

· 药事管理 ·

苦杏仁及其制剂的质量控制体系探讨

陈霞, 李计萍*

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

[摘要] 苦杏仁为大宗常用中药材品种,药食同源,应用历史悠久。其有小毒,除生品苦杏仁外,还有焯苦杏仁和炒苦杏仁等炮制品。笔者通过分析2020年版《中华人民共和国药典》(一部)收录的含有苦杏仁的中药制剂的处方、工艺和质量标准等情况,讨论其质量控制和安全性方面的问题,并提出了几点建议:①加强药材源头质量控制,包括苦杏仁基原、产地、炮制、储存等方面,从源头保障苦杏仁制剂质量;②生产工艺是影响制剂安全性和有效性的关键因素,需加强生产过程控制;③加强苦杏仁制剂质量研究,制定有关安全性质量控制项目,进一步完善提高苦杏仁制剂的质量标准;④完善苦杏仁制剂的安全性提示内容,规范苦杏仁制剂药品说明书。上述建议可为科学认识和评价含有苦杏仁的中药制剂提供参考,以促进含苦杏仁及其炮制品的中药制剂质量控制水平的提升,保证临床用药的安全有效。

[关键词] 苦杏仁; 中药材; 生产工艺; 质量标准; 安全性; 苦杏仁苷; 中成药

[中图分类号] R22;R28;R943;R931 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)19-0200-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211651 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210524.1731.003.html>

[网络出版日期] 2021-05-25 14:25

Discussion on Quality Control of Armeniaca Semen Amarum and Its Preparations

CHEN Xia, LI Ji-ping*

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] Armeniaca Semen Amarum is one of the most commonly used Chinese medicinal materials, with the homology of medicine and food. It is mild toxicity, in addition to raw product, there are blazed and fried Armeniaca Semen Amarum and other processed products. The prescription, process and quality standard of Chinese herbal preparations containing Armeniaca Semen Amarum in the 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (volume I), were studied and analyzed in this paper. The quality control and safety problems of them were discussed, and the proposals were put forward: ① To strengthen the quality control of medicinal materials from the origin, including processing, storage, producing area and so on. ② Production technology is the key factor affecting the safety and effectiveness of preparations, so it is necessary to strengthen the control of production process. ③ To strengthen the quality research of Armeniaca Semen Amarum preparations, to develop safety quality control projects, and to further improve the quality standards of Armeniaca Semen Amarum preparations. ④ To improve the safety tips of Armeniaca Semen Amarum preparations and standardize the instructions. These suggestions can provide reference for scientific understanding and evaluation of traditional Chinese medicine preparations containing Armeniaca Semen Amarum, in order to promote the quality control level of Chinese medicine preparation containing Armeniaca Semen Amarum and its processed products.

[Keywords] Armeniaca Semen Amarum; Chinese medicinal materials; production technology; quality standards; safety; amygdalin; Chinese patent medicines

[收稿日期] 20210416(003)

[第一作者] 陈霞, 硕士, 审评员, 从事中药、天然药物药学技术审评工作, Tel: 010-85242898, E-mail: chenx@cde.org.cn

[通信作者] * 李计萍, 主任药师, 高级审评员, 从事中药、天然药物药学技术审评工作, Tel: 010-85242965, E-mail: Lijp@cde.org.cn

苦杏仁始载于《神农本草经》，后被历版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)收载。其来源于蔷薇科植物山杏 *Prunus armeniaca* var. *ansu*，西伯利亚杏 *P. sibirica*，东北杏 *P. mandshurica* 或杏 *P. armeniaca* 的干燥成熟种子^[1]，有小毒，具有降气止咳平喘、润肠通便之功效，主要用于治疗咳嗽气喘、胸满痰多、肠燥便秘等，在中药制剂中广泛使用。苦杏仁所含主要成分苦杏仁苷既是其有效成分又是内源性毒性成分。苦杏仁苷属芳香族氰苷，其化学名为苯羟基乙氧- β -D-葡萄糖-6-O- β -D-葡萄糖苷，该成分性质不稳定，在 β -葡萄糖苷酶作用下生成葡萄糖和杏仁腈，而杏仁腈可以自发或经羟基腈裂解酶作用产生氢氰酸和苯甲醛^[2]，小剂量氢氰酸对呼吸中枢有镇静作用，可以麻痹咳嗽中枢，体现苦杏仁的止咳平喘等效果；而大剂量的氢氰酸进入人体后则发生中毒，氢氰酸系剧毒物质，人体内氰化物急性中毒剂量为0.5~3.5 mg·kg⁻¹^[3]。然而，苦杏仁作为药食两用的传统中药，在中药复方制剂的使用中常常会忽视其具有一定毒性，目前苦杏仁制剂中普遍缺少安全性方面的质控项目。

在2020年版《中国药典》收载的苦杏仁及其制剂的质量标准中，对苦杏仁苷和氢氰酸的控制水平差异很大，少数品种建立了鉴别项或含量测定项等质量控制方法，多数未予以控制。根据苦杏仁中药制剂的质量标准，难以了解其所含苦杏仁苷的情况及其安全性作出判断，但此问题在药学评价和安全性评价方面一直倍受关注。基于此，笔者拟对苦杏仁在中药制剂中的质量控制和安全性问题进行分析并提出相关建议，以期科学认识和评价含有苦杏仁的中药制剂提供参考，保证用药安全有效。

1 处方及制法

历版《中国药典》收载含苦杏仁的中成药数量呈递增趋势，2005、2010、2015及2020年版《中国药典》分别收载了33、69、89、99种，属于小毒药材中使用频数较高的^[4-5]。

1.1 处方 2020年版《中国药典》收载的99种含苦杏仁制剂中以生品苦杏仁入药的有62种，炒苦杏仁入药的有35种，燀苦杏仁的有2种。《中国药典》从1953年版开始收载苦杏仁，1963年版收载苦杏仁的炒制法，1977年版仅收载生苦杏仁，从1985年版至2020年版收载了苦杏仁、燀苦杏仁和炒苦杏仁3种炮制规格。苦杏仁中因自身含有苦杏仁苷酶和樱叶酶等葡萄糖苷酶，被酶水解后易产生氢氰酸和苯甲醛，故食入过量或生食可能会引起氢氰酸中毒，

经过炮制后可起到杀酶保苷的作用，苦杏仁苷内服后，可在体内缓缓分解为氢氰酸和苯甲醛，氢氰酸对呼吸中枢可产生一定的抑制作用，使呼吸运动趋于安静而达到镇咳平喘的作用^[6]。历代对苦杏仁的炮制方法主要有去皮尖炒、麸炒、蛤粉炒等，现代主要采用燀法、炒法炮制等。苦杏仁经燀制后可增强润肺止咳功效。炒苦杏仁性微温，长于温肺散寒^[7]。

2020年版《中国药典》规定苦杏仁的用量为5~10 g，生品入煎剂后下，内服不宜过量，以免中毒。剂型主要为丸剂、合剂、颗粒剂等，其中处方中苦杏仁用量处于6~1 000 g，在处方中占比处于0.26%~31.25%。按处方量、制成总量、规格和用法用量计算(未明确处方量或制成量的个别品种无法计算)，苦杏仁每日最大服用量在0.04~30 g，其中止咳定喘口服液(30 g·d⁻¹)，儿感退热宁口服液(13.5 g·d⁻¹)，小儿清肺化痰口服液(13.5 g·d⁻¹)，表虚感冒颗粒(13.5 g·d⁻¹)的每日最大用量偏高，超过规定的上限用量(10 g·d⁻¹)，其中包括2个儿科专用药，详细信息见增强出版网络附加材料。

1.2 制法 苦杏仁的入药方式有原粉入药、提取苦杏仁苷、水蒸气蒸馏提取芳香水等方式。粉碎入药的共32种，多为丸剂、散剂。苦杏仁苷的提取一般采用溶剂法，该方法利用苦杏仁苷易溶于水、甲醇、乙醇等溶剂的性质，将其从植物种仁中提取出来。其中常用的方法是水煎煮提取，共有45种制剂，醇提取的有9种，最不常用的是油炸提取，仅1种。水蒸气蒸馏提取杏仁水入药的有12种，其中有8种为苦杏仁水蒸气蒸馏提取芳香水入药，无定量指标；有4种为提取苦杏仁芳香水后配制成为以氢氰酸定量的杏仁水投料使用。水煎煮法、醇提法是以提取苦杏仁苷为主，水蒸气蒸馏法是以提取杏仁腈溶液为主，杏仁腈为苦杏仁苷酶解掉两分子糖后的产物，因不稳定，常将其配制成稀乙醇溶液使用；研究表明这3种提取方法均可得到较高的提取率，其中水蒸气蒸馏法最高，但无法提取到其他药效成分，苦杏仁苷醇提法则较水煎煮法提取效率高^[8]。

2 质量控制情况

2020年版《中国药典》(一部)苦杏仁标准中主要包括性状、鉴别、检查、含量测定等质量控制项目。鉴别分为2项，显微鉴别和以苦杏仁苷为对照的薄层色谱法(TLC)鉴别。由于苦杏仁富含脂肪油，储存过程中易引起“走油”，因此需要对过氧化值进行检查。含量测定项下采用高效液相色谱法(HPLC)测定苦杏仁苷的含量，规定苦杏仁药材中

苦杏仁苷的质量分数 $\geq 3.0\%$,炮制后的燻苦杏仁和炒苦杏仁中苦杏仁苷的含量限度 $\geq 2.4\%$ 。炮制加工是影响苦杏仁质量的关键因素,一方面苦杏仁炮制后能使酶灭活降低毒性,但同时炮制加工过程中因加热或炒制会造成苦杏仁苷的损失,降低苦杏仁苷含量,使炮制品与生品间苦杏仁苷含量差异明显。

在2020年版《中国药典》收录的99种含苦杏仁的制剂中,28个品种有与苦杏仁相关的质控项目,其中24个品种规定了苦杏仁的鉴别,4个采用理化鉴别,标准中利用加热使苦杏仁苷分解释放苯甲醛,与三硝基甲苯酚显色来鉴别;5个TLC鉴别和2个HPLC鉴别均是选择苦杏仁苷为对照进行鉴别;13个显微鉴别对苦杏仁的显微特征描述基本一致,即石细胞橙黄色,贝壳状,壁较厚,较宽一边纹孔明显。仅有2种制剂葶贝胶囊和三拗片建立了苦杏仁的含量测定项目,均沿用药材的HPLC测定,苦杏仁含量以苦杏仁苷计,仅规定了含量下限,没有安全限量。在以杏仁水投料的12种制剂中仅有5种制剂建立了杏仁水的质量标准附于制剂质量标准后,其中4种对杏仁水中杏仁腈以氢氰酸计进行了含量范围的规定。有71个品种未规定与苦杏仁相关的任何质量控制项目。

3 功能主治、与安全性有关的注意事项

自1953年版起,苦杏仁一直被历版《中国药典》所收录,自1963年版明确其功能主治为祛痰、止咳、定喘、润肠,主治外感咳嗽、喘满便秘。2020年版《中国药典》记载其功能与主治为降气止咳平喘、润肠通便,用于咳嗽气喘、胸满痰多、肠燥便秘,期间功能主治未发生实质变化。苦杏仁中含有苦杏仁酶,久煎易使苦杏仁苷发生酶解,苦杏仁苷含量降低,药效降低,故自1977年版起,用法与用量中规定宜后下,自1985年版起限定为生品入煎剂宜后下。同时自1977年版起,建立含量测定项,规定了不同炮制规格苦杏仁中苦杏仁苷的含量下限。考虑到苦杏仁的安全性,自1985年版起,注意事项中规定内服不宜过量,以免中毒。

含苦杏仁制剂的药用功能主要为止咳平喘和润肠通便,此外还被用于清肺化痰、解毒、活血、解表、祛风除湿、益气养阴的中成药。99个品种中只有万灵五香膏、九圣散为外用制剂,其余均为口服制剂,冯了性风湿跌打药酒可外用可口服。其中有专门用于儿童的儿科专用药,包括儿童清肺丸、儿感退热宁口服液、小儿止嗽糖浆、小儿百部止咳糖浆、小儿肺热咳嗽口服液、小儿咳喘颗粒、小儿清肺

止咳片、小儿清肺化痰口服液、小儿清热止咳合剂、小儿感冒宁糖浆、宝咳宁颗粒、小儿咳喘灵口服液、清宣止咳颗粒、解肌宁嗽丸等14种制剂。按处方量、制成总量、规格和用法用量计算(未明确制成总量和外用的个别品种无法计算),14个儿科专用药的苦杏仁每日最大服用量在0.09~13.5 g,其中儿感退热宁口服液、小儿清肺化痰口服液日最大用量偏高($>10 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$)。注意事项方面,没有针对苦杏仁安全性方面的提示内容。

4 讨论及建议

4.1 苦杏仁药材的质量控制 中药制剂质量需从全过程质量控制来提升和保证,而药材是质量控制的源头,是影响制剂安全、有效和质量可控的关键因素。从苦杏仁药材基原、产地、炮制、储存等方面探讨其质量控制,有利于加强药材质量控制,从源头保障苦杏仁制剂质量。崔淑艳^[9]曾对苦杏仁品种进行整理和质量研究,发现不同基原的苦杏仁中苦杏仁苷质量分数处在3.102%~5.668%,差异性很大,同一基原不同产地苦杏仁中苦杏仁苷质量分数处于3.216%~4.018%;董海荣等^[10]对河北、内蒙古和黑龙江23个地区的苦杏仁药材(基原为西伯利亚杏)进行苦杏仁苷含量分析,质量分数处于4.708%~6.636%,主产于河北承德和张家口地区的样品中苦杏仁苷质量分数普遍 $>6.0\%$ 。苦杏仁除含有苦杏仁苷外,还有脂肪油、酶、蛋白质、氨基酸等,上述物质含量与苦杏仁的基原、产地也密切相关。因此,苦杏仁药材的质量控制应固定其基原和产地。

苦杏仁在中药制剂中常炮制后使用,炮制的目的是杀酶保苷,以苦杏仁酶破坏完全,最大程度保存苦杏仁苷为目的,其炮制工艺是关键,不同炮制方法下的苦杏仁中苦杏仁苷含量存在不同程度的差异。有研究表明燻法和炒法会使苦杏仁苷损失较多,马雪松等^[11]采用HPLC对苦杏仁生品及蒸制品、燻制品和燻炒制品进行苦杏仁苷含量测定,其质量分数分别为6.14%,6.11%,5.77%,4.54%;王均秀等^[7]通过对苦杏仁不同炮制品的HPLC指纹图谱比较分析,发现苦杏仁HPLC指纹图谱与燻苦杏仁、炒苦杏仁HPLC指纹图谱色谱峰数目和峰面积均有明显差异,苦杏仁炮制后化学成分发生了质变与量变,同样的药材,采用不同炮制方法,所得饮片质量也不尽相同,因此规范炮制工艺势在必行。目前,2020年版《中国药典》仅以苦杏仁苷作为苦杏仁及其炮制品的指标性成分,苦杏仁炮制品普遍未体现出“生熟异治”的特点。因此,有必要利用现代科学

技术对苦杏仁及其炮制品的质量标准控制进行科学化研究,针对炮制品应该建立其专属性鉴别研究,如灭酶程度的考察,苦杏仁炮制前后特征性成分的鉴别,以期达到对苦杏仁炮制的规范化,以体现中药炮制品的特色及质量。

由于苦杏仁富含脂肪油,与其他富含油脂的果实种子类饮片一样,苦杏仁在贮藏中极易发生走油变质现象,是易“走油”变质中药饮片的典型代表^[12],伴随苦杏仁走油现象的发生,苦杏仁苷、苦杏仁油含量随之降低,而这2种成分是苦杏仁发挥止咳平喘、润肠通便功效的物质基础,走油后的苦杏仁不能继续药用,因此苦杏仁贮存时应注意低温、通风、阴凉干燥,防止走油、虫蛀,在临床应用时加快流通周转速度^[13]、缩短贮存时间,必要时建议考察制定饮片复检期。

4.2 生产工艺对安全有效性的影响

4.2.1 以提取苦杏仁苷入药 2020年版《中国药典》收录的苦杏仁制剂以水煎煮和醇提法提取苦杏仁苷入药的占54.55%。提取工艺是影响制剂中苦杏仁苷含量的关键因素。张守平等^[8]对苦杏仁3种提取工艺中苦杏仁苷提取率进行比较,结果表明醇提工艺较水煎煮工艺有比较高的转移率。苦杏仁与不同药味配伍使用时也会引起苦杏仁苷含量的变化。如甘草、石膏与苦杏仁配伍时,可降低汤剂中苦杏仁苷的含量^[14-15],从而发挥减毒效果;当麻黄与苦杏仁配伍时,麻黄可增加汤剂中苦杏仁苷的含量但影响不显著,相应苦杏仁亦会增加麻黄碱的含量,提示麻黄与苦杏仁的配伍可增强药效^[16-17]。另外,曾有过因同时服用大剂量维生素C和苦杏仁苷导致氰化物中毒致死的病例报道^[18]。中药制剂成分复杂,配伍使用能减毒,如果配伍不当也可能使毒性增加。在对含苦杏仁制剂进行提取工艺研究时,需注意不同炮制方法、不同处方配伍对苦杏仁苷含量的影响。

4.2.2 以原粉入药 2020年版《中国药典》收录的苦杏仁制剂以原粉入药的有32种,占32.32%,多为丸剂、散剂,制法简单,有研究采用表面增强拉曼光谱和顶空-气相色谱/氮磷检测技术对丸剂中游离氰化物进行含量测定,在以苦杏仁生品投料的丸剂中检测到游离氢氰酸,分析原因可能在于生品未进行炮制,且丸剂工艺较为简单在加工过程中未能使中药材中的酶完全灭活,从而可能导致在口服或提取药物时,中成药中的氰苷在自身酶的作用下释放游离态的氢氰酸,其丸剂中检测到的氢氰酸质量分数

相当于 $14.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,尽管检测结果低于欧洲联盟(简称欧盟)2017年发布的食品中氢氰酸限量标准 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (G/SPS/N/EU/197号通报),但仍存在一定的安全性风险^[19]。

4.2.3 以杏仁水入药 2020年版《中国药典》所收录的以杏仁水入药的制剂有12种,均是以水蒸气蒸馏提取杏仁水而制得,有2种是处方组成以杏仁水入药,后附杏仁水制法为从苦杏仁药材水蒸气蒸馏提取制得,其余10种为苦杏仁药材入药,制法中体现为单独与其他药材合并后水蒸气蒸馏提取芳香,上述12种仅有4种在制剂质量标准后附注了杏仁水质量标准,规定了其含杏仁腈以氢氰酸计的含量,其余8种未对方中杏仁水进行含量的测定和控制,以上制剂均未对游离氢氰酸进行检查,而杏仁腈极易分解为挥发性的氢氰酸,存在一定的安全性风险。1953年版和1963年版《中国药典》收录有杏仁水,自此后历版《中国药典》未再收录,仅是在含苦杏仁制剂质量标准后附注杏仁水的制法、鉴别、含量测定等内容。1963年版《中国药典》收录的杏仁水规定为本品含杏仁腈以氢氰酸计应为0.09%~0.11%,共有3种来源:①由苦杏仁药材水蒸气蒸馏制得;②用枇杷仁代替苦杏仁药材水蒸气蒸馏制得;③直接用杏仁腈($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} \cdot \text{OH} \cdot \text{CN}$)配制成含杏仁腈以氢氰酸计0.09%~0.11%的乙醇溶液。

目前,杏仁水原料药的生产企业有1家,按照中药管理,执行1963年版《中国药典》标准。杏仁腈溶液的生产企业有2家,按照化药管理,执行国家药品标准WS-10001-(HD-0711)-2002。3种来源的杏仁水所执行质量标准基本一致,但制法不同,在杏仁腈中规定了相对密度,而杏仁水中则未规定。二者均有对游离氢氰酸的检查项目,采用目视观察法,规定不得发生浑浊,不得检出游离氢氰酸,但检查方法的专属性、灵敏度有待进一步研究提高。杏仁水来源不同,制法相应不同,因此应明确并固定杏仁水原料的来源,加强对原料的质量控制。

4.3 对苦杏仁制剂质量研究的建议 2020年版《中国药典》收录的99种苦杏仁制剂中仅28种有苦杏仁的相关质量控制项目,仅2种制剂建立了苦杏仁苷的含量测定项目。

4.3.1 含苦杏仁苷中药制剂 目前,苦杏仁苷的检测方法较为成熟,作为既是毒性成分又是药效成分,有必要对其含量进行监控,尤其是处方中苦杏仁为君药或者苦杏仁占比较大,日服用量超过2020年版《中国药典》所规定的制剂建议增加含量测定

项目。苦杏仁苷通常以一对差向异构体的形式存在,分别命名为*D*-苦杏仁苷和*L*-苦杏仁苷。其中*D*-苦杏仁苷为天然存在形式^[20],在酸性环境中稳定,但在碱性环境中很容易发生异构化生成*L*-苦杏仁苷,苦杏仁在汤剂的煎煮过程中及配伍不同药味均可导致异构化,从而形成*D*-和*L*-苦杏仁苷2种差向异构体的平衡混合物^[21-26]。*D*-和*L*-苦杏仁苷的化学结构仅在空间构型上存在差异,极性非常相近。许秀琼等^[27]采用高效液相苯基色谱柱(YMC-Pack Ph)以乙腈-水(5:95)为流动相分离并测定苦杏仁药材中苦杏仁苷2种差向异构体的含量,结果*D*-苦杏仁苷和*L*-苦杏仁苷质量分数分别约为32,8 mg·g⁻¹。据报道,*D*-和*L*-苦杏仁苷的酶解速率存在差异,可能引起生成氢氰酸的速率不同,从而导致其药效和毒性存在差异^[25]。目前,2020年版《中国药典》尚未区分规定*D*-和*L*-苦杏仁苷的含量标准,究其原因可能在于两者药理活性及毒性差异尚不明确,故对苦杏仁进行含测时需将苦杏仁苷与其差向异构体分开还是将两者合并测定其总量,有待研究确定^[28]。

秦玲玲等^[29]对中成药中苦杏仁苷限量进行研究,由氰苷的未见毒性反应剂量(NOEL)推算得到对于70 kg成人的每日摄入苦杏仁苷最大限量为104.3 mg,建议对于苦杏仁制剂尤其是日服用饮片量超过2020年版《中国药典》规定的,在参考已上市含苦杏仁制剂的安全性数据基础上制定苦杏仁苷的含量范围(上限与下限)。同时,可以进一步探索性开展针对制剂中分别测定*D*-和*L*-苦杏仁苷含量的研究,并分别对其质量加以控制。

4.3.2 含杏仁水中药制剂 对于以杏仁水入药的中药制剂,因杏仁水来源不同,制法也不同,对制剂质量均会产生影响,所以在以杏仁水入药的中药制剂研究中应明确并固定杏仁水的来源,加强杏仁水原料的质量控制,建立具有专属性和灵敏度的游离氢氰酸的检查方法。如果杏仁水是从苦杏仁药材水蒸气蒸馏自行提取制备而成,建议按照1963年版《中国药典》记载的杏仁水质量标准建立中间体杏仁水的内控质量标准,明确杏仁水中所含杏仁腈的含量,从而对制剂中所含杏仁腈的含量进行控制,建立游离氢氰酸的检查项目;如果制剂中所用的杏仁水是从具有资质供应商处购买,建议投料前对杏仁水按照质量标准进行检验,检验合格后方可投料,建议在制剂质量标准中建立杏仁腈的含量测定项目并制定杏仁腈的含量范围。

4.3.3 综合考虑建立游离氢氰酸的检查项目 由

于氢氰酸属于剧毒物质,在杏仁水质量标准中是规定不得检出游离氢氰酸。国际上对水、食品等基质中均已制定了氢氰酸的限量标准,国际食品法典委员会颁布的食用木薯粉标准中氢氰酸的限量指标为10 mg·kg⁻¹^[30];2017年2月欧盟发布G/SPS/N/EU/197号通报,规定食用的杏仁制品中氢氰酸限量为20 mg·kg⁻¹,世界卫生组织(WHO)规定的饮用水中氰化物最高容许量是70 μg·L⁻¹^[31],美国环境保护局对这一指标的限定值则是200 μg·L⁻¹^[32]。国内外鲜少见中成药中关于游离态氰化物含量测定及限量制定的报道,目前游离氢氰酸的限量检查仅在杏仁水(杏仁腈)中有规定,为不得检出。含苦杏仁的中药制剂有无必要建立游离氢氰酸的限量检查应进行研究,并从苦杏仁炮制规格、剂型、工艺、用药人群、日服用剂量、服用周期等多方面综合考虑。

4.4 苦杏仁制剂的安全性提示 苦杏仁有小毒,但同时又是作为药食两用的传统中药,应用广泛、使用频数较高,有时会因误食而导致中毒^[33-34],中毒机制可能是由于食用了含氢氰酸的果仁后,苦杏仁苷会在口腔、食道、胃或肠内β-葡萄糖苷酶的作用下水解,产生氢氰酸,进而导致细胞不能正常呼吸而中毒甚或致死。有研究显示,以苦杏仁粉末入药的丸剂类中药能检测出游离氢氰酸,中成药一般服用周期较长,其长期低剂量毒性效应不容忽视,建议加强苦杏仁药材及其制剂的质量控制,综合考虑其药材、炮制、生产工艺、剂型、使用周期和剂量等方面,制定安全性相关质量控制项目,如苦杏仁苷的含量范围、游离氢氰酸的限量检查^[18]。规范药品说明书,补充和完善苦杏仁制剂尤其是儿科专用药、需长期服用的补益类中成药及苦杏仁日服用量较大的品种的注意事项,为患者提供必要的警示信息,有利于临床的合理用药,降低不良反应的发生。

5 结语

苦杏仁应用历史悠久,2020年版《中国药典》记载其为小毒药材,在含苦杏仁的中药制剂生产中应关注其安全性风险,以保证制剂用药安全,从全过程进行质量控制,即从药材基原、炮制、生产工艺、质量标准等方面来控制苦杏仁及其制剂质量,科学制定相应的质量标准、含量范围、安全剂量,为指导临床安全用药剂量的选择提供科学依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 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,2020:210-211.
- [2] GLEADOW R M, MILLER B L . Cyanogenic glycosides: synthesis, physiology, and phenotypic plasticity[J]. *Annu Rev Plant Biol*, 2014, 65:155-185.
- [3] World Health Organization. Safety evaluation of certain food additives and contaminants[R]. Geneva: World Health Organization, 2012:216-217, 299-300.
- [4] 宋如琚,张夏兰,黄玉宇,等. 含毒性中药饮片的儿科门诊处方分析[J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(10):130-133.
- [5] 项丽玲,白明,冯昱,等. 2018年版《国家基本药物目录》中成药部分含毒性中药应用分析[J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(6):771-774.
- [6] 李贵海,刘青,等. 不同炮制方法对苦杏仁主要药效作用的影响[J]. *中成药*, 2007, 29(7):1031-1034.
- [7] 王均秀,张学兰,王秋红,等. 苦杏仁不同炮制品 HPLC 指纹图谱的比较[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(6):32-34.
- [8] 张守平,刘瑛丽,曹洪锦,等. 苦杏仁3种提取工艺中苦杏仁苷提取率的比较[J]. *齐鲁药事*, 2010, 29(11):656-657.
- [9] 崔淑艳. 苦杏仁的品种整理和质量研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2010.
- [10] 董海荣,王睿,赵卉,等. 不同产地苦杏仁质量的化学模式识别研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36(12):2147-2149.
- [11] 马雪松,陈缤. 苦杏仁及其炮制品中苦杏仁苷含量测定[J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(3):355.
- [12] 拱健婷,赵丽莹,徐东,等. 苦杏仁走油过程中外观性状、活性成分和酸败度的变化规律及其相关性分析[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(13):3155-3160.
- [13] 拱健婷,赵丽莹,米文娟,等. “辨状论质”看中药材苦杏仁走油[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(23):4375-4381.
- [14] 谢华,马越鸣,张宁. HPLC测定桃核承气汤中蒽醌类成分及苦杏仁苷的含量[J]. *上海中医药杂志*, 2006, 40(7):73-76.
- [15] 魏金婷,刘文奇. 方药中苦杏仁苷的研究和应用进展[J]. *海南医学院学报*, 2007, 13(6):589-596.
- [16] 吴昭晖,罗佳波,胡晓添. HPLC法研究配伍对麻黄汤中苦杏仁苷含量的影响[J]. *中草药*, 2004, 35(3):269-271.
- [17] 周开放,黄刚,肖雄,等. 麻黄苦杏仁药对减轻大鼠气道损伤的物质基础及作用机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(19):172-178.
- [18] BROMLEY J, HUGHES B G M, LEONG D C S, et al. Life-threatening interaction between complementary medicines: Cyanide toxicity following ingestion of amygdalin and vitamin C [J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(9):1566-1569.
- [19] 刘易,陈佳,朱颖浩,等. 基于表面增强拉曼光谱和顶空-气相色谱/氮磷检测技术的生氰糖苷类中成药中游离态氰化物含量测定[J]. *药物分析杂志*, 2018, 38(7):1202-1209.
- [20] TAKAYAMA Y, KAWAI S. Study on the prevention of racemization of amygdalin [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32(2):778-781.
- [21] KANG S H, JUNG H, KIM N, et al. Micellar electrokinetic chromatography for the analysis of D-amygdalin and its epimer in apricot kerneln [J]. *J Chromatogr A*, 2000, 866(2):253-259.
- [22] 程云霞,于金倩,王凯,等. 苦杏仁贮藏过程中走油变质机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(16):124-130.
- [23] 宋帅,汤庆发,谢颖. 杏仁不同配伍条件下苦杏仁苷形态和定量分析[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(1):142-145.
- [24] 吴军,屠鹏飞,赵玉英. 补阳还五汤中苦杏仁苷的存在形式及其产生机制[J]. *中草药*, 2002, 33(2):101-104.
- [25] 刘易,龚莹,郭磊,等. 中成药中氰苷及其差向异构体的成分分析[J]. *药物分析杂志*, 2016, 36(6):1011-1019.
- [26] 徐东,许秀琼,王硕辉. 苦杏仁苷两种差向异构体的稳定性研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(3):359-362.
- [27] 许秀琼,刘建博,王硕辉,等. HPLC法测定苦杏仁苷两种差向异构体的含量[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(1):94-98.
- [28] 张晓男,魏惠珍,金浩鑫. HPLC法测定桃仁配方颗粒中苦杏仁苷及其不确定度评价[J]. *江西中医药大学学报*, 2019, 31(1):78-82.
- [29] 秦玲玲,刘易,龚莹,等. 中药内源性氰苷类毒性成分的安全限量方法研究[J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(6):651-659.
- [30] Codex Stan 176-1989, Codex standard for edible cassava flour[S]. 1995.
- [31] World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality [EB/OL]. (2004-01-01) [2021-04-08]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42852/9241546387.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>.
- [32] United States Environmental Protection Agency. Methods for chemical analysis of water and wastes [EB/OL]. (1983-03-01) [2021-05-08]. https://www.wbdg.org/FFC/EPA/EPACRIT/epa600_4_79_020.pdf.
- [33] 林玉贞. 中药毒性观的历史嬗变[J]. *福建中医学院学报*, 2002, 12(3):50-52.
- [34] 王玲,韩桃花. 儿童苦杏仁中毒10例分析[J]. *中国优生优育*, 2012, 18(4):253-254.

[责任编辑 刘德文]