

· 综述 ·

基于全程质量控制理念的附子饮片
标准化体系研究与构建[△]兰青山^{1,2}, 杜杰³, 易进海⁴, 夏燕莉⁵, 王继永³, 侯强平¹, 周海燕^{3*}

1. 四川江油中坝附子科技发展有限公司, 四川 江油 621700;

2. 国药集团 北京华邈药业有限公司, 北京 102600;

3. 中国中药有限公司, 北京 100195;

4. 四川省中医药科学院, 四川 成都 610041;

5. 成都大学, 四川 成都 610106

[摘要] 以实施国家中药标准化项目为契机, 结合中药产业自身特点和发展现状, 通过基于全程质量控制理念的附子饮片标准化建设研究, 制定并验证了从种子种苗、种根繁育到药材生产、饮片生产、追溯系统等覆盖全产业链关键环节的附子技术规程和标准, 实现附子饮片“从田地到医院”的全产业链无缝对接。构建了高标准的附子饮片全产业链质量管理体系, 实现毒性中药附子产量和质量稳定, 为附子规范化生产起到良好的示范作用, 从而推动中药产业发展的规范化、标准化, 引导行业的良性健康发展。

[关键词] 附子; 中药标准化; 道地药材; 江油附子; 质量控制

[中图分类号] R286 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)01-0192-10

doi:10. 13313/j. issn. 1673-4890. 20220415001

Construction of Standardization System for Aconiti Lateralis Radix Praeparata Decoction Pieces Based on
Whole-Process Quality ControlLAN Qing-shan^{1,2}, DU Jie³, YI Jin-hai⁴, XIA Yan-li⁵, WANG Ji-yong³, HOU Qiang-ping¹, ZHOU Hai-yan^{3*}

1. Sichuan Jiangyou Zhongba Fuzi Technology Development Co., Ltd., Jiangyou 621700, China;

2. Beijing Huamiao Pharmaceutical Co., Ltd., Sinopharm Group, Beijing 102600, China;

3. China National Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Beijing 100195, China;

4. Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610041, China;

5. Chengdu University, Chengdu 610106, China

[Abstract] Amid the national initiative of standardization of traditional Chinese medicine and in view of the characteristics and status quo of the traditional Chinese medicine industry, this study developed and tested the technical regulations and standards for Aconiti Lateralis Radix Praeparata decoction pieces, which covered the key links from field to hospital in the industry, such as selection of seminal roots, seedling breeding, medicinal material production, decoction piece processing, and traceability. A high-standard quality management system involving the whole industry chain of Aconiti Lateralis Radix Praeparata decoction pieces was constructed, which can ensure the stable yield and quality of the medicinal material and guide the development of this industry in a standard and science-based way.

[Keywords] Aconiti Lateralis Radix Praeparata; standardization of Chinese medicine; genuine regional medicinal materials; Jiangyou Fuzi; quality control

附子是我国毒性中药的典型代表, 为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 的子根的加工品, 具有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛的功效^[1], 被誉为“回阳救逆第一品药”。每年有 5000 t 左右的

[△] **[基金项目]** 国家中药标准化项目 (ZYBZH-Y-ZY-45)

^{*} **[通信作者]** 周海燕, 主任药师, 研究方向: 中药质量标准研究和健康产品开发; E-mail: 250512916@qq.com

附子被加工成各种饮片、中成药,应用于临床中,是我国中药临床不可缺少的重要品种。附子毒性强、药效确切,具有重要临床应用价值。近年来,有不少学者开展了附子配伍、炮制解毒的相关研究,但附子仍存在种子种苗无标准,药材生产、饮片生产等环节缺乏相关的标准及规范,饮片厂在具体工艺参数、辅料用量等方面尚缺乏统一的技术标准,生产和加工过程随意性较大等问题,这些问题导致附子药材和饮片质量不稳定,影响了临床用药的安全性和有效性。因此,基于附子饮片生产全过程的标准化体系建设,对于实现毒性中药附子产量和质量稳定,推动附子生产的规范化、标准化具有重要意义。

中医药标准化是中医药现代化、国际化发展的必然要求,也是一项基础性、战略性、全局性的工作。在国家标准化体系建设的大背景下,中医药标准化作为中医药行业提升的关键步骤受到广泛关注,这项工作得到了党中央、国务院的高度重视。2015年,国家发展和改革委员会与国家中医药管理局联合组织实施中药标准化项目,支持101种中药饮片和59个中成药品种开展重点产品标准化建设^[2]。由国药集团华邈药业有限公司牵头,中国中药有限公司、四川江油中坝附子科技有限公司、四川省中医药科学院参加,按照“饮片工业企业+种植基地+技术支撑”相结合的模式建立附子饮片生产全产业链合作联盟,申报立项实施附子饮片标准化项目。本文通过梳理附子饮片标准化项目实施过程,从项目基本概况、基原考证、产区分布、附子饮片标准化体系研究与构建4个方面阐述附子饮片生产全过程质量控制体系,以期为附子产业起到良好的示范作用,从而引导行业的良性健康发展。

1 项目基本概况

依据标准体系构建原则及思路,项目组构建覆盖附子饮片全产业链多层次、全方位的质量控制体系(图1),进而完成附子种子种苗、中药材及其临床常用饮片的等级标准制定;最终通过制定附子饮片生产技术规范 and 等级标准,以及上游附子药材生产规范和等级标准,形成附子优质产品标准体系;同时通过建立和应用中药质量追溯系统,实现附子饮片“从田地到医院”的全产业链无缝对接。项目实施过程中,研究建立了附子从种根繁育到药材生产,饮

片生产,种根、药材和饮片质量标准,追溯系统等覆盖全产业链关键环节的技术规程和标准16项(表1),且建立的各项标准和规范均已在联盟内的药材种植基地、饮片工业企业得到验证和应用。项目组调研附子道地产区、主产区、主流企业,收集来自1个道地产区、3个主产区的泥附子药材共42批,盐附子药材24批,黑、白、淡、炮、蒸、炒、生附片7个规格饮片共127批,涉及不同栽培模式、不同采收季节、不同产地、不同企业等,从而保证样品的代表性、科学性、真实性。

2 基原考证

《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)从1963年版到2020年版(一部)均规定附子为毛茛科植物乌头 *A. carmichaelii* Debx. 的子根的加工品,川乌为毛茛科植物乌头的干燥母根^[13-11]。经历史文献考证,附子的基原古今一致,来源于毛茛科植物。《本草图经》记载:“绵州彰明县多种之,惟赤水一乡者最佳”^[12]。说明附子的人工栽培在宋代已成规模,至今已有悠久的历史。《本草图经》所载乌头产地为龙州和绵州彰明县,即今四川省平武县和绵阳市,此两地现仍是附子的主要栽培产地,而平武县又是附子无性繁殖的种栽块根的基地之一。可见,古今附子均来源于毛茛科植物乌头,与历版《中国药典》收载一致。

3 产区分布

江油地区是古今公认的附子唯一道地产区,自宋代就大量栽培附子,距今已有1000多年历史,所产附子质量最佳,且栽培加工历史悠久。江油明确作为附子药材的道地产区最早可见于《新修本草》:“天雄、附子、乌头等,并以蜀道绵州(今四川绵阳)、龙州(今四川平武县为主体,包括今青川县、江油市等地)出者佳。余处纵有造得者,气力劣弱,都不相似。江南来者,全不堪用”^[13]。江油附子为国内外知名的川产道地药材之一,其道地药材形成模式主要是生产技术主导型^[14-15],具有精细而繁复的修根打尖栽培技术和精湛独特的加工炮制技术。

目前,附子主要产区包括绵阳、汉中、凉山、云南等地,绵阳产区以江油、安州为代表;凉山产区以布拖为代表;汉中产区以城固、南郑为代表;

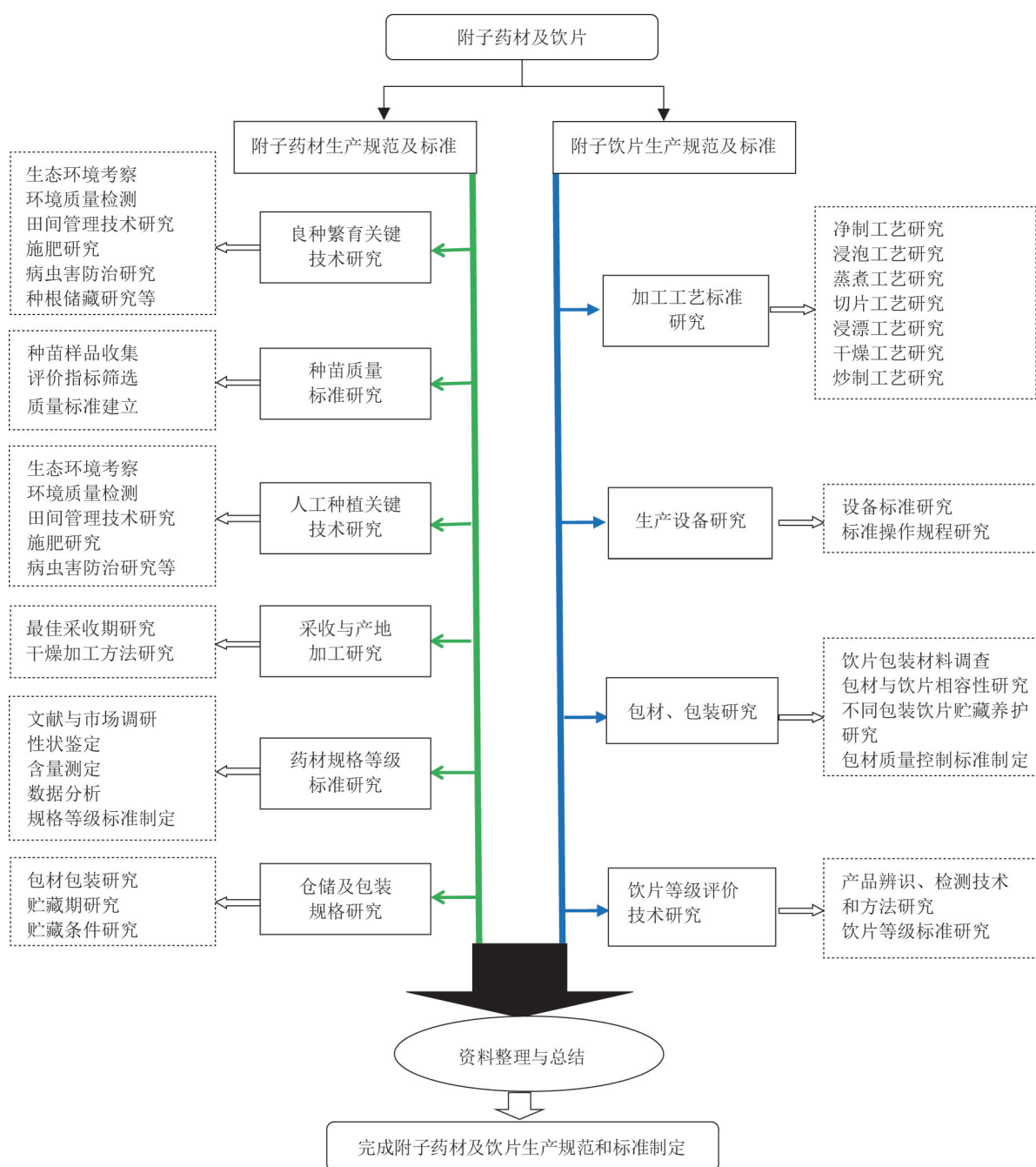


图1 附子饮片全产业链多层次、全方位的质量控制体系

云南产区种植面积全国最大。从采挖的附子性状可以看出,江油每个植株有1~3个附子,个大;云南、布拖、陕西附子基本上每个植株1串,有7~10个附子,个小。目前,绵阳产区和凉山产区附子采收后仍在产地直接进行加工炮制,汉中产区大部分鲜附子运往四川绵阳加工,以生产黑顺片为主,少量较大的生产白附片。云南产地加工已基本实现机械化,去须根和分级基本由机器完成,随后部分产品运往四川江油进行加工销售。

4 基于全程质量控制理念的附子饮片标准化体系研究与构建

4.1 附子药材生产规范和标准体系建设

通过项目实施,制定了附子种子质量标准、种根质量标准、附子种根良种繁育技术规范、江油附子栽培及产地加工技术规范,从源头上保证了药材规范化生产,为下游附子药材和饮片的质量提供保障。

4.1.1 附子种子种苗标准 种根育苗是目前附子繁

表1 附子饮片生产全过程标准体系

序号	标准名称	类别
1	《附子药材商品规格等级标准》	行业标准
2	《附子饮片商品规格等级标准》	行业标准
3	《附子及川乌(乌头)种子质量标准》	行业标准
4	《附子及川乌(乌头)种根质量标准》	行业标准
5	《附子及川乌(乌头)种根无性繁育技术规范》	企业标准
6	《江油附子栽培及产地加工技术规范》	企业标准
7	《黑顺片加工技术规范》	企业标准
8	《白附片加工技术规范》	企业标准
9	《淡附片加工技术规范》	企业标准
10	《炮附片加工技术规范》	企业标准
11	《蒸附片加工技术规范》	企业标准
12	《炒附片加工技术规范》	企业标准
13	《生附片加工技术规范》	企业标准
14	《附子药材包装仓储规范》	企业标准
15	《附子饮片包装仓储规范》	企业标准
16	《附子炮制用胆巴质量标准》	企业标准

殖育苗的主要方式,项目组结合前期的研究基础,在形态、芽体、根系等外观符合要求的前提下,以种根的净度、水分、发芽率、病株率和块根百个质量为质量分级指标,将川乌或附子种根质量分为一级、二级,建立了附子种根质量标准(表2),对附子种根生产、销售、管理和使用进行规范,保障附子规范化、规模化种植。

表2 附子种根质量分级

等级	净度/%	水分/%	发芽率/%	病株率/%	百个质量/g
一级	≥90	60~75	≥70	≤4.5	1100~1500
二级	≥90	60~75	≥70	≤4.5	900~1099

由于附子一直采用无性繁殖,种根病虫害增多,产量下降,新的种源需求迫在眉睫,种子繁殖的栽植方式得到重视。以前期研究为基础,以种子发芽率、净度、千粒质量、健康率、水分5项指标建立了附子种子质量标准(表3),对于从源头控制附子饮片及产品的质量具有重要意义。

表3 附子种子质量分级

等级	发芽率/%	净度/%	千粒质量/g	健康率/%	水分/%
一级	≥50	≥89	≥2.1	≥97	<13
二级	30~49	≥88	≥2.0	≥97	<13

4.1.2 附子根良种繁育技术规范 通过良种种源规格观察试验、营养生长控制试验、病虫害调查与防治试验、施肥试验、栽种期试验、密度试验等进行种根繁殖技术研究,建立了一套种根无性繁殖技术

规程,从源头上保证药材规范化生产。其中,种根规格、施肥是良种繁育技术的关键要素。

4.1.3 江油附子栽培及产地加工技术规范 附子是著名的川产道地药材,主产于江油市河西乡,栽培历史已有1300多年,以个头大、品质优享誉国内外,民间有“世界附子在中国,中国附子在四川,四川附子在江油”之说。为确保生产出优质、高产、稳定和可控的附子,促进其在四川主要栽培、加工区的推广应用,建立了附子中药材栽培及产地加工技术规范。通过对道地产区江油在栽培过程中选地整地、基肥施用、种根处理、栽种时间和方法、修根、打顶摘芽及采收时间、采收方法、存贮及保存方法的研究,形成一套江油附子栽培及产地加工技术规范。其中修根留绊(刨根)、摘尖掰芽(打顶)、6月下旬适时采收是影响附子质量的关键因素,刨根打顶的附子药材亩子根产量、单株平均子根个数、单个子根平均质量等指标均优于不刨根打顶。

4.2 附子质量评价标准体系的优化、建立、分析

基于《中国药典》2015年版的质量标准^[1],项目组从附子性状、薄层色谱鉴别、总灰分、指纹图谱、含量测定5个方面,通过优化相关途径进行数据处理和分析,确定等级规格指标,达到质量评价指标的优化和测定的目的。

4.2.1 性状鉴别及分析 药材:鲜附子、盐附子的等级与质量存在较好的相关性,且等级越高者质量越重,质量为指标在附子药材优质优价、等级分类方面有指导意义。鉴于特等附子较难采集,故不再单独将特等附子划分出来,只划分一等、二等及统货规格。实地调研饮片企业,厂家收购鲜附子后等级分类净制后,按大小分别放入不同胆巴池中浸泡,在随后的生产中,基本按原先等级分类的大小进行加工。因整个炮制过程受水分、净度、支根脱落等影响,同一鲜附子、盐附子在质量上差异无统计学意义。

饮片:传统分级通常以片面片张(即片宽)作为分级标准。《七十六种药材商品规格标准》中规定了白附片一等、二等、三等的标准^[16],分别由一等、二等、三等附子制成,以片张大、较小、小来区分,没有具体的量化标准,黑顺片仅有统货标准。项目组依据外观性状鉴定与内在质量分析相结合的原则,以饮片的宽度、双酯型生物碱限量、尼奥灵含量等为主要评价指标,将市场上流通的主流饮片规格黑

顺片、白附片、淡附片、炮附片、蒸附片、炒附片、生附片各分为一级、二级与统货。

4.2.2 薄层色谱鉴别 项目组比较了提取方法、显色剂及展开剂,在《中国药典》2015年版基础上^[1],将显色剂优化为依次喷以稀碘化铋钾试液和亚硝酸钠乙醇试液,显著增强了显色灵敏度。建立的薄层色谱法(TLC)鉴别条件能在区分附子药材和饮片的同时区分附子和川乌。根据TLC图谱(图2)可将上述样本分为3类:第一类为生附片、泥附子、盐附子、生川乌;第二类为黑顺片、白附片、淡附片、炮附片;第三类为制川乌、炒附片、蒸附片。3类之间轮廓斑点差别大,易于区分。生附片、泥附子、盐附子、生川乌所含酯型生物碱主要为双酯型,黑顺片、白附片、淡附片、炮附片、制川乌、炒附片、蒸附片所含酯型生物碱主要为单酯型。黑顺片、白附片、淡附片、炮附片为胆制附子,生物碱损失大,与制川乌、炒附片、蒸附片相比,斑点少、弱。生川乌和制川乌在蓝色箭头位置有1个斑点,可能是其与附子药材和饮片相区别的斑点。

4.2.3 泥附子9种生物碱含量测定及高效液相色谱-蒸发光散射检测法(HPLC-ELSD)指纹图谱研究 附子主要的活性成分为生物碱,根据C₈和C₁₄位上有无酯基分为双酯型生物碱、单酯型生物碱、醇胺型生物碱。近年来研究表明,醇胺型生物碱为强心活性成分,如其中新乌头原碱、乌头原碱、附子灵、尼奥灵、塔拉萨敏等具有强心作用。目前,附子质量评价一般选取酯型生物碱作为含量指标,采用HPLC-

紫外检测法(UV)测定,而酯型生物碱含量指标无法全面衡量附子的品种优劣。为了全面评估附子的内在质量,项目组建立了HPLC-ELSD同时测定附子酯型生物碱和醇胺型生物碱(图3),选取了双酯型生物碱(乌头碱、新乌头碱、次乌头碱)、单酯型生物碱(苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱)、醇胺型生物碱(附子灵、尼奥灵、宋果灵)9种生物碱作为检测指标,该方法普适性较好、操作简便、重复性好。以含量测定生成的色谱图进行指纹图谱分析,陕西附子与江油附子整体相似,云南附子与江油附子差异较大,部分布拖附子与江油附子相似度较高,部分布拖附子与云南附子相似度较高。因此,不宜以某一产区或所有产区样品生成的对照指纹图谱作为泥附子的分级依据。

4.2.4 道地药材江油附子标志性成分尼奥灵含量测定 不同产区泥附子9种生物碱含量差异:通过对4个产区附子9种生物碱含量的对比可知:1)江油附子的典型特征为次乌头碱($>1020 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)和尼奥灵($>890 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)含量相对较高,而新乌头碱($<1420 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)和附子灵的含量相对较低;2)云南附子的典型特征为新乌头碱($>2200 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)和附子灵含量相对较高,而次乌头碱($<1010 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)和尼奥灵($<890 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)含量相对较低;3)陕西附子与江油附子的生物碱分布规律相似,其中尼奥灵、宋果灵和次乌头碱含量相对较低;4)双酯型生物碱平均含量由高到低依次为云南、布拖、江油、

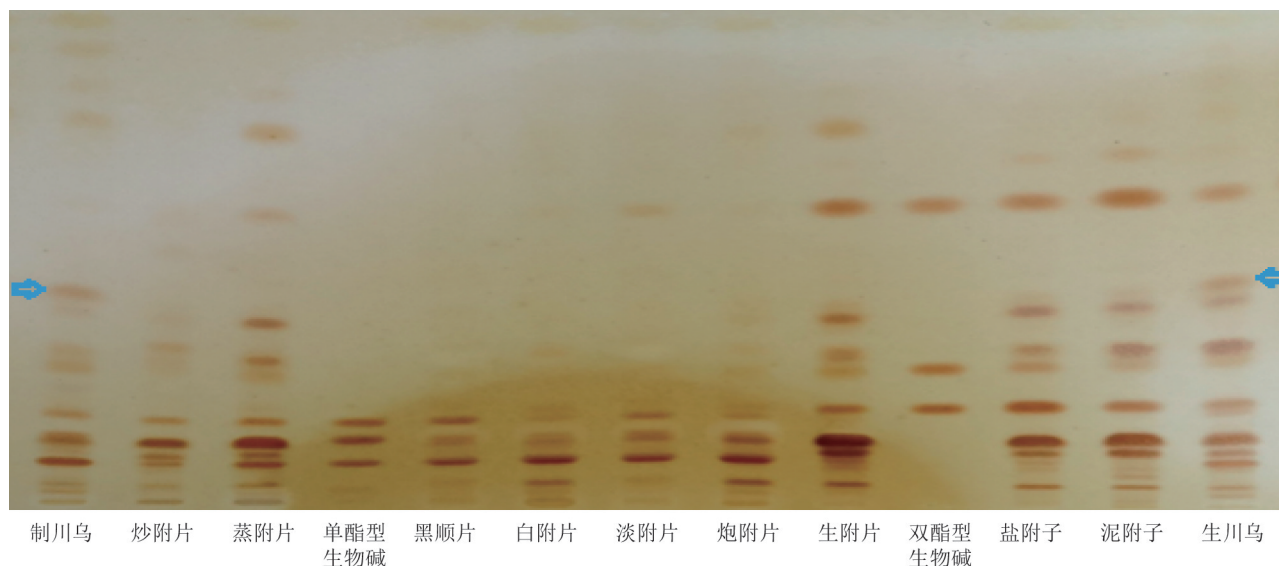
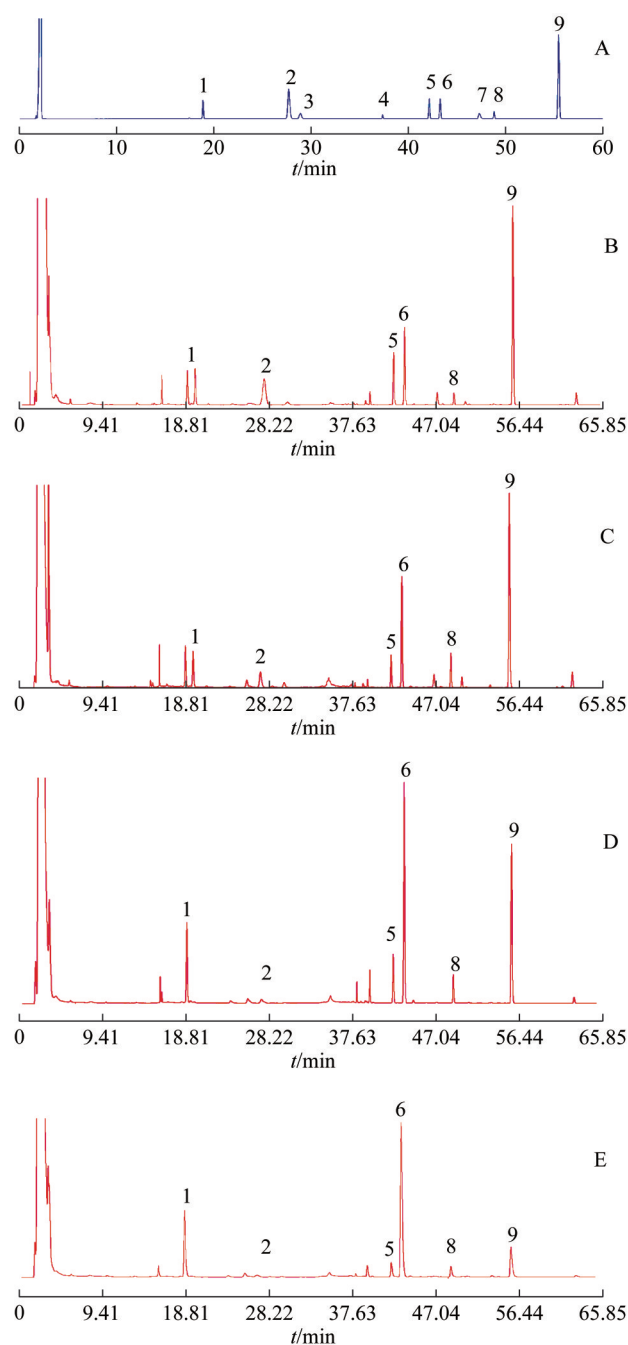


图2 附子药材、饮片及川乌药材、饮片 TLC 图谱比较



注: A. 对照品; B. 江油附子; C. 陕西附子; D. 布拖附子; E. 云南附子; 1. 附子灵; 2. 尼奥灵; 3. 苯甲酰新乌头原碱; 4. 苯甲酰乌头原碱; 5. 宋果灵; 6. 新乌头碱; 7. 苯甲酰次乌头碱; 8. 乌头碱; 9. 次乌头碱。

图3 对照品和不同产区泥附子 HPLC-ELSD 图

陕西。不同产区附子之间生物碱含量差异巨大。

四川江油产区附子最典型的特征是尼奥灵含量显著高于其他产区,均值为云南、布拖产区的3.5倍左右。而云南产区海拔较高,昼夜温差大,附子个头较小,该地区最典型的特征为附子灵、新乌头碱含量高于其他产区,均值为陕西、江油产区的3

倍左右,表明气候环境的差异可能会导致生物碱成分的累积变化。根据4个产区附子相似度分析、聚类分析结果,推测附子栽培技术是影响附子道地性的主要因素,其次为地理位置、气候环境等因素。江油之所以成为附子的道地产区,除了地理环境外,与其栽培技术(修根留绊、摘尖掰芽)密切相关。

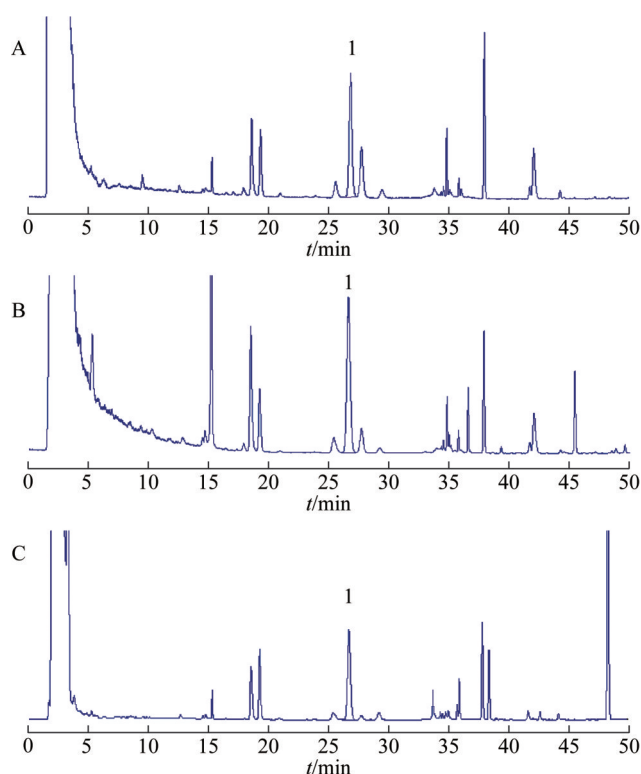
道地性特征成分尼奥灵可区分江油附子与其他产区附子:对不同产区泥附子(鲜附子)药材9种生物碱的含量测定数据进行统计分析,筛选出尼奥灵为区分江油附子与其他产区附子的关键成分。黑顺片、白附片、淡附片、炮附片由于炮制工艺原因,总生物碱损失严重,达不到测定要求。所收集蒸附片、炒附片和生附片样品已知产地均为四川江油,尼奥灵含量均较高,与来自道地产区江油的泥附子中尼奥灵含量测定结果一致。

4.2.5 总灰分 黑顺片、白附片、淡附片、炮附片均采用胆巴炮制方法,胆巴漂洗不尽或残留是影响附片质量和安全性的重要因素之一。项目组通过研究发现,胆制附片中总无机盐的含量与总灰分呈正相关,故增订黑顺片、白附片、淡附片、炮附片总灰分检查规定限度,可以间接地控制附片中胆巴残留量或其他人为加入的增重物。参照无胆附片蒸附片、炒附片和生附片总灰分标准,拟规定黑顺片、白附片、淡附片、炮附片总灰分的限量标准。项目组的研究成果之一——附子总灰分的限量标准已被《中国药典》2020年版采纳。

4.2.6 影响品质的关键因素分析 个头大小:江油附子在栽培管理措施上特别强调整地、修根、摘尖、掰芽,一般每株保留2个附子,故个头较大。江油附子这一特点为以大小作为附子药材和饮片分级指标的合理性提供一定的支撑。

尼奥灵含量:泥附子药材生物碱含量测定结果显示,江油附子的典型特征为尼奥灵含量显著高于其他产区。由江油泥附子加工而成的蒸附片、炒附片、生附片,除蒸附片中尼奥灵含量较江油泥附子药材有所降低外,炒附片、生附片与江油泥附子药材尼奥灵含量相当。尼奥灵含量在饮片与药材之间存在良好的质量传递规律,见图4。

4.2.7 优化附子饮片炮制加工技术规范 从附子各品种加工工序分析,除了生附片、蒸附片、炒附片,黑顺片、白附片、淡附片、炮附片等都经过胆巴浸泡、漂、煮工序,均含胆巴,统称为胆附片;生附



注：A. 蒸附片；B. 炒附片；C. 生附片；1. 尼奥灵。

图4 附子饮片中尼奥灵含量测定HPLC图

片、蒸附片、炒附片无浸泡、漂、煮工序，不含胆巴，称为无胆附片。胆附片炮制方法中的浸泡、漂、煮多步骤处理是为了使双酯型生物碱以原型从水中流失并通过加热使之水解或与脂肪酸发生脂交换反应生成脂碱而减少其含量，从而减少毒性，但其明显的缺点是有效成分也随之大量流失。基于文献考证和现代研究，为了减少有效成分的流失，保证疗效，四川江油中坝附子科技有限公司、四川省中医研究院、中国中药有限公司联合研究开发了无胆附片。

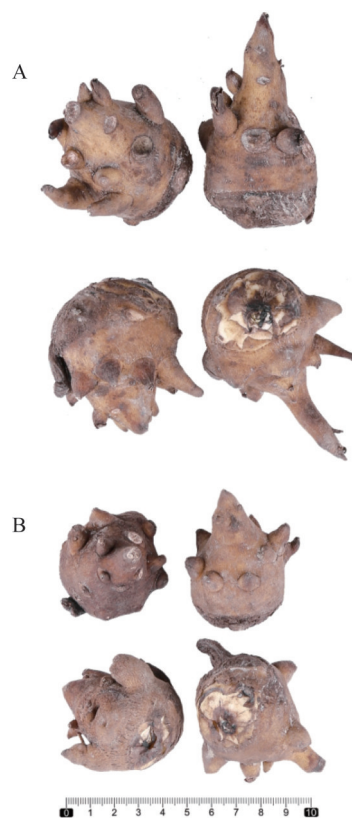
项目组基于《中国药典》2015年版，以主要毒效成分双酯型生物碱、单酯型生物碱等含量为综合评价指标，对主要工序节点的关键技术参数进行研究，确定附子饮片炮制加工的工艺技术规范。例如，白附片采用中等大小的泥附子作为原料，按以下炮制工序加工：泥附子→洗净→胆水浸泡→煮透→降温→剥皮→切片→浸漂→蒸透→干燥→过净→精选（分级）→白附片→包装。其中，主要关键技术参数包括胆水用量、胆巴浓度、浸泡时间、煮制时间、剥皮方法、切片厚度、浸漂时间、蒸制时间、干燥方式、干燥温度和干燥时间等。

4.2.8 附子药材商品规格等级标准草案 泥附子

收购于农户，来源分散、批次繁多、采收时间集中度高，一天有几百个批次需要进行鉴别和含量检测，通过多次与生产企业沟通，根据以上研究结果，结合生产实际，提出附子药材商品规格等级标准。鲜附子（泥附子）、盐附子等级中一等、二等继续遵循《七十六种药材商品规格标准》^[16]的标准，见表4、图5、图6。

表4 泥附子、盐附子质量分级关键指标

等级	大小
一等	每千克16个以内
二等	每千克17~24个
统货	不分大小



注：A. 一等；B. 二等；图6同。

图5 泥附子药材等级性状

4.2.9 附子饮片商品规格等级标准草案 含胆附片：胆制附片中总无机盐的含量与总灰分呈正相关，规定黑顺片、白附片、淡附片、炮附片总灰分限度，可以间接地控制附片中胆巴残留量或其他人为加入的增重物。根据测定结果，规定黑顺片、白附片、炮附片总灰分不得超过6.0%，淡附片总灰分不得超过7.0%。结合生产实际，依据外

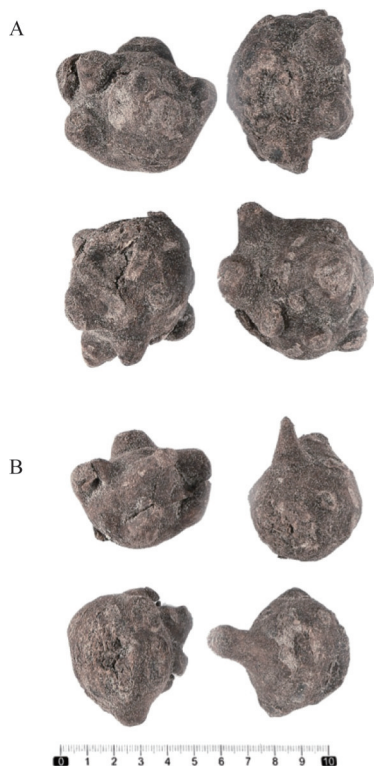


图6 盐附子药材等级性状

观性状鉴定与内在质量分析相结合的原则，提出附子饮片商品规格等级标准，质量分级关键指标

见表5~表8。

无胆附片：蒸附片、炒附片、生附片由于炮制工艺原因，生物碱损失小。根据泥附子药材的研究结果及各规格饮片的测定结果，可将尼奥灵含量作为分级依据。但鉴于蒸附片、炒附片和生附片为《四川省中药饮片炮制规范》2015年版收录的品种，因在全国范围内流通较少，暂不进行分级。

4.2.10 全过程质量追溯系统建立 项目组赋予附子药材、饮片条形码，构建从附子药材来源、产地加工、饮片生产到销售全过程质量追溯系统，该系统可极大地方便客户、职能部门、监管部门查询附子饮片产品的名称、产地、规格、生产日期、生产批号、本批次产品的《产品质量检测报告》等详细信息，并可更好地接受市场监督，尤其有利于对附子等毒性饮片的监管。

5 附子标准化建设后企业体现

项目承担单位四川江油中坝附子科技发展有限公司是国内附子、川乌加工生产品种较多的企业，历经数10代药工的传承和摸索，逐渐形成了“浸、漂、切、煮、蒸、炒、烤、醇”八大炮制工艺流程，

表5 黑顺片质量分级关键指标

等级	片宽	双酯型生物碱质量分数/%	单酯型生物碱质量分数/%
一等	≥2.8 cm	≤0.010	≥0.020
二等	2.0~2.8 cm	0.010~0.020	≥0.010
统货	同《中国药典》2020年版规定	≤0.020	≥0.010

表6 白附片质量分级关键指标

等级	片宽	双酯型生物碱质量分数/%	单酯型生物碱质量分数/%
一等	≥2.8 cm	≤0.010	≥0.020
二等	2.0~2.8 cm	0.010~0.020	≥0.010
统货	同《中国药典》2020年版规定	≤0.020	≥0.010

表7 淡附片质量分级关键指标

等级	片宽	双酯型生物碱质量分数/%	单酯型生物碱质量分数/%
一等	≥2.8 cm	≤0.010	≥0.010
二等	2.0~2.8 cm	≤0.010	≥0.010
统货	同《中国药典》2020年版规定	≤0.010	≥0.010

表8 炮附片质量分级关键指标

分级	片宽	双酯型生物碱质量分数/%	单酯型生物碱质量分数/%
一等	≥2.8 cm	≤0.010	≥0.010
二等	2.0~2.8 cm	0.010~0.020	≥0.010
统货	同《中国药典》2020年版规定	≤0.020	≥0.010

能够加工出多达13种规格的附子产品,包括《中国药典》2020年版收载的盐附子、黑顺片、白附片、淡附片、炮附片^[1],以及《四川省中药饮片炮制规范》2015年版收载的蒸附片、炒附片、熟附片、黄附片、卦附片、刨附片、炮天雄、生附片^[17]。通过标准化建设明确了工艺流程,采用机械化加工工艺技术(切片、蒸片、炒片等),实现从手工生产到机械切制的转变,附子饮片生产批间稳定性提高。例如,黑顺片不使用调色液染色,减少环境污染,实施标准化之后,黑顺片的单酯型生物碱含量提升了37%,黑顺片批间稳定性显著提高。

6 结语和讨论

6.1 附子饮片标准化体系搭建

附子饮片标准化项目筛选出尼奥灵为区分江油附子与其他产区附子的关键成分,明确了附子道地性指标特征;发现胆制附片中总无机盐的含量与总灰分呈正相关,增设黑顺片、白附片、淡附片、炮附片总灰分检查,可以间接地控制附片中胆巴残留量或其他人为加入的增重物;通过构建快速检测技术的附片质量评价标准体系,修订附子药材和饮片的商品规格等级标准,能够有效区分优质产品与普通产品,并以药材、饮片等级标准为本次标准化项目的落脚点,其他如种子种根标准、种植技术规范、炮制加工技术规范等筑成保障体系,保证生产加工出优质的药材、饮片,且每批次质量稳定。附子饮片标准化体系建立和实施基本上解决了道地性、安全性、质量可控性的关键问题,提高附子饮片生产的标准化水平,为中医临床提供质量稳定、疗效确切、使用安全的附子饮片。建立的附子饮片标准化示范生产基地、附子药材标准化种植示范基地及配套的优质标准、规范和管理体系,将为附子生产起到良好的示范作用,从而引导行业的良性健康发展。炮制用辅料是决定中药饮片质量的关键因素之一。胆巴是附子炮制重要的辅料,《中国药典》2020年版收载的黑顺片、白附片、淡附片、炮附片均采用胆巴进行炮制,对胆巴进行质量控制,对保证附子饮片质量有重要意义。目前,附子炮制加工的辅料胆巴在成分、用量、具体工艺参数等方面尚缺乏统一的技术标准,导致附子饮片质量不稳定,影响了其临床用药的安全性和有效性。纵观古今,附子产地加工的目的主要是为了防止鲜附子在高温高湿的

环境下腐烂。据考证,附子最初是石灰防腐法,宋代采用醃醃腌制法,明末时期演变为盐腌制法,并盛行于清代,民国时期演变为胆巴腌制法,一直沿用至今^[18]。胆巴腌制法主要是利用胆巴水(主要成分氯化钙)的高渗作用浸泡防腐,同时胆巴对附子起到固形作用。由于胆巴有一定毒性,附子加工时需要浸漂退去胆巴,再经过煮、蒸等工序致使有效成分大量流失。另不少作坊加工不规范,退胆不尽,甚至人为添加胆巴增重,给附子临床应用留下安全隐患。江油中坝附子科技有限公司发明了附子的低温保鲜方法,在3个月之内附子外观均不会发生较大的变化,质地与采收初期相比也没有明显变化^[19]。江油中坝附子科技有限公司生产的无胆附片,即取鲜附子直接洗净、切片、干燥,并进行后续加工,为附子传统加工炮制的传承创新起到很好的示范作用。鉴于含胆附片多年使用,现阶段严格执行《中国药典》2020年版附子总灰分的限量标准,制定全国统一执行的胆巴标准和工艺规范标准尤为迫切。随着现代工业的发展与完善,附子保鲜技术已非难题,如果仅从防腐角度而言,胆巴腌制法被替代成为一种可能,后期应综合研究探讨辅料胆巴与附子饮片的药性、药效等之间的相关性,跟踪研究附子低温保鲜技术,加强附子有效成分和毒性成分的量效关系、限量范围等基础研究,稳定控制有效成分和毒效成分,进一步积累含胆附片和无胆附片在临床上的应用数据,从而为胆巴腌制法替代可行性提供技术和数据支持。

6.2 《中国药典》附子药材和饮片的划分

附子作为兼具强毒性与药效的中药材,必须通过炮制加工减毒方可,用于临床。黑顺片和白附片是附子常见的炮制品,要经过浸泡、煮制、切制、浸漂、蒸制等多道繁杂工序进行炮制加工,方能完成重要的降解毒性过程。《中国药典》2020年版附子质量标准中把黑顺片、白附片简单地归入中药材,致使行业内常将附子产地加工和炮制加工环节混为一谈。附子药材恰好处于国家监管的交叉环节,可在各地药市广泛流通,导致部分企业直接收购产地农户分散加工的黑顺片、白附片进行包装,造成产地初加工无序化,附子饮片质量良莠不齐等问题。针对上述问题,建议《中国药典》在标准修订时,将黑顺片、白附片直接纳入饮片项下,避免黑顺片、白附片放在药材项下所引起的混乱。

6.3 附子产地加工及饮片炮制一体化的倡导

国家有关部门借力标准化研究成果,顺势在全国范围内推行附子饮片炮制工艺标准化,同时积极倡导推进实施附子产地加工及饮片炮制一体化管理,引导中药饮片企业推广应用成套的、统一的附子一体化规范技术,可在一定程度上避免附子产地加工经验化、随意化的弊端,实现生产工艺的规范化与标准化,保障临床用药的安全性和有效性。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:200-201.
- [2] 于文明. 深入实施中药标准化项目 促进中药产业发展提质升级[J]. 前进论坛,2021(4):24.
- [3] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:人民卫生出版社,1964:136-137.
- [4] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:人民卫生出版社,1978:309-311.
- [5] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:人民卫生出版社,化学工业出版社,1985:157-158.
- [6] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:人民卫生出版社,化学工业出版社,1990:161-162.
- [7] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:化学出版社,广州:广东科技出版社,1995:160-161.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:化学工业出版社,2000:149-150.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:化学工业出版社,2005:132-133.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:103-104.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:191-193.
- [12] 苏颂. 本草图经[M]. 尚志钧,辑校. 合肥:安徽科学出版社,1994:256-260.
- [13] 苏敬. 新修本草[M]. 尚志钧,辑校. 合肥:安徽科技出版社,1981:258.
- [14] 黄勤挽,周子渝,王瑾,等. 附子道地性形成模式的梳理与考证研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(18):2599-2601.
- [15] 肖小河,夏文娟,陈善塘. 中国道地药材研究概论[J]. 中国中药杂志,1995,20(6):323.
- [16] 国家医药管理局,中华人民共和国卫生部. 七十六种药材商品规格标准[M]. 北京:国家医药管理局,中华人民共和国卫生部,1984:39.
- [17] 四川省食品药品监督管理局. 四川省中药饮片炮制规范[M]. 成都:四川省食品药品监督管理局,2015:127-129.
- [18] 周林,李飞,任玉珍,等. 附子产地加工方法演变分析[J]. 中国现代中药,2013,15(12):1073-1077.
- [19] 孙鸿,林凤翔,尹茂财,等. 一种附子产品及其保鲜方法:201310129415.4[P]. 2013-04-15.

(收稿日期:2022-04-15 编辑:王笑辉)