·新药注册与审评技术·

中药材信息化追溯体系建设需关注中药材质量关键影响因素

李　灿,林　丹,阳长明,韩　炜
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要]　中药材信息化追溯体系是中药材质量管理的重要措施,应加强中药材信息化追溯体系设计。本文结合影响中药材质量的关键因素,提出中药材信息化追溯体系建设应满足中药材质量追溯要求,体现中药材质量关键影响因素,为中药材信息化追溯体系设计、实施提供参考。

[关键词]　中药材;质量;追溯
[中图分类号]　R95　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)02－0105－05

The key factors affecting the quality of Chinese medicinal materials on the construction of Chinese Medicinal Material Information Traceability System

LI Can, LIN Dan, YANG Chang-ming, HAN Wei
(*Centre for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*)

[**Abstract**]　Chinese Medicinal Materials Information Traceability System is an important measure for quality management of Chinese medicinal materials, and the design of the system should be strengthened. Combining with the key factors affecting the quality of Chinese medicinal materials, this paper proposes that the construction of Information Traceability System of Chinese medicinal materials should meet the quality traceability requirements of Chinese medicinal materials and embody the key factors affecting the quality of Chinese medicinal materials, which will provide reference for the design and implementation of Chinese Medicinal Materials Information Traceability System.

[**Key words**]　Chinese medicinal materials; quality; traceability

中药材源于自然界的植物、动物和矿物,具有个性鲜明的天然属性,生产过程较长,影响因素众多,使得中药材质量控制较为复杂。中药材信息化追溯体系可实现中药材来源可查、去向可追,是中药材全过程质量管理的重要措施。在中药材信息化追溯体系中呈现中药材质量关键影响因素,有利于控制中药材质量,有利于饮片、制剂生产企业及时获取中药材质量信息,采购符合质量要求的中药材,为中药制剂全过程质量控制服务。因此,必须重视利用中药材信息追溯体系建设,实现中药材质量关键影响因素的采集。本文结合影响中药材质量的关键因素,提出中药材信息化追溯体系建设应满足中药材质量追溯要求,体现中药材质量关键影响因素,为中药材信息化追溯体系设计、实施提供参考。

1　中药材信息化追溯体系应满足中药材质量追溯要求

近年来,在国家政策的支持下,行业协会大力推动,部分企业先行先试,中药材信息化追溯体系建设工作逐步开展,一些国家级的追溯平台正在建设,为该项工作全面开展奠定了良好基础。从 2013—2017 年[1-2]我国中药材的抽检情况来看,经过多年整治,中药材质量已有明显好转,但所发现的问题在种植养殖、产地加工、贮藏管理、流通经营等方面均有体现,仅靠终端检验难以满足中药材质控需求。

[作者简介]　李灿,女,高级工程师,主要从事中药新药的药学研究与评价。E-mail:lic@cde.org.cn。
[通讯作者]　韩炜,男,主任药师,主要从事中药新药的药学研究与评价。E-mail:hanw@cde.org.cn。

因此,加强中药材信息化追溯体系建设,强调生产经营者主体责任显得越发重要。

中药材信息化追溯体系与农产品、食品等其他行业信息化技术基本相似,不同之处主要有以下几点:① 品种多,个性强:我国常用中药材有千余种,涉及植物、动物、矿物等多种类别,使得中药材信息追溯综合了多个行业的质量追溯特征。② 过程长:中药材信息追溯涵盖中药材生产、流通、使用多个环节,有的中药材鲜用即可,有的中药材需要炮制,与其他行业相比过程较长、环节较多、质量影响因素更复杂。③ 质控目标不同:中药材应安全、有效、质量可控,不能因追求产量而牺牲质量和疗效;与其他行业相比,质控点的设计和所表达的质量内涵不同,应结合中医药传统经验和中药材个性特点等综合考虑。

中药材生产经营企业产品不同、需求不同,追溯信息可能会有差异。因此,要实现追溯共享互通、通查通识,需要以准确、规范、完整的信息为基础,建立信息采集传输、追溯码标识等技术标准和管理规范是首要任务。目前,相关部委已陆续出台一些文件,但这些文件多倾向于过程管理和信息技术要求,尚不能完全满足中药材质量追溯需求。影响中药材质量的关键因素有基原、药用部位、产地、采收加工等[3],如在中药材信息化追溯体系中体现中药材质量关键影响因素,将有利于在发现质量事件后快速准确找到问题源头,对症施策,切实提升中药材质量管理水平。

2 中药材追溯体系建设中应关注中药材质量关键影响因素

2.1 基原 受地域分布、历史变迁、用药习惯等影响,中药材同名异物及同物异名现象较为常见。不同科、属、种的药材物质基础可能不同,不加区分地使用会影响临床疗效,有些易混淆品甚至会影响到临床用药安全。如《中华人民共和国药典》2020 年版一部柴胡项下收载有伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *Bupleurum scorzonerifolium* Willd. 2 种基原,分别习称“北柴胡”和“南柴胡”;同时在【注意】中提到大叶柴胡 *Bupleurum longiradiatum* Turcz,其根茎表面密生环节,有毒,不可当柴胡用。史青等[4]对柴胡属植物的化学成分进行研究,发现北柴胡中主要含有挥发油、皂苷、有机酸、甾醇、黄酮等成分,而狭叶柴胡主要含有挥发油和黄酮类成分,阐明了大叶柴胡的毒性成分为柴胡毒素和乙酰柴胡毒素,其中毒反应表现为中枢神经兴奋、痉挛。

2.2 药用部位 中药材的药用部位不同,则药效各异,甚至相反,亦或安全性有较大差异,对质量影响较大。以当归为例,中医临床素有当归头止血,当归身补血,当归尾破血,全当归补血活血的说法。唐文文等[5]就当归不同药用部位的有效成分进行研究,结果发现当归尾中挥发油和浸出物的含量均为最高;当归头的挥发油和浸出物含量均为最低。阿魏酸是当归药效成分之一,具有扩张冠脉血管、改善心肌缺血等作用,当归不同药用部位中阿魏酸含量为:当归尾 > 当归身 > 全当归 > 当归头,与传统用法相一致。又如,马兜铃酸[6](aristolochic acids,AA)存在于马兜铃科马兜铃属和细辛属植物中,是一类结构类似的硝基菲类羧酸化合物,具有肾毒性、致癌及致突变等作用。研究表明,细辛的地上部分含有马兜铃酸类成分[7],《中华人民共和国药典》2005 年版对细辛的药用部位做了修订,规定根和根茎为其药用部位,以控制马兜铃酸类成分。

2.3 产地 中药材的生长发育和有效成分的积累同地域环境关系密切,产地对于中药材质量而言,不仅意味着气候、环境等的影响,也意味着药材基原、种植方式、加工方法等的相对稳定,是中药材质量的重要影响因素。如周冰等[8]研究发现,东北地区主产野生白芷,华北、华东、西南地区主产栽培白芷,不同产地白芷药材的形态和香豆素类、多糖类成分含量均差异较大。李军等[9]以脱氢表雄酮含量为指标评价不同产地山药的质量,发现河南武陟县老崔庄产山药中脱氢表雄酮为 47.82 $mg\cdot kg^{-1}$,广西产山药中脱氢表雄酮为 4.51 $mg\cdot kg^{-1}$,二者相差近 10 倍;河南武陟县、温县属古怀庆府地界,被认为是“怀山药”的道地产区,上述研究结果也进一步为怀山药的道地性提供了依据。

2.4 种植养殖 我国中药材种植历史悠久,20 世纪 90 年代以来,中药材种植技术发展迅速,各方面研究进入一个全新的历史时期。我国《中药材生产质量管理规范》(GAP)于 2002 年 6 月 1 日正式发布实施。实施 10 多年来,农民和企业规范化种植中药材的意识逐渐加强,中药材规范化种植面积不断扩大,形成了百余个中药材 GAP 基地,中药材种植理论和方法不断完善,对中药材产业产生了较为深远的影响[10]。2018 年 7 月,GAP 修订稿对外征求意见,明确提出要求中药材生产全过程实行可追溯。

将信息化追溯体系与 GAP 有机结合，相互促进，有利于追溯体系落地，促进中药材质量控制。种植养殖基地是否符合 GAP 要求，对于追溯信息证据强度也有一定影响。

2.5 采收 采收是中药材生产过程中的重要环节，直接影响中药材的质量和产量，自古以来，中药材质量讲究采收时间、年限、方法等。如众所周知的民间谚语“三月茵陈四月蒿，五月茵陈当柴烧”；又如治疗肝肾阴虚之崩漏的二至丸[11]，方中仅 2 味药，女贞子和墨旱莲，女贞子冬至采收为佳，墨旱莲夏至采收为佳，二至之名即来源于此。近年来有学者以现代研究方法对中药材采收期进行研究，如裴建国等[12]研究发现，江西道地药材“小红栀”的最佳采收期为霜降日到小雪日的 1 个月，三大类有效成分的变化趋势与传统采收时间“霜降之后”一致；崔丽丽等[13]研究发现，不同生长年限的人参皂苷含量差异较大，即使在吉林省内不同产地所产人参的最佳采收年限亦有不同。

2.6 产地加工及硫磺熏蒸 中药材产地加工[14-15]是中药材品质形成的重要环节。常见的产地加工方法有拣选、清洗、去皮、蒸煮烫、硫熏、发汗、干燥等，通过产地加工达到净制干燥、增效减毒等作用。如党参、桔梗等纤维性较强的药材，及时干燥有利于防止霉烂变质、质地松泡。现代研究对产地加工认识逐步深化，如北沙参传统加工需刮皮、浸煮，以满足“色白质坚者佳”的传统评价标准，现代研究发现其活性成分欧前胡素和异欧前胡素主要分布在根皮中，与传统认识不一致。

硫磺熏蒸是中药材产地加工、贮藏养护中常用的方法。通过加热使硫磺升华，释放出的硫磺分子在中药材表面形成保护膜，并与药材中的水分结合生成酸，既可以抑制霉菌生长，还可以软化植物组织，使药材更易干燥，外形更美观。但中药材经硫磺熏蒸后对有效成分影响较大，有含量下降的，如内酯、糖苷、生物碱、多糖等；也有含量增加的，如酚酸类的绿原酸；药效也相应受到影响[16-17]。我国药品监管部门一向关注中药材硫磺熏蒸问题，1995 年版及之前的《中华人民共和国药典》收载的需要用硫磺熏蒸的药材有 6 个品种；2000 年版《中华人民共和国药典》允许硫磺熏蒸的药材减至 3 种；2005 年版《中华人民共和国药典》删除了山药加工中使用硫磺熏蒸的表述，对硫磺熏蒸的管控达到了最严；2010 年版《中华人民共和国药典》收录了二氧化硫残留量测定法；考虑到部分鲜药材质地的特殊性，以及其在产地加工过程中干燥困难、易腐烂生虫等实际情况，2015 年版《中华人民共和国药典》规定了 10 种中药材及其饮片中二氧化硫残留量不得超过 400 $mg\cdot kg^{-1}$ 的限量，规定一般药材及饮片（矿物类除外）的二氧化硫残留量不得超过 150 $mg\cdot kg^{-1}$。

2.7 质量检验信息 质量检验是中药材质量控制的重要环节，在追溯体系建设过程中体现中药材的检验信息，注明检验的标准依据，有助于了解药材质量情况。目前，我国法定中药材标准除国家药材标准外，还有大量的地方药材标准，存在同名异物、同物异名、部分标准质量可控性较差等问题[18]。在选用法定标准时，应重点关注基原、药用部位、采收加工等信息，结合自身实际确定所适用的法定标准。若现有法定标准无法满足中药材或相关制剂的质控需求时，应结合生产和质控需要，适当提高中药材质量标准。

2.8 贮藏 中药材在贮藏过程中，容易发生霉变泛油、风化潮解等变质现象，药材的含水量、环境因素等都可能引起中药材物质基础的变化，导致中药材质量的改变。研究发现小蓟中的维生素 C 和桃仁中的维生素 E 含量，菊花、鱼腥草、金莲花中的黄酮类成分的含量都会随贮藏时间的延长而降低[19]。徐文芬等[20]研究发现，贮藏方法及时间不同，淫羊藿中有效成分含量变化幅度及药材颜色不同；常温贮藏 2 年后，总黄酮量降幅约为 32%，淫羊藿苷降幅约为 25%，且药材颜色变黄；常温避光或冷藏条件下，总黄酮含量降幅约为 24%，淫羊藿苷降幅约为 15%，药材颜色基本不变。因此，建议在中药材信息化追溯体系中体现生产日期、贮藏情况等相关信息。

2.9 外源性污染物[21-23] 中药材生产过程中，由于环境污染，农业投入品使用不当、生产贮藏不当都有可能引入重金属及有害元素、农药、真菌毒素等外源性污染物。外源性污染物共同的特点是含量低，一般不表现出急性毒性，但通常有较强的蓄积性，有致癌、致畸、致突变作用，危害巨大。同时中药材遭受外来污染的环节较多，在中药材生产、流通、使用整个链条中，均有可能受到污染。然而相应的检测技术研究起步较晚，虽然在国家标准层面已逐步与国际接轨，但在业界实操层面推广落实还有待时日。应加强中药材规范化生产，加强过程控制、信息追溯，加快限量标准制定，强调从业者主体责任，重点

监控问题品种,探索外源性污染物的科学管理方式。

3 相关建议

3.1 引入全过程管理和风险管控的科学理念 中药材生产链长,影响因素多,仅凭最终的成品检验,难以全面有效地控制中药材质量,建议在中药材信息化追溯全过程引入质量管理理念。全过程的信息追溯,是基于风险管控的科学理念,以中药材生产-流通-使用过程为主线,以质量关键影响因素为重点的全过程追溯体系。可定期进行质量回顾性分析,发现问题及时调整,防止问题再次发生。

3.2 关注中药材质量关键影响因素 建议在中药材信息化追溯体系建设中,体现基原、药用部位、产地、种植养殖、采收、产地加工、包装、贮藏、质量检验等关键信息。我国常用中药材中的大多数品种来自于野生,但大部分产量来自于人工种植养殖,无论是野生还是人工种植养殖对于保障中药材质量和供给都十分重要。野生中药材需更多关注防止易混淆品种的混入,以保障基原准确;需关注濒危野生药材相关法规和名录,以免违法而不自知;需关注采收对于环境和生态的影响,以保障中药产业可持续发展。人工种植养殖的中药材需关注种子种苗等起始物料的鉴别,以免大规模种养后才发现基原错误带来不必要的损失;关注生产过程的规范化,规范化的生产是中药材质量的重要保障。野生或种植养殖的中药材均需关注采收、产地加工和贮藏,以保障中药材质量的稳定性;中药材生产-流通-使用全过程都要避免引入外源性污染物;关注对中药材质量关键影响因素的研究,以质量源于设计的理念,引领中药材质量的进步。

3.3 体现中药材个性特点 中药材个性鲜明,不同的中药材品种受质量关键因素的影响程度亦会不同。如植物类药材其质量受产地和气候的影响一般大于动物类药材,而矿物类药材受产地影响较大,不同产地的矿物可能伴生矿不同,导致其杂质各异;又如植物类药材中,不同类别的中药材易污染的真菌毒素亦不同。应从全过程风险控制着手,尊重中医药传统经验和中药材质控一般要求,结合每个中药材品种的具体特点,将影响其质量的关键信息在追溯体系中有所体现。

3.4 关注信息化追溯体系与中药材质量关键影响因素之间的协调问题 信息化追溯体系和中药材质量关键影响因素是中药材信息化追溯体系建设中2个重要方面,信息化追溯体系是信息的基本载体,中药材质量关键影响因素是信息的基本内容。中药材源于自然界,个性特点突出,确定中药材具体品种的质量关键影响因素时,需要结合一般考虑与个性特点综合决策。鉴于中药材质量关键影响因素要远复杂于其他商品,中药材信息化追溯体系的基本构架也会更加庞大繁复,需要考虑信息完整性与系统运行效率之间的协调问题。根据中药材信息化追溯体系建设现有经验,若品种信息量较小,可考虑选用整体构架的信息化追溯体系;若品种信息量较大,可能对信息系统运行效率产生较大影响,也可以选择分块建设、联合使用的模式建设信息化追溯体系。

3.5 关注追溯码与中药材信息的对应问题及中药材流通过程中的拆包装问题 追溯码是中药材信息追溯的媒介,应具有唯一性,用于中药材各级销售包装单元的信息追溯。通过追溯码应能追溯到中药材的基本信息、生产、流通、使用、质量等信息内容。应能提供追溯码发码机构基本信息、编码规则等。另外,中药材流通、使用过程中常存在拆包装情况,若产生新追溯码,新追溯码应与拆包装前的原追溯码相对应,以保证追溯的连续性。

中药材信息化追溯体系是中药材质量控制的重要措施,应加强中药材信息化追溯体系设计。建议结合中药材质量控制一般规律和个性特点,研究提取其质量关键影响因素,在追溯体系建设过程中予以体现,以实现中药材质量关键影响因素及质量信息的采集和利用,从加强源头质量控制着手,为中药制剂全过程质量控制提供保障[24-25]。

[参 考 文 献]

[1] 张萍,李明华,石岩,等. 2013—2016 年我国中药材及饮片质量状况及相关问题探讨[J]. 中国药事,2018, 32(4):438-444.

[2] 张萍,李明华,石岩,等. 2017 年国家中药饮片专项抽验质量概况[J]. 中国药事,2018,32(10):1330-1335.

[3] 国家药品监督管理局药审中心. 中药新药用药材质量控制研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. [2020-10-16]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201016144518188.html.

[4] 史青,聂淑琴,黄璐琦. 柴胡属植物化学成分及药理研究新进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2002,8(5):53-56.

[5] 唐文文,李国琴,晋小军. 当归不同药用部位有效成分研究[J]. 中国中医药信息杂志,2012,19(12):58-60.

[6] 宋海波,任经天,杨乐,等. 马兜铃酸毒性研究进展及风险因素分析[J]. 中国中药杂志,2014,3(12):2246-2250.

[7] 胡志祥,王永红,彭崇胜,等. 近 5 年细辛及其制剂中马兜铃酸的研究进展[J]. 中草药,2010,41(2):318-320.

[8] 周冰,刘培,陈京,等. 不同产地白芷药材中香豆素类及多糖类化学成分的分析评价[J]. 南京中医药大学学报,2015,3(1):68-73.

[9] 李军,杨丰滇,张丽萍,等. 高效液相色谱法测定不同产地山药中脱氢表雄酮含量[J]. 中医学报,2013, 28(6): 874.

[10] 郭兰萍,张燕,朱寿东,等. 中药材规范化生产(GAP)10 年:成

果、问题与建议[J]. 中国中药杂志,2014,39(7):1143 - 1151.
[11] 吴旻. 扶寿精方[M]. 伊泽信恬撰. 北京:中医古籍出版社,1986:11.
[12] 裴建国,刘婧,付小梅,等. 不同采收期栀子颜色与其 3 类有效成分相关性研究[J]. 中药材,2017,40(10):2280 - 2285.
[13] 崔丽丽,逄世峰,王英平,等. 吉林省不同产地不同年限林下参皂苷含量比较[J]. 吉林农业大学学报,2013,35(4):427 - 432.
[14] 陈林伟,秦昆明,朱艳汇,等. 中药材产地加工的研究现状及展望[J]. 中国中药杂志,2015,40(4):602 - 606.
[15] 段金廒,宿树兰,吕洁丽,等. 药材产地加工传统经验与现代科学认识[J]. 中国中药杂志,2009,34(24):3151 - 3157.
[16] 陆兔林,宁子琬,单鑫,等. 硫磺熏蒸对中药材化学成分和药理作用影响的研究进展[J]. 中国中药杂志,2014,39(15):2796 - 2800.
[17] 马逾英,高颖,邹文莉,等. 熏硫川白芷药材对小鼠镇痛作用的影响[J]. 华西药学杂志,2006,21(6): 616.
[18] 周跃华. 关于我国中药材质量标准管理的几点建议[J]. 中国中药杂志,2008,33(12):1502 - 1504.
[19] 吴启南,钱大玮,段金廒. 中药材贮藏过程中的质量变化机制探讨[J]. 中国中药杂志,2010,35(14):1904 - 1908.
[20] 徐文芬,何顺志,王悦云,等. 不同产地加工与贮藏方法对淫羊藿药材中淫羊藿苷及总黄酮的影响[J]. 中成药,2012,34(8):1556.
[21] 朱斌,马双成,林瑞超. 天然药物及产品真菌毒素研究概况[J]. 中国药事,2009,23(11):1126 - 1132.
[22] 季申,王海南. 中药和天然药物有害残留物检测技术[M]. 上海:上海科学技术出版社,2017:52 - 62.
[23] 郭巧生,王建华. 中药材安全与监控[M]. 北京:中国林业出版社,2012:96.
[24] 黎慧贞. 中药材及饮片质量状况分析及监管模式创新[J]. 今日药学,2012,22(8):508 - 509.
[25] 肖江宜,王文全. 中药材 GAP 认证现场检查情况分析与基地建设建议[J]. 中国新药杂志,2011,20(2):106 - 109,128.

编辑:王宇梅/接受日期:2020 - 10 - 28