

近 5 年细辛及其制剂中马兜铃酸的研究进展

胡志祥^{1,2}, 王永红^{1,3}, 彭崇胜^{1*}, 刘忠^{1*}

(1. 上海交通大学药学院, 上海 200240; 2. 湖南环境生物职业技术学院, 湖南 衡阳 421005;

3. 山西医科大学药学院, 山西 太原 030001)

摘要: 细辛是来源于马兜铃科植物的常用中药, 含细辛的中成药品种也很多, 具有多方面治疗功效。鉴于马兜铃科药用植物马兜铃酸的肾毒性问题, 细辛用药的安全性越来越受到关注。分析了《中国药典》2005 年版修改细辛入药部位 5 年来细辛及其制剂中马兜铃酸的研究状况, 以期对细辛类药物的安全性研究和临床用药提供参考。

关键词: 细辛; 马兜铃酸; 马兜铃酸肾病

中图分类号: R286.02 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2010)02-0318-03

Advances in studies on aristolochic acid in Radix et Rhizoma Asari and its preparation in recent five years

HU Zhi-xiang^{1,2}, WANG Yong-hong^{1,3}, PENG Chong-sheng¹, LIU Zhong¹

(1. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; 2. Hunan Environmental-Biological Polytechnic College, Hengyang 421005, China; 3. School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Key words: Radix et Rhizoma Asari; aristolochic acid; aristolochic acid nephropathy (AAN)

细辛为马兜铃科植物北细辛 *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag.、汉城细辛 *A. sieboldii* Miq. var. *seoulense* Nakai 或华细辛 *A. sieboldii* Miq. 的根及根茎^[1], 主含挥发油, 临床应用于治疗风寒湿痹等症^[2]。然而, 细辛的毒性及临床用量长期以来一直没有形成统一的意见, 近年来更是发现细辛中也含有马兜铃酸等化合物。

马兜铃酸是马兜铃科马兜铃属植物中一类菲类化合物, 主要由马兜铃酸 A、B、C、D、E 等及其衍生物组成, 其中, 马兜铃酸 A 是引起肾毒性的主要成分。因此, 目前的研究和报道多集中于马兜铃酸 A。由于马兜铃酸类成分可引起肾脏损害, 导致马兜铃酸肾病 (aristolochic acid nephropathy, AAN), 不少国家对含马兜铃酸的中草药采取了相应限制的措施。1999 年, 英国药物安全委员会 (CSM) 宣布对含马兜铃酸的草药产品实行无限期禁用^[3]。2000 年, 美国药品与食品管理局 (FDA) 发布了“有关含有马兜铃酸植物药物和食品的公告”, 并于 2001 年宣布回收木通、马兜铃、防己等含有或可能含有马兜铃酸的植物药和成药。含马兜铃酸中药的安全性问题已成为国内外医药界广泛关注的焦点。截至目前, 马兜铃科有关品种的药用标准已经取消, 并代之以相应品种。据不完全统计, 含有细辛的中成药 176 个^[2], 因细辛及其成药临床应用广泛, 因此细辛的马兜铃酸问题也日益受到重视和关注。已有研究结果表明, 细辛的马兜铃酸主要分

布于植株地上部分, 《中国药典》2005 年版也对细辛的药用部位做了修订, 规定其根茎为药用部位。5 年来, 对细辛及其制剂中有关马兜铃酸的研究一直持续进行, 结果并不完全一致, 本文对近 5 年来相关研究工作进行概述和讨论。

1 细辛药材的马兜铃酸研究

吴艳蓉等^[4]采用高效液相色谱法对采自辽宁、吉林、黑龙江 3 省 7 个产地的 13 个辽细辛样品的地上和地下部分, 分别进行马兜铃酸的测定, 结果地上部分仅 1 个样品检出马兜铃酸, 质量分数为 5 μg/g, 而地下部分 10 个样品均检出了马兜铃酸, 质量分数 8~29 μg/g。李国信等^[5]测定了 4 个市售细辛样品 (未鉴定种类) 根中的马兜铃酸, 结果显示市售细辛根中含有马兜铃酸 A, 质量分数 38.82~52.55 μg/g。耿鲁骏等^[6]用高效液相色谱法测定了不同来源的 3 种细辛地上部分、根中马兜铃酸 A 的量, 得到相反的结果, 所有样品地上部分均含有马兜铃酸 A, 质量分数 19.29~58.40 μg/g, 而根中只有 1 个样品含有马兜铃酸 A, 而且量较高, 质量浓度 0.227 4 mg/g, 这份来源于安徽亳州药材总公司的样品鉴定为汉城细辛, 而该公司同时提供的其他两份样品分别鉴定为华细辛和辽细辛, 其根中均未检出马兜铃酸 A。表明细辛中马兜铃酸 A 主要分布在地上部分, 而根中马兜铃酸 A 的存在与否与药材基源植物和产地有关。这一结果得到谢昭明等^[7]研究的支持, 该研究采用高效液相色谱法考察了 3 个批次北细辛、2 个批次华细辛的马兜铃酸 A 量, 结果显示, 细

* 收稿日期: 2009-08-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30772725); 上海交通大学“医工(理)交叉研究基金”项目 (YG2007MS12)

作者简介: 胡志祥 (1965—), 男, 副教授, 主要从事中药品质及药性理论研究。

* 通讯作者 彭崇胜 Tel: (021) 34207064 E-mail: cspeng@sjtu.edu.cn

刘忠 Tel: (021) 34206098 E-mail: liuzhong@sjtu.edu.cn

辛药材根及根茎中不含马兜铃酸 A 或量极低,叶中均含马兜铃酸 A,量稍高,并认为细辛以根及根茎入药比全草入药更好。

吴一波等^[8]对比测定了从不同地方购买得到的辽细辛全草、根及根茎的马兜铃酸 A 的量。从实验结果可看出,辽细辛根与全草均检出马兜铃酸 A,二者差异并不显著,不同地方购买的细辛中马兜铃酸 A 的量高低稍有不同。由于分析样品的来源不清,故不能由此简单地推算样品叶和根中马兜铃酸量的差异。韩娜等^[9]采用 RP-HPLC 法从北细辛地上和地下部位未检出马兜铃酸 A。

除马兜铃酸 A 外,李琳等^[10]测定了东北产辽细辛和陕西西安产华细辛马兜铃酸总酸的量,测得辽细辛为 0.179%,华细辛为 0.178%,其量远比关木通、青木香、广防己低,仅为其 1/4~1/3。

此外,也有从不同的角度对细辛各品种的马兜铃酸状况的研究报道^[11~14]。

2 细辛制剂的马兜铃酸研究

目前进行细辛制剂中马兜铃酸定量研究的制剂品种不多,现将报道的情况归纳如下,见表 1。报道的 12 个品种 17 个样品中,50%样品检出马兜铃酸 A,检出率较高,上述品种临床较常用,具有一定的代表性。因此,细辛制剂的马兜铃酸问题应引起高度重视,要扩大研究的品种范围,开展更多的基础研究,以获得更多细辛制剂马兜铃酸的第一手资料,确保临床应用的安全性。

表 1 细辛制剂马兜铃酸 A 检测结果

Table 1 Determination of aristolochic acid A in preparation of Radix et Rhizoma Asari

药品名称	来源	测定方法	质量浓度 (mg·g ⁻¹)
辛芳鼻炎胶囊 ^[9]	山东仙河药业(3个批号)	HPLC	未检出
辛芩颗粒 ^[9]	不详	HPLC	未检出
小青龙颗粒 ^[9,13]	不详或湖南回春堂制药厂	HPLC、RP-HPLC	0.158 00、0.002 86
九味羌活颗粒 ^[13]	陕西秦光制药厂	RP-HPLC	0.001 92
鼻炎片 ^[13]	霍山制药厂	RP-HPLC	0.003 23
独活寄生颗粒 ^[14]	重庆希尔安药业	LC/MS	未检出
小青龙丸 ^[15]	不详	HPLC	未检出
感特灵胶囊 ^[16]	广西方略制药	HPLC	未检出
辛麻止咳颗粒 ^[17]	自制	HPLC	未检出
万通筋骨片 ^[18]	滨州医药集团(3个批号)	RP-HPLC	0.002 403~0.004 779
寒湿痹胶囊 ^[19]	市售	HPLC	未检出
养血清脑颗粒 ^[20]	天士力制药集团	HPLC	未检出

3 分析与讨论

3.1 细辛药材中马兜铃酸的研究呈现多种结果,表现为(1)分布部位差异:地上部分含量高;地下部分含量低;各部分均检出,无明显差异;各部分均未检出等情况。(2)品种之间差异:辽细辛低于华细辛;辽细辛、华细辛无明显差异;同一品种不同样品间有差异。这些不同结果被认为与药材产地、采收时间、品种等因素相关。因为当前结果的不一致性,因此对细辛药材中马兜铃酸这一问题尚不能定论。在后续的研究中应增加对检测方法和药材检测部位的考察分析,以期获得有关细辛中马兜铃酸的正确评判。

细辛中马兜铃酸的正确评判对于临床安全合理使用细

辛药材,以及科学利用和保护细辛资源,具有重要的指导意义。一方面,如果细辛中马兜铃酸主要分布在地上部分,那么《中国药典》2005 年版及时修改其药用部位为根和根茎是必要的。但由于多年来用药的习惯,虽然《中国药典》修改标准后,目前市场上依然有全草细辛销售,值得重视,应加强检查监督各医疗单位、药店、制药企业细辛的使用情况,确保《中国药典》标准执行到位。另一方面,据市场供求信息,细辛年需求量约 1 000 t,叶占 30%左右,如果研究证实地上部分和地下部分马兜铃酸无显著差异,那么弃叶用根每年将损失约 300 t 以上细辛资源。如何利用细辛药材的地上部分应予以妥善的解决。

3.2 已研究的细辛制剂马兜铃酸的情况各不相同,这可能与细辛原药材的产地、采收时间、品种等相关,然而更为可能的因素是马兜铃酸的性质(如难溶于水、存在于非挥发油部位等)以及制剂工艺。因此,对于以提取挥发油入药的制剂,应难以检出马兜铃酸,如小青龙丸^[15];马兜铃酸难溶于水,所以水提制剂也较难检出,如辛芩颗粒^[9];而以全药材粉末压片或泛丸的,应较易检出马兜铃酸,如万通筋骨片^[18]。对于与此相悖的辛芳鼻炎胶囊、感特灵胶囊、小青龙颗粒、鼻炎片,应做制备工艺以外的分析。在辛芳鼻炎胶囊和感特灵胶囊中,细辛以粉末入药,分别占其处方药物质量的 2.7%、1.9%,均未检出马兜铃酸,可能与细辛量小有关;而在小青龙颗粒、九味羌活颗粒、鼻炎片中,细辛均为提取挥发油入药,都检出马兜铃酸。总的来说,从理论上分析,可通过一些有效措施来排除或减少马兜铃酸的影响,如改进制备工艺,以挥发油或水提浸膏等半成品入制剂;对难以修订工艺的细辛制剂,制定实施标准,有效控制马兜铃酸的量,并按照国家药品的有关规定,修改药品说明书,提示细辛的毒性并纳入处方药管理。

3.3 目前对马兜铃酸的测定方法^[21]有高效液相色谱法、薄层色谱法、毛细管区带电泳法、紫外分光光度法、极谱法,对细辛及其制剂马兜铃酸的测定现阶段主要采用高效液相色谱法。色谱条件的选择,测定用样品的制备等,不同条件的组合加上其他一些因素影响,测定的结果出现较大差异,如测定的一汉城细辛样品中马兜铃酸 A 量达 227.4 μg/g^[6],小青龙颗粒达 158 μg/g^[9],分别与其他多数同类样品的数据相差甚远,值得商榷,有必要建立统一的定量测定方法。

3.4 细辛具有祛风散寒、通窍止痛、温肺化饮的功能,用于风寒感冒、头痛、牙痛、鼻塞鼻渊、风湿痹痛、痰饮咳嗽等,为中医临床常用药物,同时含细辛的中成药品种也很多,在马兜铃酸问题凸显后,如何应用细辛是面临的一个新课题。迄今为止,对细辛马兜铃酸的研究数据差异较大,据此而形成的结论、观点不尽相同甚或相反,各方数据和结论尚不足成为指导性的依据,因此深入研究细辛马兜铃酸的量、影响因素、分布规律、检测方法、毒理作用及制剂质量控制方法等,掌握其基础数据,在科学研究的基础上达成共识,对药品安全评价、临床用药、资源利用、出口贸易等将具有重要的指导意义和技术价值。

参考文献:

[1] 中国药典 [S]. 一部. 2005.

[2] 王智民. 含有马兜铃酸的中成药情况分析 [J]. 中国中医药信息, 2002, 9(6): 70-72.

[3] 张子伯, 蒋文跃, 蔡少青. 马兜铃酸所致中草药肾病的医学和药理学进展及其引发的思索 [J]. 中草药, 2003, 34(2): 185-188.

[4] 吴艳蓉, 贾凌云, 高福坤, 等. 不同产地辽细辛中马兜铃酸的痕量检测 [J]. 中药研究与信息, 2005, 7(1): 9-10.

[5] 李国信, 于艳, 田原, 等. RP-HPLC 法测定细辛根中马兜铃酸 A 的含量 [J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(10): 1080-1081.

[6] 耿鲁骏, 李保国. 高效液相色谱法测定细辛及其制剂中马兜铃酸 A 的含量 [J]. 化学分析计量, 2005, 14(2): 25-27.

[7] 谢昭明, 李顺祥, 刘杰. 细辛不同部位马兜铃酸 A 的含量测定 [J]. 中成药, 2007, 29(12): 1808-1810.

[8] 吴一波, 王强. HPLC 测定细辛不同药用部位及其制剂中马兜铃酸 A 的含量 [J]. 西北药学杂志, 2006, 22(3): 108-109.

[9] 韩娜, 路金才, 毕开顺, 等. RP-HPLC 法测定 14 种中药材中马兜铃酸 A 的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(2): 115-118.

[10] 李琳, 王智民, 高慧敏, 等. 含马兜铃酸类中药材中马兜铃总酸的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(2): 11-13.

[11] 倪美华, 狄留庆, 朱蓉蓉, 等. HPLC 测定北细辛不同部位及穴贴定喘膏中马兜铃酸 A 的含量 [J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(2): 96-98.

[12] 马国秀, 于艳, 张立德, 等. 北细辛全草和根中马兜铃酸 A 的含量测定及小鼠急性毒性实验研究 [J]. 中医药学刊, 2006, 25(6): 1132-1134.

[13] 关文秋, 李晓蒙, 肖佳尚. 可逆高效液相色谱法测细辛药材及其制剂中马兜铃酸 A 的含量 [J]. 中国药物与临床, 2005, 5(4): 283-285.

[14] 刘新, 林於. 细辛中马兜铃酸的 HPLC 限量测定方法探讨 [J]. 中成药, 2008, 30(6): 896-899.

[15] 周围, 周小平, 刘红卫, 等. 中成药中马兜铃酸 A 的 HPLC/MS 分析方法 [J]. 化学研究, 2005, 16(4): 80-82.

[16] 韦娟, 莫迎, 梁释燕. 感特灵胶囊中马兜铃酸的限量测定 [J]. 中成药, 2007, 29(8): 附 18-附 19.

[17] 陈杰, 李谔光, 孟淑娟, 等. 辛麻止咳颗粒中马兜铃酸的含量测定研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11): 2725-2726.

[18] 田洪根, 王洪明. RP-HPLC 测定万通筋骨片中马兜铃酸 A 的含量 [J]. 解放军药学报, 2007, 23(6): 456-457.

[19] 康丹红, 李太平. HPLC 法测定寒湿痹颗粒中马兜铃酸 A [J]. 中国医药导报, 2008, 5(33): 17-18.

[20] 高钧, 孙玉侠, 李伟, 等. HPLC 法测定养血清脑颗粒中马兜铃酸 A [J]. 中草药, 2005, 36(6): 851-852.

[21] 路金才, 韩娜, 杜曦曦, 等. 马兜铃酸的测定方法现状分析 [J]. 中草药, 2006, 37(7): 1112-1114.

党参道地药材资源的国家地理标志产品保护

孙志国, 陈志, 程东来, 钟学斌, 刘成武*

(咸宁学院资源与环境科学学院, 湖北咸宁 437100)

摘要: 从保护地域范围、质量技术要求、地理标志产品专用标志的使用等方面, 介绍板桥党参、文县纹党国家地理标志产品的保护现状, 探讨其发展对策, 并提出如下建议: 详细研究其产地及相邻地区的自然地理环境; 深入探讨板桥党参、文县纹党的适宜性; 扩大其保护地域范围; 鼓励企业使用其地理标志产品专用标志; 建立国家质量标准《地理标志产品板桥党参》、《地理标志产品文县纹党》; 加速其中药材 GAP 认证; 注册相应的地理标志商标“板桥党参”、“文县纹党”等。

关键词: 国家地理标志产品; 板桥党参; 文县纹党; 道地药材

中图分类号: R282.2 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)02-0320-04

Protection for national products of geographical indication of geo-authentic crude drug Radix Codonopsis

SUN Zhi-guo, CHEN Zhi, CHENG Dong-lai, ZHONG Xue-bin, LIU Cheng-wu

(School of Resource and Environment Science, Xianning College, Xianning 437100, China)

Key words: national product of geographical indication; Banqiao Radix Codonopsis; Wenxian Radix Codonopsis; geo-authentic crude drug

地理标志和原产地命名制度在国外已经有 100 多年的历史, 法国是这一制度的发源地之一, 这一制度现已成为了当今世界普遍关注的一大热点^[1,2]。然而, 在我国地理标志商标注册、原产地域产品保护制度与地理标志产品保护制度实施时间不久, 分别始于 1994 年、1999 年和 2005 年。为了

有效保护我国的地理标志产品, 规范地理标志产品名称和专用标志的使用, 保证地理标志产品的质量和特色, 国家质检总局制定并于 2005 年 5 月 16 日发布了《地理标志产品保护规定》, 以取代《原产地域产品保护规定》。自 2005 年 7 月 15 日起, 我国实施《地理标志产品保护规定》, 而之前已批准的

* 收稿日期: 2009-09-28

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目(2008CDB050); 湖北省教育厅人文社会科学重点项目(2009 d035)

作者简介: 孙志国(1963—), 男, 湖北监利人, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事地理学与农业经济学研究。