

主编 王宝葵 药凤荷

$^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线辐照中药 质量评价研究

中国药品生物制品检定所等编

^{60}Co - γ 射线辐照中药质量评价研究

主编 王宝琴 药凤荷

中国药品生物制品检定所等编

主	编	王宝栴	药凤荷				
副	主	袁荣尧	赵雅灵	袁惠南	苏德模	吕介民	李露西
	编	陈德昌					
编	委						
主	任	张世臣					
副	主	潘秀苗	周海钧	吴季兰	丛众		
委	员	韩白石	杨甲禄	郭允珍	宋书元	孙中发	郑尧新
	员	金霭英	唐秋瑾				
编	写	曾晓英	鲁静	张庆生	倪龙	栗晓黎	刘燕
		苏健	杨颖	申红波	蓝煜	梁宏	赵淑杰
绘	图	李振起					

钴(60)射线中药物灭菌的研
研成果,为射线消毒灭菌
灭菌这一领域作出了重要
贡献,是一种可行的中药
灭菌的辅助手段。

张声良

一九五五年十二月廿四日

序

中药是我国传统药物，东南亚国家也大量应用。一些中药含有营养物质，很容易滋生细菌，使中药质量达不到卫生部规定标准。用环氧乙烷消毒会产生残毒，因此不能应用于中药灭菌。蒸气消毒法则易使中药的挥发性成分损失。 γ 射线冷消毒是一种很好的灭菌方法，其问题为：是否会导致有害成分的生成及药效成分的变化。研究药物辐射分解的报道可追溯至1960年，不列颠制药工业协会曾报道青霉素G钠盐、苯氧基甲基青霉素及二苄乙二胺苄青霉素G吸收25kGy剂量后药效损失约为3%。60年代以来已研究了九类药物的辐解，即生物碱、配糖体、糖类、磺胺、青霉素、头孢菌素、四环素、麻醉剂、维生素等。在这些研究工作的基础上，约十余个国家的药物管理机构已批准了一些药物可用于辐射消毒，应用趋势仍在发展中。值得注意的是印度尼西亚已批准可用50kGy对干的药材消毒，美国也已批准可用 γ 射线辐射消毒药材 (botanicals)。

国家科委和卫生部对中药的 γ 射线辐射灭菌可行性采取了积极和慎重的态度，连续三个五年计划即“六五”“七五”“八五”期间，将中药的辐射灭菌研究列为国家科委的重点攻关课题。攻关内容和要求甚为艰巨，其内容为：中药辐射灭菌后生物活性与毒性品质评价研究和典型中药主要化学成分的辐射化学研究，两者是紧密结合、相辅相成的。辐射化学研究有三个目的：(1) 为药理和毒性试验作筛选；(2) 模式体系研究确定和推测新的化合物的形成，对预测药物辐照后的药理与毒性变化起重要作用；(3) 寻找抑制药物分解的途径。辐照药物生物活性与毒性品质评价研究确保了使用辐照药物的安全性与可靠性。这些工作包括了百种以上的药材、成药和化合物（中药有效成分）辐照前后的性能对比研究，此外还进行了中药辐射灭菌的最佳剂量选择研究。

十七年来，在国家科委和卫生部的领导下，各有关单位和研究人员通力合作，完成了巨大的工作量，达到了攻关目标。研究表明， γ 射线辐照中药灭菌是可行和有前景的，同时应重视以下几点：(1) 优先推广干药材辐照灭菌；(2) 药材制成蜜丸，糖可以减少中药有效成分的辐解；(3) 必须严格执行文明生产，尽可能降低吸收剂量（小于6kGy）。

《 ^{60}Co - γ 射线辐照中药质量评价研究》一书系统总结了这一项目的集体科研成果，为辐射灭菌这一领域作出了重要贡献，并为领导机构立法批准中药辐照灭菌提供了重要依据，同时亦可用于指导生产。

在此预祝本书的发行取得巨大成功。

北京大学教授

吴季兰

前 言

中药是我国传统医药学的宝贵财富，疗效确凿，驰名中外。随着现代化科学的发展，对中药的质量及卫生标准的要求不断提高，我国自七十年代末即已颁布了中药卫生标准，十几年来，由于大力推行文明生产，致使中药质量有了很大改善。但中药品种繁多，来源复杂，有些药材不能以常规方法清除细菌，对一些易污染霉菌药材在气温高，湿度大的条件下，更难解决卫生质量问题，采用流通蒸气或加温等热灭菌法可以达到减少细菌的目的，但对于含挥发性或对热不稳定的中药又不能适用。

辐照灭菌技术为冷灭菌，穿透力强且无残留，国外已日益广泛地应用于食品保鲜、卫生材料和手术器械灭菌。我国也批准了大蒜等食品辐照标准。世界卫生组织等经考察于1980年作出结论，辐照食品10kGy以下，不需要进行任何毒理学试验，采取试验研究通过一种，批准一种的办法。

食品中主要含糖、蛋白、氨基酸、油脂、维生素、淀粉等营养成分，且有共性，而药品则成分各异，涉及疗效问题，始终持慎重态度，强调文明生产，加强前处理，借以达到卫生标准的要求，保证用药安全和有效。但中药为天然药物，细菌污染难以避免，采用 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线辐照虽是灭菌较好的方法，但对内在成分是否影响，是否产生有毒物质等则需进行科学研究进行探讨。为此，国内自1978年后中国医药工业公司组织了有关 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线辐照中药灭菌工艺和质量评价研究，国家科委于“六五”“七五”“八五”相继组织“中药辐照杀菌工艺和生物标准指示剂研究；中成药中水分与蜂蜜对辐射后产品质量影响；中成药辐照前后药效评价研究及辐解产物的研究。先后共进行了204种药材和44种单味蜜丸，74种中成药及54种化学成分单体经 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线辐照前后的质量考察，有些品种进行了化学、药理、毒理系统研究，有的中成药又同时测定了相关药材及化学单体辐照前后质量考察。并进行了6种药材、7种化学成分单体及3种成药附加剂辐解产物的深入研究。采用现代化检测仪器与药理毒理试验方法，肯定了辐照灭菌效果，大部分经考察的品种均未见明显变化，有的品种如秦艽中龙胆苦甙在10kGy辐照剂量下则有明显变化，有些化学成分单体经辐照未见明显变化，但测定含此成分的药材，特别是中成药则有某些程度的降低，实验研究表明，水分对其影响较大，液体制剂则更不适用辐照灭菌。

本课题研究先后由中国医药工业公司、中国药材公司、中国药品生物制品检定所、核工业部原子能研究所、军事医学科学院放射医学研究所、广州医药工业研究所、广东省测试分析研究所、上海市中药研究所、上海医药工业研究院、北京大学技术物理系、沈阳药科大学、北京中医药大学、北京市药品检验所、广州市药品检验所、武汉市药品检验所、湖南省药品检验所、黑龙江省药品检验所、江苏省药品检验所、广州中药一厂、北京同仁堂制药厂、上海中药制药一厂、北京东风制药厂、武汉建民制药厂、武汉中联制药厂、辽宁省药材公司、辽宁省农科院物理研究所、北京市射线应用研究中心、江苏省农科院原子能所等科研、教学、药检、生产、辐射等28个单位参加，分别由中国医药工业公司、中国药材公司及中国药品生物

制品检定所在不同阶段组织牵头。并曾得到王肇仪经理对该课题的关怀与指导。

本书编写是从“六五”、“七五”、“八五”及部分前期研究内容中选编的。为了使研究成果不至流失，又避免今后对有关方面工作造成不必要的重复，使读者对 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线辐照中药灭菌效果有所了解，鉴于当前国内生产中成药的质量现状及国际国内对卫生标准的要求，在文明生产的基础上，参考有关研究资料，采用 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线在一定剂量下辐照作为辅助灭菌的手段，是可以推荐的。

本书编写过程中曾得到广州中药一厂郑尧新厂长、首都骨伤病研究所柳海峰所长、广东太阳神集团股份有限公司药业公司潘皓皓经理、吉林通化东宝药业股份有限公司高泽生总工程师和北京同仁堂制药厂金露英总工程师的大力支持与协助，在此表示感谢！

由于本书研究内容跨年度较长，随着科学研究水平的不断提高，显得有些工作还不够深入细致。另外编写水平有限，错误和遗漏之处在所难免，望读者提出批评指正。

中国药品生物制品检定所所长



编写说明

一、本书根据国家科委“六五”、“七五”、“八五”研究项目及“六五”前的实验研究工作，分初步研究与系统研究两大部分整理编写而成。初步研究主要指1978~1985年期间 ^{60}Co - γ 射线对中药辐照杀菌工艺、质量评价（化学、药效、毒性方面）研究项目与结果，为第一章；系统研究主要指1986~1995年期间以上各方面的研究与辐解产物及最佳辐照剂量选择的研究内容与结果为第二至五章。

二、辐照剂量均指吸收剂量，初步研究为探索性研究，故设计了多种辐照剂量；系统研究则统一于同一辐照单位，按统一要求剂量辐照。“六五”前辐照剂量均以伦琴(X)为单位，“六五”期间辐照剂量（实为吸收剂量）以拉特(Rad)为单位，“七五”期间与国内外统一，均以千格瑞(kGy)为单位。本书编写均以千格瑞为单位（包括将伦琴换算为千格瑞）。

三、本书第二、三、四章各论按中文笔划排列；考察结果附表，其顺序按汉语拼音字头排列。

四、中药辐照前后化学成分质量评价按中药材、中成药、化学成分单体三部分分述。

中药材、中成药各论每一品种项下包括以下内容：概述、仪器试剂与样品、辐照剂量、辐照前后质量考察、讨论、注、参考文献及试验者等项。最后全部品种附表，辐照后无变化及有变化的品种分列二表，前者项目包括样品名称、检测成分、检测方法、完成单位；后者除以上项目外，并列出不不同辐照剂量下所测含量结果及辐照前后变化率。

化学成分单体因测定方法一般与药材或成药相同，只附表分述考察结果，项目同上述附表。

（一）概述

中药材包括品种拉丁名、功能主治、考察的主要成分、测定方法及结果；中成药除上述各项内容外，大部分品种并介绍了处方中主要组成药味，以提供该品种检测方法适用于哪些药味共同存在时应用。

（二）仪器试剂与样品

说明所用主要仪器、试剂纯度，化学对照品及实验样品来源。

（三）辐照剂量同二。

（四）测定方法

说明供试品及对照品溶液的制备方法及测定条件。因本研究重点在于比较中药经 ^{60}Co - γ 射线辐照前后稳定性的影响，在相同实验条件下对比样品测定结果。未收载有关方法学考察项目，或部分列入讨论项下。

系统研究是在初步研究基础上进行的，为使考察品种复盖面广，所选品种基本上是初步研究以外的品种，所测成分大部分已知并有对照品对照，但也不可避免涉及一些基础研究工作差，成分不明的品种，考察对象只选定在供试品色谱中的某些特征斑点（峰）的峰面积成

吸收度积分值对比变化。

(五) 结果判定

是否变化，除薄层扫描法以辐照前后相差不超过 $\pm 7\%$ 为限，其余均以 $\pm 5\%$ 为限。限度以内的视为未见明显变化。

(六) 讨论与注

讨论内容包括该品种考察需要说明的问题，或检验测定经验；注：包括不同时间、单位或不同方法对该品种曾进行考察过的情况补充。

(七) 大部分品种附色谱图，薄层色谱图包括辐照前后供试品及对照品色谱；气相与液相色谱图以辐照前供试品图谱代表。

(八) 试验者及单位排在每个品种文末。

五、中药辐照前后生物活性与毒性影响的研究分中药材与中成药两部分分述。

(一) 实验动物、细胞、菌株等均由取得实验动物合格证书的单位提供。

(二) 以中医理论为指导，根据中药材及中成药的主要功能及主治设计相关药效学实验方法及两种以上观察指标。实验结果经统计学处理，以辐照前后差异有否显著性为依据，进行综合评价。

(三) 毒理学评价是用一般毒性评价，中成药并同时以特殊毒性进行评价。

(四) 药材各论按品种直接介绍药效学实验方法及各项指标及实验结果。

中成药各论包括以下内容：概述、实验材料、辐照剂量、实验方法与结果、参考文献及试验者；其中概述为所选药效指标实验材料包括样品制备、对照药、实验动物、使用仪器。毒性试验包括急性毒性试验及特殊毒性试验。

六、中药辐解产物及其辐解规律的研究

综述介绍研究品种及实验结果和主要结论。然后按药材、化学成分单体及中成药附加剂顺序分述研究内容，包括：前言、实验样品、辐照条件、测定方法、实验结果及讨论和结论等，并附有关图谱。

七、本书附中文及拉丁文索引。中文索引按汉语拼音字头顺序排列，包括中药材名称、中成药名称、化学成分单体、检测成分。

拉丁名索引包括中药材化学与药效学实验样品的动植物基源名称。

目 录

第一章 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线辐照中药灭菌的初步研究..... (1)	25 龙胆..... (87)
第一节 中药与灭菌技术..... (1)	26 北沙参..... (89)
第二节 国外医药产品 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线灭菌概况..... (14)	27 仙鹤草..... (90)
第三节 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线辐照中药剂量体系研究..... (25)	28 冬虫夏草..... (91)
第四节 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线辐照灭菌效果及对中药化学成分、药效的影响..... (42)	29 白芥子..... (92)
第二章 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线辐照中药化学品质评价研究..... (58)	30 白芷..... (93)
第一节 中药材化学品质评价研究..... (58)	31 白头翁..... (94)
1 八角茴香..... (60)	32 玄参..... (95)
2 人工牛黄..... (61)	33 地骨皮..... (96)
3 儿茶..... (61)	34 地黄..... (97)
4 三七..... (62)	35 地榆..... (98)
5 土茯苓..... (63)	36 西洋参..... (99)
6 大青叶..... (64)	37 西青果..... (101)
7 山柰..... (65)	38 百部..... (101)
8 山楂..... (66)	39 当归..... (103)
9 川芎..... (67)	40 肉豆蔻..... (104)
10 马兜铃..... (67)	41 伊贝母..... (105)
11 云木香..... (69)	42 血竭..... (106)
12 天门冬..... (71)	43 决明子..... (106)
13 天竺黄..... (72)	44 冰片..... (107)
14 木鳖子..... (74)	45 安息香..... (108)
15 王不留行..... (76)	46 防己..... (109)
16 五灵脂..... (77)	47 红花..... (110)
17 五倍子..... (78)	48 远志..... (111)
18 化橘红..... (79)	49 花椒..... (112)
19 牛蒡子..... (80)	50 苍术..... (113)
20 牛膝..... (81)	51 苍耳子..... (114)
21 升麻..... (82)	52 苏木..... (115)
22 丹参..... (84)	53 苏合香..... (116)
23 巴戟天..... (84)	54 赤芍..... (117)
24 石膏..... (85)	55 吴茱萸..... (118)
	56 佛手..... (119)
	57 辛夷..... (120)
	58 没药..... (121)
	59 羌活..... (122)
	60 补骨脂..... (123)

61 青黛	(124)	6 小儿至宝锭	(168)
62 苦参	(125)	7 小儿奇应丸	(170)
63 知母	(126)	8 小活络片	(171)
64 乳香	(127)	9 大活络丹	(172)
65 金银花	(129)	10 牛黄清心丸	(174)
66 珍珠	(130)	11 牛黄解毒片	(176)
67 枳壳	(133)	12 戊己丸	(178)
68 茜草	(134)	13 六一散	(179)
69 草乌	(135)	14 六应丸	(181)
70 厚朴	(136)	15 六味地黄丸	(182)
71 威灵仙	(138)	16 乌鸡白凤丸	(184)
72 香附	(139)	17 安胃片	(186)
73 独活	(140)	18 沈阳红药	(187)
74 秦艽	(140)	19 梔子金花丸	(187)
75 秦皮	(141)	20 胃乃安	(188)
76 浙贝母	(142)	21 香连丸	(190)
77 益母草	(144)	22 复方丹参片	(191)
78 菟丝子	(145)	23 冠心苏合丸	(194)
79 黄芪	(146)	24 消栓再造丸	(196)
80 淫羊藿	(147)	25 益元散	(199)
81 密蒙花	(148)	26 通宣理肺丸	(200)
82 绵马贯众	(149)	27 健脑洋参王浆	(201)
83 斑蝥	(150)	28 清热安宫丸	(203)
84 款冬花	(151)	29 羚翘解毒丸	(204)
85 紫草	(152)	30 偏瘫复原丸	(206)
86 紫菀	(153)	31 舒胸片	(208)
87 鹅不食草	(154)	32 感冒退热冲剂	(208)
88 蜂王浆	(155)	33 磁朱丸	(209)
89 锦灯笼	(157)	34 鼻炎丸	(210)
90 藁本	(158)	35 鼻咽灵片	(211)
91 蟾酥	(159)	36 镇脑宁胶囊	(214)
92 麝香	(160)	第三节 化学成分单体辐照前后比较	
第二节 中成药化学品质评价研究			(216)
.....	(161)	附表	(217)
1 一捻金	(161)	附表 1. 中药材辐照前后未见变化品种	
2 二陈丸	(164)		(217)
3 二妙丸	(165)	附表 2. 中药材辐照前后有变化品种表	
4 七厘散	(166)		(219)
5 九分散	(167)	附表 3. 36 种中成药辐照前后化学成分比较	

表	(220)
附表 4. 54 种化学成分单体辐照前后比较表	(223)
第三章 ^{60}Co-γ 射线辐照灭菌对中药生物活性与毒性影响	(228)
第一节 45 种中药材辐照前后生物活性考察	(228)
1 山豆根	(230)
2 山楂	(230)
3 川贝母	(231)
4 川乌	(231)
5 川楝子	(232)
6 天麻	(233)
7 牛膝	(233)
8 水蛭	(233)
9 刘寄奴	(234)
10 平贝母	(234)
11 玉竹	(235)
12 北豆根	(236)
13 冬虫夏草	(236)
14 白附子	(237)
15 地龙	(238)
16 地榆	(238)
17 血竭	(239)
18 防风	(239)
19 麦冬	(240)
20 杜仲	(241)
21 苦地丁	(241)
22 苦参	(241)
23 板蓝根	(242)
24 使君子	(243)
25 侧柏叶	(243)
26 枳壳	(243)
27 柏子仁	(244)
28 枸杞子	(244)
29 牵牛子	(245)
30 钩藤	(245)
31 香附	(245)
32 穿山甲	(246)

33 秦艽	(246)
34 秦皮	(248)
35 夏枯草	(248)
36 鸭跖草	(249)
37 徐长卿	(249)
38 益母草	(250)
39 拳参	(250)
40 黄精	(251)
41 紫菀	(251)
42 蜈蚣	(252)
43 锦灯笼	(252)
44 酸枣仁	(252)
45 槲寄生	(253)
附表 45 种中药材辐照前后生物活性比较表	(255)

第二节 11 种中成药辐照前后的生物活性与毒性考察	(258)
1 小儿至宝锭	(259)
2 小活络片	(265)
3 六应丸	(270)
4 牛黄清心丸	(278)
5 胃乃安	(283)
6 复方丹参片	(289)
7 冠心苏合丸	(295)
8 消栓再造丸	(302)
9 羚翘解毒丸	(308)
10 偏瘫复原丸	(314)
11 鼻炎丸	(321)

附表 11 种中成药辐照前后生物活性、毒性比较表	(328)
--------------------------------	-------

第四章 ^{60}Co - γ 射线辐照中药辐解产物及其辐解规律的研究

第一节 中药材辐照有效成分的变化	(333)
1 大黄	(333)
2 云木香	(336)
3 肉桂	(339)
4 决明子	(340)
5 茜草	(341)

6 秦艽.....	(345)	1 山梨酸.....	(391)
第二节 有效成分单体辐解产物研究		2 淀粉.....	(405)
.....	(347)	3 蜂蜜.....	(406)
1 1, 8 二羟基蒽醌	(347)	第五章 ^{60}Co-γ 射线辐照中药灭菌最佳剂量的研究.....	(408)
2 1, 8 二羟基蒽醌 β -D-葡萄糖甙 ...	(355)	第一节 中成药辐照灭菌剂量选择	
3 甘草酸.....	(360)		(408)
4 龙胆苦甙.....	(365)	第二节 影响中成药辐照灭菌因素的研究	
5 延胡索乙素.....	(366)		(411)
6 黄芩甙.....	(369)	第三节 不同介质中微生物抗辐射性的研究	
7 麻黄素.....	(384)		(415)
8 葛根素.....	(389)	中文关键词索引.....	(419)
第三节 辐照对中成药附加剂的影响		拉丁学名索引.....	(426)
.....	(391)		

第一章 ^{60}Co — γ 射线辐照中药灭菌的初步研究

第一节 中药与灭菌技术

中药是中国医药学宝库的一个重要组成部分,随着现代科学的发展,对中药的质量和卫生标准的要求不断提高,我国自七十年代即颁布了卫生标准,为了保证人民用药安全、有效,国内生产、科研、检定单位围绕着对中药除菌、灭菌和防菌问题进行了大量科研工作,为优选既能保证药品质量又能达到安全可行的灭菌技术提供了科学依据。

本节对灭菌技术应用于中药生产的必要性及研究概况分述如下。

一、中药材、中药传统工艺与微生物

中药包括中药材、饮片与中成药。几千年来,我国人民在防治疾病的实践中积累了丰富的经验,经过不断总结、改进和发展,形成了具有独特风格的医药体系,对中华民族的繁荣和社会进步做出了伟大的贡献。现代科学的发展日新月异,已证实了不少中药对防治某些疾病有独特疗效,且毒性低,副作用小,在国内外受到广泛的注视和欢迎。中药的领域在扩大,市场在发展,需求在增长,对中药的质量要求也更高。

(一) 中药材与微生物

中药材为天然产物,资源丰富,种类繁多。《神农本草经》(公元前二世纪)记载中药材 365 种,唐代《新修本草》(公元七世纪)增至 850 种,明代《本草纲目》(公元十六世纪)记载 1892 种,近代《中药大辞典》记载 5767 种。在实际商品流通中,纳入收购目录的约 1200 种,常用药材约 500 种。中药中微生物种类数量因药材品种、采收加工和贮存不同而有差异。

1. 中药材的分类 中药材包括动、植、矿、菌、加工等几大类,植物药又可按药用部位进一步分为根、茎、叶、花、果实、种子等。根据中国药典 1977 年版记载 703 种药材分类(见表 1),植物药材占 76%,动物药材占 14.5%,共占 90%以上,1990 年版药典记载 509 种药材,植物药材 430 种占 84.5%,动物药材 48 种占 9.4%,总数近 94%。约占 90%的动植物药材中多含有大量糖类、脂肪、蛋白质等丰富的营养成分,受采收、环境卫生,受温度、湿度、及仓储条件等影响,使微生物易于生存和繁殖。实际抽样检菌分析,各类药材以植物药染菌较高(见表 2)。因药材贮存量大周转期长,易使细菌繁殖,故有必要进行中药灭菌研究。

2. 中药材的采收加工 对 90 版药典记载 509 种药材除去矿物药、菌类及化学制品外的 487 种药材,按采收加工方法可达一定灭菌的程度高低大致为分:可灭菌或除菌、部分灭菌、未提出灭菌三类。

可以达到灭菌程度的有油类,如丁香罗勒油、薄荷油、松节油、麻油等;加工品如儿茶、水牛角浓缩粉、阿胶、鹿角胶等,炮制品如血余炭、制川乌等。部分灭菌或除菌的是在加工中有水洗工序,或有“烫”“略煮”工序的药材。第三类即于采收加工中未提及任何灭菌或除菌的措施。具体分析见表 3。

表 1 常用中药材品种分类

类 别	品种数	百分比	品种举例
植物根、根茎	134	20.0	人参、丹参、甘草、贝母、大黄
果实、种子	167	24.0	枸杞、川楝子、五味子、杏仁、菟丝子
花、叶	69	10.0	金银花、辛夷、红花、大青叶、艾叶
全草	75	11.0	益母草、金钱草、鱼腥草、车前草、细辛
皮	25	4.0	杜仲、厚朴、黄柏、五加皮、地骨皮
藤木	23	3.0	木通、鸡血藤、钩藤、夜交藤、苏木
树脂	15	2.0	乳香、没药、芦荟、安息香、苏合香
菌、藻	18	2.5	茯苓、猪苓、冬虫夏草、海藻、昆布
动物、昆虫	102	14.5	牛黄、麝香、鹿茸、斑蝥、红娘子
矿物	40	6.0	滑石、石膏、胆矾、芒硝、白矾
其他	35	3.0	冰片、薄荷脑、竹沥、神曲、青黛
合计	703	100	

表 2 五种中药材检菌情况

药材名称	桔梗	大黄	甘草	石膏	冰片
杂菌 (个/g)	61000	3300	10000	2700	无
霉菌 (个/g)	2900	2500	4300	无	无

表 3 487 种药材采收加工与染菌程度分析

类 别	经提取、炮制可灭菌				部分除菌或杀药		无明确灭菌措施
	油类	膏胶类	炮制品		洗、烫	略沸...	
品种数	11	9	5	9*	94	9*	350
占总数 (%)		6.98			19.3	1.84	71.87

* 有两种加工方法的药材

表 3 表明,采收加工可使药材达到卫生标准的仅占 6.98%,而未明显提出减少微生物污染的则为 71.87%,故有必要在实际生产中采取一定措施防菌、除菌和加强文明生产,使产品符合标准。

3. 药材的贮藏 药材的贮藏期一般在六个月至三年,由于目前对药材未规定有效期,有些相对少而常用中药材则贮存期可达五年、十年或更多。为保证质量药典对 90%以上的药材明确要求须干燥贮存、阴晾干燥或通风干燥不等。但有些药材含糖量大,极易吸潮,有些含丰富的营养成分,适于微生物生存与繁殖,贮存中稍有不当,由产地携带的微生物就进一步繁殖,为中药材再加工和配方使用提出了课题,即如何除菌、灭菌?加之药材所含有效成分不同,又如何在保证药效的前提下选择适宜的灭菌技术,均需慎重考虑与深入研究。

(二) 中药传统工艺与微生物

目前中药工业中保留产品较多而又与微生物密切相关的是中成药处方中药材全部或部分磨粉的制剂。以 90 版药典一部为例,成方与单味制剂共收载 275 种,其中单味制剂 29 种,复方制剂 246 种,复方制剂中全浸膏制剂仅有 25 种,占 10.16%,全药材粉制剂 192 种,占 78.05%,与半浸膏制剂合计,近 90%的产品均应注视由药材原粉带入的微生物污染成品制剂的问题。

目前有些中成药,通过改进工艺提取药材有效成分等方法可改变剂型,减少微生物污染,

但是否能保证疗效,必须通过化学、生化、药理、毒理和临床多学科、长时间验证。为适应国情,目前我国仍保留大量含药材原粉的传统中药产品,如何采用适当灭菌方法,保证用药安全有效,是当前亟待解决的问题。

二、中药灭菌技术应用研究概况

(一) 中药对灭菌技术的要求

“灭菌”一般概念是指用物理或化学方法将致病菌以及细菌芽胞全部杀死。因芽胞较难杀死,故灭菌效果常以杀灭芽胞为指标。

无菌药剂灭菌是指在生产药剂过程中,经适宜的灭菌技术处理,将致病和非致病菌及细菌芽胞杀死或除去。中药口服固体制剂,在生产过程采用适当的灭菌技术处理,将致病菌(如大肠杆菌等)全部杀死,非致病菌降至一定程度,符合卫生标准的过程,通常称之为灭菌。

灭菌技术广泛用于微生物学、医学、轻化工业、食品工业、制药工业等领域。对于某一种微生物其生存、繁殖与被杀死的条件,均在多因素而又固定的范围内,但不同微生物间,则差距较大,如短小芽胞杆菌较难杀死。灭菌技术用于不同领域,则该领域的特殊性将成为灭菌技术应用范围的制约条件,如食品工业要求灭菌不应破坏或少破坏营养成分,医药工业则要求保证用药安全和有效。中药与化学药品比较又有不同,化学药品污染较少,污染源易查,成分已知且单一,易于选择适宜的灭菌技术与条件,而中药品种多,成分复杂,又因其为天然产物,污染源面广,应用灭菌技术不仅要求使其达到卫生标准,还要考虑已知成分和某些未知成分的稳定性,并结合与中医功能主治相关的药效学和毒性实验等综合评价其可行性。

(二) 灭菌技术应用于中药的筛选研究

为了使综合评价的研究工作顺利进行,尽可能选择临床疗效肯定,有相应药理实验方法,化学成分基础研究工作较好且有成熟的检测方法的中药材为主要研究对象。自七十年代中期始,各地对中药灭菌方法做了大量有意义的研究工作^[1,2],积累了相当数量的科学数据,这些方法包括物理灭菌法,如沸腾床灭菌、流通蒸汽灭菌、热压蒸汽灭菌、密闭蒸汽灭菌、和坩灭菌、微波灭菌及 γ -射线灭菌;化学灭菌:如环氧乙烷灭菌、过氧乙酸灭菌等,研究结果详见表4~6。

按灭菌前后变化小于15%者认为无显著变化分析,各种灭菌方法的比较如下:

1. 流通蒸汽灭菌,不适用于含挥发性和热敏性成分的药材,因挥发性成分被流通蒸汽加热气化而损失,影响药效。某些研究在灭菌中增加收集挥发油装置,损失略减少。此法还因灭菌时中药水分增加,药粉结块须经再干燥后粉碎而增加再污染机会,且延长生产周期,增加成本。

2. 沸腾床灭菌,与流通蒸汽灭菌情况相似。

3. 和坩灭菌,常使蜜丸颜色加深,滋润性与光泽度下降,成品硬度增加,且只适用于蜜丸。

4. 环氧乙烷灭菌,对于药材质地疏松或切片、磨粉等加大表面积的品种,使用环氧乙烷极易穿透,有些含酚基、吡啶、咪唑等功能团的成分还会发生反应,有影响药效增加毒性的可能。德国曾用环氧乙烷处理生药,1990年已停止使用。

5. 热压蒸汽灭菌、微波灭菌、 γ -射线辐照灭菌用于中药对其成分影响相对较少,且各具特点,详述于后。

表 4 各种灭菌方法

方 法	条 件	单 位
1. 蒸汽灭菌		
A. 流通蒸汽	100℃, 45min	北京同仁堂制药厂
B. 流通蒸汽	(104±3)℃, 26min	长沙中药一厂
C. 密闭蒸汽	98~106℃, 50min	河北安国药厂
D. 蒸汽加压	110℃, 30min	辽宁省药材公司
2. 和坩灭菌	100~105℃, 30min	山东烟台药厂
3. 沸腾床灭菌	120℃, 20min	中国药品生物制品检定所 上海医药工业研究院
4. ⁶⁰ Co—γ射线辐照	14.3kGy	中国药品生物制品检定所 广州医药工业研究所
5. 微波灭菌	2450兆赫, 3.37~5.05min	南京同仁堂药厂
6. 环氧乙烷灭菌	0.01~0.02%, 4~6h	中国药品生物制品检定所 北京市药品检验所 上海市药材公司

表 5 不同方法对中药材灭菌前后化学成分含量影响 (灭菌后/灭菌前×100)

品 种	检定成分	方法 1				方法 2	方法 3	方法 4	方法 5	方法 6		
		A	B	C	D					药材	饮片	粉末
麻黄	生物碱有机胺	91	84	101	110		89	104	100	97		
洋金花	莨菪碱			93			80	89				
石斛	倍半萜				97							
草乌	二倍萜		75				100		96			
槟榔	吡啶类		105	113	97	93	92				71	41
钩藤	吡啶类						70					
马钱子	吡啶类					97		102	98	98	80	70
延胡索	异喹林类	100		100			67	98				
黄柏	异喹林类	85	99		102							
贝母	甾体类						92				99	
大黄	甙、蒽醌	85		149	94		106	101		94	82	70
芦荟	蒽醌				83							
葛根	黄酮		97				14		100			
黄芩	黄酮	98	100 (抑菌)	103	102		96	95		102	102	
陈皮	黄酮	17 (挥发油)				68 (挥发油)	78		98	99		
槐花	黄酮					107	93					
白芷	香豆精	80										
杏仁	氰甙			100				102		98		
牵牛子	脂肪酸				94							
甘草	皂甙		99	99			88	92	103		93	87
牡丹皮	丹皮酚	51	70		61		24	99 (单体) 101		96		
人参	皂甙				143 (120℃)							
桔梗	皂甙	97								100		
远志	皂甙						112					
穿心莲	内酯							100 (单体) 106	99	99		
诃子	鞣质		82					95				
当归	挥发油	80										
苍术	挥发油			46								
石菖蒲	挥发油				95							
肉桂	挥发油	80		50								
薄荷	挥发油	54		50		98			82			