

中药材及饮片规格等级质量标准研究进展

曹雪晓¹,任晓亮^{1*},王萌²,王丽芝¹,邓雁如¹

(1. 天津中医药大学中药学院,天津 301617; 2. 天津中医药大学中医药研究院,天津 301617)

摘要 中药材及饮片作为一种特殊的商品在市场上流通,除了采取有效的监管力度保证其不滥制滥用外,从根源上保证其质量是极其重要的。目前中药材及其饮片大多存在自身基原种属多样性、地理、气候、土壤等自然环境因素影响以及采收差异、净化炮制加工以及储存和运输等过程中的人为因素等多方面影响导致出现质控难题,也势必会产生中药材及饮片优劣等级的划分。随着中医药产业在发挥预防和治疗疾病方面作用的加强和人民群众对中药材需求的增加,迫切需要制定适合当前中药材及饮片规格等级划分的标准。该研究综述近年来中药材及其饮片规格等级质量标准研究的进展和关键技术,以期为中药材及其饮片规格等级质量标准研究开拓思路。

关键词 中药材;中药饮片;质量标准;规格等级

中图分类号:R284.3 **文献标识码**:A **文章编号**:1001-4454(2021)02-0494-05

DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2021.02.044

随着中医药产业的发展,中药材在预防和治疗疾病等方面越来越发挥着不可替代的作用。市场上的商品尚没有统一的规格质量等级划分标准,中药材及饮片质量参差不齐。事实上,中药材规格等级质量标准的划分历史悠久,等级是中药饮片质量的标志,等级标准的形成是在饮片进行应用及售卖过程中逐渐形成的历史过程。历代本草均有对药材品质优劣相关的评价,如秦汉时期《神农本草经》按功效不同将药物分为“上、中、下”三品;南北朝时期的《本草经集注》记载的30多种中药材有90多种规格;明代李时珍《本草纲目》中根据药材的产地及药性强弱对其进行了等级划分;新中国成立后,相继颁布了《36种药材商品规格标准》《54种药材商品规格标准》《七十六种药材商品规格标准》^[1],对目前药材的等级进行了更细致的分类。随着中药材及饮片市场需求的变化和《中华人民共和国药典》版本的不断更新,饮片规格等级标准需要不断修订与完善,使其符合市场及临床应用的需求。

目前,现有的分类方法多以经验为主,缺乏一定的理论方法和数据支撑,而中药材有效成分的复杂性和含量的差异性,也不能单以一个或几个成分为依据去评定其质量。中药质量控制与评价是中药现代化研究中重点关注的问题之一,中药材及中药饮片的质量是中药品质评价、防治疾病、中药新药开发的前提和基础,其质量的优劣直接影响临床疗效,因此必须加强中药材及其饮片的等级质量标准研究。

1 中药规格等级标准的现状

中药材及饮片尚未形成统一的规格等级质量标

准。中药的等级是药材内在品质的外在体现。饮片“等级”划分一般以长度、直径、厚度、规定重量中的个数、色泽、纯净度等形态和质地作为依据^[1],现代研究中多结合有效成分或活性成分含量进行评定。目前中药材及其饮片大多存在来源广泛或不明确的问题,不仅取决于中药材受地理、气候等自然因素的影响,同时异地引种也导致中药材及饮片存在较大的产地差异;中药材及饮片本身基原的多样性、不同的药用部位扩大了商品的范围;此外还存在采收差异、净化炮制加工以及储存和运输等过程中的人为因素等多方面影响导致出现质控难题,也势必会产生中药材及饮片优劣等级的划分^[2]。

中药材及饮片多依据古典文献及历代众医家临床经验以及对道地药材的调查研究,主要根据饮片的外形、色泽、断面、栓皮有无以及纯净度、气味辨别等传统经验鉴别方法来判定其质量的优劣,进而简单的区分等级。这种质量评价方法虽然在一定程度上能够反映饮片的质量,但缺乏现代科学技术和理论的有力支撑,不能整体、有效地评判饮片的内在质量。目前现行的2020版中国药典从显微鉴别、水分、灰分、浸出物、重金属的限量、农药残留及含量测定等方面制定了药材及饮片的质量标准,但其仅有合格标准,不能确定等级优劣。仅以中国药典来评定中药材及其饮片的质量已经越来越不能满足商品的需要以及制剂及临床应用,因此,在充分尊重传统饮片分级方法的基础上,加强中药饮片分级和质量标准应用基础研究,为饮片的分级管理与销售、临床制剂与调剂提供科学技术手段,也为中药新药研

收稿日期:2020-06-02

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774149)

作者简介:曹雪晓(1993-),女,在读博士研究生,专业方向:中药分析;Tel:022-59596221, E-mail: xuechen.3@163.com。

* 通讯作者:任晓亮, Tel:022-59596221, E-mail: renxiaoliang@tjucm.edu.cn。

发及现代化研究提供质量保障。

2 现代分析技术在中药等级质量标准中的应用

近年来,各种现代分析技术迅猛发展,针对感知和识别气味的电子鼻、电子舌为中药材经验鉴别的基础上提供了更准确的信息和数据支撑;各种波谱技术结合化学计量学的研究方法,凭借可对样本直接分析、操作简单以及能涵盖绝大部分化学信息等优势在中药领域的应用越来越广泛,为解决中药材化学成分多样性和复杂性,外观性状和内在品质相结合开辟了新的领域;基因组技术的发展从中药材本质特征上便捷、准确的进行鉴别有非常重要的意义。吸收和借鉴现代最新的科技成果和研究手段,对中药材商品规格质量标准进行更加深入的探索和研究,对于建立具有自主知识产权的、有国际影响力的中药材、中药饮片规格等级评价标准来说是一种捷径。

2.1 电子鼻和电子舌技术 电子鼻 (electronic nose, EN) 也称人工嗅觉系统,是模拟人类的嗅觉系统设计研制的一种智能电子仪器,是能够感知和识别气味的电子系统,由样品处理器、气体传感器阵列及信号处理系统三部分构成^[3-5],既能检测特定的气体,又能评价混合气体或挥发性化学成分。电子舌 (electronic tongue, ET) 是模拟人体味觉感受机制来设计的人工味觉系统,包括味觉传感器、信号采集系统、模式识别系统,由计算机对数据进行模式识别,得到反映样品味觉特征的结果,广泛应用于食品、药品等领域^[6,7]。任智宇^[8]应用电子鼻技术,从菊花的性状、理化鉴别以及气味测定这三方面入手,建立了“性状—内在物质基础—电子感官”之间的联系,对不同品种菊花进行分类。武琳等^[9]应用 α -Astree 电子舌检测辛味中药材,通过 PCA 发现其不仅可以较好区分 6 种不同辛味中药材,还能很好辨别不同种类、产地、生产批次的中药材样本。黎量等^[10]采用 α -Astree 电子舌,以山楂为研究对象,结合主成分分析与判别因子分析,有效区分了不同基原样品及炮制品。另外通过电子鼻技术建立中药材及饮片的气味指纹图谱,可有效对其产地和等级进行区分^[11]。电子鼻与电子舌技术作为一个新兴的分析手段,具有简便、灵敏、快速、重复性好^[12,13]等特点,分析方法适用于中医药传统理论“四气五味”等的基础上对中药进行优劣、真伪、炮制、产地、基源、采收时期、生长年限等各方面研究,对于从整体角度客观评价中药饮片的等级质量标准的制定有重要意义。

2.2 中药波谱技术及指纹图谱研究 目前,波谱

(紫外、红外、核磁共振等)及其联用技术等现代技术已成为获取中药中复杂化学成分信息的重要手段,结合指纹图谱,能够综合、量化的反应中药材及中药饮片的内在化学特性。符合中药的特色,使其等级质量控制实现从单点控制到多点控制、从单一控制到相关控制的转化。陈静^[14]等人在传统分级方法的基础上,以企业现行的苦参分级标准为线索,分析总结传统经验结合现代分析技术,采用高效液相色谱含量分析、特征图谱以及聚类分析,并进行药理学验证,将苦参的性状指标量化,此方法可用于普及应用。刘杰^[15]采用中红外、近红外光谱技术结合偏最小二乘法建立了进口血竭、国产血竭有效成分预测模型,达到综合区分、评价血竭质量的目的。余鹏^[16]利用核磁共振氢谱结合化学计量学方法对槐花与其伪品痒草进行分析,为中药的分类鉴别提供新的方法。许桂花等^[17]建立了两种不同产地的甘草及三种不同厂家生产的复方甘草片乙醇提取物的核磁共振氢谱图谱,可用做甘草及复方甘草片的分类鉴别依据。气相色谱法多用于中药饮片杂质限量及农残的检测,对中药材及饮片的质量优劣、真伪鉴别都具有重要意义。中药波谱技术及指纹图谱的应用在结合传统经验的基础上,从中药材化学成分入手,辅以药理学筛选和含量测定,保证分级标准科学、合理、可靠、实用。

2.3 化学计量学的应用 化学计量学^[18]是一门应用数学、统计学和计算机技术的原理和方法来处理化学数据的一门学科,可以优化化学量测过程,能够从化学量测数据中最大限度地提取中药材及饮片有用的化学信息,包括聚类分析 (HCA)、主成分分析 (PCA)、偏最小二乘法 (PLS)、支持向量机 (SVM)、人工神经网络 (CP-ANN) 等。体现了中医药研究宏观性、整体性的特性,在中药材及中药饮片的等级质量标准研究中发挥着巨大的作用。陶梦琳^[19]等人提出了利用仿生 (视觉、嗅觉及味觉系统) 技术,结合基于支持向量机 (SVM) 与其内在化学成分信息等数据建立关联数据库,从而得到“察外知内”的中药鉴别模式识别系统,实现中药质量控制新模式。高源^[20]通过对黄柏外观指标和内在质量指标进行聚类分析,将黄柏分为优级、一级、统货三个等级。张茹萍^[21]等人采用 HPLC 指纹图谱结合 PCA 快速、客观的评价了不同产地雷公藤药材的质量差异,为雷公藤的等级分类标准提供了依据。本课题组也对现代仪器分析辅以多种化学模式识别模型对中药材及饮片的等级质量标准进行了研究。以吴茱萸为模型药物建立了指纹图谱结合化学计量学的方法评

价等级,并将其应用到了黄柏的等级评价标准中,不仅将黄柏分为三个等级,还实现了川黄柏和关黄柏的分类识别^[22,23]。化学计量学的应用可将已获得的中药材的庞大数据库进行整合、归类,擅长处理复杂的分析过程,是中药材及饮片规格等级质量评价标准研究中的有力工具。

2.4 基因组技术的应用 基因组学是以分子生物学、电子计算机和信息网络技术为研究手段,以生物体内全部基因为研究对象在分子生物学背景下和整体水平上探索生命活动内在规律及内在环境对机体影响机制的科学。随着分子生物学的发展,分子生物技术已经应用到药学领域。传统的中药鉴别的方法是以来源、性状、显微和理化等方法来检测,具有简便、快速的优势,但这些特征的描述常受到栽培环境、采收加工、人为判断等因素的影响和制约,故寻找一种更能反映中药材本质特征的、便捷、准确的鉴别方法具有重要的意义。杨欣^[24]以河北和黑龙江地区的板蓝根和大青叶为研究对象,建立了DNA指纹图谱,进行分子水平上的鉴定和药材道地性的分析,突破了传统鉴别方法,为不同地区、不同栽培环境的药材提供一种新的鉴定方法。目前,以基因组为基础发展起来的本草基因组学通过建立基因数据库被广泛应用于传统草药的品质研究、道地性研究和分子育种等,灵芝、丹参、人参、紫芝等药典刊载物种已经完成基因组测序并相继发表^[25]。

3 目前存在问题

3.1 药效活性成分与中药材规格等级的确定 目前研究对于中药药材以及饮片物质基础方面的关注较多,研究中药中的有效成分以及有效部位对于科学阐述发挥疗效的作用机理,解释传统药性理论,增强疗效、减少毒副作用等方面都是不可或缺的。但对于中药等级质量标准研究,仅局限于中药物质基础研究难以解释中药材商品规格等级的科学性。规格等级的确认,注重外在品质同内在质量相联系,在寻找化学标记物的过程中,单一或者少数化学成分并不能完全反映中药材及饮片规格等级,药效活性成分更能体现其规格等级的科学内涵。吴珊珊^[26]等建立了不同等级的黄柏饮片中盐酸小檗碱、盐酸黄柏碱和木兰花碱的含量测定方法,一级饮片中盐酸小檗碱和盐酸黄柏碱的含量高于二级饮片,木兰花碱含量无显著性差异,为黄柏饮片分级的内在控制指标确定提供了一定的依据。李先端^[27]等对不同规格等级的黄芩中的4种药效活性成分:黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素进行含量测定,结果表明其含量高低与枯芩条芩药材、饮片等级略呈正相

关性。从直观的分析结果来看,这些研究中的化学成分确实对于中药等级的划分有着重要的意义,深入挖掘药效活性成分与规格等级的联系,并找到合适的方法阐明这种联系并不简单。中药饮片的等级研究应当深入挖掘物质基础的研究结果,使其与药材性状基原、地域、入药部位、加工方式、药效等整体相结合,更有说服力。

3.2 饮片分级方法的确定 中药饮片是临床应用、调剂制剂、新药开发的前提和基础,必须有明确的基原,稳定的质量和可靠的疗效。目前,多数中药材多为统货,道地药材和栽培品种混杂,不同基原,产地,采收时期,甚至炮制、干燥、切制、净选方式不同,用药部位等都不能有良好的区分,鱼龙混杂,质量良莠不齐。在充分尊重我国中医药传统理论及临床用药经验的基础上,急需要科学、可靠、整体性的评价方法确定中药饮片的等级分类。段金廛^[28]等提出中药材商品规格等级形成的多元模式,认为地域、基原、入药部位、加工方式、用途是形成中药材商品规格等级的5种模式。仲瑞雪^[29]等提出采用“三步分级法”划分天麻饮片等级,即“一步定统货、二步定一级、三步定优级”综合评价标准,兼顾了饮片的外在特性和内在质量,较准确的划分了饮片的等级,为饮片分级提供了一种新方法。兰英等^[30]认为中药材的质量应从真实性、纯度和品质优良度3个方面来评价,其中真实性中的中药材性状质量必须作为评价质量的指标之一,是药材最为显著、最直观的标志,性状特征可以客观地反映出采收时节、加工工艺等情况。邓哲^[31,32]等人提出“基于质量常数”评价方法,计算中药质量常数,分别将黄柏和甘草饮片划分为三个等级,此方法已适用于多种中药的等级质量评价^[33]。笔者认为规格等级评价方法并不是唯一的,但有必要对同一种中药材进行有效的规划,避免商品混杂、质量参差不齐、形成各说各家好的局面。各研究学者都在做着巨大的努力,以期找到适合中医药理论的中药等级评价方法。

4 结语

绝大部分中药材、中药饮片没有规范的等级分类标准,市场上大部分为统货统售,部分有自己的等级划分也多以经验判断为主,划分标准不规范、欠缺严密性,缺乏系统性整理和现代科技的支持,制约了中药材及饮片等级评价体系的建立和发展,使商品规格传统鉴别经验和技术的继承与传播受到限制,阻碍了中药材商品流通和国际医药的认可。

中药具有其系统的科学理论、独特的辨证论治思想,历经了数千年的发展和应用,蕴含着深厚的人

文底蕴和科学内涵,在中医药理论指导下引入现代科学实现中药现代化是中药发展的必由之路,寻求简单、科学、快速的方法鉴别和区分药材的优劣等级也是中药现代化发展中亟待解决的问题。目前,现代仪器分析手段越来越强大,在此基础上建立和丰富中药材及饮片基于基原、产地、性状、采收时期、炮制等数据库,深入挖掘药效物质基础,明确药效活性成分,将内在质量与中药材及饮片的外在特征相联系,将质量关键差异点与规格等级相联系,从而最终确定规格等级质量评价标准。

参 考 文 献

- [1] 付绍智,蒋用福. 药材商品品别、规格与等级标准的探讨[J]. 中国现代中药, 2008, 10(8): 12-13.
- [2] 杨光,曾燕,郭兰萍,等. 中药材商品规格等级标准研究现状及几个关键问题的商榷[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(9): 1733-1738.
- [3] 曹煌,张铁军,张静雅,等. 基于电子鼻和电子舌技术的辛味中药气-味的表征研究[J]. 中草药, 2016, 47(11): 1962-1967.
- [4] Ye T, Jin C, Zhou J, et al. Can odors of TCM be captured by electronic nose? The novel quality control method for by e-electronic nose coupled with chemometrics[J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 55(5): 1239-1244.
- [5] Li S, Li XR, Wang GL, et al. Rapid discrimination of Chinese red ginseng and Korean ginseng using an electronic nose coupled with chemometrics[J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, 70(21): 605-608.
- [6] 付智慧,李淑军,刘鹏,等. 电子舌在中药研究中的应用现状及前景展望[J]. 中成药, 2016, 38(11): 2454-2457.
- [7] Yaroshenko I, Kirsanov D, Kartsova L, et al. Exploring bitterness of traditional Chinese medicine samples by potentiometric electronic tongue and by capillary electrophoresis and liquid chromatography coupled to UV detection[J]. Talanta, 2016, 152: 105-111.
- [8] 任智宇. 电子鼻在菊花质量评价中的应用[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [9] 武林,骆德汉,邵雅雯,等. 基于电子舌技术的辛味中药材鉴别研究[J]. 传感器与微系统, 2012, 31(10): 48-50.
- [10] 黎量,杨诗龙,汪云伟,等. 电子舌分析山楂炮制过程中“味”的变化[J]. 中成药, 2015, 37(01): 153-156.
- [11] 汪云伟,钟恋,谭茂兰,等. 基于电子鼻技术的附子(黑顺片)等级及产地的区分研究[J]. 中成药, 2014, 36(12): 2565-2569.
- [12] Wang J L, Hu M B, Wei Z Q, et al. A novel strategy for rapid identification of the fruits of *Illicium verum* and *Illicium anisatum* using electronic nose and tongue technology[J]. Trop J Pharm Res, 2018, 17(4): 675-680.
- [13] Li X, Gao X, Liu R, et al. Optimization and validation of the protocol used to analyze the taste of traditional Chinese medicines using an electronic tongue[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(5): 2949-2957.
- [14] 陈静,孟江,王淑美,等. 中药苦参饮片的规格等级研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1733-1734.
- [15] 刘杰. 红外光谱技术及气味识别技术在进口血竭与国产血竭质量评价中的应用研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.
- [16] 余鹏. ¹H-NMR 及 FTIR 结合化学计量学在中药鉴别中的应用研究[D]. 金华:浙江师范大学, 2013.
- [17] 许桂花,王思宏. 甘草及复方甘草片核磁共振氢谱的研究[J]. 长春师范学院学报(自然科学版), 2005, 24(2): 49-51.
- [18] 王旋,郝海平,王广基. 化学计量学在中药复方整体研究中的应用研究进展[J]. 中国天然药物, 2009, 7(3): 234-240.
- [19] 陶梦琳,顾文涛,侯珂惠,等. 基于支持向量机的“内外结合”中药质量控制新模式探索[J]. 中国药房, 2016, 27(1): 118-121.
- [20] 高源. 黄柏及饮片分级规格质量评价研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2013.
- [21] 张茹萍,何昱,石森林,等. HPLC 指纹图谱结合主成分分析评价不同产地雷公藤药材质量[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(11): 1338-1344.
- [22] Cao XX, Liu YN, Wang M, et al. Study on the source and characteristics of *Evodia rutaecarpa* based on chemical pattern recognition[J]. Nat Prod Res, 2019, 33(14): 2113-2115.
- [23] Cao XX, Sun LL, Li D, et al. Quality evaluation of phellodendri Chinensis cortex by fingerprint-chemical pattern recognition[J]. Molecules, 2018, 23(9): 2307.
- [24] 杨欣. 异地板蓝根和大青叶基因组 DNA 指纹图谱的建立[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2013.
- [25] 陈士林,宋经元. 本草基因组学[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(21): 3881-3889.
- [26] 吴珊珊,胡麟,龚晓猛,等. HPLC 法同时测定不同等级黄柏饮片中多指标成分的含量[J]. 中国药房, 2016, 27(15): 2135-2137.
- [27] 李先端,程立平,张丽宏,等. 不同等级桔苓条苓有效成分含量比较[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(6): 55-59.
- [28] 段金廛,肖小河,宿树兰,等. 中药材商品规格形成模式的探讨——以当归为例[J]. 中国现代中药, 2009, 11(6): 14-17.
- [29] 仲瑞雪. 天麻饮片分级及其质量评价标准研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2014.
- [30] 兰英,周瑞林. 浅谈中药材的商品规格等级[A]. 中华中医药学会学术部、北京中医药学会. 2005 年全国中药

研究暨中药房管理学术研讨会论文汇编[C]. 重庆: 中华中医药学会学术部、北京中医药学会: 北京中医药学会, 2005: 39-40.

- [31] 邓哲, 焦梦姣, 章军, 等. 基于质量常数评价方法划分黄柏饮片等级研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(17): 3356-3361.

- [32] 邓哲, 焦梦姣, 章军, 等. 相对质量常数用于甘草饮片等级评价研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(13): 2492-2496.

- [33] 夏成凯, 胡云飞, 陈思宇, 等. 基于中药质量常数的牡丹皮饮片等级划分[J]. 中成药, 2018, 40(3): 647-653.

