

0.001%~0.018%。

表 3 含量测定结果

编号	异紫堇定碱/%
1	0.005
2	0.007
3	0.006
4	0.001
5	0.018
6	0.001
7	0.004
8	0.003

3 讨论

本研究通过性状特征可有效区别不同来源及易混淆品种的紫堇属藏药,其薄层图谱斑点清晰可见,分离度好,能够有效鉴别药材真伪。对水分、灰分、浸出物等项进行测定,初步确定各限量标准,斑花黄堇的水分含量应低于 9.0%,总灰分含量应低于 15.0%,酸不溶性灰分含量应低于 2.0%,醇溶性浸出物含量应高于 5.0%,水溶性浸出物含量应高于 17.0%。利用 HPLC 法测定异紫堇定碱的含量,各产地斑花黄堇含量差异大。其化学成分因受海拔、土壤、温度、光照、水分、坡度等多种生态因子的影响^[5-11]。

综上所述,本研究可作为斑花黄堇质量标准制定的参考,为其人工种植及开发利用提供质量保证。

参考文献:

[1] 叶菊,孙立卿,确生,等.四种紫堇属藏药化学成分预实验及其生物碱含量测定[J].西北民族大学学报(自然科学版),2017,38(3):42-47.

[2] 确生,陈卫东,杨红澎,等.青海斑花黄堇藏药资源调查[J].中药材,2017,40(11):2551-2556.

[3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版四部[S].北京:中国医药科技出版社,2020.

[4] 邢潇,张航,徐彤彤,等.藜芦茎叶的质量标准研究[J].农业与技术,2019,39(24):18-21.

[5] 杜清,吴江,刘明地,等.响应面法优化斑花黄堇中总黄酮的提取工艺[J].中药新药与临床药理,2019,30(5):608-613.

[6] 吴蕾蕾,刘翔,卢叶,等.藏药矮紫堇质量标准研究[J].时珍国医国药,2017,28(10):2374-2377.

[7] 陈惟思,汪晶,杨忠辉,等.藏药赛北紫堇的质量标准研究[J].中国医药导报,2019,16(21):116-119.

[8] 黄华花,王明军,黄鸣清,等.金橘质量标准的研究[J].中成药,2020,42(4):1017-1020.

[9] 房蕴歌,朱厚达,刘晓谦,等.苦参药材和饮片质量标准修订研究[J].中国中药杂志,2020,45(8):1756-1763.

[10] 何育霖,蒙春旺,张潇,等.赶黄草药材质量标准研究[J].中药材,2017,40(10):2366-2371.

[11] 陈海娟,刘亚蓉,刘学良.藏药长毛风毛菊的质量标准研究[J].中药材,2015,38(3):507-509.

2020 年版《中国药典》矿物药质量标准变化分析

陈旭华, 徐光临, 刘力*
(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200120)

摘要:目的 对 2020 年版《中国药典》25 种天然矿物药质量标准的变化进行分析,以期为矿物药的应用和分析提供参考。方法 以 2015 年版《中国药典》为参照,2020 年版《中国药典》中矿物药的来源、性状、鉴别、检查、含量测定进行比较;并对矿物药定性、定量分析方法的最新进展进行总结。结果 2020 年版《中国药典》中,有 8 味矿物药的质量标准修订。目前矿物药定性、定量检测研究方法报道较多,但均未被纳入 2020 年版《中国药典》矿物药的质量控制,今后有望用于完善矿物药的质量标准。

关键词: 矿物药;质量标准;分析方法

中图分类号: R282

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)09-2974-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.042

我国矿物药药用历史悠久,早在《周礼》之中就有丹砂、雄黄、矾石、磁石等的记载,是传统中药不可或缺的

一部分。我国药用矿产资源丰饶,分布广泛,但由于地质条件复杂,产地不同其共生矿产及伴生矿产往往会有所不

收稿日期: 2020-11-15

基金项目: 国家中医药传承创新工程内涵建设 [ZY (2018-2020) -CCCX-2003-10]

作者简介: 陈旭华 (1996—), 女, 研究生。Tel: (021) 53827660, E-mail: cxhnan@outlook.com

* 通信作者: 刘力 (1961—), 女, 主任药师, 博士生导师, 从事中药学和临床药学研究。Tel: (021) 53817660, E-mail: liuli2750@163.com

同,这势必影响矿物药的元素分布、性状,影响其药效^[1];同时不同的开采过程以及开采时间,也可能造成不同批次矿物药的质量差异。而矿物药临床用量普遍较小,质量差异对临床疗效的影响可能更显著,故关注矿物药的质量标准及其变化对其临床应用的安全性和有效性意义重大。

对2020年版《中国药典》25种天然矿物药质量标准的变化进行分析,并对矿物药定性、定量分析方法的最新进展进行总结,以其为矿物药的应用和分析提供参考。

1 来源

天然矿物药材种类繁多,矿产资源丰富,分布广泛。药用矿物的质量受产地因素影响大,规定各矿物药的来源对保证矿物药的质量稳定至关重要。2020年版《中国药典》中,石膏的来源由“硫酸盐类矿物硬石膏族石膏”修订为“硫酸盐类矿物石膏族石膏”^[2-3];其余药物来源无修订或新增。

2 性状

性状鉴别是通过水试、火试、眼观、口尝等方式,以矿物药的外形、颜色、表面、光泽、质地、气味、味道、断面、硬度等特征进行鉴别,是鉴定矿物药最基础的方法。2020年版《中国药典》各矿物药性状项下内容无修订或新增情况。

3 鉴别

3.1 理化鉴别 根据矿物药的所含主要化学成分或物理性质不同,利用不同的化学或物理手段,对其有效成分、主要成分或特征性成分进行分析来鉴定真伪。2020年版《中国药典》各矿物药的理化鉴别内容均无修订或新增。

3.2 显微鉴别 通过显微镜观察矿物药的显微特征,适用于大部分矿物药,尤其常用于矿物药粉末的鉴别,具有经济、快速、准确等优点。2020年版《中国药典》对花蕊石、石膏的显微鉴别内容进行修订。

3.2.1 花蕊石 鉴别项下“取本品细粉0.2 g,置锥形瓶中,加稀盐酸5 mL,取上层澄清液1滴,置载玻片上,加硫酸溶液1滴,静置片刻,显微镜下可以观察到针状结晶”修订为“显微镜下可以观察到簇状结晶”^[2-3]。

3.2.2 石膏 红外光谱灵敏度高,检测快速,样品处理简单,且操作便利,能够全面地反映出中药材的整体特征^[4]。2020年版《中国药典》针对石膏主要成分二水硫酸钙,鉴别项下新增红外分光光度法试验,采用溴化钾压片法制备供试品,规定其红外吸收图谱应与二水硫酸钙对照品具有相同的特征吸收峰,这加强石膏鉴定的专属性与准确性。值得注意的是,2020年版《中国药典》中,青礞石、赤石脂鉴别内容与2015版保持一致,均无鉴别项内容。

4 检查

对矿物药的检查主要包括药物的安全性、纯度及有效性等,用于检查矿物药是否符合药用要求。2020年版《中国药典》中,白矾、芒硝、玄明粉、朱砂、雄黄检查项内

容有所变化。

4.1 白矾 检查项下将原有的铵盐检查由“取本品0.1 g,加无氨蒸馏水100 mL使溶解,取10 mL,置比色管中,加无氨水40 mL与碱性碘化汞钾试液2 mL,如显色,与氯化铵溶液(取氯化铵31.5 mg,加无氨蒸馏水使成1 000 mL)1 mL、碱性碘化汞钾试液2 mL及无氨蒸馏水49 mL的混合液比较,不得更深”,变更为“取本品约0.1 g,精密称定,照氮测定法(通则0704第二法或第三法,无需消解)测定,含铵盐以总氮(N)计,不得过0.3%”。

4.2 芒硝 增加氯化物以及酸碱度检查。氯化物检查为取芒硝0.20 g,与标准氯化钠溶液7.0 mL制成的对照液比较,不得更浓(0.035%)。酸碱度检查为取芒硝1.0 g,加水20 mL使溶解,取10 mL,加甲基红指示剂2滴,不得显红色;另取10 mL,加溴麝香草酚蓝指示液5滴,不得显蓝色^[3]。

4.3 玄明粉 增加酸碱度检查,检查方法与芒硝一致。

4.4 朱砂 除原有的铁盐检查外,增加采用液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用仪(HPLC-ICP-MS)测定价态汞:取朱砂粉末(过五号筛)约30 mg,精密称定,置250 mL塑料量瓶中,一式2份,一份加人工胃液约200 mL,另一份加人工肠液约200 mL,摇匀,置37℃水浴中超声处理(功率300 W,频率45 kHz)2 h(每隔15 min充分摇匀1次),放冷,分别用相应溶液稀释至刻度,摇匀,取适量至50 mL塑料离心管中,静置20~24 h,用洗耳球吹去上层表面溶液,吸取中层溶液15 mL(吸取时应避免带入颗粒),用微孔滤膜滤过,精密量取续滤液2 mL,置10 mL塑料量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,即得。吸取供试品溶液20 μL,注入HPLC-ICP-MS测定,规定以二价汞以汞计,不得超过0.1%^[3]。朱砂的主要成分为硫化汞(HgS),Hg²⁺在胃肠道内可以与酶活性中心的巯基结合形成耦合物,从而抑制酶的生理功能,引起毒性反应^[5]。因此二价汞的检测对评价朱砂的安全性更有意义。

4.5 雄黄 除原有的三氧化二砷检查外,增加了采用HPLC-ICP-MS对三价砷和五价砷的含量进行检查:取雄黄粉末(过五号筛)约30 mg,精密称定,置250 mL塑料量瓶中,加人工肠液约200 mL,摇匀,置37℃水浴中超声处理(功率300 W,频率45 kHz)2 h(每隔15 min充分摇匀1次),放冷,用人工肠液稀释至刻度,摇匀,取适量置50 mL塑料离心管中,静置20~24 h,用洗耳球吹去上层表面溶液,吸取中层溶液约15 mL(吸取时应避免带入颗粒),用微孔滤膜(10 mm)滤过,精密量取续滤液5 mL,置50 mL塑料量瓶中,加0.02 mol/L乙二胺四醋酸二钠溶液稀释至刻度,摇匀,即得。吸取供试品溶液20 μL。规定雄黄中含三价砷和五价砷的总量以砷(As)计,不得过7.0%^[3]。对于雄黄而言,三价砷和五价砷是其砷毒性的主要来源,雄黄的可溶性砷毒性大小依次为亚砷酸盐(iAs³⁺)>砷酸盐(iAs⁵⁺)>一甲基砷(MMA)>二甲基砷(DMA),砷甜菜碱(AsB)几乎无毒^[6]。因此对三价砷和五价砷的

含量进行检查限定有必要。

5 含量测定

2020 年版《中国药典》矿物药含量测定新增内容为自然铜中铁的含量测定。取细粉约 0.25 g, 精密称定, 置瓷坩埚中, 在 650 ℃灼烧约 30 min, 取出, 放冷, 将灼烧物转移至锥形瓶中, 加盐酸 15 mL 与 25% 氯化钾溶液 3 mL, 盖上表面皿, 加热至微沸, 滴加 6% 氯化亚锡溶液, 不断振摇, 待分解完全, 瓶底仅留白色残渣时, 用少量水洗涤表面皿及瓶内壁, 趁热滴加 6% 氯化亚锡溶液至显浅黄色 (如氯化亚锡过量, 可滴加高锰酸钾试液至显浅黄色), 加水 100 mL 与 25% 钨酸钠溶液 15 滴, 并滴加 1% 三氯化钛溶液至显蓝色, 再滴加重铬酸钾滴定液 (0.016 67 mol/L) 至蓝色刚好褪尽, 立即加硫酸-磷酸-水 (2:3:5) 10 mL 与

0.5% 二苯胺磺酸钠溶液 10 滴, 用重铬酸钾滴定液滴定至溶液显稳定的蓝紫色, 规定含铁应为 40.0%~55.0%^[3]。

除自然铜外, 2020 年版《中国药典》其余矿物药测定方法均无变化, 大多采用滴定法测定。

6 讨论

通过与 2015 年版《中国药典》对比分析, 发现 2020 年版《中国药典》25 种矿物药中共有 8 味药物的质量标准发生变化。鉴别项中花蕊石修订内容 1 项, 石膏新增内容 1 项; 检查项中, 白矾修订内容 1 项, 朱砂、雄黄、芒硝、玄明粉各新增内容 1 项; 含量测定项目中, 自然铜新增内容 1 项。此外, 还有 12 味矿物药仍无检查项内容, 2 味无鉴别项内容, 5 味无含量测定项内容, 见表 1。可见矿物药的质量标准尚不完善。

表 1 2020 年版《中国药典》矿物药标准变化

矿物药	鉴别	检查	含量测定
白矾	无变化	修改铵盐测定方式	无变化
皂矾(绿矾)	无变化	无变化	无变化
朱砂	无变化	新增二价汞含量的检查	无变化
自然铜	无变化	无变化	新增铁的含量测定
红粉	无变化	无变化	无变化
赤石脂	无变化	—	—
花蕊石	显微鉴别描述更改	—	无变化
青礞石	—	—	—
金礞石	无变化	—	—
炉甘石	无变化	—	无变化
轻粉	无变化	无变化	无变化
禹余粮	无变化	—	—
硫黄	无变化	—	无变化
紫石英	无变化	—	无变化
雄黄	无变化	新增三价砷及五价砷含量的检查	无变化
滑石	无变化	—	—
滑石粉	无变化	—	无变化
磁石	无变化	—	无变化
赭石	无变化	—	无变化
大青盐	无变化	—	无变化
石膏	新增红外分光光度法鉴别二水硫酸钙成分	无变化	无变化
煅石膏	—	无变化	无变化
芒硝	无变化	新增氯化物及酸碱度检查	无变化
玄明粉	无变化	新增酸碱度检查	无变化
钟乳石	无变化	—	无变化

因为矿物药的法定质量标准仍不完善, 近年来对矿物药的分析方法的研究越来越多 (表 2), 这些分析检测方法囊括了矿物药的形态鉴定、元素分析、金属价态分析、安全性评价等方面的研究。

定性分析检测方法包括扫描电镜法 (SEM)、及热分析法 (差示扫描量热法、差热分析法及热重法)。SEM 主要用于矿物药的表面形态分析, 应用于白矾、皂矾、滑石粉等 6 种药材中; 热分析法用于药物理化性质变化或检查矿

物药的纯度, 在白矾、花蕊石、青礞石等 7 味矿物药中应用。

定量分析检测方法包括 X 射线荧光光谱法 (XRF)、X 射线衍射分析法 (XRD)、红外光谱法 (IR)、近红外光谱法 (NIRS)、原子吸收分光光度法 (AAS)、原子荧光光谱 (AFS)、拉曼光谱法 (Raman)、电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 及原子发射光谱 (ICP-OES) 等。XRF 通过分析矿物药中每种元素的百分数, 进行定量分析, 在花蕊石、

表 2 矿物药检测方法汇总

矿物药	检测方法	文献出处
白矾	拉曼光谱法(Raman)、扫描电镜法(SEM)、X 射线衍射分析法(XRD)、红外光谱法(IR)、差示扫描量热法(DSC)、原子发射光谱(ICP-OES)、电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)	[4]、[7]、[8]、[9]、[10]
皂矾(绿矾)	XRD、SEM	[4]、[10]
朱砂	XRD、拉曼光谱法(Raman)、ICP-MS	[11]、[12]、[13]
自然铜	XRD、NIRS	[14]
红粉	原子吸收分光光度法(AAS)、Raman	[12]、[15]
赤石脂	XRD、NIRS	[16]
花蕊石	XRD、XRF、差热分析法(DTA)	[17]、[18]
青礞石	XRD、NIRS	[16]
金礞石	XRD、NIRS	[16]
炉甘石	XRD、NIRS	[19]
轻粉	AAS、Raman	[12]、[15]
禹余粮	XRD、TG-DSC、ICP-AES	[20]、[21]、[22]
硫黄	Raman	[12]
雄黄	Raman、IR、HPLC-ICP-MS、AFS、HPLC-AFS	[12]、[23]
紫石英	XRD、XRF、Raman、NIRS	[17]、[24]、[25]
滑石	扫描电子显微镜-X 射线能谱仪(SEM-EDS)、XRD、NIRS	[26]、[22]
滑石粉	SEM-EDS、XRD	[22]、[26]
磁石	IR、AAS、AFS、NIRS	[14]、[27]
赭石	NIRS	[14]
大青盐	XRD	[28]
石膏	Raman、XRF、IR、DSC、DTA、SEM	[4]、[7]、[8]、[10]、[17]
煅石膏	IR	[7]
芒硝	Raman、IR、DSC、SEM	[4]、[7]、[11]、[14]
玄明粉	IR、DSC	[11]、[10]
钟乳石	XRF、DTA	[25]、[26]

紫石英、石膏及钟乳石中得到应用；XRD 用于矿物药物组成或晶体结构分析，在白矾、皂矾、朱砂等 14 味药中应用；IR 通过原图谱与导数光谱结合，来分辨矿物药组成的细小差异，在白矾、青礞石、磁石等 7 种药材中得到应用；NIRS 是一种对样品无损的快速鉴别方法，已有自然铜、赤石脂、金礞石等 9 种矿物药建立了 NIRS 快速分析模型；AAS 是一种应用广泛的无机元素定量分析方法，红粉、轻粉以及磁石应用了该方法；AFS 通过测定原子在光辐射能的作用下发射的荧光强度来进行定量分析，在朱砂、雄黄、磁石的质量控制中都有应用；Raman 图谱具有较强的指纹性，应用在朱砂、轻粉、硫磺等 9 种矿物药中；ICP-MS 检测灵敏度高，可进行多元素同时测定，用于矿物药饮片在体内外的无机元素分析，在白矾、朱砂等药材的分析中应用；HPLC-ICP-MS 可以对无机元素进行价态分析，在雄黄的体内外形态分析中得到应用；ICP-OES 又称 ICP-AES，可以通过建立无机元素的特征图谱来对矿物药进行分析，应用于白矾、禹余粮中。

上述检测分析方法在矿物药中应用报道最多的为 XRD (14 种)、Raman (9 种)、NIRS (9 种)。除 SEM、AFS 外，其余方法均被药典收录。其中，XRF 为 2020 年版《中国药典》新增方法，具有操作简单、可多元素同时分析、稳定性好等优点。SEM、AFS 目前研究较多，方法日趋成熟，今后有望纳入药典收载。

7 结论

相较于传统植物中药，矿物药的种类并不算多，质量控制研究也仍有不足，但能收载于药典的都是历经长时间临床检验的，疗效独特。优质饮片是保证临床疗效的前提，它的生产离不开全程动态质量控制，而饮片的质量标准还是目前衡量饮片质量优劣及安全性的指标。因此，对药材及饮片的生产及质量进行不断的研究，与时俱进地对生产过程及质量控制方法进行完善，使中药材的评价指标与疗效联系更为紧密，鉴别的专属性更强，中药及饮片的质量才能好。

参考文献：

[1] 刘圣金, 严 辉, 段金殿, 等. 江苏药用矿物资源种类分布及其利用现状与展望[J]. 中草药, 2020, 51(6): 1628-1640.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[4] 雷 咪, 陈 龙, 黄必胜, 等. 6 种含硫酸盐的矿物类中药及其部分炮制品的拉曼光谱鉴别研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2811-2814.

[5] Bridges C C, Zalups R K. Transport of inorganic mercury and methylmercury in target tissues and organs[J]. *Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2010, 13(5): 385-410.

[6] Zhu Y G, Xue X M, Kappler A, et al. Linking genes to

- microbial biogeochemical cycling: lessons from arsenic [J]. *Environ Sci Technol*, 2017, 51(13): 7326-7339.
- [7] 闫蔚, 曾柏淋, 王淑美, 等. 6种硫酸盐类矿物药中红外鉴别[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(20): 63-66.
- [8] 沈紧治, 王政, 苏玉纯. 差示扫描量热法对5种硫酸盐类矿物药的分析鉴别研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(6): 717-720.
- [9] 刘圣金, 乔婷婷, 马瑜璐, 等. ICP-OES/ICP-MS技术研究砷及其伪品的差异特征元素及无机元素含量分布[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 1-7.
- [10] 陈春荣, 陈龙. 5种硫酸盐类矿物药的电子显微特征分析[J]. 中国药师, 2020, 23(1): 67-73.
- [11] 杨丹, 刘圣金, 燕珂, 等. 朱砂药材及饮片X射线衍射 Fourier 指纹图谱研究[J]. 中药材, 2018, 41(12): 2767-2773.
- [12] 明晶, 陈龙, 黄必胜, 等. 7种毒性矿物类中药拉曼光谱解析[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(10): 2423-2426.
- [13] 李铮, 赵一懿, 杜小伟, 等. ICP-MS法测定朱砂安神丸中可溶性汞[J]. 中成药, 2016, 38(12): 2723-2725.
- [14] 张晓冬, 陈龙, 黄必胜, 等. 基于NIRS和PCA-SVM算法快速鉴别4种含铁矿物药[J]. 中成药, 2018, 40(2): 404-410.
- [15] 李莉, 夏晶, 彭韦楠, 等. 拔毒生肌散中红粉、轻粉的测定[J]. 中成药, 2021, 43(6): 1591-1593.
- [16] 雷咪. 基于XRD、NIR光谱技术及SVM算法的硅酸盐类矿物药快速鉴别研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [17] 孙琳, 梁鹏晨, 严铸云, 等. 六种钙类矿物药元素谱的X射线荧光光谱法无标样分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 70-76.
- [18] 杨丽, 李雪莲, 赵梓辰, 等. 差热分析法鉴别碳酸钙类矿物药的研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(10): 2412-2414.
- [19] 陈龙, 张晓冬, 孙扬波, 等. 基于近红外漫反射光谱和PCA-SVM算法快速鉴别炉甘石[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 116-123.
- [20] 刘圣金, 吴超颖, 马瑜璐, 等. 不同矿物成因禹余粮质量评价及优质矿产资源筛选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 14-20.
- [21] 刘圣金, 杨欢, 林瑞超, 等. 矿物药禹余粮微波消解/ICP-AES无机元素分析及综合评价[J]. 中国现代中药, 2015, 17(9): 899-904.
- [22] 刘圣金, 杨欢, 徐春祥, 等. TG-DSC分析法在矿物药禹余粮质量控制中的应用[J]. 中药材, 2016, 39(1): 121-123.
- [23] 刘敏敏, 司徒咏文, 陈俏. 雄黄及制剂中砷含量测定与形态分析[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(12): 2199-2205.
- [24] 徐子杰, 陈龙, 刘义梅, 等. 基于多参考相关系数法和BP-ANN建立紫石英的近红外光谱定性模型[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 37-42.
- [25] 陈龙, 明晶, 袁明洋, 等. 基于BP-ANN算法建立紫石英中CaF₂拉曼光谱定量模型[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 77-82.
- [26] 张萍, 肖新月, 石上梅, 等. 滑石粉与石棉的微形态及元素构成的SEM/EDS微区分析[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(3): 488-493.
- [27] 傅兴圣, 邹立思, 刘训红, 等. 磁石药材的质量标准[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(19): 1641-1645.
- [28] 张丽倩, 胡海燕, 杨蓉, 等. 石盐类矿物药的矿物学探究[J]. 中成药, 2019, 41(12): 3063-3066.