

中国药典甘草质量标准与美、欧、日三国的对比分析

吴亚超¹, 张永洁², 张文生², 杨文静², 赵万顺², 叶正良^{3*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天士力制药集团股份有限公司, 天津 300410

3. 天士力控股集团有限公司, 天津 300410

摘要: 主要将《中国药典》2010年版(ChP 2010)收入的甘草质量标准与欧洲药典(EP 8.0)、美国药典(USP 37)和日本药典(JP 16)3部药典中甘草的质量标准进行对比分析, 并对含量、重金属、农药残留、赭曲霉毒素A等几项主要指标的限量标准进行了比较, 了解《中国药典》中甘草的质量标准和其他3部药典的异同, 使中药材质量标准向国际标准靠拢, 以适应国际需求。

关键词: 甘草; 标准比对; 含量; 重金属; 农药残留; 赭曲霉毒素A

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2015)05-0577-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.05.023

Contrastive analysis on quality standards of licorice in *Chinese Pharmacopoeia* and *Pharmacopoeia of the United States, Europe, and Japan*

WU Ya-chao¹, ZHANG Yong-jie², ZHANG Wen-sheng², YANG Wen-jing², ZHAO Wan-shun², YE Zheng-liang³

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin, China, 300410

3. Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China, 300410

Abstract: In this paper, the quality standards of licorice in *Chinese Pharmacopoeia* (ChP 2010) were compared with those in the *European Pharmacopoeia* (EP 8.0), *United States Pharmacopoeia* (USP 37), and *Japanese Pharmacopoeia* (JP 16), and several main indicators such as content, heavy metals, pesticide residues, ochratoxin A, and other limits were compared with the other three pharmacopoeias, so as to understand the similarities and differences between the quality standards of licorice in ChP 2010 and the three other pharmacopoeias. As a result, traditional Chinese medicine quality standards could get closer to international standards to meet international demand.

Keywords: licorice; standard comparison; content; heavy metal; pesticide residues; ochratoxin A

甘草为豆科甘草属植物, 味甘性平, 临床实践表明其具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药之功效^[1]。甘草别称“国老”, 功用多样、应用广泛, 早在《新修本草》就有“此草最为众药之王, 经方少不用者”的记载, 素有“十方九草”之说。如《伤寒论》载方113首, 含甘草的方剂70首(63%); 《脾胃论》载方64首, 含甘草的方剂37首(58%), 是使用频率最高的中药^[2]。近年来欧美国家对甘草的使用也日渐增多, 甘草酸的铁盐、铝盐已获得了荷兰、德国等多国专利, 其治疗胃及十二指肠溃疡效果显著, 有的国家还利用

甘草的抗炎、解毒作用制造口腔医疗用品^[3]。我国学者研究发现甘草及其有效成分还有抗脂肪肝和抗肥胖的作用^[4]。目前我国中药材市场上的甘草质量参差不齐, 中药材质量低下是国内药材市场存在的普遍问题, 因此本文以甘草为例, 主要考察了主要成分含量、重金属、农药残留、赭曲霉毒素A等几项主要指标, 分析比较《中国药典》2010年版(ChP 2010)^[5]、欧洲药典(EP 8.0)^[6]、美国药典(USP 37)^[7]和日本药典(JP 16)^[8]对甘草质量标准的异同, 希望对我国的中药材的基地种植以及中药的研发与国际注册有所启示。

收稿日期: 2015-05-10

作者简介: 吴亚超(1991-), 男, 在读硕士, 主要从事中药学和药物分析研究。Tel: 15822540973 E-mail: 1063644928@qq.com

通信作者 叶正良, 研究员, Tel: (022)86342066 E-mail: yezl@tasly.com

1 来源植物

ChP 和 EP 中规定药用甘草可以为光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* L., 胀果甘草 *G. inflata* Bat 和甘草 *G. uralensis* Fisch, 但 USP 和 JP 没有将胀果甘草收入作为药用甘草。

从化学成分的研究表明, 胀果甘草与甘草、光果甘草化学成分相似, 均含有三萜皂苷类、黄酮类、多糖等主要活性成分^[9], 不同药典收录不同的种可能与甘草药材的地理分布与用药习惯有一定关系。

2 鉴别

各国药典都对甘草的外部形态, 横切面和显微形态特征等进行了鉴别描述, 并且都要求对甘草进行薄层色谱 (TLC) 法鉴别, USP 和 JP 甘草的 TLC 鉴别项均为甘草酸 (检测波长 254 nm), EP 甘草鉴别项为甘草次酸和麝香草酚 (254 nm), ChP 中甘草的 TLC 鉴别项为甘草酸单铵盐 (365 nm)。

随着中药材品种的日益增多, 各种伪品给中药材的识别应用带来了很大的困难。市场上中药材的供应都必须进行严格地鉴别和鉴定, 以便及时发现伪劣药材以确保临床疗效。TLC 法具有分离分析双重功能, 且专属性好、分离速度快、设备简单、操作方便, 因此越来越多的用于生药鉴别^[10], 各部药典中只有 ChP 要求进行对照药材的 TLC 比对, 这样可以更加准确地辨别药材的真伪。确保使用药材的真实可靠是确保中药安全有效的前提, 是中药迈向国际的最基本要求。

3 检查项目

主要考察我国与其他 3 国药典所列的水分与干燥失重、灰分、赭曲霉素 A、重金属、农药残留、含量测定等检查项目, 以比较其异同。

3.1 水分与干燥失重

ChP 规定甘草检查项目为水分, 其他 3 部药典是干燥失重, 没有挥发性物质或挥发性物质含量极少的情况下干燥失重就等同于水分含量 (保证温度使结晶水一起挥干)。中、美、日 3 国药典干燥失重均限定在 12% 以内, EP 则要求不超过 10%。

各版药典的限度要求的差异与检测方法有一定关系: 中国、美国、日本药典干燥失重要求 105 °C 下烘干 6 h, 而 EP 要求 105 °C 下烘干 2 h, 干燥时间的缩短造成了干燥失重测量值的减少, 这是造成 EP 限度低于别国药典的主要原因。

3.2 灰分

中、美、日 3 部药典灰分限度要求一致, 总灰

分和酸不溶性灰分的限度分别为 7.0% 和 2.0%; EP 则分别规定了带皮和去皮的甘草灰分含量: 带皮总灰分 6%、酸不溶性灰分 2%, 去皮总灰分 2%、酸不溶性灰分 0.5%。

总灰分的最高限度可以保证中药的纯度, 其主要来源于药材的生理灰分 (无机盐、氧化物等), 这可能与药材种植过程中的土质、水肥条件、种植习惯等有关; 部分总灰分来源于种植、加工、运输、储存及炮制过程中的外来泥沙、无机污染有关^[11]; 目前市售甘草有皮草 (未去皮) 和粉甘草 (去皮), 粉甘草由于卖相更佳, 因此常被出口欧洲、日本, 而国内市面上大多是皮草。由于甘草栓皮与土壤接触, 带皮甘草灰分限度要高于去皮甘草, 而 EP 对皮草和粉甘草的灰分分别制定限度标准则更加合理规范。

3.3 赭曲霉素 A

EP 中规定赭曲霉素 A 的限度不超过 20 µg/kg。ChP、USP、JP 中甘草的质量标准中都未对赭曲霉素 A 进行要求。

赭曲霉素 A 是曲霉属和青霉属一些产毒菌株次级代谢产物, 是一种重要食品污染物。研究表明赭曲霉素 A 对人和哺乳动物的肝脏和肾脏产生危害, 具有致畸和致突变作用^[12]。中药材在种植、收获、运输、贮藏、加工等过程中都有引入真菌毒素的可能^[13]。甘草根及甘草制品含有赭曲霉素 A 也有相关文献报道^[14]。赭曲霉素 A 对甘草乃至所有中药材所带来的质量和安全性问题应该得到足够的重视。应当以 EP 对赭曲霉素 A 的质量标准为参考, 提高甘草质量控制水平, 为中药质量研发、国际注册等提供支持。

3.4 重金属

ChP、USP、EP、JP 均规定了重金属检测限度, USP 统一要求不超过 30 mg/kg, EP 草药总项下对所有植物药规定了镉不超过 1.0 mg/kg, 铅不超过 5.0 mg/kg, 汞不超过 0.1 mg/kg。

重金属在各药典中均指在实验条件下能与硫化乙酰胺或硫化钠作用显色的金属杂质^[15], 检测方法主要为原子吸收光谱法和电感耦合等离子体质谱法。重金属对人体伤害极大, 在人体内与特定的器官有特别的亲和性, 从而对人体不同脏器造成危害。药材中重金属的含量与土壤、肥料及水分中重金属的含量相关, 近年来发现甘草产地重金属污染有逐年上升的趋势^[16]。在 EP 草药总项下对所有植物药

规定了镉、铅、汞的检测要求,可见在药材种植、质量开发、国际申报的过程中,加强重金属的监测和控制,提高植物药的安全性,显得尤为重要。

3.5 农药残留

2012年10月25日,中国国家药典委员会在《中国药典》2010年版的基础上,发布了有关农药残留的限量标准草案,共涉及9种农药(部分以总和统计),这是我国药典首次对所有药材规定农药残留限量标准,除了六六六、DDT、五氯硝基苯,还规定了艾氏剂和狄氏剂0.05 mg/kg、六氯苯0.1 mg/kg、七氯(总和)0.05 mg/kg、异狄氏剂0.05 mg/kg、氯丹(总和)0.05 mg/kg、硫丹3 mg/kg^[17]。尽管如此,JP和ChP对农药残留的检测品种依然过少;EP和USP是当前世界上规定植物药农药残留限量品种较多且较为全面的药典^[18],共70种农药。

甘草等中药材的农残来源主要有3个方面:一是在中药的生长过程中为了控制病、虫、草害或调节植物生长而喷施的农药;二是中药材种植环境中农药对药材的污染;三是药材在加工、储藏过程中为了保证质量而喷施的农药。甘草作为被广泛使用的中草药材,病虫害问题相当严重,为了预防甘草锈病、甘草褐斑病、甘草白粉病、蚜虫、红蜘蛛等常见的病虫害,常会喷洒波尔多液和甲基托布津等农药。上海中医学院对全国300多种中药的农药残留量进行调查后发现,全部样品均有有机氯类农药的残留^[19-20]。面对如此严重的农药使用情况,显现出我国药典只对广泛施用的农药有规定对各地施加的不同种类农药的限度规定还不够完善,造成农残标准缺乏针对性和实效性^[21]。

3.6 含量检测

ChP中对甘草要求了甘草酸和甘草苷两种含量检测指标,其他3部药典只规定了甘草酸一种含量指标。关于检测波长,ChP选取了237 nm这一甘草酸和甘草苷吸收都相对较高的波长,因此区别于其他药典的254 nm。甘草酸具有两种构型,分别是18 α -甘草酸和18 β -甘草酸,二者互为反向异构体,在甘草中甘草酸主要以18 β -甘草酸的形式存在^[22],只有EP明确规定了18 β -甘草酸的含量范围为4%。CP、USP、JP规定了甘草酸的含量限度分别为2%、2.5%、2.5%。

EP对于甘草含量检测物质的规定更加严谨。药典含量限度的不同可能与不同的提物溶媒和过筛目数有关,EP溶媒是8 g/L氨水,其他药典是不同浓

度的乙醇。由于甘草酸具有一定的酸性,EP中所用溶媒氨水具有微弱的碱性,提取时甘草酸可与氨水反应生成相应的盐,增大了其溶解度,因此其提取率可能比用乙醇作为溶媒时更高;ChP要求甘草粉末过3号筛而EP要求的目数标准对应中国药典筛5号筛,因此甘草粉末更细,这也是含量要求增高的原因。

4 结语

中药产品国际化的阻力之一就是中药材的质量与注册要求与国际标准相比存在很大差距。导致已按照国家标准上市销售的中药产品在进军国际主流市场的进程中发现还要按照欧、美等国的相应规定重新进行新药的研发,不但费时、耗力,而且也造成了国内很多好的中药产品至今无法得到国际主流国家的认可。药典的重要特点是它的法定性和体例的规范化。想要使中药走向国际化首先要严格控制原料药材的安全性和有效性,而药典这一国家记载药品标准、规格的最高法典就是严格控制药材质量的关键。找出与国际药典的差异也就尤为重要,只有识别差异才能缩短差距。

通过对我国药典与欧洲药典(EP 8.0)、美国药典(USP 37)和日本药典中有关甘草质量标准的异同比较,认为应该以符合国际要求的质量标准指导中药材规范化种植(GAP),首先应重视登记使用农药情况,尤其应关注欧美药典中规定的农药种类,还应尽快在《中国药典》中加入赭曲霉素A的含量标准和检测方法,最重要的是规范种植基地土壤、水质、湿度等环境因素以减少重金属含量等有害物质。只有坚持高标准、严要求的规程操作,才能从源头控制药材的安全性。只有关于中药的法典得到完善,符合国际标准,中药材的安全性得到世界范围的认可,中药的国际化才有可能实现。

参考文献

- [1] 张友波,徐巍,杨秀伟,等. RP-HPLC法同时测定不同产地甘草中9个主要成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(2): 214-219.
- [2] 刘尽美,王清亮,姚天文,等. 甘草应用分布及用量规律研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(12): 3021-3024.
- [3] 张继,姚健,丁兰,等. 甘草的利用研究进展[J]. 草原与草坪, 2000, 2(89): 12-17.
- [4] 张明发,沈雅琴. 甘草及其有效成分抗脂肪肝和抗肥胖的研究进展[J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 439-447.

- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 80-81.
- [6] European Pharmacopoeia 8.0 [S]. 2014: 1298-1299.
- [7] The United States Pharmacopeial Convention 37 [S]. 2014: 1514.
- [8] The Japanese Pharmacopoeia 16 [S]. 2012: 1649-1650.
- [9] 向 诚, 乔 雪, 叶 敏, 等. 利用数据库对甘草属植物化学成分的分类和分布分析 [J]. 药学学报, 2012, 47(8): 1023-1030.
- [10] 冯雅斌, 杜 靓, 温 静. 薄层色谱法在药物分析中的应用及研究进展 [J]. 疾病监测与控制杂志, 2011, 5(1): 60-62.
- [11] 孙稚颖, 周凤琴, 石秀娟. 山东产虎掌南星与市售天南星水分灰分的含量测定 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(1): 42-44.
- [12] Duaret S C, Pena A, Lino C M. A review on ochratoxin A occurrence and effects of processing of cereal and cereal derived food products [J]. *Food Microbiol*, 2010, 27(2): 187.
- [13] 邓 鸣, 李 浩, 朱 斌. 高效液相色谱-串联质谱法测定中药材中赭曲霉素 A [J]. 中国药师, 2014, 17(10): 1652-1654.
- [14] Arino A, Herrera M, Estopanan G, *et al.* High levels of ochratoxin A in licorice and derived products [J]. *Int J Food Microbiol*, 2007, 114(3): 366-369.
- [15] 陈家春, 贾敏如. 中、美、英、日和欧洲药典中植物药重金属和农药残留量的限量规定及分析 [J]. 华西药理学杂志, 2005, 20(6): 525-527.
- [16] 高晓雪. ICP-MS 法测定中国 7 个主产地的甘草中重金属的含量 [J]. 安徽农业科学, 2013, 41(29): 11636-11637.
- [17] 关于中药中重金属、农残、黄曲霉毒素等物质限量标准草案的公示 [S]. 2012.
- [18] British pharmacopoeia 2012 [S]. 2012.
- [19] 李淑香, 赵明清. 甘草常见病虫害防治与采收加工技术 [J]. 农业与技术, 2007, 27(35): 135-140.
- [20] 高 倩, 花 日, 汤 锋, 等. 中药材农药残留研究现状 [J]. 安徽农业科学, 2008, 36(23): 10147-10151.
- [21] 谭和平, 孙嗣昉, 李怀平, 等. 植物药材农药残留药典标准分析研究 [J]. 中国测试, 2014, 40(1): 55-58.
- [22] 陈 莹, 赵 博, 乔 佳, 等. HPLC 法同时测定甘草中 18 α -甘草酸和 18 β -甘草酸的含量 [J]. 中国药房, 2014, 25(8): 746-748.