

[学术探讨]

含牛黄品种质量标准及监管的分析和探讨

骆小梅， 杜 伟， 张火春， 郭庆华
(武汉健民大鹏药业有限公司,湖北 武汉 430014)

关键词:牛黄; 质量标准; 成分分析
中图分类号: R288 文献标识码: B 文章编号: 1001-1528 (2009) 03-0444-06

牛黄始载于《神农本草经》,在我国药用已有二千多年的历史,用于治疗热病神昏,中风痰迷,惊厥抽搐,癫痫发狂,咽喉肿痛,口舌生疮,痈肿疔疮等疾病。牛黄是中成药的重要原料,用途广泛,我国 4500种中药,约有 650种含有牛黄,每年要花费大量外汇进口天然牛黄。但到 2002年,为防止疯牛病的传播,国家禁止进口牛源性材料制备中成药,天然牛黄资源更为匮乏。为此,国家药品监督管理部门 1972年陆续批准了 3个牛黄代用品,即人工牛黄、培植牛黄和体外培育牛黄。

2004年 1月,国家食品药品监督管理局下发了国食药监注[2004]21号《关于牛黄及其代用品使用问题的通知》(以下简称 21号文),明确规定“对于国家药品标准处方中含牛黄的临床急重症用药品种(随文列有 42个品种)和国家药品监督管理部门批准的含牛黄的新药,可以将处方中的牛黄以培植牛黄、体外培育牛黄替代牛黄等量投料使用,但不得以人工牛黄替代。该文的颁布实施,在政策导向上解决了牛黄及其代用品的使用混乱问题。

1 含牛黄品种现行质量标准分析

牛黄是传统名贵中药材,然而,在含牛黄的中成药现行质量标准中,有相当一部分品种的牛黄专项检测控制是远远不够的,以下就《中国药典》、《卫生部药品标准中药成方制剂》、《新药转正标准》和《国家中成药标准汇编》中成药地方标准上升国家标准等现行中成药国家标准中含牛黄品种的质量标准作一个分析:

1.1 对《中国药典》收载含牛黄品种质量标准分析

2005年版《中国药典》(一部)收载含牛黄中成药品种共 45个(其中有 15个品种为 21号文所列范围品种,详见表 1 序号 1~15所列)。在 45个品种中:有 1个品种对胆酸成分进行了含量测定;有 29个品种对胆酸进行了薄层色谱鉴别(其中,有 3个品种同时对去氧胆酸进行了薄层色谱鉴别,有 1个品种同时对鹅去氧胆酸进行了薄层色谱鉴别,有 4个品种同时对猪去氧胆酸进行了薄层色谱鉴别);有 1个品种采用糠醛法对牛黄进行检测;有 14个品种(其中有 5个为 21号文所列品种)无任何牛黄检测方法。

在以上 45个品种中,有 22个品种处方项下标示为“牛

黄”,其中,有胆酸含量测定的有 1个品种;有胆酸类薄层鉴别的有 13个品种;无任何牛黄鉴别检测项目的有 8个品种,详见表 1。

表 1 《中国药典》(一部)收载含牛黄中成药品种质量标准分析

序号	品种	质量标准中 牛黄种类	质量标准中牛 黄的检测项目
1	十香返生丸	牛黄	薄层(胆酸)
2	人参再造丸	牛黄	无
3	万氏牛黄清心丸	牛黄	薄层(胆酸)
4	万应锭	牛黄	薄层(胆酸、去氧胆酸)
5	小儿百寿丸	牛黄	无
6	牛黄千金散	人工牛黄	薄层(胆酸)
7	牛黄抱龙丸	人工牛黄	无
8	牛黄清心丸(局方)	牛黄	薄层(胆酸)
9	牛黄镇惊丸	牛黄	无
10	六应丸	牛黄	薄层(胆酸、去氧胆酸)
11	安宫牛黄丸	牛黄	薄层(胆酸)
12	灵宝护心丹	牛黄	含量(胆酸)
13	局方至宝散	牛黄	无
14	梅花点舌丸	牛黄	薄层(胆酸、鹅去氧胆酸)
15	麝香保心丸	人工牛黄	薄层(胆酸、去氧胆酸)
16	二十五味松石丸	牛黄	薄层(胆酸)
17	二十五味珍珠丸	牛黄	薄层(胆酸)
18	十二味翼首散	牛黄	无
19	十三味楞嘎散	牛黄	无
20	七十味珍珠丸	牛黄	薄层(胆酸)
21	九味石灰华散	牛黄	无
22	万应胶囊	人工牛黄	薄层(胆酸、猪去氧胆酸)
23	小儿化毒散	人工牛黄	薄层(胆酸)
24	小儿至宝丸	人工牛黄	无
25	小儿解表颗粒	人工牛黄	无
26	马应龙麝香痔疮膏	人工牛黄	薄层(胆酸)
27	牛黄上清丸	人工牛黄	无
28	牛黄上清胶囊	人工牛黄	薄层(胆酸、猪去氧胆酸)
29	牛黄至宝丸	人工牛黄	薄层(胆酸)
30	牛黄降压丸	人工牛黄	薄层(胆酸)
31	牛黄降压胶囊	人工牛黄	薄层(胆酸)
32	牛黄消炎片	人工牛黄	薄层(胆酸)
33	牛黄解毒丸	人工牛黄	薄层(胆酸)
34	牛黄解毒片	人工牛黄	薄层(胆酸)

收稿日期: 2008-07-18
作者简介: 骆小梅 (1976 -),女,主管药师,研究方向:含牛黄中成药的质量标准提高。Tel: (027) 82807208

续表 1

序号	品种	质量标准中 牛黄种类	质量标准中牛 黄的检测项目
35	仁青芒觉	牛黄	薄层 (胆酸)
36	仁青常觉	牛黄	无
37	再造丸	人工牛黄	无
38	血栓心脉宁胶囊	牛黄	薄层 (胆酸)
39	安宫牛黄散	牛黄	薄层 (胆酸)
40	金蒲胶囊	人工牛黄	无
41	宝咳宁颗粒	人工牛黄	薄层 (胆酸)
42	珠黄吹喉散	人工牛黄	理化 (糠醛法)
43	清肺消炎丸	人工牛黄	薄层 (胆酸)
44	鹭鹭咯丸	人工牛黄	薄层 (胆酸、猪去氧胆酸)
45	麝香痔疮栓	人工牛黄	薄层 (胆酸、猪去氧胆酸)

1.2 《卫生部药品标准中药成方制剂》、《新药转正标准》和《国家中成药标准汇编》中成药地方标准上升国家标准等现

行中成药国家标准中含牛黄品种质量标准分析

我们对《卫生部药品标准中药成方制剂》所载的 250 个含牛黄 (人工牛黄) 品种,《新药转正标准》所载的 22 个含牛黄 (人工牛黄) 品种,《国家中成药标准汇编》中成药地方标准上升国家标准收录的 56 个含牛黄 (人工牛黄) 品种,合计 328 个含牛黄 (人工牛黄) 品种的质量标准进行了分析,其中有胆酸或胆红素含量测定的有 11 个 (其中同时有薄层鉴别的品种有 7 个) 品种;有胆酸类薄层鉴别的有 94 个品种;糠醛等理化鉴别反应的有 35 个品种;无任何牛黄鉴别检测项目的有 188 个品种。

在此 328 个品种中,有 232 个品种处方项下标示为“牛黄”,其中有胆酸或胆红素含量测定的有 2 个品种;有胆酸类薄层鉴别的有 51 个品种;有糠醛等理化鉴别反应的有 30 个品种;无任何牛黄鉴别检测项目的有 150 个品种,详见表 2。

表 2 部颁及国家局颁收录的 328 个含牛黄中成药品种质量标准分析

牛黄检测项目	合计	部颁 (250 个)		新药 (22 个)		地升国标 (56 个)	
		牛黄	人工	牛黄	人工	牛黄	人工
	328	214	36	9	13	9	47
含量 (胆红素)	2						2
含量 (胆红素)、薄层 (胆酸、去氧胆酸)	2			1	1		
含量 (胆红素)、薄层 (胆酸、猪去氧胆酸)	1						1
含量 (胆酸、胆红素)、薄层 (胆酸、猪去氧胆酸)	1						1
含量 (胆酸)、薄层 (胆酸)	1						1
含量 (胆酸)、薄层 (胆酸、人工牛黄)	1						1
含量 (胆酸)、薄层 (人工牛黄)	1				1		
含量 (胆酸)	1				1		
含量 (胆酸)、理化 (糠醛)	1	1					
薄层 (胆酸)	41	17		3	4	2	15
薄层 (胆酸、去氧胆酸)	12	10	1	1			
薄层 (胆酸、猪去氧胆酸)	31	10	8	2	3		8
薄层 (胆酸、去氧胆酸、猪去氧胆酸)	2	1					1
薄层 (胆酸、猪去氧胆酸、去氧胆酸、鹅去氧胆酸)	1						1
薄层 (胆酸)、理化	1	1					
薄层 (猪去氧胆酸)	1						1
薄层 (胆酸、去氧胆酸)、薄层 (不得检出猪去氧胆酸)	1			1			
薄层 (人工牛黄)、理化	2	1			1		
薄层 (牛黄)	2	2					
理化	35	30	5				
无	188	142	21	1	2	7	15
合计	328						

对含牛黄中成药的现状,早在 2006 年就有学者进行了统计分析,傅黎春^[1]对含牛黄中成药品种进行了处方成分分析、质量标准分析和维护消费者权益分析。作者对 353 个含牛黄 (人工牛黄) 中成药品种的质量进行了分析,其中糠醛化学鉴别反应的共 33 个品种,有胆酸类薄层色谱鉴别的共 116 个品种;有胆酸或胆红素含量测定的共 11 个品种;无任何牛黄鉴别检测项目的共 202 个品种。指出“加强含牛黄类中成药的监管是一项需要多部门共同参与、协调监督的复杂任务。作为药品监督管理部门应做好以下三项工作:一是从药品注册、审批的源头抓起,对含牛黄的中成药品种进行审

查,明确处方及说明书中牛黄或代用品种类,并予以备案。二是对现有含牛黄类中成药的质量标准进行清理,尽快完善含牛黄类中成药的质量标准,提高检测方法的准确性、专属性。三是积极扶持牛黄代用品研发机构和生产企业提高技术、扩大生产。从而使假冒伪劣牛黄无藏身之地,让老百姓用上安全有效的含牛黄类中成药。

1.3 结合 21 号文,对相关含牛黄品种质量标准的分析

国家药监局颁布实施 21 号文,其目的是为了规范牛黄及其代用品品种的使用,以确保国家药品标准处方中含牛黄的临床急重病症用药品种和国家药品监督管理部门批准的

含牛黄的新药品种,不得使用人工牛黄,以保持其应有的功效和药用作用。

1.3.1 21号文所列 42个品种质量标准分析

我们对 21号文所列 42个品种质量标准进行了全面分析:在 21号文所列 42个品种共 43个法定质量标准中,没有一个品种对牛黄的功效性成分胆红素进行含量测定;有一个

品种(灵宝护心丹)对人工牛黄、天然牛黄、培植牛黄和体外培育牛黄中均有的胆酸成分进行了含量测定;有 16个品种对胆酸(或去氧胆酸)进行了薄层色谱鉴别;有 3个品种采用糠醛法等理化方法检测处方中的牛黄成分;有 24个品种没有任何牛黄检测项目(见表 3)。

表 3 21号文所列 42个品种质量标准分析

序号	品种	执行标准	现有质量标准内容
1	局方至宝散	中国药典 2005年版	性状;检查。
2	牛黄抱龙丸	中国药典 2005年版	性状;显微;检查。
3	牛黄镇惊丸	中国药典 2005年版	性状;显微;薄层(冰片、甘草次酸);检查。
4	万应锭	中国药典 2005年版	性状;显微;理化;薄层(熊去氧胆酸、胆酸、去氧胆酸、黄连对照药材、盐酸小檗碱);检查。
5	小儿百寿丸	中国药典 2005年版	性状;显微;薄层(木香对照药材、熊果酸);检查。
6	麝香保心丸	中国药典 2005年版	性状;薄层(脂蟾毒配基、人参皂苷、麝香酮、肉桂酸、胆酸、去氧胆酸、冰片);检查;脂蟾毒配基含量。
7	安宫牛黄丸	中国药典 2005年版	性状;显微;薄层鉴别(胆酸、盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片、麝香酮);检查。
8	牛黄清心丸(局方)	中国药典 2005年版	性状;显微;薄层鉴别(胆酸、黄芩苷、人参皂苷、当归对照药材);检查。
9	梅花点舌丸	中国药典 2005年版	性状;显微;薄层(胆酸、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸、麝香酮、冰片);检查;华蟾酥毒基含量
10	牛黄千金散	中国药典 2005年版	性状;显微;理化、薄层(胆酸、黄连对照药材、冰片、天麻素);检查;盐酸小檗碱含量。
11	十香返生丸	中国药典 2005年版	性状;显微;薄层(苏合香对照药材、胆酸、冰片);检查;丁香酚含量。
12	六应丸	中国药典 2005年版	性状;薄层(丁香酚、冰片、脂蟾毒配基、胆酸、去氧胆酸);检查;脂蟾毒配基含量。
13	灵宝护心丹	中国药典 2005年版	性状;显微;理化;薄层(冰片);检查;胆酸含量。
14	万氏牛黄清心丸	中国药典 2005年版	性状;显微;薄层鉴别(胆酸、黄芩苷、栀子苷、盐酸小檗碱);检查;朱砂、盐酸小檗碱含量。
14	万氏牛黄清心丸(浓缩丸)	部标 08册	性状;显微;理化(牛黄等);检查。
15	人参再造丸	中国药典 2005年版	性状;显微;薄层(当归对照药材、川芎对照药材、人参皂苷 Re、Rg ₁ 、黄连对照药材、盐酸小檗碱);检查;盐酸小檗碱含量。
16	大活络丸	部标 06册	性状;检查。
17	西黄丸	部标 09册	性状;显微;理化鉴别;检查。
18	片仔癀	部标 18册	性状;理化(糠醛法等);薄层鉴别(三七对照药材);检查。
19	牛黄清热散	部标 04册	性状;显微;理化;薄层(胆酸、去氧胆酸);检查;朱砂含量。
20	牛黄醒脑丸	部标 18册	性状;显微;理化;检查;盐酸小檗碱含量。
21	至圣保元丸	部标 01册	性状;显微;检查。
22	猴枣牛黄散	部标 10册	性状;显微;薄层鉴别(胆酸、去氧胆酸、猪去氧胆酸);检查。
23	天黄猴枣散	部标 10册	性状;显微;理化;薄层鉴别(冰片);检查。
24	癰狂龙虎丸	部标 07册	性状;理化(糠醛法等);检查。
25	回春丹	部标 02册	性状;检查。
26	回天再造丸	部标 04册	性状;显微;检查。
27	五粒回春丸	部标 20册	性状;薄层(盐酸麻黄碱);检查。
28	小儿牛黄清心散	部标 02册	性状;检查。
29	八宝玉枢丸	部标 03册	性状;显微;理化、薄层(胆酸、去氧胆酸);检查。
30	保赤一粒金散	部标 04册	性状;显微;理化;检查。
31	保赤一粒金丸	部标 15册	性状;显微;理化;检查。
32	保婴夺命散	部标 03册	性状;显微;薄层(大黄对照药材、盐酸麻黄碱);检查。
33	广羚散	部标 03册	性状;显微;检查。
34	金黄抱龙丸	部标 12册	性状;显微;薄层(胆酸);检查。
35	小儿回春丸	部标 11册	性状;检查。
36	小儿羚羊散	部标 02册	性状;检查。
37	小儿清热镇惊散(原小儿清热散)	部标 04册	性状;显微;薄层(盐酸小檗碱、冰片);检查。
38	小儿珠黄散	部标 11册	性状;显微;薄层(大黄对照药材);检查。

续表 3

序号	品种	执行标准	现在质量标准内容
39	珠珀保婴散 (珠珀保婴丹)	部标 03册	性状;显微;理化;薄层 (胆酸、去氧胆酸);检查。
40	同仁大活络丸	部标 17册	性状;显微;薄层 (当归对照药材、大黄对照药材);检查。
41	同仁牛黄清心丸	部标 17册	性状;显微;薄层 (冰片、胆酸);检查。
42	瓜子錠	部标 05册	性状;检查。

牛黄千金散和牛黄抱龙丸是 21号文所列品种,执行标准为《中国药典》2005版标准,但在标准正文处方项下写的却是“人工牛黄”。从而造成了药品现行法定标准与国家药监局颁布的 21号文相矛盾的局面。

猴枣牛黄散是 21号文所列品种,执行标准为《卫生部药品标准》(中药成方制剂)第十册,但在标准正文鉴别项下却写明必须检出猪去氧胆酸,而猪去氧胆酸却是人工牛黄的特有成分,在天然牛黄、培植牛黄和体外培育牛黄中是不含有猪去氧胆酸的。这也造成了药品现行法定标准与国家药监局颁布的 21号文相矛盾的局面。

大活络丸 (部标 06册)、小儿百寿丸 (中国药典 2005年版)、小儿回春丸 (部标 11册)和人参再造丸 (先为部颁中药 20册,后升为中国药典 2005年版)是 21号文所列品种,但大活络丸 (地标升国标)、小儿百寿丸 (部颁中药 01册)、小儿回春丸 (部颁中药 01册)、人参再造丸 (地标升国标)却依然继续使用人工牛黄,而且在标准正文处方项下写的也是“人工牛黄”。从而造成了药品一品二方甚至一品多方的杂乱局面,导致老百姓用药的迷茫和牛黄使用的严重混乱。

由于 21号文所列的 42个品种的现行质量标准过于简单和杂乱,甚至部分品种仅在性状和常规检查上进行控制,如果生产企业不按规定处方足量投入天然牛黄、培植牛黄和体外培育牛黄中的一种,甚至采用人工牛黄代替上述 3种牛黄进行入药,而按相应现行质量标准进行检验却都是合格的,这就会造成含牛黄临床急重病症品种生产的混乱,不仅影响我国传统名方名药原有疗效的发挥,降低了患者的用药质量,而且也打击了广大药品生产企业进行合法生产的积极

性。

1.3.2 对 21号文规定的新药品种及 21号文系列剂型品种质量标准的分析

由于 21号文对 42个含牛黄品种在剂型上没有明确界定,导致同一产品在处方和处方量一样而剂型不一样的情况下使用不同牛黄的局面。例如:大活络丸、安宫牛黄丸、万氏牛黄清心丸、梅花点舌丸、回春丹等必须使用天然牛黄、培植牛黄或体外培育牛黄,但大活络胶囊 (部颁新药转正 52册)、安宫牛黄片 (部颁中药 14册)、安宫牛黄栓 (部颁新药转正 51册)、万氏牛黄清心片 (地标升国标)、梅花点舌片 (地标升国标)、梅花点舌胶囊 (部颁新药转正 41册)、回春散 (地标升国标)却依然继续使用人工牛黄,而且在标准处方项下写的也是“人工牛黄”。从而造成了部分生产企业在成本利益的驱使下,停产必须使用天然牛黄、培植牛黄或体外培育牛黄的临床急重病症品种,而去生产其他可用人工牛黄的改剂品种,不仅迷惑了用药患者,不利于弘扬民族医药,而且大大降低了含牛黄名方名药品种的疗效。鉴此,国家食品药品监督管理局注册司于 2007年 11月 6日以食药监注 [2007]203号“关于对牛黄及其代用品使用品种剂型界定的复函”对此进行了明确规定。但由于质量标准未据此进行统一修订,该混乱局面仍未能有效扼制。

2 天然牛黄、培植牛黄、体外培育牛黄与人工牛黄的差异性研究

我们对牛黄及 3个牛黄代用品的执行标准及主要控制项目进行了比较,详见表 4。

表 4 天然牛黄、培植牛黄、体外培育牛黄与人工牛黄的质量标准差异

项目	天然牛黄	培植牛黄	体外培育牛黄	人工牛黄
执行标准	中国药典 2005版	中国药典 1995版 1997增补本	中国药典 2005版	中国药典 2005版
执行标准	来源、性状、鉴别、检查、含	来源、性状、鉴别、检查、含量测	来源、性状、鉴别、检查、含	来源、性状、鉴别、检查、含量
包含项目	量测定、性味与归经、功能与主治、用法与用量、贮藏	定、性味与归经、功能与主治、用法与用量、贮藏	量测定、功能与主治、用法与用量、贮藏、注意	测定、功能与主治、用法与用量、贮藏
薄层鉴别的差异	应检出胆酸、去氧胆酸、胆红素	应检出胆酸、去氧胆酸、鹅去氧胆酸、牛胆粉	应检出胆酸、去氧胆酸	应检出胆酸、猪去氧胆酸、牛胆粉、牛磺酸。
胆红素含量的差异	不得少于 35.0%	不得少于 35.0%	不得少于 35.0%	不得少于 0.63%

对于胆红素在牛黄中的含量,1990年 2月卫生部在卫药字 [90]第 9号《关于下达“培植牛黄 暂行管理办法的通知”中明确规定“培植牛黄中胆红素含量为 35%以上 (含 35%)的,可与天然牛黄同等药用,胆红素含量在 18%~

35%的,只能供非急救成药配方用,胆红素含量在 18%以下的不可供药用”。人工牛黄中胆红素含量仅为 0.63%,决定了人工牛黄只能是牛黄的部分代用品。

人工牛黄中胆红素含量要求仅为 0.63%。而天然牛

黄、培植牛黄和体外培育牛黄中胆红素含量均要求在 35.0% 以上;在人工牛黄中含有猪去氧胆酸,而在天然牛黄、培植牛黄和体外培育牛黄中是不含有猪去氧胆酸。这两点是人工牛黄和天然牛黄、培植牛黄、体外培育牛黄的根本性区别。

针对含牛黄中成药品种的现状,很多学者在深入分析的基础上提出了宝贵的意见和建议:

林立等^[2]通过对安宫牛黄丸、西黄丸、片仔癀等 13 种名贵中成药质量标准进行分析,指出“薄层鉴别是国家标准中传统名贵中成药质量控制主要方式。不足的是,某些标准的定性鉴别特征性不强,对组方中含牛黄的名贵中成药,也并没有对天然牛黄和人工牛黄进行定性鉴别。名贵中成药的检验方式以化学物质为基础,质量标准不完善,缺乏整体性,并不适用于名贵中成药的质量检验分析。

杜晓曦等^[3]建议在含牛黄的中药制剂质量标准的研究中,首先要明确所用牛黄的品种,再进行有针对性的质量标准研究,特别是以天然牛黄入药投料的制剂,更应建立專屬性方法,确保产品质量。

徐德铸等^[4]提出在成方制剂中要明确所用牛黄品种,以保证药品生产、检验、使用的规范。刘亚蓉^[5,6]提出在药品标准中仅做胆酸薄层鉴别不足以区分人工牛黄与天然牛黄,并提出在成方制剂的处方中应明确注明该制剂中“牛黄”一药是天然牛黄还是人工牛黄;在其鉴别项下,也应分别以天然牛黄的成分胆酸、去氧胆酸和人工牛黄的特征成分猪去氧胆酸为对照品,鉴别该制剂中的“牛黄”为天然牛黄或是人工牛黄。

对于含牛黄的中药新药,周跃华^[7]提出在新药质量标准研究中,对于处方中的贵重药材需注意鉴别方法的專屬性,天然牛黄不含猪去氧胆酸,而人工牛黄中含有,可利用该特征将两者区分开。

常海萍^[8]、张建英^[9]通过对安宫牛黄丸的薄层鉴别进行分析,证实若薄层鉴别中可检出胆酸及猪去氧胆酸,则所用牛黄为人工牛黄;若薄层鉴别中可检出胆酸而检不出猪去氧胆酸,则所用牛黄为天然牛黄。

侯惠婵等^[10]采用胆酸含量测定和薄层鉴别对猴枣牛黄散质量标准进行了系统的研究。含人工牛黄的样品在与胆酸、猪去氧胆酸对照品色谱相应位置上,显相同颜色的斑点;含体外培育牛黄的样品检出与胆酸对照品相对应的斑点而未检出与猪去氧胆酸对照品相对应的斑点。此法可作为有效的质量控制方法以鉴别人工牛黄和体外培育牛黄。

3 对含牛黄品种中胆红素含量的检测研究

李发美^[11]采用高效液相色谱法测定安宫牛黄丸中胆红素含量,并对 7 个厂家的安宫牛黄丸进行胆红素测定,结果胆红素含量最高为 37.9 mg/丸,最低为 0.72 mg/丸,最高和最低相差近 52 倍。

朴龙洙^[12]采用高效液相色谱法测定牛黄清心丸中胆红素含量,并对 3 个厂家的牛黄清心丸进行胆红素测定,结果胆红素含量最高为 0.163 4 mg/丸,最低为 0.027 3 mg/丸,最高和最低相差近 6 倍。

以上安宫牛黄丸和牛黄清心丸不同厂家胆红素含量的差异,反映出在药品生产中牛黄投料的混乱,可见其现行质量标准远远不能控制其产品质量。

随着分析手段和检测方法的不断进步,不少研究者采用高效液相色谱法等精密仪器对很多含牛黄(人工牛黄)的中成药中的胆红素含量进行了定量检测。如采用高效液相色谱法对片仔癀^[13]、西黄胶囊^[14]、丹芪偏瘫胶囊^[15]、牛黄消炎片中胆红素含量的测定^[16,17]、对桂蒲肾清片^[18]、牛黄消炎灵胶囊^[19]、珍黄液(散)^[20-22]、胆宁片^[23]、参蟾消解胶囊^[24]、前列康栓^[25]、清咽滴丸^[26]、镇痫片^[27]、牛黄肛炎宁栓^[28]、牛黄息炎痛胶囊^[29]、牛黄解毒胶囊^[30]、快克感冒胶囊^[31]、小儿速效感冒灵^[32]、喉疾灵片^[33]、磺胺冰黄片^[34]等品种中胆红素含量的分析和测定。对以牛黄(人工牛黄)入药的中西复方制剂,也有很多研究成果,如对复方氨酚烷胺片^[35-37]、氯芬黄敏片^[38,39]、复方小儿退热栓^[40,41]、氨咖黄敏片^[42]、氨咖黄敏胶囊^[43,44]、小儿氨酚黄那敏颗粒^[45,46]等品种中胆红素的含量分析和测定。由此可见,采用定量分析的控制手段,对牛黄中的胆红素含量进行测定,并甄别天然牛黄(培植牛黄、体外培育牛黄)和人工牛黄,是完全可行的。

4 含牛黄品种质量标准及监管的分析和探讨

为了保证药品的安全、稳定、有效,必须对含贵重药材牛黄的中成药品种进行严格的质量标准控制和监督管理。可从以下几个方面进行:

4.1 从药品的标准和处方抓起,明确每个含牛黄品种中所用和可用的牛黄及其代用品的种类,对于采用同一药品通用名称,但执行不同药品标准的品种以及多企业生产的同一品种,以保持标准先进性为原则,统一进行修订,做到标准“就高不就低”。

4.2 针对不同牛黄代用品,采用相应的专项控制方法。人工牛黄中胆红素含量为 0.63%,天然牛黄、培植牛黄和体外培育牛黄中胆红素含量为 35.0%;在人工牛黄中含有猪去氧胆酸,而在天然牛黄、培植牛黄和体外培育牛黄中是不含有猪去氧胆酸的。根据这种差异,可在相应药品质量标准中增加不得检出猪去氧胆酸的薄层鉴别,同时对能够利用现有检测手段检出胆红素含量的品种,增加胆红素含量测定项目,使国家标准得以完善和提高。

4.3 严格按所用牛黄种类对相应品种的说明书和包装标签进行清查,并在国家局网站建立专门的牛黄品种数据库,使每个厂家的每个牛黄品种处方均有据可查,以确保含牛黄品种的真实、合理、有效。

4.4 为了确保药品生产采用来源合法和质量稳定的牛黄原料(天然牛黄、培植牛黄和体外培育牛黄),各地药政、药检部门要加强对牛黄原料的使用监管,药品生产企业使用牛黄投料前,必须按批次向当地省市药检所报检,经检验合格才能投料使用,严禁不合格的牛黄投料入药。

4.5 加强牛黄作为贵重药材的投料监管,药品生产企业生产含牛黄的药品必须由食品药品监督管理局实施监督投料。查验牛黄原料的检验资料、供应商审计资料和进货相关

票据,保证来源渠道合法,并监督药品生产企业按处方规定投料,确保药品生产质量。

4.6 大力积极推广与天然牛黄等效的牛黄代用品,使中国医药科技成果更好地造福人民,让老百姓尽早尽多地用上安全有效的含牛黄中成药。

参考文献:

- [1] 傅黎春.关于加强含牛黄中成药监管的探讨[J].中药药品标准,2006,7(5):22-23.
- [2] 林立,刘晓秋,徐 晖.名贵中成药质量研究现状[J].中国中药杂志,2008,33(3):329-333.
- [3] 杜晓曦,阳长明.从牛黄的检测谈中成药质量标准的研究[J].中药新药与临床药理,2004,15(1):64-65.
- [4] 徐德铸,朱志峰,郝武常.有关成方制剂中牛黄品种问题的探讨[J].西北药学杂志,1996,11(5):205-206.
- [5] 刘亚蓉,刘海青,吕 东.中成药中牛黄与人工牛黄的薄层鉴别[J].西北药学杂志,1995,10(6):252-253.
- [6] 刘亚蓉,刘海青.典载成方制剂中有关牛黄问题的建议[J].青海医药杂志,1995,(8):60.
- [7] 周跃华.中药新药质量标准研究中常见问题浅析[J].中成药,2004,26(11):972-975.
- [8] 常海萍,张中苏,窦爱兰.一种假安宫牛黄丸的检识[J].山西职工医学院学报,1997,7(4):51-52.
- [9] 张建英,薛东升.安宫牛黄丸中天然牛黄与人工牛黄的检识[J].中成药,1993,15(9):12-13.
- [10] 候惠婵,汪 杰,顾利红.猴枣牛黄散中牛黄的质量控制研究[J].中药新药与临床药理,2007,18(2):123-126.
- [11] 李发美,宋 敏,周 密,等.高效液相色谱法测定安宫牛黄丸中胆红素含量[J].沈阳药科大学学报,1990,7(2):83-87.
- [12] 朴龙洙,李汉洙,王 静,等.高效液相色谱法测定牛黄清心丸中胆红素的含量[J].延边大学医学学报,1994,17(4):277-280.
- [13] 林光煌,陈育琳,洪可俊,等.高效液相色谱法测定片仔癀中胆红素的含量[J].中成药,1995,17(5):12-13.
- [14] 张 鹏,董海燕,刘银国. HPLC法测定西黄胶囊中胆红素的含量[J].中药新药与临床药理,2005,16(5):363-366.
- [15] 郭 伟,苏展腾,薛 坤.高效液相色谱法测定丹芪偏瘫胶囊中胆红素的含量[J].天津中医药,2008,25(2):163-164.
- [16] 黄建森. HPLC法测定牛黄消炎片中胆红素的含量[J].海峡药学,2007,19(12):53-54.
- [17] 王 颖,梁月冬,孙 捷.牛黄消炎片质量标准探讨[J].时珍国医国药,2001,12(4):325.
- [18] 邓 波,茹 波,段艳杰,等. HPLC法测定桂蒲肾清片中胆红素的含量[J].辽宁中医药大学学报,2007,9(4):157-158.
- [19] 傅黎春,李桃英,刘 映,等. HPLC法测定牛黄消炎灵胶囊中胆红素的含量[J].中国药事,2006,20(6):360-362.
- [20] 傅 军,高晓霞,陈晓颖. HPLC测定珍黄液中胆红素的含量[J].中成药,2006,28(3):443-445.
- [21] 梁基智,傅 军,曾莎明.珍黄液中胆红素的含量测定[J].中华中医药杂志,2005,20(增):221-222.
- [22] 张松林,胡建平.珠黄散中牛黄的含量测定[J].镇江医学院学报,1997,7(4):504-505.
- [23] 胡 剑,梁仪容,夏德豪,等.胆宁片质量标准研究[J].中医药导报,2005,11(12):59-61.
- [24] 王 威,张宪平. HPLC法测定参蟾消解胶囊中胆红素的含量[J].云南中医中药杂志,2005,26(2):40-41.
- [25] 向梅先,苏汉文.前列康栓质量标准的研究[J].中药材,2005,28(1):58-59.
- [26] 姜玉凤,许 岚,边兴坤,等. HPLC法测定清咽滴丸中胆红素的含量[J].中草药,2004,35(4):411-412.
- [27] 张 蕾,刘乃强,张富堂.高效液相色谱法测定镇痫片中胆红素的含量[J].中国药事,2003,17(9):580-581.
- [28] 王文清,方建国,蒋 平,等.牛黄肛炎宁栓中胆红素和盐酸小檗碱的含量测定[J].中国医院药学杂志,2002,22(11):658-661.
- [29] 方建国,王文清,蒋 平,等.牛黄息炎痛胶囊中胆红素的含量测定[J].药物分析杂志,2002,22(3):198-199.
- [30] 林恒道,崔援军,林恒标.高效液相色谱法测定牛黄解毒胶囊中胆红素的含量[J].中医研究,2000,13(6):13-14.
- [31] 尤卫民.高效液相色谱法测定快克感冒胶囊中胆红素的含量[J].中成药,1998,20(5):15-16.
- [32] 王宜祥,傅剑飞. HPLC法测定小儿速效感冒灵中胆红素含量[J].中国现代应用药学,1996,13(6):59-61.
- [33] 吴泽君,张国浩,胡冠羽,等.喉疾灵片中人工牛黄的检测[J].中国药事,2006,20(4):235-237.
- [34] 杨跃龙,覃薛文. HPLC法测定磺胺冰黄片中胆红素的含量[J].湖南中医药大学学报,2007,27(5):49-50.
- [35] 黄赖乐.高效液相色谱法测定复方氨酚烷胺片中人工牛黄的胆红素含量[J].海峡药学,2008,20(4):51-52.
- [36] 张 艳.用高效液相色谱法测定复方氨酚烷胺片中胆红素的含量[J].中外健康文摘医药月刊,2007,4(7):120-121.
- [37] 梁仪容,胡 剑,吴活龙,等.复方氨酚烷胺片质量标准的研究[J].药物分析杂志,2006,26(3):411-414.
- [38] 陆小芬,茅海琼.氯芬黄敏片人工牛黄中胆红素含量测定方法的探讨[J].安徽医药,2007,11(1):43-44.
- [39] 李华英.高效液相色谱法测定氯酚黄敏片中人工牛黄的胆红素的含量[J].海峡药学,2006,18(5):76.
- [40] 曾 嵘,文 为.高效液相色谱法测定复方小儿退热栓中胆红素含量[J].医药导报,2006,25(11):1206-1207.
- [41] 许江红,温 琰,陈华敏. HPLC法测定复方小儿退热栓中胆红素的含量[J].江西医学院学报,2005,17(2):41.
- [42] 梁云霞,李杰滨,谭秀敏,等.高效液相色谱法测定氨咖黄敏片中胆红素的含量[J].中国卫生检验杂志,2007,17(7):1233-1234.
- [43] 黄金铭.高效液相色谱法测定氨咖黄敏胶囊中人工牛黄的含量[J].海峡药学,2006,18(2):68-69.
- [44] 刘雁鸣,郑金凤,杨汉初.氨咖黄敏胶囊中胆红素的含量测定[J].中南药学,2005,3(1):26-28.
- [45] 谢循策,张随楷,高慧球.高效液相色谱法测定小儿氨酚黄那敏颗粒中人工牛黄的含量[J].医药导报,2005,24(7):629-630.
- [46] 黎志福,胡 娟,张国浩,等.小儿氨酚黄那敏颗粒中贝斯素和胆红素的测定[J].医药导报,2005,24(5):443-444.