

中药质量控制

——方法、技术与示范

主编 张铁军 杨秀伟



科学出版社

中药质量控制

——方法、技术与标准

主编 霍贵平 陆中强



中药质量控制 ——技术与方法与示范

主 编 张铁军 杨秀伟

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书是一部关于中药质量评价思路、方法和实验研究的专著,介绍了中药材的品种及产地的确定,研究样品的野外及田间取样,药材的部位取样,有效部位药效筛选及药效物质基础研究质量,有效成分体内过程研究,质量评价及质量控制指标的确定,样品处理方法,分析测试方法,数据处理方法,质量评价方法等质量分析的全过程,构建符合中药复杂体系特点的科学、规范、适合推广应用的中药质量研究技术方法和系统的评价体系,并将构建的技术方法应用于7种中药材、2种饮片、6种配方颗粒、5种复方中药质量的示范性研究。

本书适合从事中药研究、教学、生产的人员,以及临床药学研究工作者使用。

图书在版编目(CIP)数据

中药质量控制——技术、方法与示范 / 张铁军,杨秀伟主编. —北京:科学出版社,2011.3

ISBN 978-7-03-030329-5

I. 中… II. ①张… ②杨… III. 中药材-产品质量-质量控制
IV. R282

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 025157 号

责任编辑:王 霞 李 植 / 责任校对:张凤琴

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011年3月第一版 开本:787×1092 1/16

2011年3月第一次印刷 印张:41 3/4

印数:1—1 500 字数:1 001 000

定价:148.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《中药质量控制——技术、方法与示范》编写人员

主 编 张铁军 杨秀伟

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

龚苏晓 廖茂梁 刘素香 田成旺

王文燕 许 浚 岳 南 朱雪瑜

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

龚苏晓 韩世柳 何 俊 侯 坤

侯文彬 金兆祥 黎 阳 廖茂梁

刘素香 刘 毅 田成旺 佟永领

王 磊 王丽莉 王文燕 魏 玲

徐 嵬 许海玉 许 浚 杨秀伟

岳 南 张铁军 张 箐 赵 平

只德厂 朱雪瑜

序

中药质量的认识、评价和控制是保证中药的安全性和有效性的重要手段,在中药研究、生产及临床应用中具有非常重要的作用,也是中药现代化研究的重要内容。中药安全性和有效性的研究水平,是衡量中药质量评价体系和质量控制手段科学性、先进性和实用价值的重要标准。

中药质量构成(形成)具有明显的自身特点:第一,中药大多为来源于自然界的生物有机体,其遵循生物的遗传与变异规律,生物遗传物质基础也会产生差异。虽然大多数中药材来源于单一物种,但种内变异仍非常普遍,这些变异属于可遗传的变异,分类学上将这些变异划分为不同的种内分类阶元,如亚种、地理宗、变种、地方宗、变型、生态宗、化学型、居群等,种内变异从根本上影响着中药质量。第二,环境因子作为活性成分的生物体内合成反应条件(如光照、温度、水分)和提供的生物合成原料(如土壤中有有机物、微量元素和矿物质等)也显著影响药材的质量。第三,中药的制备过程包括产地加工和储存、炮制、提取纯化、制剂成型等,明显影响着中药化学物质群的获取,是中药质量的二次形成。第四,药物使用传输途径及其体内过程与中药质量密切相关,中药的功效是中药化学复杂体系作用于生命病理过程的综合效应,从药物的安全性和有效性的角度认识和评价中药质量,就不能孤立地评价药物自身的原型成分,还要进一步分析药物成分的传输途径、体内过程,了解药物最终的“效应成分”。第五,中药质量还具有其本草学属性,如传承基原、承载品种、沿革产地,更迭、延伸和丰富其功效。因此,针对中药复杂体系的特点,在对中药质量评价和质量控制研究时,应基于中药质量构成(形成)所具有的自身特点,把握对中药的安全性和有效性相关的化学指征,并从整个药物形成过程来全面认识和评价中药质量。

张铁军教授长期从事中药质量研究,曾主持国家“七五”、“八五”攻关项目——常用中药材品种整理和质量研究项目中多个专题的研究工作。近年又承担了国家科技支撑计划课题——中药质量控制技术研究,形成了系统的研究成果,并汇集成《中药质量控制——技术、方法与示范》。该书依据影响中药质量的各有关环节,从药材的品种及产地的确定、研究样品的野外及田间取样、药材的部位取样、质量评价及质量控制指标的确定、样品处理方法、分析测试方法、数据处理方法、质量评价方法等多个层面和视角,全面介绍了其研究成果,可以说初步构建了符合中药复杂体系特点的科学、规范、适合推广应用的中药质量研究技术方法和系统的评价体系。

更值得称道的是,作者开拓了研究思路,基于对药材基源物种理论及其变异规律普遍性的认识,首次引入形态形状统计分析方法,进行基源确定及其变异幅度、变异式样的研究;在基于药效的药材有效部位确定及其物质基础研究的基础上,又进一步针对有效成分进行了体内过程的研究,以此确定最终的中药效应成分,并以此来确定质量评价和质量控制的指标成分。在方法学上应用了当代先进的形态形状统计分析、基于药效的有效部位的确定及药效物质基础研究、化学成分体内过程的研究、LC-MS-MS方法的色谱峰的指认、谱-效关系研究及多元统计分析方法等。

该书既是研究成果的系统总结,又为中药质量评价和质量控制提供了新的思路和方法。虽然尚有某些不完善之处,但相信该书对于丰富中药质量研究内容和提高研究水平将起到积极的促进作用。

阅毕书稿,呈致数语以抒怀,亦权充为序。

中国工程院 院士
天津中医药大学 教授

张伯礼

庚寅·中秋

前 言

中药质量评价和质量控制是有效保证临床用药安全性和有效性的重要手段,是中药现代研究的重要内容。长期以来,中药质量研究缺乏成熟、科学的理论和方法,质量控制手段过于粗泛,已明显制约了中药产业的发展和中药现代化、国际化的进程。为此,我国中药学术界进行了广泛的研究和探讨,特别是2006年国家科技支撑计划首次将中药质量控制技术研究列入资助范围,2009年国家中药新药创制专项又将中药质量评价技术作为专项技术立项,国家“十二五”期间还将继续资助中药质量方面的相关研究,表明中药质量研究在中药科技产业和临床应用中的重要作用。

本书作者长期从事中药质量研究,曾承担国家“七五”、“八五”攻关项目——常用中药材品种整理和质量研究项目中6个专题的研究工作。2006年,天津药物研究院和北京大学药学院联合承担了国家科技支撑计划课题——中药质量控制技术研究,经过3年的研究,形成系统的研究成果,包括中药质量研究的思路、方法、技术体系,以及中药材、饮片、配方颗粒、中成药质量的示范性研究。这些研究成果具有系统性和多项创新,对我国目前中药质量评价和质量控制水平的提升具有积极的示范作用。本书正是这些研究成果的总结。

全书分上下两篇:上篇从中药材的品种及产地的确定、研究样品的野外及田间取样、药材的部位取样、质量评价及质量控制指标的确定、样品处理方法、分析测试方法、数据处理方法、质量评价方法等质量分析的全过程,构建符合中药复杂体系特点的科学、规范、适合推广应用的中药质量研究技术方法和系统的评价体系。下篇将构建的技术方法应用于7种中药材、2种饮片、6种配方颗粒、5种复方中药质量的示范性研究。本书具有以下特点和创新之处:

第一,系统性强。在研究方法上,建立了从药材的品种及产地的确定、研究样品的野外及田间取样、药材的部位取样、质量评价及质量控制指标的确定(药效及其物质基础、体内过程)、样品处理方法、分析测试方法、数据处理方法、质量评价方法等质量分析的全过程的技术方法和系统的评价体系;在示范性研究上,纳入了中药材、饮片、配方颗粒、中成药(新药质量及大品种质量标准提升)的全面的质量研究。

第二,在质量研究思路和技术方法上有了质的飞跃和提升。基于对药材基源物种理论及其变异规律普遍性的认识,首次引入形态形状统计分析方法,进

行基源确定及其变异幅度、变异式样的研究;在基于药效的药材有效部位确定及其物质基础研究的基础上,首次又进一步针对有效成分进行体内过程(ADME)的研究,以此确定最终的中药效应成分,通过以上研究确定质量评价和质量控制指标成分。

第三,本书关注和重视中药质量研究整个过程中分析测试样品的取样(野外取样、田间取样、实验室取样、样品处理)的差异,提出规范性取样方法。

第四,技术和方法上有多项创新。如形态形状统计分析,基于药效的有效部位的确定及药效物质基础研究,化学成分の体内过程的研究,LC-MS-MS方法的色谱峰的指认,谱-效关系研究,相似度分析、主成分分析、聚类分析等多元统计分析方法的运用等。

本书既是研究工作的具体总结,又为中药质量评价和质量控制提供了新的思路和方法,适合从事中药研究、教学、生产者和临床工作者使用。

编 者

2010年5月

目 录

上篇 中药质量控制技术方法学研究

第一章 中药材基源品种研究及产地的确定	(1)
第一节 概述	(1)
第二节 中药材品种的确定	(9)
第三节 中药材基源品种确定的实验研究	(13)
第四节 中药材品种与质量相关性的实验研究	(40)
第五节 中药材产地与质量相关性研究	(42)
第二章 中药材样品规范性取样技术和方法	(48)
第一节 中药材样品野外(田间)取样方法	(48)
第二节 中药材样品实验室取样方法	(49)
第三章 基于中药药效和体内过程的中药质量控制指标的确定	(52)
第一节 基于中药药效及药效物质基础研究的质量评价指标的确定	(52)
第二节 中药体内过程的研究及最终效应物质的确定	(63)
第四章 质量分析测试方法	(101)
第五章 数据分析处理方法	(103)

下篇 中药材质量控制技术示范性研究

第六章 中药材质量控制技术示范性研究	(107)
第一节 小蓟质量标准研究	(107)
第二节 葛根质量标准研究	(144)
第三节 射干质量标准研究	(169)
第四节 大黄质量标准研究	(221)
第五节 枳实质量标准研究	(240)
第六节 当归质量标准研究	(267)
第七节 川芎质量标准研究	(292)
第七章 中药饮片质量控制技术示范性研究	(314)
第一节 吴茱萸质量标准研究	(314)
第二节 白芍质量标准研究	(332)
第八章 中药配方颗粒质量控制技术示范性研究	(355)
第一节 降香配方颗粒质量标准研究	(355)
第二节 黄芩配方颗粒质量标准研究	(399)
第三节 黄连配方颗粒质量标准研究	(406)

第四节	赤芍配方颗粒质量标准研究.....	(417)
第五节	桂枝配方颗粒质量标准研究.....	(427)
第六节	丹参配方颗粒质量标准研究.....	(439)
第九章	中成药质量控制技术示范性研究.....	(456)
第一节	清咽滴丸质量标准研究.....	(456)
第二节	牛黄降压片质量标准研究.....	(519)
第三节	麻仁软胶囊质量标准研究.....	(570)
第四节	奇丹滴丸质量标准研究.....	(594)
第五节	三拗滴丸质量标准研究.....	(613)

上篇 中药质量控制技术方法学研究

第一章 中药材基源品种研究及产地的确定

第一节 概 述

一、中药质量的科学内涵

中药质量是中药的安全性和有效性的客观表征。中药是在中医理论指导下,作为药品在临床上使用,因此,应从中药形成的整个过程的系统视角对中药的质量进行认识和评价。中药原料药材大多为来源于自然界的动植物有机体,与自然界存在千丝万缕的联系,并遵循生物遗传和变异的规律,在其个体发育过程中,形成其质量(化学物质群)的基本内容。进一步,作为以药品生产和应用为目的的原料,又经过采收加工、炮制、配伍、提取纯化、制剂成型等一系列过程对其物质基础进行进一步加工和改变。最后,又通过一定的药物传输途径,完成中药化学物质组的体内过程(ADME)并发挥其整体生物学效应,达到防病治病的目的。至此,才完成了整个药物形成及应用过程。在整个过程中,对中药质量评价具有密切关系的几个重要因素有:①中药材在其整个个体发育过程中遗传和变异因素均影响药材的质量;②中药的制备过程是复杂化学成分的复杂多样性变化过程;③中药质量是中药整个物质组群在疾病个体生物体上的整体生物学效应的综合体现;④中药的有效性与安全性与其传输途径及体内代谢、吸收、分布等规律有关,入血成分是最終的效应成分。基于上述的基本认识,在对中药质量评价和质量控制研究时,应把握与中药的安全性和有效性一切相关的化学指征,并从整个药物形成过程认识和评价中药质量。

1. 中药质量的本草学属性 作为以经验科学为基础的传统中医学,人种药理学经验和证据对于药物的安全性、有效性以及品质优劣的认识至关重要。数千年的传承沿革,形成对中药材品种、品质和产地的认识,虽然随着科学技术的进步和中药现代化进程的广泛推进,中药质量的科学内涵不断被阐释,但迄今为止,化学和生物学质量评价尚不能全面客观地描述和评价中药质量的全貌,在此情况下,本草学的证据在中药质量评价方面显示出不可或缺的重要地位。中药质量的本草学属性主要体现在以下几个方面:

(1) 中药材的品种:中药材品种是其安全性和有效性的载体,中药材的品种具有“一脉相承”、“沿革变迁”的特点。早在《山海经》中即有“青要之山,有鸟焉,食之使人有子”的记载。《神农本草经》为最早的本草著作,记载中药 365 种。之后,经历代沿革、发展,至明代《本草纲目》已记载中药 1892 种。新中国成立后,中医学得到迅速发展,至 1985 年全国中药资源普查表明,已有中药资源达 12 807 种。在中医学漫长的发展过程中,经历了继承、

延续、变革、演化、发展等过程,在进行中药质量评价时,应合理把握品种沿革变迁的历史环境,如同一药材在不同历史时期所用品种不同,其原因有:①认识更新或筛选出新优品种;②原有品种资源枯竭,选出新的替代品种;③形态相近或名称混淆,以讹传讹,产生混乱品种。同一药材在同一历史时期的不同地区所用品种不一,即所谓“地区习惯用药”,大多数也有一定的临床用药基础,应具体问题具体分析。

(2) 产地:产地是影响中药材质量的重要因素,具有明显的本草学特点。大多数药材经过千百年的筛选,已将产地和中药质量紧密结合在一起。优质药材的产地为“道地”,优质药材被称为“道地药材”。早在《神农本草经》中即有“药有……采治时月,生熟,土地所出”的认识,唐代孙思邈在《千金翼方》中列出的“药出州土”条中谓“其出药土地,凡一百三十三州,合五百一十九种,其余州土皆有不堪进御”,并分十三道记载了所产药物。以后历代本草均非常重视对产地的记述。如唐代《新修本草》孔志约序云:“窃以动植形生,因方舛性……离其本土,则质同而效异。”指出了动(植)物的产地与中药疗效的关系,采用特定产地的药材,才能取得良好的医疗效果。宋代寇宗奭谓:“凡用药必须择州土所宜者,则药力具,用之有据。如上党人参,川蜀当归,齐州半夏,华州细辛……”明代《本草品汇精要》载药 916 种,有明确道地的有 268 种,如地黄以怀庆产者为道地。明代《本草蒙荃》的总论中分列出“产择地土”条目进行了专门的论述,谓:“地产南北相殊,药力大小悬隔。”又说:“凡诸草本、昆虫,各有相宜地产,气味功力,自异寻常……华阴细辛,银夏柴胡,甘肃枸杞,茅山玄胡索、苍术,怀庆干山药、地黄,歙白术,绵黄芪,上党参,交趾桂,每擅名园地,故以地冠名。地胜药灵,视斯益信。”中药材的最佳产地也不是一成不变的,也经历着随认识的加深和环境的变化而沿革变迁的过程,如地黄,《神农本草经集注》云“中间以彭城干地黄最好,次历阳,今用江宁板桥者为胜”,是指江淮一带。而《名医别录》云“生咸阳川泽黄土地者佳”,又演变为陕西的黄土地。宋代苏颂在《图经本草》中云:“古称种地黄以黄土,今不然,大宜肥壤虚地,则根大而多汁,以同州(陕西大荔)为上。”清代陈嘉谟在《本草蒙荃》中解释道:“江浙壤地种者,受南方阳气,质虽光润而力微,怀庆山产者,禀北方纯阴,皮有疙瘩而力大。”怀庆为河南沁阳一带,至今,仍以河南怀地黄为道地药材。也可因自然环境的变化而产生新的道地产区,如人参,古本草莫不以山西上党者为道地,《证类本草》转引《图经本草》的潞州人参图,应为五加科人参属植物人参,山西上党潞州即今长治县。清代乾隆皇帝曾在他写的诗中注云:“昔陶弘景称人参上党者佳,今惟辽阳、吉林、宁古塔诸山中所产者神效,上党之参直同凡卉矣。”说明最佳产地发生变迁,而今山西已无人参分布。

(3) 炮制方法:炮制是根据用药目的人为地对药材的化学物质群或药材的组织结构进行改变,是药材质量的再创造过程,也是中药区别于天然药的重要特点之一。炮制方法存在沿革、变迁、丰富和发展的过程,这些变化是以人种药理学经验为依据,并在中药配伍理论和方剂中集中体现。对不同炮制方法制得的饮片的质量评价,亦应根据饮片的具体性味归经,从其显微组织及化学实质、生物效应的角度进行客观评价。

(4) 功效:中药质量是中药安全性和有效性的客观表征,即中药传统功效及毒性的表征,而对中药材功效的认识是基于人种药理学的经验,并经历不断创新、丰富和发展的过程,因此,对中药质量的认识应以传统疗效为依据,并以动态、辩证和发展的观点,客观地分析和认识。大多数中药材对功效的记述都较为简单,以后经长期的临床应用又发现其新的功效,如《本草纲目》中专门立“发明”项,即其新的功效。质量评价应基于传统功效,也要有时间年

代、人种药理学经验的基础人群、地域等分析,从药材应用整个历史的视角,全面评价其质量。

2. 中药质量的生物学内涵 中药大多为来源于自然界的生物有机体,其质量的千差万别是生物遗传物质基础差别以及不同的外界环境因子作用于生物有机体的结果。

(1) 种内变异与药材质量:大多数中药材来源于单一物种,但种内变异仍非常普遍,这些变异属于可遗传的变异,分类学上将这些变异划分为不同的种内分类阶元,如亚种、地理宗、变种、地方宗、变型、生态宗、化学型、居群等(见图 1-1)。

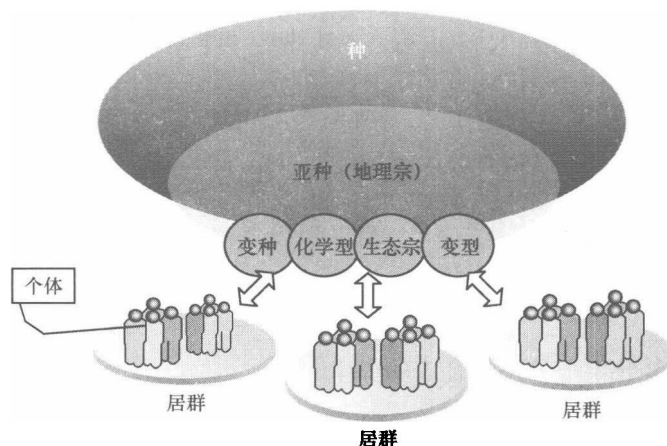


图 1-1 种内变异示意图

不同的种内变异类群通过影响其次生代谢产物合成的相关基因的差异,而产生化学成分种类、绝对含量和相对含量的不同,形成药材质量的优劣差异。

(2) 环境因子与药材质量:环境因子对生物个体发育过程的影响称为环境饰变,其变异可体现在形态形状、显微组织性状和化学性状等不同方面。环境饰变对中药质量的影响主要通过以下途径实现:

- 1) 生物量:主要体现在决定药材产量和商品外部形态性状方面。
- 2) 生物体内合成反应条件:光照、温度、水分等是许多植物生物活性成分合成的重要条件。
- 3) 生物合成原料:土壤中有有机物是提供生物合成的主要起始原料,土壤中的微量元素和矿物质组成也在一定程度上影响药材的质量。

(3) 对药材质量形成的个体发育与系统发育的认识

1) 个体发育过程对质量形成的影响:药材原植物个体发育过程是决定其疗效的化学物质群的形成过程,药材基源种质、产地、生态条件、种群竞争(与共生)、生物期(采收时期)等个体发育相关因素均与药材质量形成有关。

2) 系统发育过程对药材质量的影响:药材质量形成不但与其个体发育过程密切相关,进一步深入分析,还可追溯到与其系统发育过程的密切联系,如种系发生、起源与演化、分布与散播途径、共祖近度、进化速率、地质历程、生态历程等。

3. 中药质量的化学实质 众所周知,中药的安全性和有效性是其化学物质群在人体生理病理过程中的生物效应的综合体现,因此,中药的化学物质构成是其质量评价和质量控制

的重要依据。中药的化学物质形成、变化及其生物效应具有极其复杂的特点,因此,应从整个中药药物形成的系统过程,对中药质量的化学实质进行认识、评价和控制(见图 1-2)。

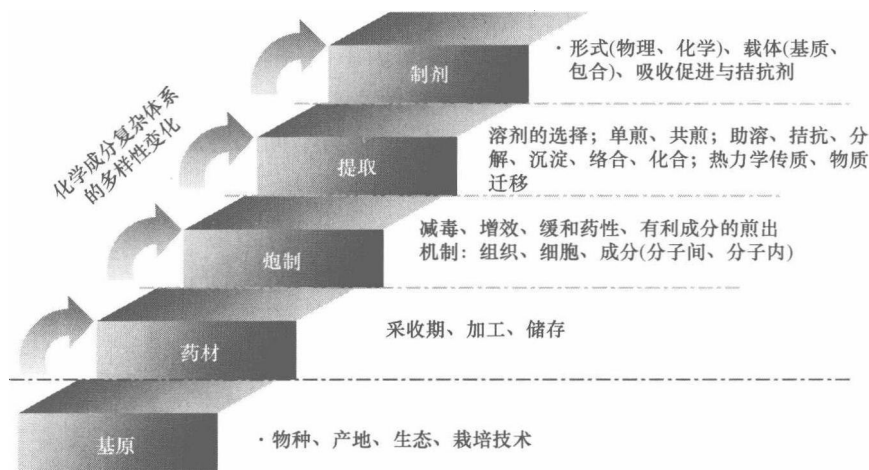


图 1-2 药物制备过程中的系统学认识

(1) 中药原植物化学成分生物合成的规律

1) 生源途径:中药的活性成分包括生物碱、萜类、黄酮、香豆素、皂苷等,多为次生代谢产物。其在植物体内按照一定的合成路线合成积累,目前所知的植物次生代谢主要途径有。

A. 乙酰辅酶 A 途径(乙酸途径):乙酰辅酶 A 是乙酸的活化型,从起始物经过 2 个途径。①乙酰-丙二酸(AA-MA)途径,以乙酰辅酶 A 为起始物质,酰基辅酶 A 为起点,3 个丙二酰辅酶 A 加到起始物上,同时发生脱羧,形成多酮酸,起延伸碳链的作用,酰基辅酶 A 直线聚合后再进行环合生成脂肪酸类、多酮、多酚、聚炔、醌类、酚类化合物。②乙酰-甲戊二羟酸途径(MVA),在细胞质中进行,以糖酵解产物乙酰辅酶 A 作为原初供体,合成该途径的起始物质为 MVA,在 ATP 作用下,合成甾体类和倍半萜化合物。

B. 莽草酸途径(桂皮酸途径):糖酵解产生的丙酮酸(PEP)和磷酸戊糖途径产生的 D-赤藓糖-4-磷酸合成中间产物 3-脱氧-D-阿拉伯庚酮糖酸-7-磷酸,进一步环合成中间产物莽草酸,莽草酸再与 PEP 作用,形成分支酸。分支酸是莽草酸途径的重要枢纽物质,其去向分为 2 个分支:一个分支形成色氨酸,另一个分支合成苯丙氨酸和酪氨酸。即把葡萄糖(D-glucose)转化成 L-苯丙氨酸(phenylalanine)、L-酪氨酸(tyrosine)和 L-色氨酸(tryptophan)及叶酸(folates)等。该途径中莽草酸通过苯丙氨酸,生成桂皮酸,再由桂皮酸生成苯丙素类、木脂素类、香豆素类化合物。该途径产生芳香族氨基酸,形成含氮次生代谢产物和酚类化合物。莽草酸途径仅存于植物、真菌和微生物中,哺乳动物中不存在。该代谢途径中有 7 种重要的酶,任何这几种酶的抑制剂都可能发展为除草剂、杀真菌剂、抗菌药物和抗寄生虫药物。

C. 氨基酸途径:大多数生物碱类成分由此途径生成。有些氨基酸,如鸟氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸及色氨酸等,经脱羧成为胺类。再经过一系列化学反应(甲基化、氧化、还原、重排等)生成各种生物碱。

D. 复合途径:许多次生代谢产物由上述生物合成的复合途径生成,即分子中各个部分由不同的生物合成途径产生。如查耳酮类、二氢黄酮类化合物的 A 环和 B 环分别由乙酸-丙二酸途径和莽草酸途径生成,再在各种酶作用下生成黄酮。一些萜类生物碱分别来自甲戊二羧酸途径及莽草酸途径或乙酸-丙二酸途径。

2) 亲缘关系与化学质量:亲缘关系相近的类群具有相似的化学成分,因此,具有相近的疗效。从系统与进化植物学的角度,亲缘关系与化学质量具有以下规律:①单元发生的类群具有共同的祖先(祖种),大多数属是一个自然的类群。②各成员之间的差异无不打上地质历程和生态历程的烙印。③与祖种亲缘关系相近的类群含有该属的原始成分,分布于属的起源中心或原始种保存地;与祖种亲缘关系较远的类群含有该属的新生(进化)成分,分布于属的进化中心、多样性中心或分布区边缘。④近缘类群随地理梯度和生态梯度具有各种式样的替代现象。⑤药用植物地理学与亲缘关系学、植物区系地理学、生源途径假说、民族民间药物学结合成为药用植物化学地理学、疗效地理学。⑥药用植物地理学的规律指导新药寻找、品质评价、代用品研究及栽培引种驯化。

(2) 药物制备过程中化学成分的变化与药材质量:药材从植物体上采收之后直至进入体内之前的整个过程就是药物的制备过程。在这个过程中,药材经历了化学成分的复杂多样的变化。

1) 产地加工和储存:在晾晒、干燥、切制过程中药材的化学成分发生变化,大多数含挥发性成分的药材在干燥晾晒的过程中有效成分挥发损失;根茎类药材切制时需浸润,水溶性成分容易损失;一些苷类成分在适当的条件下(如一定的温度、湿度)会酶解成苷元。

2) 炮制化学成分变化:炮制的目的包括减毒、增效、缓和药性、有利成分的煎出。如乌头炮制后,将二萜双酯类生物碱转化为低毒的二萜单酯类生物碱,达到减毒的目的。大黄的炮制从生大黄、醋炒、酒炒、炒制、熟大黄到大黄炭,化学成分从二蒽酮、结合蒽醌、游离蒽醌到蒽醌类消失,药性从峻泻、缓泻到止泻,起到改变药性的作用。含生物碱的药材如延胡索醋制后延胡索乙素、去氢紫堇碱等变成盐,提高了水溶性,有利于成分的煎出。许多药材酒制后成分未发生变化,但改变了药材的细胞和组织结构,畅通了细胞组织通路和传质过程,有利于物质迁移。淫羊藿羊油炙后,溶解了叶片表皮的蜡质,增加淫羊藿苷的溶出。还有的炮制起到稳定药性的作用,如槐花炮制可避免鼠李糖转化酶对芸香苷的转化。

3) 提取纯化过程的化学成分变化:中药的提取过程是对中药化学物质群的重新获取和纯化,其中包含着取、舍和成分的变化。在中药的提取纯化方案的设计时,应有如下认识:①中药的药性、传统疗效是中药所有活性成分的综合效应的体现,即所谓中药的“系统质”;②提取纯化工艺设计时要有对有效成分、无效成分、毒性成分、未知成分的基本判断;③提取和纯化工艺的设计是基于药材所含成分理化性质及其之间的差异,包括分子大小、熔点、沸点、极性、溶解性、挥发性、酸碱性、色谱行为等;④单煎与合煎的效果不同,成分之间存在助溶、拮抗、分解、沉淀、络合、化合等物理化学变化;⑤中药及其方剂的传统用法是提取纯化工艺选择的重要依据;⑥提取纯化工艺是中药(中成药)质量形成的关键因素。

4) 药物传输途径及其体内过程与中药质量:从药物的安全性和有效性的角度认识和评价中药质量,就不能孤立地评价药物自身的原型成分,还要进一步分析药物成分的传输途径、体内过程(ADME),了解药物最终的“效应成分”。中药化学成分复杂,药物成分存在以下几种情况:①药物成分以原型直接入血并(或直接)作用于靶点;②药物成分仅是前体药

物,经口服给药后,经过胃肠道微生物代谢及肝脏代谢产生代谢产物,代谢产物发挥作用,如多数苷类药物;③药物成分不是直接的活性成分,而是通过激活人体内源性物质的分泌来调节机体疾病的“内稳”失衡状态而发挥“中介治疗”作用;④药物成分不对人体病理过程发挥作用,而是干预(或改善)体内微生态(如肠道菌群),并通过改善肠内菌群来增加其他原型药物代谢成有效成分(或抑制有效成分代谢成无效成分)而发挥治疗作用;⑤中药体内过程中,原型与代谢产物,代谢产物与代谢产物,原型、代谢产物与受体分子之间存在复杂的多种模式的相互作用。

二、中药质量研究及质量评价途径

中药大多为来源于自然界的动植物,质量变异极为普遍,中药生产及临床应用一般为大样本(投料或制备),而质量分析样品多为小剂量,分析的结果是否能反映所有药材的质量?取样是否具有代表性?研究结果是否具有真实性和科学性?质量评价是否客观合理?为保证质量评价研究的科学合理性,应从药材的品种及产地的确定—研究样品的野外及田间取样—药材的部位取样—有效部位的确定—有效部位药效物质基础研究—有效成分代谢研究—质量评价及质量控制指标的确定—样品处理方法—分析测试方法—数据处理方法—质量评价方法等质量分析的全过程,进行标准化规范化示范研究,构建中药质量分析规范性研究技术,最终提出科学、规范、适合推广应用的技术方法和系统的评价体系。

1. 药材样品规范性取样技术和方法

(1) 野外(田间、市场)取样方法:目前多数中药质量标准研究中对药材的变异幅度、变异式样认识不够,取样方法不科学。90%以上的中药材来源于动植物有机体,其原植(动)物的种质(遗传物质基础)及其个体发育过程的经历(生长年限、生态历程、采收时期等)共同决定了药材的质量。种内变异非常普遍,无论是遗传性变异(亚种、地理宗、变种、生态宗、变型、化学型、品种、品系、居群多样性等)还是环境饰变,都会造成药材的品质不一。因此,在制定药材质量标准时,应以掌握整个种内变异式样及变异幅度为前提,这样才能制定科学、合理的标准范围。质量标准研究时取样的方法很重要,应有代表性和覆盖度,剔除极端个体,保证研究结果的真实性。

在实际药材取样过程中,应在充分研究和了解其种内变异式样和变异幅度的基础上,采用居群、随机和样方相结合的方法进行野外(或田间)取样,建立质量分析药材样品野外(田间)取样方法。

最基本的采样方法有简单随机采样、系统采样、分层随机采样、整群采样、双重采样等。在这些方法之上又结合、引申出种类繁多的采样方法,前者如系统随机采样、分层系统采样等,后者如非列线采样、优先网格采样及重点采样和自适应采样等。

栽培药材的取样常用的采样点布置可分为随机布点法、分区随机布点法和系统(网格)布点法,在中药研究中,应考虑主产区和道地产区等因素,宜采用分区随机布点法。

野生药材样品的采集宜采用居群取样的方法,并应考虑如下原则:①采集生物样品需观察居群的大小,不同的居群分开采样,常采集一个居群内间隔2~50m以上(草本2~5m,灌木10~50m,乔木100~150m;对风媒或虫媒传粉的植物应增加间隔距离),不少于25~30株健康植物,同时保证实验所需求量的药用部位加工成药材,种子或营养器官可作繁殖材料