

中药配方颗粒品种统一标准的有关问题探讨

徐玉玲, 雷燕莉, 曾立, 李彩虹, 王晨, 刘涛*

成都大学药学与生物工程学院, 四川 成都 610106

摘要: 通过参考《中国药典》2015 年版和相关文献, 结合国家药典委员会 2016 年发布的《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》, 综合考虑中药配方颗粒的实际生产情况, 对《关于中药配方颗粒品种试点统一标准的公示》中质量标准特异性、定量检测指标的选择和指标性成分转移率等方面进行讨论, 根据讨论结果为中药配方颗粒质量标准的完善和提高提出了相关建议, 为推进配方颗粒产业健康发展提供参考。

关键词: 中药配方颗粒; 质量控制; 炮制痕迹; 特征图谱; 辅料

中图分类号: R283.627 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)20-5389-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.20.033

Discussion on relevant issues of uniform standards for varieties of traditional Chinese medicine formula granules

XU Yu-ling, LEI Yan-li, ZENG Li, LI Cai-hong, WANG Chen, LIU Tao

School of Pharmacy and Bioengineering, Chengdu University, Chengdu 610106, China

Abstract: By referring to *Chinese Pharmacopoeia* 2015 edition and relevant literatures, combining the *Technical Requirements for Quality Control and Standard Formulation of Traditional Chinese Medicine Formula Granules (Draft for Comments)* issued by China Pharmacopoeia Committee in 2016, and considering the actual production situation of formula granules, the specificity of quality standards, the selection of quantitative detection indexes, index component transfer rate and other aspects in the *Publicity of Uniform Standards for Trial Use of Traditional Chinese Medicine Formula Granules* were comprehensively discussed. According to the results of the discussion, relevant suggestions are put forward for the development and improvement of the quality standard of traditional Chinese medicine formula granules, which provides reference for promoting the healthy development of formula granule industry.

Key words: traditional Chinese medicine formula granules; quality control; processing trace; characteristic spectrum; ingredients

中药配方颗粒是通过现代制药技术, 以中药饮片为原料, 经提取、滤过、浓缩、干燥、制粒等系列过程制备而成的颗粒剂^[1], 是基于中医药现代化、国际化形势下对传统中药的一种用法补充。2016 年国家药典委员会出台的《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》(以下简称“技术要求”), 为中药配方颗粒的生产质量控制提供了指导意见。2019 年 11 月国家药典委员会颁布了《关于中药配方颗粒品种试点统一标准的公示》(以下简称“公示标准”), 以规范 160 种中药配方颗粒质量。

公示标准均从来源、制法、性状、鉴别、特征图谱和指纹图谱、检查、浸出物、含量测定、规格、贮藏 10 个方面对 160 种中药配方颗粒进行质量标准的建立, 使其更加规范化、统一化, 有利于这 160 种中药配方颗粒的生产销售。公示标准中对于重金属、黄曲霉素、有机农药残留的检查及药材配比指标也做出相关规定, 并大量地采用特征图谱作为检验指标, 有利于中药配方颗粒的质量控制, 促进产业健康发展。但这些标准能否真正对中药配方颗粒的安全性、有效性和稳定性进行控制还有待进一步验证,

收稿日期: 2020-02-27

基金项目: 四川省科技计划项目(2020YJ0477); 四川省科技成果转化示范项目(2020ZHCG0073); 德阳市产学研合作科技研发类项目(2019CK090); 2020 年国家级大学生创新创业训练计划项目(202011079012); 成都大学 CC 国家众创空间 2020 年度创新创业教育专项课题(ccyg202001003)

作者简介: 徐玉玲, 副教授, 从事中成药新药开发与再评价研究。Tel: (028)61302236 E-mail: xuyuling@cdu.edu.cn

***通信作者** 刘涛, 博士, 研究员级高级工程师, 硕士生导师, 从事中成药新药开发与再评价研究。Tel: (028)61302236 E-mail: liutao@cdu.edu.cn

本课题组对其进行了研究讨论, 以期对中药配方颗粒产业的健康发展提供建议。

1 质量标准特异性问题

理想的质量标准是能够特异性地对产品进行质量控制, 并直接或间接地反映药品的安全性和有效性, 公示标准中中药配方颗粒的质量标准内容主要包括药材来源、指纹图谱或特征图谱和含量测定等。

1.1 质量标准对药材及其炮制品质量的可控性问题

炮制是中药的一大特色, 相同药材的不同炮制品具有不同的功效, 不同炮制饮片可以通过饮片的性状(气、色、香、味等)进行鉴别, 而将不同炮制品制成配方颗粒后, 无法从配方颗粒的性状进行鉴别。标准公示涵盖品种为 160 个, 其中包含 39 个药材的炮制品。这些标准多用特征图谱和指标成分含量来对不同炮制品进行检验鉴别。

以公示标准中的苦杏仁、炒苦杏仁和燀苦杏仁为例, 3 个品种的质量标准中所检项目几乎一致, 仅在特征图谱的检查中有所区别, 其指标为特征峰个数、各峰与对照药材特征峰和苦杏仁苷参照峰相对保留时间, 三者相似度极高, 见图 1~3, 三者的含量检测成分均为苦杏仁苷, 且含量规定相近, 故无法通过公示标准对药材及其不同炮制品进行鉴别, 其可控性存在问题。

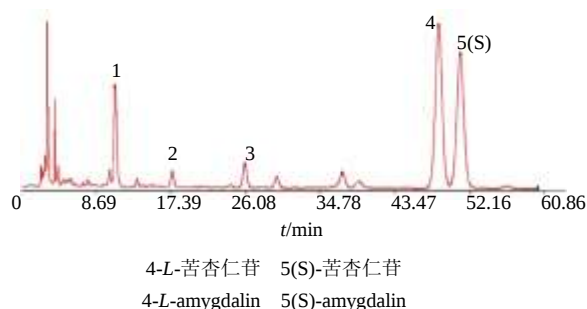


图 1 苦杏仁配方颗粒的特征图谱

Fig. 1 Characteristic chromatogram of bitter almond formula granule

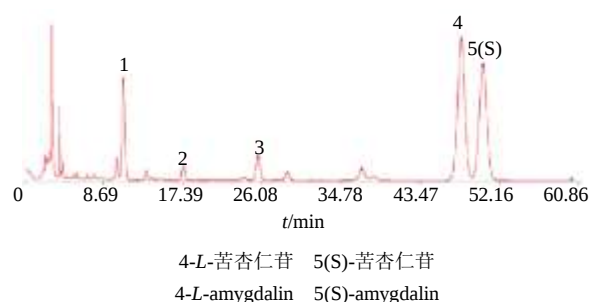


图 2 炒苦杏仁配方颗粒特征图谱

Fig. 2 Characteristic chromatogram of fried bitter almond formula granule

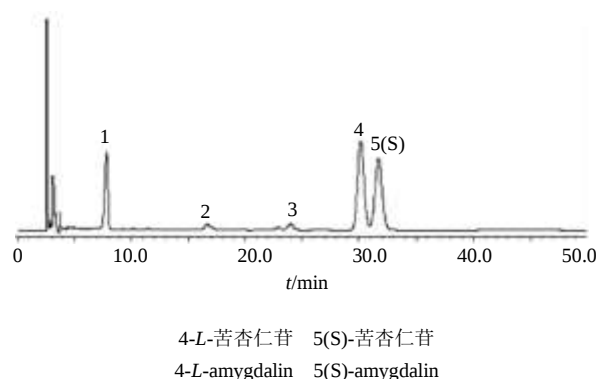


图 3 燀苦杏仁配方颗粒特征图谱

Fig. 3 Characteristic atlas of bitter almond soaked in boiling water formula granule

对于不同炮制饮片制成的配方颗粒, 建议增加原药材“炮制痕迹”的指标, 如蜜制增加糖分检测指标, 炒制增加炭检测指标, 盐制增加钠离子检测指标, 且可通过炭含量确定不同炒制程度的饮片所制成的配方颗粒。

同样以苦杏仁、炒苦杏仁和燀苦杏仁为例, 炮制的作用在此处为杀酶保苷, 标准中燀苦杏仁配方颗粒药材与颗粒的比例也比苦杏仁配方颗粒高, 故配方颗粒中燀苦杏仁配方颗粒苦杏仁苷的含量理论上应高于苦杏仁配方颗粒, 而实际二者的含量要求都是含苦杏仁苷应为 60.0~120.0 mg/g, 故其配方颗粒含量限度的合理性也有待考察。

1.2 质量标准无法实现对不同产地药材配方颗粒进行控制

药材具有道地性, 不同产区的药材临床疗效和安全性有一定的区别, 如黄柏、牛膝、白芷等, 白芷产地多为四川和浙江, 文献报道, 川白芷中特有 30 个成分与杭白芷中特有 35 个成分均不相同, 二者质量上存在一定区分, 且其在药材市场上的价格也有异^[2], 在公示标准中 2 种配方颗粒在薄层色谱鉴别项目中鉴别的物质为同种。就特征图谱而言, 二者相似度高。建议正式标准中最好有与配方颗粒所标示的产地属性相关性的指标。

2 定量测定指标的变化

药品的含量测定是指准确测定有效成分或指标性成分的含量, 含量测定是评价药品质量、判断药品优劣和保证药品疗效的重要手段。

公示标准中有 28 种配方颗粒的原药材在《中国药典》2015 年版一部中无含量测定指标^[3], 除此之外, 在剩余的 132 种药材中, 有部分配方颗粒含量

指标发生了较大的改变（增加、减少或变更测定指标）。

2.1 测定指标种类不一致

公示标准中有 13 种配方颗粒定量测定指标较《中国药典》2015 年版一部中测定指标发生改变，见表 1，在标准公示中也未对其进行原因说明。《中国药典》2015 年版一部中的测定指标多为药材具有代表性的有效物质，测定指标的改变能否表征配方颗粒能够代替原药材发挥疗效有待讨论说明。

表 1 公示标准与《中国药典》定量测定指标种类的比较
Table 1 Comparison on index types of quantitative determination between public standard and Chinese Pharmacopoeia

名称	《中国药典》标准	公示标准
巴戟天	耐斯糖	水晶兰苷
麸炒苍术	苍术素	绿原酸
款冬花	款冬酮	绿原酸
补骨脂	补骨脂素和异补骨脂素总量	补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素和异补骨脂素总量
灵芝	多糖、三萜、甾醇	灵芝酸 A
蜜款冬花	款冬酮	绿原酸、芦丁
蜜枇杷叶	齐墩果酸和熊果酸总量	绿原酸
蜜紫菀	紫菀酮	绿原酸、咖啡酸、咖啡酰奎宁酸
枇杷叶	齐墩果酸、熊果酸	绿原酸
制何首乌	葡萄糖苷、大黄素和大黄素甲醚	大黄素
茵陈	滨蒿内酯	绿原酸
紫菀	紫菀酮	绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸、咖啡酰奎宁酸
盐补骨脂	补骨脂素和异补骨脂素总量	补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素和异补骨脂素总量

与《中国药典》2015 年版一部比较，含量检测的指标成分种类发生改变，其合理性有待考察。以麸炒苍术为例，在《中国药典》2015 年版一部中的含量检测成分为苍术素，而在公示标准中为绿原酸。苍术素是苍术的主要活性成分，有抗炎、促进胃排空、抗肿瘤等作用^[4]，具有一定的特异性，而绿原酸普遍存在于各类药材中，用绿原酸的含量来表征

苍术的质量，其专属性差。若含量检测成分都不具有代表性，则不能表征配方颗粒的质量。

建议如果因为工艺等原因，某些原药材中指标性成分发生变化，在配方颗粒中无法测定，如需增加新的含量测定指标，应开展对原药材的成分研究，并规定限度，制定标准。

2.2 测定指标种类的减少

公示标准中有 9 种配方颗粒定量测定指标较《中国药典》2015 年版一部中测定指标发生减少，见表 2。

表 2 公示标准与《中国药典》定量测定指标种类减少的比较
Table 2 Comparison on reduction of quantitative determination indexes between public standard and Chinese Pharmacopoeia

名称	《中国药典》标准	公示标准
北柴胡	柴胡皂苷 a、柴胡皂苷 d	柴胡皂苷 a
丹参	丹酚酸 B、丹参酮 II _A 、隐丹参酮和丹参酮 I 总量	丹酚酸 B
当归	阿魏酸、挥发油	阿魏酸
干姜	6-姜辣素、挥发油	6-姜辣素
荆芥	胡薄荷酮、挥发油	胡薄荷酮
前胡	白花前胡甲素、白花前胡乙素	白花前胡甲素
生姜	6-姜辣素、8-姜酚和 10-姜酚总量	6-姜辣素
知母	知母皂苷 B II、芒果苷	知母皂苷 B II
乌药	去甲异波尔定、乌药醚内酯	去甲异波尔定

基于配方颗粒的基本属性，其制备工艺中所用的溶媒为水，一些原药材所含有的脂溶性成分在配方颗粒中含量较少甚至没有，配方颗粒的定量测定的指标较原药材减少具有一定的合理性。但挥发油一般具有抗炎、抗过敏、驱虫等作用，在解表类、清热类、芳香类含挥发油及开窍药中为主要的有效物质。当归、干姜和荆芥皆减少了挥发油类化合物的含量测定，有可能是因为在提取过程中，未对其挥发油进行收集，但这些挥发油发挥了“辛以解表、行气”等作用，在配方颗粒的制备工艺研究中，对于中医临床属于解表类、清热类、芳香类含挥发油的中药材，应考虑这类物质的提取。大生产时可先行提取挥发油，然后按相同品种标准汤剂中挥发油含量成比例重新加入^[5]，并在公示标准中有所体现。

部分品种含量测定指标的变化，可能为由于工艺所致，药材中的相关成分不能被提取出来，无法传递到配方颗粒中。以丹参为例，丹参酮类为脂溶

性化合物,微溶于水,而技术要求中的溶媒要求只能为水,故其有效成分不能完全溶出。

2.3 测定指标种类增加

与《中国药典》2015年版一部对比发现公示标准中有28种药材在中国药典未规定含量,其中14种为炮制品。补骨脂、盐补骨脂、炙淫羊藿和天麻4种药材增加了含量测定的指标,有利于品种质量控制。

3 重金属指标

重金属在人体中累积达到一定程度,会造成慢性中毒。药物应该是预防、治疗及诊断疾病的物质,而重金属对人体危害极大,故药物的重金属检测是必要的。《中国药典》2015年版一部对上述160种中药材中,仅要求重金属含量标准的药材有6味。分别为白芍、丹参、山楂、金银花、黄芪和甘草。在公示标准中有41味中药材的检查项下包含重金属含量的标准。《中国药典》2015年版一部和公示标准均对金银花和黄芪两味药材的重金属含量标准做出规定。除黄芪和金银花两味药材,《中国药典》2015年版一部规定的其余4种重金属标准在公示标准中未作说明,并在此基础上增加了新的39种中药材的重金属标准。

2019年10月20号,党中央国务院《关于促进中医药传承创新发展的意见》指出:分区域、分品种完善中药材重金属限量标准,建立最严谨标准。由此可以看出,相关单位对药物的重金属含量检测也越来越重视。

重金属快速检测技术不断发展,其中荧光探针技术因其价廉、简便、专一性强等优点,已被广泛应用^[6]。重金属快速检测技术的发展使得相关单位的重金属检测成本和时间大大降低,对此,公示标准重金属含量指标的检测具有可行性。

4 指纹图谱和特征图谱

指纹图谱是指在固定的实验条件下将待测物经适当处理后得到的能标示其化学特征的谱图,具有整体性、可量化的特点^[7],分析速度快、分离效能高,能很好地反映色谱峰信息量较大的中药质量^[8]。特征图谱能够较好地反映中药复杂的化学成分^[9],更好地反映色谱峰信息量相对较少的中药质量,是选取图谱中某些重要的特征信息,作为控制中药质量的鉴别手段^[10]。

在公示标准中除丹参、补骨脂、大黄、盐补骨脂、天麻、熟大黄、酒大黄配方颗粒以指纹图谱为

指标外,其余均为特征图谱。据分析,大部分选择特征图谱的原因可能在于简便易得、便于分析及制备工艺中成分变化极大等。在对图谱的分析中多以计算相对保留时间和相似度进行评价,特征图谱多采用相对保留时间,指纹图谱均为相似度计算。只有侧柏叶、首乌藤、炙淫羊藿(淫羊藿)同时采用了保留时间和相似度计算。

5 配方颗粒与药材成分的转移率

成分转移率是指在生产工艺中,成分含量与上一步工艺相关成分含量的比值,可用于评价工艺的优劣。中药配方颗粒为原药材经过提取、浓缩及干燥后制得的成品,按照中药新药研究的技术指导原则相关通识,每一步工艺的转移率应不低于80%计算,与原药材相比,中药配方颗粒经过提取、浓缩及干燥等工序后,成分转移率应不低于50%,本课题组通过公示标准的160种配方颗粒指标与相应药材在《中国药典》2015年版一部上药材的相关含量指标进行计算:共有13种配方颗粒所给含量指标与药典规定不符;28种药材药典未给出含量测定指标;以药典该药材最低含量和公示标准中的最低含量要求为计算依据,转移率在30%以下和70%以上的各约占总量的1/4,如图4所示;以药典该药材最低含量和公示标准中的最高含量要求为计算依据,有效成分的转移率在70%以上的占总量87%左右,如图5所示。

大多炮制品《中国药典》2015年版一部未给出含量测定指标,如焯桃仁、炒桃仁等,这使得炮制品后所得配方颗粒无法参照《中国药典》2015年版一部求得转移率,导致转移率指标项的缺失,与中

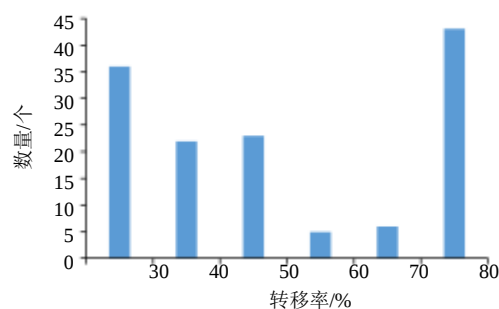


图4 以药典相应药材最低含量和公示标准最低限度计算的不同转移率下配方颗粒种类数量

Fig. 4 Types and quantity of formula granules under different transfer rates calculated by minimum content of corresponding medicinal materials in the pharmacopoeia and minimum limit of publicity standard

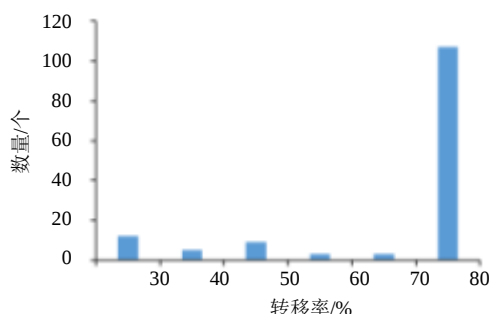


图5 以药典相应药材最低含量和公示标准最高限度计算的不同转移率下配方颗粒种类数量

Fig. 5 Types and quantity of formula granules under different transfer rates calculated by maximum content of corresponding medicinal materials in the pharmacopoeia and maximum limit of publicity standard

药配方颗粒技术要求的规定不符，企业应在标准后附上相关饮片含量指标；以《中国药典》2015 年版

一部相应药材标准项下含量测定最低限及公示标准中的配方颗粒最低限度进行计算，转移率低于 70% 的约占总数 70%，而规定中指出转移率最低不能低于 70%；以公示标准中的配方颗粒最高限度进行计算，仍有少数转移率在 70% 以下，如姜厚朴、酒大黄等，且多数为药材加工后的产品，这不符合规定；还存在过高的转移率，如女贞子、秦艽、升麻等都在 100% 以上，这可能是在制备工艺中发生成分转化导致，值得进一步研究。

6 配方颗粒与药材配比的合理性

配方颗粒与药材配比是指药材通过一定工艺得到颗粒后根据药效关系来进行量的转换，以此来确定患者的服药量。公示标准所规定比例与所对应的药材如表 3 所示，多数药材的配比在 1:3~1:6，可直观说明配方颗粒的药效较好。公示标准中对药材出膏率范围的规定偏大，部分配比与文献有差异，

表 3 配方颗粒与药材的配比

Table 3 Ratio of formula granules and medicinal materials

配比	药材
1:1.2	淫羊藿（淫羊藿）、山萸肉、蜜紫菀、蜜百部（对叶百部）、酒萸肉、大枣
1:1.3	牛膝、熟大黄
1:1.4	巴戟天、百部、紫苏子、天麻
1:1.5	栀子、蜜款冬花、蜜槐角、酒当归、当归、川牛膝
1:1.6	佛手
1:1.7	独活
1:1.8	秦艽（粗茎秦艽）
1:2.0	板蓝根、陈皮、丹参、防风、麸炒苍术、焦山楂、酒丹参、山楂（山里红）、天花粉（栝楼）、王不留行、旋覆花（旋覆花）
1:2.2	酒黄芩、龙胆、黄芩
1:2.5	菟丝子（菟丝子）、蜜桑白皮、蜜枇杷叶、黄芪、葛根、大青叶
1:2.6	乌梅
1:3.0	白芷、炒栀子、川射干、川芎、粉葛、麸炒枳壳、甘草、槐花、焦栀子、金银花、紫花地丁、射干、蜜旋覆花（旋覆花）、盐菟丝子（菟丝子）、野菊花、炙甘草、首乌藤
1:3.3	续断、女贞子、麸炒枳实、芍药（赤芍）
1:3.5	知母、醋柴胡、槐角、火麻仁、菊花、前胡
1:3.7	白鲜皮、薄荷、蒲公英（碱地蒲公英）、枳壳、香橼（香圆）
1:4.0	杭白芷、半枝莲、北柴胡、大黄、合欢花、金钱草、酒大黄、蜜百合（卷丹）、枇杷叶、桑叶、制何首乌、泽泻、益母草、盐车前子（车前）、紫菀
1:4.5	白芍、炒白芍、车前草、醋延胡索（元胡）、防己、墨旱莲、桑白皮、肿节风、夏枯草、鱼腥草、盐杜仲
1:5.0	百合、炒莱菔子、炒牛蒡子、车前子、麸炒薏苡仁、荷叶、黄柏、苦参、牛蒡子、升麻（大山叶升麻）、桃仁（桃）、盐补骨脂、延胡索、茵陈、盐续断、泽兰、莱菔子
1:5.5	鸡血藤、肉桂
1:5.7	荆芥
1:6.0	枳实、盐黄柏、玄参、盐知母、生地黄、桑寄生、乌药、侧柏叶、燀桃仁、炒苦杏仁、炒桃仁、淡竹叶、杜仲、干姜、苦杏仁（西伯利亚杏）
1:6.5	燀苦杏仁、骨碎补、熟地黄、烫骨碎补、炙淫羊藿（淫羊藿）、炙甘草（胀果甘草）
1:6.7	补骨脂、何首乌、土茯苓
1:7.0	广金钱草
1:7.5	地肤子
1:8.0	炒王不留行、钩藤、厚朴、姜厚朴、远志
1:9.0	秦皮（尖叶白蜡树）
1:10	桑枝、合欢皮
1:12.5	生姜、灵芝

如周斌等^[11]对甘草配方颗粒研究得出的出膏率进行计算,发现其理论上颗粒与药材配比为1:2.8;根据姜泓等^[12]对白芍配方颗粒研究得出出膏率可计算出理论上颗粒与药材配比为1:2;中药配方颗粒技术要求中提到,辅料与中间体之比一般不超过1:1,公示标准中白芍的配比为1:4.5,其原因有待进一步讨论。另外,公示标准中对辅料的种类、使用目的和使用量范围没有明确,虽然辅料没有疗效,但可能会对药物疗效产生影响,甚至影响药物的安全性(如糖尿病患者使用含蔗糖的配方颗粒可能影响患者的血糖)。工业化生产需保证规格一致(生产企业不可能每批配方颗粒总是改变包装、规格、说明书),因此加入辅料用以调节批间出膏率不同的问题。

7 讨论

质量标准的建立有利于保证药物的质量,促进它的标准化与现代化,而质量标准的统一,有利于药物的全面推广与规范。中药配方颗粒标准化是整个中药产业进步的需求之一,可以引领中药全行业的进步^[13]。160种中药配方颗粒标准的公示标志着我国配方颗粒在统一质量控制迈出了关键的一步,为我国配方颗粒的健康发展奠定了基础,可以解决目前中药配方颗粒标准混乱,内容简单,质量以次充好等问题。但公示标准中仍然存在一些值得商榷的地方,如不同炮制品的质量控制问题、检测指标特异性问题、检测项目标准限度问题等。本文通过讨论,提出了在不同炮制品的配方颗粒质量标准中增加辅料炮制痕迹、对不同产地药材增加相关检测指标进行区分的建议,对于公示标准中工艺参数不明确,辅料种类和用量未确定的问题,可能会导致不同厂家生产的产品质量不均甚至带来安全隐患等问题,建议采用空间设计法,明确辅料种类,工艺参数和辅料用量范围,确保产品质量在可接受空

间内保持相对稳定。中药配方颗粒对我国中医药事业发展可能会带来一定的机遇,配方颗粒的质量对保障人民群众身体健康起着至关重要的作用,应加大对中药配方颗粒质量标准的研究,逐步完善中药配方颗粒生产工艺和质量标准体系,为中药配方颗粒的推广应用奠定牢固的基础。

参考文献

- [1] 唐亚楠,纪蕾.不同新技术应用于中药配方颗粒[J].中国处方药,2020,18(2):22-24.
- [2] 彭梁,马爽,柳杰,等.中药白芷活性成分的研究进展[J].安徽农业科学,2015,43(22):57-58.
- [3] 中国药典[S].一部,2015.
- [4] 高丽,张文慧,黄惠丽,等.苍术素现代研究概况[J].医学信息,2018(17):37-40.
- [5] 中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)[S].2016.
- [6] 郑琪,南铁贵,詹志来,等.重金属快速检测技术在中药材质量控制中的应用[J].药物分析杂志,2015(11):1873-1877.
- [7] 张玲玲,孔娟,李小芬,等.不同品种茶叶指纹图谱的建立及其相似度评价[J].食品工业科技,41(8):242-249.
- [8] 孙云波,张创峰,毕丹,等.甘草超高液相色谱指纹图谱研究[J].中国中医药信息杂志,2020,27(1):68-72.
- [9] 黄晓燕,罗疆南,李瑞莲,等.银柴颗粒特征图谱研究[J].中国药师,2019,22(9):1610-1612.
- [10] 姚令文,刘燕,郑笑为,等.指纹图谱、特征图谱技术在中药材和中成药中的应用[J].中国新药杂志,2018,27(8):934-939.
- [11] 周斌,高文远,张铁军.甘草配方颗粒制备工艺和质量标准研究[J].中成药,2007,29(9):1867-1869.
- [12] 姜泓,孟舒,陈再兴.白芍配方颗粒制备工艺和质量标准研究[J].中药材,2008,31(4):605-607.
- [13] 吕朝耕,康传志,周良云,等.中药配方颗粒标准化研究现状与思路探讨[J].中国现代中药,2017,19(6):748-752.