

中药的质量标准与中药安全性

解思友¹, 张贵君^{2*}

1. 即墨市卫生局 卫生监督所, 山东 即墨 266200

2. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100102

摘要: 中药质量是保证中药安全性的决定因素, 质量标准缺陷是导致中药出现安全问题的根源。中药质量标准的缺陷主要表现在同一物种的不同部位做同一种中药使用、用一种化学成分或几种化学成分评价不同中药的质量、用不同含量的化学对照品评价功能相同的中药质量、从生物高度同源性确定植物的可药用性、用化学成分的含量判定中药的质量、从单纯的物种资源的角度研究中药资源和质量、按照西医西药的思维方式来使用中药等方面。

关键词: 中药质量标准; 安全评价; 合理用药

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2013)04-0245-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.04.002

Quality standard and safety of Chinese materia medica

XIE Si-you¹, ZHANG Gui-jun²

1. Health Supervision Institute, Jimo Health Bureau, Jimo 266200, China

2. College of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: Quality standard of Chinese materia medica (CMM) is a determinant to ensure safety. Defect of quality standard is the cause of safety problems of CMM. Defect of quality standards of CMM is mainly manifested in nine aspects, such as different parts of the same species for one CMM, a chemical composition or several chemical compositions for different CMM, reference substances with different contents for evaluation of CMM with the same function, from being a highly homologous to determine the druggability of medicinal plant, content of chemical components for the quality of CMM, from pure species resources for CMM resources and quality, in accordance with the Western medicine way of thinking for using CMM.

Key words: quality standard of Chinese materia medica; safety evaluation; rational use of drugs

中药作为治疗疾病的药品, 无论使用的中药饮片还是中成药, 都必须安全、有效, 在配方、剂量、剂型和疗程固定的前提下, 应安全性特征明显。既然中药的属性是药品, 质量标准则是保证其临床用药安全性的关键。在中药商品市场, 人们逐渐认识到药品安全性评价的重要性, 但往往忽略了安全性与质量标准的密切相关性, 因为质量标准是保证临床用药安全性、有效性和稳定性的准绳。中药质量标准是影响中药安全性的决定因素, 为了更好地控制内在质量, 突破单一对照品的局限, 创立了中药药效组分理论^[1-2]。本文将从中药质量标准的内涵、现行中药质量标准的缺陷、解决中药安全性问题的对策3个方面, 阐述中药的质量标准是决定中药安全性的重要因素。

1 中药质量标准的内涵

1.1 中药质量标准体系

中药是在中医药理论和临床实践指导下用于治疗疾病的药物, 在这个基础上中药分为药材(中药饮片)和药品(中成药)两大部分。中药材是中药饮片的原料, 药材提取物和饮片是中成药的原料。

中药质量标准是中药产、供、销、储、用和监督过程中的基本准则和法定依据, 它贯穿于中药原料的种植与加工、原料药及药品生产、流通、使用和监管等多个层面, 这些因素综合构成了中药全面质量管理标准体系, 且在不同层面分别形成了不同的质量要求。在原料和产品层面分为药材标准和药品标准, 在商品流通层面又分为生产标准、商品规格标准、经营管理标准、包装标准、贮藏标准、

收稿日期: 2013-06-02

作者简介: 解思友(1970—), 男, 山东人, 主要从事医药安全性和质量监管研究。Tel: 18663979655

*通信作者 张贵君, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药效组分及药效组分质量评价体系研究。

Tel: (010)84738624 E-mail: guijunzhang@163.com

运输标准等等。这些标准都是为了保障原料药和药品的安全有效而建立的。

1.2 中药质量的基本标准

辛敏通等^[3]统计显示,中药材和中药饮片的标准除了《中国药典》2010年版一部收入的616个标准、卫生部颁布的106个标准和转正标准19个以外,还包括各省、自治区和直辖市根据各地具体情况制定的地方中药材标准;我国现行的中成药质量标准共有10 000余个,包括2010年版《中国药典》一部收入的1 075个、卫生部中药成方制剂标准4 043个、地方标准上升国家标准1 493个、保健药品升为国家药品标准943个,还不包括尚未统计的新药转正标准、药品注册标准及国家药品标准颁布件所附标准等。

《中国药典》2010年版是保证中药质量的基本标准,它规定了药材、药材提取物、饮片和中成药的来源、质量标准和检验方法。这里的质量标准必须包含作为药品自身的安全性、有效性和稳定性指标;也就是说,在确保临床使用安全、有效、稳定的前提下,才可以作为药品并准许其进入医药市场^[4-5]。

2 现行中药质量标准的缺陷

由于各种历史和现实的原因造成中药质量标准存在着亟待完善的问题,直接影响了中药的安全性,必须引起高度重视。中药质量标准缺陷的核心问题是质量标准与药用价值不对应,即对其质量要求不能证明其安全性和有效性。中药质量标准的缺陷主要表现在同一物种的不同部位做同一种中药使用、用一种化学成分或几种化学成分评价不同中药的质量、用不同含量的化学对照品评价功能相同的中药质量、从生物高度同源性确定植物的可药用性、用化学成分的含量判定中药的质量、从单纯的物种资源的角度研究中药资源和质量、按照西医西药的思维方式来使用中药等9个方面。

2.1 同一个物种的不同部位做同一种中药使用

在中药里存在着同一个物种的不同部位做同一种中药使用的情况,这就脱离了传统中药的临床实践,最终造成缺少安全性的基本准则。补气药人参传统的药用部位是五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey.的干燥根;涌吐药人参芦,传统的药用部位是该植物的干燥根茎。《中国药典》2010年版中人参药材的药用部位是人参的干燥根及根茎,将其根茎作为补气药来用则缺少传统临床实践的验证,如果某个患者需要补气却服用了涌吐药人参

芦,其疗效尚不能保证,安全性隐患是不言而喻的。

2.2 用一种或几种化学成分作为化学对照品

标准品选择不科学性也导致安全隐患。在中药的质量控制过程中,经常用一种化学成分或几种化学成分作为化学对照品来评价不同中药的质量,这就缺少与临床安全有效的对应性。中药标准品是指能够表述中药有效性、安全性和稳定性的物质。严格说来化学对照品不是标准品,但是目前对中药复方确切的有效成分不能明确,也只能用化学对照品来代替标准品,这是不得已而为之。将化学对照品纳入中药的标准中,就变成了实际应用的中药标准品。用与中药安全、有效无紧密关联的物质来评价中药的质量,其质量控制是否“名存实亡”了呢?

《中国药典》2010年版中丁公藤药材及饮片均具有祛风除湿、消肿止痛的作用,规定用量3~6 g;而华山参药材及饮片的功效是温肺祛痰、平喘止咳、安神镇惊,规定用量0.1~0.2 g。但是评价丁公藤和华山参质量的化学对照品均是东莨菪内酯,二种药材的功效明显不同、用量差异极大,而检测质量的化学对照品不但相同且含量相近。尽管检测结果显示东莨菪内酯的含量合格,但是选择的化学对照品与疗效间的南辕北辙,能保证2种药材的临床疗效吗?因此,如果质量标准脱离临床用药,理论前提的误差导致临床用药存在不安全因素。

2.3 用不同含量的化学对照品评价功效相同的中药质量

中药质量标准的主要缺陷还表现在用不同含量的化学对照品评价功效相同的中药质量,存在临床用药的安全性隐患和疗效的不确定性。关黄柏来源植物 *Phellodendron amurense* Rupr., 川黄柏来源植物 *P. chinense* Schneid., 功能主治为清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮;《中国药典》2010年版中以不同的药材收载,规定的化学对照品盐酸小檗碱含量分别是不少于0.3%和2.4%,但其性味归经、功能主治用法用量完全一致。事实上盐酸小檗碱不是这两种药材的唯一有效成分;而且在实际用药中,盐酸小檗碱不能完全代表关黄柏和川黄柏的药用功效,盐酸小檗碱的含量高低也不能完全反映药材质量的优劣,以此作为评价药材的标准的前提就值得商榷,又怎能保证临床用药的安全性和有效性?

2.4 从生物高度同源性确定植物的可药用性

为了扩大药用资源,不断地从生物高度同源性确定植物的可药用性,认为同科同属化学成分相

近、基因同源即可作为同一药材使用。这样就缺少传承的临床实践支持,质量标准不具有药品的属性,安全性评价的依据不足。将植物太白贝母 *Fritillaria taipaiensis* P.Y.Li 的干燥鳞茎作为川贝母药材的新来源之一,理由是其基因与传统川贝母药材的原植物有高度的同源性(传统的川贝母药材有4种植物来源),缺少传统临床实践的支持。此外在中药材中,同一种植物的不同部位是不同功能的中药材;如桑叶、桑枝和桑白皮等,其基因相同功效尚且不同,基因同源功效相同之说缺少科学依据,为临床合理用药埋下了不安全因素。

乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 其栽培品的主根是药材川乌的来源、子根是药材附子的来源,川乌和附子不同功能的药材,但是其基因相同;此外,地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch 栽培品的干燥块根是药材生地黄、生地黄的蒸制品是熟地黄,生地黄和熟地黄是两种不同的药材,但是基因完全相同、化学成分的种类也相同。所以用化学成分和基因的同源性确定药材品种具有不可行性,安全性和有效性的评价依据不足。

2.5 用化学成分的含量判定中药的质量

现在一般是用化学成分的含量判定中药的质量,且认为含量越高质量越好。其实化学成分的含量标准有时违背了药效学的基本原则,导致药用的安全性无法保证。黄连药材质量标准的提高,是其化学对照品盐酸小檗碱的含量不断提高,从3.6%提高到4.0%,在《中国药典》2010年版中又提高到5.5%。这种含量的提高实质上是剂量的增加,作为药品剂量和药效不成正比关系,如此标准有暗示超剂量用药的嫌疑,存在极大的合法不合理性;从另一个角度讲,如果化学对照品的含量变化和安全性无关,也就和药效无关,那么这个作为标准指标的化学对照品是没有实际意义的。

2.6 从单纯的物种资源的角度研究中药资源和质量

从单纯的物种资源的角度研究中药资源和质量,药品资源和药材资源混淆,脱离了传统的“产之有地,采之有时”的药材理论。中国地域广大,中药材的药效与产地关系密切。同一种植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall, 产在内蒙古野生品的干燥根加工后为药材赤芍,而栽培品的根产在安徽为亳白芍、产在浙江的为杭白芍、产在四川的为川白芍。

过分强调物种本身、缺少药用品种的综合概念,导致没有药品属性的物质作为药用,造成了中

药安全性的潜在危险。现在的现象是只要物种存在就是有资源;资源缺乏就要栽培,非传统栽培的药用植物不进行临床试验就作为药材的来源;产地就是道地药材的标志等,结果造成了药材来源的混乱、表面质量虽然可控而实际上混乱品种泛滥,最终导致中药的安全性问题成了不可解决的必然问题。

2.7 按照西医西药的思维方式来使用中药

还有一种现象就是按照西医西药的思维方式来使用中药,临床用药不遵循规定的标准,导致不良反应发生。中药的生命力在于它在中医理论指导下用药,中医药临床最大的特点是辨证施治。然而,目前应用中药的一个最大问题是不考虑中医的辨证施治,而是按着西医西药的思维方式来使用中药。临床报道显示,有人服用小柴胡汤连续吃上几个月,最终引起药物性肺炎^[6]。另外,以中药的质量下降为借口,脱离临床辨证施治和依法用药原则,大剂量、大处方在临床上也不少见。一项调查结果表明:临床配方用药超剂量高达98%^[7-8]。超剂量用药是导致其安全性的关键问题之一,所以中医的临床用药标准亟待完善。

2.8 一种药材多种来源,大部分来源没有临床验证的依据

中药里存在一种药材多种来源,大部分来源没有临床验证的依据,其安全性和有效性是未知数的现象。如石斛药材来源于兰科植物金钗石斛 *Dendrobium nobile* Lindl. 及同属多种植物的干燥茎,同属多种植物熟知者很少,更谈不上临床实践,凭同科同属植物加主观臆断作为药材,可药用依据不足。如前所述,同一个植物不同部位、同一个部位不同加工方法均属于不同功效的药材或饮片,不同植物甚至没经过临床验证即做同一种药材使用,如何能保证用药安全?

2.9 对毒性错误的认识导致临床用药的安全性问题

中药安全无毒是指在规定的品种、用法、剂量、配伍、剂型、疗程等范围内而言。凡是药物就有毒副作用,中药也不例外,这是因为中药治病是用中药的偏性纠正人体的偏性。中国古代医家依据临床验证后中药偏性的程度,将其分为无毒、有毒,有毒的还分为小毒、大毒、极毒,是对中药临床使用防止滥用的一种警示,不是因其有毒而不用;当然中药和西药相比,由于中药来自于天然物质,其相对安全和低毒是基于自然选择。但是,这决不意味

着服用某些中药无毒或有毒。因而,笼统的说中药安全无毒或有毒中药是不科学的。应科学地宣传中医中药,防止滥用中药,从而减少临床用药的不良反应。不能把滥用中药造成的不良反应归结为有毒中药这样一个错误的概念,这样会导致混乱和不安全的环境更加恶化。生姜杀厚朴之毒,生姜杀半夏之毒,是中药炮制原理的总结。也就是说厚朴和半夏经生姜炮制后才可药用,药用半夏和生半夏的毒性不可混为一谈。

3 解决中药安全性问题的对策

3.1 坚持传承创新的基本原则,奠定中药安全性基础

中医药属于自然医学科学,对中药的认识、研究、新药发现、用药标准和质量标准均应建立在传统中医药理论和临床实践基础上,只有同时符合传统中医药理论和临床实践两个要素,才称得上中药,才有研究的价值和发展的空间^[9]。

3.2 建立与临床疗效对应的中药质量标准体系,保证中药的安全性

中药的质量标准是中药的生命,质量标准的核心是临床疗效,疗效才是金标准。质量标准必须是临床疗效本质的标识,即中药品质评价必须具有中药的安全性(有害物质、安全剂量)指标、有效性(效价或生物效应比,药效组分的类型、含量和比例)指标和稳定性(贮藏条件和期限)指标。如果上述3个指标确定了,中药质量也就可控了。所以,要解决目前中药质量标准的研究思路与方法,建立中药品质综合评价体系,中药的发展战略应该放在临床疗效基础上的质量标准研究上。

中药质量评价体系主要分4个层次:一是药材、饮片、复方及其制剂的评价标准要分别建立,但要有机地结合;二是中药的标准物质必须明确,标准物质是药效组分,要在临床药效的基础上研究药效组分,研究使用的标准中药是经方,经方配伍使用的标准中药是饮片(炮制品);三是药效组分不明确的情况下必须建立生物鉴定的标准和方法;四是完善的质量评价标准要有标准物质(药效组分)。评价指标必须有3方面的内容:有效性指标、安全性指标和稳定性指标。

3.3 解决中药质量评价存在的核心问题,在安全的基础上发展中药

中药质量评价存在的核心问题主要是目标定位和思维方法、中药质量研究的顶层设计导向错误、中药质量标准研究队伍专业性不强和中药基础薄

弱等。以中药为起点研究中药,用药效组分评价中药,用疗效标识质量,这就是中药发展的基本方针。未来的中药是“药效组分中药”,这是传统中药延伸的必然,建立药效组分的质量标准可以使中药可控,表述中药的本质特征^[10-11]。

3.4 坚持中药药效组分理论指导,发展安全有效新中药

中药药效组分理论是中药发展传承创新的指导理论。该理论阐述了中药的本质和发展方向,即中药是药效成分和天然辅料构成,中药的配伍实际上是药效成分的配伍。中药药效是以其药效组分为基础的,药效组分能够科学地阐释中药的药效与物质、物质与质量、质量与临床疗效之间的相关性;阐述了中药药效组分既是中药标准物质的科学概念。

笔者认为未来中药是在中药药效组分理论指导下产生的药效组分中药,其特点是基于传统中药的安全性和等效性、源于中药高于中药、药效组分暨标准物质准确、质量标准能准确地表述中药疗效^[12-13]。

参考文献

- [1] 张贵君,罗 容,王奕洁. 中药药效组分理论与中药组分子学 [J]. 中药材, 2007, 30(2): 125-126.
- [2] 张贵君. 中药鉴定研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版, 2010: 718-880.
- [3] 辛敏通,李 铮,郭洪祝,等. 对中药质量标准研究现状和发展的思考 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(7): 710-713.
- [4] 肖小河,金城,鄢 丹,等. 中药大质量观及实践 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 505-508.
- [5] 石上梅,钱忠直. 逐步建立和完善提高符合中医药特点的中药质量标准 [J]. 中国现代中药, 2010, 12(9): 3-6.
- [6] 姚祖培. 小柴胡汤引起的药物性肺炎——世界上最早报告的1例 [J]. 国医论坛, 1991, 29(5): 40.
- [7] 程京艳,张贵君. 中医临床处方用药剂量的安全性调查 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(2): 326-327.
- [8] 程京艳,许保海. 浅谈饮片用量与疗效 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(4): 96-97.
- [9] 张贵君,张春晖,刘 炎. 中药质量标准与中药的科学发展 [J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(11): 15-16.
- [10] 张贵君,杨晶凡. 中药标准物质的科学内涵及其研究思路 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(2): 71-72.
- [11] 张铁军. 中药质量认识与质量评价 [J]. 中草药, 2011, 42(1): 1-9.
- [12] 崔向微,张贵君. 中药药效组分理论与药效组分的研究模式 [J]. 亚太传统医药, 2008, 9(20): 16-17.
- [13] 崔向微,张贵君. 组分中药与中药现代化 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(5): 1290-1291.