

· 专论 ·

药材质量与质量标准研究中有关问题探讨

万定荣

(中南民族大学药学院,湖北 武汉 430074)

摘要 该文概述了我国中药材民族药材、质量研究与质量标准研究的现状以及存在的薄弱点。针对标准收载品种范围有待扩大、药材质量特征及质量控制研究还有待加强、许多品种鉴定方法的专属性有待提高、现有地方标准及民族药材标准存在的一些明显不足等问题,探讨了加强药材质量与质量标准研究的方法。具体就品种基原及药用部位的确定、实验材料的获取、药材鉴定方法的建立、质量控制目标物和指标的合理设置、质量分析方法的考察与验证、炮制方法的斟酌选择、非检测性项目内容的确定等7个方面,初步探讨了有关研究的思路与方法,以期对我国中药材民族药材的质量控制与质量标准研究有所裨益。

关键词 药材;质量特征;质量标准

中图分类号:R282.2 **文献标识码**:A **文章编号**:1001-4454(2018)09-1775-04

DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2018.09.001

我国传统药物长期以来为各族人民的生存繁衍与发展做出了巨大贡献,现已成为国家重要的战略资源。中药材和民族药材的质量与质量控制是人们长期关注的重要问题,事关用药的有效性与安全性;也是相关科研开发工作的基本问题,事关研究工作的科学性、有效性及结果的可靠性。建国后尤其是近40年来,国家高度重视中药材及民族药材的质量控制与质量标准研究,并在这一方面逐步取得了公认的成绩。然而由于中药材和民族药材品种众多,许多品种基原复杂,加之以活性成分为基础的质量特征本身的复杂性,其质量及质量标准研究不可避免地存在许多还没有引起足够认识到的问题。笔者根据长期从事本专业工作的经验,就此略谈一些认识和体会,以期对中药民族药的质量控制和质量标准研究有所裨益。

1 药材质量与质量标准研究中的有关问题

总体上看,我国药材(中药材与民族药材)质量研究及质量标准研究在不断加强与提高,质量标准在不断完善。几十年来,药材的质量与质量标准研究取得了重大成就,但仍存在一些需引起进一步重视的薄弱环节,有待不断加强。

1.1 标准收载品种范围有待进一步扩大 尽管常用的中药材基本上都载入中国药典,其管理与质量控制有了法定技术依据,但对于我国约5000种较常用的地方习用药材和民族药材品种,只有部分进行了一定的真伪鉴定或质量分析研究。截至2011年,有约3200种动植矿物类药材制定了包括地方标准和民族药材标准在内的各级标准(注:炮制品、

提取物等不在统计之列)^[1],为这些药材的真伪鉴别、初步的质量分析及其研究开发提供了基本的依据。但目前仍有相当数量的较常用及特色的民族药材还没有载入任何药品标准中,如湖北多个县级医疗机构多年使用的30余种土家族用药品种仍没有载入标准(不包括拟收入2018年版湖北省中药材质量标准中的品种)^[2]。这些药材的鉴别与质量控制缺乏法定技术依据。

1.2 药材质量及质量控制研究有待进一步加强

由于天然药材的活性成分极其复杂,目前多数药材品种尤其是民族药材的有效成分(群)还未弄清或未完全弄清。在未明确药材质量特征的情况下,无法有效地开展其质量控制或质量标准研究。如标准中虽有含量测定项目,而测定控制的目标物质却无显著意义的品种还较多,因为对于个别或极少数成分的含量测定结果并不能真实地反映药材质量。

1.3 许多品种鉴定方法的专属性有待提高 目前已制定的许多药材标准尤其是地方标准,对于外观形态及化学成分非常相近的近缘种类的鉴别,有时缺乏足够的专属性。在实际工作中发现,载入标准的许多性状或薄层色谱鉴别方法无法有效区分某些近缘种类的混淆品,尤其是药材饮片。

1.4 现有地方药材标准及民族药材标准存在的一些具体问题 由于研究时间、财力或研究力量的相对不足,现有的某些地方药材标准及民族药材标准还存在一些明显的有待完善之处:一是某些药材标准的性状、鉴别(如显微鉴别)项内容描述过于简短,不能充分反映药材的特征,无法有效用于鉴别基

收稿日期:2018-03-20

基金项目:科技部国家重点研发计划项目(2016YFF0202802);中南民族大学中央高校基本科研业务费专项资金资助(CZD18008)

作者简介:万定荣(1958-),男,博士,教授,研究方向:中药民族药资源、鉴定及质量评价研究;E-mail:wandr666@163.com。

原近缘的易混淆种类。二是有定量分析的品种标准还不多,需要注重完善实质性的质量控制方法与指标,提高标准的质量与质量可控性。三是非检测性项目及内容的拟定存在一些不足,如药材的名称、药用部位、采收期、功能主治、用法用量、使用注意等项的内容拟定不够慎重,有照搬文献描述、与实际应用状况或质量要求不完全相符的情况。

2 加强药材质量与质量标准研究的某些建议与思考

2.1 品种基原及药用部位的确定 地方习用药材与民族药材往往存在多基原的问题,有些品种的药用部位尚不明确。确定正确或合理的基原及药用部位,应广泛查阅古今文献,以临床医生的实际应用经验为主要依据。必要时以现代的化学、药理学方法进行验证或辅助判断。轻视临床实践而片面依赖药理实验结果的做法并不可取。

2.2 实验材料的获取 实验样品来源对于药材质量和质量标准研究至关重要。实验样品材料需要亲自采集,依据权威分类学专著或请分类学家准确鉴定。实验样品不宜购买,因为在药店、药市购买的药材无法得知其确定的采收时间及产地等重要信息,更常有混淆品、误用品或非药用部位混入混充却难以判定的情况。笔者曾在研究药材石上柏质量标准时,在全国各地药市或药店收集了30余份实验样品,经鉴定竟有近30份是与药用正品(卷柏科植物深绿卷柏 *Selaginella doederleinii* Hieron 的干燥全草)基原同属、性状非常接近的江南卷柏 *Selaginella moellendorffii* Hieron 的干燥全草^[3]。

实验样品要有广泛代表性。用于鉴别研究而拟定的性状和显微特征,既要反应药材中稳定而本质的特征,又要充分反映不同地区、不同环境样品的个性与变异。样品数量过少,所研究拟定的药材性状、显微特征、化学指纹图谱等往往带有一定的片面性,确定的有效成分含量指标可能不尽合理,制定的标准难以普遍适用,甚至不可靠。

2.3 药材鉴定方法的建立 一个好的药材鉴定方法,是要求能够用于准确鉴定特定的药材,并有效地区别形态相似的近缘种类或其他混伪品。也就是说,目前常用的药材性状、显微和薄层色谱等鉴定方法必须具有高度的专属性。然而已有的各类药材标准中,有的还难以达到这一要求。笔者认为,当前提高中药材和民族药材标准鉴定专属性的方法,首先是要通过广泛的观察与研究有代表性的药材样品,确定标准中较详细(包括一定的变异幅度)的性状与显微鉴定内容。如标准中相关内容描述过于粗

略,就难以形成鉴定专属性。笔者及课题组成员在研究艾叶国际标准(ISO 20759)的过程中,发现中国药典中艾叶(菊科植物艾 *Artemisia argyi* Lévl. et Vant. 的干燥叶)的性状和粉末显微鉴别内容描述略简短,难以有效区别日、韩使用的艾叶类似品魁蒿 *Artemisia princeps* Pampanini 叶和山地蒿 *Artemisia montana* Pampanini 的干燥叶(尤其是饮片);韩国草药典(2013年版)和日本药局方(第17版,2016年)的相关记载也均较粗略,难以区别同属部分植物的干燥叶。

其次,要通过与近缘种类的全面比较,提高药材性状、显微以及薄层鉴别的专属性。如来源于同属的植物药或易混品,由于其基原亲缘关系相近,薄层鉴别中在某一提取溶剂及某一展开剂的条件下所获得的化学成分斑点有可能是一致的。因此,需要尽可能多地收集来源于同属的近缘种样品进行研究,通过认真比较,选择确定专属性强的药材鉴别特征和鉴别方法。

2.4 质量控制目标物和指标的合理设置 中药民族药以其所持有的诸多成分综合地发挥疗效作用。因此,一个缺乏对多成分同时进行定量分析的标准,是无法可靠地评价及控制特定药材质量的。这就需要确定的药材质量控制方法、目标物质及指标应针对和反映药材的质量本质(活性成分群),反映中药民族药多成分多靶点的作用特点。一种植物药材的活性成分可能有数十至数百种,但目前由于大多数药材品种的活性成分尚不够明了,加之分析技术水平局限的原因,各类药材标准对其质量的控制仍限于个别或少数几个成分。这不仅于质量控制的要求有较大差距,甚至往往由此得出错误的质量分析结论。

大量研究实例表明,具体有效成分在植物体内的形成、积累及代谢规律是非常复杂的。研究发现,不同产地的药材,其不同活性成分的含量高低规律可能有很大不同;药材中不同成分含量积累方向并不完全一致;随着植物的生长,有些成分从无到有、从少到多,有些则在某一阶段到达含量高峰后,又从多到少或完全消失;许多有效成分形成于植物生长周期的不同时段;部分有效成分在其种类或含量增加时,可能伴随另一些有效成分的种类或含量的减少。如从中、日、韩收集的数十份艾叶样品的含量测定结果表明,其1,8-桉油精(中国药典规定不得低于0.050%)在一些整体质量较次、挥发油总量较低的样品中,其含量却有时较高;相反,在一些整体质量好、挥发油含量非常高的蕲艾、江苏浙江一带的艾

叶样品中,其含量却有时只有0.010%~0.040%。又如本课题组从湖北、湖南、贵州相同采收期收集了10份续断药材样品,测得的川续断皂苷Ⅵ含量以产于贵州的一份样品最低(0.42%),但该样品中另一种有效成分马钱苷的含量却是所有10份样品中最高的(0.37%),其他9份样品中有8份低于0.16%^[4]。

鉴于中药材和民族药材中有效成分的多样性以及具体成分种类与含量变化的复杂性,选择合适的活性成分群及含量指标用于药材的质量评价就非常重要。故应加强以下几方面的研究:第一,应通过不同产地、不同采收期样品的比较研究,分析特定药材有效成分(群)的含量变化规律,慎重而有依据地选择待检测成分种类,确定质量标准中合理的含量限度指标。第二,目前应高度重视化学指纹图谱(如HPLC指纹图谱或特征图谱)方法,同时控制药材中多个有效成分的种类及相对含量。第三,要特别重视有效部位或大类成分(如总黄酮、总生物碱、总皂苷等)的含量测定,通过控制药材中这类活性成分群的总量来评价其质量。2015年版中国药典一部中检测活性成分群含量的品种仅约占5%,相比,欧洲药典、美国药典对天然药材的质量控制主要是选择大类成分,少有单一成分,这应予以借鉴。

2.5 质量分析方法的考察与验证 主要是为了提高定量分析的准确性。如通过比较、筛选有效成分的最佳提取条件与提取时间,确定合适的检测波长,选择合理的化学对照品,验证含量测定方法的合理性与科学性,以及拟定正确的计算方法。现有药材标准中为了简化及缩短目标物的提取,常采用超声处理的提取方式,但往往对待测成分提取不充分。

2.6 炮制方法的斟酌选择 中药材和民族药材的炮制加工是临床用药的需要。既应该继承合理的传统炮制经验;又应科学地验证某些炮制方法的科学性和合理性,考察其可行性或可操作性。如某些药材经尿制、奶制后降低毒性、提高疗效的合理性有必要进行验证,是否收入标准中还应该考虑其可行性。

2.7 非检测性项目内容的拟定 这里提出的所谓“非检测性项目内容”,是指在中药材和民族药材质量标准研究中涉及的药名、采收期、药性、性味功能、使用注意等无需经过实验检测的项目或内容。其合理拟定对于药材的质量控制及指导临床医师合理用药仍然至关重要,不可忽视。

2.7.1 药物名称:在地方习用药材与民族药材标准制定及有关专著撰写时,采用的药名既应注重反映地方或民族特色,又应避免名称过度的特异化或

复杂化,影响其推广应用。药物名称必须规范,尽可能采用已被多数人接受或使用规范的通用名,不宜将地方标准已收录的某些民族药的通用名称改成较特异的“民族药名”。建议部分民族药名可以采用主名加副名的方式,副名置于主名之后的括号内,供民族医生选择应用。

2.7.2 采收期:目前中国药典及地方药材标准中往往对许多全草类、叶类药材的采收期规定过宽,通常是夏、秋二季采集(如木芙蓉叶、垂盆草等),许多民族药材更是有随用随采或全年采集的习惯,这与药材的实际最佳采收期往往不符。

通过一些实验研究发现,生长期较短的叶类药材和全草类药材,其有效物质积累的最高峰可能局限于较短的时间内。如木芙蓉叶(锦葵科植物木芙蓉 *Hibiscus mutabilis* L. 的干燥叶)含有的黄酮苷类(包括芦丁、山柰酚-3-O- β -芸香糖苷、山柰酚-3-O- β -刺槐双糖苷等)属于其活性成分,具有显著的抗炎、保肝、抗肾缺血再灌注损伤等作用。对不同采收期木芙蓉叶样品中的黄酮类成分含量测定研究结果表明^[5],从6月中旬到12月中旬采自中南民族大学同一地点的4批成熟叶的阴干样品,其总黄酮含量随采收期的推延而逐渐平缓增加,但于12月中旬骤然达到最高(比6月份样品的含量约提高50%);木芙蓉叶中两种黄酮类成分芦丁和异槲皮苷的含量在6月中旬样品中略高,在8月到11月中旬样品中含量最低且变化不大,至12月中旬样品中两成分含量急剧大幅增加,均高达最低含量的10倍左右。由此建议中国药典规定木芙蓉叶在“夏、秋二季采收”改为以冬初采收成熟叶为宜。又如产于湖北不同地区的全草类药材垂盆草和佛甲草,均以4月底5月初盛花期样品中总黄酮含量最高,而夏、秋季采集的样品,其总黄酮含量均大幅度降低。

建议对于生长期较短的叶类药材和全草类药材的最佳采收期的确定,应通过比较研究,明确以物候期(如花前期、盛花期、果熟期等)或月份作为采收期。

2.7.3 功能与主治:中药民族药的各种文献专著比较多,时有发现许多省级地方标准和民族药专著中对某些药材疗效的记载过于宽泛,存在“一药治百病”的问题。应广泛查阅文献,注重中医民族医的实际应用经验,将药物主要的、疗效可靠的主治内容收入到标准中,并请有经验的临床医生参与该项内容的拟定与审核。另一方面,不同地区对于同一来源药材的疗效应用往往既有共性,又有一定差异。如垂盆草,中国药典记载其用于湿热黄疸、小便不

利、痈肿疮疡^[6];鄂西土家医则认为可清热解毒、消肿散结、止血,常用于治疗腹泻痢疾、咽喉肿痛、吐血、便血、癌症。又如著名蒙药品种广枣收入中国药典中,记载其行气活血、养心、安神,用于气滞血瘀、胸痹作痛、心悸气短、心神不安^[6]。但南方地区及多民族称其为“南酸枣”,认为具有消积止痛、涩肠止泻、止带的功能。常用于食滞胃腹胀痛、腹泻、赤白带下^[2]。这类不同的药用经验,应在临床医生确认及药理研究结果的佐证下,考虑收入地方标准中。

3 结语

中药材民族药材的质量特征研究是其质量标准研究的基础,目前还应高度重视其与质量相关的药效物质基础研究,明确它们作用于人体的药效物质或有效成分群,把握这些有效成分群在药材生长周期中产生、积累和代谢的基本规律。只有掌握了药材的质量特征与有关规律性,才能有效地开展质量标准研究,真正在真伪鉴别的基础上,有目的地实施对中药材和民族药材的质量控制,确保我国传统药物应用的安全性与有效性。

中药民族药的质量研究与质量标准工作意义重

大,有关基础研究的任务还非常艰巨,应坚持实事求是、客观科学、与时俱进的原则,在已有研究工作的基础上,综合运用多学科的技术手段,努力把中药民族药的质量控制水平提升到一个新的高度。

参 考 文 献

- [1] 林瑞超. 中国药材标准名录[M]. 北京: 科学出版社, 2011.
- [2] 万定荣. 医疗机构处方常用土家药手册[M]. 武汉: 湖北科技出版社, 2017: 145.
- [3] 丁奇, 万定荣, 张飞, 等. 石上柏与江南卷柏等混用品的比较鉴定研究[J]. 中国药房, 2015, 26(12): 1688-1690.
- [4] 陈璞, 赵华, 贺雅琴, 等. 续断 HPLC 特征图谱及 3 种活性成分的含量测定[J]. 中药材, 2017, 40(6): 1373-1376.
- [5] 万定荣, 梅青, 盘珊. 不同采收期木芙蓉叶总黄酮的含量测定[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2013, 32(4): 46-49.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 43-44, 213-214.