

基于国家药品评价性抽验的全国重楼饮片质量情况分析与研究

高妍¹, 李德旺², 过立农¹, 刘杰¹, 马双成¹, 郑健^{1*}, 咎珂^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 衡阳市食品药品检验检测中心, 衡阳 421001)

摘要 目的: 通过全国中药材饮片专项抽验工作, 了解重楼饮片市场整体质量现状及存在的问题, 完善重楼检验标准, 为监管部门提供技术支持, 保障公众用药安全有效。方法: 从全国 19 个省级行政区抽取重楼饮片样品, 按照《中国药典》2015 年版一部重楼项下规定开展检验工作, 出具检验报告, 分析检验数据以评价重楼饮片市场情况。针对检验中发现问题, 采用实地调研等方法开展探索性研究。结果与结论: 本次抽验的重楼样品共计 55 批次, 部分批次样品存在薄层色谱鉴别不合格和含量不合格问题, 经探索性研究发现部分批次存在混伪品问题以及疑似为被提取后的重楼饮片问题。现行重楼标准存在薄层鉴别与含量测定指标不合理等问题。

关键词: 重楼; 中药饮片; 国家药品评价性抽验; 云南重楼; 七叶一枝花; 质量分析

中图分类号: R28 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)07-0754-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.07.006

Quality Analysis and Study on Paridis Rhizoma Pieces Based on National Drug Evaluation Sampling Inspection

Gao Yan¹, Li Dewang², Guo Linong¹, Liu Jie¹, Ma Shuangcheng¹, Zheng Jian^{1*}, Zan Ke^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2. Hengyang Center for Food and Drug Control, Hengyang 421001, China)

Abstract Objective: To analyze the overall quality status and related quality problems of Paridis Rhizoma pieces through national special sampling inspection of Chinese herbal medicine pieces in order to improve inspection standards, provide technical supports for relevant regulatory departments and ensure the safety of public medication. **Methods:** According to the current statutory standard of Paridis Rhizoma in the *Chinese Pharmacopoeia* (2015 edition) Volume I, the quality inspection and data analysis was carried out to evaluate the quality of Paridis Rhizoma pieces which were sampled from 19 provinces in China. Moreover, on-site investigation and other methods were used in exploratory study in solving the problems found in the inspection. **Results and Conclusion:** A total of 55 batches of Paridis Rhizoma piece samples were tested. Some batches failed to meet the thin layer chromatography (TLC) and determination standards. The exploratory study found out

基金项目: 国家科技重大专项 (编号 2018ZX09735-006); 中医药行业科研专项“中药饮片质量保障系统研究(一)”资助 (编号 201507002)

作者简介: 高妍; Tel: (010) 67095517; E-mail: gaoyan@nifdc.org.cn

通信作者: 郑健; Tel: (010) 67095739; E-mail: bjzj825@163.com

咎珂; Tel: (010) 67095739; E-mail: 6206310@qq.com

that some batches mixed with adulterants and the unqualified samples were speculated to extracted pieces. There exist some problems such as unreasonable indicators for TLC identification and content determination in current standard of *Paridis Rhizoma* pieces.

Keywords: *Paridis Rhizoma*; Chinese herbal medicine pieces; national drug evaluation sampling inspection; *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* (Franch.) Hand. -Mazz.; *Paris polyphylla* Smith var. *chinensis* (Franch.) Hara; quality analysis

重楼为传统中药中常用的大宗药材,《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2015年版一部规定,重楼为百合科植物云南重楼*Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* (Franch.) Hand. -Mazz.或七叶一枝花*Paris polyphylla* Smith var. *chinensis* (Franch.) Hara的干燥根茎。秋季采挖,除去须根,洗净,晒干,具有清热解毒、消肿止痛、凉肝定惊的功效,用于疮痍肿痛、咽喉肿痛、蛇虫咬伤、跌扑伤痛等症^[1]。重楼在傣族、蒙族、苗族、藏族等多个民族中具有悠久的药用历史,是云南白药、季德胜蛇药、宫血宁等81种中成药的主要原料^[2-4]。有文献报道^[5-8],重楼属植物全世界有28种,中国有24种(近几年发现4个新种),其中,中国特有品种共7种,为卷瓣重楼、独龙重楼、大理重楼、毛重楼、凌云重楼、五指莲重楼、巴山重楼。现代药理研究表明,重楼具有抗炎、止血、改善血流变等活性^[9-13]。自1977年版以来,云南重楼和七叶一枝花作为重楼的基原物种被历版《中国药典》所收录。

云南重楼和七叶一枝花主要分布于云南、四川、贵州、西藏东南部等地,不丹、锡金、尼泊尔和越南等邻国也有分布。近年来,野生重楼的濒危情况已引发广泛关注^[14],在中国珍稀濒危植物信息系统中,七叶一枝花为我国Ⅱ级保护植物。同时,云南重楼生长周期长,从播种到收获需8~10年时间,制药企业为获取更多原料,不得不大幅提高云南重楼的收购价格,从而刺激药农采挖的积极性,采挖速度远远超过自然生长的速度,导致云南重楼野生资源已呈稀缺状态^[15-16]。由此可见,我国重楼品种多样,特有品种多,但野生药用重楼资源匮乏,应引起关注。

为全面了解重楼饮片的整体质量状况,保障人民用药安全有效,本课题组依据《中国药典》2015年版一部重楼项下规定,对全国范围内抽取的55批次重楼饮片样品开展检验工作,同时,赴云南

进行实地调研并开展探索性研究,为科学、合理、全面地评价重楼饮片质量提供依据。

1 抽验情况及质量问题

2018年重楼饮片专项抽验中,共抽取样品55批次,抽样地域覆盖全国19个省级行政区(港澳台除外)。按照生产单位所属省份,覆盖全国16个省、自治区、直辖市,共47家,其中重楼在河北省生产企业最多,达13家。55批次样品中取自经营单位33批次、生产企业7批次、医疗机构15批次,分别占抽样总数的60%、13%、27%。

本次抽验工作发现的主要问题为部分批次存在混淆品以及可能为被提取后的药渣等质量问题,还有重楼标准不够合理等问题。

1.1 性状

本次抽验的部分样品性状存在问题,可能为其他种属的药材冒充重楼使用,现行标准中的性状表述专属性不强,难以区分不同种或变种的药材,重楼饮片的性状需进一步深入研究,提出更加具有专属性的描述。

1.2 薄层色谱鉴别及含量测定

本次专项抽验,依据《中国药典》2015年版一部重楼项下薄层鉴别项进行检验。标准规定重楼薄层色谱鉴别使用重楼对照药材和以含重楼皂苷Ⅰ、重楼皂苷Ⅱ、重楼皂苷Ⅵ和重楼皂苷Ⅶ配制成的混合对照品相应的色谱斑点为鉴别指标。但是,《中国药典》收载云南重楼和七叶一枝花为正品重楼,目前只有云南重楼对照药材发放,七叶一枝花没有对照药材供应。

经检验,部分批次样品的薄层色谱斑点存在异常,一是部分批次的薄层色谱图几乎无斑点,二是有些批次存在明显的异常斑点,可能是基原不符合规定或掺伪所致。

《中国药典》2015年版一部重楼项下规定,本品按干燥品计算,含重楼皂苷Ⅰ($C_{44}H_{70}O_{16}$)、重楼皂苷Ⅱ($C_{51}H_{82}O_{20}$)、重楼皂苷Ⅵ($C_{39}H_{62}O_{13}$)

和重楼皂苷Ⅶ ($C_{51}H_{82}O_{21}$) 的总量不得少于0.60%。结果表明, 55批重楼饮片样品中, 部分批次薄层色谱斑点较浅的样品经含量测定检验不符合规定, 甚至有的批次的含量低于0.05%。重楼皂苷类成分是重楼的主要药效成分, 含量较低的样品不能达到预期的疗效。

1.3 标准评价

重楼质量标准检验项目收录了【性状】、【鉴别】(显微鉴别、薄层色谱法鉴别)、【检查】(杂质、水分、总灰分)、【浸出物】及【含量测定】[重楼皂苷Ⅰ ($C_{44}H_{70}O_{16}$)、重楼皂苷Ⅱ ($C_{51}H_{82}O_{20}$)、重楼皂苷Ⅵ ($C_{39}H_{62}O_{13}$)和重楼皂苷Ⅶ ($C_{51}H_{82}O_{21}$)]等检测项目, 标准基本可行, 基本上可以控制重楼的质量。但是, 重楼标准存在如下问题。

1.3.1 基原植物学名问题

《中国植物志》中的七叶一枝花存在1个原变种(七叶一枝花)和7个变种(狭叶重楼、宽叶重楼、短梗重楼、宽瓣重楼、华重楼、长药隔重楼和缺瓣重楼), 《中国药典》收载重楼的基原植物为七叶一枝花和云南重楼。根据拉丁学名检索《中国植物志》, 药典的2个基原均为七叶一枝花的变种, 其中“七叶一枝花”对应植物志中的华重楼; “云南重楼”对应植物志中的宽瓣重楼。各变种之间的鉴别特征主要存在于花和果的区别上, 单凭根茎难以鉴别, 切片更加难以区分。因此, 标准中七叶一枝花中文名与拉丁名不一致的问题, 以及七叶一枝花不同变种根茎难以区分的问题, 导致重楼在生产、销售、使用存在以其他七叶一枝花变种混用的现象, 也给重楼样品的检验工作造成很大困难, 建议修订重楼标准时予以修订基原植物学名, 和植物志保持一致较为合理。

1.3.2 薄层鉴别项和含量测定项中重楼皂苷Ⅵ鉴别指标规定不合理

检验中发现, 云南重楼中重楼皂苷Ⅵ含量低或无法检出, 而《中国药典》2015年版一部鉴别(2)薄层色谱鉴别和含量测定项中均规定要测定重楼皂苷Ⅵ。探索性研究将进一步对华重楼中是否含有重楼皂苷Ⅵ开展研究。

2 探索性研究

本次专项依据《中国药典》2015年版一部重楼项下薄层鉴别项进行检验, 通过主斑点比对发现

部分批次的样品主斑点与云南重楼对照药材不完全一致, 且各批次样品之间的薄层主斑点差异也较大, 提示可能为华重楼或存在混伪品。为调查重楼的药材基原, 本课题组赴云南昆明、楚雄、大理、保山、丽江、迪庆等6个地级市的13个重楼药材基地开展调研工作, 并采集到云南重楼、华重楼及伪品药材及标本, 针对抽验中发现的华重楼检测指标问题、疑似掺伪问题、含量不合格样品成因问题等开展探索性研究。

2.1 七叶一枝花检测指标问题

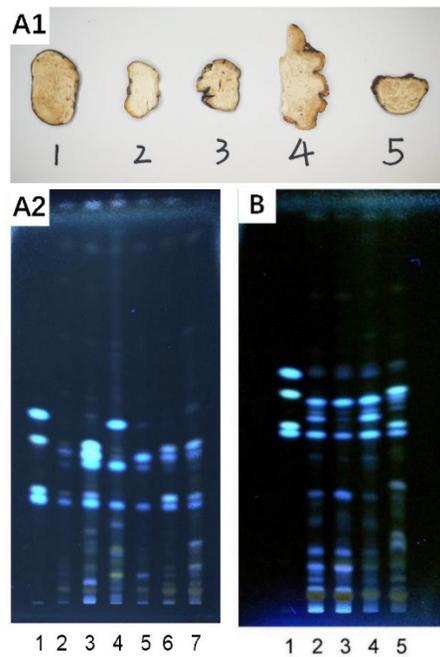
针对缺少七叶一枝花对照药材的问题, 同时, 基于前文基原考证发现药典中七叶一枝花拉丁名对应2013版《Flora of China》中的华重楼。因此, 本课题组开展华重楼薄层色谱行为特征研究, 与含重楼皂苷Ⅰ、重楼皂苷Ⅱ、重楼皂苷Ⅵ和重楼皂苷Ⅶ的混合对照品进行比对, 发现华重楼样品中只含有重楼皂苷Ⅶ, 如图1(B)所示。

此外, 由于七叶一枝花没有发放对照药材, 笔者此次自行采集并经鉴定的3批华重楼样品未检出重楼皂苷Ⅵ, 同时, 发现华重楼化学成分与云南重楼化学成分差异较大。因此, 建议对标准进行修订, 薄层色谱鉴别和含量测定项均不再以重楼皂苷Ⅵ作为指标, 同时, 建议研制发放七叶一枝花(华重楼) *Paris polyphylla* Smith var. *chinensis* (Franch.) Hara对照药材, 以更全面地控制重楼药材及饮片的质量。

2.2 疑似掺伪问题分析

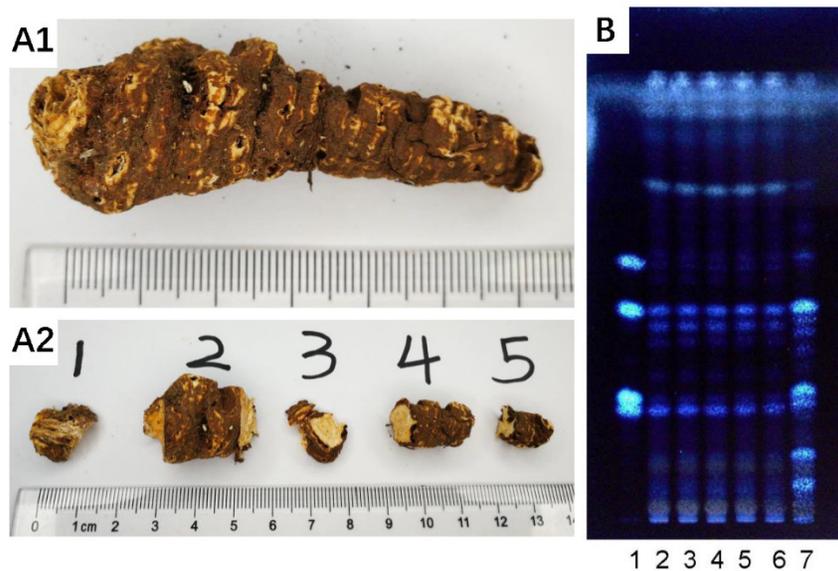
检验中, 部分样品疑似有混伪品的问题, 从一份样品中选出疑似性状有区别的5片, 如图1(A1)所示, 进行薄层色谱鉴别, 5片样品的薄层色谱行为均不一致, 如图1(A2)所示, 斑点3~5与对照药材差异较大, 2和6与对照药材主斑点基本一致, 同时, 采用自行采集鉴定的3批华重楼样品, 考察七叶一枝花的薄层斑点, 如图1(B)所示, 结果5片均不符合华重楼薄层色谱行为特征。

考虑到重楼根茎不同部位的化学成分可能存在差异, 笔者选取云南重楼对照药材的不同部位进行考察, 试验结果如图2所示, 发现对照药材5个部位的主斑点均一致。由此表明, 此类饮片的薄层色谱行为特点应为掺伪所致, 且掺伪品种可能不只一种。



A1: 一份重楼饮片抽验样品中疑似性状有区别的5片样品性状图; A2: 1. 对照品混合溶液(从上到下依次为重楼皂苷VI、重楼皂苷I、重楼皂苷II和重楼皂苷VII), 2~6依次对应图A1中的1~5号样品, 7. 云南重楼对照药材;
B: 1. 对照品混合溶液, 2~4分别为3批自行采集鉴定的华重楼, 5. 云南重楼对照药材。

图1 重楼样品和华重楼薄层色谱图(紫外光灯366 nm下检视)



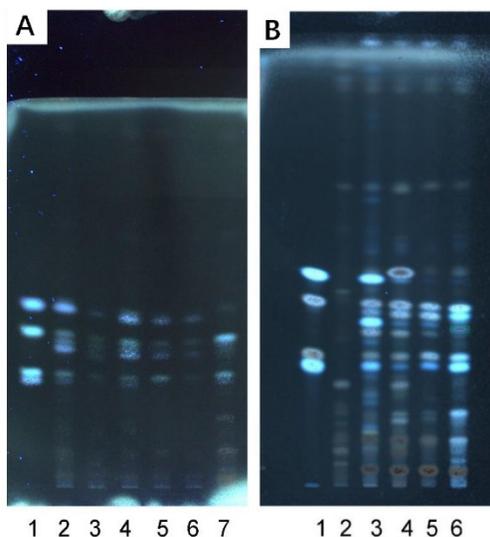
A1: 云南重楼对照药材留样性状图; A2: 留样分成5部分性状图;
B: 1. 对照品混合溶液, 2~6依次对应图A2中的1~5号样品, 7为云南重楼对照药材。

图2 云南重楼对照药材的不同部位薄层色谱图(紫外光灯366 nm下检视)

2.3 重楼饮片抽验中含量不合格样品成因探究

针对检验中发现部分批次重楼饮片含量不合格的问题,开展了重楼饮片加热回流及采用95%乙醇浸渍提取前后的对比研究。样品制备方法如下:选取一份合格的重楼样品,均匀取样获得4份饮片样品(约为10 g),其中1份加入95%乙醇(100 mL)加热回流5小时,另3份样品采用95%乙

醇(100 mL)浸渍提取3天、7天、15天,获得的样品阴干,即得。试验时,将合格重楼样品的同一批次处理过的样品(回流提取,乙醇浸渍提取3天、浸渍提取7天、浸渍提取15天)以及确定不合格重楼样品进行薄层色谱试验,方法参考《中国药典》2015年版一部重楼药材薄层色谱鉴别检验方法,结果如图3所示。



A: 1. 对照品混合溶液, 2. 合格样品未经提取, 3. 回流提取样品, 4. 浸渍3天样品, 5. 浸渍7天样品, 6. 浸渍15天样品, 7. 云南重楼对照药材; B: 1. 对照品混合溶液, 2. 疑似被提取的样品, 3~5. 其它批次重楼样品, 6. 云南重楼对照药材。

图3 重楼样品与提取样品薄层色谱图(366 nm紫外光灯下检视)

结果表明,与提取前的薄层色谱图相比,重楼饮片样品经加热回流5小时后,薄层色谱图上的斑点几乎消失不见;同时,发现重楼饮片样品采用95%乙醇浸渍提取7天后,薄层色谱图上的斑点亮度明显降低,浸渍提取15天后斑点几乎消失不见,与检验中发现的含量不合格的重楼饮片薄层色谱图主斑点亮度几乎不见的特征一致,如图3所示。据此,推测部分含量不合格的重楼饮片样品疑似为被提取后的重楼饮片。

3 总结与建议

通过本次专项抽验工作,发现市场上存在含量不合格重楼饮片(疑似经过提取所致)流入市场,同时,部分批次存在混伪品问题。重楼的现行药典标准已较为全面,基本能够控制药材及饮片质量,但是存在2个主要问题:1)云南重楼和七叶一枝花中重楼皂苷VI含量均较低或无法检出,而《中

国药典》2015年版一部鉴别(2)薄层色谱鉴别和含量测定项中均规定要测定重楼皂苷VI。针对此问题,建议对标准进行修订,薄层色谱鉴别不再以重楼皂苷VI作为指标之一;同时,由于云南重楼和七叶一枝花化学成分差异较大,建议分别制订云南重楼和七叶一枝花含量测定项。2)七叶一枝花中文名与拉丁名不一致,建议有关部门进一步明确《中国药典》重楼基原之一七叶一枝花的中文名与拉丁名,与《中国植物志》形成统一。同时,建议研制七叶一枝花(华重楼)*Paris polyphylla* Smith var. *chinensis* (Franch.) Hara对照药材,更全面地控制重楼药材及饮片的质量。

参考文献:

- [1] 中国药典:一部[S]. 2015: 260.
- [2] 夏从龙,周浓,陈立师,等. 滇重楼不同生长发育期

- 有效成分的变化规律[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(7): 1624-1625.
- [3] 张翔宇, 洪林, 付开萍, 等. 大方野生重楼属药用植物资源的分布[J]. 贵州农业科学, 2017, 45(12): 118-121.
- [4] 祝之友. 关于重楼名称与重楼药材入药时间(年代)问题[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, (22): 22.
- [5] 张万超, 罗敏, 章文伟, 等. 药用植物重楼栽培和种子处理技术专利信息分析[J]. 中国药房, 2016, 27(7): 1002-1004.
- [6] 杨光义, 胡培, 叶方. 重楼资源分布与可持续利用研究进展[J]. 中国药师, 2016, 19(1): 159-162.
- [7] 李恒. 重楼属植物[M]. 北京: 科学出版社, 1998.
- [8] 王跃虎, 牛红梅, 张兆云, 等. 重楼属植物的药用价值及其化学物质基础[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 833-839.
- [9] 李洪梅, 孙建辉, 康利平, 等. 重楼同属植物南重楼的药理研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3465-3468.
- [10] 赵保胜, 朱寅荻, 马勇, 等. 中药重楼研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 267-270.
- [11] 杨远贵, 张霖, 张金渝, 等. 重楼属植物化学成分及药理活性研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(18): 3301-3323.
- [12] 钟月姣, 刘莹, 于新海, 等. 重楼活性成分及药理作用的研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016, (2): 69-71.
- [13] 卢伟, 潘梦, 杨光义, 等. 重楼皂苷抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国药师, 2016, 19(12): 2343-2346.
- [14] 李恒, 苏豹, 张兆云, 等. 中国重楼资源现状评价及其种植业的发展对策[J]. 西部林业科学, 2015, 44(3): 1-7, 15.
- [15] 赵东兴, 李春, 赵国祥, 等. 云南地道药材滇重楼的研究进展[J]. 热带农业科学, 2014, 34(1): 42-47.
- [16] 饶伟文, 吴萌, 陈瀚, 等. 重楼的基源、生长条件与质量相关性研究[J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(4): 351-354.

(收稿日期 2019年3月19日 编辑 王雅雯)