

# 基于液相色谱-串联质谱法的养阴清肺丸中麦冬投料情况研究

殷世宁, 陈安珍, 王友兰, 尹丽华, 吴爱英, 卢京光 (青岛市食品药品检验研究院 国家药品监督管理局海洋中药质量研究与评价重点实验室, 青岛 266071)

**摘要** 目的: 建立养阴清肺丸中同时测定甲基麦冬黄烷酮A、甲基麦冬黄烷酮B、山麦冬皂苷B和短葶山麦冬皂苷C的分析方法, 判断麦冬的投料情况。方法: 应用高效液相色谱-三重四极杆串联质谱(HPLC-MS/MS)技术, 采用Agilent Poroshell 120 EC-C<sub>18</sub> (3.0 mm × 100 mm, 2.7 μm) 色谱柱, 以乙腈-0.1%甲酸溶液为流动相, 流速0.3 mL · min<sup>-1</sup>, 柱温35 °C, 进样量5 μL; 采用电喷雾离子源(ESI), 正、负离子2种模式, 以多反应监测模式(MRM)进行分析。结果: 4个成分在相应的范围内线性关系良好( $r > 0.9991$ ), 平均回收率为96.61% ~ 98.65%。59批养阴清肺丸样品中有39批存在以山麦冬替代或者混入麦冬投料问题。结论: 建立的方法简单、准确、可靠, 可用于判断养阴清肺丸中麦冬的投料情况及市场监管。

**关键词:** 养阴清肺丸; 麦冬; 山麦冬; 高效液相色谱-三重四极杆串联质谱

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)01-0076-11

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.01.009

## Study on the Feeding Situation of *Ophiopogonis Radix* in Yangyin Qingfei Pills by HPLC-MS/MS

Yin Shining, Chen Anzhen, Wang Youlan, Yin Lihua, Wu Aiyong, Lu Jingguang (Qingdao Institute for Food and Drug Control, NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Traditional Marine Chinese Medicine, Qingdao 266071, China)

**Abstract Objective:** To establish a method for the simultaneous determination of Methyllophiopogonanone A, Methyllophiopogonanone B, Liriopesides B and Liriopemuscarin baily saponins C in Yangyin Qingfei pills and determine the feeding situation of *Ophiopogonis Radix*. **Methods:** The high performance liquid chromatography-triple quadruple mass spectrometry (HPLC-MS/MS) was performed on an Agilent Poroshell 120 EC-C<sub>18</sub> column (3.0 mm × 100 mm, 2.7 μm) with mobile phase consisting of acetonitrile and 0.1% aqueous formic acid. The flow rate was controlled at 0.3 mL · min<sup>-1</sup>, and the column temperature was set at 35 °C, and the sample volume was 5 μL. A mass spectrometer equipped with electrospray ionization source was used as detector operated in positive and negative ion mode. Multiple reaction monitoring (MRM) was performed. **Results:** Four components showed good linear correlation within their ranges ( $r > 0.9991$ ), and the averaged recoveries ranged from 96.61% to 98.65%. In the 59 batches of Yangyin Qingfei pills, 39 batches had the feeding problem of using *Liriopes Radix* instead of *Ophiopogonis Radix* or mixing in *Ophiopogonis Radix*. **Conclusion:** The established method is

simple, accurate, reliable, and could be used in the determination of the feeding situation of *Ophiopogonis Radix* in Yangyin Qingfei pills and market regulation.

**Keywords:** Yangyin Qingfei pills; *Ophiopogonis Radix*; *Liriope Radix*; HPLC-MS/MS

养阴清肺丸, 收载于《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)2020年版一部及国家药品监督管理局标准(YBZ01802003)等标准中<sup>[1]</sup>。处方由地黄、麦冬、玄参、牡丹皮、白芍、川贝母、薄荷、甘草8味中药组成。有研究<sup>[2]</sup>发现, 处方中麦冬的基原自古就有沿阶草属(*Ophiopogon*)和山麦冬属(*Liriope*)多种植物, 主流来源为麦冬*Ophiopogon japonicus*(L.f) Ker-Gawl.、湖北麦冬*Liriope spicata*(Thunb.) Lour. var. *prolifera* Y. T. Ma或短葶山麦冬*Liriope muscari*(Decne.) Baily。《中国药典》1995年版将麦冬(沿阶草属麦冬)和山麦冬(山麦冬属湖北麦冬与短葶山麦冬)作为2味中药分别收载<sup>[3]</sup>。由于历史用药习惯、地名与品种名混杂使用、性状相似、价格有差异等原因, 在市场中常存在山麦冬与麦冬相互混淆使用的问题<sup>[4]</sup>。文献<sup>[5-6]</sup>报道, 甲基麦冬黄烷酮A和甲基麦冬黄烷酮B为麦冬的特征性成分, 山麦冬皂苷B、短葶山麦冬皂苷C分别为湖北麦冬、短葶山麦冬的特征性成分。有文献<sup>[7-11]</sup>通过液相色谱-质谱串联技术研究不同中成药中的山麦冬掺伪情况, 但研究多局限于建立单成分或多成分测定方法, 在判断山麦冬掺伪投料问题上缺乏完整性。本文应用HPLC-MS/MS技术建立一种简单、快速测定养阴清肺丸中4个成分的方法, 利用8种情况的判定原则, 可以迅速发现养阴清肺丸处方中投料的是湖北麦冬还是短葶山麦冬、是替代麦冬还是混入麦冬投料, 以及麦冬是否投料等多个方面的问题, 为中成药市场监管提供技术支持。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

Agilent 1260 Prime-G6470A高效液相色谱串联

质谱仪(安捷伦公司); XS-205DU十万分之一电子天平(梅特勒公司)。

### 1.2 试药

对照药材麦冬(批号121013-201711)和山麦冬(湖北麦冬, 批号121136-201803)购自中国食品药品检定研究院; 对照品短葶山麦冬皂苷C(批号7892, 纯度99.0%)、山麦冬皂苷B(批号7882, 纯度99.5%)、甲基麦冬黄烷酮A(批号6636, 纯度99.8%)和甲基麦冬黄烷酮B(批号6627, 纯度98.6%)购自上海诗丹德标准技术服务有限公司。乙腈为色谱纯(默克公司), 甲酸为质谱纯(CNW公司), 其余试剂均为分析纯(国药集团化学试剂有限公司)。短葶山麦冬药材购自亳州药材市场, 经青岛市食品药品检验研究院主任中药师吴爱英鉴定, 基原准确。14家生产企业的59批养阴清肺丸样品均为2020年国家药品抽检样品。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱及质谱条件

#### 2.1.1 色谱条件

采用Agilent Poroshell 120 EC-C<sub>18</sub>(3.0 mm × 100 mm, 2.7 μm)色谱柱, 以乙腈-0.1%甲酸溶液(50:50)为流动相等度洗脱, 流速0.3 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温35℃, 进样量5 μL。

#### 2.1.2 质谱条件

采用电喷雾离子源(ESI), 正离子及负离子模式, 离子源电压3.5 kV, 干燥气温度300℃, 干燥气流速5 L·min<sup>-1</sup>, 雾化气压力310 kPa, 鞘气温度250℃, 鞘气流速11 L·min<sup>-1</sup>, 多反应监测模式(MRM)进行检测。各成分质谱测定参数见表1。

表1 短葶山麦冬皂苷C、山麦冬皂苷B、甲基麦冬黄烷酮A及甲基麦冬黄烷酮B的质谱测定参数

成分	母离子 $m/z$	子离子 $m/z$	碎裂电压 /V	碰撞能量 /V	离子模式
短葶山麦冬皂苷 C	915.6	869.6*	170	35	-
		737.5		20	
山麦冬皂苷 B	723.5	251.2*	190	30	+
		269.2		35	
甲基麦冬黄烷酮 A	341.1	178.1*	150	25	-
		206.1		35	
甲基麦冬黄烷酮 B	327.1	178.1*	150	25	-
		206.1		35	

注：“\*”表示定量离子。

## 2.2 溶液的制备

### 2.2.1 对照品储备液

取短葶山麦冬皂苷C、山麦冬皂苷B、甲基麦冬黄烷酮A、甲基麦冬黄烷酮B的对照品适量，精密称定，用甲醇溶解并制成上述4个成分的质量浓度分别为1.105、1.165、1.038、1.040 mg·mL<sup>-1</sup>的混合溶液，即得。

### 2.2.2 供试品溶液

分别取养阴清肺丸水蜜丸4 g、小蜜丸6 g，研细，或大蜜丸6 g，剪碎，精密称定，置相应具塞锥形瓶中，精密加入甲醇25 mL，称量，加热回流30 min，放冷，再称量，用甲醇补足减失的量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

### 2.2.3 对照制剂溶液

取麦冬对照药材及处方中的其他药材，按养阴清肺丸的处方比例及工艺制备对照制剂，按“2.2.2”项下方法，制备对照制剂溶液。

### 2.2.4 阴性对照溶液

按养阴清肺丸的处方比例及工艺制备缺少麦冬药味的阴性对照样品，按“2.2.2”项下方法，制备阴性对照溶液。

### 2.2.5 阳性对照溶液

分别以湖北麦冬、短葶山麦冬替代麦冬，按养阴清肺丸处方比例及工艺制备阳性对照样品，按“2.2.2”项下的方法，制备湖北麦冬、短葶山麦冬阳性对照溶液。

## 2.3 线性关系考察

取“2.2.1”项下的对照品储备液，加甲醇逐级稀释，制成短葶山麦冬皂苷C质量浓度分别为6.630、5.525、2.210、1.105、0.5525、0.2763、0.1105 μg·mL<sup>-1</sup>、山麦冬皂苷B质量浓度分别为11.65、5.825、2.330、1.165、0.5825、0.2913、0.1165 μg·mL<sup>-1</sup>、甲基麦冬黄烷酮A质量浓度分别为10.38、5.190、2.076、1.038、0.5190、0.2595、0.1038 μg·mL<sup>-1</sup>、甲基麦冬黄烷酮B质量浓度分别为10.40、5.201、2.080、1.040、0.5201、0.2601、0.1040 μg·mL<sup>-1</sup>的系列浓度对照品溶液。按“2.1”项下条件进行测定。以峰面积 $y$ 为纵坐标，进样浓度 $x$ 为横坐标，进行线性回归，见表2。结果表明，在相应的浓度范围内，4个成分线性关系良好。

表2 短葶山麦冬皂苷C、山麦冬皂苷B、甲基麦冬黄烷酮A、甲基麦冬黄烷酮B的回归方程、线性范围、相关系数

成分	回归方程	线性范围 / ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	相关系数
短葶山麦冬皂苷C	$y=30769x-2255$	0.1105~6.630	0.9992
山麦冬皂苷B	$y=103812x-14074$	0.1165~11.65	0.9991
甲基麦冬黄烷酮A	$y=71111x-139$	0.1038~10.38	0.9993
甲基麦冬黄烷酮B	$y=130041x-15876$	0.1040~10.40	0.9994

#### 2.4 检测限及定量限

取“2.2.1”项下的对照品储备液，多级稀释后，按“2.1”项下条件测定，以离子对 $m/z$  915.6 $\rightarrow$ 737.5、 $m/z$  723.5 $\rightarrow$ 269.2、 $m/z$  341.1 $\rightarrow$ 206.1、 $m/z$  327.1 $\rightarrow$ 206.1的信噪比为3的溶液浓度分别作为检测限，以离子对 $m/z$  915.6 $\rightarrow$ 869.6、 $m/z$  723.5 $\rightarrow$ 251.2、 $m/z$  341.1 $\rightarrow$ 178.1、 $m/z$  327.1 $\rightarrow$ 178.1的信噪比为10时的溶液浓度作为定量限。结果显示，短葶山麦冬皂苷C、山麦冬皂苷B、甲基麦冬黄烷酮A、甲基麦冬黄烷酮B的检测限分别为0.0002、0.0002、0.0006、0.0005  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，定量限分别为0.0005、0.0006、0.002、0.002  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

#### 2.5 精密度试验

取质量浓度分别为短葶山麦冬皂苷C 5.525  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、山麦冬皂苷B 5.825  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、甲基麦冬黄烷酮A 5.190  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、甲基麦冬黄烷酮B 5.201  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液，连续进样6次，记录峰面积，计算上述4个成分峰面积的RSD分别为1.71%、1.40%、1.40%、1.90%，表明仪器精密度良好。

#### 2.6 稳定性试验

取样品（批号18010482），按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，依照“2.1”项下条件，分别于制备后0、2、4、8、12、24 h测定，记录峰面积。计算短葶山麦冬皂苷C、山麦冬皂苷B、甲基

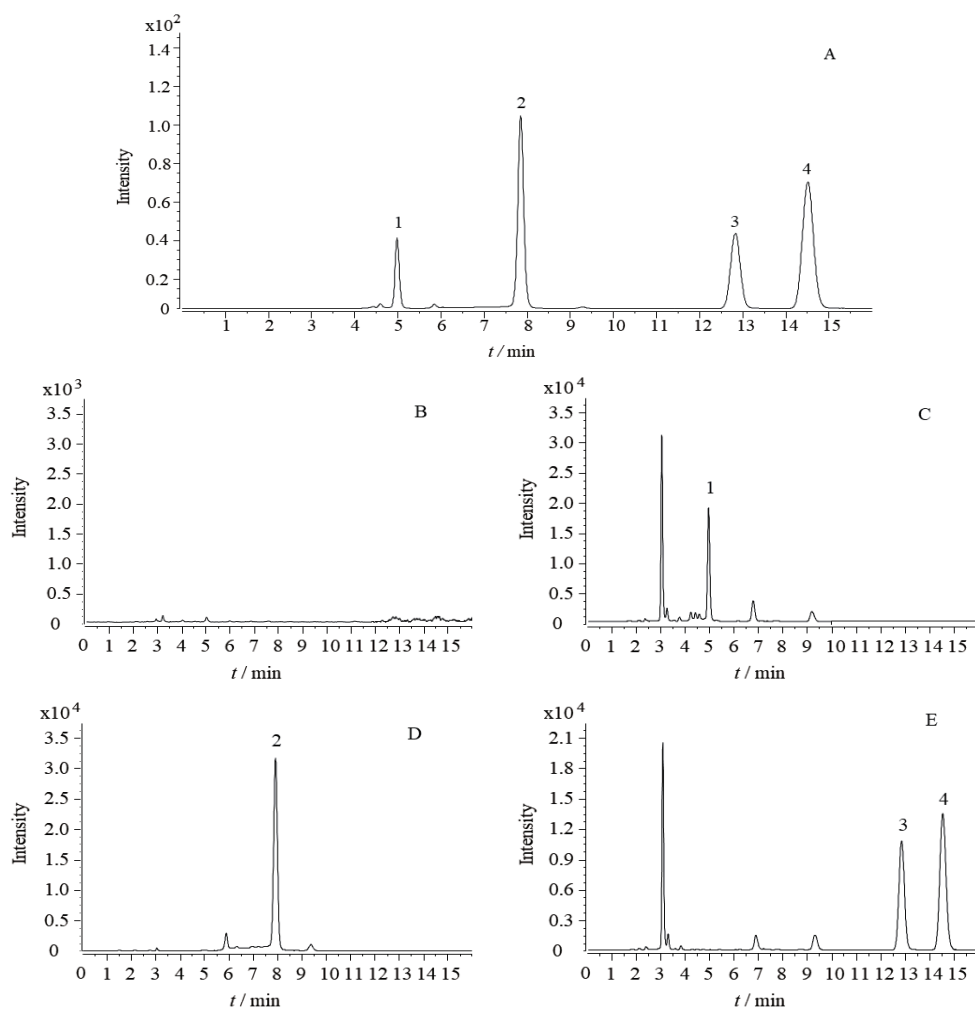
麦冬黄烷酮A、甲基麦冬黄烷酮B峰面积的RSD分别为1.57%、1.80%、1.57%、1.70%，表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

#### 2.7 重复性试验

取样品（批号18010482），按“2.2.2”项下方法平行制备6份供试品溶液，依照“2.1”项下条件测定，记录峰面积，计算短葶山麦冬皂苷C、山麦冬皂苷B、甲基麦冬黄烷酮A、甲基麦冬黄烷酮B含量的RSD分别为1.93%、1.41%、1.86%、1.71%，表明重复性良好。

#### 2.8 专属性试验

取“2.2”项下制备的阴性对照溶液、对照剂溶液及阳性对照溶液，依照“2.1”项下条件测定，结果见图1。分析发现，阴性对照样品在4个成分相对应的位置上无干扰，表明养阴清肺丸中的其他药味对麦冬的测定无干扰；对照制剂中仅检出甲基麦冬黄烷酮A、甲基麦冬黄烷酮B对照品色谱峰，表明甲基麦冬黄烷酮A、甲基麦冬黄烷酮B可以作为养阴清肺丸中麦冬的专属性鉴别成分；含湖北麦冬、短葶山麦冬的阳性对照溶液中分别检出山麦冬皂苷B、短葶山麦冬皂苷C色谱峰，均未检出甲基麦冬黄烷酮A、甲基麦冬黄烷酮B色谱峰，表明山麦冬皂苷B、短葶山麦冬皂苷C可以分别作为养阴清肺丸中山麦冬（湖北麦冬、短葶山麦冬）掺伪的专属性鉴别成分。



A. 对照品; B. 阴性对照; C. 阳性对照(短茎山麦冬); D. 阳性对照(湖北麦冬); E. 对照制剂;  
1. 短茎山麦冬皂苷 C; 2. 山麦冬皂苷 B; 3. 甲基麦冬黄烷酮 A; 4. 甲基麦冬黄烷酮 B。

图 1 总离子流色谱图

## 2.9 基质效应考察

将“2.2.4”项下的溶液作为空白基质溶液,取短茎山麦冬皂苷C、山麦冬皂苷B、甲基麦冬黄烷酮A、甲基麦冬黄烷酮B的对照品适量,精密称定,加空白基质溶液溶解定容并逐级稀释后,制成短茎山麦冬皂苷C质量浓度分别为5.882、2.941、0.5882、0.2941、0.1471  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,山麦冬皂苷B质量浓度分别为10.33、5.165、1.033、0.5165、0.2583  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,甲基麦冬黄烷酮A质量浓度分别为10.09、5.045、1.009、0.5045、0.2523  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,甲基麦冬黄烷酮B质量浓度分别为9.246、4.623、0.9246、0.4623、0.2312  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 系列浓度的空白基质加标溶液,按“2.1”项下条件进行测定。以峰面积  $y$  为纵坐标,

进样浓度  $x$  为横坐标,进行线性回归,计算空白基质匹配标准曲线斜率,再与“2.3”项下纯溶剂配制标准曲线斜率进行比较,以评价基质效应。结果,短茎山麦冬皂苷C、山麦冬皂苷B、甲基麦冬黄烷酮A、甲基麦冬黄烷酮B的空白基质加标溶液的回归方程分别为  $y=29040x-2318$  ( $r^2=0.9995$ )、 $y=99234x-14533$  ( $r^2=0.9993$ )、 $y=65899x-150$  ( $r^2=0.9992$ )、 $y=120483x-16001$  ( $r^2=0.9992$ ),计算得出基质效应绝对值分别为5.62%、4.41%、7.33%、7.35%,表明无明显基质效应,即样品基质对4个成分的测定无干扰。基质效应计算公式如下:

$$\text{基质效应} = \left( \frac{\text{空白基质匹配标准曲线斜率}}{\text{纯溶剂配制标准曲线斜率}} - 1 \right) \times 100\%$$

## 2.10 回收率试验

取含量已知的养阴清肺丸样品（批号 18010482）6份，精密称定，分别加入相当量的

对照品，按“2.2.2”项下方法制备供试溶液，依“2.1”项下色谱条件测定。计算回收率及RSD。结果见表3。

表 3 回收率试验结果 (n=6)

成分	样品中的含量 / $\mu\text{g}$	对照品加入量 / $\mu\text{g}$	测得量 / $\mu\text{g}$	回收率 / %	平均回收率 / %	RSD / %
短葶山麦冬皂苷 C	70.82	66.30	136.24	98.67	96.61	1.93
	72.49	66.30	135.11	94.45		
	71.18	66.30	134.65	95.72		
	70.93	66.30	133.96	95.07		
	70.55	66.30	136.12	98.90		
	71.83	66.30	136.02	96.81		
山麦冬皂苷 B	2.51	2.33	4.76	96.67	97.37	0.83
	2.57	2.33	4.82	96.70		
	2.52	2.33	4.79	97.40		
	2.51	2.33	4.77	96.93		
	2.50	2.33	4.80	98.79		
	2.54	2.33	4.82	97.70		
甲基麦冬黄烷酮 A	0.88	1.04	1.85	94.01	98.10	3.39
	0.90	1.04	1.96	102.63		
	0.88	1.04	1.90	98.40		
	0.88	1.04	1.92	100.63		
	0.87	1.04	1.89	98.19		
	0.89	1.04	1.87	94.72		
甲基麦冬黄烷酮 B	1.93	2.05	4.03	102.22	98.65	2.95
	1.98	2.05	3.96	96.58		
	1.94	2.05	3.93	96.86		
	1.94	2.05	3.89	95.25		
	1.93	2.05	3.96	99.16		
	1.96	2.05	4.05	101.84		



## 2.11 限度浓度的制定

### 2.11.1 短葶山麦冬皂苷C和山麦冬皂苷B上限浓度的制定

取3批湖北麦冬、3批短葶山麦冬及1批麦冬药材,分别以湖北麦冬和短葶山麦冬制备掺伪比例为3%、5%、10%的阳性样品,按“2.2”项下方法制备阳性样品溶液,按“2.1”项下的色谱及质谱条件分析,记录峰面积,计算短葶山麦冬皂苷C和山麦冬皂苷B的质量浓度。结果,当掺伪比例为3%时,含短葶山麦冬的阳性样品可检出短葶山麦冬皂苷C成分,含湖北麦冬的阳性样品可检出山麦冬皂苷B成分。综合考虑,以掺伪比例为3%时的质量浓度作为短葶山麦冬皂苷C、山麦冬皂苷B的上限浓度。3批含短葶山麦冬的阳性样品中短葶山麦冬皂苷C的浓度范围为 $0.05\sim 0.07\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,因此规定短葶山麦冬皂苷C的上限浓度为 $0.07\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ;3批含湖北麦冬的阳性样品中山麦冬皂苷B的质量浓度在 $0.15\sim 0.22\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 之间,因此规定山麦冬皂苷B的上限浓度为 $0.22\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

### 2.11.2 甲基麦冬黄烷酮A和甲基麦冬黄烷酮B下限浓度的制定

甲基麦冬黄烷酮A和甲基麦冬黄烷酮B为麦冬的专属性成分,无其他成分干扰,故以其检测限作为下限浓度,所以,甲基麦冬黄烷酮A和甲基麦冬黄烷酮B的下限浓度分别为 $0.0006$ 、 $0.0005\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

## 2.12 结果判定

以麦冬专属性成分甲基麦冬黄烷酮A和甲基麦冬黄烷酮B,湖北麦冬专属性成分山麦冬皂苷B,短葶山麦冬专属性成分短葶山麦冬皂苷C的检出情况为判断依据,可将养阴清肺丸中麦冬的投料问题分为以下8种情况:

(1) 仅检出甲基麦冬黄烷酮A和甲基麦冬黄烷酮B,说明样品中不存在山麦冬替代或混入麦冬投料问题;

(2) 仅检出短葶山麦冬皂苷C、甲基麦冬黄烷酮A和甲基麦冬黄烷酮B,说明样品中存在以短葶山麦冬混入麦冬投料问题;

(3) 仅检出山麦冬皂苷B、甲基麦冬黄烷酮A

和甲基麦冬黄烷酮B,说明样品中存在以湖北麦冬混入麦冬投料问题;

(4) 仅检出短葶山麦冬皂苷C,说明样品中存在以短葶山麦冬替代麦冬投料的问题;

(5) 仅检出山麦冬皂苷B,说明样品中存在以湖北麦冬替代麦冬投料的问题;

(6) 检出短葶山麦冬皂苷C、山麦冬皂苷B、甲基麦冬黄烷酮A和甲基麦冬黄烷酮B,说明样品中存在以湖北麦冬、短葶山麦冬混入麦冬投料问题;

(7) 仅检出短葶山麦冬皂苷C和山麦冬皂苷B,说明样品中存在以湖北麦冬和短葶山麦冬同时替代麦冬投料问题;

(8) 均未检出短葶山麦冬皂苷C、山麦冬皂苷B、甲基麦冬黄烷酮A和甲基麦冬黄烷酮B,说明样品中未进行麦冬投料。

## 2.13 样品测定

取14家生产企业(序号S1~S14)的59批养阴清肺丸样品,按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,依照“2.1”项下条件测定,结果见表4。以“2.10”及“2.11”项下的限度和原则对样品测定结果进行分析发现,59批样品均检出麦冬或山麦冬成分,未发现麦冬不投料问题,但投料情况各异。生产企业S1的6批样品中,有1批样品仅检出麦冬成分,1批样品仅检出湖北麦冬成分,1批样品仅检出短葶山麦冬成分,2批样品检出麦冬成分和短葶山麦冬成分,1批样品检出麦冬成分和湖北麦冬成分;生产企业S2的8批样品中,4批样品仅检出麦冬成分,4批样品检出麦冬成分和湖北麦冬成分;企业S3的30批样品中,3批样品仅检出短葶山麦冬成分,22批样品检出麦冬成分和短葶山麦冬成分,1批样品检出麦冬成分和湖北麦冬成分,4批样品检出麦冬成分、湖北麦冬成分和短葶山麦冬成分;生产企业S4~S14的15批样品仅检出麦冬成分,未检出湖北麦冬或短葶山麦冬成分。见图2。

对结果进行归纳,59批养阴清肺丸样品中,有39批样品存在麦冬投料问题,涉及“2.10”项下的(1)(2)(3)(4)(5)(6)共6种情况。说明养阴清肺丸的麦冬投料确实存在一定问题。

表 4 养阴清肺丸中 4 个成分含量测定结果

 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 

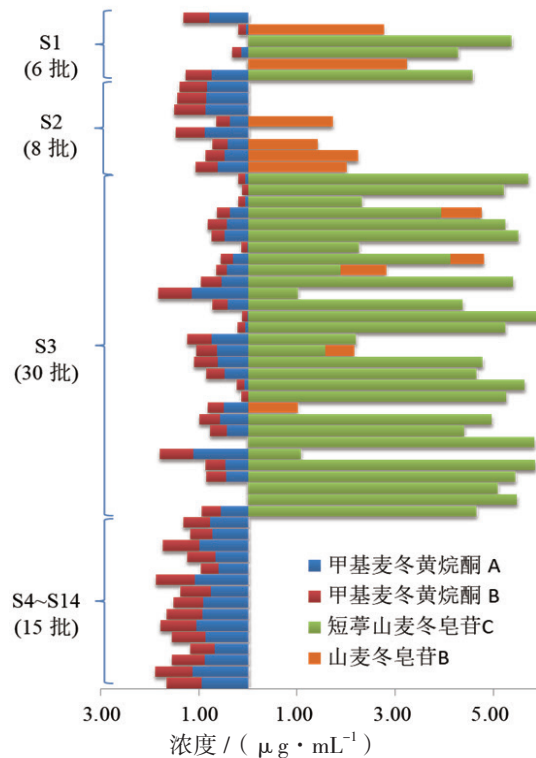
编号	甲基麦冬黄烷酮 A	甲基麦冬黄烷酮 B	短葶山麦冬皂苷 C	山麦冬皂苷 B
1	3.31	2.21	-	-
2	0.17	0.67	-	11.52
3	-	-	22.36	-
4	0.53	0.78	17.85	-
5	-	-	-	13.51
6	3.12	2.17	19.06	-
7	5.21	3.48	-	-
8	5.36	3.66	-	-
9	5.44	3.93	-	-
10	2.27	1.74	-	10.79
11	5.50	3.74	-	-
12	2.57	1.97	-	8.92
13	3.02	2.41	-	14.00
14	3.83	2.86	-	12.57
15	0.23	0.61	23.82	-
16	0.01	0.51	21.69	-
17	0.34	0.94	14.51	-
18	1.50	1.16	16.38	3.47
19	2.71	2.38	32.82	-
20	3.01	1.66	34.39	-
21	0.04	0.51	9.40	-
22	1.27	1.04	17.17	2.85
23	1.82	0.90	7.89	3.85
24	3.37	2.63	33.73	-
25	7.12	4.34	6.36	-
26	1.76	1.28	18.19	-
27	0.01	0.51	24.99	-
28	0.34	0.94	32.78	-
29	3.11	2.07	9.16	-
30	2.61	1.79	6.55	2.47



续表 4

编号	甲基麦冬黄烷酮 A	甲基麦冬黄烷酮 B	短葶山麦冬皂苷 C	山麦冬皂苷 B
31	3.90	2.99	29.88	-
32	3.00	2.31	29.06	-
33	0.29	0.64	23.44	-
34	0.02	0.82	32.90	-
35	2.04	1.40	-	4.25
36	3.56	2.65	30.99	-
37	1.81	1.39	18.38	-
38	-	-	24.31	-
39	6.93	4.29	6.71	-
40	2.89	2.54	36.57	-
41	2.79	2.52	34.06	-
42	-	-	21.20	-
43	-	-	22.81	-
44	3.47	2.4	29.06	-
45	3.23	2.25	-	-
46	3.05	1.87	-	-
47	4.15	3.10	-	-
48	4.19	3.54	-	-
49	2.48	1.54	-	-
50	4.53	3.32	-	-
51	3.15	2.61	-	-
52	3.82	2.48	-	-
53	3.88	3.04	-	-
54	4.37	3.09	-	-
55	3.62	2.82	-	-
56	2.81	2.11	-	-
57	3.66	2.80	-	-
58	4.70	3.19	-	-
59	3.92	2.96	-	-

注：“-”表示未检出。



注: S1 ~ S14 为生产企业序号。

图2 样品(59批)中4个成分浓度情况图

### 3 讨论

#### 3.1 检测方法的选择及参数的优化

麦冬及山麦冬中的专属性成分含量较低,通过薄层色谱法、液相色谱蒸发光或者紫外检测器检测,难以实现准确分析<sup>[12]</sup>。而液相色谱-串联质谱法灵敏度高,检测限低,少量样品即可实现精确的分析,尤其在成分复杂的中成药研究中,分析效果远优于其他方法。为了尽量减少其他成分干扰,实现待测成分灵敏度的最大化,优选 $m/z$  915.6 $\rightarrow$ 869.6作为短葶山麦冬皂苷C的定量离子对, $m/z$  723.5 $\rightarrow$ 251.1作为山麦冬皂苷B的定量离子对, $m/z$  341.1 $\rightarrow$ 178.1作为甲基麦冬黄烷酮A的定量离子对, $m/z$  327.1 $\rightarrow$ 178.1作为甲基麦冬黄烷酮B的定量离子对,以此为基础,对4个成分的碰撞能量、碎裂电压等参数进行了优化。

#### 3.2 4个指标成分的优选及养阴清肺丸中麦冬投料问题的解决

由于中成药处方复杂性、剂型特殊性、制备工艺多样性等原因,其整体质量控制一直是个难点,尤其当处方中的药味存在伪品或混淆品时,例如麦冬与山麦冬、川贝母与浙贝母、平贝母等,更

增加了其质控难度。通过研究,已发现了麦冬和山麦冬的专属性成分,但是仅建立麦冬专属性成分的测定方法,无法判断是否会有山麦冬掺伪投料,仅建立山麦冬专属性成分的测定方法,无法判定是替代麦冬投料还是掺伪麦冬投料。所以,本研究以甲基麦冬黄烷酮A、甲基麦冬黄烷酮B、山麦冬皂苷B、短葶山麦冬皂苷C为指标成分,建立养阴清肺丸中4个成分同时测定的方法,通过一次检验,就可以准确判定样品中的麦冬是替代投料还是掺伪投料,是用短葶山麦冬投料还是用湖北麦冬投料,以及是否存在麦冬不投料等多个问题,解决了养阴清肺丸现行质量控制标准不完善、检测方法有局限等问题,也为其他含麦冬中成药的研究提供了参考。

#### 3.3 含麦冬及山麦冬中成药质量标准情况及养阴清肺系列制剂麦冬投料情况

《中国药典》2020年版一部中,处方含麦冬的中成药有138个,其中仅有37个中成药有麦冬的薄层鉴别项,处方含山麦冬的中成药有3个,均无山麦冬的鉴别项。而且,多个中成药中麦冬的鉴别方法仅为薄层鉴别<sup>[13-14]</sup>,也无文献报道养阴清肺丸或颗粒的麦冬投料情况<sup>[15-16]</sup>。可见,含麦冬中成药

的质量标准确实存在欠缺,亟需深入完善。养阴清肺系列制剂有丸剂、颗粒剂、口服液等多种剂型,文中对丸剂中麦冬的投料情况进行了探索研究,发现养阴清肺丸中麦冬的混淆使用问题,而其他制剂类型是否存在类似问题,有待进一步的研究。通过同时测定养阴清肺丸中4个成分,在一定程度上可以发现养阴清肺丸中是否存在以山麦冬(湖北麦冬或短葶山麦冬)替代或混入麦冬投料问题,但现有方法不能判断麦冬与山麦冬的混淆比例以及麦冬是否按处方量投料。所以,下一步应继续围绕完善养阴清肺丸质量标准以及其他含麦冬中成药质量标准等开展相关研究。

#### 参考文献:

- [1] 中华人民共和国药典:一部[S]. 2020: 162.
- [2] 赵佳琛,王艺涵,翁倩倩,等. 经典名方中麦冬的本草考证[J]. 中国现代中药, 2020, 22(8): 1381-1392.
- [3] 中华人民共和国药典:一部[S]. 1995: 19, 131.
- [4] 顾志荣,李芹,吕鑫,等. 川麦冬、浙麦冬中8种成分测定及综合质量评价[J]. 中成药, 2021, 43(6): 1513-1520.
- [5] 张炜,宋文静,武嘉庚,等. UPLC-MS/MS法检测妇康宁片中掺加的山麦冬[J]. 中成药, 2017, 39(4): 867-869.
- [6] 谈梦霞,陈佳丽,邹立思,等. 麦冬与山麦冬中多元指标成分的比较分析[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(20): 4084-4092.
- [7] 王峰,何轶,于健东,等. 牛黄清胃丸中麦冬掺伪情况研究[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(16): 1332-1335.
- [8] 黄博,姚力,张慧,等. 高分离度快速液相色谱-三重串联四极杆质谱快速检查消渴灵片中山麦冬[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(2): 320-328.
- [9] 周恒,曹依敏,陈铭,等. UHPLC-MS/MS法测定坤宝丸中麦冬及其掺伪品的4种特征成分[J]. 中成药, 2022, 44(6): 1929-1933.
- [10] 龚雪媛,赵静芳,沈子博,等. 基于HPLC-Q-TOF-MS技术检测川贝清肺糖浆中掺伪山麦冬的研究[J]. 海峡药学, 2022, 34(5): 67-71.
- [11] 吕轶峰,覃丽邴,白桂昌,等. 石斛夜光丸中麦冬掺伪情况考察[J]. 中国药师, 2022, 25(3): 550-554.
- [12] 覃华亮,覃子龙,符传武. 基于RRLC-QQQ-MS/MS法的清火栀麦片中4个有效成分同时测定及湖北麦冬的检查[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(1): 155-162.
- [13] 单莉,魏良兵,高家荣,等. 黄地安消胶囊的质量控制方法研究[J]. 中国药事, 2015, 29(5): 515-521.
- [14] 郭强. 活血通脉片质量标准研究[J]. 中国药事, 2014, 28(12): 1374-1379.
- [15] 戚宝婵,曹悦,王维宁,等. 养阴清肺丸质量分析[J]. 药物评价研究, 2012, 35(3): 174-177.
- [16] 张薇,张洁,岳峰梅. HPLC指纹图谱技术结合PLS-DA在养阴清肺颗粒质量控制中的应用[J]. 中国药师, 2021, 24(2): 218-222.

(收稿日期 2022年7月8日 编辑 郑丽娥)