

基于化学表征评价的泽泻汤传统汤剂与中药配方颗粒汤剂的差异性研究[△]

李旨君^{1,2,3*}, 刘海彬^{1,2,3}, 张艳^{1,2,3}, 吕依妍^{1,2,3}, 冷怡林¹, 郭媛媛⁴, 李佳怡⁵, 曹俊岭^{1,2,3,5#} (1. 北京中医药大学东直门医院洛阳医院药学部, 河南 洛阳 471000; 2. 河南省传统制剂开发与质量控制工程研究中心, 河南 洛阳 471003; 3. 洛阳市中药制剂重点实验室, 河南 洛阳 471003; 4. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488; 5. 北京中医药大学东直门医院药学部, 北京 100700)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)04-0394-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.04.003



摘要 目的: 基于化学表征评价, 探讨泽泻汤传统汤剂与中药配方颗粒汤剂的差异性, 为临床合理使用中药配方颗粒汤剂提供参考。方法: 以出膏率、指标性成分含量、特征图谱相似度和共有峰峰面积总和等化学表征为考察指标, 分析泽泻汤传统汤剂与中药配方颗粒汤剂的药学差异性。结果: 在出膏率方面, 泽泻汤传统汤剂与中药配方颗粒汤剂出膏率的比值为 0.77~0.84; 在指标性成分含量方面, 中药配方颗粒汤剂中白术内酯Ⅲ和 23-乙酰泽泻醇 C 的含量低于传统汤剂, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 而白术内酯Ⅱ和 23-乙酰泽泻醇 B 的含量与传统汤剂比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 比较指标性成分的总含量均值, 传统汤剂与中药配方颗粒汤剂的比值为 0.76。在特征图谱相似度方面, 传统汤剂与中药配方颗粒汤剂生成的对照图谱相似度 $> 90%$; 在共有峰峰面积方面, 不同厂家的中药配方颗粒汤剂成分差异显著, 传统汤剂与中药配方颗粒汤剂共有峰总面积均值的比值为 0.69。结论: 特征图谱相似度表明, 泽泻汤中药配方颗粒汤剂与传统汤剂存在一致性; 出膏率、指标性成分含量和共有峰峰面积总和结果表明, 传统汤剂的煎煮效果仅相当于中药配方颗粒汤剂的 69%~84%。建议在服用中药配方颗粒汤剂时, 适当减少服用剂量。

关键词 泽泻汤; 化学表征; 出膏率; 指标性成分; 特征图谱; 配方颗粒

Differences Between Traditional Zexie Decoction and Traditional Chinese Medicine Formula Granules Decoction Based on Chemical Characterization Evaluation[△]

LI Zhijun^{1,2,3}, LIU Haibin^{1,2,3}, ZHANG Yan^{1,2,3}, LYU Yiyan^{1,2,3}, LENG Yilin¹, GUO Yuanyuan⁴, LI Jiayi⁵, CAO Junling^{1,2,3,5} (1. Dept. of Pharmacy, Luoyang Branch of Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Henan Luoyang 471000, China; 2. Henan Engineering Research Center for Traditional Preparation Development and Quality Control, Henan Luoyang 471003, China; 3. Luoyang Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Preparation, Henan Luoyang 471003, China; 4. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China; 5. Dept. of Pharmacy, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** Based on chemical characterization evaluation, to probe into the differences between traditional Zexie decoction and traditional Chinese medicine formula granules decoction, so as to provide references for rational application of traditional Chinese medicine formula granules decoction in clinic. **METHODS:** Chemical characterizations such as extract yield rate, content of indicative components, similarity of specific chromatogram and total area of common peaks were used as inspection indicators to analyze the pharmacological differences between traditional Zexie decoction and traditional Chinese medicine formula granules decoction. **RESULTS:** In terms of the extract yield rate, the ratio of extract yield rate between traditional Zexie decoction and traditional Chinese medicine formula granules decoction was 0.77 to 0.84, in terms of the content of indicative components, the contents of atractylenolide III and alisol C 23-acetate in traditional Chinese medicine formula granules decoction were lower than those in traditional Zexie decoction, with statistically significant differences ($P < 0.05$), while the differences in

[△] 基金项目: 河南省中医药科学研究重大专项课题 (No. 2023ZYD14); 曹俊岭全国老药工传承工作室建设项目 (No. 国中医药人教函〔2024〕255 号); 河南省临床中药学中医药重点学科建设项目 (No. 豫卫中医药科教〔2024〕1 号)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 中药质量控制及新制剂研发。E-mail: panaxlee@sina.com

通信作者: 主任药师, 博士, 教授。研究方向: 药理学及医院药学。E-mail: caojunling72@163.com

atractylenolide II and alisol B 23-acetate between traditional Chinese medicine formula granules decoction and traditional Zexie decoction were not statistically significant ($P>0.05$). In terms of the mean value of total content of indicative components, the ratio between traditional decoction and traditional Chinese medicine formula granules decoction was 0.76. In terms of the similarity of specific chromatogram, the similarity between the control spectra generated by traditional decoction and traditional Chinese medicine formula granules decoction was $>90\%$. In terms of the areas of common peaks, there was statistically significant difference in the components of traditional Chinese medicine formula granules decoction from different manufacturers, the ratio of the mean value of the total area of common peaks between traditional decoction and traditional Chinese medicine formula granules decoction was 0.69.

CONCLUSIONS: The similarity of specific chromatogram indicates that there is consistency between traditional Chinese medicine formula granules decoction and traditional decoction of Zexie decoction. Results of extract yield rate, content of indicative components and total area of common peaks indicates that the decoction effect of traditional decoction is only 69% to 84% of traditional Chinese medicine formula granules decoction. It is suggested that the dosage should be appropriately reduced when taking traditional Chinese medicine formula granules decoction.

KEYWORDS Zexie decoction; Chemical characterization; Extract yield rate; Indicative components; Specific chromatogram; Formulated granules

中药传统汤剂是中医临床应用的主要剂型,具有组方灵活、可随病程和证候加减的特点,是我国应用最早、最广泛、起效迅速的剂型^[1-3]。但是由于传统汤剂煎煮麻烦、不易贮存、不便携带,限制了汤剂的发展和利用。中药配方颗粒运用现代制剂新技术,在标准汤剂基础上采用工业化生产,疗效稳定,既有相对统一的检验标准,又克服了汤剂不方便调剂、携带、储藏、服用和储运的缺点^[4-5]。自2021年4月29日第一批中药配方颗粒国家标准颁布以来,迄今共颁布了7批,共316个国家标准。但由于配方颗粒为单方且生产工艺与传统汤剂存在明显的差异性,可能使其有效成分含量发生了变化,所以其临床使用剂量势必发生变化^[6-9]。如何科学合理制定两者之间的当量关系一直是业界关注的焦点话题,却始终未能有行之有效的解决方案。

泽泻汤始载于东汉医家张仲景所著《金匱要略》,泽泻和白术以5:2的比例入药,是用于痰饮病证的经典名方,已被纳入《古代经典名方目录(第一批)》,具有利水除饮、健脾制水的功效^[10]。中药配方颗粒国家标准颁布之前,课题组研究了泽泻汤传统汤剂与配方颗粒的相关研究^[11]。新标准出台后,本研究基于“科研结合临床、科研结合实际”的原则,以出膏率、指标性成分含量、特征图谱相似度和共有峰峰面积总和等化学表征为考察指标对泽泻汤进行研究,通过探索泽泻汤传统汤剂与中药配方颗粒汤剂的药效学关系,促进临床合理用药,也为国家制定相关政策及指南共识提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器

ACQUITY UPLC H-Class PLUS 超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);FA1004N 型电子分析天平(上海民桥精密科学仪器有限公司);DHG-9123A 型电热鼓风干燥箱(上海精宏试验设备有限公司);SK3200H 型超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司);LC-RE-52A 型旋转蒸发器,HH-4 型数显恒温水浴锅(上海力辰邦西仪器科技有限公司);C22-WT2218 型美的电磁炉(广东美的生活电器制造有限公司);列孔型电热恒温水浴锅(天津市华北实验仪器有限公司);WTC6002 电子天

平(杭州万特衡器有限公司)。

1.2 药品与试剂

中药饮片均购自北京中医药大学东直门医院洛阳医院,饮片生产厂家分别为安国市普天和中药饮片有限公司(白术批号为 230604、231110,产地为安徽;泽泻批号为 230704、231106,产地为四川)、振兴百草(北京)药业有限责任公司(白术批号为 23091701、23011002,产地为浙江;泽泻批号为 23031801、22082601,产地为福建)、安徽/河南修之合药业有限公司(白术批号为 230301,产地为安徽;泽泻批号为 230501,产地为四川),经北京中医药大学东直门医院洛阳医院刘安龙主任药师鉴定为泽泻科植物泽泻 *Alisma plantago-aquatica* Linn. 的干燥块茎和菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的干燥根茎。配方颗粒分别为 A 厂家(泽泻批号为 2310196101、白术批号为 2310055101)、B 厂家(泽泻批号为 2107002W、白术批号为 2212013C)、C 厂家(泽泻批号为 24030068、白术批号为 23080058)、D 厂家(泽泻批号为 23016381、白术批号为 23014911)和 E 厂家(泽泻批号为 A1119572、白术批号为 A3110122)。为保障与临床疗效的一致性,本研究所使用的中药饮片与中药配方颗粒均购买于医疗机构;为了反映患者用药的真实性,本研究并未对药品的批次进行一致性要求。

白术内酯 II(批号为 111976-201501,纯度为 99.9%)、白术内酯 III(批号为 111978-202302,纯度为 100%)、23-乙酰泽泻醇 B(批号为 111846-202307,纯度为 99.4%)、23-乙酰泽泻醇 C(批号为 112062-202203,纯度为 99.1%)购自中国食品药品检定研究院;甲醇、乙腈、磷酸(色谱纯,北京迪科马科技有限公司);其余试剂均为分析纯;试验用水为娃哈哈饮用纯净水。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

2.1.1 泽泻汤传统汤剂的制备:采用电磁炉为火源、不锈钢锅为煎煮器具,以《医疗机构中药煎药室管理规范》和《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》为依据,参照《中国科学技术史·度量衡卷》^[12],明确东汉时期的 1 两折合为 13.8 g,泽泻 5 两,白术 2 两,换算后取泽泻 69 g、白术 27.6 g,一煎加

水 1 500 mL,浸泡 30 min,武火煮沸后,文火煎煮 30 min,趁热 120 目双层滤布过滤,二煎加水 1 000 mL,武火煮沸后,文火煎煮 30 min,趁热 120 目双层滤布过滤,合并滤液,浓缩滤液,纯化水定容至 250 mL,备用。

2.1.2 单煎样品的制备:分别称取泽泻和白术 100 g,按照“2.1.1”项下条件煎煮定容,备用。

2.1.3 泽泻汤中药配方颗粒汤剂的制备:精密称定泽泻配方颗粒 1.725 g 和白术配方颗粒 2.123 g,置于 25 mL 容量瓶中,加热水($\geq 80\text{ }^{\circ}\text{C}$)溶解,放冷,纯化水定容,备用。

2.2 供试液样品的制备

取“2.1.1”“2.1.2”“2.1.3”项下样品溶液,精密吸取各 5 mL,分别置于 10 mL 容量瓶中,加乙腈至刻度,混匀,0.22 μm 微孔滤膜滤过,即得。泽泻汤传统汤剂标记为 TD1—

表 1 泽泻汤传统汤剂出膏率结果及转移率

样品	白术出膏率/(\bar{x}\pm s, %)	泽泻出膏率/(\bar{x}\pm s, %)	理论出膏率/%	泽泻汤合煎出膏率/(\bar{x}\pm s, %)	转移率/%
TD1	43.70±1.43	15.35±0.50	23.45	22.26±0.12	94.92
TD2	45.19±0.98	14.79±0.40	23.48	24.14±0.56	102.81
TD3	48.15±3.27	12.75±0.07	22.86	23.23±0.78	101.62
TD4	41.36±0.93	13.98±0.32	21.80	23.32±0.94	106.97
TD5	44.42±0.32	13.67±0.01	22.46	22.48±0.22	100.09
均值(\bar{x}\pm s)	44.56±2.46	14.11±1.01	22.81±0.71	23.09±0.75	101.28±4.38

2.4.2 单煎与合煎物质转移率研究:通过单煎与合煎的出膏率、转移率来研究单煎与合煎的煎煮效果。根据单煎出膏率折算理论出膏率,泽泻汤传统汤剂合煎比单煎理论出膏率均有所升高,5 批传统汤剂的转移率在 94.92%~106.97%,均值为 101.28%,合煎除 TD1 的出膏率与理论出膏率比较的差异有统计学意义($P<0.05$)外,其余均无统计学意义($P>0.05$),表明单煎与合煎不存在显著差异性。从出膏率的这一表征来看,单煎与合煎的煎煮效果一致。

2.4.3 传统汤剂与中药配方颗粒汤剂出膏率比较:通过传统汤剂出膏率与中药配方颗粒汤剂出膏率的比值来评价二者的煎煮效果,比值越高,说明传统汤剂煎煮效果越接近中药配方颗粒汤剂。根据白术配方颗粒国家标准出膏率为 40%~74%,泽泻配方颗粒国家标准出膏率为 13%~22%,折算泽泻汤中药配方颗粒汤剂理论出膏率范围为 20.71%~36.86%,均值为 28.79%,计算传统汤剂与中药配方颗粒汤剂理论出膏率比值,见表 2。单从出膏率这一表征,传统汤剂只有国家标准中药配方颗粒汤剂煎煮效果的 77%~84%。

表 2 泽泻汤传统汤剂与中药配方颗粒汤剂样品出膏率数据

样品	传统汤剂出膏率/(\bar{x}\pm s, %)	国家标准中药配方颗粒汤剂出膏率/(\bar{x}\pm s, %)	传统汤剂/中药配方颗粒汤剂出膏率的比值
TD1	22.26±0.12	28.79±2.69	0.77
TD2	24.14±0.56		0.84
TD3	23.23±0.78		0.81
TD4	23.32±0.94		0.81
TD5	22.48±0.22		0.78

2.5 指标性成分含量评价

2.5.1 色谱条件:ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(2.1 mm×50 mm,1.7 μm);流动相 A 为乙腈,流动相 B 为 0.1%磷酸水溶液,梯度洗脱(0~1 min,5%→10% A;1~4 min,10%→55% A;4~8 min,55%→64% A;8~10 min,64%→90% A;10~15 min,90%→5% A;15~16 min,5% A);检测波长为 208 nm;进样量为

TD5、泽泻汤中药配方颗粒汤剂标记为 MGCM1—MGCM5。

2.3 对照品溶液的制备

分别称量白术内酯 II、白术内酯 III、23-乙酰泽泻醇 B 和 23-乙酰泽泻醇 C 对照品,加甲醇配制成含有白术内酯 II 49.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、白术内酯 III 40.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、23-乙酰泽泻醇 B 360.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、23-乙酰泽泻醇 C 282.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合对照品溶液。

2.4 出膏率评价

2.4.1 出膏率:精密量取“2.1.1”“2.1.2”项下样品 25 mL,分别置于已干燥恒重的蒸发皿中,水浴蒸干后,105 $^{\circ}\text{C}$ 烘干 3 h,置干燥器中冷却 30 min,迅速精密称重,根据公式计算[出膏率=10×(烘干重量-恒重蒸发皿重量)/单剂处方量×100%;理论出膏率=∑单味药出膏率×(单味药生药量/全方生药量)×100%]^[13],结果见表 1。

8 μL ;流速为 0.2 mL/min;柱温为 35 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.5.2 专属性考察:取“2.2”项下制备的白术单煎液、泽泻单煎液和泽泻汤合煎液样品及混合对照品按“2.5.1”色谱条件进样,结果见图 1,表明方法专属性较好。

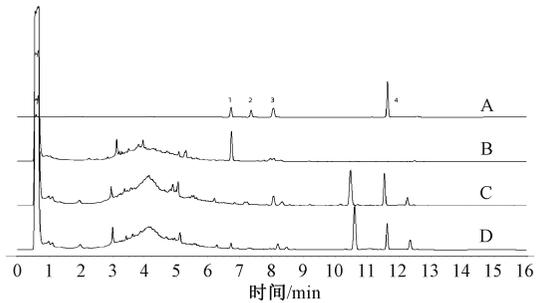


图 1 208 nm 传统汤剂样品的超高效液相(UPLC)色谱图
A. 混合对照品溶液(1 为白术内酯 III,2 为 23-乙酰泽泻醇 C,3 为白术内酯 II,4 为 23-乙酰泽泻醇 B);B. 白术单煎液;
C. 泽泻单煎液;D. 泽泻汤合煎液。

图 1 208 nm 传统汤剂样品的超高效液相(UPLC)色谱图

2.5.3 精密密度试验:精密吸取同一份泽泻汤供试品溶液,按“2.5.1”项下色谱条件,连续进样 6 次,根据保留时间先后记录 4 种指标性成分的峰面积,计算出 RSD 依次为 0.26%、1.10%、0.63%及 2.31%,均<3%,表明仪器精密密度良好。

2.5.4 重复性试验:取同一批供试品,平行制备泽泻汤供试品溶液 6 份,按“2.5.1”项下色谱条件依次进样,根据保留时间先后记录 4 种指标性成分的峰面积,计算出 RSD 依次为 1.18%、1.40%、2.49%及 0.80%,均<3%,表明方法重复性好。

2.5.5 稳定性试验:取室温(25 $^{\circ}\text{C}$)下放置的泽泻汤供试品溶液,按“2.5.1”项下色谱条件,分别在 0、2、4、6、8、12 和 24 h 进样,根据保留时间先后记录 4 种指标性成分的峰面积,计算出 RSD 依次为 1.18%、2.14%、1.15%及 3.16%,均<5%,表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.5.6 线性关系试验:分别精密量取混合对照品溶液 0.5、1.0、1.5、2.0 和 4.0 mL,用乙腈定容于 10 mL 容量瓶中,按照“2.5.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图和峰面积,以质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),分别绘制标准曲线,回归方程结果见表 3。

表 3 泽泻汤指标性成分线性关系考察结果

项目	线性方程	r	范围/($\mu\text{g/mL}$)
白术内酯Ⅲ	$Y=1.1\times 10^5 X-3.61\times 10^5$	0.999 5	2.04~16.32
23-乙酰泽泻醇 C	$Y=1.19\times 10^4 X-2.53\times 10^5$	0.998 4	14.10~112.80
白术内酯Ⅱ	$Y=1.05\times 10^5 X-3.92\times 10^5$	0.999 4	2.48~19.84
23-乙酰泽泻醇 B	$Y=3.09\times 10^4 X-6.31\times 10^5$	0.999 2	18.00~144.00

2.5.7 加样回收率:精密量取已知含量泽泻汤 6 份,分别加入适量的对照品,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.5.1”项下色谱条件进样测定,并计算回收率。根据保留时间先后记录 4 种指标性成分的平均加样回收率依次为 100.66%、98.17%、99.51% 及 98.91%,RSD 依次为 1.45%、2.42%、1.25% 及 1.79%,表明该方法的准确度良好。

2.5.8 指标性含量测定:取“2.2”项下所有供试品样品,按“2.5.1”项下色谱条件进样测定,计算样品中白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅱ、23-乙酰泽泻醇 B 和 23-乙酰泽泻醇 C 成分含量,结果见表 4。

表 4 泽泻汤传统汤剂与中药配方颗粒汤剂中各指标性成分的含量(mg/g)

样品	特征	白术内酯Ⅱ	白术内酯Ⅲ	23-乙酰泽泻醇 B	23-乙酰泽泻醇 C
TD1	单煎	0.021	0.036	0.321	0.178
	合煎	0.022	0.036	0.229	0.183
TD2	单煎	0.012	0.040	0.290	0.172
	合煎	0.022	0.042	0.297	0.199
TD3	单煎	0.017	0.054	0.154	0.139
	合煎	0.024	0.052	0.171	0.171
TD4	单煎	0.017	0.065	0.167	0.151
	合煎	0.026	0.070	0.177	0.172
TD5	单煎	0.015	0.073	0.310	0.089
	合煎	0.019	0.074	0.591	0.146
MGCM1		0.024	0.026	0.139	0.078
MGCM2		0.024	0.029	0.188	0.148
MGCM3		0.024	0.047	0.772	0.144
MGCM4		0.024	0.026	0.691	0.146
MGCM5		0.023	0.023	0.895	0.114

2.5.9 单煎与合煎研究:根据表 4 数据用合煎/单煎计算指标性成分比值,见表 5。TD1 和 TD3 中白术内酯Ⅲ含量较对应单煎略有降低,但差异无统计学意义($P>0.05$),说明合煎与单煎白术内酯Ⅲ含量没有显著差异,合煎没有明显变化。除 TD1 中 23-乙酰泽泻醇 B 含量有所下降外,其余成分含量均升高。传统汤剂合煎使白术内酯Ⅱ含量增加 0.42 倍,23-乙酰泽泻醇 B 含量增加 0.16 倍,23-乙酰泽泻醇 C 含量增加 0.24 倍,白术内酯Ⅲ含量基本上没有变化。

表 5 合煎/单煎指标性成分比值表

样品	白术内酯Ⅱ	白术内酯Ⅲ	23-乙酰泽泻醇 B	23-乙酰泽泻醇 C
TD1	1.05	1.00	0.71	1.03
TD2	1.83	1.05	1.02	1.16
TD3	1.41	0.96	1.11	1.23
TD4	1.53	1.08	1.06	1.14
TD5	1.27	1.01	1.91	1.64
$\bar{x}\pm s$	1.42 \pm 0.29	1.02 \pm 0.04	1.16 \pm 0.44	1.24 \pm 0.24

2.5.10 传统汤剂与中药配方颗粒汤剂药学比较分析:计算泽泻汤传统汤剂与中药配方颗粒汤剂中各指标性成分含量均值,

并利用 SPSS Statistics 26 软件进行统计学分析,用非参数检验是否呈正态分布,用独立样本 t 检验,比较传统汤剂与中药配方颗粒汤剂各指标性成分含量均值。结果显示,泽泻汤中药配方颗粒汤剂中白术内酯Ⅲ和 23-乙酰泽泻醇 C 含量小于传统汤剂,差异均有统计学意义($P<0.05$);泽泻汤中药配方颗粒汤剂中白术内酯Ⅱ和 23-乙酰泽泻醇 B 含量与传统汤剂相比,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 6 泽泻汤传统汤剂与中药配方颗粒汤剂样品指标性成分含量比较($\bar{x}\pm s$,mg/g)

样品	白术内酯Ⅱ	白术内酯Ⅲ	23-乙酰泽泻醇 B	23-乙酰泽泻醇 C
TD	0.023 \pm 0.003	0.055 \pm 0.017	0.293 \pm 0.174	0.174 \pm 0.019
MGCM	0.024 \pm 0.000	0.030 \pm 0.010*	0.537 \pm 0.349	0.126 \pm 0.030*

注:与传统汤剂比较,* $P<0.05$ 。

2.5.11 传统汤剂与中药配方颗粒汤剂指标性成分总含量比较:对 4 个指标性成分总含量进行比较,结果见表 7。

表 7 泽泻汤传统汤剂与中药配方颗粒汤剂样品指标性成分总含量比较

样品	批次 1	批次 2	批次 3	批次 4	批次 5	均值
传统汤剂/(mg/g)	0.470	0.560	0.418	0.445	0.830	0.545
中药配方颗粒汤剂/(mg/g)	0.267	0.389	0.987	0.887	1.055	0.717
C 传统汤剂均值/C 中药配方颗粒汤剂	2.04	1.40	0.55	0.61	0.52	0.76

由于中药汤剂中化学成分复杂,其发挥作用不是单一成分,因此在评价传统汤剂与中药配方颗粒汤剂时应充分考虑各个有效成分。以传统汤剂的指标性成分总含量均值 0.545 mg/g 与各厂家中药配方颗粒汤剂总含量均值的比值为指标,对各厂家中药配方颗粒汤剂进行评估,MGCM1—MGCM5 的比值分别为 2.04、1.40、0.55、0.61、0.52。配方颗粒厂家 A、厂家 B 含量均低于传统汤剂含量,其余 3 家则远高于传统汤剂含量。同时,考虑到医疗机构购进的配方颗粒存在多个生产厂家的可能性,建议根据不同厂家调整配方颗粒使用量。根据表 7 中传统汤剂的指标性成分总含量均值 0.545 mg/g 与各厂家中药配方颗粒汤剂总含量均值 0.717 mg/g 的比值为 0.76,从整体的指标性成分评估,泽泻汤传统汤剂的有效成分仅为中药配方颗粒汤剂的 76%。

2.6 特征图谱评价

2.6.1 色谱条件:ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(2.1 mm \times 100.0 mm,1.7 μm);流动相 A 为乙腈,流动相 B 为 0.1%磷酸水溶液,梯度洗脱(0~1 min,5% \rightarrow 25% A;1~4 min,25% \rightarrow 58% A;4~14 min,58% \rightarrow 95% A;14~15 min,95% \rightarrow 5% A;15~16 min,5% A);流速为 0.45 mL/min;柱温为 35 $^{\circ}\text{C}$;全波长扫描(190~400 nm);进样量为 8 μL 。

2.6.2 精密度试验:同“2.5.3”项方法,按“2.6.1”项下色谱条件进样,以 23-乙酰泽泻醇 B 为参照,计算得到其他共有峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD 分别为 0.05%~0.60% 和 0.82%~2.52%,表明仪器的精密度良好。

2.6.3 重复性试验:同“2.5.4”项方法,按“2.6.1”项下色谱条件依次进样,以 23-乙酰泽泻醇 B 为参照,计算得到其他共有峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD 分别为 0.01%~0.91% 和 0.23%~2.32%,表明仪器的重复性良好。

2.6.4 稳定性试验:同“2.5.5”项方法,按“2.6.1”项下色谱条件进样,以 23-乙酰泽泻醇 B 为参照,计算得到其他共有峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD 分为 0.03%~0.92% 和

0.55%~2.31%,表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.6.5 特征图谱的建立:取“2.2”项下所有供试品样品,按“2.6.1”项下的色谱条件进样测定,记录特征峰色谱图。泽泻汤共标定了13个共有峰并使用对照品进行指认,结果显示,泽泻汤包含11个共有色谱峰,分别为1,3(23-乙酰泽泻醇C)、6、7、8、9、10(23-乙酰泽泻醇B)、11、12、13号峰,白术包含3个色谱峰,分别为2(白术内酯Ⅲ)、4、5(白术内酯Ⅱ),见图2。

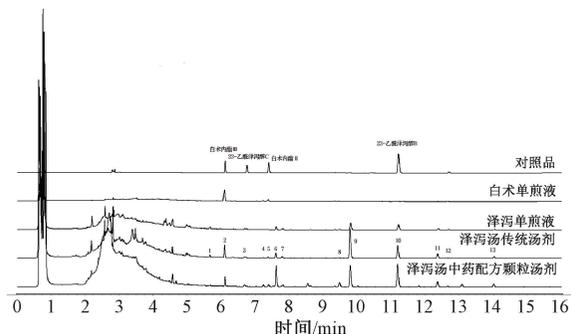


图2 泽泻汤 UPLC 色谱峰归属

2.6.6 特征图谱相似度评价:取“2.6.5”项下10组样品色谱图,导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》2012版进行分析^[14]。TD1—TD5和MGCM1—MGCM5与生成的特征图谱的相似度在90.1%~98.7%,能反映泽泻汤的指纹特征,见图3。

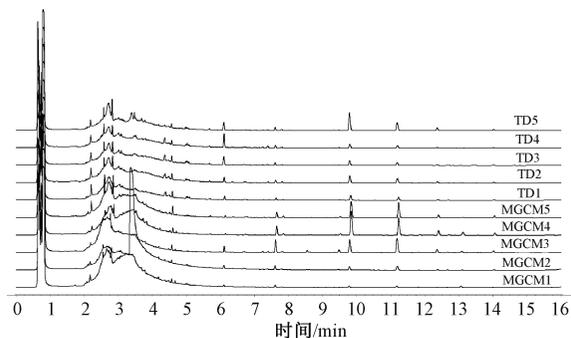


图3 泽泻汤传统汤剂及中药配方颗粒汤剂样品的 UPLC 特征图谱

2.6.7 共有峰总峰面积对比:将5批传统汤剂色谱图中所有共有峰总峰面积的均值定为1,采用归一化法求得其他供试品共有峰总峰面积的相对值^[15],对MGCM1—MGCM5共有峰面积进行对比,归一化比值均值分别为3.34、1.57、0.61、0.60及0.47,说明不同厂家的泽泻汤配方颗粒汤剂的差异性显著。

同时,考虑到医疗机构购进的配方颗粒存在多个生产厂家的可能性,患者服用的配方颗粒可能来自不同生产厂家,因此,还采用传统汤剂的共有峰总面积的平均值与各厂家中药配方颗粒汤剂平均值的比值来评估传统汤剂与中药配方颗粒汤剂的整体关系,计算出比值为0.69,即从整体的化学成分方面评估,泽泻汤传统汤剂指标性成分仅为中药配方颗粒汤剂的69%。

3 讨论

特征图谱技术能全面反映中药饮片和制剂内在的化学特征,具有整体性和模糊性特点,适用于评价中药配方颗粒汤剂的质量^[16]。本研究选用5批泽泻汤传统汤剂和5批中药配方

颗粒汤剂进行相似度评价,10批样品生成的对照图谱的相似度均>90%,表明中药配方颗粒汤剂与传统汤剂成分高度一致。从成分组成上看,中药配方颗粒汤剂可以替代泽泻汤传统汤剂。

为表示泽泻汤传统汤剂与中药配方颗粒汤剂整体成分的差异化,本研究采用共有峰面积归一化法进行整体分析,发现5批研究用中药配方颗粒汤剂分为两部分,其中MGCM1和MGCM2建议增加剂量,而MGCM3、MGCM4、MGCM5建议降低服用量。通过对整体共有峰均值的研究发现,泽泻汤传统汤剂仅为中药配方颗粒汤剂的0.69。因此,建议医师在临床使用中药配方颗粒汤剂时应酌情减少用量。

本研究对单煎与合煎的化学成分含量的变化进行了比较,发现合煎溶液的含量会高于单煎溶液。其主要原因可能是在合煎的过程中,药物之间发生了相互作用,促进了药物的溶出,增加了有效化学成分的含量^[5,17-21]。因此,合煎的效果会优于单煎的效果。

本研究还对传统汤剂和中药配方颗粒汤剂的含量进行了研究。(1)通过对单味配方颗粒含量的研究发现,5家配方颗粒的白术内酯Ⅱ、白术内酯Ⅲ含量差异较小,而不同厂家的23-乙酰泽泻醇B和23-乙酰泽泻醇C含量差异较大,最高可相差4倍。此结果与单煎的一致,可能与厂家选用的药材质量差异有关^[22]。说明不同厂家的泽泻药材质量对泽泻配方颗粒的质量影响较大。(2)通过对传统汤剂和中药配方颗粒汤剂含量的研究发现,中药配方颗粒汤剂中白术内酯Ⅱ和23-乙酰泽泻醇B的含量高于传统汤剂,而白术内酯Ⅲ和23-乙酰泽泻醇C则相反,但从总含量的对比上看,泽泻汤传统汤剂总指标成分仅为中药配方颗粒汤剂的76%。因此,患者在服用泽泻汤配方颗粒汤剂时可以适当降低服用量。

综上所述,面积归一化分析和含量差异化分析结果显示,泽泻汤传统汤剂的药效仅为中药配方颗粒汤剂的0.69~0.84,因此在临床使用上可以适当减少中药配方颗粒汤剂的使用量。但是,本研究仅从化学表征层面对泽泻汤传统汤剂与中药配方颗粒汤剂的差异性进行评价,而中药所含成分相对复杂,其发挥作用通常不是单一成分,对机体的影响也不是单一靶点^[23],更不是整方所有成分的机械组合,只有能够进入体内,达到作用靶点,引起机体整体变化的化学成分,才可能是潜在药效成分。因此,本研究后续会在此基础上结合药理学研究和临床试验对泽泻汤传统汤剂与中药配方颗粒汤剂的一致性进行评价,从而使临床应用中药配方颗粒汤剂更加科学合理。

参考文献

- [1] 刘克敬. 浅谈传统中药汤剂与中药配方颗粒[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(11): 106-107.
- [2] 刘瑞新, 施钧瀚, 张璐, 等. 中药汤剂改革和中药配方颗粒研究的新思路[J]. 中医学报, 2014, 29(2): 239-241.
- [3] 陈士林, 刘昌孝, 张铁军, 等. 基于中药质量标志物和传统用法的中药饮片标准汤剂传承发展研究思路与建议[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4519-4528.
- [4] 李梅, 谭国瑜, 黄秋芬, 等. 我国中药配方颗粒现状分析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(19): 47-50.

(下转第402页)