

中药质量控制的发展趋势

□谢培山* (广州市药品检验所 广州 510160)

提 要: 以化学药品的质量控制模式为“模板”应用于中药的质量检测虽然已延续了半个多世纪,但由于建立在现代科学基础上的具有确定性 (Certainty) 特征的化学药品 (西药) 和基于悠久历史传统的具有不确定性特征 (Uncertainty) 的中药的完全不同,用于西药的这种建立在线性思维基础上的质量控制模式解决中药质量控制问题日益显露出它的不足,在现行的质量标准中甚至执行起来有许多矛盾之处。面对这一实际情况,总要寻找一条出路,才能跨上一个新的台阶。也就是说中药质量的评价需要用综合的、宏观的、非线性的分析观念来适应,现阶段指纹图谱就是适应这一特点的另一质量模式。自上世纪70年代以来,许多从事指纹图谱分析的学者都在有意无意地探索这条路子。本文就中药采取指纹图谱模式控制质量的意义、作用和发展趋势作一论述。

关键词: 中药质量控制模式发展趋势 中药 指纹图谱

中药的质量控制大致上有两种取向,一种是模仿化学合成药物的质量控制模式,即以已知的某一单一活性成分或有效成分为控制质量的指标,通过定性和定量的分析,判断药品是否“合格”。这种模式已沿用了半个多世纪,只是分析手段的更新和测定

指标的更迭。对于化学药品以及由药用植物中提取,进而合成或结构修饰的活性成分构成的药品,它们具有确定性 (Certainty) 的特征,利用这种线性的质量控制模式监测是有效的手段,检测其含量及检查其纯度与其效价和安全性均成正相关。但是,中药的疗

效既不是任何单一活性成分的作用,也不是多种成分活性的简单相加,尤其是复方制剂更是如此。由于中医理论强调辨证论治,随证加减,强调因人、因时、因地而异,常常是从整体上发挥作用,甚至因剂量不同而作用不同,所以具有明显的非线性 (Non-

收稿日期: 2003-03-25

★ 联系人: 谢培山, 主任药师, 主要从事中药质量分析及色谱指纹图谱研究, Tel: 02086504481; E-mail: psxie@gz. cngb. com。

56 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

linearity)和不确定性(Uncertainty)特点。这也是从还原论出发,以线性思维形成的西方医药学难以接受的。因此,用线性分析的思维和手段模仿西药质量控制的模式解决非线性的中药质量控制问题越来越显露其不足,在现行的质量标准中甚至执行起来有许多矛盾之处。因为用解决确定性事物的方法解决不了不确定性事物的问题;精确的分析解决不了带有模糊性质的问题。一般分析工作者由于长期形成的线性思维定势已经习惯于“精细”和“确定”,难以接受“模糊”和“不确定”的概念。特别长期从事化学药品的分析家,更加视“模糊”与“不确定”如水火。

美国控制论专家L.A.Zaden于1965年首先提出了“模糊集合”的概念,把模糊概念用数学方法描述,从而创立了一个崭新的数学分支—模糊数学。

模糊数学是研究和处理模糊体系规律性的理论和方法。把普通集合论只取0或1两个值的特征函数推广到 $[0,1]$ 区间上取值的隶属函数,把绝对的“属于”或“不属于”的“非此即彼”扩张为更加灵活的渐变关系,因而把“亦此亦彼”中间过渡的模糊概念用数学方法处理。在人的主观世界中,处理确定的信息和处理模糊的信息方式并存,人的左脑在进行逻辑思维时用的就是确定性信息的处理方式,人的右脑在进行形象思维时,用的则是模糊性信息的处理方式。如果囿于化学

药品分析的观点(不允许模糊和不确定),不越雷池一步,唯化学药品之“马首”是瞻,中药质量控制必将陷入僵化,毫无生气可言。

面对中药质量控制的实际情况,总要寻找一条出路,才能跨上一个新的台阶。也就是说中药质量的评价需要用综合的、宏观的、非线性的分析观念来适应,而在现阶段,指纹图谱就是适应这一特点的另一种质量控制模式。它不仅从色谱(或波谱)的指纹图谱的整体特征来综合地鉴别真伪,还可以以一定的量化参数大致评价中药产品质量的稳定性和一致性。在现阶段,据此判断原料、半成品、成品的质量相关性、一致性和稳定性,应用范围包括原料药材的筛选、生产工艺的优化、成品质量的稳定考察、市场商品的质量监控。实践证明,色谱指纹图谱分析所表达的质量信息远比测试单一成分要丰富得多^[1]。

美国FDA及WHO对植物药允许以指纹图谱判断上市产品批间样品质量的一致性,是出于在植物药有效成分不明,没有具体检测目标的情况下考虑监管的权宜之计,可认为是一种“让步”政策。所以在他们发布的相关的草药产品指南(草案)中均没有详细的具体要求。有人说指纹图谱应该按照“国际标准”研究,可惜至今还没有这样一个指纹图谱的国际标准出台。实际上,从深层意义看,指纹图谱并不仅仅是权宜之计,而恰好适合中医中药的特点。指纹图谱所反映的是中药的

整体质量信息,体现了中药作用的整体性和模糊性特点^[2]。在药效及临床验证确认的前提下,经过严格试验获得的重现性良好的指纹图谱使中药内在质量的可视化在很大程度上成为可能。因此,对药品管理者、药品生产者及分析工作者而言,都将面临许多新的挑战。

实际上,质量控制模式的转变是对中药质量评价思维方式的质的转变。现在有些分析工作者习惯于用线性的思维定势看待和处理中药的指纹图谱分析,则圆凿方枘,难以合榫。有人认为中药来自天然,要“靠天吃饭”,化学成分既复杂又不稳定,指纹图谱怎么做?这一方面可能是对“指纹图谱”的望文生义,另一方面也是由于无法接受和处理植物药所含活性成分的不确定性所致。

此外应该看到目前阶段的中药指纹图谱获得的整体性信息基本是带有模糊性的“表观质量特征”,日常质量监控它可以起到上述的作用,这是没有疑问的。至少对于具体中药品种,一旦涉及指纹图谱,生产厂家必然要从原料药材的质量抓起,对生产工艺的规范化必然要加倍重视,对产品在市场流动和贮存期间的稳定性不得不更加关心。

指纹图谱从整体上对中药产业质量控制起到推动作用,从这一点看,说它是牵一发而动全身并不为过。但从研究和探索的角度讲,指纹图谱的这些“表观特征”究竟在多大程度上反映了某

一中药的成分与疗效相关的内在规律,还有待考察,而且不同的品种各有特点和规律,加上现有的色谱分析技术对中药材这样复杂而带有模糊性的个体的解析仍有其局限。随着分析技术的不断发展和不同分析技术的互补和融合,必将经历由表及里的探索。此外,由于中药这种天然产物受人类尚难以驾驭的自然环境影响而固有的不确定性和不稳定性,再加上某些人为造成的不稳定因素也给指纹图谱的研究增加了难度。目前在起步阶段对指纹图谱在认识和实践中的某些不一致和不协调,正是实践过程中的必然。因此,操作者、实施者、运作者、管理者应以平常的心态,实事求是,给自己和他人留出探讨、交流的空间和时间,只有众多参与者的实践才能出真知。

目前,我国中药指纹图谱的实施已由学术研究进入到实际应用和作为法定质量标准(如国家药品监督管理局已要求中药注射剂实施指纹图谱)的阶段,鉴于中药化学成分和药效作用的复杂性,以及市场流通的中药材质量的参差不齐和上市商品中成药生产的基础研究和质量监控的薄弱等,作为强制执行的质控措施,我们是否应该注重考虑:1、适合国情、民情和商情;2、先简后繁、先易后难、先宽后严;3、在专属性、重现性能满足指纹图谱的基本要求下,选用易于推广的方法和手段。评价指纹图谱的所谓基本要求,我们不妨以数码照

相为比喻,用100万像素的数码相机拍出的照片清晰度可能欠佳,但面貌准确可辨,制作成本低而易于推广,基本要求已经达到,对于大多数用户来说,不必非追求600万像素不可;4、研究阶段应尽量“深入”,多搞“阳春白雪”;实践阶段应尽量“浅出”,侧重“下里巴人”,前者为后者的支持和后盾,使后者能够持续发展,逐步提高,形成有机的联系。在研究和实施中,对它的期望值不能太高,揠苗助长将欲速则不达。但是“简单”“浅出”不等于粗制滥造,其实真正的深入浅出是极不容易的,浮躁和取巧是大忌。其实这也是任何分析工作者的基本操守和质量控制的基本要求。不论采用何种分析技术,严密的实验设计、严格的操作和规范的器材和仪器都是不可忽视的。返观不少中成药的现行质量标准,除了它本身的局限以外,制订标准者其方法之粗糙、数据之随意,致使市场监管乏力,评价其质量犹如隔靴搔痒,就是粗制滥造的恶果。而少数生产企业的质量意识薄弱和商业的趋利追求,对实施指纹图谱视若桎梏,则是另一种制约指纹图谱研究和实施的负面因素。

具有丰富经验并拥有高端技术的专家与生产实际的紧密结合,面对现实,对所研究的客体在实际环境和条件下的需求的了解是促使指纹图谱持续发展、逐步提高的重要一环。我们不妨想像一下如果越来越多的市场商品应用

化学指纹图谱分析的情形,首先我们看到的将是相当多品种的指纹图谱在表观上显示出质量的不稳定和不一致,这种客观存在,只是过去用常规的检验指标未能发现,而通过指纹图谱揭露了矛盾,致使生产者、管理者、服用者才有解决矛盾的需求。这如同对重金属和农药残留检测的重视是随着重金属和农药对人体的危害被揭示出来后的要求一样。通过原料药材GAP管理和生产过程的整顿、规范和提高,经过相当时间的共同努力,一旦市场上大部分中药产品,都能以相对稳定的指纹图谱显示它表观质量的基本一致,将直接促进中国现代中药产业的改观,这将是多么了不起的成就!

此外,指纹图谱的推广应用在对待植物药方面为东西方沟通架起了桥梁。美国FDA为代表的西方过去将“草药”归入Dietary supplement管理,现在开始承认它是植物药品;过去对待植物药如同化学药品同样的要求(主要是在19世纪工业革命以后,西方摒弃“不明白”的草药,崇尚“明白”的化学药品的倾向的延续),现在开始“让步”,承认草药不是某一个单一化学成分的作用,退而允许用“指纹图谱”表达产品质量的一致和稳定。以使用历史最悠久,理论体系最完整的中药为代表的“东方草药”,在政府大力支持,多学科介入和覆盖范围广泛的研究、实施指纹图谱,恰好为东西方沟通找到了共同点。

我们对美国FDA不应盲目“顶礼膜拜”，而应该主动与他们沟通，介绍我们的观点和实践经验。须知美国FDA对草药，包括中药并没有一套完整的符合实际的管理办法和规则，他们也在“摸着石头过河”，问题在于我们能不能以实事求是地，拿出严谨的科学资料，规范的管理办法和中药产业的实际成就展示给世人。如果可以做到这一点，他们能不另眼相看吗？这正是西方一些有识之士对我们的期待。当然东西方的沟通，并非指纹图谱一条路，但它确实是一条可行的路。

从发展上看，指纹图谱研究不应只停留在显示中药产品表观上质量一致这一个层面，中药指纹图谱的研究如能结合药效和临床观察，还可以试图通过指纹图谱建立疗效与化学成分的关联。在这一方面，以色谱为例，不应陷入形而上学地将色谱的各个峰拆开来机械地一对一地“峰效结合”，而应从色谱的整体特征考虑“谱效关系”，利用先进的分析技术、计算机强大的功能和化学信息技术对图谱“解码”，而药效研究也应该针对中药的特点有所创新，互动地阐明“谱”与“效”的关系。由于中医药是建立在我国古代哲学和文化基础上的体系，中医理论是用中国古代哲学观点对医疗实践的总结和概括，试图解答人体疾病的来龙去脉和防治疾病的道理，在今天看来，与其说是给出答案，毋宁说是从宏观的角度对现代科学提出了问题。

这与现代科学对一些未知世界的带有推测性质的答案实际是向未来科学提出问题具有相同的道理。因而通过指纹图谱与药效的联系，阐明色谱中指纹峰的群体与整体疗效的关系不可能一蹴而就，套用现有的建立在化学合成药物研究基础上药理模型所得的“是”或“非”的结果，也许可以将指纹图谱的“化学表观特征”推进到“药效表观特征”，进而到“实际药效特征”；或者研究结果是对某个中药化学指纹图谱的否定，即某个指纹图谱的表观特征对鉴别可能有意义，但不代表其疗效；或者相反是对某个药理试验结果的置疑，如某中药的指纹图谱表达的一个物质群体临床证明实际有效，而选用的药理模型却表达不出，因为药理工作者可能对这一中药的疗效的原因尚不明白，或者明白了却找不到合适的药理模型，等等。不管怎样，这些努力都是将使中药质量这一“灰箱系统”的“灰度”降低，透明度

提高，从“不明白”到“比较明白”，到“完全明白”。所以任何严肃的正结果或负结果都是对中药现代化的贡献（很可惜，现在的倾向是负结果意味着失败，只能证实，不能证伪，只有正结果才是成功，导致某些成果的虚高，遗患无穷）。应该引起注意的另一个问题是化学指纹图谱分析与中医传统理论和临床实践的结合恐怕不是缺乏中医理论底蕴的化学分析工作者所能独立完成的，这将是与中医药界的学者长期合作，随着中医药现代化逐步深入的探索过程，甚至是一个历史过程。这需要多学科的交叉、介入和艰苦努力，才能有所发现、不断前进。

参考文献：

- 1 谢培山. 色谱指纹图谱分析是中草药质量控制的可行策略. 中药新药与临床药理. 2001, 12 (3) 141~151.
- 2 谢培山. 中药指纹图谱的概念-属性-技术-应用. 中国中药杂志. 2001, 26 (10): 653~655.

(责任编辑：刘维杰)

出口美国的中药材谨防被退回

据经济参考报报道，近期安徽某公司出口美国的一批共10个货柜的中药材，因被美国动植物检疫局发现带有白鲜皮、黄柏、枳壳、柚核等美国禁止入境的芸香科植物以及在一箱植物标本内放有未标注品名的桂枝、牛蒡子、鸡血藤等中药材样品而被退回。此前，我国东北某公司出口美国的中药材因被查获过携带较多的泥土而被退运。

我国近年来出口中药材的种类和数量呈现不断增长的态势。但据检验检疫部门介绍，美检疫人员对进境的中药材检疫是非常严格的，如果一旦发现不符合规定，都将作相应的处理。有关专家提醒，在出口中药材的时候必须做到：第一，向检验检疫部门报检，检验检疫人员和有关单位应严格按照美国USDA和FDA的有关规定，共同把好出口关，严禁对方国家规定的禁止进境品种出境；第二，在提供的濒危动植物证书上，除濒危动植物进出口管理办公室的审批数量、品种之外，还须中国海关的核销签字；第三，出境的中药材不得带有泥土以及其他杂质，防止有害生物随货传出国门。

(文 摘)

Wei Hong

(Shangqiu Bureau for Quality Test and Supervision of Products, Shangqiu 476000)

The flesh of *Zizyphus jujube* MILL is defatted by the way of ethanol reflux and extracted in 80~100°C water; the extracted liquid is concentrated by reducing its pressure, and the fractions ZJ-A, ZJ-B and ZJ-C are obtained by fractional precipitation of the liquid with ethanol and clearing away protein from it by CCl_3COOH . As the result, ZJ-1 and ZJ-2 are obtained via further purification of ZJ-B and their DEAE -Cellulose and Sephacryl S-300 column chromatography, and their homogeneity is verified by HPGPC and Sephacryl S-300. No absorption peaks of protein and nucleic acid are found from Zj-1 and Zj-2 by UV-scan and the molecular weights of Zj-1 and Zj-2 are 9848 and 8991 respectively by the determination of HPGPC.

Key Words: *Zizyphus jujube* MILL, polysaccharide, isolation, purification, determination of molecular weight

An Overview of trends of quality control of Chinese Medicines

Xie Peishan

(Guangzhou Institute for Drug Control)

For more than half a century, the quality control of Chinese medicines has basically been modeled after the mode of quality control of Western chemical drugs. The drawback, however, is gradually surfaced when the mode of quality control of Western medicines, that is based on linear thinking, is used to deal with the problems existing in the quality control of Chinese medicines, and even paradoxes emerge in the implementation of the present standards for the quality control of Chinese medicines due to the fact that chemical medicines (Western medicines) featured by their certainty and based on modern science are completely different from Chinese herbal medicines featured by their uncertainty and based on a long historical tradition. Facing such a practical situation, a way-out should be found out so as to step onto a new stage, i.e., for the assessment of the quality control of Chinese medicines, a comprehensive, macroscopical and non-linear concept is needed and at present, chromatographic fingerprint can serve as a new mode for this purpose. Since the 1970s a lot of scholars engaged in fingerprinting analysis have consciously or unconsciously made explorations in this field. This article expounds the significance, the functions and the trends of the development of fingerprinting mode used for the quality control of Chinese medicines.

Key Words: Trends of quality control mode of Chinese medicines, Chinese medicine, Chromatographic fingerprint

An Introduction to Study on Quality Specifications of Slices of Medicinal Herbs of Chinese Herbal Medicines

Cheng Guoliang, Zhang Yaohua and Xu Lai

(Shanghai Bureau for Drug Supervision and Administration, Shanghai 200021)

In China, the system of ratification by official document of the slices of medicinal herbs of Chinese herbal medicines will be put into practice soon. At present the quality of the slices of medicinal herbs have not overall met the requirements of specifications and this is one of the reasons why the quality of the slices is varied. This article systematically briefs the contents and steps of the study on the quality specifications, especially emphasize the study on quality standards, of the slices of medicinal herbs.

Key Words: Chinese herbal medicine, slice of medicinal herbs, standard of quality

A Preliminary Discussion on Operational Mode of Production Base of Medicinal Materials in China

Zhang Ming, Zhong Guoyue, Ma Kaisen and Ding Jichun

(Chongqing Academy of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400065)

This article analyzes the merits and demerits as well as the experience of several past operational modes of the production bases of medicinal materials and puts forward a few operational modes suitable to the construction of the bases in accordance with the demand of the modernization of traditional Chinese medicine for the production of medicinal materials. It holds that the construction of GAP bases should be emphasized while attention should be paid to the social practice in the initial stage of socialism in China and to the economic results of the bases, and summing-up and regulation should be made in practice constantly so as to create a