

总 论

中草药提取物的概念和分类

现代医学模式由生物医学模式向生物-心理-社会医学模式转变；“回归自然”、“绿色”消费成为时尚，使天然健康产品成为医疗保健的良好选择，世界各国对草药日益重视。美国《饮食补充剂健康和教育法》和《植物药新药研究指南》允许草药用于饮食补充剂、药品，2000年版《美国药典》收载了45种植物药；《欧洲药典》收载植物药约60种，《ESCOP植物治疗专集》共五卷，收载植物药50种；德国《药品法》允许应用多种植物药，并成立了草药物专家委员会（E委员会）对草药评审；《英国药典》收载植物药，由英国草药协会编著的《英国草药典》收载植物药169种；在法国临床上使用的植物药达174种；《WHO草药汇编》收载植物药40种，其中中药约25种。草药已渗透到世界各地的药品、食品、化妆品、饮食补充剂、保健用品等领域，草药产品已成为天然健康产业的重要组成部分，其生产经营趋向于专业化和集约化。草药提取物广泛应用于天然药物（Phyto-medicine）、补充和替代治疗（Alternative Medicine）、饮食补充剂（Dietary Supplement）、功能化妆品（Cosmeceuticals）等，并已从这些领域中分化出来，逐渐形成相对独立的具有自身特色的天然原料产业。

我国的中药应用方式随着社会的进步而不断地发展，最初直接服用或涂敷草药，后来发明汤剂，出现了膏丹丸散、中药饮片，进而形成了包括中药材、中药饮片和中成药的产业链；随着现代中药产业的进一步发展，中药提取物已作为一种新型的中药原料药从中药产业链中突现出来。国家计委和国家中医药局的“现代中药产业化研究”报告中指出，“现代中药是以中医药理论为基础，发挥中医药的优势和特色，利用现代科学技术生产的‘安全、高效、稳定、可控’的中药，包括中药材、中药饮片、中药提取物和中成药”，中药提取物已成为中药家族新成员，其产业化对于合理利用中药资源、提高中药产业整体技术、推进中药产业集约化具有重要的意义。

近年来，国内外草药提取物的产品数量、经营规模等均快速增长，中药提取物在现代中药产业中的重要性也日渐显现出来，如何合理利用开发天然药物资源，发挥中草药提取物在现代天然健康产业中的重要作用，加强对中草药提取物的研究是必要的。

一、中草药提取物的概念

（一）提取物

提取物（Extract）指采用适当的溶剂或方法，从某种材料中提出或加工的物质。提取的作用是多方面的，可划分为二个层次：通过提取可以减少体积或重量，改变形态，方便包装、贮存、运输、使用等，称之为“形态改变功能”，即一般功能；通过提取可以富集

目标物质（如活性成分），提高功效（如疗效或有效性），改善性能（如溶解性、生物利用度、安全性、稳定性、均一性等）等，称之为“性能改进功能”，即高级功能。这种划分有助于全面认识和理解提取物的存在和发展的意义。

（二）植物提取物和草药提取物

根据提取物原材料属性的不同，可以分为：植物提取物、动物提取物、菌类提取物、矿物提取物等。其中植物提取物（Plant Extract）以植物材料（整个植物或植物的某一部分）为原料，可用于增进健康或其他目的。

国际市场上通常所谓的草药提取物（Herbal Extract）主要指来源于药用植物或各地习用草药的提取物，以增进健康为应用目的。

由于草药资源分布的不均衡性，在供需之间往往存在较大的空间距离，这可能是草药提取物产生的初始原因，通过发挥提取的方便贮运等“一般功能”，可以较为经济地实现草药资源的重新分配，故有人把植物提取物出口看成是资源的输出。随着提取物应用范围的拓展和应用要求的提高，大量的现代新技术、新装备、新材料在这一领域得到应用，草药提取物得到了长足的发展，提取的“高级功能”逐渐显现出来，草药提取物已经成为天然健康产业链中的技术和质控的关键环节，在这个环节上，为天然健康制成品的安全、有效、稳定、可控、均一提供了保证，特别在保证产品的均一性方面具有明显的优势。如德国银杏叶制剂的生产，首先将不同来源的规范化生产的银杏叶在投料前“勾兑”，然后按程序化的生产工艺进行生产，得到标准银杏叶提取物（EGB761），再以提取物配方制成成品，使最终产品的质量基本稳定在一个水平上。草药提取物的“高级功能”是其价值所在，是其产业化发展的内在动力。

日本、新加坡、台湾于七十、八十年代开始应用中药提取物；美国《饮食补充剂健康和教育法》将草药提取物列为饮食补充剂，美国《植物药新药研究指南》允许植物药中间体（即提取物，包括单方和复方，不包括高度纯化物）作为处方药和非处方药；欧盟一些国家和地区将草药提取物作为保健食品或非处方药（个别作为处方药）的药料，以德国为例，在德国立法程序上允许植物提取物作为处方药进行登记，德国 E 委员会编写的《植物药治疗指南》提出：“治疗中所用药物是植物的提取物，既可以是植物整体的提取物，也可以是部分提取物，通常是复合的化学物质”，德国注册药品中约有 60000 种含有草药成分，大部分是草药浸剂。草药提取物已在国际上大部分国家和地区广泛应用。

（三）中药提取物和中草药提取物

中药提取物（TCM Extract）指以中药材、中药饮片为原料制得的提取物，其制造过程也不仅限于“提取”工序，往往包括了前处理、提取（包括压榨）、浓缩、分离、纯化、干燥、造粒等工序或其中部分工序。通常用于中药制剂（包括汤剂）的配方原料。

本书所研究的中草药提取物包括以我国传统中药（中药材或中药饮片，如当归）、习用草药（如缬草），以及国内外现行应用的各类药用植物（如紫锥菊、贯叶连翘）、药用菌类（如灰树花）等为原料的提取物，即包括中药提取物和草药提取物。

在我国药典及其他药品标准中虽没有“提取物”的概念或定义，但在各类药品标准中都采用了“提取物”或“流浸膏”、“清膏”、“浸膏”等术语，其中明确以“提取物”组方的中成药约有 29 种，中国药典 2000 年版有 17 种中药制剂以提取物或浸膏组方，事实上

我国大部分中成药都是以浸膏、流浸膏投料。

另一方面，我国中药生产企业达 3000 多家，几乎所有的中成药生产企业都建有自己的提取生产线，大部分生产规模较小，提取生产技术和质量控制水平不一，因此，中药提取物的专业化和集约化将具有重要的意义。国家经贸委制订的《中药行业“十五”规划》中提出“促进中药提取物产业化。鼓励中药提取物生产企业加快技术改造，提高产品质量和技术含量，实现标准化、规模化生产，提高国际竞争力。”国家药监局于 2002 年 3 月发布了《关于加强中药前处理和提取监督管理工作的通知》，允许异地建立中药前处理和提取车间，集团内部中药生产企业可共用一个前处理和提取车间，企业可以委托其他已取得药品 GMP 证书的中药企业进行中药提取加工。合理发展中药提取物，采用先进的技术促进中药提取物的产业化进程，有利于保护中药资源，提高资源综合利用水平，有利于中药可持续发展，有利于提高中药产业整体技术水平和规模化、集约化水平。

（四）标准化提取物

为保证产品的均一性，有必要从质量控制的角度提出标准化提取物（Standardized Extract）的概念，通常药用的标准化提取物由药学数据和临床功效支持，是对全过程实施标准化控制而制造出来的提取物。美国草药产品协会（AHPA）发布的《植物提取物批量制造与销售指导原则》（Guidance for Manufacture and Sale of Bulk Botanical Extracts）指出，标准化的目的是使产品具有合理的一致性，即内在成分的差异减至最小，常常通过测试标识成分（Marker Compounds）的含量来体现，但广义的标准化须对草药种植和提取物生产工艺过程实行标准化控制，而对于上市产品还须使用通用名称，具备安全说明书和被批准的测试分析方法。

标准化中药提取物（Standardized TCM Extract）的质量控制包括了中药材农业生产、提取物工业生产的过程控制和主要生产环节的物料的质量监测。实现中药提取物的质量标准化，提供了一种保证中成药质量均一性的科学方法。

（五）中药浓缩颗粒

随着中药饮片的改革，近年来出现了中药浓缩颗粒（饮片），并已开始进入医院试用。中药浓缩颗粒是用符合炮制规范的中药饮片为原料，经提取、浓缩、干燥、制粒而获得的，便于服用、保存、携带、调剂、单剂量小的产品。在应用目的、原材料和技术方法上与中药提取物有较大的差别：其应用目的是替代中药饮片用于汤剂，因此其原料必须是中药饮片，其制备方法原则上根据汤剂制备原理，以水为溶媒进行加热提取。中药浓缩颗粒是中药提取物中的一类产品，充分发挥了提取的形态改变功能，在流通、使用等方面较传统中药饮片具有无可比拟的优越性。

二、中草药提取物的类别

根据不同的目的或要求可以对中草药提取物进行多种方式的分类。例如根据用途可分为药用提取物、食用提取物、日化用提取物等；根据提取溶媒可分为水提取物、乙醇提取物、乙酸乙酯提取物等；根据溶解性能可分为水溶性提取物、脂溶性提取物等。除此之外，还有以下几种分类方式值得注意。

（一）按组方分类

根据原料配方可分为单味提取物、复方提取物，目前国际上普遍应用的是单味提取物，本书（第一卷）主要介绍近年来国际上流行的一些单味中草药提取物。由于单一植物提取物应用效果上的局限性，近两年复方（混合）提取物迅速发展，1999年美国市场销售的植物提取物产品中复方（混合）达到了39.6%；在1999年美国出版的《液体草药提取物安全有效使用指南》一书中收录了51个复方。目前国际市场需求的复方提取物较多，如补中益气方提取物等。

（二）按形态分类

提取物含水（或溶剂）量不同，其形态也不一样，据此可分为干提取物（或固体提取物）、液体提取物、软提取物（或流浸膏）等。《欧洲药典》列出了提取物（Extracts）通则，并分为液态提取物（Liquid Extracts）、软提取物（Soft Extracts）和干提取物（Dry Extracts）三类。与中国药典“流浸膏剂”和“浸膏剂”相类似，即指药材用适宜的溶剂提取，蒸去部分或全部溶剂，调整浓度至规定标准而成的制剂，流浸膏剂通常用渗漉法制备，而浸膏剂以煎煮法或渗漉法制备。中草药提取物用于汤剂时，与流浸膏剂、浸膏剂、颗粒剂无根本区别。

（三）按活性物质的纯化程度分类

根据活性物质纯化的程度可分为有效浸膏（或粗提取物）、有效部位（又可分为多糖类、黄酮类、萜醌类、挥发油类等）、有效部位群、有效成分（或单体化合物）。有效成分是具有生物活性，对疾病能产生有效作用的单体化合物，如白藜芦醇、石杉碱甲等；有效部位是某类有效成分，如大豆异黄酮、人参皂苷、茶叶儿茶素等；有效部位群是两个或两个以上有效部位的和。我国1999年发布的《新药审批办法》中，将中药材或复方中提取的有效成分列为一类新药，将中药材、天然药物中提取的有效部位、复方中提取的有效部位群列二类新药。有学者提出：根据药用目的，将中药制成特定的有效部位提取物，直接用作生产中成药的原料，有效部位提取物将是中药原料的主要类型。

（四）按质量的量化水平分类

欧洲的一些草药专家根据提取物的质量的量化水平分为：完全提取物（Full Extracts）、量化提取物（Quantified Extracts）、标准化提取物（Standardized Extracts）。并给出了下述建议性定义：量化提取物指所含特定成分（单一或复合物）不能或不独立地发挥治疗和临床作用的提取物，这些组分的含量分析偏差应不超过规定量的 $\pm 25\%$ ，量化成分的调整可通过非活性成分的适量加减或同一原药材的不同浓度的提取物来获得。标准提取物指含有能独立地发挥治疗和临床作用的特定成分（单一或复合物）的提取物，这些成分的含量分析偏差应不超过规定量的 $\pm 10\%$ ，其标准化可通过用非活性成分稀释或加入同种原材料的不同浓度的提取物来实现。同时提出纯化提取物（Purified Extracts）的概念，即特定成分的含量已通过纯化工艺得到提高的提取物，纯化提取物可包括标准纯化提取物和量化纯化提取物。欧洲产生了各种药用植物的标准化提取物如银杏叶、缬草、锯齿棕和紫锥菊提取物等，《欧洲药典》2000年增补版中收录了3种标准化提取物：芦荟、番泻叶和颠茄叶标准化提取物。

（五）按作用与功效分类

目前国际上流行的草药提取物有近100种，按其作用和功效可分为：

抗抑郁剂：贯叶连翘提取物、卡瓦胡椒提取物、缬草提取物等。

抗氧化剂：葡萄籽提取物、绿茶提取物、松树皮提取物等。

免疫调节剂：紫锥菊提取物、灰树花提取物、人参提取物、刺五加提取物、绞股蓝提取物、黄芪提取物、灵芝提取物等。

镇静剂：缬草提取物、啤酒花提取物等。

植物雌激素与妇女保健类：当归提取物、红车轴草提取物、黑升麻提取物、大豆提取物（大豆异黄酮）等。

减肥类：乌龙茶提取物、枳实提取物、麻黄提取物等。

运动营养类：蒺藜提取物、枳实提取物等。

护肝类：水飞蓟提取物、五味子提取物等。

改善心血管系统功能类：银杏叶提取物、丹参提取物、莲子心提取物、红景天提取物等。

改善记忆类：千层塔提取物、积雪草提取物等。

抗病原微生物类：大蒜提取物、白柳皮提取物、北美黄连提取物、石榴皮提取物、博落回提取物等。

男性保健类：淫羊藿提取物、锯齿棕提取物等。

功能甜味剂：甘草提取物、甜叶菊提取物等。

很显然，以草药提取物作为草药制成品的原料是专业化、集约化、产业化发展的要求；以标准化中药提取物作为中成药的“处方原料”，是使中成药质量趋于稳定均一的有效途径，是中药规范化、标准化、现代化的要求。将中药材、中药饮片、中药提取物和中成药纳入现代中药的理念充分反映了中药及天然药物的发展要求，我国的中药生产也将分化为：中药材生产、中药饮片生产、中药提取物生产和中成药生产。为对中药产品的良好的质量控制，我国已制订药品生产质量管理规范（Good Manufacture Practice, GMP）和中药材生产质量管理规范（Good Agricultural Practice, GAP）；中药提取是中药制剂中工艺技术和质量控制的关键，生产过程往往较复杂，生产周期较长，其生产方法、物料、设备、环境条件等与制剂产品有相当大的差异，其质量管理标准可以从 GMP 中分化出来，制订中药提取物生产质量管理规范（Good Extracting Practice, GEP）或指南，实际上 ICH 已于 2000 年出台了《原料药的 GMP 指南》（Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients）；中药饮片是我国传统中药的独特组成部分，制订完善的中药饮片生产质量管理规范（Good Processing Practice, GPP）或指南也是必要的。标准化中药提取物亦即实施 GAP、或 GPP、GEP 的现代中药产品。

主要参考文献

- [1] Dr. K. Helliwell. Pharmacopoeial Monographs for Plant Extracts. Pharmeuropa, 1999, 11 (4): 588
- [2] N. Brand, et al. Pharmacopoeial Monographs for Plant Extracts. Pharmeuropa, 2000, 12 (2): 265 - 269
- [3] Mark Blumenthal, et al. The Complete German Commission E Monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines. 1998: 567

中草药提取物的发展概况

中草药提取物经历了近 10 年的发展，现着重对以国际市场的目标市场的中草药提取物产业化的背景、生产经营现状、有关政策法规、技术基础、市场关系等方面作初步探讨。

一、发展背景

(一) 国际天然健康产业的发展

现代医学模式的转变使传统医学发挥着越来越大的作用；纯化合物新药开发难度大、周期长、费用高，使植物提取物和复方药物的开发成为新的选择；化学药物的毒副作用大，易产生抗药性，而中药天然药物在这方面具有无可比拟的优势；“回归自然”、“绿色”消费成为时尚，使天然植物药理所当然地成为医疗保健的良好选择。

对植物药的认可，营造了巨大的天然植物产品市场。在国际医药市场上，天然药物已占 30% 份额，市场销售额约 270 亿美元；1994、1995、1996、1997 年美国植物药年销售额分别为 50、58、65、120 亿美元，年增长在 12%~16% 之间；1994 年欧盟草药零售额为 60 亿美元，其中德国 30 亿美元，法国 16 亿美元，并以年增长 10% 的速度发展；日本汉方制剂 1993 年销售额达 2500 亿日元，年增长达 15% 以上。包括中草药提取物在内的植物提取物可以直接应用，也是植物药制剂的主要原料，同时可应用于营养补充剂、化妆品等，是天然医药保健品市场上的核心产品，具有广阔的市场空间。

(二) 中药产业的现代化发展

中药产业是我国的传统产业，也是颇具发展潜力的特色产业，我国对中药产业的现代化发展给与高度的重视。国家科技部推出中药现代化产业行动计划并于 1998 年开始实施，国家计委于 2000 年启动了现代中药产业化重大专项，并把中药标准提取物作为重点支持对象，国家经贸委鼓励包括中药标准提取物在内的创新中药的发展，大大地推动了中药产业的现代化发展，为中草药提取物的发展提供了空前的发展机遇。

提取物是国际天然医药保健品市场上的一种新的产品形态，是现代植物药先进技术的载体，该类产品在符合 GAP、GMP 要求下进行生产，同时采用先进的工艺技术和质量检测技术，如大孔吸附树脂分离技术在国内提取物生产企业中得到普及，而中成药生产中应用甚少，HPLC, HPTLC, GC, GC-MS, HPLC-MS 等分析仪器和技术在中草药提取物中得到应用，在国际草药产品中，草药标准提取物在技术水平和价值地位仅次于天然药物（见图 2-1）。中草药提取物体现了中药产业的技术进步，体现了中药现代化的发展要求。

中药是我国目前出口中最具优势的产业，近几年来，中药的进出口之比的显性优势比较明显并相对稳定，加入 WTO 使中药国际化和现代化发展更为迫切，在中药出口产品中，中药提取物在技术、市场许可等方面具有明显优势。中草药提取物是对中药材的深度加工，具有开发投入较少、技术含量高、产品附加值大、国际市场广泛等优势 and 特点，是目前中药进入国际市场的一种理想方式，中草药提取物经数年的发展，已具备一定的产业规

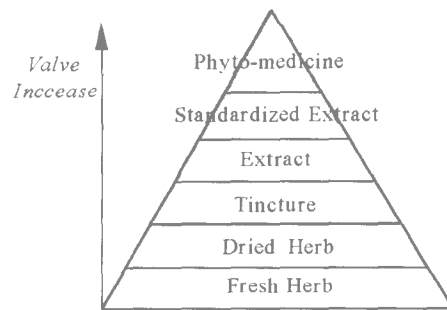


图 2-1 草药产品金字塔

模，出口比例已超过中成药，并呈现上升趋势。

二、生产经营现状

目前我国中草药提取物产业已形成一定的规模，专业生产企业有 200 家以上，不少中成药、精细化工等生产企业也生产提取物，经营企业有 200~300 家，经营规模普遍较小，最大不超过千万美元。

中草药提取物产品种数量在 80 种以上，1999 年全国出口量为 9937 吨。

据不完全统计，中草药提取物的年出口额近亿美元（表 2-1），在中药出口商品中的构成比呈现明显上升，1998 年、1999 年中成药的出口额构成比分别为 16.3% 和 15.4%，均低于中草药提取物的构成比。中草药提取物出口至美国、亚洲和欧盟等国家和地区（表 2-2），以美国、日本为主，而应用草药较多的德国则出口较少，其主要原因是德国对产品质量控制严格，技术要求较高，为我国中草药提取物出口留下一块依托技术进步来开发的空间。

提取物研制、生产、流通等各个环节，从宏观到微观尚缺乏必要的管理规范，产品品种多，规格杂，生产企业多而小，经营渠道杂，经营秩序混乱，产品质量良莠不齐，损害中药出口产品的形象，致使中草药提取物平均出口价格大幅下降，1999 年中草药提取物平均出口价格较上年度降了 27.2%，美国一直排行在前十位的三个产品：银杏叶提取物、贯叶连翘提取物和 KAVA 提取物，其中银杏提取物的原料主产国是我国，由于各地一哄而上，能生产出银杏酸指标合格产品的工厂很少，三年时间其价格跌了十倍，而意大利 Indiana 的银杏叶提取物却仍然保持 400 美元/KG 的价位。恶性降价造成了企业效益下降和资源的严重浪费，中草药提取物需要产业化的调控和规范。

表 2-1 中草药提取物出口额及构成比

年度	1996 年	1997 年	1998 年	1999 年
出口额 (万美元)	6 667	9 137	11 592	10 400
构成比 (%)	9.7	13.8	22.4	20.2

表 2-2 中草药提取物出口国分布比例 (%)

国别	1996 年	1997 年	1998 年
美国	40.6	37.7	48.4
亚洲	38.7	36.9	40.0
日本	23.7	23.7	23.8
韩国	5.2		4.6
新加坡	0.9	0.8	1.8
欧洲	18.0	22.2	4.2
意大利	13.0	2.3	1.9
西班牙	2.2	2.9	
德国	1.9	1.7	
法国	0.9	6.2	2.3
英国		9.1	

三、产业政策概况

国家科技部、外经贸部、财政部、税务总局和海关总署以国科发计字 [1999] 565 号文联合发布《中国高新技术产品出口目录》，将 400 多味“药用植物提取物颗粒”以 05116310 号列入目录中，同时把银杏叶提取物、紫杉醇、鬼臼毒素、三尖杉酯碱、麻黄提取物、香豆素类、高三尖杉酯碱、芦丁、茶黄色素、红曲红色素等提取物类产品列入目录中，充分体现了中草药提取物的技术含量高和市场影响大等特性。

国家计委正启动的“现代中药产业化”重大专项，重点支持具有自主知识产权、治病确切、质量标准完善、安全稳定、服用方便、生产条件符合 GMP 要求、单品种市场潜力大、具有竞争力的中药标准提取物的产业化，鼓励开发源于中药的以国际市场为目标市场的提取物商品，以带动解决生产技术与装备水平、质量控制能力的提高，引导这一新兴产业快速健康发展。

国家计委、国家经贸委颁布的《当前国家重点鼓励的产业、产品和技术目录（2000 年修订）》，列入了“中药有效成分的提炼、纯化和分析技术开发”、“高附加值出口优势产品生产”等项目，并将“中药提取物的产生化”纳入了《中药行业十五规划》。中药提取物的生产目前纳入了《外商投资产业指导目录》中鼓励外商投资的产业范畴。

四、国际市场需求

（一）美国市场

北美植物有 2 万种，美国早期药典有 200 多种草药，1930 年至 1980 年草药的应用一直处于低潮。80 年代始，美国的草药进入复兴时代，1994 年，一些生产草药的小企业和华人团体积极努力，成功地说服了美国国会放松了对植物药的严格控制，使国会通过了《食品补充剂健康和教育法案》(DSHEA)，从此美国食品补充剂呈爆炸性增长。截止 1999 年美国的食品补充剂已发展成为一个年销售额达 150 亿美元的新兴行业。美国生产销售植物提取物及其制品的企业约 1100 家，其中年销售额超过 1 亿美元的企业有 18 家，其销售

额占总行业的 63%，年销售额 2 千万美元至 1 亿美元的企业有 48 家占总销售额的 24%，销售额低于 2000 万美元以下的企业 994 家，占总销售额的 13%。虽然目前美国市场上销售的植物提取物及其制品有数百种，但真正被消费者广泛接受和占市场主流的产品只有十几种。

美国植物药原料有 75% 依赖于从国外进口，产品为原药材或提取物，提取物以单味药为主，例如由银杏、贯叶连翘、刺五加、当归、人参等草药制成的提取物。美国《食品大全》对 2000 家健康食品店进行调查，结果表明以提取物作为使用类型占 7.4%，1998 年美国天然草药补品的销售额达 39 亿美元，据此估算美国零售环节销售提取物 2.8 亿美元；1998 年美国植物提取物的全部销售为 6.7 亿美元。美国植物提取物的销售额每年上升幅度为 20%，但在全美医药保健品市场的份额仍不足 5%，市场前景非常广阔。我国 1998 年出口美国的提取物 0.56 亿美元，占其市场份额 8.4%。

表 2-3 2000 年美国畅销草药销售额及市场份额变化

序号	名称	销售额 (百万美元)	增幅 (%)	序号	名称	销售额 (百万美元)	增幅 (%)
1	银杏	99.08	-32.1	12	葡萄籽	7.87	-5.7
2	人参	62.51	-2.1	13	欧洲越桔	6.22	-3.7
3	大蒜	61.21	-20.0	14	黑升麻	6.15	+2.0
4	紫锥菊	58.42	-20.4	15	Pycnogenol	3.1	-34.3
5	贯叶连翘	55.99	-45.4	16	绿茶	3.16	+39.4
6	锯齿棕	43.85	-2.5	17	生姜	2.23	-8.7
7	大豆	41.04	+115.6	18	育亨宾树	2.14	+12.5
8	缬草	16.82	+70.5	19	菊蒿	1.56	-23.6
9	卡瓦胡椒	14.68	-16.2	20	山楂	1.49	-6.8
10	月见草	8.89	-1.0	21	复方草药	2.64	-28.5
11	水飞蓟	8.91	+14.6	22	未列表草药	60.07	+42.8

(二) 欧洲市场

德国市场草药和植物药销售额为 35 亿马克，植物药销售额约占整个非处方药销售额的 30%，其中可由医疗保险公司报销的处方植物药为 19 亿马克，非处方植物药 16 亿马克。德国草药和植物药的销售额为欧洲联盟总销售额的 45%，法国年销售额约为 16 亿美元，占欧盟总销售额的 39%；接下来为意大利、英国、西班牙、荷兰和比利时。

在欧洲应用较多有较大销售额的植物药有：大蒜、欧薄荷、缬草、人参、欧鼠尾草、香蜂花、粉色西番莲、穗花牡荆等。1998 年欧洲市场最畅销的几种天然药用植物有：薄荷、小白菊（又名雏菊）、山楂、欧洲七叶树（马栗子）、生姜、芦荟、洋蓟、银杏、贯叶连翘、人参（皂苷）、大蒜（精油）、松果菊、白毛茛和葡萄籽提取物等。

德国生产植物药的药厂 Schwabe、Madaus、Bionorica、BASF/Knoll、Boehringer Ingelheim、Pfizer/Johnson SL Johnson/Merck，化学药巨人 Novartis 和 Bayer 也通过合资企业的形式推出其植物药。欧洲经营草药的公司约有 2000 家，如美德合资公司 Madaus Mardock Schwabe 公司、英国的 Potters 公司、法国的 Arkopharma 公司、意大利的 Aboca 公司、丹麦的 Natur

Drogeriet 公司。

欧盟以植物提取物作为草药产品的原料更为普遍，1998 年草药产品销售约 88 亿美元，参照美国市场比例估算，1998 年提取物销售额约为 15.1 亿美元，该年度我国出口欧洲提取物为 487 万美元，仅占其市场份额的 0.3%。

(三) 亚洲市场

亚洲草药提取物市场估计为 7~8 亿美元，我国出口提取物为 0.46 亿美元，约占其市场份额的 6.1%。

综上所述，1998 年以美国、欧洲和亚洲为主的国际植物提取物市场约 30 亿美元，按年增长 15% 计，2005 年国际植物提取物市场约 60 亿美元。我国 1998 年出口中草药提取物近 1.2 亿美元，市场占有率约为 4%，市场开发的潜力很大。

五、技术概况

(一) 工艺技术和装备

中草药提取物对生产条件、生产技术要求较高，很多先进的提取、分离、纯化和干燥设备和技术应用于中草药提取物的生产（表 2-4），这些技术和装备的应用大大地提高了中药制药工程技术和装备水平。但这些技术并非普及至每个提取物生产企业，更多的小企业由于资金、人才、信息的缺乏，技术和装备较为落后。

表 2-4 先进技术在中草药提取物生产中的应用举例

工艺技术	应用举例
大孔吸附树脂分离技术	银杏叶提取物、大豆异黄酮
离子交换树脂分离技术	辛弗林、石杉碱甲
吸附色谱技术	紫杉醇、白果内酯
高速逆流分配色谱技术	茶叶儿茶素
膜分离、膜浓缩技术	绿茶提取物
连续逆流提取技术	红车轴草提取物
超临界萃取技术	芳香油类、天然维生素 E
冷冻干燥技术	大蒜提取物
微囊化包合技术	当归提取物（包和挥发油）
酶解技术	白藜芦醇

(二) 分析检测技术

中草药提取物要求对效标成分和有害物质进行定量分析、或与标准品进行对照、或采用指纹图谱进行鉴定，对原料、生产过程和成品均需进行严格检测，以美国天然阳光公司为例，从原料开始至成品出厂，共进行 150 项检测。因此，在中草药提取物的质量控制中，现代的分析仪器是必不可少的，以 HPLC 应用最为广泛，同时 GC，HPCE，GC-MS，HPLC-MS，UV 和原子分光等方法 and 仪器也常常用到。经统计，约有 75% 以上的中草药提取物检测采用了 HPLC，而中国药典收载的中成药只有 10.9% 产品采用。但业内技术水平较低的企业往往不具备仪器分析能力，商业企业很少具备这些条件。

(三) 技术标准

目前, 绝大多数的植物提取物没有国家标准或行业标准, 企业多以合同中的质量条款作为产品交付的依据, 产品质量的检测方法较为混乱, 给生产经营带来了障碍, 同时给产业的发展提出了挑战。业内少数企业已初步建立企业技术标准体系, 如某公司的“二个标准三个规程”: 药材质量标准和提取物质量标准、药材种植规程、提取物生产工艺规程和检验操作规程。外经贸部已于本年度批准“单味植物提取物进出口质量标准”课题研究, 有望为行业提出一套标准。

中草药提取物的产业化是要求在符合 GAP、GMP、GSP 条件下进行 (在开发环节涉及 GLP、GCP), 在生产经营全过程须建立和执行一系列技术标准和规范, 以保证和提高产品质量, 规范行业经营管理秩序, 对于进一步扩大出口, 保证行业的健康发展有重要意义。中药制剂也一度未能进入西方发达国家医药市场, 提取物是草药应用的重要环节和方式, 有较好的应用基础和广泛的市场, 生产中草药提取物是提高中药材及饮片附加值的一条高效途径, 其出口市场是一个迅速增长的市场。中草药提取物进入国际市场除经济效益之外, 更为重要的是可以诱导民众认识和接受中药, 扩大和加深中药在国际上的影响, 培育中药产品的消费市场, 培养中药的国际意识, 为中药的国际化奠定了基础。中草药提取物以欧美等西方发达国家和地区为目标市场, 技术要求高, 大量采用现代制药业及相关行业的新技术、新材 (辅) 料, 其产业化所带来的技术现代化、工艺工程化、质量标准化, 以及经营过程中借鉴国外天然药物发展模式、方法, 可强化中药产业的持续创新能力, 为中药产业实现跨越式发展提供技术保障。

主要参考文献

- [1] 侯团章, 等. 中草药, 2001, 32 (6): 481
- [2] 陈建存. 中国中医药信息杂志, 2000, 7 (4): 90
- [3] 杨金延, 等. 加入 WTO 与 21 世纪中医药发展研讨会论文集, 2000: 11
- [4] Dr. K. Helliwell. Pharmeuropa, 1999, 11 (4): 588
- [5] N. Brand, et al. Pharmeuropa, 2000, 12 (2): 265
- [6] 霍海如, 等. 中国中医药信息杂志, 1997, 4 (10): 39
- [7] 陈建存, 等. 中国中医药信息杂志, 2000, 7 (5): 85
- [8] 强玉才. 中国中医药报, 2000, 3 (1)
- [9] Whole Food Magazine, 2000, (3) : 66

中草药提取物的标准化质量控制

中草药提取物的质量受原材料、生产工艺、包装贮运等诸多因素的影响，其质量均一性难以得到保证，因此，对提取物生产的全过程进行标准化的质量控制是必要的。

一、影响中草药提取物质量的因素

(一) 原材料

药材的质量状况非常复杂，与植物基原、产地、生长时间、部位、采收方法、贮存方法和时间等因素密切相关。例如，贯叶连翘中金丝桃素以花中含量最高，叶其次，果实含量低，而茎的含量甚微，根部不含金丝桃素，故以用花尖部分为宜；指纹图谱研究表明，不同产地的贯叶连翘或药材的不同部位中，有机酸类、黄酮类、金丝桃素类和贯叶金丝桃素类的含量比例不同。博落回果实中血根碱与白菜屈红碱的含量以八月份最高。对不同原植物基原、产地、采收时间、贮存条件和时间的枳实进行系统的研究，发现其辛弗林、N-甲基酪胺、大麦芽碱、酪胺等数种生物碱的含量和组分有明显的差异，总生物碱含量最大差距达 20 倍之多。由此可见，提取物质量的控制必须加强原药材的质量研究，规范药材的质量是保证提取物质量的前提。欧洲的标准化提取物管理要求把原材料纳入“第一车间”进行生产和管理，对种植地域、种籽选择、种植方法、采收时间和方法、仓贮条件及其管理等均建立规范化的程序，对原药材建立了与提取物相应的质量标准。这与中药标准化提取物的生产要求一致，也完全体现了药物制剂的质量控制要求。

(二) 生产工艺

通常说“质量是生产出来的，而不是检验出来的”，这体现了生产过程特别是生产工艺对产品质量的重要性。中草药提取物的生产工艺研究除了确定合理的工艺流程和参数等技术指标外，同时是规范产品质量的重要环节。一种规格的产品只能有一种生产工艺，不同质量的原材料采用不同的生产工艺，以得到符合质量指标的产品，这是不可取的；不能保证产品质量的工艺改革，其技术水平再高也是不可取的。例如，贯叶连翘提取物的生产工艺有乙醇提取法、甲醇提取法、碱性甲醇提取法等，三种工艺所得产品都能符合某些质量指标要求，但其内在质量是不同的。研究表明：提取率最高的碱性甲醇提取物中金丝桃素含量较高，但其他的金丝桃素衍生物含量较低，指纹图谱中黄酮类化合物和有机酸类色谱峰几乎消失。该提取物虽然符合某些质量指标的要求，但根本上不是药理和临床意义的贯叶连翘提取物。

(三) 包装贮存条件

很多天然活性成分是不稳定的，如茶叶提取物中的儿茶素类衍生物、贯叶连翘提取物中的贯叶金丝桃素、葡萄籽提取物中的原花色素类等，提取物的质量随光照、环境温度、湿度、酸碱度和时间等因素而变化。质量稳定性研究是决定产品（包括药材）包装方法和包装材料、确定贮藏方法和时间的依据，是保证产品质量不可缺少的一个方面。

二、中草药提取物标准化的必要性

大多数中草药提取物是组份复杂的产品，其药理作用和临床疗效一般认为是多种成分作用的结果；原材料和生产工艺的差异，带来产品组份的不同，往往造成产品质量和疗效的不恒定。由于中草药及其提取物的主要有效成分大部分不清楚或者不完全清楚，单纯依靠按质量标准检验产品来监控产品质量，并不能有效保证产品质量的均一性。因此，有必要从质量控制的角度提出标准化提取物的概念。

中草药标准化提取物是指从原材料生产开始，对全过程实施标准化控制而生产出来的中草药提取物。标准化提取物由药学数据和临床功效支持，要控制药材农业生产和提取物工业生产的每一个环节，只有在原料被证明和鉴定、规范化生产程序之后所得的提取物才能称为标准化提取物。

中药材规范化种植有利于中药材质量趋向均一，但是能达到的均匀程度非常有限。因为影响中药材质量的因素是多方面的，有的因素可以通过人为控制，如施肥、使用农药、采收时间、加工方法等，有的因素可控性差或不可控制，如日照、温湿度、土壤等，而这些因素对药材质量的影响相当大，实施 GAP 并不能完全解决中药材质量均一性。如果在实施 GAP 的基础上，对影响药材质量的主要不可控因素进行分析和归类，然后对不同类的药材进行配比投料，按标准化的生产工艺制成提取物，则可能得到质量较为均一的原料药，即实现相对不均一的药材制得相对均一的产品。采用这种方法，同时可使质量相对较差的药材得到利用，保证最大限度地利用资源。事实上，标准化提取物在国外植物药生产中早已得到应用，如德国施瓦博公司的银杏叶标准提取物 EGB761，系采用三个生产基地即中国邳州、荷兰及德国本土所产的银杏叶配制而成，从银杏叶的生产、提取物的生产全过程均执行标准化的操作程序，以 EGB761 为原料的银杏叶制剂质量批间差异很小。

三、中草药提取物标准化模式

（一）药材生产的标准化

制订和执行药材生产过程的标准操作规程和药材质量标准、相关辅助标准。

1. 标准操作规程

（1）生产场地：规定产地，明确其自然条件如大气、水质、土壤等的特点和保证生长条件的措施。

（2）植物基原：规定植物基原（科、属和种等），明确其植物学特征和保证种质基原准确和稳定的措施。

（3）种植：规定药材种植过程中各阶段（包括合理施肥、病虫害防治在内）的时间、条件、方法和设施设备。

（4）采收：规定采收的时间、部位、方法和设施设备。

（5）干燥加工：规定干燥及其他加工（如去皮等）的方法、设备、干燥的温度和时间等条件。

（6）包装：规定包装材料、包装规格、采用的方法、设备或用具。

（7）贮藏：规定仓储设施及条件、贮存方法（强调不同质量的药材分开存放）和贮存

期限。

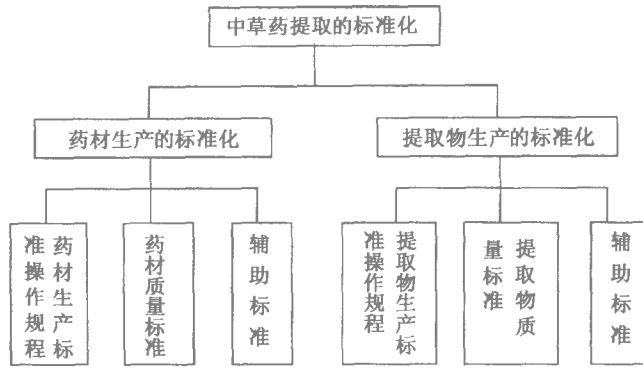


图 3-1 中草藥提取物標準化的模式框圖

2. 藥材質量標準

- (1) 性狀：宏觀描述，包括藥材各部位的形、色、氣、味等特徵。
- (2) 定性指標：微觀描述包括主要顯微結構的特徵，有效成分或標識成分的理化反應、色譜光譜特徵（強調指紋圖譜特徵）。
- (3) 定量指標：有效成分或標識成分的定量分析方法和限度。
- (4) 外來物質及其他：非藥用部位、水分、灰分、重金屬、農藥殘留量、微生物等的分析方法和限度。
- (5) 質量等級：規定藥材質量等級及相應的指標水平。

3. 輔助標準

(1) 對藥材生產、採收、乾燥加工和貯藏過程中所使用的可能對藥材質量產生影響的物質如化肥、生長劑、殺蟲劑等，建立質量標準，並明確生產商和用量等。

(2) 建立藥材檢驗標準操作規程。

對於野生藥材，除對“種植”項內容不作規定外，其他各項均應作相應規定。

(二) 提取物生產的標準化

制訂和執行提取物生產過程的標準操作規程和提取物質量標準、相關輔助標準。

1. 標準操作規程

(1) 前處理：規定處理方法、設備和設施、操作過程及條件、藥材等物料的组合（即配料）要求和數量。

(2) 提取：規定提取方法、操作過程、提取的溫度、壓力、時間等工藝條件、原料和溶媒等物料的数量及其變化、使用的設備等。

(3) 固液分離：規定分離方法及設備、操作過程、料液的濃度和分離溫度、設備轉速等工藝條件。

(4) 濃縮：規定濃縮方法及設備、操作過程、濃縮溫度、真空度和時間等工藝條件、物料的数量及其變化。

(5) 分離：規定分離的方法和設備設施、操作過程、酸鹼度、濃度、溫度等工藝條件、物料的数量及其變化。

(6) 干燥或造粒：规定干燥或造粒的方法和设备设施、操作过程、干燥的温度等工艺条件、物料的数量及其变化、操作的环境条件。

(7) 粉碎和筛析：规定粉碎和筛析方法、设备、操作过程、工艺条件、物料的数量及其变化、操作的环境条件。

(8) 包装：规定包装方法和设备、操作过程、包装规格、工艺条件、物料的数量及其变化、操作的环境条件。

(9) 贮藏：规定仓储设施及条件、贮存方法和贮存期限。

2. 提取物质量标准

(1) 性状：宏观描述包括形、色、气、味等；粒度、密度、溶解性等物理特征。

(2) 定性指标：有效成分或标识成分的特征反应、色谱光谱特征（强调指纹图谱特征）。

(3) 定量指标：主要有效成分或二种以上标识成分的定量分析方法（强调采用色谱、光谱方法）和限度。

(4) 外来物质及其他：水分、灰分、重金属、砷、农药或溶媒留残量、微生物等的分析方法和限度、可能的掺假物的鉴别等。

3. 辅助标准

(1) 辅料、溶媒和包装材料的质量标准。

(2) 关键工序所得的半成品质量标准。

(3) 建立相应的检验标准操作规程。

以上模式的重要特征在于把生产过程的控制纳入产品标准化的范畴，使生产工艺成为产品质量的重要组成部分，另一方面，把原药材的农业生产统一到提取物的整体生产过程之中，通过生产全过程的标准化控制来实现产品的标准化，有效地保证产品的质量。

主要参考文献

- [1] P.Maisenbacher, et al. *Planta Medical*, 1992, 58: 353
- [2] 侯团章, 等. 中国中医药科技, 1999, 6(增刊): 74
- [3] 霍海如, 等. 中国中医药信息杂志, 1997, 4(10): 41
- [4] 胡世林. 中国中医药信息杂志, 1996, 3(8): 38
- [5] 周志宽. 中国中医药信息杂志, 1995, 3(12): 41
- [7] 李力. 中国中医药信息杂志, 1995, 2(4): 29
- [8] 李连达, 等. 中国中医药信息杂志, 1997, 4(11): 3
- [9] 侯团章, 等. 中药现代化, 2000, 2(1): 32

中草药提取物的安全性质量控制

随着植物药产品的推广应用，国际上对该类产品的毒副作用的报导也屡见不鲜。英国《Lancet》与《British Journal of Medicine》先后报导了服用中草药（怀疑为白藓皮）致肝功能异常，厚朴致泛肾间质纤维化，甘草致中毒性心脏病，马兜铃酸（Aristolochia）造成急性肾衰竭等，茶树油、苔藓酸、蒲公英、小白菊等提取物在用于化妆品时导致过敏反应等。为了草药产品应用的安全，在一九九九年美国出版的《液体草药提取物安全有效使用指南》，美国草药协会（AHPA）为了加强对草药产品安全性管理，出版了《草药安全性手册》（Botanical Safety Handbook，由 HerbalGram 杂志编辑），将草药按安全性分为 4 类，提供了 540 种草药的安全性数据；欧洲建立草药安全数据库（Material Safety Data Sheet）。

国际上中草药产品的安全性问题主要是由于使用不当造成的，另一方面，产品的质量控制水平与安全性也密切相关。根据质量控制的目的和对象，可将中草药产品的质量控制分为特征性质量控制、有效性质量控制和安全性质量控制，前者主要针对特征成分或标识成分（也可以是有效成分），着重解决产品真实性问题，有效性质量控制主要针对有效成分或有效物质，是产品有效性保证，安全性质量控制主要针对有害物质，包括原植物自身的代谢产物（内源性毒性物质）和外来污染物（外源性毒性物质），如有害重金属、砷、农药残留、微生物、毒素、放射物、溶剂残留等。目前对前二部分质量控制的研究和应用日趋成熟，产品安全性质量控制近年来引起人们的重视，国际上对安全性质量指标提出较高的要求，但质控的能力和水平有待进一步提高。

一、毒性代谢产物

毒性代谢产物是指植物体自身新陈代谢过程中所产生的毒性成分，这些成分可能是有效成分，也可能与有效活性无关。中国药典分别对附子中的乌头碱、大黄中土大黄苷、桑寄生中的强心苷、雄黄中的砷、马钱子中的土的宁规定了限量检测。在国际市场上，植物药所含有毒成分中最有影响和代表性的是银杏酚酸和马兜铃酸。

（一）银杏酚酸

银杏酚酸是存在于银杏叶提取物中的烷基酚类物质，包括白果酸（Ginkgolic acid）、氢化白果酸（Hydroginkgolic acid）、氢化白果亚酸（Ginkgolonic acid）、白果酚（Ginkgol）、银杏酚（Bilobal），该类化合物为漆树酸酚类物质，对皮肤有强烈的过敏作用，因此，银杏酚酸成为限制性成分。目前国际上公认的银杏叶提取物（GBE）质量标准为德国 Schwabe 公司于 1991 年专利所提出的，其中要求银杏酚酸类物质含量低于 10ppm。1997 年德国卫生部进一步要求制剂中银杏酚酸的含量小于 5ppm，目前有的企业要求在 1ppm 以下。由于我国目前银杏叶提取物生产工艺都采用大孔树脂吸附分离法，银杏酚酸类与银杏黄酮有类似的吸附性，故产品中银杏酚酸的含量较高，有的高达 1000mg/kg，远远超过国际标准。

（二）马兜铃酸

马兜铃酸（Aristolochia）存在于来自马兜铃科植物的药材广防己、关木通、青木香、

天仙藤等，马兜铃酸类有马兜铃酸 A、B、C (Aristolochia acid A、B、C)、7-羟基马兜铃酸 A (7-Hydroxyaristolochia acid A) 等多种衍生物。1998 年英国药物安全委员会 (CSM) 鉴于含马兜铃酸的植物药先后在比利时和英国引起急性肾衰竭，通令禁用、进口和销售马兜铃，英国药品控制署 (MCA) 随即列出禁止进口的中草药名单，天仙藤、千金藤、厚朴、木通都在其中，美国 FDA 于 2000 年命令停止进口、制造和销售含有和“怀疑含有马兜铃酸的原料和成品”，涉及马兜铃属的所有种及多种与马兜铃酸不相关的植物，随后 10 多个国家纷纷发出禁令，今年马来西亚卫生部宣布禁止销售 17 种含马兜铃酸的中成药，对中药产品的出口造成了不良影响。

(三) 其他毒性成分

类似于银杏酚酸、马兜铃酸具有毒副作用的成分和毒性中药广泛存在于中草药中，下面列出了一些毒性较强的成分和中药，在产品的安全性质量控制中，是必不可少的控制指标：乌头碱中毒量为 1~2mg，致死量为 2~4mg，含有乌头碱类的中药有川乌、草乌、附子、天雄、毛茛、雪上一枝蒿等。莨菪碱类包括莨菪碱、东莨菪碱和阿托品等，最小致死量以阿托品计为 2~10mg，含莨菪碱类的中药有洋金花、天仙子、闹羊花、颠茄、虎茄、山莨菪、华山参等。秋水仙碱为剧毒成分，最小致死量为 6mg，含秋水仙碱的中药有山慈菇、光慈菇、金针菇、苕花 (黄花菜)、野百合等。马钱子所含的土的宁最小致死量为 3~10mg。氢氰酸致死量为 50mg，氰苷可水解产生氢氰酸，含有氰苷类的中药有苦杏仁、桃仁、白果、郁李仁、亚麻仁、大枫子等。另外还有含毒性球蛋白的巴豆、白扁豆、苍耳子、火麻仁、含生物碱类毒性成分的藜芦、雷公藤、博落回、含树脂类毒性成分的甘遂、大戟、芫花、商陆、牵牛子、含苷类毒性成分的杠柳、夹竹桃、八角枫、万年青、黄独、以及毒性成分不清楚的罗布麻、福寿草、半夏、天南星、白附子等。上述类似的毒性成分和毒性中草药还有很多，除此之外，尚有大量毒性成分不清楚、毒性作用不明显、蓄积毒性的中草药，在安全性质量控制上要特别引起重视。

目前市场上畅销的中草药提取物中，也有一些具有毒副作用，如贯叶连翘提取物中双蒽酮类的光敏毒性、番泻叶提取物中番泻叶苷的泻下毒性、卡瓦胡椒提取物中卡瓦内酯的皮肤过敏作用、姜提取物中姜酚的刺激性作用、颠茄提取物中莨菪碱等。

“马兜铃酸事件”和“银杏酚酸”指标虽然带有商业动机，但提示我们，对于含有毒性成分的中草药产品的安全性质量控制确实要进一步加强研究，对于非有效成分的毒性成分，要通过一定的工艺方法降低毒性成分的含量，使达到安全性要求，另一方面，要通过安全性研究，建立明确的科学的安全性质量控制指标，以保证安全合理使用。

二、农药残留

农药残留指残存在环境和生物体内的微量农药 (杀虫剂、杀菌剂、除草剂、杀鼠剂、杀线虫剂、杀螨剂、拒避剂、增效剂等)，包括农药原体及其有毒代谢物和杂质。

(一) 有关国际标准

《中华人民共和国药典》(2000 年版) (以下简称《中国药典》) 只对甘草、黄芪作出农药残留规定，即六六六 (总 BHC)、总 DDT、五氯硝基苯 (PCNB) 分别不得过 0.2ppm、0.2ppm、0.1ppm。