

## 热毒宁注射液原药材——金银花规范化生产研究

张燕<sup>1</sup>, 沈娟<sup>2</sup>, 金艳<sup>1</sup>, 毕宇安<sup>2</sup>, 武惠肖<sup>1</sup>, 郝庆秀<sup>1</sup>, 郭兰萍<sup>1</sup>, 萧伟<sup>2\*</sup>

1. 道地药材国家重点实验室培育基地, 中国中医科学院中药资源中心, 北京 100700

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

**摘要:** 为了保证热毒宁注射液原药材——金银花的真实、安全、有效、质量稳定可控, 按照我国中药材生产管理规范(GAP)生产的综合技术要求, 对其生产中的产地适宜性、种植、田间管理、病虫害综合防治、采收加工、包装贮藏、运输、质量监测等技术要求进行了生产调查和实验研究, 制定出了该标准操作规程, 并对规范化种植基地建设过程中的经验和问题进行了分析和展望。

**关键词:** 金银花; 热毒宁注射液; 规范化生产(GAP); 标准操作规程(SOP); 产地适宜性; 质量监测

**中图分类号:** R282.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)18-2707-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.18.025

## Standard operating procedure for raw materials of Reduning Injection——*Lonicerae Japonicae Flos*

ZHANG Yan<sup>1</sup>, SHEN Juan<sup>2</sup>, JIN Yan<sup>1</sup>, BI Yu-an<sup>2</sup>, WU Hui-xiao<sup>1</sup>, HAO Qing-xiu<sup>1</sup>, GUO Lan-ping<sup>1</sup>, XIAO Wei<sup>2</sup>

1. State Key Laboratory Breeding Base of Dao-di Herbs, National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

**Abstract:** In order to ensure the superior quality and safety of the raw materials of Reduning Injection—*Lonicerae Japonicae Flos*, a standard operating procedure was established on the base of Good Agriculture Practice (GAP) of Chinese herbal medicine as well as practice investigation and experiments. This standard operating procedure provides the technical requirements for the production suitability, growing, field management, diseases and pests controlling, harvesting and processing, packing and storing, transporting, and quality monitoring of *Lonicerae Japonicae Flos*. The experiences and problems in the process of the standardized planting were analyzed and discussed.

**Key words:** *Lonicerae Japonicae Flos*; Reduning Injection; Good Agriculture Practice (GAP); standard operating procedure (SOP); production suitability; quality monitoring

热毒宁注射液是临床治疗上呼吸道感染、急性支气管炎的要药, 为确保其质量均一稳定、临床的有效性和安全性, 所以对其原料药材前期的种植和采收加工技术要求严格, 对其质量的要求除指标性成分含量达标外, 还以指纹图谱的稳定性作为衡量标准。其组方为金银花、青蒿、栀子, 其中金银花为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾, 具有清热解毒、凉散风热的功效<sup>[1-2]</sup>, 为常用中药。忍冬为多年生木本药用植物, 合理修剪是

其产量的保证; 同时, 由于木本药材田间生长周期长, 其病虫害也同时形成了连续的生活周期, 防控难度增大, 所以金银花原药材的农药残留综合控制技术非常重要。另外, 热毒宁注射液对金银花的初加工方式要求非常严格, 低温杀青和烘干是保证其指纹图谱特征稳定的必要条件。目前全国金银花栽培面积很大, 但有很多金银花药材产品在农药残留和指纹图谱上不符合热毒宁注射液原药材的要求, 因此笔者经过5年的研究实施和基地建设, 对

收稿日期: 2014-03-06

**基金项目:** 国家中医药管理局行业科研专项(201107009); 国家自然科学基金资助项目(81130070); 江苏高校协同创新项目: 中药资源产业化过程协同创新中心; 2012年度北京市中医药科技发展基金项目(JJ2012-25); 工信部中药材扶持资金项目: 中药材安全生产及调优栽培示范基地建设; 万亩金银花规范化、规模化种植基地建设

**\*通信作者** 萧伟, 研究员级高级工程师, 博士, 主要研究方向为中药新制剂的研究与开发。Tel: (0518)85521956 E-mail: wzhhz-nj@163.net

热毒宁注射液原药材——金银花规范化种植进行了研究, 以期安全、优质和稳定可控金银花药材的生产提供参考, 现将金银花生产管理规范 (Good Agriculture Practice, GAP) 标准操作规程总结如下。

## 1 内容适用范围

本标准规定了热毒宁注射液原材料——金银花药材规范化生产技术的术语、定义、技术要求。本标准适用于江苏东海、山东临沂及周边产区金银花道地药材的栽培生产。

## 2 质量及检测引用标准

栽培地空气应符合大气环境质量二级标准 (GB3095-1996), 土壤应符合土壤质量 (二级标准 GB15628-1995), 每4年监测1次。灌溉水应符合农田灌溉水质量标准 (GB5084-2005), 至少每年监测1次。农药的使用应符合农药安全使用标准 (GB/T 8321) 和农药合理使用准则。另外, 参照国家食品药品监督管理局《中药材质量管理规范 (GAP)》和《中国药典》2010年版执行。

## 3 定义

金银花 *Lonicerae Japonicae Flos* 为忍冬科 (Caprifoliaceae) 忍冬属 *Lonicera* Linn. 植物忍冬 *L. japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花。金银花主产于山东、河南、江苏、河北等地。目前金银花的繁殖方式是第1年8~10月份扦插育苗, 第2年3~4月份移栽入大田, 经过合理修剪, 第4年培养好树形, 第6年开始进入丰产期, 花蕾采收后经过除杂、干燥, 即为金银花药材。直至第18~20年, 老树的树势变弱, 采挖作为绿化和盆景等园林景观树木, 然后再更新下一批小苗, 所以金银花是长期持续利用型药材。

## 4 栽培基地环境条件

金银花是一种喜光、喜温、喜湿作物。种植适宜海拔1500 m以下, 砂壤土, 土层厚度在60 cm以上, 坡度平缓且小于15°, 阳坡、半阳坡, 花期月日照时数150~250 h, 月平均气温为20~30 °C, 月降水量在40~220 mm 最适<sup>[3]</sup>。

## 5 栽培技术要求

### 5.1 种苗质量要求

插穗于每年的雨季, 选择发红的、充分木质化的粗壮枝条, 剪为20 cm长的小段, 扦插于土壤疏松、排灌水良好的地方, 第2年春天即可移栽。

### 5.2 金银花栽培期和栽植

**5.2.1 栽培时间** 金银花可移栽期较长, 从每年8

月到翌年4月 (土壤封冻除外) 均可移栽, 以早春和雨季移栽最好。

**5.2.2 栽植密度** 株行距1.2 m×1.5 m, 每公顷5000株左右。

**5.2.3 栽植方法** 挖40 cm×40 cm×40 cm见方的坑, 每坑用2.5 kg底肥与适量表土混匀, 放置于坑底约15 cm (底肥), 再回填土5 cm, 苗放入坑中央, 埋土固定, 栽植后浇水沉实。待水渗下后, 封土堆, 土表上露出2个芽眼, 过长时应剪去 (留小枝长10 cm)。栽种后要及时浇透定根水。

### 5.3 田间管理

**5.3.1 施肥** 基肥以有机肥为主, 化肥为辅, 在10月下旬结合翻地施入, 每年施好徕斯金银花专用生物有机肥7500 kg/hm<sup>2</sup>。

追肥以好徕斯三元肥为主, 适当增加磷肥, 并加少量微量元素, 在第1、第2茬花采收修剪后, 分别施入, 每次施750 kg/hm<sup>2</sup>, 结合浇水施入, 也可以结合喷施叶面肥和微量元素。

**5.3.2 排灌水** 每茬花采收后修剪, 修剪后追肥, 追肥后必须浇水, 时间一般掌握在春分前后 (4月左右) 浇返青水, 芒种后 (6月5日左右)、大暑节气前后及秋施基肥后浇水。

### 5.4 修剪

**5.4.1 修剪的原则** 整形修剪应有利于早成花、早丰产、成形快、高产、稳产、便于管理<sup>[3]</sup>。

**5.4.2 树形、结构** 主要树形树体的结构、外观呈伞形, 主干高40~50 cm, 树高100~130 cm。

**5.4.3 幼树修剪** 定植后, 幼树在春季萌发新枝, 从中选一粗壮直立的枝条作为主干培养。待生长到20 cm时摘心, 上部保留3~4个结花分枝, 其他枝芽及时抹去。当花采收后, 截去1/3, 让其分生1~2个花枝, 这样连续剪截培养, 使花枝增多, 树冠增大, 3年使其成伞形, 进入盛花期。

#### 5.4.4 成年树修剪

冬剪: 在每年的12月下旬至翌年的早春尚未发出新芽前进行。第1步, 拿镰刀或大枝剪剪去枝条的1/3, 留3~4个芽 (节); 第2步, 剪去贴地的徒长枝条; 第3步, 剪去病虫枝、干枯枝、纤细枝、交叉枝、缠绕枝、重叠枝等。春季把主干上的芽抹掉<sup>[4]</sup>。

夏剪: 在芒种节气前第1茬花采收后, 及时进行第2次修剪。此期干旱, 树势较弱, 应适当轻剪。将花枝截去1/3, 疏去下部阴枝、内膛弱枝、交叉

枝、重叠枝,使其通风透光。

第3次修剪:在第2茬花采收后进行。对花枝已生长出的新芽要保留剪截。对萌芽花枝剪去1/2;疏去弱枝、徒长枝,树体高大的,剪截上部枝组,应控制在便于采收的高度;树体矮小的,疏下留上,使其通风透光。

### 5.5 金银花的病虫害综合防治

由于木本药材在田间生长周期长,其病虫害草害也同时形成了连续的生活周期,防控难度增大,目前金银花药材是农药残留超标率比较高的中药材之一,所以金银花田间种植时的病虫害综合防治和农药残留综合控制技术非常重要,要避免依赖“头痛医头、脚痛医脚”的防治方法,生物、物理防控比化学防治更为重要,及早防治比爆发时再治更有效。

**5.5.1 病害及防治** 金银花的病害主要有枯萎病。防治措施:采收后清洁田园,集中烧毁残株病叶,不过量施用化肥,结合除草翻地,保持土壤透气。

**5.5.2 虫害及防治** 虫害主要有蚜虫、棉铃虫。采用综合防治措施:(1)冬剪完清除杂草,将枯枝、烂叶清理掉,结合施肥冬耕;(2)在植株未发芽前用石硫合剂喷1次;(3)4月蚜虫开始发生时,用10%吡虫啉可湿性粉剂1500~2000倍液,或3%啉虫脒可湿性粉剂2000倍液喷雾;(4)5月份在金银花地周围种植玉米诱集带;在金银花行间种植大蒜、葱等有辛辣刺激气味的植物;在金银花基地周边设置高压汞灯诱杀趋光害虫;(5)6月初棉铃虫卵孵化期,喷施800倍的纯生物农药Bt苏云金杆菌;(6)6~7月如果还有棉铃虫,再在修剪后立即清园喷1000倍甲维盐和1500倍辛硫磷。如果用农药,最后一次用药须在采摘金银花前15~20d进行。

## 6 采收与初加工

### 6.1 采收季节

金银花为花蕾入药,花蕾上部膨大部分开始变白、下部还为绿色时采摘最好,过早会影响产量,过晚会影响质量。第1茬花在5月上旬或中旬,花期约为15天;第2茬花在6月中旬,花期10多天;第3茬花在7月中下旬,花期10多天<sup>[5]</sup>。

### 6.2 收获方法

采收时用手从茎干上摘下花蕾,放入干净、透气的容器内。

### 6.3 初加工

热毒宁注射液对金银花的初加工方式要求非常严格,如果金银花干燥过程中出现高温,则金银花

内的断氧马钱子苷会转化成开环断氧马钱子苷,不符合热毒宁注射液的要求,所以低温杀青和烘干是保证其指纹图谱特征稳定的必要条件。

加工设备:用现代化蒸气烘房烘干。烘时花蕾摊放不宜太厚,3~5cm即可;关闭烘箱门后打开蒸气阀门,开机设置温度在38~42℃,打开进出口风闸(小档),进行预烘2h,升温至48~50℃,保持5h,进出口风闸调至中档,升温至57~60℃,进出口风闸调至大档,保持温度直至烘干,出料,晾至室温。严禁用硫磺熏。

## 7 质量标准及检测

### 7.1 质量标准

一等:干货。花蕾呈棒状,上粗下细,略弯曲,花蕾长瘦。表面青白色或黄白色。气清香,味淡微苦。开放花朵不超过20%。无梗叶、杂质、虫蛀、霉变。

二等:干货。花蕾或开放的花朵兼有。色泽不分。枝叶不超过10%。无杂质、虫蛀、霉变。

### 7.2 质量监测

参照《中国药典》2010年版一部<sup>[1]</sup>规定,水分不得超过12%;总灰分不得超过10%;酸不溶性灰分不得超过3%;重金属及有害元素照铅、镉、砷、汞、铜测定法(附录IX B 原子吸收分光光度法或电感耦合等离子体质谱法)测定,铅不得超过百万分之五;镉不得超过千万分之三;砷不得超过百万分之二;汞不得超过千万分之二;铜不得超过百万分之二。《食品中农药最大残留限量》检测标准(GB 2763-2012),六六六、DDT不得检出,使用过的农药吡虫啉不得超过 $5 \times 10^{-10}$ ;甲维盐不得超过 $5 \times 10^{-11}$ ;高效氯氟氰菊酯不得超过 $5 \times 10^{-10}$ ;微生物限度检查依据《中国药典》2010年版一部附录XIII C 微生物限度检查法,细菌总数1g不得超过 $3 \times 10^4$ 个,霉菌总数1g不得超过100个。干品含绿原酸不得少于1.5%,含木犀草苷不得少于0.050%。供试品指纹图谱与对照指纹图谱相似度应大于0.9,且应出现木犀草苷峰。

## 8 包装、储藏与运输

包装材料要能避光避湿,采用内衬食品级塑料袋,外面包食品级编织袋。

阴凉库干燥储存,并防潮、防蛀。期间定期检查,发现虫蛀、霉变、鼠害等及时采取措施。

运输车辆必须清洁、干燥,无污染物、无有毒有害物质,并且必须具备防暑防晒、防雨防潮、防火等设备;装卸时应当小心操作,由专人负责填写

金银花运输记录,并存档备案。

## 9 金银花 GAP 实践中的经验、问题及分析和展望

中药材 GAP 规范化生产是一项系统工程,包括规范化生产关键技术体系、完善的质量控制体系、现代基地管理体系、文件档案编制及记录的可追溯体系、科研试验保障体系、各级人员培训体系等几大体系,保证金银花中药材生产全过程包括选地、品种确定、良种选育、种苗生产、整地移栽、田间管理(施肥、排灌水、除草、修剪、病虫害综合防治)、采收与初加工、质量控制、包装、储藏、运输等环节的规范和可控,最终保证基地所产金银花药材的安全、优质和稳定可控。所以在中药材 GAP 基地建立的开始,要做好顶层设计,将每个体系安排好,在节约成本的同时,最大限度地保证基地的良好运行及合格产品的生产。

良种选育是阻止品种退化、确保基地长期、稳定发展的前提。重金属、农药残留的控制是产品质量安全的基础。各种科研试验是解决生产中存在问题的良好途径,尤其是良种选育试验、测土配方施肥试验、重金属和农药残留控制试验、采收加工试验等,将每项试验踏踏实实做好,并及时转化为生产力。培训体系的建立和实施是标准操作规程(Standard Operating Procedure, SOP)贯彻到生产各个环节的重要保证,并且通过培训提高各级人员的责任感和基地的凝聚力,将生产的热情带入到安全、

优质的金银花药材中。

总之,金银花 GAP 标准操作规程的制定将为热毒宁注射液提供真实、安全、有效和质量稳定的金银花源药材,同时将为我国金银花产业起到强大的科技示范作用。中药材 GAP 的实施,也是保证整个中医药产业健康稳定发展的根本措施。随着人们对 GAP 认识理解的不断加深,以及科技的巨大进步,GAP 生产将会不断与精准农业、生态农业等现代农业理论、方法及技术融合,并展现更大的潜力和更广阔的前景<sup>[6]</sup>。

## 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 孙 兰, 刘艾林, 王振中, 等. 热毒宁注射液及其组分对流感病毒神经氨酸酶的抑制作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(1): 27-31.
- [3] 朱小强, 王慧英, 张家秀, 等. 生态环境对金银花生长开花影响的研究 [J]. 陕西农业科学, 2006(5): 51-52.
- [4] 张 燕, 解凤岭, 郭兰萍, 等. 不同冬剪方式对金银花生长、产量和质量影响的研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(21): 30-32.
- [5] 张 燕, 王文全, 郭兰萍, 等. 不同采收期和不同部位对金银花产量、质量影响的研究 [J]. 中草药, 2013, 44(18): 2611-2614.
- [6] 郭兰萍, 张 燕, 朱寿东, 等. 中药材规范化生产(GAP) 10 年: 成果、问题与建议 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(7): 1143-1151.