

衡,脾胃不足以运化水谷精微,造成滋养元气的来源匮乏,则元气亏虚,元气推动能力下降,出现胃的蠕动功能紊乱,则胃电节律异常;元气一亏则阴火上犯,则表现为胃脘灼痛、泛酸、口苦、口臭等 GERD 的主要症状。故治疗 GERD 以健脾胃、补元气、泻阴火为法。

中医经络认为,督脉、任脉皆起于胞中,任督二脉有交会,任脉于承浆穴与足阳明胃经、督脉交会,足太阴脾经通过阴维会合于任脉;上脘穴为任脉与足阳明胃经交会穴,下脘为任脉与足太阴脾经交会穴。足阳明胃经与督脉交于大椎,与任脉交会于承浆、上脘、中脘;足太阴脾与任脉交会于下脘、关元、中极。可见,足太阳膀胱经与督任二脉、脾胃经之间有着密切联系。督脉为阳脉之海,统督一身之阳气;任脉为阴脉之海,统领一身之阴气;任脉与督脉共同构成阴阳循环的体系。任督二脉的经气运行调和,升降有常,环周有序,是脾胃等脏腑气机正常运行的内在动力^[4]。背俞穴位于足太阳膀胱经上为五脏六腑经气输注之处,在背俞穴上治疗可纠正脏腑气机失衡状态,促进任督二脉经气交会。该疗法是以足太阳膀胱经“胃俞、脾俞、胆俞、

肝俞”为操作穴位,激发任督二脉经气,改善脾胃、肝胆之枢,而补益脾胃之气,脾胃运化正常则可滋养元气,元气旺盛自然阴火下降。这种以背俞指针疗法激发任督二脉经气交会,改善脾胃、肝胆枢机而补元气泻阴火的治疗方式,可改善胃动力,达到治疗 GERD 的作用。

参 考 文 献

- [1] Kamiya T, Adachi H, Hirako M, et al. Impaired gastric motility and its relationship to reflux symptoms in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease [J]. J Gastroenterol, 2009, 44 (3): 183-189.
- [2] Boeckxstaens GE. Review article: the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26 (2): 149-160.
- [3] 唐旭东, 吴红梅, 王志斌, 等. 通降颗粒对大鼠实验性反流性食管炎的疗效评价研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26 (9): 818-821.
- [4] 谢胜, 张越, 周晓玲. 以背俞调节脾胃功能的“以俞调枢”理论的提出与构建 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38 (9): 1876-1877.

(收稿日期: 2013-11-21)

(本文编辑: 蒲晓田)

· 学术论坛 ·

鱼腥草注射液的质量稳定性研究

曾茂贵 李颖

【摘要】 目的 全面、系统地考察鱼腥草注射液中挥发性成分的种类和含量随时间的变化情况。**方法** 采用顶空固相微萃取—气相色谱—质谱联用方法,对鱼腥草注射液进行加速 6 个月、长期 12 个月稳定性研究。**结果** 随着贮存时间的推移,福建三爱药业有限公司生产的鱼腥草注射液中挥发性成分的组成、含量波动甚微;鱼腥草素含量变化极小。**结论** 鱼腥草注射液在考察期内质量稳定。

【关键词】 鱼腥草注射液; 稳定性; 顶空固相微萃取—气相色谱—质谱

【中图分类号】 R286 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.03.009

鱼腥草注射液是鱼腥草经水蒸气蒸馏的挥发油饱和水溶液灭菌制成的注射液。主要有效成分包括:癸酰乙醛、甲基正壬酮、月桂烯、癸醛等^[1-2],具有抗病毒、抗菌^[3]、增强机

体免疫功能^[4-5]、抑制炎症对毛细血管通透性的增加、镇痛^[6]、抗过敏、平喘、止咳祛痰^[7-8]等作用。近年来,鱼腥草注射液在临床上的应用日渐广泛,其不良反应也逐渐凸现。由鱼腥草注射液静脉滴注所引起的皮肤过敏、过敏性休克、呼吸困难、水肿、胃肠反应、听力、视力下降等不良反应^[9-13]时有发生。其中某些不良反应较为严重^[14],甚至危及生命^[15]。有研究表明^[16],鱼腥草注射液有效成分之一癸酰乙醛(鱼腥草

作者单位:350003 福州,福建中医药大学附属第二人民医院药剂科

作者简介:曾茂贵(1976—),本科,副主任医师。研究方向:中药药理。E-mail: zengmaogui1976@21cn.com

素)化学性质不稳定,极易发生聚合,这可能是鱼腥草注射液发生过敏的原因之一,提示鱼腥草注射液的不良反应可能与成分有关。但是,鱼腥草注射液中所含的挥发性成分复杂且微量,而目前的质量控制方法仅限于某个成分的含量测定,在其质量研究领域留下了空白。本研究采用顶空固相微萃取—气相色谱—质谱联用方法,由成分分析入手,全面、系统地考察鱼腥草注射液中挥发性成分的种类和含量随时间的变化情况,对鱼腥草注射液中挥发性成分的质量稳定性达到比较全面的把握,也为中药注射液稳定性研究提供了思路。

1 仪器与材料

1.1 实验材料

鱼腥草注射液(福建三爱药业有限公司,批号:120604,120611,120502)

1.2 实验仪器

Thermo Polaris Q 气相色谱—质谱联用仪(美国 Thermo-Finnegan 公司)SPME 萃取手柄、聚二甲基硅氧烷(PDMS, 100 μm)萃取头、聚二甲基硅氧烷/二乙烯基苯(PDMS/DVB,60 μm)萃取头、15 ml 带聚四氟乙烯瓶塞的顶空取样瓶(美国 Supelco 公司)色谱柱 HP-5 MS 毛细管色谱柱(30 m × 0.25 mm, 0.25 μm)(日本岛津公司)ODS(C₁₈)固相萃取头 100 mg/1 ml(大连依利特分析仪器有限公司)601 数显超级恒温水浴(江苏金坛市华欧实验仪器厂)CP225D 型、BS423S 型分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)SHH-250SD 型药品稳定性试验箱(重庆市永生实验仪器厂)。

2 实验条件与方法

2.1 实验条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱 HP-5 MS 毛细管色谱柱(30 m ×

0.25 mm, 0.25 μm);载气为氦气;进样口温度 250℃;升温程序:初始温度 60℃,保持 5 分钟,以 6℃/min 升温至 240℃;恒流模式,流速 0.8 ml/min,不分流。

2.1.2 质谱条件 电子轰击(EI)离子源;电子能量 70 eV;离子阱温度 230℃;质量扫描范围 m/z:30 ~ 500 amu。质谱数据运用 NIST98 标准谱库进行检索。

2.2 实验方法

2.2.1 长期稳定性试验 将规定批号的鱼腥草注射液在温度 25℃ ± 2℃、相对湿度(60 ± 10)%的条件下放置,分别于 0 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月取样一次。

2.2.2 加速稳定性试验 将规定批号的鱼腥草注射液在温度 40℃ ± 2℃、相对湿度(75 ± 5)%的条件下放置,分别于 0 个月、1 个月、2 个月、3 个月、6 个月取样一次。

2.2.3 顶空固相微萃取—气相色谱—质谱法(HS-SPME-GC-MS)分析稳定性研究期间样品所含的挥发性成分 分别以两个不同批号鱼腥草注射液为研究对象(批号:120611,120502),精密吸取供试品 5 ml,置 15 ml 带聚四氟乙烯瓶塞的顶空取样瓶中,经超级恒温水浴加热至 55℃,预平衡 40 分钟,使用聚二甲基硅氧烷(PDMS, 100 μm)固相微萃取头顶空萃取 40 分钟(55℃),取样完毕,于 250℃ 气相色谱进样口解吸附 30 秒,按 2.1 项下实验条件进行 GC-MS 成分分析,经 NIST98 标准谱库检索结合人工谱图解析,确定鱼腥草注射液的挥发性成分。

3 实验结果

鱼腥草注射液挥发性成分 HS-SPME-GC-MS 总离子流图见图 1;其中 5 种含量较高挥发性成分在加速、长期稳定性考察过程中变化情况见图 2 ~ 4;两鱼腥草注射液五种含量较高挥发性成分质量稳定性数据见表 1、2。

表 1 HS-SPME-GC-MS 对鱼腥草注射液(批号:120502)挥发性成分稳定性试验结果

峰号	化学成分名称	相对含量(%)								
		稳定性 0 个月	加速 1 个月	加速 2 个月	加速 3 个月	长期 3 个月	加速 6 个月	长期 6 个月	长期 9 个月	长期 12 个月
1	苯甲醛	4.91	5.16	5.02	4.92	4.98	4.92	5.03	5.11	4.66
2	邻苯二甲酸甲酯	5.52	6.08	5.41	5.68	5.71	6.01	6.14	5.68	6.28
3	石竹烯	7.17	6.88	6.73	7.11	7.08	7.01	7.76	7.09	7.84
4	甲基正壬酮	15.26	15.19	15.14	15.11	15.21	15.10	15.15	15.08	15.06
5	鱼腥草素	13.97	14.12	14.19	14.27	14.07	14.27	14.18	14.29	14.32
总计	检出成分峰面积占总面积百分比(%)	95.41	95.14	95.57	95.32	95.89	95.11	95.94	95.07	95.38

表 2 HS-SPME-GC-MS 对鱼腥草注射液(批号:120611)挥发性成分稳定性试验结果

峰号	化学成分名称	相对含量(%)								
		稳定性 0 个月	加速 1 个月	加速 2 个月	加速 3 个月	长期 3 个月	加速 6 个月	长期 6 个月	长期 9 个月	长期 12 个月
1	苯甲醛	4.61	4.95	5.52	5.07	4.30	4.94	5.15	5.09	4.99
2	邻苯二甲酸甲酯	6.10	6.04	5.97	5.53	6.05	5.77	6.12	5.64	6.09
3	石竹烯	6.97	6.48	6.53	7.09	6.94	7.15	7.53	7.08	7.64
4	甲基正壬酮	15.61	15.44	15.20	15.20	15.39	15.03	15.18	15.10	15.00
5	鱼腥草素	13.65	13.80	13.82	14.17	13.95	14.30	14.18	14.08	14.26
总计	检出成分峰面积占总面积百分比(%)	95.41	95.14	95.57	95.32	95.89	95.11	95.94	95.07	95.38

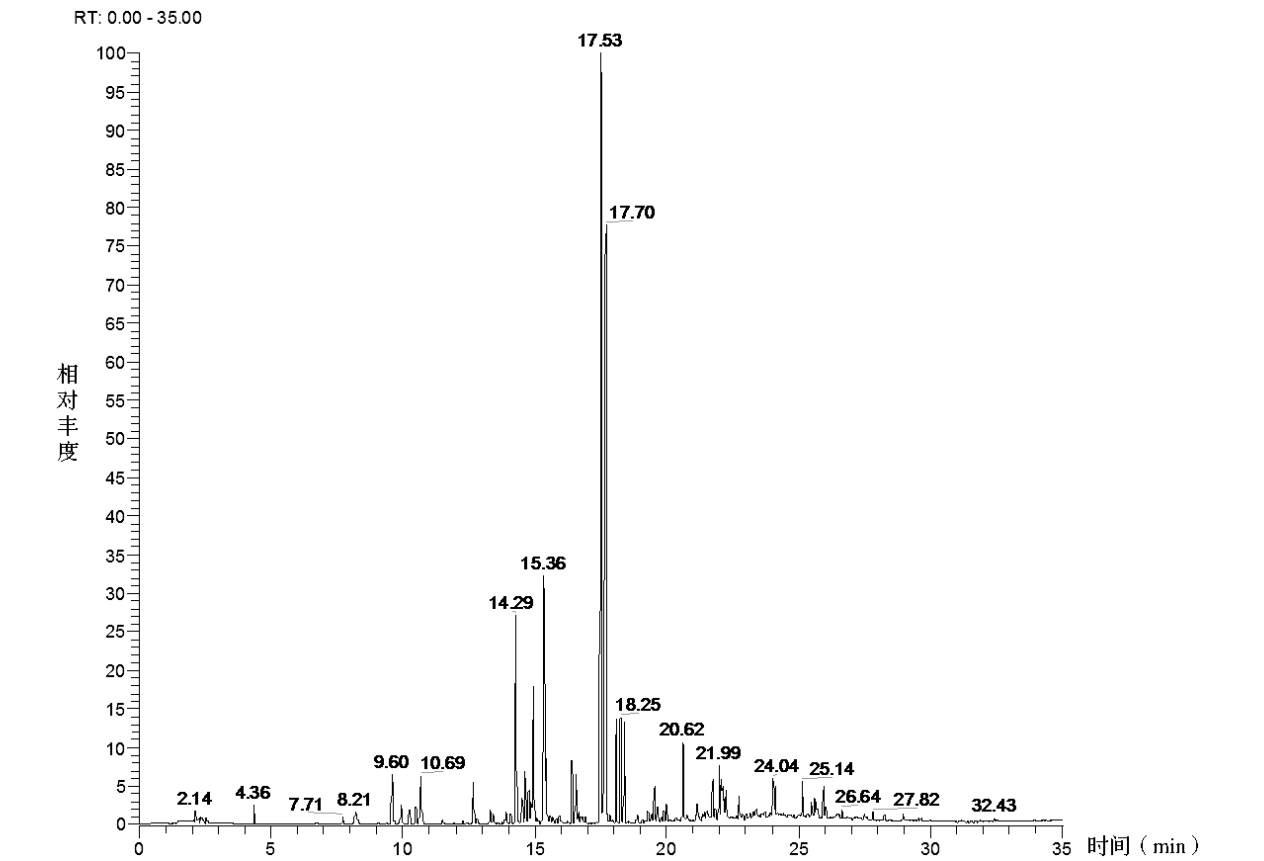


图 1 鱼腥草注射液挥发性成分 HS-SPME-GC-MS 总离子流图

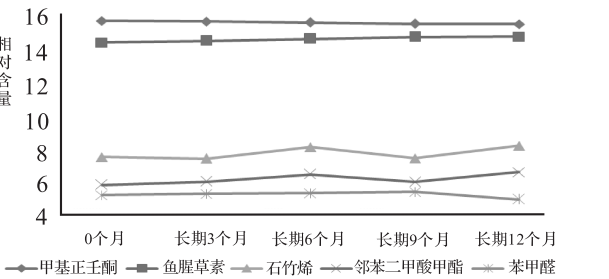


图 2 鱼腥草注射液(120502)5 种含量较高挥发性成分在长期稳定性考察过程中变化情况

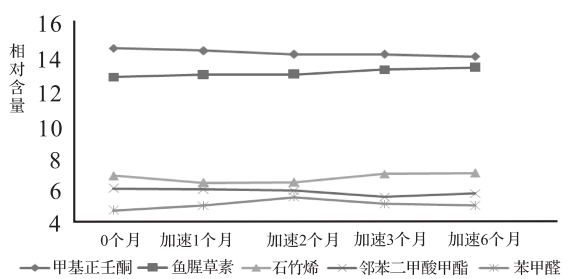


图 3 鱼腥草注射液(120611)5 种含量较高挥发性成分在加速稳定性考察过程中变化情况

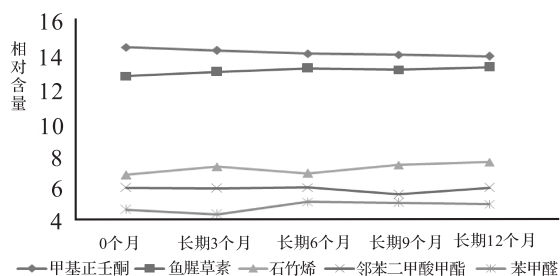


图 4 鱼腥草注射液(120611)5 种含量较高挥发性成分在长期稳定性考察过程中变化情况

4 小结与讨论

通过 HS-SPME-GC-MS 技术对两个不同批号鱼腥草注射液中所含的挥发性成分进行加速、长期稳定性研究,稳定性试验 0 个月时,两批号鱼腥草注射液挥发性成分种类基本一致,同种成分相对含量亦相近;从稳定性试验过程的各个阶段 GC-MS 鉴定的挥发性成分组成情况来看,共有组分有 49 种,共有化合物峰面积占检出挥发性成分总峰面积的百分比均大于 95%。实验结果表明:鱼腥草注射液中主要挥发性成分的种类没有显著变化,即随着贮存时间的推移,未发现新成分产生,而原有主要挥发性成分的相对含量也未发生大的波动。本研究涉及的两个批号鱼腥草注射液中的 5 种含量较高挥发性成分在加速、长期稳定性考察过程中的变化情况图证实了以上结论。

鱼腥草注射液中最主要的两种药效成分——鱼腥草素和甲基正壬酮含量波动甚微,是相当稳定的。就鱼腥草素而言,先前有些文献报道^[16]其质量很不稳定,易发生分解或聚合反应,是导致鱼腥草注射液不良反应的原因之一。但经稳定性研究,在鱼腥草注射液贮存过程中,鱼腥草素相对含量变化极小,性质稳定。另有文献报道^[17]鱼腥草注射液的不良反应与甲基正壬酮的含量有相关,本研究结果认为甲基正壬酮在考察期内含量基本稳定,未对制剂质量产生影响。

[3.3.1]-2-壬烯-9-醇、 α -杜松醇、异榄香素等挥发性成分有时会检测不到,但鉴于这些成分在制剂中的相对含量很低(都低于 0.3%),从整体上看,可认为这样的成分变化对鱼腥草注射液的质量、安全性和疗效不会产生影响。

但是针对鱼腥草注射液稳定性的研究,由于时间和其它客观因素所限,本研究仅选择同一厂家的两个批号制剂进行

研究,样品量较小,所得结论的确证仍需要后续研究更长时间的考察和不同厂家提供的更大样本量的支持。

参 考 文 献

- [1] 《中药辞海》编审工作委员会. 中药辞海(第二卷)[M]. 北京:中国医药科技出版社,1996.
- [2] 李爽,于庆海,金佩河. 鱼腥草的有效成分、药理作用及临床应用的进展[J]. 沈阳药科大学学报,1997,14(2):144-147.
- [3] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 12 版. 上海:上海科学技术出版社,2003:1439.
- [4] 梅岩. 鱼腥草和桑菊饮对免疫功能有影响的实验研究[J]. 国外医学中医中药分册,1996,18(4):49.
- [5] 宋志军,王潮临,程建祥,等. 鱼腥草、田基和丁公藤注射液对大鼠免疫功能的影响[J]. 中草药,1993,24(12):643.
- [6] 陆敏康,孟庆叶. 鱼腥草注射液与湿润烧伤膏治疗烧伤 28 例[J]. 湖南中医杂志,1999,15(6):491.
- [7] 巩聿清,武玉锦. 鱼腥草的临床药理研究进展[J]. 中国药业,2005,14(3):73-74.
- [8] 赵子凯,李丽芬,石扣兰,等. “复方养阴清肺汤”镇咳、祛痰、抗炎及抑菌作用的实验研究[J]. 中医药研究,1999,15(20):39-41.
- [9] 陈碧华. 鱼腥草注射液不良反应 3 例[J]. 实用药物与临床,2005,8(6):9.
- [10] 李曼,赵志恒,王忠,等. 鱼腥草注射液安全性的计量学评价[J]. 中国药物警戒,2012,9(2):85-88.
- [11] 王书杰,王丽萍. 鱼腥草注射液不良反应 126 例文献分析[J]. 中国药业,2005,14(10):62.
- [12] 李亚莉. 鱼腥草注射液不良反应的回顾性分析[J]. 中国药师,2005,8(2):164.
- [13] 王军,姜毅,华碧春. 鱼腥草注射液致不良反应 228 例报告分析[J]. 中国医药导报,2006,3(17):192.
- [14] 单文治,毛飞,顾苏俊. 鱼腥草注射液的严重不良反应分析[J]. 科学技术与工程,2006,6(12):1681-1682,1685.
- [15] 薛秀清,蔡晓虹. 鱼腥草注射液引起死亡 1 例[J]. 河南中医,2006,26(9):80.
- [16] 魏定基. 鱼腥草注射液静脉给药不良反应分析[J]. 临床合理用药杂志,2010,3(4):60-61.
- [17] 叶世芸,卢顺林,李云超,等. 鱼腥草注射液不良反应与甲基正壬酮含量的相关性[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(14):1166-1169.

(收稿日期:2014-01-19)

(本文编辑:秦楠)