

· 综述 ·

含有麝香中成药的质量研究现状

龚晓丽¹, 王剑波^{1,2*}, 罗霜², 尤晓舟¹, 王雪¹, 李莉¹, 赵军宁¹

1. 四川省中医药科学院 四川省中医药转化医学中心/中医药转化医学四川省重点实验室, 四川 成都 610041;

2. 成都大学 食品与生物工程学院, 四川 成都 610106

[摘要] 麝香自古以来都作为中医临床不可或缺的传统名贵中药材。近年来, 随着需求量的不断增加, 野生麝香日渐贫乏, 濒临稀缺。因此, 在发展人工养麝的同时, 加强对麝香及其制剂的研究, 促进麝香的合理使用, 最大程度地发挥其药用价值, 是当前需要解决的重要问题。通过对含麝香中成药的专利、创新药研究、药理学研究、质量研究等方面进行综述, 总结分析现存的主要问题, 提出改进措施和建议, 以促进含麝香中成药的二次开发, 更好地发挥其临床疗效, 对保证中华医药品种的传承创新具有重要意义。

[关键词] 麝香; 中成药; 质量研究

[中图分类号] R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)05-1155-08

doi: 10.13313/j.issn.1673-4890.20220524002

Research Status of Quality of Chinese Patent Medicines Containing Moschus

GONG Xiao-li¹, WANG Jian-bo^{1,2*}, LUO Shuang², YOU Xiao-zhou¹, WANG Xue¹, LI Li¹, ZHAO Jun-ning¹

1. Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Sichuan Institute for Translational Chinese Medicine/

Translational Chinese Medicine Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610041, China;

2. College of Food and Biological Engineering, Chengdu University, Chengdu 610106, China

[Abstract] Moschus has been regarded as an indispensable traditional and precious Chinese herbal medicine in traditional Chinese medicine (TCM) since ancient times. In recent years, with the increasing demand, wild Moschus is becoming scarce and endangered. Therefore, it is important to strengthen the research on Moschus and its preparations, promote the rational use of Moschus, and maximize its medicinal value in the development of artificial Moschus. The present study reviewed the research status of patents, new drugs, pharmacological research, and quality of Chinese patent medicines containing Moschus, summarized and analyzed the existing main problems, and proposed improvement measures and suggestions to promote the secondary development of Chinese patent medicines containing Moschus and give full play to its clinical efficacy, thereby ensuring the inheritance and innovation of Chinese medicine varieties.

[Keywords] Moschus; Chinese patent medicine; quality research

中成药是指以中药材为原料, 在中医药理论指导下, 为了预防及治疗疾病的需要, 按规定的处方和制剂工艺将饮片加工制成一定剂型的中药制品^[1], 具有性质稳定、疗效确切、不良反应相对较小, 服用、携带、贮藏方便等特点。随着“崇尚自然, 回归自然”理念深入人心, 中成药已成为中医药临床应用的主要形式之一, 尤其是国家“国家中药现代化战略”实施以来, 对传统经典名方高品质中成药制剂的创新研发和对疗效确切的传统名优中成药的二次开发, 成为新时期中药产业高质量发展的重要

举措。

麝香是我国珍稀的动物类药材, 也是中医临床不可或缺的传统名贵中药材, 具有开窍醒神、活血通经、消肿止痛之功效^[2]。其疗效显著、香气浓烈, 可作为高级香料和许多中成药的原料, 具有重要的经济和药用价值。在我国利用麝香防病治病已有2500多年的历史, 《尔雅》^[3]和《神农本草经》^[4]中麝香被列为“上品”。《本草纲目》^[5]记载: “盖麝香走窜, 能通诸窍之不利, 开经络之壅遏”。在传统中医药应用历史中, 麝香除本身药物作用外, 还起催

* [通信作者] 王剑波, 主任药师, 研究方向: 中药大健康产品研发; Tel: 028-84348180, E-mail: yyswj@fmmu.edu.cn

化剂、扩散剂的作用,可以迅速发挥与之配伍而成的其他中药的作用,药效获得提高并直达患处,疗效独特。麝香独特的药效及野生来源的稀缺性使其成为重要的国家战略物资,国内外年需求量达1500 kg以上^[6]。国家药品监督管理局网站公布的数据显示,目前正在生产销售的以麝香为关键原料的中成药有433种(包括含人工麝香品种)^[7],《全国中成药处方集》收录的2621种处方中,以麝香配伍的中成药处方就有295种,占比达11%^[8]。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版含麝香及代用品的中成药制剂共有74个品种,《中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂》《中成药处方数据库》《新编国家中成药》(第3版)、《国家中成药标准汇编》收集含麝香的中成药品种分别有209、469、336、312个^[8](来源:药智网中药材数据库, <https://db.yaozh.com/>)。

近年来,随着中医药事业的发展、世界中医药热的兴起和国内人民生活水平的提高,对麝香的需求量越来越大。据统计,目前我国总计有760家企业生产销售含麝香的中成药,共433种,年产值已达100亿元,出口创汇含麝香中成药的品种有165个,这足以证明麝香在名贵中成药中的特殊地位和不可或缺的资源优势^[9]。然而含麝香中成药虽具有良好的应用市场,但部分组方受历史遗留问题、加工技术和质量标准不完善的影响,可能存在药品缺陷而导致使用过程中存在着安全隐患和不符合现代用药要求等问题,对已上市含麝香中成药进行整理分析,了解其用药安全隐患的问题根源,为临床用药科学合理提供参考,促进医药产业的更加健康发展。

1 含麝香中成药专利情况

近年来,随着知识产权保护意识的提高及对麝香相关养殖、应用研究的不断深入,有关麝香的专利有很多。通过对麝香相关专利进行检索统计,我国2010—2021年的麝香专利申请共有7287项,其中发明专利7080项(数据来源:中国国家知识产权局专利数据平台, <https://pss-system.cponline.cnipa.gov.cn/conventionalSearch>),主要涉及功效成分制备、药品、保健食品、化妆品和养殖,涉及功效成分制备的发明专利申请数量为1055项,这与长期以来我国关于麝香的学术研究侧重于功效成分提取的科研现状相符;药品和保健食品的发明专利申请数量分别

为1190、48项(数据来源:中国知网专利数据平台, <https://pta.cnki.net/patent/>),麝香功效成分提取之后的应用依旧以药品为主。在中国国家知识产权局专利数据平台以“麝香”为关键词进行专利检索,结果共3744项,以“麝香+中成药”进行检索,则只有272项。与麝香相关中成药产品专利数量偏少,多数集中在药物提取技术领域,以新组方及其制备为主,部分涉及质量控制技术、干燥技术、检测技术等。随着国家新申报中成药审批政策收紧,相应的专利申请数量也在逐年下降,2018—2020年均低至4项,见图1。

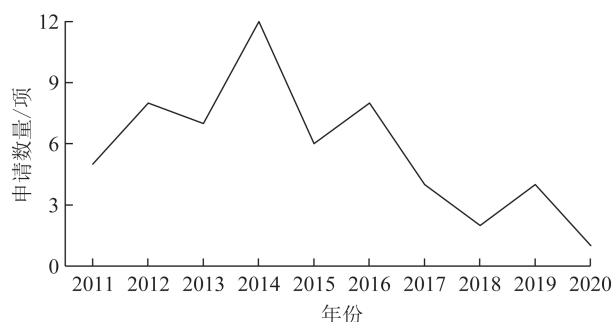


图1 含麝香中成药(医药技术领域)2011—2020年度专利申请数量趋势

2 含麝香中成药创新药研究情况

含麝香中成药作为众多传统中药复方制剂的典型代表,很多具有独特疗效的中药制剂都用到了麝香,这说明麝香有独特的临床价值和优势。我国对中成药有着独特的理解,在中成药新药研发方面有绝对的优势,亟须推动传统中成药品种再创新,培育出重量级的中成药,加快中成药的创新发展。含麝香中成药在研情况见图2。

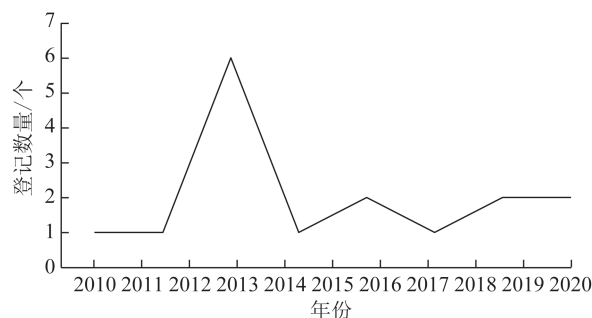


图2 2010—2020年临床在研含有麝香中成药数量

3 含麝香中成药药理学研究现状

中成药具有多成分、多靶点、整合效应的特点。

传统医学认为,麝香具有开窍醒神、活血止痛的功效,临床主要用于心脑血管、卒中偏瘫、意识昏迷等疾病的治疗。因此,含有麝香的中成药多表现出具有双向调节中枢神经系统^[10-11]、抗脑缺血^[12-13]、抗炎^[14-16]、强心、抗菌、抗溃疡、抗肿瘤^[17-18]、改善血脑屏障^[19-20]等多种药理作用。在药智网的中成药处方数据库检索到含麝香的中成药品种459条,其中按药理学分类排名前10的为肌肉-骨骼系统(70条)、神经系统(68条)、呼吸系统(42条)、消化道及代谢(40条)、血液和造血器官(37条)、皮肤病用药(25条)、心血管系统(23条)、杂类(23条)、感觉器官(19条)、生殖泌尿系统和性激素(15条)。

对药智网的“中成药处方数据库”中459条含有麝香的中成药按药理作用分类:神经系统(107条)、消化道及代谢(75条)、血液和造血器官(68条)、心血管系统[28条,心脏病治疗(23条)、抗高血压(1条)、血脂调节剂(1条)、血管保护剂(3条)]、皮肤病(28条)、肌肉-骨骼系统(101条)、抗肿瘤(8条)、生殖和泌尿系统(16条)、抗寄生虫及杀虫类(3条)、杂类(35条)。从以上统计数据可以看出,含麝香中成药对神经系统的影响的药物最多,其次为肌肉-骨骼肌系统。基于以上统计的广泛药理作用特点,许多品种应用于临床表现出良好的治疗效果。例如,具有神经保护的安宫牛黄丸、醒脑静注射液、麝香抗栓丸等;对肌肉骨骼损伤、关节红肿、腰腿酸痛、四肢麻木及痔疮出血等症状有明显改善的麝香壮骨膏、麝香追风膏、壮骨麝香止痛膏、马应龙麝香痔疮栓等;具有心血管保护作用的麝香保心丸、苏合香丸、血栓心脉宁片、麝香心脑血管通胶囊、麝香通心滴丸、益心丸等。近年来,随着对麝香及其复方制剂基础研究的不断深入,含麝香中成药的药理作用也不断被发现。

4 含麝香中成药质量研究现状

麝香是名贵珍稀动物中药材,在中医防病治病中具有重要作用^[21]。但其货源紧张、价格昂贵,一些不法分子为了取得非法利益,掺伪造假的情况较多,严重影响到含麝香的中成药的质量和用药安全。同时,由于野生麝香资源匮乏、基原品种多、产地多,野生麝香、饲养麝香与人工麝香同用,导致含麝香中成药质量参差不齐,难以规范。而麝香在大多数中成药与药物的质量和有效性紧密关联,尤其

在质量控制指标选择上,多数以麝香的有效成分之一——麝香酮作为控制中成药的质量和保证其临床用药有效性的指标。但目前《中国药典》2020年版中使用单一指标成分的定性、定量分析方法并不能全面反映其内在质量,难以完全反映中药材及中成药的药理活性,也不符合中医临床用药的整体观点,而且许多含麝香中成药仍沿袭过去的传统检验方法,缺乏科学性,存在麝香指标成分无专属性等问题。因此,对含麝香中成药质量控制标准现状进行分析,寻找提升质量标准的对策,对于其质量把控和临床安全用药至关重要。

4.1 含麝香中成药品种现行质量标准分析

在《中国药典》2000年版中收载含麝香的中成药配方仅有33种^[22],这些品种的质量控制方法主要有显微鉴别(15种)、同时兼有气相色谱检测(5种)、无任何检测方法(15种);而在《中国药典》2020年版中收载含麝香的中成药品种已增加到74种,剂型多达12种,可使用天然麝香的品种包括13种,其中针对麝香成分具有专属性的质量标准尚未完善,具有【鉴别】和【含量测定】的品种仅有小金丸1个,具体含麝香中成药品种质量控制指标见表1。

通过对含麝香中成药中麝香及代用品人工麝香有关质量控制方法的梳理,发现目前含麝香中成药质量标准主要包括以下4方面的问题:1)关于麝香的质量控制项目缺失,《中国药典》2020年版收载的74个含麝香中成药品种有38个品种没有麝香质量控制项目,由于保密要求,《中国药典》2020年版对人工麝香尚无质量控制标准;2)所收载的麝香质量控制项目以【鉴别】项为主,不能有效控制麝香的投料情况;3)含有天然麝香的部分名贵中成药品种质量标准中麝香的鉴别方法缺乏专属性;4)现有的质量控制方法尚不能对麝香及代用品种类进行完全区分,仅能进行标识管理。

4.2 含麝香中成药质量研究进展

《中国药典》2020年版(一部)收载的含麝香中成药质量标准已较《中国药典》2000年版(一部)收载在品种数量和标准的完善性有了很大提升,但仍存在某些含麝香中成药中麝香及代用品的标准缺失的问题。一方面可能某些含麝香中成药中处方量较大,且麝香/人工麝香的占比较小;另一方面可能由于以往的检测技术,方法的灵敏度不能满足检

表1 《中国药典》2020年版（一部） 载的含麝香中成药品种质量评价指标

序号	品种	处方中含麝香类型	质量标准中麝香的检验项目	序号	品种	处方中含麝香类型	质量标准中麝香的检验项目
1	二十五味松石丸	麝香	无鉴别、无含量测定	38	复方夏天无片	人工麝香	无鉴别、无含量测定
2	二十五味珍珠丸	人工麝香	无鉴别、无含量测定	39	跌打七厘片	麝香	无鉴别、无含量测定
3	二十五味珊瑚丸	人工麝香	无鉴别、无含量测定	40	七厘胶囊	人工麝香	无鉴别、无含量测定
4	十二味翼首散	麝香	无鉴别、无含量测定	41	万应胶囊	人工麝香	无鉴别、无含量测定
5	十香返生丸	人工麝香	无鉴别、无含量测定	42	小儿肺热平胶囊	人工麝香	无鉴别、无含量测定
6	七十味珍珠丸	麝香	无鉴别、无含量测定	43	小金胶囊	人工麝香	麝香酮含量测定
7	七珍丸	人工麝香	无鉴别、无含量测定	44	贝羚胶囊	人工麝香	GC 鉴别麝香酮
8	人参再造丸	人工麝香	无鉴别、无含量测定	45	片仔癀胶囊	麝香	麝香酮含量测定
9	小儿解热丸	人工麝香	无鉴别、无含量测定	46	瓜霜退热灵胶囊	人工麝香	无鉴别、无含量测定
10	五味麝香丸	麝香	无鉴别、无含量测定	47	血栓心脉宁胶囊	人工麝香	无鉴别、无含量测定
11	牛黄抱龙丸	人工麝香	气相色谱法（GC）鉴别麝香酮	48	稀莪通栓胶囊	人工麝香	GC 鉴别麝香酮
12	牛黄清心丸	麝香/人工麝香	麝香药材显微鉴别	49	麝香风湿胶囊	人工麝香	麝香酮含量测定
13	牛黄清宫丸	人工麝香	无鉴别、无含量测定	50	麝香抗栓胶囊	人工麝香	GC 鉴别麝香酮
14	牛黄镇惊丸	人工麝香	无鉴别、无含量测定	51	麝香脑脉康胶囊	人工麝香	无鉴别、无含量测定
15	仁青芒觉	麝香	无鉴别、无含量测定	52	七厘散	人工麝香	无鉴别、无含量测定
16	仁青常觉	麝香	无鉴别、无含量测定	53	安宫牛黄散	人工麝香	GC 鉴别麝香酮
17	再造丸	人工麝香	无鉴别、无含量测定	54	红灵散	人工麝香	无鉴别、无含量测定
18	西黄丸	麝香/人工麝香	麝香药材显微鉴别	55	局方至宝散	人工麝香	GC 鉴别麝香酮
19	当归龙荟丸	人工麝香	无鉴别、无含量测定	56	复方珍珠散	人工麝香	GC 鉴别麝香酮
20	庆余辟瘟丹	人工麝香	GC 鉴别麝香酮	57	紫雪散	人工麝香	GC 鉴别麝香酮
21	安宫牛黄丸	麝香/人工麝香	GC 鉴别麝香酮	58	障翳散	人工麝香	GC 鉴别麝香酮
22	苏合香丸	人工麝香	GC 鉴别麝香酮	59	辟瘟散	人工麝香	无鉴别、无含量测定
23	抗栓再造丸	人工麝香	无鉴别、无含量测定	60	万应锭	人工麝香	无鉴别、无含量测定
24	灵宝护心丹	人工麝香	无鉴别、无含量测定	61	片仔癀	麝香	麝香酮含量测定
25	纯阳正气丸	麝香	无鉴别、无含量测定	62	紫金锭	人工麝香	无鉴别、无含量测定
26	周氏回生丸	人工麝香	薄层色谱法（TLC）鉴别麝香酮	63	马应龙八宝眼膏	人工麝香	无鉴别、无含量测定
27	胃肠安丸	人工麝香	无鉴别、无含量测定	64	马应龙麝香痔疮膏	人工麝香	无鉴别、无含量测定
28	神香苏合丸	人工麝香	GC 鉴别麝香酮	65	阳和解凝膏	人工麝香	无鉴别、无含量测定
29	益心丸	人工麝香	TLC 鉴别麝香酮	66	暖脐膏	人工麝香	无鉴别、无含量测定
30	梅花点舌丸	人工麝香	药材显微鉴别，TLC 鉴别麝香酮	67	麝香跌打风湿膏	人工麝香	无鉴别、无含量测定
31	痧药	人工麝香	无鉴别、无含量测定	68	麝香镇痛膏	人工麝香	无鉴别、无含量测定
32	稀莪通栓丸	人工麝香	GC 鉴别麝香酮	69	麝香祛痛搽剂	人工麝香	GC 鉴别麝香酮
33	熊胆救心丸	人工麝香	TLC 鉴别麝香酮	70	麝香舒活搽剂	人工麝香	无鉴别、无含量测定
34	麝香保心丸	人工麝香	GC 鉴别麝香酮	71	麝香祛痛气雾剂	人工麝香	GC 鉴别麝香酮
35	小金片	人工麝香	麝香酮含量测定	72	麝香痔疮栓	人工麝香	GC 鉴别麝香酮
36	化癥回生片	人工麝香	无鉴别、无含量测定	73	麝香通心滴丸	人工麝香	GC 鉴别麝香酮
37	血栓心脉宁片	人工麝香	GC 鉴别麝香酮	74	小金丸	麝香/人工麝香	麝香药材显微鉴别，麝香酮含量测定

测的要求，导致了某些品种麝香的质量控制方法缺失。随着现代分析技术的发展和研究者的不断努力，在含麝香中成药方剂质量标准研究方面取得了一定成绩，涌现出一批将传统方法优化或者结合新技术的方法。例如，在定性鉴别方面，采用了薄层色谱一标多测法鉴别麝香保心丸，将原标准收载的6个

鉴别（5个TLC、1个GC）整合在一起，以1块薄层板、2种展开系统同时鉴别人工麝香、蟾蜍、苏合香、冰片4种中药，该方法可更准确、高效、快速鉴别含麝香的中成药^[23]。在定量检测方面，含麝香中成药的含量测定仍以麝香酮的含量测定方法为主，采用超高效液相色谱法-二极管阵列检测器（UPLC-

PDA)多波长检测^[24],建立基于天然麝香、天然牛黄及4个植物药质量的特征图谱和指标性成分含量分析方法,并应用于安宫牛黄丸成品质量表征与评价。该天然麝香特征峰为首次在中成药制剂中发现,从而为含天然麝香的中成药提供了鉴别和定量依据。建立了天然麝香、养殖麝香、人工麝香的GC指纹图谱,并通过比较不同品种麝香有效成分的异同,对片仔癀重要原料麝香进行有效的质量控制^[25]。红外光谱、电子鼻、GC、高效液相色谱法(HPLC)、电感耦合等离子体质谱、原子吸收光谱、分子生物学鉴定及生物活性评价等现代分析技术已广泛用于麝香的质量评价中,麝香及其代用品的质量评价方法已由常规的性状、显微、理化鉴别及单一指标成分含量测定,向多指标活性成分含量测定、化学指纹图谱、分子生物学、生物活性检测等综合性评价方法发展^[26],以麝香作为原料的中成药可以借鉴麝香药材检测的技术方法,建立高于《中国药典》2020年版标准的内控标准,有利于保证产品的有效性和安全性,从而提高含麝香中成药的产品竞争力。此外,随着家养麝规模的快速扩张,不同品种、产地、饲养条件、生长年限、采收时间等生产过程不可控因素对含麝香中成药质量的影响也有待相应的系统研究,从而进一步丰富和完善含麝香及其代用品中成药的质量评价方法。赵玉洋等^[27]用微型DNA条形码分子鉴定技术对61批麝香及混伪品样品进行了鉴别,能够检出2批基原物种为鸡的混伪品,可用于麝香药材的鉴定。罗云等^[28]采用凝血酶滴定法对12个不同品种和产地麝香及人工麝香进行了研究,建立了麝香体外抗凝血酶活性效价测定方法,探索品种和产地对麝香抗凝血酶生物活性的影响,为麝香质量生物评价提供科学依据。陆艳艳等^[29]用声表面波(SWA)气相谱仪对3种不同产地麝香、人工合成麝香和假麝香进行分析,结果表明该法能快速鉴定麝香酮含量的差异。这些新的技术评价方法用于含麝香中成药的质量控制上,有望对成分复杂的含麝香中成药的安全性、有效性进一步完善。

目前,主要以麝香酮的含量测定来判断含麝香中成药的质量优劣,除麝香酮外,多肽、蛋白质、胆固醇、大环酮、雄甾烷等亦被认为是麝香的活性成分,在含麝香中成药的质量评价中,不能仅以一种检测手段或单一成分含量作为判断的依据,应根据不同的检测目的选择适当的分析方法。多活性成

分含量测定已成为业内的共识,液相色谱-质谱法(LC-MS)、GC-MS等现代分析技术和手段的引入使多活性成分同时测定成为可能,充分发挥GC-MS、UPLC-MS、UPLC-四极杆-飞行时间质谱法(Q-TOF-MS)等现代分析技术高灵敏度,能够提供更加完善化学成分信息的特点,开发能区分天然麝香、人工养殖来源麝香、人工麝香的HPLC、GC、SWA、嗅闻(OC)等特征图谱或指纹图谱,并采用生物信息学、分子生物学等方法,建立相应的技术标准对中成药中麝香及代用品进行质量控制。同时,鉴于某些含麝香同系列中成药品种标准不统一,建议开展相应的标准研究,完善和统一相应的质量控制指标,建立更加科学合理的质量控制方法。

5 存在的问题

5.1 天然麝香与人工养殖麝香、人工合成麝香化学成分及药效作用差异缺乏系统研究

麝香分为天然麝香(野生)、人工养殖麝香(活体取香)、人工麝香(合成)3种。天然麝香来源少且不易获得,目前天然麝香只允许在少量特定中成药中投放,人工养殖和人工合成方式解决了因天然麝香稀缺的替代品问题,并被应用到大量的中成药原料中。但不同来源的麝香在临床疗效上仍然有着一定差别,其原因、机制仍有待研究。人工麝香与天然麝香具有相同的药理活性,而且毒性低、治疗系数高,但其成分组成与天然麝香存在一定差距,除了麝香酮之外,麝香吡啶和雄激素类物质都不够丰富。因此,2种麝香仍然存在本质区别。国家只允许具有国际影响力的“国宝级”中成药使用天然麝香,除了保证产品的传统制备工艺外,其疗效和质量更有保障,因而此类中成药成为我国为数不多的创汇明星产品。随着人类生物技术的进步、科学手段的进一步发展,有望在不久的将来能够借助基因工程的方法生产出与天然麝香更为相近的人工麝香。

5.2 含麝香中成药的物质基础及作用基础领域有待进一步挖掘

中成药的任何治疗或调理作用都是由其有效成分来实现的,君、臣、佐、使药物之间的相互作用及对机体所发挥的作用归根结底就是各种有效物质分子之间的相互作用及对机体所表现的作用。目前,

对含麝香的中成药临床药效物质基础仍未彻底阐明,麝香作为其中的重要且稀缺的组成物质其在复方中的作用和地位并未得到明确的阐释。目前仍未将麝香药材中的有效成分完全分离提纯,特别是不同地区生产的麝香所含化学成分有较大差异。关于麝香有效成分研究虽已取得一些成果,但对多数含麝香的中成药而言,现有研究尚不能完全解释麝香在其中所具有的广泛临床疗效,含麝香类传统中成药研究未很好地与代谢组学、指纹图谱、中药配位化学、血清药理学、网络药理学等现代研究方法相结合,缺乏整体性和模糊性等特征,也未将代谢组学的整体性及中医理论的麝香芳香开窍等的配伍原则融会贯通。对含有麝香中药复方的研究仍处于推测中的多成分、多靶点、各成分间相互影响阶段,前景尚不十分明晰。

5.3 含麝香中成药质量标准控制有待提高

《中国药典》2020年版对麝香类成分的质量控制主要通过鉴别、检查及麝香酮含量测定等方法实现,但面对麝香及中成药制剂复杂的成分体系及多变的市场掺伪行为,其质量评价方法存在一定的局限性,难以完全把控麝香的整体质量。而对多数含有麝香的名贵中成药,相关国家标准所采用的GC,以麝香酮等为对照对麝香进行定性定量鉴别,不足以区分人工麝香和天然麝香。此外,含有麝香的名贵中成药的检验方式大多以化学物质为基础,质量标准不完善,缺乏整体性,相悖于中医理论的整体性,并不完全适合用于含麝香等名贵中成药的质量检查分析。麝香及其制剂成分复杂,治疗疾病也往往是多个有效成分协同作用的结果,整体质量控制才能有效保证其质量和疗效。近年来,随着分析技术的发展,相应的新技术、新方法也逐渐应用到含麝香中成药的分析中,包括DNA条形码分子鉴定法、体外抗凝血酶活性效价法、指纹图谱、GC-MS/MS、SWA-GC等,可实现含麝香中成药多成分整体质量评价,并通过对这些图谱进行比较和分析,可在大多数有效成分尚未阐明的现状下有效地表征含麝香中成药质量,这些新技术、新方法已成为国内公认的鉴别和评价此类复方制剂质量的有效手段。

5.4 含麝香中成药剂型简单,现代新剂型较缺乏

传统的含有麝香中成药大多数剂型单一,以丸剂、散剂、膏剂为主,未进行剂型的系统研究和质

量控制的根本性改变,多数仍然停留在第一代剂型。国内一些含麝香的中成药产品厂家仍生产技术要求相对较低的仿制药品,同品种生产企业数量众多,缺乏品种创新与技术创新,剂型虽然有升级换代,如将丸剂改为胶囊、片剂等,但缺乏具有独立知识产权的高水平的现代中成药新剂型。目前,含麝香的云南白药进行了经皮控释制剂研究、醒脑静注射液等进行了剂型的系统研究,但整体发展仍相对滞后,这可能是由于现代药物分析技术与中医配伍原则没有很好地结合,中药新剂型,如缓控释制剂、注射液、靶向制剂等的开发仅仅停留在剂型上。针对含有麝香的中成药复方制剂的开发,由于处方药味多、成分复杂,尤其是缺乏体内药动力学研究手段,导致其在剂型创新、质量控制和体内药物研究方面没有实质性的进展。受技术条件的限制,含有麝香的名贵中成药剂型单一,一方面受限于现代制药技术,但是更大程度上是由于中医理论的宏观思维与现代分析技术微观探索的矛盾导致,人们无法认识到配伍和辨证理论与中药药物成分之间的关系。因此,应加快含有麝香的名优中成药的技术创新与二次开发,研究出符合市场需求的现代中药新剂型,以推动我国具有悠久应用历史的麝香中成药进入国际医药市场。

5.5 含麝香中成药创新性不够,深入研发有待加强

含有麝香的中成药众多,临床应用广泛,但真正的创新药并不多,近20年来,虽然对代表性的小金制剂、安宫牛黄制剂、片仔癀制剂等进行了大量研究,但至今很难说取得了重大突破性进展,没有原创性、重磅级的麝香中成药创新产品问世。随着多靶点原理的不断深入实践和分子/细胞生物学在探索中药作用机制方面的应用,对含有麝香中成药作用机制的认识将不断深化,尤其是多靶点原理和网络药理学的不断细化和深入,将会对含有麝香复方中药的科学化发展起到十分重要的作用。张卫东教授主编,刘昌孝、张伯礼2位院士作序的《系统生物学与中药方剂现代研究》不仅系统总结了复方中药研究的成果,更重要的是提出了复方中药研究的系统思路和方法学,并以对麝香保心丸的系统研究取得的重大进展为例准确揭示了复方中药的科学性,对推动中药现代化发展具有里程碑式意义^[30]。近年来,随着麝香的化学成分、提取工艺、质量鉴定、含量测定、药理作用、毒理作用、临床应用、现代

制剂等基础研究的逐渐深入,以麝香为原料开发的麝香保心丸、复方麝香注射液等中成药制剂在临床得到更加广泛的应用,以及人工麝香代替天然麝香得到广泛的认同,开展含有麝香用中成药系统研究,对其安全性和有效性进行再评价,科学地淘汰同类品种中有效性、安全性或经济性相对较差的品种,培育出重磅级的中药大品种,对促进麝香类动物药材产业的健康发展具有持续性的重要作用。

6 结论与展望

从以上含麝香中成药研究现状分析来看,麝香在成药中的应用具有几个特点:第一,作为中药处方被广泛使用,来源于现有国家中成药标准、卫生部颁布标准及中成药处方集等共有431种含有麝香的中成药,其中既有以麝香作为辅方的配药,如安宫牛黄丸,也有以麝香作为主方的中成药,如醒脑静注射液。第二,对症范围广,可用于医治小儿、妇女诸多常见病和某些疑难疾病。究其原因,与中医药的传统复方制剂特点有关,中药复方制剂有注重调理平衡、中病即止的理念,取材繁多,往往一材多用,疗效缓慢却有一定效果。但是,麝香对症面广的前提还在于自身具有可被利用的广谱药性,与其难以被替代的药用价值有关。第三,对麝香在中成药的药用大多数是继承前人的医学成果,并有所发展。近年来,围绕麝香研发的原创中成药并不多见,多数为改剂型的产品,国家药品监督管理局药品审评中心“药品注册批件信息”数据显示,仅有麝香脑脉康胶囊、麝香心痛宁片和麝香心脑乐胶囊3种含麝香的中成药新制剂,以麝香为基原的创新药物研发仍存在较大的障碍,麝香提取物类或者单体类成分更未见报道。第四,麝香具有诸多重要临床功效,特别是含有麝香的中成药,经过了几千年中医临床实践的考验,虽已经历了多年的现代研究,并取得了一定阶段性成果,但还不足以对麝香传统功效在其中所起的作用做出科学内涵的诠释,只有依靠新的技术手段进行深入系统的研究,突破若干重大科学技术问题,才能正本清源,用现代研究结果科学地指导临床应用,才能发现麝香的特异性,开发出适应国际和国内市场的高技术产品。第五,麝香作为重要的潜在的中药材大品种,其在中成药和其他药品方面的创新不仅是产业发展的需要,重要的是能够更好地指导临床应用,同时为其他稀

缺濒危的中药材品种研究提供示范。

麝香及其中药制剂则是瑰宝中灿烂的一颗,虽然作为传统药物使用已经有上千年历史,但其潜力似乎还未完全被发掘,对于含麝香中成药质量标准控制有待提高、现代新剂型较缺乏、创新性不够、深入研发有待加强。鉴于其在中成药复方中及在医药、香料领域的重要应用,寻找经济、高效、适用的天然麝香替代品方法依然任重道远。

参考文献

- [1] 尹述凡. 药物原理概论[M]. 成都:四川大学出版社, 2018:354.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [3] 佚名. 尔雅[M]. 北京:中华书局出版社,2015:39.
- [4] 佚名. 神农本草经[M]. 北京:商务印书馆,1955:27-28.
- [5] 李时珍. 本草纲目:第1册[M]. 校点本. 北京:人民卫生出版社,1977:1673-1675.
- [6] 王建明,戴晓阳,张争明. 麝香可持续利用的探讨[J]. 经济动物学报,2014,18(4):187-192.
- [7] 程蒙,杨光,黄璐琦. 中国中药资源发展报告(2019)综述——中药资源发展七十年历程与展望[J]. 中国食品药品监管,2021(3):16.
- [8] 姜恒. 非专利药开发:在仿制中创新:访国家食品药品监督管理局信息中心王普善教授[N]. 中国医药报, 2005-07-26(B7).
- [9] 李培,宋菊,关宏峰,等. 中药使用濒危野生动植物问题的分析与对策[J]. 食品与药品,2021,23(2):168-172.
- [10] 刘源香,李谨,杨继国. 麝香的药理作用及临床应用研究概况[J]. 山东中医杂志,2014,33(8):693-694.
- [11] 武晓伟. 芪蛭通络胶囊中活血化瘀药药效学及血清药化初步研究[D]. 太原:山西省中医药研究院,2019.
- [12] 吴京霓,刘瑞敏,许丹妮,等. 基于GC-MS技术及网络药理学探讨醒脑静注射液入脑成分抗脑缺血损伤的作用机制[J]. 中草药,2021,52(3):808-820.
- [13] 许福会,曾南,彭希,等. 芳香开窍药对小鼠急性缺氧损伤的影响[J]. 中药药理与临床,2010,26(5):72-74.
- [14] 王秀环. 麝香壮骨微乳的制备及抗炎镇痛作用研究[D]. 太原:山西中医学院,2016.
- [15] 梁毓源,张旭升,黄战军,等. 麝香保心丸对代谢综合征大鼠模型血清炎症因子的影响[J]. 中国民族民间医药,2018,27(22):29-30.
- [16] 加华多杰. 五味麝香丸对各种关节炎的临床疗效分析[J]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(68):79.
- [17] 谢春毅,崔嫵,张家美,等. 麝香保心丸对家兔血球

- 囊损伤后胶原增生的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005,13(1):37-39.
- [18] 连小龙. 西黄丸抗乳腺增生作用机制研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2018.
- [19] 朱婷婷,寇冠军,王保和. 芳香开窍中成药在心血管系统中应用的临床进展[J]. 中国药物评价, 2015,32(3): 151-154.
- [20] 赵红梅,于晓风,曲绍春,等. 麝香抗栓丸对实验性脑缺血大鼠血小板功能及血液粘度的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2004,30(3):393-395.
- [21] 陶咏梅. 带您了解四大名香之中药麝香[J]. 中医健康养生, 2021,7(5):67-69.
- [22] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:化学工业出版社, 2000.
- [23] 王爱娜,崔宇宏. 麝香保心丸薄层色谱一标多测研究[J]. 山西职工医学院学报, 2016,26(2):1-3.
- [24] 于娟. 不同麝香的气相色谱指纹图谱[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,25(6):175-182.
- [25] 罗云,杨明,廖正根,等. 麝香及其代用品人工麝香质量评价方法研究进展[J]. 药物分析杂志, 2017,37(1): 13-19.
- [26] 彭平,张蓓,杜菁,等. 基于天然麝香-牛黄和4个植物药味的安宫牛黄丸特征图谱质量表征研究[J]. 中草药, 2019,50(14):3313-3323.
- [27] 赵玉洋,周骏辉,袁媛,等. 麝香的微型DNA条形码鉴别方法研究[J]. 中国现代中药, 2019,21(9):1186-1191.
- [28] 罗云,谭婷,梁新丽,等. 基于抗凝血酶活性效价的麝香质量生物评价方法研究[J]. 中国中药杂志, 2018,43(10):2112-2117.
- [29] 陆艳艳,邵剑瑛,何世堂,等. 基于声表面波气相色谱仪的麝香特征成分分析[J]. 声学技术, 2016,35(6): 471-474.
- [30] 张卫东. 系统生物学与中药方剂现代研究[M]. 北京: 科学出版社, 2017:113-133.

(收稿日期: 2022-05-24 编辑: 王笑辉)