

民族药对照药材的研制难点分析与策略探讨

高妍, 过立农, 马双成, 刘杰, 郑健*, 咎珂* (中国食品药品检定研究院, 北京100050)

摘要 目的: 为民族药对照药材研制工作的顺利开展提供可行策略。方法: 分析民族药对照药材研制工作中的难点问题, 主要包括原料收集难度大、鉴定困难、标准不完善以及研究基础薄弱等方面。结果: 在符合国家药品标准物质研制要求的前提下, 提出民族药对照药材切实可行的研制方案, 包括原料收集与遴选方法、生药学鉴定、理化标定、均匀性考察和稳定性考察方法。结论: 民族药对照药材的研制工作起步晚、基础弱、困难多, 但对民族药质量评价与监管具有极其重要的意义, 也可为民族药科研工作的顺利开展奠定基础。

关键词: 民族药; 对照药材; 研制难点; 研制策略

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)01-0053-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.01.008

Analysis of the Difficulties and Discussion of Strategies in the Development of Reference Medicinal Materials of Ethnic Drugs

Gao Yan, Guo Linong, Ma Shuangcheng, Liu Jie, Zheng Jian*, Zan Ke* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To provide strategies for development of reference medicinal materials of ethnic drugs. **Methods:** The difficulties during the development of reference medicinal materials of ethnic drugs, including difficulties of raw material collection and identification, imperfect standards, weak researches etc were analyzed. **Results:** The development scheme of reference medicinal materials of ethnic drugs was proposed, including raw material collection and selection methods, pharmacognostical identification, physical and chemical inspection, uniformity and stability test according to the requirements of the development of national drug reference materials. **Conclusion:** Although the research and development of reference medicinal materials of ethnic drugs had weak foundation with many difficulties, and started late, this work is of great significance to the quality evaluation and supervision of ethnic drugs, and can also lay the foundation for the research and development of ethnic drugs.

Keywords: ethnic drug; reference medicinal materials; difficulty; strategy

民族医药是我国的医药文化瑰宝之一, 是少数民族人民与自然斗争的智慧结晶, 维吾尔医药、哈萨克医药、蒙医药等民族医药历史悠久并各具特色, 为中国各族人民防病治病和促进各民族的

繁衍发展做出了突出贡献。《中华人民共和国中医药法》《中医药发展战略规划纲要(2016-2030年)》《“十三五”促进民族地区和人口较少民族发展规划》等政策法规, 都将发展少数民族医药列

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: ljzj825@163.com

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

为重点任务。2007年原国家药监局在相关部委就加强民族医药事业发展的指导意见及相关政策的情况通报会上明确指出,民族药的发展必须把握统一性和特殊性两条原则。所谓统一性是指民族药的基本属性是“药”,必须和化学药、中药一样保证其质量安全、有效、可控。所谓特殊性,指民族药有比较鲜明的民族区域性,也有比较特殊的民族适用性,要遵循民族医药的特色,发挥其优势。

《中华人民共和国药品管理法》第二十八条规定:“国务院药品监督管理部门设置或者指定的药品检验机构负责标定国家药品标准品、对照品。”^[1]。《药品注册管理办法》第139~141条规定由中国食品药品检定研究院(以下简称中检院)标定国家药品标准物质,中检院负责对标定的标准物质进行全面技术审核,并作出可否作为国家药品标准物质的结论^[2]。民族药对照药材作为国家法定的药品检验对照物质,是执行《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)及《中华人民共和国卫生部药品标准》(以下简称《卫生部药品标准》)中民族药相关质量标准,顺利开展民族药检验工作的物质基础。《中国药典》(2015年版)中的部分民族药材品种的鉴别项下,已规定样品需与对照药材进行比对判定结果,比如藏族习用药材余甘子、独一味、藏菖蒲,维吾尔族习用药材菊苣^[3]。近年来,在国家药典委员会的组织下,各地区药检所开展了部颁药品标准提升工作,部分民族药材标准中增加了薄层色谱鉴别项,同时引入与对照药材比对判定的检验内容,提高了民族药材检验方法的规范性、准确性和专属性,保证民族药质量安全、可控。

近六年,中检院承担了民族药对照药材研制工作,已经研制了一批亟需且常用的民族药对照药材,本文就民族药对照药材研制过程中存在的困难和研究策略进行总结。

1 民族药对照药材的研制难点分析

1.1 民族药的特殊性

民族药不同于常见中药,部分民族医使用的药材较为冷僻,《中国植物志》上尚未收载或者收录内容和药材标准有出入。如蒙药材大梔子,收录于《卫生部药品标准蒙药分册》中^[4],基原为茜草科植物长果梔子(*Gardenia jasminoides* Ellis f. *Longicarpa* Z. W. Xie et Okada)的干燥成熟果实,

但该基原在《中国植物志》中认为和梔子是同一个物种,没有单列,只是作为梔子项下的一种变异,没有给出拉丁名。但作为药用时,梔子和大梔子在性状、化学成分、疗效以及用法上存在差异,因此决定按照蒙药标准研制该对照药材。

1.2 原料收集困难

民族药大多生长于少数民族聚居的边远地区,路途遥远,人烟稀少,且多为地方习用的野生药材,资源供应不足的问题本就存在^[5-6]。近年来,由于全球气候变化、人类活动范围持续扩大、滥用农药化肥等因素,导致民族药资源储量不断减少、品种退化严重,部分野生药材资源枯竭、濒临灭绝,在此形势下,民族药对照药材在原料收集及保障原料供应方面面临着严峻挑战。如蒙药铃铃香,其为菊科植物铃铃香青(*Anaphalis hancockii* Maxim)的干燥头状花序,收载于《卫生部药品标准蒙药分册》(1998年版)中^[4]。由于铃铃香花序非常轻,植物铃铃香青生于亚高山山顶及山坡草地,海拔2000~3700米,采集难度大,需要多人、多次采集,才能够获得足够量的对照药材研制原料。藏紫草,为紫草科植物长花滇紫草(*Onosma hookeri* Clarke. var. *longiflorum* Duthie)和细花滇紫草(*Onosma hookeri* C.B. Clarke)的干燥根,收载于《卫生部药品标准藏药分册》(1998年版)中^[7]。由于长花滇紫草产于西藏,自仲巴、吉隆、江孜、拉萨、申扎至波密均有分布,生长于海拔3020~4700米山坡砾石地、山坡砂地草丛及阳坡灌丛草地^[8],原料采集工作难度很大,相关人员只能多次奔赴西藏拉萨市夺底乡进行采集,原料样品来之不易。目前,中检院已发放藏紫草(长花滇紫草)对照药材。

由于药材鉴定需要带有花、叶、果实等特征齐全的溯源标本,植物的花期和药材采收期往往不一致,这类药材的标本和样品采集就需要分阶段完成,在花期采收标本,在采收期到同一产地采集溯源样品。因此,相当一部分民族药对照药材的原料收集工作困难重重,需要耗费大量的人力、物力和财力,与常见中药对照药材的原料收集工作相比,难度更大。

1.3 民族药研究基础薄弱

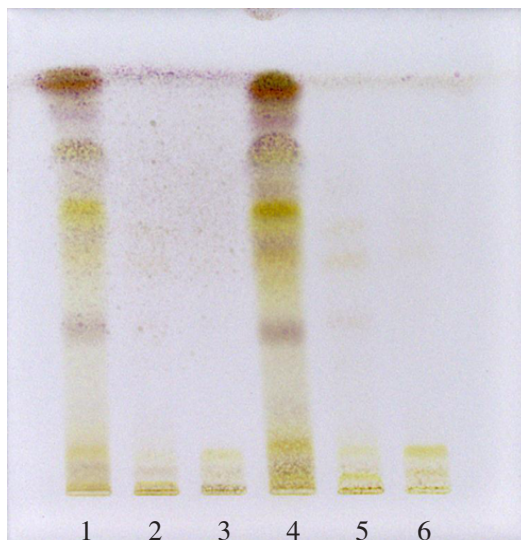
民族医药是我国中医药的重要组成部分,但是,民族药的研究成果、研究技术水平、研究人员

规模等方面均有待提高,在质量控制方面更是存在诸多问题^[9]。部分民族药可参考的研究文献较少,难以知晓其中所含成分,有效成分、毒性成分、有鉴别意义的指标成分等关键信息更是无从查找,给民族药对照药材的研制、民族药质量标准提升等工作带来了很大困难。

1.4 部分民族药标准不完善

民族药对照药材系供相应民族药标准项下薄

层色谱鉴别用,但是,部分标准的薄层色谱鉴别方法不甚理想。比如柘树根对照药材系供国家药品监督管理局国家药品标准表热清颗粒WS-11164(ZD-1164)-2002-2011Z使用^[10],依据标准方法检验得到的薄层色谱图如图1所示,表热清颗粒与柘树根对照药材的对应斑点颜色均较浅,可能会导致检验人员对检验结果做出误判。



1,4. 表热清颗粒样品; 2,5. 柘树根对照药材原料样品; 3,6. 柘树根对照药材溯源样品;
点样量: 1,5,6为 10 μL ; 2,3为 5 μL ; 4为 20 μL 。

图1 依据国家药品标准表热清颗粒 WS-11164 (ZD-1164) -2002-2011Z 项下薄层色谱鉴别方法检验的薄层图

同时,许多民族药材标准由于年代久远、尚未修订等原因,缺少薄层色谱鉴别项等检验项目。近年来,各地都在开展标准修订工作,但是,一些品种的修订标准虽然补充了薄层色谱鉴别检验、含量测定等检验项目,对照物质却都选用绿原酸作为检验指标,而部分药材其功能主治与绿原酸的药理活性并不一致,指标的鉴别意义不明显,难以有效控制药材质量。

1.5 鉴定困难

研制民族药对照药材,首要任务就是确定原料的基原准确无误。但是,由于民族药多为地方习用,并不常见,有能力鉴定民族药的专业人才稀缺,给鉴定工作带来很大困难。长期以来,民族医药在历史上多以“口传身授”为主,民间医药学古籍为辅的模式传承^[11]。现如今,随着民间老一代民族医药专家的老去,传承人数量不断

减少,民族药的传承工作出现危机,专业人才存在断层现象^[12]。同时,民族医药文献、典籍的继承、整理、研究、保护工作进展缓慢,尤其是部分民族医药文献古籍的汉文翻译量较少,导致鉴定工作可参考的资料不够全面,甚至存在因翻译有误,造成药材基原混乱、误用的现象。比如维药中的“阿萨荣”,维药制剂处方中将其翻译为细辛,实际并非中药“细辛”,此类问题需及时发现更正,否则鉴定工作难以开展。

2 民族药对照药材的研制策略探讨

针对民族药对照药材研制工作必须面对的困难,主要可以从以下四个方面着手解决: 1) 联合地方药检所、相关科研机构等单位开展原料采集工作,重视与研制品种主产区的相关单位合作采集; 2) 对于不易鉴定的品种,应求教植物鉴定专家,同时,建议将鉴定要点整理发布,以培养更多民族

药鉴定人才；3) 加快民族药标准修订进程；4) 应自行开展民族药基础研究工作，明确其主要成分，进一步发现其有效成分、毒性成分、有鉴别意义的指标成分等，研究与民族药药用习惯相适应的药剂物质基础，为民族药质量标准提升提供依据。

开展具体研制工作时，需依据国家药典标准或地方标准有关规定及对照药材标定标准有关技术要求进行，可参考相关文献、书籍、资料等，符合标准规定的原料样品可作为民族药对照药材发放，并附全套研制资料。民族药对照药材的研制内容涉及原料收集、遴选、生药学鉴定、理化标定、稳定性核查、均匀性考察等方面。

2.1 原料收集与遴选

民族药对照药材的原料应为基原准确、单一的、具有代表性的、质量合格的净药材，采集工作应在主产区进行，以保证原料药材产地的准确性和药材的品质。同时，应详细记录采集标签，作为可追溯的原料来源信息。

国际标准组织（ISO）指南中规定^[13]，标准物质应为“使之可以溯源到准确实现表示其特性值的测量单位”，由此可知，标准物质的标准值需要具有溯源性。首批研制的民族药对照药材需有基原准确的溯源样品作为对照参照物，每批溯源样品应制备相对应的腊叶标本作为定种鉴定依据。需要注意的是，溯源样品和标本应采自同一产地，并且与原料采集地点不同。对于部分资源稀缺的民族药品种，至少应保证溯源样品与原料样品的产地在不同县。溯源植物标本应为带有花或果及主要鉴定特征部位的腊叶标本，并附有标签，注明名称、拉丁学名、详细产地、海拔、采集时间、采集人姓名等详细信息。溯源样品与原料药材均要按照采收季节采用标准规定的药用部位，应保留药材的性状鉴定特征，去除杂质、霉变、虫蛀等部分。

2.2 生药学鉴定

溯源样品相对应的腊叶标本，须按照植物分类学要求，请植物分类专家或经过相关专业知识和技能培训的人员对该标本进行定种鉴定，并出具鉴定报告。溯源药材和标本均需依据相关药品标准开展性状、显微鉴别检验，可参考相关文献、书籍资料作为补充。

2.3 理化标定

民族药对照药材原料的理化标定应依据相关

药品标准，对标准规定的检验项目进行全部检验，所有检验项目均符合标准规定的样品才可作为原料使用。原料样品在性状、显微鉴别项的标定工作中，不仅要依据相关药品标准进行检验，还应与溯源样品进行比对，与溯源样品的性状、显微特征也应一致。

薄层色谱鉴别应至少包括两个条件，分别针对不同大类成分或不同极性段建立鉴别方法。针对已有成药的品种，应选用相关成药标准上的薄层色谱条件进行检验。对于部分民族药品种，当其标准中只规定了一个薄层色谱鉴别方法，且无成药标准，或者存在标准不完善的问题时，可依据文献资料自拟方法检验。对于参考文献不足的品种，需要开展药材化学成分研究，明确其主要成分，据此自拟方法检验。相同薄层色谱鉴别条件下，原料样品中的斑点数量、大小、颜色应与溯源样品一致。

2.4 均匀性考察

粉碎后的原料样品还应进行均匀性考察，以保证所发放的民族药对照药材的一致性。应选取粉碎前段、中段、后段的粉末样品，开展薄层色谱鉴别试验，各样品的薄层色谱行为应一致，即在相同位置显相同斑点，斑点的颜色、数量、大小应一致。原料样品均匀性考察是否符合规定，直接反映本批对照药材的批内一致性是否达到要求，只有符合要求的民族药对照药材原料，才可被视为“稳定且一致”的对照药材，进行后续的分装及包装工艺流程。

2.5 稳定性考察

中国合格评定国家认可委员会（CNAS）发布的CNAS-CL01（ISO/IEC 17025：2005）《检验和校准实验室能力认可准则》中明确规定：对内部标准物质（参考物质）应进行核查；应根据规定的程序和日程对参考标准、基准、传递标准或工作标准以及标准物质（参考物质）进行核查，以保持其校准状态的置信度^[14]。我国的药品标准物质不规定有效期，但要求其在规定的储存和使用条件下保持其具有的特性量值，这就需要进行稳定性核查，以确保民族药对照药材量值的准确性。需要注意的是，部分种类的民族药对照药材，因其成分较易发生变化，应适当缩短稳定性期间核查的时间间隔，比如含有挥发性成分的药材（如滇桂艾纳香等），富含油脂类成分的药材（如菥蓂子等），含糖量高的药

材(如肉苁蓉等)。对于主要成分易发生变化的民族药对照药材品种,也应尽量缩短研制周期,以保障其质量稳定、量值准确。

目前,中检院已开展民族药对照药材的研制和发放工作,2013年至2018年已发放28个品种,涉及白族药、蒙药、傣药、藏药、彝族药。部分品种的研究工作已与相关单位联合进行,加快了民族药对照药材的研制进程。民族药化学成分研究已有进展,比如,发现青阳参中的青阳参昔甲在同属的3种药材白前、白薇和徐长卿中均未检出,其为具有鉴别意义的指标成分^[15]。同时,广西等地方药检所也在省内开展了民族药对照药材的研制工作,共同解决民族药对照药材缺乏问题。

3 展望

民族药对照药材的研制工作虽然起步晚、基础弱、困难多,但是,其对民族药质量评价与监管具有极其重要的意义,应继续加快研制进程。尤其是在药材主要成分不明确、药效物质基础难以确定、无法获得有鉴别意义的指标性成分的情况下,民族药对照药材具有特性量值,可以发挥其鉴别作用,为民族药鉴别检验提供依据。同时,在民族药研究人员不足的形势下,民族药对照药材将在保证各检验机构、科研单位、企业各实验室的检验数据准确、可靠、结果互认等方面发挥重要作用,为民族药科研工作的顺利开展奠定基础。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国药品管理法[S]. 2019.
 [2] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令第28号 药品注册管理办法[S]. 2002.
 [3] 国家药典委员会. 中国药典:一部[S]. 2015.
 [4] 中华人民共和国卫生部. 卫生部药品标准:蒙药分册[S].

1998.

- [5] 朱根华,熊耀坤,钟国跃. 少数民族医药产业发展面临的困境及改革策略研究——以蒙,藏,维民族医药为例[J]. 西南民族大学学报:人文社会科学版, 2015, 36(8): 147-151.
 [6] 李佳川,何晓磊,徐新,等. 蒙药的现代研究概况与发展思考[J]. 西南民族大学学报(自然科学版): 2019, 45(3): 272-277.
 [7] 中华人民共和国卫生部. 卫生部药品标准:藏药分册[S]. 1998.
 [8] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志[M]. 北京:科学出版社, 1989.
 [9] 陈平,张杰,章云勇. 云南省民族医药产业发展的困境与对策[J]. 卫生软科学, 2019, 33(5): 17-20, 45.
 [10] 国家食品药品监督管理局. WS-11164(ZD-1164)-2002-2011Z国家药品标准[S]. 2012.
 [11] 梁正海,辛丽平. 略论少数民族传统医药知识的生产性保护[J]. 贵州民族研究, 2017, 38(11): 143-148.
 [12] 刘伟,马骏麒,伊河山·伊明,等. 新疆维吾尔自治区中医药和民族医药传统知识的调查研究[J]. 西部中医药, 2018, 31(10): 50-52.
 [13] 袁媛,陈媿颖,黄璐琦,等. 对照道地药材的研究策略与应用探讨[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(13): 2623-2626.
 [14] 严华,麻思宇,程显隆,等. 中药对照药材的稳定性及期间核查[J]. 中国药事, 2017, 31(9): 1012-1016.
 [15] 咎珂,袁红,马双成,等. 民族药材青阳参对照品的制备及质量标准提高研究[J]. 中国药事, 2018, 32(4): 469-475.

(收稿日期 2019年8月13日 编辑 邹宇玲)