

基于对照制剂的牛黄清胃丸全处方鉴别研究和等级初评价

聂黎行¹, 查祎凡^{1,2#}, 胡晓茹¹, 张南平¹, 戴忠¹, 于健东^{1*}, 马双成^{1*}

1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

2. 中国药科大学, 江苏 南京 211198

摘要: **目的** 对牛黄清胃丸进行全处方鉴别和等级初评价。**方法** 对现行标准规定的显微特征进行总结, 新建了番泻叶、石膏的显微鉴别方法和人工牛黄、大黄、冰片的薄层鉴别方法, 改进了薄荷的显微鉴别方法, 实现了17个药味的全处方鉴别。研制牛黄清胃丸对照制剂, 将其作为随行对照应用于样品的全处方鉴别, 对制剂的质量等级进行初评价。**结果** 18个厂家的48批样品的等级初评价结果为10批优质, 37批合格, 1批不合格。**结论** 所建方法准确、简便、客观, 可更加全面地控制牛黄清胃丸的质量, 并为进一步建立药品等级标准提供了研究思路和实验基础。

关键词: 牛黄清胃丸; 全处方鉴别; 等级初评价; 对照制剂; 人工牛黄; 麦冬; 栀子; 黄芩; 黄柏; 枳实; 大黄; 薄荷; 玄参; 甘草; 连翘; 冰片; 菊花; 石膏; 番泻叶; 桔梗; 牵牛子; 显微特征

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)22-5320-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.22.015

Whole-ingredient identification and primary grade evaluation of Niu Huang Qingwei Pills based on reference drug

NIE Li-xing¹, ZHA Yi-fan^{1,2}, HU Xiao-ru¹, ZHANG Nan-ping¹, DAI Zhong¹, YU Jian-dong¹, MA Shuang-cheng¹

1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

2. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: **Objective** To identify whole ingredients in Niu Huang Qingwei Pills (NQP) and give primary grade evaluation of NQP. **Methods** Firstly, microscopic characteristics specified by the statutory standard of NQP were summarized. Then new microscopic identification methods were established for *Sennae Folium* and *Gypsum Fibrosum* while new thin layer chromatography (TLC) identification methods were established for *Bovis Calculus Artificatus*, *Borneolum Syntheticum*, and *Rhei Radix et Rhizoma*. In addition, microscopic identification method for *Menthae Haplocalycis Herba* was improved. In this way, whole-ingredient identification of 17 materials were realized. NQP reference drug was developed and applied as accompanying control in whole-ingredient identification and primary grade evaluation of the samples. **Results** According to the results of 48 samples from 18 manufactures by primary grade evaluation, 10, 37, and 1 samples were classified as superior, qualified, and unqualified, respectively. **Conclusion** The proposed methods are accurate, simple, and objective, which offers a more comprehensive approach for quality control of NQP. And the methods provide research strategy and experimental basis for further work on establishment of grade standard.

Key words: Niu Huang Qingwei Pills; whole-ingredient identification; grade evaluation; reference drug; *Bovis Calculus Artificatus*; *Ophiopogonis Radix*; *Gardeniae Fructus*; *Scutellariae Radix*; *Phellodendri Chinensis Cortex*; *Aurantii Immaturus Fructus*; *Rhei Radix et Rhizoma*; *Menthae Haplocalycis Herba*; *Scrophulariae Radix*; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; *Forsythiae Fructus*; *Borneolum Syntheticum*; *Chrysanthemi Flos*; *Gypsum Fibrosum*; *Sennae Folium*; *Platycodonis Radix*; *Pharbitidis Semen*; microscopic characteristics

收稿日期: 2018-06-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81303194); 中国食品药品检定研究院学科带头人培养基金(2017X1)

作者简介: 聂黎行(1982—), 女, 副研究员。Tel: (010)67095282 E-mail: nielixing@163.com

*通信作者 于健东 Tel: (010)67095307 E-mail: yujianrong@nifdc.org.cn

马双成 Tel: (010)67095272 E-mail: masc@nifdc.org.cn

#并列第一作者 查祎凡(1994—), 女, 硕士研究生。Tel: (010)67095993 E-mail: chayifan@163.com

牛黄清胃丸 (Niuhuang Qingwei Pills, NQP) 由人工牛黄、麦冬、栀子、黄芩、黄柏、枳实、大黄、薄荷、玄参、甘草、连翘、冰片、菊花、石膏、番泻叶、桔梗、牵牛子 17 味中药经粉碎、配研制成, 具有清胃泻火、润燥通便的作用, 用于心胃火盛、头晕目眩、口舌生疮、牙龈肿痛、乳蛾咽痛、便秘尿赤^[1-2]。现行标准收载于《卫生部药品标准中药成方制剂第一册》, 除性状外, 仅收载了显微鉴别项, 涉及大黄、黄芩、甘草、连翘、黄柏、栀子、菊花、薄荷、桔梗、枳实、玄参、麦冬、牵牛子 13 个药味。NQP 处方药味众多, 各药味的显微特征容易相互干扰, 且辅料炼蜜颜色深, 严重影响桔梗乳管、薄荷腺鳞等显微特征的辨识, 对检验人员的技术和经验要求较高。处方中人工牛黄、番泻叶、石膏、冰片 4 个药味尚缺乏质量控制标准。随着中药质量控制水平的提高^[3-9], 大处方中成药的全处方 (药味) 鉴别成为中药标准研究和制定的必然目标。为全面控制 NQP 的质量, 研究并新建了番泻叶、石膏的显微鉴别方法, 提出了薄荷显微鉴别方法的改进方案, 并新建了人工牛黄、大黄、冰片的薄层鉴别方法, 实现了 17 个药味的全处方鉴别。

针对现有中成药质量标准“可判真伪, 难辨优劣”的现状, 创新性地将中药对照制剂引入中成药的质量评价。采用道地、优质、规范加工的原料药材 (饮片) 和辅料, 严格按照制法和生产工艺规程, 并遵循药品生产质量管理规范制备^[10]。中药对照制剂作为药品标准物质的新形式, 具有化学信息丰富、价格低廉、稳定性好、具备指纹/特征图谱特性等优点, 能够体现中成药的“配伍环境”和“化学轮廓”^[11], 既为大处方中成药的显微鉴别提供了实物参照, 又可用于半定量的薄层鉴别, 为进一步建立药品等级标准提供客观依据。

1 仪器与材料

KQ-300DA 型数控超声波清洗机, 昆山市超声仪器有限公司; AE240、FX-200 电子天平, Mettler 公司; BX50-32H01 生物显微镜, 奥林巴斯公司; Linomat-5 半自动点样台、REPORTSTAR 薄层色谱摄像系统, Camag 公司。

硅胶 G 薄层板购于 Merck 公司; 水合氯醛、氨水、乙醇、醋酸乙酯、盐酸、乙醚、氢氧化钠、石油醚 (60~90 °C)、香草醛、硫酸、冰醋酸、正己烷、甲酸、甲酸乙酯、二氯甲烷 (分析纯)、硅藻土购于北京市化学试剂公司; 超纯水为 RO-ZY-30 型

纯水机和 Milli-Q 纯水系统二次制备。

冰片对照品 (批号 110743-201706)、人工牛黄对照药材 (批号 121197-201204)、大黄对照药材 (批号 120902-201311)、菊花对照药材 (批号 121384-201504)、麦冬对照药材 (批号 121013-201310)、薄荷对照药材 (批号 120916-201310)、栀子对照药材 (批号 120986-201610)、玄参对照药材 (批号 121008-201609)、番泻叶对照药材 (批号 120996-201205)、黄芩对照药材 (批号 120955-201309)、甘草对照药材 (批号 120904-201620)、桔梗对照药材 (批号 121028-201612)、黄柏对照药材 (批号 121510-201606)、连翘对照药材 (批号 120908-201216)、牵牛子对照药材 (批号 121024-201606)、枳实对照药材 (批号 120936-201606) 购自中国食品药品检定研究院。NQP 对照制剂由中国食品药品检定研究院大生产规模 (20 倍处方量) 研制, 按该对照制剂的标定标准, 鉴别、检查、含量测定、均匀性、稳定性等项目符合规定。石膏 (批号 20180103) 购于北京华邈药业有限公司。炼蜜由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂提供。

18 个厂家的 48 批 NQP 为 2018 年国家药品监督抽检样品, 样品信息见表 1 (按国家药品抽检管理规定, 厂家名称以代码表示)。

表 1 牛黄清胃丸样品信息

Table 1 Sample information of NQP

厂家	批号	厂家	批号	厂家	批号
A	A16239	G	1706153	M	117003
A	A17033	G	1709126	M	118001
A	A17046	G	1709130	N	20151102
B	17360401	H	161205	N	20170601
B	17360701	H	170301	N	20170602
C	17013549	H	170302	O	20160602
C	17013558	I	20170101	O	20170701
C	17013559	J	20161201	P	160703
D	111001	J	20170401	P	170501
D	17041005	J	20170702	P	170801
D	17031009	K	20170801	Q	170301
E	20170201	K	20170802	Q	170302
E	20170901	K	20170803	Q	171002
F	1705021	L	11170329	R	170301
F	1705026	L	11171212	R	170801
F	1712033	M	117002	R	170901

2 方法与结果

2.1 标准规定的显微鉴别

NQP 对照制剂中 13 味药材的显微鉴别特征见图 1。取本品,置显微镜下观察:草酸钙簇晶大,直径 60~140 μm (大黄);纤维淡黄色,梭形,壁厚,孔沟细 (黄芩);纤维束周围薄壁细胞含草酸钙方晶,形成晶纤维 (甘草);内果皮纤维上下层纵横交错,纤维短梭形 (连翘);黄色纤维大多成束,周围细胞含草酸钙方晶,形成晶纤维 (黄柏);种皮石细胞黄色或淡棕色,多破碎,完整者长多角形,长方形或形状不规则,壁厚,呈瘤状伸入胞腔,孔沟末端常膨大呈圆囊状,胞腔及孔沟含棕色物 (栀子);花粉粒类圆形,直径 24~34 μm ,外壁有刺,长 3~5 μm ,具 3 个萌发孔 (菊花);腺鳞头部 8 细胞扁球形,直径约至 90 μm ,柄单细胞 (薄荷);联结乳管直径 14~25 μm ,含淡黄色颗粒状物 (桔梗);草酸钙方晶成片存在于薄壁组织中 (枳实);石细胞黄棕色或无色,类长方形、类圆形或形状不规则,直径约至 94 μm (玄参);草酸钙针晶成束或散在,长 24~50 μm ,直径约 3 μm (麦冬);种皮栅状细胞淡棕色或棕色,长 48~80 μm (牵牛子)。结果 48 批次样品均符合规定,合格率为 100%,但部分样品的个别显微鉴别特征少见,推测因粉碎粒度过细、原料药材质量较差、投料量不足或混合不均匀等原因造成。在显微鉴别中引入采用优质原料足量投料的对照制剂,有助于快速辨识各药味的鉴别特征,为样品的检验提供有益参考。

2.2 新建番泻叶、石膏的显微鉴别方法

NQP 中番泻叶、石膏 2 味原料,现行标准无质量控制项目。经实验研究,采用薄层色谱法鉴别番泻叶,特征成分在制剂中含量过低,斑点不明显。而石膏的理化鉴别 (钙盐反应和硫酸盐反应) 虽可行,但另一处方药味人工牛黄中含有无机盐^[12],会造成假阳性干扰。采用显微方法鉴别番泻叶和石膏,特征明显,且制剂中其他药味无干扰。取本品,置显微镜下观察:草酸钙方晶密布纤维表面,非腺毛单细胞,长 100~350 μm ,直径 12~25 μm ,壁厚,有疣状突起 (番泻叶);不规则片状结晶无色,有平直纹理 (石膏)。结果 48 批次样品均检出番泻叶和石膏,合格率为 100%。NQP 对照制剂中番泻叶、石膏的显微鉴别特征见图 2。

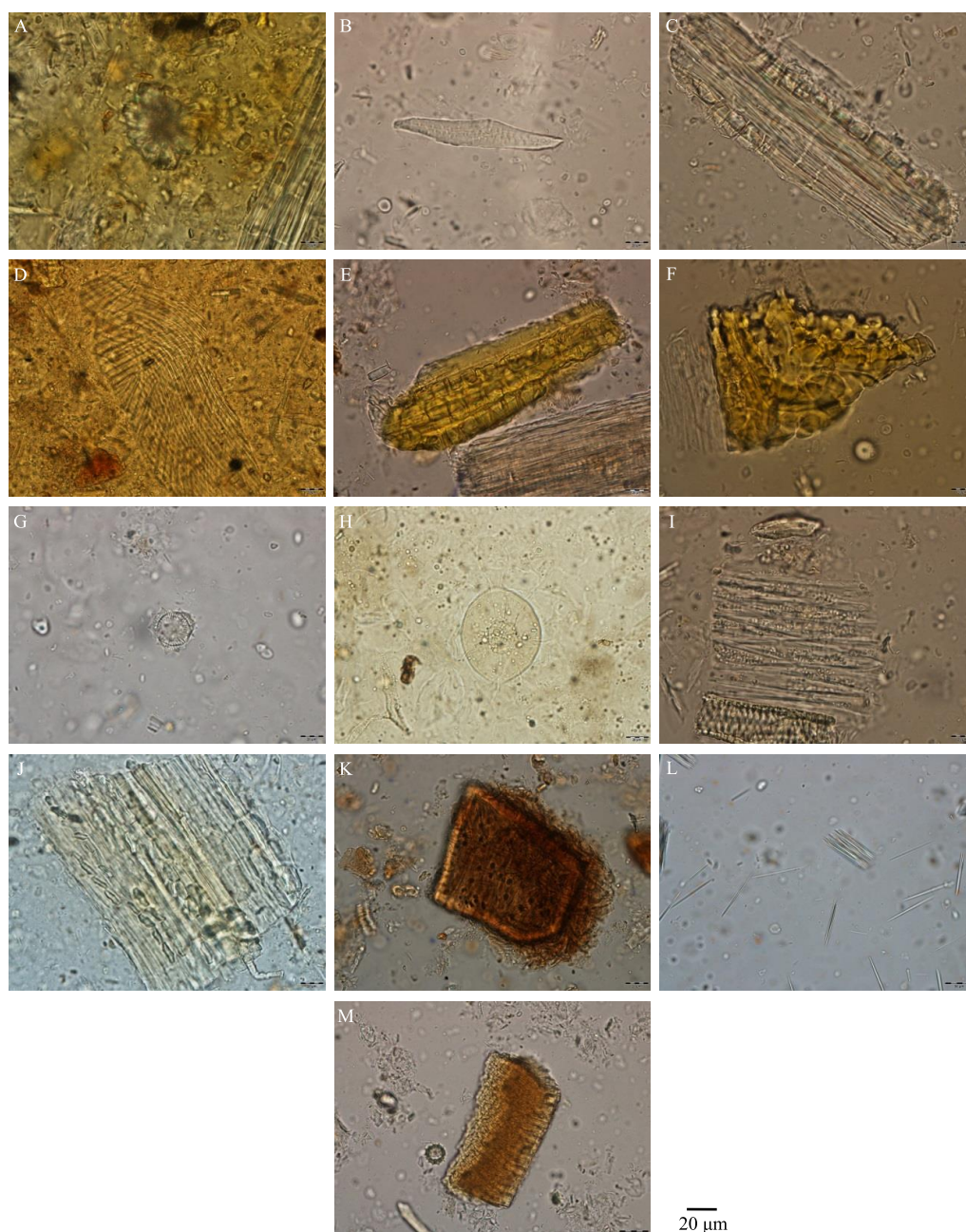
2.3 改进薄荷显微鉴别方法

现行标准显微鉴别项下规定薄荷的鉴别特征为

腺鳞,颜色极浅,在中成药尤其是大蜜丸中极难找到,如直接装片没有发现,常常需要对样品进行酸、碱浸泡,洗涤、离心、取沉淀装片观察,费时、费力,对检验人员的经验要求很高。经实验研究发现,薄荷的另一显微鉴别特征非腺毛在 NQP 中更为多见,且不受其他药味干扰。方中仅番泻叶和薄荷 2 味药材具非腺毛,形态差异明显 (图 2、3)。故将非腺毛补充入薄荷的显微鉴别项,和腺鳞以分号并列:“腺鳞头部 8 细胞扁球形,直径约至 90 μm ,柄单细胞;非腺毛 1~8 细胞,常弯曲,壁厚,微具疣状突起 (薄荷)”,检出 2 个特征之一即可。结果 48 批次样品均检出薄荷非腺毛,NQP 对照制剂中薄荷的显微鉴别特征见图 3。

2.4 新建人工牛黄的薄层鉴别方法

现行标准对 NQP 君药人工牛黄缺少质量控制项目,采用薄层色谱法建立了鉴别方法。取本品 5 丸,加硅藻土 15 g,研匀,加甲醇 80 mL,超声处理 30 min,滤过,滤液蒸干,残渣加水 50 mL 使溶解,用氨试液调 pH 值至 9~10,用醋酸乙酯提取 2 次,每次 50 mL,弃去醋酸乙酯液,水溶液用稀盐酸调节 pH 值至 2~3,用乙醚提取 3 次,每次 30 mL,合并乙醚液,用 0.05% 氢氧化钠 50 mL 提取,碱液再用乙醚洗涤 3 次,每次 20 mL,弃去乙醚液,水溶液用稀盐酸调节 pH 值至 2~3,用乙醚提取 3 次,每次 30 mL,合并乙醚提取液,挥干。残渣加乙醇 1 mL 使溶解,作为供试品溶液。另取人工牛黄对照药材 20 mg,加乙醇 10 mL,超声处理 2 min,静置,取上清液作为对照药材溶液。取冰片对照品、大黄、菊花、麦冬、薄荷、栀子、玄参、番泻叶、黄芩、甘草、桔梗、黄柏、连翘、牵牛子、枳实对照药材、石膏、炼蜜,按 NQP 的处方和制法制得缺人工牛黄阴性样品,照供试品制备方法制得阴性对照溶液。照薄层色谱法 (《中国药典》2015 年版四部通则 0502) 实验,吸取供试品溶液、阴性对照溶液各 10 μL ,人工牛黄对照药材溶液 2 μL ,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以正己烷-醋酸乙酯-甲醇-冰醋酸 (6:32:1.5:1) 为展开剂,展开,取出,晾干,喷以 10% 硫酸乙醇溶液,105 $^{\circ}\text{C}$ 加热至斑点清晰,在紫外光灯 (365 nm) 下检视。供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,应显相同颜色的荧光斑点。由图 4 可见,样品和 NQP 对照制剂斑点清晰、分离良好,阴性无干扰。48 批次样品中,1 厂家的 1 批样品未检出人工牛黄,合格率为 98%。



A-草酸钙簇晶(大黄) B-纤维(黄芩) C-晶纤维(甘草) D-内果皮纤维(连翘) E-晶纤维(黄柏) F-种皮石细胞(栀子) G-花粉粒(菊花) H-腺鳞(薄荷) I-乳管(桔梗) J-草酸钙方晶(枳实) K-石细胞(玄参) L-草酸钙针晶(麦冬) M-种皮栅状细胞(牵牛子)
A-cluster of calcium oxalate (*Rhei Radix et Rhizoma*) B-fiber (*Scutellariae Radix*) C-crystal fiber (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*) D-fiber of endocarp (*Forsythiae Fructus*) E-crystal fiber (*Phellodendri Chinensis Cortex*) F-stone cell of testa (*Gardeniae Fructus*) G-pollen grain (*Chrysanthemi Flos*) H-glandular scale (*Menthae Haplocalycis Herba*) I-laticifer (*Platycodonis Radix*) J-prism of calcium oxalate (*Aurantii Immaturus Fructus*) K-stone cell (*Scrophulariae Radix*) L-raphid of calcium oxalate (*Ophiopogonis Radix*) M-palisade cell of testa (*Pharbitidis Semen*)

图 1 NQP 对照剂中标准规定的显微鉴别特征

Fig. 1 Regulatory microscopic characteristics in NQP reference drug

2.5 新增冰片的薄层鉴别方法

现行标准对 NQP 中冰片缺少质量控制项目, 采用薄层色谱法建立了鉴别方法。取本品 5 丸, 加硅藻土 15 g, 研匀, 加石油醚(60~90 °C) 50 mL, 超声处理 30 min, 放冷, 滤过, 滤渣备用, 滤液作

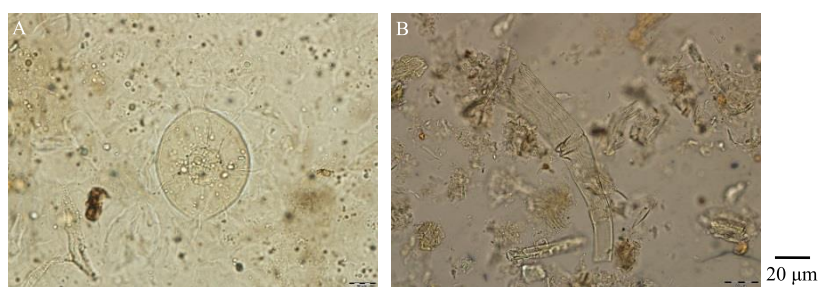
为供试品溶液。另取冰片对照品适量, 加乙醇制成每 1 mL 含 2 mg 的溶液, 作为对照品溶液。取人工牛黄、大黄、菊花、麦冬、薄荷、栀子、玄参、番泻叶、黄芩、甘草、桔梗、黄柏、连翘、牵牛子、枳实对照药材、石膏、炼蜜, 按 NQP 的处方和制



A-晶纤维 (番泻叶) B-非腺毛 (番泻叶) C-片状结晶 (石膏)
A-crystal fiber (*Sennae Folium*) B-non-glandular hair (*Sennae Folium*) C-slice crystal (*Gypsum Fibrosum*)

图 2 NQP 对照制剂中新建的番泻叶和石膏的显微特征

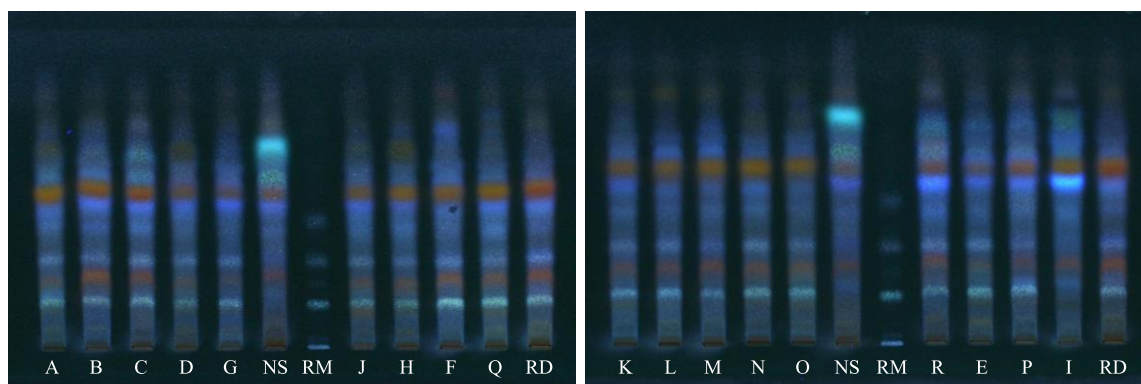
Fig. 2 Newly developed microscopic characteristics of *Sennae Folium* and *Gypsum Fibrosum* in NQP reference drug



A-腺鳞 (薄荷) B-非腺毛 (薄荷)
A-glandular scale (*Menthae Haplocalycis Herba*) B-non-glandular hair (*Menthae Haplocalycis Herba*)

图 3 NQP 对照制剂中改进的薄荷的显微鉴别特征

Fig. 3 Improved microscopic characteristics of *Menthae Haplocalycis Herba* in NQP reference drug



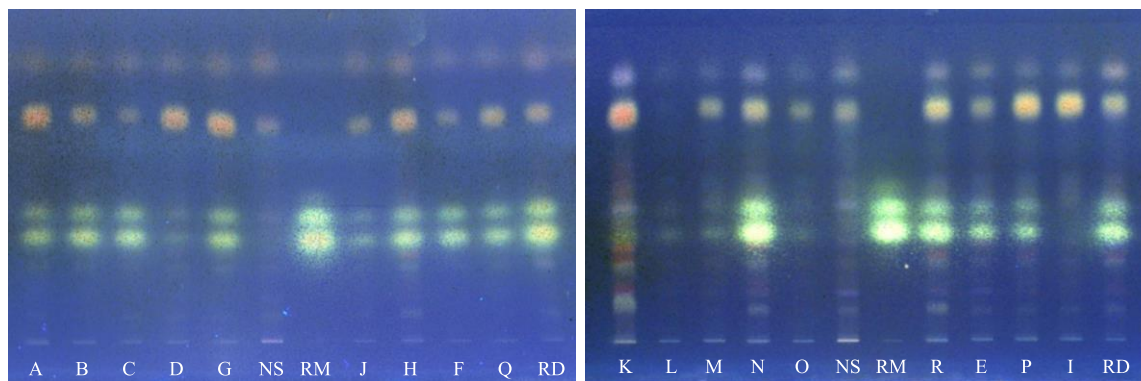
A~R-18 个企业的样品 NS-缺人工牛黄阴性对照 RM-人工牛黄对照药材 RD-NQP 对照制剂
A—R-samples from 18 manufacturers NS-negative sample without *Bovis Calculus Artifactus*
RM-*Bovis Calculus Artifactus* reference material RD-NQP reference drug

图 4 NQP 中人工牛黄的薄层鉴别

Fig. 4 TLC identification of *Bovis Calculus Artifactus* in NQP

法制得缺冰片阴性样品,照供试品制备方法制得阴性对照溶液。照薄层色谱法(《中国药典》2015 年版四部通则 0502)实验,吸取供试品溶液、阴性对照溶液各 10 μ L,冰片对照品溶液 2 μ L,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以石油醚(60~90 $^{\circ}$ C)-醋酸乙酯(8:2)为展开剂,展开,取出,晾干,喷

以 5%香草醛硫酸溶液,105 $^{\circ}$ C 加热至斑点清晰,在紫外光灯(365 nm)下检视。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,应显相同的黄绿色荧光斑点。由图 5 可见,样品和 NQP 对照制剂斑点清晰、分离良好,阴性无干扰。48 批样品中,1 厂家的 1 批样品未检出人工牛黄,合格率为 98%。



A~R-18 个企业的样品 NS-缺冰片阴性对照 RM-冰片对照品 RD-NQP 对照制剂
A—R-samples from 18 manufacturers NS-negative sample without *Borneolum Syntheticum*
RM-(±)-borneol and (±)-isoborneol reference substance RD-NQP reference drug

图 5 NQP 中冰片的薄层鉴别

Fig. 5 TLC identification of *Borneolum Syntheticum* in NQP

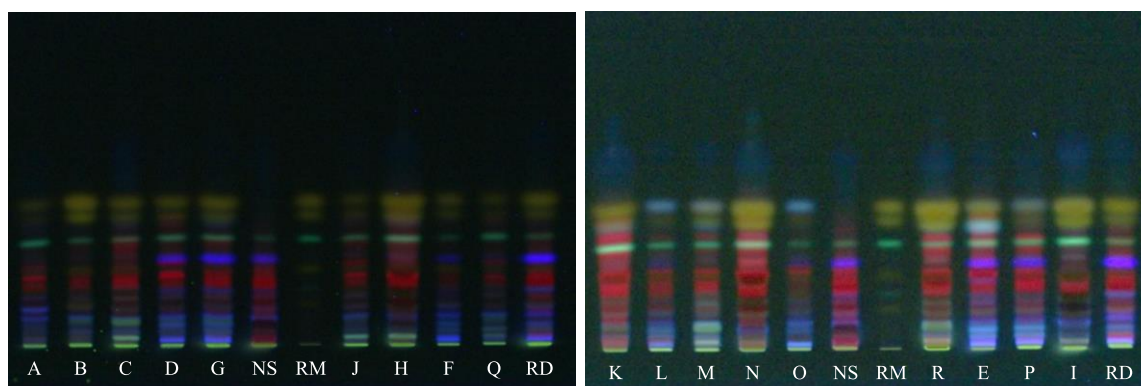
2.6 新增大黄的薄层鉴别方法

冰片鉴别的药渣还可进一步用于 NQP 中臣药大黄的薄层鉴别，作为现行标准规定的大黄显微鉴别的有益补充。取“2.5”项下的滤渣，挥干溶剂，加二氯甲烷 80 mL，超声处理 30 min，放冷，滤过，滤液蒸干，残渣加醋酸乙酯 1 mL 使溶解，作为供试品溶液。另取大黄对照药材 0.1 g，加二氯甲烷 20 mL，同法制成对照药材溶液。取冰片对照品、人工牛黄、菊花、麦冬、薄荷、栀子、玄参、番泻叶、黄芩、甘草、桔梗、黄柏、连翘、牵牛子、枳实对照药材、石膏、炼蜜，按 NQP 的处方和制法制得缺大黄阴性样品，照供试品制备方法制得阴性对照溶液。照薄层色谱法（《中国药典》2015 年版四部通则 0502）实验，吸取供试品溶液、阴性对照溶液、

大黄对照药材溶液各 10 μ L，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以石油醚（60~90 $^{\circ}$ C）-甲酸乙酯-甲酸（15:5:1）的上层溶液为展开剂，展开，取出，晾干，在紫外光灯（365 nm）下检视。供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，应显相同的黄色荧光斑点。由图 6 可见，样品和 NQP 对照制剂斑点清晰、分离良好，阴性无干扰。48 批次样品均检出大黄，合格率为 100%。

2.7 基于对照制剂的等级初评价

在建立全处方鉴别方法的基础上，将足量优质原料投料、规范生产的对照制剂引入具有半定量功能的薄层鉴别，可以根据样品和对照制剂色谱中，与对照品或者对照药材对应斑点大小的差异，对制剂进行等级初步评价。人工牛黄和大黄分别为 NQP



A~R-18 个企业的样品 NS-缺大黄阴性对照 RM-大黄对照药材 RD-NQP 对照制剂
A—R-samples from 18 manufacturers NS-negative sample without *Rhei Radix et Rhizoma*
RM-*Rhei Radix et Rhizoma* reference material RD-NQP reference drug

图 6 NQP 中大黄的薄层鉴别

Fig. 6 TLC identification of *Rhei Radix et Rhizoma* in NQP

中的君药和臣药,冰片为贵细原料药材,利用本实验建立的 3 种薄层鉴别方法,随行对照制剂,对样品进行测定,可以为样品中 3 种原料的投料质量提供客观的评价依据。样品色谱中应检出的斑点按以下标准打分,0 分:未检出相应斑点;1 分:检出相应斑点,斑点明显小于对照制剂;2 分:检出相应斑点,斑点大小与对照制剂基本相当;3 分:检出相应斑点,斑点明显大于对照制剂。按 3 项薄层鉴别获得的总分对样品等级进行初评价,优等:≥6 分,且无一项得 1 分及以下;合格:3~5 分;不合格:任何一项得 0 分。按以上标准对 18 个厂家的 48 批样品进行等级初评价,结果显示 I 厂家的 1 批样品不合格,占 2%;B 厂家的 2 批、C 厂家的 3 批、G 厂家的 1 批、H 厂家的 3 批、R 厂家的 1 批,共计 10 批样品为优等,占 21%;其余 37 批样品合格,占 77%。

3 讨论

尝试以薄荷脑、薄荷对照药材;番泻叶苷 A、番泻叶苷 B、番泻叶对照药材为对照,研究薄荷、番泻叶的薄层鉴别方法,但因指标成分含量过低或阴性干扰等原因均未能成功。在此情况下,传统的显微技术反而能够在鉴别方面发挥很好的作用,与化学方法互为补充。将非腺毛与腺鳞以分号并列,作为薄荷的显微鉴别特征,大大降低了检验的难度。番泻叶的显微特征主要包括晶纤维、非腺毛和薄壁细胞中的草酸钙簇晶,前两者在 NQP 中更为多见,虽然番泻叶的晶纤维与方中黄柏的黄色晶纤维、甘草的晶鞘纤维各有不同,但为避免混淆,增加了非腺毛做为补充依据,要求同时检出晶纤维和非腺毛才可符合规定。

NQP 是由 17 味原料药材制成的原粉制剂,处方药味众多,化学成分复杂,基质干扰严重。本实验总结了 NQP 现行标准规定的 13 味药材的显微鉴别特征,为相关检验工作提供了参考。进一步根据相应药味的质量特征,研究新建了番泻叶、石膏的显微鉴别项目和人工牛黄、大黄、冰片的薄层鉴别项目,并改进了薄荷的显微鉴别方法,填补了质量控制项目的缺失,为标准增修订提供了科学依据。

中药作为一类特殊的商品,也具有商品的一般特征,对中药商品的质量就有必然的要求。国家药品标准仅仅是中药需要满足的最低标准,可以依据其判断真伪,但往往难以衡量产品优劣^[11]。近两年来中药材等级评价标准研究开始得到重视^[13-14],但

对中成药的质量评价基本还停留在存在差异的阶段^[15-16],尚未能提出质量等级评价的方法或标准。中成药一般为复方,处方药味在制剂过程中化学成分可能会相互影响而发生变化,这种变化是对照药材或对照提取物无法重现的。中药对照制剂按照和中成药品种相同的处方、制法研制,其色谱行为与实际样品更加一致,当其用于鉴别时,可有效弥补对照药材或对照提取物与药品斑点/色谱峰以及背景差异较大的问题,并为衡量样品中某味原料药材的投料的真伪、优劣、多少提供相对客观的依据。

本实验将中药对照制剂应用于所建立的全处方鉴别方法中,对 NQP 的等级进行了初评价,为中成药的等级标准研究做出了有益尝试,希望能对相关研究起到抛砖引玉的作用。后续还将建立多指标含量测定、指纹图谱和生物评价方法,并结合安全性指标,对 NQP 的等级标准进行更加深入的研究。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂(第一册)[S]. 1988.
- [2] 曾飞跃. 牛黄清胃丸联合盐酸米诺环素治疗种植体周围炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(5): 667-672.
- [3] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [4] 许姗姗, 许 浚, 张笑敏, 等. 常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2018, 49(1): 35-44.
- [5] 李冲冲, 龚苏晓, 许 浚, 等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2018, 49(6): 1233-1246.
- [6] 武 欣, 张洪兵, 许 浚, 等. 基于质量标志物的元胡止痛方配伍大鼠脑组织分布研究[J]. 中草药, 2018, 49(1): 45-49.
- [7] 侯小涛, 郝二伟, 秦健峰, 等. 肉桂的化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中草药, 2018, 49(1): 20-34.
- [8] 张铁军, 王 杰, 陈常青, 等. 基于中药属性和作用特点的中药质量标志物研究与质量评价路径[J]. 中草药, 2017, 48(6): 1051-1060.
- [9] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设[J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [10] 张铁军, 白 钢, 陈常青. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径[J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.

- [11] 聂黎行, 戴 忠, 马双成. 中药对照制剂研制指导原则和技术要求 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(19): 3672-3675.
- [12] 龚逸民, 钱 涌, 黄 泽. 新部颁标准人工牛黄的特点 [J]. 中成药, 1998, 20(2): 44-45.
- [13] 张南平, 张 萍, 余坤子, 等. 以人参和西洋参为例的中药材商品规格等级评价方法研究 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(10): 1920-1926.
- [14] 穆二廷, 赵宜欢, 闫 攀, 等. 探索建立中药饮片规格等级标准 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(3): 714-716.
- [15] 聂黎行, 何雨晴, 戴 忠, 等. 藿香正气水快速质量评价 (I)-化学计量学辅助的 UPLC 指纹图谱研究 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(20): 1862-1866.
- [16] 聂黎行, 何雨晴, 于建东, 等. 藿香正气水快速质量评价 (II)-UPLC 波长切换法同时测定 7 个成分的含量 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(24): 2192-2195.