doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.05.016

苗药组方二岩虎果无糖颗粒质量标准研究及药效评价*

饶　海[1],刘永琴[2],罗忠圣[2,3,4],梁芳瑜[2],徐昌艳[2],覃容贵[2△]

(1. 贵州省贵阳市云岩区人民医院,贵州 贵阳　550001;　2. 贵州医科大学,贵州 贵阳　550025;
3. 贵州医科大学天然产物化学重点实验室,贵州 贵阳　550014;　4. 省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室,贵州 贵阳　550025)

摘要:目的　建立苗药组方二岩虎果无糖颗粒的质量标准,并评价其药效。**方法**　采用薄层色谱法对二岩虎果制剂中岩豇豆、岩白菜、虎杖进行定性鉴别;按 2020 年版《中国药典(四部)》颗粒剂项下要求,对制剂的粒度、水分、溶化性、干燥失重、重金属和砷盐进行检查;采用高效液相色谱法测定制剂中石吊兰素含量,色谱柱为 Dikma - C_{18} 柱(250 mm × 4.6 mm,5 μm),流动相为甲醇 - 水(68∶32,*V* / *V*),流速为 1 mL / min,检测波长为 334 nm,柱温为 30 ℃,进样量为 20 μL。将 80 只 SPF 级 KM 种小鼠随机分为空白对照组(生理盐水)、传统汤剂组(1 g / mL)、颗粒剂组(0.387 g / mL)、阳性对照组(复方岩白菜素 2.8 mg / mL 或阿司匹林 10 mg / mL),各 10 只,平行 2 组。各组小鼠均连续给药 7 d,分别于末次给药 1 h 后用氨水致小鼠咳嗽,或于小鼠右耳两面涂抹二甲苯致炎,分别统计各组小鼠的咳嗽潜伏期、3 min 内咳嗽次数,并计算肿胀抑制率。**结果**　岩豇豆、岩白菜、虎杖药材的薄层色谱斑点均显色清晰,专属性强,分离度好,且阴性对照无干扰;3 批样品不能通过 1 号筛与能通过 5 号筛颗粒粒度的总和低小于 15%,水分均低于 8%,全部在 5 min 内溶解,减失质量均不超过 2.0%,重金属含量均小于 1×10^{-5},砷盐含量均小于 2×10^{-6}。石吊兰素质量浓度在 5 ~ 50 μg / mL 范围内与峰面积线性关系良好,$r = 0.999\ 6$($n = 5$);含量测定精密度、稳定性、重复性试验的 *RSD* 均小于 2.0%($n = 6$),平均加样回收率为 102.32%,*RSD* 为 3.70%($n = 6$)。与传统汤剂组比较,颗粒剂组小鼠的咳嗽潜伏期延长,3 min 咳嗽次数减少,肿胀抑制率降低,但差异均不显著($P > 0.05$)。**结论**　所建立的方法操作简便,结果准确,稳定性和重复性均较好,可用于二岩虎果无糖颗粒的质量控制,且颗粒剂药效良好。

关键词:二岩虎果无糖颗粒;薄层色谱法;高效液相色谱法;药效;石吊兰素;质量标准;小鼠

中图分类号:R932;R286.0　　**文献标志码:A**　　**文章编号:1006 - 4931(2022)05 - 0071 - 05**

Quality Standard and Efficacy Evaluation of Miao Drug Prescription Eryanhuguo Sugar - Free Granules

RAO Hai[1], LIU Yongqin[2], LUO Zhongsheng[2,3,4], LIANG Fangyu[2], XU Changyan[2], QIN Ronggui[2]

(1. Guiyang Yunyan District People's Hospital, Guiyang, Guizhou, China 550001; 2. Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, China 550025; 3. Guizhou Key Laboratory of Natural Product Chemistry of Chinese Academy of Sciences, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, China 550014; 4. State Key Laboratory for the Effectiveness and Utilization of Medicinal Plants, Guiyang, Guizhou, China 550025)

Abstract: Objective　To establish the quality standard of Miao drug prescription Eryanhuguo Sugar - Free Granules and to evaluate its efficacy. **Methods**　Lysionotus Herba, Bergenia Rhizoma and Polygonum Cuspidatum Rhizoma et Radix in the Eryanhuguo preparation were qualitatively identified by the thin - layer chromatography (TLC) method. The particle size, moisture, solubility, loss on drying, heavy metals and arsenic salt of the preparation were checked according to the requirements of granules in the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition, Volume Ⅳ). The content of clenbuterol in the preparation was determined by the high - performance liquid chromatography (HPLC) method, the chromatographic column was Dikma - C_{18} column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was methanol - water (68∶32, *V* / *V*), the flow rate was 1 mL / min, the detection wavelength was 334 nm, the column temperature was 30 ℃, and the injection volume was 20 μL. A total of 80 SPF KM mice were randomly divided into the blank

*基金项目:贵州省中药现代化科技产业研究开发专项项目[黔科合SY字〔2014〕3008 - 5]。

第一作者:饶海,男,硕士,主任医师,研究方向为中医针灸,(电子信箱)raohairaohai@163.com。

△通信作者:覃容贵,女,壮族,博士,教授,研究方向为中药资源与质量评价,(电子信箱)1346812934@qq.com。

pounds from dried tangerine peel[J]. Food Chem, 2019, 289: 340 - 350.

[13] GERAGHTY C, THOMAS - AHNER J, POWELL R, et al. Dietary Tomato Varieties Similarly Inhibit Prostate Carcinogenesis in the TRAMP Model in Association with Distinct Transcriptomic and Metabolomic Profiles[J]. Current Dev Nutrition, 2020, 4(Supplement_2): 326.

[14] DEGIRMENCI U, WANG M, HU JC. Targeting Aberrant RAS / RAF / MEK / ERK Signaling for Cancer Therapy[J]. Cells, 2020, 9(1): 198.

[15] YAO WS, LIN Z, SHI PY, et al. Delicaflavone induces ROS - mediated apoptosis and inhibits PI3K / AKT / mTOR and Ras / MEK / Erk signaling pathways in colorectal cancer cells[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 171: 113680 - 113692.

[16] KUBIN T, CETINKAYA A, KUBIN N, et al. The MEK / ERK Module is Reprogrammed in Remodeling Adult Cardiomyocytes[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6348.

(收稿日期:2021 - 03 - 26;修回日期:2021 - 07 - 29)

control group (normal saline), traditional decoction group (1 g / mL), granule group (0.387 g / mL) and positive control group (2.8 mg / mL of compound bergenin or 10 mg / mL of aspirin), with 10 mice in each group, and then the two groups were parallelled. Mice in each group were given drugs continuously for 7 d. One hour after the last administration, the mice coughed with ammonia or were inflamed with xylene on both sides of the right ear. The cough latency and the times of coughs within 3 min were counted, and the swelling inhibition rate was calculated. **Results** The TLC spots of Lysionotus Herba, Bergenia Rhizoma and Polygonum Cuspidatum Rhizoma et Radix showed clear color, had strong specificity and good separation, and the negative samples had no interference. The total particle size of the three batches of samples that could not pass the No. 1 sieve and that could pass the No. 5 sieve was less than 15%, the water content was less than 8%, all of them were dissolved within 5 min, the loss mass was not more than 2.0%, the content of heavy metals was less than 1×10^{-5}, and the content of arsenic salt was less than 2×10^{-6}. The linear range of lysionotin was 5 - 50 μg / mL ($r = 0.999\ 6$, $n = 5$). The *RSD*s of precision, stability and repeatability tests were less than 2.0% ($n = 6$), and the average recovery of lysionotin was 102.32% with an *RSD* of 3.70% ($n = 6$). Compared with those in the traditional decoction group, the cough latency was longer, the times of cough within 3 min were fewer, and the swelling inhibition rate was lower in the granule group, but the difference was not significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The established method is simple, accurate, stable and reproducible, which can be used for the quality control of Eryanhuguo Sugar - Free Granules, and the efficacy of granules is good.

Key words: Eryanhuguo Sugar - Free Granules; TLC; HPLC; efficacy; lysionotin; quality standard; mice

二岩虎果汤是贵州医科大学附属医院名老中医饶天培的经验方，由岩豇豆、岩白菜、虎杖、果上叶4味苗药组方。方中岩豇豆化痰止咳、软坚散结，为君药；岩白菜收敛止泻、止血止咳、舒筋活络，为臣药；虎杖利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰，为佐药[1-2]；果上叶润肺止咳、消炎止痛，为使药。全方配伍严谨，共奏清肺平喘、辛凉宣肺之功效，主治风热犯肺、痰热内蕴所致咳嗽、哮喘，临床用于治疗痰热内蕴所致咳嗽、大叶性肺炎、急性支气管炎、小儿哮喘等[3]。传统二岩虎果汤在临床以汤剂使用，但汤剂口服剂量大，患者服用依从性差，易变质，不方便携带，不利于批量生产。故以中医理论为指导，依据处方药物的功能主治及现代临床用药需要，结合药物主要成分的性质、技术水平、临床用药特点，将汤剂改制成携带方便、服用量少、服用方法与传统汤剂最相似的颗粒剂[4]。本研究中采用薄层色谱(TLC)法对二岩虎果无糖颗粒剂中岩豇豆、岩白菜、虎杖进行定性鉴别，采用高效液相色谱(HPLC)法测定制剂中君药岩豇豆主要有效成分石吊兰素的含量，建立了二岩虎果无糖颗粒剂的质量标准，并比较颗粒剂与传统汤剂的止咳、抗炎作用，以明确其质量标准的合理性与可行性。现报道如下。

1 仪器、试药与动物

1.1 仪器

Agilent HPLC1100型高效液相色谱仪(美国Agilent公司)；101-1型电热恒温鼓风干燥箱(上海路达实验仪器有限公司)；AL204型电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司，精度为万分之一)；QY-20型三用紫外分析仪(上海市闻天仪器设备有限公司)；DK-98-Ⅱ型电热恒温水浴箱(天津市泰斯特仪器有限公司)；AS系列超声波清洗机(天津奥特赛恩斯仪器有限公司，功率为500 W，频率为40 kHz)；薄层层析硅胶GF_{254}薄层板(青岛海洋化工有限公司)。

1.2 试药

甲醇(色谱纯，国药集团化学试剂有限公司)；三氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、甲酸、浓硫酸均为分析纯，水为娃哈哈纯净水；石吊兰素对照品(批号为111555-200602，含量以98.1%计)，岩白菜素对照品(批号为111532-200202，含量以94.1%计)，大黄素对照品(批号为110756-200110，含量以100%计)，石吊兰对照药材(批号为120980-201005)，虎杖对照药材(批号为121297-201003)，均购于中国食品药品检定研究院；复方岩白菜素片(云南明镜享利制药有限公司，批号为111532-200202，规格为每片125 mg)；阿司匹林肠溶片(江苏平光制药有限责任公司，批号为140601，规格为每片25 mg)；二岩虎果无糖颗粒(自制，批号分别为20160701，20160702，20160703，规格为每袋15 g)；岩豇豆阴性无糖颗粒、岩白菜阴性无糖颗粒、虎杖阴性无糖颗粒(按处方分别称取缺岩豇豆、岩白菜、虎杖的阴性颗粒)。

1.3 动物

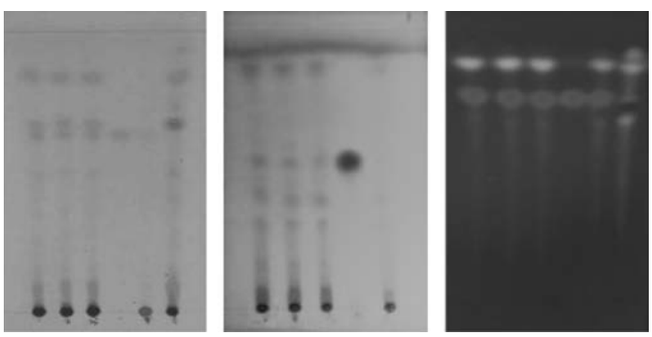
SPF级健康KM种小鼠80只，体质量(20±2)g，雌雄各半，由贵州医科大学实验动物中心提供，动物合格证号为SCXK(黔)2012-0001。所有动物均饲养于洁净、通风环境中，饲养环境温度为21~24 ℃、相对湿度为50%~55%，饲养1周后使用。

2 方法与结果

2.1 TLC鉴别

岩豇豆[1]92：取3个批号样品1 g，共3份，研细，加入20 mL甲醇，超声提取30 min，过滤，蒸干残渣，加适量甲醇溶解，制得供试品溶液。分别取岩豇豆阳性无糖颗

粒 1 g 和岩豇豆对照药材 0. 1 g，同法制得阴性对照品溶液和对照药材溶液。另取石吊兰素对照品适量，加甲醇制得质量浓度为 0. 2 mg / mL 的对照品溶液。按 2020 年版《中国药典（四部）》TLC 法，分别吸取上述 6 种溶液各 5 μL，分别点于同一硅胶 GF_{254} 薄层板上，以甲苯 - 乙酸乙酯 - 甲酸（5∶2∶1，*V* / *V* / *V*）为展开剂，展开，取出，挥干溶剂，喷以 2% 三氯化铁乙醇溶液，并于 105 ℃加热至斑点显色清晰，置 254 nm 波长下检视。供试品溶液色谱中，在与对照品溶液和对照药材溶液色谱相应位置上显相同颜色的斑点，详见图 1 A。



1 - 3. 供试品溶液（批号分别为 20160701，20160702，20160703）
4. 对照品溶液 5. 对照药材溶液 6. 阴性对照品溶液
A. 岩豇豆（254 nm） B. 岩白菜（254 nm） C. 虎杖（365 nm）

图 1 薄层色谱图

1 - 3. Test solution (batch No. : 20160701, 20160702, 20160703)
4. Reference solution 5. Reference medicinal material solution
6. Negative reference solution
A. Lysionotus Herba (254 nm) B. Bergenia Rhizoma (254 nm)
C. Polygonum Cuspidatum Rhizoma et Radix (365 nm)

Fig. 1 TLC chromatograms

岩白菜[1]220,[5]：取 3 个批号样品 1 g，共 3 份，研细，加入 20 mL 甲醇，超声提取 40 min，放至室温，过滤，取滤液，制得供试品溶液。取岩白菜阴性无糖颗粒 1 g，同法制得阴性对照品溶液。另取岩白菜素对照品适量，加入甲醇，制得质量浓度为 0. 2 mg / mL 的对照品溶液。按 2020 年版《中国药典（四部）》TLC 法，分别吸取上述 5 种溶液各 5 μL，分别点于同一硅胶 GF_{254} 薄层板上，以三氯甲烷 - 甲醇（4∶1，*V* / *V*）为展开剂，展开，取出，挥干溶剂，置 254 nm 波长下检视。供试品溶液色谱中，在与对照品溶液色谱相应位置上显相同颜色的斑点，详见图 1 B。

虎杖[1]217,[6-7]：取 3 个批号样品 1 g，共 3 份，研细，加入 20 mL 甲醇，超声提取 15 min，滤过，残渣蒸干滤液，加入 2. 5 mol / L 硫酸溶液 10 mL，回流提取 30 min，冷却，再用三氯甲烷提取 2 次，每次 5 mL，合并溶液，烘干，残渣加三氯甲烷 1 mL 使溶解，制得供试品溶液。分别取虎杖阴性无糖颗粒和虎杖对照药材各 1 g，同法制得阴性对照品溶液和对照药材溶液。另取大黄素对照品适量，加入甲醇制得质量浓度为 0. 1 mg / mL 的对照品溶液。按 2020 年版《中国药典（四部）》TLC 法，分别吸取上述 6 种溶液各 5 μL，分别点于同一硅胶 GF_{254} 薄层板上，以苯 - 乙酸乙酯 - 甲醇（70∶10∶2，*V* / *V* / *V*）为展开剂，展开，挥干溶剂，置 365 nm 波长下检视。供试品溶液色谱中，在与对照品溶液色谱相应位置上显相同颜色的斑点，详见图 1 C。

2. 2 检查

按 2020 年版《中国药典（四部）》颗粒剂项下规定，对 3 批样品的粒度、水分、溶化性、干燥失重、重金属、砷盐进行检查，结果 3 批样品的检查结果均符合药典标准。详见表 1。

表 1 3 批样品检查结果

Tab. 1 Inspection results of three batches of samples

项目	标准规定	批号		
		20160701	20160702	20160703
粒度（%）	< 15*	7. 5	6. 3	9. 5
水分（%）	< 8	4. 1	3. 9	4. 3
溶化性	5 min 内全溶	全溶	全溶	全溶
干燥失重（%）	≤ 2. 0	1. 22	1. 54	1. 43
重金属	$< 1 \times 10^{-5}$	$< 1 \times 10^{-5}$	$< 1 \times 10^{-5}$	$< 1 \times 10^{-5}$
砷盐	$< 2 \times 10^{-6}$	$< 2 \times 10^{-6}$	$< 2 \times 10^{-6}$	$< 2 \times 10^{-6}$

注：*为不能通过 1 号筛与能通过 5 号筛的总和。

Note: * refers to the sum of particles that can not pass No. 1 sieve and particles that can pass No. 5 sieve.

2. 3 石吊兰素含量测定（HPLC 法）

2. 3. 1 色谱条件

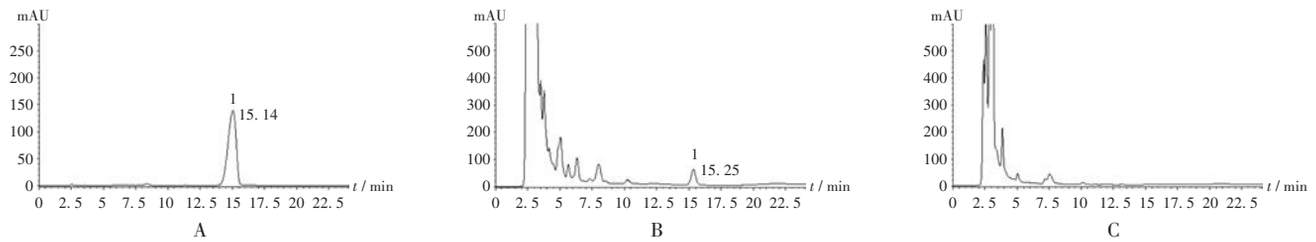
色谱柱：Dikma - C_{18} 柱（250 mm × 4. 6 mm，5 μm）；流动相：甲醇 - 水（68∶32，*V* / *V*）；流速：1 mL / min；检测波长：334 nm；柱温：30 ℃；进样量：20 μL。

2. 3. 2 溶液制备

取石吊兰素对照品适量，精密称定，置容量瓶中，加甲醇溶解，制得质量浓度为 50 μg / mL 的石吊兰素对照品溶液。取样品适量，研细，取细粉 1 g，精密称定，置具塞锥形瓶中，加入 50 mL 75% 甲醇，密塞，称定质量，超声处理 20 min，放至室温，精密称定，加 75% 甲醇补足减失的质量，摇匀，经 0. 45 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液，制得供试品溶液。按处方工艺称取除岩豇豆外的各药材，制备缺岩豇豆药材的阴性无糖颗粒剂，并依法制备阴性对照品溶液。

2. 3. 3 方法学考察[8-9]

专属性试验：分别吸取 2. 3. 2 项下 3 种溶液适量，按 2. 3. 1 项下色谱条件进样测定，记录色谱图。结果石吊兰素色谱峰与其他组分峰可达到基线分离，供试品溶液色谱中在与石吊兰素对照品溶液色谱相同时间处出现相应色谱峰，阴性对照无干扰。详见图 2。



1. 石吊兰素

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液

图2 专属性试验高效液相色谱图

1. Lysionotin

A. Reference solution B. Test solution C. Negative reference solution

Fig. 2 HPLC chromatograms of the specific test

线性关系考察：分别精密吸取2. 3. 2项下对照品溶液1，2，3，4，5 mL，置10 mL容量瓶中，加甲醇定容。按2. 3. 1项下色谱条件进样测定，以石吊兰素峰面积（Y）为纵坐标、质量浓度为（X，μg / mL）为横坐标进行线性回归，得回归方程 $Y = 45.52X + 14.833$，$r = 0.9996$（$n = 5$）。结果表明，石吊兰素质量浓度在5 ~ 50 μg / mL范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验：精密吸取2. 3. 2项下供试品溶液，按2. 3. 1项下色谱条件进样测定6次，记录峰面积。结果峰面积的*RSD*为0. 28%（$n = 6$），表明仪器精密度良好。

稳定性试验：取同一批（批号为20160701）样品1 g，精密称定，按2. 3. 1项下色谱条件分别于0，2，4，8，12，24 h时进样测定。结果含量的*RSD*为0. 35%（$n = 6$），表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

重复性试验：取同一批（批号为20160701）样品，共6份，按2. 3. 2项下方法制备供试品溶液，按2. 3. 1项下色谱条件进样测定，记录峰面积，并计算含量。结果含量的*RSD*为0. 33%（$n = 6$），表明方法重复性良好。

加样回收试验：取同一批（批号为20160701）样品，研细，取细粉1 g，精密称定，共6份，加入适量石吊兰素对照品溶液，按2. 3. 2项下方法制备供试品溶液，按2. 3. 1项下色谱条件进样测定，并计算回收率。结果见表2。

表2 石吊兰素加样回收试验结果（$n = 6$）

Tab. 2 Results of the recovery test of lysionotin（$n = 6$）

取样量(g)	样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	$\bar{X}$(%)	*RSD*(%)
0. 500 1	16. 776 0	16. 773 0	33. 103 0	97. 34	102. 32	3. 70
0. 500 3	16. 782 0	16. 773 0	34. 404 0	105. 06		
0. 500 1	16. 776 0	16. 773 0	33. 354 0	98. 84		
0. 499 9	16. 769 0	16. 773 0	34. 092 0	103. 28		
0. 500 4	16. 786 0	16. 773 0	33. 887 0	101. 96		
0. 500 2	16. 779 0	16. 773 0	34. 797 0	107. 42		

2. 3. 4 样品含量测定

分别取3批（批号分别为20160701，20160702，20160703）样品各适量，精密称定，按2. 3. 2项下方法平行制备2份供试品溶液，并按2. 3. 1项下色谱条件进样测定，计算含量。结果6份供试品溶液中石吊兰素的含量分别为31. 70，31. 29，29. 62，30. 21，32. 17，32. 07 μg / g，平均含量为31. 18 μg / g，*RSD*为3. 34%（$n = 6$）。将3批样品中石吊兰素含量的平均值下降20%，即样品中石吊兰素的含量不得低于24. 94 μg / g。

2. 4 颗粒剂与传统汤剂的药效比较[10]

对小鼠氨水引咳试验的影响：取KM种小鼠40只，体质量（20 ± 2）g，雌雄各半，随机分为空白对照组、传统汤剂组（1 g / mL）、颗粒剂组（0. 387 g / mL）、阳性对照组（复方岩白菜素2. 8 mg / mL），各10只。以0. 2 mL / 10 g剂量灌胃给药，每天1次，连续7 d，空白对照组灌胃等量生理盐水。于末次给药1 h后，将小鼠置玻璃钟罩内，用超声雾化器定量恒压喷雾氨水至玻璃钟罩内，喷雾10 s，取出小鼠，置另一清洁钟罩内，观察并记录小鼠的咳嗽潜伏期和3 min内咳嗽次数。结果见表3。

表3 颗粒剂与传统汤剂的药效比较（$\bar{X} \pm s$，$n = 10$）

Tab. 3 Comparison of efficacy between granules and traditional decoction（$\bar{X} \pm s$，$n = 10$）

组别	剂量	咳嗽潜伏期(s)	3 min咳嗽次数	肿胀抑制率(%)
空白对照组		64. 92 ± 6. 72	20. 87 ± 2. 53	152. 18 ± 23. 7
复方岩白菜素组	2. 8 mg / mL	88. 90 ± 13. 52$^{*\#}$	15. 30 ± 4. 22$^{*\#}$	-
阿司匹林组	10 mg / mL	-	-	120. 59 ± 16. 58$^{*\#}$
传统汤剂组	1 g / mL	81. 91 ± 16. 42$^{*\triangle}$	15. 70 ± 5. 59$^{*\triangle}$	132. 32 ± 13. 40$^{*\blacklozenge}$
颗粒剂组	0. 387 g / mL	82. 90 ± 6. 31$^{*\#\triangle}$	15. 03 ± 4. 34$^{*\#\triangle}$	129. 44 ± 19. 22$^{*\#\blacklozenge}$

注：与空白对照组比较，$^{*}P < 0.05$；与传统汤剂组比较，$^{\#}P > 0.05$；与复方岩白菜素组比较，$^{\triangle}P > 0.05$；与阿司匹林组比较，$^{\blacklozenge}P > 0.05$；- 为无数据。

Note: Compared with those in the blank control group, $^{*}P < 0.05$; Compared with those in the traditional decoction group, $^{\#}P > 0.05$; Compared with those in the compound bergenin group, $^{\triangle}P > 0.05$; Compared with those in the aspirin group; $^{\blacklozenge}P > 0.05$. - refers to no data.

对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响：分组与给药方法同小鼠氨水引咳试验项下，阳性对照组给予阿司匹

林 10 mg / mL，末次给药 1 h 后，于小鼠右耳两面均匀涂抹 20 μL 二甲苯致炎，40 min 后处死小鼠，用打孔器在小鼠左右耳相同位置打孔，取小鼠左右耳片，称定质量，计算肿胀抑制率。结果见表 3。

由表 3 可知，与空白对照组比较，颗粒剂组和传统汤剂组均可显著延长小鼠咳嗽潜伏期，降低小鼠 3 min 内咳嗽次数和小鼠耳肿胀抑制率（$P < 0.05$），表明该方药效良好；与传统汤剂组比较，颗粒剂组药效更强，但无显著差异（$P > 0.05$）。结果表明，二岩虎果汤改变原剂型制成颗粒剂的方案科学、合理、可行。

3 讨论

中药制剂的质量标准研究能有效考察制剂的内在质量，是评价药品安全性的重要依据[11]，同时也反映了中药制剂指标性成分和毒性成分的含量，进而衡量原料药和制剂工艺的质量，对于保证中药制剂质量具有重要意义。

TLC 鉴别时，参考了 2020 年版《中国药典（一部）》方法，并结合实际对展开剂比例、展开时间等因素作了适当调整与优化。根据试验结果，岩豇豆以三氯甲烷 - 甲醇 - 甲酸为展开剂时，虽然分离效果较好，但比移值较高，斑点不清晰，故将展开剂中的三氯甲烷 - 甲醇换成极性较小的甲苯 - 乙酸乙酯，而以甲苯 - 乙酸乙酯 - 甲酸为（5∶2∶1，$V / V / V$）展开剂时，对石吊兰素的分离效果较好，斑点较清晰，且阴性对照无干扰，故选择甲苯 - 乙酸乙酯 - 甲酸作为二岩虎果无糖颗粒中岩豇豆的展开剂。由于岩白菜药材中含有岩白菜素、熊果苷等成分，且岩白菜素理化性质不稳定，故在对岩白菜素进行 TLC 鉴别时考察了三氯甲烷 - 乙酸乙酯 - 甲醇、石油醚 - 乙酸乙酯 - 甲醇 - 36% 乙酸、三氯甲烷 - 甲醇等多个展开剂系统，最终确定展开剂为三氯甲烷 - 甲醇（4∶1，V / V）。以药典规定的石油醚 - 甲酸乙酯 - 甲酸为展开剂对二岩虎果无糖颗粒中虎杖进行 TLC 鉴别，结果大黄素的分离效果较差，可能与二岩虎果无糖颗粒由多味药材组方有关。本研究中对展开剂进行调整与优化，最终以苯 - 乙酸乙酯 - 甲醇（70∶10∶2，$V / V / V$）为展开剂，结果大黄素的分离效果较好，斑点清晰，比移值适中，且阴性对照无干扰，故选其作为展开剂。

中药颗粒剂受剂型因素影响，易于吸潮，在储存期间易变质，为保证药品的质量需控制水分[12]；颗粒剂的粒度与药物的溶出度、溶化性及灌装的均匀性有关；重金属、砷盐等与颗粒剂的安全性有关[13-14]。故对二岩虎果无糖颗粒进行了上述项目的检查，结果二岩虎果无糖颗粒检查项均符合药典规定，表明二岩虎果无糖颗粒的制备工艺合理、可行。

石吊兰素是君药岩豇豆的主要活性成分[15-16]，水溶性较强，可很好地转移到制剂中，故选择其作为二岩虎果无糖颗粒定量测定的指标性成分。本研究中测定二岩虎果无糖颗粒自制样品中石吊兰素的含量，测得各批样品分别含石吊兰素 31.50，29.92，32.12 μg / g，另根据测得的 3 批样品中石吊兰素的平均含量，建议二岩虎果无糖颗粒每袋含岩豇豆以石吊兰素（$C_{18}H_{16}O_7$）计不得少于 0.374 1 mg。

二岩虎果汤的传统剂型为水煎剂，在颗粒剂的制备过程中课题组采用了水提醇沉工艺，为验证改变剂型后的颗粒剂的疗效不受影响，本研究中采用经典止咳、抗炎药效动力学试验比较了颗粒剂与传统汤剂的药效，结果颗粒剂的作用较传统汤剂强，说明在改变剂型的过程中，药效未改变，所建立的质量标准合理、可行。

参考文献

[1] 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，2020.
[2] 吴桂玲，孙赛兰，冯定坤，等. 虎杖根中黄酮类化合物对脂氧合酶活性抑制[J]. 广州化工，2020，48（3）：63-65.
[3] 饶　海，桂珊珊，周　镁，等. 苗药组方二岩虎果汤的拆方研究[J]. 中国实验方剂学杂志，2014，20（17）：155-157.
[4] 邓　哲，荆文光，王淑慧，等. 中药饮片标准汤剂研究进展与讨论[J]. 中国中药杂志，2019，44（2）：242-248.
[5] 吕秀立，姚春霞，于泽群，等. 岩白菜属植物优良资源筛选[J]. 上海农业学报，2020，36（4）：14-18.
[6] 张　蓓，罗旭明，李默影，等. 芪仙地花颗粒质量标准的研究[J]. 中成药，2019，41（3）：521-525.
[7] 史艳玲，刘炳周，李振华，等. 复方虎杖颗粒质量控制方法研究[J]. 中华中医药学刊，2016，34（9）：2204-2207.
[8] 黄晓婧，肖春霞，王　欣，等. 风寒感冒颗粒质量标准的建立[J]. 中国药师，2021，24（1）：188-193.
[9] 黄　鹏，邱　华，范春娇，等. 白花香莲解毒颗粒质量标准研究[J]. 中医药学报，2020，48（11）：19-23.
[10] 张艳秋，郑　炜，刘凯青，等. 荔枝核多糖的水提醇沉工艺优化及其对 α-葡萄糖苷酶的抑制活性研究[J]. 中国药房，2020，31（16）：1995-2000.
[11] 丁海泉，高洪智，刘振尧. 近红外光谱分析技术在中药材鉴定和质量控制中的研究进展[J]. 现代农业装备，2020，41（3）：11-16.
[12] 朱勤超. 芪竹颗粒的研制及其对小鼠免疫细胞的影响[D]. 雅安：四川农业大学，2019.
[13] 倪　琳，魏学冰，陈德道，等. 黄芪乌梅降糖颗粒的制备工艺与质量分析[J]. 海峡药学，2020，32（1）：6-11.
[14] 陈　瑾. 连翘归尾煎抗乳腺癌药效及其连翘归尾颗粒制备工艺和质量标准研究[D]. 晋中：山西中医药大学，2019.
[15] 员　浬，陈小秀，徐文芬，等. 石吊兰 HPLC 指纹图谱的建立[J]. 中成药，2020，42（7）：1943-1948.
[16] 孟雪飞，李延芳. 石吊兰不同极性提取物的止咳化痰作用研究[J]. 华西药学杂志，2018，33（5）：504-506.

（收稿日期：2021-06-26；修回日期：2021-09-21）