

参考文献:

- [1] 中国药典 2000 版. 二部[S]. 附录, 2000; 32 ~ 34.
[2] 赵辨: 临床皮肤病学[M]. 第 2 版. 南京: 江苏科学技术出版

社, 1990: 176.

- [3] 金有豫, 王汝龙. 新编临床药物手册[M]. 重庆: 重庆出版社, 1990: 518.

收稿日期: 2003 - 11 - 22

假劣药品鉴别方法的研究进展

张卫军¹, 张中湖², 陆峰³, 柴逸峰³ (1. 浙江省宁波市慈城镇 92602 部队医院, 宁波 315031; 2. 山东省济宁市药检所, 济宁 272000; 3. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 目的: 梳理假劣药鉴别的各种分析手段, 为药品检验科技人员提供参考。方法: 查阅国内外相关文献资料并作综合比较。结果: 各种传统方法、光谱分析方法、色谱和电泳分析方法对假劣药鉴别各有优劣与特点。结论: 熟悉各种分析方法的优劣与特点, 利于针对性地选择鉴别方法。

关键词 假劣药; 鉴别; 光谱法; 色谱法

中图分类号: R927

文献标识码: A

文章编号: 1006 - 0111 (2004) 06 - 0357 - 03

药品作为一种特殊商品, 安全有效是其必须的要求。在商业利益的驱动下, 药品(包括化学药品与中药)的制假售假现象时有发生。化学药品制假主要存在以非药品冒充药品、以它种药品冒充药品、擅自改变辅料、药品晶型不合格等现象。有些化学药品类的假药甚至能通过药典该品种所有指标的检测, 只是制剂辅料与“真药”辅料的来源或质量不同, 而辅料的质量一般并不在常规检测范围之内。中药由于药材本身质量良莠不齐、有效成分难明确等原因, 存在以非药材冒充药材、将假药加工成饮片、中药中掺入伪品或化学药品、生药材质量不合格、各类混淆品作为同种药材混用等现象, 导致中药品种侵权更加普遍, 严重影响了用药的安全有效性。

打击假劣药的前提条件之一, 就是在制假手段日益“高明”的今天, 实现假劣药的准确、快速、简便的鉴别。本文对此类方法作一综述。

1 传统方法

1.1 基源鉴别 运用植(动)物的分类学知识, 对中药的来源进行鉴定, 确定其正确学名。本法可对某些中药原药材混淆品进行鉴别, 但难以辨别粉碎的药材尤其是制成品。

1.2 性状鉴别 性状鉴别包括形状、颜色、气味、质地、表面特征、溶解度、粘稠度、沸点、熔点、比重、比

旋度等。通过对药品基本性状的比较, 可实现某些伪劣药品的鉴别。如某些注射剂通过澄明度检查就可以简便地鉴别出某些劣药。观察何首乌的横断面有无云锦纹可以鉴别出一些伪品^[1]。本法操作简便、快速, 不失为制假手段粗劣的某些假劣药品普筛的基本手段。但由于性状鉴别一般只运用了药物非本质的少量信息, 实际应用中受到一定的限制。

1.3 显微鉴别 利用显微镜观察中药制剂中原药材的组织细胞或内含物等特征来鉴别药品的真伪, 本法也是简捷可靠的中药品种鉴别手段之一。适用于药材粉碎后直接制成制剂或添加有粉末药材的制剂, 但不适用于经制剂后其显微特征消失改变的药材及中药复方制剂。随着显微技术的发展, 偏光显微镜、荧光显微镜、紫外光显微镜、显微摄影技术^[2]等在中药的鉴别方面将继续发挥作用, 特别是对某些以非药材冒充药材、药材混淆品有较好的鉴别方法。

2 光谱分析方法

2.1 紫外光谱法(UV) 紫外光谱法一般利用药物的紫外吸收光谱峰或谷的波长位置、强度及其比值进行鉴别, 但紫外光谱图特征性不强, 且结构相似的物质光谱图都较相近, 造成鉴别上的困难。

紫外谱线组法^[3]是以样品所含化学成分的总体光谱效应为依据, 即以不同极性溶剂所浸提中药各部位的整体紫外光谱的吸收峰数目及峰位值为特征进行鉴别, 是当前评价中药及其制剂真伪优劣的

基金项目: 上海市科学技术发展基金资助项目(01DJ19012)

作者简介: 张卫军(1979-), 男, 药师。

通讯作者: 陆峰(1971-), 男, 博士, 副教授。Tel: 021-65484265, Email: lookingll@etang.com

一种简便、直观的手段。由于它反映的光谱信息更接近药物化学本质,且信息相对比较丰富,可对某些以传统方法难鉴别的中药混淆品进行鉴别,如陈建国^[4]等通过建立青箱子的石油醚、氯仿、乙醇、水提取液的紫外谱线组,进行了青箱子真伪品的鉴别。但由于中药成分复杂,组分间的紫外光谱存在干扰,提取物浓度不同也可能导致光谱峰位移;且本方法仅依据光谱数目与位置的简单比较进行判别,缺少数学上更精确的描述,无法进行深入细化的中药鉴别,近几年这方面的报道较少也佐证了这一点。

褶合光谱法^[5]从与谱线组法完全不同的角度,以数学方法“提取”物质的特征信息,它的特殊功能在于通过数学变换揭示整个紫外-可见光区内物质对光吸收特征的细微变化。两个不同物质的吸收光谱尽管可能相似,但当它们以成百上千条褶合曲线的形式进行配对比较时,只要不是同一物质,它们之间的细微差异就可以被显示出来,因此被誉为“数学显微镜”。宋洪杰等^[6]利用褶合光谱法对 10 种结构相似的类型固醇激素成功地进行了鉴别。该法专属性强,操作简单,特别适于结构相似的它种药品冒充药品的鉴别。值得一提的是,如果将褶合光谱的“数学显微镜”功能推广到其它谱段如近红外光谱的分析中,必将大大拓展光谱技术在鉴别分析中的运用。

2.2 红外光谱法(IR) 红外光谱法是化合物结构解析中应用最广泛的方法之一。红外光谱具有很强的指纹特征,化合物与其红外光谱之间的对应关系是比较严格的,因此只要两种化合物存在差异,哪怕是异构体,甚至只是晶型不同,都会在红外光谱上显示不同的光谱特征,因此只要将待鉴别化学药品与对照图谱的指纹区对比分析,即可进行真假药的鉴别。另外,红外光谱还可以反映药物晶体的晶型信息,是目前鉴别晶型不合格假药的优秀方法。Helmy R 等^[7]运用红外光谱测定了阿瑞吡坦的两个晶型,并与经典的 X-射线晶体衍射技术进行了比较,两者结果一致性良好。

衰减全反射(ATR)测样技术的问世,使中药的红外光谱测定变为可能。孙素琴^[8]等根据六种燕窝的红外特征谱,通过图谱吸收峰的波数位置和相对峰强度的差异分析,达到各种燕窝与其伪品的鉴别。但不同中药的红外光谱差异不甚明显,肉眼较难区别,实际运用中可结合分级聚类分析(HCA)、主成分分析(PCA)、人工神经网络法(ANN)等化学计量学方法对中药的假劣做出鉴别。徐永群等^[9]利用红外光谱法结合主成分分析对 74 种山药进行道地性和非道地性鉴别,结果满意。程翼宇等^[10]利

用基于贝叶斯准则的多元统计法对原始数据进行投影变换,再以二维灰度图对变换后数据进行可视化表征,形成基于计算机图像的虚拟化学指纹图谱,可以更直观地鉴别不同产地的当归。由于 ATR 红外光谱法的简便、无损,它将在中药混淆品、生药材质量不合格、中药中掺入伪品或化学药品等的鉴别方面发挥更大的作用。

2.3 近红外光谱法(NIR) 近红外谱段处于 780 - 2500nm 之间,该区主要反映 C-H、N-H、O-H 等基团振动的倍频吸收与合频吸收。本法是一种制样简单、快速、非破坏性的分析方法,非常适合打假中对大批量样本实行快速、无损检验,由于近红外光谱存在吸收信号弱、光谱重叠多、谱带复杂等问题,使其在药品鉴别分析的应用中存在一定的困难。近年来随着计算机及化学计量学的飞速发展,上述问题已基本解决,基于近红外光谱法的药品无损分析已成为国际上药物分析界的热门课题之一。任玉林等^[11]利用近红外光谱法结合多变量统计技术对磺胺甲基异噻唑及其伪品进行了鉴别;Laasonen M 等^[12]运用近红外光谱法结合偏最小二乘法对紫锥菊干燥根及其伪品北美紫锥花、野奎宁等进行了成功的鉴别。

对于药品中所含成分非常相似,仅有某些成分含量存在细微差异的药物,近红外光谱法结合常规的化学计量学方法可能难以达到准确鉴别的目的。最近肖杰等^[13]利用褶合变换技术对近红外光谱进行信息挖掘,并将得到的丰富信息进行可视化处理,增加了鉴别的可靠性和直观性,成功得对 13 种不同产地的丹参、板蓝根和蛇床子进行了鉴别。近红外光谱法同样适合于中药混淆品、质量不合格药材的鉴别。当对照化学药品或对照中药能得到时,本方法还可以对中药中掺入伪品或化学药品、擅自改变辅料的假药有很好的鉴别作用。

3 色谱和电泳分析方法

色谱法和电泳法可直观地分离分析被检测的物质,同时定性定量,是多组分样品如中药分析的一种优选方法。

薄层色谱法(TLC)是目前中药鉴别中最常用的分析方法,将样品和对照药材的 TLC 图谱进行比较就可鉴别其真伪。但薄层色谱法的分辨率低、重现性较差,且仪器自动化程度不高,故是中药鉴别较“粗”的方法,仅适合于差异较大的混淆品、质量不合格药材的鉴别。

气相色谱法(GC)主要用于含挥发性成分的中药分析,且由于其分离效能高、检测灵敏,可以得到

大量的挥发性成分的信息,非常有利于不同组成的复杂样品的鉴别,如陈日添等^[14]利用气相色谱法对罗浮山百草油中冬青油、薄荷油等组分进行了分离鉴别。

高效液相色谱法(HPLC)的应用范围比气相色谱法更广泛,对以非药材冒充药材、质量不合格药材、中药混淆品的鉴别均较适用。近年来,随着色谱与质谱、红外光谱等具有结构分析方法联用技术的发展,它在中药分析中有了新的更强大的功能。Liu SY等^[15]利用液相色谱-二极管阵列检测、气相色谱-质谱检测联用技术对7大类41种中成药中的266种未申报的治疗性化学成分进行了筛选鉴别,成功地发现某些治疗哮喘的中成药中含有未申报的治疗性成分可待因。可见对于在中药中掺入西药成分的情况,由于本法可直接分离鉴别出该成分,是日益增多的这类假药最直接、有效的鉴别方法。

电泳是电解质中带电粒子在电场作用下向电荷相反方向迁移的现象。毛细管电泳法(HPCE)与色谱法相比,具有分离更高效、更快速、低耗等优点。张朝晖等^[16]报道采用HPCE鉴别了12种海马、海龙类药材,结果表明这些药材的种间区别较明显,鉴别效果良好。

近年来兴起的指纹图谱技术在中药的质量控制和真伪优劣鉴别中具有非常重要的作用,在打假中对组分复杂、有效成分不明确的中药有独到的鉴别作用。指纹图谱的本质是中药中多组分、不同组合方式的综合图谱,运用较多的是色谱指纹图谱,包括TLC、HPLC、GC、HPCE、色-质联用等。如何作民等^[17]利用氯仿提取液对六味地黄丸进行薄层色谱,分别采用421、262nm波长以及365nm为荧光激发波长进行扫描,获得一组指纹图谱,并对其指纹峰的归属、特征进行研究。结果显示,所得指纹图谱特征明显,包含信息较多,而且操作简便,可作为该产品真伪鉴别的依据。又如曾志等^[18]根据HPLC的相对保留时间和相对峰面积,建立了板蓝根的色谱指纹图谱,对其伪品进行了鉴别。有关中药色谱指纹图谱已有许多文献报道^[19,20],故本文不再展开讨论。

在制假手段层出不穷、日趋“高明”的今天,需要药品检验科技人员在打假实践中熟练掌握各种鉴别技术,根据不同的制假手段及打假的具体要求灵活地选择适当的方法,或采取各方法的联合运用,或

引进甚至发明新的分析方法对假药进行准确、快速的鉴别。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国药典. 2000 版一部[S]. 化学工业出版社, 2001. 139.
- [2] 张林碧. 黄连与短萼黄连的组织学鉴别研究[J]. 中国民族民间医药杂志, 2003(6):343.
- [3] 袁久荣. 中药鉴别紫外谱线组法及应用[M]. 人民卫生出版社, 1999. 66.
- [4] 陈建国, 高鲁霞, 袁洁, 等. 紫外谱线组法对青箱子及其伪品的鉴别[J]. 山东中医学院学报, 1995, 19(2):135
- [5] 王建军, 吴玉田. 褶合光谱法在药物分析领域内的应用[J]. 药学进展, 2002, 26(1):1
- [6] 宋洪杰, 吴玉田. 类固醇激素类药物的褶合光谱法鉴别分析[J]. 第二军医大学学报, 1996, 17(1):68
- [7] Helmy R, Zhou GX, Chen YW, et al. Characterization and quantitation of aprepitant drug substance polymorphs by attenuated total reflectance fourier transform infrared spectroscopy [J]. Anal Chem, 2003, 75(3): 605
- [8] 孙素琴, 梁曦云, 杨显荣. 6 种燕窝的傅里叶变换红外光谱法原性状快速鉴别[J]. 分析化学, 2001, 29(5):552
- [9] 徐永群, 孙素琴, 袁子民, 等. 红外光谱结台主成分分析鉴别道地山药[J]. 分析化学, 2002, 30(10):1231
- [10] 程冀宇, 余杰, 吴永江. 红外光谱分析数据特征指纹的可视化表达方法[J]. 分析化学, 2002, 30(12):1426
- [11] 任玉林, 李伟, 沈今明, 等. 多变量统计分类技术-磺胺甲基异噻唑质量评价的研究[J]. 分析实验室, 1997, 16(5):4
- [12] Laasonen M, Harnia - Pulkkinen T, Simard CL, et al. Fast identification of Echinacea purpurea dried roots using near - infrared spectroscopy[J]. Anal Chem. 2002, 74(11): 2493.
- [13] 肖杰, 吴玉田, 雷长海, 等. 中药近红外光谱的褶合变换与信息可视化技术[J]. 分析化学, 2003, 31(11):1295.
- [14] 陈日添, 廖建良, 廖志钟. 罗浮山百草油鉴别和含量测定研究[J]. 中成药, 1998, 20(6):12
- [15] Liu SY, Woo SO, Koh HL, et al. HPLC and GC - MS screening of Chinese proprietary medicine for undeclared therapeutic substances[J]. J Pharm Biomed Anal, 2001, 24(5 - 6): 983.
- [16] 张朝晖, 范国荣, 徐国钧, 等. 12 种海马、海龙类药材高效毛细管电泳法鉴别[J]. 中国中药杂志, 1998, 23(5):259.
- [17] 何作民, 吴子超, 钟向红, 等. 六味地黄丸薄层色谱指纹图谱研究[J]. 中国药业, 2002, 11(9):36.
- [18] 曾志, 杨东晖, 宋力飞, 等. 高效液相色谱指纹图谱应用于板蓝根的鉴定[J]. 分析化学, 2002, 30(7):849.
- [19] 黄晟, 谷莉, 黄河舟, 等. 中药色谱指纹图谱研究进展[J]. 药实践杂志, 2003, 21(6):326.
- [20] 陈闽军, 吴永江, 范晓晖, 等. 色谱指纹图谱分析技术用于鉴别中药川芎产地[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(7):606.

收稿日期:2004-04-07