

醋红大戟的质量标准研究

陈曦^a, 高燕^b, 王杨海^a, 贾明倩^a, 张悦^a, 马露兰^a, 赵渤年^{b*}

(山东中医药大学 a.药学院; b.中医药创新研究院, 山东 济南 250355)

摘要:对醋红大戟的质量标准进行全面研究,为制定该品种的《山东省中药饮片炮制规范》标准提供技术支撑。在《山东省中药饮片炮制规范》2012年版醋红大戟质量标准的基础上,收集红大戟样品29批次,醋制加工后,对醋红大戟的性状、水分、总灰分、酸不溶性灰分、醇溶性浸出物、显微、薄层、含量测定进行了系统研究和分析,制定相关限度。在原有标准基础上增加了显微鉴别项、芦西定含量测定项,修订了浸出物项,完善了该饮片的质量标准。该研究确定了醋红大戟的质量控制指标,所建立的质量控制方法操作方便、重复性好、结果准确,可用于控制醋红大戟的质量。

关键词:醋红大戟;鉴别;质量标准;芦西定;含量测定

中图分类号:R284.1

文献标志码:A

文章编号:1002-4026(2023)04-0018-11

开放科学(资源服务)标志码(OSID):



Study on the quality standard of vinegar-processed Knoxiae Radix

CHEN Xi^a, GAO Yan^b, WANG Yanghai^a, JIA Mingqian^a, ZHANG Yue^a, MA Lulan^a, ZHAO Bonian^{b*}

(a.School of Pharmacy; b.Innovation Institute of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: The study aimed to conduct a comprehensive study on the quality requirements for Knoxiae Radix processed with vinegar and to offer technical support for the formulation of the standard of *Shandong Province Chinese herbal medicine processing specification*. On the basis of the quality standard of vinegar-processed Knoxiae Radix in *Shandong Province Chinese herbal medicine processing specification* (2012), 29 batches of Knoxiae Radix samples were collected. Following vinegar processing, the parameters including characteristics, moisture, total ash, acid insoluble ash, alcohol soluble extract content, microscopic, and thin layer and content determination were systematically studied and analyzed and the relevant limits were formulated. The project was established on the basis of the current quality standard, in which the microscopic identification, and the lucidin content determination were added, and the extractum item were revised when compared with current quality standard. This study established the Knoxiae Radix quality control index after vinegar processing. The established method of quality control is simple, reproducible, and accurate which can be used for quality control of vinegar-processed Knoxiae Radix.

Key words: vinegar-processed Knoxiae Radix; identification; quality standard; lucidin; content determination

收稿日期:2022-09-02

基金项目:山东省中药材及饮片标准研究项目(ZYYCX20200001);醋红大戟的质量标准研究起草项目(2020-091)

作者简介:陈曦(1996—),女,硕士研究生,研究方向为中药质量综合评价、新药研究、中药有效成分分离。E-mail:1607430144@qq.com

* 通信作者:赵渤年,男,教授,研究方向为中药质量综合评价、新药研究、中药有效成分分离。E-mail:bonianzh@163.com

红大戟为茜草科红芽大戟属多年生直立草本植物,药用部位为地下块根,始载于宋代《小儿药证直诀》,主治胸腹积水、痰饮喘满、水肿腹胀、二便不利等^[1]。临床上用于治疗痈肿疮毒、瘰病痰核等症^[2]。红大戟主要含有蒽醌类与以三萜类为代表的非蒽醌类化合物,文献报道蒽醌类色素芦荟定及其苷具有遗传毒性^[3]。醋炙后可使有毒成分含量降低,达到解毒作用^[4]。

毒性中药的安全有效性备受关注,在临床使用中毒性中药主要通过炮制减毒保证其临床应用安全性。中药饮片炮制是毒性中药有效的减毒途径,在得到良好疗效的同时最大程度地降低毒性是毒性中药炮制的主要目的,基于毒性饮片临床应用安全有效的原则,对毒性饮片进行有效质量控制必不可少^[5]。

早在《中国药典》1963 年版一部就收载有红大戟,在该品种的“炮炙”项下,列有“红大戟”和“醋大戟”两种饮片,并有“一般炮炙后用”的规定^[6]。在 1977 年版、1985 年版、2005 年版、2010 年版、2015 年版、2020 年版《中国药典》中“炮制”项下均没有收载醋炙红大戟炮制规格及相关规定^[7-8]。但从 2010 年版《中国药典》开始在“用法与用量”中规定“内服醋制用,外用适量,生用”^[9]。目前,醋红大戟质量标准缺乏对其毒性控制的指标,这可能会影响醋红大戟质量的稳定性、可控性及临床用药的合理性、安全性、有效性,因此醋红大戟的质量标准问题不容忽视,建立专属性的质量标准是控制其质量的前提,也是保障其临床应用安全有效的必要条件,因此建立标准显得尤为迫切。

本研究在《山东省中药饮片炮制规范》2012 年版醋红大戟质量标准^[10]的基础上,参照 2020 年版《中国药典》红大戟项下相关内容^[11],对醋红大戟的性状、水分、总灰分、酸不溶性灰分、醇溶性浸出物、显微、薄层进行分析,采用高效液相色谱法(HPLC)法,测定醋红大戟中芦荟定含量并规定含量限度,对醋红大戟炮制规范标准进行了完善和提高,增加了显微鉴别项,修订浸出物项,增加芦荟定含量测定,为其制定合理限度,建立了饮片质量标准,以有效控制、提高该品种的质量,为全面控制醋红大戟质量提供科学依据。

1 仪器与材料

1.1 实验仪器

仪器:Wooking K2025 高效液相色谱仪(山东悟空仪器有限公司),Wooking K2025 UVD 紫外-可见光检测器(山东悟空仪器有限公司),METTLER AE240 电子天平(上海精密科学仪器有限公司)。

色谱柱:Thermo C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm)(赛默飞世尔科技有限公司)。

1.2 实验材料

薄层板:预制硅胶 G 板,厚度 0.20~0.25 mm,面积 200 mm×200 mm(青岛海洋化工有限公司)。

展开剂:石油醚(30~60 ℃)-甲酸乙酯-甲酸(体积比 15:5:1)的上层溶液,15 mL。

显色剂:氨蒸气。

试剂:甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

对照品:芦荟定对照品(中国食品药品检定研究院,批号 111960-201301)。

样品:红大戟药材主产于云南、广西、广东等省,从全国范围内收集红大戟药材 29 批,经山东省中医药研究院林慧彬研究员鉴定均为茜草科植物红大戟 *Knoxia roxburghii*(Spreng.) M.A.RAU 的干燥块根。药材来源信息详见 OSID 科学数据与内容附表 1。

2 方法与结果

经相关炮制规范及专著查实表明,红大戟以净制为多,炮制工艺以醋制应用最多^[12],因此选择以醋制法炮制红大戟。

2.1 炮制方法

按照《山东省中药饮片炮制规范》2012 年版“红大戟”项下醋红大戟炮制方法,将干燥净红大戟置于锅

内,加入米醋和适量水,浸润 1~2 h,文火加热共煮至透,醋液被吸尽时,取出,晾凉后,切厚片,干燥。每 1 kg 红大戟用米醋 0.2 kg。

2.2 性状

对收集并炮制后的 1~10 批醋红大戟饮片进行性状观察,与《山东省中药饮片炮制规范》2012 年版中醋红大戟项下的规定一致。

2.3 鉴别

2.3.1 显微鉴别

醋红大戟粉末红棕色,黏液细胞中有散在或成束的草酸钙针晶,长度 50~153 μm。具缘纹孔为主要导管类型,直径 12~74 μm。木纤维长梭形,多成束,直径 16~24 μm,纹孔口人字状或斜裂缝状。木栓细胞微木化,表面观呈类多角形或类长方形,可观察到部分细胞中充满红棕色或棕色物。色素块淡黄色、棕黄色或红棕色。醋红大戟样品 1 粉末的显微图如图 1 所示,样品 2~10 见 OSID 科学数据与内容附图 1。

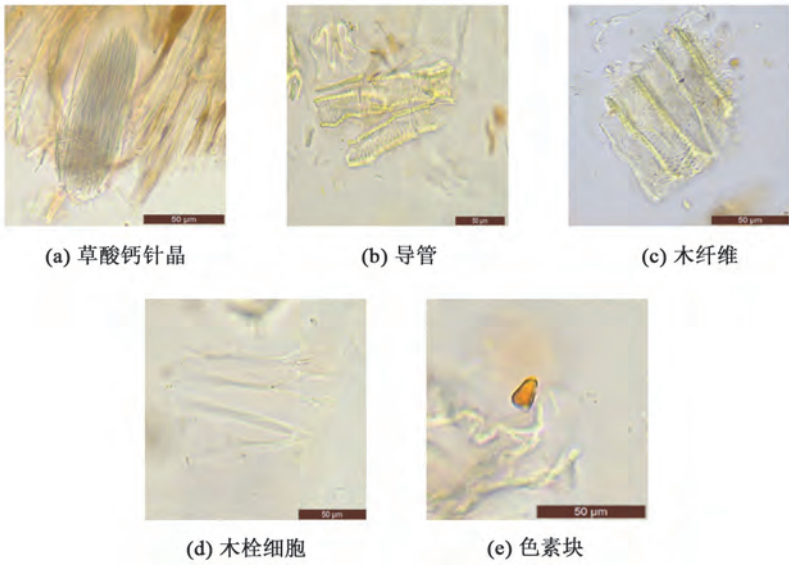


图 1 醋红大戟样品 1 粉末显微图(放大 400 倍)

Fig.1 Microscopic characteristics of sample 1 powders of vinegar-processed Knoxiae Radix

2.3.2 理化鉴别

参考《山东省中药饮片炮制规范》2012 年版醋红大戟项下相关规定,对 10 批醋红大戟样品进行理化反应鉴别,结果显色清晰,与 2012 年版炮制规范中醋红大戟项下的规定一致。

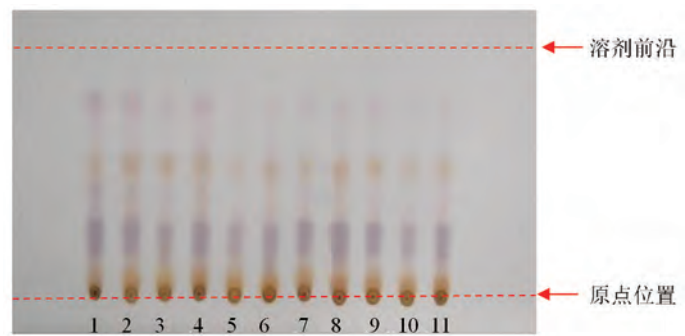
2.3.3 薄层鉴别

参考《山东省中药饮片炮制规范》2012 年版醋红大戟项下相关规定,根据薄层色谱法(《中国药典》2020 年版四部通则 0502 薄层色谱法)试验,对 1~10 批醋红大戟样品进行薄层鉴别,结果显示薄层板上斑点清晰,分离情况较好,Rf 值适中。具体操作如下。

供试品溶液的制备:取本品粉末 3 g,加入甲醇 30 mL 浸渍 1 h,过滤,蒸干滤液,残渣加水 10 mL 溶解,加入盐酸 1 mL,加热回流 30 min 后立即冷却,用 CHCl₃ 振荡提取 2 次,每次加入 20 mL,合并提取后的 CHCl₃ 溶液,蒸干,残渣加无水乙醇 1 mL 溶解,即得供试品溶液。

对照药材溶液的制备:取红大戟的对照药材 3 g,同法制备对照药材溶液。薄层板:预制硅胶 G 板,厚度 0.20~0.25 mm,面积 200 mm×200 mm,青岛海洋化工有限公司制造。点样:采用专用毛细管接触法点样,供试品溶液与对照药材溶液点样量各 5 μL。展开剂:石油醚(30~60 ℃)-甲酸乙酯-甲酸(体积比 15:5:1)上层溶液,取 15 mL。显色剂:氨蒸气。展开方式:双槽展开缸(22.9 cm×22.0 cm),展开缸与薄层板预饱和 30 min 后上行展开 10 cm。检视:可见光下。结果:在供试品色谱中,与对照药材色谱相应的位置上,显相同

颜色的斑点。见图 2。



注:1—红大戟对照药材; 2~11—醋红大戟 1~10 批样品。

图 2 10 批醋红大戟薄层色谱图(可见光)

Fig.2 TLC chromatograms of ten batches of vinegar-processed Knoxiae Radix (with visible light)

试验过程中,记录实验室环境,发现本试验对温、湿度要求不高,因此未对温、湿度进行规定。

2.4 检查

2.4.1 水分

采用《中国药典》2020 年版(四部)通则 0832 水分测定法第二法对 10 批醋红大戟样品进行水分测定,测定结果见表 1。各批醋红大戟样品水分测定结果在 5.98%~9.28% 范围内,平均值为 8.50%,符合《中国药典》及《山东省中药饮片炮制规范》的规定。

2.4.2 总灰分

采用《中国药典》2020 年版(四部)通则 2302 灰分测定法项下的总灰分测定法,对 10 批醋红大戟样品进行总灰分测定,测定结果见表 1。各批醋红大戟样品总灰分测定结果在 11.22%~14.51% 范围内,平均值为 12.32%。根据测定结果,符合《中国药典》及《山东省中药饮片炮制规范》的规定。

2.4.3 酸不溶性灰分

采用《中国药典》2020 年版(四部)通则 2302 灰分测定法项下的酸不溶性灰分测定法,对 10 批醋红大戟样品进行酸不溶性灰分测定,测定结果见表 1。各批醋红大戟样品的酸不溶性灰分测定结果在 1.47%~2.70% 范围内,平均为 2.12%,符合《中国药典》及《山东省中药饮片炮制规范》的规定。

2.4.4 浸出物

根据醇溶性浸出物《中国药典》2020 年版(四部)通则 2201 项下的热浸法,对 10 批醋红大戟样品进行了测定,测定结果见表 1。各批醋红大戟样品的醇溶性浸出物测定结果在 45.80%~52.74% 范围内,平均值为 50.17%,符合《山东省中药饮片炮制规范》的规定。

表 1 10 批醋红大戟样品水分、总灰分、酸不溶性灰分、浸出物质量分数

Table 1 Moisture, total ash, acid insoluble ash, and extract content of ten batches of vinegar-processed Knoxiae Radix samples

样品编号	w(水分)/%	w(总灰分)/%	w(酸不溶性灰分)/%	w(浸出物)/%
1	7.06	11.91	2.70	50.94
2	9.08	11.63	1.98	50.57
3	8.20	11.59	1.72	50.75
4	9.28	11.78	2.09	52.74
5	7.19	11.22	1.47	51.51
6	5.98	14.50	2.58	45.80

表 1(续)

样品编号	w(水分)/%	w(总灰分)/%	w(酸不溶性灰分)/%	w(浸出物)/%
7	8.60	11.75	1.93	51.97
8	7.89	12.83	2.29	51.25
9	7.52	14.51	2.32	47.63
10	8.24	11.44	2.06	48.52

2.5 芦西定含量测定

根据《中国药典》2020 年版(一部)红大戟品种项下芦西定的含量测定方法,按照《中国药典》2020 年版(四部)通则 0512 高效液相色谱法测定 10 批醋红大戟样品中芦西定的含量。

2.5.1 色谱条件与系统适用性试验

填充剂:十八烷基硅烷键合硅胶。流动相:甲醇-1%冰醋酸溶液(体积比 60:40)。检测波长:280 nm。理论板数:按芦西定峰计算应不低于 3 000。柱温:28 ℃。流速:1.0 mL/min。
按上述色谱条件进行试验,色谱峰分离条件较好,见图 3。

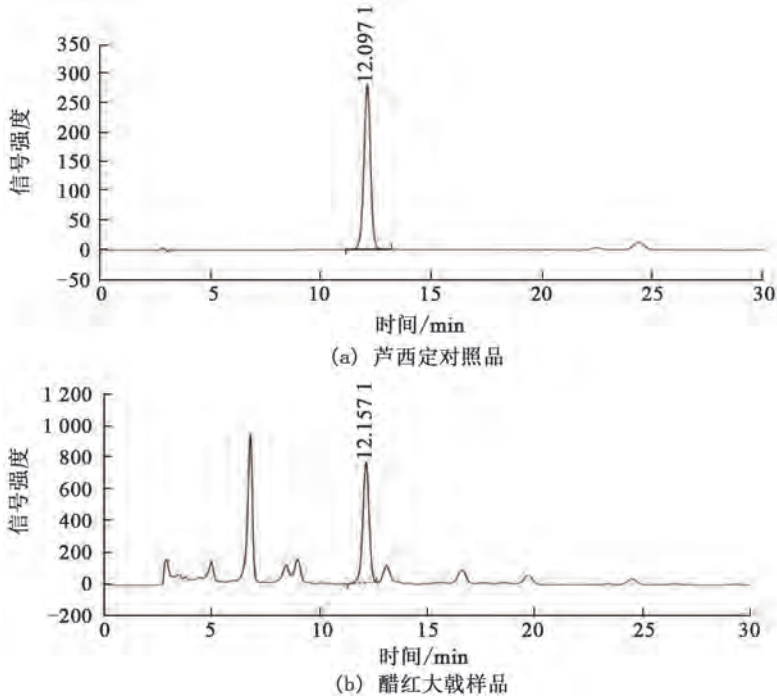


图 3 芦西定对照品、醋红大戟样品的 HPLC 图

Fig.3 HPLC chromatograms of lucidin reference substance ,vinegar-processed Knoxiae Radix samples

2.5.2 对照品溶液的制备

取芦西定对照品适量,精密称定后加入甲醇超声处理,溶解制成每 1 mL 含芦西定 125 μg 的溶液,用作对照品储备液;取适量的对照品储备液,加入甲醇稀释成每 1 mL 含芦西定 50 μg 的溶液,用作对照品溶液。

2.5.3 供试品溶液的制备

取过四号筛的本品粉末约 1 g,精密称定,放置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 20 mL,称定质量,超声处理(功率 300 W,频率 40 kHz)1 h 后放冷,再称定质量,用甲醇补足失重,摇匀后过滤,取续滤液,即得供试品溶液。

2.5.4 方法学考察

2.5.4.1 线性关系考察

基于 2.5.1 的色谱条件,考察芦西定对照品的线性关系。取 2.5.2 项下的对照品储备液(125 μg/mL),制

备成质量浓度为 0.025、0.062、0.125、0.188、0.250、0.375 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液,注入高效液相色谱仪,分别测定峰面积。以芦西定对照品的样本量为横轴,峰值面积值为纵轴,进行线性回归分析,得到回归方程。其结果如表 2、图 4 所示。回归方程 $y=6\,418.70x-626.51$,相关系数 $R^2=0.999\,9$ 。实验结果表明,芦西定进样量为 0.25~3.75 μg 与峰面积有良好的线性相关。

表 2 芦西定线性考察结果

Table 2 The standard curve linearity of lucidin

编号	进样量/ μg	峰面积
1	0.25	1 071
2	0.62	3 369
3	1.25	7 309
4	1.88	11 328
5	2.50	15 496
6	3.75	23 459

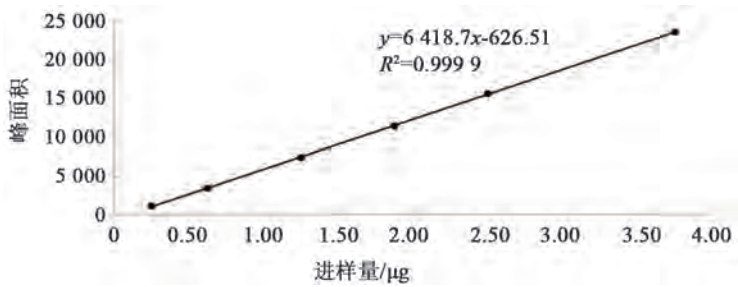


图 4 芦西定标准曲线图

Fig.4 The standard curve of lucidin

2.5.4.2 精密度试验

取 2.5.3 项下制备的供试品溶液(醋红大戟样品 3 号)20 μL ,注入高效液相色谱仪,连续 6 次进样,测定芦西定的峰面积,计算相对标准偏差 δ_{RSD} 为 0.29%,结果见表 3。结果显示该仪器精密度良好。

表 3 精密度试验结果

Table 3 Results of precision test

编号	峰面积	平均峰面积	$\delta_{\text{RSD}}/\%$
1	16 389	16 353	0.29
2	16 395		
3	16 397		
4	16 284		
5	16 336		
6	16 316		

2.5.4.3 稳定性试验

为观察供试品溶液在检测过程中其待测成分的稳定性,取醋红大戟样品(3 号),按照 2.5.3 项下的制备方法制备供试品溶液,分别在 0、2、4、8、12、24 h 精密吸取 20 μL 的供试品溶液,注入高效液相色谱仪,测定芦西定的峰面积。计算 δ_{RSD} 值为 0.45%,结果见表 4。结果显示,24 h 内供试品溶液的稳定性良好,满足测定的需要。

表 4 稳定性试验结果

Table 4 Results of stability test

进样时间/ h	峰面积	平均峰面积	$\delta_{\text{RSD}} / \%$
0	16 496	16 396	0.45
2	16 457		
4	16 407		
8	16 385		
12	16 296		
24	16 337		

2.5.4.4 重复性试验

取醋红大戟样品(3 号),根据供试品溶液的制备方法,平行制备 6 份,根据上述方法和条件进行测定,计算每份供试品的含量。计算 δ_{RSD} 值为 1.01%,结果见表 5。结果显示,测定本品含量的方法重复性良好。

表 5 重复性试验结果

Table 5 Results of repetitive test

编号	峰面积值	均值	质量分数/(mg · g ⁻¹)	平均质量分数/(mg · g ⁻¹)	δ _{RSD} /%
1-1	16 350	16 364	2.50	2.46	1.01
1-2	16 377				
2-1	16 264	16 280	2.48		
2-2	16 297				
3-1	16 138	16 149	2.46		
3-2	16 160				
4-1	16 012	16 020	2.44		
4-2	16 028				
5-1	15 836	15 880	2.43		
5-2	15 924				
6-1	16 008	16 040	2.45		
6-2	16 072				

2.5.4.5 加样回收率

取已知含量的醋红大戟样品(9 号)0.5 g,置具塞锥形瓶中,精密称定,取 6 份,在每一份样品中精密加入芦西定对照品溶液 1 mL(0.312 5 mg/mL),再精密加入甲醇 20 mL,称定质量,超声(功率 300 W,频率 40 kHz)1 h,冷却后再次称定质量,用甲醇补足失重后摇匀过滤,取续滤液,即得。根据上述方法进行测定,计算回收率。计算得平均回收率为 99.16%, δ_{RSD} 值为 1.07%,结果见表 6。结果显示,该测定方法回收率良好。

表 6 芦西定加样回收率试验结果

Table 6 Results of recovery test of lucidine

编号	称样量/g	样品中含量/mg	测得量/mg	对照品加入量/mg	回收率/%	平均回收率/%	$\delta_{\text{RSD}} / \%$
1	0.502 3	0.331 5	0.636 0	0.312 5	97.44	99.16	1.07
2	0.501 6	0.331 0	0.642 4	0.312 5	99.65		
3	0.504 2	0.332 7	0.646 6	0.312 5	100.45		
4	0.503 3	0.332 1	0.644 2	0.312 5	99.87		
5	0.503 5	0.332 3	0.641 3	0.312 5	98.90		
6	0.504 8	0.333 1	0.641 5	0.312 5	98.67		

2.5.4.6 样品测定

基于《中国药典》2020 年版(四部) 通则 0512 高效液相色谱法测定项下的方法和条件,对序号为1~10的 10 批样品醋制前后的芦西定含量进行测定,测定结果见表 7~8。10 批红大戟中芦西定质量分数为0.06%~0.18%, 平均值为 0.10%。均符合《中国药典》2020 年版“红大戟”含量测定项下的限度规定,醋制后 10 批醋红大戟 样品芦西定的质量分数为 0.06%~0.31%,平均值为 0.14%。根据各批样品的测定结果,结合《中国药典》 2020 年版“红大戟”质量分数测定项下的限度规定,规定本品按干燥品计算,芦西定($C_{15}H_{10}O_5$) 质量分数为 0.04%~0.35%。

表 7 10 批红大戟芦西定质量分数测定结果

Table 7 Determination results of lucidin in ten batches of vinegar-processed Knoxiae Radix samples

序号	称样量/g	峰面积	芦西定质量分数/%	平均质量分数/%
1-1	1.009 5	11 531 048	0.184 7	0.184 5
1-2	1.001 4	11 420 657	0.184 4	
2-1	1.008 3	3 040 587	0.048 7	0.048 7
2-2	1.007 5	3 033 430	0.048 7	
3-1	1.002 4	7 133 074	0.115 0	0.112 4
3-2	1.009 8	6 853 125	0.109 7	
4-1	1.012 0	6 030 045	0.096 3	0.093 9
4-2	1.004 4	5 685 088	0.091 5	
5-1	1.017 0	7 014 051	0.111 5	0.112 9
5-2	1.014 9	7 172 049	0.114 2	
6-1	1.015 9	4 176 313	0.066 5	0.066 6
6-2	1.000 5	4 131 090	0.066 7	
7-1	1.009 4	4 289 685	0.068 7	0.068 0
7-2	1.002 1	4 167 083	0.067 2	
8-1	1.000 1	3 937 391	0.063 6	0.064 1
8-2	1.000 5	3 999 106	0.064 6	
9-1	1.004 2	6 380 008	0.102 7	0.103 6
9-2	1.013 0	6 544 643	0.104 4	
10-1	1.003 5	8 044 776	0.129 6	0.131 2
10-2	1.015 4	8 347 371	0.132 9	

表 8 10 批醋红大戟芦西定质量分数测定结果

Table 8 Determination results of lucidin in ten batches of vinegar-processed Knoxiae Radix samples

序号	称样量/g	峰面积	芦西定质量分数/%	平均质量分数/%
1-1	1.002 9	9 957.756 5	0.160 9	0.159 5
1-2	1.007 5	9 838.266 0	0.158 2	
2-1	1.004 3	5 076.464 5	0.081 9	0.080 9
2-2	1.009 9	4 980.033 0	0.079 9	
3-1	1.007 6	15 973.488 5	0.256 8	0.255 8
3-2	1.009 8	15 877.234 0	0.254 7	
4-1	1.008 6	6 719.530 0	0.107 9	0.108 1
4-2	1.007 0	6 731.740 0	0.108 3	

表 8(续)

序号	称样量/g	峰面积	芦西定质量分数/%	平均质量分数/%
5-1	1.008 2	5 262.974 0	0.084 6	0.085 5
5-2	1.004 9	5 355.437 0	0.086 3	
6-1	1.001 9	19 341.067 0	0.312 7	0.314 7
6-2	1.002 9	19 608.138 0	0.316 7	
7-1	1.009 3	7 994.255 0	0.128 3	0.128 0
7-2	1.004 7	7 922.574 5	0.127 7	
8-1	1.109 6	4 326.914 0	0.063 2	0.063 4
8-2	1.111 9	4 365.194 0	0.063 6	
9-1	1.003 6	4 146.123 0	0.066 9	0.067 9
9-2	1.003 2	4 259.750 5	0.068 8	
10-1	1.013 8	10 058.182 5	0.160 7	0.161 2
10-2	1.013 7	10 110.278 5	0.161 6	

2.6 结果

2002 年,国际癌症研究机构报告芦西定具有致癌性。此后,日本对其进行安全性评价,确认此种成分具有遗传毒性和致癌性,因此有必要对醋红大戟中芦西定的限度进行控制,从而保障其质量的稳定性、可控性及临床用药的安全性。通过对 10 批醋红大戟样品中芦西定的含量测定结果发现,红大戟经醋制后芦西定的含量有增加有降低,为进一步寻找其规律性,我们对收集的剩余 19 批样品分别进行醋制加工,针对其醋制前后芦西定的含量进行了测定,结果见 OSID 科学数据与内容附表 2、3。

2.7 芦西定质量分数测定结论

分析上述结果可知,29 批红大戟经醋制后,17 个批次的芦西定质量分数均降低,12 个批次的芦西定质量分数增加,见图 5,最高可增加 12 倍之多。

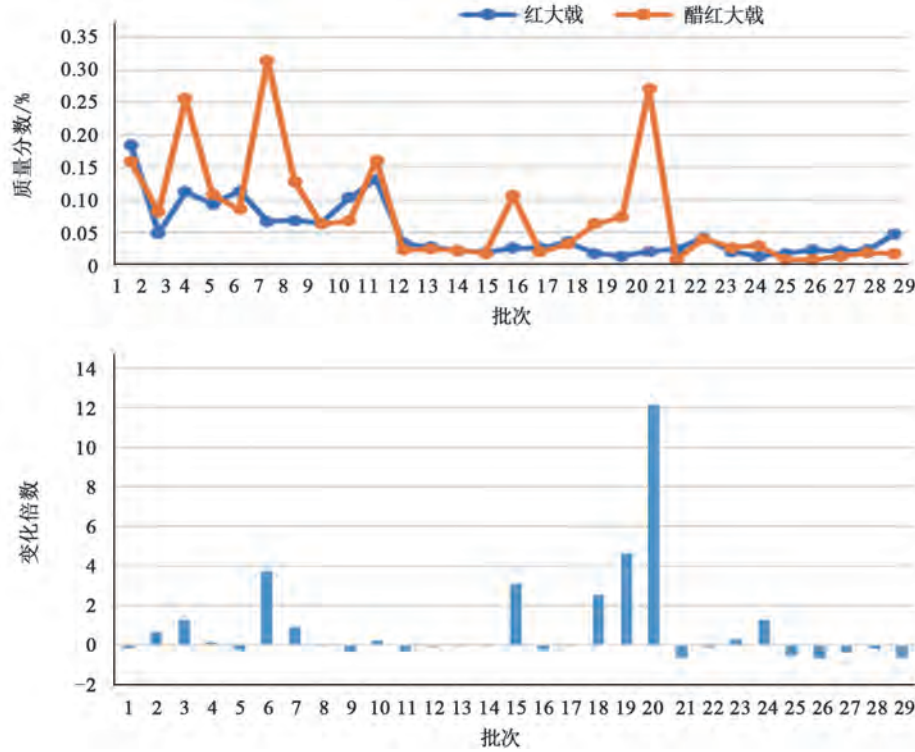


图 5 红大戟醋制前后芦西定质量分数变化趋势及变化倍数图

Fig.5 Change trend and multiple of lucidin content before and after preparation of Knoxiae Radix processed with vinegar

3 讨论与结论

针对大戟属药用植物的毒性,历来临床多用炮制品,通过不同炮制方法,减少其毒性成分,缓和其泻下等毒性表现,更好地为临床服务。大戟属植物炮制方法多种多样,不同书籍记载均有所不同,其共同点为加热和醋泡。醋性温、具杀邪毒收敛之功,多用于峻下逐水类药物的炮制,如大戟、狼毒等,经醋制后,使药性缓和,可明显降低药物对消化道的强烈刺激性^[13],降低其刺激性成分的含量,从而达到减毒适效的目的^[14],提高用药的安全性。

通过对醋制前后芦西定的质量分数测定结果可知,不同批次的红大戟之间芦西定质量分数有明显的差异,29 批红大戟经醋制后,17 个批次的芦西定质量分数均降低,但芦西定质量分数仍有增加的风险,分析原因可能是因为醋制工艺等不确定的因素引起醋红大戟中芦西定成分增加,需进一步对炮制工艺进行深入研究,探讨芦西定质量分数变化的影响因素,规范炮制工艺,保证其安全性。

在 2020 版《中国药典》(一部)红大戟项下规定,3-羟基巴戟醌和芦西定作为含量测定的指标,但前期对收集的 29 批样品按照《中国药典》规定进行了 3-羟基巴戟醌的质量分数测定,结果收集到的 29 批样品中 25 批均低于《中国药典》2020 年版“红大戟”质量分数测定项下 3-羟基巴戟醌不得少于 0.030% 的规定,因此未对样品中 3-羟基巴戟醌质量分数再进行测定。

根据文献报道发现红大戟中蒽醌类的质量分数普遍较低^[15],分析原因可能是因为蒽醌类化合物的次生代谢合成途径主要为聚酮途径和莽草酸路径,光照、海拔、土壤、种属等因素容易影响蒽醌类成分的生物合成,适宜的生态环境会影响优质药材的形成以及药材中功效成分的合成与积累^[16]。红大戟中的蒽醌类成分还会因炮制时间、火候不同受到影响,使其出现程度不同的改变。随着炮制时间的不断增加,蒽醌成分的含量会明显减少,可能是蒽醌成分所存在的热不稳定性特点而造成的^[17]。炮制后,不仅蒽醌类的成分会发生改变,还会出现复杂性的化学改变,进而引发药性和疗效变化^[18]。因此需要深度分析研究红大戟在不同的光照、海拔、土壤等环境下对其 3-羟基巴戟醌含量的影响,最大限度减少红大戟中主要功效成分 3-羟基巴戟醌的流失情况,提高该中药有效成分的含量,保证红大戟的品质及临床用药的有效性。

同时需要进一步规范红大戟的炮制工艺,对关键控制节点的量质传递过程需要开展深入研究,规范统一炮制工艺参数,控制芦西定含量的同时减少红大戟中 3-羟基巴戟醌的成分流失,减毒增效,保证临床疗效。

由以上结果可知红大戟经过炮制成为醋红大戟后,其水分含量有所提高、总灰分及酸不溶性灰分含量有所下降,浸出物含量有所增加,故对《山东省中药饮片炮制规范》2012 年版所收录的醋红大戟质量标准提出以下建议:增加显微鉴别项;修订浸出物检查项,暂定本品醇溶性浸出物质量分数不得少于 45.0%;增加含量测定项,根据各批样品的测定结果,规定本品按干燥品计算,芦西定($C_{15}H_{10}O_5$)质量分数应为 0.04%~0.35%。

综上所述,醋红大戟原质量标准相对简单,主要以性状、薄层鉴别、浸出物检查等作为质量控制指标,不能满足质量控制的需要,无法确保其质量的可控及临床疗效。因此,我们根据收集的醋红大戟样品,在 2012 年版《山东省中药饮片炮制规范》质量标准基础上,增加显微鉴别项,修订浸出物检查项,增加药材中芦西定的含量测定项,同时规定了药材中水分、总灰分、酸不溶性灰分、醇溶性浸出物及指标成分含量的检测限度,完善了质量标准,使醋红大戟质量能够得到全面有效的控制,可为其质量控制提供参考依据。

参考文献:

[1]刘寒, 缪剑华, 李林轩, 等. 红芽大戟的保育研究[J]. 中国现代中药, 2022, 24(3): 403-406. DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.20210222001.

[2]李淑行, 张翼飞, 杨雪, 等. 保山红大戟的组织培养及移栽驯化[J]. 保山学院学报, 2019, 38(5): 18-22. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9340.2019.05.004.

- [3] 吴陈军, 王嘉林, 程金鹏, 等. HPLC 法同时测定云南红大戟中三种蒽醌类化合物的含量[J]. 中国药师, 2017, 20(6): 1120-1122. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2017.06.046.
- [4] 武天元. 中药毒性药材炮制研究进展[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(1): 170-173.
- [5] 薛蓉, 宫静雯, 屈凌芸, 等. 毒性中药饮片炮制研究进展与探讨[J]. 世界中医药, 2022, 17(9): 1193-1201. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2022.09.001.
- [6] 卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典 1964 年版一部[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1964: 115-116.
- [7] 卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典 1977 年版一部[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 256-257.
- [8] 李兴华. 关于红大戟醋制的探讨[J]. 中医杂志, 2011, 52(6): 534-536. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2011.06.030.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010 年版一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 140-141.
- [10] 山东省药品监督管理局. 山东省中药饮片炮制规范 2012 年版[M]. 济南: 山东友谊出版社, 2012: 286.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2020 年版一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 56-157.
- [12] 张乐林. 京大戟炮制原理的初步研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2011.
- [13] 吕文海, 张要武. 中药醋制初探[J]. 中成药研究, 1982, 4(4): 19-21.
- [14] 包勒朝鲁, 那生桑. 大戟属药用植物的毒性及炮制减毒增效研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(4): 585-591. DOI: 10.11842/wst.2018.04.019.
- [15] 石娅娴. 红大戟的化学成分及其微生物发酵改性研究[D]. 昆明: 云南大学, 2020.
- [16] 牛天增, 王玉龙, 侯沁文, 等. 党参功效成分含量与土壤因子相关性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 164-172. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220813.
- [17] 黄洁. 不同炮制工艺对何首乌中成分含量的影响[J]. 智慧健康, 2022, 8(7): 121-123. DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2022.07.038.
- [18] 黄健. 炮制因素对大黄中有效成分蒽醌类化合物的影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(97): 178-179. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2018.97.133.