

· 学术探讨 ·

中成药本体对照标准幅度质量控制模式的探索

王旭,于江泳,倪龙,宋宗华,钱忠直,石上梅
(国家药典委员会,北京 100061)

[摘要] 目的:针对中药具有整体性的特点,探索建立科学的质量控制模式,加强中药质量的控制和评价。方法:总结分析我国目前中药质量控制模式存在的局限和不足,探讨如何建立科学的质控模式。结果与结论:探索提出制定中药本体对照标准,采用幅度控制方法对中药质量进行全方位控制和评价的理念和方法。

[关键词] 本体对照标准;本体对照标准物;质量控制模式

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)16-0274-04

Exploration of Quality Control Mode on Working Reference Standard of Traditional Chinese Medicine

WANG Xu, YU Jiang-yong, NI Long, SONG Zong-hua, QIAN Zhong-zhi, SHI Shang-hai
(Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

[Abstract] **Objective:** For the holistic characteristics of Chinese medicine, the establishment of scientific quality control mode to strengthen control and evaluation the quality of Chinese medicine is explored. **Method:** The limitations and shortcomings of the China's current quality control mode of Chinese medicine are analyzed to explore how to establish a scientific quality control mode. **Result and Conclusion:** The ideas and methods are proposed to fully control and evaluate the quality of Chinese medicine by formulating work reference standard of Chinese medicine and using amplitude control methods.

[Key words] quality standards; working reference standard; quality control mode

中药质量控制模式是评价中药质量的关键,同时也是中药质量控制的难点。如何对中药这一多成分、多靶点复杂体系所表现出的外在质量进行科学评价,已成为中药发展的制约瓶颈,一直是科研人员不断探索的热点问题^[1-9]。

虽然近年来中药标准有了很大的发展,检测项目大大增加,但目前也只能达到评价其中极少一部分内容,部分限度偏离含量均值较远,大大增加了检测的工作量,有时甚至是只见树木不见森林,实际控制意义有限。如何设计出符合中药特点,简便易行的质量控制模式,如何使日常检验发挥应有的作用,真正达到控制药品的质量稳定均一,是目前亟需探讨的问题。笔者认为可以建立本体对照标准的全方位幅度质量控制模式,能更全面的评价药品质量。

1 建立本体对照标准的必要性和依据

目前中成药中广泛应用化学药质量控制模式,即使遵循了君臣佐使的原则控制主要药味,并努力探究其中的有效成分进行控制,但由于中成药所含药味往往较多,也不能完全控制药品的质量,且由于目前中药基础研究还不够完善,找到有效成分是很难做到的,任何几个指标都不能代表该药品。而且随着科学的发展,研究的深入,可以控制的指标也越来越多,造成目前中成药质量标准中鉴别项目越来越多,有的标准达到5~7个甚至更多的薄层色谱,每个薄层色谱都仅仅针对1~2个药味,把其他药味中所含的成分都作为杂质来控制,致使必须经过大量的提取分离和前处理才能完成检测,操作非常繁琐。而且随着药材所含化学成分的研究的不断深入,不断寻找出新的有效成分,使质量标准总是在不断发生变化,无法保持稳定。

薄层色谱中应用对照药材为对照大大增加了药味整体信息,特征图谱和指纹图谱的应用增加了质量控制的整体

[收稿日期] 2011-01-01

[第一作者] 王旭,主任药师,从事药品质量标准的研究, Tel: 010-67079538, E-mail: wangxu@chp.org.cn

性,但仪器、色谱柱和操作的 inconsistency 造成了每次测定图谱都不能完全重现。因此需要固定色谱柱等常规分析以外的条件,并放大限度幅度。依据保留时间指认色谱峰,还可能造成色谱指认的错误。由于成药在制备过程仅提取部分成分,个别成分发生了变化,难以与对照药材中所含成分完全吻合,有时给结果判定带来困难。

针对目前中药质量控制模式面临的瓶颈,我们试图换一个视角进行思考,即创建一种新的质量控制模式,把药物的本体作为对照,把整个药物当作一个整体进行研究,而不是之前将药物分解成单个药味或单个有效成分进行研究。本体对照标准是在检测时使用本体对照标准物按照质量标准实时操作建立的一个立体判定标准,通过对其中具有特征成分进行鉴定或测定,从而得知整体信息的控制。也就是说描述药品的整体轮廓,而不是很细致的描述某一个部位。如把七十味珍珠丸作为一个整体去研究其酯溶性成分和水溶性成分,做成若干个图谱和与七十味珍珠丸的本体对照平行操作得到的图谱进行比较,而不是分解成70个药味,一味一味的进行研究。这样可从目前按照药味和成分研究的模式中跳出来,仅仅证实药品和认定的本体对照物一致的即可。由于本体对照物包含着药品全部成分的信息,本身就是标准,药品的疗效和药品含有的成分相关,检验的目的就是要证实样品中含有的成分是否与标准规定一致,所含物质的量是否在规定的幅度范围内。因此可仅在基础研究中明确本体对照所含的成分,甚至暂不明确测定成分,直接比较样品与本体对照所含成分一致即可,含量采用幅度控制,即用本体对照的量采用梯度划出一定的幅度范围,控制色谱峰或色谱斑点的量在一定范围内,以适应天然产物及其制剂含量不可能达到完全均匀的现实,无需精确测定每一个成分。

我们认为本体对照物质可以定义为药物本身或与药物成分基本一致的一系列物质。化学对照品是化学药品的纯品,99%的成分是完全相同的,仅仅杂质和辅料不一致,可以归结为化学药的本体,化学药的分析方法也多是与化学药本体进行对照实验的方法。而目前中成药中应用的对照品,对照药材和对照提取物都不是中成药的本体。即使最接近的对照提取物,也仅包含部分成分而不是全部成分,无法代表中成药的全部。我们认为采用最简便易得的经认定的中成药或中药材作为本体对照,通过比较样品与本体对照的差异,可以控制药品的质量。

2 本体对照标准物的种类

2.1 工作对照药材 收集市场上来源明确的有代表性的多批经鉴定质量合格的药材制成。

2.2 工作对照成药 在严格监控的情况下(由国家指定的第三方及药监部门监控)生产一定批次的样品制成。

2.3 系列工作对照成药 在工作对照成药的基础上,将生产工艺基本一致的系列成药(如片剂、胶囊、颗粒),制成系列工作成药。也可取相应的半成品,在制剂前混匀,干燥,制得。

2.4 工作对照提取物 采用一定的提取方法将工作样品进行提取,干燥,分装后使用。还可制备模拟缺味对照和模拟混淆品种对照用以帮助确认峰位和药材的真伪。

本体对照标准物应有权威部门标定并附有含有本体对照标准信息的图谱,图谱中应标明需检测的特征斑点和特征峰(归属),以及部分特征成分的含量,特征斑点应标明检出的参考Rf值及颜色,色谱峰除标明保留时间外还可标明吸收图谱。为了保证检测时的色谱重现性,本体对照标准物的说明书中一般应有测定时进行系统适用性实验的方法。一般可采用适当的方法保存(如充氮、低温),也可以制定较短的使用期限,用以保证稳定性。本体对照标准物实际很难达到批间完全一致,特别是成分的含量,但可通过在标定时,保留批间差异的信息达到可追溯性,甚至可规定采用不同批号对照标准控制不同的含量幅度,如某个批号本体对照标准物中某个色谱峰规定含量为标准的0.5~3倍,另一个批号为0.3~2倍等,使不同批次的工作对照物标准满足检测要求,或一定的含量幅度。

3 以本体对照标准幅度质量控制

笔者认为本体对照标准物包含着药品全部成分的信息,本身就是标准,药品的疗效和药品含有的成分相关,日常检验的目的就是要证实样品中含有的成分是否与标准规定一致,所含物质的量是否在规定的幅度范围内。因此可仅在基础研究中明确测定成分,甚至暂不明确测定成分,直接比较样品与本体对照标准物所含成分是否一致,无需精确测定每一个成分。幅度控制是利用本体对照标准物的量划出一定的幅度范围,使之适用于中药的日常检测。如目前可规定检测若干个有鉴别意义的色谱峰或斑点,定量成分的含量幅度在规定的规定的一定倍数内。

在检测中,要求首先采用本体对照标准物进行系统适用性实验,调整色谱条件,使之满足对照物质说明书中规定的系统适用性的要求,也就是利用已知本体对照标准物的信息,调整检测条件使检测能重现标准研究时的条件。再将本体对照标准物梯度点样或进样,利用本体对照标准物确定峰位(斑点的位置)并划分出不同的区域,如合格区、可疑区和不合格区作为判定标准,也就是说利用自带的实物标准随行制备判定标准。再将样品平行操作测定,定量的点样或进样,通过比较样品所在的区域,判定样品是否符合规定。

4 全方位立体的质量控制

笔者认为最理想的全方位质量控制是将所有化学成分(包括可能的易混淆成分)进行分离,获得多张尽可能分离的色谱峰或斑点的图谱,再利用不同波长或显色条件,在同一张谱图中再进行立体划分,得到以本体对照标准物为核心的立体图谱,通过对其中具有关键的特征成分进行鉴定或测定,从而得知整体信息的控制。

成分的分离可以分为粗分和细分,粗分一般为类别划分,可通过溶剂极性(如石油醚、正丁醇等)、类别成分提取或通过柱色谱等方法,将被测成分划分成几段。细分一般为色

谱分离,可对已经划分出的类别再进行色谱分离,从而得到多张成分基本分离的色谱图。立体区分是指利用色谱波长或不同的专属性显色方法进行立体区分,进一步扩大或加强被测成分的信息,达到分析测定的要求。

我们认为应从最复杂的成药着手研究一系列具有通用性质的提取分离条件和检测条件,并推广到相对简单的药材的质量控制上,以达到检测方法的稳定、一致和通用。如提取溶剂选用石油醚进行提取,研究通用展开条件,通用且细致的色谱梯度,通用的检测波长达到色谱的一致性。

5 本体对照标准的判定

笔者认为本体对照标准是在文字质量标准的基础上结合实物标准共同完成的,在质量标准中规定实验操作方法和应检出的斑点或色谱峰的个数、幅度控制的斑点或色谱峰的范围,而通过实物标准达到检测中色谱峰位和幅度的确定。由于色谱分析是基于物质达到一定量的基础上形成的,因此能够检出色谱峰(斑点)本身就隐含了一定物质的量,就具有幅度的意义。这样就可以促进质量控制由原来的低限控制向平均含量控制发展。对于复杂的中药来讲,目前可暂控制到个别成分规定定量范围幅度,多个主要色谱峰峰位一致即可,随着样品的一致性加强,再逐步增加控制指标和缩小控制的幅度。

由于中药的成分复杂,所含成分的量很难一致,如人参皂苷在薄层中表现为低浓度为黄色斑点而高浓度为紫色斑点,我们通过梯度点样,可以在薄层色谱中创立不同的量为对照以供比较用,也就是说如果某一成分样品含量较低,可以和工作对照物质的低点(如点样 1 μL ,黄色的点)比较达到一致,如果样品含量较高可以和工作对照物质的高点(如点样 4 μL ,紫色的点)比较达到一致。即如果是合格样品,总能在一定浓度的标准中找到被测斑点颜色一致的斑点,如果是量太低,达不到标准中规定的低点,即使含有也可以算作不符合规定。液相色谱由于有数据就更加方便了。

本体对照标准的标准化是要克服的问题,可通过系统适用性实验和同时进行的有对照品的定量测定,达到对本体对照标准形成中的量进行考察来完成,幅度控制本身就是半定量操作,通过资质认定和平行操作可以把实验人员操作差异减少到最小。未知杂质对色谱峰的干扰是难于避免的,但采用对照品比较法同样不能克服这样的问题,只能通过色谱分离最大化来完成。

在标准判定上划分合格区、可疑区和不合格区,若被测样品的斑点或色谱峰在合格或不合格区域,很容易判断。若被测样品的斑点或色谱峰在可疑区域,须用其他方法加以确认(如加样,对照品比较的含量测定等)。

6 讨论

本体对照标准物的制备操作简单,由国家药品监督管理部门组织,由相关的标准管理部门实施,是可行的。尽管我国中药材和中成药品种很多,但只要有供应和生产就可以制造出本体对照标准,因此制备和供应是不成问题的。同时制

备系列对照标准物还可统一并缩减单一标准的个数,达到统一控制药品质量的目的。由于中药对照品一般是从含量低的中药中提取而成的,往往需要花费大量的资源,价格昂贵,目前很多研究中仅仅得到了少量对照品,无法应用到日常质量控制中。在离限度较远的测定中使用本体对照标准物可大大节省对照品,补充日常应用中对照品的不足,将对照品用在可疑品种判定上,将对照品应用在刀刃上。

使用本体对照标准的幅度控制可以最大限度的同时控制多个成分含量,同时兼顾不同批次中药材含量的变化,兼顾不同批次生产的差异和不同生产企业的差异,使质量标准能间接控制药品的投料量和生产工艺,促进样品的均一稳定。本体对照标准的制备中包含了无法在标准中收录的工艺参数,也可进一步补充现场监控的不足。

本体对照标准物最接近实际待测样品,可进行平行操作,最大限度的克服样品处理中造成的误差,能真实的反映样品的差异。适用于中药目前应用较多薄层色谱,薄层色谱本身具有半定量的特点,只需增加本体对照标准进行对照,方便的实施标准的衔接和转换,同时解决对照药材中检测斑点的个数及定位等问题。

采用本体对照标准全方位质量控制模式可以促进检测方法的相对稳定,建立统一的分离方法和检测条件,并给产品的提升和质量控制预留一定的发展空间。由于目前样品质量均一性数据较少,可以暂且规定的幅度大些,日后随着原料质量控制的加强,使含量幅度逐步缩小。目前很多中药中化学成分,特别是与药效相关的化学成分研究进展很快,但真正起作用的成分的探究还很不充分,使用本体对照标准物为标准,可以在检测方法基本不变的情况下,随时根据需要增加控制指标,保证标准的稳定性和可持续发展。将中成药的质量控制由下游变为上游,以不变的本体对照标准来应对万变的科技发展速度,以成药质量标准研究的需要带动药材质量控制的发展。

综上所述,笔者认为中药本体对照标准全方位幅度质量控制模式,是目前中药质量控制的突破点。

[参考文献]

- [1] 屈建蓉,刘晓晴. 试论药品质量标准的质量评价[J]. 华西药学杂志,1998,13(2):136.
- [2] 王峥涛. 中药质量标准研究进展与展望[J]. 中国天然药物,2006,4(6):403.
- [3] 孙琴,肖小河,金城,等. 中药质量控制和评价模式应多元化[J]. 中药材,2008,31(1):1.
- [4] 戚进,余伯阳. 中药质量评价新模式——“谱效整合指纹图谱”研究进展[J]. 中国天然药物,2010,8(3):171.
- [5] 谢培山. 中药质量控制的发展趋势[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2003,5(3):56.
- [6] 钱忠直. 建立符合中医药特点的中药质量标准——解

基于文本挖掘技术分析治疗肺癌的中医用药规律

郭玉明^{1,2}, 姜淼², 郑光², 郭洪涛¹, 吕爱平^{2*}

(1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 分析治疗肺癌的常用中医用药规律, 为临床应用提供参考依据。方法: 采用一维敏感字频数统计方法等技术, 统计分析常用中药用药频率及药物协同关系规律, 绘制协同药物网络图, 抽取其中三层进行分析讨论。结果: 中药频数分析显示人参、黄芪等补益药物为治疗肺癌首要核心用药, 中药协同关系分析显示治疗肺癌药物按照益气养阴、健脾化痰、解毒消积的规律分布。结论: 常用中药用药规律与病因病机相符, 对临床应用具有一定指导意义, 文本挖掘技术可以为中医药研究提供技术支持。

[关键词] 肺癌; 中医; 文本挖掘; 用药规律

[中图分类号] R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)16-0277-04

Regularity for Lung Cancer Treatment by Traditional Chinese Medicine Analyzed with Text Mining Technique

GUO Yu-ming^{1,2}, JIANG Miao², ZHENG Guang², GUO Hong-tao¹, LV Ai-ping^{2*}

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the regularity of treating lung cancer with traditional Chinese medicine (TCM) herbs, and supply a foundation for the clinical practice. **Method:** All the references searched from Chinese biomedical literature database (CBM) were analyzed with one dimension sensitive character frequencies analysis. Then a co-existed herbs network was set up. The final analysis included three of all the networks. **Result:** Ginseng (Radix Ginseng) and Milkvetch Root (Radix Astragali) were the primary tonic herbs in treating lung cancer. The regularity of prescriptions was consistent to therapeutic principle of supplementing qi and nourishing yin, strengthening the spleen and reducing phlegm, and removing the toxic and stagnation. **Conclusion:** The regularity was consistent to the etiology and pathogenesis of lung cancer. And it will be useful for the clinical application. Text mining could be used as a reliable tool of TCM research.

[收稿日期] 2011-02-28

[基金项目] 国家“十一五”科技支撑计划项目(2006BAI04A10); 科技部创新方法知识体系建设项目(2008IM020900); 国家自然科学基金项目(30825047, 30902003); 中国中医科学院自主选题项目(Z0134)

[第一作者] 郭玉明, 博士生, 从事临床评价研究, Tel: 64014411-3401, E-mail: guoyuming_0520@126.com

[通讯作者] * 吕爱平, 博士生导师, 研究员, 从事临床评价研究, Tel: 64014411-3301, E-mail: lap64067611@126.com

读 2010 年版《中国药典》[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(16):2048.

[7] 谢培山. 基于传统的中药现代化与质量评价——继承与创新[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2006, 8(3):8.

[8] 于江泳, 余伯阳, 钱忠直. 建立中药注射剂综合标准化质量控制体系的思考[J]. 中国药事, 2010, 24

(1):41.

[9] 秦海林. 中药物质基础整体特征的精细表达与解析——中药指纹图谱的研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2002, 4(4):12.

[10] 中国药典. 一部[S]. 2010.

[责任编辑 全燕]