

现代分析技术用于中药质量控制研究进展*

符海邨, 张倩睿, 吴方建[△]

(长江航运总医院·武汉脑科医院, 湖北 武汉 430019)

摘要:目的 探讨现代分析技术应用于中药质量控制的研究进展。方法 综合分析中药质量控制过程中应用的现代分析技术,包括中药快速检测技术、仿生技术、中药指纹图谱技术、一测多评法,并进行整理、归纳。结果与结论 现代分析技术在保障中药疗效稳定,提高中药质量标准水平,促进中药学科与其他学科的融合创新方面发挥着重要作用,其发展推动了药物研究进展,新技术、新方法的出现不仅为中药研究与开发提供了有力支持,还为中药质量标准的发展带来了新曙光。

关键词:现代分析技术;中药质量控制;快速检测技术;仿生技术;指纹图谱;一测多评法

中图分类号:R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)22-0096-04

Research Progress of Quality Control of Traditional Chinese Medicine Based on Modern Analytical Techniques

FU Haitan, ZHANG Qianrui, WU Fangjian

(General Hospital of Yangtze River Shipping, Wuhan Brain Hospital, Wuhan, Hubei, China 430019)

Abstract: Objective To investigate the research progress of the application of modern analytical techniques in quality control of traditional Chinese medicine(TCM). **Methods** The modern analytical techniques applied in the quality control of TCM were comprehensively analyzed, including TCM rapid detection technology, bionic technology, TCM fingerprint technology, quantitative analysis of multi-components by single marker(QAMS), and then they were sorted out and summarized. **Results and Conclusion** Modern analytical techniques play an important role in ensuring the stable efficacy of TCM, improving the quality standard of TCM, promoting the integration and innovation of TCM and other disciplines. The development of modern analytical technology promotes the research of drugs. The emergence of new technologies and methods not only provides strong support for the research and development of TCM, but also brings a new dawn for the development of the quality standard of TCM.

Key words: modern analytical techniques; quality control of traditional Chinese medicine; rapid detection technology; bionic technology; fingerprint chromatography; quantitative analysis of multi-components by single marker

随着中药标准规范化的要求逐渐提高,中药材及其复方制剂的质量标准由过去的定性鉴别为主,发展到对其中单个有效成分的定量检测,再到同时测定多成分、多靶点的整体质量评价。各种新型分析仪器、新技术及方法的应用也使得中药质量标准朝着可控制、稳定化、全面化的方向发展^[1]。现对近年来发展迅速的现代分析技术在中药质量控制中的应用进行分析和展望。

1 中药快速检测技术

1.1 离子迁移谱(IMS)

IMS是基于离子化的样品分子在大气压电场作用下进行迁移的分离检测技术^[2]。其仅需几十毫秒即可完成单次分析,具有灵敏度高、分析速度快、便于携带等优势,被广泛应用于排查毒品、爆炸物、污染物等领域。随着IMS技术的发展,IMS逐渐用于药品、食品、化妆品安全检测等方面^[3-6]。目前,国内已有学者成功建立并应用IMS法快速筛查中药材与中成药中的非法添加物质。李梦娇等^[2]将收集的抗风湿中成药样品进行简单的

前处理后,以IMS法检测非法添加的5种非甾体抗炎药(NSAIDs),研究其迁移行为,成功建立相应现场快速筛查方法。IMS与质谱(MS)、液相色谱-质谱(LC-MS)系统联用可分析复杂样品中多残留物,并提高样品的容纳量。李拓等^[7]采用固相萃取-电喷雾高效离子迁移谱(SPE-ESI-HPIMS)法快速检测红花中的非法添加色素(柠檬黄、日落黄、金橙II、诱惑红),并进行定量测定。结果显示,IMS检测时间均不到20ms,可实现红花中多种非法染色物质的快速检测和定量分析。

1.2 免疫检测

免疫检测技术是基于抗原与抗体的特异性反应而建立,对抗原或抗体实现定性定量检测的方法^[8]。免疫检测技术具有快速^[9]、自助^[10]、成本低廉、易于推广、安全可靠、操作简单等优势。目前其在中药质量快速评价、中药安全性评价(如有毒成分及有害成分、真菌毒素类、农药残留、重金属)、中药品质优劣快速评价等领域中得到广泛应用,其中应用最多的免疫检测方法为酶联免疫

*基金项目:湖北省武汉市医学科研项目[WZ19Q13]。

第一作者:符海邨,男,硕士研究生,药师,研究方向为中药材及其制剂质量标准,(电子信箱)316751441@qq.com。

[△]通信作者:吴方建,男,主任药师,教授,研究方向为医院药学,(电话)027-82451218(电子信箱)wuwu_fangjian@163.com。

吸附试验(ELISA)法及免疫胶体金试纸条(GICA)法。梁月秋等^[111]、李汶等^[121]研究发现,ELISA法能有效检出中药材与中成药中黄曲霉毒素 B₁(AFB₁)。杨英等^[131]也利用GICA法在莲子样品中检出 AFB₁ 污染,且经超高效液相色谱-质谱联用(UPLC-MS/MS)法验证排除假阳性和假阴性结果。现代分析检测技术的开放性和互联性不断加强,GICA法具有面向大众、简便快捷、人人可操作等特征,使得中药质量评价“自助-即时”将成为重要发展方向。张越^[141]以柴胡皂苷 D、葛根素、大黄酸等有效成分为研究对象,建立针对中药指标性成分的免疫层析法,实现了自助、即时、快速检测中药的有效成分。

1.3 近红外光谱(NIRS)

近红外光谱(NIRS)法是融合近红外光谱检测技术与化学计量学算法,根据不同物质对近红外光的吸收特性对物质的结构和组成进行定性、定量分析的一门快捷、无损的“绿色”分析技术^[151]。由于大部分中药化学成分的基团基频振动的合频与倍频吸收都在近红外区,因此NIRS在中药植物药及复方制剂有效成分、指标性成分、水分、浸出物及挥发油和矿物药中有效成分含量测定等领域应用广泛^[161]。马群等^[171]采用NIRS法成功检出天然牛黄粉中人工牛黄的掺入量。牟倩倩等^[181]采用近红外漫反射光谱法结合偏最小二乘法(PLS)可同时快速测定红景天所含水分和红景天苷含量。敬小丽等^[191]建立的紫外-可见-短波近红外漫反射光谱结合化学计量学,可快速检测白芷中二氧化硫残留量。

1.4 表面增强拉曼光谱(SERS)

SERS法是将被测分析物吸附在纳米尺度的贵金属粗糙表面上测定吸附分子的拉曼光谱的一种方法^[201]。检测响应极低,且能在痕量水平给出分子的专属指纹光谱信息,因此在痕量药物的定性和定量分析方面的应用较多。目前,SERS法在中药非法添加物检测方面成为研究热点。郑磊等^[211]将SERS法与密度泛函理论计算相结合,使用 Au@Ag 纳米粒子作为拉曼衬底,建立了直接检测抗风湿中药麝香风湿胶囊中非法添加氨基比林的快速检测方法。胡然等^[221]采用分子印迹技术(MIP)与SERS法联用快速检测出止咳平喘类中药中非法添加的茶碱类成分,表明MIP-SERS联用技术在中药非法添加物检测方面有广阔的发展前景。

2 仿生技术

2.1 电子鼻

电子鼻(EN)由气体传感器、信号处理系统和模式识别系统等功能器件组成,可模拟人和动物的嗅觉器官对气味进行感知、分析和判断,能全面、完整地反映中药材的“整体气味特征”,同时具有快捷、灵敏、准确、无损的优点,亦称“人工嗅觉系统”^[231]。电子鼻作为现代仿生

分析技术,逐渐被引入中药研究领域,如不同药材、同药材不同品种、同品种不同产地的鉴别,不同贮藏期的中药材、中药气味成分定量检测等领域。电子鼻技术在芳香类、含挥发性成分较多中药的质量控制中应用较多。采用电子鼻技术建立的气味指纹图谱具有模糊性、整体性的特点,可鉴别中药真伪,同时也为中药气味质量控制的标准化提供了新方法^[241]。张超等^[251]采用电子鼻技术建立半夏及其不同种类与比例的掺伪样品气味指纹图谱,实现了对半夏及其伪品的快速鉴别。药用植物在不同的生长发育期间,其有效成分含量是不断变化的。电子鼻能监测不同生长期药用植物中挥发性成分含量的变化,从而鉴别不同采收期的药材^[261]。杨庆珍等^[271]采用电子鼻技术结合超高效液相色谱(UPLC)法对不同生长年限黄芪样品进行分析,发现其有效成分含量与生长年限有关,为黄芪的采收提供了参考。芳香类中药及含挥发性成分的中药随着储藏时间的延长,其有效成分逐渐丧失,最终丧失药效^[261]。电子鼻可用于区分不同贮藏期的中药材,XIONG等^[281]、邹慧琴等^[291]采用电子鼻分别对不同贮藏期的金银花、西洋参进行气味检测,建立了相应的质量评估方法,结果均表明,电子鼻技术能对不同贮藏时间的含挥发性成分中药进行有效鉴别。

2.2 电子舌

电子舌是由味觉传感器阵列、信号采集器和模式识别系统组成的新型多传感器检测系统,能将味觉信息转化为客观性、可视化的数字信息,因此也称人工味觉识别技术或味觉传感器技术^[301]。“四气五味”是中药药性的核心理论,电子舌技术在中药“味”的质控分析中逐渐成为热点^[311]。杜瑞超等^[321]研究发现,电子舌技术能对不同味觉的中药或相同味觉的不同中药进行聚类分析。吴飞等^[331]研究发现,电子舌技术能较好地鉴别不同产地的枳实。火候是中药炮制中的核心理论,黎量等^[341]研究发现,电子舌技术能很好地区分山楂及其炮制品。

2.3 电子眼

电子眼是由图像采集、数字图像处理和结果反馈功能组成的新型智能色彩测量及视觉传感系统,是分析样品颜色、颜色分布等视觉参数的仪器,具有测量简便、精度高、重复性良好的优势^[351]。中药的性状鉴别主要包括形状、质地、颜色等的鉴别,而在中药的炮制过程中,颜色是评估炮制品质量的一个重要指标,准确判别中药的颜色是中药性状鉴别和炮制质量控制中非常重要而又相对困难的一环^[361]。利用精准的色彩检测分析及良好的重复性,电子眼技术在中药性状鉴别和炮制质量控制等方面拥有广阔的应用前景。张晓等^[371]的研究结果表明,穿心莲电子眼采集数据的主成分分析(PCA)结果与含量测定结果具有高度相关性,说明电子眼可用于

区分穿心莲药材质量的优劣。段金芳等^[38]采用一测多评法结合电子眼和电子舌技术对山茱萸药材及饮片进行颜色与滋味的测定,结果发现,山茱萸最佳蒸制时间为4 h,实现了多技术在中药炮制质量控制中的联用。

3 指纹图谱技术

中药成方制剂药味多,药量大,单一成分测定不能全面、综合地评价其质量,且受到方剂的整体物质群难控制等因素的制约,中药及其制剂的质量评价一直是研究的难点^[39]。中医学治疗疾病讲究整体协同性,故研究制订中药及其制剂的质量标准也须具备科学性、整体性。中药指纹图谱具有中药物物质群整体性、模糊性的特点,能较全面地反映中药所含的复杂化学信息,符合我国传统中医药理论观念^[40]。中药指纹图谱目前广泛用于评价中药及其成方制剂质量,对于提高其质量标准有重要意义^[41]。中药指纹图谱中常运用到光谱法、色谱法及联用技术。陈斌等^[42]利用近红外光谱分析法对六味地黄丸进行分析,成功建立了该制剂指纹图谱的相似度与近红外光谱的数学模型。符继红等^[43]建立了不同产地麻黄药材的高效液相色谱(HPLC)指纹图谱,为鉴别麻黄药材的真伪优劣提供了有力依据。刘伟等^[44]建立了怀菊花的气相色谱(GC)指纹图谱,确定了27个共有峰,10批样品指纹图谱与对照图谱相似度均大于0.9,且方法简单、重复性好。指纹图谱联用技术具有集2种及以上的分析仪器优势的特点,还能用于分析检测成分复杂且指纹特征信号较弱的样品^[45]。刘光大等^[46]采用高效液相色谱-二极管阵列检测-四极杆串联飞行时间质谱(HPLC-DAD-QTOF-MS)联用法建立了大株红景天胶囊的指纹图谱,确定了21个共有峰,10批样品相似度均大于0.940,方法精密度、稳定性和重复性均良好。

4 一测多评法

中药多指标成分同步质量评价模式对于中药现代化的发展起着重要作用。王智民等^[47]提出的一测多评法能解决对照品缺乏的难题并节约检测成本,实现对中药及其制剂的多成分质量控制。目前,该方法在中药质量控制领域中越来越受到重视,并得到了快速发展,2015年版《中国药典(一部)》已收录黄连药材的一测多评法。朱粉霞等^[48]用一测多评法同时测定金银花复方制剂中新绿原酸、绿原酸和隐绿原酸的含量。刘永利等^[49]选择哮喘灵片为研究对象,采用HPLC法建立了测定喘宁片5种生物碱类成分的一测多评法,方法可行、准确。LI等^[50]采用HPLC法建立了测定绿茶提取物中茶氨酸的一测多评法。国内有些学者利用一测多评法能节约对照品的优点结合指纹图谱整体性的特点,取长补短,建立了更科学的中药质量控制模式^[51],林芳等^[52]在杜仲多指标HPLC指纹图谱基础上,结合一测多评法,以绿原

酸为参照成分,同时测定药材中松脂醇二葡萄糖苷、绿原酸、京尼平苷酸的含量。张婷等^[53]以葛根素为参照成分,建立参芎养心颗粒指纹图谱并结合一测多评法定制剂中阿魏酸、橙皮苷、丹酚酸B、甘草酸铵、五味子醇甲、葛根素的含量,结果表明该方法准确、灵敏。

5 结语

综上所述,随着现代药物分析技术的进步与发展,中药及其制剂的质量标准也进一步得到了提高。但目前我国中药制剂质量标准仍与国际药品标准差距较大。因此,建构科学、全面的中药及其制剂质量标准评估体系,需应用现代色谱技术来提高中医药研究水平,从而保证用药安全,这也将有助于中药的现代化与国际化,推动我国中医药事业实现可持续、健康发展。

参考文献:

- [1] 邓玉环. 土大黄基源鉴定及质量标准研究[D]. 太原:山西中医药研究院,2016.
- [2] 李梦娇. 离子迁移谱法快速筛查在中药、食品、饲料非法添加及药驾检测中的应用[D]. 石家庄:河北医科大学,2018.
- [3] 焦建东,李俊卿,王金凤,等. 离子迁移谱快速检测改善睡眠类保健品中非法添加的巴比妥类药物[J]. 药物分析杂志,2016,36(2):321-329.
- [4] 李灵锋,王铁松,韩可,等. 利用高场非对称波形离子迁移谱技术快速鉴别降糖中药中的西药成分[J]. 分析化学研究报告,2014,42(4):519-524.
- [5] 冯雪,尹利辉,金少鸿,等. 离子迁移谱法快速检测保健食品中添加的5型磷酸二酯酶抑制剂[J]. 药物分析杂志,2016,36(2):313-320.
- [6] 刘宪云,孔祥和,季仁东,等. 离子迁移谱在环境污染物检测中的应用[J]. 原子与分子物理学学报,2007,24(1):163-167.
- [7] 李拓,叶小敏,聂小春. 固相萃取-电喷雾高效离子迁移谱法快速检测红花中4种非法添加染色物质[J]. 中国药师,2017,20(8):1349-1351.
- [8] 张波,南铁贵,孙晴,等. 免疫检测技术在中药质量快速评价中的应用[J]. 中国中药杂志,2017,42(3):420-427.
- [9] LISA M, CHOUHAN RS, VINAYAKA AC, et al. Goldnanoparticles based dipstick immunoassay for the rapid detection of dichlorodiphenyltrichloroethane: an organochlorine pesticide[J]. Biosens Bioelectron,2009,25(1):224-227.
- [10] LIU X, MARRAKCHI M, XU D, et al. Biosensors based on modularly designed synthetic peptides for recognition, detection and live/dead differentiation of pathogenic bacteria[J]. Biosens Bioelectron,2016,80:9-16.
- [11] 梁月秋,黄荣芳. 中药污染黄曲霉毒素B₁检测分析[J]. 中国现代应用药学,2000,17(3):224-226.
- [12] 李汶,庄学聪. ELISA法检测常用中药黄曲霉毒素B₁[J]. 中国药事,2000,14(2):29-30.
- [13] 杨英,谢艳君,孔维军,等. 基于侧流免疫层析技术制备胶体金试纸条检测莲子中黄曲霉毒素B₁的研究[J]. 中南药学,2015,13(3):246-248.

- [14] 张 越. 基于免疫层析技术的中药活性成分体内快速检测方法的研[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
- [15] 汪方舟. 近红外光谱建模法在中药质检中的应用[J]. 山东农业大学学报(自然科学版),2018,49(5):787-790.
- [16] 王耀鹏,顾志荣,孙宇靖,等. 近红外光谱快速定量技术在中药分析中的最新应用进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(9):223-226.
- [17] 马 群,郝贵奇,乔延江. 近红外漫反射光谱法结合支持向量机测定天然牛黄粉中人工牛黄的掺入量[J]. 光谱学与光谱分析,2006,26(10):1842-1845.
- [18] 牟倩倩,贺敬霞,张建琪,等. 近红外漫反射光谱法结合PLS法快速测定红景天药材中水分和红景天苷的含量[J]. 中国药房,2017,28(30):4260-4264.
- [19] 敬小丽,唐 杰,王雪梅,等. 紫外-可见-短波近红外漫反射光谱技术测定白芷中二氧化硫残留量的研究[J]. 化学研究与应用,2019,31(1):15-21.
- [20] 周鸿昆. 基于SERS技术的中药成分检测[D]. 天津:天津大学,2016.
- [21] 郑 磊. 麝香风湿胶囊中违禁添加氨基比林的快速表面增强拉曼光谱检测[D]. 南京:南京医科大学,2014.
- [22] 胡 然,陆 峰,卞筱泓,等. MIP-SERS技术快速检测中药中非法添加的茶碱[J]. 分析测试学报,2017,36(7):902-905.
- [23] 邹慧琴,韩 玉,邢 姝,等. 电子鼻技术及其在中药领域中的应用[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2012,14(6):2120-2125.
- [24] 杜瑞超,冯 怡,徐德生,等. 电子鼻技术及其在中药行业中的应用前景[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(5):348-351.
- [25] 张 超,杨诗龙,胥 敏,等. 基于气味指纹分析的半夏及其伪品鉴别研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2015,17(11):2300-2305.
- [26] 费程浩,戴 辉,苏 杭,等. 电子鼻技术的研究进展及其在中药行业中的应用[J]. 世界中医药,2019,14(2):257-262.
- [27] 杨庆珍,郑司浩,黄林芳,等. 基于电子鼻技术和化学成分分析对不同生长年限黄芪的研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2015,17(3):723-728.
- [28] XIONG Y, XIAO X, YANG X, et al. Quality control of *Lonicera japonica* stored for different months by electronic nose [J]. J Pharm Biomed Anal,2014,91:68-72.
- [29] 邹慧琴,李 硕,邢 姝,等. 电子鼻技术结合MLP网络对不同贮藏时间西洋参的鉴别研究 [J]. 中华中医药学刊,2013,31(7):1683-1685.
- [30] 孙月娥,陈 芬. 电子鼻与电子舌在果蔬质量评价中的应用[J]. 食品工业,2011(4):88.
- [31] 王闯予,朱德全,邓淙友,等. 电子舌技术在中药行业的应用现状[J]. 湖南中医杂志,2015,31(2):169-171.
- [32] 杜瑞超,王俊杰,吴 飞,等. 电子舌对中药滋味的区分辨识[J]. 中国中药杂志,2013,38(2):154-159.
- [33] 吴 飞,杜瑞超,洪燕龙,等. 电子舌在鉴别中药枳实药材产地来源中的应用[J]. 中国药学杂志,2012,47(10):808-812.
- [34] 黎 量,杨诗龙,汪云伟,等. 电子舌分析山楂炮制过程中“味”的变化[J]. 中成药,2015,37(1):153-156.
- [35] 刘瑞新,陈鹏举,李学林,等. 人工智能感官:药学领域的新技术[J]. 药物分析杂志,2017,37(4):559-567.
- [36] 孟庆安,刘恩顺. 实现中药颜色客观化表达的研究思路探讨[J]. 天津中医药,2014,31(11):696-699.
- [37] 张 晓,吴宏伟,于现阔,等. 基于电子眼技术的穿心莲质量评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(1):189-195.
- [38] 段金芳,肖 洋,刘 影,等. 一测多评法与电子眼和电子舌技术相结合优化山茱萸蒸制时间[J]. 中草药,2017,48(6):1108-1116.
- [39] 张 萍,杨 燕,鄢 丹,等. 多指标成分含量测定与指纹图谱分析在中药制备工艺与质量控制中的应用[J]. 中华中医药杂志,2010,25(1):120-123.
- [40] 卢 绵,罗 杰,欧阳惠芳,等. 银翘解毒颗粒的质量标准研究[J]. 南方医科大学学报,2010,36(4):926-927.
- [41] 谢培山. 中药色谱指纹图谱质量控制模式的研究和应用——若干实质性问题的探讨(一)[J]. 世界科学技术—中药现代化,2001,3(3):18-23.
- [42] 陈 斌,李军会,臧 鹏,等. 六味地黄丸指纹图谱的近红外光谱分析方法的建立[J]. 光谱学与光谱分析,2010,30(8):2125-2126.
- [43] 符继红,张丽静. 麻黄药材 HPLC 指纹图谱的研究 [J]. 中成药,2008,30(2):163-166.
- [44] 刘 伟,邢志霞,陈志红. 怀菊花挥发性成分的 GC 指纹图谱研究 [J]. 中草药,2007,38(8):1174-1177.
- [45] 陈 镭,郭 青. 参梅养胃颗粒质量标准的研究 [J]. 中成药,2016,38(6):1279-1284.
- [46] 刘光大,黄文哲,马世平,等. HPLC-DAD-QTOF-MS 联用技术研究大株红景天胶囊指纹图谱 [J]. 中国中药杂志,2016,41(16):3022-3026.
- [47] 王智民,钱忠直,张启伟,等. 一测多评法建立的技术指南 [J]. 中国中药杂志,2011,36(6):657-658.
- [48] 朱粉霞,张亚丽,汪 晶,等. 一测多评法测定金银花复方制剂中新绿原酸、绿原酸和隐绿原酸 [J]. 中成药,2013,35(12):2666-2671.
- [49] 刘永利,李冬梅,冯 丽,等. “一测多评”法测定咳喘宁片中5种生物碱类成分的含量 [J]. 中药新药与临床药理,2012,23(4):464-468.
- [50] LI DW, ZHU M, SHAO YD, et al. Determination and quality evaluation of green tea extracts through qualitative and quantitative analysis of multi-components by single marker(QAMS) [J]. Food Chemistry,2016,197:1112-1120.
- [51] 窦志华,乔 进,卞 理,等. 指纹图谱与一测多评法相结合的大黄质量控制方法 [J]. 中国药学杂志,2015,50(5):442-448.
- [52] 林 芳,王云红,万 丽,等. 一测多评法结合指纹图谱对杜仲质量控制的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(13):78-82.
- [53] 张 婷,郑 夺,王文彤,等. 指纹图谱结合一测多评模式在参茸养心颗粒质量评价中的应用研究 [J]. 中草药,2015,46(13):1920-1925.