

有毒中药稳定性和有效期的研究进展

徐振娜, 刘思佳, 宋丽丽*, 李遇伯*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘要: 中药品种众多成分复杂, 易受贮藏条件、炮制工艺、包装材料等条件的影响, 发生质量变异现象, 导致疗效降低甚至产生有毒成分。明确中药有效期可以保障中药质量及临床用药的安全性和有效性, 为中药国际化的发展奠定基础。通过对有毒中药稳定性和有效期的研究进展进行综述, 将有毒中药根据“毒-效”关系分为“毒-效”成分相同、“毒-效”成分不同、“毒-效”成分的相互转化 3 类, 并对有毒中药稳定性和有效期研究方法进行介绍, 为后续中药有效期的制定提供参考。

关键词: 有毒中药; 有效期; 保质期; 稳定性; 电子感官技术

中图分类号: R285.62 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)07-2301-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.07.030

Research progress on stability and efficacy of toxic traditional Chinese medicines

XU Zhen-na, LIU Si-jia, SONG Li-li, LI Yu-bo

School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Many kinds of traditional Chinese medicines have complex ingredients, which are easily affected by storage conditions, processing processes, packaging materials and other conditions, and quality variation occurs, resulting in reduced efficacy and even the production of toxic components. Clarifying validity period of traditional Chinese medicines can ensure quality of traditional Chinese medicines, as well as the safety and effectiveness of clinical drugs, and lay foundation for development of internationalization of traditional Chinese medicines. In this paper, the research progress on the stability and validity of toxic Chinese medicines were reviewed, according to the “toxic-effect” relationship, toxic Chinese medicines were divided into three categories: the same “toxic-effect” component, different “toxic-effect” component, the mutual transformation of “toxic-effect” component, and the stability and validity research methods of toxic Chinese medicines were introduced to provide reasonable reference for the subsequent formulation of the validity period of traditional Chinese medicines.

Key words: toxic traditional Chinese medicine; validity period; shelf life; stability; electronic sensory technology

中药来源广泛、成分复杂, 容易受温度、湿度、空气、日光及包装材料等环境因素和储存条件的影响, 发生腐败、潮解、虫蛀、变色、泛油、气味散失、风化及霉变等一系列质量变异现象, 影响中药质量以及疗效^[1]。药品有效期是指在规定的贮藏条件下药品质量能够符合规定要求的时限, 或药品含量下降到 90%所需的时间, 通过限制贮藏条件和时间保障药品的质量^[2]。制定有效期能够保障临床用药安全性、有效性, 改善中药贮藏条件, 完善有关中药有效期的国家标准及我国中药质量管理制度,

加快实现中药现代化国际化进程^[3-4]。目前关于中药有效期还没有明确的规定, 在储存中药过程中, 中药的质量和疗效难以得到保障, 因此, 本文对有毒中药稳定性和有效期的研究进展、有效期研究中采用的常用方法进行综述, 为后期中药有效期的制定提供参考。

1 有毒中药的“毒-效”特点

中药的毒性分为内在和外在毒性, 内在毒性包括肝、肾、胃肠道毒性等, 外在毒性包括种植过程中的污染, 如重金属和农药污染土壤、加工贮藏过

收稿日期: 2022-11-17

基金项目: 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目

作者简介: 徐振娜 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药学。E-mail: xuzhenna1107@163.com

*通信作者: 宋丽丽, 女, 副教授, 硕士生导师, 从事代谢组学和中药分析研究。E-mail: sl0204@163.com

李遇伯, 女, 教授, 博士生导师, 从事代谢组学/毒性评价研究。Email: yuboli1@163.com

程中产生的毒性^[5-8]。影响中药质量的因素很多,如药物的配伍不当、炮制工艺不当、煎煮方法不正确、用药剂量过大等,且会导致不良反应的发生^[9]。按照中药内在毒性的大小将有毒中药分为大毒、有毒和小毒中药 3 类。《中国药典》2020 年版中共收载毒性中药 83 种,包括大毒中药 10 种、有毒中药 42 种、小毒中药 31 种^[10]。大毒中药毒性剧烈,治疗剂量接近于中毒剂量,容易导致中毒或死亡;有毒中药毒性较强,使用时应当注意控制用药剂量,使用不当会导致中毒或死亡;小毒中药毒性较低,长时间用药或过量服用均会导致中毒或死亡^[11]。中药中的活性成分和毒性成分二者相互转换相互制约^[12-13],有毒中药通常被认为是药效成分和毒性成分的组合体,二者之间存在着辨证关系,明确“毒-效”关系有利于开展有效期研究,根据“毒-效”特点将有毒中药分为以下 3 类。

1.1 “毒-效”成分相同

多数中药的药效成分和毒性成分是同种物质。在 19 世纪就有报道马钱子 *Strychni Semen* 在临床应用中出现中毒反应,马钱子的毒性经历了“无毒”到“有毒”到“大毒”的认识过程,最终以大毒为概括^[14]。土的宁是马钱子引起毒性反应的主要成分,土的宁口服 20 min 后会引发中毒反应,同时也是马钱子发挥药效作用的主要成分^[15-16]。天仙子 *Hyoscyami Semen* 有大毒,服用过量会引起中毒反应,东莨菪碱、阿托品等生物碱是天仙子发挥毒理作用和药理作用的主要成分,药理学研究表明天仙子具有降压、抗炎镇痛、抗惊厥、抗焦虑等作用,东莨菪碱和阿托品等托烷类生物碱影响神经系统产生毒蕈碱样作用,引起思维障碍、头痛、发热、谵妄、烦躁、眩晕等不良反应^[17-19]。巴豆 *Crotonis Fructus* 有大毒,脂肪油既是巴豆的药效成分也是毒性成分,巴豆油对皮肤具有刺激性,用量过多会造成急性皮炎^[20]。

1.2 “毒-效”成分不同

有些中药的药效成分和毒性成分是不同的物质,需要分别监测。如白果 *Ginkgo Semen*,具有敛肺定喘、止带缩尿的功效,酚酸类物质是其主要活性成分,抗病毒作用明显;氢氰酸类成分发挥小毒作用,中毒后表现为恶心、呕吐、头晕、惊厥等症状^[21]。苍耳子 *Xanthii Fructus*,具有散风湿、通鼻窍、祛风寒的功效,酚酸及其衍生物类成分是苍耳子发挥抗炎镇痛作用的有效活性成分,而水溶性苷

类羧基苍术苷、苍术苷及其衍生物是其主要的毒性成分,目前对苍耳子毒性机制还不明确,仍有待于进一步研究^[22-25]。天南星 *Arisaematis Rhizoma*,有效成分中主要含有生物碱类、黄酮类、脂肪酸类、甾醇类成分,具有抗肿瘤、抑菌、杀虫、抗炎、抗凝血等药理活性;毒性成分主要是草酸钙针晶,具有刺激性毒性,口服粗制天南星会引起肾脏毒性^[26]。半夏 *Pinelliae Rhizoma* 有效成分复杂,主要成分为生物碱氨基酸,具有燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结的功效;草酸钙针晶是其主要的刺激性成分,毒性主要体现在肝脏、消化道方面^[27-28]。此外香加皮 *Periplocae Cortex*、朱砂 *Cinnabaris*、轻粉 *Calomelas*、两头尖 *Anemones Raddeanae Rhizoma*^[11]等中药的有效成分和毒性成分也不同。

1.3 “毒-效”成分的相互转化

少数中药的药效成分和毒性成分在一定的条件下可以实现相互转化。川乌 *Aconiti Radix*、草乌 *Aconiti Kusnezoffii Radix*、附子 *Aconiti Lateralis Radix Praep Arata* 是常用乌头类中药,用药历史悠久^[29]。现代药理、毒理研究表明乌头类中药具有抗炎、镇痛、抗休克、抑制呼吸中枢等多种药理毒理作用。乌头类中药的主要成分是双酯型二萜型生物碱,既是药效成分,也是主要毒性成分,使用过程中容易引起中毒反应^[30],双酯型生物碱在炮制和提取过程中发生降解,生成单酯型及胺醇型生物碱,此过程中毒性降低但药理活性并未明显改变^[31-32]。附子中的双酯型生物碱在治疗心衰时是有毒物质,在治疗疼痛时会转化为有效成分,但超过一定剂量又会产生心脏毒性^[33]。

2 有毒中药稳定性和有效期的研究方法

目前开展的有效期研究大多是对有效成分进行稳定性考察,药物在储存过程中会发生降解,通过开展药物稳定性试验可以保障临床用药的疗效^[34]。稳定性试验包括影响因素试验、加速试验和长期稳定性试验,稳定性研究的数据应建立在良好的实验设计基础上获得,以此表征有效期^[35-36]。中药的稳定性试验考察指标主要包括外观性状、理化性质、化学性质和微生物性质等,稳定性的结果应考虑所有检验指标的变化情况^[37];有效期的评价指标主要包括感官指标、含量指标、水分指标、药效指标等^[38]。

2.1 传统经验法

传统经验法的研究思路是根据药材的理化性质或药材成分的变异特性分类确定药材的有效期。

中药在发展过程中来源和种类不断增加,当前已有较多的经验鉴别方法^[39],如含淀粉多的药材容易出现虫蛀、霉变现象;含糖分和油脂多的药材容易出现“走油”现象;含挥发油多的药材容易“失香”;无机盐类矿物药材在潮湿环境中容易潮解等。经验鉴别也称为感官鉴别,传统的经验鉴别法快速便捷,但该方法不具有科学性和准确性,不能鉴别轻微的变质现象,不建议日后作为中药有效期的研究方法。

2.2 加速试验法

在加速条件下预测药物稳定性主要基于 2 个基本规律^[40]。一是药物含量随时间的变化规律,即反应速度方程,用公式(1)表示。

$$f(C) = -\int_0^t k dt + f(C_0) \quad (1)$$

t 为反应时间; C_0 为初始的浓度(反应时间为零时的浓度); C 为起始浓度(反应时间为 t 时的浓度); k 为反应速度常数

二是药物含量随温度的变化规律,即 Arrhenius 指数定律,用公式(2)表示。

$$k = Ae^{-E_a/RT} \quad (2)$$

A 为指前因子; E_a 为活化能; T 为热力学温度; R 为摩尔气体常数 8.314 J/(mol·K)

2.2.1 经典恒温法 Arrhenius 指数定律是经典恒温加速法的理论依据。根据样品性质及稳定性预实验结果设计实验,将样品放置在不同温度的恒温器中,不同时间取样测定含量,求出不同温度不同时间的药物浓度,根据浓度与时间的关系作图判断反应级数,根据直线斜率求出各温度下药物的 k 值,最后求出 E_a 和有效期 $t_{0.9}$ 。Arrhenius 模型是预测药物有效期的经典模型,对不同温度下的有效期 t 与温度 T 进行拟合,结合预测公式 $\ln t = E_a/2.303RT + A$ 进行有效期的判断^[1,41-42]。经典恒温法的结果准确,但也存在一定局限性,如工作量大、处理繁琐、Arrhenius 指数只适用于样品的指标成分含量变化符合一级反应、实验只考虑温度的影响、未考虑相关分析物所处的微环境、实验结果只是针对指标成分的降解时限、在温度升高条件下进行的加速稳定性研究得到的实验结果与实际条件下的稳定性结果存在误差^[43-44]。

2.2.2 初均速法 经典恒温法分析工作量大,数据处理繁琐,由此发展起来的简化恒温法如初均速法、单测点法、温度指示法、威布尔拟合法等^[45]。初均速法以反应初速度 V_0 代替品质 k 值, $V_0 = (C_0 - C)/t$, 预测公式为 $\ln(C_0 - C)/t = -E_a/RT + \ln A$ ^[46]。

2.3 长期观察法

长期稳定性试验一般需要 3 批试验样品,在温度 25 °C、湿度 65% 的条件下存放 12 个月,每 3 个月取样 1 次,1 年后继续观察,在 18、24 个月再取样监测,使用统计分析的方法获得有效期。留样观察法是长期稳定性试验的另一种形式,被广泛应用。朱孝芹等^[47]将北豆根总碱分散片置于 40 °C,相对湿度 75% 的条件下,在 0、1、2、3 个月进行取样测定,采用加速试验和室温留样观察法,2 年后其性状、崩解时限和含量均没有发生明显变化,初步预测北豆根总碱分散片的贮藏期是 2 年。

2.4 电子感官技术

电子感官技术依靠电子鼻、电子眼、电子舌、色彩测量装置等电子感官设备模拟人类感官,建立外观性状与内在质量的关系模型对中药质量进行客观评价,具有快速、灵敏、准确的特点,为中药有效期的制定提供新方法^[48]。苦杏仁 *Armeniacae Semen Amarum* 是小毒中药,富含脂肪油类物质,容易出现走油现象,贮藏过程中油脂的酸败是引起走油现象的主要原因,此外,酸败过程还可能会产生毒性,影响用药安全^[49-51]。苦杏仁质量与苦杏仁苷含量、油脂含量、酸值和过氧化值有关,选取上述 4 个内在指标对苦杏仁含量变化过程进行模拟,通过建立苦杏仁走油变质模型监测其质量变化,主成分分析法和偏最小二乘判别法模型能准确判断药材能否继续药用,稳定性试验结果为苦杏仁的储存提供参考^[51-53]。目前已经建立了易变质中药的质量预警模式,酸败度可以作为评价易走油中药质量的重要指标,基于数学模型拟合走油变质过程不仅预测药材有效期,同时还为易走油中药的储存和变质过程的研究提供指导。

3 有毒中药稳定性和有效期的研究现状

近年来对中药有效期的研究大多依靠中药中所含药效成分的稳定性考察结果,测定不同存放期的中药成分含量进行药效评价,稳定性试验考察中药主要成分含量变化的时间和速度,预测有效期^[1]。明确药品稳定性的变化需要考察指标变化程度的临界值,确定有效期时应该注意几个问题,如至少研究 3 批不同规模样品的稳定性,稳定性试验过程中注意选择不同的温度和湿度条件等^[37]。有毒中药相对无毒中药来说,通常被认为是毒性成分和有效成分的组合体,目前,关于有毒中药的研究主要集中在化学成分、药理作用、炮制工艺、药理毒理

学研究等方面,对其有效期的研究尚不多见,本文对已有报道中的有毒中药的稳定性和有效期进行整理。

3.1 中药成分的稳定性和有效期研究

3.1.1 生物碱 二萜型生物碱类是乌头类中药的主要成分,李萌等^[31]在研究乌头生物碱的稳定性试验中,重点考察温度、pH 值及水解时间与乌头生物碱降解相关的因素,并通过高效液相色谱-离子阱质谱法对降解产物进行鉴定。结果表明温度越低水解越慢,产物越复杂;中性 pH 值条件下,乌头碱、新乌头碱、次乌头碱容易生成相应的单酯型生物碱;pH 值为 8.5 时,乌头碱和新乌头碱水解生成相应的胺醇型生物碱。赫清雪^[54]利用现代色谱及光谱技术,对临床常用的虎力散胶囊等制剂进行乌头碱、次乌头碱等 6 种乌头类生物碱的含量测定,结果显示虎力散胶囊中未检测出双酯型生物碱,为提高此类药物的质量标准提供科学依据。

制川乌有毒,具有祛风除湿、温经止痛的作用,目前对于制川乌的研究主要集中在化学成分、炮制工艺、药理作用及不同制剂的研究等方面,对于有效期方面的研究还较少^[55-61]。王芳等^[62]采用初均速加速试验法预测制川乌的有效期,在试验过程中,将 9 份制川乌粉末置于不同温度下进行加速试验。根据 Arrhenius 定律,以单酯型生物碱为指标得到回归方程 $\ln V = 20\,406/T + 56.961$ ($r = 0.963\,1$),以双酯型生物碱为指标得到回归方程 $\ln V = -223\,074/T + 64.454$ ($r = 0.968\,2$)。二萜类双酯型生物碱不仅与制川乌毒性大小有关,还与制川乌的药效强弱有关^[63]。因此,选择双酯型生物碱含量变化为监测指标,25℃条件下根据公式 $t = (1 - 90\%) / V$ 计算制川乌的有效期,初步预测有效期是 0.69 年,实际有效期有待进一步留样观察。北豆根 *Menispermis Rhizoma* 有小毒,蝙蝠葛碱是其有效成分,刘全宇等^[64]根据 Arrhenius 公式推出线性方程 $\lg k = -2\,622.6/T + 4.973\,1$ ($r = 0.957\,5$),25℃条件下外推 $k \approx 701.4\,d$,通过经典恒温加速法预测蝙蝠葛碱单体成分质量分数下降 10%需要 1.92 年。

3.1.2 色素 苦楝皮 *Meliae Cortex* 是有毒中药,通过超声波提取法和溶剂浸提法提取苦楝皮色素,对影响苦楝皮色素稳定性的因素进行分析,从 pH 值、温度、氧化剂、还原剂、光照等方面进行考察。结果表明 pH 值变化影响色素的稳定性,酸性增强色素稳定性变好;高温条件下热稳定性差;苦楝皮色素具

有一定的抗氧化性和耐光性;抗还原性较差^[65]。商陆 *Phytolaccae Radix* 是有毒中药,商陆果浆中富含丰富的红色素,在 pH 3.2~8.0 时比较稳定,但在强酸强碱情况下易被破坏,具有一定的耐热性、耐光性和抗氧化活性^[66-67]。九里香 *Murrayae Folium et Cacumen* 有小毒,用水作为提取剂对九里香叶色素进行提取,考察温度、pH 值等不同因素对色素稳定性的影响,稳定性试验表明温度和 pH 值对色素的稳定性影响较小;食品添加剂中只有淀粉会对色素稳定性造成影响;色素具有一定的抗氧化性和抗还原性;不同金属离子对色素稳定性的影响程度不同;日光对色素稳定性影响较大应避光保存^[68]。苦木 *Picrasmae Ramulus et Folium* 是小毒中药,对苦木的研究主要集中在药理活性和茎叶、枝皮的化学成分等方面,对果实的研究较少,Yoshikawa 等^[69]、何可群等^[70]初步研究了苦木果色素的稳定性,考察 pH、氧化剂、还原剂、食品添加剂(维生素 C、乙二胺四乙酸、柠檬酸)、自然光及金属离子对苦木果色素稳定性的影响,结果表明 pH 对苦木果色素稳定性具有较大的影响,氧化剂、还原剂、食品添加剂以及自然光均不影响色素稳定性,金属离子中的 K^+ 和 Fe^{3+} 会在一定程度上影响色素稳定性。对色素稳定性的研究将为苦木果的进一步利用提供参考依据。

3.1.3 挥发油 吴茱萸 *Euodiae Fructus* 有小毒,主要成分是生物碱和挥发油,甄攀等^[71]采用水蒸气蒸馏法提取吴茱萸挥发油,进行恒温加速破坏,通过阿贝折光仪测定折光率,用数理统计方法处理得到线性回归方程 $Y = -18.625 X + 58.192$ ($r = 0.998$),根据一级动力学反应方程求出 $t_{0.9} = 0.39$ 年,通过初均速法预测吴茱萸的贮存期是 0.39 年。苍耳子主要含挥发油、脂肪酸、酚酸类、木脂素等多种化学成分^[23],张利民等^[72]通过提取苍耳子中脂肪油进行恒温加速破坏试验,用阿贝折光仪测脂肪油的折光率并进行数据分析,求出反应活化能 $E_a = 286.525\,kJ/mol$,根据 Arrhenius 公式的回归方程 ($r = 0.993$) 求出 25℃时的 k 值,根据一级动力学方程式推测出 $t_{0.9}$ 、 $t_{0.8}$ 、 $t_{0.7}$ 分别为 1.47、3.11、4.97 年。根据有效期定义预测苍耳子油的有效期是 1.47 年,该数据为控制苍耳子的质量提供参考。中药挥发油稳定性受诸多因素影响,如温度、光照、氧气以及金属杂质等,探究中药挥发油稳定性的影响因素具有重要现实意义^[73]。

3.2 中药提取液稳定性和有效期研究

雄黄 *Realgar* 是一种常用的矿物药, 用药历史悠久, 雄黄饮片有毒, 张爽等^[74]和 Chen 等^[75]对雄黄微生物浸提液的稳定性进行研究, 以期增加雄黄的临床应用, 通过考察温度、光照、pH 值及抗氧化剂和螯合剂联合应用时对雄黄微生物浸取液的稳定性影响, 结果表明雄黄微生物浸提液应该在避光避高温的条件下保存; 抗氧剂亚硫酸氢钠和螯合剂乙二胺四乙酸二钠联合应用能够明显增强雄黄微生物浸提液的稳定性。作为开发雄黄注射剂的原料药 pH 应控制在 4.0~9.0, 可以选择加入乙二胺四乙酸二钠保持溶液 pH 值。

3.3 中药制剂稳定性和有效期研究

蟾酥 *Bufonis Venenum* 的主要活性成分分为 3 类, 蟾毒配基类、蟾蜍毒素类以及吲哚类生物碱类。有研究对蟾酥中蟾毒配基类成分, 华蟾酥毒基和脂蟾毒配基进行高温、强光照射及 pH 值稳定性考察, 表明二者在高温、强光照射及弱酸条件下稳定^[76]。李国雁等^[77]对蟾酥中吲哚类生物碱总蟾毒色胺进行稳定性考察, 结果表明总蟾毒色胺在高温及强光照射下降解较快, 提示蟾酥制剂应低温避光保存以防止有效成分的降解, 后续还应继续考察蟾酥提取液中整体成分的稳定性。关宏峰等^[78]和陈晓莉等^[79]初步考察了马钱子总生物碱缓释片的稳定性, 通过高温、高湿、光照以及暴露空气试验, 考察缓释片的外观、含量、释放度的变化情况, 结果表明缓释片稳定性良好; 加速试验结果表明缓释片在 3 个月内的恒温恒湿条件下稳定性良好, 但只依据体外释放度评价制剂质量是片面的, 今后研究还需考虑体内释放度。

鸦胆子油口服液主要原料是鸦胆子油, 鸦胆子油中油酸含量较高, 李进明^[80]以油酸含量为指标对鸦胆子油口服液进行稳定性试验, 发现鸦胆子油乳注射液的质量与稳定性有直接关系, 针对未启封的鸦胆子油乳注射液要置冷处保存这一要求, 方孝华^[81]和虞希晨等^[82]对鸦胆子油乳注射液进行室温下的稳定性考察, 结果表明注射液在室温下 24 h 内稳定。因此, 应该对说明书中要求冷藏的药品进行室温下的稳定性考察, 进而保障药品质量。鸦胆子 *Bruceae Fructus* 有小毒, 采用恒温加速试验法, 取不同浓度的样品, 通过中和法测定油酸含量, 用阿伦尼乌斯公式 $C = C_0 e^{-kt}$ $k = A e^{-E_a/RT}$ 进行数据分析, 表明油酸含量符合一级动力学过程, 得到方程

$\log k = -3.5937 \times 103/T + 8.0421$ ($r = 0.9871$), 预测出鸦胆子油口服液在 25 °C 下有效期是 2.2 年^[80]。对于含有易发生变化、相互转化、毒性等成分的中药制剂, 应当在考察稳定性的过程中监测其变化程度, 通过对含有有毒中药成分制剂进行稳定性考察可以为其质量控制提供参考^[78]。以苦杏仁中的苦杏仁苷的含量变化为指标, 结合经典恒温法初步预测浙贝化痰颗粒的稳定性, 其有效期 $t_{0.9} = 2.44$ 年, 有待于结合长期留样观察法进一步确定^[83]。

4 结语与展望

中药的质量和疗效受多种因素影响, 如药材来源、贮藏条件、炮制方法、包装材料等, 因此在中药有效期的制定过程中应该根据中药自身特点综合考虑多种因素, 收集样品不同条件下的稳定性试验数据, 采用科学的统计分析方法得到可信度高的有效期。其中中药的贮藏会直接影响到药材的质量, 建立科学系统的贮藏方法评价体系成为亟待解决的问题^[84-85]。在药品有效期的管理方面, 一要结合传统经验法进行总结分析, 二要利用新技术对有效期的研究方法进行优化创新^[86], 有效期的管理是一项艰巨而复杂的工作, 在管理过程中需要不断完善, 促使有效期管理更加标准化。有毒中药的监管及质量控制问题是影响中药安全性的关键问题, 关系着中药现代化的进程, 应用生物检测手段对中药进行质量评价, 重视重要有毒制剂的质量控制^[87-88]。此外, 有待于开展中药的毒性成分的稳定性研究, 制定相关安全性与有效性的标准, 以期后续有毒中药有效期的研究奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 沈芳雪, 谢瑞芳, 周昕. 中药饮片有效期的研究现状及研究方法 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(6): 765-768.
- [2] 邓丽, 方建国, 贾少谦. 论中药材和饮片有效期的制定 [J]. 中国药物经济学, 2011, 6(6): 41-45.
- [3] 宋广大, 袁燕芳, 孙玉雯. 浅谈制定中药有效期的重要性及策略 [J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(11): 111-112.
- [4] 郭涛, 刘媛媛. 对目前中药饮片标准的几点思考 [J]. 中医药导报, 2016, 22(8): 62-63.
- [5] Xiang J Y, Chi Y Y, Han J X, et al. The toxicity and attenuation methods of toxic Chinese materia medica for its reasonable application: A review [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(1): 41-67.
- [6] Liu S H, Chuang W C, Lam W, et al. Safety surveillance of

- traditional Chinese medicine: Current and future [J]. *Drug Saf*, 2015, 38(2): 117-128.
- [7] 段亚萍, 骆骄阳, 刘好, 等. 中药中内源性毒性成分分析方法研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(24): 4808-4816.
- [8] Lv W, Piao J H, Jiang J G. Typical toxic components in traditional Chinese medicine [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(6): 985-1002.
- [9] 王佩佩, 赵慧辉, 李雪丽, 等. 浅谈中药毒性的控制 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 433-435.
- [10] 孟驿佳, 康乐, 王媛, 等. 2020 年版《中国药典》(一部) 有毒中药毒性成分及毒性特点分析 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 99-104.
- [11] 何斜, 吕玉清, 陈玲玲. 毒性中药的分类与合理应用 [J]. 海峡药学, 2008, 20(9): 148-149.
- [12] 李强, 程诚, 何平, 等. 基于临床中药安全观的“毒”-“效”药物研究及实践: 以《本草图经》为例 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 270-277.
- [13] 高月. 有毒中药的毒效关系研究 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 655-656.
- [14] Wardleworth T H. Case of poisoning by *nux-vomica* [J]. *Prov Med Surg J*, 1844, 8(29): 447.
- [15] 张莉, 李莉, 杜冠华. 中药马钱子毒的历史认识与现代研究 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 191-194.
- [16] Choi Y H, Sohn Y M, Kim C Y, *et al.* Analysis of strychnine from detoxified *Strychnos nux-vomica* [corrected] seeds using liquid chromatography-electrospray mass spectrometry [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 93(1): 109-112.
- [17] 王金华, 李莉, 杜冠华. 中药天仙子的历史认识与评价 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 163-165.
- [18] Khan A U, Gilani A H. Cardiovascular inhibitory effects of *Hyoscyamus niger* [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2008, 30(4): 295-300.
- [19] 李军, 门启鸣, 刘进朋, 等. 天仙子研究概况 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(3): 615-618.
- [20] 胡静, 秦贝贝, 马琳, 等. 巴豆化学成分、药理作用及其质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6743-6754.
- [21] 刘璐. 白果现代药理学研究概况 [J]. 河南中医, 2022, 42(5): 801-805.
- [22] 程云霞, 马天宇, 时新刚, 等. 苍耳子化学成分及药理作用研究进展 [J]. 食品与药品, 2019, 21(6): 496-499.
- [23] Chen B, Ma L H, Wang X B, *et al.* Simultaneous determination of 5 phenolic acids in fried *Fructus xanthii* from different production sites and its dispensing granules by using ultra-pressure liquid chromatography [J]. *Pharmacogn Mag*, 2013, 9(34): 103-108.
- [24] 庄延双, 胡静, 蔡皓, 等. 苍耳子化学成分及药理作用研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(4): 428-432.
- [25] 黄运新. 苍耳子的化学成分和药理作用研究概述 [J]. 山东畜牧兽医, 2015, 36(12): 55-57.
- [26] 胡浩, 戴佳锬, 王璐, 等. 中药天南星的化学成分及其药理作用 [J]. 生命的化学, 2020, 40(12): 2216-2225.
- [27] Mao R J, He Z G. *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit: A review of its germplasm resources, genetic diversity and active components [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 263: 113252.
- [28] 田芳, 陈婷. 半夏现代研究进展 [J]. 广东化工, 2022, 49(14): 75-76.
- [29] 张晓滕, 林志健, 张冰. 乌头类中药的风险-效益评估 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2221-2224.
- [30] Bi C H, Zhang T P, Li Y M, *et al.* A proteomics- and metabolomics-based study revealed that disorder of palmitic acid metabolism by aconitine induces cardiac injury [J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33(12): 3031-3040.
- [31] 李萌, 张根衍, 潘桂湘. 乌头类生物碱稳定性研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(1): 52-55.
- [32] 马增春, 周思思, 梁乾德, 等. 基于 UPLC-TOF/MS 分析人参附子配伍减毒的物质基础 [J]. 药学学报, 2011, 46(12): 1488-1492.
- [33] 彭成, 肖小河, 李梢, 等. 中药“毒与效”整合分析的研究进展和前沿分析 [J]. 中国科学基金, 2017, 31(2): 176-183.
- [34] Wu Z M. Drug stability testing and formulation strategies [J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, 23(10): 941.
- [35] Sengupta P, Chatterjee B, Tekade R K. Current regulatory requirements and practical approaches for stability analysis of pharmaceutical products: A comprehensive review [J]. *Int J Pharm*, 2018, 543(1/2): 328-344.
- [36] Faya P, Seaman J W Jr, Stamey J D. Using accelerated drug stability results to inform long-term studies in shelf life determination [J]. *Stat Med*, 2018, 37(17): 2599-2615.
- [37] 霍秀敏. 稳定性试验与药品的有效期 [J]. 药品评价, 2007, 4(1): 56-58.
- [38] 王云, 宋亚南, 张村. 中药饮片保质期与有效期文献计量学分析 [J]. 世界中医药, 2022, 17(18): 2602-2609.
- [39] 陈永康, 伦俊杰, 汪锦飘, 等. 中药材及饮片的有效期研究 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(7): 132-133.
- [40] 罗丽娟. 药物的稳定性及有效期的预测 [J]. 广东药学, 1996, 6(4): 3-5.
- [41] 黄立辉, 朱青, 张志国, 等. 中药材及饮片有效期的研究 [J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(20): 32-33.
- [42] Peleg M, Normand M D, Corradini M G. The Arrhenius equation revisited [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2012, 52(9):

- 830-851.
- [43] 何微微, 黄得栋, 韦翡翠, 等. 中药材有效期研究方法探讨 [J]. 中兽医医药杂志, 2020, 39(1): 87-92.
- [44] Ebrahim A, DeVore K, Fischer T. Limitations of accelerated stability model based on the Arrhenius equation for shelf life estimation of *in vitro* diagnostic products [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(4): 684-688.
- [45] 江波, 侯世祥, 孙立立, 等. 初均速法预测中药复方注射剂的有效期 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(2): 91-93.
- [46] 贺鑫鑫, 王钢力, 曹进. 食品等产品有效期预测及应用的进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2018, 9(16): 4356-4362.
- [47] 朱孝芹, 卜春红, 韩铁刚, 等. 北豆根总碱分散片的处方优化和稳定性实验 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 11-14.
- [48] 熊吟, 赵婷, 闫永红, 等. 基于电子感官技术的中药贮存有效期评价方法探讨 [J]. 现代中药研究与实践, 2013, 27(1): 69-70.
- [49] Matthaus B, Özcan M M, Al Juhaimi F. Fatty acid composition and tocopherol content of the kernel oil from apricot varieties (Hasanbey, Hacıhaliloglu, Kabaasi and Soganci) collected at different harvest times [J]. *Eur Food Res Technol*, 2016, 242(2): 221-226.
- [50] 程云霞. 苦杏仁贮藏过程中走油机制研究及判别模型的建立 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [51] 拱健婷. 易变质中药加速试验方法研究与质量预测模型的建立 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [52] 洪伟峰, 赵丽莹, 拱健婷, 等. 基于电子鼻建立不同炮制规格苦杏仁“走油”预警模型 [J]. 中药材, 2021, 44(8): 1844-1847.
- [53] 郭星好, 曹光昭, 拱健婷, 等. 基于数学模型的苦杏仁走油变质过程拟合研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(4): 36-41.
- [54] 赫清雪. 含乌头类生物碱药物的质量分析与评价 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [55] 戴胜云, 蒋双慧, 过立农, 等. 基于国家药品评价性抽检的制川乌质量分析及建议 [J]. 中国药学杂志, 2022, 57(8): 658-662.
- [56] He F, Wang C J, Xie Y, *et al.* Simultaneous quantification of nine aconitum alkaloids in *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and related products using UHPLC-QQQ-MS/MS [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13023.
- [57] 马恩耀, 罗文英, 周劲松, 等. 制川乌高压蒸汽炮制工艺优化研究 [J]. 安徽农业科学, 2020, 48(5): 172-175.
- [58] 尹磊, 朱月健, 葛德助, 等. 制川乌不同浸泡、蒸制时间比较与工艺优化 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(8): 58-61.
- [59] 王瑞, 王秋红. 川乌炮制历史沿革以及现代应用研究进展 [J]. 中南药学, 2021, 19(5): 915-920.
- [60] 刘帅, 李妍, 李卫飞, 等. 乌头类中药毒性及现代毒理学研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4095-4102.
- [61] 吴璐, 吴维刚, 江亭, 等. 制川乌凝胶膏剂基质处方优化及体外释放研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(1): 37-41.
- [62] 王芳, 李旻, 薛鑫, 等. 初匀速法预测制川乌的有效期 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(10): 12-15.
- [63] 王英豪. 从化学、药理学和炮制的角度探讨附子、川乌和草乌的传统应用 [J]. 光明中医, 2009, 24(9): 1805-1806.
- [64] 刘全宇, 刘文义. 北豆根中蝙蝠葛碱的稳定性研究 [J]. 中成药, 2011, 33(5): 884-886.
- [65] 朱莉娜, 吕晓娟. 苦楝皮色素的提取及稳定性研究 [J]. 印染助剂, 2018, 35(5): 27-32.
- [66] 张越锋, 吴瑛. 商陆红色素稳定性和抗氧化活性研究 [J]. 中国酿造, 2014, 33(7): 118-121.
- [67] Fossen T, Slimstad R, Andersen O M. Anthocyanins from maize (*Zea mays*) and reed canarygrass (*Phalaris arundinacea*) [J]. *J Agric Food Chem*, 2001, 49(5): 2318-2321.
- [68] 黄丽秀, 欧丽兰, 莫肖云, 等. 九里香叶色素的提取及其稳定性研究 [J]. 微量元素与健康研究, 2009, 26(4): 17-19.
- [69] Yoshikawa K, Sugawara S, Arihara S. Phenylpropanoids and other secondary metabolites from fresh fruits of *Picrasma quassioides* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 40(1): 253-256.
- [70] 何可群, 李相兴. 苦木果色素提取及其稳定性研究 [J]. 河南农业科学, 2013, 42(8): 150-153.
- [71] 甄攀, 刘晓河, 梁惠花. 吴茱萸油的提取及稳定性研究 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(6): 513-514.
- [72] 张利民, 姜华, 梁惠花, 等. 初均速法测定苍耳子油的稳定性 [J]. 山东中医杂志, 2004, 23(7): 436-437.
- [73] 吴意, 万娜, 刘阳, 等. 中药挥发油稳定性影响因素、变化机制及保护策略 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6900-6908.
- [74] 张爽, 晏磊, 崔玉东, 等. 雄黄微生物浸提液稳定性研究 [J]. 黑龙江八一农垦大学学报, 2013, 25(1): 45-49.
- [75] Chen P, Yan L, Leng F, *et al.* Bioleaching of realgar by *Acidithiobacillus ferrooxidans* using ferrous iron and elemental sulfur as the sole and mixed energy sources [J]. *Bioresour Technol*, 2011, 102(3): 3260-3267.
- [76] 李芳. 蟾毒配基静脉注射载药系统的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2010.
- [77] 李国雁, 陈灵, 肖丹, 等. 温度、光照及 pH 对蟾酥提取液中指标成分稳定性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 31-35.
- [78] 关宏峰, 赵晓霞, 唐漆, 等. 中药稳定性研究试验设计

- 与问题分析 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(6): 1139-1143.
- [79] 陈晓莉, 王录娜, 管庆霞, 等. 马钱子总生物碱缓释片稳定性的初步研究 [J]. 中医药信息, 2014, 31(1): 29-32.
- [80] 李进明. 鸦胆子油口服液稳定性实验 [J]. 陕西中医, 2006, 27(2): 231-232.
- [81] 方孝华. 鸦胆子油乳注射液质量与稳定性初步考察 [J]. 海峡药学, 2005, 17(5): 26-27.
- [82] 虞希晨, 寿军, 宋萍, 等. 鸦胆子油乳注射液及配置后静脉输液的室温稳定性研究 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(10): 1234-1237.
- [83] 张晓蕾, 轩辕欢, 陈良. 运用经典恒温法测定总黄酮含量变化以预测浙贝化痰颗粒的有效期 [J]. 新疆中医药, 2019, 37(2): 34-36.
- [84] 孙志云. 对中药效期制定的认识 [J]. 河南中医学院学报, 2003, 18(1): 14-15.
- [85] 熊素琴, 燕娜娜, 徐双美, 等. 中药贮藏期品质变化及评价指标探讨 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(4): 964-966.
- [86] 宋宾, 李玥. 药学科药品有效期管理研究进展 [J]. 中国城乡企业卫生, 2020, 35(9): 47-49.
- [87] 揭晓泸, 伍振峰, 黄小英, 等. 有毒中药的管理及质量控制研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(19): 2974-2978.
- [88] 贺玉婷, 樊启猛, 周逸群, 等. 中药毒性的研究现状及其超分子“印迹模板”调控机制的探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(21): 5638-5644.

[责任编辑 赵慧亮]