

芍药软肝合剂的制备及临床应用

★ 王奇 王春雷 侯桂兰 (浙江省肿瘤医院 杭州 310022)

摘要:目的:探讨芍药软肝合剂的制备方法与质量标准,观察其临床疗效。方法:用高效液相色谱法测定栀子苷与芍药苷,将 113 例 III 期原发性肝癌随机分成治疗组和对照组,对照组予西医对症治疗,治疗组除西医对症治疗外,加服芍药软肝合剂。结果:芍药软肝合剂中栀子苷含量为 0.423 mg/mL,芍药苷含量 0.245 mg/mL,治疗组与对照组二者有效率在统计学上有显著性差异 $P < 0.05$ 。结论:芍药软肝合剂制备工艺合理,质量可控,疗效显著。

关键词:芍药软肝合剂;液相色谱法;临床运用

中图分类号:R 979.1 **文献标识码:**A

芍药软肝合剂是我院研制开发的中药内服制剂,有清热解毒、行气健脾的功效,主要用于肝炎、肝癌、肝硬化的辅助治疗,特别是对原发性肝癌有较好的疗效,我们对该合剂的制备方法、质量控制进行了探讨,现报道如下。

1 仪器与试剂

LC4A 型高效液相色谱仪,SPD-10A 检测器(日本岛津),乙腈色谱纯;其他试剂均为分析纯。芍药苷、栀子苷对照品均购自中国药品生物制品检定所。芍药软肝合剂为浙江省肿瘤医院生产,生产批号 20050618。

2 制备过程

(1)处方:白花蛇舌草 86.0 g,半枝莲 86.0 g,重楼 28.7 g,三叶青 34.4 g,白芍(炒)34.4 g,鸡内金(炒)25.8 g,青皮(炒)25.8 g,陈皮 25.8 g,山楂(炒焦)86.0 g,郁金 25.8 g,三棱 25.8 g,莪术 25.8 g,白茅根 86.0 g,焦栀子 25.8 g,金钱草 86.0 g,紫金牛 86.0 g,白毛藤 86.0 g,路路通(炒)34.4 g,仙鹤草 86.0 g。(2)制法:取上述 19 味药材加水煎煮两次,头煎 120 分钟,二煎 90 分钟,滤取两次煎出液,合并,沉淀,吸取上清液浓缩至 1 000 mL,分装、封口、湿热蒸汽灭菌,贴标签,即得。

3 质量控制

3.1 性状

本品为棕褐色的液体,气微香,味苦;瓶底有少许沉淀。

3.2 检查^[1]

pH 值应为 3.4~5.4(2005 年版《中国药典》一部附录Ⅶ G)。相对密度应为 1.05~1.15(2005 年版《中国药典》一部附录Ⅶ A)。其它应符合合剂项下有关的各项规定(2005 年版《中国药典》一部附录 I J)。

3.3 芍药苷与栀子苷的含量测定^[1]

3.3.1 色谱条件 Turner Packing Kromasil C₁₈ (4.6 mm × 200 mm) 流动相:乙腈-0.1% 磷酸 (15:85),流速 1.0 mL/min,λ_s = 230 nm。

3.3.2 溶液的制备 标准溶液的制备:分别称取 60 ℃ 真空干燥 4 小时的芍药苷和栀子苷对照品,少量甲醇溶解后用流动相稀释至每 mL 1.6 mg 及 4.3 mg 作为贮备液。

供试品溶液的制备:精密吸取样品 5 mL,用乙醚分次提取 3 次(每次 5 mL),合并乙醚液,挥干,流动相定容至 10 mL,0.45 μm 滤膜过滤,滤液作供试液。

3.3.3 线性关系考察 分别吸取上述 2 种标准溶液 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 mL,用流动相稀释至 25 mL,各进样 10 μL,按上述色谱条件分离测定,以对照品的量(μg)为横坐标,芍药苷与栀子苷的峰面积为纵坐标,得回归方程,相关系数及线性范围分别为:芍药苷 $A = 3\,184.5 + 5\,764\,732C$, $r = 0.999\,9$,线性范围 0.32~5.12 μg。栀子苷 $A = 4\,763.1 + 8\,479\,321.6C$, $r = 0.999\,9$,线性范围 0.86~13.8 μg。

3.4 精密度试验

取芍药苷、栀子苷标准贮备液各 1.0 mL 混合,

加流动相稀释至 10 mL,进样 10 μ L,分离测定二者峰面积,重复进行 5 次测定,结果:芍药苷 $RSD = 2.4\%$ ($n=5$);栀子苷 $RSD = 2.3\%$ ($n=5$)。

3.5 加样回收率试验

精密吸取样品 5 mL,准确加入标准贮备溶液各 1.5 mL(含芍药苷 2.4 mg,栀子苷 6.45 mg),按供试品制备方法制成样品液 10 mL,进样 10 μ L,测定,外标法计算含量,结果见表 1。

表 1 芍药苷平均加样回收率为 98.78%, $RSD = 2.43\%$;栀子苷平均加样回收率为 99.60%, $RSD = 1.88\%$ 。

3.6 样品含量测定

取不同批号的芍药软肝合剂 10 mL,按 3.3.2 方法制备供试液,分别进样 10 μ L,分离测定,外标法计算含量,结果见表 1。

表 1 芍药软肝合剂中芍药苷和栀子苷含量测定($n=4$) $mg \cdot mL^{-1}$

样品	芍药苷		栀子苷	
	平均含量	$RSD(\%)$	平均含量	$RSD(\%)$
1	0.258	2.43	0.452	1.56
2	0.235	1.86	0.411	2.12
3	0.241	2.15	0.407	1.87

4 临床应用

原发性肝癌是我院临床常见的恶性肿瘤之一,具有进展快、病程短、死亡率高的特点,放化疗效果不理想,且不良反应大,而中药具有较好的功效。我院中西医结合科在 2000~2004 年用芍药软肝合剂对 113 例中晚期原发性肝癌患者进行临床观察。

4.1 临床资料 根据 1977 年 12 月我国制定原发性肝癌的诊断、分期、分型标准,113 例经过临床和 B 超、CT 检查及血 AFP 测定为 III 期原发性肝癌,随机分成两组。治疗组 58 例,男 51 例,女 7 例;平均年龄 49.6 岁,平均病程 2.5 月;影像学分型:结节型 28 例,巨块型 19 例,弥漫型 11 例;临床分型:单纯型 1 例,硬化型 47 例,炎症型 10 例。对照组 55 例,男 50 例,女 5 例;平均年龄 48.8 岁,平均病程 2.2 月;影像学分型:结节型 25 例,巨块型 20 例,弥漫型 10 例;临床分型:硬化型 44 例,炎症型 11 例。所有病例均为初诊病人。

4.2 治疗方法 两组病人均采用相同的西医疗法,即对症支持疗法,给予白蛋白、联苯双脂、洛赛克、西米替丁、阿片类药物缓解病人痛苦及针对腹胀纳呆、

胃肠道出血对症处理;治疗组除对症支持治疗外,加服芍药软肝合剂,每日 3 次,每次 30 mL 连续服药 2 个月,对照组单纯给予对症支持治疗。所有病人均从确诊后开始治疗,未接受其它抗癌疗法。两组均治疗 60 天统计疗效。

4.3 治疗结果

4.3.1 生存时间 指从开始治疗之日算到死亡日期或末次随访日期。治疗组最长时间 25.6 个月,最短 1.5 个月,半年生存率 43%;对照组最长时间 12 个月,最短 0.8 个月,半年生存率 14%。

4.3.2 生活质量 采用 Karnofsky 计分法。两组治疗后 Karnofsky 生活质量评分变化。见表 2。

表 2 两组治疗后 Karnofsky 生活质量评分变化结果 例(%)

组别	例数	下降	稳定及提高
治疗组	58	13(22.4)	45(77.6)
对照组	55	27(49.1)	28(50.9)

注:两组间比较,采用 χ^2 检验分析, $P < 0.01$ 。

结果显示:芍药软肝合剂能提高 III 期原发性肝癌患者的生活质量,延长生存时间。

5 讨论

肝癌是一种以局部病变为主的全身性疾病,其发病背景多由慢性肝炎、肝硬化所致。中医学认为其病机为肝气郁结,疏泄无权,肝热化火,肝盛犯脾则脾虚,甚则热毒瘀阻内蕴,而致黄疸、臌胀、癥瘕积聚。治拟清热解毒,行气健脾。方中白花蛇舌草、半枝莲、重楼、三叶青清热解毒、消肿利尿、化瘀止痛,炒白芍柔肝止痛、养血敛阴入肝脾经,共为君药;炒鸡内金、炒青皮、陈皮、山楂炭、郁金,疏肝解郁、行气健脾、消积化滞同为臣药;三棱、莪术、白茅根、焦栀子活血化瘀、泻火除烦、凉血利尿为佐使药。众药相伍达到清热解毒、行气健脾、软肝止痛、消肿利尿之目的。该制剂由我院 1977 年研制使用至今,以规格 500 mL 玻璃瓶装,年使用量在 10 000 瓶左右,并呈逐年增加的趋势,取得了很好的临床疗效。

在观察治疗过程中,个别脾胃虚寒证者出现胃部不适及轻度腹泻症状,对此宜在饭后一小时服用,服时用温开水冲淡则可避免。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京:化学工业出版社,2005. 附录 9,附录 33,附录 37,附录 40

(收稿日期:2005-11-22)

欢迎投稿! 欢迎订阅!