洞　见
ZHONGGUOYIYAOBAO

整体质量良好　全程管控需加强

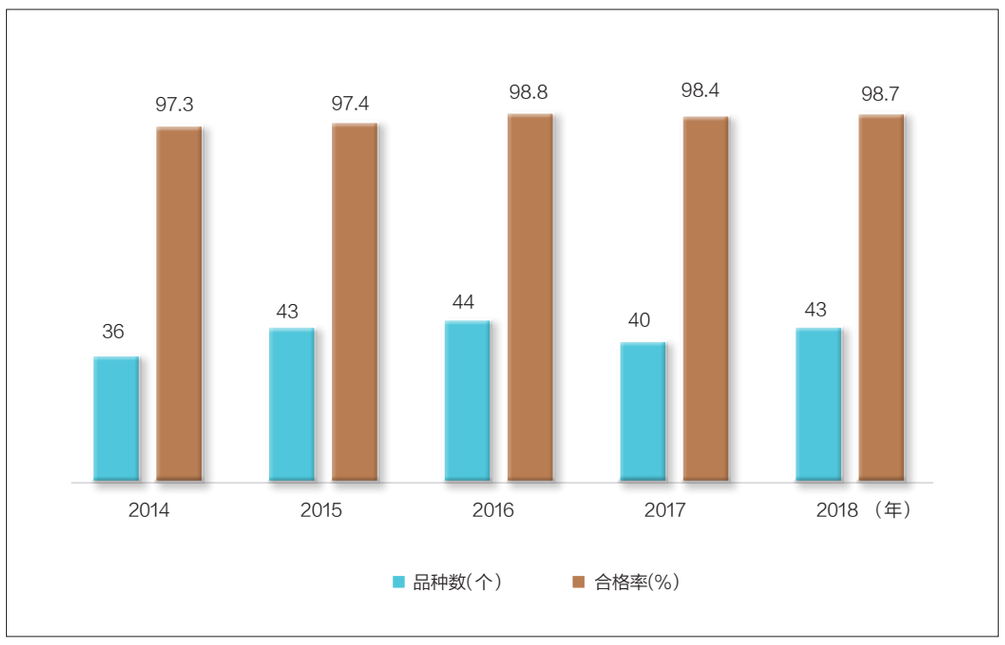
——从 5 年国抽检验结果透析中成药整体质量状况

□ 马双成　王翀　朱炯　戴忠

中成药作为中医药的重要组成部分，为保障人民健康发挥着重要作用。为了更好地发挥中成药的临床疗效，方便临床使用，科研工作者在中药剂型方面进行了大量研究，由传统的丸、散、膏、丹发展演变为现代的片剂、胶囊剂、颗粒剂、滴丸剂及注射剂等各种剂型，为中药的合理使用提供了多种选择。目前已有近 9000 个中成药品种在临床使用。

然而，随着市场经济的高速发展，药品市场竞争日益激烈，加之资源短缺等问题的存在，中药原料、生产、销售及使用等环节都出现相应变化，导致部分中成药出现了一些质量问题。笔者通过对近 5 年中成药评价抽验结果进行分析发现，我国中成药整体质量向好，合格率维持在 97% 以上，但仍存在指标性成分含量偏低以及用伪品投料等问题，质量有待进一步提升。

图　近 5 年中成药评价抽验标准检验结果



现状及问题

整体质量向好　七大问题待解

随着我国药品标准质量的不断提高，标准检验结果基本代表了相应产品的质量。从 2014～2018 年的评价抽验标准检验结果看，我国中成药的整体质量良好，合格率一直维持在 97% 以上（见图）。标准检验不符合规定的项目，2014~2017 年主要集中在含量测定和微生物限度项；其次为水分、重量差异等。2018 年不符合规定项主要集中在性状、含量测定和装量差异三项；其次为水分、溶散时限和微生物限度。分析近 5 年中成药国抽标准检验结果发现：不符合规定项重点集中在含量测定和微生物限度项，表明中成药生产的质量控制需要进一步加强。

由于中成药的复杂性以及质量标准的相对局限性，以致个别中成药品种存在标准以外隐藏的问题不能被发现。所以，评价抽验过程中还需要开展标准检验以外的探索性研究。探索性研究以潜在问题为导向，以先进技术和方法为工具，研究与安全性、有效性、真实性和质量一致性相关的问题。

在近 5 年的评价抽验中，发现的问题主要集中在以下几项：

含量问题　大处方中成药由于成分非常复杂，因而标准未能全面覆盖。探索性研究横向比较发现，部分中成药中存在有关药味指标性成分含量偏低问题，这会影响中成药的临床疗效。这种情况在 2015 年涉及 1 个品种，2016 年涉及 8 个品种，2017 年涉及 6 个品种，2018 年涉及 4 个品种。如乙肝扶正胶囊中的桂皮醛含量，有的企业产品每粒 113.7μg，而有的企业产品每粒只有 3.6μg，含量差距比较大。

染色问题　连续 4 年的统计数据表明，中成药的染色问题依然存在。2015 年涉及 5 个品种，2016 年涉及 5 个品种，2017 年涉及 6 个品种，2018 年涉及 2 个品种。主要染色物为 808 猩红、金橙Ⅱ、金胺 O、柠檬黄、胭脂红、诱惑红、日落黄、苋菜红、亮蓝及酸性红 73。如部分批次乙肝扶正胶囊，检出苋菜红、胭脂红、日落黄及亮蓝染色剂。

松香掺伪问题　含树脂类中药材的中成药近年来发现有松香掺伪问题。连续 4 年的统计数据表明部分中成药存在松香掺伪问题，松香掺伪的中成药可检出松香酸。2015 年涉及 3 个品种检出松香酸，2016 年涉及 2 个品种，2017 年涉及 4 个品种，2018 年涉及 1 个品种。如部分批次人参再造丸检出松香酸。

使用伪品投料问题　主要表现在没有按处方规定的药味投料，而是使用混乱品种投料。如近年国抽发现的中成药使用南五味子代替五味子投料，使用关黄柏代替黄柏投料，使用理枣仁代替酸枣仁投料，使用留兰香代替薄荷投料，使用山麦冬代替麦冬投料，使用三七茎叶代替三七投料，使用藏柴胡代替柴胡投料，使用山银花代替金银花投料，使用华北大黄代替大黄投料，使用东北苍耳子代替苍耳子投料等问题。如部分批次金银花糖浆发现山银花掺伪。

重金属及有害元素问题　重金属及有害元素包括砷（As）、镉（Cd）、汞（Hg）、铅（Pb）和铜（Cu），超过限量对人体有明确健康伤害。所以，中成药的评价抽验重点是对重金属及有害元素进行关注。连续几年的研究数据显示，在部分中成药中确实存在重金属及有害元素含量偏高问题，尤其是铅、砷和汞的含量，应该引起重视。

真菌毒素问题　真菌毒素，尤其是黄曲霉毒素，具有较强的致癌毒性。中成药直接应用于临床，如果大剂量污染黄曲霉毒素，会给患者健康带来极大的安全风险。因此，每次中成药的国家评价抽验，都对黄曲霉毒素进行重点关注。2015 年涉及 2 个品种，2016 年没有检出报告，2017 年涉及 4 个品种，2018 年涉及 1 个品种。这提示部分中成药生产企业对中成药存在真菌毒素污染问题应该引起注意。

质量一致性问题　把各个企业生产的产品放在一起横向比较，结果可以发现，有的中成药品种在产品质量一致性方面存在很大差距，如有的品种企业间性状差距较大，有的品种企业间薄层色谱差距较大，有的品种企业间指纹图谱差距较大。

此外，探索性研究发现的其他问题还包括辅料问题、蜂蜜质量问题、二氧化硫残留问题、农药残留问题、违反工艺生产问题等。

原因分析

生产链长　风险点多

影响中成药质量的因素很多，从药材种植到饮片炮制、制剂加工，再到库存管理、临床使用，无论哪个环节出问题都会影响中成药的质量。

中药材及中药饮片问题

作为中成药生产的起始原料，中药材的质量直接影响中成药的质量。近些年，随着中药产业发展以及中药材资源短缺，中药材的质量问题屡屡发生。

种植　中药材和所有的植物一样，都有各自适应的生长环境，即所谓的道地产区。在道地产区生产的中药材往往是质量最优的中药材。如东北的人参、五味子，河南的山药、地黄、牛膝，四川的附子、麦冬，云南的三七，甘肃的当归等都属于道地中药材，具有较高的产品质量。反之，为了经济利益，离开道地产区，盲目引种所生产的中药材不仅性状发生较大变化，也直接导致中药材质量明显下降，如异地栽培的柴胡、菊花、薄荷及当归等。另外，近年来为了追求产量而盲目使用壮根灵等植物生长调节剂的现象也明显增多，据文献报道，党参、当归、黄芪、白芍、麦冬都存在使用壮根灵的现象，这种现象会直接导致药材质量下降。病虫害防治过程中农药的过度使用以及环境污染问题，也是导致中药材农药残留超标、重金属和有害元素污染的重要因素。

采集、加工　任何中药材都有其固定的采收加工期，以保证药材质量。但由于利益驱动，部分品种未到生长周期（年限）就提前采集，如连翘的“抢青”现象。提前采收严重影响中药材的内在质量，直接影响中成药质量。饮片炮制是我国中药材加工领域的一项重要技术，可直接影响中药的临床疗效甚至改变药性，如地黄生用清热凉血，养阴生津；而炮制成熟地黄则补血滋阴，益精填髓。饮片炮制也可以减少药材毒性，降低临床用药风险，如川乌、草乌、附子，临床内服使用均须炮制。然而，目前饮片炮制还达不到规范统一，中药饮片的临床使用不确定性较大。同时，一些地方试行的药材产地趁鲜切片技术，虽然节省了后期饮片加工成本，但需根据品种情况考虑趁鲜切片对饮片质量的影响，尤其要考虑有效成分的流失和破坏等问题。

贮藏　由于环境及养护不到位导致中药材及中药饮片被微生物污染，中成药中检出的黄曲霉毒素及其他真菌毒素主要来源于中药材及中药饮片的贮藏环节。一些含油脂、蛋白质或多糖较高的中药材及中药饮片在高温高湿条件下极易被黄曲霉毒素污染，如槟榔、酸枣仁、土鳖虫、九香虫、薏苡仁、莲子等。贮藏过程中的二氧化硫过度熏蒸和剧毒杀虫剂的使用，也可影响中药材及中药饮片的安全性。

流通　由于市场化运作，经营中药材及中药饮片的企业多而分散，一些中药材及中药饮片的非法加工生产具有较大的隐蔽性和流动性，使得监管难度较大，造成了中药材及中药饮片在流通领域问题较多。主要包括非法染色和非法增重等问题。

目前已发现有染色问题的中药材包括蒲黄、黄芩、黄连、黄柏、延胡索、松花粉、红花、五味子、枸杞子、朱砂、血竭、西红花、乌梅、青黛、酸枣仁等。中成药发现的染色问题主要来源于染色的中药材及中药饮片；也有发现中成药用染色剂染色包衣的情况。

非法增重问题，主要是一些不法商家为追求经济利益，在中药材及中药饮片中非法添加泥土或矿物盐等物质，以达到增重的目的。如海金沙中掺入细沙，全蝎灌泥沙，没药掺入泥土或树皮，通草和小通草用硫酸盐浸泡等。非法增重是中成药特定指标含量低的原因之一。

投料及违反工艺问题

投料和工艺是保证中成药质量的重要关口。是否使用合格中药饮片投料，是否按处方量投料，以及是否按规定工艺生产，是影响中成药质量的重要因素。

投料环节主要存在 3 方面的问题：

一是中药饮片投料质量问题。如夏枯草药用部位为果穗，而投料饮片混有大量细枝和碎叶；柴胡药用部位为根，而投料饮片混有根茎与茎；钩藤药用部位为带钩茎枝，而投料饮片为不带钩茎枝等。

二是使用替代品或掺伪品投料。如使用南五味子代替五味子投料，使用山麦冬代替麦冬投料，使用理枣仁代替酸枣仁投料，使用掺有松香的乳香、没药投料等。

三是低限投料或少投料。制剂质量标准控制哪项指标，涉及的哪味中药饮片就多投料或按折算量投料，未涉及的药味就可能少投料，这种情况在贵细药投料中尤为突出。

近几年国抽中发现有不按规定工艺生产的现象，这种现象有的属于合理的工艺变更，有的则属于偷工减料，突出表现在中药饮片该提取不提取，直接用原粉投料。

对策与建议

严把每一道关口　全程管控保质量

中成药的质量保证涉及多个方面，包括中药材种植、饮片炮制、市场流通、生产控制、标准控制等。只有认真、规范把握好每个环节，才能保障中成药的整体质量。

科学管理，规范中药材种植　目前药材种植多处于分散、无序状态，盲目种植、随意扩大种植等现象较普遍。由于缺乏科学种植技术，使得品种培育、农药使用、环境污染等得不到有效控制。为增产而乱用植物生长调节剂等问题导致中药材质量明显下降。为解决此类问题，建议有条件的生产企业扩大建立中药材 GAP 基地并加强管理，使药材来源、质量相对稳定。鼓励其他企业建立药材种植联合体，有条件地纳入现有分散的种植单位，实行统一、科学、规范化管理，提高中药材质量。

积极研究，引导饮片炮制及质量控制　目前，饮片炮制存在“一地一法”现象，缺乏全国统一规范，因此难以达到质量稳定。国家对饮片炮制一直非常重视，连续在“九五”“十五”“十一五”“十二五”期间立项进行饮片炮制研究，取得了很多成果。国家还应加大科研投入，尽快修订《全国中药饮片炮制规范》，并考虑药典饮片单独成卷，指导和规范全国的饮片炮制和质量控制。

强化监管，规范市场流通秩序　中药材和中药饮片市场流通环节同样存在监管难度大的问题。国家药品监管部门对此也高度重视，多次出台监管措施，要求严厉查处中药材专业市场违法违规行为。各地药品监管部门要彻查假劣中药材源头，打击并捣毁与中药材专业市场勾结的制售假劣中药材、中药饮片的“黑窝点”；加强对经营业户的监督检查，严厉打击经销假劣药材的行为；查清并阻断假劣中药材流向，严防假劣中药材进入生产流通领域；坚决查处中药材专业市场销售中药饮片、毒性药材、药品制剂等经营行为，规范中药材专业市场经营秩序。笔者认为，在规范市场的同时应思考管理模式的多样化，如发挥国有药材公司在中药材市场上的管理功能，实施相对统一的管理模式，避免由于分散经营而产生的乱象。

全程管控，严把每一道质量关　生产企业是中成药质量保障的责任主体，企业一定要有强烈的责任意识，在加强管理的同时加强人员培训。要严把原料入厂关和投料关，坚决抵制问题原料入厂和投料。关于原料质量，国家已有相应的质量标准和已公布的补充检验方法，生产企业应遵照标准和方法把好原料质量关。要严格按规定工艺生产，不得随意改变工艺，以免影响中成药的质量。要有全程质量控制意识，不能忽视每一个细节，如某中成药汞含量较高，调查发现是由于上一个含朱砂品种生产清场不彻底造成的。

完善标准，探索质量评价新模式　近年来，国家对中药标准高度重视，科学工作者也积极配合，使我国中药标准增加了许多科技内涵，有了很大提高，但仍达不到完全控制中药质量的目的。国家药品监管部门积极探索中成药质量评价的新模式，力图在评价结果上更接近中成药的真实质量，最后形成中药标准，用于中成药的质量控制。需要注意的是，中药标准的制定应在接近真实地反映中药质量与保证标准的实用性之间保持平衡。

（作者单位：中国食品药品检定研究院）

相关链接

国家药品评价抽验模式介绍

评价抽验的整体工作模式为品种集中评价，即某一个中成药品种全国集中抽样，然后集中到一个药品检验部门进行整体评价。该模式基本涵盖了现行生产、流通和使用环节的所有中成药，具有广泛的代表性，通过评价抽验可以真实地反映品种的整体质量状况。统一检验把所有的样品放在一起分析，很容易对不同厂家产品的质量差异性进行区分，也可以对同一厂家不同批次的产品质量波动性进行了解，以分析相关企业生产过程的质量控制情况。这种评价抽验模式从整体上了解和掌握了各抽验品种的质量状况，是一种实践证明行之有效的模式。

评价抽验采用标准检验和探索性研究两种模式相结合的评价系统，全面评价所抽样品的质量状况。标准检验为依据各品种现行标准规定的各项内容开展全面检验，包括性状、鉴别、检查、浸出物、指纹图谱、含量测定等内容，形成检验报告。探索性研究主要针对标准未涉及的内容，重点关注与安全性、有效性、真实性和质量一致性相关的问题进行分析研究，最后结合标准检验结果形成中成药品种质量分析报告。

社址：北京市海淀区文慧园南路甲 2 号　邮编：100082　电话：总编室：(010)62242418　媒体策划中心 / 发行部：(010)83025753　广告经营许可证：京海工商广字第 0380 号　定价：每份 1.3 元　全年定价：300 元　工人日报社印刷厂印刷