

· 监管技术 ·

专栏：中成药掺伪打假研究

编者按：

中药是中华民族五千年传统文化的瑰宝，是千百年医疗实践的结晶，为中华民族的繁荣昌盛作出了重大贡献。随着时代的发展，中药不断焕发出强大的生命力，在人民的保健、康复和疾病治疗过程中发挥着重要作用。科学技术的进步、国家对中药企业的扶持，以及人民群众对中药疗效的认可，使中药得到了进一步的发展。与此同时，中药的质量安全也引起了更多的关注。

2020年12月，国家药品监督管理局（以下简称国家药监局）发布了《关于促进中药传承创新发展的实施意见》，明确提出要强化中药质量安全监管，组织中药专项检查，持续加大中成药和中药饮片抽检力度，聚焦掺杂使假、染色增重、非法添加、非法渠道购入中药饮片等问题，开展中药饮片质量集中整治，严厉打击违法违规行为。为此，中国食品药品检定研究院中药民族药检定所多年来一直组织全国相关省、市级药品检验机构开展打击中成药掺杂使假的方法研究和开发工作，使用显微鉴别法、薄层色谱法、高效液相色谱法以及液质联用等多项技术和方法，鉴别中成药中染色或掺伪成分，形成补充检验方法，打击掺杂使假行为，为中药市场监管服务，取得了良好的成效。

通过对掺杂使假问题的深入研究，发现中成药掺杂使假包括染色问题、投料饮片掺伪问题、违反工艺投料问题等。其中较典型的例如使用808猩红染色朱砂和血竭，使用藏柴胡掺伪柴胡，违反提取工艺直接投料等，严重影响了中成药的质量与安全。对此，药品监管部门高度重视，组织专家开展专题研究，揭示包括掺杂使假等中药存在的质量问题，并制定相应的补充检验方法，打击了中药掺杂使假等违法行为，有力保障了中药质量，为推进中医药健康发展做出了积极贡献。

本刊特设“中成药掺伪打假研究专栏”，将分期报道相关研究成果。本期将主要集中报道比较常见的中成药掺伪问题，其中“药品补充检验方法在中成药质量监管中的应用”一文回顾了药品补充检验方法的实施，探讨其在中成药质量监管和质量标准提高中的作用，并对补充检验方法的研究方向提出建议；另有3篇文章分别介绍了中成药中枳壳、铁丝威灵仙和麦冬等植物药掺伪的鉴别方法研究；另有“基于DNA条形码和特异性PCR技术鉴别蚂蟥及其常见伪品”一文，报道蚂蟥特异性PCR鉴别方法，可以快速、准确地鉴别蚂蟥与其常见伪品。下一期将重点介绍柴胡、人参、金银花掺伪和黄芩违反工艺问题的鉴别方法的研究。通过以上研究，旨在加强对中成药掺杂使假的打击力度，保障中药质量安全，为公众健康服务。

特邀栏目主编：戴忠

Editor's Note:

Traditional Chinese Medicine (TCM) is the great treasure of the traditional culture of Chinese nation's five-thousand-year, the crystallization of thousands of years of medical practice, which has made significant contributions to the prosperity of the Chinese nation. TCM continuously shows enormous vitality in the long Chinese history, which is greatly beneficial in the process of people's health care, rehabilitation and disease treatment. With the progress of

science and technology, the state's support for Traditional Chinese Medicine enterprises and the people's recognition of the efficacy of TCM, TCM has been further developed. At the same time, the quality and safety of TCM has received more and more attention.

The National Medical Products Administration (NMPA) promulgated the Implementation Opinions on Promoting the Inheritance, Innovation and Development of Traditional Chinese Medicine in December 2020, which clearly proffers several suggestions to strengthen the supervision on the quality and safety of TCM, organize special inspection of TCM and continuously increase the sampling inspection of TCM and TCM decoction pieces. The supervision focuses on the problems of adulteration, dyeing and weight gain, illegal addition, illegal purchase Chinese herbal pieces and other issues of illegal crime. Therefore, the Institute for Control of Chinese Traditional Medicine and Ethnic Medicine (ICCTMEM) of National Institutes for Food and Drug Control (NIFDC) has organized the provincial and municipal drug inspection institutions to carry out research and development of methods to combat the adulteration of TCM by using all kinds of techniques, such as microscopic identification, thin layer chromatography, high performance liquid chromatography and liquid chromatography-mass spectrometry, to identify the dyed or adulterated components in TCM for many years. In this work, several supplementary inspection methods have been formed to combat adulteration, which were used to serve the supervision of TCM market and achieved good results.

By the deeply research to adulteration, we found the main issues of TCM adulteration include dyeing, adulteration of feeding pieces, violation of process feeding and so on. Among them, there are some typical cases, such as using 808 scarlet to dye cinnabar and dragon's blood, using *Bupleurum marginatum* var. *stenophyllum* to adulterate *Bupleurum chinense*, and the direct feeding of materials in violation of the extraction process, which significantly influenced the safety and quality of TCM. In this regard, the drug regulatory authorities pay more attention to organize experts to carry out professional studies to reveal the quality issues of TCM, including adulteration and counterfeiting, and formulate corresponding supplementary inspection methods, which have cracked down on illegal acts of adulteration, effectively guaranteed the quality of traditional Chinese medicines, and made positive contributions to the healthy development of traditional Chinese medicines.

"Special Column on Cracking Down on Counterfeiting of Chinese Patent Drugs" will report the relevant research achievement in stages. This issue will focus on the common problem of TCM adulteration, in which the article "Application of supplementary inspection methods in the quality supervision of TCM drug" reviews the implementation of supplementary inspection methods, discusses its role in quality supervision and quality standards improvement of TCM, and puts forward suggestions on the research direction of supplementary inspection methods. In addition, there are three papers introduced the research on the identification methods of adulteration of plant drugs such as *Aurantii Fructus*, *Smilacis Radix et Rhizoma* and *Ophiopogonis Radix* in TCM respectively, and another paper "Identification of *Whitmania pigra* and its common counterfeits based on DNA barcoding and specific PCR technology", reported the specific PCR identification method of *Whitmania pigra*, which can quickly and accurately identify *Whitmania pigra* and its common counterfeits. The next issue will focus on the identification methods of *Bupleuri Radix*, *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Lonicerae Japonicae Flos* adulteration and *Scutellariae Radix* violations. Through the above research, the purpose is to strengthen the crackdown on adulteration of TCM, guarantee the quality and safety of traditional Chinese medicine, and serve the public health.

Invited Column Editor-in-Chief: Dai Zhong

药品补充检验方法在中成药质量监管中的应用

胡晓茹[#], 杨青云[#], 周亚楠, 刘晶晶, 戴忠^{*}, 马双成^{*} (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 回顾药品补充检验方法的实施, 探讨其在中成药质量监管和质量标准提高中的作用和意义, 并对补充检验方法的研究方向提出建议。方法: 对2006年1月至2022年3月涉及中成药的补充检验方法进行梳理, 通过细叙实施情况, 分析其变化趋势与中成药质量情况的相关性。结果: 我国已公布实施了120个涉及中成药的通用补充检验方法, 主要包括涉及处方药味掺伪使假和增重、涉及非法添加化学物质、涉及染色以及未按批准生产工艺生产4个方面。通过对补充检验方法的公布实施时间进行统计, 发现不同类型补充检验方法的颁布时间具有一定的规律性。结论: 补充检验方法的实施有力打击了中成药掺伪使假违法行为, 并助力中药质量标准的提升。建议开展多品种同一指标或多指标检查项通用补充检验方法的研究, 药检部门可以根据在市场上发现的药材存在的问题, 开展包含此药味的中成药相关检查方法的研究, 对市场上相应品种的中成药主动开展筛查工作, 进而申报补充检验方法, 打击中成药中存在的掺伪使假行为。

关键词: 补充检验方法; 中成药; 质量控制; 掺伪使假; 非法添加化学物质; 染色

中图分类号: R932; R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)01-0039-09
doi:10.16153/j.1002-7777.2023.01.005

Application of Supplementary Drug Testing Methods in Quality Supervision of Proprietary Chinese Medicine

Hu Xiaoru[#], Yang Qingyun[#], Zhou Yanan, Liu Jingjing, Dai Zhong^{*}, Ma Shuangcheng^{*} (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To review the implementation of supplementary testing methods (STM), discuss the role and significance in quality supervision and standards improvement of proprietary Chinese Medicine, and put forward suggestions on the research direction of supplementary testing methods. **Method:** From January 2006 to March 2022, the STM involved in proprietary Chinese Medicine were sorted out, and the correlation between the content of STM and the quality of proprietary Chinese medicine was analyzed by detailing the implementation situation. **Result:** China has published and implemented 120 generic supplementary testing methods involving proprietary Chinese medicines, mainly involving prescription drug flavor falsification, weight gain, illegal addition of chemical substances, staining, and failure to produce according to approved production processes. Through the statistics of the promulgation time of supplementary testing methods, it is found that the promulgation time of different types of supplementary testing methods has certain regularity. **Conclusion:** The implementation of supplementary inspection methods has effectively cracked down on the adulteration and counterfeiting

作者简介: 胡晓茹 Tel: (010) 67095150; E-mail: huxiaoru@nifdc.org.cn
共同第一作者: 杨青云 Tel: 13501056865; E-mail: yangqingyun@nifdc.org.cn
通信作者: 戴忠 Tel: (010) 67095268; E-mail: daizhong@nifdc.org.cn
马双成 Tel: (010) 53852076; E-mail: msc@nifdc.org.cn

of proprietary Chinese medicine, and helped improve the quality standards of traditional Chinese medicine. Suggestions to develop more varieties of the same or more indicators to check general complement testing method of research, testing departments could according to the problems found in the market of medicinal materials, contains the ingredients of traditional checking method of related research, corresponding to the market varieties of proprietary Chinese medicine screening work actively, and subsequently declare added inspection method, and crack down on the adulteration of proprietary Chinese medicine.

Keywords: supplementary testing methods; proprietary Chinese Medicine; quality control; adulteration; illegal addition of chemical substance; dyeing

2002年颁布的《中华人民共和国药品管理法实施条例》(以下简称《条例》)第53条中规定“对有掺杂、掺假嫌疑的药品,在国家药品标准规定的检验方法和检验项目不能检验时,药品检验机构可以补充检验方法和检验项目进行药品检验;经国务院药品监督管理部门批准后,使用补充检验方法和检验项目所得出的检验结果,可以作为药品监督管理部门认定药品质量的依据”^[1]。该《条例》首次明确提出“补充检验方法和检验项目”的概念,并对补充检验方法和检验项目适用的对象,即“有掺杂、掺假嫌疑的药品”和“作为药品监督管理部门认定药品质量的依据”的法定地位进行规定。之后,原国家食品药品监督管理局于2003年发布了《关于报请批准用补充检验方法和项目进行药品检验有关问题的通知》,正式启动了补充检验方法和检验项目的审批工作;并分别于2017年1月1日发布《药品补充检验方法管理工作规程》和2018年1月发布《药品补充检验方法研制指南》。这些文件的发布和实施,一方面规范和指导了药品补充检验方法的研制工作,另一方面也进一步提高了药品补充检验方法的科学性、实用性和适用性。经过20年的应用与研究,补充检验方法和检验项目作为判断药品中是否存在掺伪使假的技术手段,对遏制和打击药品掺伪使假等行为发挥了重要作用,对保证药品质量具有重要和特殊的意义^[2]。自2003年启动药品补充检验方法和检验项目的审批以来,至2022年3月共批准120个涉及中成药的补充检验方法,这些补充检验方法的实施,在打击中成药掺杂使假行为、保证中成药质量安全有效等方面发挥了不可替代的作用。

1 中成药补充检验方法概述

从2006年1月到2022年3月,国家药品监督管理部门共公布实施120个涉及中成药的通用补充检验

方法,根据补充检验方法的检验项目进行归纳,主要包括涉及处方药味掺伪使假和增重、涉及非法添加化学物质、涉及染色以及未按批准生产工艺生产4个方面。

1.1 涉及处方药味掺伪使假和增重的补充检验方法

此类补充检验方法主要针对处方药味掺伪的情况,通过对伪品专属性成分特征开展研究工作,建立相应的补充检验方法,是目前补充检验方法的主要组成部分。主要集中在打击银杏叶制剂中槐角掺伪^[3],阿胶制剂中牛皮掺伪^[4],含乳香、没药或血竭制剂中松香掺伪^[5],含大黄制剂中伪品大黄掺伪^[6],含金银花制剂中山银花掺伪^[7],含人参制剂中西洋参掺伪^[8]以及掺伪增重等掺杂使假行为。此类补充检验方法主要包括银杏叶制剂中槐角苷检查项3项,含阿胶制剂中牛皮源性成分检查项13项,含乳香、没药制剂中松香酸检查项16项和含大黄中成药中土大黄苷检查项6项等共计53项,具体内容见表1。

此类补充检验方法采用的主要技术方法包括:采用薄层色谱或者液相色谱的方法进行检查,以液质联用方法进行验证,如槐角苷、松香酸、土大黄苷等检查项;采用液质方法,如牛皮源检查项;采用聚合酶链反应方法,如水稻源性成分检查;以及采用显微技术建立的检查方法,如小活络丸(大蜜丸)中异性有机物的检查 and 三七茎叶的检查等。

1.2 涉及非法添加化学物质的补充检验方法

此类补充检验方法主要涉及镇定安神、补肾壮阳、降糖、降压、止咳平喘、消肿止痛、改善睡眠、抗风湿和癫痫以及治疗肥胖等12个类型中成药,共计22项补充检验方法;其中,镇定安神类3项18个检测指标,补肾壮阳3项11个检测指标,降糖3项13个检测指标,检测指标基本涵盖市场上常

见的化药品种，具体内容见表1。此类补充检验方法主要以目前市场上具有相同功效的化学药为检测指标，通过液质联用技术建立相应的检测方法。

1.3 涉及染色的补充检验方法

目前此类补充检验方法涉及的染色物主要包括金胺O、808猩红、金橙Ⅱ、苏丹红Ⅳ等，其中涉及金胺O有9项10个品种，808猩红有5项6个品种，金橙Ⅱ有3项9个品种，苏丹红Ⅳ有3项5个品种，苏丹红Ⅰ有1项3个品种和孔雀石绿有2项3个品种等，共计23项，具体内容见表1。这些染色物多是由于处方药味染色引入到中成药中，有片剂、丸剂、胶囊剂和颗粒剂等多个剂型，其中以丸剂占多数，且某些品种涉及3~4种染色物，如跌打丸涉及808猩红、金橙Ⅱ、苏丹红Ⅳ和苏丹红Ⅰ等4个染色物，骨筋丸胶囊涉及金橙Ⅱ、苏丹红Ⅳ和苏丹红Ⅰ等3种染色物。此类补充检验方法采用薄层色谱和

液相色谱方法进行检查，如有必要采用液质方法进行验证。

1.4 涉及未按批准生产工艺生产的补充检验方法

此类型补充检验方法涉及以下3个方面的违法问题：更改生产工艺，如银杏叶提取物、银杏叶片及胶囊的槲皮素、山柰素和异鼠李素检查项等6项补充检验方法^[3]；采用全粉代替提取物投料，如珍黄胶囊中黄芩植物组织检查项、牛黄解毒片中异性有机物检查等12项补充检验方法；采用对照品替代药材投料，如黄连上清片和炎可宁片等2项补充检验方法；共计20项，见表1。此类型的补充检验方法包括：采用HPLC方法测定指标性成分含量，采用显微鉴别处方中药味植物组织的显微特征，或采用对照药材建立薄层鉴别方法。除上述补充检验方法外，还有涉及塑化剂的检查和马兜铃酸I的检查等。详见表1。

表1 中成药补充检验方法一览表

序号	类别	涉及药品名称及批准号	涉及检查项目
1	处方药味 掺伪使假	银杏叶提取物、银杏叶片、银杏叶胶囊（2015007）、银杏叶滴丸（2016001）、银杏叶软胶囊（2016002）	槐角苷
		沉香化气丸（BJY201710）、接骨七厘散（丸）（BJY201711）、小金丸（胶囊、片）（BJY201712）、腰痛片（BJY201713）、少腹逐瘀丸（BJY201714）、小儿化毒散（胶囊）（BJY201715）、礞石滚痰丸（BJY201716）、女金丸（BJY201908）、洁白胶囊（丸）（BJY201909）、沉香化滞丸（BJY201919）、风湿二十五味丸（BJY202004）、参三七伤药胶囊（片）（BJY202005）、珍宝丸（BJY202008）、根痛平片（BJY202101）、消肿片（BJY202111）、舒筋定痛片（BJY202201）	松香酸
		阿胶补血膏（BJY201804）、阿胶补血口服液（BJY201805）、阿胶颗粒（BJY201912）、阿胶黄芪口服液（BJY201913）、妇科止带片（BJY201914）、妇舒丸（BJY201921）、驴胶补血颗粒（BJY202011）、阿归养血糖浆（BJY202106）、阿胶益寿口服液（BJY202110）、保胎灵（片、胶囊）（BJY202202）、女金丸（BJY201906）、阿胶强骨口服液（BJY202203）、龟鹿补肾片（BJY202204）	牛皮源性成分
		牛黄解毒片（2008013）、炎可宁片（2008015）、麻仁丸（2010008）、牛黄消炎片（2014001）、复方龙胆碳酸氢钠片（BJY202112）、三黄片（2007002）	土大黄苷
		银柴颗粒（BJY201904）、小儿咽扁颗粒（BJY202007）、清热解毒口服液（BJY202205）	灰毡毛忍冬皂苷乙

续表 1

序号	类别	涉及药品名称及批准号	涉及检查项目
		金鸡丸 (BJY202001)、金鸡片 (BJY202002)、金鸡颗粒 (BJY202003)	毛两面针素
		乌鸡白凤丸 (BJY202102)、消糜栓 (BJY202103)、人参养荣丸 (大蜜丸、小蜜丸、水蜜丸) (BJY202104)	拟人参皂苷F11
		心可舒胶囊 (BJY201905)	人参皂苷Rb3
		小败毒膏 (BJY202009)	萜萜碱类生物碱
		小活络丸 (大蜜丸) (BJY202006)	异性有机物
		通宣理肺丸 (水蜜丸), 九味羌活丸 (水丸) (BJY202013), 黄连上清丸 (水丸)、龙胆泻肝丸 (水丸)、防风通圣丸 (水丸) 和 风寒咳嗽丸 (水丸) (BJY202107)	水稻源性成分
		冠心丹参胶囊 (BJY201706)	三七茎叶皂苷
		心宁片 (BJY201903)	三七茎叶植物组织
2	非法添加化学物质	具有镇定安神功效的中成药 (2006008、2009024、2012004)	地西洋、硝西洋、氯硝西洋、氯氮卓、奥沙西洋、马来酸咪唑啉仑、劳拉西洋、艾司唑仑、阿普唑仑、三唑仑、巴比妥、苯巴比妥、异戊巴比妥、司可巴比妥、褪黑素、氯苯那敏、佐匹克隆、扎来普隆
		具有镇静安神功效的中成药 (2006024)	艾司唑仑
		具有补肾壮阳功效的中成药 (2006009、2008016、2009030)	西地那非、红地那非、豪莫西地那非、羟基豪莫西地那非、他达拉非、氨基他达拉非、伐地那非、伪伐地那非、那红地那非、硫代艾地那非、那莫西地那非
		降糖类中成药 (2009029、2011008、2013001)	甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、格列美脲、马来酸罗格列酮、瑞格列奈、盐酸吡格列酮、盐酸二甲双胍、盐酸苯乙双胍、盐酸丁二胍、格列波脲
		降压类中成药 (2009032、2014008)	阿替洛尔、盐酸可乐定、氢氯噻嗪、卡托普利、哌唑嗪、利血平、硝苯地平、氨氯地平、尼群地平、尼莫地平、尼索地平、非洛地平
		治疗肥胖症的中成药 (2006004、2012005)	西布曲明、麻黄碱、芬氟拉明、酚酞、N,N-双去甲基西布曲明、N-单去甲基西布曲明
		治疗消渴症的中成药 (2006005、2007003)	苯乙双胍、格列吡嗪、格列本脲、吡格列酮、格列齐特、格列美脲、格列喹酮、瑞格列奈

续表 1

序号	类别	涉及药品名称及批准号	涉及检查项目
		具有止咳平喘功效的中成药(2006007、2009031)	茶碱、磺胺甲噁唑、醋酸泼尼松、地西洋、马来酸氯苯那敏、盐酸苯海拉明、枸橼酸喷托维林、磷酸苯丙哌林
		具有消肿止痛功效的中成药(2006006)	双氯芬酸、氨基比林
		抗癫痫类中药制剂(2014009)	苯巴比妥、卡马西平、苯妥英钠、丙戊酸钠、氯硝西洋、地西洋
		改善睡眠类中成药和保健食品(2013002)	罗通定、青藤碱、文法拉辛
		抗风湿类中成药(2009025)	氢化可的松、地塞米松、醋酸泼尼松、阿司匹林、氨基比林、布洛芬、双氯芬酸钠、吲哚美辛、对乙酰氨基酚、甲氧苄啶、吡罗昔康、萘普生、保泰松
3	染色	黄芩片(2007008)、胃康灵胶囊(BJY201702)、宫炎康颗粒(BJY201801)、妇科止带片(BJY201902)、绿袍散(BJY201922)、妇科调经片(BJY202010)、千金止带丸(2014015)、少腹逐瘀丸(BJY201714)、元胡止痛片、朱砂安神丸(2014004)	金胺O
		伤科七味片、二十五味珊瑚丸(2014003)、牛黄清心丸(2016003)、朱砂安神丸(2016004)、柏子养心丸(BJY201703)、跌打丸(BJY201708)	808猩红
		跌打活血散、骨筋丸胶囊、根痛平胶囊、跌打丸、跌打片、骨折挫伤胶囊、麝香接骨胶囊(2014005)、精制冠心片(BJY201707)、心可宁胶囊(2014011)	金橙 II
		接骨七厘散(丸)(BJY201711)、参三七伤药胶囊(片)(BJY202005)、跌打丸、冠脉宁片、骨筋丸胶囊(2014002)	苏丹红 IV
		跌打丸、冠脉宁片、骨筋丸胶囊(2014002)	苏丹红 I
		千金止带丸(2014015)、牛黄消炎片、口腔溃疡散(2014006)	孔雀石绿
		女金丸(BJY201907)	苋菜红、日落黄和亮蓝
		心可宁胶囊(BJY201901)	酸性红73
4	未按批准的生产工艺生产	银杏叶提取物、银杏叶片、银杏叶胶囊(2015001)、银杏叶软胶囊(2015002)、银杏叶滴丸(2015003)、舒血宁注射液、银杏叶提取物注射液(2015004)、银杏达莫注射液(2015005)、银杏叶滴剂(2015006)	游离槲皮素、山柰素和异鼠李素
		脑络通胶囊(2008008)、牛黄解毒片(2008009)、复方丹参片(2008010)、板蓝根片(2008011)、野木瓜片(2009019)	异性有机物
		归脾丸(浓缩丸)(BJY201910)	酸枣仁植物组织

续表 1

序号	类别	涉及药品名称及批准号	涉及检查项目
		炎可宁片 (BJY201705)	黄柏植物组织
		珍黄胶囊 (2016006)	黄芩植物组织
		心宁片 (BJY201903)	赤芍、三七茎叶植物组织检查
		胆香鼻炎片 (BJY201911)	苍耳子、金银花及甘草植物组织
		藿香正气丸 (加味藿香正气丸) (BJY201802)	大腹皮植物组织检查
		冠心丹参胶囊 (BJY201706)	丹参、降香植物组织
		黄连上清片 (2009018)	黄连
		炎可宁片 (2011007)	黄连
5	其他	藿香正气软胶囊 (2011014)	邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二异丁酯、邻苯二甲酸二丁酯
		风痛安胶囊 (BJY202105)、龙胆泻肝丸 (BJY202108)	马兜铃酸 I
		护肝宁片 (2007015)	大黄素甲醚、丹参酮 II A、丹参、虎杖 (鉴别)

2 中成药补充检验方法的颁布实施情况

中成药补充检验方法的建立主要是围绕中成药的日常检验,如国家评价性抽检、飞行检查及专项检验等工作。根据《药品补充检验方法研制技术要求》中规定,“应选择具有代表性的样品(包括阳性样品和阴性样品)按照起草确证方法进行检测分析”^[9],所以补充检验方法的建立首先要基于药品存在掺杂、掺假嫌疑的事实。基于上述原因,中成药补充检验方法内容的变化趋势与中成药质量情况密切相关。通过对2006年1月到2022年3月的120个中成药补充检验方法的公布实施时间进行统计,结果发现不同类型补充检验方法的颁布时间具有一定的规律性,一方面体现了中药质量问题的变化趋势,另一方面也体现了补充检验方法在中成药质量监管方面的作用。

(1) 涉及非法添加化学物质的补充检验方法颁布时间主要是集中在2006年至2013年期间,尤其是在2006年和2009年较为突出,2014年之后没有新的此类型补充检验方法公布实施。这表明2014年以后中成药中非法添加化学物质的现象已明显减少,在近些年国家评价性抽检工作中未发现中成药中存在非法添加化学物质的情况^[10-13]。

(2) 涉及未按批准的生产工艺生产的补充检验方法从2007年开始陆续公布实施,除2008年和2015年比较突出,到2019年份基本平稳,每年不超过2个品种。2020年后未见公布实施涉及未按批准的生产工艺生产的补充检验方法,表明自2020年新版《中华人民共和国药品管理法》实施后未按批准生产工艺生产的现象已有所改进,未发现新的中成药品种中存在此类问题。

(3) 涉及染色的补充检验方法从2007年颁布实施的黄芩片中金胺O的检查补充检验方法开始,也是由此,中成药中染色问题进入到中成药质量研究的范畴。该类补充检验方法主要集中在2014年到2020年,从2017年开始呈现明显减少的趋势,表明通过补充检验方法的实施,中药中染色问题得到了明显改善。

(4) 涉及处方药味掺伪的补充检验方法在当年批复的补充检验方法所占比例逐年递增,尤其是2020-2021年公布实施的中成药补充检验方法均为涉及掺伪问题,详见图1。处方药味掺伪补充检验方法的增多,主要与近几年检测技术和方法提升有关,研究人员根据市场情况加强中成药的质量研究工作,发现了以往未发现的掺伪使假问题。

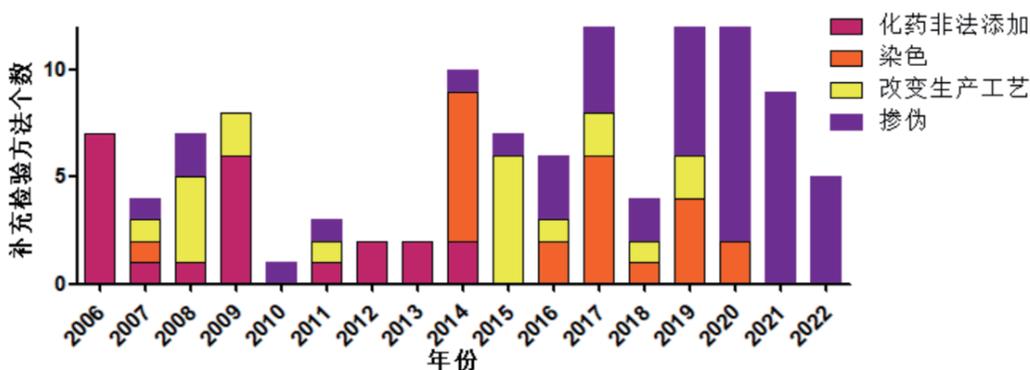


图1 中成药补充检验方法的年度分布情况

3 讨论

3.1 补充检验方法的实施成效

3.1.1 补充检验方法的实施有力打击了中成药掺伪使假违法行为

补充检验方法颁布实施后，药品检验部门依据方法开展检验工作，尤其是在每年的国家评价性抽检工作中，通过依据涉及该品种的补充检验方法检验，发现某些中成药中检出外源性染色物、异性有机物和非处方药味等问题^[14]。国家药品监督管理局根据发现的问题及时对相关企业的监管措施，有力地打击中成药中存在的掺伪使假行为，保障了人民用药安全有效。

通过近年来颁布实施补充检验方法的内容可以看到，通过补充检验方法的实施，大力打击了掺伪使假的违法行为，有力保证了中成药质量。这一点在中成药中非法添加化学物质的问题上尤为突出，通过涉及非法添加化学物质的补充检验方法的实施，2014年以后的国家评价性抽检工作中均未发现中成药中存在非法添加化学物质的问题。类似情况在中成药非法染色问题上也有体现^[14]。通过补充检验方法的公布实施，中成药中非法添加化学物质、未按批准的生产工艺生产、染色等问题得到明显改善，中成药的质量明显得到提升。除此之外，通过建立补充检验方法更好地保证了处方药味投料的真实性，进而提升了中药质量，保证了中成药质量安全有效。

自2019年开始，中国食品药品检定研究院中药所带领全国20余个省市药品检验单位主动开展了3年的中成药掺伪打假研究工作，以市场上存在的

药材掺杂使假、中成药未按批准的生产工艺生产等具体问题为切入点，及时跟踪关键的质量问题，深入调查，广泛研究，扎实工作，开展了一系列专项研究工作，例如川贝母掺伪专项、柴胡掺伪专项和人参掺伪专项等，建立了数十项补充检验方法，快速、准确、有效地打击了中成药的掺杂使假行为。除了打击掺伪使假、非法添加等方面的作用外，补充检验方法的颁布实施，也提示了相关品种的质量风险点，为中成药的质量监管提供方向。

3.1.2 补充检验方法的研究建立助力中药质量标准的提升

中成药补充检验方法的研究基于企业生产的样品，而企业生产所用的药材饮片具有广泛的代表性，所以补充检验方法所反映的共性问题能够代表市场上药材存在的主要问题，可以为中药质量标准的提升提供参考。例如目前22个处方均包含乳香或没药的品种所建立的16项松香酸检查项补充检验方法，表明松香作为树脂类药材的混用品在药材市场上具有普遍性。建议可将松香酸作为杂质检查项列入处方中含有乳香、没药或者血竭的中成药标准，类似《中华人民共和国药典》（以下简称为《中国药典》）收录的牛黄中猪去氧胆酸检查项，冰片中樟脑检查项，大黄中土大黄苷检查项，以保证树脂类药材和处方中包含树脂类药味中成药的安全性。除此之外，还包括处方药味中包含阿胶或鹿角胶药材的中成药和处方药味中包含人参药材的中成药等，有关部门可考虑将补充检验方法相关的检查项指标列入质量标准。由于目前涉及处方药味掺伪的中成药补充检验方法逐渐增多，建议

对所建立的补充检验检查项指标列入质量标准的必要性进行考察,将一些共性问题列入中药质量标准提升的内容。

除此之外,在补充检验方法研究过程中通过对正伪品的对比研究,一方面可深入挖掘正品的专属性质控指标建立正品的质控方法,为质量标准的提高提供技术储备,例如《中国药典》2020年版一部收载的阿胶【含量测定】项下的特征多肽方法的研究建立就是基于市场上阿胶中存在猪皮、牛皮和马皮掺伪的问题而研究建立的专属性质控方法,进而保证了阿胶的质量^[15-16];另一方面,根据掺伪品具备价格低,或外观性状相近易混淆,或指标性成分含量高等特点,开展充分的市场调研工作精准掌握掺伪品情况,为中成药质量控制体系的建立提供了方向。基于伪品与正品的差异性成分,构建一系列掺伪品或外源性污染物的筛查平台,进而更全面地筛查掺伪造假情况。以染色为例,通过对市场存在工业染料的搜集整理建立染色物的筛查平台,开展中成药非法染色物的筛查工作,能够有力提高筛查效率和范围^[17];以非法添加化学药为例,可建立具有功能类似化学药的筛查平台,例如激素类化学药、降糖化学药和降压化学药的筛查平台^[18]。从正品专属性质控指标体系的构建,到掺伪物特征性筛查平台的搭建,进而形成完整的质量控制体系,保证药品安全和有效。

3.2 补充检验方法研究的建议

由于中药是多药味,成分复杂,基质干扰较为严重,所以目前中成药补充检验方法的申请基本上都是一个品种一个方法,例如掺伪中涉及松香酸、牛皮源成分和土大黄苷的补充检验方法,染色中涉及金胺O、808猩红和金橙II等的补充检验方法,每个检测指标涉及的中成药品种都在6个以上。根据2018年原国家食品药品监督管理总局发布的《药品补充检验方法研制指南》^[9]中“方法确立”提出“药品补充检验方法应首先选择建立通用方法,避免同一检查项分别针对不同药品建立多个相同或类似方法。”通过研究发现,前处理方法不同和检测限差异是同一个检测指标不同品种补充检验方法的主要区别。主要原因在于中成药基质复杂,存在阴性干扰或者基质不同导致方法专属性和灵敏度差异。有鉴于此,建立中成药多品种通用检验方法的难点在于如何除去基质干扰,关键在于样

品前处理方式和检测方法的专属性两方面。在样品前处理方式方面,可同时开展不同品种的基质研究,建立不同制剂的前处理方法,或者采用免疫亲和柱、固相萃取小柱等相对专属的富集处理方法提高前处理方法的特异性^[19-22]。在提高检测方法的专属性方面,可借助液质多反应监测模式进行检测,进而提高方法的专属性,降低对样品的色谱分离和前处理方法的要求。通过以上研究方式可以达到多品种同一指标检查项通用补充检验方法的研究目的。

除此之外,还可针对染色、非法添加化学药等共同特征较为突出的非法添加或掺伪使假行为建立系列补充检验方法,例如,“具有镇定安神功效的中成药中地西洋、硝西洋、氯硝西洋、氯氮卓等检查项”“具有消渴症的中成药中苯乙双胍、格列吡嗪、格列本脲等检查项”等中成药中系列补充检验方法,以及“食品中二甲双胍等非食品用化学物质的测定”“食品中5种 α -受体阻断类药物的测定”等食品中非法添加化学药的食品补充检验方法,通过采用液质联用多反应监测技术可以同时达到对不同基质中系列化学药品的检测,除了可节约资源外,还有利于药品监管。

3.3 中成药补充检验方法的研究展望

中成药成分复杂,其掺伪打假研究面临药材饮片、生产加工方式等诸多挑战,但中成药质量直接关系广大患者用药安全有效,所以开展中成药掺伪打假专项研究,通过研制补充检验方法打击中成药存在的掺伪使假,防控影响中成药安全性和有效性的质量风险是一项重要且有意义的工作。虽然补充检验方法的建立首先要基于药品存在掺杂、掺假嫌疑的事实,补充检验方法的制订一定是先发现问题后制订,但是药检部门可积极开展市场调研工作,根据在市场上发现的药材问题,开展包含此药味的中成药相关检查方法的研究,并主动开展问题药材涉及的中成药筛查工作,根据相关问题的严重程度开展相关的上报工作,并申报补充检验方法。

中药补充检验方法从打击掺伪使假方面保障了中成药的质量可靠,是现行质量标准的必要补充,也是中药质量监管体系重要组成部分。通过研究和制订中成药补充检验方法,打击中成药中存在的掺伪使假行为,对保证中成药的安全性和有效性具有重要意义,这项工作也将成为中药药品质量研

究工作的重要内容之一。

参考文献：

- [1] 国家药品监督管理局.中华人民共和国药品管理法实施条例[EB/OL].(2016-06-01)[2020-05-10].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2173/300567.html>.
- [2] 陈霞,张永文,周刚.中药补充检验方法和检验项目相关问题探讨[J].中国新药杂志,2021,30(21):1949-1945.
- [3] 刘丽娜,何轶,李耀磊,等.银杏叶提取物及其制剂补充检验方法的建立[J].药物分析杂志,2016,36(5):856-861.
- [4] 林永强,林林,焦阳,等.胶类中药质量问题及补充检验方法研究[J].中国药学杂志,2019,54(17):1448-1451.
- [5] 李安琪,王艳宏,笔雪艳.常用松香酸检查方法的对比分析及在三种中成药中的应用[J].中医药学报,2017,45(1):47-50.
- [6] 严华,魏锋,肖新月.同属不同种大黄及含大黄制剂中土大黄苷检查方法的研究[J].药物分析杂志,2010,30(9):1615-1620.
- [7] 吴飞燕,冯宋岗,曾建国.金银花和山银花的鉴别与归属研究[J].中草药,2014,45(8):1150-1156.
- [8] 李向高,张连学,孟祥颖,等.西洋参特有成分——拟人参皂苷F11的分离、鉴定与含量测定[J].吉林农业大学,2005,27(6):645-648.
- [9] 国家食品药品监督管理总局.总局关于发布药品补充检验方法研制指南的通告(2018年第7f)[EB/OL].(2018-01-09)[2020-04-16].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300481.html>.
- [10] 刘文,王翀,朱炯.国家药品抽检中补充检验方法和检验项目的应用现状与思考[J].药品评价研究,2020,43(10):1939-1943.
- [11] 刘静,王翀,冯磊,等.基于国家药品抽检工作的中成药质量和安全问题分析[J].中国现代中药,2019,21(3):279-284.
- [12] 刘静,王翀,朱炯,等.2019年国家药品抽检中成药质量状况分析[J].中国现代中药,2020,22(10):1587-1590.
- [13] 刘静,朱嘉亮,冯磊,等.2020年国家药品抽检中成药质量状况分析[J].中国现代中药,2021,22(5):755-758.
- [14] 刘静,朱炯,王翀,等.2021年国家药品抽检中成药质量状况分析[J/OL].中国现代中药.<https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20220224001>.
- [15] 国家药品监督管理局.国家药监局关于发布心可宁胶囊中酸性红73检查项等17项补充检验方法的公告.2019年第58号[EB/OL].(2019-07-18)[2021-02-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190718175301280.html>.
- [16] 中华人民共和国药典:一部[S].2020.
- [17] 何轶,雷银瓶,鲁静,等.HPLC-DAD-MS/MS法结合谱库筛查5种中药中21种合成染料[J].中成药,2016,38(12):2631-2635.
- [18] 刘静,王震红,王晓黎,等.LC-MS快速检测降糖类中成药中14种非法添加化学药物[J].中国现代应用药学,2021,38(23):3009-3014.
- [19] 朱立鑫,裘雪梅,陈兴龙,等.苏丹红I免疫亲和柱的研制与鉴定[J].食品科学,2012,33(15):252-256.
- [20] 刘丽强,李寅,彭池万,等.环丙沙星免疫亲和柱的制备及优化[J].食品科学,2009,30(22):209-212.
- [21] 马晓年,梁志坚,李怡.固相萃取小柱-超高效液相串联质谱测定牛奶中氯霉素[J].中国乳品工业,2020,48(3):52-55.
- [22] 赵昊,陈光杰.固相萃取小柱在纺织品禁用偶氮染料检测中的应用[J].生物化工,2021,7(3):68-71.

(收稿日期 2022年6月30日 编辑 郑丽娥)