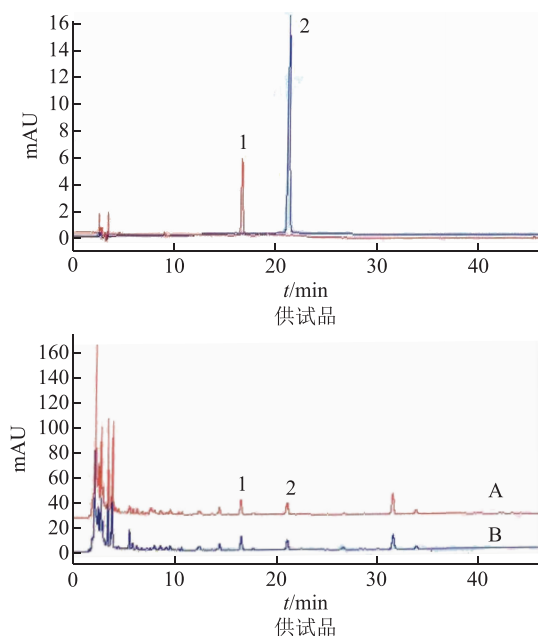


图5 2种不同工艺制备的四物膏红外光谱对比图

25 mL量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.5.3 色谱条件 色谱柱: Agilent ZORBAX SB-C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈(A)-0.1%醋酸溶液(B), 梯度洗脱(0~30 min, 10%~25% A; 30~50 min, 25%~45% A); 检测波长: 254 nm; 柱温: 30℃, 流速: 1.0 mL·min⁻¹, 进样量: 10 μL^[12]。此条件下, 芍药苷、阿魏酸峰与其他杂质峰实现基线分离, 见图6。



注: A. 传统饮片膏方; B. 中药配方颗粒膏方; 1. 芍药苷; 2. 阿魏酸。

图6 2种不同工艺制备的四物膏的HPLC图

2.5.4 含量测定结果 分别精密吸取对照品和供试品溶液各10 μL, 交叉进样, 依法测定, 以峰面积外标法计算样品中芍药苷、阿魏酸的含量, 结果见表1。传统饮片四物膏与配方颗粒四物膏的芍药苷

含量与阿魏酸含量均无统计学差异。

表1 2种不同工艺制备的四物膏中芍药苷和阿魏酸含量测定结果($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

产品	芍药苷质量分数	阿魏酸质量分数
		mg·g ⁻¹
传统饮片四物膏	8.31 ± 0.51 ^a	0.66 ± 0.05 ^b
中药配方颗粒四物膏	8.83 ± 0.42 ^a	0.64 ± 0.04 ^b

注: 同列不同小写字母表示 $P < 0.05$ 。

3 讨论

感官对比实验结果表明, 中药配方颗粒四物膏相对于传统饮片四物膏, 苦、辛味略微减弱, 并有回甘味, 更易被患者接受, 在颜色、光泽度、稠度、细腻、组织状态方面均一致, 即色黑如漆、光亮如镜的浓稠膏状, 口感细腻, 味苦、微辛、回甘。

薄层色谱鉴别实验结果显示, 2种工艺的四物膏样品均可以检出芍药苷、阿魏酸及毛蕊花糖苷3个特征性成分, 供试品薄层色谱图中, 除了有与对照品色谱相应的位置上显相同颜色的斑点外, 其他位置的斑点数量和大小也基本相同。含量测定结果显示, 2种工艺的四物膏样品的高效液相色谱图中的各个峰位置及大小相似度非常高, 芍药苷和阿魏酸含量基本相同。红外吸收光谱图结果显示, 2种工艺的四物膏样品的图谱特征吸收基本相同, r 为0.989 9, 说明两者的物质基础是一致的。陈志伟等^[8]实验研究结果显示, 四物汤配方颗粒组有更显著的补血作用, 其机理可能与药物的质量有关, 因为该实验采用的中药饮片与中药配方颗粒的原料并不是同一批次, 饮片批次间质量的不一致可能会影响药效的不一致。李媛等^[9]实验结果为四物汤配方颗粒汤剂与传统饮片汤剂补血效果基本相当, 因为该实验2种剂型的化学成分基本一致, 所以药效结果基本一致。

中药配方颗粒是按照药品颗粒剂标准在GMP车间生产, 产品不会出现生虫、跑油、发霉等现象, 质量比中药饮片更稳定、更易于贮存。用中药配方颗粒制备膏方具有省时省力、方便卫生等特点。

4 结论

文献资料显示, 中药配方颗粒与传统饮片汤剂的化学成分和药效基本一致^[7,9,13], 上述结果表明, 用中药配方颗粒制备四物膏与传统饮片制备四物膏的质量基本一致, 说明用中药配方颗粒制备膏滋工

艺可行,值得推广和应用。随着配方颗粒四物膏的应用,笔者将在后续的研究中进行相关的药理药效学研究。

参考文献

- [1] 王俊,洪欣,章文雯,等. 中药膏方质量控制研究及对策[J]. 中国社区医师,2018,34(32):11,13.
- [2] 王国军. 浅谈中药膏方制备工艺与质量评价[J]. 浙江中医药大学学报,2019,43(3):266-269.
- [3] 马玉玲,蒋力生,叶明花,等. 四物汤临床应用文献小考[J]. 江西中医药,2018,49(5):77-80.
- [4] 王青晓,王翀,刘瑞新,等. 黄连传统汤剂与配方颗粒汤剂成分差异分析[J]. 中国新药杂志,2016,25(12):1378-1384.
- [5] 戴启文,张鸿程,胡娟,等. 浅谈中药配方颗粒剂与汤剂的比较研究[J]. 中国民族民间医药杂志,2011,20(10):18-19.
- [6] 李媛,黄义,雷鹏,等. 四物汤传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂对血虚小鼠外周血细胞影响的比较[J]. 中国新药杂志,2009,18(20):1979-1982.
- [7] 甘海宁,陈玉兴,孙冬梅. 中药配方颗粒与传统中药汤剂药效等效性的研究进展[J]. 今日药学,2017,27(6):425-429.
- [8] 陈志伟,祝彼得,许惠玉,等. 四物汤配方颗粒与四物汤对骨髓抑制小鼠造血损伤恢复作用的比较研究[J]. 现代预防医学,2007,34(16):3058-3059.
- [9] 李媛,黄义,雷鹏,等. 四物汤传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂对血虚小鼠外周血细胞影响的比较[J]. 中国新药杂志,2009,18(20):1979-1982.
- [10] 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,2015:787.
- [11] 文吉昌,王加凤. 红外光谱在分析制样技术中的应用研究[J]. 安徽农业科学,2014,42(29):10063-10065.
- [12] 官永河,杜兰哲,霍文杰,等. 四物汤配方颗粒的质量标准研究[J]. 北方药学,2016,13(2):1-3.
- [13] 李媛,鲁定国,雷艳青,等. 四物汤传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂中阿魏酸、芍药苷含量比较[J]. 中药材,2008,31(1):125-128.

(收稿日期: 2019-03-30 编辑: 王笑辉)

(上接第84页)

- [7] CHEN D L,ZHANG P,LIN L,et al. Protective effects of ba-jijiasu in a rat model of A β 25-35-induced neurotoxicity[J]. J Ethnopharmacol,2014,154(1):206-217.
- [8] YANG Z,YI Y,GAO C,et al. Isolation of inulin-type oligosaccharides from Chinese traditional medicine: Morinda officinalis How and their characterization using ESI-MS/MS[J]. J Sep Sci,2010,33.
- [9] WANPEN S,TANABOON S. Influence of harvest time and storage temperature on characteristics of inulin from Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) tubers[J]. Postharvest Biology & Technology,2014,37(1):93-100.
- [10] ISHIGUERO Y,ONODERA S,BENKEBLIA N,et al. Variation of total FOS,total IOS,inulin and their related-metabolizing enzymes in burdock roots (*Arctium lappa* L.) stored under different temperatures[J]. Postharvest Biol Tec,2010,56(3):232-238.
- [11] 别晓敏. 果聚糖合成酶基因在烟草和小麦中功能分析[D]. 北京:中国农业科学院,2011.

(收稿日期: 2019-03-18 编辑: 戴玮)