

中成药中淫羊藿苷的质量安全风险

黄丽芹¹ 黄建锋^{1*} 吕佩芳¹ 张燊洋²

1. 广东省汕尾市食品药品检验所, 广东 汕尾 516626

2. 嘉应学院, 广东 梅州 514015

摘要: 目的: 淫羊藿中成药质量标准多样, 部分标准多年未更新、检测项目单一, 未及时将相关活性成分纳入检测范围。建立淫羊藿苷成分的定量分析方法对中成药中淫羊藿苷的含量进行分析。方法: 采用高效液相色谱法对 35 批样品中淫羊藿苷进行定量分析, 对样品间的差异进行分析研究。结果: 检测结果显示抗骨增生片中淫羊藿苷含量呈现显著差异性, 提示存在质量安全风险。

关键词: 高效液相色谱法; 淫羊藿苷; 抗骨增生片; 质量安全风险

淫羊藿具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效, 主要用于肾阳虚衰、阳痿遗精、筋骨痠软、风湿痹痛、麻木拘挛^[1]。现代药理学表明, 淫羊藿在抗肿瘤、抗肝纤维化、抗骨质疏松及神经保护等方面活性显著^[2]。然而, 淫羊藿的品系繁多, 质量参差不齐, 主要活性成分淫羊藿苷的含量常因品种、产地、采收时间、加工(炮制)和储藏方式等不同而出现明显变化, 使得市面上含有淫羊藿的中成药存在较大的质量安全风险^[3]。在安全性方面, 王丹^[4]等人报告了淫羊藿的不良反应病例, 并通过毒性回顾性对比研究发现, 仙灵骨葆胶囊、壮骨关节丸毒性表现出的肝损伤和瘙痒、黄疸、荨麻疹等皮肤症状与其共有成分淫羊藿的不良反应高度一致, 推测仙灵骨葆胶爽、壮骨关节丸毒性与淫羊藿高度相关。

淫羊藿中成药的检测标准来源多样, 部分沿用多年, 只规定性状和检查项目, 未纳入有效成分检测。本文作者建立 HPLC 法对市面上标示有淫羊藿的中成药中淫羊藿苷进行定量分析, 对比不同样品中淫羊藿苷质量的差异, 以期为淫羊藿中成药市场监管以及药厂生产提供建议与思路。

1 材料与方法

1.1 仪器

高效液相色谱仪(安捷伦 1260Infinity), 电子天平(梅特勒 XSE205)、电子天平(梅特勒 ME203)双频超声波清洗机(心芝生物 SB25-12DTS)。

1.2 试剂

淫羊藿苷对照品(110737-202017 含量 99.92%)购自中国食品药品检定研究院; 乙腈为色谱纯, 甲醇为色谱纯,

纯水及超纯水为实验室自制, 其他试剂均为分析纯。

试验所用样品如下: 样品 1 至样品 25 均为抗骨增生片, 样品 1: 厂家 A; 样品 2: 厂家 B; 样品 3: 厂家 C; 样品 4: 厂家 D; 样品 5: 厂家 E; 样品 6: 厂家 B; 样品 7: 厂家 F; 样品 8: 厂家 G; 样品 9: 厂家 H; 样品 10: 厂家 I; 样品 11: 厂家 F; 样品 12: 厂家 J; 样品 13: 厂家 K; 样品 14: 厂家 L; 样品 15: 厂家 M; 样品 16: 厂家 B; 样品 17: 厂家 B; 样品 18: 厂家 B; 样品 19: 厂家 K; 样品 20: 厂家 F; 样品 21: 厂家 F; 样品 22: 厂家 B; 样品 23: 厂家 C; 样品 24: 厂家 H; 样品 25: 厂家 H; 样品 26: 龟龄集, 厂家 N; 样品 27: 前列舒乐颗粒, 厂家 O; 样品 28: 天麻灵芝合剂, 厂家 P; 样品 29: 前列舒乐软胶囊, 厂家 Q; 样品 30: 龟鹿补肾丸, 厂家 R; 样品 31: 海狗丸, 厂家 S; 样品 32: 益气养血口服液, 厂家 T; 样品 33: 天杞补肾胶囊, 厂家 U; 样品 34: 肾脾双补口服液, 厂家 V; 样品 35: 补肾强身片, 厂家 W。

2 方法及结果

2.1 标准溶液的制备

标准储备液的制备(200 $\mu\text{g/mL}$): 精密称取淫羊藿苷对照品 0.02002 g, 置 100 mL 容量瓶中, 用甲醇溶解并定容至刻度, 摇匀, 配制成 200.0 $\mu\text{g/mL}$ 的标准中间液。

2.2 供试品溶液的制备

取本品 10 片/粒, 除去包衣/取内容物, 得出平均片重/平均粒重, 研细, 混匀, 精密称取样品 1.000 g 或准确吸取液体样品 10 mL, 置于 100 mL 具塞锥形瓶中, 精密加

入乙醇 50 mL, 密塞, 称定重量, 超声处理 (功率 250 W, 频率 33 kHz) 1 小时, 放冷, 用乙醇补足减失的重量, 摇匀, 过滤, 取续滤液, 作为供试品溶液。

2.3 色谱条件

采用 Shim-pack GIST (5 μ m, 4.6 mm \times 250 mm) 色谱柱; 流动相: 乙腈 - 水 (30:70), 流速为 1 ml/min; 检测波长为 270 nm, 柱温为 30 $^{\circ}$ C, 进样量为 10 μ l。

2.4 方法学考察

2.4.1 线性关系考察

采用逐步稀释法得到 1.0 μ g/mL、2.5 μ g/mL、5.0 μ g/mL、10.0 μ g/mL、25.0 μ g/mL、50.0 μ g/mL、100.0 μ g/mL、200.0 μ g/mL 的系列标准工作液, 进行检测, 根据浓度根据浓度 (X)、峰面积 (Y) 进行线性回归分析, 所得线性方程为 $Y=120.38X+63.541$, 定量限 (LOD) 为 0.05 μ g/mL, 相关系数 R 为 0.9998, 表明在 1.0–200.0 μ g/mL 范围内线性关系良好。

2.4.2 精密度试验

同一对照品溶液 (浓度为 10.0 μ g/mL), 连续进样 6 次, 淫羊藿苷峰峰面积的 RSD 为 0.32%。表明仪器精密度良好。

2.4.3 重复性试验

取样品 10 制备 6 份供试品溶液, 淫羊藿苷平均含量为 0.14 μ g/mL, 含量的 RSD 为 1.43%。表明方法重复性良好。

2.4.4 稳定性试验

取浓度为 10.0 μ g/mL 的对照品溶液, 分别于 0 h、48 h、96 h 进样分析六针, RSD 分别为 0.32%、0.28%、0.74%, 18 针 RSD 为 3.07%。结果表明, 该方法所配制的溶液稳定性良好。

2.4.5 加样回收率试验

取样品 1.000 g, 和标准储备液 1.25 mL, 置 100 mL 具塞锥形瓶中, 精密加入乙醇 48.75 mL 制备 6 份加标浓度为 5.0 μ g/mL 的加标溶液, 平均回收率为 97.27%, RSD 为 0.20%。

2.4.6 样品分析试验

实验结果如表 1 所示抽取的 35 批样品中检测到的淫羊藿苷含量差异较大, 淫羊藿苷范围覆盖 0 mg ~ 12.968 mg, 有八批抗骨增生片未检测到相应的峰。

表 1 三十五批样品含量测定试验结果 (n=3)

编号	平均含量 (mg)	RSD
1	0.655	0.85%
2	ND	/
3	2.861	0.30%
4	0.406	0.90%
5	1.530	0.36%
6	ND	/
7	0.031	1.71%
8	0.196	1.75%
9	0.716	1.41%
10	0.014	0.83%
11	0.041	0.25%
12	0.051	0.16%
13	ND	/
14	1.867	0.12%
15	1.230	0.04%
16	ND	/
17	ND	/
18	ND	/
19	ND	/
20	0.099	0.47%
21	0.209	0.89%
22	ND	/
23	3.109	0.23%
24	0.667	0.96%
25	0.846	0.42%
26	2.288	0.01%
27	0.090	0.06%
28	0.093	0.43%
29	0.983	0.61%
30	0.528	1.09%
31	0.103	0.24%
32	0.118	0.49%
33	12.968	0.00%
34	0.265	0.15%
35	2.092	0.89%

注: 表内 ND 表示未检出

3 讨论

实验中 35 批样品中淫羊藿苷含量呈现显著差异性, 含量范围 0 mg ~ 12.968 mg。抗骨增生片共有 25 个批次, 8 批未检测到淫羊藿苷峰, 含量范围覆盖 0 mg ~ 3.109 mg。数据提示淫羊藿中成药中淫羊藿苷含量浮动范围大, 存在质量安全风险。

重点观察的抗骨增生片标准来源多, 执行版本多达 10 种以上, 尽管其现行标准 (国家食品药品监督管理局标准 YBZ00012019) 规定了显微鉴别、薄层色谱、定性分析、常

规检查项目（如水分、崩解时限等）和淫羊藿苷含量测定，但多数标准只是简单的性状与检查，未对淫羊藿苷进行定性检测和定量控制。从监管层面，建议抗骨增生片标准向多成分、高灵敏度和全面质控方向改进，提高标准，规范全国市场标准。

近年来研究发现，淫羊藿属植物种类繁多，高达 55 种，从形态上很难加以区分，淫羊藿苷等有效成分的含量相差甚大^[5]。除了品系外，原药材的采收季节、加工方式、储藏和配伍等均可影响淫羊藿苷的含量，进而影响疗效和安全性[6-8]。从厂家层面，建议加强质控，严格把控药材来源，确保使用《中国药典》收录的淫羊藿正品，明确各药材的投料比例及提取工艺参数，保证产品质量稳定。

本实验掌握了淫羊藿中成药中淫羊藿苷的质量差异，为以后市场监管及厂家质控提供了参考依据，也存在一定的不足，只对淫羊藿苷进行检测分析。后续实验室将建立 HPLC-MC 方法对样品多成分含量差异进行分析研究，以期能更好的为规范行业标准和市场监管做出有力支撑。

参考文献：

[1] 《中华人民共和国药典》一部[S]. 2020:341.

[2] 邓爱平, 方文韬, 周青罡 等. 淫羊藿质量影响因素及质控对策分析[J]. 中国 中药杂志 . 2018, 43(5):1062-1070.

[3] Chunyang He, Ze Wang, Jingshan Shi. Pharmacological

effects of icariin[J], *Advances in Pharmacology*. 2020, 87:179-203.

[4] 王丹, 贾德贤, 李真真 等. 淫羊藿的安全性评价与风险控制措施探讨[J]. 中国中药杂志 . 2019, 44(8):1715-1723.

[5] 秦伟瀚, 刘翔, 张军 等. 不同产地 15 个品种淫羊藿的质量评价[J]. 中成药 . 2017, 39(9):1889-1895.

[6] 成丽媛, 霍香香, 杨莉 等. UPLC 法测定不同基源淫羊藿中 11 种有效成分的含量[J]. 天津中医药大学学报 . 2022, 41(2):237-242.

[7] 徐文芬, 何顺志, 王悦云 等. 不同产地加工与贮藏方法对淫羊藿药材中淫羊藿苷及总黄酮的影响[J]. 中成药 . 2012, 34(8):1556-1559.

[8] 黄世琼, 张永东, 郑浩文 等. 不同地区淫羊藿药材质量分析[J]. 亚太传统医药 . 2020, 16(8):55-58.

作者简介：黄丽芹（1987-），女，汉族，广东普宁人，大学本科，主管中药师，研究方向为食品药品分析与检验。

通信作者：黄建锋（1990-），男，汉族，广东陆丰人，博士研究生，主管药师，研究方向为药物质量与代谢组学研究。

基金项目：2022 年汕尾市科技计划（社会发展领域）项目（2022C013）；2023 年汕尾市科技计划（大专项 + 任务清单）项目（2023A013）。