

制定中药质量标准供性状鉴别用的对照饮片和对照药材的思考

韦志强¹, 范文翔¹, 黄永亮¹, 谭超群¹, 黎跃成², 周娟², 姜卫东^{2*}, 吴纯洁^{1*}

1. 成都中医药大学, 四川 成都 611137

2. 四川省食品药品检验检测院, 四川 成都 610097

摘要: 中药性状鉴别是中药质量标准的重要组成部分, 是体现中药的整体质量控制指标之一, 是中药经验鉴别传承与创新面临的技术难题。现有国家标准及地方药材标准、炮制规范对中药性状的规定内容尚停留在文字描述层面, 依靠人的感官判定, 操作性亟待改进。据此提出了建立中药质量标准供性状鉴别用对照饮片和对照药材的建议, 为中药性状鉴别的客观数字化研究提供基础支撑, 有助于完善中药品质评价。

关键词: 中药质量标准; 中药性状; 经验评价; 性状对照饮片; 性状对照药材

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)05-1276-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.05.035

Thoughts on quality standard establishment of Chinese materia medica of reference Chinese herbal pieces and traditional Chinese medicinal materials for characters identification

WEI Zhi-qiang¹, FAN Wen-xiang¹, HUANG Yong-liang¹, TAN Chao-qun¹, LI Yue-cheng², ZHOU Juan²,
JIANG Wei-dong², WU Chun-jie¹

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Sichuan Provincial Food and Drug Testing and Institute, Chengdu 610097, China

Abstract: The identification of Chinese materia medica (CMM) characters, an important part of the quality standard of CMM, is one of the overall quality indicators of CMM. It is an old technical problem facing the inheritance and innovation of experience identification of Chinese medicine industry. However, the regulation of CMM characters recorded in the Chinese Pharmacopoeia and other local drug standards and processing specifications are still staying at words description, relying on human sensory judgment, so the operability needs to be improved. This paper puts forward the proposal to establish a quality standard for CMM identification for the use of reference herbal pieces and Chinese medicinal herb for the identification of characters, and provides basic support for the objective digital research of CMM characters identification, which is helpful to improve the quality evaluation of CMM.

Key words: quality standard of Chinese materia medica (CMM); CMM characters; experience identification; reference Chinese herbal pieces for characters identification; reference traditional Chinese medicinal materials for characters identification

中药质量评价是中药标准化与现代化的关键问题之一。中药质量评价主要分为性状评价、理化评价及生物学评价。长期以来, 中药质量控制重视理化评价, 建立了特征图谱/指纹图谱、PCR 技术、肽图等新技术与新方法, 而性状评价相对于理化评价以某类或某个成分作为评价指标, 可以更加全面地评价中药整体质量和体现加工炮制技术特色。谢宗

万^[1]提出: “‘辨状论质’永远是药材经验鉴别的精髓”的观点, 性状评价还具有简便快速、不使用化学试剂等优点。但性状评价以人的感官经验为主, 可操作性不强, 判别结果也引起了诸多争议。因此, 对于中药性状的评价技术及判定标准需有新突破。

理化鉴别需用对照品和对照药材进行对比分析, 近年来提出对照提取物、中药对照制剂的研究

收稿日期: 2018-10-12

基金项目: 人工智能辅助中药性状鉴别的应用基础研究(重大前沿)(18YYJC1801); 中药饮片颜色检测新技术研究(2015-HM01-00396-SF)

作者简介: 韦志强(1993—), 男, 硕士生, 研究方向为中药炮制与制剂。E-mail: wzqcdutcm@163.com

*通信作者 吴纯洁(1965—), 男, 研究员, 博士生导师, 主要研究方向为中药炮制与制剂。E-mail: wcj-one@263.net

姜卫东(1961—), 男, 主任药师, 主要研究方向为中药质量分析。E-mail: JWD-322@163.com

及标准的建立。性状评价涉及到药材、饮片、提取物和成药，中药材和饮片性状评价的难度更大，也需要考虑对照参比分析。通过对目前中药质量标准物质研究进展的分析，本文提出建立供性状鉴别用对照饮片和对照药材的设想与思考，有助于推进中药性状评价。

1 中药质量标准物质的研究现状

中药标准物质是指用于中药检测过程中所用的对照实物，可用于评价药品的真伪优劣，在药品生产、质控等诸多方面发挥着重要作用^[2]。根据《中华人民共和国药品管理法》第 32 条与《药品注册管理办法》第 139~141 条相关规定，药品标准物质是指供药品标准中物理和化学测试及生物方法试验用，具有确定特性量值，用于校准设备、评价测量方法或者给供试药品赋值的物质，包括标准品、对照品、对照药材、参考品^[3-4]。由中国食品药品检定研究院负责对国家药品标准物质进行标定，对标定的标准物质从原材料选择、制备方法、标定方法、标定结果、定值准确性、量值溯源、稳定性及分装与包装条件等资料进行全面技术审核，并做出可否作为国家药品标准物质的结论。作为药品检测（定性定量分析）中使用的实物对照，药品标准物质可用于确定药品的真伪，评价药品质量优劣，在控制药品生产，保证和提高药品质量方面发挥着重要作用，是实现药品质量准确、快速、全面评价的前提与必要条件。

中药标准物质首次收载于《中国药典》1985 年版，其收载中药化学对照品 60 种、中药对照药材 16 种，并于《中国药典》2005 年版中首次收载了 11 种中药对照提取物。在此之后，历版药典收载的中药标准物质得到不断丰富与完善（表 1）。

表 1 历版《中国药典》收载中药标准物质的数量
Table 1 Number of standard substances of CMM recorded in Chinese Pharmacopoeia

药典版本	化学对照品	对照药材	对照提取物
1985 年版	60	16	0
1990 年版	100	39	0
1995 年版	143	94	0
2000 年版	207	152	0
2005 年版	282	218	11
2010 年版	464	369	16
2015 年版	504	396	21

中药化学对照品是基于化学标准而研究出的中药标准物质，用于中药成分定量或定性分析以及中药质量评价。其主要分为鉴别用中药化学对照品、含量测定用中药化学对照品与杂质检查用化学对照品^[5]。中药对照药材为已确认品种的原生药材粉末，是我国药品检验工作中按标准规定供薄层鉴别使用的另一类对照物质，主要供中药材、中药饮片、中药提取物、中成药的薄层鉴别用^[6]。中药对照提取物是一类非单体成分对照物，包括药材提取对照物和挥发油对照物，用于薄层色谱法或其他色谱鉴别用^[7]。

目前，中药化学对照品、中药对照药材与中药对照提取物是中药质量评价体系中最常用的标准物质，三者相辅相成，在中药饮片质量评价方面扮演了重要角色。由于中药成分十分复杂，仅采用上述几种标准物质难以反映中药材和饮片的整体和专属性质量。因此，近年来有关中药标准饮片与标准汤剂的工作正在持续推进。

标准饮片是指以中药材为原料，按照一定标准化、规范化工艺流程制备而成的中药标准物质^[8]。标准饮片的优势在于能够体现饮片炮制的特殊属性，对生、熟饮片的质量进行评价时更具专属性^[9]。而中药饮片标准汤剂是以中医理论为指导、临床应用为基础，参考现代提取方法，经标准化工艺制备而成的单味中药饮片水煎剂，用于标化临床用药，保障用药的准确性和剂量的一致性^[10]。作为中药质量评价标准物质，中药饮片标准汤剂不仅体现了饮片的影响，更体现了制备工艺等影响中药临床疗效关键因素。

中药标准物质经过 20 多年的不断探索、发展与完善，目前已初步建成了较为成熟的中药质量评价标准物质体系，促进了我国中药质量标准、检测水平的迅速提高，为实现传统中药的规范化、产业化、现代化做出了重要的贡献。然而，中药性状鉴别方面尚未建立相关标准物质，使得中药材及饮片的性状鉴别缺少参比标准。

2 影响中药性状的要素

2.1 中药材及中药炮制辅料

2.1.1 中药材 中药的品种是影响其外观性状的根本因素。中药的品种来源十分复杂，存在许多一药多源、同名异物或同物异名的现象。如黄连，《中国药典》2015 年版中，黄连的法定来源就有毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连 *C.*

deltoidea C. Y. Cheng et Hsiao 以及云连 *C. teeta* Wall. 3种, 分别习称“味连”“雅连”“云连”。三者的性状差异很大, 味连多集聚成簇, 常弯曲, 形如鸡爪; 雅连多为单枝, 略呈圆柱形, 微弯曲; 云连则弯曲呈钩状, 多为单枝, 较细小。

中药材大多源于天然的动植物, 不同自然环境会对中药材的性状产生不同影响。王玲娜等^[11]通过对山东、河南与河北3个主要产区9个种植点的忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 植株的12项生长性状指标进行测定, 发现经度与忍冬植株生长性状叶片长宽比呈显著正相关、与株高和花蕾长度呈显著负相关、与花蕾干质量呈极显著负相关; 年平均气温与着花节间长度呈显著正相关; 年降水量与花蕾干质量呈极显著负相关; 日照时数与叶片长宽比呈显著负相关。此外, 为了满足日益增长的临床需求, 多数中药材使用的是人工栽培品。但部分中药材的栽培技术尚未完全成熟, 加之缺乏规范的管理, 造成种植出的许多中药材不符合《中国药典》规定的性状要求。如原产于东北的人参转移到国内中部地区栽培, 则性状上会产生很大变化。其根茎异常粗大, 但质地较松泡, 经检测其人参皂苷含量也极低^[12]。

中药材的合理采收(季节、时间、方法)是保证中药材质量与临床疗效的重要因素之一。采收时机适宜则药材质量好、疗效佳, 反之则质量差、疗效差。如李东垣所言: “凡诸草木昆虫, 产之有地, 根叶花实, 采之有时, 失其地则性味少异, 失其时则性味不全”。采收时间对中药材的性状也有很大影响, 徐云等^[13]研究发现人工栽培的瓦布贝母, 一旦错过了最佳采收期就可能出现形状不规则、表面颜色加深, 粗糙皱缩、顶部多开裂而较平或露出心芽等一系列不合格性状。

2.1.2 中药炮制辅料 中药炮制辅料是指在炮制过程中的附加物料, 它可以对主药起到增强疗效、降低毒性、矫臭矫味等作用。常用炮制辅料主要包括: 黄酒、醋、盐水、姜汁以及炼蜜等, 大多数辅料在炮制过程中会通过自身性状影响主药的性状, 如醋制变酸、蜜制变甜、麸炒掩味增香等。然而, 目前国家药品标准关于炮制用辅料的相关标准体系尚不完善^[14], 《中国药典》及《全国中药炮制规范》缺少对于炮制用辅料的专属性规范, 仅在炮制通则中对炮制辅料用量有所规定, 缺乏对炮制辅料本身的质量规范, 导致其也易影响中药饮片的性状。

2.2 中药饮片加工与炮制

因绝大多数中药材在采收时含水量较高, 处于鲜品状态, 若不通过一定手段进行处理极易腐坏霉变, 严重影响药材质量和疗效。因此, 大部分药材在采收后需要在产地进行初步干燥加工, 以防止药材变质, 保证药材质量, 并有利于药材的贮藏和运输。不同的产地加工方法与加工程度会对中药的颜色、质地、气味、味道等外观性状产生很大影响。如厚朴在“发汗”处理后颜色变浅、气味变轻^[15]; 新鲜天麻经蒸制加工并炕干后, 会产生玻璃样光泽的断面特征(俗称“玻璃碴”)。

炮制是中医药用药特色之一, 可以达到使药材纯净、矫味、减毒和干燥等目的。另外, 炮制还有增强药物疗效、改变药物性能、便于调剂制剂等作用。在炮制过程中, 由于高温以及炮制辅料的加入等因素, 中药材内部会发生一系列复杂的物理与化学变化, 使得中药的外观形状产生极大的变化。如山楂炒制后, 饮片颜色加深, 产生独特的焦香气; 马钱子沙烫后颜色加深且表面鼓起。

2.3 贮藏与运输

中药在储存保管运输的过程中易受空气、温度、湿度、光照等影响, 性状会发生复杂的变化。温度上升将加速药材内部物质分子的运动, 水分及其他易挥发物质会加速挥发, 如含挥发油较多的荆芥、薄荷等气味散失; 阿胶、天冬等含黏性物质的药材软化黏结; 柏子仁、桃仁等含脂肪油的药油质外溢。这些均可能对药材的颜色、气味、质地等外在性状产生很大影响。湿度也是药材性状变化的重要原因之一, 中药材含水分多有利于微生物的繁殖, 甚至导致药材霉烂变质, 如菊花受潮后变色、失香和散瓣。

对于中药饮片与中药材来说, 药材品种、生长状况、炮制加工方式、储存条件等多种因素均会对其性状产生影响。因此, 中药材和中药饮片的性状变化较大, 从而增大了性状鉴别经验传承的复杂性, 更为建立供性状鉴别用对照饮片与对照药材带来困难。因此, 必须针对不同饮片的实际状况开展研究, 才能准确获取样品的标准性状特征。

3 供性状鉴别用对照饮片(药材)的思考

3.1 选择指导原则

供性状鉴别用对照饮片(药材)的品种选择应依照《中国药典》及全国各地标准收载的品种。供性状鉴别用对照饮片(药材)作为评价饮片(药材)质量的标准物质, 需符合国家药典或部颁标准

或地方标准质量要求;对照饮片(药材)性状特征的判别应经过德尔菲法^[16]判别该饮片(药材)显著包含药典及各地方标准收载该品种所有性状特征;尽可能在单一个体中包含最多的特征;选定的对照饮片及药材样品应均匀,并保证不同批次的质量一致性;在药材加工炮制过程中,应选择合理的、规范化的工艺流程,防止污染或特征性状体现不明显。此外,供性状鉴别用对照饮片(药材)应在规定贮藏条件与期限内储存,并在规定条件下,定期对其性状进行稳定性考察。

3.2 供性状鉴别用对照饮片(药材)的技术要求

3.2.1 厘清中药饮片(药材)品种 品种名称包括中文名、汉语拼音、拉丁学名,必要时附副名(植物名或规格等)。药材以及饮片名称应采用《中国药典》现行版一部及部颁标准中药材以及饮片的名称,以上国家标准未收载的品种采用相应的地方标准名称,并以括号形式注明标准来源,饮片名称后以括号形式标注炮制方法。

基原,即品种的植物来源,包括科、种的中文名和拉丁学名。药材为多基原的品种,根据研究结果,确定基原品种共列或单列。经过实验研究,证明多基原品种之间在性状、产地来源等方面有明显区别,而且这种区别影响对照药材的使用,则采取单列方式,品种名称加副名。如大黄,分别以“大黄(掌叶大黄)”“大黄(唐古特大黄)”和“大黄(药用大黄)”单列对照药材品种。经过实验研究,证明多基原品种之间在性状、产地来源等方面无明显区别,或者这种区别不影响对照药材的使用,则采取共列方式收载。

3.2.2 规范中药饮片(药材)产地与采收 对于道地产区明确的饮片(药材)应采用来源于道地产区的饮片(药材),如黄连药材有 3 个品种、3 个道地产区:味连主产于重庆石柱县,雅连主产于四川洪雅县,云连主产于云南中甸县。而道地产区不明确的饮片(药材)则应以市场流通量大、饮片主产区以及 GAP 基地药材为主,适当兼顾其他产区药材,如半夏等品种。

中药材的采收时间应当依照传统经验,保证药材拥有足年的生长期,并于最佳采收时期采制。如甘草的最佳采收时期为秋末或早春,此时收获的甘草体坚实、质重、粉性大、甜味浓郁。

3.2.3 规范产地加工与炮制方式 中药材产地加工的技术和方法选择应基于《中国药典》相关规定,如

山药、小通草等应按《中国药典》2015 年版四部 0213 炮制通则项下规定,趁鲜切成一定规格的片或段;天麻需按照药典规定蒸制后低温干燥;杜仲应刮去粗皮后堆制发汗等。《中国药典》中未注明产地加工方式的品种,应参考传统的加工方式,依据药材的性质,遵循因地制宜、操作简便、设备简单、最大限度保留药材有效成分等原则,制定适宜的加工方法。此外,应进一步细化《中国药典》中对各药材产地加工方式的规定,如切制规格、干燥时间、干燥温度等,形成中药材产地加工的标准操作规程(SOP)。

中药饮片炮制过程应严格按照《中国药典》规定的炮制方法加工。炮制过程的判别也可依照德尔菲法,通过对专家意见反复征询,归纳、修改,最后汇总为专家群体基本一致的看法,提炼出其中可重现和量化的部分,如炮制工具、火力、火候以及最终的炮制程度等。炒制山楂时可邀请专门从事中药鉴定或中药炮制等工作的专家对其炮制过程进行全程监控。山楂按大小分档后炒制,将药材分档信息、所用器具、炮制时锅温、药材温度、炮制时间等信息详细记录,由专家依据经验判断炒山楂、焦山楂及山楂炭的炮制终点,在此基础上形成 SOP。并将所得炮制品的“形色气味”等性状信息通过色彩色差计、机器视觉、电子鼻以及电子舌等技术客观量化,可客观判断各批次炮制品之间性状的稳定性,减少加工过程对性状造成的影响,保证不同批次间性状的均一性。

3.2.4 对照饮片(药材)质量要求 对照饮片及药材需符合国家药典或部颁标准或地方标准质量要求,并附全套研究资料。质检报告应具有统一规范的格式要求,按标准规定的检测项目,逐项进行完整的记录。同时薄层鉴别、液相色谱或气相色谱实验,还需提供色谱图及电子版图谱。有霉变、泛油、虫蛀、变色等不良现象的对照饮片及药材一律不得使用。

3.2.5 基于德尔菲法的对照饮片(药材)性状判别 对照饮片及药材性状判别可依照德尔菲法^[16],邀请 5~7 位从事中药鉴定等相关工作 20 年以上专家,对样品的形状、大小、颜色、纹理、气味、质地等性状特征进行经验判别,一个品种药材性状判别至少需要 5 个批次以上。判别时需对不同专家判别结果的一致性、同一专家判别结果重现性,以及该判别经验在未受训新人及受训新人中的重现性等进行考察。最终获得专家基本一致的看法与可重复的感官评价经验标准。

3.2.6 设置对照饮片(药材)的储存年限 随着储存时间的延长,中药饮片与中药材会发生褪色、褐变、走油、气味散失等性状不良变化,应设置对照饮片(药材)的有效期^[17]。可从《中国药典》2015年版中筛选出常用的饮片(药材)品种,借鉴化学药和国外对植物药评定有效期的方法,结合中药特性和传统的保管贮存经验,对有效成分明确的饮片(药材)先行制订有效期。

3.2.7 按相关标准划分各等级 对照饮片(药材)的等级划分应充分结合市场规律与科研成果,借鉴《76种药材商品规格标准》等相关药材商品规格划分的研究著作,通过药材市场、饮片公司、制药企业的调研讨论,进一步收集各方意见,提出合理的划分饮片(药材)等级标准。

4 展望与讨论

中药质量评价技术主要集中在化学成分检测方面,存在“唯成分论”的倾向。同时,药典标准中对中药饮片和药材的差异体现不足,多数饮片薄层鉴别、含量测定规定为“同药材”,难以反映药材炮制前后的变化,无法体现炮制对中药的影响。

《中国药典》2015年版四部药材和饮片检定通则(0212)规定:性状系指药材和饮片的形状、大小、表面(色泽与特征)、质地、断面(折断面或切断面)及气味等特征,其中重点是对药材和饮片形色气味评价。但对于性状的评价全部建立在人的主观感受上,亟待实现饮片“形色气味”主要特征的客观数字化评价。

供性状鉴别用的对照饮片和对照药材具有专属性强、稳定性好、价格适中、体现中药炮制特色等优点。供性状鉴别用的对照饮片(药材)也可用于薄层色谱鉴别与特征图谱等,为中药标准物质体系的建设提供有力支撑。同时,利用机器视觉、电子鼻与电子舌等智能感官技术^[18-24]可实现对中药外观性状(形、色、气、味)的客观数字化描述,进一步可实现中药饮片(药材)与供性状鉴别用的对照饮片(药材)两者之间的相似度进行客观分析。在此基础上,建立中药性状的客观化评价标准,逐步摆脱性状鉴别对主观经验的依赖,实现饮片(药材)性状的客观化、智能化评价。

参考文献

- [1] 谢宗万. 中药品种传统经验鉴别“辨状论质”论[J]. 时珍国药研究, 1994, 5(3): 19-21.
- [2] 马玲云, 马双成. 中药标准物质的发展现状与展望[J]. 中国药事, 2010, 24(12): 1232-1235.

- [3] 中华人民共和国药品管理法[S]. 2015.
- [4] 药品注册管理办法[S]. 2002.
- [5] 赵静, 李绍平, 史怡然, 等. 中药化学对照品产业化发展策略[J]. 中药研究与信息, 2005, 7(7): 36-38.
- [6] 叶晨, 赵宗阁, 曹丽梅. 中药对照药材的生产与管理[J]. 中国药事, 2012, 26(9): 972-973.
- [7] 陈沛, 金红宇, 孙磊, 等. 对照提取物在中药整体质量控制中的应用[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(2): 185-195.
- [8] 付伟. 丹参、酒丹参标准饮片的制备技术及其质量评价研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [9] 李丽, 刘颖, 肖永庆. 中药标准饮片作为标准物质应用若干问题探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(6): 411-412, 419.
- [10] 陈士林, 刘安, 李琦, 等. 中药饮片标准汤剂研究策略[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1367-1375.
- [11] 王玲娜, 刘红燕, 李佳, 等. 不同种植点忍冬生长性状的变异及其与地理气候因子的相关性分析[J]. 植物资源与环境学报, 2015, 24(1): 36-41.
- [12] 潘家峰. 专业市场中药材抽检不合格原因分析[J]. 北方药学, 2015, 12(10): 153.
- [13] 徐云, 谢慧敏, 谢慧淦, 等. 川贝母栽培品的性状分类[J]. 华西药学杂志, 2018, 33(2): 216-218.
- [14] 杨春雨, 曹晖, 王孝涛, 等. 我国炮制用辅料标准现状研究及工作建议[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(7): 1401-1406.
- [15] 刘红亮. 从药材性状及化学成分的角度诠释产地初加工“发汗”对厚朴质量的影响[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [16] 王浩, 陈力潇, 黄璐琦, 等. 基于德尔菲法对中药白术商品规格等级划分的研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 802-805.
- [17] 刘莉, 丁倩, 宋志刚. 浅论中药材、中药饮片制订有效期的必要性[J]. 中国药房, 2007, 18(21): 1601-1602.
- [18] Xie D S, Peng W, Chen J C, et al. A novel method for the discrimination of Hawthorn and its processed products using an intelligent sensory system and artificial neural networks[J]. Food Sci Biotechnol, 2016, 25(6): 1545-1550.
- [19] Rodríguez-Pulido F J, Gordillo B, Lourdes González-Miret M, et al. Analysis of food appearance properties by computer vision applying ellipsoids to colour data[J]. Comput Electron Agric, 2013, 99(99): 108-115.
- [20] 汤莎莎, 芦晨阳, 周君, 等. 基于电子鼻和HS-SPME-GC-MS技术解析乌牛早茶的挥发性风味物质[J]. 食品工业科技, 2018, 39(14): 223-230.
- [21] 李文敏, 吴纯洁, 艾莉, 等. 基于电子鼻、电子舌技术实现中药性状气味客观化表达的展望[J]. 中成药, 2009, 31(2): 282-284.
- [22] 徐宝才, 李聪, 马倩, 等. 基于电子鼻和电子舌分析盐水鸭风味的差异性[J]. 中国食品学报, 2017, 17(12): 279-286.
- [23] 范文教, 易宇文, 徐培, 等. 电子舌技术识别掺假腐肉香肠的研究[J]. 食品工业, 2017, 38(12): 159-163.
- [24] Lipkowitz J B, Ross C F, Diako C, et al. Discriminating aging and protein-to-fat ratio in Cheddar cheese using sensory analysis and a potentiometric electronic tongue[J]. J Dairy Sci, 2018, 101(3): 1990-2004.