

· 综述 ·

胆南星质量标准的现状与思考

李欣逸, 解达帅, 胥敏, 刘玉杰, 李明鉴, 艾莉, 吴纯洁*

(成都中医药大学, 成都 611137)

[摘要] 胆南星是常用的清热化痰、息风定惊药,但目前胆南星的质量标准简单粗略,尚不规范,无相关的制法、检查、含量测定等内容。《中国药典》2015 年版中仅有简单描述——本品为制天南星的细粉与牛、羊或猪胆汁经加工而成,或为生天南星细粉与牛、羊或猪胆汁经发酵加工而成。导致厂家生产胆南星制法不一,质量参差不齐,不利于胆南星的质量监控,并影响其临床用药的安全性和有效性。通过对胆南星文献研究进行归纳并结合对生产企业实地调研,本文针对目前胆南星及其炮制辅料质量标准存在的主要问题,提出相应对策与建议,建议增加相应检测指标并完善辅料标准等,有助于规范和完善胆南星及其炮制辅料的质量标准,供同行思考与借鉴。

[关键词] 胆南星; 质量标准; 发酵; 胆汁; 猪去氧胆酸; 胆酸

[中图分类号] R284.1; R283.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)14-0231-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016140231

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160311.1042.016.html>

[网络出版时间] 2016-03-11 10:42

Current Situation and Discussion of Quality Standards of Arisaema Cum Bile

LI Xin-yi, XIE Da-shuai, XU Min, LIU Yu-jie, LI Ming-jian, AI Li, WU Chun-jie*

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

[Abstract] Arisaema Cum Bile is usually used in dissipating phlegm, dispelling wind and relieving convulsion. Now there are no relevant method, examination and content determination of quality standards of Arisaema Cum Bile. In the 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia*, only brief process description of Arisaema Cum Bile exists, which lead to varying quality with different manufacturers and go against development of quality standardization, and it will influence safety and effectiveness of clinical medication. Through literature survey and field research, aiming at main problems of quality standards of Arisaema Cum Bile and its process auxiliary material, we put forward corresponding suggestions and references for colleague which help to regulate and improve its quality standards.

[Key words] Arisaema Cum Bile; quality standards; fermentation; bile; hyodeoxycholic acid; cholalic acid

胆南星具有清热化痰、息风定惊之功效,常用于治疗痰热咳嗽、咯痰黄稠、中风痰迷、癫狂惊痫等^[1]。近年来,市售胆南星合格率普遍较低,造假猖獗^[2-6],各厂家炮制工艺参数差别大,质量参差不齐,其原因主要是缺乏科学统一的质量控制标准。

《中国药典》2015 年版中所收载的胆南星只规定了来源(由 2 种方法加工而成),尚缺乏【制法】项,导致实际生产中无法可依,炮制用料和时间等差异较大,劣品常见。目前对 2 种方法所得炮制品的质量控制仅有显微鉴别及理化鉴别,无【检查】、【浸出

[收稿日期] 20150708(010)

[第一作者] 李欣逸,在读硕士,从事中药炮制与制剂研究, Tel:18328752630, E-mail:1577796125@qq.com

[通讯作者] * 吴纯洁,教授,从事中药炮制与制剂研究, Tel:13808087243, E-mail:wcj-one@263.net

物】、【含量测定】等项,无法体现胆南星与天南星、制天南星的区别,专属性不强,同时也不能全面检查和反映胆南星的质量,可控性不高,依靠《中国药典》2015 年版难以判别其真假优劣。本文在文献研究的基础上,结合实地调研,总结了目前胆南星质量标准的问题,提出该药材质量标准问题的新思考和创新研究思路,为规范胆南星的质量标准提供参考。

1 胆南星质量标准的现状与建议

1.1 缺少具体制法,建议优化发酵法 《中国药典》2015 年版的胆南星项下尚无【制法】项,仅规定“本品为制天南星的细粉与牛、羊或猪胆汁经加工而成,或为生天南星细粉与牛、羊或猪胆汁经发酵加工而成”,即混合法与发酵法。有学者对这 2 种方法所得炮制品的药理药效进行了相关研究。马凤友^[7]对胆南星的混合法和历时 3 年的发酵制法进行比较,认为发酵法的药效更为显著,并可使胆南星色渐转黑,胆味渐消。赫炎等^[8]对发酵和混合蒸制法炮制的胆南星的药效和毒性进行了实验研究,结果显示 2 种炮制工艺均可达到降低天南星毒副作用的目的,2 种制品的水浸液均可增强戊巴比妥钠催眠作用。

胆南星的生产地主要是四川,通过对四川多地胆南星生产厂商的调研发现,目前厂家均使用自然发酵法炮制,而未见采用混合法。2 种方法炮制工艺区别较大,混合法蒸制虽然较发酵法省时,但产品蒸后压模时不易成型,且制天南星在炮制过程中工序繁琐、生产和检验成本相对更高;而发酵法工艺简单、操作方便,且微生物在生长过程中能产生丰富的次生代谢产物,有些次生代谢产物自身就是功效良好的药物,次生代谢产物可与中药的有效成分发生复方、协同作用^[9],通过微生物的发酵能达到提高药效、改变药性、降低毒副作用等目的^[10],但自然发酵时菌种繁杂,可能会有杂菌的感染。

因少见混合法炮制,混合法是否能够取消,依然

需要进一步研究与讨论。胆南星作为曲类品种,采用发酵法炮制更符合曲剂的要求。发酵法的优化包括 2 个方面:①对发酵菌种进行考察,通过研究炮制过程中微生物体系的动态变化及其对胆南星主要活性成分、品质的影响,明确发酵过程中不同时间点的主要微生物菌群种类和数量,为胆南星发酵炮制提供可用的单一菌种,以提高发酵效率,改善发酵炮制品的质量;②优化胆南星发酵炮制工艺,确定最优工艺流程和关键质控环节,对关键质控环节进行工艺参数优化,建立胆南星的发酵法制备工艺规范。

1.2 【鉴别】项专属性差,建议增加专属性强的鉴别方法 《中国药典》2015 年版中对胆南星的鉴别仅有显微鉴别和糠醛溶液理化鉴别,无法判别胆南星的品质,鉴别项目不够完善,甚至有失合理性,研究证明糠醛溶液鉴别方法难以鉴别其真伪优劣^[11]。刘灿坤等^[11]提出无需对照品的胆南星理化鉴别新方法,即三氯甲烷-冰乙酸法,明显优于《中国药典》2015 年版的方法,对 5 个地区使用的胆南星进行了品质鉴别,还能用该方法鉴别胆南星中是否含有胆红素。

天南星和制天南星的薄层鉴别方法各不相同且并不适用于胆南星,不能完全地体现胆南星的特色成分。现已有科研人员对胆南星薄层鉴别进行实验研究,方法见表 1。结果显示胆南星薄层鉴别方法差异较大,无统一展开剂、展开剂比例、显色剂及对照品等,各实验样品处理和显色方法均存在显著差异。一些实验已有较长的历史,近 3 年尚无胆南星薄层研究,实验结果的重复性与显色效果难以保证。建议优化样品提取方法与显色方法,设计出既能鉴别原药材天南星又能鉴别胆南星的薄层鉴别方法,完善《中国药典》2015 年版中的【鉴别】项。除此之外,薄层色谱尚不能鉴别出胆南星发酵与否。鉴别胆南星是经过发酵减毒而不是生南星粉末与胆汁的简单混合,还需学者进一步思考与研究。

表 1 胆南星薄层鉴别文献方法汇总

Table 1 TLC methods of Arisaema Cum Bile

参考文献	展开剂	展开剂比例	显色剂	对照品
[12]	环己烷-乙酸乙酯-冰乙酸	8:8:0.8	20% 磷钼酸	去氧胆酸、猪去氧胆酸
[13]	三氯甲烷-乙醚-冰乙酸	4:5:1	10% 磷钼酸乙醇	胆酸、猪胆酸、猪去氧胆酸
[14]	异戊醇-冰乙酸-水和 甲苯-冰乙酸-水	18:5:3 和 25:33:1	10% 硫酸乙醇	牛胆汁、猪胆汁、羊胆汁
[3]	环己烷-乙酸乙酯-冰乙酸	2:8:1.5	10% 硫酸乙醇	胆酸
[6]	环己烷-乙酸乙酯-乙酸-甲醇	10:12.5:0.5:2	10% 硫酸乙醇	牛/猪/羊胆粉、胆酸、猪去氧胆酸
[15]	甲苯-冰乙酸-水	10:8:1	-	鹅去氧胆酸

1.3 建议增加水分、灰分的检查 建立必要的检查项目,能够全面保证药品的安全性、有效性和质量稳定性。胆南星作为传统曲剂,水分过多时会导致其滋生霉菌和细菌,甚至感染黄曲霉,严重危害人体健康,因此需要严格控制含水量。灰分检查可鉴别胆南星中掺入泥沙类杂物以增重或造假。仇雅静等^[3]通过测定总灰分及酸不溶性灰分,鉴别出一种灰分含量极高的伪品胆南星。姚志昂等^[6]测得 31 批胆南星样品中有 5 批灰分不合格品,伪品可能是用泥沙加少量植物组织用黏合剂制成。因此,建议灰分作为控制胆南星质量的重要标准之一,应列入【检查】项。

1.4 建议增加【含量测定】项 目前有关胆南星含量测定的研究报道较多。万军等^[16]以牛、羊、猪胆汁共有成分——鹅去氧胆酸为指标,采用紫外分光光度法测定胆南星中总胆酸的含量。张绍轩等^[15]用质量法测定胆南星中总胆酸的含量,紫外分光光度法测定胆红素的含量等。赫炎等^[17]、李先端等^[18]分别采用 HPLC-ELSD 测定胆南星及胆汁中猪去氧胆酸的含量,分别建立了猪去氧胆酸含量测定方法。李先端等^[19]采用 HPLC 测定了猪胆汁中胆红素的含量。高向军等^[20]以胆酸为指标,采用薄层扫描法对胆南星及其复方制剂进行检查,提出以胆酸限量检查作为胆南星加工炮制的 1 项质量控制指标。

由上述研究可见,胆南星的含量测定研究主要集中在胆汁中各种成分的测定上,但由于与胆南星功效相关的物质基础尚不明确,有效成分与药理药效相关研究较少,因此,从化学成分的角度分析与控制胆南星质量仍然是一项艰巨的工作。

胆红素是人造牛黄的主要成分,临床上具有解热、祛痰、镇静、抗惊、抑菌、降压、促进血红素再生的功效,并有抑制乙型脑炎病毒和 W26 癌细胞等作用^[21]。在走访调查胆南星生产厂商的过程中发现,因为胆红素作为分析化学及生化研究的重要试剂和贵重的生化药品,有不法商人提取猪胆汁中的胆红素,然后将剩余胆汁制成廉价但不含胆红素的猪胆粉,从中赚取利润,这样的炮制辅料必然会影响到胆南星的临床疗效,并引起生产行业内恶性竞争。故建议将胆红素的含量测定纳入胆南星质量标准,作为必要补充。

2 炮制用胆汁质量标准的问题与思考

2.1 胆汁种类 在胆南星的传统炮制中均明确规定使用牛胆汁。胆汁制南星始见于宋代《小儿药证

直诀》^[22]“腊月酿牛胆中,阴干百日”;《太平惠民和剂局方》^[23]创有牛胆汁制饼法:“汤洗,焙,为末,用牛胆汁和作饼,焙干”;《丹溪心法》^[24]载:“须用黄牯牛胆,腊月粉南星亲手修和,风干,隔一年用”。在明代《景岳全书》^[25]中首次提出以贝母、南星、牛胆汁共制的新学说,“腊月以漂南星、川贝母各半,研极细末,以黄牛胆一具,上开一孔,不令汁出……”。清代仍使用牛胆九制胆星法^[26]:“取牛胆一枚,倾出胆汁于碗内,将南星末和匀……”。羊胆制始见于宋代《普济本事方》^[27],后记录少见。《中国药典》1990 年版一部首次将胆南星列为正名,并把牛胆汁、猪胆汁、羊胆汁同时收载,并沿用至今。古法炮制胆南星主要采用牛胆汁,吴连英等^[28]和刘灿坤^[29]就胆南星炮制历史沿革有关的文献资料作了较详细系统的整理,未见用猪胆汁。

现代研究表明牛、猪、羊胆胆汁气味不同,所含主要成分种类、比例及胆汁功能也有较大差别^[30-32]。牛胆汁具有清香气味,猪、羊胆汁则腥臭味强烈^[33]。猪胆汁具有清热、润燥、解毒之功效,主要成分为猪胆酸、猪去氧胆酸、鹅去氧胆酸等;牛胆汁具有清肝明目、利胆通肠、解毒消肿功效,主要含有胆红素、胆汁酸、胆固醇、氨基酸等;羊胆汁具有显著抗炎、抑菌等作用,主要成分为胆汁酸盐、胆色素、黏蛋白等。故不同种类胆汁炮制所得的胆南星有气味及功效上的差别,但由于猪胆汁来源丰富、价格低廉,目前,胆南星主产地的多数药厂均使用猪胆汁作为炮制辅料,而极少见牛胆汁及羊胆汁^[6]。猪胆汁炮制与古法牛胆汁炮制的胆南星在炮制作用及治疗效果上是否完全相同,未见有学者进行详细研究,所以猪胆汁制胆南星的合理性和科学性需要进一步考察确认。

2.2 胆汁用量 对于胆汁用量,古代文献并未详细规定,少数有“一具(枚)”的说法,现代用 kg 表示,《中国药典》2015 年版中未明确规定胆汁的用量,各省市《中药炮制规范》虽有规定,但全国并未作统一标准,每 100 kg 天南星或制南星,胆汁用量 100 ~ 1 200 kg 不等。刘灿坤^[29]采用计算中位数的方法,建议胆南星的比例量应为每 100 kg 天南星粉,胆汁最低用量不得少于 400 kg 较为适宜。高万山^[34]认为天南星与胆汁均具有抗惊厥和中枢抑制作用,胆汁量多则作用强,故胆汁与天南星的用量应在 6:1 以上,胆汁量越多越好。古人认为,“胆星,意不重南星而重胆汁,借星以收取汁用,非如他药监制也,故九制则纯。”且随着加入胆汁次数的增多,胆酸含

量增高,可否把胆酸含量作为控制胆南星质量的指标,目前尚无文献报道与科学研究证实。

2.3 胆汁质量标准 目前中药药用辅料依然存在缺乏质量标准这一大弊端,个别中药厂使用劣质辅料的现象时有发生,严重影响了中药饮片的质量^[35]。胆汁既是常用的中药炮制辅料,其本身也是一种中药,但目前尚无规范的牛(猪、羊)胆汁质量标准,例如对此类药汁辅料均没有浓度、新鲜度等要求。建议分别制定牛、猪、羊胆汁质量标准,按【来源】、【性状】、【鉴别】、【检查】、【含量测定】、【性味与归经】、【功能与主治】等逐一研究与制定,以保证胆南星饮片的质量及其临床用药的安全性。

3 结语

中药饮片的质量控制属于中药质量控制的薄弱环节及重点环节,目前胆南星制法尚不统一,无相关的检查、含量测定等项目内容收载,质量标准亟待完善。这些不能给生产厂商足够的“空间”,导致同一厂家产品稳定性难以保证,而不同生产企业的产品质量更是截然不同。本文针对主要问题进一步调研,对胆南星及胆汁质量标准深入研究、浅出使用。建立具有胆南星特点的且可控的质量标准,必定有利于控制胆南星的质量,进而保证其临床用药的安全有效。

【参考文献】

[1] 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,2015:261.

[2] 何倩京. 胆南星及其伪品的鉴别[J]. 广东药学,1998,8(4):24.

[3] 仇雅静,易毅仁. 一种胆南星伪品的鉴别[J]. 时珍国医国药,2001,12(6):514.

[4] 熊鹏辉. 胆南星等6组中药掺伪品的简易鉴别[J]. 时珍国医国药,2001,12(9):783.

[5] 全雪靖,岳卫刚. 中药库房的饮片质量问题与相应对策[J]. 中外医学研究,2011,9(26):152.

[6] 姚志昂,郭力,周娟,等. 三十一批胆南星的对比研究[J]. 成都中医药大学学报,2011,34(3):57-59.

[7] 马凤友. 胆南星的如法炮制[J]. 天津中医药,1992(2):3.

[8] 赫炎,吴连英,王孝涛. 胆南星不同炮制品的药效和毒性实验研究[J]. 中药材,1997,20(9):459-460.

[9] 王兴红,李祺德,曹球娥. 微生物发酵中药应成为中药研究的新内容[J]. 中草药,2001,32(3):267-268.

[10] 李羿,刘忠荣,吴洽庆,等. 发酵中药——扩展中药新药研究开发的新空间[J]. 天然产物研究与开发,2004,16(2):179-184.

[11] 刘灿坤,蒋纪洋. 胆南星理化鉴别方法的研究[J]. 时珍国医研究,1996,7(2):96-97.

[12] 贲永光,李康,李坤平. 胆南星的薄层色谱鉴别[J]. 广东药学院学报,2009,25(2):160-161.

[13] 张厚宝,康纯. 胆南星中胆汁成分的检测[J]. 中药材,1991,14(3):37-38.

[14] 周富荣,邸峰. 市售胆南星质量考察及内控质量标准的拟订[J]. 中国中药杂志,1993,18(8):462-463.

[15] 张绍轩,黄青,王学农,等. 胆南星的薄层色谱鉴别[J]. 长春中医药大学学报,2008,24(2):147-148.

[16] 万军,翟羽佳,闫翠起,等. 紫外分光光度法测定胆南星中总胆酸的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(14):71-73.

[17] 赫炎,张永欣,赵惠东,等. HPLC测定胆南星中猪去氧胆酸的含量[J]. 中国中药杂志,2007,32(16):1634-1636.

[18] 李先端,钟银燕,游修琪,等. HPLC法测定中药炮制辅料猪胆汁中猪去氧胆酸的含量[J]. 中国中药杂志,2008,33(12):1492-1494.

[19] 李先端,游修琪,代婉莹,等. HPLC法测定中药炮制辅料猪胆汁中胆红素的含量[J]. 药物分析杂志,2009,29(5):714-716.

[20] 高向军,刘涵芳,张伯崇. 胆南星及其复方制剂中胆酸的检查[J]. 中药通报,1987,12(6):31-32.

[21] 李良玉. 利用猪胆汁提取胆红素工艺技术的研究[D]. 大庆:黑龙江八一农垦大学,2009.

[22] 钱乙. 小儿药证直诀(影印本). 卷二[M]. 北京:人民卫生出版社,1964:241.

[23] 太平惠民和剂局. 太平惠民和剂局方[M]. 北京:人民卫生出版社,1985:18.

[24] 朱震亨. 丹溪心法[M]. 上海:上海科学技术出版社,1959:356.

[25] 张景岳. 景岳全书[M]. 上海:上海科学技术出版社,1959:67.

[26] 陈复正. 幼幼集成(清刊本). 卷二[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:38.

[27] 许叔微. 普济本事方[M]. 上海:上海科学技术出版社,1959:20.

[28] 吴连英,赫炎,王孝涛. 胆南星炮制历史沿革研究[J]. 中国中药杂志,1998,23(4):219-222.

[29] 刘灿坤. 胆南星炮制历史沿革的研究[J]. 时珍国医研究,1995,6(2):32-33.

[30] 高万山. 动物胆汁的药用及收集加工[J]. 中药通报,1988,13(9):532-535.

[31] 张俐,王玉. 2010年版中国药典中猪胆粉真伪检查项的优化[J]. 中南药学,2014,12(10):1008-1011.

[32] 张贻华,刘建忠,彭霞,等. HPLC法比较熊胆粉及猪胆粉、牛胆粉、羊胆粉和鸡胆粉中胆汁酸类成分[J]. 药物分析杂志,2009,29(3):487-490.

[33] 张能荣. 关于牛羊胆汁质量问题的研究[J]. 中国生化药物杂志,1979(2):45-54.

[34] 高万山. 胆南星的制备方法改进[J]. 中药通报,1986,11(8):24-25.

[35] 毛淑杰,王智民,李先端. 中药炮制常用辅料概况及其标准研究建立[C]. 亳州:全国知名中医院院长暨道家文化与中医药养生论坛,2010.

[责任编辑 刘德文]