



中药质量控制研究进展

国家中医药管理局中药分析学重点学科

国家中医药管理局中药数字化质量评价技术重点研究室

广东高校中药质量工程技术研究中心

广东药学院

梁生旺





1 中药质量控制现状

2 中药质量控制存在的问题

3 中药质量控制的发展趋势



一、中药质量控制现状



- **中药特点:** 历史悠久, 基于经验, 多组分, 整体调节;
- **不足之处:** 缺少安全性、有效性以及作用机制的充分科学证据;
- **中药现代化:** 是一个长期不断提供安全性、有效性和质量可控性科学依据, 从而发展出现代中药的过程.



一、中药质量控制现状



- **中药资源丰富**
- 秦汉至今有**1800**余种
中医药古籍
- 约**90000**余首有效方剂
- **12807**种中药
- 植物药**11146**种，占**87%**；
- 动物药**1581**种，占**12%**；
- 矿物药**80**中，约**1%**



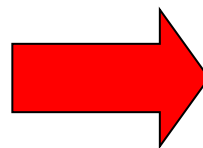
感官评价模式——即传统模式



中药质量控制

一门古老学科

当归出陇西，无枯者善
黄连出蜀郡，黄肥坚者善
黄芩出三辅，色黄者善
滑石，白滑者善



传统质量控制

《中国药典》编纂原则



- 编制目的：安全、有效、质量可控。
- 编制原则：科学、先进、规范、实用。
- 编制策略：中药标准以我为主、继承发展。
- 化学药、生物制品标准跟踪、创新。
- 中药质量评价：感官、化学、生物评价三大模式





2015版药典 收载品种增幅达到27.4%

类别		2010版药典 品种总数	2015年版药典			
			拟收载 品种数	新增 品种	修订 品种	不收 载品 种
中 药		2165	2598	440	517	7
化 药		2139	2603	492	415	28
药用辅料		132	270	137	97	2
生物制 品	品种	131	137	13	105	6
	通则、总 论	10	108	10	21	-
小 计		4567	5608	1082	1134	43
通则（附录）		-	316	43	67	-



中药（一部）主要增修订内容

类别项目	来源	性状	鉴别							检查							浸出物	特征或指纹谱	含量测定							
			显微	TLC	HPLC	GC	PCH	理化	杂质	水分	总灰	酸灰	重金属有害元素	农残	黄曲霉素	毒性成分										
药材	修订	5	24	4	15	0	0	0	1	1	2	2	0	0	0	0	1	0	9	0	0	0	0	0	0	0
	新增		5	56	15	1	0	1	5	1	11	8	5	3	1	0	0	9	2	22	0	0	0	1	0	0
饮片	修订	2	12	2	6	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
	新增		27	22	23	2	0	0	2	0	18	20	6	4	1	0	0	15	1	19	0	0	0	0	0	1
合并	修订	7	35	6	21	0	0	0	1	1	2	3	0	0	0	0	1	0	19	0	0	0	0	0	0	0
	新增		32	77	38	3	0	1	7	1	29	28	11	7	2	0	0	24	3	41	0	0	0	1	0	1
汇总		14	58	83	59	3	0	1	8	2	31	31	11	7	2	0	0	25	3	54	0	0	0	1	0	1



中药（一部）主要增修订内容

类别项目	处方规范	制法规范	性状	鉴别							检查				浸出物	特征或指纹图谱	含量测定						原子吸收	
				显微	TLC	HPLC	GC	UV	理化	附录	重金属有害元素	毒性成分	其他	HPLC			TLCS	UV	GC	挥发油	滴定	含氮量		
	修订	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0
	新增	1	2	2	0	2	1	0	0	0	0	2	0	8	0	5	2	0	0	0	0	1	0	0
中成药	修订	30	58	31	14	194	5	0	0	1	3	0	3	1	0	3	82	1	1	1	0	0	0	0
	新增	405	405	406	137	1350	30	10	1	16	243	6	16	164	12	21	548	1	6	19	1	6	4	2
合计	修订	30	59	31	14	196	5	0	0	1	3	0	3	2	1	3	85	1	1	1	0	0	0	0
	新增	406	407	408	137	1352	31	10	1	16	243	8	16	172	12	26	550	1	6	19	1	7	4	2
汇总		436	466	439	151	1548	36	10	1	17	246	8	19	174	13	29	635	2	7	20	1	7	4	2

2015版《中国药典》中药材（饮片）



	2015版	2010版	改变
• 药材总数	617	616	增加 1
• 薄层鉴别项目	503	476	增加 27
• 含量测定	415	385	增加 30
• 气相色谱法	18	17	增加 1
• 液相色谱法	330	294	增加 36
• 分光光度法	23	18	增加 5
• 薄层扫描法	3	5	减少 2



2015版《中国药典》中成药



• 97%TLC鉴别，93%有含量测定，其中85%HPLC

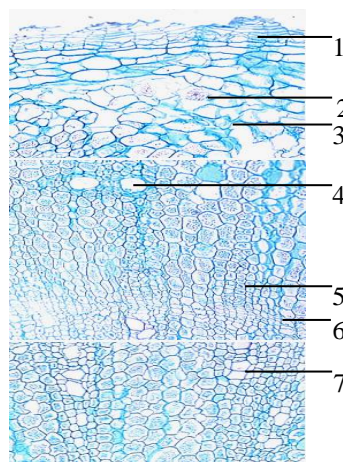
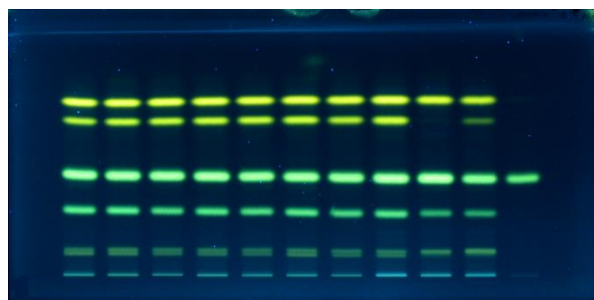
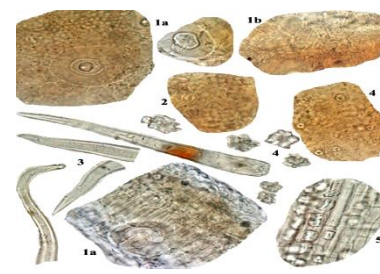
	2015版	2010版	2005版	改变
• 中成药总数	1493	1063	564	增加 430
• 薄层鉴别项目	1449	1052	510	增加 397
• 含量测定	1386	1014	375	增加 372
• 气相色谱法	76	52	23	增加 24
• 液相色谱法	1571	957	392	增加 614
• 分光光度法	24	17	10	增加7
• 薄层扫描法	25	29	25	减少4



中药经典质量控制方法



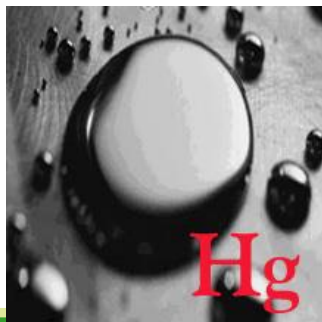
- 原植物鉴定;
- 性状鉴定;
- 显微鉴定 (切片及粉末);
- 理化鉴别



中药经典质量控制方法



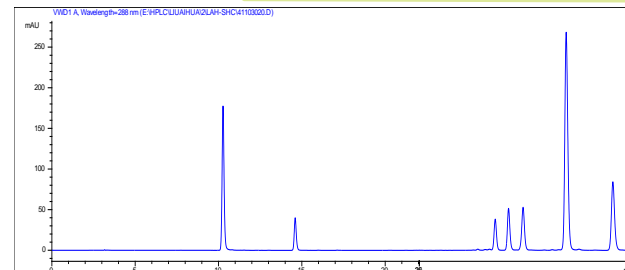
- **微生物检查;**
- **掺杂物检查;**
- **重金属、砷盐、农残等;**
- **总灰份, 酸不溶性灰份;**
- **水分、醇溶物、醚溶物等;**
- **指标物定量;**



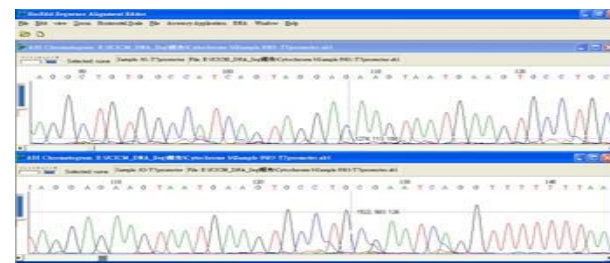
中药现代质量控制方法



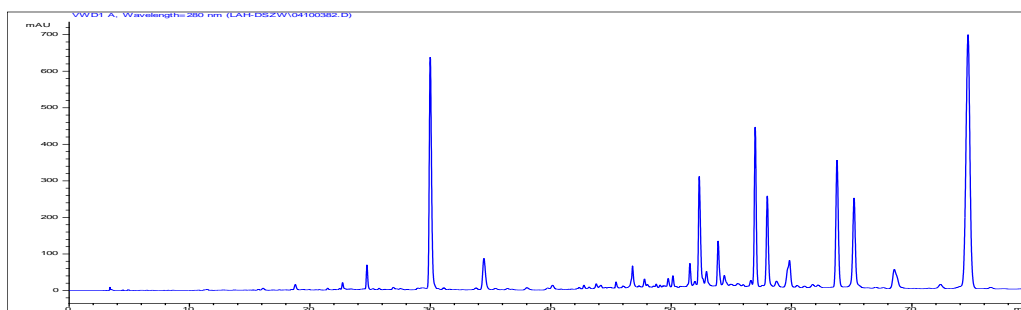
- 多指标成分的定量测定;
- DNA 指纹图谱分析;
- 一测多评含量测定 ;
- 色谱指纹图谱分析;



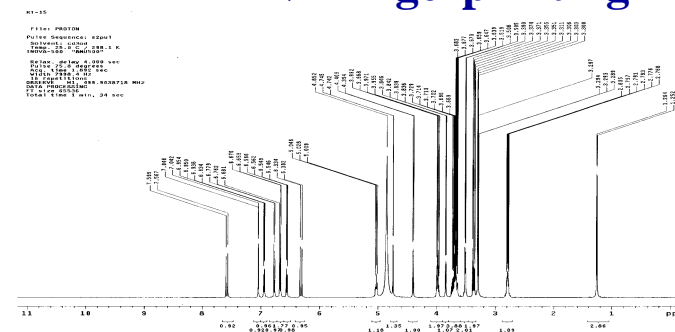
Multi-component quantitation



DNA fingerprinting



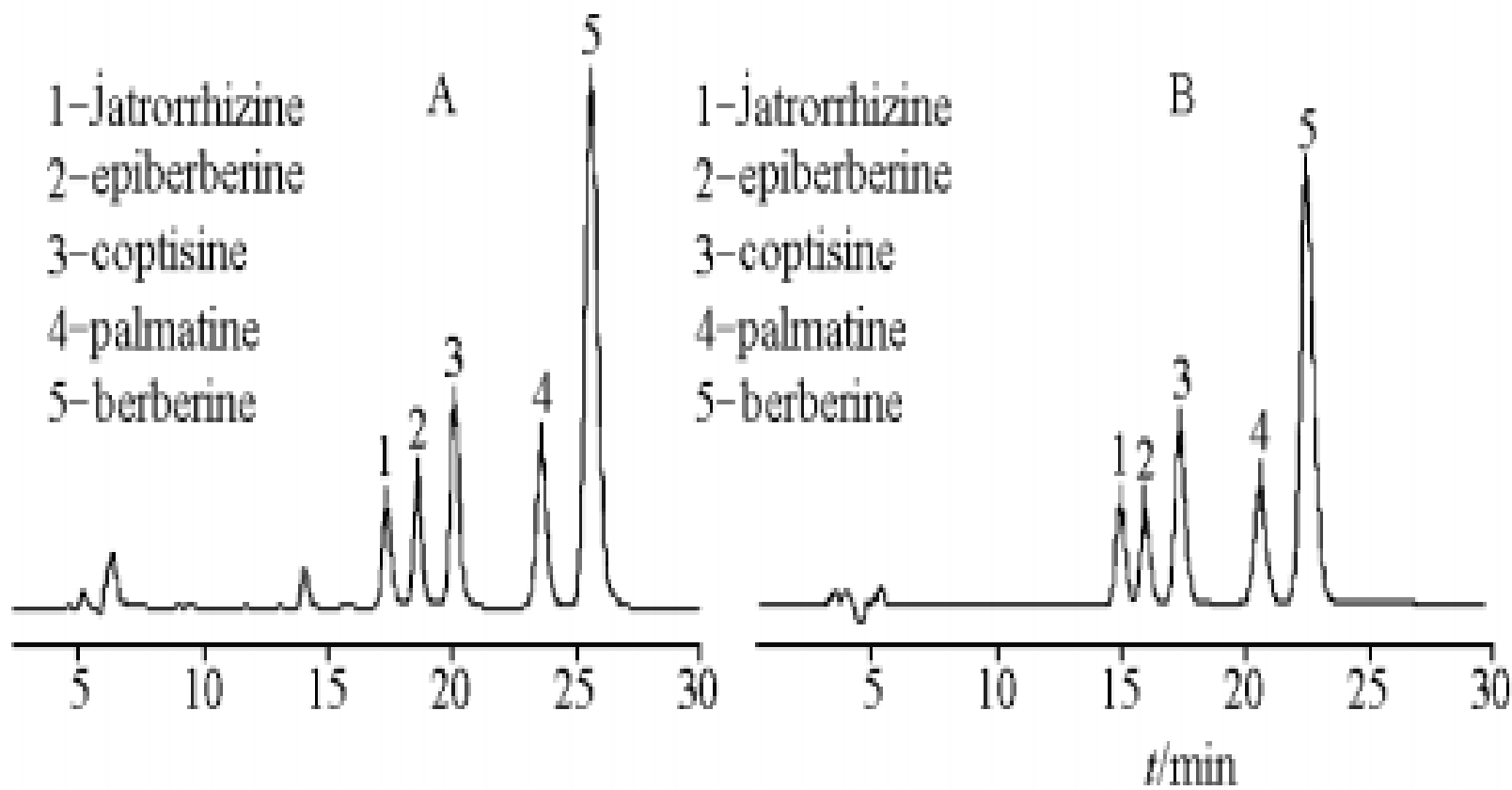
HPLC fingerprinting



spectral fingerprinting



一测多评法测定黄连中小檗碱、巴马汀、黄连碱、表小檗碱、药根碱含量



一测多评法测定黄连



黄连生物碱相对校正因子

Injection volumn / μ L	Values of RCFs			
	$f_{B/D}$	$f_{B/E}$	$f_{B/C}$	$f_{B/F}$
20	1.113	1.000	0.945	1.023
10	1.099	0.991	0.931	1.012
8	1.078	0.988	0.938	1.024
6	1.105	0.994	0.944	1.017
4	1.101	0.985	0.937	1.011
2	1.088	0.978	0.926	1.000
1	1.036	0.940	0.909	0.971
Mean	1.089	0.982	0.933	1.008
RSD / %	2.4	2.0	1.4	1.8

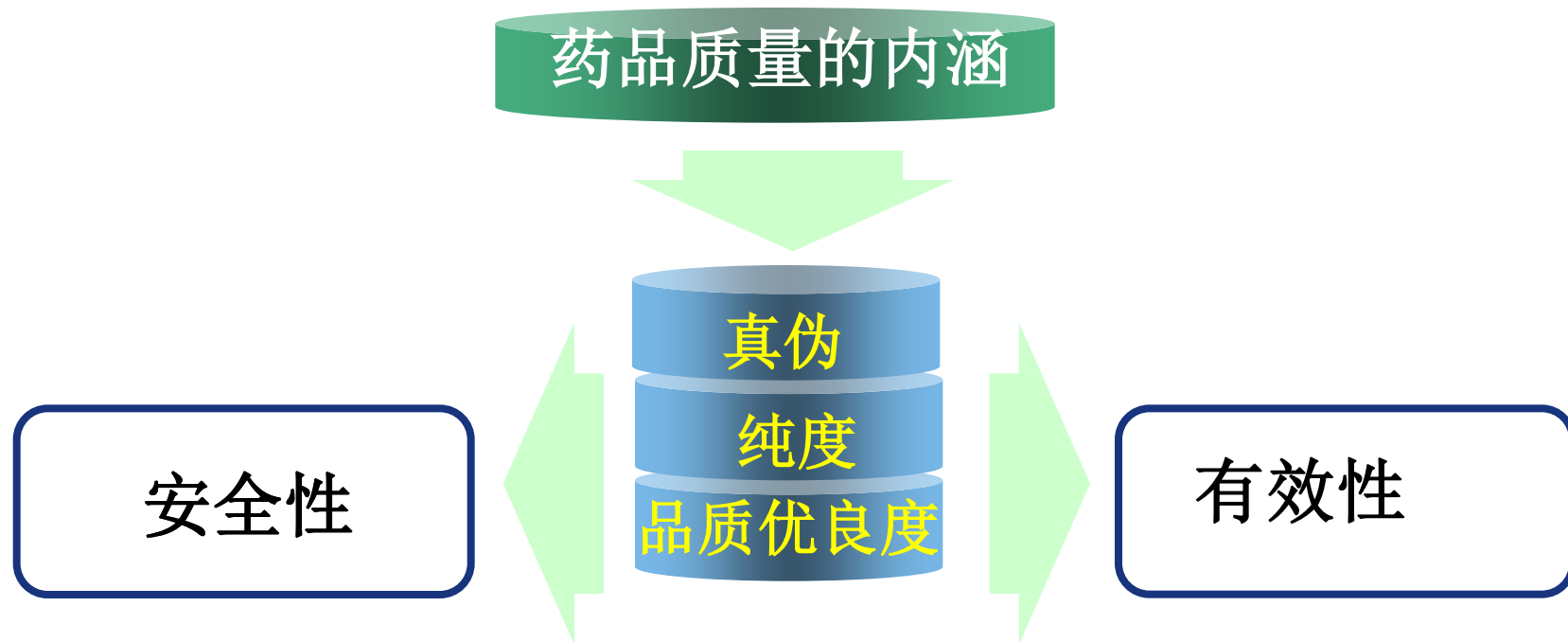




二、 中药质量控制存在的问题



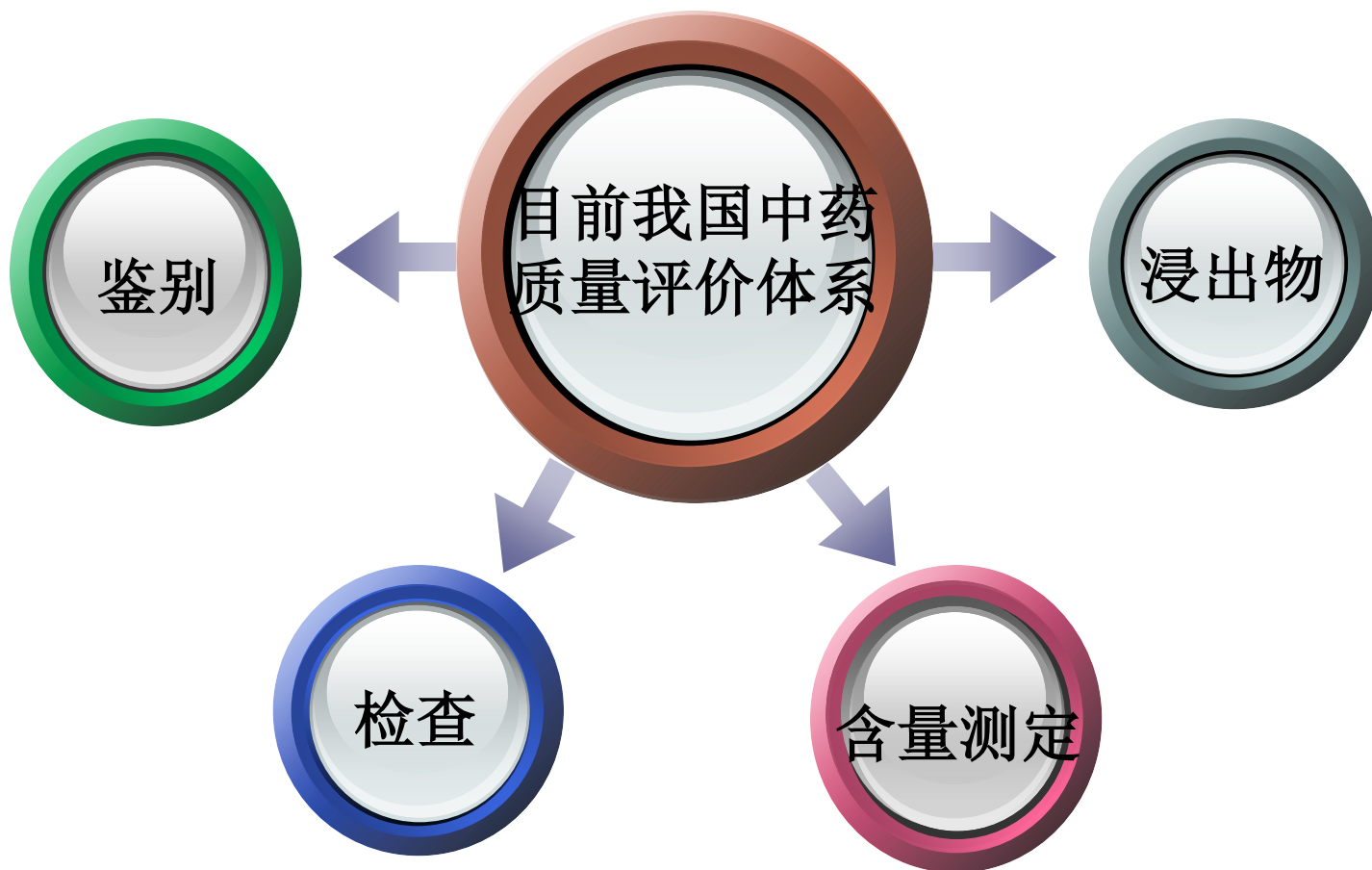
二、中药质量控制存在的问题



目前我国中药质量评价体系包括：
鉴别、检查、含量测定



二、中药质量控制存在的问题

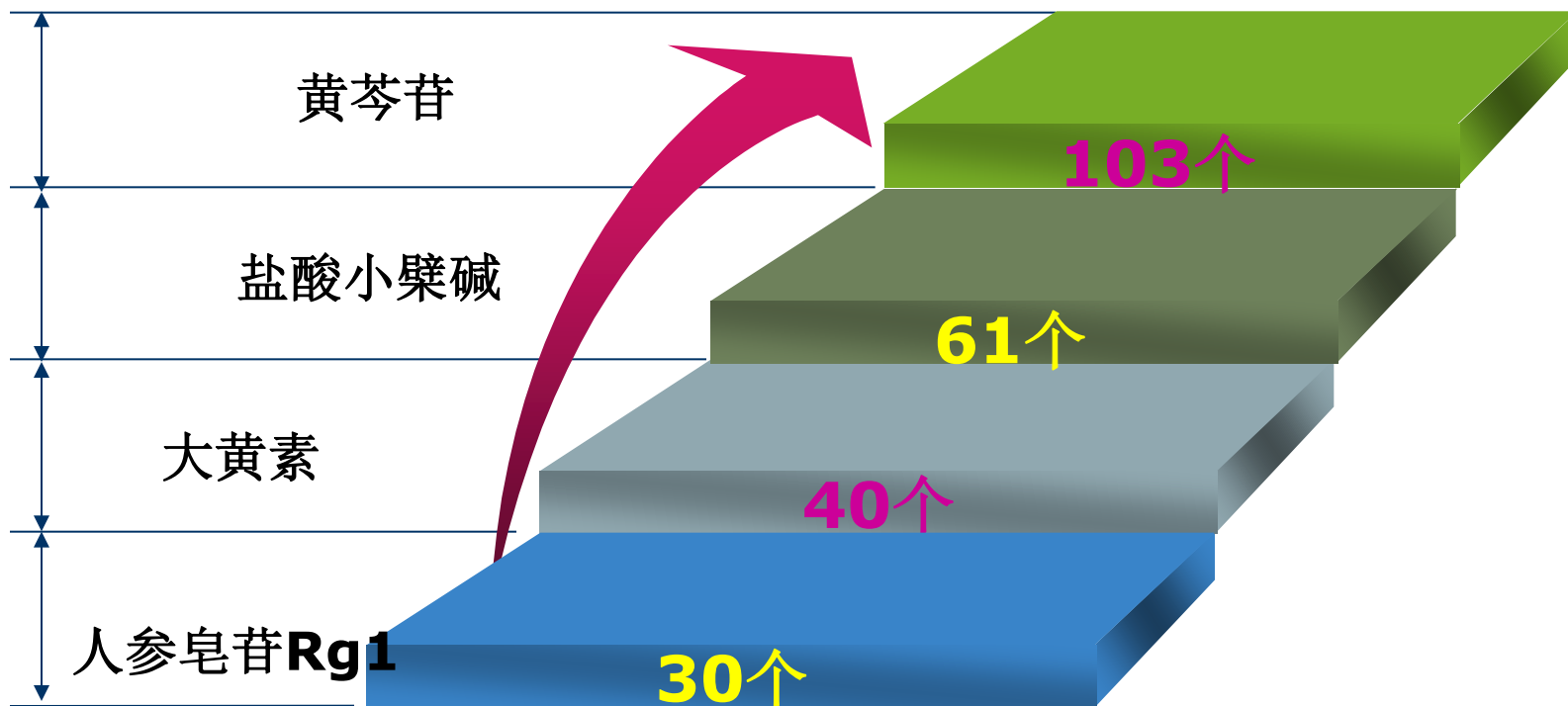


二、中药质量控制存在的问题



1、现行《中国药典》中专属性指标成分不强

中成药含测中：



黄芩苷、芍药苷和盐酸小檗碱含量测定占962个中成药含量测定总数26.6%。

二、中药质量控制存在的问题



• 绿原酸（定性53，定量30）

山银花P28（定性、定量）；

石韦P83（定量）；

天山雪莲P50（定性、定量）；

忍冬藤P179（定量）；

杜仲叶P154（定性、定量）；

.....

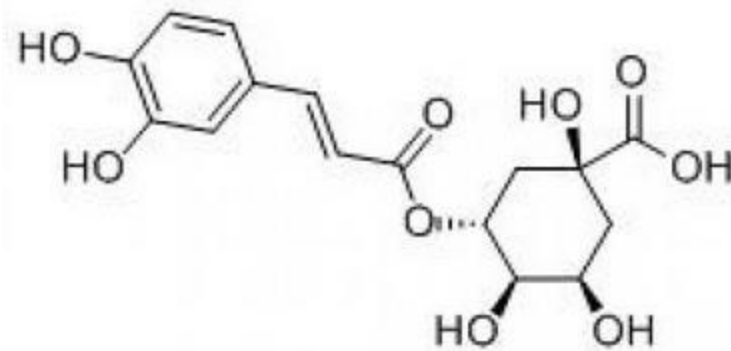
金银花P205（定性、定量）；

※茵陈P223（定性、定量）；

菊花P292（定性、定量）；

※蓍草P329（定性、定量）；

※肿节风浸膏P385（定量）





中药质量控制存在的问题

苦杏仁苷

- ◆苦杏仁P187（定性、定量3%）
- ◆郁李仁P193（定量2%）
- ◆桃仁P260（定性、定量2%）

金丝桃苷

- ◆山楂叶P30（定性、定量）
- ◆千里光P32（定量）
- ◆月季花P70
- ◆罗布麻叶P196(定量)
- ◆贯叶金丝桃P215（定性、定量）
- ◆黄蜀葵花P287（定量）
- ◆菟丝子（定性、定量）
- ◆野马追P294（定性、定量）

二、中药质量控制存在的问题



2、中药“质”、“量”相关性差

定量 指标

仅对复方中一个药味的某个成分进行检测。而中药复方是多成分的复杂体系，单一成分的量不能反映复方的质量。或中药制剂的质量标准中“量”与“质”相关性不强。单一指标的控制并不能保证产品质量的均一性。

定量 依据

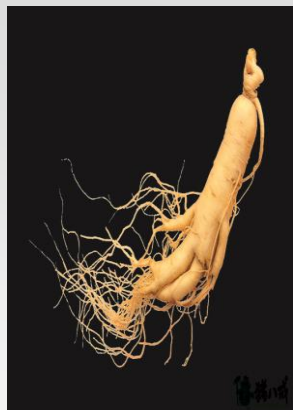
所检测成分与药理和疗效的关系不明确，有效成分的最低限量确定缺乏依据，且无上限，以至制剂规格的确定无依据。



二、中药质量控制存在的问题



如冬虫夏草测定腺苷含量、板蓝根检测精氨酸的存在,而腺苷和精氨酸既不是其主要有效成分,也不是其专属性成分。



如人参的主要药效物质为人参总皂苷,人参(主根)一般为2%,人参须约含5%,而人参叶可达10%,如以此指标评价人参类药材质量,岂不可以得出人参叶优于人参须、人参须优于人参(主根)之怪论?



二、中药质量控制存在的问题



《中国药典》2015年版中
丁公藤药材及饮片均具有
祛风除湿、消肿止痛的作
用，规定用量3~6 g

中药丁公藤

华山参药材及饮片的
功效是温肺祛痰、平
喘止咳、安神镇惊，
规定用量0.1~0.2 g

中药华山参

但是评价丁公藤（0.050%）和华山参（0.080%）质量的
化学对照品均是**东莨菪内酯**，二种药材的功效明显不同、用量
差异极大，而检测质量的化学对照品不但相同且含量相近。

二、中药质量控制存在的问题



3. 中药临床功用与质量标准格局单一之间的矛盾

- 中药常以“多成分、多靶点、多效应”描绘其物质内涵与作用特点，一味中药往往具有多种截然不同的临床功用，如大黄同时具有泻热攻下、活血逐瘀等功用。

“单对多”现象

即标准的单一格局难以支撑临床多功用；尚未涉及或有效区分不同检查项对中药临床功用评控力的孰轻孰重。

“不吻合”现象

即固有单一格局难以关联临床功用。这就好比“用一把刻度直尺，既要求其来测量长度，又希望其能称量质量”。

二、中药质量控制存在的问题



- 关黄柏来源植物芸香科黄檗，川黄柏来源植物芸香科黄皮树，功能主治为清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮；用量3-12g。
- 《中国药典》2015年版中以不同的药材收载，规定的化学对照品盐酸小檗碱含量分别是不少于0.6%和3.0%。



4. 临床应用成分与质量控制不一致



- 矿物药朱砂、石膏、磁石、赭石等的含量测定，测定的是总离子含量。



温度	溶解度 (g/100g)
0°C	0.233
10°C	0.244
18°C	0.255
30°C	0.264
40°C	0.265
65°C	0.244
75°C	0.234
100 °C	更低

• 硫酸钙（二水合物）溶解度：



三、中药质量控制的发展趋势



三、中药质量控制的发展趋势



1、仪器分析方法的进展

1 更灵敏的仪器：ICP-MS、LC-MS

2 近红外分析

3 x-衍射分析

4 拉曼光谱分析

5 更复杂的联用技术



三、中药质量控制的发展趋势



2、生物活性测定

生物活性测定法 (生物效价检测)

1. 它是在严格控试验条件下，通过比较标准品和供试品对生物体或离体器官与组织的特定生物效应，从而控制和评价供试品的质量或活性。
 - 将生物效价检测方法引入中药质量控制和评价体系，不仅可以鉴定品种和质量。而且可以评价药效。甚至观察毒性作用，尤其在无法对中药未知复杂成分用成分检控的方法控制其质量时，更能凸显其优越性。如水蛭测定抗凝血酶活性。

三、中药质量控制的发展趋势



3.测定方法更科学有效

一个TLC同时鉴别几味药材

桂林西瓜霜

同时鉴别青黛、大黄.

脑得生胶囊

同时鉴别三七、葛根

百合固金
口服液

同时鉴别白芍、玄参

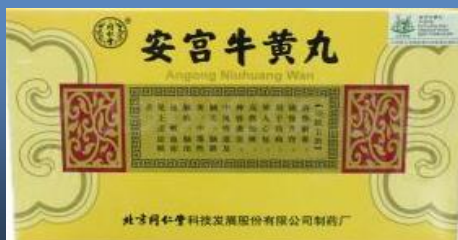


三、中药质量控制的发展趋势



3.测定方法更科学有效

HPLC的梯度洗脱，同时测定多个成分



采用HPLC梯度洗脱同时测定黄芩中**黄芩苷**和黄连中**盐酸小檗碱**含量。



柴胡舒肝丸采用HPLC梯度洗脱同时测定黄芩中黄芩苷和厚朴中**厚朴酚**与**和厚朴酚**

2015版共有149个品种采用了梯度洗脱方法。



三、中药质量控制的发展趋势



3.测定方法更科学有效

测定成分与功效结合，更有效的控制产品质量。

例如：11个处方含大黄的系列品种

- 分清五淋丸中大黄在方中起消炎作用，因此测定游离蒽醌含量；
- 大黄清胃丸等10个品种中大黄在方中起泻下作用，因此测定结合蒽醌含量。
- 六味地黄丸：2010马钱苷；2015马钱苷、莫诺苷

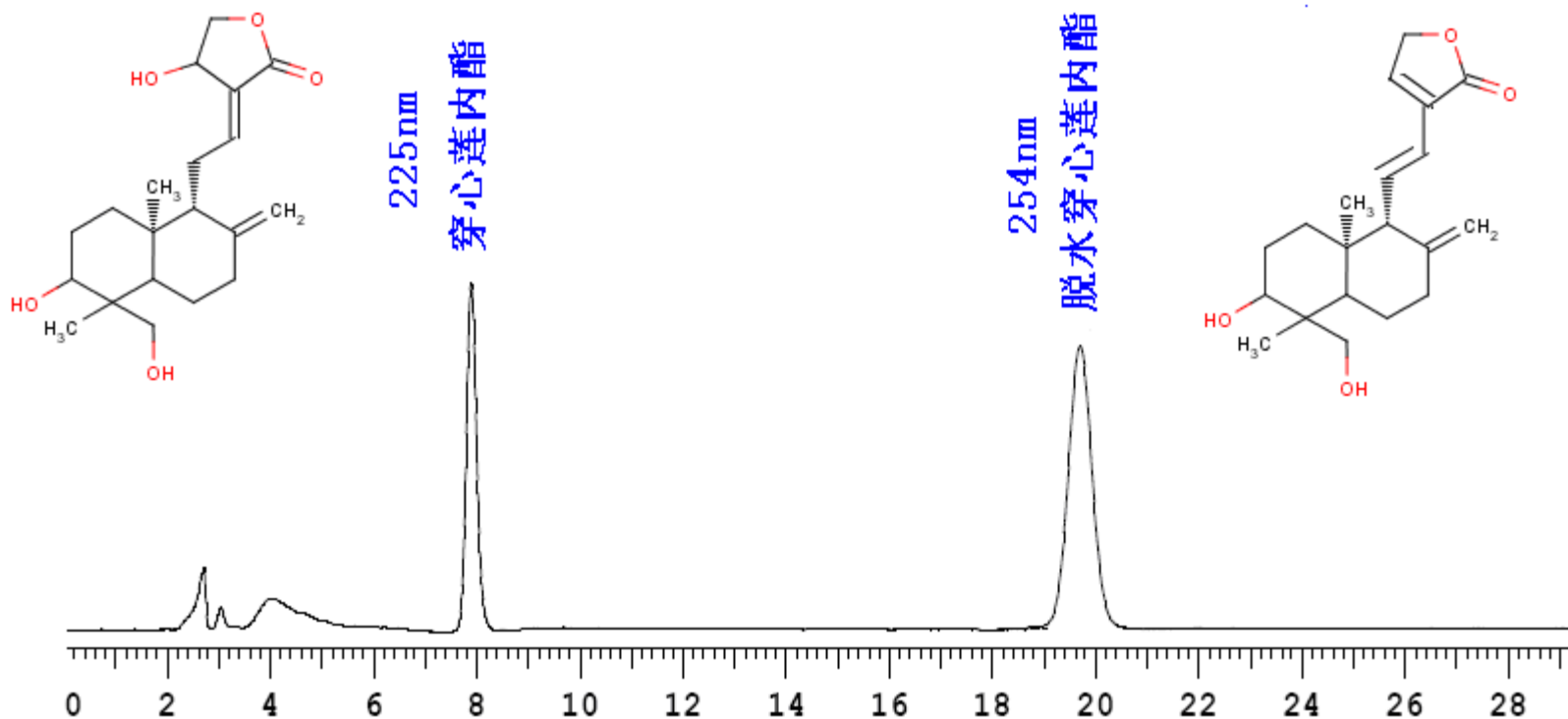


三、中药质量控制的发展趋势



HPLC双波长测定

如：消炎利胆片、新雪颗粒



三、中药质量控制的发展趋势



4. 制剂产品过程分析 (process analytical technique, PAT)

PAT 定义

2004 年美国FDA 对PAT 进行了定义：“一个通过即时测量原料、过程中物料和过程本身的关键质量指标来实现设计、分析和生产控制的系统，目的是确保最终产品的质量。”

质量源于设计

我国制药行业的质量观正由“质量源于检测”积极地向“质量源于生产”转变，而发达国家早已开始由“质量源于生产”向“质量源于设计(Quality by Design, QbD)”迈进。

4. 制剂产品过程控制



- FDA 把过程分析分为3 类:

近线(at-line)PAT

样品从生产
线取出，分
析在接近生
产线的地方
进行

在线(on-line) PAT

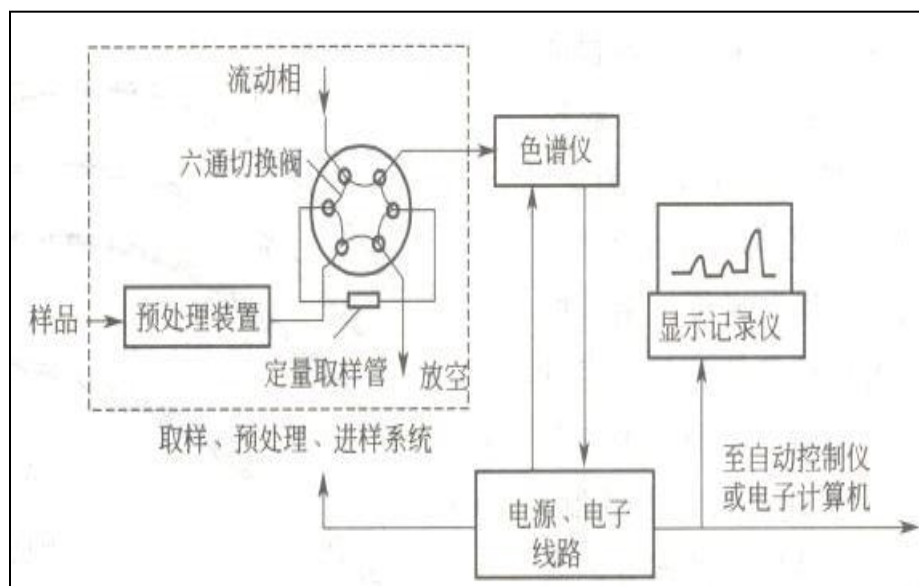
样品从生
产线取
出，分析
后可以返
回生产线;

线内(in-line) PAT

样品不用取出，
直接在生产线上
进行分析，可以
接触样品分析或
是不接触样品进
行分析



过程色谱系统



过程色谱系统基本组成示意图

过程色谱：用于工业生产过程分析的色谱，包括在线气相色谱法和在线液相色谱法。

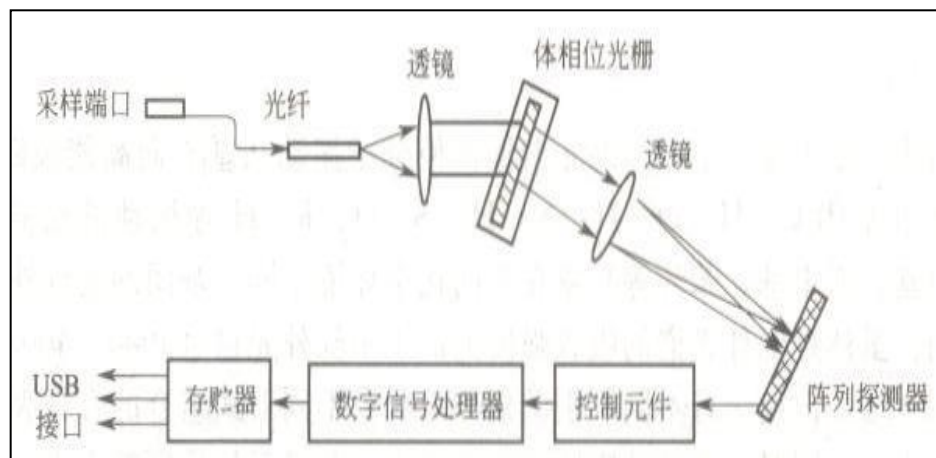
过程色谱系统主要由取样器、样品预处理装置、流路选择系统、分析单元、程序控制单元。



中药制剂过程分析方法：



在线近红外光谱法



在线近红外光谱分析系统示意图

在线近红外光谱法：通过测定物质在近红外谱区（波长780–2526nm）的特征光谱并利用适宜的化学计量学方法提取相关信息后，对被测物质进行定性、定量分析的一种方法。

在线近红外光谱分析系统包括：光谱仪、自动取样系统、测样装置、样品预处理系统和数控系统。



中药生产过程智能控制



现代中药
生产过程
(GMP)

自动控制

传感器

PLC
可编程控制器

工控机

生产过程控制

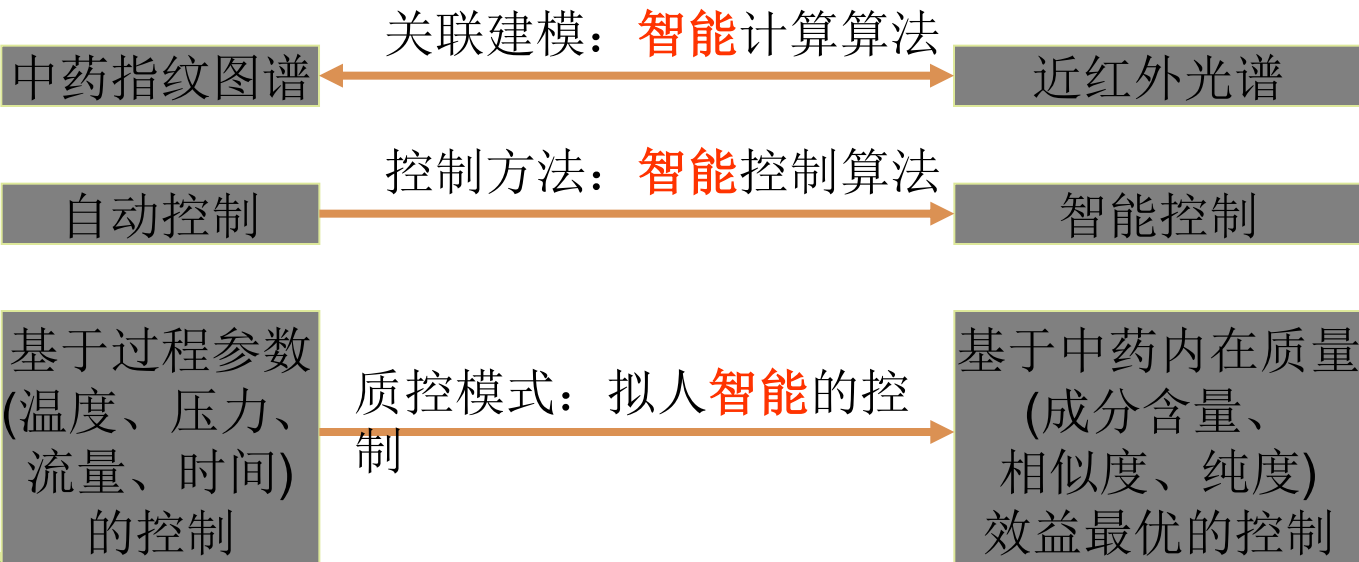
执行器

NIR光谱仪

智能控制

基于中药内在质量、
效益最优的控制

智能的三重含义



三、中药质量控制的发展趋势



5. 分析策略研究（质量控制理论研究）

1

功用-格局-模式-方法策略

2

化学-靶标-整体作用策略

3

道地药材-生物检定的研究策略

4

药效物质组学研究策略

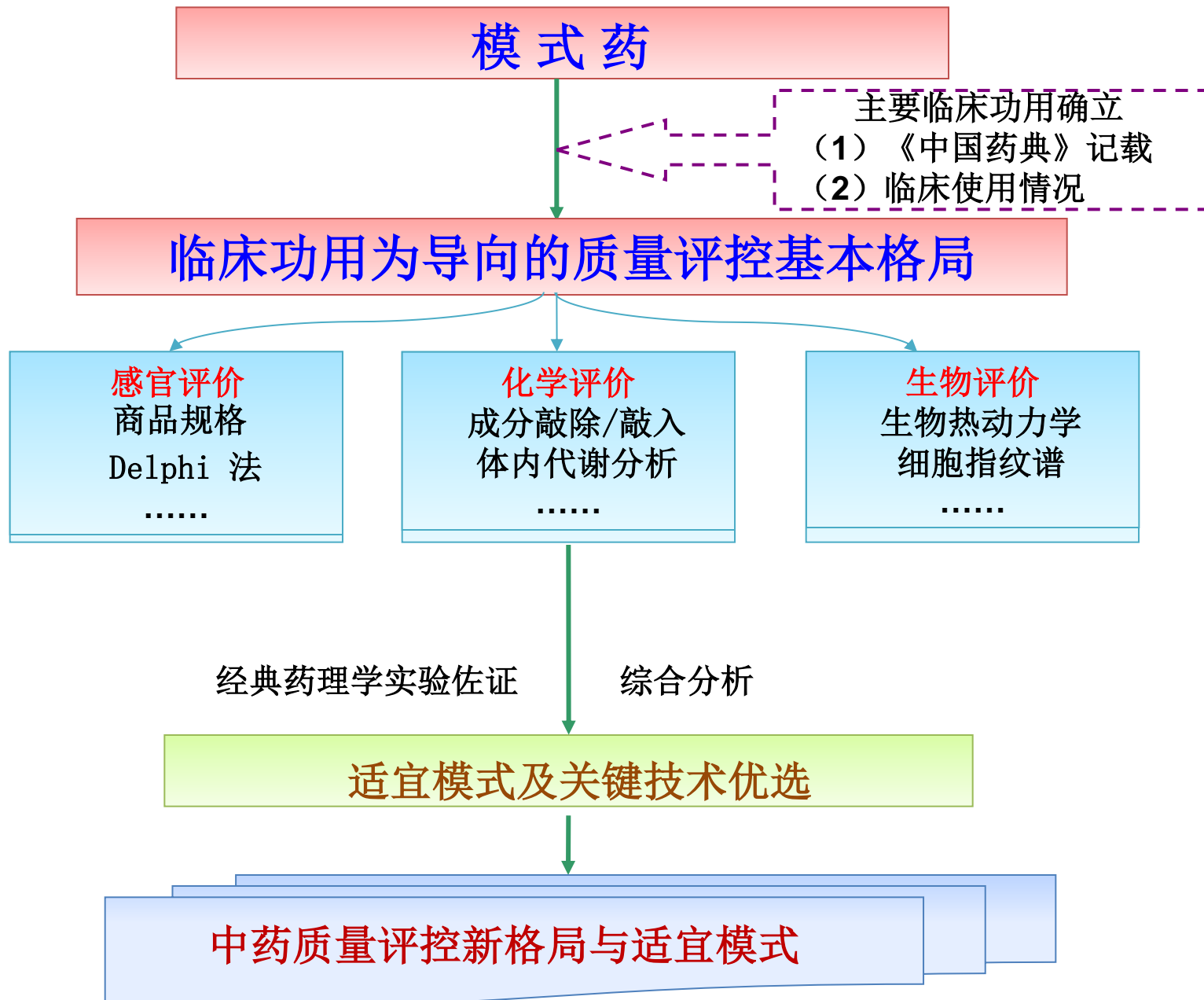
5

指纹图谱-多成分定量策略

6

有效分量比策略

(1) 功用-格局-模式-方法策略



(2) 化学-靶标-整体作用策略

效应成分

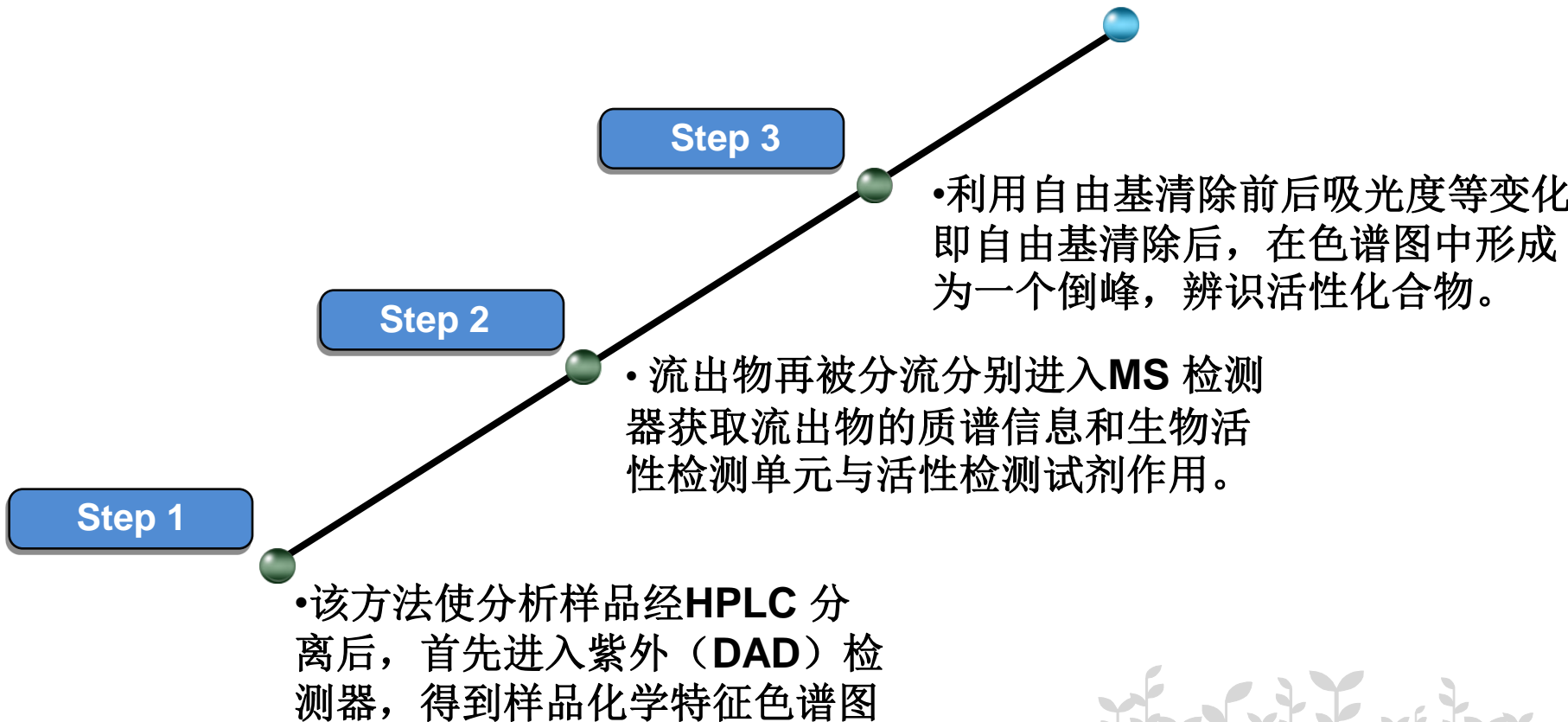
活性成分：是指具有特定功效的化学成分（群）。

相关成分：是指本身无特定功效但却能通过如增加溶解度、改善稳定性，提高生物利用度等影响活性成分作用的化学成分（群）。

1) 基于化学特性的中药活性成分色谱辨识与质控策略(HPLC-DAD-MS/ABTS)

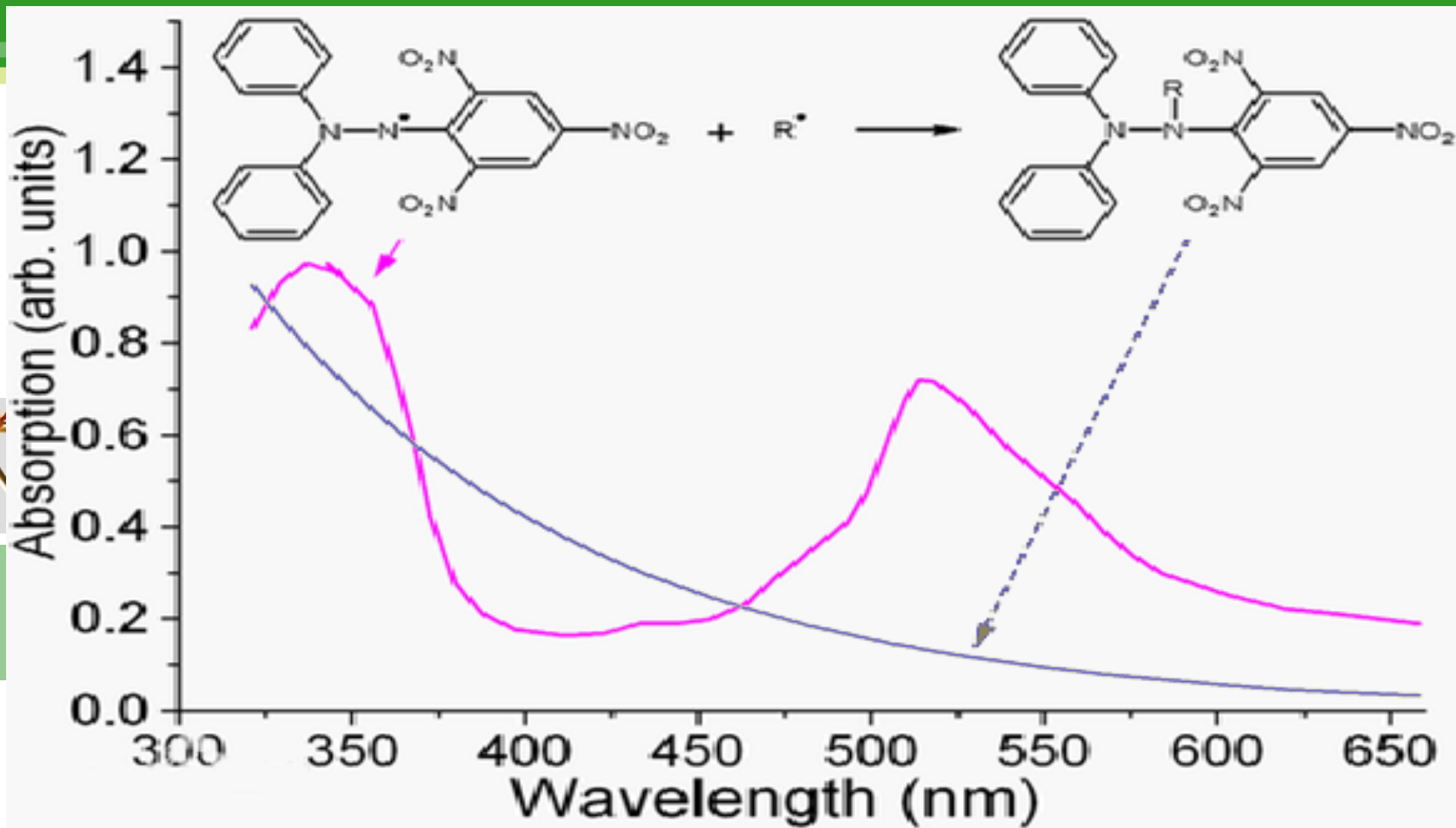


主要用于中药抗氧化活性成分的辨识



1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)结构图

广东药学院



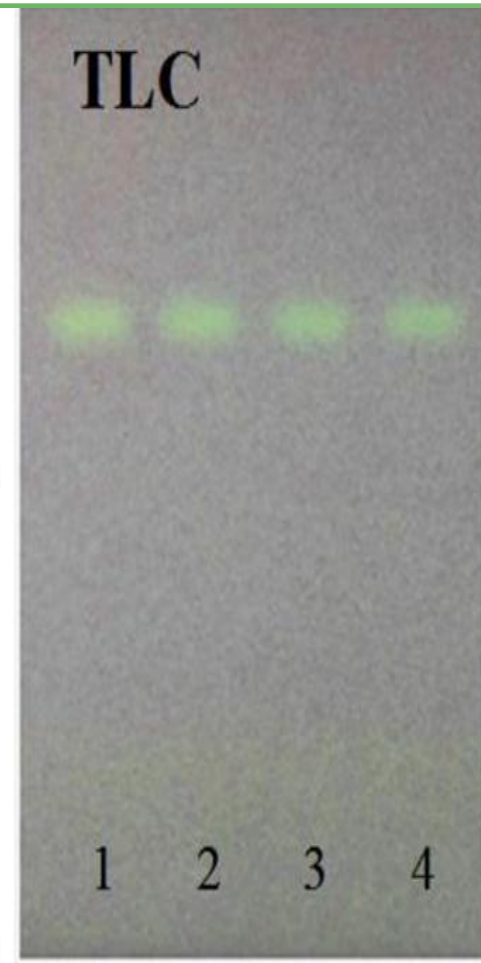
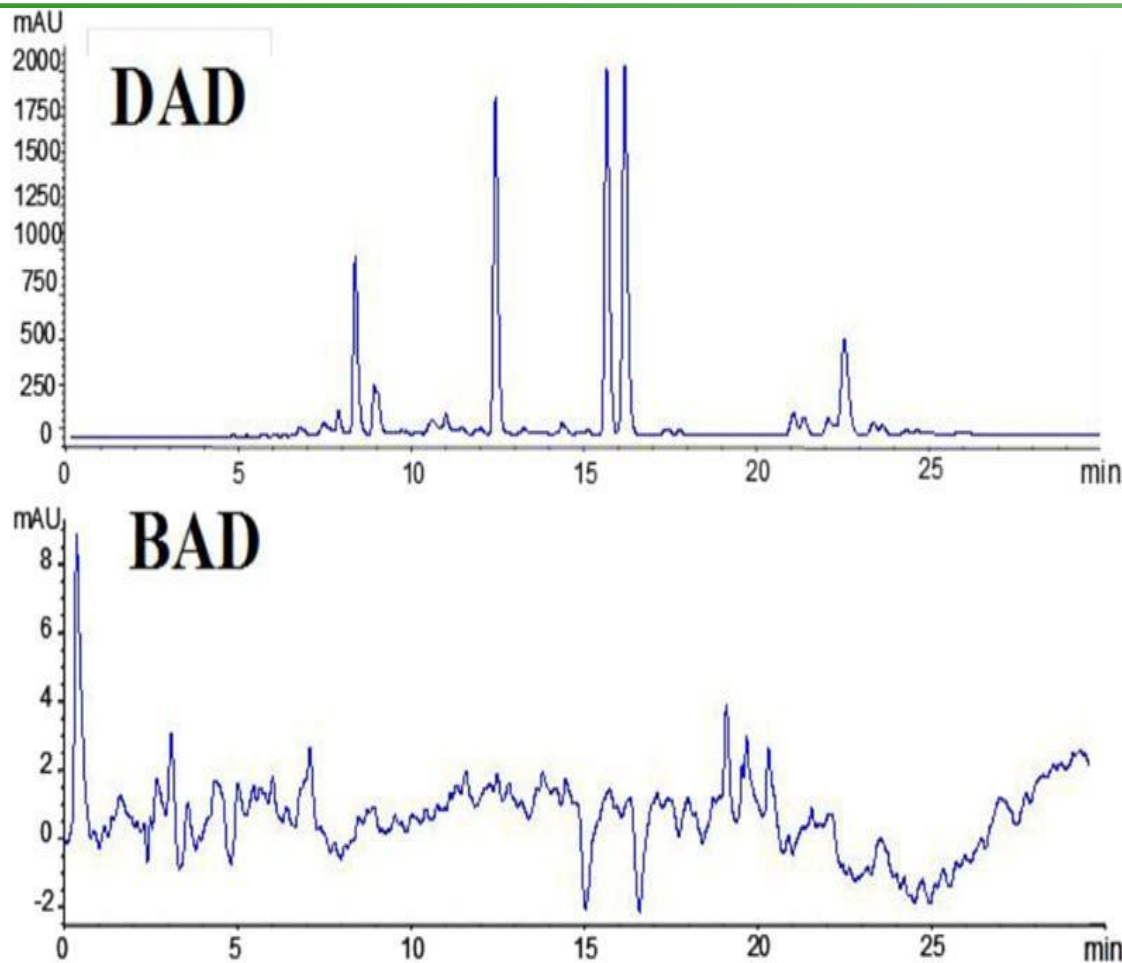
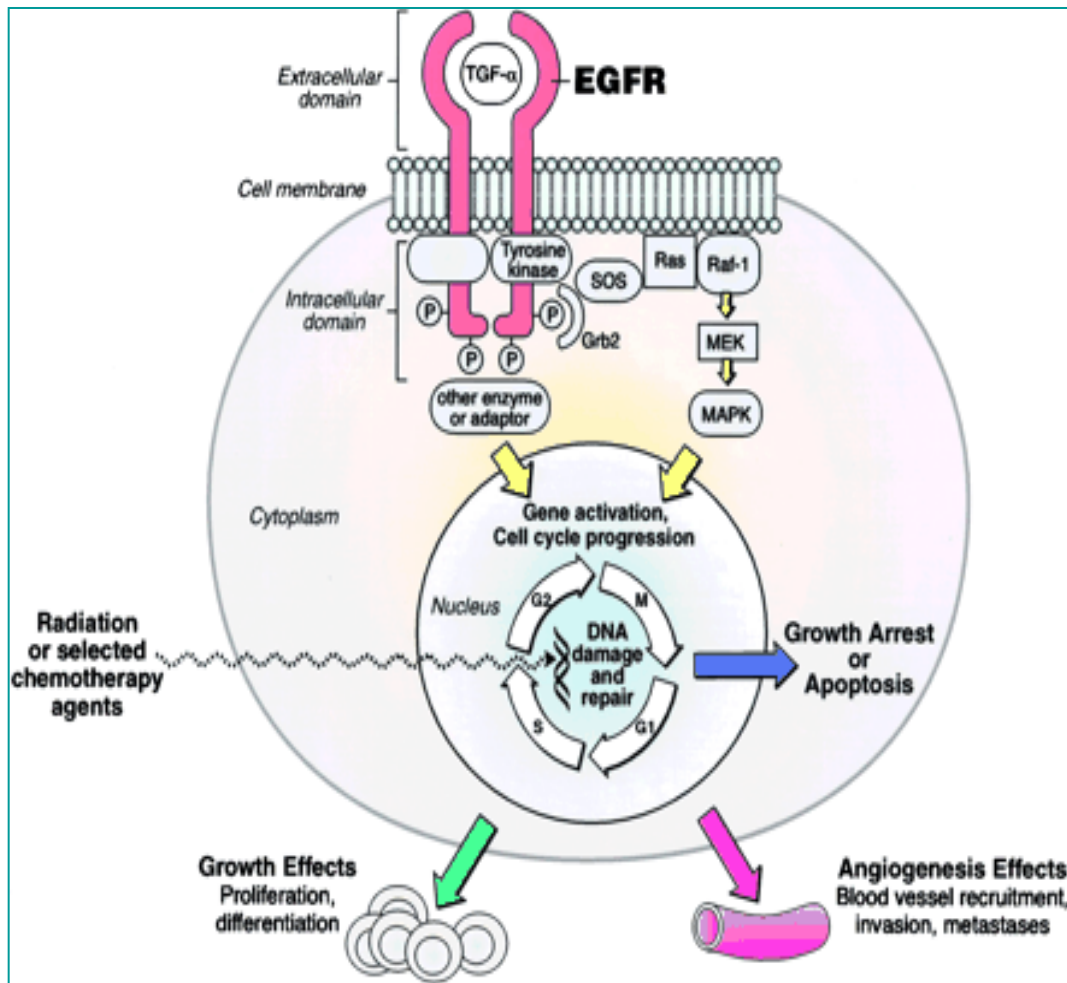


图 1 温郁金油 HPLC 分离紫外 (DAD) 和 ABTS 检测 (BAD) 色谱图及 TLC 分离 DPPH 生物自显影薄层色谱图





2) 基于生物靶标的中药活性成分色谱 辨识与质控策略

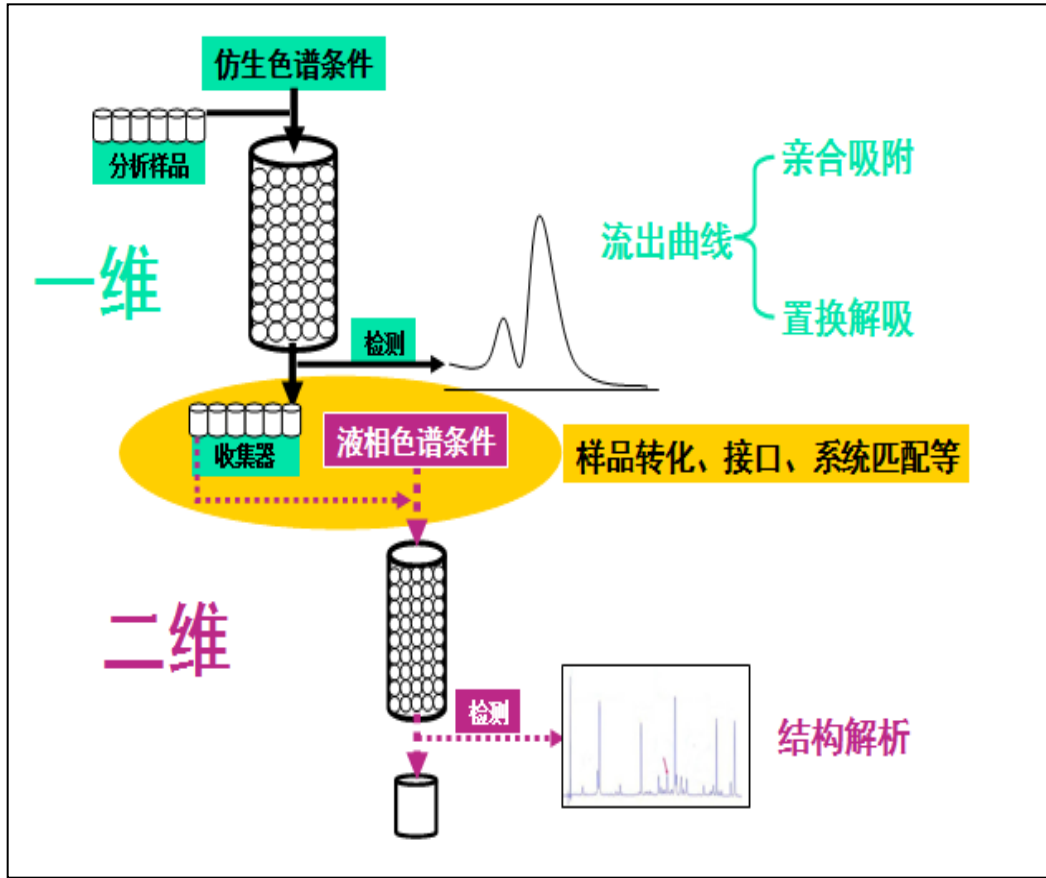


现代细胞生物学发现，细胞膜上存在多种受体，虽然同一受体在不同细胞膜上的受体数目不同，一般受体密度均可达 $10^3 \sim 10^4$ 个/细胞，是多靶标的理想材料。

固定化细胞膜色谱法，即将活性细胞膜固定在特定载体表面，制备成细胞膜固定相，用液相色谱的方法研究化学成分与固定相上膜受体相互作用的技术。将高效液相色谱、细胞生物学与受体药理学相结合。

2) 基于生物靶标的中药活性成分色谱辨识与质控策略

• 生物特异萃取-HPLC:



将样品与靶细胞（膜）在结合缓冲溶液中孵育，不结合的化合物用相同的缓冲溶液洗脱掉，在适当的变性条件下使结合成分和受体解离，从柱中洗脱下来；应用HPLC 比较结合前后和/或洗脱液中的化学成分，即可辨识准活性成分，以供进一步的活性确认。

如贯叶连翘抗抑郁活性成分主要是金丝桃素和贯叶金丝桃素等，但这些成分的作用却与无抗抑郁活性的芦丁含量密切相关，只有芦丁含量在3%以上的提取物才具明显作用。

3) 基于整体作用的中药效应成分色谱辨识策略



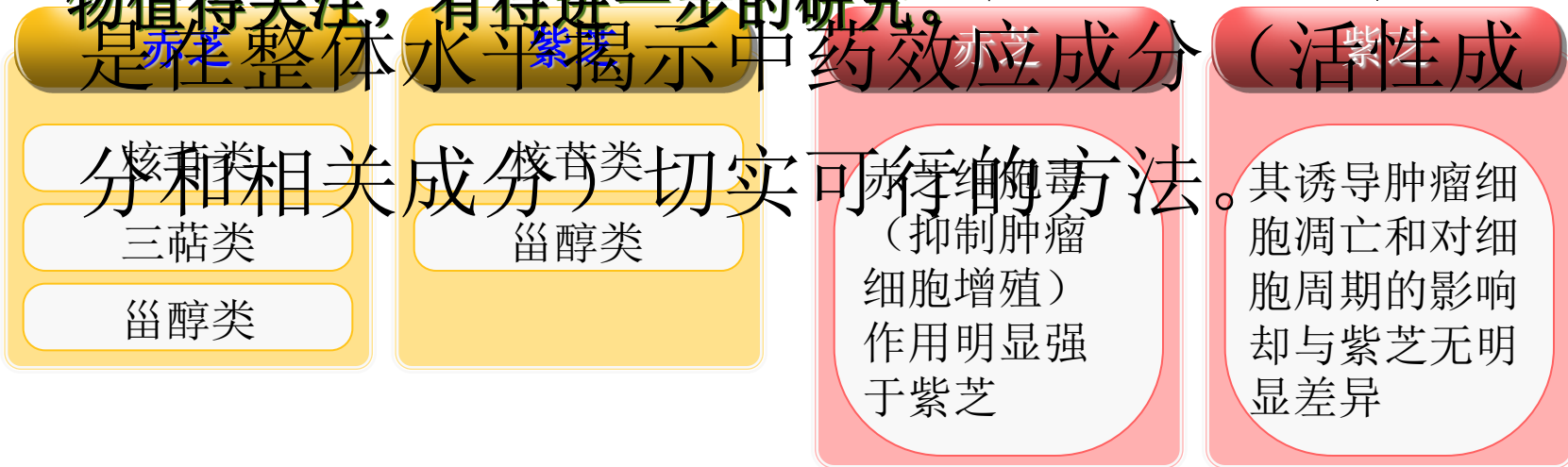
灵芝

赤芝

紫芝

• 组（份）效（应）比较法

结合已有文献，可以推测：灵芝中除三萜类成分外，尚有非细胞毒作用的抗肿瘤活性成分，其中甾醇类化合物值得关注，有待进一步的研究。



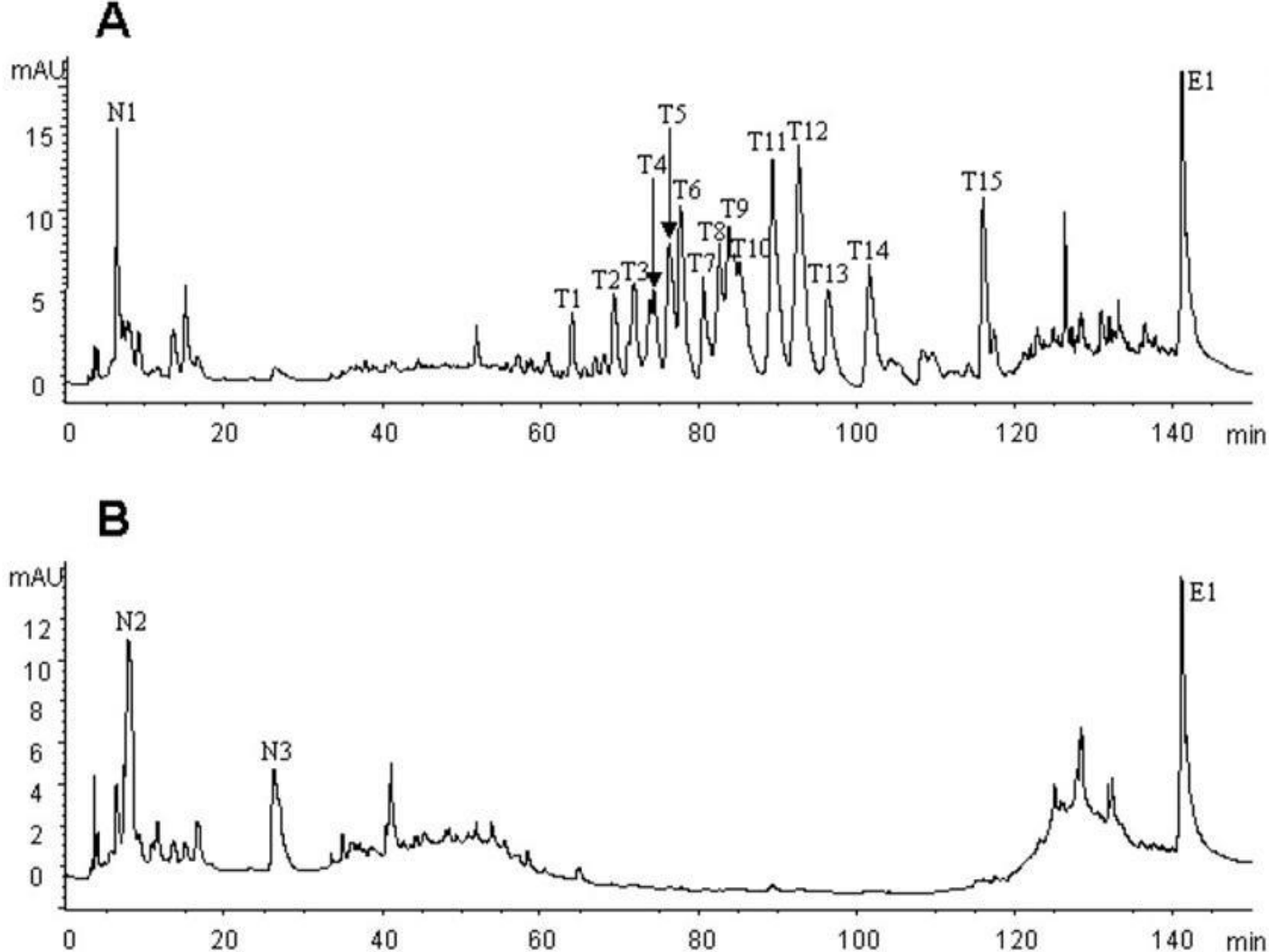
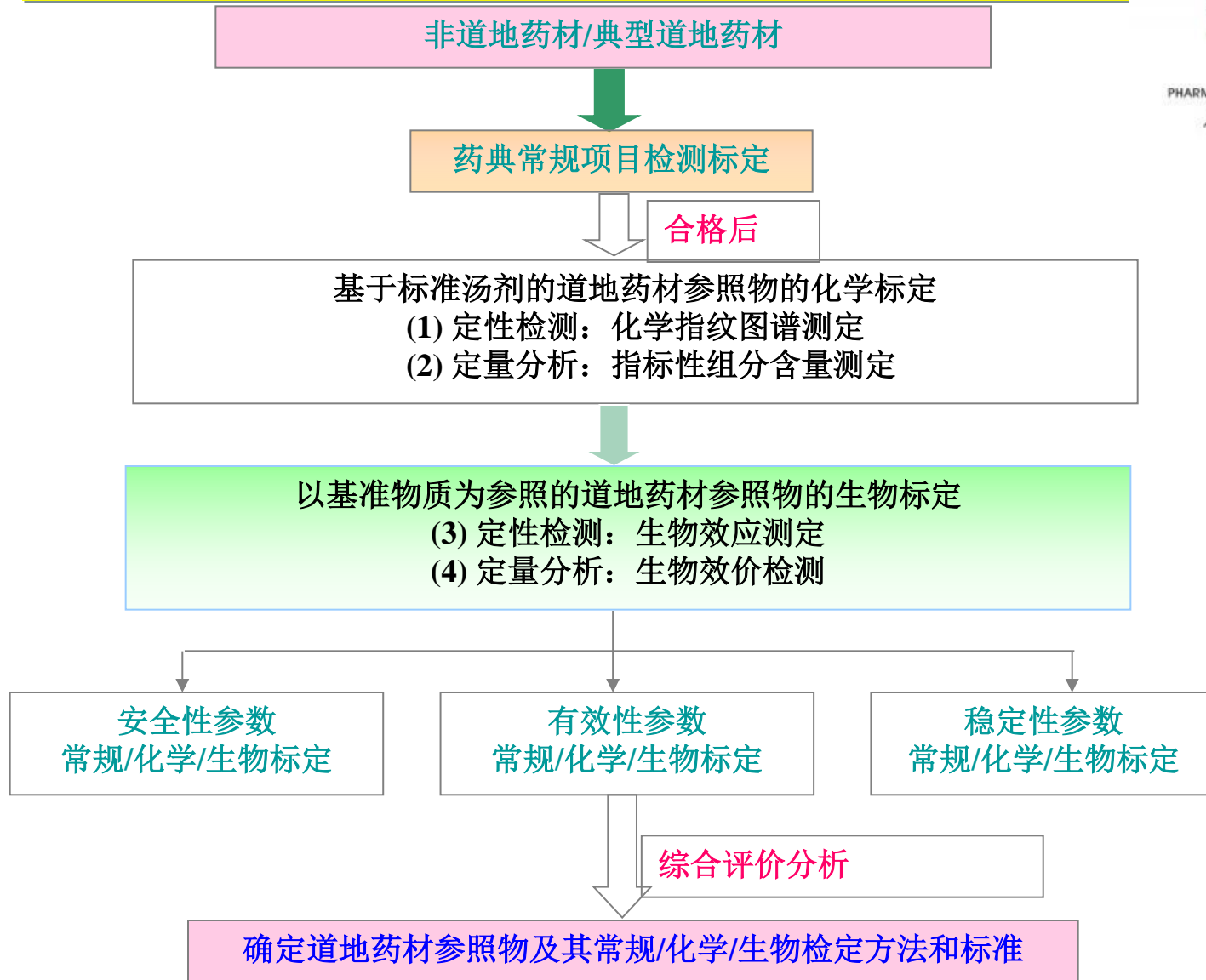


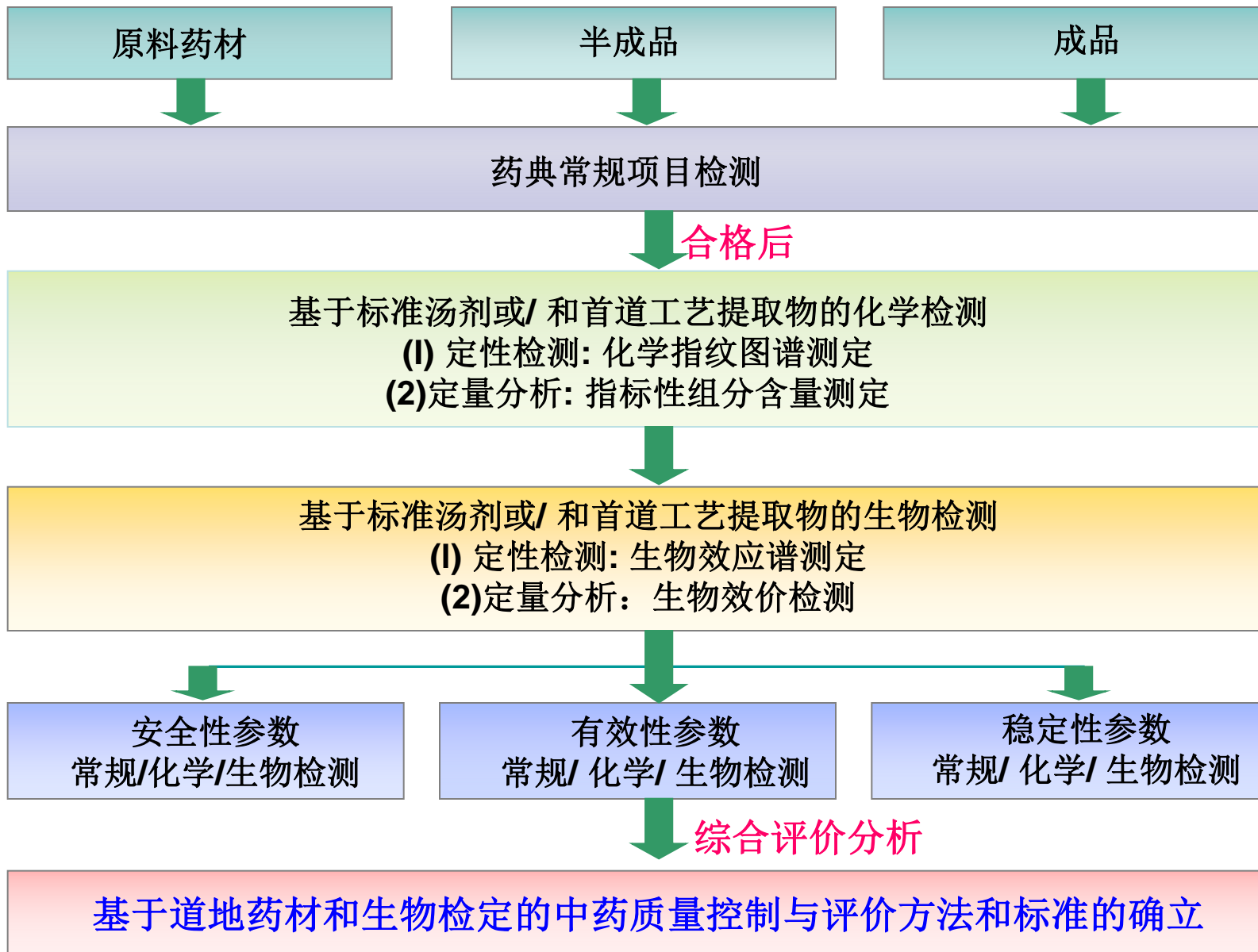
图 2 赤芝 (A) 和紫芝 (B) 乙醇提取物 HPLC 图谱

N1, 胞嘧啶核苷; N2, 尿核苷; N3, 腺苷; T1, T2, 未知峰; T3, 灵芝酸 C2; T4, 灵芝酸 C6; T5, 灵芝酸 G; T6, 灵芝烯酸 B; T7, 灵芝酸 B; T8, 灵芝烯酸 K; T9, 赤芝酸 E; T10, 灵芝酸 K; T11, 灵芝酸 A; T12, 灵芝酸 H; T13, 灵芝烯酸 D; T14, 灵芝酸 D; T15, 灵芝酸 F; E1, 麦角甾醇

(3) 道地药材-生物检定的研究策略



道地药材参照物的选择与标定技术路线图



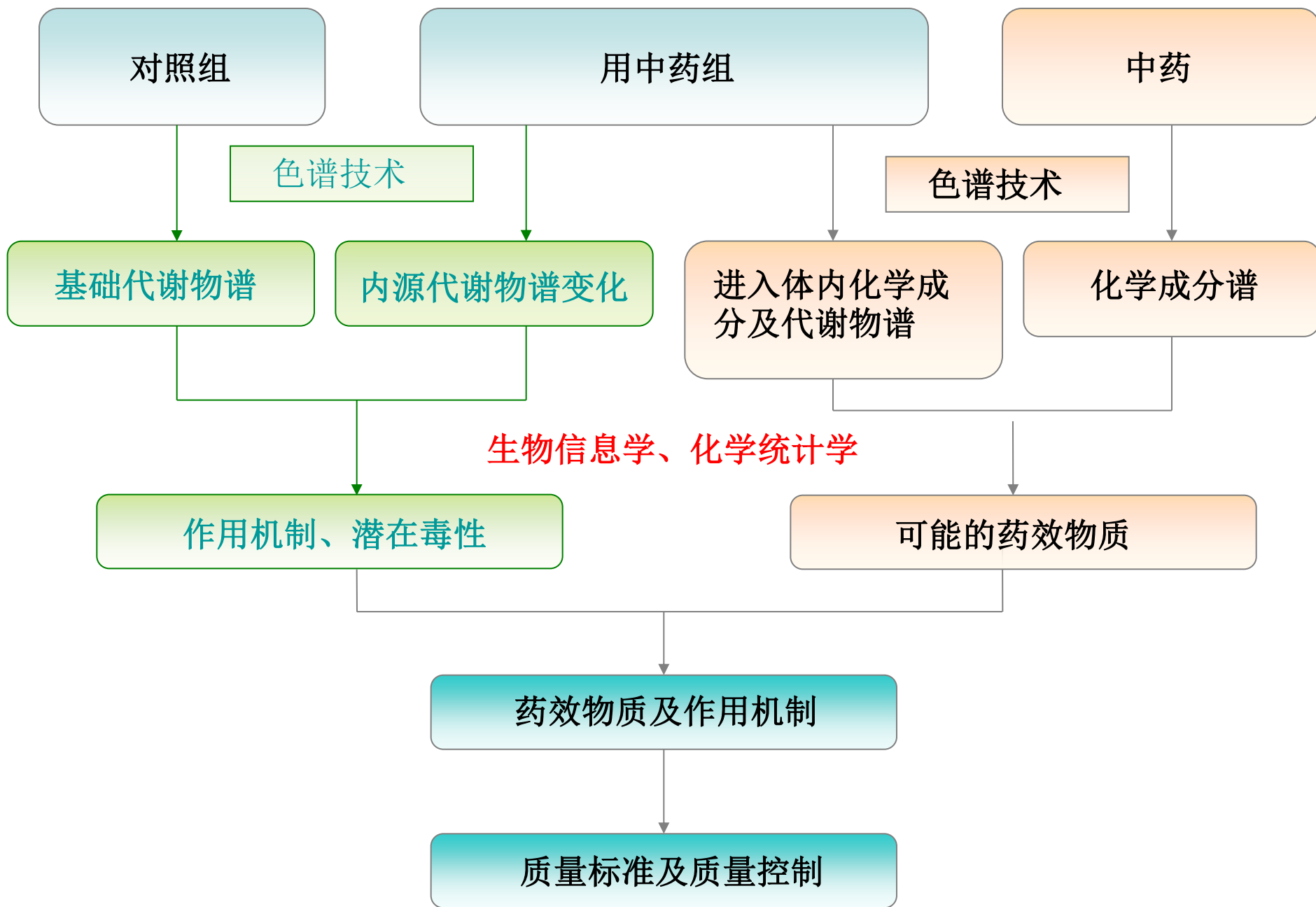
基于道地药材和生物检定的中药质量控制与评价模式示意图

(4) 药效物质组学研究策略



- 应用能反映生物体整体特征的代谢组学的策略进行中药药效物质的三维研究——研究**中药化学成分谱**、**中药的代谢物谱**和机体**内源性代谢物谱**及它们之间的关系,以发现和阐明在中药材中有药效作用的活性分子群,实现中药药效物质基础与作用机制研究的一体化。





(5) 指纹图谱-多成分定量策略



中药质量控制研究的思路

采用指纹图谱技术与多指标成分定量分析相结合的中药质控手段，与中药化学—药理药效学—药代动力学研究相结合，构建一个全方位的立体研究体系。



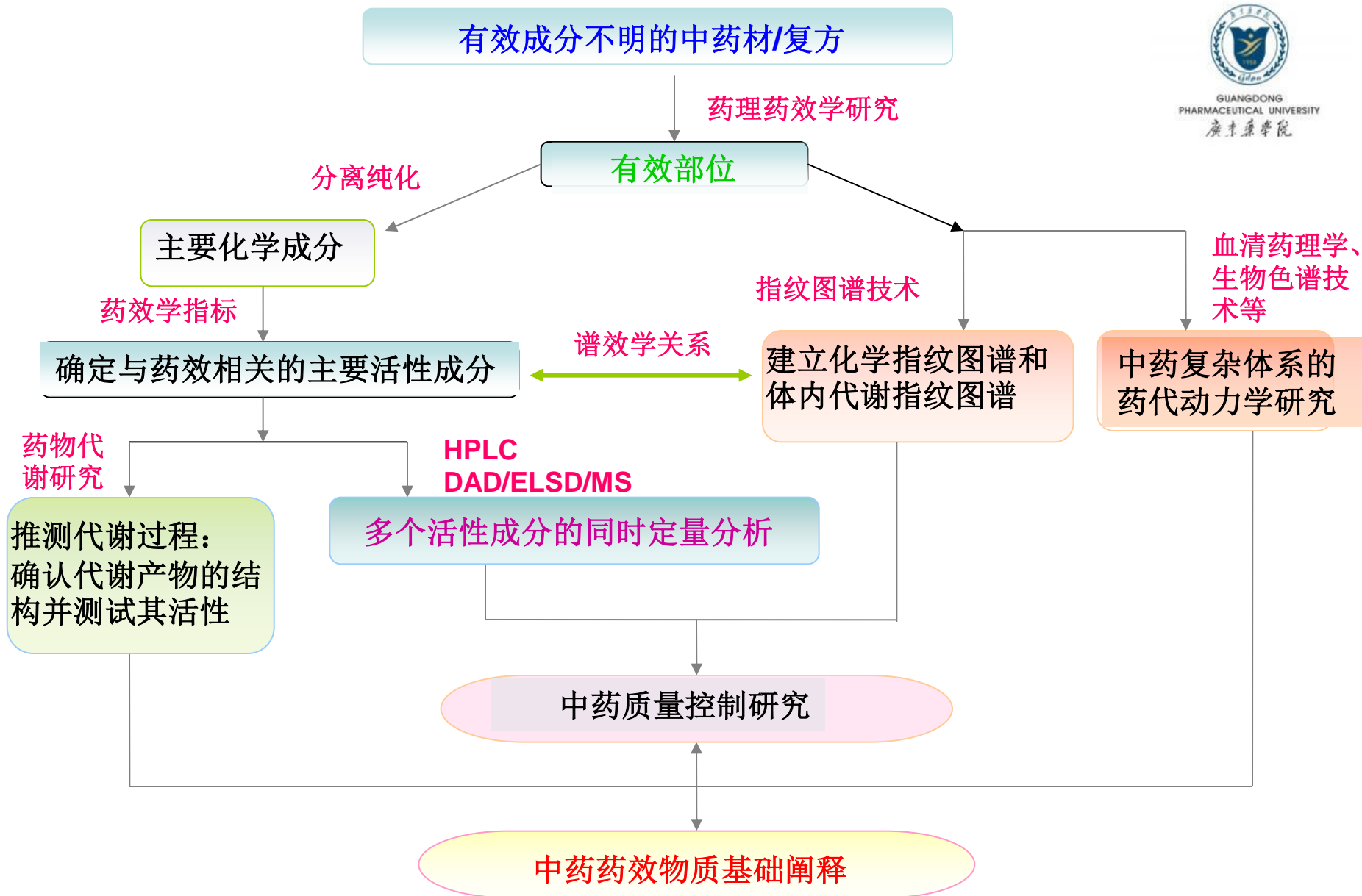


图1 中药指纹图谱技术与多指标成分定量分析相结合的中药质量控制模式

(6) 有效成分量比策略



通过采用NMR代谢组学研究有效物质，LC-MS分析有效成分，利用样条回归等数据挖掘方法找出有效成分有效量比值，作为质控指标。



复方中药

均匀设计多元组合不同极性部位样品

动物分组给药

动物血、尿液采集

NMR实验

NMR代谢组学研究

内源性标志物

标志物量化积分

HPLC实验

指纹图谱建立

指纹峰量化积分

数据处理，信息提取有效峰

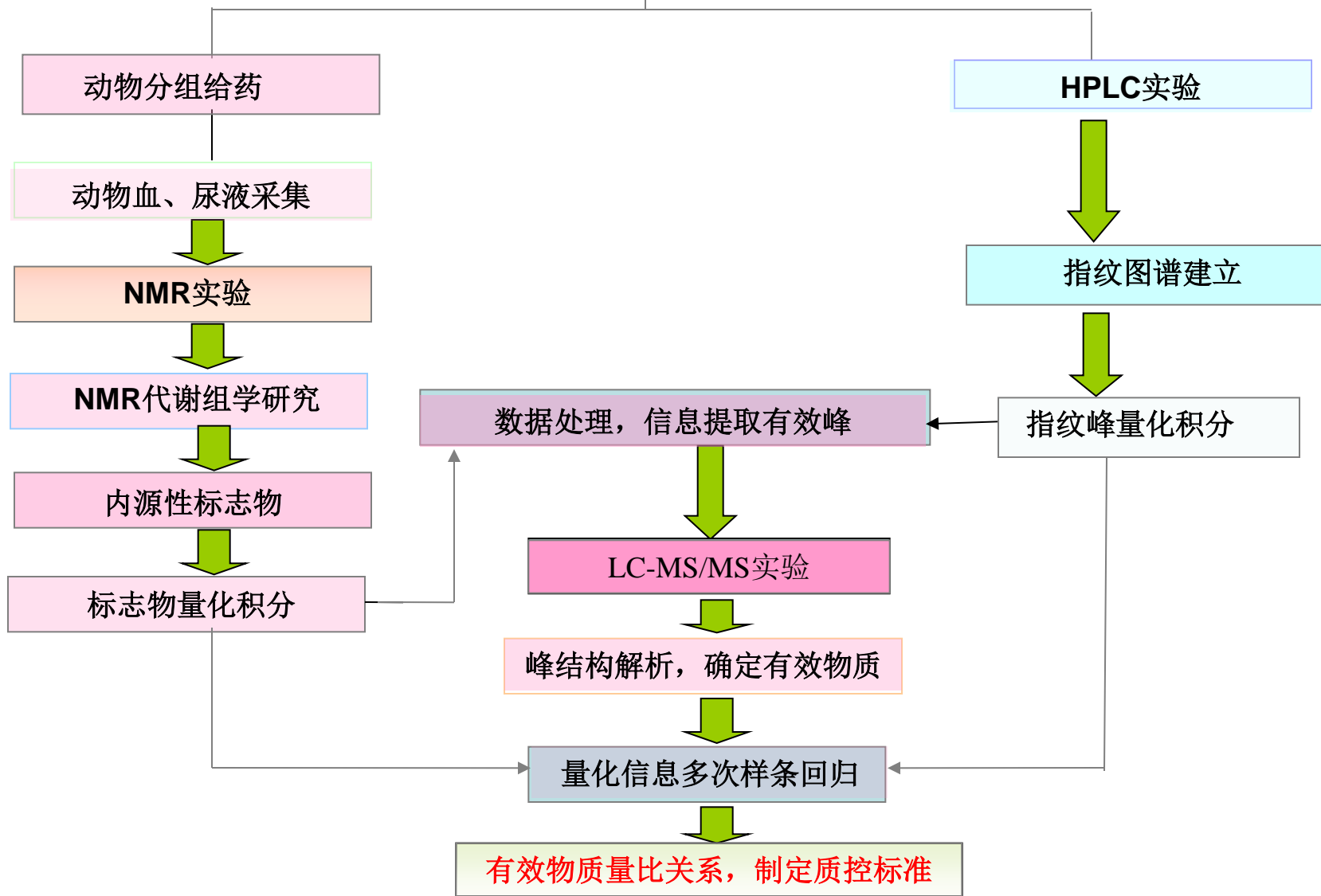
LC-MS/MS实验

峰结构解析，确定有效物质

量化信息多次样条回归

有效物质量比关系，制定质控标准

有效物质量比研究



总结与展望



→ 中药从物质内涵、生产工艺看，“近”生物制剂而“远”化学合成药。从内在质量控制模式和方法看，却是中药“远”生物制剂而“近”化学合成药化学。

相信总有一天会研究出符合中药实际的中药质量控制模式。

→ 中药应“接轨”生物制品的质量监控模式，而不应“吻合”化学合成药的质量控制模式。





谢谢！

