

· 专论 ·

基于全国中药资源普查中药材质量 基本数据研究思路[△]

于江泳¹, 袁媛², 金艳², 郭洪祝³, 石上梅¹, 马双成⁴, 张伟^{1*}, 黄璐琦²

(1. 国家药典委员会, 北京 100061; 2. 中国中医科学院 中药资源中心, 北京 100700;

3. 北京市药品检验所, 北京 100035; 4. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

[摘要] 根据《中药材保护和发展规划(2015—2020年)》的总体规划并结合第四次全国中药资源普查工作进展情况, 探索利用第四次全国中药资源普查工作获得的药材样品开展中药材质量基本数据研究, 全面建立《中华人民共和国药典》收载中药材品种质量基础数据信息。

[关键词] 中药资源普查; 中药材质量; 基本数据

Research Thoughts for Basic State Data of Chinese Herbal Medicine Quality Based on Work of Resource Census

YU Jiangyong¹, YUAN Yuan², JIN Yan², GUO Hongzhu³, SHI Shangmei¹,MA Shuangcheng⁴, ZHANG Wei^{1*}, HUANG Luqi²

(1. Chinese Pharmacopoeia Committee, Beijing 100061, China;

2. China Academy of Chinese Medical Sciences, National Resource Center for

Chinese Materia Medica, Beijing 100700, China;

3. Beijing Institute for Drug Control, Beijing 100035, China;

4. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

[Abstract] According to the overall plan of Chinese herbal medicine protection and development plan (2015—2020), combining with the progress of the fourth resource census of the traditional Chinese medicine, the basic state data of the Chinese herbal medicine quality was studied, then the basic quality data of Chinese herbal medicine recorded in Chinese pharmacopoeia was established.

[Keywords] Traditional Chinese medicine resources census; the quality of Chinese herbal medicines; basic state data
doi:10.13313/j.issn.1673-4890.2016.11.002

当前, 全民健康意识不断增强, 食品药品安全特别是原料质量保障问题受到全社会高度关注^[1]。中药材在中医药事业和健康服务业发展中的基础地位更加突出, 已成为关系国计民生的战略性资源^[1]。尽管近年来国家出台一系列的加强中药材保护和发展的政策、规划和措施, 对提升中药材质量意识、保护资源起到极大的促进和推动作用, 但现实中我国医药市场仍然面临中药材、中药饮片供应短缺、质量整体下滑的严重局面。在各地食品药品监

督管理局陆续发布的药品质量公告中, 中药饮片成为重灾区, 不少专家学者甚至提出“中医面临无药可用”、“中医亡于中药”的担忧^[2]。可以说, 中药资源“量”和“质”存在的“家底不清”和“底线不明”现象已严重阻碍了中药资源的可持续发展, 也难以保障中药在临床使用上的安全有效。

为全面摸清现阶段我国中药家底, 客观、系统评价中药材质量整体状况, 促进中药资源的保护和可持续利用, 根据《中药材保护和发展规划(2015—

[△] [基金项目] 中央本级重大增减支项目(2060302)

* [通信作者] 张伟, 主任药师, 研究方向: 药品注册管理、国家标准管理; Tel: (010)67090001; E-mail: zhangwei@chp.org.cn

2020 年)》(《保护和发展规划》)的总体规划并结合第四次全国中药资源普查工作进展情况^[3-5],提出基于第四次全国中药资源普查工作获得的药材样品开展中药材质量基本数据探索的研究思路,为实现全面、准确建立《中华人民共和国药典》(《中国药典》)记载中药材品种的质量基础数据信息服务,并为中药材有效性、安全性标准制定、修订工作提供第一手的资料和数据。

1 背景

我国历史上曾开展过 3 次全国中药资源普查。分别是:1960—1962 年第一次全国中药资源普查,以常用中药材的普查为主,出版了《中药志》四卷,记载常用中药材 500 多种;1969—1973 年第二次全国中药资源普查,调查收集了各地中草药资料,整理出版了《全国中草药汇编》(上、下册);1983—1987 年第三次中药资源普查,由中国药材公司牵头完成,调查结果表明我国中药资源种类达 12 807 种,出版了《中国中药资源》、《中国中药资源志要》、《中国常用中药材》、《中国中药区划》、《中国药材资源地图集》、《中国民间单验方》共 6 部专著^[5-10]。历次中药资源普查,获得的基础数据资料均为我国中医药事业和中药产业发展提供了重要的依据,客观上也为历版《中国药典》中药材标准的制定奠定了良好的研究基础和科学依据。

目前,第四次全国中药资源普查工作已全面开展,各项工作在国家中医药管理局的部署下有序进行。普查将及全国 2700 个县,每个县收集约 200 种药材的样品,预计全国将收集约 60 万份标本,每种药材平均 60 个批次以上。目前已经收到 3 万多份药材样品(约 500 个县)。每个药材样品不但代表了其质量的基本状态,而且蕴含了丰富的基础信息,如何统计、整理、发掘、管理和使用这些信息,是中药材质量基本数据探索研究的主要任务。

2 研究目标

利用第四次全国中药资源普查工作收集的中药材样品,开展以“大样本收集、大数据分析”为主要特点的中药材质量检测、分析研究工作,获取能反映我国中药材质量基本状态的数据,以建立最严谨的中药材标准为目标,以解决标准制定、修订过程中存在的难点和弱项为导向,为科学规划中药产业发展、严谨制定中药材质量和安全性标准、客观

评价中药材质量、全面准确掌握中药材质量动态提供基础数据和重要参考。

利用第四次全国中药资源普查收集到的样品,从国家药材标准(《中国药典》、部局颁)、地方药材标准两个层面,按照样品收集、信息登记、检测分析、汇集数据、数据分析等步骤,围绕药材有效性、安全性、可控性 3 个维度对样品进行综合检测分析,系统构建涵盖药材产地信息、质量信息、安全信息的国家中药材质量基本数据集。

3 研究技术路径

3.1 研究路径

研究工作分为样品收集、样品检测、数据汇集分析 3 个模块。其中,样品收集模块重点提供信息(基原、产地、生态)准确、满足检测用量的多批次中药材样品;样品检测模块系按照《中国药典》、地方药材标准收录的检测项目(外观性状、粉末/切面显微鉴别、薄层鉴别、检查、浸出物、含量测定等项目)对样品进行检测,并按要求汇集数据;同时对药材质量开展探索性研究,并按要求汇集数据。数据汇集分析模块主要利用信息化手段收集检测机构的检测数据,并采用大数据分析技术对数据进行分析。

3.2 技术要求

3.2.1 样品收集 在药材标准制定、修订过程中,供研究用的药材样品对检测分析结果具有重要的影响因素,样品带来的实验偏差往往会大于分析技术带来的偏差。收集的样品应该有充分的代表性,这样才能正确反映出分析的药材质量的客观实际情况。如果不能正确地收集药材样品,那么即使是方法应用适当、数据分析准确,也不能分析出正确的结果;相反,甚至可能会引起错误的判断,导致制定出错误的标准。尽管从理论上讲,采集的样品越多,代表性就越大,结果就越客观。但现实中,受人力、物力、工作量的限制,往往难以系统对中药材整体质量进行大样本量、全覆盖面的监测和评价。在国家药品标准研制和标准提高工作中,各标准起草单位普遍反映样品收集问题是影响研究进展和结果准确性的最重要因素。在第四次全国中药资源普查工作中收集的样品覆盖面广,具有广泛的代表性,统一组织对收集到的药材样品进行分析检测,则可以为科学严谨制定、修订《中国药典》标准提供大样

本量的数据分析。因此,对于样本采集应作出相关规定。

3.2.1.1 样品数量 药材样品要在规定采收期采用规范的方法进行采收。来源于乔木的木类、皮类、树脂等药材样品(果实、种子除外)和大型木质藤本、大型块根、大型根状茎、大型菌核等药材样品,每份样品来源 5~10 个植株或个体;其他植物药材样品,每份样品来源 10 个植株以上;动物药材样品,来源于大型动物,每份样品来源 3~5 个动物个体,来源于小型动物,每份样品来源 5 个以上不同的个体;矿物药材样品,每份样品来源 3 个以上的采集点。特殊药材,如濒危品种、贵重品种样品可酌情采集适量个体^[12]。

3.2.1.2 样品份数 每个县、每种药材采集 1 份药材样品上交。重点品种药材样品,必须采集。一般品种药材样品,遇到即采集。特殊药材样品,需酌情取适量。特殊药材是指源于《中国动物红皮书》、《中国植物红皮书》、《濒危野生动植物种国际贸易公约》、《国家重点保护野生动物目录》、《国家重点保护野生植物目录》的药材^[12]。

3.2.1.3 样品保存 样品在保证充分干燥的情况下,进行真空包装,并确保不漏气;经过冷冻杀菌,并在包装箱内添加适量樟脑;控制室内贮藏温湿度,以确保样品尽可能减少变质现象。

3.2.2 样品检测 样品检测技术路线包括并行的 3 条,分别是:依照标准检测、安全性检测和拓展性检测。对样品进行检验、探索研究的技术要求应符合《国家药品标准工作手册》的有关要求,需涵盖检测品种的范围、检测指标的确定、对样品的要求(批次、产地、重量等)等^[13]。

3.2.2.1 依照标准检测 按照《中国药典》等法定标准,对样品进行性状、鉴别、浸出物、含量测定等主要项目的检测,了解、记录样品的基本质量情况。

3.2.2.2 安全性检测 按照《中国药典》关于中药安全性相关指导原则、通用检测方法和技术,对样品有针对性开展外源性有毒、有害残留物检测。①元素谱检测:根据文献调研确定元素普查的种类,并建立 ICP-MS 或 ICP-OES 的检测方法,利用 ICP-MS 或 ICP-OES 对中药材样品(如有条件,可包括土壤和水质样品)进行铅(Pb)、镉(Cd)、砷(As)、汞(Hg)、铜(Cu)、镍(Ni)、锑(Sb)、锰(Mn)、钡(Ba)、锡(Sn)、铬(Cr)、镱(Dy)、铊(Tl)、银

(Ag)、铍(Be)、铝(Al)、硒(Se)、钼(Mo)等 20 种金属及有害元素的检测,制定合理的质量控制限度。

②农药残留的检测:对样品中农药残留情况进行检测。通过对原植物来源信息(野生、栽培)进行分析,主要针对该药材在生长过程中应用普遍、毒性较大、易于残留的有机氯、有机磷等种类的农药进行检测。③真菌毒素检测:对样品中黄曲霉毒素、赭曲霉毒素、展青霉素、T2 毒素等进行检测。

3.2.2.3 拓展检测 探索采用化学、生物、数据等技术,围绕中药材的质量基本属性,开展拓展性检测研究。①探索采用 HPLC/UPLC-UV-MS 等技术进行指纹图谱/特征图谱分析,建立全信息图谱。②利用 Waters 四级杆高分辨串联质谱的 MS^E(串联全信息数据扫描)功能,即可以得到母离子的精确质量数,同时也可以获得碎片离子的精确质量数。再采用 Marker Lynx XS 应用软件中生成元素组成的功能,推测色谱图中各不同保留时间的相对分子质量以及可能的分子式,对药材中的化学成分进行定性分析。③把不同产地的样品作为不同群体,利用超高效液相-四级杆飞行时间串联质谱的主成分分析(PCA)对不同产地药材的单体化合物进行相对含量研究。从 PCA 得分图,可以看出不同产地药材化学成分的差异性,通过 PCA 载荷图可以筛选出差异较大的化合物,以不同产地的药材为横坐标,以差异化合物的最高量为纵坐标,绘制差异化合物在不同产地样品中相对含量的趋势图,据此研究药材地理分布类型与质量关系。

3.2.3 数据收集、分析 采用信息化手段和大数据分析技术将各承担单位对资源普查采集的样品所检测的数据进行收集、整理、分析应用,利用网络技术、数据库技术和数据挖掘技术进行数据分析,建立中药材质量基本数据集。整个数据集由样品基础数据、样品质量信息数据、样品有害残留数据、样品图谱和化学成分信息 4 个数据库组成。

3.2.3.1 建立样品基础信息库 以第四次全国中药资源普查样品为目标收录内容,样品基础信息涵盖样品编号、药材名称、拉丁学名、用药部位、产地(野生或家种)、资源情况、采集人员、采集地点、采集时间、干燥方式、加工方法、基原鉴定人、DNA 条码信息等内容。

3.2.3.2 建立样品质量信息数据库 对照《中国药典》收载药材标准中的检测项目,根据依照标准检测的实验结果,将样品的外观性状、显微特征、薄

层色谱、浸出物、指标成分含量测定等检测结果信息进行汇集。

3.2.3.3 建立样品有害残留信息库 重点是对安全性检测研究所得到的外源性有毒、有害残留物检测结果信息进行输入、统计和分析,并实现共享。

3.2.3.4 建立样品图谱和化学成分信息库 对拓展检测所得到的样品特征图谱、全成分定性分析结果、主成分含量测定信息等内容进行汇集。

此外,利用分类、回归分析、聚类、关联规则等多种大数据挖掘方法,对样品数据进行分类和分析应用。

4 拟解决问题

4.1 掌握中药材原植物基础状态数据

我国第四次全国中药资源普查工作全面普查中药资源情况,摸清中药材种类和蕴藏量的家底,为管理、保护及开发利用中药材资源提供数据支撑^[4]。普查工作的重点在于中药材的资源种类、分布、生长生态环境、储藏量,重点解决中药材的“量”的问题;但对于中药材“质”的问题,则需要进一步对采集样品开展大量的外观性状、内在物质成分和有害物质残留量(影响中药质量的关键因素)的检测分析工作,以判定当前我国有多少蕴藏量的中药材质量能达到制药工业和临床用药的要求。

4.2 为合理设置有害物质的限度制定提供数据支撑

当前,随着药品监管理念的不断成熟、公众对药品安全认知水平的不断提升,加强对中药材中有害物质的控制成为国家药品标准工作的重要任务。在制定中药材标准工作中(尤其是安全性限度标准),一直无法客观评估标准制定后对药材质量可控性、供应可及性方面的影响,缺乏对当前中药材质量进行整体评价的数据。基于第四次全国中药资源普查工作,加大对常用中药材安全性方面的综合监测力度,积累多种检测数据,建立中药材外源性有害物质残留数据库,为规范合理设置有害物质的限度提供数据支撑。

4.3 为评价不同产地药材质量提供数据支撑

中药材绝大多数来源于植物,具有严格的道地性和对生态环境的选择性,环境质量好坏直接影响

到中药材质量的优劣,药材品质优劣不仅直接影响药理药效和人体健康,而且涉及中药制剂的质量安全。来自不同地方的中药材样品都是复杂的非均质体,受当地气候、土壤、水、采集时间的影响较大,具有地区性差异和局部性差异的特点。对不同生长环境的同种药材进行质量评价,系统研究生态环境和药材质量之间的数据相关性,寻求解决环境污染及生态平衡的破坏对中药材质量影响与危害的难题。

参考文献

- [1] 国务院.关于转发工业和信息化部等部门中药材保护和
发展规划(2015—2020年)的通知[EB/OL].(2015-04-
27)[2015-09-26].[http://www.gov.cn/zhengce/content/
2015-04/27/content_9662.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-04/27/content_9662.htm).
- [2] 罗容海.破解“中医将亡于药”须求制度突围[N/OL].
光明日报,2016-09-27[2016-09-27].[http://www.
qstheory.cn/culture/2016-09/27/c_1119629759.htm](http://www.qstheory.cn/culture/2016-09/27/c_1119629759.htm).
- [3] 郭兰萍.第四次全国中药资源普查的实施准备工作[J].
中国现代中药,2009,11(2):3-6.
- [4] 黄璐琦,赵润怀,陈士林,等.第四次全国中药资源普查
筹备与试点工作进展[J].中国现代中药,2012,14(1):
13-15.
- [5] 黄璐琦,陆建伟,郭兰萍,等.第四次全国中药资源普查
方案设计与实施[J].中国中药杂志,2013,38(5):
625-628.
- [6] 卫生部.卫生部关于普查野生药源问题的通知[J].中华
人民共和国国务院公报,1960(12):2-4.
- [7] 尹春梅,王良信.中药资源调查的历史及展望[J].现代
药物与临床,2010,25(4):272-276.
- [8] 张惠源,赵润怀.全国中药资源普查[J].医学研究通讯,
1999,28(10):16.
- [9] 张卫,张瑞贤.一场全国性的中草药运动[N].中国中医
药报,2009-4-13(3).
- [10] 黄复.全国中药资源普查资料整理座谈会在韶关召
开[J].中药材,1986(5):26.
- [11] 黄璐琦,陆建伟,郭兰萍,等.第四次全国中药资源普查
试点外业调查情况简报[J].中国现代中药,2013,15
(7):535-537.
- [12] 郭兰萍,陆建伟,张小波,等.全国中药资源普查技术规
范制定[J].中国中药杂志,2013,38(7):937-942.
- [13] 国家药典委员会.国家药品标准工作手册[M].北京:中
国医药科技出版社,2013.

(收稿日期 2016-10-01)