

· 专论 ·

2020 年国家药品抽检中成药质量状况分析[△]

刘静, 朱嘉亮^a, 冯磊, 戴忠^{*}, 马双成^{*}

中国食品药品检定研究院, 北京 100050

[摘要] 国家药品抽检工作在标准检验的基础上, 以问题为导向进一步深入开展与药品安全性、真实性、有效性和一致性相关的探索性研究, 旨在全面评价药品质量状况, 在药品质量评价、监管及质量控制水平提高与完善等方面发挥了重要作用。通过综合分析 2020 年国家药品抽检中成药品种质量报告, 对整体质量状况及发现的主要问题梳理, 并提出合理化建议, 以期更好地保障用药安全性与有效性。

[关键词] 国家药品抽检; 中成药; 质量

[中图分类号] R286 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)05-0755-05

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20210301001

Quality Status Analysis of Chinese Patent Medicines Based on 2020 National Drug Sampling and Inspection

LIU Jing, ZHU Jia-liang^a, FENG Lei, DAI Zhong^{*}, MA Shuang-cheng^{*}

National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

[Abstract] National drug sampling inspection quality analysis is based on standard tests. Further problem-oriented exploratory research on drug safety, authenticity, effectiveness and uniformity is carried out. The purpose is to evaluate the overall quality comprehensively. And it plays an important role in many aspects including drug quality evaluation, supervision, and improvement of quality control. This paper analyzes the quality reports of Chinese patent medicines in 2020 national drug sampling inspection. The overall status and main problems affecting the quality and safety are sorted out. And some corresponding reasonable suggestions are recommended in order to better safeguard the drug safety and effectiveness.

[Keywords] national drug sampling; Chinese patent medicines; quality

中成药是在中医药理论指导下, 以中药饮片为原料, 按规定处方和制剂工艺加工而成的中药制剂。中成药品种众多、剂型多样、临床应用广泛, 其质量直接影响临床安全性和有效性。

国家药品抽检是对上市后药品监管的主要技术手段, 自 2008 年实施以来, 在药品质量评价、监管及质量控制水平提高与完善等方面发挥了重要的作用。国家药品抽检工作在标准检验的基础上, 以问题为导向, 以风险防控为原则, 同时结合各品种处方特点, 进一步围绕药品安全性、真实性、有效性和质量一致性等方面展开深入的探索性研究^[1-5]。本文对 2020 年全国药品抽检中成药品种的质量分析报告进行汇总分析, 结合具体品种实例对发现的主要

质量问题进行梳理并提出相关建议, 以期更好地保障人民用药安全有效。

1 基本情况

2020 年, 国家药品抽检涉及 44 个中成药品种, 与历年数目基本持平。其中, 参麦注射液、护肝片(胶囊)、九味羌活丸(颗粒)等 10 种为《国家基本药物目录》(2018 年版)品种。剂型主要以片剂、胶囊剂和颗粒剂为主, 还涉及丸剂、散剂、糖浆剂、口服液、注射液等多种传统剂型与现代剂型。共抽检 5842 批样品, 抽样环节仍以经营单位为主, 生产单位和医疗机构抽样批次较少, 抽样地域覆盖全国 31 个省、自治区、直辖市。执行标准包括《中华人

[△] [基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09735-006)

^{*} [通信作者] 戴忠, 研究员, 研究方向: 中药质量控制与中药标准物质; Tel: (010)67095268, E-mail: daizhong@nifdc.org.cn
马双成, 研究员, 研究方向: 中药质量与安全; Tel: (010)53852076, E-mail: masc@nifdc.org.cn

^a 并列第一作者

民共和国药典》2015年版标准、卫生部部颁标准和
国家药品监督管理局局颁标准等，共计176项。

2 整体质量情况

2.1 标准检验

标准检验是检验部门根据国家药品标准对药品进行的全项目检验，是药品质量评价的基础，也是行政监管的法律依据。此外，标准检验过程中发现的问题有助于进一步导向探索性研究工作的重点。综合近5年中成药抽检标准检验结果，总体质量状况良好，总合格率一直维持在98%以上(图1)。2020年总合格率达99.4%。不合格项目涉及性状、鉴别、装量差异、水分、粒度、总固体、酸不溶性灰分、微生物限度检查等。其中，单品种合格率先以石斛夜光丸相对较低(89.7%)，15批不合格，均为薄层鉴别项不符合规定。



图1 近5年中成药评价检验标准检验结果

2.2 探索性研究

中成药以复方制剂为主，成分复杂多样，通过标准检验常难以全面评价药品质量，特别是对于标准未涉及药味的真伪与优劣评价，还有待进一步的探索性研究。探索性研究以问题为导向，在标准检验的基础上深入开展与药品真实性、安全性、有效性和质量一致性相关的研究，能够更为全面有效地考察中成药质量。总结44个中成药品种质量分析报告，发现主要的质量问题与历年情况基本相似^[1-5]。

2.2.1 药材原料的质量问题分析 随着中药产业化进程的不断推进，中药材及饮片市场需求量日益增加，导致一些质量相关的问题也日益凸显。中药饮片作为中成药生产的物质基础，其质量问题将直接影响产品质量。梳理发现较为集中的药材原料质量问题为掺伪掺杂，此外，还涉及染色、外源性有害物质残留等质量问题。

2.2.1.1 掺伪掺杂 随着监管力度的不断加大，目

前采用纯伪品冒充正品的情况已得到有效遏制，但受经济利益驱使，一些贵细药掺伪混用的现象还时有发生^[1-7]。2020年，个别中成药品种涉及贵细药人参掺伪问题，如石斛夜光丸在探索性研究中针对人参可能存在劣质西洋参掺伪的问题，以西洋参特征性成分拟人参皂苷F₁₁作为指标，研究建立了制剂中拟人参皂苷F₁₁的高效液相色谱-蒸发光散射检测法(HPLC-ELSD)和液相色谱-质谱法(LC-MS/MS)，结果部分企业样品中检出该指标成分，提示可能存在西洋参掺伪的问题。梳理发现，正品的同属近缘种混用的掺伪现象更为常见，这主要是由于两者外观性状等难以甄别，如川贝母与平贝母、伊犁贝母，薄荷与留兰香，麦冬与山麦冬，柴胡与藏柴胡，金银花与山银花，半夏与虎掌南星，白薇与老瓜头，重楼与延龄草等。由于中成药处方及成分十分复杂，为准确判定掺伪混用问题，探索性研究通常利用正伪品特征性指标成分，采用准确而灵敏的液质联用等现代分析技术来确定，如川贝母由于资源稀缺，其他贝母误用或混用的情况时有发生。小儿珍珠散探索性研究以伊犁贝母中特征性成分为指标，研究建立了相应的HPLC和LC-MS/MS检查方法。婴儿健脾制剂探索性研究以平贝母专属性特征成分为指标，研究建立了相应的超高效液相色谱-飞行时间质谱法(UPLC-Q-TOF/MS)。结果表明，上述品种分别有个别批次样品检出伊犁贝母、平贝母特征性成分。薄荷药材存在以留兰香代用或者混用的问题，两者同科同属、性状相近，但其主要成分与功能主治差异较大。以留兰香专属性成分香芹酮为指标，研究建立制剂中香芹酮的气相色谱(GC)、气质联用法(GC-MS)。结果发现，风热感冒颗粒、养阴清肺制剂中部分批次样品检出香芹酮。目前市场上，麦冬较为常见的混淆品为山麦冬(湖北麦冬、短葶山麦冬)。其中，湖北麦冬和短葶山麦冬的特异性成分分别为山麦冬皂苷B、短葶山麦冬皂苷C，以两者为检测指标研究建立相应的液质联用检查方法，结果发现，石斛夜光丸、养阴清肺系列制剂中均有部分批次样品存在山麦冬掺伪的问题。柴胡药材品种较混乱、基原不清，调研表明，目前市场上有较多藏柴胡流通。通过研究建立藏柴胡特异性成分nepesaikosaponin k的液质联用检查方法，结果发现，柴胡舒肝丸、柴黄系列制剂、荆防颗粒和小儿退热制剂中均有个别批次样品存在藏柴胡掺伪投料的问题。金银花与山银花均为忍冬科忍冬属植物，

但两者所含成分存在一定差异。以山银花特征性成分灰毡毛忍冬皂苷乙为指标,通过 HPLC 与 LC-MS/MS 检查,结果复方金银花制剂、双黄连制剂有个别批次样品中检出灰毡毛忍冬皂苷乙,表明存在山银花混入投料的问题。半夏伪品较多,以虎掌南星掺伪较为常见。脑立清制剂以水麦冬酸为指标研究建立了相应的 LC-MS/MS 检查方法,结果部分企业样品中检出水麦冬酸。针对小儿退热合剂分别以白薇、老瓜头指标成分研究建立相应的 HPLC,结果显示,部分企业样品中未检出白薇指标成分,其中部分批次样品中检出老瓜头专属性成分。此外,分别以重楼、延龄草的专属性指标成分研究建立相应的 UPLC-MS/MS,结果表明,部分企业样品中未检出重楼,且个别企业样品中检出延龄草。另外,大黄药材作为常用中药材,资源日益紧张,因而市场上会存在同属不同种冒充大黄的现象,以华北大黄或河套大黄较常见,其特征性成分为土大黄苷。通过研究建立制剂中土大黄苷的薄层色谱(TLC)和/或 HPLC 及 LC-MS/MS 检查方法,结果发现,舒筋定痛片检测样品中未检出土大黄苷,而六味能消制剂、明目上清系列制剂、四季三黄制剂中均有部分批次样品中检出土大黄苷。此外,含树脂类药材的中成药应注意松香掺伪的检查。舒筋定痛片处方中含有乳香和没药,针对松香掺伪问题,以松香特征成分松香酸为指标建立了相应的 HPLC 和 LC-MS/MS 筛查验证方法,结果表明,某企业样品均检出松香酸,提示存在掺伪问题。

掺杂问题主要涉及混入非药用部位等情况,如白前、桑白皮等药材原料。以枇杷止咳制剂为例,个别生产企业提供的处方药味白前样品中掺有大量的非药用部位(地上部分),质量较差。桑白皮部分批次药材掺杂非药用部位,如未完全除去黄棕色粗皮。参苓白术片处方中砂仁,存在砂米(即砂仁种子团)混用,质量参差不齐的问题。此外,婴儿健脾制剂处方中为炒白扁豆,白扁豆生用易产生腹泻、过敏等系列不良反应(尤其是婴幼儿),经探索性研究发现,个别企业样品存在白扁豆不炮制或炮制不当的现象。

2.2.1.2 染色 近年来,时有发现染色中药材(饮片)进入中成药的现象,由于这些染色成分多为有害化工染料,不仅影响产品质量还存在安全隐患。因此,中成药的染色问题一直备受关注。为严厉打击染色问题产品,国家药品监管部门相继批准了一系

列补充检验方法作为这些问题产品认定的技术依据^[8-11]。从近年的染色问题汇总来看,非法染色问题已得到明显遏制,但2020年,仍有个别品种检出化工染料,如护肝制剂个别批次样品中检出808猩红,荆防颗粒某企业样品中检出焦糖色素(4-甲基咪唑),石斛夜光制剂有1批样品检出金胺O。

2.2.1.3 外源性有毒有害物质残留问题 中药材由于种植环境污染、存储不当等因素可能存在重金属及有害元素、真菌毒素和农药残留问题,这些外源性有害残留迁移至制剂,将直接增加中成药的安全性风险,因此长期备受关注。2020年,重金属及有害元素问题主要涉及铅、汞和砷,品种涉及柴胡舒肝丸、九味羌活制剂、明目上清制剂、舒筋定痛片、芎菊上清制剂等10余个品种。其中,舒筋定痛片还涉及铜超标问题。真菌毒素残留问题主要为黄曲霉毒素超标,品种涉及参苓白术片、枇杷止咳制剂、舒筋定痛片和愈伤灵胶囊。此外,婴儿健脾制剂部分批次样品中检出伏马毒素(FB₁ + FB₂)。参照欧盟对婴幼儿玉米加工食品中伏马毒素(FB₁ + FB₂)的限度值200 μg·kg⁻¹,有2批样品检测结果超标。尽管目前伏马毒素暂未纳入我国监管体系,但研究结果提示,应高度重视其安全性风险。农药残留问题涉及3个品种,枇杷止咳制剂部分批次样品中超标农药残留种类主要为毒死蜱和腐霉利,愈伤灵胶囊个别批次样品中检出禁用农药内吸磷-2。另外,养阴清肺制剂个别企业样品中检出植物生长调节剂兼杀菌剂多效唑。整体而言,外源性有害物质残留的潜在安全问题不容忽视,应持续关注并进一步加强控制。

2.2.1.4 其他问题 中成药成分复杂多样,单一成分或某几个成分的检测不能全面反映产品质量。目前,指纹图谱结合多成分含量测定是普遍采用的有效性和一致性研究方法,以 HPLC、TLC 及 LC/GC-MS 技术最为常用。综合2020年各品种质量分析报告,部分中成药品种指纹图谱相似度和/或多种成分含量差异较大,经分析主要与药材原料质量和/或生产工艺相关。如蒲地蓝消炎制剂探索性研究建立了黄芩、黄芩苷的薄层鉴别及黄芩苷的 HPLC 含量测定方法,结果提示,个别企业应关注黄芩投料药材的质量问题。小儿七星茶颗粒探索性研究建立了指纹图谱及绿原酸、9种钩藤成分及甘草苷、异甘草苷、甘草酸的含量测定方法,提示有关生产企业应关注山楂、

钩藤和甘草等原料药材质量不佳或投料的问题。芩连制剂、清开灵制剂、小儿退热制剂和元胡止痛片等品种也存在相关问题。此外,枇杷止咳系列制剂部分企业提供了原料药材,但不同企业提供的药材质量差异较大,从外观性状看均为正品,但有样品存有质量问题,如枇杷叶有的存在枯叶、烂叶。

2.2.2 辅料问题 辅料问题主要涉及炼蜜和防腐剂。通过建立果糖、葡萄糖、蔗糖和麦芽糖的含量测定法考察维血宁合剂辅料炼蜜的质量状况。结果表明,个别企业样品中葡萄糖和果糖含量偏低,提示企业购入的蜂蜜存在一定质量问题。防腐剂问题主要涉及维血宁合剂、强力枇杷制剂品种,主要存在苯甲酸钠等抑菌剂超量使用等问题。另外,清开灵注射液某企业样品中检测到有1种化学成分含量随开封时间的增长而增加,推测可能为辅料硫代硫酸钠与黄芩苷结合生成的产物,但其变化是否会影响产品有效性和安全性尚需进一步研究。

此外,针对脑立清胶囊胶囊壳可能存在的色素滥用及重金属铬含量超标问题进行的相关研究结果表明,经过多年的有效监管,胶囊壳中铬超标问题基本得到了控制,但色素违规添加问题仍然存在,说明企业对胶囊壳质量把控不严格,应引起重视。

2.2.3 生产工艺相关问题 生产工艺相关问题比较集中的是,标准中未控制的部分药味存在未按处方量投料或使用劣质药材投料,甚或不投料、未按规定工艺生产的现象,品种涉及芩连制剂、复方板蓝根颗粒、护肝制剂、舒筋定痛片、小儿退热合剂等。如舒筋定痛片多指标成分含量测定结果显示,有企业不同批次样品及不同企业间样品成分含量均差异较大,表明个别企业个别药味存在少投料、不投料或者原料质量差的质量风险。对小儿退热合剂的探索性研究发现,个别批次存在以黄芩提取物代替黄芩药材投料,未按法定工艺制法违规生产的问题。

生产工艺对挥发性成分的影响问题涉及参苓白术片、六味能消制剂、枇杷止咳制剂和芎菊上清制剂等。参苓白术片探索性研究考察了生产工艺对砂仁主要挥发性成分的影响,研究发现当前工艺不利于这些挥发性成分的保留,生产过程中粉碎、制粒环节均较易造成其损失。建议企业优化含挥发性成分的制剂工艺,如采用包合物、微囊化、乳化等技术,以提高制剂中挥发油的稳定性。六味能消制剂中挥发性成分土木香内酯和异土木香内酯测定结果表明,各剂型工艺参数中温度条件对制剂中挥发性

成分的含量有一定影响,建议企业应予以考察,从而更好地保障产品有效性。

六合定中丸、九味羌活制剂、脑立清制剂、舒筋活血系列制剂、养阴清肺制剂等品种均有样品存在不同程度的辐照灭菌处理,有的未按照生产工艺违规采用辐照灭菌。此外,复方板蓝根颗粒研究建立了醇不溶物的检查项,按规范工艺生产的样品溶液应澄清透明、无沉淀产生,而部分企业样品有明显的醇不溶物析出,提示有关企业应关注醇沉工艺操作的规范性。清热散结制剂中非法添加化学药物的筛查结果显示,某企业3批样品均检出少量对乙酰氨基酚,经调研该公司生产感冒清片,其中含对乙酰氨基酚成分,由此推测可能因共线生产相关类似产品时清场不彻底所致。

2.2.4 包装及包装材料存在的问题 包装材料对药品质量的影响近年来也不断引起重视,2020年发现,存在相关问题的品种涉及复方板蓝根颗粒、枇杷止咳制剂和婴儿健脾制剂。复方板蓝根颗粒探索性研究显示,(R,S)-告依春的降解速率与产品包装的阻隔及密封性能密切相关,建议生产企业考察不同包装材料下自身产品的稳定性。枇杷止咳颗粒不同企业样品包装袋上不同程度吸附有薄荷脑。同时,薄荷脑总量均远低于理论值,原因可能为制剂工艺不合理、投料不足或包装材料密封性较差等引起。婴儿健脾散包装材料考察结果表明,使用包材未达到国家药包材标准或使用阻隔性能不够强的包材是导致样品含水量超标的主要原因,建议企业应针对产品特殊性选择合适的包装。

3 措施与建议

3.1 源头控制

中药材因其自身的天然属性,受生长环境、生长年限、采收时间、加工炮制等多种因素的影响,质量存在客观差异性。作为中成药生产的起始原料,中药材质量将直接影响产品质量。因此,中药材应严格规范种植、采收、加工、炮制等环节,从源头尽可能降低这些因素所导致的质量波动性。

3.2 生产企业

生产企业作为产品质量保障的责任主体,建议进一步加强源头控制,严把原辅料质量关;进一步加强投料生产过程控制,严格按照处方量投料并按规定工艺生产,不得擅自改变工艺,偷工减料。生

产企业一定要具有强烈的责任意识,始终把药品质量与安全放在第一位。

3.3 标准控制与监管

通过国家药品评价抽检,可以对标准执行过程中发现的问题进行优化、改进,能够为标准的进一步提高与完善奠定基础,也可为药品监管提供技术支撑。目前,中药标准质量控制水平已经有了很大提升,但鉴于中药的复杂性,还不能达到完全控制质量的目的。近年来,随着国家对中药标准的高度重视,广大中药科研和检验工作者也在积极探索中药质量评价的新模式^[12-17],以期更为真实而全面地反映产品质量,更好保障人民用药安全有效。

参考文献

- [1] 马双成,王翀,朱炯,等. 中成药的整体质量状况及有关问题分析[J]. 中国药学杂志,2019,54(17):1369-1373.
- [2] 魏锋,戴忠,马双成. 排查风险 推动中成药质量水平进一步提升[N]. 中国医药报,2021-02-09(3).
- [3] 戴忠,鲁静,朱炯,等. 关于中药国家评价性抽检的思考[J]. 中国药学杂志,2015,50(2):93-98.
- [4] 刘静,王翀,朱炯,等. 2019年国家药品抽检中成药质量状况分析[J]. 中国现代中药,2020,22(10):1587-1591.
- [5] 刘静,王翀,冯磊,等. 基于国家药品抽检工作的中成药质量和安全问题分析[J]. 中国现代中药,2019,21(3):279-283.
- [6] 魏锋,马双成. 中药材饮片质量安全概况及监管思考[J]. 中国食品药品监管,2019(3):22-29.
- [7] 张萍,李宁新,李明华,等. 2019年全国中药材及饮片质量分析报告[J]. 中国现代中药,2020,22(5):663-671.
- [8] 钟名诚,饶伟文,刘剑云. 中药染色掺假检测方法的研究进展[J]. 海峡药学,2018,30(5):32-35.
- [9] 何轶,雷银瓶,鲁静,等. HPLC-DAD-MS/MS法结合谱库筛查5种中药中21种合成染料[J]. 中成药,2016,38(12):2631-2635.
- [10] 连云港市食品药品检测中心. 参三七伤药胶囊(片)中松香酸与苏丹红IV检查项补充检验方法[EB/OL]. (2020-02-06)[2021-03-01]. <http://app.nifdc.org.cn/jianybz/jybzTwoGj.do?formAction=viewBz&type=bcjy&id=20200211005>.
- [11] 连云港市食品药品检测中心. 绿袍散中金胺O检查项补充检验方法[EB/OL]. (2019-11-20)[2021-03-01]. <http://app.nifdc.org.cn/jianybz/jybzTwoGj.do?formAction=viewBz&type=bcjy&id=20191202004>.
- [12] 马双成. 中成药质量评价创新模式研究专栏[J]. 药物分析杂志,2019,39(10):1721-1723.
- [13] 聂黎行,戴忠,马双成. 中药对照制剂研制指导原则和技术要求[J]. 中国中药杂志,2017,42(19):3672-3675.
- [14] 刘永利,雷蓉,王晓蕾,等. 基于中药质量标志物的人参、西洋参、三七及相关中成药质量控制方法研究[J]. 中国药学杂志,2019,54(17):1402-1410.
- [15] 赵桢熠,倪凤燕,陈彭月,等. 以一致性为核心的中成药质量研究现状及优质评价新模式探讨[J]. 中国中药杂志,2020,45(15):3740-3748.
- [16] 祁永飞,包晗,王玉琨. 中成药质量监管问题和原因分析及对策探讨[J]. 中国医药工业杂志,2018,49(1):119-123.
- [17] 王旭,王玉团,赵燕. 中成药国家标准剂量单位计量形式的探索研究(一)[J]. 中国药品标准,2017,18(2):83-86.

(收稿日期:2021-03-01 编辑:王笑辉)