

· 综述 ·

淫羊藿药材质量评价研究现状与思考

徐艳琴^{1,2}, 陈建军², 葛菲¹, 刘小丽¹, 王瑛^{2*}

(1. 江西中医学院药学院, 江西 南昌 330004; 2. 中国科学院武汉植物园 中国科学院植物种质创新与特色农业重点实验室, 湖北 武汉 430074)

摘要:在系统分析淫羊藿药材质量评价文献资料的基础上,对影响淫羊藿药材质量的主要因素:物种、产地、采收期、用药部位和炮制方法等方面进行综述。分析淫羊藿药材质量评价研究中存在的关键问题,提出未来质量评价研究应保证采收期一致,注重取样策略及分析样本的全面性和代表性,开展药材质量与其他表型性状的整合研究,同时,药材质量差异的遗传机制应是未来研究的重要方向之一。最后指出药材质量研究应指导药用植物的优良品种筛选、服务于药材市场的规范,并促进中药现代化进程。

关键词:淫羊藿;质量评价;采收期;取样策略;优良品种筛选;中药现代化

中图分类号:R282;R284 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2010)04-0661-06

Status and thoughts on quality assessment of *Herba Epimedii*XU Yan-qin^{1,2}, CHEN Jian-jun², GE Fei¹, LIU Xiao-li¹, WANG Ying²

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Key Laboratory of Plant Germplasm Enhancement and Speciality Agriculture, Wuhan Botanical Garden, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430074, China)

Key words: *Herba Epimedii*; quality evaluation; harvesting period; sampling strategy; screening varieties; modernization of Chinese materia medica

淫羊藿 *Herba Epimedii* 隶属小檗科淫羊藿属 (*Epimedium* L.), 为我国传统中药, 已有 2 000 多年的应用历史, 具有补肾阳、强筋骨、祛风湿以及提高免疫能力和抑制肿瘤等功效。迄今为止, 该属已报道 60 多个物种, 其中 80% 以上为中国特有。淫羊藿是《中国药典》(以下简称药典) 中规定来源物种最多的药材之一, 各版本药典均收录了 5 种淫羊藿: 淫羊藿 *Epimedium brevicornum* Maxim.、箭叶淫羊藿 *E. sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim.、柔毛淫羊藿 *E. pubescens* Maxim.、朝鲜淫羊藿 *E. koreanum* Nakai 和巫山淫羊藿 *E. wushanense* T. S. Ying 等。贵州是我国淫羊藿的最大产区, 《贵州省中药材、民族药材质量标准》记载的黔产淫羊藿中资源较多的种类: 粗毛淫羊藿 *E. acuminatum* Franch.、天平山淫羊藿 *E. myrianthum* Stearn.、黔岭淫羊藿 *E. leptorrhizum* Stearn 等。此外, 有些地方性分布的物种在当地也有较广泛的应用, 如湖南淫羊藿 *E. hunanense* (Hand.-Mazz.) Hand.-Mazz. 和宝兴淫羊藿 *E. davidi* Franch. 等。构成中药淫羊藿使用的主要资源种类一般 10 个以上^[1,2], 但淫羊藿属各物种均在一定程度上被用作药材

淫羊藿。以淫羊藿为原料的药品应用广泛涉及丸、散、膏、丹、汤、片等各种剂型, 如骨松宝片、肾宝口服液(颗粒)、止眩安神颗粒、参龙补肾胶囊、二仙汤、淫羊藿总黄酮注射液、助孕口服液、抗骨质增生片等。药材质量是影响药品质量优劣及疗效的最直接和最重要的原因之一。然而, 由于地理和历史的原因, 淫羊藿药材品种混杂, 质量参差不齐, 为筛选优良品种、扩大药用资源、促进资源合理开发和利用, 并保证药品安全有效和稳定可控, 药材质量评价成为淫羊藿众多研究方向中的热点^[3]。本文对影响淫羊藿药材质量的主要因素: 采收期、用药部位、物种、产地和炮制方法等方面进行综述, 并提出其中存在的主要问题, 在此基础上指出未来淫羊藿药材质量评价研究的对策和方向。

1 淫羊藿药材质量评价的研究现状

1.1 不同采收期对药材质量的影响: 中药材有效成分的形成与积累除了受遗传因子的调控和环境条件的影响外, 同时受采收、加工、贮藏和炮制方法的影响, 采收是其中十分重要的环节之一。药材的采收期直接影响药材的产量、品质和收获效率。为确定淫羊藿药材的合理采收期, 进而为 GAP 基

收稿日期: 2009-11-05

基金项目: 教育部 21 世纪初高等教育教学改革研究重点项目“产学研结合培养高素质复合型中药人才模式创新研究与实践”; 国家自然科学基金资助项目(30570171, 30900076); 中科院重要方向性项目(KSCX2-YW-N-030); 江西中医学院“十一五”省级重点学科青年教师培养计划项目; 湖北省杰出青年项目(2009CDA073)

作者简介: 徐艳琴(1980—), 女, 江西高安人, 江西中医学院药学院副教授, 博士, 主要从事淫羊藿活性成分变异的居群遗传学基础研究。

Tel: (0791) 7118997 E-mail: yqxu1980@163.com

*通讯作者 王瑛 Tel: (027) 87510675 E-mail: yingwang@wbqcas.cn

地建设及相关医药工业生产提供理论依据,淫羊藿活性成分积累随季节的动态变化是淫羊藿药材质量评价中的研究方向之一。

郭宝林等^[4]对淫羊藿 6 种主要黄酮类成分随季节变化的规律研究表明,各成分的变化基本一致,4 月初花期量最高,然后迅速降低,5 月后降低缓慢,8~9 月又缓慢回升,至 10 月倒苗时升至较高水平。箭叶淫羊藿总黄酮和淫羊藿苷的积累呈现相似的动态变化规律,尽管 10 月各成分的量回升至较高水平,但仍远低于花期(约 1/2)^[5]。徐文芬等^[6]对比贵州产粗毛淫羊藿、天平山淫羊藿和剑河淫羊藿 *E. myrsinanthum* var. *jianheense* S. Z. He et B. L. Guo 花前期、花期、果期和果后期淫羊藿苷和总黄酮量的动态变化显示,从花前期到花期量迅速增加,花期达到最高,之后持续下降。同样对贵州产天平山淫羊藿和粗毛淫羊藿中总黄酮成分不同生长期量的变化进行研究,结果显示总黄酮量为花期 > 果期 > 花前期 > 果后期^[7]。对朝鲜淫羊藿中淫羊藿苷和总黄酮量的动态检测表明,以 5 月花期最高,6 月以后淫羊藿苷量明显降至不足最高量的 1/3,至 8 月又升高^[8]。

总体上看,各种淫羊藿药材其活性成分量的动态积累均呈现相似趋势,以花期的量最高,之后迅速降低,然后又逐步回升,达到第 2 个高峰。但药材合理采收期的确定不能仅依据有效成分的量或生物量单一因素动态变化,需要深入研究不同生长期生物量和有效成分量间的关系。考虑到淫羊藿为早春开花植物,叶片与花序同时出土,而且,大多数淫羊藿物种春天叶片萌发后叶片数量较稳定^[9]。何顺志等^[7]认为淫羊藿药材应以有效成分量最高的花期至果期采收。但从淫羊藿药材的品质、产量和可持续利用等综合角度出发,花期的叶片质薄,生物量较小,不利于经济产量的形成,且种子和下一年的越冬芽尚未长成,影响繁殖,所以,花期可能并不适合作为药材的最佳采收期。目前,我国采收量最大的朝鲜淫羊藿主要是在药材生物量较高的夏、秋两季采收,此时有效成分的量虽为次高点,但叶片生物量达到最高,新生根茎及越冬芽也发育饱满,利于物种更新和资源的可持续利用,此时采收可能更合理。但按照药典的质量评价标准,传统采收时间药材的质量仅为花期的 1/2~1/3^[10]。因此,确定药材的最佳采收期应综合考察不同采收期活性成分量的动态积累和各时期生物量的变化,寻找产量与质量乘积最大值的时期。

1.2 淫羊藿药材不同部位的质量比较:淫羊藿作为生药可被分成两部分,地上部分包括茎和叶,地下部分即根,两部分功效具有一定差异。地上部分常用于性功能减退、遗精、妇女不孕症、骨质疏松、尿频、腰膝酸痛等的治疗,而地下部分在民间药用十分普遍。重在祛风湿,主要用于治疗关节炎、风湿痹痛和哮喘^[11]。从可持续利用的角度出发,既要考虑用药部位活性成分的量,也要利于植物资源的更新和资源量的维持,因而,考察不同药用部位的质量差异对资源的合理利用具有重要现实意义。选取存在于根、茎和叶中的 9 种黄酮类成分对药典收录的 5 种淫羊藿进行不同部位其量的系

统比较,发现朝鲜淫羊藿各部位的相对量为叶 > 根,淫羊藿根与叶的量相当,其余 3 种淫羊藿均为根 > 叶 > 茎。地上部分茎和叶的量差异显著(10~30 倍,因物种而异),但两者的成分相似,主要成分是朝藿定 B、朝藿定 C 和淫羊藿苷;地下部分量较多的则为大花淫羊藿 C、淫羊藿次苷 A 以及大花淫羊藿苷 F 和宝藿苷,两种药用部位成分的不同可能正是其药性不同的基础。而另一项基于粗毛淫羊藿、柔毛淫羊藿、巫山淫羊藿、天平山淫羊藿和剑河淫羊藿不同药用部位淫羊藿苷和总黄酮量的比较发现,这些淫羊藿均为叶 > 根 > 茎,其中粗毛淫羊藿和天平山淫羊藿叶、茎中淫羊藿苷的量差异超过 120 倍^[12]。徐玲玲等^[13]对不同种淫羊藿药用部位淫羊藿苷相对量的比较分析表明,叶最高,其次为叶茎、茎和根,这是目前唯一报道根中淫羊藿苷量最低的研究,但该研究中根的材料只有产自陕西的巫山淫羊藿一份样本,可能会对结果产生一定偏差。其他学者对巫山淫羊藿不同部位淫羊藿苷和柔藿苷的量比较研究表明,叶最高,其次为根、茎^[14]。对贵州产淫羊藿不同药用部位淫羊藿苷的量进行比较分析,包括箭叶淫羊藿、巫山淫羊藿和粗毛淫羊藿在内的 13 种淫羊藿均为叶 > 根 > 茎^[6]。以上研究结果说明,淫羊藿活性成分的相对量不能一概而论,物种间存在一定区别,但绝大部分物种为叶 > 根,茎被公认为量是最低的。因此,建议淫羊藿药材采收过程中,从资源的保护和可持续利用的角度出发,以利用地上部分(去粗梗)为好^[6],地下根茎则做繁殖和更新用。

1.3 淫羊藿不同物种间的质量差异:在众多的淫羊藿物种中,究竟哪些物种可作为药用淫羊藿,近十多年来,许多研究者对不同物种淫羊藿的种间质量差异给予了关注,开展了系列质量差异的比较研究。郭宝林等^[15]对药典内 5 种淫羊藿共 9 个样本淫羊藿苷量的分析表明,物种间的质量差异显著,朝鲜淫羊藿量最高,达到 3.69%,其次为贵州产的箭叶淫羊藿(3.50%),但箭叶淫羊藿的质量极不稳定,湖北产的箭叶淫羊藿远低于药典标准,仅为 0.26%,其他 3 种淫羊藿的淫羊藿苷量均高于或接近药典标准。贵州为淫羊藿分布最丰富的省区之一,对贵州几种常用淫羊藿的质量分析表明,箭叶淫羊藿及其变种[宽序淫羊藿 *E. sagittatum* var. *pyramidale* (Franch.) Stearn 和毡毛淫羊藿 *E. sagittatum* var. *coatum* (H. R. Ling et W. M. Yan) B. L. Guo et Hsiao]质量优异;粗毛淫羊藿质量稳定,基本符合药典标准;黔岭淫羊藿为贵州的广布种和常用种,但总黄酮的量极低,不宜药用;而水城淫羊藿 *E. shuichengense* S. Z. He、黔北淫羊藿 *E. borealr guizhouense* S. Z. He et Y. K. Yang、贵州淫羊藿 *E. sagittatum* var. *guizhouense* S. Z. He et B. L. Guo 和小叶淫羊藿 *E. parvifolium* S. Z. He et T. L. Zhang 总黄酮的量也较高,可作为扩大药用资源的候选种^[16]。

谢娟平等^[17]对川陕豫产 9 种习惯入药的淫羊藿叶中的主要成分朝藿定 C 和淫羊藿苷的量进行考察。结果显示巫山淫羊藿中淫羊藿苷的量远未达到《中国药典》规定;川西淫

羊藿、直距淫羊藿、粗毛淫羊藿、心叶淫羊藿虽不是《中国药典》品种,但淫羊藿苷的量却高于《中国药典》的规定,此外,除淫羊藿、柔毛淫羊藿外,其余淫羊藿品种中朝藿定 C 的量均远远大于淫羊藿苷,因此仅以淫羊藿一种成分作为品种较多的淫羊藿药材定量测定的指标具有一定的片面性。

Chen 等^[18]对包括药典收载的 5 种淫羊藿在内的 12 种淫羊藿的 15 种黄酮类成分进行分析测定,结果甘肃岷县的淫羊藿、四川成都的箭叶淫羊藿、四川邛崃的柔毛淫羊藿和巫山淫羊藿有较高量的淫羊藿苷和总黄酮,分别为 1.47%、3.93%、1.26%、4.06%、1.06%、4.17%、0.88%、4.85%;而朝鲜淫羊藿淫羊藿苷和总黄酮的量相对较低但较稳定(分别为 0.45%~0.68%、1.41%~1.73%)。值得注意的是,四川宝兴产宝兴淫羊藿的质量也较优异,淫羊藿苷和总黄酮的量分别为 1.01%和 3.49%,但 3 种不常用的淫羊藿,星花淫羊藿 *E. stellulatum* Stearn、竹山淫羊藿 *E. zhusanense* K. F. Wu et S. X. Qian 和时珍淫羊藿 *E. lishichenii* Stearn 的 15 种成分的量均甚微或未检测到。裴利宽等^[19]对 9 种淫羊藿共 102 份样本药材的淫羊藿苷和总黄酮的量进行测定,并以淫羊藿苷为参照估算了朝藿定 A、B、C 和淫羊藿苷(合称为淫羊藿多苷)的总量,所有样本均为上一年度的老叶或秋季叶片(朝鲜淫羊藿),约 85%的样本总黄酮的量符合药典标准,但仅 30%的样本淫羊藿苷量达到 0.5%的标准。当然,该研究结果普遍偏低可能与材料本身(老叶或秋季叶)的采收时间有关。本课题组对美国波士顿一农场同园栽培(该农场纬度与我国北方接近,所有物种均生长良好)的 25 种淫羊藿属植物盛花期叶片中 4 种主要黄酮类成分(朝藿定 A、B、C 和淫羊藿苷)的量进行分析,物种间 4 种成分的相对量较稳定,朝藿定 C 的量最高(最高达 5.07%),其次为朝藿定 B 和淫羊藿苷。淫羊藿苷的量在物种间变异较大(0.21%~1.63%),量最高的为箭叶淫羊藿的其中一个居群,此外,粗毛淫羊藿、朝鲜淫羊藿、天平淫羊藿、茂汶淫羊藿的淫羊藿苷量符合药典标准(0.51%~0.80%),其余 20 种淫羊藿均未达到药典标准^[20]。

近十多年来,淫羊藿质量的种间差异研究十分活跃,对淫羊藿药材的有效利用和开发起到了积极的促进作用。但从以上研究结果不难看出,由于研究者所用样品来源不同,或者为药店购买的样本,产地和采收期信息不详,而产地和采收期本身对药材质量和影响非常显著,因此,研究结果出现时高时低,缺乏可比性。

1.4 同种淫羊藿不同产地间的质量差异:由于生境、遗传变异以及环境和遗传互作的影响,同一物种不同产地间的质量差异是药材质量评价的一个重要方向。其中,箭叶淫羊藿广泛分布于华中、华南、西南、华东等亚热带地区,不同分布区的箭叶淫羊藿其形态变异较大,部分类群的分属学处理还有待进一步确定^[2],有文献曾先后报道了宽序变种、光叶变种、毡毛变种及贵州淫羊藿、剑河淫羊藿等变种^[1]。这些形态上的变异是否意味着药材质量上的差异引起了众多学者的关注,箭叶淫羊藿是目前开展种间成分含量差异研究最多的物

种。郭宝林等^[21]选择国内主要产区的箭叶淫羊藿及其变种共 8 个样本,测定其 5 种主要黄酮类成分的量差异,各产地的质量差异较大,以贵州产的宽序变种的毡毛变种质量最好,达到药典标准的 2 倍以上;湖北产的光叶变种及湖北和湖南产箭叶淫羊藿质量居中,约为药典标准的 1.5~1.6 倍;而安徽、福建和浙江产的箭叶淫羊藿原变种质量最差,远低于药典标准,3 个变种(宽序变种、毡毛变种和光叶变种)的质量均优于原种。Chen 等^[18]对药典收载 5 种淫羊藿和主流产品之一的粗毛淫羊藿各 2~6 个产地的药材地行质量比较发现,同一物种不同产地间的药材质量差异明显。箭叶淫羊藿 6 个来源中质量最优的是四川成都产样本,淫羊藿苷和 15 种黄酮总量分别为 1.26%和 4.06%,浙江安吉的淫羊藿苷量稍高于药典标准(0.54%),其余样本(安徽云山、广西全州和四川某地)均未达到药典标准,尤其是安徽云山产箭叶淫羊藿,淫羊藿和多种其他成分均未检测到,15 种黄酮总量仅为 0.41%,与成都产箭叶淫羊藿相差近 10 倍。巫山淫羊藿中仅四川巴中的样本达到药典要求,产地间淫羊藿苷量的差异约 10 倍(0.09%~0.88%)。朝鲜淫羊藿 3 个产地间的质量差异不大,淫羊藿苷的量接近或稍高于 0.50%,但 15 种黄酮的总量均较低(1.41%~1.73%)。中国淫羊藿属 9 种主要淫羊藿药材质量的系统研究表明,箭叶淫羊藿和巫山淫羊藿不同产地间质量差异显著,大部分产地的药材不符合质量标准,有的甚至未检测到淫羊藿苷^[19]。朝鲜淫羊藿受到国内外药材市场的公认,占据了淫羊藿大部分市场,市场的需求促使大量产地间药材质量差异研究的开展。在传统采收期(7 月下旬至 8 月中旬),对长白山区不同产地野生朝鲜淫羊藿苷和总黄酮分析测定的结果显示,敦化江源和通化金厂的总黄酮量最高(14.52%和 14.34%),其次为通化集安和白山临江(8.56%和 7.62%),最低为白山江原(4.96%);总黄酮的量均接近或超过药典标准,产地间相差近 3 倍,淫羊藿苷的量变化在产地间呈现相同趋势,但差异超过 12 倍(0.45%~6.01%)^[22]。王斌等^[23]对 4 个不同产地朝鲜淫羊藿的质量比较发现,敦化基地的总黄酮量最高(18.75%),其次为敦化野生(18.18%),最后是临江野生(14.29%)和北朝鲜野生(11.47%);笔者认为敦化基地总黄酮量最高的原因可能是基地按照 GAP 要求进行规范化种植,经调查发现该基地为近年来才进行的天然林下仿生栽培,为人工半抚育管理(半野生栽培)^[2],而且,敦化基地和敦化野生间的总黄酮量差异并不明显,由此可见,环境和遗传种质对药材质量的影响可能更重要。在传统采收季节,对辽宁省朝鲜淫羊藿 5 个产地药材质量淫羊藿苷和总黄酮的测定结果显示,产地间质量差异较大,受到采收季节的影响,淫羊藿苷的量均远低于药典标准(0.20%~0.35%),质量最优的为宽甸,最差的为新宾^[10]。

1.5 炮制对药材质量的影响:关于淫羊藿的炮制方法,历代炮制典籍中均有描述,其方法包括羊脂炙及由此发展的醋炙、酥炙,以及蒸法、酒煮法、炒法、米泔水浸、蜜水炙、酒浸/炙/制/炒等,至清代,淫羊藿的炮制方法达到 20 多种。一般认为

炮制能有效增加与肾功能和人体免疫系统功能相关的微量元素(如 Ca、Mn、Mg、Zn、Fe 和 Cu 等)的量,且酒炙品高于盐炙品和羊脂炙品。但炮制对药材淫羊藿苷的量有不同程度的损失,炮制品的淫羊藿苷的量较生品显著降低,其量依次为:生品 > 盐炒 > 酥油制 > 羊脂炙 > 酒制 > 炒制 > 烤制,说明加热可导致淫羊藿苷的分解^[24]。而对朝鲜淫羊藿炮制前后化学成分变化的研究表明,羊脂油炮制前后黄酮类成分的种类和总黄酮量均基本不变,但与肾功能密切相关的微量元素的溶出率有所增加,有利于提高淫羊藿的药效^[25]。现代药理研究表明,淫羊藿多糖具有调节剂功效。杨武德等^[26]对粗毛淫羊藿及其炮制品中多糖进行测定,结果显示多糖的质量分数依次为:羊脂炙 > 炒制 > 烘制 > 酥油制 > 酒制 > 盐制 > 生品,各炮制品中多糖的量较生品有显著性增加。

1.6 市售淫羊藿药材的质量调查:分析评价市售淫羊藿药材的质量,可为淫羊藿药材相关质量标准的制定提供参考。王治平等^[27]开展了广州地区市场上流通的 6 批次淫羊藿和 1 批次箭叶淫羊藿药材淫羊藿苷和总黄酮量的比较分析,结果表明,不同来源和批次的药材质量均存在显著差异,淫羊藿苷的量均未达到药典要求(0.05%~0.32%),但总黄酮的量均接近或超过药典标准(4.39%~7.82%)。对 15 批市售淫羊藿药材和 15 批饮片淫羊藿苷的测定结果显示,不同批次药材和饮片淫羊藿苷的量在 0.25%~0.50%的药材或饮片占 53.3%,66.7%的药材达不到药典标准。因此,中药新药研发过程中制定药材和制剂的质量标准时,既需要考虑药物的药效,也需要考虑到质量标准适应大生产的实际情况,建议在研发初期掌握市售药材的质量情况,并选用适当质量的药材,然后再进行相关的药理学等研究^[28]。本课题组基于 4 种主要的黄酮类成分(朝藿定 A、B、C 和淫羊藿苷)对全国 33 批市售淫羊藿药材质量进行评价,发现不同市售点药材质量存在较大差异:淫羊藿苷的量相差约 7 倍,为 0.28%~2.08%,33 批样品中有 9 批样品未达到药典标准;4 种成分总量最高为购自甘肃陇西的样品(5.35%),最低为湖南常德的样品(1.05%)。各药材由于物种、产地、采集时间不统一,其遗传基础、生长气候和生态环境等因素均不相同,这可能是造成市售淫羊藿药材质量差异的主要原因。

1.7 药材评价的标准由单一成分到综合评定:对淫羊藿药材质量的评价,药典仅对淫羊藿苷和总黄酮提供了量化标准,要求淫羊藿苷不少于 0.5%,总黄酮量不低于 5%。因而早期关于淫羊藿药材质量的研究多集中于淫羊藿苷单一成分或淫羊藿苷和总黄酮量的比较^[6,13]。但随后的研究发现,淫羊藿药材除了普遍含有淫羊藿苷外,还含有朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、宝藿苷 等黄酮类成分^[11,18,20],有些成分如朝藿定 B 和朝藿定 C 在某些物种中甚至超过了淫羊藿苷的量^[20,21]。从化学结构来看,朝藿定 B 和朝藿定 C 均比淫羊藿苷多一个糖基,并且在光、热等条件下可部分地转化为淫羊藿苷,因此,淫羊藿药材的质量评价应考虑普遍存在且量较高的朝藿定 B 和朝藿定 C^[15]。目前,综合考虑各成分在药用淫羊藿中存在的普遍性及量的丰富度,4 种主要的黄

酮类成分,即朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 和淫羊藿苷被多数学者认可,可作为综合评价淫羊藿药材质量的指标成分^[18~20]。有学者提出以这 4 种成分总量不低于 1.3%,总黄酮量不低于 5.0%作为淫羊藿药材质量控制的新指标^[19],但除了淫羊藿苷在药典中规定其量不得低于 0.5%外,其余 3 种成分量的标准还没有统一观点和确切的数值,有待进一步研究的开展。

2 关于淫羊藿药材药用种的探讨

基于淫羊藿的药典收录种和地方惯用种或常用种质量评价的研究,有学者认为,箭叶淫羊藿分布范围虽广,但其不同来源的药材淫羊藿苷类成分量低微,特别是资源量最大的安徽省,因此,是否将箭叶淫羊藿保留为药典品种值得商榷^[19]。Chen 等^[18]和高翔等^[20]的研究均表明箭叶淫羊藿药材不同产地差异较大,部分产地达到甚至远高于药典标准,但某些产地则远低于用药的标准。笔者对箭叶淫羊藿 10 个代表性产区药材的朝藿定 A、B、C 和淫羊藿苷量的检测发现,其中 6 个产地的质量达到甚至远高于药典的标准,另外 4 个产地则各成分均极低,不宜药用,说明不同产地的箭叶淫羊藿药材应区别对待。巫山淫羊藿分布区域狭窄^[1],不同产地药材质量差异很大,且有些地区的样品淫羊藿苷成分的量甚微,因此,是否将巫山淫羊藿保留为药典品种也值得思考^[19]。而药典一直未收录的粗毛淫羊藿由于分布广泛、资源量大,已成为贵州等地的主流商品之一,对粗毛淫羊藿 13 个产地样本系统分析表明,不同产地药材图谱相似,主要成分朝藿定 A、B、C 和淫羊藿苷量之间比较较为稳定,利于药材质量控制^[19]。而且,粗毛淫羊藿总黄酮的量较高,淫羊藿苷的量远高于药典标准(0.93%~1.44%)^[29]。其他多项研究也表明粗毛淫羊藿质量优异,建议药典收录和采用^[16]。此外,原本作为箭叶淫羊藿变种的天平山淫羊藿(现已提升为种)整体质量较好,甚至高于药典标准,也建议药用^[12,19]。

3 淫羊藿药材质量研究中的问题及对策

大量的淫羊藿药材质量研究为淫羊藿的有效开发和安全应用提供了保障,但目前开展的研究存在 2 个突出问题:1)由于采收期不一致导致目前开展的大量药材质量评价其结果没有可比性;2)由于样本全面性不足导致对不同种淫羊藿药材质量的评价出现片面性和局限性,缺乏对药材质量的全面了解。针对这些突出问题,今后的药材质量评价研究应注重以下几个方面。

3.1 分析样本必须保证采收期一致:淫羊藿药材质量随季节的动态变化差异显著,因此,为了使研究结果具有可比性,开展药材质量评价研究时必须保证所有分析样本采收期一致,建议今后的药材质量评价研究确定一个易判断、可操作的采收期,如花期。

3.2 确保研究样品的全面性和代表性:无论是物种间的质量比较,还是种内不同产地间的比较,研究样品的全面性和代表性是质量评价研究的基础和关键,仅凭有限的几个样本对药材质量进行评价的做法将导致研究结论的片面性和偶然性^[30]。目前报道的淫羊藿药材质量研究都局限在以少数

样本代表一个产地,甚至代表一个物种,其研究结果无异于管中窥豹,这也正是不同学者研究结果往往不一致的原因所在。取样的差异会对研究结果产生重要影响,取样策略(sampling strategy)是药材质量研究中必须特别关注的问题。要获得全面、可靠的药材质量评价结果,首先要制定合理的取样策略。每个物种应收集尽量多产地样本,每个产地又应该包含足够的个体样本,但实际操作时由于受到人力和物力的限制,只能采集到一部分样本,因此,要保证样本具有一定的代表性和统计学意义,同时还要求该样本的数量在可操作范围内。实际研究应根据研究对象本身的特点来确定取样产地数,以及某一产地内的样本数和取样方式。此外,药材质量的变异有其遗传机制,样本策略的制定也要考虑影响其遗传变异的生物学特性,如生活史、种子散播和交配系统、生殖模式等。因而,取样数目和取样方式因物种而异,没有一成不变的定律,居群遗传学(population genetics)经过完善的理论和实践证明,形成了较成熟的取样策略,可为药材质量评价的取样提供借鉴和参考。但居群遗传学的取样策略往往建立在对遗传背景已有初步了解的基础上,在不了解物种遗传背景的情况下,居群/产地取样样本数可以确定为 30 个左右,异交种样本数可适当降低,而自交种要适当增加样本数^[31]。

3.3 注重药材质量与其他表型性状的相关研究:植物化学(成分种类及量)其本质是生态型的一种,从理论上讲,作为生物适应环境,整体进化的产物,一个生态型的产生通常并不完全表现在化学成分上,其他的表型性状可能也会产生相应变化,因而,开展药材质量与其他表型性状的整合研究对药材质量的评价可能具有特殊意义^[30]。本课题组开展了淫羊藿属植物 4 种主要黄酮类成分(朝藿定 A、B、C 和淫羊藿苷)与叶片性状(叶形、质地、叶面积、叶片长度比等)相关性的初步研究,发现两者之间存在一定关联,活性成分量高的淫羊藿物种面积较小,形状多呈卵形,叶片革质化程度也较低^[20]。

3.4 药材质量差异的遗传机制:任何表型变异 = 遗传变异 + 环境饰变 + 遗传 × 环境互作,药材质量差异形成的机制是遗传变异与环境饰变共同作用的结果^[1]。与药用植物活性成分(次生代谢物质)的形成与积累相关的关键酶基因是导致药材成分量差异的分子内因。影响药材质量差异的分子机制成为近年来的研究热点,结合药材质量研究,在分子水平揭示药材居群水平的遗传变异,明确优质药材基因型特征,以及环境对优质药材基因表达的影响,从而揭示遗传因素对药材质量差异形成的贡献率^[32]。Su 等^[33]对黄芩的 4 个野生居群和 4 个栽培居群进行 RAPD (random amplification of polymorphic DNA) 遗传多样性和黄酮量的整合研究,表明遗传变异对黄芩药材质量的影响并不显著。笔者近几年开展了主要药用淫羊藿化学成分变异的居群遗传学基础研究,结果表明某些成分的积累与遗传多样性水平存在显著的正相关,揭示遗传基础对某些化学成分的积累存在密切联系。药材质量差异的遗传机制研究将对药材的商业生产、种质资源管理、GAP 栽培和遗传育种等方面提供重要指导^[33]。

3.5 药材质量研究指导优良品种筛选:药材质量研究不应只停留在基础研究阶段,从野生资源中筛选质量优异、稳定的种质是稳定市售淫羊藿质量的重要保障。在全面评价药材质量的基础上,结合其他优良特性(如生物量、适应性、抗逆性等),筛选优良品种是药材质量评价的最终目标。药材规范化种植只有保证栽培品种的种质优异性和广泛适应性,才能保证药材质量的稳定、可靠、优质和可控。同时,优良品种筛选还可与中药用途挂钩。淫羊藿药材中分离到的成分主要分为 3 类:黄酮、黄酮苷和淫羊藿次苷,不同类成分其功效不同^[11]。因此,可根据淫羊藿药材的成分种类而筛选用于补肝肾、抗肿瘤、抗骨质疏松等不同用途的品种,进而加工成不同的中药产品^[34]。本课题组自 2002 年以来,在中科院武汉植物园收集并引种栽培了淫羊藿属植物约 45 种,进行同园栽培(common garden)及品种筛选,目前已取得较好的研究进展,并获得了一批表型稳定的品系。

3.6 药材质量研究为药材市场的规范和中药现代化服务:中医药是中华民族的瑰宝,为世界医学的充实和发展做出了不可磨灭的贡献。但中药目前仍未能以药品的身份占据国际市场份额。世界天然植物药的市场年交易额近 300 亿美元,我国中药和植物药年出口额仅占世界植物药贸易额的 5.4%。究其原因,除了产业规模和市场运作能力等因素外,主要是中药材质量不稳定、品种混乱。随着 1994 年《饮食补充剂健康与教育法》(the Dietary Supplement Health and Education Act, DSHEA)在美国的通过,中草药产品在国际上均以“饮食补充剂”出售,但目前缺乏统一的质量标准^[35]。在药材市场,“淫羊藿”通常是淫羊藿属植物或其他提取物的统称,往往没有确切的中文物种名或拉丁学名,缺少采收期的记录,甚至产地也不详细。现有的研究表明,不同物种,不同产地、不同采收期、不同药用部位其有效成分的种类和量都会发生明显变化,这也正是市售淫羊藿药材质量差异非常悬殊的主要原因。中药材品种的正确与否和质量好坏是中医药事业能否生存和发展的基本条件之一。因此,建议药材质量评价的研究应服务于药材市场的规范管理和中药现代化,规范化的药材标签应包括以下信息:1)除了通用名或常用名之外,还应提供确切的物种名称;2)药材的详细产地和采收期。

4 结语

药材质量控制是保证中药安全、有效、稳定、可靠,实现中药现代化、产业化及国际化的核心问题,也是中药生产过程中目前存在问题最多的环节。近几十年,药材质量控制开展了系列研究,为建立中药材安全和质量控制平台打下了良好基础,但目前开展的研究存在诸多方面的不足和缺陷。由于药材药效是多种成分协同作用的结果,采用某种或某几种有效成分的量来作为中药质量评价标准的方法不够充分、客观,也难以以为中医药理论所接受,因而首先要制定既符合中医药理论又能为现代医学所接受的规范化质量标准。对多基源的药材而言,其质量除了受产地、采收期、用药部位和炮制方法等因素的影响外,物种来源也是重要因素之一。今后

的质量评价研究应保证采取期一致,注重取样策略及分析样本的全面性和代表性,开展药材质量与其他表型性状的整合研究。同时,注重分子生物学理论和技术在药材质量研究中的应用,开展药材质量差异的遗传基础研究,揭示药材成分积累的内在规律和科学基础,探讨地道药材形成机制是未来研究的重要方向之一。药材质量的理论基础研究应指导药用植物的优良品种筛选、服务于药材市场的规范,为中药现代化、国际化提供新的理论和科学支撑。

参考文献:

- [1] 李作洲,徐艳琴,王瑛,等. 淫羊藿属药用植物的研究现状与展望[J]. 中草药,2005,36(2):289-297.
- [2] 徐艳琴,李作洲,张学军,等. 三种药用淫羊藿的地理分布与资源调查[J]. 武汉植物学研究,2008,26(1):91-98.
- [3] 张华峰,杨晓华,淫羊藿药材质量控制的问题与对策[J]. 中草药,2009,40(1):160-163.
- [4] 郭宝林,王春兰,肖培根,等. HPLC法分析淫羊藿的黄酮类成分[J]. 西北药学杂志,1996,11(5):201-203.
- [5] 朱朝德,张转平,孙全明,等. 箭叶淫羊藿叶中总黄酮及淫羊藿苷含量的动态变化研究[J]. 中国中药杂志,1998,23(1):21.
- [6] 徐文芬,何顺志,黄敏,等. 高效液相色谱法测定贵州产淫羊藿药材不同药用部位中淫羊藿苷的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(5):1-3.
- [7] 何顺志,王悦云,徐文芬,等. 不同生长期黔产天平山淫羊藿和粗毛淫羊藿中黄酮类成分的含量变化研究[J]. 贵州科学,2008,26(3):34-37.
- [8] 李娜,宋少江,李仁. 不同采收期朝鲜淫羊藿中淫羊藿苷及总黄酮的含量测定[J]. 中药研究与信息,2005,7(2):9-11.
- [9] Stearn W T. The genus *Epimedium* and other herbaceous Berberidaceae, including the genus *Podophyllum* [A]. *A botanical magazine monograph* [M]. Oregon: Timber Press, 2002.
- [10] 单娜,路金才,王晶,等. 辽宁产朝鲜淫羊藿不同药用部位有效成分含量的测定[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(1):48-50.
- [11] Wu H, Lien EJ, Lien L L. Chemical and pharmacological investigations of *Epimedium* species: a survey [J]. *Prog Drug Res*, 2003, 60: 1-57.
- [12] 徐文芬,黄敏,何顺志,等. 贵州产淫羊藿药材质量综合考察研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2005,7(2):125-127.
- [13] 徐玲玲,黄礼杰,顾国献. 不同产地和品种淫羊藿中淫羊藿苷的 HPLC 分析[J]. 中国现代应用药学杂志,2000,17(2):110-114.
- [14] 贾敏鸽,孙文基,朱朝德,等. RP-HPLC 测定淫羊藿不同品种和部位中柔荑甙和淫羊藿苷[J]. 药物分析杂志,2005,25(1):64-67.
- [15] 郭宝林,王春兰,肖培根,等. 药典内 5 种淫羊藿中黄酮类成分的反相高效液相色谱分析[J]. 药学报,1996,31(4):292-295.
- [16] 何顺志,郭宝林. 贵州产淫羊藿的质量研究[J]. 药物分析杂志,1996,15(5):291-294.
- [17] 谢娟平,王忠东,孙文基. 淫羊藿属 9 种淫羊藿叶中朝藿定 C 和淫羊藿苷量的考察[J]. 中草药,2007,38(4):613-614.
- [18] Chen X J, Guo B L, Li S P, et al. Simultaneous determination of 15 flavonoids in *Epimedium* using pressurized liquid extraction and high-performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1163(1-2):96-104.
- [19] 裴利宽,黄文华,何天谷,等. 中药淫羊藿主要资源种类药材质量的系统研究[J]. 中国中药杂志,2007,32(21):2217-2222.
- [20] 高翔,张华峰,卢大炎,等. 淫羊藿属植物中黄酮苷含量与叶片形态的相关性研究[J]. 武汉植物学研究,2009,27(2):184-187.
- [21] 郭宝林,王春兰,肖培根,等. 箭叶淫羊藿的黄酮类成分分析和质量评价[J]. 中草药,1996,27(10):584-586.
- [22] 董然,冯玉才,秦佳梅,等. 长白山地区不同产地朝鲜淫羊藿有效成分含量对比分析[J]. 特产研究,2003,2:35-38.
- [23] 王斌,程昆木,塔桂敏,等. 不同产地朝鲜淫羊藿中总黄酮含量测定[J]. 人参研究,2006,3:30-33.
- [24] 杨武德,冯华. HPLC法测定粗毛淫羊藿及不同炮制品中淫羊藿苷的含量[J]. 贵阳中医学院学报,2005,27(2):60-61.
- [25] 刘春明,李丽,刘志强,等. 炮制前后朝鲜淫羊藿化学成分的变化规律研究[J]. 分析测试学报,2004,23(1):67-69.
- [26] 杨武德,胡高翔. 粗毛淫羊藿及其不同炮制品中多糖的测定[J]. 中草药,2005,36(4):543-544.
- [27] 王治平,樊化,杨珂,等. 广州地区几种市售淫羊藿药材的质量分析[J]. 时珍国医国药,2005,16(11):1075-1076.
- [28] 史万忠,徐德生,刘力,等. 30 批市售淫羊藿的质量分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,7:6-7.
- [29] 冉懋雄,魏德生,王晓春,等. 贵州产淫羊藿资源与质量考察研究[J]. 现代中药研究与实践,2004,18(1):29-32.
- [30] 郭兰萍,黄璐琦,华永丽,等. 从表型可塑性、生态型到药用植物化学型的研究[J]. 资源科学,2008,30(5):744-753.
- [31] 金燕,卢宝荣. 遗传多样性的取样策略[J]. 生物多样性,2003,11(2):155-161.
- [32] 黄璐琦,郭兰萍,胡娟,等. 地道药材形成的分子机制及其遗传基础[J]. 中国中药杂志,2008,33(20):2303-2308.
- [33] Su S, He C M, Li L C, et al. Genetic characterization and phytochemical analysis of wild and cultivated populations of *Scutellaria baicalensis* [J]. *Chem Biodivers*, 2008, 5(7):1353-1363.
- [34] 张华峰,杨晓华. 淫羊藿的生物活性成分及其开发策略[J]. 中草药,2010,41(2):329-332.
- [35] Schlag E, McIntosh M S. Ginsenoside content and variation among and within American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) populations [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67: 1510-1519.

《中草药》、《中国药学杂志》及陈新谦、陈常青荣获 “新中国 60 年有影响力的期刊及期刊人”

为纪念新中国诞辰 60 周年,表彰和鼓励对期刊事业做出重要贡献的期刊和期刊工作者,总结经验,促进期刊行业健康发展,中国期刊协会、中国出版科学研究所联合举办了“新中国 60 年有影响力的期刊及期刊人”推选活动。经过各地、各行业期刊协会和专家评审委员会的严格评审,中国药学会主办期刊《中草药》、《中国药学杂志》及《中国药学杂志》副主编陈新谦、《中草药》杂志执行主编陈常青研究员分别荣获“新中国 60 年有影响力的期刊及期刊人”称号。

[本刊讯]