

ICS **.*.*.*.*

C**



团体标准

T/CACM ****—202*

元胡止痛口服液

The quality standard for Yuanhu Zhitong Koufuye

(完成时间：20**年*月)

20**--**--**发布

20**--**--**实施

中华中医药学会发布

目 次

目 次.....	I
前 言.....	III
引 言.....	IV
1 范围.....	- 1 -
2 规范性引用文件.....	- 1 -
3 术语和定义.....	- 1 -
3.1 剂型 (Dosage Form)	- 1 -
3.2 质量标志物 (Q-marker)	- 1 -
3.3 中药指纹图谱 (Fingerprint of traditional Chinese medicine)	- 1 -
3.4 元胡止痛口服液 (Yuanhu Zhitong oral liquid)	- 2 -
3.5 醋延胡索.....	- 2 -
3.6 白芷.....	- 2 -
3.7 延胡索甲素.....	- 2 -
3.8 延胡索乙素.....	- 3 -
4 标准内容.....	- 3 -
4.1 产品名称.....	- 3 -
4.2 处方.....	- 3 -
4.3 制法.....	- 4 -
4.4 性状.....	- 4 -
4.5 鉴别.....	- 4 -
4.5.1 延胡索薄层鉴别.....	- 4 -
4.5.2 白芷薄层鉴别.....	- 4 -
4.6 检查.....	- 4 -
4.7 指纹图谱.....	- 5 -
4.8 含量测定.....	- 6 -
4.9 功能主治.....	- 6 -

4.10 用法与用量	- 6 -
4.11 规格	- 6 -
4.12 贮藏	- 7 -
参考文献	- 10 -

T/CACM 行业标准

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中国中医科学院中药研究所提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件起草单位：中国中医科学院中药研究所、河南福森药业有限公司、中国中医科学院、天津药物研究院药业有限责任公司、天津中医药大学第一附属医院、浙江大学、嘉亨（珠海横琴）医药科技有限公司、国家中药现代化工程技术研究中心。

本文件主要起草人：许海玉、杨洪军、张铁军、王萍、樊官伟、王毅、曹智铭。

本文件其它起草人：曹晖、付璐、吴丹、李春、许浚、张彦琼、高进、邵青、马传瑞、张洪兵、张睿蕊、陈春贵、斯琦、张恺、倪晶宇、邓昊、陈承瑜、戴卉卿、冯石奎、崔龙、关建丽、孟庆芬、李华欢、周全丽、杨先玉、闫峰、李萌、王钰乐、王迎超。

引 言

中药质量是中药临床有效性和安全性的保障，是中药产品的生命线。为提升我国中药产品质量和质量控制水平，刘昌孝院士针对中药质量属性、制造过程、配伍理论等中医药体系的特点，创造性地提出中药质量标志物(Q-Marker)的新概念。该概念提出之后，引起了学术界、产业界的高度关注，在国内外产生了积极和广泛的学术影响。在国家自然科学基金重点项目（项目名称：基于“成分构成-靶标网络-生物效应”多维整合的中药质量标志物发现与确认；项目编号：81830111）的支持下，研究团队以元胡止痛方为案例，辨识中药质量标志物并建立质量标准，提升该方剂相关中成药的质量控制水平。

元胡止痛方由延胡索和白芷两味中药组成，具有理气、活血、止痛之功效，主气滞血瘀所致的胃痛、胁痛、头痛及痛经。元胡止痛方现已上市多种剂型，包括片剂、口服液、滴丸、胶囊、软胶囊和颗粒剂。元胡止痛口服液为河南福森药业有限公司独家剂型（国药准字Z10980050），《中国药典》（2020年版）中规定了元胡止痛口服液中两味药材的薄层鉴别和延胡索乙素的含量测定。针对同一方剂不同剂型，如何开展中药质量标志物辨识和科学制定质量标准？这是中成药质量提升面临的瓶颈问题之一。为此，团队前期基于中药整合药理学对元胡止痛方进行了深入研究，系统辨识了该方剂的七个质量标志物。为了科学制定元胡止痛口服液的质量标准，团队围绕该品种开展了化学成分系统鉴定、质量标志物的可测性及传递性等研究工作。最终，在药典标准的基础上，增加了中药指纹图谱和延胡索甲素的含量测定，既可以从整体反映该品种的质量情况，又增加了药效关键成分的含量限度，把药效和质量相关联，符合中药复杂体系的特点。该标准在不明显增加质量控制成本的基础上，显著提升了元胡止痛口服液的质量控制水平，对于同方不同剂型的中成药质量提升有着示范意义。

元胡止痛口服液质量标准

1 范围

本标准规定了元胡止痛口服液的质量标准，包括薄层色谱定性鉴别、指纹图谱相似度评价及色谱峰的指认、质量标志物含量测定方法及其限度。

本标准适用于中华人民共和国境内元胡止痛口服液质量控制。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款，对本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

《中华人民共和国药典》（2020年版）一部

《中华人民共和国药典》（2020年版）四部

GB/T13016—2020《标准体系表编制原则和要求》

GB/T1.1—2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》

GB/T200001—2002《标准化工作指南第1部分：标准化和相关活动的通用词汇（ISO/IEC指南2：1996，MOD）》

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 剂型（Dosage Form）

剂型指将原料药加工制成适合于医疗或预防应用的形式，称药物剂型，简称剂型。它是药物施用于机体前的最后形式。目前常用的中药剂型有汤剂、煎膏剂、散剂、丸剂、片剂、胶囊剂、注射剂、气雾剂等40多种。本标准涉及的剂型为口服液。

3.2 质量标志物（Q-marker）

中药质量标志物（Q-marker）是2016年由刘昌孝院士提出，指存在于中药材和中药产品（如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂）中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质，作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制。具有特有性、有效性、可测性等基本特征，是中药质量控制新概念，对引领中药质量发展新方向，促进中药现代化和国际化发展具有重要意义。

3.3 中药指纹图谱（Fingerprint of traditional Chinese medicine）

中药指纹图谱指中药（中药材、中药提取物、中药制剂）经适当处理后，采用一定分析

手段得到能够标示该中药特性的共有峰图谱。

3.4 元胡止痛口服液 (Yuanhu Zhitong oral liquid)

元胡止痛口服液收载于《中国药典》，由醋延胡索和白芷两味中药组成，具有理气，活血，止痛之功效。用于气滞血瘀所致的胃痛，胁痛，头痛及痛经。本品为棕黄色至棕红色的液体；气微，味微苦、甜、酸。

3.5 醋延胡索

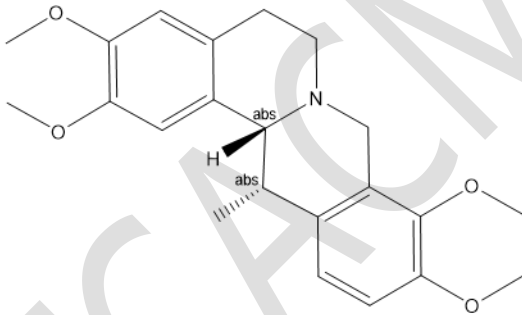
本品为罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W.T.Wang 的干燥块茎。夏初茎叶枯萎时采挖，除去须根，洗净，置沸水中煮或蒸至恰无白心时，取出，晒干。取净延胡索，照醋炙法（通则0213）炒干，或照醋煮法（通则0213）煮至醋吸尽，切厚片或用时捣碎。

3.6 白芷

本品为伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch.ex Hoffm.) Benth.et Hook.f. 或杭白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth.et Hook.f.var.formosana (Boiss.) Shan et Yuan 的干燥根。夏、秋间叶黄时采挖，除去须根和泥沙，晒干或低温干燥。

3.7 延胡索甲素

延胡索甲素结构式



[中文名称] 延胡索甲素

[英文名称] Corydaline

[别名] 紫堇碱

[化 学 名 称]

(13S,13aR)-2,3,9,10-tetramethoxy-13-methyl-6,8,13,13a-tetrahydro-5H-isoquinolino[2,1-b]isoquinoline

[分子式] C₂₂H₂₇NO₄

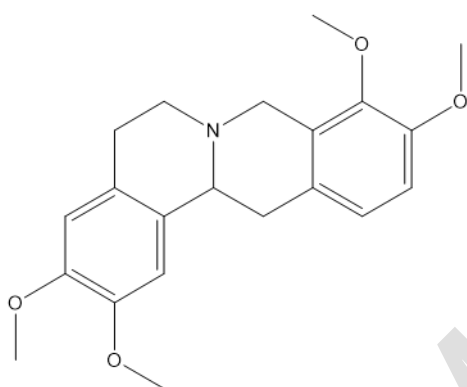
[分子量] 369.454 Da

[物理性质] 棱柱结晶（乙醇），熔点135°C，溶于氯仿，尚易溶于乙醚，微溶于甲醇，不易溶于水。

[生物活性] Corydaline是一种从 *Corydalis yanhusuo* 提取的异喹啉生物碱，是一种 AChE 抑制剂，IC₅₀ 为 226 μM。Corydaline 是一种 μ 阿片受体 (μ-opioid receptor, K_i 为 1.23 μM) 激动剂，可抑制肠道病毒 71 (EV71) 复制 (IC₅₀ 为 25.23 μM)。Corydaline具有明显的促进胃排空、调节与改善肠胃、治疗神经痛等功能。

3.8 延胡索乙素

延胡索乙素结构式



[中文名称] 延胡索乙素

[英文名称] Tetrahydropalmatine

[别名] 四氢巴马汀

[化学名称] 2,3,9,10-tetramethoxy-6,8,13,13a-tetrahydro-5H-isoquinolino[2,1-b]isoquinoline

[分子式] C₂₁H₂₅NO₄

[分子量] 355.427 Da

[物理性质] 本品为白色或淡黄色片状结晶。无臭。味微苦。放置后色渐变深。本品在乙醚或氯仿中极易溶解。在水或碱溶液中几乎不溶。

[生物活性] Tetrahydropalmatine 可用于缓解疼痛的研究。Tetrahydropalmatine 通过抑制大鼠杏仁核的多巴胺释放来抑制癫痫发作。

4 标准内容

4.1 产品名称

元胡止痛口服液 (Yuanhu Zhitong oral liquid)

4.2 处方

醋延胡索 267 g 白芷 134 g

4.3 制法

以上二味，粉碎成粗粉，用 60%乙醇浸泡 24 小时，回流提取二次，第一次 3 小时，第二次 2 小时，滤过，合并滤液，滤液减压浓缩至相对密度为 1.02~1.04（55℃）的清膏，离心，取上清液，加入倍他环糊精、蔗糖和甜菊素适量，在 50℃ 下搅拌 1 小时，加水调整总量至 1000 ml，调节 pH 值至 4.0~5.5，搅匀，滤过，灌封，即得。

4.4 性状

本品为棕黄色至棕红色的液体；气微，味微苦、甜、酸。

4.5 鉴别

4.5.1 延胡索薄层鉴别

取本品 10 ml，加浓氨试液 1 ml，摇匀，用三氯甲烷振摇提取 2 次，每次 30 ml，合并三氯甲烷液，蒸干，残渣加甲醇 2 ml 使溶解，作为供试品溶液。另取延胡索对照药材 1 g，加浓氨试液适量使湿润，加三氯甲烷 10 ml 浸渍过夜，超声处理 15 分钟，滤过，滤液蒸干，残渣加甲醇 2 ml 使溶解，作为对照药材溶液。另取延胡索乙素对照品，加甲醇制成每 1 ml 含 1 mg 的溶液，作为对照品溶液。照薄层色谱法（通则 0502）试验，吸取供试品溶液与对照药材溶液各 5 μl、对照品溶液 2 μl，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以环己烷-三氯甲烷-甲醇（5：3：0.5）为展开剂，展开，取出，晾干，置碘蒸气中熏至斑点显色清晰，挥尽板上吸附的碘后，置紫外光灯（365 nm）下检视。供试品色谱中，在与对照品色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点；在与对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光主斑点。

4.5.2 白芷薄层鉴别

取本品 20 ml，加乙醚振摇提取 2 次，每次 30 ml，合并乙醚液，挥干，残渣加乙酸乙酯 1 ml 使溶解，作为供试品溶液。另取白芷对照药材 0.5 g，加乙醚 10 ml，振摇 30 分钟，放置，取上清液作为对照药材溶液。照薄层色谱法（通则 0502）试验，吸取上述两种溶液各 3~5 μl，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以石油醚（60~90℃）-乙醚-甲酸（10：10：1）为展开剂，展开，取出，晾干，置紫外光灯（365 nm）下检视。供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光主斑点。

4.6 检查

相对密度 应不低于 1.05（通则 0601）。

pH 值 应为 4.0~5.5（通则 0631）。

其他 应符合合剂项下有关的各项规定（通则0181）。

4.7 指纹图谱

照高效液相色谱法（通则0512）测定。

色谱条件 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以乙腈为流动相A，以0.1%冰醋酸溶液（用三乙胺调节pH值至6.1）为流动相B，按表1中的规定进行梯度洗脱；流速1 ml/min；柱温 30 °C；检测波长为280 nm。

表1 流动相梯度洗脱表

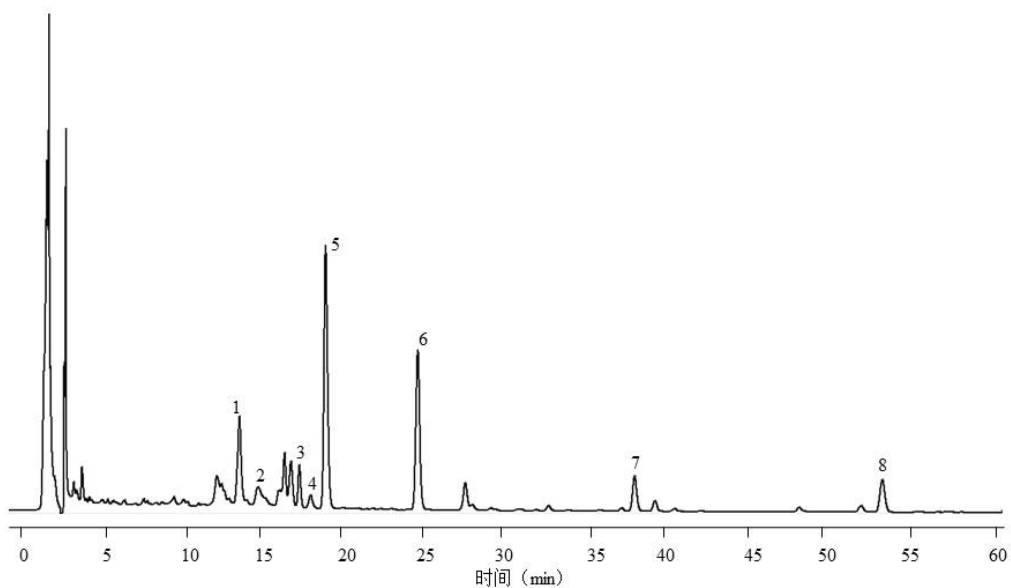
时间（分钟）	流动相A（%）	流动相B（%）
0~10	20→30	80→70
10~25	30→40	70→60
25~40	40→50	60→50
40~60	50→60	50→40

参照物溶液的制备 分别取延胡索乙素对照品和延胡索甲素对照品适量，精密称定，加甲醇制成含胡索乙素34 µg/ml，延胡索甲素38.6 µg/ml的混合溶液，即得。

供试品溶液的制备 精密量取本品10 ml，置50 ml量瓶中，加甲醇30 ml，超声处理（功率300 W，频率40 kHz）10分钟，取出，放冷，用甲醇稀释至刻度，摇匀，放置，取上清液，0.20 µm PTFE膜针头过滤器滤过，取续滤液，即得。

测定法 分别精密吸取参照物溶液与供试品溶液各20 µl，注入液相色谱仪，测定，即得。

供试品指纹图谱中应呈现8个与对照指纹图谱相对应的色谱峰，其中7号峰和8号峰分别与参照物峰保留时间相对应；按中药色谱指纹图谱相似度评价系统计算，全峰匹配，供试品指纹图谱与对照指纹图谱的相似度不得低于0.90。



对照指纹图谱

峰4.盐酸小檗碱 峰5(S).去氢紫堇碱 峰6.海罂粟碱 峰7.延胡索乙素 峰8.延胡索甲素

4.8 含量测定

照高效液相色谱法（通则0512）测定。

色谱条件 同上5.7指纹图谱项下色谱条件。

对照品溶液的制备 同上5.7指纹图谱项下参照物溶液的制备。

供试品溶液的制备 同上5.7指纹图谱项下供试品溶液的制备。

测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各20 μ l，注入液相色谱仪，测定，即得。

本品每1ml含醋延胡索以延胡索乙素（ $C_{21}H_{25}NO_4$ ）计，不得少于80 μ g，以延胡索甲素（ $C_{22}H_{27}NO_4$ ）计，不得少于60 μ g。

4.9 功能主治

理气，活血，止痛。用于气滞血瘀的胃痛，胁痛，头痛及痛经。

4.10 用法与用量

口服。一次10 ml，一日3次；或遵医嘱。

4.11 规格

每支装10 ml

4.12 贮藏

密封，置阴凉处。

附录 A

(资料性)

(1) 醋延胡索药材性状

醋延胡索：本品呈不规则的扁球形，直径0.5~1.5cm。表面黄色或黄褐色，有不规则网状皱纹。顶端有略凹陷的茎痕，底部常有疙瘩状突起。质硬而脆，表面和切面黄褐色，质较硬。微具醋香气。



(2) 白芷药材性状

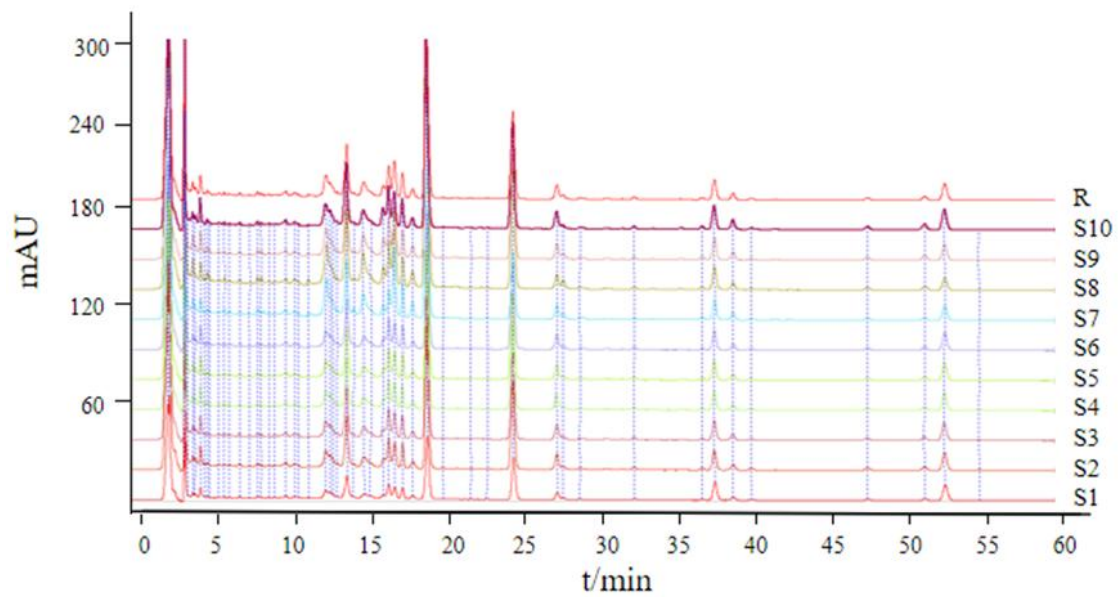
白芷：本品呈长圆锥形，长10~25cm，直径1.5~2.5cm。表面灰棕色或黄棕色，根头部钝四棱形或近圆形，具纵皱纹、支根痕及皮孔样的横向突起，有的排列成四纵行。顶端有凹陷的茎痕。质坚实，断面白色或灰白色，粉性，形成层环棕色，近方形或近圆形，皮部散有少数棕色油点。气芳香，味辛、微苦。



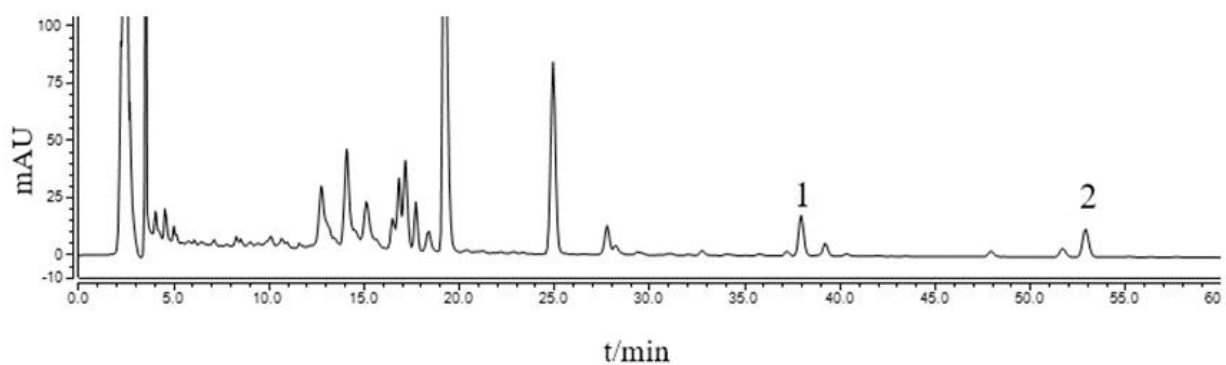
(3) 元胡止痛口服液产品图



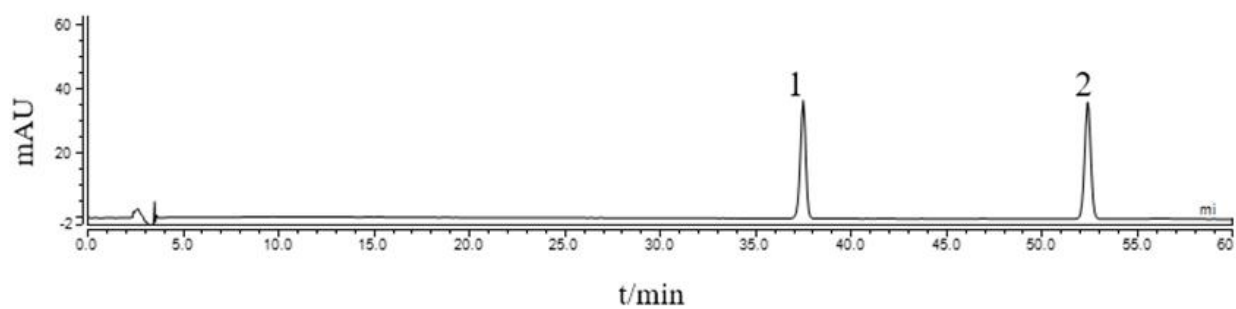
(4) 元胡止痛口服液指纹图谱



(5) 元胡止痛口服液高效液相色谱图



(6) 延胡索乙素、延胡索甲素高效液相色谱图



参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 630-633.
- [2] 刘昌孝,陈士林,肖小河,张铁军,侯文彬,廖茂梁.中药质量标志物(Q-Marker):中药产品质量控制的新概念[J].中草药,2016,47(09):1443-1457.
- [3] 张铁军,许浚,韩彦琪,张洪兵,龚苏晓,刘昌孝.中药质量标志物(Q-marker)研究:延胡索质量评价及质量标准研究[J].中草药,2016,47(09):1458-1467.
- [4] 马艳,张迎春,陶野,等.基于整合药理学策略的元胡止痛方研究进展.中国中药杂志. 2015,40(5): 44-50.
- [5] Xu H, Tao Y, Lu P, et al. A Computational Drug-Target Network for Yuanhu Zhitong Prescription. ECAM. 2013, e658531: 1-15.
- [6] Xu H, Li K, Chen Y, et al. Study on the absorbed fingerprint-efficacy of yuanhu zhitong tablet based on chemical analysis, vasorelaxation evaluation and data mining. PLoS One. 2013; 8(12): e81135.
- [7] Ping Wang, Tinglan Zhang, Guohu Yua, Jin Su, Jiaqi Zhang, Haiyu Xu, Hongjun Yang. Poly-pharmacokinetic Strategy Delineated Metabolic Fate of Bioactive Compounds in A Traditional Chinese Medicine Formula, Yuanhu Zhitong Tablets, using A Parallel Reaction Monitoring Mode. Phytomedicine. 2019, 53:53-61.
- [8] Ping Wang, Ke Li, Ye Tao, Defeng Li, Yi Zhang, Haiyu Xu, Hongjun Yang. TCM-ADMEpred: A novel strategy for poly-pharmacokinetics prediction of traditional Chinese medicine based on single constituent pharmacokinetics, structural similarity, and mathematical modeling. Journal of Ethnopharmacology. 2019, 236: 277-287.
- [9] 张振武,黄绍农,凌地洋等.延胡索甲素调节 NMDAR/NF- κ B 介导的信号通路对利血平诱导纤维肌痛大鼠的作用及机制研究[J].解放军医药杂志,2020,32(06):14-18.
- [10] 江维宁. 延胡索甲素和左旋延胡索乙素抗吗啡依赖大鼠的作用研究[D].广东药科大学,2016.
- [11] 何钟德. 延胡索甲、乙素对坐骨神经痛大鼠止痛作用及其抗 TRPV-1 机理的研究[D].广州中医药大学,2012.
- [12] Zhang Y, Xu H, Chen X, et al. Study on the Application of Intestinal Absorption in vitro Coupled with Bioactivity Assessment in Yuanhu Zhitong Preparation. J Med Plant Res. 2012, 6(10), 1941-1947.
- [13] Xu H, Zhang Y, Tao Y, et al. Study of Chemical Fingerprint for Yuanhu Zhitong Tablet by UP LC/Q-TOF-MS. J Liq Chromatogr Relat Technol, 2013, 36:807-820.
- [14] Tao Y, Xu H, Wang S, et al. Identification of the absorbed constituents after oral administration of Yuanhu Zhitong prescription extract and its pharmacokinetic study by rapid resolution liquid chromatography/quadrupole time-of-flight. J Chromato B. 935 (2013) 1-9.
- [15] 发明人: 杨洪军, 许海玉, 黄斌; 专利名称: 药物吸收仪; 专利号 ZL20112035850; 类别: 发明专利; 授权日期: 2015.03.

-
- [16] 发明人: 杨洪军, 许海玉, 张迎春、陈晓萌、黄璐琦; 专利名称: 一种中药成分组合物及其用途; 专利号: ZL201110332447.5; 类别: 发明专利; 授权日期: 2014.08.
- [17] 发明人: 杨洪军, 许海玉, 黄璐琦. 一种中药提取物组合物、及制备方法及其用途; 专利号: ZL 201110331597.4; 类别: 发明专利; 授权日期: 2014.10.
- [18] 杨洪军, 许海玉. 整合药理学-元胡止痛方探索研究(编著). 科学出版社. 2015.
- [19] 韩立峰,付志飞,阮静雅,张祎,王涛. 中成药上市后质量控制研究进展[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(04): 342-348.
- [20] 许海玉,侯文彬,李珂,申业,唐仕欢,郭非非,张晶晶,吴宏伟,王萍,苏瑾,周荣荣,李亚卓,王岚,王磊,贡磊磊,杨洪军,刘昌孝. 基于整合药理学的中药质量标志物发现与应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(06): 1-8.
- [21] 陈蕴,刘超,郭胜典,张兆平. 元胡止痛口服液质量标准的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2002(04): 7-8.
- [22] 刘瑞洁,张雪,叶晓霞,乐健. 一测多评法测定元胡止痛系列制剂中 5 种成分的含量[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(11): 1318-1323.
- [23] 朱央央,余伯阳. RP-HPLC 测定元胡止痛方中延胡索乙素和欧前胡素的含量[J]. 中成药, 2004(06): 27-30.
- [24] Zhang Y, Xu H, Chen X, Chen C, Wang H, et al. Simultaneous Quantification of 17 Constituents from Yuanhu Zhitong Tablet Using Rapid Resolution Liquid Chromatography Coupled with a Triple Quadrupole Electrospray Tandem Mass Spectrometry. JPBA. 56 (2011) 497-504.
- [25] Wu H, Waldbauer K, Tang L, et al. Influence of vinegar and wine processing on the alkaloid content and composition of the traditional Chinese medicine Corydalis Rhizoma (Yanhusuo). Molecules. 2014; 19(8): 11487-504.
- [26] Wu H, Wang P, Liu M, et al. A ¹H-NMR-Based Metabonomic Study on the Anti-Depressive Effect of the Total Alkaloid of Corydalis Rhizoma. Molecules. 2015; 20(6): 10047-64.
- [27] 黄斌, 陈晓萌, 张迎春, 等. 元胡止痛方肠吸收液对大鼠胸主动脉环张力的影响. 中国实验方剂学杂志. 2012, 18 (5): 117-120.
- [28] 陈晓萌, 张迎春, 林朔, 等. 外翻肠囊法发现元胡止痛片吸收成分群的研究. 中国中药杂志. 2012; 37(13): 2005-2011.
- [29] 陶野, 杨洪军, 林朔, 等. 元胡止痛方“病证-方药-成分-活性”关联性探析. 世界科学技术-中医药现代化. 2012; 14(5): 2054-2060.
- [30] 雷云, 李先端, 杨洪军, 等. 基于成分分析和活性评价的延胡索醋制的研究. 中草药. 2013; 44 (21): 2992-2996.
- [31] 冯静, 于宗渊, 杨洪军, 等. 延胡索中生物碱成分的研究. 中国实验方剂学杂志. 2013, 19 (6): 124-127.
- [32] 马艳, 申丹, 雷云, 等. 《中药成方制剂》中含延胡索方剂组方规律研究. 中国中医基础医学杂志. 2014, 20 (12): 1693-1696.
- [33] 王旭光, 杨洪军, 王松松, 等. 基于 LTQ-Orbitrap 的白芷中 5 种呋喃香豆素类化合物的质

谱裂解规律研究. 中国中药杂志. 2015, 40(7): 1334-1341.

[34] 史阳, 雷云, 许海玉, 等. 白芷中 3 个主要活性成分含量测定及其质量评价研究. 中国中药杂志. 2015, 40(5):915-919.

[35] 雷云, 王威, 史洋, 等. 基于化学指纹图谱和多指标成分含量测定的白芷质量评价. 中国实验方剂学杂志. 2015, 21(2): 36-39.

[36] Hai-Tao Xiao, et al. Acetylcholinesterase inhibitors from *Corydalis yanhusuo*. *Nat Prod Res*. 2011 Sep;25(15):1418-22.

[37] Hui-Qiang Wang, et al. Corydaline inhibits enterovirus 71 replication by regulating COX-2 expression. *J Asian Nat Prod Res*. 2017 Nov;19(11):1124-1133.

[38] Teresa Kaserer, et al. Identification and characterization of plant-derived alkaloids, corydine and corydaline, as novel mu opioid receptor agonists. *Sci Rep*. 2020 Aug 14;10(1):13804.