

胶类中药的特点及现代研究分析

魏珍珍, 方晓艳, 苗明三* (河南中医药大学, 郑州 450000)

摘要: 动物胶类药物在很多疾病的治疗和保健中发挥重要作用。许多古籍中均有以胶类入方治疗疾病的记载。近年来, 胶类药物的相关研究逐渐增多, 应用领域也在不断扩大。笔者通过对常用胶类药物的发展变化、药性归经、现代药理作用、临床应用、胶类新药开发前景、质量控制方法等方面的分析总结, 整理出胶类中药的发展变迁及现代研究进展, 为今后胶类药物的开发利用提供参考。

关键词: 胶类中药; 药理药效; 临床应用; 质量控制

中图分类号: R931.74 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)14-1842-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.14.025

引用本文: 魏珍珍, 方晓艳, 苗明三. 胶类中药的特点及现代研究分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(14): 1842-1849.

Characteristics and Modern Research Analysis of Gelatinous Chinese Medicines

WEI Zhenzhen, FANG Xiaoyan, MIAO Mingsan* (Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT: Animal gelatinous Chinese medicines play an important role in the treatment and health care of many diseases. Many ancient books have records of treating diseases with gelatinous Chinese medicines. In recent years, the related research on gelatinous Chinese medicines has gradually increased, and the application field is also continuously expanding. Based on the analysis and summary of development and change, medicinal properties, modern pharmacological effects, clinical application, development prospect of new gelatinous, quality control methods and other aspects of commonly used gelatinous Chinese medicines, the author sort out the development and changes of gelatinous Chinese medicines and modern research progress, providing reference for the development and utilization of gelatin drugs in the future.

KEYWORDS: gelatinous Chinese medicines; pharmacological effect; clinical application; quality control

胶类中药属于动物胶, 是以动物的皮、角、甲或骨等为原料, 水煎分解胶原取胶质, 浓缩成稠胶状, 经干燥后制成的固体胶。现知中国最古老的汉医方书《五十二病方》中就记载有阿胶, 说明胶类药物在我国至少有 2 000 年以上的应用历史^[1-2]。中医学认为, 动物胶类具有独特的治疗保健作用, 可作为药材与其他药物配伍应用, 也可作为补益之品延年益寿, 其种类繁多。近年来, 随着人民生活水平的提高和保健意识的增强, 胶类中药的需求量逐年增加。但同时胶类的质量问题, 临床用药的安全性、有效性问题也随之出现。笔者主要从胶类中药的发展变化、药性归经、现代药理作用、临床应用、胶类新药开发前景、质量控制方法等方面进行分析总结, 以期合理地利用胶类中药, 同时充分发挥其药用价值, 更好地为临床服务, 并为胶类药材的开发及质量控制提

供参考。

1 胶类中药概述

1.1 胶类中药历史沿革

中医古籍及现代研究较多的胶类中药主要是阿胶、鹿角胶, 另有黄明胶、龟甲胶^[3]。不同时期的中医古籍中对胶类的记载不尽相同, 在不断发展演变过程中, 逐渐完善统一。例如阿胶, 汉《神农本草经》记载有“阿胶”, 并未指出由何种材料制成; 三国至南北朝《名医别录》中记载“阿胶生平东郡, 煮牛皮作之, 出东阿”; 唐宋时期牛皮、驴皮通用, 驴皮胶开始占据主导地位; 明代李时珍《本草纲目》牛皮胶、驴皮胶均作阿胶用; 清代至今明确阿胶的原料为驴皮, 以牛皮制成的胶称为黄明胶。

驴皮取代牛皮制阿胶主要有两方面原因: 首先, 汉代张骞出使西域时把驴引进了中原地区。驴适应性好, 繁殖力强, 行动灵活, 成为中原地区与牛、

基金项目: “重大新药创制”国家科技重大专项(2017ZX09301071); 河南省产业集聚区科研服务平台专项[国科外函(2016)65 号]

作者简介: 魏珍珍, 女, 硕士生 Tel: 18300678028 E-mail: weizhenzhen08@126.com *通信作者: 苗明三, 男, 教授, 博士 Tel: (0371)65962546 E-mail: miaomingsan@163.com

马、猪、羊同等重要的家畜之一。其次，唐末五代，战乱不已，官府实行“牛皮之禁”。牛皮军需用途广泛，特别是制作将士的甲冑、盾牌、车马挽具及制胶用于弓弩，用量甚大。牛革筋角禁止出境，“皆输于官”，初由官收买，后作税交纳。驴皮的出现与牛皮的紧缺，使得人们大量使用驴皮胶。宋代的牛皮胶或系民间取官府舍弃的劣等牛皮制成，以致医家认为“不堪药用”。同时也出现了以猪、马、骡等动物皮制作的伪品阿胶，猪皮胶虽然不如阿胶，但部分功效可与阿胶媲美，因此称为“新阿胶”。

原料的改变使阿胶药性功效也发生改变，《神农本草经》记载阿胶：味甘、平，主心腹内崩，劳极洒洒如症状，腰腹痛，四肢酸疼，女子下血，安胎。久服轻身益气。《名医别录》：微温、无毒。主丈夫少腹痛，虚劳羸瘦，阴气不足，脚酸不能久立，养肝气。《本草拾遗》：凡胶俱能疗风，止泄，补虚。驴皮胶主风最^[4]。《证类本草》：味甘，平、微温，无毒^[5]。《本草纲目》中阿胶被称为傅致胶，甘、平、无毒。最好的用于熬制阿胶的是黑驴皮，其次是普通驴皮，再次是牛皮，最不应该是马皮。马皮的功效与驴皮刚好相反，驴皮补血敛血，马皮却是下血。南宋时期医学家陈自明云：补虚用牛皮胶，去风用驴皮胶^[6]。说明这

些皮胶虽然古代均作阿胶用，但严格意义上来说，黄明胶、新阿胶并不等同于阿胶，黄明胶长于止血消肿，新阿胶对造血损失等疗效较阿胶显著，现中国药典已明确阿胶原料是驴皮，牛皮制成的称黄明胶。临床使用时应对症用药。

1.2 胶类中药分类与功效分析

胶类中药按其动物种类及药用部分的不同大致可分为皮胶类，如阿胶(驴皮胶)、黄明胶(牛皮胶)等；角胶类如鹿角胶；骨胶类如虎骨胶、鹿骨胶、狗骨胶等；甲胶类如龟甲胶、鳖甲胶等；鳞胶类由淡水鱼或海鱼的鱼鳞制成的鱼鳞胶。具体分类及胶类的来源、性味归经、功效及适应证见表1。

1.3 胶类中药特点分析

“胶”在发明之初主要是用于制造弓弩和黏接器物等，而非药用。因制胶的原材料是兽皮，所以不仅可以制作弓弩亦可食用。经过人们日积月累、口尝身受，发现胶可以治疗一些疾病，于是胶逐渐演变成为一种药物。在最早的方书《五十二病方》中，就有胶作为药物治疗疾病的记载：“以水一斗煮葵种一斗，浚取其汁，以其汁煮胶一延(挺)半，为汁一参。”胶类药材味甘、性平，具有滋阴、补血、止血、润燥等功效，临床用于治疗血虚、阴虚和出血等证。

表1 胶类中药的分类及功效分析

Tab. 1 Classification and efficacy analysis of gelatinous Chinese medicines

分类	原料	本草出处	药性	归经	功效	适应证
阿胶	驴皮	《本经》	甘、平	肝、肺、肾	滋阴润肺、止血补血	血虚萎黄、眩晕、心悸、多种出血症
黄明胶	牛皮	《食疗本草》	甘、平	肺、大肠	滋阴润肺、安胎养血、止血补血	崩漏、咯血、咳嗽、胎动不安、跌打损伤、痲肿、烫伤等
猪皮胶	猪皮		甘、平	肝、肺、肾	补血止血、滋阴润肺	同阿胶，常作为阿胶的替代品
鹿皮胶	鹿皮		咸、温	肝、肾经	补气、滋阴补血、止血	妇女白带、崩漏不止、肾虚滑精、外用治恶疮
霞天胶	牛肉		甘、温	肝、脾、肾	益气养血、健脾安中	气血亏虚、纳差食少、肢软乏力、头晕心悸等
狗骨胶	生狗骨		甘、温	肝、脾、肾	补肾健骨、养血止血	老年虚寒性关节疼痛、腰膝酸软、畏寒肢冷、夜尿频多，或有尿血等
鹿骨胶	马鹿或梅花鹿的骨		甘、咸、温	肝、肾经	补虚损、强筋骨	久病体弱，精髓不足，贫血，风湿四肢疼痛及筋骨冷痹，肾虚腰痛，行步艰难等
虎骨胶	猫科动物虎的骨骼	《四川中药志》	辛、咸、热	肝、肾经	补益气血、强健筋骨	治中风瘫痪，筋骨受风拘挛，四肢麻木，不能屈伸及痿痹。
龟甲胶	乌龟的腹甲和背甲	《本草汇言》	甘、咸、寒	肝、肾、心	滋阴潜阳、益肾健骨	阴虚阳亢或热病伤阴所致的月经不调、经来量少、手足心热、小腹隐痛等
鳖甲胶	中华鳖的甲壳	《卫生宝鉴》	甘、咸	肾、肝经	散结破瘀、滋阴补肾	盗汗潮热、肾阴不足等较为适用，还可治疗肝硬化和闭经等症
鹿角胶	马鹿或梅花鹿的头角	《神农本草经》	甘、咸、温	肝、肾经	平肝补肾、补益精血、止血	精血亏虚，阳痿早泄，肾阳不足，女子宫寒不孕，虚寒血症以及阴疽内陷等
鹿茸胶	雄鹿头上尚未骨化的幼角		甘、咸、温	心、肝、肾	健骨壮阳、益髓补肾	男子精衰虚劳、乏力畏寒、腰膝酸痛、神疲筋弱、耳鸣眩晕及妇女崩漏和小儿发育不良等
鱼鳞胶	鱼鳞和鱼鳔	《本草纲目》	甘、咸、平	肝、肾经	益肾养肝、滋养筋脉、补益精血、止血养血	吐血、腰膝酸软、肾虚滑精、女子赤白带下、闭经和崩漏等

它既属于中药药材范畴，又是成药制剂范畴。东汉时期的张仲景是第1个把胶(阿胶)加入复方中治疗疾病的医家，医书《伤寒论》和《金匱要略》均将胶作为一味中药进行组方，如黄连阿胶汤、炙甘草汤、胶姜汤等，极少单独使用^[7-9]。《雷公炮炙论》中详细记载了作为药物单独存在的各种胶剂，有阿胶、鹿角胶等，同时介绍了它们的炮制方法，即猪脂炙法^[10]。《天平圣惠方》《圣济总录》《千金方》等古籍中均有胶类中药单独使用治疗疾病的记载。《备急千金要方》有载：“大猪蹄一具，净治如食法，以水二升，清浆水一升不渝，釜中煮成胶，以洗手面。”文中胶剂既是药材又是赋形剂，同时也是一种剂型。这一时期胶剂出现了外用的记载^[11-12]。

胶类中药主要来源于动物机体各部分，均含有多种氨基酸，部分胶含有人体必需氨基酸，如赖氨酸、苏氨酸、亮氨酸等，从营养学的角度看，胶类中药能补充人体氨基酸、蛋白质的不足，是理想的天然补品。但由于原料的不同，所含氨基酸的种类、含量及比例不尽相同，有的以温补肾阳为主，如角胶；有的以滋阴退热为主，如甲胶；有的以补血止血为主，如皮胶；有的以祛风湿、健筋骨为主，如骨胶。因此，在应用胶类作为补品或治疗疾病时，应因体质或病情，选择相适宜的品种，辨证用药才能达到防病、治病的目的。

在辨证用药的同时，还应注意胶类在临床应用中的禁忌。如阿胶滋腻碍胃，有碍脾胃消化，证属脾胃虚弱者应慎服，且在服用阿胶期间还需忌口萝卜、大蒜、浓茶等；鹿角胶为助阳之品，虽有温润的特点，但久用或应用不当常会导致阳升风动，易伤阴动血，故阴虚阳亢、血分有热及胃火炽盛、外感热病者均应忌用；龟甲胶和鳖甲胶药性阴寒至极，善消阳气，凡脾胃寒湿、阳虚假热者忌服，其中鳖甲胶还属孕妇忌服之品。

2 现代研究

2.1 药理作用

胶类中药多以动物的皮、角、骨、甲等为原料，经煎煮、浓缩制作而成，因此主要成分为胶原蛋白及其水解产物，还含有丰富的无机元素。氨基酸是组成蛋白质的基本单位，其药理作用与药材中所含氨基酸及微量元素紧密相关。研究表明胶类药材中含有多种氨基酸及钙、铁、铜、锌等^[13-16]，其中甘氨酸可以通过调节血清铁离子，

促进血红蛋白的合成，苏氨酸、组氨酸、赖氨酸均具有生血作用；部分氨基酸可促进钙的吸收，具有抗骨质疏松、促进骨折愈合的作用。

2.1.1 对血液系统的作用 阿胶可治疗多种血液疾病，有很好的补血作用，可明显升高失血性贫血小鼠的红细胞和血红蛋白、白细胞作用^[17-18]；阿胶活性成分对环磷酰胺所致贫血小鼠骨髓造血微环境具有保护作用，可减轻环磷酰胺对骨髓组织的损伤，保护造血组织^[19]。无论是贫血小鼠还是正常小鼠，鹿角胶均有补血作用，对化学物质导致的血虚小鼠具有活血的作用^[20]；鹿皮胶的补血作用不亚于阿胶，可升高血虚小鼠的白细胞和红细胞。

2.1.2 对免疫系统的作用 刘元涛等^[21]采用小鼠免疫功能测试实验对比阿胶仿生酶解前后提高免疫力的作用，结果表明，阿胶经过仿生酶解后，更易于被人体吸收，增强了提高免疫力的作用；安梦培等^[22]通过测定小鼠血清溶血素水平、迟发型超敏反应、淋巴细胞百分比以及腹腔巨噬细胞吞噬能力，表明阿胶能显著提高免疫低下模型小鼠的免疫功能。

2.1.3 对心血管系统的作用 杨敏春等^[23]采用高脂血症大鼠探讨阿胶、鳖甲胶对血脂水平及血液流变学的影响，结果显示，阿胶、鳖甲胶能在一定程度上减缓高脂血症症候，改善高脂血症大鼠厌食症状，改善血液流变学。

2.1.4 抗骨质疏松的作用 鹿角胶中含有多种氨基酸，可促进钙的吸收，具有标本兼治的作用，对去卵巢所致的大鼠骨质疏松症具有拮抗作用；对注射维生素钾致骨质疏松模型大鼠，可明显提高大鼠股骨钙磷含量^[24-25]；羊骨胶可促进家兔实验性挠骨骨折端的成骨细胞增殖并加速骨折的愈合。

2.1.5 抗炎镇痛 阿胶可减轻气道炎症小鼠肺脏炎症^[26-27]。张婧卓等^[28]在鹿角胶抗炎镇痛作用的研究中发现，鹿角胶对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀及角叉菜胶所致足跖肿胀具有显著的抑制作用，明显延长疼痛潜伏期、降低扭体次数、有效提高痛阈值，有明显的抗炎、镇痛药理活性。

2.1.6 其他 研究发现阿胶可抑制卵巢颗粒细胞凋亡，进而改善卵巢功能^[29]；阿胶有抗疲劳、耐缺氧及增强记忆力的作用^[30]；黄明胶对慢传输型便秘，治疗效果显著^[31]；龟甲胶、鹿角胶可促进软骨细胞增殖，修复受损软骨，延缓骨关节炎进

程^[32-33]；另有文献表明，鹿角胶可通过清除脑缺血损伤过程中产生的氧自由基，对受损脑组织产生保护作用^[34]，此外，对乳腺增生模型大鼠具有一定的治疗作用^[35]；狗骨胶可促进新骨再生，加速骨折愈合；鱼鳞胶具有延缓 D-半乳糖致衰老小鼠退行性变作用^[36]。

2.2 临床应用

胶类中药可单独组方用于疾病的治疗，也可与其他药物进行配伍。中医用药讲究配伍，为了更好地发挥药物的疗效，古方中大多将胶类中药与其他药物进行配伍使用。胶类中药多为补虚的要药，对各种虚劳有显著的疗效。

2.2.1 单味药应用

2.2.1.1 中医古籍 《神农本草经》载阿胶，又名傅致胶，久服可轻身益气；《太平圣惠方》载鹿角胶捣碎炒令黄燥可治疗遗尿、妇人小便出血；《圣济总录》载黄明胶，取手掌大一片，以水煮软，贴颈外瘰，可治疗伤寒后咽喉闭塞不通；《千金方》载黄明胶研末以酒和之，治虚劳尿精。

2.2.1.2 现代应用 现代研究发现，阿胶可以改善地中海贫血孕妇的症状，并且不影响体内铁元素的储备^[37]；阿胶治疗不孕症，能增加患者子宫内膜厚度并改善子宫内膜容受性，有利于胚胎着床^[38]；平常人适当食用阿胶，可以促进脸色红润、皮肤美白，提高皮肤活力，特别是对于女性，具有保养皮肤、减少色斑及减缓衰老的作用，有助于身体健康。

2.2.2 配伍应用

2.2.2.1 中医古籍 张仲景《伤寒论》中以阿胶配伍成“芎当归胶艾汤”“黄连阿胶汤”等方药，可治疗内科、妇科等疾病；《太平圣惠方》的“鹿角胶散”，以鹿角胶配伍覆盆子、车前子可治疗虚劳、梦中遗精；《圣剂总录》以鹿角胶配伍人参、茯苓可治疗妊娠胎动、漏血不止；与黄柏配伍，主治吐血；《本草新编》鹿角胶配伍鱼鳔胶，补精益血；《圣济总录》中“补肺散”记载黄明胶与桑叶配伍，治肺痿劳伤吐血。

2.2.2.2 现代应用 阿胶在临床上可用于多种病症的治疗，主治心烦不眠、咳嗽肺燥、心悸眩晕、妊娠胎漏、肌痿无力、尿血吐血及血虚萎黄等。但阿胶单独用药的效果欠佳，临床应用大多与其他中药配伍以发挥最大效用。临床对晚期肿瘤患者的治疗中，在化疗基础上给予患者中药阿胶治

疗，能大大改善患者因化疗而诱发的外周血血小板减少症，并刺激血小板的再生功能，提升患者骨髓外的造血功能^[39]；复方阿胶浆由阿胶与红参、熟地黄、党参、山楂配伍组成，对多种贫血患者具有良好的疗效^[40-41]；黄连阿胶汤加减不仅用于失眠症的治疗，还可用于治疗焦虑、五官科、消化系统、妇科等病症^[42-43]；阿胶黄芪口服液治疗产后恶露不止疗效肯定^[44]；研究表明^[45-46]，鹿角胶与熟地、山药、茯苓、泽泻等配伍，具有降血压、降血脂的作用。益血生胶囊(阿胶、鹿角胶、龟甲胶、白芍、当归等)，能对抗恶性血液化疗后的骨髓抑制反应，提高机体免疫力^[47-48]，治疗血虚、贫血效果较好；龟鹿补肾丸(龟甲胶、鹿角胶、菟丝子、淫羊藿等)治疗阳痿，疗效显著。

3 胶类新药开发前景

胶类中药在我国有数千年的历史，在历代医家临床用药经验之上，后人经过拓展研究，发现有些动物胶具有很大潜在的临床应用价值。

3.1 鱼鳞胶

早在汉代，就有医家取鲫鱼、鲤鱼的鳞片以文火熬成鱼鳞冻，用于治妇科病。古医书《开宝本草》《医林纂要》《本草纲目》等也对鱼鳞的医用价值进行了论述，指出：鳞，其性味甘、咸、平，养血、散血、止血，治吐血、再生障碍贫血、崩漏带下、瘀滞腹痛、痔痛；治疗疮、无名肿毒、乳腺炎、烫火伤、补肾固精；治血友病、白血病、产后血晕等。

鱼鳞胶是由鱼鳞中的胶原转变而成的一种明胶，含有除色氨酸以外的全部必需氨基酸，营养价值很高。在人们的日常生活和工业生产中被用作稳定剂、乳化剂、增稠剂、黏合剂、澄清剂等应用广泛，而作为中药在临床上的应用较为缺乏。目前已有的实验研究发现，罗非鱼的鱼鳞胶能提高皮肤羟脯氨酸含量和抗氧化酶活性(超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶)，降低丙二醛含量，改变皮肤组织结构，改善胶原纤维、弹性纤维排列形态，有效延缓模型小鼠的退行性变化^[36]；墨西哥黄唇鱼鱼鳔胶有良好的抗疲劳作用^[49]；贡雯玉等^[50]采用 HPLC 同时检测出鲫鱼鱼皮、鱼肉、鱼鳞、鱼鳔组织中胶原蛋白含量分别为 106.62, 24.75, 166.94, 115.05 mg·g⁻¹，可见鱼鳞中胶原蛋白的含量最高。现代医学研究发现，鱼鳞胶可以作为药剂直接利用替代来源稀少的龟甲胶，具有滋

阴养血的功效,有效率达到96%。另有研究表明^[51],鱼鳞具有抗氧化、降血脂的作用,可降低进食高胆固醇饲料大鼠血清总胆固醇和甘油三酯含量;鱼鳞胶原蛋白可促进成纤维细胞增殖及活化^[52],清除氧自由基,提高超氧化物歧化酶、过氧化氢酶含量^[53],并可促进免疫功能低下小鼠伤口愈合^[54],具有较好的生物学活性。以鱼鳞为主要原料的鱼鳞胶是否具有此功效,有待进一步探究。可见,鱼鳞胶是一种开发前景广阔动物胶,无论是单独使用还是与其他药物配伍应用均具有很大的潜在临床应用价值,为胶类新药的开发提供了方向。

3.2 鹿骨胶

鹿骨胶为用雄鹿已骨化了的角熬制出的胶体。中医认为,本品性味甘、咸、温,入肝、肾经,有补虚损、强筋骨之功,临床用于补肾壮阳。目前市场上有鹿骨胶中成药,主要用于久病体弱、精髓不足、贫血、风湿四肢疼痛及筋骨冷痹、肾虚腰痛、行步艰难等。鹿骨胶含有丰富的游离氨基酸,包括8种人体必需氨基酸,并含有大量的钙、磷、镁、铁等无机离子及多种微量元素。现代研究发现,鹿骨胶能明显提高小鼠耐缺氧、耐寒和耐高温能力,具有抗疲劳作用,可增强机体对各种有害刺激的非特异性抵抗力,增强小鼠免疫功能,并可降低亚急性衰老模型小鼠血清过氧化脂质含量,提高SOD活性,表明鹿骨胶具有强壮、抗应激、增强免疫功能及抗衰老等作用^[55-56]。此外,鹿骨胶原蛋白对去卵巢所致的骨质疏松大鼠有一定的治疗作用^[57]。近年来,临床对鹿骨胶的应用研究较少,已有的研究主要是用于对寒湿痹证^[58]、骨质增生^[59]等的治疗;对其他疾病的研究基本没有,因此,鹿骨胶也是一种具有较好开发前景的胶类中药。

3.3 狗骨胶

狗骨胶古本草未载,近年对其有所报道,在化学、药理方面均有研究。狗骨具有健脾和络、活血生肌的功效,有学者认为狗骨具有较好的接骨作用,而以狗骨为主药制成的制剂有狗骨胶、狗骨胶药酒、复方狗骨胶、复方狗骨胶药酒等。现代研究发现,狗骨中氨基酸种类达17种之多,其中6种为人体必需氨基酸,还含有丰富的微量元素。狗骨胶可以促进新生骨的再生,加速骨折愈合^[60];复方狗骨胶药酒对炎症有明显的对抗作用,可减少醋酸引起的小鼠扭体次数,具有很强

的改善微循环障碍、加快血流灌注的作用^[61-62]。我国狗骨的药用资源丰富,其药用价值与虎骨、豹骨相似^[63],因此研究用狗骨胶代替其他珍稀动物的骨胶有很大的意义及发展前景。

4 质量控制指标及方法

胶类中药应用广泛,市场上动物胶类制品众多,如阿胶、鹿角胶、龟甲胶、复方阿胶浆、阿胶补血膏等,近年来人们生活水平不断提高,日常保健意识逐渐增强,胶类中药需求量在逐年增加。随着市场的扩大、价格上涨、利润空间增长,胶类药材以假乱真、以次充好的现象时有发生,严重影响了患者和消费者的饮食、用药安全^[64]。因此,完善胶类中药质量控制体系势在必行。

4.1 检测指标及存在问题

胶类中药的主要成分为蛋白质,在制胶过程中水解为多肽、氨基酸等,其质量控制方法有理化检测、薄层色谱法^[65]、电泳法^[66]、光谱法、HPLC、DNA鉴定技术、以特征肽为靶标的液相色谱-质谱联用方法等^[67-68]。由于胶类药材的成分组成(氨基酸、蛋白质、肽等)相对相似,其真伪和质量优劣评价的指标难以客观选择,各种鉴别评价的方法各有特点,但也有其局限性^[69]。

4.1.1 氨基酸 中国药典2015年版中阿胶、龟甲胶、鹿角胶的含量测定采用异硫氰酸苯酯(PITC)对酸水解后的氨基酸进行柱前衍生化处理,HPLC测定4种氨基酸(甘氨酸、丙氨酸、脯氨酸和L-羟脯氨酸)含量^[70],用来监测样品中氨基酸的含量是否合格。但是不同的胶类中药与其伪劣产品之间氨基酸的组成相似,以氨基酸为检测指标用于质量控制缺乏专属性^[71-73]。

4.1.2 特征肽 以氨基酸序列的差异鉴别胶类中药具有一定的可行性^[74],药典中以特征肽为检测指标对阿胶、鹿角胶、龟甲胶进行定性鉴别,但无法检测出杂皮胶的掺杂现象,而且特征离子的专属性需要更多代表性样品进行验证^[75]。

4.1.3 大分子蛋白质 以大分子蛋白质为检测指标,通常以相对分子量、等电点等为评价指标,胶类中药在制胶过程中,蛋白质的三螺旋结构均被破坏,单链并有一定程度的随机降解^[76],相对分子量变小,常规SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳往往难以得到明显、完整的鉴别条带。

4.1.4 DNA分子标记 DNA技术主要用于胶类中药的用料来源鉴定^[77]。胶类药材在加工制胶的

过程中, 会连续加热, 高温使 DNA 破坏, 而且 DNA 提取过程中易受到其他提取物的影响, PCR 扩增后常常出现假阳性与假阴性结果, 使该方法难以得到推广^[78]。

4.1.5 其他 常用的还有近红外光谱法^[79], 以胶类中药的有机化学成分为检测指标, HPLC 指纹图谱以脂溶性成分为检测指标^[80], 还有以气味分子的区别为检测指标。以上方法常常能鉴别出正品与伪品, 对于含有一定比例伪品的胶类制品不适用, 仍然需要开发具有专属性的质量检测方法。

4.2 思考

4.2.1 深入开展胶类药材蛋白质、特征肽的基础研究 胶类中药及杂皮胶的来源相似、化学性质相似, 但物种来源不同, 其基因及蛋白质的表达存在一定的差异。已有的蛋白质数据库并未完全收录物种的蛋白质序列, 因此, 可利用蛋白质组学、RNA-Seq 转录组测序, 获取胶类药材所属物种的完整的蛋白数据库, 全面鉴定胶类中药的蛋白质。蛋白质酶切技术和液质联用多肽识别技术对胶类药材进行质量控制具有较强的专属性, 但目前缺少利用此方法进行相关试验的大量、完善的验证数据。若能系统、全面地对胶类药材进行研究, 建立各胶类药材的特征肽段数字化信息库, 并利用此库对常用正品胶类、伪品胶类进行鉴别研究, 可实现对胶源种类及质量优劣的同步控制, 具有重要意义。

4.2.2 完善胶类药材制备过程中的质量控制 胶类药材的制造厂商众多, 不同厂家的制备工艺及检验标准不同, 会直接影响其质量优劣。最直接的工艺影响因素有提取温度、提取时间、提取次数及水源、动物胶源的选择等, 都将影响到胶类药材的胶原分子的结构、物理性质及其胶凝情况, 并最终对其质量产生影响。故需要对胶类中药的相关制备工艺标准进行完善统一, 尽可能使胶剂的质量达到相对恒定。

4.2.3 提升深加工产品中胶类药材的检测方法 目前胶类中药在中药成方制剂及食品、保健品中应用广泛, 由于产品组成复杂, 配料众多, 胶类药材的含量相对较低, 相应的质量控制及检测难度加大。目前已有的成方制剂及食品中胶类药材的质量标准及检测方法相对落后, 检测质量标准提升, 可以将药材的质量标准用到成方制剂和食品中。但由于组成复杂, 样品前处理困难, 对其

检测具有较大难度, 如何从复杂的中药基质中提取出胶类中药, 消除基质的影响, 是目前需要解决的问题。

5 结语

胶类中药是传统中医药宝库的重要组成部分, 在我国应用历史悠久, 具有丰富的临床经验。因其独特的、多样的药理作用及能够迅速被吸收利用的优点, 应用领域不断拓展, 在诸多疾病的治疗和保健中发挥重要作用。胶类中药疗效显著, 可作为药材与其他类药配伍应用, 也可作为补益之品延年益寿, 市售的胶类成方制剂品种繁多, 如复方阿胶浆、益血生胶囊、龟鹿补肾丸等, 服用方便, 是现代科研人员的研究热点。

目前胶类中药的药效研究主要集中在阿胶、鹿角胶, 对其他胶类如龟甲胶、黄明胶相关研究较少, 一些胶类尚无相关药理药效研究, 而且胶类中药发挥药效作用的有效成分及作用机制尚不明确; 胶类中药及其深加工产品种类繁多, 深加工产品中胶类物质的含量较少, 对其检测带来一定的困难, 其质量控制及检测方法的专属性、灵敏度有待提高; 价格昂贵, 市场需求量大, 导致假冒伪劣产品较多, 为了保证用药的安全有效, 需要寻找科学、方便、可靠的鉴别方法。

因此加强胶类中药化学物质基础与药理药效及毒理的相关系统的研究, 利用现代分析检测技术和数据处理技术开发更精准的胶类中药质量控制体系, 才能更好地开发胶类中药相关产品, 合理有效地利用中药资源, 充分发挥其价值。

REFERENCES

- [1] 马王堆汉墓帛书整理小组. 五十二病方[M]. 北京: 文物出版社, 1979.
- [2] 朱玲. 《五十二病方》剂型考释[J]. 中药材, 2007, 30(12): 1613-1615.
- [3] CHEN R, YUAN Q, WANG L. Research progress on quality evaluation of gelatin drugs [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(11): 1749-1753.
- [4] (唐)陈藏器, 尚志钧辑校. 本草拾遗[M]. 芜湖: 皖南医学院科研处, 1983.
- [5] (明)李时珍. 本草纲目: 校点本[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1975.
- [6] (清)黄宫绣著 王淑民校注. 本草求真[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997.
- [7] (汉)张仲景. 伤寒论[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013.
- [8] (汉)张仲景. 金匱要略[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013.
- [9] 颜隆. 宋代方剂剂型的历史研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2014: 27.

- [10] 南北朝, 雷敦. 雷公炮炙论[M]. 上海: 上海中医学院出版社, 1986.
- [11] (唐)孙思邈著 焦振廉, 校注. 备急千金要方[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [12] 许霞. 《备急千金要方》方剂剂型统计与分析[J]. 安徽中医学院学报, 2010, 29(1): 5-8.
- [13] GUO S W, ZHOU X S, JI C L, et al. The analysis of 17 amino acids in Colla Corii Asini, *Colla carapacis* et plastris testudinis, and Colla Cornus Cervi by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. Sci Technol Gelatin(明胶科学与技术), 2016, 36(2): 86-91.
- [14] ZHOU F Y, LI T, LIU L, et al. HPLC fingerprints of amino acids constituents in Cervil Cornus Colla [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2014, 20(9): 47-51.
- [15] CHEN H H, FENG M J, ZHU H F, et al. Progress in pharmacological research of Asini Corii Colla [J]. Chin J Drug Eval(中国药物评价), 2014, 31(1): 23-26.
- [16] WANG C Y, LI S D, ZHANG L, et al. New exploration for TLC identification method of L-hydroxyproline, glycine in glue of traditional medicine [J]. Inf Tradit Chin Med(中医药信息), 2016, 33(1): 29-32.
- [17] YING J, XIAO B Q, YANG W, et al. Leukocytopoiesis-promoting action comparison of effective components from Caulis Spatholobi and Colla Corii Asini in leukopenia rats [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2011, 22(2): 175-177.
- [18] WU H Z, REN C Y, YANG F, et al. Extraction and identification of collagen-derived peptides with hematopoietic activity from Colla Corii Asini [J]. J Ethnopharmacol(民族药理学), 2016, 182(8): 129
- [19] 邓皖利, 吴宏忠, 徐文, 等. 阿胶补血活性组分对环磷酸腺苷所致贫血小鼠骨髓造血微环境的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2542-2544.
- [20] LI J, LI N, LYU G F, et al. Effects of antler glue on blood-deficient model mice induced by cyclophosphamidum [J]. Jilin J Tradit Chin Med(吉林中医药), 2014, 34(10): 973-975.
- [21] 刘元涛, 张惠惠, 王升光, 等. 阿胶仿生酶解前后提高免疫力作用对比研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(9): 2158-2160.
- [22] AN M P, ZHANG S Y, ZHANG Y, et al. Effect of Asini Corii Colla on immune function in hypimmune mice [J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2018, 41(4): 567-571.
- [23] YANG M C, LI Q L. Effect of donkey-hide gelatin and turtle shell glue on level of blood lipids and hemorheology in hyperlipidemia rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2016, 34(4): 849-854.
- [24] MENG H Y, QU X B, LI N, et al. Effects of pilose antler and antler glue on osteoporosis of ovariectomized rats [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2009, 32(2): 179-182.
- [25] HUANG S J, LI M, WANG H M. Proliferation-promoting effect of warming kidney Yang medicine on bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop(中国中医骨伤科杂志), 2012, 20(10): 1-4, 8.
- [26] ZHANG Z, MA Y, HU J H, et al. Reverse effect of Ejiao(Colla Corii Asini) on imbalance of Th17/Treg subsets of mice with airway inflammation [J]. Shandong Med J(山东医药), 2018, 58(6): 11-14.
- [27] ZHANG Z, LI N, LIU Q, et al. Protective effect of Ejiao on COPD model mice and the effect on MMP-2, MMP-9 and TGF- β 1 levels [J]. Genom Appl Biol(基因组学与应用生物学), 2018, 37(4): 1813-1819.
- [28] ZHANG J Z, LIN Z, LYU G F, et al. Effects of Colla Corni Cervi on anti-inflammation and analgesia [J]. Jilin J Tradit Chin Med(吉林中医药), 2014, 34(10): 975-977.
- [29] RU W W, HE X X, QIAN L Y, et al. Effects of Colla Corii Asini on ovarian *Granulosa* cells apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in perimenopausal rats [J]. Chin J Drug Eval(中国药物评价), 2015, 32(3): 147-150.
- [30] DI Z Q, HU J F, ZHANG L, et al. Study on hematopoiesis, antifatigue and hemostatic effects of Asini Corii Colla [J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2018, 41(4): 562-566.
- [31] 赵婷婷, 王春艳, 李士栋, 等. 黄明胶治疗大鼠慢传输型便秘[J]. 中成药, 2017, 39(11): 2376-2381.
- [32] CHEN B Y, CHEN Z H, LIN J H, et al. The study of tortoise shell glue and deer horn glue regulation of MAPKK gene expression in the promotion of chondrocyte proliferation in guinea pig with osteoarthritis [J]. Chin J Osteoporos(中国骨质疏松杂志), 2016, 22(7): 805-808.
- [33] CHEN Z H, LIN J H, CHEN B Y, et al. Effect of tortoise shell glue, deerhorn glue containing serum on the expression of MKK in osteoarthritis chondrocytes of guinea pig [J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop(中国中医骨伤科杂志), 2015, 23(9): 5-7, 11.
- [34] 李辉, 陈俊宇, 杨擎, 等. 鹿角胶对脑缺血大鼠脑组织的保护作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 3895-3897.
- [35] 林贺, 律广富, 田文婷, 等. 鹿角胶抗乳腺增生的作用研究[J]. 吉林中医药, 2013, 33(2): 169-171.
- [36] LIANG Q F, WANG Q, WANG L, et al. The delaying effect of fish scale gelatin on D-galactose-induced aging in mice [J]. Acta Nutr Sin(营养学报), 2015, 37(5): 515-517.
- [37] LI Y, HE H, YANG L, et al. Therapeutic effect of Colla Corii Asini on improving anemia and hemoglobin compositions in pregnant women with thalassemia [J]. Int J Hematol(国际血液学杂志), 2016, 104(5): 559
- [38] 杨端玉, 杨桂艳, 张颖, 等. 阿胶治疗对不孕症患者子宫内膜容受性的改善[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(12): 114-115.
- [39] 杨继芳. 中药阿胶的临床应用及药理作用[J]. 中国医药指南, 2015, 13(26): 206-207.
- [40] XU R R, SHEN L P. Clinical curative effect of Fufang Ejiao Jiang in treating *Anemia* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2013, 19(3): 289-291.
- [41] 李艳芳, 李相宜, 马丹丽, 等. 复方阿胶浆治疗 133 例产后贫血的 SF-36 简易生活质量观察[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(1): 123-126.
- [42] LYU J. Clinical observation on huanglian ejiao decoction combined with acupuncture therapy in the treatment of perimenopausal insomnia of disharmony between heart and kidney [J]. Guangming J Chin Med(光明中医), 2018, 33(9): 1286-1287.
- [43] ZHOU H X, WANG Y H, LIU X Z, et al. Efficacy of Huanglian Ejiao Tang in treating post-stroke insomnia of yin-deficiency and fire-hyperactivity syndrome [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2018, 24(10): 187-192.
- [44] 文娟. 阿胶黄芪口服液对产后恶露不止的临床治疗观察[J]. 基层医学论坛, 2014, 18(S1): 80-81.
- [45] 高峰, 牛利文. 鹿角胶地黄丸对高血压患者血脂的影响[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(1): 34.
- [46] 高峰, 牛利文, 郝小玲. 鹿角胶地黄丸联合得高宁治疗高血

- 压病临床观察[J]. 中国民间疗法, 2016, 24(3): 65-66.
- [47] TIAN G Y, GU L, FENG A Y. Clinical observation of yixuesheng capsule on bone marrow suppression after chemotherapy in hematologic malignancies [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2016, 34(2): 505-507.
- [48] 迟晓娟, 武伯军, 胡广, 等. 益血生胶囊治疗血虚证患者的临床疗效[J]. 中国药物经济学, 2015, 10(8): 75-77.
- [49] ZHOU M X, LAI M J, XUE F, et al. The preliminary animal experiment on anti-fatigue effects of Totoaba macdonaldi bladder glue [J]. Chin J Mar Drugs(中国海洋药物), 2018, 37(4): 31-38.
- [50] GONG W Y, BIAN H, WU H H, et al. Determination of collagen in different tissues of crucian carp(*Carassius auratus*) by high performance liquid chromatography [J]. Food Sci(食品科学), 2015, 36(14): 65-69.
- [51] KE Q Q, LUO Y Y, HE L L, et al. Enzymatic preparation and antioxidant stability of the peptide extracted from scales of grass carp [J]. J Sichuan Agric Univ(四川农业大学学报), 2017, 35(3): 433-438, 451.
- [52] ZHU W, ZHANG X L, LIU Y, et al. Effect of fish scale collagen on fibroblast function [J]. Chin J Bioprocess Eng(生物加工过程), 2015, 13(2): 53-56.
- [53] ZHU W, ZHANG X, HUANGSHAN L Z. Isolation and antioxidant activity of fish scale collagen [J]. Food Sci Technol(食品科技), 2012, 37(10): 204-206, 210.
- [54] ZHU W, ZHANG X L, LIU Y, et al. Effect of fish scale collagen on wound healing in immunosuppressive mice [J]. J Harbin Med Univ(哈尔滨医科大学学报), 2014, 48(3): 177-181.
- [55] 雷晓利, 于晓风, 曲绍春, 等. 鹿骨胶的初步药理研究[J]. 人参研究, 2001, 13(2): 31-33.
- [56] 刘兵, 李震, 黄梅. 鹿骨胶对小鼠免疫功能的影响[J]. 白求恩医科大学学报, 1999, 25(4): 380.
- [57] ZHANG H, ZHAO Y, XU Y F, et al. Study on effects of collagen of deer bone on osteoporosis in ovariectomized rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2011, 27(5): 76-79.
- [58] 高云程, 孙雅丽, 高娃. 鹿骨胶治疗寒湿痹证的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 1988, 15(8): 20-21.
- [59] HAN X G, GU K J, ZHANG Y G, et al. Brief summary of treating 51 cases of hyperosteoarthritis with Lu-gu-jiaominally [J]. Nat Sci J Hainan Univ(海南大学学报 自然科学版), 1994, 12(4): 358-360.
- [60] 李丽, 张剑宇. 狗骨胶促进骨折愈合的实验研究[J]. 中国中医药科技, 1998, 5(6): 389.
- [61] 韩晓晨, 具善姬, 李贞顺. 狗骨胶中氨基酸等成分的鉴别方法研究[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(3): 131-132.
- [62] 汤启勋, 李雁玲. 狗骨及其复方制剂的研究进展[J]. 中药材, 2000, 23(8): 503-505.
- [63] SUN L H, LI C Y. Development on research on tiger bone and its substitute [J]. J Chang Coll Tradit Chin Med(长春中医药大学学报), 2002(4): 59-60.
- [64] 夏文. 阿胶行业潜规则: 驴皮不够 牛皮来凑[J]. 农村.农业.农民(B版), 2016(9): 27-28.
- [65] WANG C Y, LI S D, ZHANG L, et al. New exploration for TLC identification method of L-hydroxyproline, glycine in glue of traditional medicine [J]. Inf Tradit Chin Med(中医药信息), 2016, 33(1): 29-32.
- [66] CHANG Q, CHEN Z J, YIN D. Distinctiveness of four kind of animal glue and royal jelly by SDS-PAGE and IFE [J]. J Hubei Coll Tradit Chin Med(湖北中医学院学报), 2006, 8(4): 15-17.
- [67] CHEN J, CHENG X L, WEI F, et al. Qualitative RRLC-QQQ/MS analysis of donkey-hide gelatin in Fufang Ejiao Jiang [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2015, 35(2): 328-332.
- [68] CHENG X L, CHEN J, LI M H, et al. Identification study of glue medicines [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2015, 50(2): 104-108.
- [69] LI H H, REN G, CHEN L M, et al. Research progress on identification and quality evaluation of glues medicines [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2018, 43(1): 15-20.
- [70] 中国药典.一部[S]. 2015.
- [71] GE C Y, PANG H, LI N, et al. Content analysis and comparative study of amino acids in Ejiao from 18 manufacturers [J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(1): 122-126.
- [72] WANG X B, XU L L, ZHENG J, et al. Content determination of L-hyp and collagen in 3 kinds of gelatinous Chinese medicines by pre-column derivation-HPLC [J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(27): 3824-3827.
- [73] DONG H S, ZHANG J X, HU Q, et al. Research progress on quality control of gelatinous Chinese materia medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2018, 49(13): 3166-3173.
- [74] SHI F, HANG B J, CHI L L, et al. Discovery of marker peptide of donkey for identification of donkey-hide gelatin [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2017, 37(12): 2272-2278.
- [75] TANG M, YAN J Y, ZHAO X F, et al. Identification of bovine hide gelatine from the shell glue of the red-eared slider (*Trachemys scripta* Elegans) using UPLC-ESI-QTOF-MS [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol(世界科学技术-中医药现代化), 2016, 18(12): 2165-2169.
- [76] 李楠, 郑洁, 陈立群, 等. 3种胶类中药在加工过程中的动态变化[J]. 中成药, 2018, 40(8): 1865-1868.
- [77] LIU Y Y, ZHANG Q F, BIAN R R, et al. The detection of donkeys, horses, hinny and mule hides derived materials in ass-hide gelatin products by multiple fluorescent quantitative PCR [J]. J Pharm Res(药学研究), 2016, 35(10): 569-574, 578.
- [78] LIU Y Y, DONG S G, GENG J L, et al. DNA degradation of Colla Corii Asini during processing [J]. J Pharm Res(药学研究), 2016, 35(9): 501-507.
- [79] XU C H, ZHOU Q, SUN S Q, et al. The identification of Ejiao by two dimensional correlation infrared spectroscopy [J]. Chin J Anal Chem(分析化学), 2005, 33(2): 221-224.
- [80] YU H Y, ZHOU Y Y, CHENG X M. Development of high performance liquid chromatographic fingerprints of liposoluble constituents in donkeyhide glue and tortoise-shell glue [J]. Chin J Chromatogr(色谱), 2009, 27(4): 447-452.

收稿日期: 2018-09-01
(本文责编: 李艳芳)