

。 中药现代化论坛。

采用测量溯源理论和方法建立中药质量保证体系

刘 军,于亚东,曹文祺,吴方迪*
(国家标准物质研究中心,北京 100013)

摘 要: 中药及相关产业具有巨大的开发潜力和发展前景,已成为全世界新药开发和医药产业发展的方向之一。我国中药质量标准体系的建立是中药现代化首先解决的关键问题之一,为了保证各实验室检测数据准确、可靠、可比、互认,需要以国际上测量溯源理论和方法为依据,加强政府和中药管理部门对中药及相关产业的标准、法律法规等的建设,使中药质量保证体系与国际接轨,保护我国的经济利益、人民健康和广大消费者的利益不受损害。

关键词: 质量保证体系;测量溯源;中药;标准物质

中图分类号: R28 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2003)08-0673-03

Establishment of quality assurance system for Chinese materia medica by measuring traceable theory and method

LIU Jun, YU Ya-dong, CAO Wen-qi, WU Fang-di

(National Research Center for Certified Reference Materials, Beijing 100013, China)

Abstract Chinese materia medica (CMM) as well as its interrelated industries has huge exploitable potential and developing prospect. At present, it has become one of the directions with the worldwide exploitation of new medicine and development in medicinal industry. The establishment of quality standard system of CMM in China is one of the key problems that the modernization of them should be first of all resolved. In order to ensure the accuracy, credibility, comparability and mutual-recognition of data examined by each laboratory, our research should be based on the international theory and method of the traceability. Our government and CMM administration department should strengthen the establishment and promulgation of criteria, laws, regulations of CMM and its interrelated industries, so as to make the quality assurance system approach to the international standard, and to protect our economic benefits, people's health and most consumers' interests from being affected.

Key words quality assurance system; measuring traceability; Chinese materia medica (CMM); reference materials

我国是中医药的发源地和最大的生产、使用国。中药产业是我国国民经济和社会发展中一项具有较强发展优势和广阔市场前景的战略性产业之一。中药的应用已经不仅仅限于医药领域,中药产品也不仅仅是药物,而是延伸向不同行业和日常生活的各个方面,中药保健食品、化妆品、矫味剂、食用色素、杀虫剂等,产品丰富多彩,因其使用效果好,又是天然植物、动物或矿物产品,在人们崇尚回归自然的今天,以其独特的魅力在世界市场上站稳了脚跟,给中医药走向世界带来契机,使中医药进入了新的发展

时期。但是,中医药面临着严峻的挑战,中药出口在世界草药市场所占份额太小,市场占有率不过 1%。国际市场竞争愈演愈烈,一些发达国家和地区如日本、韩国凭借雄厚的资金、先进的科学技术、科学的管理,已成为我国开拓国际市场的强劲竞争对手。造成这种局面,与我国在中药质量控制方面所存在的问题是分不开的。以中药材为例,中药材是中医临床用药和各种中药制剂研究开发的物质基础,中药材质量的好坏,直接影响中成药与饮片的质量、疗效,同时也是中药材市场的生命所在,并直接制约着中

* 收稿日期: 2003-01-25

基金项目: “十五”国家重点专项《重要技术标准研究》中《食品中药与天然药物有效成分检测技术研究》(2002B A906 A29)

作者简介: 刘 军 (1966-),女,北京人,博士,主要从事化学和生化计量研究。

Tel (010) 64276678 E-mail liujunhu2002@yahoo.com

药材的出口。目前中药材质量上存在的主要问题:①农药残留量、重金属含量超过进口国标准②多数药材缺乏明确的有效成分含量指标和规范化检测方法,一些外商常以我国出口药材缺少有效成分含量指标为由,压低售价③种植、采收、炮制、贮运方面存在质量问题④贮藏条件不当或贮存年久发生变质或虫蛀现象⑤由于种种原因,个别中药材中存在着劣品、伪品的现象。对于那些与中药相关的产品,如以中药为原料的化妆品,也没有相应的质量保证。因此,中药质量问题已严重地制约了中药产品开发并破坏了中药在国际市场的声誉。基于我国中药的质量标准体系还不够完善,质量检测方法及控制技术比较落后,国内外还缺乏能被公认的中药标准(中药的质量、疗效和安全性评价标准等)的现状,建立出既反映中药特点,又能被国际社会接受的标准以及提供相应的技术支持是在国际竞争中掌握主动权的关键因素。

我国是互认协议(MRA)的重要签约国之一,该协议是1999年10月在第21届国际计量大会签署的,是国际计量界联合应对经济全球化发展的重要举措,这一协议为各国政府和企业界营造一个广泛的、安全的、与国际接轨的并与贸易、商务、法律法规有关的技术环境。该协议的基础就是国际上采用的量值溯源理论和方法。在制定中药及其相关产业国家标准时,只有以国际上量值溯源理论为依据,以客观规范的标准和科学实验数据表明中药及其相关产品的安全性、有效性、稳定性,建立我国中药质量保证体系,才能在国际市场上充分展示中药的优势和实质性内涵,才能在国际竞争中占据一席之地。从另一方面说,只有我们建立了以量值溯源为基础的质量保证体系,才能有效制定出技术性贸易壁垒措施,保护我们自己的中药及其相关产业的发展。保障人民安全用药,保护广大消费者的利益。因此,我国中药质量标准体系的建立是中药现代化首先解决的关键问题之一。

1 中药质量保证体系的建立

建立中药质量保证体系是与多方面的因素有关的,是随着经济和科技水平的发展而发展的。在不同时期、不同阶段对质量的要求是不同的。中药质量保证体系主要由两部分组成:(1)中药及相关产业的标准规范、法律法规;(2)分析质量保证体系,保证各实验室检测数据准确、可靠、有可比性,实现检测结果的国内、国际互认。包含两个层次:一个是技术性的,也即是分析、检定其生产的工艺与方法;另一个则是

非技术性的,即场地、环境与人员的管理。

随着全球经济一体化,国际贸易不断加大,世界上成功的交易越来越需要复杂的测量、符合性测试、标准物质和数据。国际组织及发达国家相继出台了相应的法律法规等。全球市场贸易要求一个单一的物理、化学测量体系,这些测量必须可溯源至国家计量实验室。中药及其相关产业的发展也不可避免地遇到这些问题。

1.1 建立和实施中药有关的标准和法律法规:在建立中药质量保证体系时,我国政府和中药及其相关产业的管理部门要出台相应的标准、法律法规,以提高我国中药产品的竞争力。建国50年来,中国药典不断修订、再版,中药的分析、测试技术方法不断发展与完善,已初步建成了我国中药分析的技术标准与体系,基本保证了我国人民的用药安全。目前,还应该通过了解WTO的最新动态及国外技术法规和标准的制定和修订情况,及时采取对策,在国际贸易中趋利避害,积极扩大出口,同时对我国主要贸易伙伴美国和欧盟的技术法规的制修订情况应进行追踪报道。如GLP、GCP和GMP是一系列的国际上约定的品质控制与管理准则。GLP用于生物、毒性与化学的检定,GCP用于临床试验,而GMP则用于生产制造的过程与设备的规范与管理。另外,最近还有GAP(Good Agricultural Practice)用以规范中药源的种植、养殖、采集及生产的准则。这些准则、技术法规和标准已经或正在实施中,可以说,我国政府及广大的中药工作者在这方面已经做了大量的工作,还需要根据中药的特点及国内外形势,建立和实施更多的标准和法律法规。同时,这些标准和法律法规的实施是需要技术支持的,这就要以国际溯源理论为基础,建立我国的中药质量保证体系,从而保证获得的检测数据准确、可靠、有可比性,检测数据国内和国际互认。

1.2 建立和完善技术支持体系:从上面的论述可看出,建立中药质量保证体系就是要获得准确、可靠、有可比性、国内和国际互认的检测数据。除了上述提到的标准规范、法律法规、非技术性的因素外,如何能提供有力的技术支持来达到这一目的,本文引用国际通用计量学的几个定义来说明。

测量:以确定量值为目的的一组操作;量值溯源:通过连续的比较链,一个测量结果能够与合适的标准器(通常是国家和国际标准器)联系起来的特性。

从上述定义可以了解到,为了达到检测数据准

确、可靠、统一、可比和互认的目的,必须采用量值溯源理论。也就是说,为了保证某一个对象的检测量在我国(或世界)范围内的统一,必须首先研制这一对象的国家(或国际)标准器,然后通过一个比较链最终与这一具体的测量过程联系起来,从而为某一量的测量提供统一的基准点。正是根据这一基本理论,世界上各个国家都研制并建立了不同的国家标准器,制定了每个比较环节中的检定或校验程序(计量检定规程和校验方法)和相应于这个比较链的标准器,最终形成国家的量值溯源体系。当然,不同的国家建立的这套体系也不完全一样。

对于这一定义,国际标准组织(ISO)在实现量值溯源时,即采用一个已知量值与一个待测对象进行直接或间接的比较,由此获得的待测对象的量值。为了确保在不同时间和空间对相同的待测对象进行测量所获得的结果的一致性,就必须寻找一个“统一的参考值”(reference)作为进行这种比较的共同的基准。如果参考值不准确,就不能得到一个准确、可比的结果。这个“统一的参考值”就是标准物质,具有量值溯源传递作用。

国际上通行的做法是各国建立自己的计量检测标准,各国家实验室间采用国际公认的权威方法(或称决定性方法)进行国际比对,比对合格的项目,由国家实验室统一自己国家的检测实验室的量值,实现不同国家实验室检测结果的相互认可,减少国际贸易中的重复检测,防止不必要的贸易纠纷。在这个过程中,标准物质的应用是必须的。在中药质量保证体系的技术支持体系中,标准物质的应用同样是最关键的因素之一。因为标准物质与分析、检定的各个环节密切相关。

1.3 中药标准物质的作用:标准物质是一种计量标准,广泛用于需要对物质的成分或特性进行测量的工作中,或校准仪器、评价测量方法、保证测量过程和结果一致。标准物质是国家计量体系的核心组成。中药标准物质同样是中药质量保证体系中的核心组成。在 ISO 指南 30 中,对标准物质给出如下定义:“使之可以溯源到准确实现表示其特性值的测量单位”。即标准物质的生产者只要能够把标准物质的标准值和材料制备方法联系起来,就说明标准物质的标准值具有溯源性。它可以是固体、液体或气体,可以有纯品、基体、多种成分混合等形式。中药标准物质主要用于中药及其相关产品的量值传递和溯源。

中药标准物质在中药质量保证体系的作用从图 1 可看出,它在这个量值溯源体系中起核心的作用。

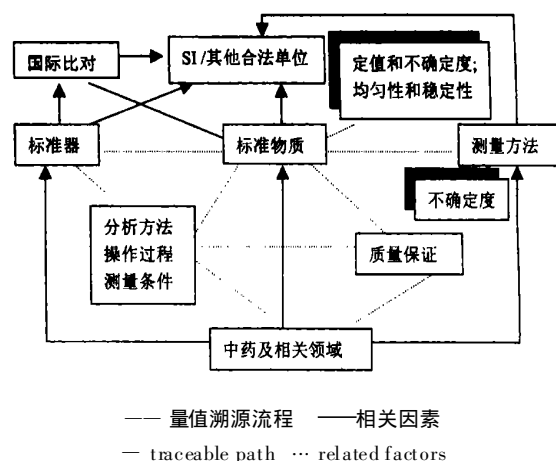


图 1 标准物质与量值溯源及相关因素的基本关系框架图

Fig. 1 Scheme of related factors between reference materials and traceability mode

中药标准物质的应用涉及中药的方方面面,如中药材鉴别、品质鉴定,将中药中活性成分研制成标准物质,可以很好地评价中药的真伪、等级,可以研究或评价测量方法,作为直接比对的标准。除正常的药理等数据,其安全性包括农残、重金属、黄曲霉毒素等指标也是评价中药的重要指标,通过使用含有农残、重金属、黄曲霉毒素等成分的中药基体标准物质,可以很好地消除由于样品前处理、方法系统误差等因素引起的误差。美国食品药品监督管理局(FDA)在递交新药成分控制资料时,植物物质和植物药产品的质量控制允许采用指纹图谱。英国、印度以及世界卫生组织等药品管理机构,也都采用指纹图谱技术对植物药、草药质量进行评价。这种标准图谱也是标准物质的一种形式。

中药已经应用到人们生活的方方面面,特别是在食品、日用品中。如在绿色保健食品和保健饮料中的开发与应用,获国家批准的药食同源品种就有 68 种,为人们在改善营养状况、增强体质、预防疾病、康复治疗、延缓衰老等方面发挥了不可替代的作用,这些食品的安全性控制更需要相应的标准物质和检测方法的建立;用中药提取物作乳化剂、基质、添加剂等开发的药物性化妆品不仅能达到美容、保健、治疗的目的,而且较化学性化妆品副作用小,深受消费者的喜爱。在中药化妆品的开发应用中,其检测标准的建立同样离不开标准物质。

标准物质还用于实验室检测质量保证:① 可以被用来对任何一个具有疑问检测数据的实验室进行抽样考核,以保证每个实验室都处于受控状态;② 可以被用来考核实验室的综合检测水平,以判断每个

(下转第 713 页)

解并定容于 5 mL量瓶中,摇匀,用微孔滤膜滤过,取续滤液,作为供试品溶液。仿此方法制得不含山楂的阴性对照液。在上述色谱条件下,分别精密吸取对照品溶液、阴性对照液与供试品溶液各 10 μ L,注入液相色谱仪,测定,得到金丝桃苷对照品溶液、阴性对照液与供试品溶液的色谱图(图 1)

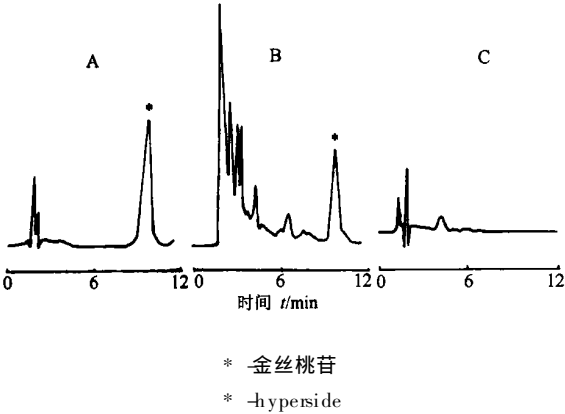


图 1 金丝桃苷对照品(A)、大山楂丸供试品(B)和阴性对照品(C)的 HPLC图

Fig. 1 HPLC chromatograms of hyperoside (A), Dashanzha Pill (B) and negative sample (C)

2.4 线性关系考察:精密吸取对照品溶液 2, 5, 8, 11, 14, 17 μ L注入高效液相色谱仪,记录色谱图。以峰面积为纵坐标,以浓度为横坐标,绘制标准曲线,得回归方程: $Y = 61\,226X - 177.69$, $r = 0.9995$ 。可见,金丝桃苷 0.08~0.68 mg/mL 时与峰面积具有良好的线性关系。

2.5 精密度试验:精密吸取同一份供试品溶液 10

μ L,重复进样 6次,测定金丝桃苷峰面积积分值,结果 $RSD = 0.96\%$ 。

2.6 稳定性试验:取供试品溶液每隔 1 h 进样 1 次,测定峰面积。结果供试品溶液中金丝桃苷在 8 h 内稳定, $RSD = 1.47\%$ ($n = 9$)。

2.7 重现性试验:取同一批样品 6份,制备供试品溶液,测定金丝桃苷含量,结果 $RSD = 1.83\%$ 。

2.8 加样回收率试验:精密称取已知含量的同一批样品 6份,分别精密加入金丝桃苷对照品,按供试品溶液的制备方法处理,并适当稀释,计算加样回收率,结果平均回收率为 98.0%, $RSD = 1.51\%$ 。

2.9 样品测定:取 3批大山楂丸,按上述供试品溶液制备方法制备样品溶液,进样分析,结果见表 1

表 1 大山楂丸中金丝桃苷测定结果 ($n = 3$)

Table 1 Content of hyperoside in Dashanzha Pill ($n = 3$)	
批 号	金丝桃苷 / (mg \cdot 丸 $^{-1}$)
20010312	0.631 7
20010313	0.664 2
20010314	0.658 3

3 讨论

大山楂丸用甲醇溶解直接注入液相色谱仪测定,杂质峰较多,金丝桃苷难以分开。通过上聚酰胺柱,以水洗去大量杂质,使样品得以纯化,分离效果较好。用水洗涤的流速要慢,以免影响洗涤效果。用量不少于 200 mL,否则洗涤不完全。

采用本法测定大山楂丸中的金丝桃苷的含量,重现性好、准确、可靠,能有效控制产品的质量。

(上接第 675 页)

实验室的综合水平;③可以被用来沟通系统内主管机构与各个实验室以及各个实验室之间的检测信息,使系统主管机构能动态地了解各个实验室的实际检测过程和状态;④可以被用来与国外先进国家的实验室进行国际间的实验室比对试验。

基于我国的现状,在中药质量保证体系的建设中,目前最迫切的就是依据国际溯源理论对中药标准物质(特别是基体标准物质)的研制和应用。可从我们研究最深入的中药品种入手,将标准物质、权威分析方法以及相应的标准结合起来,从中药生产、流通的各个环节进行控制,组织国内实验室比对,组织或参加国际比对,实现检测结果的国际互认。

2 结语与展望

总之,要建立一个具有溯源、等效互认的中药质

量保证体系,政府和中药管理部门要建立、完善和实施有关标准、法律法规,要积极组织研制、开发和应用标准物质。中药标准物质的研发是一个耗时、复杂的工作,特别是基体标准物质的研制,因此,中药及相关产业的生产、研究、政府管理部门等要加强合作,避免重复工作,积极参加国内实验室比对和国际比对,尽快建立国际互认的我国中药质量保证体系,保护我国的经济利益、人民健康和广大消费者的利益不受损害。

References

[1] Quan H. Reference Material and Its Applied Technique (标准物质及其应用技术) [M]. Beijing: Chinese Standard Press, 1990.
[2] Wang Y M. Metrology: to the national economy and the influence of the international trade [J]. China Metrology (中国计量), 1999, 5: 5-15.