

## 《中国药典》2020 年版一部含乌头碱制剂质量控制探讨<sup>\*</sup>

田友清<sup>1</sup>, 丁平<sup>1</sup>, 支荣荣<sup>2</sup>

(1. 江苏医药职业学院, 江苏 盐城 224005; 2. 盐城市食品药品监督管理局, 江苏 盐城 224005)

**摘要:**为较全面了解《中国药典》2020 年版一部收录的含乌头碱制剂的质量控制情况, 本文以制剂的鉴别、检查和含量测定项目为依据, 结合用法和用量项目, 对 87 种制剂的含乌头碱饮片质控情况进行整理和分析。结果显示, 大多数制剂的含乌头碱饮片质量控制很不完善, 相关项目指标和内容建议在新版药典中修订, 以便规范控制制剂质量, 保证药品安全有效。

**关键词:**中国药典; 质量控制; 中药制剂; 乌头碱; 乌头碱类成分; 临床疗效; 毒性反应

中图分类号: R 921. 2      文献标识码: A      文章编号: 1009 - 3656(2023)02 - 0000 - 00

doi: 10. 19778/j. chp. 2023. 02. 00?

## Discussion on the quality control of aconitine-containing preparations in the first part of the Chinese Pharmacopoeia 2020

TIAN Youqing<sup>1</sup>, DING Ping<sup>1</sup>, ZHI Rongrong<sup>2</sup>

(1. Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng 224005, China;

2. Yancheng Food and Drug Supervision and Inspection Center, Yancheng 224005, China)

**Abstract:** In order to fully understand the quality control of aconitine-containing preparations contained in the first part of the Chinese Pharmacopoeia 2020, this paper, based on the identification, inspection and content determination of the preparations, combined with the usage and dosage items, has sorted and analyzed the quality control of aconitine-containing tablets of 87 preparations. The results showed that the quality control of most preparations containing aconitine tablets was not perfect, and the relevant project indicators and contents were suggested to be revised in the new pharmacopoeia in order to standardize the quality control of preparations and ensure the safety and effectiveness of drugs.

**Key words:** Chinese pharmacopoeia; quality control; preparation of traditional Chinese medicine; aconitine; aconitine-type component; clinical efficacy; toxic reaction

含乌头碱制剂主要为处方中配有川乌(含生川乌、制川乌)、草乌(含生草乌、制草乌)、附子(含黑顺片、白附片、淡附片、炮附片)、黑草乌、船形乌头、榜那、榜嘎、雪上一枝蒿、铁棒锤叶等十余种含乌头碱类成分(主要包括乌头碱、次乌头碱、新乌头碱和苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱等成分)饮片的中药制剂。因

乌头碱类成分既具有抗炎镇痛、强心、扩血管、降血压、免疫调节、局部麻醉、抗肿瘤、杀虫等药理作用, 又具有心血管、神经、胚胎、生殖、消化道、肾等方面的毒理作用, 常因使用不当发生中毒、死亡事故<sup>[1]</sup>。因此, 在中药制剂质量控制中需全面关注乌头碱类成分的含量, 既要满足临床疗效, 又要避免毒性反应。

<sup>\*</sup> 基金项目: 江苏省高校“青蓝工程”优秀教学团队培养对象项目(2021 年); 盐城市创新创业领军人才项目(2021-2023)

第一作者简介: 田友清, 教授, 研究方向: 中药质量控制。Tel: 17851695175, E-mail: tyq0505@163.com

《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)2020年版一部(现行版)作为最重要最常用的国家药品标准,收录了含乌头碱饮片的制剂 87 种(占总数的 5.41%)<sup>[2]</sup>。为较全面地了解含乌头碱制剂的质量控制情况,本文通过全面整理其中所刊载中药制剂含乌头碱饮片的质量控制情况(鉴别、检查、含量测定),并结合临床应用(用法和用量)和相关文献进行综合分析,为更好地控制含乌头碱制剂的有效性和安全性及在编制《中国药典》2025年版时提

供依据和参考。

## 1 含乌头碱制剂质控情况

### 1.1 含乌头碱制剂总体质控情况

据现行版《中国药典》统计(表 1),在收录的 87 种含乌头碱制剂中,对含乌头碱饮片的质量控制情况为:只有 5 种制剂进行了全面检测,8 种制剂进行了鉴别和检查,47 种制剂仅进行检查,4 种制剂仅进行鉴别,尚有 23 种制剂未作任何检测。

表 1 《中国药典》含乌头碱制剂总体质控情况

Tab. 1 Overall quality control of aconitine-containing preparations in the Chinese Pharmacopoeia

品名 (product name)	处方含乌头碱饮片及占总量比 (prepared slices containing Aconitine in the prescription and their proportion in total amount)/%	鉴别方法 (identification method)	检查指标及方法 (inspection indicator and method)	含量测定指标及方法 (content determination indicators and method)
风湿骨痛片	制川乌、制草乌(28.6)①	显微法	双酯型生物碱(HPLC)	苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和苯甲酰新乌头原碱总量(HPLC)
附桂骨痛片	附子(制)、制川乌(28.5)	HPLC	双酯型生物碱(HPLC)	同上*
附桂骨痛胶囊	附子(制)、制川乌(28.5)	HPLC	双酯型生物碱(HPLC)	同上*
附桂骨痛颗粒	附子(制)、制川乌(28.5)	HPLC	双酯型生物碱(HPLC)	同上*
风湿骨痛胶囊	制川乌、制草乌(28.6)①	显微法	乌头碱(TLC)	乌头碱(UV-Vis)
小活络丸	制川乌、制草乌(42.3)①	显微法	乌头碱(TLC)	-
小金丸	制草乌(14.7)①	显微法	双酯型生物碱(TLC)	-
小金片	制草乌(14.7)①	显微法	双酯型生物碱(TLC)	-
小金胶囊	制草乌(14.7)①	显微法	双酯型生物碱(TLC)	-
麝香风湿胶囊	制川乌(4.9)①	显微法	乌头碱(TLC)	-
固肾定喘丸	附片(黑顺片)(7.4)①	显微法	乌头碱(TLC)	-
五味麝香丸	黑草乌(39.0)①	显微法	乌头碱(TLC)	-
十三味楞嘎散	楞嘎(13.2)①	显微法	乌头碱(TLC)	-
十二味翼首散	楞嘎、铁棒锤叶(19.1)①	显微法	-	-
乌梅丸	附子(制)(5.8)①	显微法	-	-
济生肾气丸	附子(制)(2.9)①	显微法	-	-
桂附地黄丸	附子(制)(3.7)①	显微法	-	-
活血壮筋丸	制川乌(49.4)①	-	双酯型生物碱(HPLC)	-
木瓜丸	制川乌、制草乌(9.5)①	-	双酯型生物碱(HPLC)	-
正天丸	黑顺片(5.6)①	-	双酯型生物碱(TLC)	-
正天胶囊	黑顺片(5.6)	-	双酯型生物碱(TLC)	-
天和追风膏	生草乌、生川乌(4.7)	-	乌头碱(TLC)	-
风寒双离拐片	制川乌、制草乌(9.6)①	-	乌头碱(TLC)	-
伸筋活络丸	制川乌、制草乌(12.7)①	-	乌头碱(TLC)	-
骨刺丸	制川乌、制草乌(11.8)①	-	乌头碱(TLC)	-
骨刺镇痛片	制川乌、制草乌(11.1)	-	乌头碱(TLC)	-
追风透骨丸	制川乌、制草乌(10.4)①	-	乌头碱(TLC)	-
复方羊角片	制川乌(12.5)	-	乌头碱(TLC)	-
祛伤消肿酊	生草乌(3.8)	-	乌头碱(TLC)	-
跌打镇痛膏	生草乌(8.0)①	-	乌头碱(TLC)	-
复方夏天无片	制草乌(3.8)①	-	乌头碱(TLC)	-
祛风止痛丸	制草乌(8.3)	-	乌头碱(TLC)	-
祛风止痛片	制草乌(8.3)	-	乌头碱(TLC)	-

续表 1 (Tab. 1 continued)

品名 (product name)	处方含乌头碱饮片及占总量比 (prepared slices containing Aconitine in the prescription and their proportion in total amount)/%	鉴别方法 (identification method)	检查指标及方法 (inspection indicator and method)	含量测定指标及方法 (content determination indicators and method)
祛风止痛胶囊	制草乌(8.3)	-	乌头碱(TLC)	-
三七伤药片	制草乌、雪上一枝蒿(4.6)①	-	乌头碱(TLC)	-
三七伤药胶囊	制草乌、雪上一枝蒿(4.6)①	-	乌头碱(TLC)	-
三七伤药颗粒	制草乌、雪上一枝蒿(4.6)①	-	乌头碱(TLC)	-
三七血伤宁胶囊	制草乌(14.1)	-	乌头碱(TLC)	-
强力天麻杜仲丸	制草乌、炮附片(2.4)①	-	乌头碱(TLC)	-
天麻祛风补片	附片(黑顺片)(砂炒)(6.8)	-	乌头碱(TLC)	-
止血复脉合剂	附片(黑顺片)(20.5)	-	乌头碱(TLC)	-
生白合剂	附子(黑顺片)(4.0)	-	乌头碱(TLC)	-
尪痹片	附片(黑顺片)(6.3)	-	乌头碱(TLC)	-
尪痹颗粒	附片(黑顺片)(6.3)	-	乌头碱(TLC)	-
春血安胶囊	附片(黑顺片)(3.9)①	-	乌头碱(TLC)	-
益心丸	附片(黑顺片)(11.4)	-	乌头碱(TLC)	-
温胃舒胶囊	附片(黑顺片)(7.5)	-	乌头碱(TLC)	-
芪苈强心胶囊	黑顺片(5.9)	-	乌头碱(TLC)	-
复方蛤青片	附片(2.5)	-	乌头碱(TLC)	-
桂附理中丸	附片(7.1)①	-	乌头碱(TLC)	-
附子理中丸	附子(制)(15.4)①	-	乌头碱(TLC)	-
附子理中片	附子(制)(15.4)①	-	乌头碱(TLC)	-
参附强心丸	附子(制)(13.1)①	-	乌头碱(TLC)	-
桂附地黄口服液	附子(制)(3.7)	-	乌头碱(TLC)	-
桂附地黄胶囊	附子(制)(3.7)	-	乌头碱(TLC)	-
益肾灵颗粒	附子(制)(0.9)	-	乌头碱(TLC)	-
再造丸	附子(附片)(1.2)①	-	乌头碱(TLC)	-
小儿肺咳颗粒	淡附片(1.9)①	-	乌头碱(TLC)	-
右归丸	炮附片(5.3)①	-	乌头碱(TLC)	-
四逆汤	淡附片(37.5)	-	乌头碱(TLC)	-
肾康宁胶囊	淡附片(8.5)	-	乌头碱(TLC)	-
肾康宁颗粒	淡附片(8.5)	-	乌头碱(TLC)	-
安儿宁颗粒	唐古特乌头(13.7)	-	乌头碱(TLC)	-
二十五味珊瑚丸	榜那(3.9)①	-	乌头碱(HPLC)	-
安阳精制膏	生草乌、生川乌(9.7)	-	-	-
阳和解凝膏	生草乌、生川乌(10.9)	-	-	-
阿魏化痞膏	生草乌、生川乌(10.1)	-	-	-
少林风湿跌打膏	生草乌、生川乌(9.7)	-	-	-
狗皮膏	生川乌、生草乌(14.9)	-	-	-
祛风舒筋丸	制川乌、制草乌(11.1)①	-	-	-
筋痛消酊	制川乌、制草乌(1.7)	-	-	-
通痹片	附片(黑顺片)、制川乌(2.8)①	-	-	-
通痹胶囊	附片(黑顺片)、制川乌(2.8)①	-	-	-
定喘膏	附子、生川乌(25.0)	-	-	-
万灵五香膏	生川乌(4.7)	-	-	-
麝香镇痛膏	生川乌(4.9)	-	-	-
中华跌打丸	制川乌(1.5)①	-	-	-
庆余辟瘟丹	制川乌(1.9)①	-	-	-

续表 1 (Tab. 1 continued)

品名 (product name)	处方含乌头碱饮片及占总量比 (prepared slices containing Aconitine in the prescription and their proportion in total amount)/%	鉴别方法 (identification method)	检查指标及方法 (inspection indicator and method)	含量测定指标及方法 (content determination indicators and method)
骨友灵搽剂	制川乌(10.9)	-	-	-
固本统血颗粒	附子(9.8)	-	-	-
天麻丸	附片(黑顺片)(1.6)①	-	-	-
前列舒丸	附子(制)(1.9)①	-	-	-
人参再造丸	附子(制)(1.3)①	-	-	-
肾康宁片	淡附片(8.5)	-	-	-
痰饮丸	淡附片(8.8)	-	-	-
二十五味松石丸	船形乌头(4.4)①	-	-	-
九味石灰华散	榜嘎(13.8)①	-	-	-

注:①表示含乌头碱饮片在制剂中的形态为原粉; \* 为便于表格排版,用“同上”表示

## 1.2 对含乌头碱饮片的鉴别情况

对含乌头碱饮片进行鉴别是保证制剂有效性的重要质控措施之一。表 1 显示,仅有 17 种制剂对含乌头碱饮片进行了鉴别(不及总数的 1/5),其中 14 种采用显微鉴别法(针对含乌头碱饮片为原粉的制剂),3 种采用 HPLC 鉴别(针对含乌头碱饮片为提取物的制剂)。而经统计,尚有 32 种含乌头碱饮片原粉和 38 种含乌头碱饮片提取物的制剂未进行相应鉴别。

## 1.3 对乌头碱限量检查情况

对乌头碱类成分进行限量检查是保障制剂安全性的重要质控手段。在 87 种制剂中,有 60 种制剂对乌头碱类成分进行了限量检查。以该 60 种制剂的处方、制法、检查、用法用量、规格等项目为依据,以日服(用)含乌头碱饮片量、制剂含乌头碱类成分限量、日服乌头碱类成分限量为指标进行统计(表 2),结果显示,制剂间日服(用)含乌头碱饮片量和日服乌头碱类成分限量差异均特别大,前者范围为 0.0035 ~ 18g,后者范围为 4 ~ 5 000 $\mu$ g,尚有 7 种制剂因未载明成品制成量而未计算日服(用)含乌头碱饮片量(活血壮筋丸、天和追风膏、木瓜丸、跌打镇痛膏、强力天麻杜仲丸、参附强心丸、二十五味珊瑚丸),有 3 种制剂因未载明用量而未计算日用乌头碱类成分限量(天和追风膏、祛伤消肿酊、跌打镇痛膏)。同时,对三类乌头碱成分的限量检查方法有差别:

**1.3.1 双酯型生物碱** 包括乌头碱、次乌头碱、新乌头碱三种成分,如风湿骨痛片、附桂骨痛片、附桂骨痛胶囊、附桂骨痛颗粒、活血壮筋丸、木瓜丸等 6 种制剂的检查方法为 HPLC,小金丸、小金片、小金

胶囊、正天丸、正天胶囊等 5 种制剂的检查方法为 TLC。

**1.3.2 乌头碱和次乌头碱** 如四逆汤的检查方法为 TLC。

**1.3.3 乌头碱** 如其余 48 种制剂,除二十五味珊瑚丸采用 HPLC 检查外,其余制剂均采用 TLC 检查。

## 1.4 对乌头碱含量测定情况

对乌头碱类成分进行含量测定是保证制剂有效性和安全性的综合质控手段。在 87 种制剂中,仅有 5 种制剂对乌头碱类成分进行了含量测定(约占总数的 1/20)。以制剂的含量测定、用法用量为依据,以含量测定目的物、制剂含乌头碱类成分量、日服乌头碱类成分量、测定指标和方法为指标,对该 5 种制剂进行统计(表 3)。结果显示,制剂间日服乌头碱类成分量差异很大,范围为 0.032 ~ 10.98 g;系列制剂间日服乌头碱量差异亦很大,如风湿骨痛片和风湿骨痛胶囊分别为 0.032 ~ 1.58 mg 和 1.00 ~ 6.4 mg,附桂骨痛胶囊和附桂骨痛片、附桂骨痛颗粒分别为 0.84 ~ 10.98 mg 和 1.26 ~ 10.98 mg、1.20 ~ 10.98 mg;系列制剂风湿骨痛片和风湿骨痛胶囊的含测目的物和方法亦有差别,前者含测目的物为制川乌、制草乌,方法为 HPLC,后者含测目的物为乌头总生物碱,方法为 UV-Vis。

## 2 对完善含乌头碱制剂质量控制的建议

### 2.1 完善检测项目,全面控制制剂质量

对含毒性中药饮片的制剂进行全项检测(鉴别、检查及含量测定),对保证制剂的有效性和安全性十分重要<sup>[3]</sup>。现行版《中国药典》记载的 87 种含乌头碱制剂中,仅有 5 种制剂对含乌头碱饮片进行

了全项检测,这势必严重影响对含乌头碱制剂的安全性和有效性的控制。据制剂含乌头碱饮片占总量比统计(表1),与已有鉴别项制剂(含乌头碱饮片占总量比最低为2.9%(如济生肾气丸)、检查项制剂(含乌头碱饮片最低为0.9%(如益肾灵颗粒))和

含量测定项制剂(含乌头碱饮片最低为3.9%(如二十五味珊瑚丸)<sup>[4]</sup>)比较,从理论上讲,尚有22种制剂可进行显微鉴别,63种制剂可进行含量测定,所有制剂均可进行TLC检查。故建议新版药典编制时从以下几方面进行修订:

表2 《中国药典》含乌头碱制剂的乌头碱类成分限量检查情况

Tab. 2 Limit inspection of aconitine components in aconitine preparations in the Chinese Pharmacopoeia

品名 (product name)	日服(用)含乌头碱饮片量 (amount of prepared slices containing Aconitine for daily administration)/g	制剂含乌头碱类成分限量 (limit of Aconitine-type components in the preparation)	日服乌头碱类成分限量 (limit of Aconitine-type components for daily administration)/ $\mu\text{g}$
风湿骨痛片	0.72~1.44	72 $\mu\text{g} \cdot \text{片}^{-1}$ ②	144~288*
附桂骨痛片	5.99	15 $\mu\text{g} \cdot \text{片}^{-1}$ ②	270
附桂骨痛胶囊	5.99	15.23 $\mu\text{g} \cdot \text{粒}^{-1}$ ②	183~274
附桂骨痛颗粒	5.99	20 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ②	300
风湿骨痛胶囊	0.72~1.44	208.33 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	250~500
小活络丸	1.12	29.76 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	178
小金丸	0.27~0.68	33.33 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ②	80~200
小金片	0.30~0.45	30 $\mu\text{g} \cdot \text{片}^{-1}$ ②	120~180
小金胶囊	规格(1)0.30~0.70 规格(2)0.30~0.75	20.01 $\mu\text{g} \cdot \text{粒}^{-1}$ ② 14.99 $\mu\text{g} \cdot \text{粒}^{-1}$	120~280 120~300
麝香风湿胶囊	0.18~0.23	75 $\mu\text{g} \cdot \text{粒}^{-1}$	270~338
固肾定喘丸	0.14~0.29	8.62 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	26~52
五味麝香丸	0.023~0.035	200 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	12~18
十三味楞嘎散	0.26~0.40	125 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	250~375
活血壮筋丸	-①	20 $\mu\text{g} \cdot \text{丸}^{-1}$ ②	80
正天丸	0.67~1.01	250 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ②	3 000~4500
正天胶囊	1.01	400 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ②	2 400
天和追风膏	-①	1 000 $\mu\text{g} \cdot \text{片}^{-1}$	-③
木瓜丸	-①	10 $\mu\text{g} \cdot \text{丸}^{-1}$ ②	600
风寒双离搽片	0.29~0.38	31.25 $\mu\text{g} \cdot \text{片}^{-1}$	187.5~250
伸筋活络丸	0.26~0.38(男) 0.12~0.26(女)	66.67 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	133~200 67~133
骨刺丸	水蜜丸0.98~1.46 大蜜丸0.98~1.48	12.63 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 8.68 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	152~227 156~234
骨刺消痛片	0.86~1.28	133.33 $\mu\text{g} \cdot \text{片}^{-1}$	1 067~1 600
追风透骨丸	0.78	12.5 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	150
复方羊角片	3.75	333.33 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	5 000
祛伤消肿酊	-	10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	-③
跌打镇痛膏	-①	160 $\mu\text{g} \cdot \text{片}^{-1}$	-③
复方夏天无片	0.09	25 $\mu\text{g} \cdot \text{片}^{-1}$	150
祛风止痛丸	1.04	79.36 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	3 492.06
祛风止痛片	1.00	6.94 $\mu\text{g} \cdot \text{片}^{-1}$	83
祛风止痛胶囊	1.00	27.78 $\mu\text{g} \cdot \text{粒}^{-1}$	333.36
三七伤药片	0.47	13.33 $\mu\text{g} \cdot \text{片}^{-1}$	120
三七伤药胶囊	0.77	44.44 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	400
三七伤药颗粒	0.68	40.00 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	120
三七血伤宁胶囊	0.23~0.46	66.67 $\mu\text{g} \cdot \text{粒}^{-1}$	200~400**

续表 2(Tab. 2 continued)

品名 (product name)	日服(用)含乌头碱饮片量 (amount of prepared slices containing Aconitine for daily administration)/g	制剂含乌头碱类成分限量 (limit of Aconitine-type components in the preparation)	日服乌头碱类成分限量 (limit of Aconitine-type components for daily administration)/ $\mu\text{g}$
强力天麻杜仲丸	-①	80 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	480 ~ 720
天麻祛风补片	1.08	100 $\mu\text{g} \cdot \text{片}^{-1}$	1 800
止血复脉合剂	7.2 ~ 14.4	12.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	750 ~ 2 000 * * * *
生白合剂	9.6	13.33 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	1600
尪痹片	2.77	75.76 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	398 ~ 455 * * * *
尪痹颗粒	2.65	24.51 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	441
春血安胶囊	0.48	16.67 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	100
益心丸	0.0035 ~ 0.014	2 $\mu\text{g} \cdot \text{丸}^{-1}$	4 ~ 8
温胃舒胶囊	0.9	27.78 $\mu\text{g} \cdot \text{粒}^{-1}$	67
芪苈强心胶囊	1.35	13.89 $\mu\text{g} \cdot \text{粒}^{-1}$	167
复方蛤青片	0.20	4.17 $\mu\text{g} \cdot \text{片}^{-1}$	38
桂附理中丸	水蜜丸 0.49 大蜜丸 0.56	7.72 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 4.96 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	77 89
附子理中丸	水蜜丸 1.30 ~ 1.94 小蜜丸 1.32 ~ 1.98 大蜜丸 1.32 ~ 1.98	16.67 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 11.57 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 11.57 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	200 ~ 300 208 ~ 312 208 ~ 312
附子理中片	0.4 ~ 1.6	10.42 $\mu\text{g} \cdot \text{片}^{-1}$	63 ~ 250
参附强心丸	-①	大蜜丸 13.89 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 水蜜丸 10 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	167 ~ 250 108 ~ 162
桂附地黄口服液	0.4	3.33 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	67
桂附地黄胶囊	0.31	12.25 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	58
益肾灵颗粒	无蔗糖 0.48	3.29 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	79
再造丸	0.092	50 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	900
小儿肺咳颗粒	0.14	83.33 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	1 500 * * * * *
右归丸	0.87	7.41 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	200
四逆汤	9 ~ 18	次乌头碱 23.81 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 乌头碱 47.62 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	714 ~ 1 428 1 429 ~ 2 857
肾康宁胶囊	2.7	50 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	规格(1)262 规格(2)270
肾康宁颗粒	2.7	17.86 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	268
安儿宁颗粒	1.20	9.26 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	167 * * * * *
二十五味珊瑚丸	-①	150 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	150

注:①未载明成品制成量;②检查三种生物碱(乌头碱、次乌头碱、新乌头碱总量);③未载明制剂用量;\*以素片计,\*\*以成人用量计,\*\*以一日常规口服四次计,\*\*\*\*以薄膜衣片计,\*\*\*\*\*以五至八岁人群用计,\*\*\*\*\*以五岁以上人群用计

**2.1.1 完善内服制剂质量控制** 在参考相关文献(如表4,文献略)的基础上,在当前检测技术允许的情况下尽可能完善内服制剂中含乌头碱炮制饮片的质量控制项目,使该类制剂的安全性和有效性得到规范有效控制。

**2.1.2 重视外用制剂质量控制** 含乌头碱生品饮片的外用制剂可根据具体情况(如制法、用法用量)设置检测项目,以体现实事求是的原则。

**2.1.3 关注特殊制剂质量控制** 对方药味含量较低、基质干扰较大的制剂,可通过选择恰当的提取溶剂、流动相、展开剂等方式探索完善检测项目,如二十五味珊瑚丸、二十五味松石丸<sup>[4-5]</sup>。

## 2.2 规范正文内容,准确提供质检信息

《中国药典》所载每种制剂的正文内容,是对该制剂进行全面质量控制的综合信息,既决定能否有效控制制剂质量,又反映《中国药典》编制的内在水

平<sup>[6]</sup>。但在含乌头碱制剂的正文中需要规范系列制剂的质控内容:系列制剂因处方一样,各剂型的质控项目可以且应该一致<sup>[7]</sup>。但风湿骨痛片与风湿骨痛胶囊的检查和含量测定项的指标及方法均不一

样,桂附地黄丸无桂附地黄口服液和桂附地黄胶囊的检查项(乌头碱),肾康宁片无肾康宁胶囊和肾康宁颗粒的检查项(乌头碱)(见表1),建议新版药典编制时规范统一系列制剂的质控内容。

表3 《中国药典》含乌头碱制剂的乌头碱类成分含量测定情况

Tab.3 Determination of aconitine components in aconitine-containing preparations in the Chinese Pharmacopoeia

品名 (product name)	含量测定目的物 (target of determination)	制剂含乌头碱类成分量 (content of aconitine-type components in the preparation)	日服乌头碱类成分量 (daily dose of aconitine-type components)/mg
风湿骨痛片	制川乌、制草乌	0.081 ~ 0.198 mg · 片 <sup>-1</sup>	0.032 ~ 1.58(以素片计)①
风湿骨痛胶囊	乌头总生物碱	0.25 ~ 0.80 mg · 粒 <sup>-1</sup>	1.00 ~ 6.4②
附桂骨痛片	附子(制)、制川乌	70 ~ 610 μg · 片 <sup>-1</sup>	1.26 ~ 10.98①
附桂骨痛胶囊	附子(制)、制川乌	70 ~ 610 μg · 粒 <sup>-1</sup>	0.84 ~ 10.98①
附桂骨痛颗粒	附子(制)、制川乌	0.40 ~ 3.66 mg · 袋 <sup>-1</sup>	1.20 ~ 10.98①

注:①测定指标为苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和苯甲酰新乌头原碱总量,方法为 HPLC;②测定指标为乌头碱,方法为 UV-Vis

表4 《中国药典》未进行含乌头碱饮片全面质控而有研究文献的制剂

Tab.4 The Chinese Pharmacopoeia does not carry out comprehensive quality control of aconitine-containing slices, but has research literature

制剂 (preparation)	文献检测方法 (inspection method in literature)
小活络丸、小金丸、小金胶囊、五味麝香丸、祛风止痛片、三七伤药片、附子理中丸、四逆汤、二十五味珊瑚丸、十二味翼首散	HPLC(含量测定)
附子理中片	比色法(含量测定)
三七伤药片	TLC(鉴别)
桂附地黄丸、二十五味松石丸	TLC(检查)

### 2.3 严谨检查标准,有效控制日服限量

为了保证含乌头碱制剂的安全性,制定严谨的乌头碱类成分限量检查标准十分重要。毋庸置疑,制剂的乌头碱类成分限量与其所含饮片直接相关。根据《中国药典》,附子饮片的乌头碱类成分(包括乌头碱、次乌头碱、新乌头碱总量)限量为 0.020% (即 200 μg · g<sup>-1</sup>) (淡附片限量为 100 μg · g<sup>-1</sup>),日限量为 3 000 μg(因饮片限量为 3 ~ 15 g)(淡附片为 1 500 μg);制川乌和制草乌的乌头碱类成分限量均为 0.040% (即 400 μg · g<sup>-1</sup>),日限量为 1 200 μg(因饮片限量为 1.5 ~ 3 g)。提示,如处方仅含附子类饮片,以日服乌头碱类成分限量 3 000 μg 控制制剂乌头碱类成分限量(含淡附片制剂则为 1 500 μg);如处方仅含制川乌或(和)制草乌,则以日服乌头碱类成分限量 1 200 μg 控制制剂乌头碱类成分限量。但表 2 显示,正天丸、骨刺消痛片、复方羊角片、祛风止痛丸、四逆汤等 5 种制剂日服乌头碱类成分限量

超标。同时,风湿骨痛(片、胶囊)、附桂骨痛(片、胶囊、颗粒)、小金(丸、片、胶囊)、正天(丸、胶囊)、祛风止痛(丸、片、胶囊)、三七伤药(片、胶囊、颗粒)、附子理中(丸、片)、参附强心丸(大蜜丸、水蜜丸)等 8 种系列制剂的不同剂型日服乌头碱类成分限量差别较大。据此建议:

**2.3.1 统一内服制剂的限量检查指标和方法** 根据表 1,对乌头碱类成分限量检查的指标(如乌头碱、次乌头碱、新乌头碱总量)和方法(如 TLC)进行统一。

**2.3.2 统一系列制剂检查标准** 对系列制剂的乌头碱类成分限量检查标准进行统一。

**2.3.3 修订限量超标内服制剂检查标准** 结合相关临床反馈<sup>[8]</sup>,修订上述 5 种日服乌头碱类成分限量超标制剂的检查标准,使其在上述限度范围内或符合临床用药要求。

**2.3.4 以含量测定代替限量检查** 根据表 2,为了避免因重复检测造成浪费,同时考虑到所检查乌

头碱类成分亦发挥着重要药理作用<sup>[1]</sup>, 可以通过含量测定单酯型乌头碱类成分替代内服制剂的乌头碱类成分限量检查, 如确有必要也可根据日服乌头碱类成分限量统一上限值(均以乌头碱、次乌头碱、新乌头碱总量为指标)。既保证制剂的安全性和有效性, 又体现检查标准的严谨性和可操作性。

#### 2.4 重视含量测定, 确保有效安全兼顾

含乌头碱制剂的含量测定项设置及指标确定, 应以保证制剂的安全性和有效性为目标。根据《中国药典》附子饮片的苯甲酰类乌头碱(包括苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱和苯甲酰次乌头原碱总量)含量不得少于0.010%(即大于等于 $100 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ), 日服量则超过0.300~1.5 mg(因饮片用量为3~15 g); 同法计算, 制川乌和制草乌的苯甲酰类乌头碱含量分别为0.070%~0.15%(即700~1500  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ )和0.020%~0.070%(即200~700  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ), 日服量则分别为1.05~4.5 mg和0.3~2.1 mg(因饮片限量为1.5~3 g)。因此, 含乌头碱内服制剂进行乌头碱类成分含测时应与其所含乌头碱饮片(炮制品)相对应。

**2.4.1 以区间值规定含量限度** 进行含量测定的制剂均以区间值规定含乌头碱制剂的苯甲酰类乌头碱含量, 因为苯甲酰类乌头碱是双酯型乌头碱的炮制转化物, 二者均具显著的药理作用, 通过苯甲酰类乌头碱的含量测定反映双酯型乌头碱的转化情况, 兼顾减毒增效目标<sup>[1,9]</sup>。

**2.4.2 增加含量测定制剂种类** 逐步增加苯甲酰类乌头碱含量测定的制剂种类, 优先考虑正天丸、骨刺消痛片、复方羊角片、祛风止痛丸、四逆汤等5种日服乌头碱限量与常规比较似有超标的制剂。

**2.4.3 统一含量测定指标和方法** 尽量统一制剂(尤其是系列制剂)的含量测定指标和方法, 如均以苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱和苯甲酰次乌头原碱总量计, 均采用HPLC测定。

#### 参考文献

- [1] 荣宝山, 黄凯丽, 袁琳嫣, 等. 乌头类药材化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国药事, 2021, 35(8): 932  
RONG BS, HUANG KL, YUAN LY, *et al.* Research progress on chemical composition and pharmacological action of aconitum[J]. Chin Aff, 2021, 35(8): 932
- [2] 中华人民共和国药典 2020 年版. 一部[S]. 2020:453  
ChP 2020. Vol I [S]. 2020:453
- [3] 翟永松, 叶华, 王满元, 等. 含毒性药材中药制剂的风险管理[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(16): 347  
ZHAI YS, YE H, WANG MY, *et al.* Risk management of chinese medicine preparations containing toxic herbs[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2012, 18(16): 347
- [4] 德吉措姆, 尼珍, 阿萍, 等. HPLC 法测定藏药二十五味珊瑚丸中乌头碱限量[J]. 中国药品标准, 2011, 12(2): 99  
DE JCM, NI Z, A P, *et al.* Determination of aconitine in ershiwuwei shanhu pills[J]. Drug Stand China, 2011, 12(2): 99
- [5] 张喜民, 张怡沛, 赵良功. 二十五味松石丸的质量标准研究[J]. 中成药, 2009, 31(5): 815  
ZHANG XM, ZHANG YP, ZHAO LG. Study on the quality standard of twenty five taste songshi pills[J]. Chin Tradit Pat Med, 2009, 31(5): 815
- [6] 兰奋, 宋宗华, 洪小栩, 等. 2020 年版《中国药典》编制工作和主要内容概述[J]. 中国食品药品监管, 2020, (10): 10  
LAN F, SONG ZH, HONG XX. Overview of the preparation and main contents of the 2020 edition of Chinese Pharmacopoeia [J]. Chin Food Drug Admin Mag, 2020, (10): 10
- [7] 丁平, 田友清. 对 2015 版《中国药典》一部系列制剂质量控制的探讨[J]. 中成药, 2017, 39(11): 2427  
DING P, TIAN YQ. Discussion on the quality control of a series of preparations in the 2015 edition of Chinese Pharmacopoeia [J]. Chin Tradit Pat Med, 2017, 39(11): 2427
- [8] 王慧力, 刘荣, 李成建. 正天丸不良反应[J]. 中国误诊学杂志, 2005, (7): 1369  
WANG HL, LIU R, LI JC. Adverse reaction of Zhengtian Pill [J]. Chin J Misdiag, 2005, (7): 1369
- [9] 贾天柱. 中药生制饮片临床鉴别应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 207, 260  
JIA TZ. Clinical Identification and Application of Raw Chinese Medicinal Pieces [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2015: 207, 260

(收稿日期: 2022-09-30)