

★药品评价★

由降糖中成药和保健食品检验情况  
探索非法添加化学成分的系统快筛思路\*

肖树雄, 李杨杰

(广东省药品检验所, 广州 510180)

摘要: 本文分析了中成药及保健食品中非法添加降糖成分多是复合添加的特点, 探索系统快筛思路, 可指导建立一种对常见添加降糖成分的中成药及保健食品进行检测的快筛方法, 具有提高检验的覆盖率和节省检验资源的优点。

关键词: 降糖; 非法添加; 快筛; 系统检测; 确证方法

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254- 1793(2011)02- 0418- 05

Exploration of a systematic rapid screening strategy by analysis  
of chemical components illegally added in anti- diabetes  
traditional Chinese medicines and health foods\*

XIAO Shu- xiong LI Yang- jie

(Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510180, China)

**Abstract** Rapid screening strategy was explored by analysis of anti- diabetes illegally added in traditional Chinese medicines and health foods. HPLC- MS results of over 90 batches anti- diabetes function products were performed with mathematical statistics methods. The idea was successfully applied to study the combinative added characteristic of the glibenclamide, biguanide and agents gliclazide. The combination of rapid screening and HPLC- MS can guide establishment a fast- testing method for determination of illegal anti- diabetes additive. And this systematic method has high coverage and resource saving.

**Key words** anti- diabetes; illegally added; rapid screening; systematic determination; confirmation method

糖尿病是由遗传和环境因素共同作用引起的一种慢性高血糖状态, 由于患病率与日俱增, 已成为危害人类健康的多发病和常见病。伴随降糖药用量逐年上升, 不法分子利用糖尿病患者对传统中药的信任与崇拜和急获疗效的心理, 在降糖中成药和保健食品中非法掺入疗效确切、价廉的降糖化学成分, 对治疗带来隐患, 对健康造成严重危害, 也给非法添加化学成分的检测提出了严重挑战。本文将对广东省药品检验所 2009 年 90 多批标识降糖功能的中成药及保健食品样品的液- 质检测情况进行分析, 找出非法添加化学成分的规律, 寻求系统检测路径, 为中

成药及保健食品中非法添加化学成分监管提供技术支撑。

1 检验情况及分析

广东省药品检验所 2009 年检验 90 多批降糖中成药和保健食品, 按国家局液质补充方法检验, 对结果进行分析, 发现非法添加成分 18 批, 单独添加 2 批, 复合添加 16 批。添加的成分分别为格列苯脲、苯乙双胍、二甲双胍、罗格列酮、格列美脲、比格列酮、瑞格列奈等 7 个降糖化学成分; 多数是 2 个或 2 个以上成分复合添加, 只有罗格列酮和吡格列酮有发现单独添加的情况, 见表 1。

\* 2009 年广东药检系统药品监督抽验课题 (项目编号: YJ200908)

第一作者 Tel: 020- 81079652, E- mail: xiaoshuxiong@gdda.gov.cn

表 1 18批样品非法添加的化学成分  
**Tab 1 Chemical components added illegally in 18 batches positive samples**

检品编号 (sample No.)	检品批号 (Lot No.)	LC-MS测定结果 (results)
2009A 06674	080501TSN00190	瑞格列奈 (repaglinide), 盐酸罗格列酮 (rosiglitazone hydrochloride)
2009A 06970	20080826	苯乙双胍 (phenformin), 罗格列酮 (rosiglitazone), 格列本脲 (glibenclamide)
2009A 07223	20080701	苯乙双胍 (phenformin), 格列本脲 (glibenclamide)
2009A 07555	81120	格列美脲 (glinepiride), 罗格列酮 (rosiglitazone)
2009A 07647	20080120	格列美脲 (glinepiride), 罗格列酮 (rosiglitazone), 苯乙双胍 (phenformin)
2009A 07711		二甲双胍 (metformin), 格列本脲 (glibenclamide)
2009A 07775	20090327	罗格列酮 (rosiglitazone), 格列美脲 (glinepiride)
2009A 07778	20090101	苯乙双胍 (phenformin), 格列本脲 (glibenclamide)
2009A 07844	81201	苯乙双胍 (phenformin), 格列本脲 (glibenclamide)
2009A 07871	81101	苯乙双胍 (phenformin), 格列本脲 (glibenclamide)
2009A 07968	20081014	二甲双胍 (metformin), 格列本脲 (glibenclamide), 罗格列酮 (rosiglitazone)
2009A 08224	081201101	罗格列酮 (rosiglitazone)
2009A 06589	20090301	吡格列酮 (pioglitazone)
2009A 08106	20090322	二甲双胍 (metformin), 格列本脲 (glibenclamide)
X001	Y08B01	苯乙双胍 (phenformin), 罗格列酮 (rosiglitazone), 格列本脲 (glibenclamide)
X002	Y07B02	苯乙双胍 (phenformin), 格列本脲 (glibenclamide), 罗格列酮 (rosiglitazone)
X003		苯乙双胍 (phenformin), 格列本脲 (glibenclamide)
X004	20081209	苯乙双胍 (phenformin), 格列本脲 (glibenclamide)

从添加的频率看, 依次为格列本脲、罗格列酮、苯乙双胍、二甲双胍和格列美脲; 复合添加频率依次为格列本脲 - 苯乙双胍、格列本脲 - 二甲双胍、格列

美脲 - 罗格列酮。但在总共 18 批次中, 只有 6 批不含格列本脲、苯乙双胍、二甲双胍的其中一种, 其他 12 批均含有上述 3 种成分中的 2 种, 见表 2。

表 2 18批被测样品非法添加化学成分的频率  
**Tab 2 Frequency added illegally in 18 batches positive samples**

添加成分统计 (single added statistics)		复合添加情况统计 (combinative added statistics)	
添加成分 (component)	批次 (batches)	复合情况 (components)	批次 (batches)
格列本脲 (glibenclamide)	11	单独 (single)	2
苯乙双胍 (phenformin)	9	格列本脲 - 苯乙双胍 (glibenclamide-phenformin)	9
罗格列酮 (rosiglitazone)	9	格列本脲 - 二甲双胍 (glibenclamide-metformin)	3
二甲双胍 (metformin)	3	格列美脲 - 罗格列酮 (glinepiride-rosiglitazone)	3
格列美脲 (glinepiride)	3	罗格列酮、瑞格列奈 (rosiglitazone-repaglinide)	1
吡格列酮 (pioglitazone)	1		
瑞格列奈 (repaglinide)	1		

注 (note): 单独添加为罗格列酮、吡格列酮 (single represents rosiglitazone and repaglinide)

2009年 4月, 北京市药监局在公安机关的配合下, 破获了假药生产销售团伙, 其中最多的是添加降糖药物。在 11种非法添加降糖药的假药中, 复合添加苯乙双胍 - 格列本脲有 8种, 复合添加二甲双胍

- 格列本脲、吡格列酮 - 格列美脲各有 1种, 单独添加格列本脲一种, 见表 3。这与广东省药品检验所检测的结果类似, 都是复合添加苯乙双胍 - 格列本脲占最多。

表 3 11种非法添加降糖药的假药  
Tab 3 Investigation of false anti-diabetes drugs in Beijing

药品名称 (drug name)	批号 (lot No)	检验结果 (results)
胰速康胶囊 (Yisukang capsule)	20080817	苯乙双胍 (phenformin) 格列本脲 (glibenclamide)
协和降糖胶囊 (Xiehe Anti-diabetes capsule)	20080216	苯乙双胍 (phenformin) 格列本脲 (glibenclamide)
益肾糖必康 (Yishen Tangkang)	20080107	苯乙双胍 (phenformin) 格列本脲 (glibenclamide)
益肾糖必康 (Yishen Tangkang)	20081220	苯乙双胍 (phenformin) 格列本脲 (glibenclamide)
胰岛修复再生素 (Insulin Zaishengsu)	/	格列本脲 (glibenclamide)
中华胰康宝 (Zhonghua Yikangbao)	80215	二甲双胍 (metformin) 苯乙双胍 (phenformin) 格列本脲 (glibenclamide)
胰活益肾宁 (Yihuo Yishening)	20010806	苯乙双胍 (phenformin) 格列本脲 (glibenclamide)
黄精佛手精华胶囊 (Huangjing Foshu Jinghua capsules)	20080328	吡格列酮 (pioglitazone) 格列美脲 (glimepiride)
活力膳食片 (Huoli Shanshi pills)	20080210	二甲双胍 (metformin) 格列本脲 (glibenclamide)
益肾洛维胰胶囊 (Yishen Luoweiyi capsules)	80216	苯乙双胍 (phenformin) 格列本脲 (glibenclamide)
参虫消渴灵胶囊 (Shenchong Xiaoke ling capsules)	60415	苯乙双胍 (phenformin) 格列本脲 (glibenclamide)

## 2 非法添加降糖成分的原因及趋势

**2.1 非法添加降糖成分原因** 与一般中成药中非法添加化学成分的情况一样,非法添加降糖成分也有下列几个原因:第一,通过非法添加化学成分使降糖疗效不明显的中成药具有了速效、高效、特效等特点,迎合糖尿病患者对传统中药的信任与崇拜和急获疗效的心理,从而能够增加销量,获取高额利润。第二,由于中成药的化学成分和生产工艺过程非常复杂,不可能与化学药品同样进行全程检测,所以添加的西药不易被识别,具有其隐蔽性。第三,掺入西药成分的中成药,现行法定的药品质量标准中没有规定对掺入化学成分的检查方法,可能按原标准检验合格,并且疗效更加确切,能赢得广大医生及患者信服,因此,通过钻标避检而披着合法的外衣。但降糖药的使用本应有针对性和严格的服用剂量,非法添加降糖成分则蒙蔽了该药有针对性的使用群体,造成巨大医患,2005年香港的“胰速康胶囊”和2009年新疆的“糖脂宁胶囊”中毒事件已益显非法

添加降糖成分的危害性!

## 2.2 批准降糖中成药“合法添加”很少

虽然目前市场上中西药复方制剂很多,据王丽霞等<sup>[1]</sup>对2000年版中国药典及部颁标准1~20册做了统计分析,其中含西药成分的中成药有200余种,但批准添加降糖成分的中成药很少。根据对SFDA基础数据库查询已批准的186503个批准文号的中成药进行分析,共有55种含有“降糖”和“消渴”字眼的中成药,其中只有消渴丸(广州中一药业有限公司)和十味降糖颗粒(吉林吉春制药有限公司)被批准含有格列本脲降糖成分,也即只有这两个独家品种获准“合法添加”,其他都是禁止添加化学降糖成分的“纯中药”。保健食品更是没有批准添加降糖化学成分。这种情形与感冒中药和降压中药有很多“合法添加”批准文号完全不同,相对于为数众多的糖尿病患者来说,客观上给添加降糖成分留下了广阔的制假空间。

在临床上,由于不同类型的降糖药在降低血糖方面效力不同,使血糖达标及维持达标是降糖药物的选择标准。据文献<sup>[2,3]</sup>分析,价格便宜、不良反应较小、疗效确切的格列本脲和双胍类较早早在临床上应用,如二甲双胍为肥胖型II型糖尿病的首选药物,可与多种降糖药合用,一般无低血糖反应;随着新作用机理新药的不断面世,口服降糖药噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂(罗格列酮、吡格列酮)、促胰岛素分泌药(那格列奈、瑞格列奈)、磺酰脲类新剂型(格列齐特缓释片、格列吡嗪控释片)和 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂(阿卡波糖)增长较快。而2006年新引进的第3代磺脲类口服降糖药格列美脲通过与胰岛 $\beta$ 细胞表面的磺脲受体65Ku亚单位特异性结合,具有起效迅速、用药剂量小、作用时间长、不增加胰岛素和C肽水平等优点<sup>[4]</sup>。王佳等<sup>[5]</sup>提倡联合用药控制血糖的建议。

## 2.3 控制血糖主要三种方式

**2.3.1 磺酰脲类与双胍类联用** 磺酰脲类能促进胰岛素分泌,而双胍类可以改善胰岛素抵抗,两药联合是一种针对病因的合理配伍,联用后患者空腹血糖、餐后血糖以及糖化血红蛋白均明显下降,可以避免因单用磺酰脲类药物所致的体重增加,有助于改善脂代谢紊乱。

**2.3.2 噻唑烷二酮类与磺酰脲类联用** 噻唑烷二酮类与磺酰脲类联用不仅可明显改善磺酰脲类药物失效患者的血糖控制,还可明显改善胰岛素抵抗,降低患者血浆胰岛素。

2.3.3 噻唑烷二酮类与双胍类联用 双胍类药物改善胰岛胰岛素抵抗, 抑制内源性葡萄糖生成, 噻唑烷二酮类药物改善骨骼肌胰岛素抵抗, 促进葡萄糖摄取和利用, 两药合用, 使其对胰岛素的敏感性和降糖作用叠加。二甲双胍还可抵消噻唑烷二酮类药物所致的体重增加和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 升高的副反应。

上述临床联用方式逐渐被引用到非法添加中来, 这也是非法添加降糖化学成分的趋势。

### 3 非法添加降糖成分的系统快筛思路

从上述分析可知, 对市场上标示降糖功能的中成药和保健食品, 如果只是建立针对某一种或某一类成分的快筛方法, 那么筛查结果阴性的样品还有可能添加其他类别成分。因此, 还必须对阴性样品进行高效液相色谱-质谱联用确证, 或是建立若干类别的快筛方法, 对每一方法的阴性样品须换用另外各种方法一一试验, 取某种方法阳性再行确证, 见图 1。显然, 上述方式都达不到快速筛查目的, 倒不如直接用液-质检测为好。

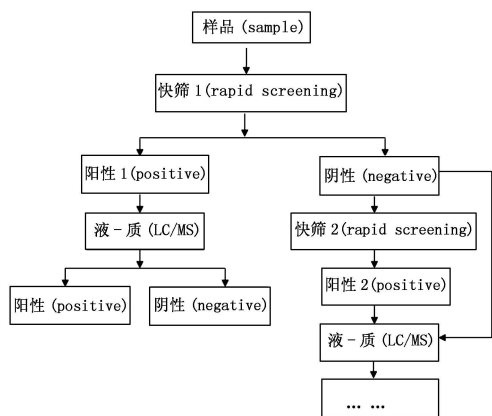


图 1 快速筛查流程图

Fig 1 Rapid screening scheme for a particular component

因此, 必须建立针对复合添加特点的快筛方法。理想的方法应能够对常见添加成分格列本脲、双胍类、格列酮类和格列齐特进行快速筛查。上述几类(种)降糖化学成分的结构差异明显, 可根据其性质和溶解性能进行研究, 建立系统筛查方法, 如图 2。目前已按照这个思路设计并建立了基于理化技术的快筛方法。

对降糖中成药已有其他快筛技术报道: SFDA 近期发布了《关于开展中成药专项监督检查和抽验工作的通知》其中对降糖药分为两个薄层色谱系统分别对 6 种磺酰脲药物(另加 2 种噻唑烷二酮类、1 种苯丙氨酸类)和 2 种双胍类药物进行初筛; 刘起

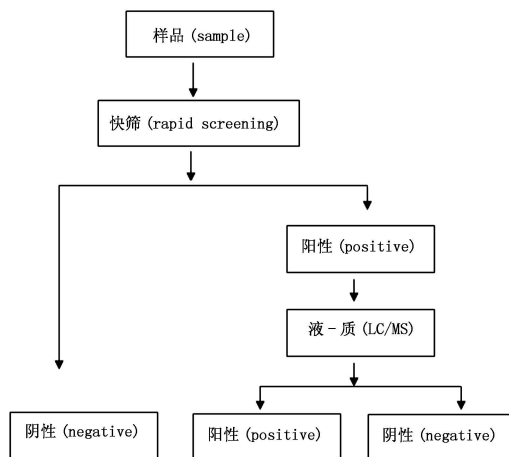


图 2 理化技术快速筛查流程图

Fig 2 System scheme for determination of illegally added chemical components

中等<sup>[6]</sup>建立了能够同时检查中药制剂中可能非法添加的 10 种化学降糖药物成分(盐酸二甲双胍、盐酸苯乙双胍、甲苯磺丁脲、格列吡嗪、格列齐特、罗格列酮、吡格列酮、格列本脲、格列美脲、格列喹酮)的 HPLC 方法, 在选定的色谱条件下, 10 种化学降糖药物能很好地分离。但除了近红外检测盐酸二甲双胍外, 还未见有其他技术应用于降糖化学成分的筛查报道, 这给此类成分添加检测留下了很大的研究空间。

LC-MS 是一门新兴而成熟的技术, 它具有 3 个特点: 高灵敏度, 样品量只需  $10^{-9}$  g 甚至  $10^{-12}$  g 大大低于快筛方法要求的灵敏度为最低检出量的 1/10 普遍性, 一般化合物都能被电离从而得以检测, 对常见的化学药物基本上都能够检出; 利用串联质谱方法 (MS-MS) 还可获得更多的化合物结构信息。因此, LC-MS 集液相的高分辨能力和质谱的高灵敏度、极强的定性专属特异性于一体, 可作为非法添加成分检测的确证方法。如检测的样品批次不多时, 直接用液-质检测可以准确无误地进行鉴定更显示出其优势, 如朱明达<sup>[7]</sup>等用液相色谱-电喷雾串联质谱法同时测定蜂胶保健品中的活性成分和降糖西药瑞格列奈、那格列奈、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、格列齐特、格列本脲、格列美脲、格列喹酮等 9 种违禁降糖成分。

通过中成药和保健食品非法添加降糖化学成分的系统检测研究, 我们认识到在应对非法添加西药成分的监管实践中, 分阶段和分层次对添加成分进行检测是最科学实用的检验模式, 具有现实意义。这种系统快筛方法与按标准检验方式结合, 既可提

高检验的覆盖率,又能够节省检验资源。即在监管现场利用移动式快筛方法对可疑检品筛查出阳性样品,再送到实验室按照标准进行检验,确认初筛结果,发布检验结论。

参考文献

1 WANG Li-xia(王丽霞), LILi(李力), XIE Yan-xia(谢燕霞), et al The safe use of Chinese traditional patent medicines containing chemical drugs[含化学(西药)成分中成药的安全使用]. *Pharm Care Res* (药学服务与研究), 2002, 2(4): 211

2 ZHANG Mei-ling(张美玲), YE Zu-wu(叶佐武), WANG Xiao-jun(王小军). Analysis of hypoglycemic drugs used in our hospital from 2004 to 2007(我院 2004-2007 年降糖药利用分析). *Chin Pharm* (中国药业), 2009, 18(17): 40

3 WANG Wei(王伟). Review of the utilization of hypoglycemic drug in our hospital from 2005 to 2007(2005~2007 年我院降糖药应用情况分析). *Eval Anal Drug-use Hosp Chin* (中国医院用药评价与分析), 2009, 9(1): 24

4 YAN Yun-xiang(颜云湘). The third-generation sulfonylurea anti-diabetic drugs-glinepiride(第三代磺脲类抗糖尿病药-格列美脲片). *Chin J Clin Pharm* (中国临床药学杂志), 2006, 14(5): 334

5 WANG Jia(王佳), ZOU Da-jin(邹大进). A new trend on type 2 diabetes therapy-six key-points of glucose-lowering methods(2 型糖尿病治疗新动向——高质量控制血糖的六大要点). *Chin J Prac Inter Med*(中国实用内科杂志), 2009, 29(5): 413

6 LIU Qi-zhong(刘起中), LIHui-yi(李慧义), HANG Tai-jun(杭太俊). Determination of chemical anti-diabetic components illegally mixed in traditional Chinese medicines(中药降糖制剂中非法掺入的化学降糖药物成分的检测). *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2008, 25(1): 61

7 ZHU Ming-da(朱明达), MA Wei(马微), CHEN Dong-dong(陈冬东), et al Simultaneous determination of active components and anti-diabetic drugs in propolis health foods by ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry(液相色谱-电喷雾串联质谱法同时测定蜂胶保健品中的活性成分和降糖西药). *Chin J Anal Chem* (分析化学研究报告), 2010, 38(2): 169

(本文于 2010 年 1 月 27 日修改回)

## 中国食品药品检定研究院召开药品检验体系公务出访人员回国报告会

2011 年 1 月 24 日下午,中国食品药品检定研究院药品检验体系召开了公务出访人员回国报告会,党委书记、院长李云龙出席会议。药检体系各科室负责人、各科室工作人员共计 60 多人参加了此次会议。

会议由药品检验处张启明处长主持,许鸣镝、宁保明、梁成罡、王明娟、姚静等五位同志分别就访问欧洲药品质量和健康管理局、访问美国食品药品监督管理局药物分析实验室、国际 GMP 检查员培训、比利时鲁汶大学研修工作和美国药典委员会实验室研修工作进行了汇报,并与参会人员广泛的交流。

最后,李云龙院长做了重要讲话。李云龙院长对过去一年来药检体系开展国际交流工作的情况给予了充分肯定。他指出,全体员工都应充分认识到开展国际交流对检验检测工作的重要意义,开展各种国际交流活动是检验检测创新能力建设的重要组成部分,有助于促进能力和水平的提高。开展国际合作与交流,应坚持主动接触、促进了解、加强交流、建立合作、共同受益、树立形象的思路,注重合作领域的前沿性、合作内容的针对性、合作工作的有效性。今后我院要进一步完善机制,坚持大力实施水平提高的国际合作战略,坚持“走出去”与“请进来”相结合,加大合作深度,拓宽合作领域,持续不断地提升能力和水平,进而增强我院在国际上的影响力,提高国际地位。

通过本次会议,使所有参会人员既了解到当前国际上药品质量管理和技术的最新动态,又明确了今后国际合作工作的努力方向,达到了预期的目的。

详情请浏览: [www.nicbpb.org.cn](http://www.nicbpb.org.cn)