

黄连(味连)[“]有限成分组合 质量标准[”]的研究^{*}

□钟国跃^{**} 黄小平 陈仕江 李隆云 马开森
(重庆市中药研究院 重庆 400065)

摘 要:目的:制定黄连(味连)[“]有限成分组合质量标准[”];探索建立评价中药材质量的方法学体系及其在中成药质量评价中的应用可行性。方法:分析味连各主产地样品成分,比较各样品在成分组成和药效上的差异,确定质量评价指标,并测定其在以黄连为主药的中成药中的含量。结果:制定了以小檗碱、黄连碱、药根碱、巴马汀及总生物碱含量上下限为指标的味连[“]有限成分组合质量标准[”];提出了制定中药材质量标准的方法及操作规程;该方法可间接应用于中成药的质量标准制定。

关键词:黄连 味连 质量标准 方法学

中医复方用药的特点决定了其药效作用的物质基础——化学成分的复杂性,中药材主要来源于天然产品的自然属性决定了其质量受多种因素的影响,这使得“评价和控制中药产品的质量”成为难题。“保证和控制中药材及其成药的质量”是中药现代化的最重要的目标之一,而“如何科学客观地评价中药材及其成药的质量并制定其质量标准”已成为中药现代化必须首先解决的关键性技术(方法

学)问题。针对上述问题,笔者提出了以“有限成分组合质量标准”评价中药材质量的思路^[1],并以黄连(味连)为例进行探索。本文综合分析了我味连各主产地样品成分分析、成分组成相似性及在抗菌、抗炎症药效上的差异结果。制定了味连[“]有限成分组合质量标准[”],提出了制定中药材质量标准的方法及操作规程,并以5种以黄连为主药的中成药为对象,探索该标准和方法用于中成药质量评价的可行性。

收稿日期:2004-04-08

修回日期:2004-07-09

^{*} 科技部“十五”科技攻关项目(2001BA701A24-03);重庆市中药材规范化种植基地,负责人:钟国跃;重庆市科委攻关项目(6455);重庆市优质中药材——青蒿、黄连、补骨脂、仙茅规范化种植研究,负责人:钟国跃。

^{**} 联系人:钟国跃,研究员,从事中药资源与品质评价研究,Tel:023-62462125,E-mail:zgy@cqacmm.com。

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

一、实验材料

1. 药材样品

黄连(味连)采自重庆市石柱县、巫溪县,四川洪雅县、大邑县,陕西镇坪县,湖北利川县,均为5年生根茎,经钟国跃研究员鉴定,原植物为黄连 *Coptis chinensis* Franch.。

2. 中成药样品

购自市售商品。一清胶囊(成都康弘制药有限公司,批号:030511);黄连片(太极集团桐君阁药厂,批号:0303002);万氏牛黄清心片(太极集团桐君阁药厂,批号:0309001);清胃黄连片(天津中天制药有限公司,批号:20030403);黄连上清丸(太极集团四川绵阳制药有限公司,批号:0305008)。

二、仪器及试剂

Waters2690 高效液相色谱仪,996PAD 二极管阵列检测器,Millinnium³² 色谱工作站;含量测定标准品小檗碱、药根碱、巴马汀(中国药品生物制品检定所)、黄连碱(华西医科大学药学院提供);乙腈为色谱纯,甲醇、乙醇等均为分析纯,水为去离子水。

三、方法与结果

1. 味连药材成分分析

按文献^[2]方法测定不同产地味连样品中4种主要生物碱成分及总生物碱含量,结果见表1。

2. 中成药成分分析

为探讨“有限成分组合质量标准”的思路与方法

在中成药质量评价中的可行性,以及所选择的指标成分的合理性,按文献^[2]方法对以黄连为主药的一清胶囊(大黄、黄连、黄芩)、黄连片(黄连、木香、吴茱萸)、万氏牛黄清心片(黄连、黄芩、牛黄、郁金、栀子、朱砂)、清胃黄连片(赤芍、地黄、黄柏、黄连、黄芩、桔梗、连翘、牡丹皮、甘草、石膏、天花粉、玄参、知母、栀子)、牛黄上清丸(白芷、薄荷、川芎、大黄、防风、甘草、黄柏、黄连、黄芩、荆芥穗、桔梗、菊花、连翘、蔓荆子、石膏、旋复花、栀子)等5种中成药中4种主要生物碱成分进行了含量测定分析。由于处方中存在有其他含生物碱的药物,故未测定总生物碱含量。结果见表2及图1。(其中,黄连上清丸中的4种生物碱以本研究方法测定,分离效果欠佳,故未列出。)

四、小结与讨论

1. 对不同主产地味连样品成分分析结果表明,本研究选择的小檗碱、黄连碱、药根碱及巴马汀系黄连生物碱的主要组成成分,4种生物碱含量之和占总生物碱含量的87.8~88.3%,同时总生物碱的含量也可在一定程度上反映4种主要生物碱成分的含量及组成状况^[2]。可以认为,从化学成分的角度看,在评价味连药材质量时以该4种成分及总生物碱含量为指标是较为合理、客观的。

2. 各地味连在成分组成上高度相似(相似系数在0.9888)以上,其小檗碱含量均显著高于中国药典2000年版规定。相应抗菌及抗炎症的主要药效学指标上也无显著性差异^[3],这在一定程度上反映了

各地味连的成分组成与其生物活性的关联性。上述分析结果提示,在制定黄连“味连”的质量标准时,以4种生物碱和总生物碱含量的上、下值来表示,能较为客观合理地反映我国黄连(味连)总体质量情况,并能间接

表1 不同产地味连中4种生物碱及总生物碱含量

样品产地	盐酸小檗碱 (%)	黄连碱 (%)	盐酸药根碱 (%)	盐酸巴马汀 (%)	4种生物碱含量和 (%)	总生物碱 (%)
洪雅	6.81	2.19	1.26	1.49	11.75	13.81
利川	8.46	3.01	1.87	2.33	15.67	18.63
镇坪	9.84	3.59	1.65	2.12	17.20	19.60
巫溪	8.53	3.10	1.71	1.98	15.32	17.89
石柱	7.83	2.60	1.58	1.71	13.72	16.23
大邑	7.25	3.33	1.51	1.79	13.88	15.95

表2 4种含黄连中成药中4种生物碱含量及含量比*

	盐酸药根碱(a)	黄连碱(b)	盐酸巴马汀(c)	盐酸小檗碱(d)	4种生物碱含量比
一清胶囊(mg/粒)	1.22	1.65	1.54	5.93	1: 1.35: 1.26: 4.85
黄连片(mg/片)	1.54	2.50	2.04	8.33	1: 1.61: 1.37: 5.37
万氏牛黄清心片(mg/片)	0.63	0.85	0.95	3.83	1: 1.35: 1.51: 6.08
清胃黄连片(mg/片)	0.14	0.13	0.29	0.87	1: 0.93: 2.07: 6.21

* 生物碱含量测定值均为2次测定的平均值。

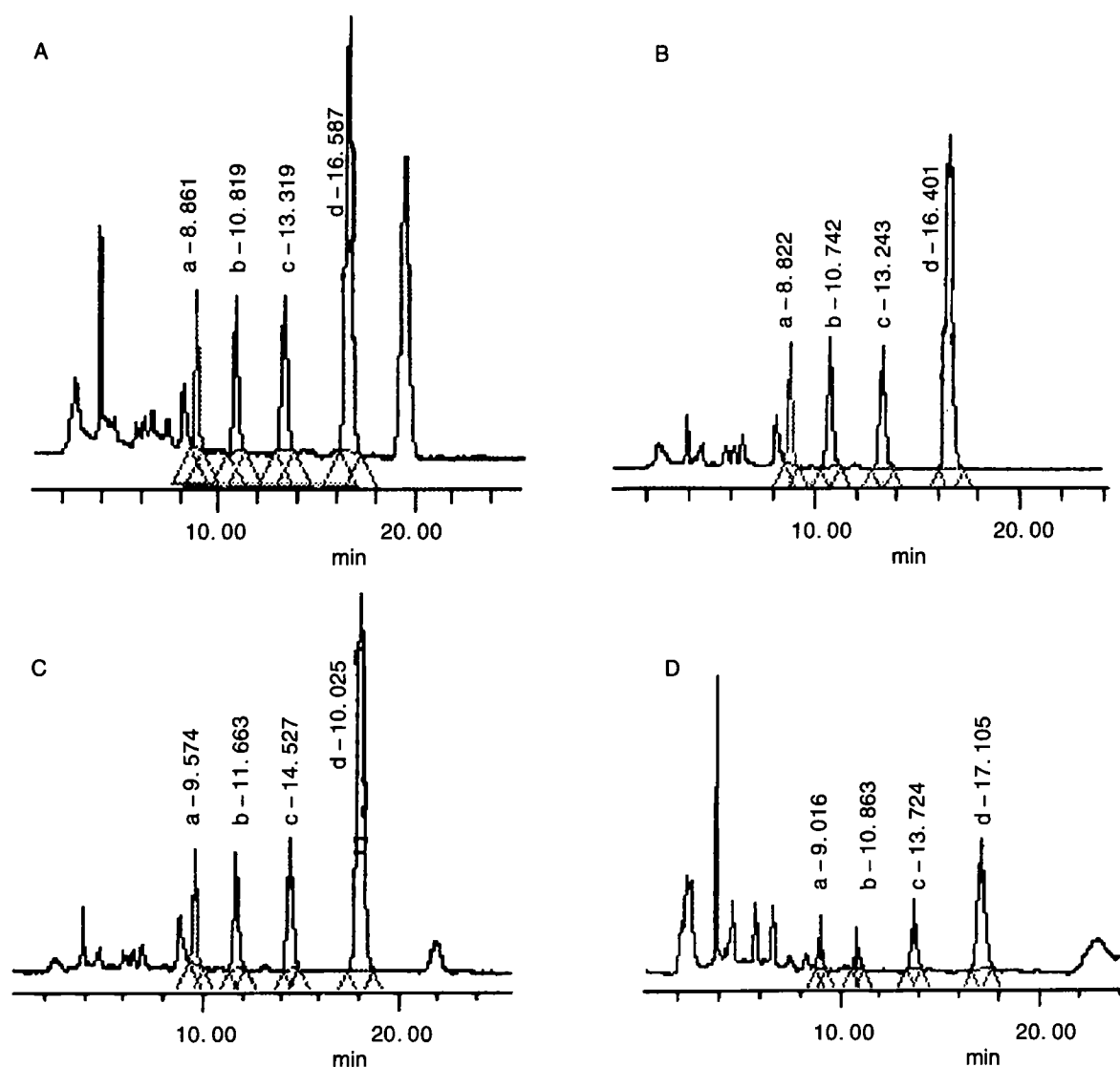


图1 4种含黄连中成药中4种生物碱含量测定色谱

A - 一清胶囊; B - 黄连片; C - 万氏牛黄清心片; D - 清胃黄连片; a - 盐酸药根碱; b - 黄连碱; c - 盐酸巴马汀; d - 盐酸小檗碱

地反映它们的生物活性,较之中国药典 2000 年版关于黄连中小檗碱成分含量测定的“单一下限值”规定更为合理和全面。综合分析,提出黄连(味连)质量标准:含盐酸小檗碱 6.5~9.9%、含黄连碱 2.1~3.6%、含盐酸药根碱 1.2~1.9%、含盐酸巴马汀 1.4~2.4%,含总生物碱 13.0~20.0%。本标准已实际应用于重庆石柱黄连(味连)GAP 基地《石柱黄连(味连)质量标准》中。

3. 对以黄连为主药的 5 种复方中成药中的 4 种生物碱成分的含量测定结果表明,除黄连上清丸外,其余 4 种中成药中 4 种生物碱成分均能检出,但其含量(mg/片,mg/粒胶囊)及其组成相差较大,各含量绝对值与黄连药材也不同,推测与各中成药的处方、剂量及生产工艺不同相关。该实验结果提示,通过对各成药生产工艺前后 4 种生物碱成分含量及其组成比例的变化规律的对比研究,测定在特定生产工艺下中成药中黄连 4 种生物碱成分的含量及其组成,能较充分地反映成药中黄连的使用情况,以此作为该成药的质量评价指标之一是合理可行的。黄连上清丸中 4 种生物碱分离效果不好,推测可能与该成药处方大(由 17 味中药组成)、成分复杂、分离难度和成分间干扰大,以及部分药材进行提取、部分药材直接用原生药粉的工艺有关。

4. 结果表明:

(1)以黄连(味连)中 4 种主要生物碱及总生物碱含量为“有限的”指标制定黄连(味连)的质量标准(有限成分组合质量标准)是客观合理的,能充分地反映和控制我国黄连(味连)的总体质量水平;

(2)通过进一步对比研究含黄连中成药的生产工艺与 4 种生物碱成分含量变化规律,可建立基于“工艺-含量相关性”的成药质量标准,能有效地反映中成药中黄连的使用情况,以此评价和控制中成药的质量,在方法学上是可行的;

(3)本项研究提出的以“有限成分组合质量标准”评价中药材质量的思路和方法学是可行的,可进而用于中成药的质量评价与标准制定。

5. 通过上述研究,提出制定中药材“有限成分组合质量标准”的操作规程如下:

(1)通过文献分析和系统成分分析,确定中药材主要有效部位的主要成分为质量评价指标性成分;

(2)分析测定各产地药材样品(样品应代表性反映主流商品药材的整体情况)中各指标性成分的含量,并进行成分组成相似性分析;

(3)对各地样品进行主要药效学指标对比实验,检验指标性成分的合理性和代表性;

(4)对成分分析和药效学实验结果进行综合对比分析,确定其含量指标,制定出“有限成分组合质量标准”;

(5)对比研究中成药生产工艺与指标性成分含量及其组成变化的相关性,制定中成药质量标准。

参考文献

- 1 钟国跃,于超,赵志礼. 中药质量评价方法新探——“有限成分组合质量标准”论. 中国中药杂志,2002,27(9):719.
- 2 张永友,欧阳植,张国华等. 黄连、黄柏及其成药中小檗碱型生物碱的 HPLC 测定. 药物分析杂志,1995,15(增刊),171.
- 3 中国药典·第一部,1990,276.

(责任编辑:刘维杰)

中国的机遇和挑战

很多专家将 2020 年左右视为生物经济时代的“临界点”。那么中国能否抓住未来十几年的发展机遇呢?

据了解,国家对生命技术产业正给予前所未有的关注。中国目前拥有国家、部门和地方政府资助的生物技术重点实验室近 200 个,技术和产品研发人员 2 万多人,许多大学设有生命科学与生物技术领域的专业。中国涉及现代生物技术的企业约 500 家,从业人员超过 5 万人,并以每年增加近 100 家公司的速度增长。北京、上海、广州、深圳等地已建立了 20 多个生物技术园区。

但客观上讲,我国的生物技术产业开发水平与世界相比还有很大的差距。当世界有 20 多种畅销生物药时,我们能生产 10 种,而现在世界上有 140 多种时我们也只能生产 20 多种。

对此,社会科学院经济研究所韩孟建议,应建立国家生物技术创新体系,建立和规范相关的风险投资制度,加大对生物技术及其产业带的规划及开发力度。他指出,现阶段,就生物技术产业本身发展而言,面对国际国内两个市场、两种资源以及国家国民经济再次起飞的客观实际,提升自身产业化程度、扩大产业规模是大有机遇的且机遇宝贵。

(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 Tradition^l Chinese Medicine, Sichuan Academy of Tradition Chinese medicine^l, 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

Objective: To establish the quality standards of the composition of major constituents of *Rhizoma Coptidis* and probe into the establishment of a methodological system for the assessment of the quality of Chinese medicinal materials and the feasibility of their application to the assessment of the quality of Chinese patent medicines. **Method:** To analyze the constituents of the samples of *Rhizoma Coptidis* produced in different main regions and compare their difference in the composition of constituents and in effectiveness so as to define the indices for the assessment of their quality and identify their content in the Chinese patent medicines with *Rhizoma Coptidis* as principale element. **Result:** The quality standards of the composition of constituents of *Rhizoma Coptidis* with the upper and lower limits of the contents of Berberine, Coptisine, Jatrorrhizine, Palmatine and the total alkaloids of them as indices are established and the methods and operational regulations in the establishment of quality standards of Chinese medicinal materials are put forward. This method can be indirectly used to formulate the quality standards of Chinese patent medicines.

Key Words: *Rhizoma Coptidis*, *Coptis Chinensis* Franch, quality standards, methodology

Problems in Four Aspects Must Be Resolved in the Implementation of GAP

Jin Guangqian, Liu Shanxin and Li Yan

(*Shandong Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Jinan 250014*)

Chen Huning

(*School of Medical Science, Shandong University, Jinan 250014*)

Liu Jijing

(*Administration of Drug Supervision and Control of Shandong Province, Jinan 250014*)

By the analysis of the scientific characteristics of the modernization of traditional Chinese medicine and the standardized cultivation of Chinese medicinal plants this article points out that problems in the following four aspects must be resolved in the implementation of GAP: the selection, breeding and popularization of improved varieties of medicinal plants; scientifically assessed indexes of the quality of Chinese medicinal materials; the study of standardized cultivation of Chinese medicinal crops; a scientific and efficient system of government supervision and control of Chinese medicinal materials in the new situation.

Key Words: GAP of Chinese medicinal plants; selection, breeding and popularization of improved varieties; indices of quality assessment; study of standardization; government supervision and control