

中药质量监控之我见*

□李忠红*** 杜冠华** (中国医学科学院 药物研究所 北京 100050)
中国协和医科大学

摘要:本文在对现有的指标成分检测及指纹图谱质量控制模式进行分析的基础上,结合本实验室的研究工作,提出有效成分检控应是中药质量控制的发展方向,并阐述了实施有效成分检控这一质量控制模式的方法与可能性。

关键词:有效成分检控 指标成分检测 指纹图谱 中药质量控制

中药现代化这个概念自提出以来,得到了社会各界的广泛重视,在国家引导、研究机构与生产企业的大力支持下,中药现代化的发展已经取得了大量成果;现代科学技术(尤其是现代药理学与分子生物学技术)在中药的研制、开发与生产中的广泛运用,为中药进入国际市场提供了巨大的技术支持。然而中药要进入国际市场并能被其真正接受,除了必须阐明中药的药效物质基础和作用机理之外,更重要的是建立和完善质量控制标准。

从总体看,我国的中药质量标准体系还很不完善,质量检测方法及控制技术比较落后,因而在

2002~2010年中药现代化发展纲要中^[1],对于质量标准的建立,提出了加强符合中药特点的,科学、量化的中药质量控制技术研究,提高质量控制水平的要求。本文在分析了中药质量控制现状的基础上,结合本实验室在中药研究与质量控制中的认识,认为要提高中药的质量控制水平,必须实现中药制剂的有效成分检控,中药有效成分检控是现代中药制剂产品质量控制的发展方向。

一、中药质量控制的现状及问题

对于中药的质量控制可分为中药材与中成药两个方面。在中国药典2000年版(一部)中,对中药

收稿日期:2004-06-15

修回日期:2004-07-02

* 国家自然科学基金项目(NO:30171148):中药复方活性成分的高通量筛选研究,负责人:杜冠华;863计划创新药物和中药现代化重大专项(2002AA223782):创新药物筛选技术平台的研究和应用,负责人:杜冠华。

** 联系人:杜冠华,博士、研究员、博士生导师,研究方向:药物发现,神经药理学和心血管药理学,Tel:010-63165184, Fax:010-63017757, E-mail: dugh@imm.ac.cn。

*** 李忠红,江苏省药品检验所。

材的鉴别实施对照药材,以完整的薄层色谱作为中药鉴别的依据,而含量测定一般只测定一个指标成分。中成药的质量控制,目前多采用对制备中成药所用中药材的指标成分进行检测的方法来实现。这些方法均存在显著的不足,主要表现为,不能实现有效地控制中药的疗效。因此,近年来国家对中药的质量控制给予了极大的重视,对某些可行的方法进行了研究,提出了新的检测技术。但是,在全面分析了中药质量控制的目的和现代技术方法的特点之后,不难看出,这些方法仍然存在着明显的不足。

1. 中药材的质量控制

在对中药材质量控制实施对照药材的基础上,现在提倡采用指纹图谱法对中药材的质量进行控制。应用指纹图谱包括各类色谱、光谱以及 DNA 谱的鉴别方法建立中药材质量标准毋庸置疑,对规范化生产质量稳定可靠的中药材具有推进作用,但要推广并大规模应用中药材指纹图谱来进行质量控制有一定的难度。主要是因为药材资源分布广泛,不同地域的同一品种药材可能具有同样的疗效,但成分可能会有一定差异,有些品种甚至差异较大,用指纹图谱来判定其质量并不一定是合理的,存在着判断的尺度问题。

而另一方面,对于中药材的等级,除了从外观分级外,则大多采用主要指标成分的含量多少来评价,脱离了指纹图谱的概念,更谈不上对活性成分进行总体的、全面的评价。

2. 中成药的质量控制

对于中成药的质量控制存在着同样的问题。目前中成药中的注射剂均要求以色谱指纹图谱来控制其质量。虽然实施这种质量控制的指导思想是基于对注射剂中所含的所有物质总体具有一定药效的前提下,对其全部的组成成分进行全方位控制,但事实上,并没有建立指纹图谱中化学成分与药效的相关性,人们无法从指纹图谱中得到药效的信息,因而这样的质量控制带有一定的盲目性;另一方面,这种质量控制不可避免地带来一个问题,就是因为不同产地的同一品种注射剂的质量标准难

以统一,因而注射剂的质量标准要从地方标准升为国家标准,或被药典收录,困难可想而知,由此看来中药进入国际市场仍有很大困难。

中成药中除注射剂之外的其他制剂的质量控制,目前多采用对制备中成药所用中药材的指标成分,进行检测。这种质量控制方法的缺陷在于,未考虑复方制剂作用的多样性,被检测控制的成分往往与疗效并无直接关系,虽然该成分的含量达到了要求,仍然不能控制产品的疗效。

二、有效成分检控是中药质量控制的发展方向

众所周知,无论采取何种技术和方法,药物质量控制的最终目的就是要保证药品的临床疗效。从以上讨论可以看出,指标成分检测与指纹图谱这两种质量控制方法的局限性是都没有将成分检测与药物活性联系起来,也就是说,这两种检测方法均偏离了药物质量监控的目的——保障药物的疗效。要真正达到控制药物质量的目的,必须实行有效成分检控。

有效成分检控是通过检测药物(中药材和中成药)中所含与治疗目的相关的有效成分,根据有效成分的有无或含量的高低来控制药物质量的一种质量控制模式。它是在活性研究指导下的指标成分检测和指纹图谱质量控制模式的结合与发展,避免了一般指纹图谱的盲目性,又弥补了单一指标成分检测的片面性。

那么,什么是有效成分呢?就是与治疗目的有直接关系的一些成分。例如丹参是一种常用中草药,具有祛瘀止痛,活血通经,清心除烦的功能。丹参的脂溶性成分主要为丹参酮,包括丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 II_A 和丹参酮 II_B;水溶性成分主要有丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 A 和丹酚酸 B^[12]。丹参酮是抗菌消炎和治疗冠心病的有效成分,如用于治疗痤疮的丹参酮制剂,检测其中的丹参酮含量是非常合理的;而丹参酮中治疗冠心病的主要成分是丹参酮 II_A,由于中国药典 2000 年版(一部)中,丹参药材的指标成分为丹参酮 II_A,因而许多含有丹参的制剂均检测丹参酮 II_A 的含量,例如活血通脉片、冠心冲

剂、肾康颗粒、强骨胶囊、中风回春胶囊等^[3-7]，在活血通脉片和冠心冲剂中，丹参酮Ⅱ_A为其主要起治疗作用的成分，即为其有效成分，因而检测其中的丹参酮Ⅱ_A的含量也是合理的；而对于另一些制剂，如肾康颗粒、强骨胶囊、中风回春胶囊等，由于在这些中成药中丹参酮Ⅱ_A并不是主要起治疗作用的物质，所以不能算作为有效成分，在这些制剂中检测丹参酮Ⅱ_A的含量就不那么合理了。

在丹参制剂中，临床上应用最广的制剂为丹参注射液，其对冠心病、脑血栓、肝炎、肝硬化等有显著的疗效。丹参注射液中含有丹参素、原儿茶醛和多种丹酚酸（如丹酚酸B、丹酚酸C）等物质，其中原儿茶醛具有增加冠脉流量，扩张冠脉作用，是治疗冠心病的有效成分；除此之外，已知的能够增加冠脉流量的物质还有丹参素以及丹酚酸B，而且这两种物质的量并不低，丹参药材中丹酚酸B的含量接近于原儿茶醛含量的55倍^[8]。尤其丹酚酸B还具有纤溶^[9]和抗老年痴呆作用，对脂质过氧化引起的细胞膜损伤有明显的保护作用，对局灶性脑缺血再灌注所致线粒体损伤具有保护作用^[10]，因而在治疗脑血栓的疗效方面，丹酚酸B应是起主要作用的成分。由此可见，目前的质量标准仅检测原儿茶醛的含量^[11]，这是远远不够的，不能体现对丹参注射液的全面质量控制。2005年版中国药典中拟收录丹参注射液这一品种，在药典委员会的网页上公示的质量标准草稿中可以看到与现行标准相比，增加了丹参素的含量测定，我们认为这是一个进步，但还有不足之处。在丹参注射液的质量检测指标中，应该检测的有效成分还应包括丹酚酸B，这样的质量控制才是合理的和全面的。

同样，在指纹图谱质量控制模式中也应该引入有效成分的概念。目前实施的指纹图谱控制的是在特定方法中可以检测到的成分，而并不一定是有效成分。虽然说中药的作用是多靶点，多成分协同作用的结果，但并不是说每个成分都具有作用，有些成分甚至具有相反的作用。已有学者提出，指纹图谱的高级发展阶段应是，指纹特性与药效相关性的研究以及指纹图谱的生物等效性研究^[12]。研究方法

为采用现代分离手段，将其分为各个化学部分，分段研究其药效，最终确定中药中的各有效部分和其所含的有效成分间量的比例。我们认为这种方法有一定的可取性，但还不够深入。实际上，这是对有效成分检控的初步认识，说明人们已经认识到有效成分检控的重要性，只是还没有形成完整的认识。

虽然我们没有必要把中药材以及复方中药中的每个内含成分都搞清楚，但必须搞清楚每一个内含的有效成分，搞清楚它是如何起作用的，把质量控制建立在研究清楚每个内含有效成分的基础上才是真正有意义的和必要的。

当然这并不意味着必须搞清楚每个有效成分的结构，因为许多有效成分是微量的，要鉴定其结构有一定的困难。就算是德国生产的银杏叶提取物，其中也有一部分是未知成分，但这些成分均是有效成分，去除这些成分将直接影响到疗效。指纹图谱质控方式是我们借鉴国外的先进经验，不仅要将其全面控制质量的形式学习过来，更要学习其精髓：以有效成分研究为指导。

三、中药有效成分检控的基础——有效成分的研究

要实现有效成分检控，必须进行有效成分的研究。中药有效成分研究的难点在于：建立适当的有效评价模型以及中药制剂作用的多样性。因为多途径、多靶点整合调节是中药药效作用的特点，而且同一味中药在治疗不同的疾病和在不同的处方中所发挥的作用是不同的，在用于不同的疾病治疗时，其有效成分和辅助成分也具有多样性和可变性。然而，对中药有效成分的研究并不是不可能实现的。

现代药理学与分子生物学的发展为研究中药中的有效成分提供了强有力的技术支持，也是实行有效成分检测质量控制的技术基础。目前对遗传病、传染病（病毒、细菌、真菌、寄生虫）、心血管疾病、糖尿病、骨质疏松症、肿瘤、神经性疾病等的研究已有分子水平、细胞水平、组织和器官水平、整体水平的多种研究方法和手段。这些方法和手段均可直接应用于中药有效成分的研究，而不必拘泥于中药药理

学的范畴。

在我们对于复方中药小续命汤有效成分的研究中, 对于其活性评价模型的选择思路为: 根据小续命汤所治疗的疾病——卒中, 选择动物模型——大鼠与小鼠的脑缺血模型; 再根据脑缺血的发病机制(涉及了脑组织的能量代谢紊乱、兴奋性氨基酸毒性、自由基损伤、神经细胞凋亡、炎症反应及细胞内钙超载等多个环节), 建立一系列的相关体外筛选模型: 这些模型包括了多个抗氧化模型, 对神经细胞保护、细胞内游离钙、神经细胞增殖的作用以及对神经系统酶的影响的模型。

这些体外活性评价的模型均为分子、细胞水平的药物筛选模型。采用这种高特异性研究方法来研究中药成分的活性, 克服了动物实验费用高, 周期长的缺点, 是实现对于中药有效成分进行快速准确研究的坚实基础。

建立了合理的体外活性筛选模型后, 我们借助天然产物的快速分离技术, 将复方的成分分离为几百个部分或者甚至更多部分, 使其每一部分接近于单体化合物的水平; 最后通过筛选可以很方便地了解各部分的药效。在了解各部分药效的基础上, 结合现代色谱技术, 我们就能够找出复方中的有效成分了。

还需要说明一点, 对于同一种药的不同适应证, 其有效成分可能是不相同的。由于药物作用于不同的靶点, 发挥疗效的机制不同, 其有效成分应该存在着一定的差异。在研究小续命汤具有的抗老年痴呆作用的有效成分时, 我们选择的动物模型为 D-半乳糖所致衰老大鼠与淀粉样蛋白前体 (APP) 695 转基因小鼠模型; 选择建立的体外筛选模型为 β -淀粉样蛋白 (A β) 损伤、过氧化氢损伤和 L-谷氨酸损伤等细胞模型; 还研究了对 APP 表达、 β -分泌酶活性的影响。对这两种适应证的有效成分的研究结果表明, 其有效成分确实存在着差异。

通过上述研究认识到复方中药中具有药效作用的主要成分后, 我们就可以将其运用到质量控制中去。

四、实施中药有效成分检控的可行性

对于中药材与中药材提取物, 可以根据其所要采用的处方适应证及其制备工艺来选择所需要控制的有效成分的含量。这一点是非常容易做到的。例如同样一味丹参, 在做成复方丹参片前, 就要检测其丹参酮的含量, 因为复方丹参片的制备工艺是将丹参用乙醇提取; 而如果做成丹参注射液, 则在投料前必须检测其原儿茶醛、丹参素和丹酚酸的含量, 这才与丹参注射液的制备工艺为水提醇沉的方法相符。

相比较之下, 对于复方中药的有效成分检控要复杂得多。结合现代先进的分析仪器, 例如, LC-MS、GC-MS、LC-NMR, 或者采用前述的高效分离方式, 我们有可能将复方中药中的有效成分鉴定出其结构(当然将其结构全部确定是不可能也不必的), 对于其中一些含量高, 又有化学对照品的成分, 可以采用测定其含量的方法控制质量; 对于其中含量较低, 又没有化学对照品的成分, 可以考虑采用有效成分指纹图谱的方式来控制。

要实施有效成分指纹图谱方式来控制中药质量, 实际操作中会有一定的难度, 主要还是在有效成分的指纹图谱的建立上。对于这一点, 我们可以分步去解决。第一步可以采用前述的活性研究方法确定有效成分; 第二步考察在稳定的工艺条件下得到的多批样品, 建立样品中有效成分个数的多少以及含量的高低与活性的相关性, 从而确定有效成分的含量限度范围。

除了上述的用光谱与色谱法进行有效成分检控的方法之外, 还有一种检控有效成分的方法: 体外活性检测。可以考虑采用在药物临床前研究有效成分时, 建立体外活性筛选模型来评价其质量。因为我们对有效成分进行检控的目的是控制疗效, 在无法对复方中药中未知复杂成分用成分检控的方法控制其质量时, 完全可以对未知复合成分采用体外活性检测方法, 这类似于抗生素及生物制品的效价测定。具体的做法是从体外活性筛选模型中选取 1~2 个典型的模型, 这 1~2 个体外模型具有代表

性以及疾病的关联性。例如在上面我们对于小续命汤的研究中,可以选取抗氧化模型和对神经细胞损伤保护的模型进行体外活性评价。这样结合已知有效成分的检测,就可以全面地控制复方中药的质量了。

由此可见,运用现有的一些技术就完全可以实现对中药材与中药复方制剂的有效成分检控,因而有效成分检控的可行性是毋庸置疑的。

五、结 语

中药现代化给中药的研究带来了机遇,也带来了挑战。中药要走向国门,打入世界市场,质量控制是关键。

与西药相比,中药的研究还有很大的差距,集中表现在药物疗效以及作用机制的研究方面。但这并不意味着中药的质量控制就一定比西药落后。中药的质量控制应该是基于对疗效的控制,搞清楚中药中所含的有效成分,进行有效成分检控,将会推动中药研究的深入。虽然实施有效成分检控会有不少需要解决的实际技术问题,比如确定有效成分所用的方法,所建立的与疾病相关联的动物模型和体外活性评价模型的合理性等。但我们相信,随着运用现代技术对中药进行研究的不断深入,这些问题都将会得到很好的解决。因而,有效成分检控不仅是可行的,而且是中药质量控制的方向与必经之路。

参考文献

- 1 科学技术部、国家计委、国家经贸委、卫生部、国家药品监督管理局、知识产权局、国家中医药管理局、中国科学院:中药现代化发展纲要,世界科学技术—中药现代化,2002,4(6):9~12.
- 2 中国医学科学院药物研究所编:中草药现代研究第二卷(1996年),北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,472.
- 3 程爱国: HPLC 测定活血通脉片中丹参酮 IIA 的含量. 中成药, 2003,25(10),附2~附3.
- 4 刘孝兵,李文杰,王伟华等. HPLC 法测定冠心冲剂中丹参酮 IIA 的含量. 中国药事,2003,17(10),631~632.
- 5 何跃进: HPLC 法测定肾康颗粒中丹参酮 IIA 的含量. 中草药, 2003,34(6),528.
- 6 潘红玲,梁欣颖:高效液相色谱法测定强骨胶囊中丹参酮 IIA 的含

量. 中国药业,2003,12(10),44.

- 7 王晓宏:薄层扫描法测定中风回春胶囊中丹参酮 IIA 的含量. 江苏中医药,2003,24(5),45.
- 8 李静,何丽一,宋万志:丹参中水溶性酚酸类成分的薄层扫描法测定. 药学学报,1993,28(7):543~546.
- 9 孙文基,绳金房主编:天然活性成分简明手册(1998年),中国医药科技出版社,167.
- 10 张均田,杜冠华,唐民科等. 丹酚酸 B 的抗老年痴呆作用,中国医学科学院中国协和医科大学科学年论文集,2002,238~244.
- 11 药典委员会编:卫生部药品标准中药成方制剂(1998年),二十册,34~35.
- 12 曹进,饶毅,沈群等. 中药注射剂指纹图谱分析. 世界科学技术—中药现代化,2001,3(4),20~24.

(责任编辑:丁镓新)

中医药正面临走向世界良机

在日前结束在第七届中国新医药博士论坛上,医学科学家认为,目前世界药品市场天然植物药发展快,越来越受到世界各国政府和医药界的关注。我国中医药正面临走向世界的良好机遇。

据统计,世界上有120多个国家和地区已建立了各种类型的植物医药机构。国际上一些大型医药企业开始重视传统的植物药新产品的研发工作,以达到拓展市场的目的。在世界药品市场上,天然植物药的市场交易额已达到近300亿美元,而且正以每年20%的速度增长。由于天然植物药前景看好,越来越受到世界各国政府和医药界的关注。

目前,美国已放宽中草药进口,美国国会通过的《植物药在美批准》开始允许传统植物药中的天然复方混合制剂作为药物进入美国市场,在加利福尼亚州,政府还批准成立了美国中医药研究院。最新资料显示,欧洲、俄罗斯也兴起了中医药热,欧洲共同体的天然植物药发展速度已超过化学药品,欧洲共同体已成为目前全球潜力最大、最有发展前途的天然植物药市场。

(文 摘)

tion, emphatically probes into the feasibility and superiority of this technology in its application to the separation of the elements of saponin, and analyzes the prospects of the application of this technology as well.

Key Words: foam separation, saponin, separation, application

Studies on Preparation and Quality Standard of Tannin Reference Substance

Song Guangzhi, Liu Jing and Xie Dao gang

(*Institute of Tradition¹ Chinese Medicine, Sichuan Academy of Tradition Chinese medicine¹, Chengdu 610031, China*)

Objective: To prepare purified products (reference substances) of tannin from *Galla Chinensis* and formulate their quality standards. **Method:** To prepare tannin from *Galla Chinensis* with macropore high molecular absorption resin and analyze the quality of the purified tannin by HPLC method and LC/MC spectra. **Result:** The purified tannin product obtained from *Galla Chinensis* contains NLT 98% of tannic acid and less than 0.2% of gallic acid, and has stable HPLC characteristic spectrum. The yield of purification processing is 64% and relevant quality standards are formulated. **Conclusion:** Tannin prepared with macropore high molecular absorption resin can be used as reference substance in the substitution method of tannin assay (Appendix XB, Volume I, CP2000).

Key Words: macropore high molecular absorption resin, tannin, galla, reference substance, quality standard, preparation

A Personal View of Quality Control of Traditional Chinese Medicine

Li Zhonghong and Du Guanhua

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences
and Peking Union University of Medical Sciences, Beijing 100050*)

On the basis of the examination and testing of the label components of some Chinese medicines and the analysis of their mode of quality control by fingerprint and in combination of the authors' study in this area this article proposes that the examination and control of the effective components of traditional Chinese medicine (TCM) should be the direction of TCM quality control. It also expounds the way and feasibility of putting in practice the mode of the testing and control of TCM effective components.

Key Words: testing and control of effective components, testing of label components, fingerprint, quality control of Chinese medicine

Study on Quality Standards of Composition of Major Constituents of *Rhizoma Coptidis*

Zhong Guoyue, Huang Xiaoping, Chen Shijiang, Li Longyun and Ma Kaisen

(*Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing 400065, China*)

(*World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*) 87