



## 地龙配方颗粒多指标成分测定及质量评价

李雷, 张成中, 张汉明, 卜其涛, 张磊

### Determination of multi-index components and quality evaluation of Dilong Formula Granules

LI Lei, ZHANG Chengzhong, ZHANG Hanming, BU Qitao, ZHANG Lei

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202209086>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

##### 鼻渊净胶囊的HPLC指纹图谱研究

Study on HPLC fingerprints of Biyuanjing capsules

药学实践与服务. 2021, 39(5): 431-436 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202101021

##### 肾衰宁颗粒指纹图谱研究及3种有效成分含量测定

Research on the fingerprint and three active components assay in Shenshuaining granules by HPLC

药学实践与服务. 2020, 38(3): 259-263 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.201911005

##### 地奥司明栓剂的制备及质量控制研究

Preparation and quality control of diosmin suppository

药学实践与服务. 2017, 35(4): 325-327,349 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.009

##### 清脂胃舒佐餐茶HPLC法指纹图谱的研究及4个成分的含量测定

Study on fingerprint of Qingzhiweizuocan Tea and assay of four components by HPLC method

药学实践与服务. 2018, 36(4): 324-328 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.008

##### HPLC法测定积雪草配方颗粒中羟基积雪草苷和积雪草苷含量

Determination of madecassoside and asiaticoside in *Centella asiatica* formula granules by HPLC method

药学实践与服务. 2017, 35(4): 359-361 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.018

##### 肾康注射液指纹图谱的研究

Studies on fingerprint of Shenkang injection

药学实践与服务. 2019, 37(6): 543-547,576 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.06.014



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 研究报告 ·

## 地龙配方颗粒多指标成分测定及质量评价

李 雷, 张成中, 张汉明, 卜其涛, 张 磊 (海军军医大学药学院, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 建立同时测定地龙配方颗粒中次黄嘌呤、肌苷、鸟苷和腺苷含量的 HPLC 方法, 结合测定结果和 HPLC 指纹图谱对地龙配方颗粒进行质量评价。方法 采用 Thermo Acclaim™120 C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 以乙腈-水为流动相, 梯度洗脱, 流速 0.6 ml/min, 柱温 25 °C, 检测波长 254 nm。对 10 批次样品进行 4 种成分含量测定和 HPLC 图谱采集; 对所得图谱应用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012.130723 版)》进行分析评价。结果 次黄嘌呤、肌苷、鸟苷和腺苷成分在各自范围内线性关系良好( $r \geq 0.999 9$ ), 平均加样回收率 99.20% ~ 102.98%, RSD 0.26% ~ 0.71%; 10 批样品中 4 种成分含量范围分别为: 0.740 0 ~ 4.457 4 mg/g、2.132 3 ~ 7.805 0 mg/g、0.325 4 ~ 1.596 1 mg/g、0.537 2 ~ 2.222 9 mg/g; 不同厂家地龙配方颗粒 HPLC 图谱与对照指纹图谱的相似度均大于 0.91。结论 该方法可用于地龙配方颗粒中次黄嘌呤、肌苷、鸟苷和腺苷等核苷类成分的含量测定; HPLC 指纹图谱可用于地龙配方颗粒的质量评价; 不同厂家生产的地龙配方颗粒的 HPLC 指纹图谱相似度较高, 但次黄嘌呤、肌苷、鸟苷和腺苷成分的含量差异较大。

**[关键词]** 地龙配方颗粒; 指纹图谱; 次黄嘌呤; 肌苷; 鸟苷; 腺苷; 质量评价

**[文章编号]** 2097-2024(2023)09-0547-05 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202209086

## Determination of multi-index components and quality evaluation of Dilong Formula Granules

LI Lei, ZHANG Chengzhong, ZHANG Hanming, BU Qitao, ZHANG Lei (School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish the method for the simultaneous determination of hypoxanthine, inosine, guanosine and adenosine in Dilong formula granules by HPLC and compare the fingerprints of Dilong formula granules from different manufacturers by HPLC chromatogram. **Methods** The contents of hypoxanthine, inosine, guanosine and adenosine were determined by Thermo Acclaim™120C<sub>18</sub> column (4.6 mm×250 mm 5 μm). The mobile phase was acetonitrile-water. Gradient elution with flow rate of 0.6 ml/min was used. Column temperature was 25 °C. Detection wavelength was 254 nm. 10 batches of samples were tested. The HPLC chromatogram were compared and analyzed by using the similarity Evaluation system of chromatographic fingerprint of traditional Chinese Medicine (version 2012.130723). **Results** The linear ranges for the detection of hypoxanthine, inosine, guanosine and adenosine showed good linear relationships within their own ranges ( $r \geq 0.999 9$ ). The average recoveries were 99.20% ~ 102.98% with RSD of 0.26 % ~ 0.71%. The contents of 4 components in 10 batches of samples were 0.740 0 ~ 4.457 4 mg/g, 2.132 3 ~ 7.805 0 mg/g, 0.325 4 ~ 1.596 1 mg/g, 0.537 2 ~ 2.222 9 mg/g respectively. The similarity between HPLC chromatogram and control fingerprints of Dilong formula granules from different manufacturers was greater than 0.91. **Conclusion** The method could be used to determine the contents of hypoxanthine, inosine, guanosine and adenosine in Dilong formula granule. HPLC fingerprints could be used to evaluation the quality in Dilong formula granule. The similarity of HPLC fingerprints from different manufacturer production of Dilong formula granule is high, but 4 contents in composition are difference.

**[Key words]** Dilong formula granule; fingerprints; hypoxanthine; inosine; guanosine; adenosine; quality evaluation

中药配方颗粒是以符合标准的单味中药饮片

为原料, 经现代工艺提取、浓缩、制粒而成的一种新型中药制剂<sup>[1]</sup>。1992 年, 国家批准了试点生产企业进行中药配方颗粒研发, 2001 年, 将其规范命名为“中药配方颗粒”, 同时纳入中药饮片管理范畴。2021 年国家先后公布了两批次 196 种配方颗粒的国家标准<sup>[2-3]</sup>, 标志着中药配方颗粒正式步入历史舞台。地龙配方颗粒目前仍属于企业在研品种, 由于

**[基金项目]** 国家自然科学基金(31970316; 32170274)

**[作者简介]** 李 雷, 硕士研究生, 研究方向: 中药资源与质量评价, Email: 2101202810@qq.com

**[通信作者]** 卜其涛, 讲师, 研究方向: 药用植物与鉴定, Email: bujenny@163.com; 张 磊, 博士生导师, 教授, 研究方向: 中药资源与生物技术, Email: zhanglei@smmu.edu.cn

药材来源、制备工艺和质量标准不同,其产品质量亦存在差异,加之2020年版《中国药典》中地龙项下缺少指标成分和定量评价方法<sup>[4]</sup>,使其仍缺少统一的评价指标。

核苷类成分是地龙舒张支气管、抗组胺、平喘的物质基础<sup>[5]</sup>,通过对核苷类成分的评测,可在一定程度上反映地龙药材和配方颗粒的内在质量。有研究表明,利用高效液相色谱法(HPLC)建立的特征图谱,能较好地表征地龙药材中核苷类成分<sup>[6-7]</sup>,同时可对其进行含量测定<sup>[8-12]</sup>,也有用该方法测定地龙配方颗粒中次黄嘌呤的含量并对其进行质量评价的研究报道<sup>[13-14]</sup>。本研究采用高效液相色谱法测定不同厂家地龙配方颗粒中次黄嘌呤、肌苷、鸟苷和腺苷4种核苷类成分的含量,并应用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012.130723版)》建立指纹图谱进行质量评价。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Thermo Vanquish Core 高效液相色谱仪(赛默飞世尔科技有限公司); Thermo Acclaim™120 C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm)。EX125DZH 型十万分之一电子分析天平(奥豪斯仪器(常州)有限公司); ME204E/02 型万分之一电子分析天平(梅特勒-托利多有限公司); SB-5200DTD 型超声波清洗机(上海般诺生物科技有限公司)。

### 1.2 试剂

乙腈(上海泰坦科技股份有限公司); 水(屈臣氏蒸馏水)。

### 1.3 药材

尿嘧啶对照品(批号: B20908), 次黄嘌呤对照品(批号: B20211), 尿苷对照品(批号: B20907), 鸟苷对照品(批号: B20902), 肌苷对照品(批号: B20582), 以上对照品购自上海源叶生物科技有限公司; 黄嘌呤对照品(批号: C12004027, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司); 腺苷对照品(批号: SA8060, 北京索莱宝科技有限公司); 纯度均大于98%。地龙对照药材(参环毛蚓, *Pheretima*, 批号: 120987-201508, 中国食品药品检定研究所); 样品 S1 ~ S10 为不同厂家或批次生产的地龙配方颗粒。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

Thermo Acclaim™120 C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相乙腈(A)-水(B), 梯度洗脱,

洗脱条件见表1; 流速 0.6 ml/min; 柱温 25 °C; 检测波长 254 nm; 进样量 10 μl。理论塔板数按肌苷峰计算不小于 3 500。

表1 梯度洗脱表

时间 (min)	流动相比比例 (%)	
	流动相A	流动相B
0 ~ 15	2	98
15 ~ 25	2 ~ 3	98 ~ 97
25 ~ 30	3 ~ 8	97 ~ 92
30 ~ 40	8 ~ 20	92 ~ 80
40 ~ 50	20	80
50 ~ 55	20 ~ 50	80 ~ 50
55 ~ 60	50 ~ 100	50 ~ 0
60 ~ 63	100	0
63 ~ 68	100 ~ 2	0 ~ 98

### 2.2 溶液的制备

#### 2.2.1 对照溶液的制备

取地龙对照药材约 0.5 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入双蒸水 50 ml, 称定重量。于 60 °C 水浴 30 min, 再超声(功率 300 W, 频率 40 kHz) 30 min, 放至室温, 称定重量, 用水补足减失的重量, 摇匀, 取上清液, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

分别称取对照品适量, 制成含尿嘧啶 0.504 mg/ml, 次黄嘌呤 0.326 mg/ml, 黄嘌呤 0.345 mg/ml, 尿苷 0.420 mg/ml, 肌苷 0.420 mg/ml, 鸟苷 0.338 mg/ml, 腺苷 0.350 mg/ml 的储备液, 置 4 °C 储存备用。取上述对照品储备液适量, 制成含尿嘧啶 20.16 μg/ml, 次黄嘌呤 60.52 μg/ml, 黄嘌呤 17.25 μg/ml, 尿苷 21.00 μg/ml, 肌苷 138.2 μg/ml, 鸟苷 33.82 μg/ml 和腺苷 35.02 μg/ml 的混合对照溶液。

#### 2.2.2 供试品溶液的制备

取地龙配方颗粒适量, 研细, 取 0.5 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入双蒸水 50 ml, 称定重量, 超声处理(功率 300 W, 频率 40 kHz) 30 min, 放至室温, 再称定重量, 用水补足减失的重量, 摇匀, 取上清液, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

### 2.3 色谱峰的指认

取混合对照溶液和样品 S1, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样检测, 记录色谱图。根据对照品的保留时间, 指认了地龙配方颗粒 HPLC 图谱中 7 个主要色谱峰(图 1), 分别为尿嘧啶(峰 1)、次黄嘌呤(峰 2)、黄嘌呤(峰

3)、尿苷(峰4)、肌苷(峰5)、鸟苷(峰6)和腺苷(峰7)。

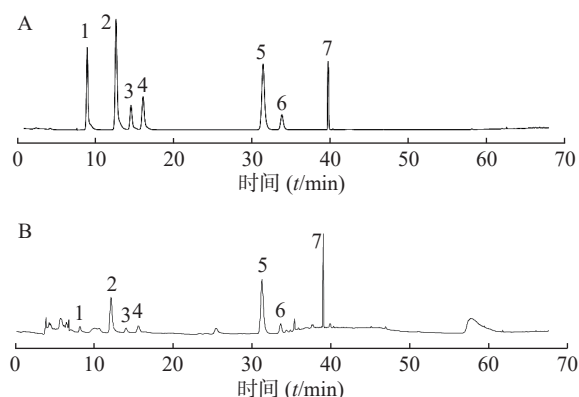


图1 地龙配方颗粒 HPLC 色谱图

1.尿嘧啶 2.次黄嘌呤 3.黄嘌呤 4.尿苷 5.肌苷 6.鸟苷 7.腺苷  
A.混合对照品色谱图; B.供试品色谱图

## 2.4 HPLC 指纹图谱的建立

### 2.4.1 精密度试验

取样品 S1, 按“2.2.2”项制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件测定 6 次, 以肌苷峰为参照峰, 计算各共有峰相对保留时间和相对峰面积, 二者 RSD 分别小于 0.12% 和 2.46%, 表明仪器精密度良好。

### 2.4.2 稳定性试验

取样品 S1, 按“2.2.2”项制备供试品溶液, 分别于 0、4、8、12、16、24 h 时按“2.1”项下色谱条件测定, 以肌苷峰为参照峰, 各共有峰相对保留时间和相对峰面积 RSD 分别小于 0.16% 和 2.73%, 表明该溶液在 24 h 内稳定性良好。

### 2.4.3 重复性试验

取 6 份样品 S1, 按“2.2.2”项制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件测定, 以肌苷峰为参照峰, 各共有峰相对保留时间和相对峰面积 RSD 分别小于 0.14% 和 2.52%, 表明该方法重复性良好。

### 2.4.4 对照指纹图谱的生成

取样品(S1~S10)和对照药材, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件测定, 将所得的 HPLC 图谱导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012.130723 版)》软件, 以样品 S1 色谱图为参照图谱, 时间窗宽度为 0.1, 经多点校正后, 进行全谱峰匹配, 采用中位数法生成对照指纹图谱 R(图 2)。

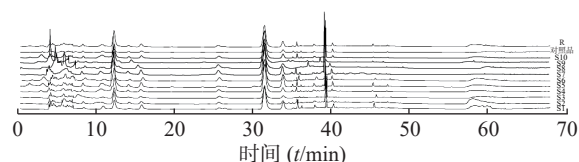


图2 10批地龙配方颗粒和对照药材的 HPLC 指纹图谱

## 2.4.5 相似度的计算

使用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012.130723 版)》软件对各厂家的地龙配方颗粒和对照药材的 HPLC 图谱与对照特征图谱进行相似度计算。结果 10 批次地龙配方颗粒(S1~S10)和对照药材的 HPLC 指纹图谱与对照指纹图谱的相似度分别为: 0.943、0.953、0.961、0.982、0.912、0.970、0.989、0.974、0.972、0.978、0.945, 均大于 0.912, 表明不同厂家生产的地龙配方颗粒之间, 及其与地龙对照药材所含成分种类较为相似, 但成分含量上具有一定的差异。

## 2.5 4 种成分的含量测定

### 2.5.1 线性关系考察

分别取混合对照溶液 0.1、0.25、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 ml 置于 10 ml 容量瓶中, 定容。取上述溶液和混合对照溶液适量, 0.45 μm 滤膜滤过, 按“2.1”项下色谱条件检测(n=2), 以样品浓度(X)为横坐标, 峰面积(Y)为纵坐标, 计算得回归方程和相关系数, 结果见表 2。结果各回归方程的相关系数  $r \geq 0.999 9$ , 表明 4 种成分在各自浓度范围内线性关系良好。

表 2 4 种核苷类成分线性关系

组分	回归方程	相关系数	线性范围(μg/ml)
次黄嘌呤	$Y=1.168 2X-0.004 5$	0.999 9	0.605 2~60.520 0
肌苷	$Y=0.605 0X+0.071 9$	0.999 9	1.382 4~138.240 0
鸟苷	$Y=0.705 3X+0.031 7$	0.999 9	0.338 2~33.820 0
腺苷	$Y=0.808 0X+0.029 1$	0.999 9	0.350 2~35.020 0

### 2.5.2 精密度试验

取混合对照溶液, 按“2.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 次黄嘌呤、肌苷、鸟苷和腺苷峰面积的 RSD 分别为 0.19%、0.07%、0.26%、0.13%, 表明仪器精密度良好。

### 2.5.3 重复性试验

取 S1 样品 6 份, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件检测, 记录峰面积并计算含量。次黄嘌呤、肌苷、鸟苷和腺苷含量的 RSD 分别为 1.94%、0.83%、0.94%、1.51%, 表明该方法重复性良好。

### 2.5.4 稳定性试验

取 S1 样品按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件分别于配制 0、4、8、12、16、24 h 时检测, 记录峰面积。次黄嘌呤、肌苷、鸟苷和腺苷峰面积的 RSD 分别为 0.37%、0.41%、0.47%、1.31%, 表明供试品溶液在 24 h 之内稳定。



性良好。

### 2.5.5 加样回收率试验

精密称取 S1 样品 0.25 g, 共 9 份, 分别精密加入相当于已知含量的 50%、100% 和 150% 的次黄嘌呤、肌苷、鸟苷和腺苷对照品溶液, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件测定, 计算平均加样回收率。结果, 次黄嘌呤平均回收率为 97.95%, RSD 为 0.47%; 肌苷平均回收率为 102.98%, RSD 为 0.71%; 鸟苷平均回收率为 99.20%, RSD 为 0.26%; 腺苷平均回收率为 103.45%, RSD 为 0.59%。表明该方法准确度良好。

### 2.6 样品含量测定

按上述供试品溶液的制备方法和测定条件, 测定 10 批次地龙配方颗粒和对照药材中次黄嘌呤、肌苷、鸟苷和腺苷的含量, 结果见表 3。

表 3 4 种成分的含量 (n=3)

样品	含量(mg/g)				总含量(mg/g)
	次黄嘌呤	肌苷	鸟苷	腺苷	
S1	4.457 4	7.805 0	1.596 1	0.689 2	14.547 7
S2	0.740 0	4.770 9	0.999 3	0.596 0	7.106 2
S3	1.037 5	2.323 6	0.386 8	0.814 2	4.562 1
S4	1.322 1	6.257 1	0.605 1	1.145 1	9.329 4
S5	1.070 8	4.487 3	0.993 1	2.222 9	8.774 1
S6	1.063 5	3.836 9	0.452 8	1.431 2	6.784 4
S7	1.444 6	5.775 1	0.839 6	1.077 7	9.137 0
S8	1.038 5	3.095 7	0.606 9	0.161 3	4.902 3
S9	3.672 3	6.932 4	1.332 5	0.477 3	12.414 5
S10	1.200 1	2.132 3	0.325 4	0.537 2	4.195 0
对照品	0.252 6	1.842 2	0.296 2	0.030 8	2.421 8

## 3 讨论

### 3.1 地龙配方颗粒的核苷类成分与原药材具有一致性

中药配方颗粒是将单味中药饮片水提后经多道工序制备而成。药材产地、质量、制备工艺的不同, 使产品质量存在差异。从不同厂家地龙配方颗粒中核苷类成分与含量的测定结果来看, 所有配方颗粒中均含有次黄嘌呤、肌苷、鸟苷和腺苷 4 种核苷类成分, 而且肌苷含量最高, 次黄嘌呤次之, 与地龙药材(饮片)中核苷类成分含量中肌苷含量最高, 次黄嘌呤含量次之的报道比较相符<sup>[7-11]</sup>, 说明从饮片提取至颗粒成品过程中, 肌苷和次黄嘌呤的相对含量未发生较大变化, 也表明了该成分在颗粒和药材(饮

片)中具有一定的稳定性。而从含量测定结果来看, 不同厂家地龙配方颗粒中 4 种核苷类成分构成比差异较大, 可能是水提过程中, 活性酶的存在和条件的差异使核苷类成分发生了转化或分解<sup>[10,11]</sup>。

### 3.2 指纹图谱可用于配方颗粒的质量控制

指纹图谱能表征样品在特定条件下的特性, 对照指纹图谱能表征多个样品的共性, 二者的相似度大小能反映样品之间共性的多少。本研究用不同厂家 10 批次配方颗粒的 HPLC 指纹图谱建立了对照指纹图谱, 各样品的 HPLC 指纹图谱与对照特征图谱的相似度在 0.910 以上, 说明各厂家的地龙配方颗粒成分组成上具有一致性。本研究还将地龙对照药材 HPLC 指纹图谱与配方颗粒图谱进行了相似度评价, 其与对照特征图谱的相似度在 0.94 以上, 表明配方颗粒与对照药材在成分构成上也具有高度一致性。由此可知, HPLC 指纹图谱可以反映配方颗粒之间的共性与差异, 也可以表征配方颗粒与对照药材间的异同。因此, HPLC 指纹图谱可用于配方颗粒的质量控制与评价。

### 3.3 合理建立地龙配方颗粒质量评价标准

随着部分中药配方颗粒标准的颁布, 中药配方颗粒质量将逐步完善, 而合理选择质量控制成分仍是保证质量和药效的前提。目前, 大部分配方颗粒仍执行省药监部门标准, 经查阅多省地龙配方颗粒质量标准公示稿发现, 其质量控制成分均为肌苷, 但含量范围存在较大差异。地龙配方颗粒中的核苷类成分可对平喘功效进行评价, 而其与清热定惊、通络、利尿等功效的关联关系仍不明确。因此, 通过核苷类成分单一维度来对地龙的整体质量状况进行评价是不全面的, 需要从多维度建立地龙配方颗粒的质量评价标准, 使其能全面反映地龙的不同功效。

本实验在同一色谱条件下建立了地龙配方颗粒的指纹图谱, 测定并比较了不同厂家地龙配方颗粒中次黄嘌呤、肌苷、鸟苷和腺苷 4 种成分的含量, 从一定程度上反映了地龙配方颗粒的特征及内在质量。本研究所用方法简便、稳定, 具备定性和定量作用, 并且分析和评价能力良好, 能为地龙配方颗粒的鉴别和质量评价研究提供参考。

### 【参考文献】

- [1] 孙源源, 施萍. 借助中药配方颗粒推进中药国际化的对策研究 [J]. 中草药, 2013, 44(8): 929-934.
- [2] 国家药监局批准颁布第一批中药配方颗粒国家药品标准 [EB/OL]. [2022-06-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjg>

- yw/20210429094401110.htm.
- [3] 关于中药配方颗粒国家药品标准(第二批)的公示-国家药典委员会[EB/OL].[2022-06-28]. <https://www.chp.org.cn/gjyjw/zy/16007.jhtml>.
- [4] 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, 2020: 127.
- [5] 杜航, 孙佳明, 郭晓庆, 等. 地龙的化学成分及药理作用[J]. 吉林中医药, 2014, 34(7): 707-709.
- [6] 黄帅, 徐凤, 杨平, 等. 地龙的HPLC特征图谱研究[J]. 中国药房, 2015, 26(21): 2971-2974.
- [7] 孙洁, 田芳, 毛润乾, 等. 广地龙饮片的HPLC特征图谱及5个核苷类成分的测定[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(11): 2010-2019.
- [8] 关水清, 周改莲, 董婧婧, 等. HPLC同时测定广地龙中5种核苷类成分含量[J]. 广西师范大学学报(自然科学版), 2020, 38(3): 85-91.
- [9] 吴文如, 李薇, 赖小平. HPLC法测定不同产地地龙中尿嘧啶、次黄嘌呤、尿苷、肌苷的含量[J]. 中国药师, 2011, 14(7): 914-917.
- [10] 周恒, 曹依敏, 苗水, 等. HPLC法测定沪地龙中7个核苷类成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(1): 97-103.
- [11] 季倩, 高守红, 张汉明, 等. HPLC法测定各沪产地龙和广地龙中次黄嘌呤、黄嘌呤、尿嘧啶和尿苷的含量[J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(4): 443-446.
- [12] 王莎莎, 曲悦, 薛大权, 等. 地龙药材的质量标准提升研究[J]. 中国药房, 2019, 30(17): 2379-2383.
- [13] 卢绮雯, 李坚, 何琳. 高效液相色谱法测定地龙配方颗粒中次黄嘌呤的含量[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(9): 2200-2201.
- [14] 何琳, 龙晓英, 谢礼新, 等. 地龙配方颗粒的质量标准研究[J]. 中成药, 2007, 29(8): 1173-1177.
- [收稿日期] 2022-09-30 [修回日期] 2023-02-27  
[本文编辑] 崔俐俊

(上接第546页)

#### 4 讨论

TTX作为一种具有广泛应用前景的潜在镇痛药物,其在药理和作用机制方面的相关研究已有较多报道<sup>[11-13]</sup>,但对于其理化性质和成药性研究的报道极少。本研究建立了高效液相反相离子对色谱法,测定TTX在不同溶剂中的溶解性,并考察温度、溶剂pH值和氧化剂对其稳定性的影响。实验结果表明TTX在酸性条件下具有较高的溶解度,前期试验还表明TTX不溶于乙醇,二氯甲烷等有机溶剂。稳定性试验结果显示TTX在强碱溶液中较不稳定,实验条件下20 min即被强碱全部降解,而在酸性条件、氧化环境中较为稳定。不同温度稳定性试验结果同样显示,TTX在0.1%甲酸或柠檬酸溶液中4周内稳定性均良好;而在pH值=7.4 PBS中降解较为迅速,即使在4℃条件下,pH值=7.4 PBS中28 d的降解率仍然接近50%,37℃条件下28 d降解率接近90%。研究结果可为TTX处方设计及制备工艺提供实验依据,并提示研究者在开展TTX剂型研究和体外释放研究时应重点关注其稳定性和降解情况。

#### 【参考文献】

- [1] 方国锋, 王锡昌, 陶宁萍, 等. 河豚毒素的样品前处理与快速检测技术研究进展[J]. 分析测试学报, 2014, 33(12): 1447-1452.
- [2] BANE V, LEHANE M, DIKSHIT M, et al. Tetrodotoxin: chemistry, toxicity, source, distribution and detection[J]. *Toxins*, 2014, 6(2): 693-755.
- [3] SAOUDI M, ABDELMOULEH A, EL FEKI A. Tetrodotoxin: a potent marine toxin[J]. *Toxin Rev*, 2010, 29(2): 60-70.
- [4] NOGUCHI T. Tetrodotoxin - distribution and accumulation in aquatic organisms, and cases of human intoxication[J]. *Mar Drugs*, 2008, 6(2): 220-242.
- [5] 张梦倩, 储智勇, 钱晓明等. 河鲀毒素——一种具有缓解癌性疼痛潜力的药物[J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(7): 1-15.
- [6] SHI J, LIU T T, WANG X, et al. Tetrodotoxin reduces cue-induced drug craving and anxiety in abstinent heroin addicts[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 92(4): 603-607.
- [7] 王兴龙, 蔡强, 桂文锋, 等. 河鲀毒素及其检测技术研究进展[J]. 水产科学, 2020, 39(3): 447-457.
- [8] KATIKOU P, GOKBULUT C, KOSKER A R, et al. An updated review of tetrodotoxin and its peculiarities[J]. *Mar Drugs*, 2022, 20(1): 47.
- [9] 张金艳, 姜雯鹏, 谭欣, 等. 基于AuPtRh纳米酶的比色适体传感器快速检测河豚毒素[J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(22): 7183-7190.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2020年版. 四部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2020, 424-425.
- [11] GOLDLUST S A, KAVOOSI M, NEZZER J, et al. Tetrodotoxin for chemotherapy-induced neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-dose finding trial[J]. *Toxins*, 2021, 13(4): 235.
- [12] CAMPOS-RÍOS A, RUEDA-RUZAFÁ L, HERRERA-PÉREZ S, et al. Tetrodotoxin: a new strategy to treat visceral pain?[J]. *Toxins*, 2021, 13(7): 496.
- [13] BUCCIARELLI G M, LECHNER M, FONTES A, et al. From poison to promise: the evolution of tetrodotoxin and its potential as a therapeutic[J]. *Toxins*, 2021, 13(8): 517.
- [收稿日期] 2023-04-14 [修回日期] 2023-08-14  
[本文编辑] 崔俐俊