

· 学术探讨 ·

2020年版《中国药典》收载的含麝香、牛黄中药制剂的质量标准探讨

彭胡麟玥¹, 许煜晨¹, 胡雪凌¹, 尹东阁¹, 董晓旭¹, 尹兴斌¹, 曲昌海^{1*}, 倪健^{1,2*}

(1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102488; 2. 北京中医药大学 中医药研究院, 北京 100029)

[摘要] 作为名贵中药材,麝香、牛黄常用于急重症患者的救治,但因二者来源稀缺、价格昂贵,野生动物资源急需保护,天然麝香和牛黄已经无法满足制剂生产的需要,人工麝香、人工牛黄、体外培育牛黄等代用品的使用在一定程度上缓解了原药材紧张的问题,目前已被广泛用于中药制剂的生产和使用。2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)共收载了75个中药制剂含有麝香,95个制剂含有牛黄,但在这134个中药制剂的质量标准中,对天然药材与其代用品的区别并不十分明显,部分质量控制项目较为简单。笔者通过梳理2020年版《中国药典》(一部)所载含麝香、牛黄的中药制剂的质量标准情况,包括制剂中麝香或牛黄的类型、入药形式、处方用量、每日(次)最大服用量及质量控制项目等,探讨含麝香、牛黄的中药制剂质量标准的合理性,并在规范麝香和牛黄的使用类型、结合现代研究成果和先进技术完善中药制剂中麝香、牛黄的质量控制项目等方面给出建议,以期能够科学认识、评价含有麝香和牛黄的中药制剂,并为此类中药制剂的质量标准提高提供参考。

[关键词] 麝香; 牛黄; 《中华人民共和国药典》; 中药制剂; 质量标准; 代用品; 处方量

[中图分类号] R22;R28;R943;R932 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)23-0205-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220356 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220302.1249.002.html>

[网络出版日期] 2022-03-05 8:29

Discussion on Quality Standards of Traditional Chinese Medicine Preparations Containing Moschus or Bovis Calculus in 2020 Edition of *Chinese Pharmacopoeia*

PENG-HU Linyue¹, XU Yuchen¹, HU Xueling¹, YIN Dongge¹, DONG Xiaoxu¹, YIN Xingbin¹,
QU Changhai^{1*}, NI Jian^{1,2*}

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2. Research Institute of Traditional Chinese Medicine,
Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] As precious Chinese medicinal materials, Moschus and Bovis Calculus are often used in the treatment of acute and severe patients. However, due to their scarce sources and high prices, wild animal resources are in urgent need of protection, natural Moschus and Bovis Calculus can no longer meet the needs of preparation production. The use of substitutes such as Moschus Artificatus, Bovis Calculus Artificatus and Bovis Calculus Sativus has alleviated the shortage of original medicinal materials to some extent, and has been widely used in the production and use of traditional Chinese medicine (TCM) preparations. According to statistics, the 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia* contains 75 TCM preparations containing Moschus and 95 preparations

[收稿日期] 2022-01-05

[基金项目] 中央高校基本科研业务费专项(2020-JYB-ZDGG-046)

[第一作者] 彭胡麟玥,在读硕士,从事中药新剂型与新技术的研究,E-mail:phlyue@163.com

[通信作者] * 曲昌海,博士,副教授,从事中药新剂型与新技术的研究,E-mail:quchanghai@bucm.edu.cn;

* 倪健,博士,教授,博士生导师,从事中药新剂型与新技术的研究,E-mail:njtcn@263.net

containing Bovis Calculus, but in the quality standards of these 134 TCM preparations, the difference between natural medicinal materials and their substitutes is not very obvious, and some quality control projects are relatively simple. Based on this, the author intends to sort out the quality standards of TCM preparations containing Moschus or Bovis Calculus in the 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (volume I), including the type, drug form, prescription dosage, maximum daily (time) dosage and the quality control items of Moschus and Bovis Calculus in the preparation, in order to explore the rationality of the quality standard of TCM preparations containing Moschus or Bovis Calculus, and to give some suggestions on standardizing the use types of Moschus and Bovis Calculus, improving the quality control items of Moschus and Bovis Calculus in TCM preparations combining modern research achievements and advanced technology.

[Keywords] Moschus; Bovis Calculus; *Chinese Pharmacopoeia*; traditional Chinese medicine preparations; quality standard; substitutes; prescription

麝香是鹿科动物林麝 *Moschus berezovskii*、马麝 *M. sifanicus* 或原麝 *M. moschiferus* 成熟雄体香囊中的干燥分泌物,始载于《神农本草经》,被列为上品,具有开窍醒神、活血通经、消肿止痛等功效,常用于热病神昏、中风痰厥、气郁暴厥、中恶昏迷等证^[1]。麝香因其香味奇特、芳香浓郁、香味持久不散而居于四大动物香料之首,其临床应用已有2 000余年的历史^[2]。由于天然麝香多通过杀麝取香的方法获得,使得麝科动物数量急剧减少,为保护野生动物资源,国家林业和草原局于2003年2月发布通知,将麝科麝属所有种由国家二级保护野生动物调整为国家一级保护野生动物^[3-4]。因此,天然麝香因来源稀缺且价格十分昂贵而被限制使用,人工麝香多作为代用品用于在中药生产中,据统计,2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)收录的含麝香及其代用品的中成药制剂共有75个品种,通过对这75个品种所用麝香种类、麝香入药形式、麝香用量和质量控制项目进行整理,可为含麝香中药制剂的质量标准提高提供参考。

牛黄是牛科动物牛 *Bos taurus domesticus* 的干燥胆结石,始载于《神农本草经》,被列为上品,具有清心、豁痰、开窍、凉肝、息风、解毒等功效,常用于热病神昏、中风痰迷、惊痫抽搐、癫癇发狂等证^[1,5]。其作为一种常用的名贵中药,来源极为稀缺且价格昂贵,为满足临床所需,人工牛黄、体外培育牛黄相继出现,以代替天然牛黄用于中药制剂的生产^[6]。其中,人工牛黄是参照天然牛黄的成分组成,由牛胆粉、胆酸、猪去氧胆酸、牛磺酸、胆红素、胆固醇、微量元素等加工制成,而体外培育牛黄则以牛科动物牛的新鲜胆汁作母液,加入去氧胆酸、胆酸、复合胆红素钙等制成^[1]。牛黄、体外培育牛黄和人工牛黄质量标准均被2020年版《中国药典》(一部)所收

载,据统计,目前有600多种中成药制剂处方中含有牛黄及其代用品,其中2020年版《中国药典》收录含牛黄及其代用品的中成药制剂共有95个品种,通过整理这95个制剂中牛黄的使用类型、入药形式、用量和质量控制项目,可对含牛黄中药制剂的质量标准提高提出建议。

同样作为名贵中药材,麝香和牛黄都因来源稀缺而无法满 足临床和生产需要,人工代用品的使用缓解了资源紧张问题,已在中药制剂生产中广泛应用。基于此,本文拟对2020年版《中国药典》(一部)所载中药复方制剂(含麝香或牛黄)中两者的类型、处方占比、日服用量进行统计,并对这些制剂的质量标准进行整理,为完善含麝香或牛黄的中药复方制剂的质量标准提出建议。

1 对麝香、牛黄、人工牛黄、体外培育牛黄的质量标准要求

2020年版《中国药典》(一部)仅仅收录了麝香的1个品种,即天然麝香。其中,对麝香的鉴别除简单的性状鉴别和显微鉴别外,还采用气相色谱法(GC)对麝香的有效成分麝香酮进行了鉴别;检查项下,规定麝香药材中不得检出动物组织、植物组织、矿物和其他掺伪物,不得有霉变;含量测定项下,采用GC对麝香酮进行了含量测定;2020年版《中国药典》规定,麝香的每日最大服用量不得>0.1 g,属于孕妇禁用药物。

2020年版《中国药典》收录了3个品种的牛黄药材,分别为人工牛黄、牛黄、体外培育牛黄,具体记载详见增强出版附加材料。其中,牛黄、体外培育牛黄会出现“挂甲”现象,并可通过显微进行鉴别,而人工牛黄的鉴别项仅有薄层鉴别;在检查项下,牛黄、体外培育牛黄不应检出游离胆红素,而人工牛黄无该检查项;含量测定项下,3种牛黄都需对所

含的胆酸、胆红素进行含量测定;功能主治方面,牛黄和体外培育牛黄功效一致,为清心、豁痰、开窍、凉肝、息风、解毒,而人工牛黄功效为清热解毒、化痰定惊。在用法与用量方面,牛黄和体外培育牛黄的每日最大服用量被限制在0.35 g以下,而人工牛黄的每次最大服用量0.35 g;注意项下,3种牛黄都属于孕妇慎用药材,但体外培育牛黄在使用过程中可能会偶尔出现消化道不适的症状。说明由于3种牛黄来源各不相同,其质量控制内容也有所差异。

2 中药制剂中麝香和牛黄的种类和入药形式

2020年版《中国药典》(一部)收录了同时含有麝香和牛黄的中药制剂36个,相关信息见增强出版附加材料。经统计,在这36个制剂中,6个使用的是麝香,占比17%,27个使用人工麝香,占比75%,3个使用麝香或人工麝香,占比8%;18个中药制剂使用牛黄,占比达50%,16个制剂使用人工牛黄,占比44%,1个制剂二十五味珍珠丸使用体外培育牛黄,1个制剂西黄丸使用的是牛黄或体外培育牛黄。在这些制剂的制法部分,除七十味珍珠丸、仁青芒觉、仁青常觉、片仔癀、片仔癀胶囊5个中药制剂未明确麝香和牛黄的入药形式外,其他制剂中麝香和牛黄大多研细后入药、直接入药或以细粉形式入药;此外,熊胆救心丸中麝香和牛黄均以极细粉入药,庆余辟瘟丹中麝香和牛黄则均以最细粉入药。

除了上述36个制剂外,2020年版《中国药典》(一部)收录的含有麝香而不含牛黄的复方制剂有39个,相关信息见增强出版附加材料。这39个中药制剂所用麝香的类型多为人工麝香,共34个制剂,占比87%;2个使用麝香,占比5%;3个使用麝香或人工麝香,占比8%。就这些制剂中麝香的制法而言,除麝香祛痛气雾剂、麝香祛痛搽剂、麝香舒活搽剂中的麝香是经乙醇浸渍外,其他制剂中麝香的入药形式均为原粉入药,其中以研细后入药者居多,共计23个制剂,占比达59%;3个制剂中麝香与其他药物配研后入药,占比8%;6个以细粉形式入药,占比15%;2个制剂为直接加入麝香,占比5%;1个制剂神香苏合丸中麝香以最细粉入药;1个制剂障翳散中麝香以极细粉入药。

在2020年版《中国药典》(一部)收录的只含有牛黄而不含麝香的59个中药制剂中,所用牛黄的类型多为人工牛黄,共54个制剂,占比92%,5个使用牛黄,占比8%,具体信息见增强出版附加材料。梳理这59个中药制剂中牛黄的制法后发现,除牛黄蛇胆川贝液、金振口服液中的牛黄是经乙醇提取,新

癩片未说明牛黄的制法外,其他制剂中牛黄的入药形式均为原粉入药,其中26个制剂为研细后入药,占比为44%;8个制剂中牛黄与其他药物配研后入药,占比14%;11个制剂中牛黄为直接加入,占比19%;9个制剂以细粉形式入药,占比15%;牛黄净脑片、金蒲胶囊2个制剂中牛黄以极细粉入药。

综上所述,2020年版《中国药典》(一部)共收录了134个制剂含有麝香或牛黄,通过整理此类制剂中麝香或牛黄的使用类型和入药形式,发现多数制剂中,麝香、牛黄以原粉形式入药,且以人工麝香和人工牛黄代替天然品用于中药制剂的生产者居多;部分制剂,如片仔癀中仍然使用天然麝香药材,安宫牛黄丸、万氏牛黄清心丸等也采用的是牛黄天然品。

3 含麝香和牛黄中药制剂的处方情况

对上述同时含有麝香和牛黄的36个中药制剂的处方总量、麝香和牛黄用量、处方中麝香和牛黄的占比、麝香和牛黄每日(若使用人工牛黄则为每次)最大服用量进行统计,见表1。结果发现其中有8个制剂未列出其处方总量。在剩余28个制剂中,处方中麝香的占比均 $\leq 10\%$;有26个制剂处方中牛黄的占比 $\leq 10\%$,另外2个制剂益心丸、灵宝护心丹中牛黄的占比分别为11.44%、12.06%;对麝香和牛黄的每日(次)最大服用量进行统计,发现3个制剂为局部使用,无法计算麝香和牛黄的每日(次)最大服用量;2020年版《中国药典》(一部)规定麝香和牛黄的每日(次)服用量分别为0.03~0.1、0.15~0.35 g,经统计,在剩余的25个制剂中,仅十香返生丸中麝香的每日最大服用量超过了规定的上限100 mg,达138.51 mg,而牛黄的每日(次)最大服用量则均未超过规定的上限。

通过统计上述只含麝香而不含牛黄的39个复方制剂的处方总量、麝香用量、处方中麝香的占比、麝香每日最大服用量可知,其中23个制剂的处方中麝香的占比 $< 1\%$,13个制剂处方中麝香的占比在1%~3%,仅3个制剂处方中麝香的占比 $> 3\%$,以红灵散为最高,达7.14%。2020年版《中国药典》(一部)规定麝香的日服用量为0.03~0.1 g,除8个制剂为局部使用,无法计算其日服用量外,剩余31个复方制剂中仅有9个制剂中麝香的日服用量在此范围内,18个制剂的麝香日服用量 < 30 mg,甚至有12个制剂低于10 mg,有4个制剂中麝香的每日最大服用量超过了2020年版《中国药典》规定上限,分别是小金丸、小金胶囊、化癥回生片、苏合香丸,其中化癥回

表1 中药制剂(含麝香和牛黄)的处方情况

Table 1 Prescription situation of traditional Chinese medicine preparations containing Moschus and Bovis Calculus

No.	制剂	处方总量 /g	麝香			牛黄		
			用量/g	处方占比/%	每日最大服用量/mg	用量/g	处方占比/%	每日(次)最大服用量/mg
1	二十五味松石丸	905.25	0.25	0.03	0.27	5	0.55	5.52
2	二十五味珍珠丸	-	-	-	-	-	-	-
3	十二味翼首散	601	0.5	0.08	1.67	0.5	0.08	1.67
4	十香返生丸	667.5	15	2.25	138.51	15	2.25	138.51
5	七十味珍珠丸	-	-	-	-	-	-	-
6	人参再造丸	3 892.5	5	0.13	3.85	5	0.13	3.85
7	万应胶囊	376.5	2.7	0.72	4.3	2.7	0.72	4.3
8	万应錠	696	5	0.72	8.62	5	0.72	8.62
9	小儿肺热平胶囊	536.14	0.22	0.04	1.64	3.3	0.62	6.15
10	小儿解热丸	900	10	1.11	10.58	10	1.11	5.29
11	马应龙八宝眼膏	50.04	0.38	0.76	- ¹⁾	0.38	0.76	- ¹⁾
12	马应龙麝香痔疮膏	165.03	0.4	0.24	- ¹⁾	0.5	0.30	- ¹⁾
13	牛黄抱龙丸	602	4	0.66	10.49	8	1.33	20.98
14	牛黄清心丸(局方)	1 547.3	6.4	0.41	19.59	25.7	1.66	78.67
15	牛黄清宫丸	2 593.4	1.7	0.07	1.37	1.7	0.07	0.69
16	牛黄镇惊丸	2 320	40	1.72	38.65	80	3.45	73.89
17	仁青芒觉	-	-	-	-	-	-	-
18	仁青常觉	-	-	-	-	-	-	-
19	片仔癀	-	-	-	-	-	-	-
20	片仔癀胶囊	-	-	-	-	-	-	-
21	再造丸	838	5	0.60	48.82	2.5	0.30	12.21
22	西黄丸	1 130	15	1.33	60.81	15	1.33	60.81
23	血栓心脉宁片	1 667.5	1.25	0.07	1.8	12.5	0.75	6
24	血栓心脉宁胶囊	1 667.5	1.25	0.07	4.5	12.5	0.75	15
25	庆余辟瘟丹	1 578.8	15	0.95	54.27	8	0.51	14.47
26	安宫牛黄丸	1 000	25	2.50	75	100	10.00	300
27	安宫牛黄散	1 000	25	2.50	40	100	10.00	300
28	抗栓再造丸	6 047.1	2.1	0.03	3.13	100	1.65	49.68
29	灵宝护心丹	1 244	4	0.32	0.41	150	12.06	15.43
30	局方至宝散	820	10	1.22	24.39	50	6.10	121.95
31	益心丸	3 087	59	1.91	1.68	353	11.44	5.03
32	梅花点舌丸	600	60	10.00	60	60	10.00	60
33	熊胆救心丸	17.84	0.2	1.12	1.68	0.5	2.80	1.4
34	麝香保心丸	-	-	-	-	-	-	-
35	麝香通心滴丸	-	-	-	-	-	-	-
36	麝香痔疮栓	300	0.6	0.20	- ¹⁾	6.3	2.10	- ¹⁾

注:¹⁾局部用,未列出(表2和表3同)

生片中麝香的每日最大服用量最高,达168 mg。此外,制剂名称带有“麝香”2字的9个中药制剂中,仅五味麝香丸处方中麝香的占比>1%,为1.30%,其他

8个制剂处方中含麝香的占比均<0.5%;麝香脑脉康颗粒、五味麝香丸、麝香抗栓胶囊、麝香风湿胶囊是其中4个口服制剂,经计算可知,麝香的每日最大服

用量均<10 mg,均未在规定的范围之内。具体情况见表2。

表2 中药制剂(含麝香不含牛黄)的处方情况

Table 2 Prescription situation of traditional Chinese medicine preparations containing Moschus

No.	制剂	处方总量/g	麝香用量/g	处方中麝香占比/%	每日最大服用量/mg	No.	制剂	处方总量/g	麝香用量/g	处方中麝香占比/%	每日最大服用量/mg
1	二十五味珊瑚丸	1 142	2	0.18	1.75	21	复方夏天无片	389.254 5	0.0045	0.001	0.022
2	七珍丸	848	16	1.89	3.96	22	神香苏合丸	1 900	50	2.63	36.84
3	七厘胶囊	500.24	3.27	0.65	2.94	23	紫金锭	640	30	4.69	93.75
4	七厘散	917	6	0.65	29.44	24	紫雪散	1 331.1	3.6	0.27	16.23
5	万灵五香膏	640	10	1.56	- ¹⁾	25	跌打七厘片	298.4	0.8	0.27	7.2
6	小金丸	1 017	30	2.95	136.15	26	痧药	1 003	10.5	1.05	4.76
7	小金片	508.5	15	2.95	63.72	27	暖脐膏	623	3	0.48	33.91
8	小金胶囊	339	10	2.95	150	28	障翳散	2 354	40	1.70	- ¹⁾
9	五味麝香丸	770	10	1.30	1.95	29	豨莶通栓丸	1 696	8	0.47	67.03
10	贝羚胶囊	194	4	2.06	37.11	30	豨莶通栓胶囊	1 696	8	0.47	15.71
11	化癥回生片	820.4	14	1.71	168	31	避瘟散	1 491.4	1.4	0.09	0.56
12	瓜霜退热灵胶囊	383.8	1	0.26	18.76	32	麝香风湿胶囊	305.5	0.5	0.16	7.36
13	当归龙荟丸	780	5	0.64	76.92	33	麝香抗栓胶囊	709.762	1.362	0.19	5.77
14	阳和解凝膏	950	10	1.05	- ¹⁾	34	麝香祛痛气雾剂	82.99	0.33	0.40	- ¹⁾
15	红灵散	999.8	71.4	7.14	42.85	35	麝香祛痛搽剂	82.99	0.33	0.40	- ¹⁾
16	苏合香丸	1 475	75	5.08	156.25	36	麝香脑脉康颗粒	965.02	0.02	<0.001	0.13
17	纯阳正气丸	942	3	0.32	19.11	37	麝香跌打风湿膏	1 445.4	0.4	0.03	- ¹⁾
18	周氏回生丸	418	9	2.15	64.59	38	麝香舒活搽剂	73.663	0.009	0.01	- ¹⁾
19	胃肠安丸	2 869	9	0.31	0.75	39	麝香镇痛膏	1 016.125	0.125	0.01	- ¹⁾
20	复方珍珠散	1 095	7.5	0.68	10.27						

对上述只含牛黄而不含麝香的59个中药制剂的处方总量、牛黄用量、处方中牛黄的占比、牛黄每日(次)最大服用量进行统计,见表3。结果发现在这59个中药制剂中,有5个制剂未列出处方总量,剩余54个制剂中有33个制剂的处方中牛黄占比<1%,10个制剂的处方中牛黄的占比在1%~3%,9个制剂的处方中牛黄的占比在3%~10%,另外2个制剂珍珠黄胶囊、珠黄散的处方中牛黄的占比分别可达20.60%、50%。2020年版《中国药典》(一部)规定牛黄或体外体育牛黄的日服用量为0.15~0.35 g,人工牛黄的每次服用量为0.15~0.35 g,上述54个制剂除了2个为局部使用制剂无法计算每日服用量外,剩余52个中药制剂中仅有3个制剂的牛黄每日(次)最大服用量在此范围内,33个中药制剂的牛黄日(次)服用量<30 mg,其中<10 mg的制剂有21个,有15个中药制剂的牛黄每日(次)最大服用量在30~150 mg,另有1个制剂颈舒颗粒中人工牛黄的每次最大服用量远超过规定的上限,达832.5 mg/次。此

外,在制剂名称含有“牛黄”2字及名称中“黄”代指牛黄的25个制剂中,除珠黄散中牛黄占处方总量达50%外,其他制剂中牛黄在处方中的占比均<10%,有半数制剂中牛黄占比<1%。

通过统计2020年版《中国药典》(一部)中含麝香和牛黄的中药制剂处方情况可知,作为名贵中药,麝香和牛黄在绝大多数处方中占比较低,不足处方总量的1%,而部分制剂中,麝香和牛黄的占比较大,可达10%及以上,如梅花点舌丸、珍珠黄胶囊、珠黄散,说明麝香和牛黄在不同制剂中的用量差异较大。经计算麝香和牛黄的每日(次)最大服用量可知,部分制剂中麝香和牛黄的每日(次)最大服用量超出了2020年版《中国药典》规定的范围,如小金丸、小金胶囊、颈舒颗粒等,可能存在一定的用药风险。此外,部分制剂如片仔癀、麝香保心丸等,并未明确其处方总量及麝香、牛黄的用量,故无法计算麝香和牛黄的每日(次)最大服用量,提示依据该指标评价此类制剂的用药安全性存在一定难度。

表3 中药制剂(含牛黄不含麝香)的处方情况

Table 3 Prescription situation of traditional Chinese medicine preparations containing Bovis Calculus

No.	制剂	处方总量/g	牛黄用量/g	处方中牛黄占比/%	每日(次)最大服用量/mg	No.	制剂	处方总量/g	牛黄用量/g	处方中牛黄占比/%	每日(次)最大服用量/mg
1	十三味楞嘎散	453	3	0.66	9.94	31	六应丸	-	-	-	-
2	九味石灰华散	724	4	0.55	9.94	32	心脑静片	1 296.5	7.1	0.55	8.76
3	万氏牛黄清心丸	590	10	1.69	76.27	33	安儿宁颗粒	485.3	5.3	1.09	31.8
4	小儿化毒散	504	8	1.59	49.53	34	安宫降压丸	1 185	100	8.44	253.17
5	小儿百寿丸	1 055	10	0.95	28.44	35	安脑丸	1 530	15	0.98	235.68
6	小儿至宝丸	1 380	6	0.43	3.11	36	安脑片	380.2	3.7	0.97	14.8
7	小儿咽扁颗粒	484.77	0.31	0.06	0.83	37	金振口服液	269.32	9.45	3.51	141.75
8	小儿清肺止咳片	578	15	2.60	75	38	金蒲胶囊	564.4	0.6	0.11	0.96
9	小儿解表颗粒	2 001	1	0.05	0.67	39	宝咳宁颗粒	624	3	0.48	8.34
10	天丹通络片	2 501	11	0.44	9.13	40	珍黄胶囊	218.4	45	20.60	90
11	天丹通络胶囊	2 501	11	0.44	8.8	41	胃乃安胶囊	843	11	1.30	44
12	牛黄上清丸	622	2	0.32	3.37	42	复方牛黄消炎胶囊	674.3	35.7	5.29	142.8
13	牛黄上清片	622	2	0.32	3.41	43	复方牛黄清胃丸	2 124.5	13	0.61	21.18
14	牛黄上清软胶囊	622	2	0.32	7.76	44	复方益肝丸	1 500	15	1.00	4
15	牛黄上清胶囊	914.4	2.9	0.32	2.86	45	胆康胶囊	1 582	40	2.53	38.43
16	牛黄千金散	924	24	2.60	70.13	46	珠黄吹喉散	850	30	3.53	- ¹⁾
17	牛黄化毒片	599.4	5.4	0.90	24.02	47	珠黄散	1 000	500	50.00	- ¹⁾
18	牛黄至宝丸	690	5	0.72	35.49	48	速效牛黄丸	280	25	8.93	140.98
19	牛黄净脑片	814.81	0.21	0.03	0.35	49	银翘伤风胶囊	823	5	0.61	20
20	牛黄降压丸	-	-	-	-	50	清肺消炎丸	2 440	100	4.10	204.92
21	牛黄降压片	-	-	-	-	51	清眩治瘫丸	1 053	10	0.95	35.67
22	牛黄降压胶囊	-	-	-	-	52	清膈丸	764.4	2.4	0.31	13.46
23	牛黄消炎片	49.9	4.8	9.62	4.8	53	颈舒颗粒	1 979.5	92.5	4.67	832.5
24	牛黄蛇胆川贝液	58.14	1.6	2.75	16	54	喉疾灵片	1 502.3	9.1	0.61	27.3
25	牛黄清感胶囊	883.4	50	5.66	6.79	55	喉疾灵胶囊	1 502.3	9.1	0.61	27.3
26	牛黄解毒丸	780	5	0.64	9.62	56	新雪颗粒	5 551.8	54	0.97	36
27	牛黄解毒片	780	5	0.64	10	57	新癍片	-	-	-	-
28	牛黄解毒软胶囊	390	2.5	0.64	10.26	58	鹭鸶咯丸	557	5	0.90	7.09
29	牛黄解毒胶囊	780	5	0.64	10	59	癩痢康胶囊	1 072.23	16.67	1.55	50.01
30	乌蛇止痒丸	3 121.1	1	0.03	2.5						

4 含麝香和牛黄中药制剂的质量标准控制项目情况

根据2020年版《中国药典》(一部),对36个中药制剂(含麝香和牛黄)的质量标准控制项目进行统计,主要包括制剂的鉴别、检查、含量测定和注意事项,相关信息汇总见增强出版附加材料。结果发现在鉴别项下,除了其中7个制剂无鉴别外,其他的29个制剂中有3个仅对麝香进行了鉴别,有16个仅对牛黄进行了鉴别,10个同时鉴别了麝香和牛黄;在检查项下,有4个制剂对猪去氧胆酸和游离胆红

素进行了检查,有2个制剂仅对游离胆红素进行了检查,3个仅检查了猪去氧胆酸,其他制剂均未对所含牛黄进行检查,且所有制剂均未对麝香药材进行检查;在含量测定项下,只有8个制剂对牛黄中所含的胆酸或胆红素进行了含量测定,2个对麝香所含的麝香酮进行了含量测定,其他制剂未对麝香和牛黄的有效成分进行含量测定;在注意项下,6个制剂无提示内容,其他制剂对孕妇使用的提醒较多,有26个制剂提醒孕妇禁用或者慎用。

根据2020年版《中国药典》,对39个中药制剂

(含麝香不含牛黄)的质量标准控制项目进行统计,主要包括麝香的鉴别、检查、麝香酮含量测定和注意事项,相关信息汇总见增强出版附加材料。结果发现鉴别项下,其中26个制剂无鉴别项目,小金丸有显微鉴别,周氏回生丸采用薄层色谱法鉴别麝香酮,11个制剂采用GC鉴别麝香酮;在检查项下,所有制剂均未对麝香药材是否含有动物组织、植物组织、掺伪物及是否霉变进行检查;在含量测定项下,只有6个制剂采用GC进行了麝香酮的含量测定,分别是万灵五香膏、小金丸、小金片、小金胶囊、障翳散、麝香风湿胶囊;在注意项下,5个制剂无提示内容,贝羚胶囊只提示大便溏稀者不宜使用,胃肠安丸只提示脾胃虚弱者慎用,其他32个制剂均提示孕妇禁用。

根据2020年版《中国药典》(一部),对59个中药制剂(含牛黄不含麝香)的质量标准控制项目进行统计,主要包括对牛黄的鉴别、检查、牛黄有效成分含量测定和注意事项,相关信息汇总见增强出版附加材料。结果发现在鉴别项下,除其中12个制剂无鉴别外,其他47个制剂均对牛黄中的胆酸或猪去氧胆酸等成分进行了薄层鉴别;就检查项而言,在使用牛黄的5个制剂中,万氏牛黄清心丸、六应丸对猪去氧胆酸和游离胆红素均进行了检查,小儿百寿丸仅对游离胆红素进行了检查,九味石灰华散、牛黄千金散未对猪去氧胆酸或游离胆红素进行检查,使用人工牛黄的54个制剂无检查项;在含量测定项下,只有8个制剂对牛黄中所含的胆酸或胆红素进行了含量测定;在注意项下,22个制剂无提示内容,其他制剂对孕妇使用的提醒较多,有28个制剂提醒孕妇禁用或者慎用。

综上所述,通过统计2020年版《中国药典》(一部)中含麝香和牛黄的中药制剂各个质量控制项目可知,现行标准中对制剂处方中这2味药材的质量控制仍以定性鉴别为主,主要是通过GC鉴别麝香酮及薄层色谱法鉴别胆酸,部分制剂采用了显微鉴别。而在含量测定项下,可能由于麝香和牛黄在处方中含量低、占比小,所以仅少部分制剂对牛黄所含胆红素、麝香所含麝香酮进行了含量测定。检查项下所有制剂均未对麝香进行检查,对牛黄的检查也仅检查了是否含有猪去氧胆酸和游离胆红素。另外,由于麝香属于孕妇禁用药材,牛黄属于孕妇慎用药材,因此,在注意项下,绝大多数制剂提示了孕妇禁用或慎用,但仍有部分制剂无相关提醒。

5 讨论与建议

5.1 开展并推动人工麝香质量标准研究 作为名贵中药材,麝香在我国药用历史悠久,享有“名香之冠”的美誉。因天然麝香多通过杀麝取香的方法获得,近年来,麝科动物数量急剧减少,为保护野生动物资源,国家将麝科麝属所有种由国家二级保护野生动物调整为国家一级保护野生动物,以加强麝野生动物资源保护,随后,原国家食品药品监督管理局于2005年发布《关于中成药处方中使用天然麝香、人工麝香有关事宜的通知》,该通知规定只有安宫牛黄丸(北京同仁堂公司)、六神丸(上海雷允上药业有限公司、苏州雷允上药业有效公司)、八宝丹(厦门中药厂有限公司)、片仔癀(漳州片仔癀药业股份有限公司)4个品种被批准使用天然麝香外,其他中药制剂中的麝香以人工麝香等量投料使用,时至今日,仍只有这5家公司的4个品种可以依法使用天然麝香,而使用人工麝香的中成药品种已达400余种^[7-8]。经统计,2020年版《中国药典》(一部)中共收载75个含有麝香的复方制剂,其中以人工麝香入药的制剂有61个,使用人工麝香或麝香的制剂有6个,总占比89.3%,因此,在野生动物资源急剧锐减、天然麝香药材被限制使用的背景下,人工麝香已被广泛应用于中药复方制剂的生产和使用。

据报道,在化学成分方面,人工麝香缺少天然麝香含有的麝香吡啶、三甲基-环十三酮、1,15-十六碳二烯酸、醋酸去氢表雄酮、(3 α ,5 β)-3-羟基-雄甾-17-酮、抗炎蛋白等成分,且两者所含甾体类化合物的差异最为明显。人工麝香含有甾体类化合物种类较少、含量较高;天然麝香含有多种雄甾酮类物质,但含量较低^[9-10]。此外,体内外研究表明,相较于人工麝香,天然麝香可有效改善大鼠睡眠时间、减少大鼠躁动次数,并对心肌细胞的保护作用也优于人工麝香^[11-12]。综上所述,提示人工麝香和天然麝香在化学成分、药理作用等方面仍存在明显差异。但在2020年版《中国药典》中,仅收载了天然麝香的质量标准,并未收载人工麝香的质量标准,无法体现天然麝香与其人工代用品的差异性,也使得含人工麝香中药制剂的质量标准“无法可依”。而药材是中药制剂质量控制的源头,是影响制剂安全、有效和质量可控的关键因素,因此,在人工麝香广泛应用于中药制剂生产使用的大背景下,应加快开展麝香物质基础及药理作用研究,注重天然麝香与人工麝香的成分、药理作用对比,依靠现代检测手段与鉴定方法开展并推进人工麝香的质量标准

制订,争取人工麝香早日列入《中国药典》,使含人工麝香的中药制剂的质量标准制订有据可依^[13]。

5.2 对制法部分麝香和牛黄入药形式进行细致描述 麝香和牛黄作为名贵中药,原粉入药是最为常见的入药形式,以最大程度保留其药效作用,在2020年版《中国药典》收录的134个含有麝香或牛黄的中药制剂中,关于麝香和牛黄的制法描述多为“研细,过筛”,并未详细叙述麝香或牛黄的研细程度以及过筛情况,而明确说明麝香和牛黄以细粉或极细粉形式入药的中药制剂占比较少,因此,在中药制剂生产环节中,可能会出现不同厂家生产所用麝香、牛黄的细度不一致的情况,建议补充完善中药制剂制法项下对麝香和牛黄入药形式的描述,明确麝香或牛黄在中药制剂中的细度,对不同厂家所执行的质量标准进行规范和统一,以在一定程度上提高含麝香和牛黄中药制剂的质量一致性,有助于确保含麝香和牛黄中药制剂的均一稳定^[14]。

5.3 补充完善麝香、牛黄占比较大或以麝香、牛黄命名的中药制剂的质量控制项目 通过统计麝香和牛黄在处方中的占比及其制剂的质量控制项目发现,二者作为名贵动物药,其在多数中药制剂中占比较小、用量较轻,而在部分制剂中,二者占比较大,分析此类中药制剂的质量控制项目发现,对麝香和牛黄的鉴别、检查、含量测定存在缺失或部分缺失,如梅花点舌丸中,麝香占处方总量的10%,但含量测定项下却并未对麝香所含麝香酮进行限定;益心丸中人工牛黄占比达11.44%,但在鉴别、检查、含量测定项下均未对人工牛黄加以控制;人工牛黄在珍黄胶囊中占比达到了20.60%,但其含量测定项下也未对人工牛黄所含胆红素进行测定。此现象也存在于部分以麝香或牛黄命名、以麝香和牛黄为君药的中药制剂中,例如,名称中带有“麝香”2字的13个复方制剂,均未对麝香进行检查,且仅有麝香风湿胶囊1个品种对麝香酮的含量进行了限制;大多以牛黄命名的中药复方制剂同样未对君药牛黄的鉴别、检查、含量测定加以规定。在此类中药制剂中,麝香、牛黄含量较大或本身为君药,所用麝香、牛黄药材的质量可能会显著影响中药制剂的质量,相关质量控制指标的缺失,存在着较为严重的质量风险。因此,建议对此类中药制剂中麝香、牛黄的质量控制项目进行补充和完善,以确保相关中药制剂的质量可控性、有效性和安全性。

5.4 对麝香、牛黄每日(次)最大服用量超规定上限中药制剂的安全性加以关注或进行提示 2020年

版《中国药典》(一部)中规定麝香的每日最大服用量100 mg,牛黄的每日(次)最大服用量350 mg,通过统计含麝香和牛黄的中药制剂处方情况,发现部分制剂中二者的每日(次)最大服用量超出了规定上限,如十香返生丸、小金丸、小金胶囊、化癥回生片、苏合香丸中麝香的日最大服用量超出了标准,颈舒颗粒中人工牛黄的每次最大服用剂量超出了规定上限。其中,小金丸即小金丹,源自清代《外科证治全生集》,小金胶囊即为小金丹的胶囊剂,具有散结消肿、化瘀止痛的功效,现代临床中常使用小金丸、小金胶囊治疗甲状腺结节、乳腺增生等疾病,在小金丸和小金胶囊处方中,麝香位列君药,取其活血散结、消肿止痛之功^[15]。有研究表明,小金丸、小金胶囊在临床应用中可能会出现全身性损害如水肿、消化系统损害、心血管系统损害、神经系统损害等不良反应,麝香等动物药含有的活性成分如酮类、多肽及蛋白等可能是不良反应诱发的原因之一^[15-16]。因此,建议对每日(次)最大服用量超出规定的中药制剂加以关注,对有临床不良反应报道的中药制剂进行补充描述,如在注意项下加以提示,注明其不良反应,有利于提高该中药制剂的用药安全性,一定程度上减少不良反应发生率。

5.5 加强中药制剂中牛黄的质量控制 2020年版《中国药典》(一部)中收录了牛黄的3个品种,其中,体外培育牛黄参照天然牛黄的形成过程而制成,因此与天然牛黄功效一致;而人工牛黄则根据天然牛黄的成分复配而成,与牛黄的功效有所差异,这也说明了人工牛黄不能完全代替天然牛黄及体外培育牛黄使用。此外,现代研究表明,天然牛黄中共价胆红素显著高于体外培育牛黄,体外培育牛黄中结合胆红素比例显著高于天然牛黄且不含游离胆红素,人工牛黄含独有的猪去氧胆酸而易于与其他2种牛黄区分开^[17]。

为了规范牛黄及其代用品的使用,2012年原国家食品药品监督管理局发布《关于加强含牛黄等药材中成药品种监督管理的通知》,该文件中对牛黄及其代用品在成方制剂中的使用进行了明确规定,即“对国家药品标准处方中含牛黄的临床急重症用药品种及其他剂型或者规格,可以将处方中的牛黄固定以培植牛黄或体外培育牛黄等量替代使用,但不得以人工牛黄替代”^[6]。该文件随文列出38个临床急重症品种,其中2020年版《中国药典》收录的品种有15个,分别为十香返生丸、人参再造丸、万氏牛黄清心丸、万应锭、小儿百寿丸、牛黄千金散、牛

黄抱龙丸、牛黄清心丸(局方)、牛黄镇惊丸、片仔癀、六应丸、西黄丸、安宫牛黄丸、局方至宝散、梅花点舌丸^[5,18]。在这15个复方制剂中,人参再造丸和牛黄镇惊丸并未对牛黄进行质量控制,另有2个制剂分别是万应锭和片仔癀并未对使用的牛黄进行检查和含量测定,只通过薄层色谱法进行了鉴定,鉴别的专属性不强。此外,另有8个使用天然牛黄的中药复方制剂对所用牛黄药材的质量控制也较为简单,甚至无质量控制,如九味石灰华散未对牛黄进行质量控制,万应锭、七十味珍珠丸仅通过薄层色谱法对牛黄进行了鉴别,而无检查项和含量测定项,无法确定所用牛黄是否为天然牛黄,其质量标准是否符合要求。而经过整理2020年版《中国药典》(一部)中其他含牛黄的中药制剂发现,或由于处方中牛黄含量较少、占比小,现行版《中国药典》并未对方中牛黄进行质量控制。

因牛黄成分复杂且成分性质相似性高,我国学者一直致力于牛黄及其代用品的成分分析和鉴别研究,目前,重氮化比色法和水性溶剂法、糠醛比色法等方法已实现了对胆红素和胆酸含量进行准确测定,近红外光谱法结合统计学分析方法建立天然牛黄和人工牛黄定性鉴别模型也可较为准确地区分2种牛黄,差示扫描量热法、粉末X射线衍射法也为天然牛黄和人工牛黄的鉴别提供了有力依据^[17,19-20]。

综上所述,结合牛黄和人工牛黄药材质量标准来看,牛黄和人工牛黄的检测和鉴别方法虽有一定的研究基础,但仍存在专属性不足、指标性成分局限于胆红素和胆酸类成分等问题,因此,建议在现有研究基础上,采用先进技术建立牛黄及其代用品的指纹图谱库,建立更加专属的牛黄及其代用品的质量控制方法,加强对二者的质量控制,进而对含有牛黄的中药制剂进行规范,明确使用牛黄的类型,提高中药制剂的质量可控性。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
[2] 王岚,王翰,刘海萍,等. 麝香的研究现状[J]. 资源开发与市场,2016,32(1):77-81.

[3] 华继. 林麝野化放归规划和放归栖息地选择研究[D]. 杨凌:西北农林科技大学,2016.
[4] 李林海. 我国麝类动物养殖产业现状及对策研究[D]. 北京:北京林业大学,2012.
[5] 张晓红. 含牛黄中成药的临床应用[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(19):2463-2464.
[6] 胡晓茹,刘晶晶,戴忠,等. 含牛黄中成药的质量控制现状[J]. 中国药学杂志,2019,54(17):1374-1379.
[7] 周琴. 已上市含麝香中成药存在问题的研究[D]. 成都:成都中医药大学,2014.
[8] 叶洵,吴晓川,何林,等. 濒危动物药材替代品的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(20):226-231.
[9] 于娟. 不同麝香的气相色谱指纹图谱[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(6):175-182.
[10] 梁颖,汪小根. GC-MS法初步分析天然麝香与人工麝香[J]. 中药新药与临床药理,2005,16(3):204-205.
[11] 权赫秀,杨小琪,金鹏,等. 麝香及其代用品人工麝香对H₂O₂诱导H9c2心肌细胞损伤保护作用比较研究[J]. 中药材,2018,41(4):961-965.
[12] 何玲玲. 人工合成与天然麝香对中枢神经的影响研究[J]. 中国医药导报,2010,7(29):22-23.
[13] 陈霞,李计萍. 苦杏仁及其制剂的质量控制体系探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(19):200-205.
[14] 马丽霞,杨怀瑾,张佳,等. 中药制剂质量与临床疗效的保障:中药品质传递过程控制[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(14):222-228.
[15] 张琳,付娜,魏娟娟,等. 456例小金胶囊相关不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测,2020,17(5):325-328.
[16] 叶正华,叶晖. 小金丸中成药制剂临床不良反应分析[J]. 中医临床杂志,2021,33(1):185-189.
[17] 柳温曦,程显隆,郭晓晗,等. 牛黄及代用品化学成分、质量控制方法的研究进展[J]. 中国药学杂志,2019,54(8):597-602.
[18] 黄漠然,赵文靖,李晋生,等. 牛黄及其代用品化学成分、分析方法和药理作用研究进展[J]. 药物分析杂志,2018,38(7):1116-1123.
[19] 胡晓茹,倪景华,孙磊,等. 牛黄及代用品的红外指纹图谱鉴别研究[J]. 中国现代中药,2022,24(3):438-442.
[20] 柳温曦. 中药牛黄及其代用品的真伪鉴别及牛黄药材及成药的质量控制方法研究[D]. 北京:中国食品药品检定研究院,2019.

[责任编辑 刘德文]