

中药配方颗粒的安全性研究

周 嘉 琳

(江阴天江药业有限公司, 214434)

关键词 中药配方颗粒; 安全性研究

中药配方颗粒是中药汤剂剂型改进的重要成果。它是中医药理论为指导,以中药饮片为原料,经提取、浓缩、干燥、制粒而成的新一代汤剂处方药。将传统汤剂煎煮中的先煎、后下、包煎、久煎等一系列易影响药效的因素,统一规范到标准化的工业化生产中,从而使中药汤剂的应用走上规范化、标准化之路。中药配方颗粒诞生以来,因其标准性、规范性、便捷性、灵活性而受到越来越多中医药学者与患者的青睐。近来,其质量标准已由世界中医药学会联合会发布,这对于中药配方颗粒质量的稳定起到重要的保障,对其在中医临床的应用也起到很好的指导作用。

天江药业作为制定中药配方颗粒质量标准的主要创导者之一,在研制标准、提高产品质量的同时,对中药配方颗粒在安全性方面的研究也十分重视。针对影响中药安全性的内源性因素,公司加强了基源、炮制及生产工艺等方面研究,保证其安全、有效。2000年以来,还对影响中药安全性的重金属、农药残留、黄曲霉毒素及二氧化硫等外源性有害物质的存在状况开展了普查,通过对600多个品种6000多批次样本的普查,排查出有害物质易超标的品种约80多个。我们将其列为重点研究监控品种,根据有害物质类别进行分类,开展针对性的研究调查,研究其发生的原因,探索有效防控的方法与措施,并据此建立了重点品种从原料到成品安全性内控标准。

1 内源性安全控制

中药具有两面性:一方面它具有较强的治疗作用和独特的临床疗效;另一方面临床又很难驾驭,稍不小心就会产生不良反应。误服伪品、炮制不当、使用剂量过大及部分品种本身毒性是导致中药不良反应的多方面原因^[1]。

为打造安全、有效、稳定、均一的中药配方颗粒,江阴天江药业有限公司已研制了600多个品种的质量标准、400多个品种的薄层色谱鉴别方法、100多个品种的专属性鉴别方法和100多个品种的含量测定方法,并出版了中药配方颗粒专业工具书—《中药配方颗粒薄层色谱彩色图集》专著2册。对于含毒性品种,针

对其基源、产地、炮制及毒性成分的限量标准等开展研究,制定了严格的内控标准。10多年来建设了药材基地24个,对120个多基源品种和80个多产地品种研究确定了基源和产地,对100多个活性成分易衰减、不易保存及黄曲霉素易超标品种实行了产新投料,经过10多亿人次的使用验证,出版了中药配方颗粒临床应用与研究专著2部。

2 重金属及有害元素的控制

重金属及有害元素主要包括铅(Pb)、镉(Cd)、汞(Hg)、铜(Cu)、砷(As)等。除少数如朱砂、雄黄等作为治疗性用途外,重金属是影响中药安全性的重要因素。调查发现,中药中的重金属主要来源于其生长的土壤(植物药),或其食物(动物药),或其形成时的物质(矿物药),其次是工业“三废”排放到土壤、空气中,药材被动吸收,以及施肥与病虫害防治过程中化肥、化学农药中的重金属被药材吸收^[2]。在公司的普查中发现有近60个品种的不同批次有重金属超标情况。根据不同产地采集样本的分析研究,不同区域的药材之间重金属的含量差异明显。公司根据研究结果,在重金属限量控制方面采取了针对性措施。

2.1 优选原料药材产地 通过对产地土壤、水质、空气环境的考察和采集样本的检测比较,确定安全的原料药材产地。如白花蛇舌草在普查中市售药材数次检出镉超标。经过调查,白花蛇舌草主要分布于安徽、江西、江苏、河南、浙江等省份。我们分别从这5个省份的22个主产区采集样本进行检测,结果发现江苏产白花蛇舌草中镉的含量明显少于安徽、江西与河南样本,最高和最低之间差距竟达80多倍。而采自江苏3个产区样本中,又以江苏昆山的样本含量最低,仅有0.07mg/Kg,完全符合安全标准。其后对江苏昆山产地环境的考察中,测出土壤中镉总量为0.15mg/Kg,符合预期安全要求。根据研究结果,公司将白花蛇舌草的原料产地规定为江苏昆山。

2.2 研究不同药材对重金属的富集特征和植物(动物)不同部位对重金属富集特性 指导基地种植品种选择及对人药部位的评价 大量研究表明:不同的动植物对环境中的重金属元素有一定的选择性富集特性。如研究发现,在杜仲植株中,As、Pb元素主要富集

于叶和根, Hg、Cd 元素主要富集于叶和皮, Al 元素主要富集于根和干^[3]。因此, 作为皮部入药品种, 土壤、水源等环境中汞和镉的含量是重要的监控指标。再如: 川芎根茎对土壤中重金属元素的富集能力差异呈现出 Cd > Hg > Pb > As > Cr 的变化趋势^[4]。因此, 川芎的种植地应严格控制土壤重金属 Cd、Hg、Pb 元素的污染。

2.3 开展适宜生产条件下的重金属净化技术研究 如研究超临界二氧化碳(CO₂)络合技术^[5]、大孔螯合树脂法^[6]、絮凝法^[7]等净化技术在中药配方颗粒生产中的应用。此类技术研究目前处于起步阶段, 在重金属的清除效率、对中药疗效的影响及其应用于大生产的可操作性方面还需要大量的研究数据来论证, 尚未直接应用于生产。

2.4 将重金属列入常规检查项目, 参照各国对重金属的限量标准, 建立符合国际要求的内控标准, 实施原料内控和成品常规检测。

3 农药残留量控制

农药残留是源于在中药材种植过程中为防治病虫害而频繁或大量使用农药; 土壤中高残留农药污染; 采收期施用农药; 储运过程污染等^[8]。在我们开展的多次普查中, 发现大多数中药材的农药残留量都符合标准。易出现农药残留超标的品种约有近 20 个, 其中以花类、果实类和皮类药材居多。针对这种情况, 我们将这近 20 个品种列为重点品种, 采取了三项控制措施。

3.1 实施产地控制策略 通过对土壤的取样检测, 选择合适地点, 建立药材生产基地或合作生产基地, 通过加强田间管理, 控制农药的使用, 规范加工储运技术等, 控制药材中的农药残留。1) 鼓励使用生物防治, 或通过合理轮作、合理套作、调节播种期、合理施肥等农业防治方式进行病虫害的防治; 2) 必须施用农药时, 要求对病害或虫害的发生特性和农药特性进行全面分析, 选用恰当的药剂种类, 以高效低毒低残留为第一选择条件, 禁止使用剧毒、高残留或致癌、致畸、致突变的三致农药; 3) 科学使用农药, 严格控制农药的最高用药量或稀释倍数、施药方法、最多使用次数、安全间隔期等; 4) 在药材采收前 1 个月内禁止施用任何农药; 5) 规范中药材加工、储运技术, 防止包装运输器具的农药污染。

3.2 开展优良种株的培育, 提高药株的抗病性 人工栽培的品种, 经多年繁衍, 会发生品质退化, 抗病性减退。天江药业与中国药科大学、南京农业大学联合开展了中药材优良种苗培育计划, 研发抗病毒、抗虫害品种, 目前已进行的有丹参、菊花等数个品种。通过提高

药株的抗病性, 可减少药材种植过程中农药的施用。

3.3 制定农药残留量的内控标准, 在投料生产前, 进行农药残留量检测。凡不合格品须对该品种重新进行产地考核。

4 黄曲霉毒素的控制

黄曲霉毒素是黄曲霉菌属黄曲霉菌、寄生曲霉菌产生的代谢物, 剧毒, 同时还有致癌、致畸、致突变的作用, 目前欧盟对其限量最为严格。中药材如果加工不当或保管不善, 就可能会导致药材霉变, 黄曲霉毒素增高, 进而对药材的安全性构成重大威胁, 据称其毒性为氰化钾的 10 倍, 为砒霜的 68 倍^[9]。黄曲霉毒素化学性质比较稳定, 对热不敏感, 只有在 280℃ 以上高温下才能被破坏, 100℃ 蒸煮 20h 也不能将其完全去除^[9]。因此原料中黄曲霉毒素量的控制就显得尤为重要。在我们开展的多次普查中, 筛选出容易出现黄曲霉毒素超标的品种 10 多个, 如酸枣仁、桃仁、延胡索等。通过对这些品种产地加工、保管过程的调查研究, 发现在其加工、保管中均有不当。因此公司采取两条措施加强了对原料的控制力度, 减少黄曲霉毒素危害。

4.1 建设药材生产基地或合作基地, 制定产地加工标准操作规程 如酸枣仁在产地去果肉时, 一般采用长时间沤渍, 捣去果肉的方法。在此期间内极易滋生霉菌, 导致黄曲霉毒素超标或严重超标。找到源头后, 公司建立了合作基地, 要求严格按提供的标准操作规程加工, 如采收成熟果实、手剥去肉等。

4.2 对不易保存的品种, 根据季节安排产新投料 如延胡索也是比较容易发生黄曲霉毒素超标的品种之一。经调查, 延胡索产新时, 传统工艺一般蒸煮后晒干处理。由于自然晒干时间长, 遇下雨或潮湿气候, 加工过程中常会因为干燥不及时而发生霉变。针对此, 公司要求合作基地供应商在产新加工时, 蒸煮后立即安排烘干, 及时由公司安排投料生产。

5 二氧化硫残留的控制

二氧化硫是硫磺熏蒸的主要产物, 长期接触低剂量的二氧化硫会引起慢性鼻炎^[10]、咽炎、支气管炎, 甚至支气管哮喘、肺气肿^[11], 提高肺癌的患病率。

硫磺熏蒸是传统中药材防霉防虫的常用手段之一^[12], 因此药材中出现硫超标现象时有发生。尽管《中国药典》2010 版对于中药材及饮片的加工贮藏已不允许使用硫磺熏蒸的方法, 且已建立二氧化硫的检测方法, 但具体品种标准尚未录入^[13]。在储运不及时或产地加工困难时, “硫熏”现象难免还会发生。根据天江药业普查结果, 市售药材中约有近 60 多个品种的不同批次有二氧化硫残留现象, 即使党参、黄芪、山药

等大宗药材也难以全部避免。

为排除隐患,提高中药配方颗粒的安全性、有效性,天江药业将之作为一项重要项目开展了研究和控制。根据普查结果,公司将易超标的 60 多个品种作为重点监测品种,参考国际上对二氧化碳的检测方法和标准,建立严格的内控标准。与原料供应商签订保证条款,在产地增添加工设备,要求不得在储存过程使用硫磺熏蒸。所采购药材若经两次检出硫超标,则取消该供应商资格。与供应商合作建立药材基地,在产新赛季以新鲜药材投料生产。如菊花,硫磺熏蒸对其品质会产生一定的影响^[14]。为此我们在菊花产地建立了药材基地,要求按照标准规程进行种植、采收。公司在采收季节预留生产力,采收的新鲜菊花经检验合格后,立即投料生产。因此生产出的中药配方颗粒不但品质好,而且二氧化硫的含量也得到了有效控制。

以上是在中药配方颗粒安全性方面开展的研究和必要的控制措施,供中医药学者们参考。经过多年的研究,天江药业在潜心研究质量标准,打造高品质中药配方颗粒的同时,还通过对外源性有害物质的控制研究,探索出一条中药配方颗粒标准化、规范化之路,使其有效性、安全性达到药品、食品双标准。目前,公司出口德国、奥地利的 400 多个品种全部通过德国实验室安全性检测,符合其标准。

参考文献

- [1] 安建军. 中草药安全性的思考和展望. 基层医学论坛, 2010, 14(8).
- [2] 郭伟. 中药中的重金属及其检测和去除方法. 天津中医药, 2010, 27(4).
- [3] 陈文德, 彭培好, 王丽华, 等. 杜仲对重金属元素富集特征研究. 四川林勘设计, 2007, 3: 13-15.
- [4] 易桂花, 彭培好. 川产道地中药材川芎根茎对土壤重金属元素的吸收富集特征. 安徽农业科学, 2007, 35(33): 10744-10745.
- [5] 李琼, 梁成满, 吴婷. 超临界 CO₂ 萃取法去除橘红中重金属 Cu、As、Pb 的研究. 中草药, 2006, 37(7): 1005-1006.
- [6] 魏继新, 张立国, 倪力军. 两种螯合树脂用于板蓝根提取液脱重金属的比较. 中药新药与临床药理, 2007, 18(2): 139-141.
- [7] 江伟, 苏海佳, 谭天伟. 分子印迹吸附剂对红景天水煎液重金属的吸附. 化工学报, 2008, 59(5): 1179-1183.
- [8] 孔朝辉, 张慧芳. 中药中农药残留的研究进展. 现代预防医学, 2008, 35(24): 4894-4898.
- [9] 马红岩, 马涛. 浅谈黄曲霉素的危害. 山西农业:致富科技版, 2007, 6.
- [10] 王媛, 吕远朝, 赵长青. 二氧化硫与变应性鼻炎. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 6.
- [11] 苏立明, 池永学, 元熙哲. 等. 二氧化硫暴露对哮喘大鼠速发相反应影响. 中国职业医学, 2010, 5.
- [12] 刘静静, 刘晓, 李松林, 等. 硫磺熏蒸中药材及饮片的研究现状. 中草药, 2010, 41(8).
- [13] 国家药典委员会. 中国药典(一部). 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社.
- [14] 王亚君, 郭巧生, 杨秀伟, 等. 小毫菊及其硫磺熏制品挥发油成分的 GC-MS 分析. 中国中药杂志, 2007, 32(9): 808-813.

(2011-09-22 收稿)◎

投稿须知:关于摘要与关键词

摘要:论著类的文章,均须附中文和英文摘要。中、英文摘要的内容要一致。采用第三人称撰写,不用“本文”等主语。论著类文稿的摘要形式使用结构式。结构式摘要主要分目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusion)4部分。

关键词:选词要规范,应尽量从美国国立医学图书馆编辑的最新版 Index Medicus 的 Medical Subject Heading (MeSH)词表中选用规范用词,中文译名可参照中国医学科学院医学信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。中医药词汇以中国中医研究院图书情报研究所编著的《中医药学主题词表》为准。未被词表收录的词,如确有必要可作为关键词标注。关键词数目一般 3~5 个,关键词之间用“;”分隔。无摘要的文稿,只需标注中文关键词,关键词置于正文之前;附中英文摘要的文稿须中英文关键词,中文关键词置于中文摘要下方;英文关键词应与中文词相对应,置于英文摘要下方。

投稿须知:关于表格

凡能用文字说明者,尽量不用表格。一篇文章中,表格应控制在 3~5 个之内。表格均应有简要的表题。表序号一律用阿拉伯数字,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码,并在正文中标示。即使只有 1 张表,也须标示“表 1”。

表:表附在正文内,一律采用“三线表”,其内容不可与文字有差异。表内不设备注栏,如有需说明的事项(如 P 值等),以简练文字写在表的下方,表内依次用*、△、▲、□、■号标注在相应内容的右上角。表内参数的单位应尽量相同,放在表的右上方;如各栏参数的单位不同,则放在各栏的表头内。均值±标准差,用($\bar{x} \pm s$)表示,置于表题后的括号内。表内数据要求同一指标保留的小数位数相同,一般比可准确测量的精度多 1 位。统计学处理结果统一用*、△、▲、□、■表示 $P < 0.05$; **、△△、▲▲、□□、■■表示 $P < 0.01$, P 为大写,斜体。