

· 药事管理 ·

《国家中成药标准汇编》中含乌头碱类中药制剂 质量标准的分析

刘小鸣, 张振凌*, 梁君, 吴瑞环, 沈莎莎
(河南中医学院, 郑州 450008)

[摘要] **目的:**统计《国家中成药标准汇编》中含乌头碱类中药如乌头、附子等含毒性中药制剂的质量标准内容,分析存在问题,提出修改建议。**方法:**查阅《国家中成药标准汇编》中该类制剂的鉴别、检查、浸出物、含量测定等具体内容,采用软件统计分析。**结果:**含乌头碱类成分的饮片成方制剂共有100个,主要集中于骨伤科、经络肢体病系、内科肾系等。部分制剂处方组成中的饮片无检查项,尚缺少对君药、毒性中药等的含量检测。**结论:**《国家中成药标准汇编》颁布时间较早,且修订周期长,再评价、验证不完善,需定期修改。应对含毒性中药的制剂进行系统性研究,建议加强对毒性中药的特殊成分的控制,严格确保制剂的安全性。

[关键词] 《国家中成药标准汇编》; 乌头碱; 质量标准

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)08-0230-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015080230

Analysis Quality Standards of Chinese Drugs Preparations that Contain Aconitine in Compilation of National Standard for Traditional Chinese Medicines LIU Xiao-ming, ZHANG Zhen-ling*, LIANG Jun, WU Rui-huan, SHEN Sha-sha (Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

[Abstract] **Objective:** To count toxic Chinese drugs preparations that contain aconitine, such as aconite and radix aconite praeparata, in the *Compilation of National Standard for Traditional Chinese Medicines*, to analyze quality problems and propose suggestions. **Method:** Counting and analyzing the contents of identification, detection, extractum and assay refer to toxic Chinese drugs preparations in the *Compilation of National Standard for Traditional Chinese Medicines*. **Result:** Toxic Chinese drugs preparations that contain Aconitine total 100, which mainly focused on the department of fractures and wounds, meridian and limbs system, internal medicine about kidney. Prescription decoction pieces of section preparation without inspection, content detection of sovereign drug and the toxic Chinese medicine. **Conclusion:** The *Compilation of National Standard for Traditional Chinese Medicines* published fairly early, required regularly modify because of cycle length of revised, re-evaluated and validated imperfect. Through statistical analysis of the following summarizes the standard problems in this stage, given the appropriate advice.

[Key words] *Compilation of National Chinese Medicine Standards*; aconitine; quality standards

乌头碱类普遍存在于乌头属植物中,是乌头类中药材中主要活性成分和毒性成分。该属植物有较大毒性,其毒性主要表现为对神经和心血管系统造成严重伤害^[1],有实验表明乌头碱对心脏具有直接毒性^[2]。乌头类中药材虽然具有大毒,但是如果配伍得当,先煎去毒,对各种痹症尤其是寒痹疗效显著^[3],对疼痛、类风湿关节炎等疾病有良好的疗

效^[4]。2010年版《中国药典》^[5]收录的乌头类中药材包括川乌、草乌、附子等。该类中药材通过产地加工以及净制、浸泡、切制、蒸煮、辅料制等过程,炮制成为生川乌、制川乌、生草乌、制草乌、黑顺片、白附片、淡附片、炮附片等饮片。实际应用中尚有制附子、炙附子、炙川乌、炙草乌等饮片名称。由于其有效成分与有毒成分均为乌头碱类生物碱成分,临床使

[收稿日期] 20140722(010)

[基金项目] 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201207004-8)

[第一作者] 刘小鸣,在读硕士,从事中药生产管理研究,Tel:13783657122, E-mail:mingtian0214@126.com

[通讯作者] *张振凌,教授,博士生导师,从事中药饮片及新药研究,Tel:0371-65680970, E-mail:zhangzli6758@163.com

用过程中需要密切注意炮制方法、饮片规格、用法用量等事项。本文将从国家药品监督管理局主编的国家食品药品监督管理局国家药品标准《国家中成药标准汇编》^[6] (中成药地方标准升国家标准部分) 对含乌头碱类成方制剂的收载情况进行统计分析。

1 方法

将《国家中成药标准汇编》中成药标准按照病系区分收录的内科心系分册、内科肝胆分册、内科脾胃分册、内科气血津液分册、内科肺系(一)、(二)分册、内科肾系分册、外科妇科分册、骨伤科分册、口腔肿瘤儿科分册、眼科耳鼻喉皮肤科分册、经络肢体病系分册等 12 册中查找并分类,将含川乌、草乌或附子的中成药制剂以及项下内容录入 Excel 表,进行归纳总结。检索的关键词包括:生川乌、制川乌、炙川乌、生草乌、制草乌、炙草乌、黑顺片、白附片、淡附片、炮附片、制附子、炙附子等。

2 结果

2.1 国家中成药标准汇编中乌头碱类药材的成方制剂收载情况 检索、录入、整理,得到含乌头碱类药材的成方制剂共有 100 个(以下称总制剂量),其分布主要集中在骨伤科、经络肢体病系、内科肾系三大病系,具体见图 1。

其中川、草乌善入心、肝、肾、脾经,具有祛风除湿、温经止痛的功效,制剂主要集中在经络肢体病系和骨伤科;附子辛、甘,大热,主入心、肾、脾经,具有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛的功效,主要用于温补肾阳来治疗肾系病灶。草乌、

川乌祛风散寒,止痛优于附子^[7],但均无附子的回阳救逆功用。

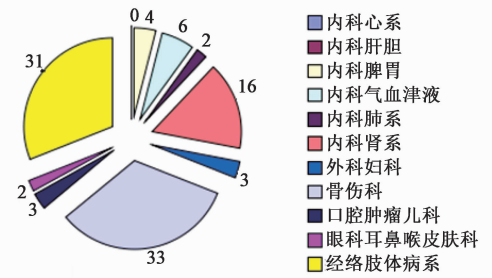


图 1 《国家中成药标准汇编》中含乌头碱类药材的制剂分布情况
Fig.1 Distribution of the Chinese drugs preparations that contain Aconitine in the Compilation of National Standard for Traditional Chinese Medicines

2.2 含乌头碱类药材的成方制剂质量标准分析

2.2.1 鉴别 检索得到的 100 个制剂中,有 96 个制剂均有鉴别项,占总量的 96%;在具有鉴别项的 96 个制剂中,有 93 个制剂使用薄层色谱法检查制剂中有效成分,使用率达 93%,且多数制剂中鉴定项下检测的有效成分不止一个,检查成分数从 1 个到 6 个不等,如三鞭温阳胶囊,鉴别项下除有显微鉴别外,薄层色谱法检查人参、穿山甲、丁香、补骨脂、枸杞子;5 种制剂则采用了气相、高效液相色谱法来鉴别成分;显微鉴别与化学反应的数量仅为 27 个,占总制剂量的 27%。具体见表 1。

表 1 制剂鉴别项下使用气相、高效液相色谱法一览

Table 1 List of using a gas phase and high performance liquid chromatography in preparations identification

制剂名称	鉴别方法	对照品溶液
骨健灵膏	气相色谱	取樟脑对照品 20 mg,薄荷脑对照品 10 mg,冰片对照品 10 mg 与水杨酸甲酯对照品 15 mg,加乙酸乙酯 10 mL 使溶解
关节镇痛膏	气相色谱 高效液相色谱法	取樟脑 20 mg,薄荷脑 8 mg,冰片 8 mg 与水杨酸甲酯 8 mg,加乙醇 10 mL 使溶解 欧前胡素
麝香追风止痛膏	气相色谱	取樟脑、薄荷脑、冰片、水杨酸甲酯和丁香酚对照品,加乙酸乙酯制成每 1 mL 各含 0.5、0.3、0.1、0.5、0.5 mg 的混合溶液
关节镇痛巴布膏	气相色谱 高效液相色谱	取樟脑、薄荷脑、冰片、水杨酸甲酯对照品,加无水乙醇制成每 1 mL 含樟脑 1 mg,薄荷脑 0.5 mg,冰片 0.5 mg,水杨酸甲酯 0.4 mg 的混合溶液 芍药苷
少林风湿跌打巴布膏	气相色谱	取薄荷脑、冰片与水杨酸甲酯,加乙醇制成每 1 mL 含 0.8 mg 的混合溶液

对 96 个含鉴别项的制剂进行鉴别,乌头碱类成分的制剂有 5 个,该项下对于乌头碱成分的鉴别较少,可能与检查项下进行乌头碱限量有关。具体见表 2。

2.2.2 检查 制剂的一般检查项主要包括剂型项下的一般检查以及与剂型相关的检查,如颗粒剂:药典规定颗粒剂应进行以下相应检查,粒度、水分、溶化性、装量差异、装量、微生物限度的检查。100 个制剂中 41 个除含有一般检查项外,还收录有某特定成分的限量检查。见表 3。

从表 4 可以看出,除双虎肿痛宁喷雾剂使用分光光度法、乌头注射液使用高效液相色谱法进行限量检查外,其他均使用薄层色谱法进行乌头碱限量检查;40 中制剂中收录的有乌头碱限量,2 个收录双酯型生物碱限量,检查乌头碱成分限量仅 41%,较《国家卫生部药品标准》完善。

2.2.3 浸出物 通过对 Excel 表格进行浸出物项统计,得到 15 个含浸出物测定项的制剂,分别检查水溶性、醇溶性或醚溶性浸出物。

表 2 鉴别乌头碱类成分的制剂及方法

Table 2 Identification methods of chinese drugs preparations that contain Aconitinein

制剂名称	鉴别方法	对照品溶液	结果判断
骨刺祛痛膏	薄层色谱法	取乌头碱对照品,加三氯甲烷制成每 1 mL 含 1 mg 的溶液	供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点
双虎肿痛宁喷雾剂	薄层色谱法	取川乌、草乌对照药材各 3 g,分别加 65% 乙醇溶液 20 mL,加热回流 10 min,滤过,滤液蒸干,残渣分别加无水乙醇 1 mL 使溶解,作对照药材溶液	供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,至少显 4 个相同颜色的斑点
乌头注射液	薄层色谱法	取乌头碱对照品,加无水乙醇制成每 1 mL 含 1 mg 的溶液,作为对照品溶液	在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点
走川骨刺酊	薄层色谱法	取草乌对照药材 0.6 g,加 60% 乙醇 20 mL,浸渍 12 h,滤过,滤液同法制成对照药材溶液	供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点
药用灸条	薄层色谱法	取乌头碱对照品,加乙醇制成每 1 mL 含 2 mg 的溶液	供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点。

表 3 检查项收载有成分限量的品种

Table 3 Preparations that contains limited ingredients in inspection items

No.	制剂名称	限量检查	No.	制剂名称	限量检查
1	风湿筋骨片	乌头碱限量	22	寒痛乐热敷袋	乌头碱限量
2	咳喘清片	乌头碱限量	23	济生肾气片	乌头碱限量
3	强筋健骨片	乌头碱限量	24	筋骨伤喷雾剂	乌头碱限量
4	田七镇痛膏	乌头碱限量	25	强力天麻杜仲丸	乌头碱限量
5	温肾前列腺囊	乌头碱限量;重金属	26	天香酊	乌头碱限量;pH
6	骨刺祛痛膏	乌头碱限量	27	三七伤药胶囊	乌头碱限量
7	紫丹银屑胶囊	乌头碱限量	28	散寒活络丸	乌头碱限量
8	伤科灵喷雾剂	乌头碱限量	29	湿热片	乌头碱限量
9	麝香风湿片	乌头碱限量	30	十二味痹通搽剂	乌头碱限量
10	金红止痛消肿酊	乌头碱限量	31	长春红药胶囊	乌头碱限量
11	三痹热宝	乌头碱限量	32	解毒万灵丸	双酯型生物碱
12	复方风湿搽剂	乌头碱限量;pH	33	酸痛喷雾剂	乌头碱限量
13	补肾填精口服液	乌头碱限量	34	麝香壮骨巴布膏	乌头碱限量
14	补肾填精丸	乌头碱限量	35	新力正骨喷雾剂	乌头碱限量
15	参茸补肾片	乌头碱限量	36	麝香正骨酊	乌头碱限量
16	参茸酒	乌头碱限量	37	重楼解毒酊	乌头碱限量
17	复方羊角颗粒	乌头碱限量	38	麝香追风止痛膏	乌头碱限量
18	沉香安神胶囊	土的宁限量	39	小活络片	乌头碱限量
19	风寒双离拐胶囊	乌头碱限量	40	双虎肿痛宁喷雾剂	双酯型生物碱
20	蟾酥镇痛巴布膏	土的宁限量;乌头碱限量	41	乌头注射液	乌头碱限;pH;异常毒性
21	归龙筋骨宁片	乌头碱限量			

浸出物作为制剂质量的一项指标,成方制剂的处方组成大都含多种中药,其作用机制较复杂,有效成分不单一,无法一一进行含量测定,此种情况下进行浸出物测定保证制剂的

质量具有重要意义。由上表得出,现阶段标准中收载浸出物项的并不多,亟需国家标准对该部分内容进行补充完善,从制剂整体检验制剂质量。

表 4 浸出物项的制剂及浸出物含量要求

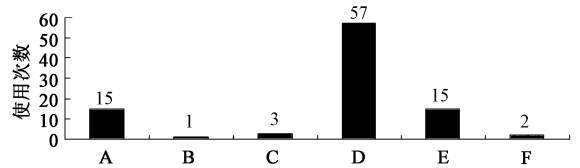
Table 4 Preparations contains extract items and requirements of extract content

No.	制剂名称	浸出物含量要求
1	强筋健骨片	以乙醇作溶剂,不得少于 2.0%。
2	骨刺祛痛膏	每片含 75% 乙醇浸出物应不少于 0.10 g。
3	小活络片	本品按干燥品计算,不得少于 12.5%。
4	补肾助阳丸	本品按干燥品计算,含正丁醇浸出物不得少于 25.0%。
5	药用灸条	本品含挥发性醚浸出物,不得少于 0.45%。
6	川郁风寒熨剂	本品含挥发性醚浸出物不得少于 0.85%。
7	补肾填精口服液	本品含正丁醇提取物不得少于 5.0%。
8	川花止痛膜	本品每片含挥发性醚浸出物不得少于 1.0 mg。
9	龙苓春合剂	本品正丁醇浸出物每 100 mL 不得少于 0.2 g。
10	三痹热宝	本品含挥发性醚浸出物不得少于 0.35%。
11	通络骨质宁膏	浸出物不得少于 5.0%。
12	参茸补肾片	每片含浸出物不得少于 12 mg。
13	复方羊角颗粒	以干燥品计算,醚溶性浸出物不得少于 0.45%。
14	大活络丸	用 70% 乙醇作溶剂,不得少于 28.0%。
15	紫丹银屑胶囊	正丁醇浸出物,不得少于 2.0%。

2.2.4 含量测定 成方制剂通常需要对其主要有效成分进行含量测定,以确保制剂的临床药效。100 个含乌头碱类药材制剂中,有 93 个具备完善的有效成分含量测定方法以及含量要求。含量测定为乌头碱的仅有 3 个,其中 2 个使用容量分析法、1 个使用分光光度法,没有利用高效液相色谱法测定乌头碱含量的制剂。含量测定方法及使用情况见图 2。

对于含乌头碱的制剂大多采用薄层扫描法对乌头碱进行限量检查,无法精确其含量,存在潜在的不安全因素,建议使用高效液相色谱法等方法来检测乌头碱成分含量,保证制剂的安全有效。

2.3 含乌头碱类药材的成方制剂用法 含乌头碱类药材的 100 个成方制剂中,50 个内服制剂,50 个外用制剂。内科肺系、内科脾胃、内科气血津液分册中含乌头碱类药



A. 薄层扫描法;B. 氧测定法;C. 分光光度法;D. 高效液相色谱法;E. 气相色谱法;F. 容量分析法

图 2 制剂使用的含量测定方法及使用情况

Fig. 2 Species of determination methods and the apply about these methods

材制剂全部为内服制剂,肾系内服制剂比例高达 94%;外用制剂则多数存在于骨伤科分册,比例高达 88%;42 个制剂用法用量项下标示明确。其中分布情况见表 5。

表 5 含乌头碱类制剂内服、外用分布情况

Table 5 Distribution of oral and external use about chinese drugs preparations that contain Aconitinein

病系	耳鼻喉皮肤	内科肺系	妇科	骨伤科	经络肢体脑系	口腔肿瘤儿科	内科 肾系	内科气血津液	内科脾胃	个 type
内服	1	2	2	4	14	2	15	6	4	
外用	1	0	1	29	17	1	1	0	0	

2.4 注意事项 8 个制剂无任何注意事项及禁忌的标注,其中有内服的妇科药和含附子的温补肾阳类制剂以及外用的骨伤科用药。见表 6。

以上制剂中没有注意事项及禁忌的多为含附子的肾系用药,内服以温补肾阳、填精益髓等,附子类中药含有的乌头碱有显著的心脏毒性^[8],内服制剂使用不当会对人体产生伤害,严重时会导致休克或死亡,该类制剂的安全性应倍加重视。

3 讨论

《国家中成药标准汇编》颁布时间较早,且修订周期长,再评价、验证不完善,不具备完善的质量可控性。含乌头碱类制剂临床上其主要用于祛风、除湿、散寒、止痛,由于这类药物多具有较大毒性,主要是对神经和心血管系统造成严重伤害,在使用中稍有不慎,即可引起中毒,甚至死亡^[9]。临床使用不仅要准确控制剂量,还要严格控制每批次饮片的质量^[10]。临床使用更需严格、谨慎,成药制剂更应该高标准要

表6 含乌头碱类制剂中无任何注意事项或禁忌的制剂

Table 6 Chinese drugs preparations that contain Aconitinein without precautions or contraindications

病系	制剂名称	功能主治
妇科	佳蓉片	滋阴扶阳,补肾益精。用于更年期综合征肾阴阳两虚证,证见烘热汗出,畏寒怕冷,腰膝酸软
骨伤科	扭伤膏	温经散寒,通络止痛,用于关节扭挫伤。
内科肾系	强力天麻杜仲丸	散风活血,舒筋止痛。用于中风引起的筋脉掣痛,肢体麻木,行走不便,腰腿酸痛,头痛头昏等。
内科肾系	海马强肾丸	补肾填精,壮阳起痿。用于肾阴阳两虚所致阳痿遗精,腰膝酸软。
内科肾系	补肾助阳丸	滋阴壮阳,补肾益精。用于肾虚体弱,腰膝无力,梦遗阳痿。
内科肾系	温肾前列胶囊	益肾利湿。用于肾虚挟湿的良性前列腺增生症,证见小便淋漓,腰膝酸软,身疲乏力等。
内科肾系	参茸强肾片	补肾壮阳,填精益髓。用于肾阳不足,精血亏损而致的肢倦神疲,眩晕健忘,阳痿早泄,不育不孕,腰膝冷痛等。
内科肾系	龙鹿丸	温肾壮阳,益气滋肾。用于元气亏虚,精神萎靡,食欲不振;男子阳衰,精寒无子,遗精阳痿,举而不坚;女子宫寒,久不孕育。
内科气血津液	参茸补肾片	补肾壮阳,益气养血。用于阴阳两虚,证见阳萎,阴冷,梦遗滑精,神疲乏力等。

求,发挥毒性成分的临床有效性。而标准中部分成药制剂的成分鉴别、特殊成分限量、定量测定等质量控制指标较少,即使部分进行限量测定,但并未对含量进行准确测定,存在不安全因素。尚需要进行质量控制的含量测定,进一步完善提高标准。

国家食品药品监督管理局已要求含毒性中药的制剂需进行明确标注,充分显示国家对毒性中药安全应用的重视。本研究结果说明部分处方制剂项下较全面,特定成分的测定也有明确的规定,如毒性成分限量检查、浸出物的要求以及有效成分的含量测定等。但还有部分制剂处方组成中的饮片无检查项,尚缺少对君药、特殊中药,如毒性中药等,尤其应对含毒性中药的制剂进行系统性研究,加强对毒性中药的特殊成分的控制,严格确保制剂的安全性,使该类制剂更好的为患者服务。

[参考文献]

[1] 刘因华,赵远,郭世民. 浅谈乌头类药物的中毒机制、抢救治疗及合理利用[J]. 云南中医中药杂志,2007,28(7):47-49.

[2] 许廷生,梁秀兰,卢壮等. 乌头类药物中毒的防治[J]. 河南中医,2005,25(6):65.

[3] 黄小龙,陈明. 川乌、草乌和附子治疗痹证探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(1):113-114.

[4] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010.

[6] 国家食品药品监督管理局. 国家中成药标准汇编[S]. 北京:人民卫生出版社,2002.

[7] 张凤玲,白红宇. 论川乌、草乌、附子的功效异同[J]. 北方药学,2011,8(10):73.

[8] 朱林平. 附子毒性研究概况[J]. 江西中医药,2004,35(258):53-55.

[9] 杨武斌. 乌头碱药理作用及毒性研究进展[J]. 时珍国医国药,2014,25(2):427-429.

[10] 瞿建刚. 乌头类药物的毒性和用量探讨[J]. 北方药学,2013,10(11):12,59.

[责任编辑 顾雪竹]