

超高效液相色谱法检测小柴胡颗粒中掺入的黄芩提取物

乔莉, 简淑仪, 赖竹仪, 李华*, 黄俊忠* (广东省药品检验所, 国家药品监督管理局药品快速检验技术重点实验室, 广东省药品监督管理局粤港澳大湾区中药标准研究重点实验室, 广州 510663)

摘要 目的: 建立小柴胡颗粒中掺入黄芩提取物的检测方法。方法: 采用超高效液相色谱法, 以汉黄芩苷与黄芩苷峰面积的比值作为指标对小柴胡颗粒中是否掺入黄芩提取物进行分析。采用 Waters CORTECS® T3 (100 mm × 4.6 mm, 2.7 μm) 色谱柱; 以甲醇 (A) - 0.5% 甲酸 (B) 为流动相, 梯度洗脱 (0~10 min, 5%A→25%A; 10~40 min, 25%A→55%A; 40~55 min, 55%A→80%A); 流速 0.6 mL · min⁻¹; 检测波长 270 nm; 柱温 30 °C; 进样量 5 μL。结果: 精密度、重复性、稳定性试验的 RSD 分别为 0.032% (n=6)、0.011% 和 2.3% (n=6)、0.094% (n=8), 掺入黄芩提取物的比例在 0%~100% 与汉黄芩苷和黄芩苷峰面积比值线性关系良好 (r=0.993)。对 199 批次小柴胡颗粒样品进行检测, 结果检出阳性样品 (峰面积比值 < 0.10) 48 批次。结论: 该方法简单快速、准确可靠, 专属性强, 耐用性良好, 可用于检测小柴胡颗粒中掺入黄芩提取物, 为监管提供技术支持。

关键词: 黄芩提取物; 汉黄芩苷; 黄芩苷; 小柴胡颗粒; 掺入; 超高效液相色谱

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)04-0450-11

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.04.012

Determination of Scutellaria Extract Added in Xiaochaihu Granules by UPLC

Qiao Li, Jian Shuyi, Lai Zhuyi, Li Hua*, Huang Junzhong* (Guangdong Institute for Drug Control, NMPA Key Laboratory for Rapid Testing Technology of Drug, GDMPA Greater Bay Area (GBA) Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Standard Research, Guangzhou 510663, China)

Abstract Objective: To establish a method for the detection of Scutellaria Extract added in Xiaochaihu granules.

Methods: The peak areas ratio of baicalin and wogonoside was used as an index to analyze whether Xiaochaihu granules were added with Scutellaria extract by UPLC. The separation was performed on Waters CORTECS® T3 (100 mm × 4.6 mm, 2.7 μm) column, the mobile phase was composed of methanol (A) and 0.5% formic acid (B) with gradient elution (0-10 min, 5% A→25% A; 10-40 min, 25% A→55% A; 40-55 min, 55% A→80% A), the flow rate was 0.6 mL · min⁻¹, the detection wavelength was 270 nm, the column temperature was 30 °C and the injection volume was 5 μL. **Results:** RSD of precision, repeatability and stability test were 0.032% (n=6), 0.011% and 2.3% (n=6), 0.094% (n=8), respectively. There was a good linear relationship between the proportion of added with Scutellaria extract at 0%-100% and the peak area ratio of baicalin and wogonoside (r=0.993). The

作者简介: 乔莉 Tel: (020) 81863096; E-mail: 164091516@qq.com

通信作者: 李华 Tel: (020) 81886161; E-mail: 1060870904@qq.com

黄俊忠 Tel: (020) 81863096; E-mail: 79312814@qq.com

established method was used to analyze 199 batches of Xiaochaihu granules, and 48 positive samples (Peak area ratio<0.10) were detected of them. **Conclusion:** This method is simple, rapid, accurate and reliable, and could be used to detect the illegal mixed of Scutellaria extract in Xiaochaihu granules, which provides technical support for supervision.

Keywords: Scutellaria extract; wogonoside; baicalin; Xiaochaihu granules; added; UPLC

小柴胡颗粒来源于张仲景《伤寒论》中经典名方“小柴胡汤”^[1],由柴胡、黄芩、姜半夏、党参、生姜、甘草和大枣7味药材组成,具解表散热、疏肝和胃的功效,临床用于外感病,症见寒热往来、胸胁苦满、食欲不振、口苦咽干等。其质量标准收载于《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版一部,法定制法为姜半夏、生姜以70%乙醇为溶剂进行渗漉提取,其余黄芩等5味水煎提取;对于臣药黄芩^[2-3]的质控项目包括薄层色谱鉴别和含量测定两项,但均使用黄芩苷对照品作为参照^[4],存在指标化合物较为单一的问题。

现行质量标准的不完善,让一些不法生产企业有机可乘,为降低成本,可能存在添加黄芩提取物进行投料的现象。通过对市场的调研,每生产1000 g小柴胡颗粒需要黄芩药材的成本约为1.8元,但是如果采用黄芩提取物替代投料,成本约为0.9元。据相关研究表明:黄芩提取物的主要成分为黄芩苷(含量占85%以上)^[4-5];而黄芩中的黄酮苷为主要的有效成分,包括黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素等120种以上^[6-8],其中前四者含量约占9.0%~20%、0.15%~5.4%、1.7%~4.5%、0.01%~1.3%^[9-14],说明两者的物质基础存在明显差异。黄芩药材中掺入黄芩提取物投料或是以黄芩提取物代替黄芩药材投料均为未按法定制法生产,擅自改变小柴胡颗粒的制法,导致其物质基础发生改变,无相应临床数据证实其有效性,存在安全风险。故本研究采用超高效液相色谱技术建立小柴胡颗粒中掺入黄芩提取物的检测方法,为打击掺入黄芩提取物或将黄芩药材按提取物制法制备后投料生产小柴胡颗粒的违规行为提供检测手段和方法。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

LC-30AT液相色谱仪(包括四元泵、柱温箱、

SPD-M30A二极管阵列检测器、自动进样器、Lab Solution色谱数据处理软件,岛津公司);CP225D(d=0.01 mg)、CP224S(d=0.1 mg)电子天平(赛多利斯仪器系统有限公司);S300H超声波清洗仪(艾尔玛公司)。

1.2 试剂、试药与样品

黄芩苷对照品(批号110715-201720,含量以93.5%计)、黄芩对照药材(批号120955-201008、120955-201309、120955-200607)均购于中国食品药品检定研究院;汉黄芩苷对照品(批号Must-17111601,含量以99.06%计)购于成都曼斯特生物科技有限公司。

市售黄芩10批次(样本编号HQ001-HQ010)、黄芩提取物13批次(样本编号HQTQW001-HQTQW013),经广东省药品检验所中成药室/中药材(饮片)室按照法定标准检验均符合规定,详见表1。

小柴胡颗粒共199批次涉及41家生产企业,均为2018年国家药品抽验计划抽检品,详见表2。

小柴胡颗粒标准制剂6批次(编号BZZJ001-BZZJ006),由广东省药品检验所按小柴胡颗粒的处方和工艺模拟制备,投料饮片均符合《中国药典》2020年版一部中品种标准项下有关的各项规定。缺黄芩阴性样品1批次,由广东省药品检验所按小柴胡颗粒的处方(除黄芩外)和工艺模拟制备。不同添加比例的黄芩提取物阳性样品(编号YX-25%、YX-50%、YX-75%、YX-90%、YX-100%),由广东省药品检验所按小柴胡颗粒的处方(除黄芩和黄芩提取物按不同比例外)和工艺模拟制备。

甲醇为色谱纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

表 1 黄芩药材及黄芩提取物收集信息列表

序号	药材或提取物	来源	批号 / 自编号
1	黄芩药材	广州白云山光华药业	HQ001
2	黄芩药材	广州白云山光华药业	HQ002
3	黄芩药材	广州白云山光华药业	HQ003
4	黄芩药材	购自广东时珍制药有限公司	HQ004
5	黄芩药材	购自佛山市中天中药饮片有限公司	HQ005
6	黄芩药材	购自广东汇群中药饮片股份有限公司	HQ006
7	黄芩药材	购自广州南北行中药饮片有限公司	HQ007
8	黄芩药材	购自安徽协和成药业饮片有限公司	HQ008
9	黄芩药材	购自佛山市御嘉中药饮片有限公司	HQ009
10	黄芩药材	购自安徽盛海堂中药饮片有限公司	HQ010
1	黄芩提取物	购自山东双花制药有限公司	HQTQW001
2	黄芩提取物	购自山东华天宝制药有限公司	HQTQW002
3	黄芩提取物	购自山东华天宝制药有限公司	HQTQW003
4	黄芩提取物	购自山东华天宝制药有限公司	HQTQW004
5	黄芩提取物	购自山东华天宝制药有限公司	HQTQW005
6	黄芩提取物	购自山东华天宝制药有限公司	HQTQW006
7	黄芩提取物	由自编号为 HQ001 的黄芩药材按《中国药典》2020 年版一部“黄芩提取物”工艺制法自制所得	HQTQW007
8	黄芩提取物	由自编号为 HQ002 的黄芩药材按《中国药典》2020 年版一部“黄芩提取物”工艺制法自制所得	HQTQW008
9	黄芩提取物	由自编号为 HQ003 的黄芩药材按《中国药典》2020 年版一部“黄芩提取物”工艺制法自制所得	HQTQW009
10	黄芩提取物	天津隆顺裕发展制药有限公司	HQTQW010
11	黄芩提取物	天津隆顺裕发展制药有限公司	HQTQW011
12	黄芩提取物	天津隆顺裕发展制药有限公司	HQTQW012
13	黄芩提取物	天津隆顺裕发展制药有限公司	HQTQW013

表2 小柴胡颗粒信息

序号	企业代号	批次	序号	企业代号	批次
1	QY001	5	22	QY022	23
2	QY002	2	23	QY023	3
3	QY003	1	24	QY024	3
4	QY004	7	25	QY025	3
5	QY005	1	26	QY026	6
6	QY006	10	27	QY027	4
7	QY007	10	28	QY028	3
8	QY008	2	29	QY029	3
9	QY009	1	30	QY030	7
10	QY010	2	31	QY031	7
11	QY011	4	32	QY032	5
12	QY012	5	33	QY033	5
13	QY013	2	34	QY034	3
14	QY014	6	35	QY035	1
15	QY015	9	36	QY036	3
16	QY016	6	37	QY037	2
17	QY017	5	38	QY038	8
18	QY018	3	39	QY039	19
19	QY019	1	40	QY040	1
20	QY020	2	41	QY041	1
21	QY021	5			

2 方法与结果

2.1 色谱条件

采用Waters CORTECS[®] T3 (100 mm × 4.6 mm, 2.7 μm) 色谱柱; 以甲醇为流动相A, 0.5%甲酸为流动相B, 梯度洗脱 (0~10 min, 5% A→25% A; 10~40 min, 25% A→55% A; 40~55 min, 55% A→80% A); 流速 0.6 mL·min⁻¹; 检测波长 270 nm; 柱温 30 °C; 进样量 5 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液

精密称取黄芩苷对照品12.42 mg, 置200 mL量瓶中, 加甲醇使溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 用0.22 μm微孔滤膜滤过, 即得黄芩苷对照品溶液 (每1 mL含黄芩苷58.0635 μg)。

另精密称取汉黄芩苷对照品9.59 mg, 置50 mL量瓶中, 加甲醇使溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 作为汉黄芩苷对照品母液 (每1 mL含汉黄芩苷0.1899 mg); 再精密吸取上述母液3 mL, 置10 mL量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 用0.22 μm微孔滤膜滤过, 即得汉黄芩苷对照品溶液 (每1 mL含汉黄芩苷56.99 μg)。

2.2.2 黄芩对照药材溶液

取黄芩对照药材0.056 g, 加水50 mL, 煎煮1.5 h, 滤过, 滤液浓缩至近干, 精密加入50%乙醇25 mL, 称量, 超声处理 (功率350 W, 频率37 kHz) 45 min, 取出, 放冷, 再称量, 用50%乙醇补足缺失的量, 摇匀, 滤过, 滤液用0.22 μm微孔滤膜滤过, 即得。

2.2.3 供试品溶液

取装量差异项下的本品，混匀，研细，取适量（相当于含黄芩生药量0.056 g），精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入50%乙醇溶液25 mL，密塞，称量，超声处理（功率350 W，频率37 kHz）45 min，取出，放冷，再称量，用50%乙醇溶液补足减失的量，摇匀，滤过，滤液用0.22 μm微孔滤膜滤过，即得。

2.2.4 黄芩药材溶液

取黄芩药材粉末0.056 g，按“2.2.2”项下方法制成黄芩药材溶液，用0.22 μm微孔滤膜滤过，即得。

2.2.5 黄芩水煎浸膏溶液

取黄芩药材粉末5.6 g，按小柴胡颗粒制法制成黄芩水提浸膏，再取浸膏适量（相当于含黄芩生药量0.056 g），按“2.2.3”项下的方法制成黄芩水煎浸膏溶液，用0.22 μm微孔滤膜滤过，即得。

2.2.6 黄芩提取物溶液

取黄芩提取物10 mg，精密称定，置100 mL量瓶中，加甲醇适量使溶解并稀释至刻度，摇匀，用0.22 μm微孔滤膜滤过，即得。

2.2.7 小柴胡颗粒标准制剂溶液

取小柴胡颗粒标准制剂适量（相当于含黄芩生药量0.056 g），按“2.2.3”项下的方法制成标准

制剂溶液，用0.22 μm微孔滤膜滤过，即得。

2.2.8 不同添加比例的黄芩提取物阳性样品溶液

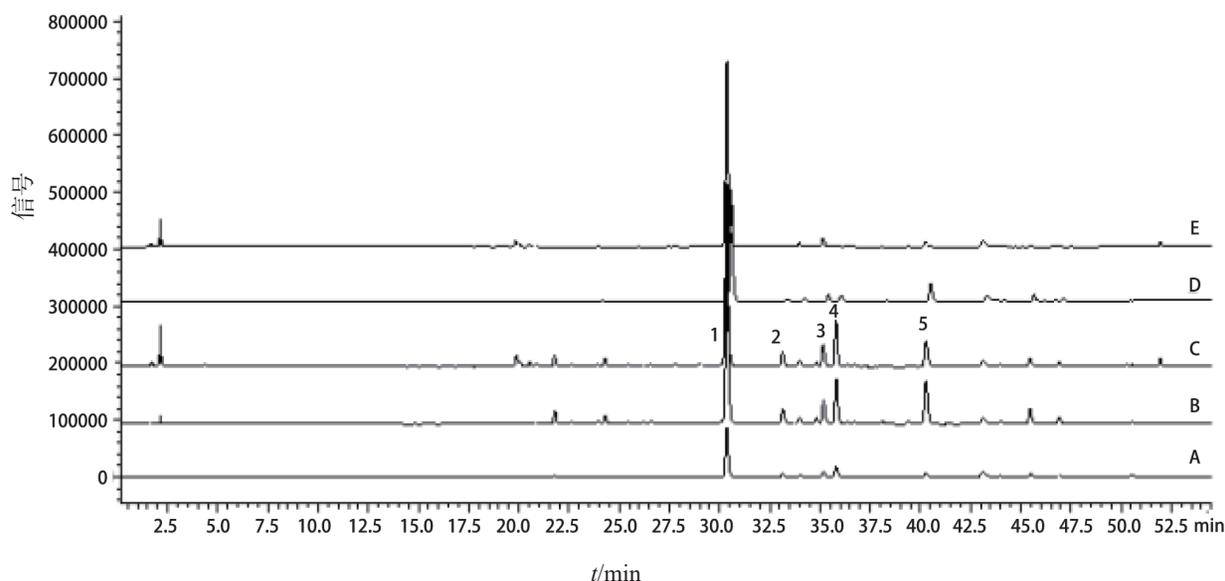
取不同添加比例的黄芩提取物阳性样品适量（相当于规格为10 g·袋⁻¹小柴胡颗粒1 g的量），按“2.2.3”项下方法制成不同添加比例的黄芩提取物阳性样品溶液，用0.22 μm微孔滤膜滤过，即得。

2.2.9 缺黄芩阴性样品溶液

取阴性样品适量（相当于含黄芩生药量0.056 g），按“2.2.3”项下方法制成缺黄芩阴性样品溶液，用0.22 μm微孔滤膜滤过，即得。

2.3 各供试液中汉黄芩苷峰与黄芩苷峰面积比值的比较

分别精密吸取黄芩药材溶液、黄芩水煎浸膏溶液、小柴胡颗粒标准制剂溶液、黄芩提取物溶液和添加100%的黄芩提取物阳性样品溶液各5 μL，按“2.1”项下色谱条件，注入超高效液相色谱仪，记录色谱图，结果见图1。记录色谱图中汉黄芩苷与黄芩苷的峰面积，并计算其比值。在黄芩提取物溶液和添加100%的黄芩提取物阳性样品溶液中，峰面积比值均<0.10；在黄芩对照药材溶液、黄芩药材溶液、黄芩水煎浸膏溶液、小柴胡颗粒标准制剂溶液中，峰面积比值均>0.20（见表3）。



1. 黄芩苷；4. 汉黄芩苷；5. 黄芩素；

A. 黄芩药材；B. 黄芩水煎浸膏；C. 小柴胡颗粒标准制剂；D. 黄芩提取物；E. 添加100%的黄芩提取物阳性样品。

图1 色谱图

表3 各供试液中峰面积比值

供试液名称	编号	汉黄芩苷与黄芩苷峰面积比值
黄芩对照药材溶液	129500-200607	0.29
	129500-201008	0.24
	129500-201309	0.25
黄芩药材溶液	HQ001	0.21
	HQ002	0.23
	HQ003	0.22
	HQ004	0.23
	HQ005	0.23
	HQ006	0.23
	HQ007	0.25
	HQ008	0.24
	HQ009	0.25
	HQ010	0.24
黄芩水煎浸膏溶液	HQ001	0.26
	HQ002	0.26
	HQ003	0.26
	HQ004	0.32
	HQ005	0.25
	HQ006	0.23
	HQ007	0.35
	HQ008	0.24
	HQ009	0.40
	HQ010	0.23
标准制剂溶液	BZZJ001	0.25
	BZZJ002	0.24
	BZZJ003	0.25
	BZZJ004	0.23
	BZZJ005	0.22
	BZZJ006	0.22

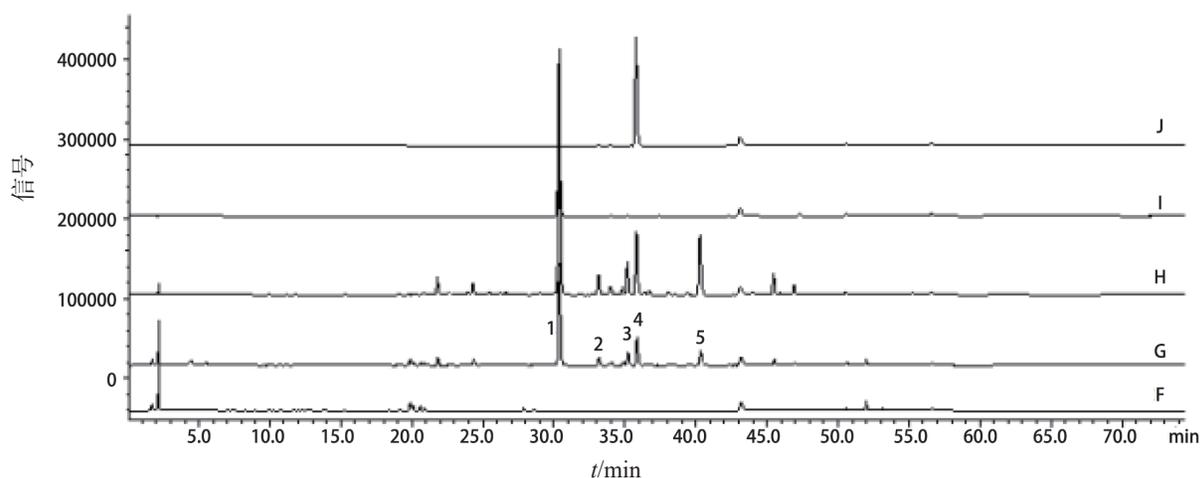
续表 3

供试液名称	编号	汉黄芩苷与黄芩苷峰面积比值
黄芩提取物溶液	HQTQW001	0.01
	HQTQW002	0.003
	HQTQW003	0.005
	HQTQW004	0.01
	HQTQW005	0.01
	HQTQW006	0.01
	HQTQW007	0.05
	HQTQW008	0.05
	HQTQW009	0.01
	HQTQW010	0.01
	HQTQW011	0.003
	HQTQW012	0.003
	HQTQW013	0.01
添加 100% 的黄芩提取物阳性样品溶液	YX-100%-1	0.01
	YX-100%-2	0.01

2.4 专属性试验

精密吸取小柴胡颗粒标准制剂溶液、对照品溶液、黄芩对照药材溶液和缺黄芩阴性样品溶液各 5 μL ，按“2.1”项下色谱条件，注入超高效液相色谱仪，记录色谱图。结果见图2：标准制剂溶液

中的1~5号峰均归属于黄芩药材，缺黄芩阴性样品溶液的色谱中均不呈现与黄芩对照药材溶液、黄芩苷对照品和汉黄芩苷对照品色谱保留时间相同谱峰，表明该方法的专属性良好。



1. 黄芩苷；4. 汉黄芩苷；5. 黄芩素；
F. 缺黄芩阴性样品；G. 小柴胡颗粒标准制剂；H. 黄芩对照药材；I. 黄芩苷对照品；J. 汉黄芩苷对照品。

图2 专属性试验

2.5 线性关系考察

分别精密吸取不同添加比例的黄芩提取物阳性样品溶液各5 μL ，按“2.1”项下色谱条件，注入超高效液相色谱仪，记录色谱图中汉黄芩苷峰与

黄芩苷峰的峰面积，以其峰面积比值 (Y) 为纵坐标，添加黄芩提取物的占比 (X) 为横坐标，绘制标准曲线，计算回归方程，结果线性关系良好，详见表4。

表4 添加黄芩提取物的占比与峰面积比值的线性关系考察

样本编号	黄芩提取物占比 /%	黄芩苷峰面积	汉黄芩苷峰面积	峰面积比值	标准曲线	r
BZZJ001	0	2834153	671746	0.24	$Y=-0.002X+0.235$	0.993
YX-25%	25	2052573	374993	0.18		
YX-50%	50	2345636	266309	0.11		
YX-75%	75	2538139	183597	0.07		
YX-90%	90	2485293	95133	0.04		
YX-100%	100	2511179	33452	0.01		

2.6 精密度试验

精密吸取同一小柴胡颗粒标准制剂溶液，按“2.1”项下色谱条件，连续进样6次，记录峰面积。结果：汉黄芩苷与黄芩苷的峰面积比值均值为0.25，RSD为0.032% ($n=6$)，表明仪器精密度良好。

2.7 重复性试验

取小柴胡颗粒标准制剂（编号BZZJ001）和添加50%的黄芩提取物阳性样品（编号YX-50%）各6份，分别按“2.2.7”和“2.2.8”项下方法制备成小柴胡颗粒标准制剂溶液和添加50%的黄芩提取物阳性样品溶液，按“2.1”项下色谱条件，注入超高效液相色谱仪，记录色谱图中黄芩苷峰和汉黄芩苷峰的峰面积。结果：6份小柴胡颗粒标准制剂溶液和6份添加50%的黄芩提取物阳性样品溶液中测得汉黄芩苷峰与黄芩苷峰的峰面积比值均值分别为0.25和0.10，RSD分别为0.011% ($n=6$) 和2.3% ($n=6$)，表明方法重复性良好。

2.8 稳定性试验

精密吸取同一小柴胡颗粒标准制剂溶液，按“2.1”项下色谱条件，分别于0、1、5、9、13.5、20、30、44 h注入超高效液相色谱仪，记录峰面积。结果：汉黄芩苷与黄芩苷的峰面积比值均值为0.25，RSD为0.094% ($n=8$)，表明供试品溶液在44 h内稳定。

2.9 测定结果的判定

分别取“2.2.1”项下对照品溶液和“2.2.3”项下供试品溶液，按“2.1”项下色谱条件，记录色谱图。根据黄芩提取物中汉黄芩苷峰与黄芩苷峰的峰面积比值均小于0.10，样品中若汉黄芩苷峰与黄芩苷峰的峰面积比值小于0.10，认定为阳性样本。

2.10 样品测定

按拟定的方法与判定原则，对2018年国家药品抽验计划抽检的41家生产企业共199批次小柴胡颗粒进行测定，结果有48批次检出了掺有黄芩提取物，检出率为24%，见表5。

表 5 检测结果

序号	企业代号	样品批次	检出批次	检出率 /%
1	QY001	5	0	0
2	QY002	2	0	0
3	QY003	1	0	0
4	QY004	7	7	100
5	QY005	1	1	100
6	QY006	10	0	0
7	QY007	10	10	100
8	QY008	2	0	0
9	QY009	1	0	0
10	QY010	2	0	0
11	QY011	4	0	0
12	QY012	5	1	20
13	QY013	2	0	0
14	QY014	6	0	0
15	QY015	9	0	0
16	QY016	6	6	100
17	QY017	5	1	20
18	QY018	3	0	0
19	QY019	1	0	0
20	QY020	2	0	0
21	QY021	5	0	0
22	QY022	23	4	17
23	QY023	3	0	0
24	QY024	3	0	0
25	QY025	3	0	0
26	QY026	6	0	0
27	QY027	4	0	0
28	QY028	3	2	67
29	QY029	3	0	0
30	QY030	7	5	71

续表 5

序号	企业代号	样品批次	检出批次	检出率 /%
31	QY031	7	7	100
32	QY032	5	4	80
33	QY033	5	0	0
34	QY034	3	0	0
35	QY035	1	0	0
36	QY036	3	0	0
37	QY037	2	0	0
38	QY038	8	0	0
39	QY039	19	0	0
40	QY040	1	0	0
41	QY041	1	0	0

3 讨论

3.1 样品前处理条件的选择

提取溶剂的选择比较了水、不同浓度甲醇和不同浓度乙醇^[15-17]，结果以50%乙醇为提取溶剂时提取的效果最佳。提取方法的选择上比较了超声提取15、30、45、60 min和加热回流提取30、60、90、120 min，超声提取和加热回流提取结果基本一致，且超声提取45 min后，测得汉黄芩苷与黄芩苷的峰面积无明显增长，故选择超声提取45 min。

3.2 色谱条件的选择

流动相选择上比较了甲醇-0.1%磷酸溶液、甲醇-0.1%乙酸溶液、甲醇-0.1%甲酸溶液、甲醇-0.05%甲酸溶液、甲醇-0.2%甲酸溶液、甲醇-0.5%甲酸溶液和乙腈-0.5%甲酸溶液系统^[18-20]，结果在采用甲醇-0.5%甲酸溶液系统时样品中待测成分能达到基线分离的要求。检测波长的选择上，对照品溶液在200~400 nm范围内经二极管阵列检测器扫描，结果黄芩苷在217、276、316 nm处有最大吸收；汉黄芩苷在217、273 nm处有最大吸收，且在270 nm处色谱基线较平稳，杂质峰较少，故选择270 nm作为检测波长。另外，曾使用3个不同品牌的色谱柱，即Waters CORTECS® T3 (100 mm × 4.6 mm, 2.7 μm)、Thermo Accucore

C₁₈ (100 mm × 4.6 mm, 2.6 μm)、Agilent Poroshell 120 EC-C₁₈ (50 mm × 4.6 mm, 2.7 μm) 进行试验，结果均能满足分离要求，峰形佳，且3根色谱柱测得汉黄芩苷峰与黄芩苷峰的峰面积比值均值为0.25，RSD为3.3% (n=3)。

3.3 限度的制订

按上述方法，对收集的黄芩药材10批、黄芩水提浸膏13批、自制的小柴胡颗粒标准制剂6批进行测定，计算得汉黄芩苷与黄芩苷色谱峰峰面积比值均>0.20；另对收集的13批次黄芩提取物进行测定，计算得汉黄芩苷与黄芩苷色谱峰峰面积比值均<0.10，故建议暂将限度拟定为不得低于0.10。

3.4 小结

本研究建立了小柴胡颗粒中掺入黄芩提取物的检测方法，该方法专属性强、耐用性良好，且简单快速、准确可靠。运用该方法对收集到的199批次小柴胡颗粒进行检测，结果检出阳性样品48批次，检出率为24%，说明该品种存在添加黄芩提取物的风险。通过本方法可有效地对小柴胡样品中的黄芩提取物进行检查，为药品监管提供技术支持。

参考文献：

[1] 李培生, 成肇仁. 伤寒论[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版

- 社, 2006: 374-392.
- [2] 雨谷荣, 荻原幸夫. 从药理和药化探讨小柴胡汤[J]. 国外医学·中医中药分册, 1990, 12: 77-80.
- [3] 张慧, 闫磊, 林龙飞, 等. HPLC法测定小柴胡颗粒中7种指标成分[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(2): 162-165.
- [4] 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2020: 605-606, 433.
- [5] 苏青, 吴婷婷, 黄雅兰, 等. 黄芩提取物制备过程中化学成分及药效的变化规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 1-6.
- [6] 付国辉, 马香芹. 黄芩的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国当代医药, 2015, 22(22): 18-20.
- [7] 龚发萍, 郑鸣. 黄芩的化学成分及药理作用[J]. 临床合理用药, 2021, 14(12): 176-178.
- [8] 房城, 于新博, 郑秀西, 等. 黄芩的化学成分及药理作用研究进展[J]. 化学工程师, 2021, 3: 52-54.
- [9] 李堆淑. 中药黄芩化学成分的研究进展[J]. 江西农业学报, 2013, 25(8): 51-54.
- [10] Wang H, Yu C, Gao J, et al. Effects of Processing and Extracting Methods on Active Components in Radix Scutellariae by HPLC Analysis[J]. China Journal of Chinese Material Medica, 2007, 32: 1637.
- [11] 王文涛, 曹晓燕, 胡苏莹, 等. 不同产地黄芩中5个黄酮类成分的比较分析[J]. 中药材, 2021, 44(7): 1691-1696.
- [12] 刘林, 涂海声, 叶慧敏, 等. 一测多评法同时测定桔芩、子芩中5个黄酮类成分的含量[J]. 中药材, 2022, 45(1): 162-167.
- [13] 王云, 陈影, 黄琪, 等. 基于一测多评法研究黄芩酒炙前后12个黄酮类成分的含量变化[J]. 世界中医药, 2022, 17(9): 1233-1245.
- [14] 邓寒霜, 李筱玲. 黄芩药材一测多评质量评价方法研究[J]. 商洛学院学报, 2022, 36(2): 29-33.
- [15] 彭易兰, 刘云华, 黄志芳, 等. UV和HPLC法测定黄芩黄酮总苷元提取物中总黄酮和3种主要成分的含量[J]. 天然产物研究与研发, 2015, 27: 1210-1214.
- [16] 陈玲, 李晓, 魏悦, 等. 黄芩饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒的HPLC指纹图谱相关性研究[J]. 天然产物研究与研发, 2018, 30: 56-60.
- [17] 高晓霞, 徐荣, 陈君, 等. 不同种质黄芩中黄酮类成分测定及分析[J]. 中国现代中药, 2016, 18(3): 343-347.
- [18] 沙启营, 吴在军, 袁燕东, 等. 不同厂家小柴胡颗粒中黄芩苷含量的考察[J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(5): 73-74.
- [19] 王丹, 张秋燕, 杨兴鑫, 等. 基于HPLC指纹图谱的黄芩道地药材与非道地药材的鉴别研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(12): 1951-1960.
- [20] 靳勇, 孙磊, 乔善义. HPLC指纹图谱法评价市售小柴胡颗粒的质量[J]. 国际药学研究杂志, 2013, 40(3): 331-354.

(收稿日期 2022年7月1日 编辑 郑丽娥)