

益气养血口服液质量评价

★ 杨鑫¹ 易徐航¹ 肖小武² 李佳婧¹ 李霞¹ 杨恢检¹ 熊毓¹ (1. 萍乡市食品药品检验所 江西 萍乡 337000; 2. 江西省药品检验检测研究院 / 国家药品监督管理局中成药质量评价重点实验室 南昌 330029)

[摘要] 目的: 对益气养血口服液进行综合评价。方法: 收集不同企业不同批次的益气养血口服液样品, 通过现行质量标准检验和探索性研究, 从真实性、安全性和有效性进行综合考察和评价。结果: 本次共收集样品 61 批次, 按照法定标准检验, 合格率为 98.4%, 经探索性研究后合格率为 41.0%。结论: 益气养血口服液整体质量较差, 建议进一步完善质量标准。

[关键词] 益气养血口服液; 质量评价; 探索性研究

中图分类号: R284 文献标志码: A DOI: 10.20140/j.2095-7785.2025.05.17

Quality Evaluation of Yiqi Yangxue Oral Liquid

YANG Xin¹, YI Xuhang¹, XIAO Xiaowu², LI Jiajing¹, LI Xia¹, YANG Huijian¹, XIONG Yu¹

1. Pingxiang Institute for Food and Drug Control, Pingxiang 337000, China;

2. Jiangxi Provincial Institute for Drug Control/NMPA Key Laboratory for Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330029, China.

[Abstract] **Objective:** To conduct a comprehensive evaluation of Yiqi Yangxue Oral Liquid. **Methods:** Samples of Yiqi Yangxue Oral Liquid from different manufacturers and batches were collected. Comprehensive assessment of authenticity, safety, and effectiveness was performed through current quality standard testing and exploratory research. **Results:** A total of 61 batches were tested, with a 98.4% compliance rate under statutory standards and 41.0% compliance rate after exploratory research. **Conclusion:** For Yiqi Yangxue Oral Liquid, its overall quality is relatively subpar, and it is recommended that its quality standards be further refined.

[Keywords] Yiqi Yangxue Oral Liquid; Quality Evaluation; Exploratory Research

益气养血口服液由人参、黄芪、党参、麦冬、当归、淫羊藿等 13 味药材组成, 现收载于《中华人民共和国药典》2020 年版一部。该方源于宋代《太平惠民和剂局方》中十全大补汤的加减方, 方中人参、黄芪益气健脾, 鹿茸温肾阳、益精血, 为君药。党参益气健脾, 制何首乌补肝肾、益精血, 淫羊藿补肾阳、益精气, 为臣药。地黄、麦冬、地骨皮滋阴清热, 五味子敛阴生津, 当归养血活血, 白术健脾燥湿, 陈皮理气行滞, 俱为佐药。诸药合用, 共奏益气养血之功, 临床上常用于气血不足所致的气短心悸、面色不华、体虚乏力^[1]。益气养血口服液的不良反应主要有头晕、恶心、口干舌燥、腹泻、便秘、皮疹等, 禁忌尚不明确。本研究通过现行标准检验和探索性研究, 综合评价市面上益气养血口服液的质量并提出建议, 以期

为益气养血口服液的市场监管提供依据和参考。

1 基本信息

从国家药品监督管理局数据库查询可知, 全国益气养血口服液的生产企业共有 23 家, 批准文号 24 个。此次在江西省范围内共收集益气养血口服液 61 批次, 样品剂型均为合剂 (口服液), 规格共 2 种, 分别为每支装 10 mL 和 15 mL。其中涉及生产企业 9 家 (39.1%), 生产批准文号 9 个 (37.5%)。

2 处方与工艺

通过电话和问卷等形式调研得知, G 企业于 2008 年取得国家药品监督管理局药品补充申请批件, 将辅料“橘子香精、羟苯乙酯”变更为“山梨酸钾”, 其余各企业的处方和工艺均与药典制法一致。

基金项目: 国家药品监督管理局中成药质量评价重点实验室开放项目 (JXKL202302); 江西省药品监督管理局科研项目 (2024JS27)。

通信作者: 易徐航, 硕士, 主管中药师。E-mail: yixuhang@163.com。

3 依据现行标准检验情况

3.1 现行标准对比分析

61批次样品均执行《中华人民共和国药典》2020年版一部,部分生产企业除了执行《中华人民共和国药典》标准外,同时还执行国家药品监督管理局标准或国家药品监督管理局标准。上述质量标准在鉴别和含量测定项目存在不同,但质控项目相对较简单,仅对黄芪甲苷、陈皮和淫羊藿药材进行了质量控制,指标单一,无法全面控制产品质量。近年来,方中人参、麦冬、当归等药材掺伪掺杂较严重,处方中存在易霉变的药材和防腐剂等,标准均未进行质量控制。

3.2 检验结果

61批次样品依据生产企业标注的现行质量标准进行检验,结果60批次样品符合规定,合格率为98.4%;F企业生产的1批次样品(批号210612)的pH值不符合规定,不合格率为1.6%。此外,在检验中发现各企业的益气养血口服液样品的澄清度存在差异。通过对pH值、相对密度和含量进行频数分析,发现不同企业间的pH值、相对密度和含量差异较大,提示不同生产厂家工艺控制水平参差不齐。

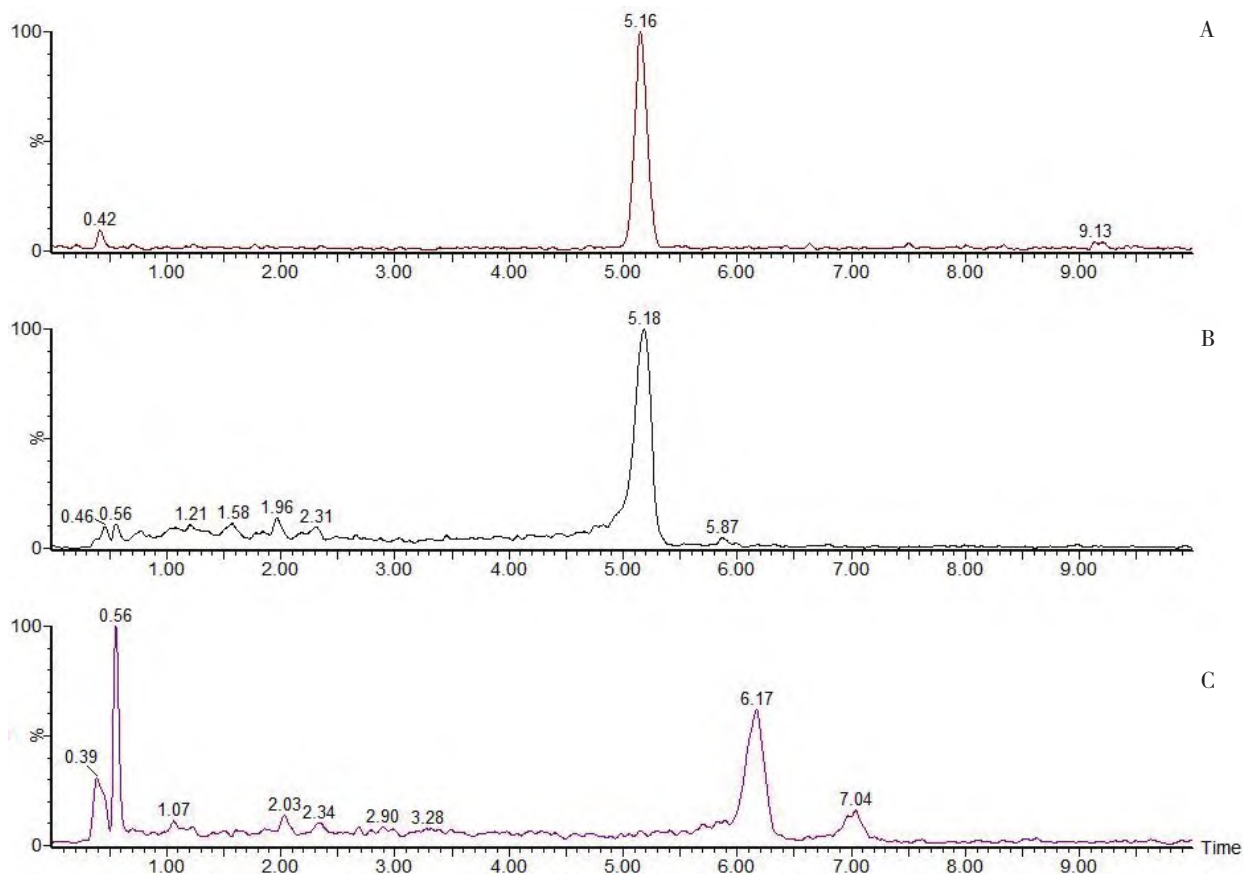
4 探索性研究情况

4.1 探索性研究思路

通过对益气养血口服液处方的分析,处方中人参、麦冬、当归等药材可能存在同属近缘种混用的掺伪风险,制法中添加了防腐剂可能存在超标等风险。结合依标检验中发现问题,拟从真实性、有效性和安全性开展10项探索性研究项目。通过上述项目,可以真实反映本品整体特性,并科学评价其质量的安全性及有效性,能更客观地评价本品质量。

4.2 探索性研究项目及结果

4.2.1 人参投料情况的研究 近年来,有报道西洋参边角料冒充人参进行含人参制剂的投料生产^[2-4],故本研究以西洋参特征性成分拟人参皂苷F₁₁作为掺杂西洋参投料的研究指标,建立了液质联用(LC-MS/MS)法筛查益气养血口服液中的拟人参皂苷F₁₁成分,并通过方法学验证方法可行,见图1、图2、图3。《中华人民共和国药典》2020年版四部(通则0212)中规定,药材允许含杂质的限度为3%^[1]。为避免误判以及考虑到实际生产中可能带入少量西洋参的情况,拟定掺入5%西洋参为限度。结果显示,61批样品中38批次拟人参皂苷F₁₁含量超过拟定限度,不合格率高达62.3%。

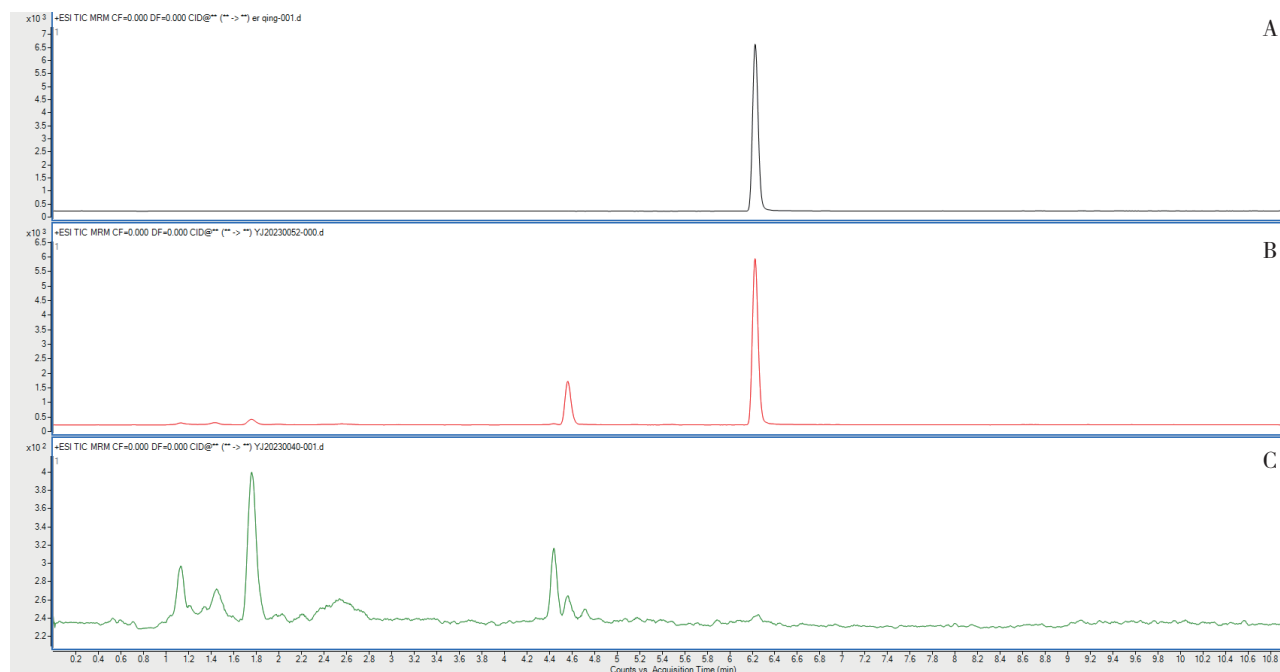


注: A.拟人参皂苷F₁₁对照品; B.阳性供试品; C.阴性供试品。

图1 拟人参皂苷F₁₁总离子流图

4.2.2 当归投料情况的研究 市场上出现了当归掺入价格较为低廉的独活,独活与当归同属伞形科,外观性状相似,但临床功效、活性成分等有显著差异,不可混用^[5-6]。本研究选取了独活的特征成分蛇床子素,采用 LC-MS/MS 法对益气养血口服液样品中是否混有独活进行筛查,该方法通过方法学验

证并拟定掺入 5% 独活为限度。结果显示,9 家企业 61 批次益气养血口服液中,有 7 家企业 21 批次益气养血口服液中,检出蛇床子素成分。其中 B 企业生产的 4 批次样品中全部检出蛇床子素,2 批次超出拟定限度,说明 B 企业在生产过程中可能存在当归中混入独活投料的情况。见图 2。



注: A.蛇床子素对照品; B.阳性供试品; C.阴性供试品。

图2 蛇床子素总离子流图

4.2.3 麦冬投料情况的研究 目前市场上麦冬的易混品主要为山麦冬,其与麦冬均收载于《中华人民共和国药典》2020 年版一部。麦冬、山麦冬主要成分为甾体皂苷类^[7-8],山麦冬皂苷 B 和短葶山麦冬皂苷 C 分别为湖北麦冬和短葶山麦冬的特征性成分^[9-10]。故以山麦冬皂苷 B 和短葶山麦冬皂苷 C 分别作为掺杂湖北麦冬和短葶山麦冬投料的研究指标,建立 LC-MS/MS 法对益气养血口服液中的山麦冬皂苷 B 和短葶山麦冬皂苷 C 成分进行筛查。结果 9 家企业 61 批次益气养血口服液中均未检出山麦冬皂苷 B 和短葶山麦冬皂苷 C 成分。

4.2.4 黄曲霉毒素的检测 处方中陈皮等药材易出现霉变现象,为避免药材中可能含有的黄曲霉毒素向制剂中转移,参照《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 2351 黄曲霉毒素测定法(第二法)对益气养血口服液中的黄曲霉毒素进行检测。结果 9 家企业 61 批次益气养血口服液中均未检出黄曲霉毒素。

4.2.5 重金属及有害元素的检查 处方中黄芪、人参、当归等饮片标准项下均有重金属及有害元素的检查,故参照《中华人民共和国药典》2020 年版

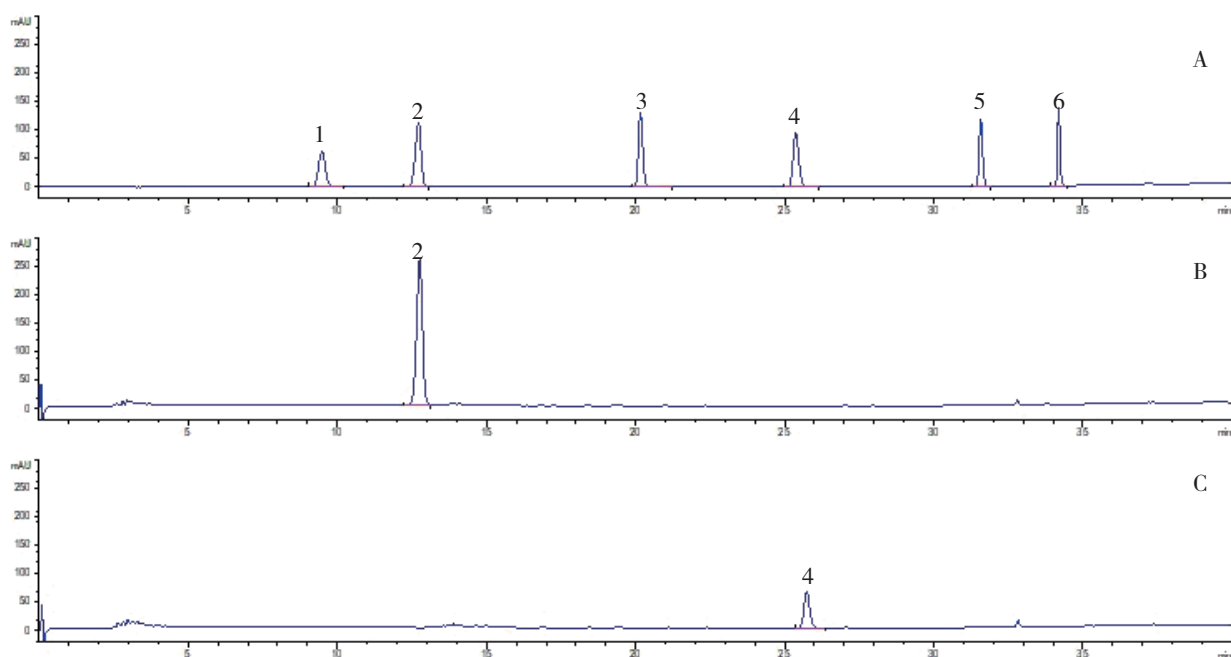
四部通则 2321 铅、镉、砷、汞、铜测定法(第二法)^[1]对益气养血口服液中的重金属及有害元素进行检测。结果 9 家企业 61 批次益气养血口服液中铅、镉、砷、汞和铜均未超出限度。

4.2.6 染色的筛查 处方中五味子的价格昂贵,存在染色的风险^[11]。因此课题组参照五味子饮片染色的补充检验方法(批准件编号 2007014)对益气养血口服液中的胭脂红、赤藓红、酸性红 73 进行筛查,以此考察非法添加染色剂的情况。结果 9 家企业 61 批次益气养血口服液中,均未检出胭脂红、赤藓红和酸性红 73 成分。

4.2.7 乙醇残留量的检查 益气养血口服液制法中“加三倍量乙醇静置 24 h,滤过,回收乙醇”,为考察生产企业乙醇是否回收完全,建立了气相色谱(GC)法测定益气养血口服液中乙醇量的方法。参照《中华人民共和国药典》2020 年版四部 0861 残留溶剂中乙醇残留量的限度 0.5%^[1],结果 9 家企业 61 批次益气养血口服液中乙醇残留量均值为 0.01%,均未超出限度。其中 H 企业相对其他企业的乙醇量偏高,说明 H 企业的回收工艺水平与其他企业差异较大。

4.2.8 防腐剂的考察 益气养血口服液制法中加入了0.1%的羟苯乙酯或山梨酸钾作为防腐剂,为了考察生产企业是否规范使用防腐剂,本研究建立了高效液相色谱(HPLC)法对益气养血口服液中苯甲酸、山梨酸钾、羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、羟苯丁酯的筛查和含量测定的方法,并通过方法学验证方法可行,见图3。根据《中华人民共和国药典》四部通则中合剂(口服液)中的防腐剂限量规定“山梨酸和苯甲酸的用量不得超过0.3%(其钾盐、钠盐的用量分别按酸计),羟

苯酯类的用量不得超过0.05%”^[1],但益气养血口服液制法中明确羟苯乙酯添加量为0.1%。综合上述情况,拟定制剂中防腐剂羟苯乙酯的限度为不得超过0.15%;山梨酸钾的限度为不得超过0.3%。从结果来看,企业并未使用制法规定之外的防腐剂,且含量均在拟定限度范围内。但F企业羟苯乙酯的含量波动较大,提示其生产工艺可能不稳定;A企业羟苯乙酯的含量最低,含量范围为0.03%~0.04%,远低于其投料的理论值0.1%,其抑菌效力有待验证。



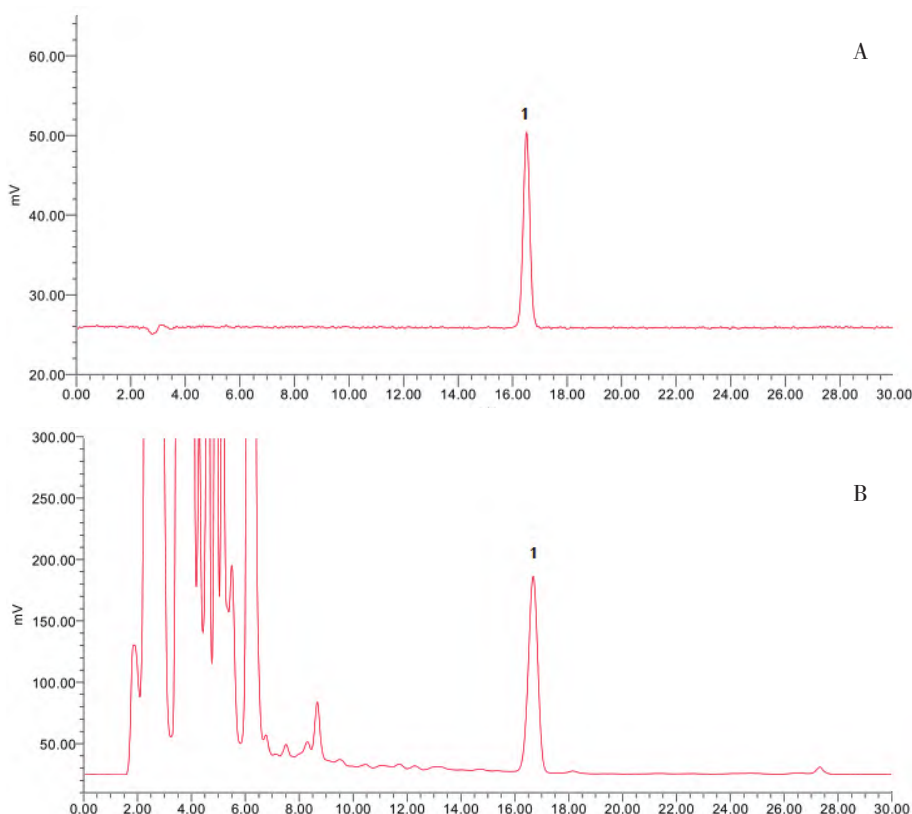
注: A.混合对照品; B.供试品①; C.供试品②; 1.苯甲酸; 2.山梨酸钾; 3.羟苯甲酯; 4.羟苯乙酯; 5.羟苯丙酯; 6.羟苯丁酯。

图3 防腐剂色谱图

4.2.9 指纹图谱及多指标性成分含量测定研究 采用HPLC法建立益气养血口服液的指纹图谱,通过黄芪、制何首乌、当归、淫羊藿、五味子等5种药材对样品中共有峰进行归属,指认了5个活性成分,并采用毛蕊异黄酮葡萄糖苷、2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷、阿魏酸、淫羊藿苷、五味子醇甲对照品进行了定位。根据指纹图谱相似度结果得知,按相似度不低于0.90,有15批次益气养血口服液低于0.90,涉及A、B、C、E、F、G等6家企业,不合格率为24.6%,说明各生产企业的生产工艺和原料都存在差异性。针对上述5种活性成分进行了定量分析,结果有6个厂家35批次含量低于拟定限度。益气养血口服液中因淫羊藿苷为药典的质控成分,故均在限度以上。2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷和五味子醇甲低于拟定限度的企业较多,尤其是E企业生产的15批中有8批次五味子醇甲均

低于拟定限度,说明该企业可能存在五味子投料不足的情况。

4.2.10 黄芪含量测定研究 益气补血口服液中黄芪为处方中的君药之一,且在组方中占比最重。药典方法仅采用薄层色谱法对其进行定性鉴别,在实际检验过程中发现正丁醇萃取过程易发生乳化现象,显色时部分供试品溶液也存在斑点分离效果不佳及显色不清晰的情况。本研究采用HPLC法对益气补血口服液中黄芪甲苷进行含量测定,通过方法学验证方法可行,见图4。此次黄芪甲苷含量测定限度参考现行药典含量测定项下黄芪药材限度,以及处方中药材的占比以及转移率进行折算,拟定限度为黄芪甲苷不得少于18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。从检测结果来看,各批次样品结果在10.7~57.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间,有4个厂家6批次黄芪甲苷的含量低于拟定限度。其中,I企业不同批次间含量差异较大,说明该企业的均一性较差。



注：A.对照品；B.供试品；1.黄芪甲苷。

图4 黄芪甲苷色谱图

5 讨论

益气养血口服液现行标准指标较单一，按照法定标准检验，合格率为98.4%，经探索性研究后合格率为41.0%，总体评价为“差”。通过探索性研究发现，多味药材可能存在投料不足或存在质量问题。在多指标性成分含量测定、防腐剂含量测定和黄芪甲苷含量测定中均有企业低于拟定限度，部分企业益气养血口服液中检出西洋参和独活成分，表明其可能未按规定量进行投料或药材质量不过关。建议生产企业应规范和足量投料并优选工艺参数，大力提升工艺控制水平。

本研究发现方中几味药材均存在质量问题，中药材作为中成药生产的起始原料，其质量直接影响产品质量。中药材受生长环境、生长年限、采收时间、加工炮制等多种因素的影响，质量存在客观差异性。药监部门应加强引导、规范药材种植，同时采取相应措施加大对企业的监管力度或者采取相应风险提示措施，最大限度保障群众用药安全。针对该品种发现的质量问题建议进一步完善质量标准，提高本品质量控制水平，为监管部门提供科学和准确的依据。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 26, 29, 116, 234, 1501.
- [2] 肖小武, 洪挺, 许妍, 等. 参桂鹿茸丸中人参掺伪检查研究[J]. 中国药事, 2023, 37(4): 434-442.
- [3] 杨新华, 孙健, 毛秀红, 等. 人参及脑安制剂中西洋参掺伪检查方法研究[J]. 中成药, 2024, 46(8): 2801-2805.
- [4] 姚宝林, 王然然, 张森, 等. UPLC-MS/MS同时检测人参健脾丸和人参归脾丸中非法添加西洋参[J]. 中国现代中药, 2023, 25(1): 150-156.
- [5] 余荣兰, 杨建冬, 袁秀泽, 等. 龙胆泻肝丸(片)中当归掺伪情况研究[J]. 中成药, 2022, 44(11): 3739-3742.
- [6] 倪琳, 刘富强, 靳婉君, 等. 建立快速筛查当归饮片及药材中掺假独活和掺假量的分析方法[J]. 海峡药学, 2022, 34(7): 40-45.
- [7] 范明明, 张嘉裕, 张湘龙, 等. 麦冬的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(4): 130-134.
- [8] 郝雨, 焦其树, 周严严, 等. 麦冬与山麦冬饮片及标准汤剂的薄层色谱鉴别[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(15): 124-129.
- [9] 占丽琴, 胡亮, 毕武, 等. 口炎清颗粒中麦冬掺伪情况考察[J]. 药品评价, 2023, 20(5): 554-557.
- [10] 汤珺, 谭志伟. 基于LC-MS/MS法的玄麦甘桔颗粒中麦冬及山麦冬的检查[J]. 药品评价, 2022, 19(15): 920-924.
- [11] 孙俊英, 韩丽丽. 山东省抽验五味子药材质量分析[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(4): 379-382.

(收稿日期: 2025-03-22) 编辑: 翟兴英