

无明显不良影响,对降低剖宫产率、促进自然分娩有利。刘碧星等^[3]通过观测助孕丸治疗的早期先兆流产患者围生儿结局情况,旨在明确助孕丸对妊娠期胎儿是否存在致畸作用。其结果显示,助孕丸治疗先兆流产不会增加不良妊娠结局及新生儿畸形发生,且早期先兆流产患者使用助孕丸,可以降低再次自然流产的发生。

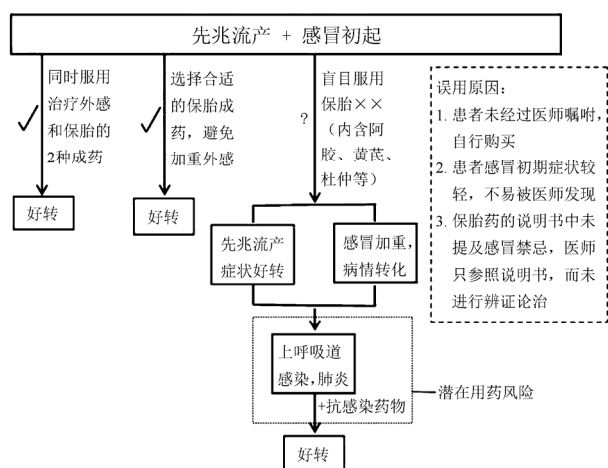


图1 临床病例模型示意

Fig. 1 Schematic diagram of clinical cases model

在研究过程中,母体安全同样是值得重视的。周霭等^[4]认为,在进行妊娠期妇女安全性研究时,尽可能选择对胎儿及孕妇无危险的药物,而具有明显致畸性的药物应禁用;根据研究目的需要,在孕妇生命垂危或疾病严重而无法应用较安全的药物或药物无效时,那些尽管对胎儿有危险性,对孕妇肯定有利药物可选择研究。

总之,在遵循“辨证论治”的前提下使用中

成药,可有效避免错用、滥用及潜在风险。使用过程中,需注意观察孕妇血压、胎动、胎心、羊水量、新生儿体重及评分、妊娠并发症、流产、胎儿窒息、死胎和胎儿畸形^[5],并应进行产后随访,幼儿的生长发育由当地儿童保健部门检测体重、身高、胸围和头围,并与正常分娩组幼儿的发育指数比较。这一系列工作对将来建立中成药妊娠安全等级制度而言具有积极意义。最后,对于临床药师而言,在遇到妊娠期患者提出药物咨询时,应客观了解采集孕妇用药等相关信息,对孕妇进行综合量化评估^[6],做出倾向性的建议,切勿根据患者提供的单一信息盲目回答。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2015.
- [2] KE X Y, CHEN B Y, XU H F, et al. Clinical study of Jiawei Bazhen decoction combined with oxytocin for cervical ripening of qi and Blood deficiency type of pregnant women [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2015, 40(9): 1821-1824.
- [3] LIU B X. Influence of ZHuyun Wan treatment on Peri-natal outcome in women with early threatened abortion [D]. Guangzhou, Guangzhou University of Chinese Medicine. 2010.
- [4] ZHOU A, LIAN F M. Thought on several problems of post-marketing herbs clinical evaluation in special populations [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2011, 36(20): 2776-2778.
- [5] XIE L, GO W L. Obstetrics and Gynecology [M]. People's Medical Publishing House, 2013.
- [6] XIONG J H, YANG J Z, LIN Y X, et al. Establishment of specialist outpatient for medication during pregnancy risk assessment and communication [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2015, 32(3): 375-380.

收稿日期: 2016-01-03

中国药典 2015 年版颠茄草类制剂修订情况及操作要点

张文婷, 马临科, 黄琴伟, 赵维良(浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052)

摘要: 目的 介绍中国药典 2015 年版中颠茄草类制剂的修订情况。方法 分析目前颠茄草类制剂存在的主要问题,对新增项目的缘由及操作要点进行探讨。结果 修订的质量标准统一了检测方法,增加了特征图谱、掺伪检查等项目,修订了含量测定方法。结论 修订的质量标准可更有效的控制颠茄制剂的质量。

关键词: 中国药典 2015 年版; 颠茄草; 修订

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)05-0623-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.05.025

作者简介: 张文婷, 女, 主任中药师

Tel: (0571)86459425

E-mail: leozhwt@163.com

Operational Essentials and Revision Situations of Belladonna Products in Chinese Pharmacopoeia(2015 Edition)

ZHANG Wenting, MA Linke, HUANG Qinwei, ZHAO Weiliang(Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the operational essentials and revision situations of belladonna products in Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition). METHODS The major problems of belladonna products were analyzed. The reason and operational essentials for the newly added procedures were also investigated. RESULTS Unitary controlling methods had been formulated for revised quality standards. HPLC specific chromatogram and method for identification of adulteration had been newly added, and quantitative methods had been revised. CONCLUSION Revised quality standards can be used for more effective control of belladonna products.

KEY WORDS: Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition); belladonna; revision

颠茄草为茄科植物颠茄 *Atropa belladonna* L. 的干燥全草，其主要成分为莨菪类生物碱及黄酮类、香豆素类化合物等^[1]，颠茄草也是颠茄流浸膏、颠茄浸膏、颠茄酊的主要原料。中国药典收载的颠茄草系列品种主要有颠茄浸膏、颠茄流浸膏、颠茄片和颠茄酊，为抗胆碱药，用于胃及十二指肠溃疡，胃肠道、肾、胆绞痛等^[2]。本文介绍中国药典 2015 年版颠茄草系列制剂修订情况。

1 颠茄草系列制剂质量存在的问题

中国药典规定颠茄草的药用部位为全草，在国内主要作为颠茄浸膏、颠茄流浸膏、颠茄酊的原料，而颠茄浸膏为颠茄片的主要原料，颠茄流浸膏广泛用作麝香镇痛膏等外用、维 U 颠茄铝胶囊等中西药复方制剂的原料，颠茄酊为颠茄合剂等医疗机构制剂中的原料。在市场抽验中发现颠茄草药材及制剂存在较多质量问题，一是颠茄

草药材质量良莠不齐，部分生产企业使用的颠茄草药材叶子所占比例较少，主要为茎，使得提取物部分成分缺失或含量较低，二是由于现行标准质量控制项目简单，颠茄浸膏和颠茄流浸膏作为中药提取物存在着质量勾兑现象，影响制剂疗效的发挥和安全性的保障。黄伟等^[3-5]通过薄层色谱法对市售颠茄片和颠茄流浸膏进行筛查，结果多批颠茄片和颠茄流浸膏中有添加阿托品现象；采用特征图谱技术鉴别颠茄流浸膏和颠茄浸膏的真伪，结果部分产品被检出不含颠茄草成分。

2 中国药典 2015 年版颠茄草系列质控项目增修订概况

2.1 增修订品种

中国药典 2015 年版对颠茄草系列品种的检测项目及方法进行了统一，增修订品种名称及与 2010 年版检测项目比较见表 1。

表 1 颠茄系列增修订品种

Tab. 1 Addition and revise types of belladonna products

2015 年版修订品种	2010 年版原有项目	2015 年版增修订项目
颠茄浸膏	硫酸阿托品 TLC 鉴别，HPLC 鉴别，HPLC 含量测定	硫酸天仙子胺 TLC 鉴别，硫酸阿托品 TLC 检查，特征图谱，硫酸天仙子胺 HPLC 含量测定，东莨菪内酯 HPLC 含量测定
颠茄流浸膏	硫酸阿托品 TLC 鉴别，HPLC 鉴别，HPLC 含量测定	硫酸天仙子胺 TLC 鉴别，硫酸阿托品 TLC 检查，特征图谱，硫酸天仙子胺 HPLC 含量测定，东莨菪内酯 HPLC 含量测定
颠茄片	理化鉴别，TLC 鉴别	硫酸天仙子胺 TLC 鉴别，硫酸阿托品 TLC 检查，特征图谱，硫酸天仙子胺 HPLC 含量测定，东莨菪内酯 HPLC 含量测定
颠茄酊	理化鉴别，TLC 鉴别，酸碱滴定	硫酸天仙子胺 TLC 鉴别，硫酸阿托品 TLC 检查，特征图谱，硫酸天仙子胺 HPLC 含量测定，东莨菪内酯 HPLC 含量测定

2.2 修订内容

2.2.1 薄层色谱鉴别与检查 将原收载的 4 个品种 TLC 鉴别(以硫酸阿托品为对照)，修订为以硫酸天仙子胺为对照的 TLC 鉴别，4 个品种均新增了硫酸阿托品的 TLC 检查项。

2.2.2 特征图谱检查 对原收载的 4 个品种新增

了方法统一的颠茄草特征成分的特征图谱检查。

2.2.3 硫酸天仙子胺含量测定 将颠茄浸膏和颠茄流浸膏 HPLC 测定硫酸阿托品的含量修订为 HPLC 测定硫酸天仙子胺的含量，并修订了流动相；颠茄片新增 HPLC 测定硫酸天仙子胺的含量；将颠茄酊酸碱滴定法测定生物碱的含量修订为

HPLC 测定硫酸天仙子胺的含量。4 个品种色谱条件相同。

2.2.4 东莨菪内酯含量测定 对原收载的 4 个品种新增了参照峰为东莨菪内酯的含量测定, 色谱条件与特征图谱相同。

3 操作要点

3.1 TLC 鉴别和检查

颠茄草中主要生物碱为 *L*-天仙子胺, 阿托品为天仙子胺的外消旋体, 后者在颠茄草中含量甚微, 合成品均为阿托品, 2 种化合物分子量相同, 薄层色谱比移值相同, 液相色谱也较难分开, 原鉴别对照品为硫酸阿托品, 为了较确切地表达颠茄草的鉴别指标, 将原标准中对照品阿托品修订为天仙子胺, 并对色谱条件进行了优化。在国家抽验评价颠茄片品种进行探索性研究时, 发现颠茄流浸膏和颠茄片中存在非法添加阿托品现象, 为了防止此类违规事件, 故制定阿托品检查方法。在鉴别项稀碘化铋钾显色检出天仙子胺后, 再次以 10%亚硝酸钠溶液显色, 放置后天仙子胺斑点由棕色转变成红棕色, 而阿托品则转变成灰蓝色, 通过显色可以区分两者, 检出非法添加的阿托品。由于室温高低对显色时间有一定影响, 故将放置时间设定为 5~15 min, 以阿托品对照品变色为准。

3.2 HPLC 特征图谱检测

颠茄流浸膏中生物碱含量约为 1%, 考虑颠茄流浸膏和浸膏提取工艺尚含有生物碱之外的其他成分, 故制定特征图谱以鉴别真伪和控制质量。该方法能有效与茄科含莨菪生物碱的其他植物相区分, 茄科植物如华山参、三分三、天仙子、曼陀罗子等均含有较高含量的天仙子胺, 三分三及天仙子尚含有东莨菪碱, 但是, 除华山参和三分三含有东莨菪内酯峰外, 6 个特征峰均为颠茄草特有, 因此确定该 6 个峰为特征峰, 并规定了峰 1、峰 5 与 S 峰的峰面积比, 以控制质量。经比较月旭公司 XB-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm)、Agilent 公司 Zorbax SB-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm)、迪马公司 Diamonsil C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm)以及月旭公司 XB-C₁₈ 柱不同系列号柱共 5 支, 均能得到良好的分离。

3.3 含量测定

中国药典 2010 年版颠茄片无含量测定项, 颠

茄酊为酸碱滴定法测定生物碱含量, 颠茄浸膏和颠茄流浸膏为 HPLC 测定硫酸阿托品的含量。文献报道^[6-8]颠茄草和颠茄片中的生物碱主要为天仙子胺, 尚含有东莨菪内酯等其他活性成分。由于颠茄草中自然存在的生物碱为天仙子胺, 阿托品为天仙子胺的外消旋体, 在颠茄草中微量存在, 且该系列品种非法添加的也多为阿托品, 故为了准确表达颠茄系列含量测定指标成分, 将测定指标硫酸阿托品修订为硫酸天仙子胺, 并对提取方法和色谱条件进行了优化和修订。颠茄草中的香豆素类成分东莨菪内酯具有抗菌消炎作用, 也为颠茄草的活性成分, 因此在含量测定项下增加了东莨菪内酯的含量测定, 方法与特征图谱相同。

4 小结

中国药典 2015 年版对颠茄草系列品种(颠茄浸膏、颠茄流浸膏、颠茄片、颠茄酊)检测项目进行了统一和提高, 新增了专属性强的特征图谱检测项目及硫酸天仙子胺、东莨菪内酯含量测定等项目, 提高了现行标准的可控性。但原药材颠茄草的质量标准尚存在倒挂现象(药典收载的中成药处方中使用而未被药典收载的药材和饮片), 有待于进一步的提高和完善。

REFERENCES

- [1] 匡海学. 中药化学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 322.
- [2] 中国药典. 一部[S]. 2015: 420, 421, 1710, 1711.
- [3] HUANG W, GAO J, ZHANG W T, et al. Simultaneous determination of tropane alkaloids in different fractions of *Herba Belladonnae* collected in various seasons by HPLC [J]. *Asian J Chem*, 2013, 25(16): 8967-8970.
- [4] HUANG W, ZHANG W T, ZHAO W L, et al. Study on identification and content determination of *Extractum Belladonnae Liquidum* [J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2012, 32(1): 151-154.
- [5] HUANG W, ZHANG W T, ZHAO W L. A quick check of adulterated atropine in belladonna extract tablets [J]. *Chin Med Rep(中国医药导报)*, 2011, 8(32): 67-68.
- [6] 张文婷, 黄伟, 程维明, 等. 颠茄流浸膏和颠茄浸膏非法勾兑快速筛查[J]. *医药导报*, 2013, 32(5): 670-672.
- [7] HUANG W, GAO J, ZHANG W T, et al. Simultaneous determination of nine active ingredients in *Belladonna Herb* by HPLC [J]. *Asian J Chem*, 2014, 26(11): 3134-3138.
- [8] ZHANG W T, GAO J, YUE C, et al. Study on simultaneous determination of five main marker components in belladonna tablets and fingerprint analysis by HPLC [J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2014, 34(12): 2154-2159.

收稿日期: 2016-02-29