

中药质量控制现状与研究进展

祝明(浙江省药品检验所,浙江 杭州 310004)

摘要:目的 为了促进中药质量控制的提高与发展。方法 通过对不同版本中国药典一部中质量控制数量、质量控制方法的应用等进行统计比较,分析总结了目前我国中药质量控制水平、发展趋势及存在不足。并对目前应用的检测方法与文献报道较多的质量控制新技术做了综述。结果 我国中药质量标准趋于完善和规范,量化控制水平不断提高。结论 随着新技术的广泛应用,使得中药质量控制标准不断提高。

关键词:中药;质量控制;新技术

Advances in the quality control of traditional Chinese medicines

ZHU Ming(Zhejiang Provincial Institute for Drug Control, Hangzhou, 310004, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To promote and develop the Quality Control of Traditional Chinese Medicines (TCM). **METHOD** To compare the number and methods of quality control in the Chinese pharmacopoeias (I) published in different periods. To analyze the controlling level, developing tendency and existing shortage for TCM quality at present. To review the methods used in the examination and assay for TCM and new technologies of quality control in literatures currently. **RESULTS** The quality standards for TCM in China have been perfect and criterion. The level of quantitative control will be modified continuously. **CONCLUSION** The quality standards for TCM in China will continuously be improved along with using the new analyzed technologies.

KEY WORDS: Traditional Chinese Medicines (TCM); Quality Control; New Technologies

1 中药质量标准的现状

1.1 中药质量标准趋于完善和规范,量化控制水平不断提高

目前,我国中药质量主要是依据《中华人民共和国药典》和《中华人民共和国卫生部药品标准》、《国家药品监督管理局药品标准》及各省、自治区、直辖市的药品标准等法定标准来进行控制和监督管理的。随着科学技术的进步,中药质量

标准水平不断提高,以国家药典标准为例,从1963年版《中华人民共和国药典》正式收载中成药品种197种以来,经过1977、1985、1990、1995年版的不断补充修订后,已发展到2000年版《药典》中收载中药材和中药成方制剂共992种。在质量标准方面,按照“质量可控、技术先进、经济合理”的原则,择优发展,从无质量鉴别(63年版),到有性状、鉴别、检查要求(77年版),从显微和一般理化鉴别,到有色谱法鉴别和

含量测定(85年、90年、95年、2000年版),质量控制已经有了很大的提高,尤其是2000年版中国药典比以往历版中国药典的水平有显著的提高,另在地方标准升为局标准时,中药成方制剂质量标准基本按中药新药的要求提高,具有专属性的鉴别和含量测定。

1.2 三版药典^[1,2,3]中质量控制方法统计

随着中药化学成分研究的不断深入,科学分析仪器的进步,在我国广大药学研究工作者的努力之下,我国中药质量控制水平也逐渐发展和成熟,为了更加清楚地说明问题,现对90年、95年、2000年三版药典中质量控制方法进行了详细统计,结果见表1。

表1 三版药典质量控制方法统计

Tab 1 Statistics of the method for the quality control

分析方法	90版(784)	95版(920)	2000版(992)
显微鉴别	462(58.92%)	537(58.37%)	536(54.03%)
TLC鉴别	161(50.54%)	417(45.33%)	583(58.77%)
理化鉴别	709(90.43%)	614(66.74%)	302(30.44%)
紫外鉴别	11(1.04%)	12(1.30%)	11(1.11%)
HPLC鉴别	—	—	3(0.3%)
GC鉴别	2(0.26%)	8(0.89%)	9(0.91%)
容量法含量测定	71(9.06%)	81(8.80%)	69(6.85%)
UV含量测定	25(3.19%)	39(4.24%)	39(3.93%)
TLCS含量测定	1(0.13%)	25(2.72%)	58(5.85%)
HPLC含量测定	5(0.64%)	12(1.30%)	105(10.58%)
GC含量测定	1(0.13%)	3(0.32%)	10(1.01%)

注:百分数为该方法总数占该版药典收载总数的百分数。

2 中药质量标准存在的主要问题

目前,中药质量标准发展虽然取得了上述进步,但整体上仍存在着许多不足或问题,如:

2.1 缺乏对照品,专属性差

由于多年来对中药化学的基础研究重视不足,致使多数中药材的药效成份仍不明确,或与该药的功能主治吻合性较差,缺乏可供定性、定量用的对照品,造成药典中收载的中药材与中成药还存在较多的无专属性的理化鉴别,并且多数缺乏含量测定的量化指标,阻碍着中药饮片和中成药质量标准的“量化”控制水平的提高;或由于对照品的限制,造成许多功能主治不同的中成药,含量测定成份相同,因此缺乏专属性,更难达到质控的目的,如目前许多中成药均控制芍药苷、黄芪甲苷、大黄素、绿原酸等,并未真正反映中成药的内在质量。

2.2 缺乏多指标控制,质与量相关性差

目前中成药包括新开发的新药,多为单成分、单指标的 含量控制,虽有的为有效成分,但实际上也只是指标性的控制,不能表达其整体的质量和疗效,达不到以“量”控制“质”的目的。即使是单成分的指标性控制,也存在着产品批次间含量波动差异大,或同处方品种不同厂家生产的同一产品间的含量相差很大的现象,由于质量的不一致,影响患者的使用或不能获得满意的疗效。

2.3 标准的不合理性

目前有的标准还存在着一些问题:

2.3.1 在中成药使用对照药材的TLC鉴别中,有一些对照药材比样品的斑点多,主要是对照药材的提取未充分考虑成

药中提取工艺的影响,如健胃消食片,采用水提工艺,而山楂对照药材为醇提溶液作对照药材溶液,样品中不可能有对照药材溶液中熊果酸斑点。

2.3.2 TLC鉴别与薄层扫描含量测定法,如使用进口MERCK等预制板,原订的方法(手铺板)点样量已太大,如更年灵胶囊(成方制剂十四册)TLC鉴别取样量为20粒,色带太深,斑点无法辨认,经试验改用取1粒,结果斑点清晰。

2.3.3 无专属性,如冰硼散,含量测定用重量法无专属性,并且方法误差大。

2.3.4 难以判断,如莲芝消炎胶囊(成方制剂十二册)含量测定为滴定法,实验发现,该颜色变化是一个逐渐变化的过程,无明显突跃,很难判断滴定的终点。

2.3.5 含量限度表达不明确,如:风油精中的桉油限度为桉油标示量的85.0-115.0%,测定以桉油精为对照,但实际投料的桉油中含桉油精为多少,检测单位不知道。

3 分析技术在中药质量控制中的应用

3.1 目前中药常用检测方法

3.1.1 显微鉴别 显微鉴别是经典的鉴别生药的方法,它是利用显微镜对药材组织构造、细胞或内容物等特征进行鉴别。由于制剂中药味多,内容复杂,各原材料和辅料的显微特征可能互相影响产生干扰,又或者药材经过炮制或制备成剂型后,显微特征改变和消失,从而影响显微定性的准确性,而且,同一科属的植物显微特征大致一样,显微定性缺乏专属性。但是在现阶段,由于中药化学成分研究不够深入,基础研究还待加强的形势下,显微鉴别仍将在定性鉴别中占有较高比例。

3.1.2 理化性质鉴别 理化性质鉴别是利用物理或化学分析方法鉴定分析中药中所含的主要化学成分或有效成分。是利用药材的化学成分能与某些试剂产生特殊的颜色反应或沉淀反应来鉴别。由于中药材尤其是中药制剂中,化学成分复杂,种类多,常常同时存在结构相同和相近的成分或存在一些药材共有的成分,而造成鉴别的专属性不强,灵敏度不高等缺点。

3.1.3 薄层色谱法 薄层色谱法不仅因为其具有简便、快速,并具有分离和分析的双重功能与专属性而被广泛应用,更因为该法相对于其它鉴别方法可以提供更多更准确的定性信息,甚至对制剂中所含成分不完全清楚、特征成分未知、相互可能存在干扰且无对照物的情形下,通过改变实验条件,可以提供准确的定性信息。目前,薄层色谱法在定性鉴别中已被广泛应用。随着薄层色谱技术的发展,预制板、高效预制板、薄层扫描仪、自动点样仪及自动展开装置等应用普及,使得薄层色谱法的规范化及仪器化程度大为提高,定量分析的准确度大大提高。适合与紫外无吸收或含强荧光成分的药材、中药制剂的定量分析。

3.1.4 紫外-可见分光光度法 中药材或制剂中某些化学成分在特定波长处或一定波长范围内有选择性吸收,显示特征吸收光谱曲线。紫外-可见分光光度法是通过测定这些化学成分的吸光度对药材和制剂进行鉴定,该法不仅能测定有

色物质,对有共轭双键等结构的无色物质也能精确测定。但在中药制剂分析中,多种成分混合,吸收光谱相互叠加,产生干扰,限制了本法在中药制剂鉴定中的广泛应用。所以紫外-可见分光光度法在中药鉴定中一直只限于药材的鉴定,及药材与中药制剂同一类成分,如黄酮类等的含量测定。

3.1.5 气相色谱法 气相色谱法已广泛应用于中药材与中成药挥发性成分,如冠心苏合丸、牛黄解毒片、心痛片等制剂中冰片的含量测定,徐长卿、牡丹皮及其制剂中丹皮酚的含量测定等,方法操作简便,准确性高。毛细管色谱柱发展与应用,提高了样品分离度,已广泛运用于挥发性成分的研究与分析,毛细管柱由于分离效能高,分析速度快,样品用量少等特点已被广泛应用。不同检测器如氢火焰离子化检测器(FID)、电子俘获检测器(ECD)、热导检测器(TCD)的应用,增加分析测定范围,如农药残留的测定、水分测定。顶空分析-气相色谱法,可直接对封闭系统中液体或固体样品相平衡的气体进行分析,它不仅可分析含量低的组分,也可分析组成复杂的混合物;由于顶空分析具有很多优点,因此除分析中药中挥发性成分外,还常用于样品的有机残留量分析。

3.1.6 高效液相色谱法 高效液相色谱具有快速灵敏、精密度高、重现性好的优点,在中药新药研究及质量标准中使用愈来愈多,但紫外检测器仅限于测定具有紫外吸收特征的成分,在中药检验中受到限制。近年来,二极管阵列检测器已普遍应用,可快速提供检测物的 UV 光谱,测定色谱峰的纯度。另蒸发光散射检测器(ELSD)的应用弥补了紫外检测器的不足,ELSD 是一种通用型的检测器;适用于所有非挥发性组分的检测,与 HPLC 联用,具有分离效率高、检测范围广的优势,大大拓宽了 HPLC 的应用范围,可用于测定中药中树脂、糖类、苷类、氨基酸、脂类及大分子有机酸等成分。

3.2 新技术在中药质量控制中的应用

3.2.1 色谱与光谱等联用技术 色谱技术分离能力强、检测灵敏度高、分析速度快,是复杂混合物分析的首选技术。但是,色谱在对未知物定性方面往往难于给出可靠信息。而光谱与波谱技术如质谱、红外光谱和核磁共振波谱等,具有很强的鉴定未知物结构的能力,却不具有分离能力,因而对复杂混合物无能为力。因此,将色谱与光谱或波谱联合使用,取长补短,已成为复杂混合物分析,尤其是定性分析的最重要的手段。目前,这类联用技术已十分普遍,其中报道较多用于中药制剂分析的方法有 GC-MS^[4~6]、GC-FTIR^[7]、HPLC-MS^[8]。

3.2.2 毛细管电泳法(CE) 毛细管电泳法是近年发展起来的新技术^[9],其原理是以高压电场为驱动力,以毛细管为分离通道,依据样品中各组分之间电泳淌度或分配行为的差异而实现分离的液相分离技术。毛细管电泳法在 2000 年版药典二部附录收载,在中药领域也有较多研究报道,如生物碱类^[10,11]、蒽醌类^[12]与有机酸成分^[13]的分离和定量等。

3.2.3 超临界流体色谱法 超临界流体兼有气体和液体的一些性质,超临界流体色谱法^[14,15]是以超临界流体作为流动相的一种色谱技术,是介于 GC 和 HPLC 之间的一种色谱技

术,具有 HPLC 和 GC 的优点,能分离分析难挥发、遇热不稳定、HPLC 难检测的物质。超临界流体色谱在药物分析中应用已有报道,例如测定三七及云南白药中的人参二醇、三醇的含量,中药材马蓝、菰蓝和蓼蓝中靛玉红的含量等。而且,超临界色谱已发展到联用技术,有超临界流体色谱-质谱联用,超临界流体色谱-付氏变换红外光谱联用等。

3.2.4 色谱分析前处理新技术

3.2.4.1 固相微萃取(SPME)技术 SPME(Solid Phase Microextraction)^[16,17]采用一种略似进样器的装置,用一根涂布多聚物固定相的熔融石英纤维从液态/气态基质中萃取待测物;然后富集了待测物的纤维直接转移到仪器(一般是 GC)中,通过一定的方式解吸附(一般是热解吸),然后进行分离分析。SPME 可分为顶空 SPME 和直接 SPME,直接 SPME 适合于气体基质或干净的水基质;顶空 SPME 适合于任何基质,尤其是直接 SPME 无法处理的脏水、油脂、血液、污泥、土壤等。SPME 具有不使用有毒有机溶剂;集采样、萃取、浓缩、进样于一体,避免引人多步误差;具有简单、快速等优点。

3.2.4.2 吹扫捕集法(P&T)技术 吹扫捕集法(P&T)^[18,19]其实质是动态顶空富集,与静态顶空相比,样品取样量少,方法的检测限明显降低。P&T 与 GC/MS 联用,可对样品中多种挥发性有机物同时进行富集、分离、定性和定量检测,如检测水中挥发性有机物,人参的挥发性成分等。

3.2.4.3 膜萃取(ME)技术 ME(Membrane Extraction)^[20~22]技术因其免用有机溶剂萃取而成为前处理技术领域的一大热点。ME 的大致过程是利用膜(通常是硅酮膜,具有化学惰性、热稳定性和特有的通透性)将样品基质(气体样品、液体/固体的顶空)中的待测物萃取进入膜中,然后在膜的另一侧由气体提取相将待测物带入后续系统进行分析。

3.2.5 电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS) ICP-MS(Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry)^[23]是 80 年代初出现的将电感耦合等离子体(ICP)和质谱(MS)技术联合起来的一种新的分析技术,它提供了一个强有力的无机元素分析工具,ICP-MS 技术是将待测样在 10Pa 下进入 ICP 炬管,在 700-800K 下被快速蒸发,原子化并电离成离子,然后由高性能的四相质谱计按 M/Z 比值将不同的离子分开,把多种离子的信号强度记录下来,进行元素的检测 and 同位素分析。它具有很多特点如(1)灵敏度高:ICP-MS 仪器的灵敏度一般比 ICP-AES 法(电感耦合等离子体原子发射光谱法)高 1~2 个数量级,对多数元素检出限可达 $10^{-12} \sim 10^{-10}$ g/L (2)图谱简单:ICP-MS 仪器产生的几乎完全是单电荷离子,测得的质谱图十分简单,一共只有 201 条,这一特性使得 ICP-MS 数据处理系统可储存更多的谱图,而且对样品处理系统来说,不需经化学分离可直接进行多元素的测定;(3)高分辨能力和分析精度:其分辨率为 0.4Mm。对同位素分析,其精度为 0.1%~1%;对元素分析,长周期元素的分析精度为 3%~5%;短周期元素的分析精度为 1%~3%;(4)分析元素范围宽、速度快:在元素周期表中,除碳、氢、氧等极少数元素

外,绝大多数元素都能用 ICP-MS 仪进行测定。最新的仪器能在 35S 内得出 75 种元素的信号强度。目前,该技术已被广泛应用于地质、环境、生物、医药^[24,25]等各个领域的元素分析。

3.2.6 电子鼻与电子舌 人们试图模仿动物及人类的嗅觉功能,研制出人工嗅觉系统——电子鼻及人工味觉系统——电子舌。电子鼻是由性能彼此重叠的多个化学传感器〔简称气体传感器阵列〕和模式识别计算方法所组成的装置,具有识别简单和复杂气味的能力。电子舌是基于膜电势的变化对液体进行分析。电子鼻与电子舌分别可以区分物质,它们的结合可以大大提高识别能力。二者的集成化可以应用于临床尿液的检测 and 食品工业的检测,电子鼻和电子舌在人们日常生活、医疗、医药、环境保护、工业、农业、军事等诸多领域将具有十分广阔的应用^[26,27]。

3.2.7 中药指纹图谱 中药指纹图谱(Finger-Printing)^[28,29]是一种创新型中药质量控制核心技术,它充分利用现代科学技术手段,完整地表征中药复杂体系特征性的检测方法。中药指纹图谱不但表达了成品的质量,而且可以达到控制工艺操作和原药材的质量控制,从而全面把握中药的质量命脉,最终解决中药质量评价的科学性,建立起完备的中药质量评价体系。

中药指纹图谱按测定手段可分为中药化学(成分)指纹图谱和中药生物指纹图谱。中药化学(成分)指纹图谱指采用光谱、色谱和其他分析方法建立的,用以表征中药化学成分的特征的指纹图谱。光谱最常用的是红外光谱(IR)。色谱最常用的是薄层色谱(TLC)、气相色谱(GC)、高效液相色谱(HPLC)和毛细管电泳(CE)。其他方法包括波谱[MS 和 NMR]和联用技术。中药生物指纹图谱包括中药材 DNA 指纹图谱和研究中的中药基因组学指纹图谱、中药蛋白组学指纹图谱。目前最常用的是中药色谱指纹图谱^[30]。

中药指纹图谱质控技术作为一项全面控制中药质量的新技术,正在被广泛研究中,特别是以中药注射剂及相关的药材作为突破口。2005 版药典附录将收载中药色谱指纹图谱技术指导原则,以推动中药指纹图谱新技术的开展,为中国中药走向国际市场,推动中药现代化打下坚实基础。

参考文献

- [1] 中国药典,2000 年版一部[S],2000 年.
- [2] 中国药典,1995 年版一部[S],1995 年.
- [3] 中国药典,1990 年版一部[S],1990 年.
- [4] 赵怡,崔兆杰,邱琴. 丁香挥发油化学成分的 GC-MS 分析[J]. 2003,26(1):25.
- [5] 刘俊英,黄璐琦,吉力,等. 茅苍术道地药材的挥发油组成特征分析[J]. 中国中药杂志,2002,27(11):814.
- [6] 张善东,刘廷礼,崔兆杰,等. 白术挥发油化学成分的 GC-MS 研究[J]. 中草药,2002,33(11):980.
- [7] 王建平,李凤华. GC/FTIR 联用技术在我国中药现代研究中的应用[J]. 山东医药工业,2002,21(4):39.
- [8] 赵陆华,邹巧根,王伟,等. 丹参及丹参注射液指纹图谱的

HPLC-MS 研究[J]. 中草药,2002,33(12):1074.

- [9] Piella P., Brano A., Mauri P., Separation of flavonol-a-glycosides by high performance liquid and micellar electrokinetic capillary chromatography[J]. J. Chromatogr. 1992, 593:165.
- [10] 张新申,赵因,张琦. 高效毛细管电泳法测定清经胶囊中小檗碱含量[J]. 药物分析杂志,2003,23(2):133.
- [11] 侯经国,高锦章,何天稀,等. 山豆根中苦参碱和氧化苦参碱的胶束毛细管电泳法测定[J]. 2003,22(2):63.
- [12] 李开兰,李琳,王亚群,等. 高效毛细管电泳法分离黄酮类化合物的进展[J]. 华西医学,2002,17(4)577.
- [13] 董明利,冷桃花,郭伟强,等. 用毛细管电泳方法分离有机酸的研究[J]. 浙江大学学报(理学版),2002,29(6):679.
- [14] 吴玉田,李玲,刘荔荔,等. 超临界流体色谱法测定补骨脂中补骨脂素和异补骨脂素含量[J]. 药科学,1999,34(4):301.
- [15] 吴平东,黄梅,苏宝根,等. 超临界流体色谱法分离手性化合物的进展[J]. 分析化学,2000,28(6):772.
- [16] 昌敦虎,许鹏翔,袁东星,等. 固相微萃取研究进展[J]. 分析科学学报,2002,18(5):429.
- [17] 马继平,王涵文,关亚凤. 固相微萃取新技术[J]. 色谱,2002,20(1):16.
- [18] 张立尖. 吹扫捕集浓缩器与气相色谱仪的联接[J]. 分析仪器,2001,2:49.
- [19] Wylie, P. L. 吹扫-捕集/气相色谱/质谱分析水中挥发性有机化合物[J]. 环境化学,2002,21(2):197.
- [20] Prasad, R., Sirkra, K. K. Hollow fiber solvent extraction of pharmaceutical products: a case study[J]. J. Membr. Sci., 1989, 47:235.
- [21] 王绍洪,王红军,徐志康等. 膜萃取器设计及应用研究进展[J]. 膜科学与技术,2002,22(1):39.
- [22] 鲁传华,贾勇,张菊生等. 麻黄碱的膜法萃取[J]. 安徽中医学院学报,2002,21(1):49.
- [23] 李冰,杨红霞. 电感耦合等离子体质谱技术最新进展[J]. 分析实验室,2003,22(1):94.
- [24] 陈天文,洪江星. ICP-MS 方法初步分析六神丸中砷元素的形态[J]. 福州大学学报(自然科学版),2002,30(6):867.
- [25] 王小如,孙大海,李彬等. 电感耦合等离子体质谱测定中草药中痕量稀土元素的研究[J]. 分析科学学报,2002,18(3):233.
- [26] 王平,李蓉,李翼等. 电子鼻与电子舌及分析仪器的研究[J]. 技术分析,2000,6(2):25.
- [27] 高大启,杨根兴. 电子鼻技术新进展及其应用前景[J]. 传感器技术,2001,20(9):1.
- [28] 罗国安,王义明. 中药指纹图谱的分类和发展[J]. 中国新药杂志,2002,11(1):46.
- [29] 谢培上. 中药色谱指纹图谱鉴别的概念、属性、技术与应用[J]. 中国中药杂志,2001,26(10):653.
- [30] 游松,王亮,蒋雅红等. 银杏叶注射剂指纹图谱的研究[J]. 中草药,2002,33(3):216

收稿日期:2003-07-16