

市售一清颗粒中蒽醌含量的比较及聚类分析^Δ

杜闻杉*,刘喜纲,刘翠哲[#](承德医学院中药研究所/河北省中药研究与开发重点实验室,河北承德 067000)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)15-2090-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.15.25

摘要 目的:建立同时测定市售不同厂家生产的一清颗粒中芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚的游离蒽醌和结合蒽醌含量,并进行聚类分析。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为Eclipse plus C₁₈,流动相为甲醇-0.1%磷酸(梯度洗脱),流速为0.8 ml/min,检测波长为254 nm,柱温为25 ℃,进样量为20 μl。结果:芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚的检测进样量线性范围分别为0.001 6~0.128 0、0.003 4~0.273 6、0.003 7~0.299 2、0.006 7~0.536 0、0.001 7~0.134 4 μg(*r*均为0.999 9);精密密度、稳定性、重复性试验的RSD<3%;加样回收率分别为97.77%~101.47%、98.09%~100.26%、96.42%~100.38%、96.63%~102.50%、97.10%~103.70%,RSD分别为1.30%、0.76%、1.58%、2.17%、2.47%(*n*=6);总蒽醌的含量范围分别为0.042~0.218、0.029~0.448、0.022~0.167、0.032~0.284、0.006~0.060 mg/g,结合蒽醌的含量范围分别为0.010~0.111、0.013~0.092、0.011~0.097、0.030~0.246、0.001~0.034 mg/g,游离蒽醌的含量范围分别为0.022 3~0.143、0.015~0.356、0.008~0.071、0.006~0.075、0.003~0.032 mg/g。对5种成分中的总蒽醌进行聚类分析发现,有4批属于第1类、2批属于第2类、4批属于第3类;结合蒽醌中有4批属于第1类、2批属于第2类、4批属于第3类;游离蒽醌中有6批属于第1类、4批属于第2类。结论:该方法操作简便、结果准确,可为提高一清颗粒的质量和对其泻下药效提供参考;不同厂家产品中大黄结合蒽醌含量差异较大。

关键词 一清颗粒;大黄;游离蒽醌;结合蒽醌;高效液相色谱法;聚类分析

Comparison and Cluster Analysis of Anthraquinone in Commercially Available Yiqing Granule

DU Wenshan, LIU Xigang, LIU Cui zhe (Institute of Chinese Materia Medica, Chengde Medical College/The Key Lab of Hebei Province Chinese Medicine Research and Development, Hebei Chengde 067000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish a method for the contents determination and cluster analysis of free and combined anthraquinone of aloe emodin, rhein, emodin, rhubarb phenol and physcion in commercially available Yiqing granule from different manufacturers. **METHODS:** HPLC was performed on the column of Eclipse plus C₁₈ with mobile phase of methanol-0.1% Phosphoric acid solution (gradient elution) at a flow rate of 0.8 ml/min, the detection wavelength was 254 nm, the column temperature was 25 ℃, and the injection volume was 20 μl. **RESULTS:** The linear range was 0.001 6-0.128 0 μg for aloe emodin (*r*=0.999 9), 0.003 4-0.273 6 μg for rhein (*r*=0.999 9), 0.003 7-0.299 2 μg for emodin (*r*=0.999 9), 0.006 7-0.536 0 μg for rhubarb phenol (*r*=0.999 9) and 0.001 7-0.134 4 μg (*r*=0.999 9) for physcion; RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 3%; recoveries were 97.77%-101.47% (RSD=1.30%, *n*=6), 98.09%-100.26% (RSD=0.76%, *n*=6), 96.42%-100.38% (RSD=1.58%, *n*=6), 96.63%-102.50% (RSD=2.17%, *n*=6) and 97.10%-103.70% (RSD=2.47%, *n*=6), respectively; the content range of total anthraquinone was 0.042-0.218 mg/g, 0.029-0.448 mg/g, 0.022-0.167 mg/g, 0.032-0.284 mg/g and 0.006-0.060 mg/g, combined anthraquinone was 0.010-0.111 mg/g, 0.013-0.092 mg/g, 0.011-0.097 mg/g, 0.030-0.246 mg/g and 0.001-0.034 mg/g, and free anthraquinone was 0.022 3-0.143 mg/g, 0.015-0.356 mg/g, 0.008-0.071 mg/g, 0.006-0.075 mg/g and 0.003-0.032 mg/g. Cluster analysis showed there were 4 batches belonged to Category 1, 2 batches belonged to Category 2 and 4 batches belonged to Category 3 for the total anthraquinone in 5 components; 4 bathes belonged to Category 1, 2 batches belonged to Category 2 and 4 batches belonged to Category 3 for the combined anthraquinone; and 6 bathes belonged to Category 1 and 4 batches belonged to Category 2 for the free anthraquinone. **CONCLUSIONS:** The method is simple and accurate, and can provide reference for improving the quality and diarrhea efficacy control of Yiqing granule; there were great differences in Rheum palmatum and combined anthraquinone from different manufacturers.

KEYWORDS Yiqing granule; Rhei Radix et Rhizoma; Free anthraquinone; Combined anthraquinone; HPLC; Cluster analysis

[8] 郝旭亮,刘霞,倪艳,等.两种方法提取连翘挥发油气相色谱

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81341143、81073146);河北省自然科学基金资助项目(No.H2014406036);河北省高等学校科学技术研究项目(No.QN2014145)

* 硕士研究生。研究方向:中药制剂现代化。E-mail:287248145@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:中药制剂现代化及中药药动学。E-mail:liucui zhexy @163.com

谱-质谱的比较[J].中成药,2002,24(7):534.

[9] 周德英,刘志华.青翘与老翘挥发油的化学成分比较[C]//环渤海第一届暨天津市第十九届色谱学术报告会论文集.环渤海第一届暨天津市第十九届色谱学术报告会.天津:中国物理学会,天津市科协,天津市色谱研究会,2013:224.

(收稿日期:2015-05-22 修回日期:2015-09-27)

(编辑:张静)

一清颗粒源自张仲景《金匱要略》的泻心汤^[1],由大黄、黄芩和黄连3味中药组成。该药为常用中药制剂,具有清热泻火解毒、化痰凉血止血之功效,可用于火毒血热所致的身热烦躁、目赤口疮、牙龈肿痛、大便秘结等证的治疗^[2]。2015年版《中国药典》(一部)处方中有大黄的制剂,多用其“泻下”功效。现代研究证明大黄发挥“泻下”药效作用的是大黄中的蒽醌类成分,包括芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚等,蒽醌类成分在大黄中以两种形式存在:游离蒽醌(苷元)和结合蒽醌(苷);结合蒽醌为相应游离蒽醌结合糖形成。其主要的“泻下”机制是口服结合蒽醌到达结肠后,被酶解为游离蒽醌发挥“泻下”药效,而直接口服游离蒽醌因上消化道的吸收破坏,“泻下”作用很弱;口服结合蒽醌才能起到“泻下”作用,游离蒽醌是结合蒽醌在体内产生泻下作用的最终物质^[3-9]。

2015年版《中国药典》(一部)中一清颗粒的质量标准对黄芩含量的测定只要求本品每袋含黄芩以黄芩苷的总量计^[10],未对大黄的含量测定作出要求;而大黄药材的质量标准规定芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚这5种成分的游离蒽醌和结合蒽醌的总量 $\geq 1.5\%$,二者都没有对结合蒽醌的含量作出要求,然而结合蒽醌的含量差别可导致“泻下”药效的明显差别。因此,本研究以大黄中的游离蒽醌和结合蒽醌为测定指标,采用用高效液相色谱(HPLC)法建立了同时测定不同厂家一清颗粒中芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚这5种成分含量的方法,并采用Ward最小方差法对10个不同厂家一清颗粒中游离蒽醌、结合蒽醌和总蒽醌进行聚类分析,为提高一清颗粒的质量和控制在“泻下”药效提供参考。

1 材料

1.1 仪器

1200型 HPLC 仪,包括 G1311C1260 型泵、1260 型自动控温自动进样器(美国 Agilent 公司)、HW2000 型色谱工作站(南京千谱软件有限公司);TG16-WS 型台式高速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司);DW-FW110 型超低温冷冻储存箱(中科菱菱低温科技有限责任公司);KQ-2200DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,功率:100 W,频率:40 kHz)。

1.2 药品与试剂

一清颗粒(江西京通美联药业有限公司,批号:150202,规格:7.5 g/袋;山西澳途药业有限公司,批号:150407,规格:7.5 g/袋;内蒙古天奇中蒙制药股份有限公司,批号:36150401,规格:7.5 g/袋;石家庄四药有限公司,批号:YQ15031501,规格:7.5 g/袋;浙江维康药业有限公司,批号:20150705,规格:7.5 g/袋;太极集团重庆桐君阁药厂有限公司,批号:140612,规格:7.5 g/袋;台州南峰药业有限公司,批号:141215,规格:7.5 g/袋;湖北纽兰药业有限公司,批号:20150702,规格:7.5 g/袋;陕西华西制药股份有限公司,批号:150402,规格:7.5 g/袋;贵州百灵企业集团正鑫药业有限公司,批号:20150501,规格:7.5 g/袋);芦荟大黄素对照品(批号:110795-201007,纯度:100%)、大黄酸对照品(批号:110757-200206,纯度:100%)、大黄素对照品(批号:110756-200110,纯度:100%)、大黄酚对照品(批号:110796-201118,纯度:100%)、大黄素甲醚对照品(批号:110758-201013,纯度:100%)均购自中国食品药品检定研究院;甲醇、乙腈均为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Eclipse plus C₁₈(250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m);流动相:甲醇(A)-0.1%磷酸(B),梯度洗脱(洗脱程序见表1);流速:0.8 ml/min;检测波长:254 nm;柱温:25 $^{\circ}$ C;进样量:20 μ l。

表1 梯度洗脱程序

Tab 1 Elution program procedure

时间,min	A,%	B,%
0~4	80 \rightarrow 58	20 \rightarrow 42
4~16	58	42
16~18	58 \rightarrow 74	42 \rightarrow 26
18~24	74 \rightarrow 80	26 \rightarrow 20
24~50	80	20

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液 精密称取芦荟大黄素对照品、大黄酸对照品、大黄素对照品、大黄酚对照品、大黄素甲醚对照品适量,置于10 ml量瓶中,加甲醇制成每1 ml含芦荟大黄素3.20 μ g、大黄酸6.84 μ g、大黄素7.48 μ g、大黄酚13.40 μ g、大黄素甲醚3.36 μ g的混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 (1)游离蒽醌:取样品置于研钵中,研细,过4号筛,取约3.0 g,精密称定,置于50 ml具塞锥形瓶中,精密加入甲醇25 ml,称定质量,加热回流1 h,放冷至室温,再次称定质量,加甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得游离蒽醌供试品溶液。(2)总蒽醌:精密量取上述游离蒽醌的供试品溶液5 ml,挥去甲醇,加8%盐酸溶液10 ml,超声处理2 min,加三氯甲烷10 ml,加热回流1 h,放冷至室温(25 $^{\circ}$ C),置于分液漏斗中,用5 ml三氯甲烷洗涤容器,并入分液漏斗中,分取三氯甲烷层,8%盐酸溶液再用三氯甲烷提取3次,每次10 ml,合并三氯甲烷液,减压蒸馏挥干溶剂,残渣加甲醇溶解,转移至10 ml量瓶中,加甲醇定容,摇匀,滤过,取续滤液作为总蒽醌供试品溶液。

2.2.3 阴性对照溶液 按样品的处方比例和制备工艺制备缺大黄的阴性样品,再按“2.2.2”项下游离蒽醌供试品溶液的制备方法制备阴性对照溶液,即得。

2.3 系统适用性试验

精密吸取“2.2”项下混合对照品溶液、游离蒽醌供试品溶液和阴性对照溶液各适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图1。由图1可知,供试品溶液与混合对照品溶液均在相同保留时间处出现芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚吸收峰,阴性对照品溶液在该处无吸收。芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚峰与其他组分峰均能达到基线分离,分离度均 > 1.5 。理论板数以相应色谱峰计均 $\geq 10\ 000$ 。结果表明,其他成分对测定无干扰。

2.4 线性关系考察

精密量取“2.2.1”项下混合对照品溶液0.5、1、2、5、10、20、30、40 μ l,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以进样量(x , μ g)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程与线性范围,详见表2。

2.5 精密密度试验

精密量取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,按“2.1”项下色谱条件重复进样6次,记录峰面积。结果,芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚峰面积的RSD分别为0.84%、0.41%、0.87%、0.41%、1.62%($n=6$),表明仪器精密密度良好。

2.6 稳定性试验

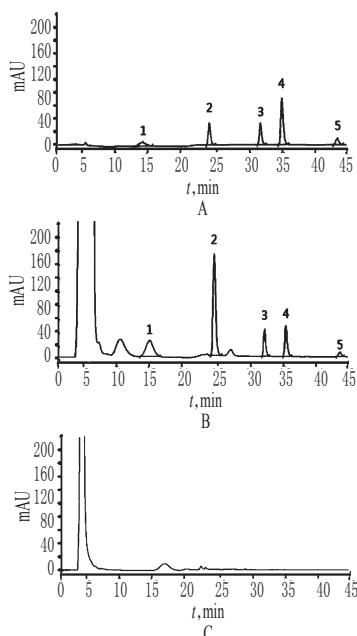


图1 高效液相色谱图

A.混合对照品;B.游离蒽醌供试品;C.阴性对照;1.芦荟大黄素;2.大黄酸;3.大黄素;4.大黄酚;5.大黄素甲醚

Fig 1 HPLC chromatograms

A.mixed reference substance; B.test sample of free anthraquinone; C. negative control; 1.aloe emodin; 2.rhein; 3.emodin; 4.rhubarb phenol; 5. physcion

表2 回归方程与线性范围

Tab 2 Regression equation and linear ranges

待测成分	回归方程	线性范围, μg	r
芦荟大黄素	$y=200.1169x-13.999$	0.0016~0.1280	0.9999
大黄酸	$y=169.8131x-37.331$	0.0034~0.2736	0.9999
大黄素	$y=152.7894x-34.906$	0.0037~0.2992	0.9999
大黄酚	$y=206.0086x-68.543$	0.0067~0.5360	0.9999
大黄素甲醚	$y=93.353x-45.329$	0.0017~0.1344	0.9999

精密量取同一供试品溶液(批号:20150705)适量,分别于放置0、2、4、6、8、12、24 h时按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚峰面积的RSD分别为1.94%、0.29%、0.73%、0.51%、1.74% ($n=7$),表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.7 重复性试验

取样品(批号:YQ15031501)适量,共6份,精密称定,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚峰面积的RSD分别为1.41%、1.36%、2.36%、1.67%、2.12% ($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.8 加样回收率试验

精密称取已知含量的样品(批号:36150401)6份,每份1.5 g,分别置于10 ml量瓶中,分别精密加入一定质量的芦荟大黄素对照品、大黄酸对照品、大黄素对照品、大黄酚对照品、大黄素甲醚对照品,按“2.2.2”项下游离蒽醌供试品溶液的制备方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率,结果见表3。

2.9 样品含量测定

2.9.1 总蒽醌 取10批样品各适量,每批3份,每份3.0 g,精密称定,按“2.2.2”项下总蒽醌供试品溶液的制备方法制备供

试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算样品含量,结果见表4。

表3 加样回收率试验结果($n=6$)

Tab 3 Results of recovery test ($n=6$)

待测成分	称样量, g	样品含量, μg	加入量, μg	测得量, μg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
芦荟大黄素	1.504 0	200.18	186.25	385.23	99.35	99.30	1.30
	1.503 5	200.12	186.25	386.12	99.87		
	1.503 4	200.10	186.25	384.33	98.91		
	1.508 6	200.79	186.25	389.79	101.47		
	1.500 5	199.72	186.25	383.05	98.43		
	1.506 8	200.56	186.25	382.65	97.77		
大黄酸	1.504 0	475.41	458.75	930.25	99.15	99.09	0.76
	1.503 5	475.26	458.75	928.42	98.78		
	1.503 4	475.22	458.75	932.01	99.57		
	1.508 6	476.87	458.75	926.86	98.09		
	1.500 5	474.31	458.75	934.24	100.26		
	1.506 8	476.30	458.75	929.15	98.71		
大黄素	1.504 0	111.45	103.50	213.44	98.54	98.11	1.58
	1.503 5	111.41	103.50	212.26	97.44		
	1.503 4	111.40	103.50	214.13	99.25		
	1.508 6	111.79	103.50	215.68	100.38		
	1.500 5	111.19	103.50	210.98	96.42		
	1.506 8	111.65	103.50	211.69	96.65		
大黄酚	1.504 0	114.15	111.50	224.33	98.81	99.95	2.17
	1.503 5	114.12	111.50	227.49	101.68		
	1.503 4	114.11	111.50	221.85	96.63		
	1.508 6	114.50	111.50	225.02	99.12		
	1.500 5	113.89	111.50	228.17	102.50		
	1.506 8	114.37	111.50	226.96	100.98		
大黄素甲醚	1.504 0	16.09	15.25	31.45	100.70	100.56	2.47
	1.503 5	16.09	15.25	31.06	98.18		
	1.503 4	16.09	15.25	31.58	101.60		
	1.508 6	16.14	15.25	30.95	97.10		
1.500 5	16.06	15.25	31.87	103.70			
1.506 8	16.12	15.25	31.69	102.08			

表4 总蒽醌含量测定结果($n=3$)

Tab 4 Results of content determination of total anthraquinone ($n=3$)

样品批号	芦荟大黄素, mg/g	大黄酸, mg/g	大黄素, mg/g	大黄酚, mg/g	大黄素甲醚, mg/g	总蒽醌总量, mg/g
150202	0.084	0.039	0.022	0.102	0.011	0.258
150407	0.042	0.061	0.035	0.058	0.007	0.202
36150401	0.178	0.345	0.129	0.191	0.035	0.879
YQ15031501	0.145	0.131	0.080	0.210	0.037	0.603
20150705	0.099	0.312	0.048	0.057	0.016	0.532
140612	0.218	0.051	0.056	0.284	0.054	0.663
141215	0.197	0.448	0.167	0.242	0.060	1.113
20150702	0.033	0.029	0.016	0.032	0.006	0.115
150402	0.190	0.331	0.112	0.164	0.031	0.828
20150501	0.062	0.053	0.032	0.056	0.013	0.217

2.9.2 游离蒽醌 取10批样品各适量,每批3份,每份3.0 g,精密称定,按“2.2.2”项下游离蒽醌供试品溶液制备方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算样品含量,结果见表5。

2.9.3 结合蒽醌 结合蒽醌的含量为药材中总蒽醌含量减去游离蒽醌含量的差值,结果见表6。

3 聚类分析

聚类分析是研究样本或指标分类问题的一种多元统计方法。常用Ward系统聚类法,适用于多因素、多指标的分类和特

征识别^[11-14]。

表5 游离蒽醌含量测定结果(n=3)

Tab 5 Results of content determination of free anthraquinone(n=3)

样品批号	芦荟大黄素,mg/g	大黄酸,mg/g	大黄素,mg/g	大黄酚,mg/g	大黄素甲醚,mg/g	游离蒽醌总量,mg/g
150202	0.030	0.022	0.008	0.016	0.007	0.082
150407	0.029	0.047	0.016	0.010	0.005	0.108
36150401	0.134	0.310	0.071	0.075	0.032	0.623
YQ15031501	0.075	0.106	0.032	0.039	0.018	0.270
20150705	0.067	0.251	0.031	0.027	0.015	0.390
140612	0.107	0.029	0.016	0.038	0.019	0.209
141215	0.101	0.356	0.070	0.055	0.030	0.612
20150702	0.023	0.015	0.005	0.006	0.003	0.052
150402	0.143	0.297	0.063	0.042	0.021	0.565
20150501	0.040	0.031	0.011	0.017	0.009	0.107

表6 结合蒽醌含量测定结果(n=3)

Tab 6 Results of content determination of combined anthraquinone(n=3)

样品批号	芦荟大黄素,mg/g	大黄酸,mg/g	大黄素,mg/g	大黄酚,mg/g	大黄素甲醚,mg/g	结合蒽醌总量,mg/g
150202	0.054	0.018	0.014	0.086	0.004	0.175
150407	0.013	0.013	0.019	0.047	0.001	0.094
36150401	0.044	0.035	0.058	0.116	0.003	0.257
YQ15031501	0.070	0.025	0.048	0.171	0.019	0.333
20150705	0.032	0.062	0.018	0.030	0.001	0.142
140612	0.111	0.022	0.040	0.246	0.034	0.454
141215	0.095	0.092	0.097	0.187	0.030	0.501
20150702	0.010	0.014	0.011	0.026	0.003	0.063
150402	0.047	0.034	0.049	0.122	0.011	0.262
20150501	0.022	0.023	0.021	0.040	0.005	0.110

由HPLC法测定蒽醌含量结果发现,蒽醌含量不同厂家有所差异。本试验选取10批样品中5种成分的结合蒽醌、总蒽醌和游离蒽醌含量作为统计指标,利用SPSS 19.0统计软件,采用Ward法对其进行聚类分析,得聚类树形图,结果如下。

3.1 总蒽醌

结果表明,编号为2(批号:150407)、10(批号:20150501)、8(批号:20150702)、1(批号:150202)这4批属于第1类;编号为4(批号:YQ15031501)、6(批号:140612)这2批属于第2类;编号为3(批号:36150401)、9(批号:150402)、7(批号:141215)、5(批号:20150705)这4批属于第3类,详见图2。

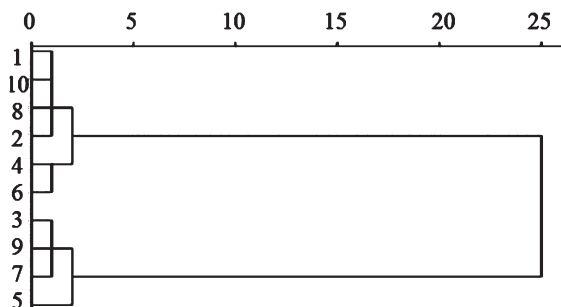


图2 10批样品中5种成分的总蒽醌含量的聚类分析树状图
Fig 2 Cluster analysis dendrogram of total anthraquinone content of 5 components in 10 batches of samples

3.2 结合蒽醌

结果表明,编号为3(批号:36150401)、9(批号:150402)、1

(批号:150202)、4(批号:YQ15031501)这4批属于第1类;编号为6(批号:140612)、7(批号:141215)这2批属于第2类;编号为2(批号:150407)、10(批号:20150501)、8(批号:20150702)、5(批号:20150705)这4批属于第3类,详见图3。

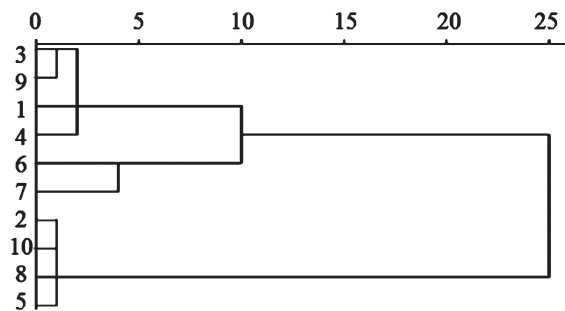


图3 10批样品中5种成分的结合蒽醌含量的聚类分析树状图
Fig 3 Cluster analysis dendrogram of combined anthraquinone content of 5 components in 10 batches of samples

图3 Cluster analysis dendrogram of combined anthraquinone content of 5 components in 10 batches of samples

3.3 游离蒽醌

结果表明,编号为1(批号:150202)、10(批号:20150501)、8(批号:20150702)、2(批号:150407)、4(批号:YQ15031501)、6(批号:140612)这6批属于第1类;编号为3(批号:36150401)、9(批号:150402)、7(批号:141215)、5(批号:20150705)这4批属于第2类,详见图4。

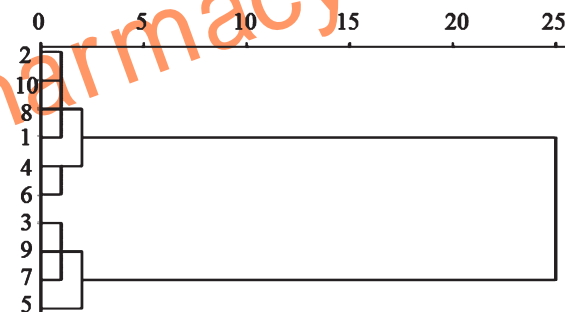


图4 10批样品中5种成分的游离蒽醌含量的聚类分析树状图
Fig 4 Cluster analysis dendrogram of free anthraquinone content of 5 components in 10 batches of samples

4 讨论

4.1 流动相的选择

本试验参考2015年版《中国药典》(一部)中一清颗粒项下大黄含量测定的流动相[甲醇-0.1%磷酸溶液(85:15,V/V)]对芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚5种蒽醌类成分进行测定。结果,5种成分的色谱峰不能完全分离,参考相关文献^[15-16]将流动相进行调整,最终本试验选用甲醇-0.1%磷酸溶液为流动相,并进行梯度洗脱的方式进行处理。

4.2 指标的选择

目前,含大黄的制剂中大黄多为粗提取物或药材粉入药,由于不同产地药材中有效成分的量差异大,导致药效差别很大。2015年版《中国药典》(一部)一清颗粒中仅规定了黄芩苷的含量限度,但是单一指标性成分并不能反映“泻下”药效的强弱,且直接口服大黄起“泻下”作用的是结合蒽醌类化合物,

通过聚类分析发现,市售10个厂家一清颗粒中大黄结合蒽醌含量差异较大,如果患者服用,其“泻下”药效强度可能差异明显。因此,笔者建议选用一清颗粒主药大黄中的游离蒽醌和结合蒽醌含量共同作为控制指标,以便更好地控制一清颗粒的质量。

参考文献

[1] 胡军林,谭静玲,费毅琴,等.高效液相色谱法同时测定一清颗粒中3种原小檗碱型生物碱的含量[J].中国医院药学杂志,2014,34(1):50.

[2] 庞宇,梁健钦.HPLC法同时测定一清颗粒中盐酸小檗碱、盐酸药根碱和盐酸巴马汀的含量[J].中药材,2012,35(11):1868.

[3] 刘喜纲,刘沛,陈大为,等.优选大黄总蒽醌结肠定位壳聚糖微球的制备工艺[J].中草药,2015,46(1):38.

[4] Kuo CH, Sun SW. Analysis of nine rhubarb anthraquinones and bianthrone by micellar electrokinetic chromatography using experimental design[J]. *Anal Chim Acta*, 2003, 482(1):47.

[5] 刘翠哲.大黄游离蒽醌口服结肠定位给药系统减小大黄发挥泻下作用时的肾毒性研究[C]//中国药理学补益药专业委员会.第三届中国药理学补益药专业委员会学术研讨会论文集.杭州:中国药理学补益药专业委员会,2013:1.

[6] Liu C, Liu X, Tong J, et al. Design and evaluation of San-huang dispersible tablet - an efficient delivery system for Traditional Chinese Medicine[J]. *Pharm Dev Technol*, 2009, 14(5):506.

[7] 刘翠哲,刘喜纲,李忠思,等.一种大黄蒽醌口服结肠靶向

给药组合物及其用途[P].中国专利:CN103565941 A.2014-02-12.

[8] 刘沛,佟继铭,刘喜纲,等.大黄总蒽醌结肠定位微球的生物黏附性及泻下作用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(4):165.

[9] 刘喜纲,崔英慧,陈大为,等.大黄总蒽醌大鼠在体胃肠吸收[J].中国医院药学杂志,2011,31(3):188.

[10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:494.

[11] 张文彤.SPSS统计分析高级教程[M].2版.北京:高等教育出版社,2011:238.

[12] 陈江丽.Ward系统聚类法在农村居民收入情况分析中的应用研究[J].大理学院学报,2015(6):28.

[13] 吴彪,许洪国,张文会.基于Ward聚类法的道路交通事故多元统计分析[J].黑龙江工程学院学报,2009,23(3):4.

[14] 赵荣钦,黄贤金,钟太洋,等.聚类分析在江苏沿海地区土地利用分区中的应用[J].农业工程学报,2010,26(6):310.

[15] Fang F, Wang JB, Zhao Y. A comparative study on the tissue distributions of rhubarb anthraquinones in normal and CCl₄-injured rats orally administered rhubarb extract[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(3):1492.

[16] Wu W, Yan R, Yao M, et al. Pharmacokinetics of anthraquinones in rat plasma after oral administration of a rhubarb extract[J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28(4):564.

(收稿日期:2016-02-25 修回日期:2016-03-12)
(编辑:刘柳)

国家卫生计生委等12部门召开应对细菌耐药工作会议

本刊讯 2016年4月8日,国家卫生计生委会同发展改革委、教育部、科技部、工业和信息化部、国土资源部、环境保护部、农业部、文化部、食品药品监管总局、中医药管理局、中央军委后勤保障部共计12个部门召开了应对细菌耐药联防联控工作机制第一次会议。会上通报了各部门应对细菌耐药的工作进展,讨论了《中国遏制细菌耐药行动计划(2016-2020年)》,明确了下一步工作重点。联防联控机制组长、国家卫生计生委副主任马晓伟出席会议并讲话,来自各成员单位、卫生计生委有关司局和直属单位的有关负责人,以及部分专家参加了会议。

马晓伟指出,细菌耐药不仅是我国存在的问题,更是全球公共健康领域共同面临的一项重大挑战。世界卫生组织以及美国、欧盟等发达国家纷纷采取了应对措施,我国政府也高度重视细菌耐药问题并提出了工作要求。遏制细菌耐药是维护人民群众健康权益、全面建成小康社会的必然要求,是体现我

国负责任大国形象的重要途径,也是促进经济可持续发展,实现“创新、协调、绿色、开放、共享”五大发展理念的必由之路。因此,要高度重视遏制细菌耐药工作。

马晓伟强调,各部门协调配合开展了大量卓有成效的工作,使得细菌耐药问题得到了一定缓解,部分细菌耐药率出现了下降的态势。但是,由于多种因素影响,细菌耐药面临的形势依然严峻。为充分利用好联防联控工作机制的合作优势,会议提出以下几方面要求:一是将遏制细菌耐药工作纳入本部门的工作安排并组织实施、狠抓落实。二是进一步修改完善《行动计划》并联合印发,指导本行业做好应对细菌耐药工作。三是充分发挥联防联控机制的作用,定期或不定期召开工作会议,研究商定相关政策和措施,加强部门之间的合作交流,通报工作进展。通过实施综合治理策略,加强抗菌药物的研发、生产、流通、使用、环境污染等各个环节管理,全面提升细菌耐药防控水平。