

· 质量评价 ·

地锦草饮片炮制问题探讨与质量改进对策

万林春¹, 邬秋萍¹, 闵燕红² (1. 江西省药品检验检测研究院, 江西省药品与医疗器械质量工程技术研究中心, 南昌 330029; 2. 武汉智迅创源科技发展股份有限公司, 武汉 430040)

摘要 目的: 揭示中药饮片质量面临的困境, 提出中药饮片监管思路与方法。方法: 以地锦草的炮制研究为例, 分析中药饮片炮制存在的问题。结果与结论: 目前地锦草混淆品较多且与地锦草难以区分, 炮制过程中缺少相应的炮制规程及相应的控制手段。根据实际出现的问题, 有针对性地提出建议: 生产企业应加强中药材源头控制, 有条件的生产企业应该统筹规划、协调发展, 对于基原复杂的药材, 应按照 GAP 要求进行种植; 加强专业技术培训, 提高饮片生产流通单位业务人员的中药材鉴别能力; 加强中药炮制研究, 统一炮制标准, 保证饮片质量稳定均一。

关键词: 地锦草; 饮片; 中药炮制; 质量改进对策

中图分类号: R283 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)11-1293-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.11.013

Problem Discussion and Quality Improvement Countermeasures about the Processing of *Euphorbia humifusa*

Wan Linchun¹, Wu Qiuping¹, Min Yanhong² (1. Jiangxi Provincial Research Institute for Drug Control, Jiangxi Provincial Engineering Research Center for Drug and Medical Device Quality, Nanchang 330029, China; 2. Wuhan W.E.O Science & Technology Development Co Ltd, Wuhan 430040, China)

Abstract Objective: To reveal the plight of the quality of decoction pieces, and put forward the countermeasures of decoction pieces supervision. **Methods:** To discuss the existing problems of decoction pieces processing with *Euphorbia humifusa* as an example. **Results and Conclusion:** At present, it is hard to distinguish *Euphorbia humifusa* from its adulterants, and there are few standard operating procedures and corresponding quality control methods during its processing. Three suggestions were put forward. Firstly, the production enterprises should strengthen the source control of decoction pieces. The production should be based on overall planning and coordinated development, and follow the GAP requirements especially for medicinal herbs with complex sources. Secondly, the stuffs of drug distribution enterprises should take part in more professional training programs to improve their identification ability of traditional Chinese medicine. Finally, the processing of traditional Chinese medicine should be further studied to unify the operating procedures and ensure the quality of decoction pieces.

Keywords: *Euphorbia Humifusae*; processed pieces; processing of traditional Chinese medicine; quality improvement countermeasures

中药在防治疾病中具有很重要的作用,是我国传统医药学中的瑰宝。中药饮片是中药材按中医药理论、中药炮制方法,经过加工炮制后的,可直接用于中医临床的中药。中药饮片的质量直接影响临床疗效。笔者以地锦草炮制加工研究为例,就制剂生产企业中中药饮片质量存在的问题进行剖析,并就此提出相应的对策,使其更好、更快,并且安全地发挥临床作用,从而提高中药的疗效。

地锦草又名血见愁,现行标准为《中国药典》2015年版一部,来源为大戟科植物地锦 *Euphorbia humifusa* Willd.或斑地锦 *Euphorbia maculata* L.的干燥全草^[1];功能为清热解毒,凉血止血,利湿退黄;临床上用于痢疾、泄泻、咯血、尿血、便血、崩漏、疮疖痈肿、湿热黄疸^[1],是一种常用中药材。

1 地锦草研究概况

1.1 地锦草基原情况

目前地锦草混淆品较多,其中江西产地有5种,均为同属植物,常见的有飞扬草、千根草、通乳草等。上述混淆品性状差异较小,常规经验鉴别难以区分,有文献报道通过扫描电镜下种子的形态特征对地锦类药材进行鉴别^[2]。此外混淆品与正品产地重叠,采收期相同,在野生地锦草药材采集时常常混入混淆品,难以杜绝。同一基原的中药,其有效成分及其含量基本一致,疗效也比较接近。中药基原纯净与否,绝非小事,它是直接关系中药质量好坏、疗效高低的根本所在,也是中药炮制面临的最大问题。因此,这就要求企业加强药材源头控制,防止伪品混入。

1.2 地锦草的药效

药理实验研究表明,地锦草具有:(1)止血作用。地锦草粉末对犬股动脉切开出血有明显止血作用^[3]。董鹏等^[4]发现地锦草水煎液能显著缩短凝血和出血时间,可快速增加血小板数量,随着给药时间的延长,血小板数量也不断增加,15日后血小板聚集作用显著增强。(2)抗菌作用。地锦草鲜汁、水煎液和醇提物对金黄色葡萄球菌、白葡萄球菌、溶血性链球菌、卡他球菌、白喉杆菌、大肠杆菌、伤寒杆菌、副伤寒杆菌、痢疾杆菌、绿脓杆菌、肠炎杆菌、猪霍乱沙门氏杆菌及钩端螺旋体均有明显抑制作用^[5-6]。(3)其他。地锦草还具有抗氧化作用,保肝作用,抗肿瘤、

抗真菌等作用^[7-16]。临床上用于治疗溃疡性结肠炎^[17]、糖尿病^[18],与马鞭草合用可以治疗急性细菌性痢疾及肠炎等^[19]。

1.3 地锦草的化学成分研究

国内外医药学者不断地对地锦草化学成分进行了深入研究,发现化学成分主要有鞣质类、有机酸类、黄酮类、萜类、生物碱类、香豆素类及甾醇类等化合物^[20],另外含有少量生物碱及挥发油等成分^[21]。其中柳润辉等^[22]从地锦草中分离得到3个鞣质类化合物,分别为没食子酸、鞣花酸、短叶苏木酚。没食子酸具有止血^[23]、抗炎、抗突变、抗氧化、抗自由基等多种生物学活性,具有一定抗肿瘤作用,对肝脏具有保护作用^[24],这与地锦草药理功能基本一致,为地锦草的主要活性成分。笔者选用没食子酸作为地锦草活性指标成分,采用高效液相色谱法对不同产地的地锦草中游离没食子酸、总没食子酸进行了含量测定,平均值分别为0.075%、0.15%,表明今后可考虑以此类成分为指标成分,完善地锦草药材的质量标准。

2 地锦草炮制研究及存在的问题

中药材的化学成分复杂,就某一中药材来说,其中所含的化学成分种类较多,在疾病治疗过程中,这些成分可能是有效成分,也可能是无效甚至是有害成分。此外,不同化学成分的药理活性也不尽相同,同一组分在治疗不同疾病时有可能分别扮演治疗作用成分或无效成分的角色。炮制的主要目的就是根据临床治疗的需要,尽可能保留治疗作用成分,去除无效甚至是有害的成分。它是中医长期临床用药经验的总结,是我国独有的一项宝贵的非物质文化遗产。根据中医药理论,炮制工艺的确定应以临床需求为依据,炮制工艺是否合理、方法是否恰当,直接影响到临床疗效。

中药炮制方法多种多样,主要有洗、炒、炙、炸、蒸、煨、浸、煨、水飞等多种方法。但炮制过程经验性较强,难以规范。例如炒法为最常用的药物炮制方法,中药炒制时“火候”的掌握很重要,“火候”是指炒制时火力的强弱和时间的长短,炒制“火候”不同,其性味、功效必然会在差异^[25]。因此,仅凭操作者经验判断的传统炒制方法,难以保证药品质量,需要制定常用炒制品的具体工艺参数。

《中国药典》2015年版一部中地锦草炮制方

法系切段,而在“肠炎宁片”中较有特色的是将地锦草粉碎后进行炒制。考虑到现标准对地锦草炮制缺乏相应的标准,缺乏相应的工艺参数。结合企业的生产实际,笔者对地锦草粉炮制工艺中温度与时间进行了研究,结果发现:本品使用细粉进行炒制,炒制温度及初始温度均不宜太高。当锅底温度为220℃时,要达到标准规定的程度,炒制时间需要20 min,耗能大,不利于制剂大生产;当锅底温度达到300℃,细粉极易自燃炭化;而将地锦草的炒制温度控制在260℃左右时,炒制时间仅需要10 min,大大节省了炒制时间,更能适合大生产实际操作。

地锦草炮制后饮片标准缺少活性指标成分控制,难以反映炮制品质量。笔者以游离没食子酸与总没食子酸做为指标成分,采用高效液相色谱法对炒制含量进行了研究。结果发现:地锦草260℃炒制至15 min时,游离没食子酸、总没食子酸含量分别由0.14%、1.69%增加至0.53%、1.84%,增长幅度分别为278%、8.9%,其中游离没食子酸增长幅度较大;15 min后,二者含量均呈下降趋势,至25 min时,其含量分别为0.25%、1.24%,结果见表1不同炒制时间含量测定结果变化。随着炒制时间的延长,地锦草炒制经历了炒黄、炒焦、炒炭过程。炒炭前,地锦草中可水解鞣质的苷键或酯键断裂,分解产生了游离的没食子酸,因而游离没食子酸含量显著增加,而总没食子酸增加幅度不大;当地锦草炒炭后继续炒制,地锦草发生燃烧现象,致使地锦草中没食子酸含量明显下降。因而,采用游离没食子酸做为指标可以科学地反映地锦草炮制状态,从而进一步控制产品质量。

表1 不同炒制时间含量测定结果变化

炒制时间 / min	游离没食子酸含量 / %	总没食子酸含量 / %
0	0.14	1.69
5	0.33	1.75
10	0.41	1.82
15	0.53	1.84
20	0.31	1.41
25	0.25	1.24

地锦草经炒制后,大分子的鞣质类成分分解生成分子量较小的没食子酸,利于有效成分在体内吸收,致使其收敛作用增强,更利于发挥地锦草及肠炎宁片中止泻、止血功能,药效进一步增强。因而,采用游离没食子酸量对炮制前后样品进行控制,有利于推动地锦草炮制工艺的现代化、规范化及质量标准化。

3 提高地锦草饮片质量的对策

3.1 加强地锦草药材源头控制

GAP标准是世界公认的农作物栽培标准,用GAP标准规范药材的栽培,使其重金属含量、农药残留量均符合国际标准,更利于药材安全及有效。除此以外,对药材基原的控制也是GAP标准种植的一项重要内容。如针对柴胡混淆品较多的情况,不少单位对其开展GAP标准种植研究^[26];另采用性状、显微以及分子生物学等手段,对其基原进行有效控制,保证药材质量。地锦草来源混乱且混淆品不易挑选,企业可根据自己生产条件,采用GAP要求,自行加强地锦草的种植管理,将有利于控制地锦草的基原,保护地锦草的种质资源,并保证药材质量。

3.2 加强培训 提高地锦草药材鉴别能力

中药饮片不仅是中医治病的直接处方药,也是中成药的原料。饮片的质量直接关系到临床疗效、安全以及中成药的质量。长期以来,中药材生产主要依靠野外采集以及农户小规模种植,并大都依靠个体中药材药商进行流通,监管难度较大。近年来,由于中药饮片的需求与产量失衡,加上商业利益驱动,市场上掺假、以次充好等现象屡禁不止。如果不能及时鉴别,一旦应用到成药制剂或临床中将会给患者的健康带来极大的威胁,甚至危及生命。因而,提高中药材和饮片鉴别能力,对提高药品质量,防范药品风险是完全必要的。

3.3 加强地锦草炮制研究 统一炮制标准

由于受生产条件限制,传统炮制工艺多为手工操作,另外,同种药材制成的饮片,不同地域炮制方法与使用方法也不一致,致使中药饮片生产规模小,饮片炮制标准无法统一。中药要实现现代化,其中关键一项就是要采用现代工艺与方法,结合化学、药理,甚至临床等方面研究,对传统炮制工艺进行改进及创新研究,从而建立一套统一的最佳炮制方法;二是传统炮制方法中“炒至变

黑”“炒至变黄”“炒炭存性”等模糊术语,在现代化大生产中很难具体操作,必须采用相应的指标,对关键参数进行严格控制,从而对传统术语进行科学地解读,制定炮制操作规程,减少操作过程中的偏差;三是研究并制定饮片炮制前后的质量标准,原料及饮片质量标准应从性状、鉴别、含量测定、浸出物测定、杂质检查、水分测定、灰分测定及重金属检查等多方面加以控制,实行多指标综合评价。只有全面控制饮片质量,才能保证临床用药安全、有效。

总之,影响中药饮片的因素很多,只有从中药饮片生产经营的源头抓起,实行各个环节监管的制度化、技术质量的标准化等,才会提高中药饮片的质量,从而保障人民用药安全有效。

参考文献:

- [1] 中国药典:一部[S]. 2015: 87.
- [2] 褚小兰,曹岚.5种地锦草的种子形态电镜扫描比较[J].时珍国医国药,2000,11(8):707-708.
- [3] 马同江,桑雨舟,姒章嫔.地锦草缓解六六六对小鼠组织病理学的毒性作用[J].现代应用药学,1987,4(5):6.
- [4] 董鹏,唐万斌,郭连芳,等.地锦草止血作用研究[J].武警医院,1997,8(2):117-119.
- [5] 阴健.中药现代研究与临床应用(3)[M].北京:中医古籍出版社,1997:88.
- [6] 褚小兰,廖万玉,楼兰英,等.地锦类中草药的药理作用研究[J].时珍国医国药,2001,12(3):193.
- [7] 李宝山,乌日娜,张昕原,等.5种蒙药材清除自由基作用比较[J].时珍国医国药,1997,8(4):172-173.
- [8] 李宝山,巴根那,张昕原,等.地锦草总黄酮抗氧化作用的研究[J].时珍国医国药,1998,9(4):328-329.
- [9] 张振涛,张威,张娟.地锦草抗氧化作用及对肾缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J].中国中医药科技,1999,6(1):30.
- [10] 曹瑞珍,魏永春,张国文,等.地锦草总黄酮对D-半乳糖衰老模型小鼠抗氧化作用的研究[J].卫生研究,2007,36(3):387.
- [11] 饶光宇,陈秀芬.地锦草保肝作用研究[J].中药药理与临床,1996,10(2):22-25.
- [12] 曹瑞珍,魏永春,强欣,等.地锦草总黄酮预防四氯化碳所致急性肝损伤的实验研究[J].时珍国医国药,2007,18(1):85.
- [13] 玮罕,耿果霞,李青旺,等.地锦草抗宫颈癌活性研究[J].中国畜牧兽医,2010,37(3):192-194.
- [14] 邹志坚,刘海云,高增光,等.地锦草水提液对H22荷瘤小鼠生长抑制及其机制探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(12):903-908.
- [15] 谢继增.“肺丹”系列中成药治疗肺癌290例[J].中国民政医学杂志,1996,(4):222-223.
- [16] 李治建,古力娜·达吾提,斯拉甫·艾白.地锦草提取物体外抗真菌作用研究[J].时珍国医国药,2008,19(12):2958-2960.
- [17] 张彩虹,钟浩明.地锦草片治疗溃疡性结肠炎效果观察[J].海峡药学,2007,19(10):100-101.
- [18] 董福轮,季蓓,陈英群.乌不宿、地锦草降低血糖的临床研究[J].四川中医,2002,20(4):24-25.
- [19] 李友良,宁静.地马合剂治疗急性细菌性痢疾及肠炎的临床疗效观察[J].药学进展,2003,27(5):300-303.
- [20] HuziiKtuya, Huzikawa Hukuziro. Constituents of Euphorbia Humifusae Willd[J]. Yakugaku Zasshi, 1937, 57: 140-143.
- [21] 褚小兰,范催生.地锦草类中草药的化学成分和药理研究概况[J].中国野生植物资源,1988,17(2):18.
- [22] 柳润辉,王汉波,孔令义.地锦草化学成分的研究[J].中草药,2001,32(2):107-108.
- [23] 魏学军,李雪营,赵鸿宾,等.炮制对铁苋菜止血作用及没食子酸含量的影响[J].华西药学杂志,2015,30(4):478-480.
- [24] 王婷婷,文今福,金松南.地锦的化学成分及药理作用研究进展[J].泰山医学院学报,2012,33(8):629-632.
- [25] 李秋红.菟丝子等十三味中药最佳炒制工艺研究[D].黑龙江中医药大学博士学位论文,2009:12-13.
- [26] 侯典云,马占强,王荔.柴胡GAP栽培技术[J].现代农业科技,2006,(3):13.

(收稿日期 2017年8月30日 编辑 王雅雯)