

· 中药饮片质量专栏 ·

远志质量问题及中药材产地加工探讨

苏晶¹, 陶慕珂^{1,2}, 陈晓虎¹, 李青³ (1. 重庆市食品药品检验检测研究院, 重庆市药物过程与质量控制工程技术研究中心, 重庆 401121; 2. 成都中医药大学, 成都 611137; 3. 重庆市药品技术审评认证中心, 重庆 400014)

摘要 目的: 总结 2017 年远志监督检验工作中发现的影响质量的主要问题, 完善远志的质量标准, 对其产地加工及贮藏提供建议。方法: 基于远志吡啶Ⅲ的含量测定、制远志的甘草鉴别, 分析检验过程中遇到的问题, 探讨现行标准对质量控制的可行性。模拟产地加工及贮藏条件, 研究远志易感染黄曲霉及黄曲霉毒素超标的原因。结果与结论: 现行质量标准中远志吡啶Ⅲ含量测定不能准确定量, 现有标准的含量限度偏高; 制远志质量标准不能控制其是否依法炮制, 中药饮片厂炮制过程中可能存在偷工减料; 远志产地加工及贮藏过程中易感染黄曲霉, 造成黄曲霉毒素超标。建议修订远志质量标准中远志吡啶Ⅲ含量测定项, 增订蜜远志质量标准, 完善制远志质量标准, 发布远志产地加工及贮藏指导意见, 以便更全面地控制远志药材质量。

关键词: 中药材; 远志; 产地加工; 质量监控; 黄曲霉毒素; 远志吡啶Ⅲ

中图分类号: R282 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)11-1467-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.11.004

On Quality Problems of *Polygalae Radix* and Primary Processing of Traditional Chinese Medicinal Materials

Su Jing¹, Tao Muke^{1,2}, Chen Xiaohu¹, Li Qing³ (1. Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing Engineering Research Center for Pharmaceutical Process and Quality Control, Chongqing 401121, China; 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 3. Chongqing Technical Center for Drug Evaluation & Certification, Chongqing 400014, China)

Abstract Objective: To summarize the major problems affecting the quality found in the supervision and inspection work of *Polygalae radix* in 2017, to improve its quality standards, and to provide suggestions for the primary processing and storage. **Methods:** Based on the determination of the content of Polygalaxanthone III, identification of *Radix Glycyrrhizae* from processed *Polygalae radix* and the problems encountered in the process of analysis and inspection the feasibility of the current standards for quality control were discussed. The reasons for the susceptibility to *Aspergillus flavus* and aflatoxin exceeding the standards were analyzed by simulating the primary processing and storage conditions of *Polygalae radix*. **Results and Conclusion:** According to the current quality standards, the content of Polygalaxanthone III could not be accurately determined and the content limit was too high. The quality standards of processed *Polygalae radix* could not control whether it was processed according to the standards. There might exist jerry-building and cutting of materials in the processing of Herbal Piece Factories. *Polygalae radix* was susceptible to *Aspergillus flavus* during primary processing and storage, causing aflatoxin to exceed the standards. It was suggested

to revise the content of determination of Polygalaxanthone III in the *Polygalae radix* quality standards, to increase the quality standards of honey baked *Polygalae radix*, to improve the quality standards of processed *Polygalae radix*, and to publish the guidance of primary processing and storage of *Polygalae radix* in order to more comprehensively control the quality of medicinal material of *Polygalae radix*.

Keywords: traditional Chinese medicinal materials; *Polygalae radix*; primary processing; quality control; aflatoxin; Polygalaxanthone III

远志为我国重要的大宗药材之一，具有安神益智、交通心肾、祛痰、消肿等功效^[1]。我国有远志属植物42种8变种，且历代本草书籍对远志均有记载。远志始载于《神农本草经》，列为上品，其主要记载远志的性味、功效以及生长环境，对远志的形态只做了简单的描述：“今远志也，似麻黄，赤华，叶锐而黄”^[2]，从叶的描写中，可推断其为远志科植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd.。根据对古代本草以及现代专著的调研，发现历代供药用的远志有多种，如远志、卵叶远志、瓜子金、西南远志、华南远志等。随着临床需求的日益增多，远志的野生资源逐渐减少。20世纪80年代，对远志进行了引种栽培，逐渐形成了以陕西合阳与山西新绛为主的远志栽培基地，并以山西所产远志产量大、品质佳，奉为道地药材，习称“关远志”^[3-4]。

《中国药典》自1963年版开始收载远志，之后历版药典均有收载。其质量标准检验项目收载了【性状】、【鉴别】（显微鉴别、薄层色谱法鉴别）、【检查】（水分、总灰分、黄曲霉毒素）、【浸出物】及【含量测定】（细叶远志皂苷、远志吡啶酮Ⅲ和3,6'-二芥子酰基蔗糖）等^[1]。本次专项抽验共抽取样品154批次，其中远志71批次，制远志51批次，蜜远志32批次。抽样地域覆盖了全国31个省级行政区（港澳台地区除外）。远志和制远志的现行标准为《中国药典》2015年版一部，蜜远志的现行标准为抽样地各省市的中药炮制规范。在检验过程中发现远志吡啶酮Ⅲ色谱峰并未完全分离，含有杂质成分，随后分别采用不同的色谱柱，按不同的流动相比比例，对该色谱

峰进行分离研究，并用高分辨质谱对杂质峰化合物进行确认。检验中发现远志较易检出黄曲霉毒素，对远志、制远志、蜜远志检验黄曲霉毒素，总检出率为48%，不合格率达12%，且蜜远志黄曲霉毒素的检出率 and 不合格率明显高于远志和制远志。为探究远志黄曲霉毒素超标的原因，对远志产地进行实地考察，然后在实验室模拟其产地加工过程以及贮藏条件，并对模拟样品的黄曲霉毒素含量进行测定和分析比对，认为产地加工过程（去木心）增加了感染黄曲霉的风险，而流通和使用过程中贮藏环境的温湿度偏高，也是远志易感染黄曲霉并导致黄曲霉毒素超标的原因。

1 远志吡啶酮Ⅲ的含量测定

1.1 杂质成分分析

研究发现，按照法定标准测定远志中远志吡啶酮Ⅲ和3,6'-二芥子酰基蔗糖的含量时，不同色谱柱对远志吡啶酮Ⅲ色谱峰的分离效果不同，部分色谱柱呈现为一个峰，而部分色谱柱分裂为两个峰，且两峰重叠，分离度达不到药典要求。由此，怀疑远志吡啶酮Ⅲ色谱峰中可能含有杂质成分。采用不同的色谱柱，按不同的流动相比比例，对该色谱峰进行研究，并对这两个色谱峰的DAD光谱图进行分析，发现两者具有高度相似的光谱图特征，且与远志吡啶酮Ⅲ对照品的DAD光谱图相似，见图1、图2。经高分辨质谱验证，这个与远志吡啶酮Ⅲ具有相似DAD光谱特征的物质，一级质谱信息一致，见图3，二级质谱碎片离子相似，见图4。经查文献^[5-8]，推断该物质为远志吡啶酮Ⅲ的同分异构体远志吡啶酮Ⅷ或远志吡啶酮Ⅺ。

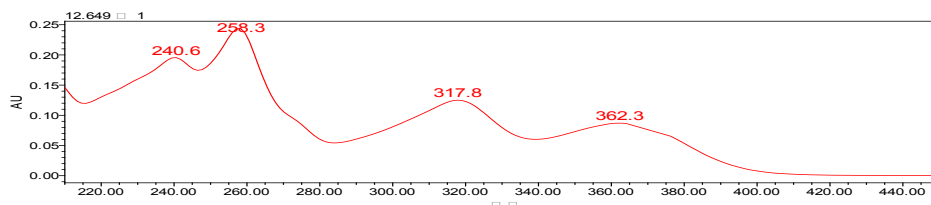
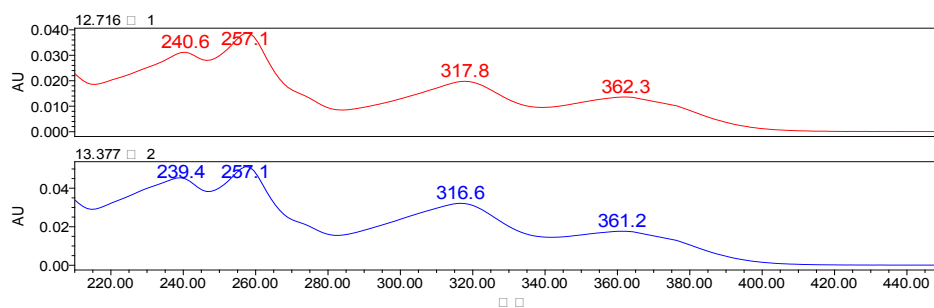
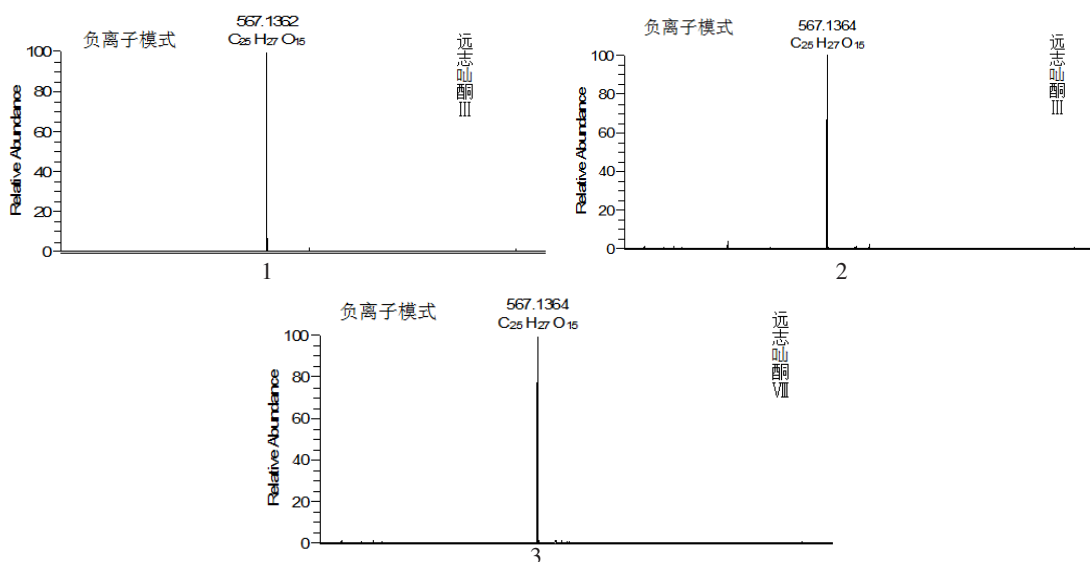


图1 远志吡啶酮Ⅲ对照品DAD图



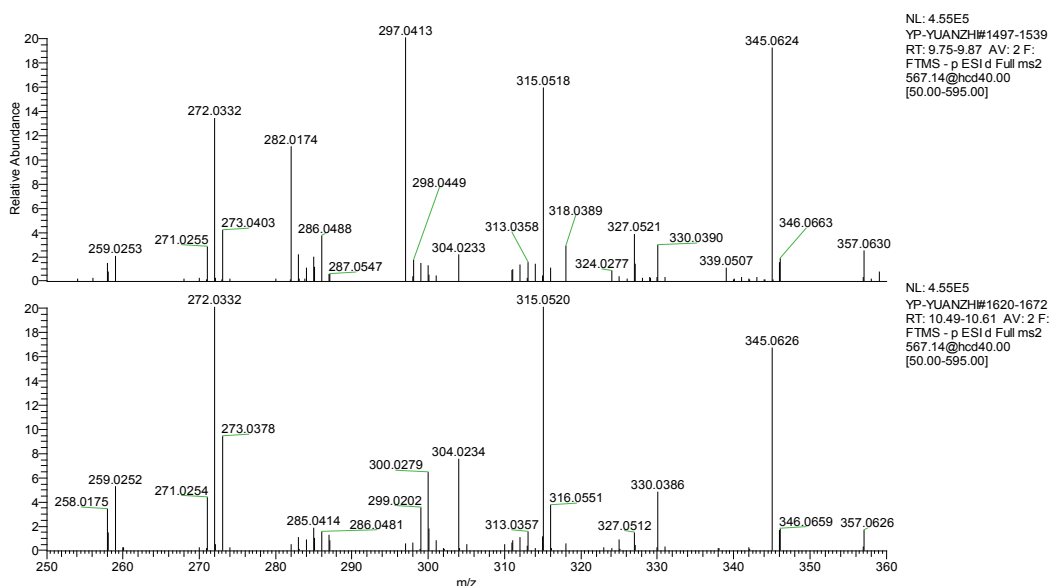
上：目标峰；下：杂质峰。

图2 样品中目标峰及杂质峰DAD图



1. 远志卟酮III对照品；2. 远志中的远志卟酮III；3. 远志中的远志卟酮VIII/远志卟酮XI。

图3 一级离子色谱图



上：远志中的远志卟酮III；下：远志中的远志卟酮VIII/远志卟酮XI。

图4 二级离子色谱图

1.2 色谱峰分离考察

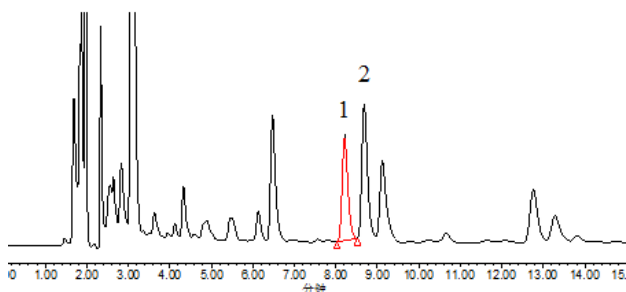
采用4根不同品牌的色谱柱, 分别以乙腈-0.05%磷酸溶液(18:82)(为药典标准使用流动相)、乙腈-0.05%磷酸溶液(15:85)、乙

腈-0.05%磷酸溶(14:86)3种不同比例的流动相, 对该色谱峰进行分离情况研究。4根色谱柱的品牌型号和规格见表1。

表1 色谱柱的品牌型号和规格

编号	色谱柱品牌及型号	规格
1	Waters sunfire C18	4.6 mm × 250 mm, 5 μm
2	Agilent ZORBAX SB-C18	4.6 mm × 250 mm, 5 μm
3	Kromasil 100-5 C18	4.6 mm × 250 mm, 5 μm
4	WATERS CORTECS C18+	4.6 mm × 150m, 2.7 μm

研究发现, 由于远志吡酮Ⅲ和远志吡酮Ⅷ/远志吡酮Ⅺ化学结构相似、极性相似, 在《中国药典》规定的流动相比比例调节范围内, 用粒径为5 μm的普通硅胶柱很难将两者分离。采用粒径更小、分离度更高的2.7 μm的硅胶色谱柱, 并将流动相比比例调整为乙腈-0.05%磷酸溶液(14:86)后, 两成分才得到较好的分离, 色谱图见图5。



1. 远志吡酮Ⅲ; 2. 远志吡酮Ⅷ/远志吡酮Ⅺ。

图5 远志样品色谱图

上述试验表明, 按《中国药典》2015年版一部规定的色谱条件进行含量测定时, 远志吡酮Ⅲ不能与其同分异构体有效分离, 且该杂质峰对远志吡酮Ⅲ含量测定结果影响很大。远志吡酮Ⅲ按优化后的色谱条件试验, 远志共检验71批次, 按原标准限度不得少于0.15%, 不合格批次64批, 不合格率为90%。

2 远志黄曲霉毒素测定与研究

对远志产地山西运城城市闻喜县实地考察。山西是远志药材的主要种植地和集散市场, 本次考察主要针对远志的产地加工和采收情况进行调查^[9]。

经了解, 近几年远志价格低迷, 农户积极性受挫, 远志种植面积呈逐年缩减的趋势, 在闻喜县这个以前大面积种植的地区, 现在只能偶尔见到小片地块间杂在其他作物之间。远志的生长周期长, 种植后需要两至三年时间才能采挖上市, 采挖后又需要除去木心。近年来, 农村劳动力匮乏, 只能依靠老年人手工除去木心, 人工成本极高, 老百姓宁愿种黄芩、柴胡等药材, 也不愿再种远志这个劳心费神的品种。而野生远志在闻喜县市场占的比重越来越大, 附近的野生远志资源已经严重缩减^[10]。

由于药典规定远志饮片性状为中空, 远志产地加工需要除去木心, 在除去木心的过程中, 为黄曲霉的生长创造了条件^[11]。在产地了解到, 由于野生远志的采收时间不集中, 一些加工作坊, 都是收集到一定量以后才开始加工除去木心。加工前, 鲜远志先经过晾晒至皮部稍皱, 再堆放发汗。由于收集时间不同, 晾晒和发汗的时间也有长有短。晾晒太干, 不容易去木心; 晾晒不够, 水分含量高。在部分外表皮已经损坏的部位, 肉眼已可见霉菌, 这样已感染霉菌的远志, 再经过堆放发汗, 如果时间过长, 就会大面积地感染其他远志。经过发汗的远志, 基本靠手或嘴来抽出木心, 抽出木心的远志, 再经过晾晒后, 集中存放于阴凉仓库。

对收集到的鲜远志样品进行黄曲霉生长的模拟试验。收集的鲜远志中, 极少部分已经感染霉菌, 将肉眼可见霉菌的远志挑选为样品1, 未见霉菌的为样品2, 混合的为样品3, 分别测定其黄曲霉毒素含量^[12-13], 结果见表2。

表2 模拟试验样品的黄曲霉毒素含量

样品名称	黄曲霉毒素含量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)				黄曲霉毒素总量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)
	G2	G1	B2	B1	
样1 (长霉)	12.2	343.5	7.7	255.5	618.9
样2 (未长霉)	0	0	0	0.1	0.1
样3 (混合)	0	2.2	0.1	2.8	5.1

表2数据表明,同一批样品,长霉、未长霉以及混合后的样品黄曲霉毒素含量差异巨大,黄曲霉毒素含量测定对取样要求很高,应尽可能混匀样品

再取样。

按表3所列模拟条件,处理混匀后的鲜远志样品。

表3 鲜远志样品模拟条件及结果

样品名称	模拟条件	黄曲霉毒素总量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)
样4	晾晒5小时,堆放48小时(温度25℃,湿度60%)	14
样5	晾晒5小时,蒸20分钟,堆放48小时(温度25℃,湿度60%)	51.4
样6	室温放置24小时(25~35℃),堆放48小时(温度25℃,湿度60%)	616.6
样7	冷藏48小时(0℃~10℃)	51.5
样8	晾晒5小时,真空冷藏保存48小时(0℃~10℃)	6.7
样9	冷冻48小时(-20℃)	1.1

表3数据表明,鲜远志及时晾晒可以很大程度降低黄曲霉的生长速度,而已经感染黄曲霉的远志,再经堆放发汗,黄曲霉毒素将成倍增加。通过以上研究发现,及时晾晒,然后抽真空保存或冷冻

保存,都能有效抑制黄曲霉毒素的增长。

对154批次远志、制远志、蜜远志检验黄曲霉毒素,具体结果见表4。

表4 黄曲霉毒素检验情况统计

品种	总批次	检出批次	检出占比 / %	不合格批次	不合格占比 / %
远志	71	33	46	7	10
制远志	51	22	43	4	8
蜜远志	32	19	59	7	22
总计	154	74	48	18	12

由表4数据可见,远志的黄曲霉污染已经十分严重,且蜜远志中黄曲霉毒素的检出率 and 不合格率明显高于远志和制远志。

3 制远志中甘草的鉴别检验

《中国药典》规定制远志的炮制方法:取甘草,加适量水煎汤,去渣,加入净远志,用文火煮至汤吸尽,取出,干燥。每100 kg远志,用甘草

6 kg。甘草水制后能缓和其燥性,消除麻喉,减轻对胃肠道的刺激等作用。为检查中药饮片企业是否依法炮制远志,建立了制远志中甘草的TLC鉴别补充检验项目。检验结果:按起草方法检验51批次制远志,只有22批次检出与甘草对照药材相同颜色的斑点,合格率仅为43%。

4 总结与讨论

4.1 远志吡啶酮的含量测定结果

远志吡啶酮Ⅲ的色谱峰与干扰峰分离后,该成分含量下降很多,同一批样品的峰面积,干扰峰分开和未分开的差异高达50%,导致大部分样品的远志吡啶酮Ⅲ含量低于原标准所定限度。

4.2 远志黄曲霉毒素研究结果及分析

远志易感染黄曲霉,原因之一是远志的炮制加工,要除去木心,就要保证药材的柔软度和湿度,然而在这个加工过程中,适宜的湿度和温度以及远志本身丰富的营养物质都给霉菌的生长传播提供了有利条件,因此,建议进一步研究远志是否需要去除木心^[14-15]。检验中发现,蜜远志黄曲霉毒素的检出率 and 不合格率明显高于远志和制远志,分析其原因:一是蜜远志经蜜制后,营养丰富,水分含量较高,更适宜霉菌的生长繁殖;二是蜜远志规格未收载入药典,由各省的炮制规范收载,炮制规范收载的蜜远志炮制方法基本相同,而所有的蜜远志的质量标准均未对黄曲霉毒素进行控制,造成市场上流通的蜜远志黄曲霉毒素问题更为突出。经统计,检出黄曲霉毒素的样品批次占抽样地区抽样总批次($n \geq 3$)的百分比,再按抽样地区排名,排名前五位的地地区分别为重庆、四川、海南、广西、浙江。这些地区均为常年温湿度水平较高,说明温湿度较高地区非常适宜黄曲霉的生长繁殖,如果保存不当,极易造成黄曲霉的感染和黄曲霉毒素的超标。同时,也给中药饮片厂及使用单位的贮存运输提出警示,远志应及时晾晒和保持干燥,尽量真空包装、低温贮藏,对库存样品应定期检测黄曲霉毒素含量,如发现黄曲霉毒素超标或增加,应及时采取措施,避免不合格商品流入市场,对人民的身体健康造成危害。

4.3 建议

建议监管部门加强对远志的监管力度,生产及使用单位也应提高远志黄曲霉毒素易超标的风险意识,主动采取措施控制黄曲霉毒素的增长。制远志检出甘草率较低,表明中药饮片企业未严格按照药典标准使用甘草炮制远志,偷工减料严重。建议修订远志质量标准中远志吡啶酮Ⅲ含量测定项,增订蜜远志质量标准,完善制远志质量标准,发布远志产地加工及贮藏指导意见,以便更全面的控制远志

药材质量。

参考文献:

- [1] 中国药典:一部[S]. 2015: 156.
- [2] 尚志钧. 神农本草经校注[M]. 北京: 学苑出版社, 2008: 41.
- [3] 王光志, 万德光. 远志的本草考证[EB/OL]. (2011-06-08) [2018-02-03]. <http://www.paper.edu.cn/releasepaper/content/200802-36>.
- [4] 蒲雅洁, 王丹丹, 张福生, 等. 远志的本草考证[J]. 中草药, 2017, 48(1): 211.
- [5] 刘筱筱, 夏忠庭, 何毅, 等. 远志UPLC多指标成分的测定及指纹图谱研究[J]. 中草药, 2016, 47(12): 2167-2173.
- [6] Jiang Y, Zhang W, Tu P, et al. Xanthone Glycosides from *Polygala tenuifolia* and their Conformational Analyses [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(6): 875-879.
- [7] 姜勇, 屠鹏飞. 远志的化学成分研究(I) [J]. 中草药, 2002, 33(10): 874-877.
- [8] 刘明, 徐伟, 梁娜, 等. 远志的化学成分研究[J]. 中国现代中药, 2010, 12(9): 18-21.
- [9] 冯亦平, 郭吉刚, 王玉庆. 远志保护地栽培技术研究[J]. 山西农业大学学报: 自然科学版, 2007, 27(2): 168-170.
- [10] 赵云生, 万德光, 严铸云, 等. 远志资源生产现状调查[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(14): 1-3.
- [11] 金红宇, 戴博, 田金改, 等. 中药中外源性有害残留物的控制[J]. 中国药事, 2007(12): 1013-1018+1022.
- [12] 郑荣, 毛丹, 王柯, 等. HPLC法测定中药中黄曲霉毒素B1、B2、G1、G2的含量[J]. 药物分析杂志, 2005, 25(6): 610-613.
- [13] 刘宁, 王萌萌, 金红宇, 等. 高效液相色谱-柱后光化学衍生法测定参苓白术散中黄曲霉毒素G2、G1、B2、B1[J]. 中国药事, 2012, 26(5): 442-445.
- [14] 刘艳芳, 彭东艳, 杨晓娟, 等. 去心与不去心远志药材的化学成分和药效学比较研究[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(24): 1975.
- [15] 山西省药品检验所药理室. 远志药材应否去心的研究[J]. 新医药学杂志, 1975(4): 46.

(收稿日期 2018年7月13日 编辑 郑丽娥)