

四川省大黄药材及其饮片评价性抽检结果质量分析

杨莎, 袁军*, 高必兴, 杨蕾, 李曦 (四川省食品药品检验检测院, 成都 611730)

摘要 目的: 开展四川省内大黄药材及其饮片的专项评价性抽检工作, 了解四川省内大黄药材及饮片的整体用药情况, 保障公众用药安全有效。方法: 依据法定标准进行检验, 并开展探索性研究, 建立不同基原大黄 HPLC 指纹图谱分析方法, 确定 3 种不同基原大黄的区分特征和大黄共有成分, 并对 35 批大黄样品 (包括大黄药材 5 批次, 大黄饮片 24 批次, 酒大黄 6 批次) 进行分析。结果: 共抽样 105 批次大黄药材及其饮片, 其中 97 批次合格, 合格率 92.4%; 8 批次不合格, 不合格率为 7.6%; 3 种不同基原大黄 HPLC 指纹图谱区分特征明显, 不同基原大黄共有峰 10 个, 35 批大黄样品和对照指纹图谱的相似度均大于 0.85。结论: 通过本次抽检, 发现四川省内大黄药材及其饮片总体质量良好, 但仍然存在一些问题, 提示应进一步加强监管。

关键词: 大黄; 中药材; 饮片; 质量分析; HPLC 指纹图谱

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)08-0904-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.08.010

Quality Analysis of Random Inspection Results of Rhei Radix et Rhizoma and Its Decoction Pieces in Sichuan Province

Yang Sha, Yuan Jun*, Gao Bixing, Yang Lei, Li Xi (Sichuan Institute for Food and Drug Control, Chengdu 611370, China)

Abstract Objective: To carry out a specific random inspection of Rhei Radix et Rhizoma and its decoction pieces in Sichuan Province, to understand the overall application of Rhei Radix et Rhizoma there and ensure the safety and effectiveness of public medication. **Methods:** An exploratory research was carried out according to mandatory standards to establish the HPLC fingerprint method for Rhei Radix et Rhizoma of different species. The distinguishing characteristics of the three species and the common components of Rhei Radix et Rhizoma were determined. 35 batches of Rhei Radix et Rhizoma samples (including 5 batches of medicinal materials, 24 batches of decoction pieces and 6 batches of samples processed with wine) were analyzed. **Results:** A total of 105 batches of Rhei Radix et Rhizoma were sampled, of which 97 batches were qualified with a qualified rate of 92.4%, and 8 batches were unqualified with an unqualified rate of 7.6%. There were obvious distinguishing characteristics among HPLC fingerprints of the three species of Rhei Radix et Rhizoma. 10 common chromatographic peaks were obtained from different species of Rhei Radix et Rhizoma, and the similarity degree between the fingerprints of 35 batches of Rhei Radix et Rhizoma samples and the reference fingerprint was greater than 0.85. **Conclusion:** The random inspection has shown that Rhei Radix et Rhizoma is of good quality in general in Sichuan Province,

but there are still some quality problems. It is suggested that the supervision should be further strengthened.

Keywords: Rhei Radix et Rhizoma; traditional Chinese medicinal material; decoction pieces; quality analysis; HPLC fingerprint

大黄收载于《中华人民共和国药典》2015年版一部，为蓼科植物掌叶大黄*Rheum palmatum* L.、唐古特大黄*Rheum tanguticum* Maxim. ex Balf.或药用大黄*Rheum officinale* Baill.的干燥根及根茎^[1]。主产于四川、甘肃、湖北。功效为泻热通便、凉血解毒、逐瘀通经。主要用于实热便秘，积滞腹痛，泻痢不爽，湿热黄疸，血热吐衄，目赤，咽肿，肠痈腹痛，痈肿疔疮，瘀血经闭，跌打损伤，外治水火烫伤；上消化道出血^[2]。目前，市场上存在以土大黄、河套大黄、华北大黄等混用的现象，因其含有土大黄苷，不含或少含番泻苷，无泻下作用，从而影响了大黄药材及其饮片的质量和使用的安全有效^[3]。2018年四川省药品抽检工作中选择大黄作为中药材（饮片）专

项抽检工作品种，进行全面的质量考察，以确保公众用药安全有效。

1 样品来源

本次大黄样品共抽样105批次，覆盖了全省21个市、州，其中生产企业抽样44批次，占总批次的41.9%；经营单位抽样11批次，占总批次的10.5%；医疗机构抽样50批次，占总批次的47.6%。包括大黄（药材）7批次，大黄饮片83批次，酒大黄饮片15批次。具体抽样详情见表1。所有样品均经中药鉴定专家黎跃成主任中药师鉴定，其中有29批次样品可确认为掌叶大黄，3批次样品可确认为药用大黄，27批次样品可确认为唐古特大黄。

表1 大黄抽样情况

地点	大黄（药材）	大黄饮片	酒大黄	合计
生产企业	7	36	1	44
经营单位	0	6	5	11
医疗机构	0	41	9	50
总计	7	83	15	105

2 检验标准及检测项目

2.1 法定标准检验

大黄执行标准为《中华人民共和国药典》2015年版一部。

法定检验标准检验项目：大黄药材、大黄饮

片及酒大黄检验项目相同，包括性状、鉴别-显微、鉴别-微量升华、鉴别-薄层色谱、检查-土大黄苷、检查-干燥失重、检查-总灰分、浸出物、含量测定-总蒽醌、含量测定-游离蒽醌，如表2所示。其中性状和含量测定限度标准规定有区别。

表2 大黄药材、大黄饮片及酒大黄检验项目的规定

检验项目	大黄药材	大黄饮片	酒大黄
性状	√	√	√
鉴别	显微鉴别	√	√
	微量升华	√	√
	薄层色谱	√	√

续表2

检验项目		大黄药材	大黄饮片	酒大黄
检查	土大黄苷	√	√	√
	干燥失重	√	√	√
	总灰分	√	√	√
浸出物		√	√	√
含量测定	总蒽醌	√	√	√
	游离蒽醌	√	√	√

2.2 探索性研究检验方法

2018年四川省大黄药材及其饮片评价性抽检所拟定的探索性研究项目为大黄HPLC指纹图谱研究,经查阅文献^[4-15],检索到已有很多学者针对同一基原不同产地或不同炮制方法的大黄指纹图谱的研究,尚未见到利用高效液相色谱(HPLC)指纹图谱的方法对大黄的3种基原进行鉴别的报道。故本文对3种不同基原大黄药材及饮片的HPLC指纹图谱继续进行研究,优化了梯度洗脱程序,建立了3种不同基原大黄药材及饮片的HPLC指纹图谱,并通过相似度分析研究3种不同基原大黄的区分特征和大黄共有成分。

2.2.1 仪器与试剂

仪器:岛津LC-20AD高效液相色谱仪。

试剂:乙腈(HPLC级)[赛默飞世尔科技(中国)有限公司];磷酸(HPLC级)(成都市科隆化工厂);甲醇;水为超纯水。

对照品:芦荟大黄素对照品(中国食品药品检定研究院,含量测定用,批号:110795-201710,

无需处理,含量以98.3%计);大黄酸对照品(中国食品药品检定研究院,含量测定用,批号:110757-201607,五氧化二磷减压干燥12 h,含量以99.3%计);大黄素对照品(中国食品药品检定研究院,含量测定用,批号:110756-201512,无需处理,含量以98.7%计);大黄酚对照品(中国食品药品检定研究院,含量测定用,批号:110796-201612,无需处理,含量以99.2%计);大黄素甲醚对照品(中国食品药品检定研究院,含量测定用,批号:110758-201616,五氧化二磷减压干燥12 h,含量以99.0%计)。

2.2.2 色谱条件与系统适用性试验

以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(色谱柱:Thermo AQ Golden C18, 4.6 mm × 250 mm, 5 μm);以甲醇为流动相A,以0.1%磷酸溶液为流动相B,按表3规定的程序进行梯度洗脱;检测波长为254 nm;柱温为25 °C;流速为1.0 mL · min⁻¹。理论板数以大黄素峰计算应不低于10000。

表3 梯度洗脱程序

时间/min	流动相A比例/%	流动相B比例/%
0~65	37→65	63→35
65~80	65→80	35→20
80~81	80→75	20→15
81~85	85	15
85~90	37	63

2.2.3 对照品溶液的制备

分别精密称取芦荟大黄素对照品16.07 mg, 大黄酸对照品19.92 mg, 大黄素对照品16.32 mg, 大黄酚对照品16.55 mg, 置100 mL量瓶中, 加甲醇适量使溶解并稀释至刻度, 摇匀; 精密称取大黄素甲醚对照品16.12 mg, 置200 mL量瓶中, 加甲醇适量使溶解并稀释至刻度, 摇匀; 再精密量取上述贮备液各1 mL, 置10 mL量瓶中, 加甲醇适量使溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.2.4 供试品溶液的制备

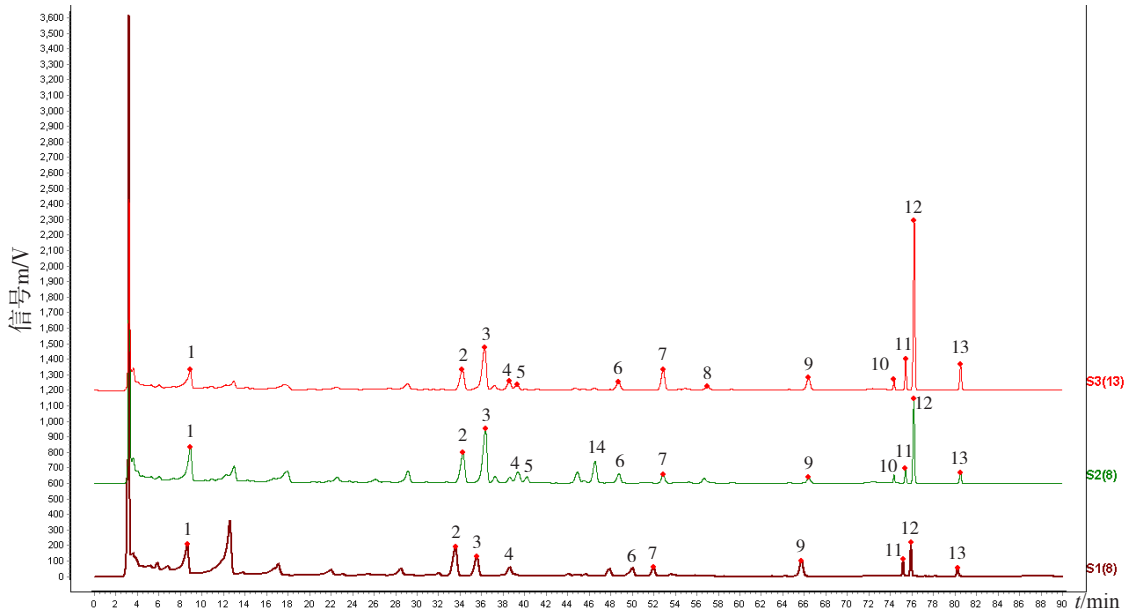
取粉末(过四号筛), 约0.5 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇25 mL, 称定重量, 80 °C水浴加热回流1 h, 放冷, 再称定重量, 用甲醇补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

2.2.5 测定法

分别精密吸取对照品溶液和供试品溶液各20 μL, 注入液相色谱仪, 测定, 记录90 min色谱图。

2.2.6 对照指纹图谱的建立

选取3种不同基原样品各约10批, 按上述拟定方法处理, 通过中药色谱指纹图谱相似度评价系统进行处理, 3种基原对照指纹图谱不完全一致: 共有峰10个; 而峰14仅存在于药用大黄对照指纹图谱中; 峰10不存在于唐古特大黄对照指纹图谱中; 峰8于唐古特大黄对照指纹图谱及药用大黄对照指纹图谱中均无; 存在于掌叶大黄对照指纹图谱及药用大黄对照指纹图谱中的峰5, 在唐古特大黄对照指纹图谱中无; 因3种基原对照指纹图谱差异明显, 故生成3张对照指纹图谱。如图1。



S1: 唐古特大黄; S2: 药用大黄; S3: 掌叶大黄;
峰7: 芦荟大黄素, 峰9: 大黄酸, 峰11: 大黄素, 峰12: 大黄酚, 峰13: 大黄素甲醚。

图1 3种基原对照指纹图谱

2.2.7 限度

按中药色谱指纹图谱相似度评价系统计算, 供试品指纹图谱与对照指纹图谱(图1)相似度应不得低于0.85。

3 检验结果及分析

3.1 法定标准检验结果

按照法定标准对105批次大黄样品进行检验, 97批次合格, 合格率92.4%; 8批次不合格, 不合格

率为7.6%。不合格项目: 检查-土大黄苷(3批大黄饮片)、含量测定-游离蒽醌(5批, 包括4批大黄饮片, 1批酒大黄)(见表4)。不合格样品中7批次为大黄饮片, 1批次为酒大黄; 4批次为生产企业抽样, 4批次为医疗机构抽样。59批次能确定基原的样品中, 检出3批次不合格, 其中2批为唐古特大黄(1批次检出土大黄苷、1批次游离蒽醌含量测定不合格), 1批为掌叶大黄(检出土大黄苷)。

表4 大黄样品不合格项目表

检品名称	批号	检查-土大黄苷	含量测定-游离蒽醌
大黄(大黄)	171001	检出与土大黄苷对照品相应的斑点 (不符合规定)	/
大黄(大黄)	171101	检出与土大黄苷对照品相应的斑点 (不符合规定)	/
大黄(大黄)	171101	检出与土大黄苷对照品相应的斑点 (不符合规定)	/
大黄(大黄)	180101	/	0.15% (标准规定: 0.35%)
大黄(大黄)	170901	/	0.27% (标准规定: 0.35%)
大黄(大黄)	170601	/	0.25% (标准规定: 0.35%)
大黄(大黄)	180301	/	0.16% (标准规定: 0.35%)
大黄(酒大黄)	170801	/	0.38% (标准规定: 0.50%)

3.2 法定检验不合格原因分析

105批次大黄样品中有3批检查出土大黄苷,说明这3个批次中混有含土大黄苷类的药材,如土大黄、河套大黄、华北大黄等。5个批次样品含量测定-游离蒽醌不符合规定,不合格原因可能是产地加工不当,或贮存条件不当所致。

3.3 探索性研究结果

采用拟定的方法对本次抽取的35批大黄样品

(包括大黄药材5批次;酒大黄6批次;大黄饮片24批次;具体信息见表5,图2~4)进行指纹图谱测定,并采用中药指纹图谱相似度评价系统进行相似度计算,其中22批与掌叶大黄对照指纹图谱的相似度大于0.85;3批与药用大黄对照指纹图谱的相似度大于0.85;10批与唐古特大黄对照指纹图谱的相似度大于0.85。

表5 35批大黄样品信息表

相似度	批号	规格	批号	规格
与掌叶大黄相似度 大于0.85	170501	大黄饮片	170601	大黄饮片
	170502	大黄饮片	171121	大黄饮片
	180201	大黄饮片	180201	大黄饮片
	180417	大黄饮片	170809	大黄饮片
	170401	大黄饮片	170302	大黄饮片
	17102503	大黄饮片	180209	大黄饮片
	180102	大黄饮片	170901	大黄饮片
	170805	大黄饮片	180501	大黄饮片
	160501	大黄饮片	170901	大黄饮片
	180201	酒大黄	160502	酒大黄
	170401	酒大黄	170501	酒大黄

续表5

相似度	批号	规格	批号	规格
与药用大黄相似度 大于0.85	无批号	大黄	17030724	酒大黄
	无批号	大黄		
与唐古特大黄相似度 大于0.85	170501	大黄饮片	170801	酒大黄
	无批号	大黄	180101	大黄饮片
	170211111	大黄饮片	20180401	大黄饮片
	171201	大黄饮片	180101	大黄饮片
	180517001	大黄	无批号	大黄

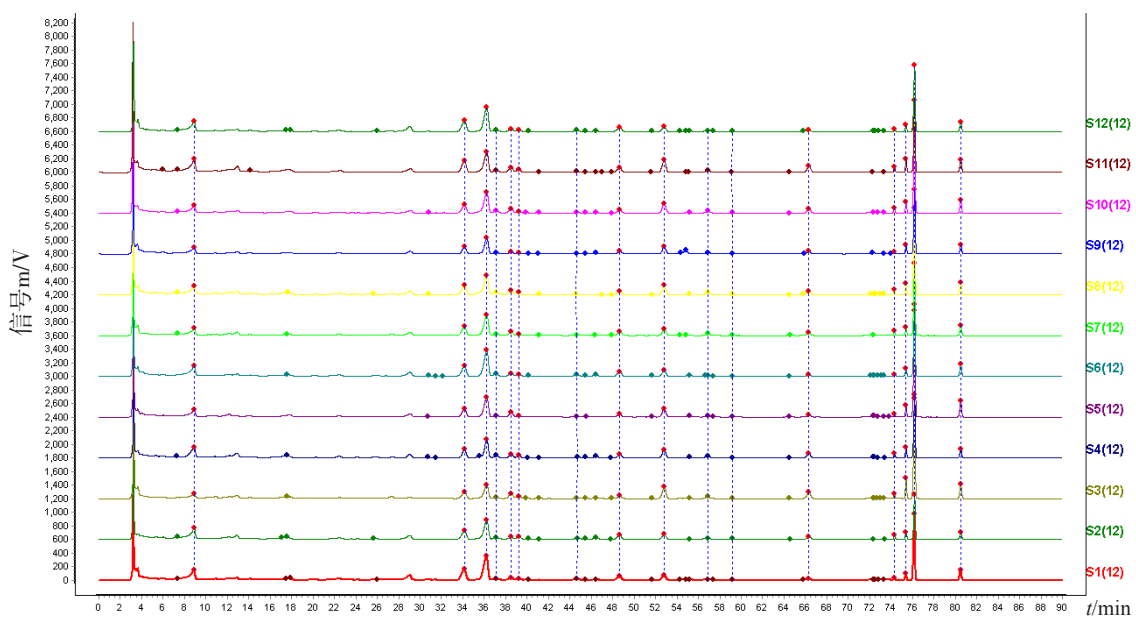


图2 掌叶大黄指纹图谱

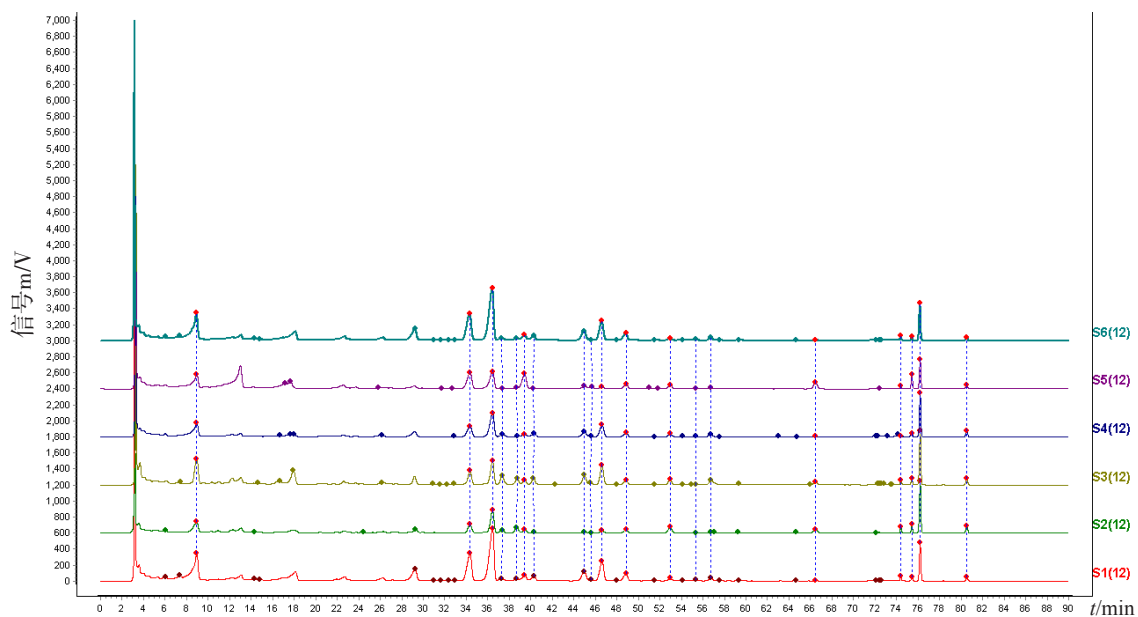


图3 药用大黄指纹图谱

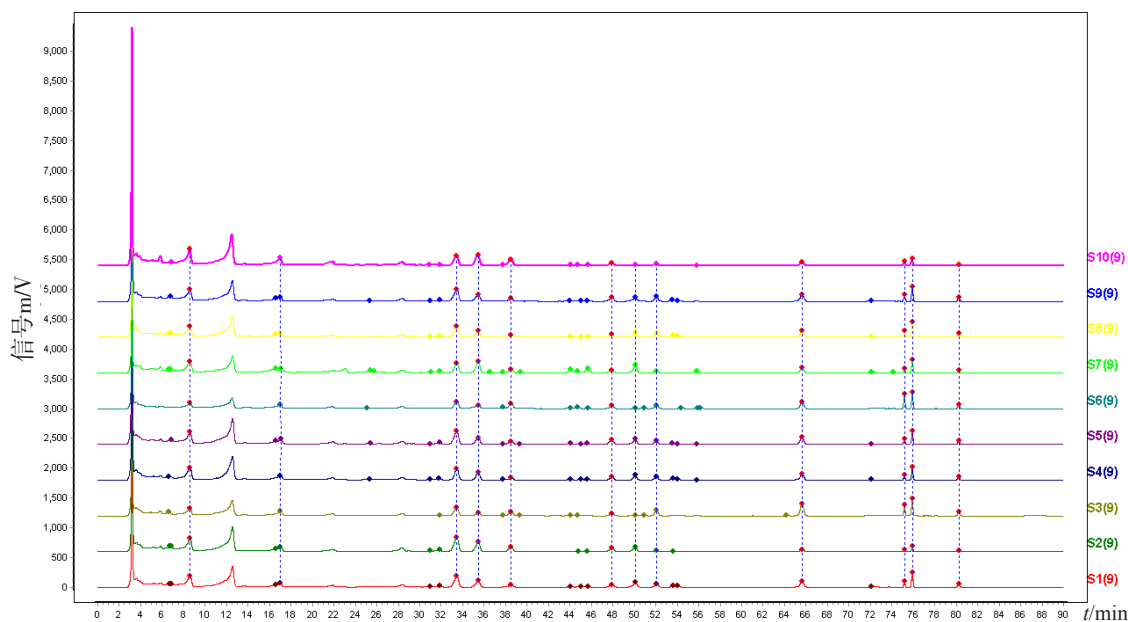


图4 唐古特大黄指纹图谱

3.4 探索性研究结果分析

对比3种基原指纹图谱,存在一定的差异,如含量测定唐古特大黄中5种蒽醌类化学成分(芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚)含量均相对偏小,仅大黄酸比其他2种略高;药用大黄中,大黄酚及大黄素甲醚含量大于唐古特大黄,但小于掌叶大黄;掌叶大黄中5种蒽醌类化学成分(芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚)含量均较高,尤其是大黄酚,高于其他2种大黄约1倍。该研究结果可为大黄的品种鉴定和饮片质量评价提供参考,并为进一步阐明大黄药效组分提供思路。

4 存在的问题和建议

通过本次抽检发现,大黄总体质量较好,但大黄药材及其饮片仍存在一些质量问题。

4.1 标准中存在的问题

此次抽取大黄样品中,大部分大黄饮片样品的药用部位含根,而大黄(饮片)标准规定忽略了对药用部位根的性状描述;标准规定“切面黄棕色至淡红棕色,较平坦,有明显散在或排列成环的星点,有空隙”,但根切面并无星点,且药用部位为根的大黄在所抽取样品批次中占有一定的比例。

4.2 检验中发现的问题

首先,存在样品中混有含土大黄苷类药材的问题,如土大黄、河套大黄、华北大黄等;其次,检验中发现有同一生产企业、同一批号的样品在性

状和含量测定-游离蒽醌检验项下出现不同检验结果的情况,经观察,可能的原因:(1)企业对样品批号管理混乱;(2)经营和使用单位对进货质量把关不严;(3)非正规来源的样品冒用正规企业的批号和生产厂家名称。

4.3 建议

针对抽检中发现标准存在的问题,建议将现有标准性状项下增加对根切面性状的描述:“切面黄棕色至淡红棕色,较平坦,根茎髓部宽广,有明显散在或排列成环的星点,有空隙;根部发达,具放射状纹理,形成层环明显,无星点。”

部分样品存在检出土大黄苷及游离蒽醌含量测定不合格的问题,同时,还存在样品批号管理混乱的问题。建议应加强源头控制,大力发展中药材的GAP种植,推动中药材加工、饮片生产基地化,尽可能简化中药材流通环节,使中药材的种植、加工、贮藏、流通、使用等每一个环节都能建立规范,并能按规范操作,从根本上解决中药材及饮片所面临的诸多问题。

另外,在中药材及饮片监管过程中,建议应加快推行溯源化管理,从基地,种子种苗,中药材及中药饮片生产、流通、使用的全过程进行管控;并不断强化基层监管队伍,培养具有中药材及中药饮片专业知识和法律背景的复合型专业人才,以便更好地监管和执法,保障公众用药安全有效。

参考文献：

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：23-24.
- [2] 于建玉. 中药大黄药理作用研究进展及其临床应用[J]. 中国现代药物应用，2016，10（11）：286-287.
- [3] 李冬华. 全国大黄药材及其饮片评价性抽验结果分析与一测多评法研究[J]. 中国药事，2018，32（6）：775-783.
- [4] 曹瑞，窦志华，倪丽丽，等. HPLC指纹图谱、Q-TOF/MS定性及多成分定量相结合的大黄饮片质量评价研究[J]. 中草药，2019，50（5）：1100-1110.
- [5] 陈斌，蔡宝昌，潘扬，等. 不同产地掌叶大黄HPLC指纹图谱的比较[J]. 中草药，2003，34（5）：457-460.
- [6] 李磊，刘瑞，袁波，等. 大黄HPLC指纹图谱分析[J]. 中国药学杂志，2005，40（17）：1302-1304.
- [7] 邓颖，雷鹏，朱诗塔，等. 大黄不同炮制品的HPLC指纹图谱比较研究[J]. 湖南中医药大学学报，2011，31（3）：39-41.
- [8] 张村，肖永庆，李丽，等. 大黄不同饮片指纹图谱研究[J]. 北京中医药大学学报，2009，32（2）：118-121.
- [9] 刘翠玲，刘东辉，黄月纯，等. 大黄饮片HPLC指纹图谱的方法学研究[J]. 中药新药与临床药理，2009，20（5）：442-445.
- [10] 朱诗塔. 大黄指纹图谱的研究进展[J]. 浙江万里学院学报，2010，23（2）：77-79.
- [11] 周浓，庞婕，胡文帅，等. 甘肃道地药材掌叶大黄药材的HPLC指纹图谱研究[J]. 南京中医药大学学报，2013，29（2）：187-191.
- [12] 钱蕙，李楠，曹玉华. 高效液相色谱建立掌叶大黄指纹图谱[J]. 天然产物研究与开发，2008，20（6）：1051-1054.
- [13] 花蓉，黄鑫. 康定地区人工种植掌叶大黄的HPLC指纹图谱研究[J]. 中国药房，2008，19（33）：2590-2592.
- [14] 杨涛，胡昌江，周彦池，等. 生、熟药用大黄高效液相色谱指纹图谱的对比研究[J]. 现代中药研究与实践，2012，26（6）：29-31.
- [15] 陈斌，蔡宝昌，潘扬，等. 掌叶大黄HPLC指纹图谱的研究浅析[J]. 现代中药研究与实践，2003，21（9）：1584-1586.

（收稿日期 2019年7月3日 编辑 王雅雯）