

山西道地药材 黄芪质量控制研究

SHANXI DAODI YAOCAI
HUANGQI ZHILIANG KONGZHI YANJIU

李桂兰 著



 山西出版传媒集团

 山西科学技术出版社

山西道地药材 黄芪质量控制研究

SHANXI DAODI YAOCAI
HUANGQI ZHILIANG KONGZHI YANJIU

李桂兰 著



图书在版编目(CIP)数据

山西道地药材黄芪质量控制研究 / 李桂兰著. -- 太原: 山西科学技术出版社, 2014.12

ISBN 978-7-5377-5022-6

I. ①山… II. ①李… III. ①黄芪 - 产品质量 - 质量控制 - 研究 - 山西省 IV. ①R282.71

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 003010 号

山西道地药材黄芪质量控制研究

出 版 人: 张金柱

作 者: 李桂兰

责 任 编 辑: 郝志岗

责 任 发 行: 阎文凯

封 面 设 计: 吕雁军

出 版 发 行: 山西出版传媒集团·山西科学技术出版社

地址: 太原市建设南路 21 号 邮编: 030012

编辑部电话: 0351-4922072

发 行 电 话: 0351-4922121

经 销: 各地新华书店

印 刷: 山西力新印刷科技开发有限公司

网 址: www.sxkxjcsbs.com

微 信: sxkjcbs

开 本: 850mm × 1168mm 1/32 印张: 9.25

字 数: 163 千字

版 次: 2014 年 12 月第 1 版 2014 年 12 月太原第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5377-5022-6

定 价: 20.00 元

本社常年法律顾问: 王葆柯

如发现印、装质量问题, 影响阅读, 请与发行部联系调换。

前 言

医药产业是我国国民经济的重要组成部分,大力加强中药创新研究,建立和完善符合中药自身特点的中药质量标准与质量控制体系,是加速我国中药现代化的重要举措。随着中药在国际上的广泛应用,其有效性、安全性问题引起了普遍关注。中药材质量直接影响到临床用中药的质量和疗效,优质而稳定的中药原料是生产具有国际竞争力的现代中药的物质基础。中药质量评价技术是制约中药现代化与产业化的“瓶颈”。采用现代先进手段开展中药的质量评价,应全面反映中药的内在质量,而中药指纹图谱技术是当今国内外认可的反映中药及其新药内在质量的方法之一。建立高品质的质量标准以保证药物的安全性和有效性是一项长期而艰巨的任务。中药质量控制一直都是中药研究与生产中的难点和重点,也是实现中药现代化的重要基础和关键。而种质资源是中药材生产的源头,通过药用植物种质资源研究提高中药材的质量是一个迫切需要解决的问题。对种质资源客观真实的评价是种质资源研究的中心环节,是对种质资源有效利用的基础。

山西是中药材资源大省,也是全国中药材重要产区,中药材的种类、储量、种植面积和产量均处于全国前列。中药



产业作为山西省的支柱产业,不但在国民经济中具有举足轻重的地位,还在人们防病治病和康复保健中起着重要的作用。其中黄芪年产量 500 万公斤,约占全国年需求量的 30%,并且已入选国家道地药材库。随着市场对中药材需求量的增加、对品质要求的提高以及野生药材资源量的减少或枯竭,创新和推广药材标准化生产技术成为新的要求。由于黄芪是许多中药饮片和成方制剂的重要原料,它的质量关系到临床的用药安全和疗效,因此黄芪的质量控制显得尤为重要。同时,随着中药材在世界范围的应用,中药材质量控制是保证中药“安全、稳定、有效、可控”,实现中药现代化、产业化及国际化的核心问题。要做到中药材黄芪质量的稳定可控,就必须要有客观规范的质量评价方式全面科学的评价和控制其质量。近几十年,在药材质量控制方面已有大量的研究,为中药材的安全和质量控制打下了良好基础,但是,在这方面仍然还存在一些问题,需要进一步研究和完善。由于中药材的疗效是多种成分协同作用的结果,测定中药材个别“有效成分或部位”的含量,作为评价中药材质量的指标不够充分、客观,也不符合中医药理论,因而关键的是要建立符合现代医学和中医学理论的多指标质量评价体系。对不同产地来源的中药材,它的质量受到种源、产地、气候、土壤、采收期、用药部位和炮制方法等因素的综合影响。黄芪作为我国大宗中药材,由于多因素的影响,而且人为制假、掺入化学药、在地道药材中掺入劣质药材等现象造成中药市场上经常出现以假乱真、以次充好的混乱局面,严重危害了广大人民群众的身体健康和生命安全。为了保证药品安全有效和

稳定可控,筛选优良品种、促进资源合理开发和利用,黄芪药材质量评价成为现在研究的热点和重点。

中药质量控制与评价是一项系统工程,中药的复杂性、未知性决定了质量研究工作必将是逐渐揭示规律不断接近真实的漫长探索过程,在这一过程中,保持多维的视角和着眼于系统的评价体系的建立是非常必要的。药品质量直接反映其安全性和有效性,与生命和健康有关,因此,是中药研究、生产和临床应用中的重要内容,随着各相关学科的迅速发展和不断向中药领域渗透和被吸纳,中药质量评价体系将日臻科学、系统和完善。

本书在《中华人民共和国药典》(2005、2010版)对黄芪在质量检测的指标的基础上,采用多指标结合的方法建立黄芪综合评价体系,用此体系对不同产地、年限的黄芪药材进行质量评价,同时对山西省道地药材黄芪种质资源现状进行调查分析,为保护黄芪种质资源及可持续发展提出建议和对策,推进黄芪规范化和产业化生产,具有一定的现实意义。

目 录

第一章 中药材质量评价研究的发展及最新进展

.....	001
第一节 影响中药材质量的相关因素分析	001
第二节 中药材质量评价标准的发展	006
第三节 中药质量评价及质量控制研究中相关指征	015
第四节 中药质量控制研究途径	027
第五节 中药质量控制技术研究现状	033
第六节 中药指纹图谱技术研究进展	042

第二章 山西道地药材黄芪质量评价研究

第一节 黄芪研究概述	071
第二节 黄芪药材有效成分研究现状	080
第三节 黄芪药材指纹图谱的研究进展	085
第四节 山西道地药材黄芪红外光谱指纹图谱的建立	090
第五节 基于 HPLC 指纹图谱的山西黄芪生长年限的质量控制研究	101



第六节	山西道地药材黄芪总黄酮及 3 种黄酮类化合物含量的研究	112
第七节	山西道地药材黄芪微量元素含量测定与分析	121
第八节	山西道地药材黄芪氨基酸含量分析	129
第九节	山西道地药材黄芪质量评价标准的建立 ...	134
第三章	山西黄芪种质资源研究	141
第一节	黄芪种质资源研究概况	141
第二节	现代科学技术在中药材种质资源研究中的应用	167
第三节	黄芪种质资源现状调查	176
第四节	山西黄芪种质资源现状及可持续发展对策	191
第五节	均匀设计法优化黄芪微体繁殖体系的研究	204
第四章	黄芪药材栽培技术及病虫害防治研究	211
第一节	黄芪药材栽培技术概述	211
第二节	中药材病虫害研究概述	218
第三节	药用植物根腐病防治研究进展	235
第四节	山西黄芪病虫害情况初步调查	250
参考文献		261

第一章 中药材质量 评价研究的发展及最新进展

第一节 影响中药材质量的相关因素分析

中国是天然药物的故乡,有方剂 9 万余种、中成药 5 千余种、中药剂型 35 大类 43 种、药材 12807 种,中医药在长期的医疗实践中逐渐形成了一套独特的理论体系,并远传东南亚乃至全世界。目前,国际中药市场发展迅速,我国只是以原料或半成品出口国的身份参与其中,中药贸易额仅占世界天然药物贸易额的 3%~5%,远不及日本、新加坡、韩国等东南亚国家。国外天然药物有几十个品种在我国注册,我国每年要耗资近亿美元进口洋中药;21 世纪日本对汉方的研究目标已聚焦在了对汉方理论基础的研究上,以寻找汉方药效的科学依据,中药贸易额占领了 80% 的市场份额。在国际市场上,我国的复方药、中成药要获得国际医药权威组织的认可更是难上加难,这与我国中药大国所在的历史地位极不相称。由此可见,提高中药的质量是实现中药现代化的迫切需要。中药产业现代化的瓶颈是质量不可控,安全性不可靠。随着中药现代化、国际化的发展,如何科学地控



制中药的质量是我们迫切需要解决的关键技术之一。中药材的应用在我国有几千年的历史,是中华民族国粹,在维护人类健康方面发挥着重要作用,只有药材质量上乘,才能发挥它应有的作用。总之,影响中药材质量的因素有以下几个方面。

1 中药材的产地与质量

天然药材的生长分布离不开一定的自然条件。孙思邈在《千金翼方》中写道:“夫药采取,不知时节,虽有药名,终无药实,故不依时采收,与朽木不殊”。中医临床用药,历来非常重视使用地道药材。这是因为各种药物在生长、发育和有效成分的形成与积累过程中,都有各自需要的生态条件,即特定的自然环境。某一地域对某一种药物具有得天独厚的生态条件,其疗效强于其他地区的同类药材,成为特定产区的名优正品,即所谓地道货。如金银花以山东平邑和河南密县产者质量最好,吉林长白山的人参,广东的阳春砂,所以品种与品质密切相关。由于近几十年中药用量增大,为了弥补药源不足,各地大搞易地引种,自然环境改变,品种开始退化,所含有效成分也下降,说明药材的产地与质量密切相关。有的药农种植后几乎不去管理,有的种植方法和技术不当,也有的药农为追求更大的效益,过量施肥或者大量喷洒剧毒农药,致使重金属和农药严重超标,严重影响了中药材的质量。

2 中药材的采收时节

中药材采集本有其科学性,相同的药材而不同采集季

节, 中药材中的有效成分含量差别很大, 如不掌握采收季节, 不到时季或过时季采收, 不仅影响药物的质量, 甚至破坏药源。如厚朴、黄柏、杜仲以生长 15~30 年者最佳, 丹皮、地骨皮以生长 5 年以上者为好。石菖蒲挥发油中主要成分含量在秋冬季节采收时高于春夏季节。一些中药材还有其特定的采收期。例如, 丹皮和芍药均含有效成分丹皮酚和芍药苷, 其有效成分在四月中旬和七、八月含量最低, 以五、六月和九、十月含量最高。知母含有芒果苷, 该成分于 3 月份萌芽初期含量低, 四月份含量达到最高值, 开花以后含量下降, 而在 10 月以后又升至较高的水平。因此, 在采收中药材时, 药材的产量及质量都应得到重视, 单纯追求高产量而忽视药材质量的做法, 应该禁止。应在二者之间选择一个最佳时机。对采收时季理论依据确凿的品种, 应严格采收及收购期限, 以把好药材收购质量关。

3 中药材的储存及包装

中药材储存养护不当, 可至中药材发生虫蛀、鼠咬、霉变、走油等。中草药的贮藏是否妥当, 直接影响着药材的质量, 关系到临床疗效, 甚至病人安危。药材储存要有一定的限期, 如麻黄的有效期最多为 1 年, 时间过长, 所含有效成分挥发油逐渐减少, 降低药效。在储存中, 中药材的劣质的包装袋不仅不能防止有效成分的挥发, 同时也不能阻挡有害微生物的侵入, 引起药物变质、变性甚至生成有毒物质, 威胁用药者的健康。



4 中药材品种的混用影响临床用药

中药材品种繁多,各地用药品种和习惯不尽相同,相同的药物名称在不同地方来源可能不一样,即同一名称的药材源自不同科属,即使具有极近的亲缘关系,在不同生物体内产生的化学成分含量也不一致。例如,福州草药千里光来源于豆科植物截叶铁扫帚的干燥全草,为小灌木,高达1米,性平,味微苦涩;平肝明目,祛痰利湿。中药千里光来源于菊科千里光属植物千里光,以全草入药,夏秋采收,洗净,鲜用或晒干,清热解毒,明目,止痒。木通科木通无毒性,而马兜铃科关木通毒性较大,如混用,后者极易产生肾损害。

5 中药材的加工炮制直接影响临床疗效

中药材除少数供鲜用之外,绝大多数均需经过拣、洗、切、熏煮、干燥等加工方法炮制,目的不仅能纯净药材,方便配方,更重要的是起到去毒、增强疗效,或改变药物性味,从而适应临床用药的需求。但是现在炮制工艺不规范,出现了许多问题。

5.1 净制不规范,去除非药用部分不彻底,特别是草类药材,粘有泥沙、杂质,另外农药残留及重金属含量超标也有发生。如:巴戟、远志不去心,枇杷叶不刷去毛,海藻、肉苁蓉应当漂去咸味腥味,以利于服用等。调配时需临时加工的种子,如川贝、三七等需碾碎炮制。

5.2 违法炮制

炮制后水分、灰分超标,如山药、茯苓;炒制后的根茎类及一些果实种子类饮片不过筛,灰屑多;还有不法分子非法

炮制,例如以何首乌染色冒充黑豆汁制首乌;中药饮片炮制辅料的添加是否规范,尚没有科学、可控的检测手段,多采用感官、经验把握其质量,影响着临床疗效。

5.3 不同炮制工艺的炮制度会使药物产生不同的药用功效

许多中药炮制方法尚无明确的量化标准,如中药饮片炮制清炒法中的炒焦、炒黄、炒炭等均是凭经验操作,其质量与操作人员的个人经验具有密切相关性,缺乏标准的火候操作规程,含毒性成分的中药材在其炮制中,毒性成分和有效成分的质量控制模糊,严重影响生命安危。

5.4 同一饮片各标准加工炮制方法不一

例如,麦麸,《中国药典》用蜜炙麸皮,《全国中药材炮制规范》用麸皮,正因为各地方标准的不统一,不利于中药饮片的全国流通。

6 中药材的销售

近些年来,在改革的商品经济浪潮中,药物这一具有特殊意义的商品也受到冲击,出现了市场上药品经销热。部分人员没有经过专业培训就直接进入中药市场行业,致使混乱错用现象时有发生。一些不法商贩为了谋取私利,往往在药材中掺加大量杂质或把药厂提取过有效成分的废弃药材掺入正品中出售,有的用外形相似伪品冒充真品,降低了中药材的质量。

影响中药材质量的因素是多方面的,任何一个环节出问题,都会影响中药的临床治疗效果,这就要求在药材的采购



和验收过程中必须严把质量关。

第二节 中药材质量评价标准的发展

中药现代化、国际化是传统药物发展的必然趋势,我国中药资源丰富,理论基础雄厚,中药产业在中国具有极大发展潜力。将传统中药的优势特色与现代科学技术相结合,按照国际认可的标准规范进行研究、开发、生产、管理和应用,以适应当代社会发展的需求,是中药发展的必经之路。这是一个系统工程,包括中药应用基础研究和中药系列质量标准的建立等工作,其中中药的质量标准研究尤为重要。

1 中药质量标准

中药质量控制是依据一系列质量标准规范对中药质量形成过程中的每一个环节进行质量检测、评价与控制,质量标准规范的制定是基于中药质量评价体系的建立,它包括两方面内容:一是提供中药质量评价的方法,二是提供中药质量控制的指标。与西药的单一化合物、单靶点的作用模式不同,中药的作用模式是采用化合物群(有效组分)进行整体治疗。中药与西药的研究方式、运用理念及药物的使用、配合等许多方面有着很大的差别,所以在建立中药质量标准体系的过程中,应充分考虑到中药的特性,结合系统论和控制论理论进行综合评价,而不能完全照搬西药的一套质量标准。

中药质量的认识、评价和质量控制是保证中药安全性和

有效性的重要手段,在中药研究、生产及临床应用过程中具有非常重要的作用。与中药安全性和有效性的关联度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:首先中药大多为来源于自然界的生物有机体,其必然要遵循生物的遗传与变异规律,中药质量差异是生物遗传物质基础差异以及不同的外界环境因子作用于生物有机体的结果。其次,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,是对中药化学物质群的重新获取,是中药质量的二次形成。第三,药物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(吸收、分布、代谢和排泄,ADME),了解药物最终的“效应成分”。最后,中药质量还具有其本草学属性,承载品种、产地的传承沿革,功效的更迭、延伸和丰富。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)的自身特点,把握对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。

2 中药质量标准体系的发展

长期以来,由于受到科学技术条件的限制,中药质量一直缺乏科学的评价检验方法。药品的质量主要依靠药材的



道地性和药工的经验,不确定性大。但是,随着许多药材在全国各地广泛种植,导致药材的道地性淡化,已经不能通过控制药材来源来保证药品质量的稳定性。要实现对中药质量的控制,必须对药品的内在质量,即药效作用的物质基础进行控制。随着科学技术水平的发展,我国的中药质量标准在不断提高。2005 版《中华人民共和国药典》中薄层色谱法用于鉴别的品种已达 1523 项,用于含量测定的为 45 项;高效液相色谱法用于含量测定的品种达 479 种,涉及 518 项,收载的高效液相色谱法测定的数量约为 2000 版的 3 倍;气相色谱法用于鉴别和含量测定的品种有 47 项。但是,仅仅通过鉴别(显微鉴别、理化鉴别与薄层色谱鉴别)和定量(提取物总量或少数指标成分含量测定)无法反映中药的复杂性和整体性。所以,现行的质量标准及质量评价体系方法难以全面反映及有效控制中药材及中成药的内在质量。

要实现中药研究“基本讲清药效成分,基本讲清作用机理”的目标,首先需要一种能够对中药复杂性和整体性进行评价的方法。中药指纹图谱具有整体、宏观和半定量分析等特点,是目前能够为国内外广泛接受的一种对中药进行评价的技术。中药指纹图谱不仅有特征的体现(各种化学成分个数和相对位置,用于定性鉴别),还有量的体现(峰的高度和峰面积表征了某个化学成分的含量,而各峰的峰高或峰面积的比值体现了各种化学成分之间的相对含量,用于定量)。定性和定量的结合赋予中药指纹图谱更大的功效。中药指纹图谱不仅可以进行个体、某物种的“唯一性”鉴定,

还可以将“量”的特征和其他体系挂钩,例如和药效研究结果挂钩;通过建立药材、中间品、成品的指纹图谱,还可从指纹图谱来追根溯源寻找工艺操作中的问题和实现对原药材的质量控制。

目前我国中药材的质量标准分为三级,即一级为国家药典标准;二级为部颁标准;三级为地方标准。药典是国家对药品质量标准及检验方法所作的技术规定,《中华人民共和国药典》是我们国家控制药品质量的标准,收载使用较广、疗效较好的药品。部颁标准是中华人民共和国卫生部颁发的药品标准简称部颁标准。对药典未收载的常用而有一定疗效的药品,由药典委员会编写,卫生部批准执行,作为药典的补充。我国药典目前共已出 9 版,从历版药典的质量标准情况,能够看出中药质量标准在逐步发展,完善。近年来中药的研究水平和质量标准水平都有了明显的提高,然而,现实是要实现中药材标准化、国际化目标,仍需要长期不懈的努力。我国药典委员会成立于 1950 年,是我国最早成立的标准化机构。根据《中华人民共和国药品管理法》规定,由国务院药品监督管理部门依法设置,负责组织制定和修订国家药品标准的专业技术机构。由卫生部、国家食品药品监督管理局、国家中医药管理局和解放军总后卫生部等相关部门共同组织而成的。从历版药典中药质量标准收载情况,可以看出中药质量标准的发展趋势及中药逐渐走向标准化、现代化、国际化的轨迹。总体来说可以分为以下四个阶段。

第一阶段:基原、性状鉴别。1953 年第一版中药质量标