

赵琳, 姜雨, 兰韬, 等. 硫酸软骨素钠质量安全标准及关键控制点研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(19): 7-13. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022030218

ZHAO Lin, JIANG Yu, LAN Tao, et al. Review on Quality Safety Standards and Critical Control Points of Chondroitin Sulfate Sodium[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(19): 7-13. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022030218

· 青年编委专栏—食品及相关产品质量安全及法规标准 (客座主编: 兰韬、田明) ·

硫酸软骨素钠质量安全标准及关键控制点研究进展

赵琳¹, 姜雨², 兰韬¹, 吴琦¹, 张梦妍¹, 尹秀文², 刘洪宇^{2,*}, 云振宇^{1,*}

(1. 中国标准化研究院农业食品标准化研究所, 北京 100191;

2. 国家市场监督管理总局食品审评中心, 北京 100160)

摘要: 硫酸软骨素钠是从动物软骨组织中提取的天然酸性黏多糖, 主要作为一种抗骨关节炎药品和保健食品在世界范围内被广泛应用。由于硫酸软骨素钠的结构、物理化学特征、生理活性会因动物种类、组织、提取工艺的不同而存在差异, 使得硫酸软骨素钠的质量安全控制存在难度。国内外针对硫酸软骨素钠都制定有相应标准, 本文以中国、美国、日本、欧洲药典收载的硫酸软骨素钠原料标准为依据, 进行分析、归纳和总结, 综述了硫酸软骨素钠质量安全标准化发展现状和趋势。结合最新的研究成果, 进一步提炼影响硫酸软骨素钠质量安全的關鍵控制点, 对来源、潜在外源污染物、掺假等因素进行深入分析与探讨, 有助于监管部门、生产企业准确把握影响硫酸软骨素钠质量安全的风险源。本文也明确了未来硫酸软骨素钠质量安全标准化的工作需求, 为硫酸软骨素钠质量安全标准体系的不断完善提供参考。

关键词: 硫酸软骨素钠, 质量安全, 药典, 标准, 关键控制点

中图分类号: TS227

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)19-0007-07

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022030218



本文网刊:

Review on Quality Safety Standards and Critical Control Points of Chondroitin Sulfate Sodium

ZHAO Lin¹, JIANG Yu², LAN Tao¹, WU Qi¹, ZHANG Mengyan¹, YIN Xiuwen²,
LIU Hongyu^{2,*}, YUN Zhenyu^{1,*}

(1. Sub-institute of Agriculture and Food Standardization, China National Institute of Standardization,
Beijing 100191, China;

2. Center for Food Evaluation, State Administration for Market Regulation, Beijing 100160, China)

Abstract: Chondroitin sulfate sodium is an acidic mucopolysaccharide extracted from animal cartilage, and has been widely used in the world as anti-osteoarthritis and health food. It is difficult to control the quality and safety of chondroitin sulfate sodium, due to the structure, physical and chemical characteristics, physiological activities of chondroitin sulfate sodium vary with the different animal species, tissues and extraction processes. There are corresponding standards for chondroitin sulfate sodium at home and abroad. Based on the raw material standards of chondroitin sulfate sodium collected in the pharmacopoeia of China, the United States, Japan and Europe, this paper analyzes and summarizes the development status and trend of quality and safety standardization of chondroitin sulfate sodium. Combined with the latest research results, the critical control points affecting the quality and safety of chondroitin sulfate sodium are further extracted, and the sources, potential exogenous pollutants and adulteration are deeply analyzed and discussed, which is conducive to accurately grasp

收稿日期: 2022-03-18

基金项目: 国家市场监督管理总局食品审评中心研究课题 (562019Z-6979)。

作者简介: 赵琳 (1987-), 男, 博士, 副研究员, 研究方向: 生物技术标准化, E-mail: zhaolin@cnis.ac.cn。

* 通信作者: 刘洪宇 (1977-), 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 保健食品技术评审, E-mail: 2376618806@qq.com。

云振宇 (1978-), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 生物技术标准化, E-mail: yunzy@cnis.ac.cn。

the risk sources affecting the quality and safety of chondroitin sulfate sodium for the supervision department and production enterprises. This paper clarifies the future requirements of quality and safety standardization of chondroitin sulfate sodium, providing reference for the continuous improvement of quality and safety standard system of chondroitin sulfate sodium.

Key words: chondroitin sulfate sodium; quality and safety; pharmacopeia; standards; critical control points

硫酸软骨素钠是动物软骨组织中提取制得的硫酸化链状糖胺聚糖钠盐,主要由不同位置硫酸化的 D-葡萄糖醛酸和 N-乙酰-D-氨基半乳糖以 $\beta 1 \rightarrow 3$ 糖苷键连接,二糖单位以 $\beta 1 \rightarrow 4$ 糖苷键连接而成的生物大分子^[1-3]。根据硫酸基位置和数量的不同,硫酸软骨素钠可以细分为 A、B、C、D、E 等不同的类型^[4]。目前国内外商品化的硫酸软骨素钠多来自猪、鸡、牛、羊、鲨鱼、鲑鱼等动物软骨组织,经软骨降解、核心蛋白水解、去蛋白、回收、纯化等过程制得。

硫酸软骨素钠主要作为一种缓解骨关节炎(osteoarthritis, OA)症状的慢作用药物(symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA),在长期治疗中有缓解疼痛症状、改善关节功能、延缓病程进展的作用^[5-7]。口服硫酸软骨素钠的随机对照临床试验已证实,硫酸软骨素钠能够减轻骨关节炎患者的疼痛,降低炎症标志物水平,改善关节功能、减少关节肿胀和积液,阻止关节间隙狭窄,而且作用温和,不良反应小^[8-11]。美国 FDA 认定硫酸软骨素钠为膳食补充剂,主要用于缓解关节不适症状及保护软骨组织^[12]。在欧洲、澳大利亚等地区,硫酸软骨素钠被划分为辅助防治骨关节炎药品范畴^[13],在我国,硫酸软骨素钠作为药品、保健食品已有多年的安全使用历史。中国是畜牧业大国,猪、牛、羊等饲养量、屠宰量都居世界首位,凭借资源优势,已是世界上最大的硫酸软骨素钠生产国和出口国。

硫酸软骨素钠作为从动物软骨组织中提取的天然酸性黏多糖,其结构、物理化学特征、生理活性会因动物种类、组织、提取工艺的不同而存在差异^[14-15]。商品化的硫酸软骨素钠又因其纯度等级差异、污染物的存在、生物效应有限等问题,使得硫酸软骨素钠的质量控制显得尤为重要。本文通过对比中国、美国、日本、欧洲等国家区域药典收载的硫酸软骨素钠原料标准,分析现阶段硫酸软骨素钠质量安全标准化发展现状,进而提炼影响硫酸软骨素钠质量安全的关键控制点并进行深入分析与探讨,以期对硫酸软骨素钠质量安全控制体系的完善提供参考。

1 各国药典标准比较

药典作为各国家药品生产、供应、使用和管理的法定技术依据,对保证药品质量和安全具有十分重要的作用。从动物软骨中提取制备的硫酸软骨素钠原料已被美国(USP43)、欧洲(EP.10.0)、日本(日本药局方外医药品规格)、中国(《中国药典 2020 版》)等国家最新版本的药典收录^[16-19],其标准的比较见表 1。

1.1 USP43

USP43 分别对陆地动物来源(牛、猪和禽类)和

鲨鱼来源的硫酸软骨素钠做了规定,内容包括定义、鉴别、成分、杂质、污染物、特定测试和附加要求七个部分。USP43 在硫酸软骨素钠的定义中直接规定了硫酸软骨素钠干燥后含量应在 90.0% 至 105.0%。陆地动物来源的硫酸软骨素钠结构上应以 4 位硫酸化二糖为主,鲨鱼来源应以 6 位硫酸化二糖为主,且含有不少于 8% 的 2,6 位硫酸化二糖。USP43 提供了红外光谱、钠盐反应、二糖组成分析、比旋光度四种鉴别方法,采用氯化十六烷基吡啶(CPC)滴定法测定含量。USP43 在杂质上对炽灼残渣、氯化物、硫酸盐、电泳纯度、蛋白质等 5 项指标做了限定。污染物要求细菌总数不超过 10^3 CFU/g、霉菌和酵母总数不超过 10^2 CFU/g,不得检出沙门氏菌与大肠杆菌。特定测试部分主要规定了非特定二糖限度、溶液澄清度与颜色、比旋度、pH 和干燥失重等。相比陆地动物来源的硫酸软骨素钠,USP43 鲨鱼来源标准的区别主要体现在二糖成分和比旋度限定的差异。

1.2 EP10.0

EP10.0 中规定的硫酸软骨素钠来源为符合人类食用要求的陆地或海洋动物的软骨,含量应在 95.0% 至 105.0%,提供了红外光谱、钠盐反应、电泳三种鉴别方法。EP10.0 在硫酸软骨素钠杂质方面对氯化物、电泳纯度、蛋白质等 3 项指标做了限定,EP10.0 规定蛋白质含量不高于 3.0%,比 USP43 规定的不高于 6.0% 严格。污染物要求细菌总数不超过 10^3 CFU/g、霉菌总数不超过 10^2 CFU/g,不得检出金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌、沙门氏菌和胆汁耐受革兰氏阴性菌等,相比 USP43 略严格。EP10.0 增加了特性粘度的要求,并通过比旋度来区分陆地动物来源和海洋动物来源的硫酸软骨素钠。

1.3 日本药局外方医药品规格

《日本药局外方医药品规格》规定硫酸软骨素钠应为哺乳动物或鱼类的软骨提取制得,经干燥后定量应含氮 2.5%~3.8% 和硫 5.5%~7.0%。标准提供了显色反应、硫酸盐定性、钠盐反应三种鉴别方法,规定了炽灼残渣、氯化物、硫酸盐等 3 项杂质限量,未对微生物限量做出规定,重金属含量(以铅计)小于等于 20 ppm,砷含量小于等于 2 ppm。标准并未给出区分哺乳动物或鱼类来源的硫酸软骨素钠的方法或指标。

1.4 中国药典 2020 版

中国药典 2020 版收载了硫酸软骨素钠原料和硫酸软骨素钠片、硫酸软骨素钠胶囊两种制剂,规定了硫酸软骨素钠系自猪的喉骨、鼻中骨、气管等软骨组织中提取制得的硫酸化链状黏多糖钠盐,比旋度为

表 1 不同国家药典收录硫酸软骨素钠标准的比对
Table 1 Comparison of chondroitin sulfate sodium standards in different pharmacopoeia

项目	美国药典USP43		欧洲药典EP10.0	日本药局方外医药品规格	中国药典2020版
来源	牛、猪或禽类软骨中提取	鲨鱼软骨中提取	陆地和海洋起源的软骨中提取	哺乳动物或鱼类的软骨提取物	猪的喉骨、鼻中骨、气管等软骨组织中提取
鉴别	红外光谱 钠盐反应 二糖组成分析 比旋光度	红外光谱 钠盐反应 特定二糖分析 比旋光度	红外光谱 钠盐反应 电泳	显色反应 硫酸盐定性 钠盐反应	液相色谱 红外光谱 钠盐反应
含量	90.0%~105.0%	90.0%~105.0%	95.0%~105.0%	—	90.0%~105.0%
炽灼残渣	20.0%~30.0%	20.0%~30.0%	—	23.0%~31.0%	20.0%~30.0%
氯化物	≤0.50%	≤0.50%	≤0.50%	≤0.142%	≤0.50%
硫酸盐	≤0.24%	≤0.24%	—	≤0.24%	≤0.24%
残留溶剂	—	—	—	—	残留溶剂测定法(通则0861第一法)测定
重金属	—	—	—	重金属(以铅计) 20 ppm以下; 砷含量2 ppm以下	不得超过20/1000000
电泳纯度	≤2%	≤2%	≤2%	—	—
蛋白质	≤6.0%	≤6.0%	≤3.0%	—	—
微生物	细菌总数不超过10 ³ CFU/g、霉菌和酵母总数不超过10 ² CFU/g;不得检出沙门氏菌与大肠杆菌	细菌总数不超过10 ³ CFU/g、霉菌和酵母总数不超过10 ² CFU/g;不得检出沙门氏菌与大肠杆菌	细菌总数不超过10 ³ CFU/g、霉菌总数不超过10 ² CFU/g;不得检出金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌、沙门氏菌、胆汁耐受革兰氏阴性菌	—	—
非特定二糖限度	≤10.0%	—	—	—	—
溶液澄清度与颜色	≤0.35(420 nm/L吸光度)	≤0.35(420 nm/L吸光度)	先浑浊后变清澈,出现悬浮的白色沉淀物	无色至微黄色澄清液体	无色无味,具粘稠性
比旋度	-20.0°至-30.0°	-12.0°至-23.0°	-20.0°至-30.0°(陆地) -12.0°至-19.0°(海洋)	—	-25.0°至-32.0°
pH	5.5~7.5	5.5~7.5	5.5~7.5	5.5~7.5	6.0~7.0
干燥失重	≤12.0%	≤12.0%	≤12.0%	≤10.0%	≤10.0%
特性粘度	—	—	0.01~0.15 m ³ /kg	—	—
含氮量	—	—	—	2.5%~3.8%	2.5%~3.5%
含硫量	—	—	—	5.5%~7.0%	—

-25.0°~-32.0°; 提供了液相色谱、红外光谱、钠盐反应三种鉴别方法,并要求对含氮量、pH、氯化物、硫酸盐、残留溶剂、干燥失重、炽灼残渣、重金属等项目进行检查;硫酸软骨素钠含量测定方法为高效液相色谱法(通则 0512),应为 90.0%~105.0%。

1.5 对比分析

对比中国药典 2020 版、USP43、EP10.0、日本药局方外医药品规格,EP10.0 和日本药局方外医药品规格中规定的硫酸软骨素钠的来源均为多种动物,即陆地或海洋来源的动物的软骨。USP43 将鲨鱼软骨来源的硫酸软骨素钠做了单独的规定,但与牛、猪或禽类来源的质控项目和限度并无太大区别。我国药典中规定的来源是一种,即猪的喉骨、鼻中骨、气管等软骨组织中提取,与其他国家的质量安全标准相比,具有特殊性。因不同来源的硫酸软骨素钠的二糖单元所占比例、电荷密度、4S/6S 比值和相对分子量不同,故我国药典中规定质控项目和限度与其他国家药典存在一定差异。由于 USP43 和 EP10.0 规定的硫酸软骨素钠来源多样,针对硫酸软骨素钠的含量测定均采用了 CPC 滴定法。该方法影响因素少,便于

操作,但专属性较差^[20]。中国药典 2020 版只规定了猪来源,采用的是酶解-高效液相色谱法测定硫酸软骨素钠的含量。日本的标准仅规定了硫酸软骨素钠的含氮量与含硫量。除了规定常规的杂质限量外,USP43 和 EP10.0 需电泳法测定硫酸软骨素钠的纯度,要求任何单个杂质不得超过 2%。中国药典 2020 版与日本标准则是通过含氮量来进一步反映产品纯度。虽然硫酸软骨素钠含氮,但比一般蛋白质的平均氮含量要低得多,因此氮含量也是控制硫酸软骨素钠纯度的一个重要指标。中国药典 2020 版与日本标准规定了重金属含量,未限定微生物,而 USP43 和 EP10.0 对微生物进行了限定,未对重金属做要求。中国药典需要在硫酸软骨素钠来源广泛性和安全指标上进行完善改进。

目前,我国的硫酸软骨素钠标准体系中,除了中国药典收载的口服用硫酸软骨素钠、硫酸软骨素钠片和硫酸软骨素钠胶囊,国家药品标准第九册收载了硫酸软骨素滴眼液和硫酸软骨素钠注射液,规范了性状、鉴别、检查、含量测定等基本要素,指标要求均低于中国药典 2020 版收载的口服用硫酸软骨素钠

标准^[21]。我国还有 1 项硫酸软骨素钠的含量测定方法国家标准和 1 项硫酸软骨素用原料的农业行业标准。国家标准《硫酸软骨素和盐酸氨基葡萄糖含量的测定 液相色谱法(GB/T 20365-2006)》规定了液相色谱法测定从牛、猪和鲨鱼等动物软骨组织中提取的硫酸软骨素钠和盐酸氨基葡萄糖含量的方法^[22]。农业行业标准《硫酸软骨素用原料(NY/T 3906-2021)》对提取硫酸软骨素的畜禽骨原料进行了规范^[23]。

此外,通过调查研究发现,我国保健食品领域实际使用的硫酸软骨素钠原料来源多样,多数无法按照中国药典的标准来开展质量控制,大多数原料生产商使用自身的企业标准。鉴于保健食品与药品的差异,制定保健食品用的硫酸软骨素钠原料标准已经变得十分重要且紧迫。

2 质量安全关键控制点

2.1 来源

不同来源的硫酸软骨素钠均由一个碳水化合物主链,不同百分比和位置的硫酸基双糖组成,生成具有不同电荷密度的聚合物(图 1)^[1, 24-25]。此外,不同聚合等级的硫酸软骨素钠可能产生不同的分子质量和多分散性,这与特定的组织、器官和物种有关^[26]。正是由于这些结构差异,不同来源的硫酸软骨素钠可能具有不同的生物学特性和能力^[27-29]。但是,将硫酸软骨素钠生物学特性与结构类型进行对应的相关文献报道仍然很少。

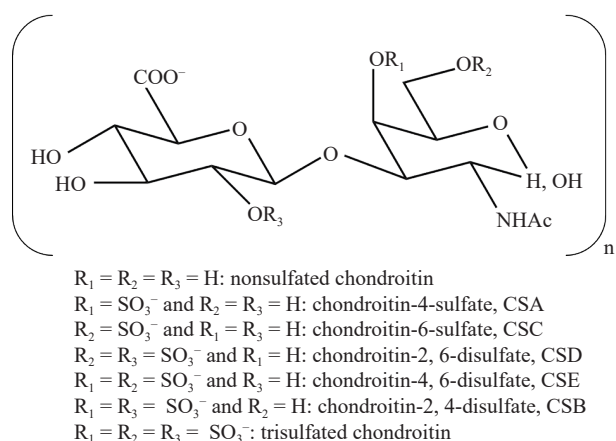


图 1 不同类型硫酸软骨素钠化学结构

Fig.1 Chemical structure of different types of sodium chondroitin sulfate

目前,硫酸软骨素钠主要来源于陆地动物,如猪、牛和鸡,或海洋动物,如软骨鱼类、鲨鱼和鳐鱼^[30-31]。陆地动物软骨中主要含有硫酸软骨素钠 A,而海洋动物的软骨中主要含有硫酸软骨素钠 C^[32-33],通过确定二糖分析和相对分子质量可进行确定^[34-35]。猪、牛和鸡来源的硫酸软骨素钠二糖 4S/6S 比值大于 1,电荷密度小于 1;而鲨鱼等海洋动物来源的硫酸软骨素钠 4S/6S 比值小于 1,电荷密度大于 1。但是在实际的商业生产中,混合来源也是十分常见的,可能生产出具有混合特性和性质、结构不受控制、重现性差以

及具体来源无法确定的最终产品^[36]。已有报道显示,在治疗期间口服硫酸软骨素钠时,生物利用度和药代动力学的变化取决于硫酸软骨素钠的结构特征和来源^[37-40],缺乏这些关键信息可能会影响实验数据的解读分析,不利于硫酸软骨素钠一些新的治疗应用的研究发展。因此,建立快速、准确的硫酸软骨素钠物种来源鉴别方法,对硫酸软骨素钠来源的严格把控是非常有必要的。针对混合来源的硫酸软骨素钠,则需要有更加严格的限定。

2.2 潜在的外源污染物

动物来源生产的硫酸软骨素钠通常需要长而复杂的提取和纯化过程,其主要目的是消除或减少其他分子的含量^[41],如果控制不好就会造成硫酸软骨素钠的污染。依据现有的科学文献报道,高纯度、高质量的硫酸软骨素钠用于 OA 治疗,才具有较好的有效性和安全性^[3, 42]。尽管随着净化工艺的发展,已经可以实现生产更高质量的硫酸软骨素钠,但是一些潜在的外源污染物的检测仍然是不能忽视的环节。已知潜在的外源污染物主要包括其他多糖(以糖胺聚糖类为主)、蛋白质、有机小分子、病毒、朊病毒和溶剂等。各国药典和标准文件对其中一些杂质设定了相应的限量要求,但影响纯度的其他多糖、常规手段难以去除的朊病毒需格外关注。

2.2.1 多糖 透明质酸(hyaluronic acid, HA)和硫酸皮肤素(dermatan sulfate, DS)都属于糖胺聚糖(glycosaminoglycans, GAGs)类的天然大分子,由于它们普遍存在于生产硫酸软骨素钠的组织中,在硫酸软骨素钠产品中可被检测到^[43-45]。此外,硫酸角质素(keratan sulfate, KS)以蛋白多糖的形式存在于所有软骨中,与硫酸软骨素钠有相似的物理化学性质,并且具备免疫原性,能够产生免疫反应,已在各种来源的硫酸软骨素钠成品中检测到^[46-48]。例如:有研究显示,在一些批次的商业化硫酸软骨素钠样品中检测到 HA 含量高达 1.5%^[43],KS 的检出率也在 15%~20% 左右^[46, 49]。采用免疫扩散和酶联免疫吸附试验检测了 15 份样品,包括 4 份作为实验室试剂的硫酸软骨素钠,1 份作为食品添加剂的硫酸软骨素钠和 10 份含有硫酸软骨素钠的膳食补充剂,结果显示除了 3 个作为实验室试剂的硫酸软骨素钠样品外,所有样品均含有不同量的硫酸角质素^[49]。这些多糖大分子可能导致副作用和过敏反应均有所报道^[50-51]。另一方面,由于这些多糖的性质和化学结构与硫酸软骨素钠非常相似,常规的非特异性分析方法,如十六烷基氯化吡啶(CPC)滴定法和唑啉法可能无法检测到硫酸软骨素钠中其他多糖的存在。因此,针对与硫酸软骨素钠性质和结构相似的多糖,需开发专属性和准确性更好的检测方法。

2.2.2 朊病毒 用于硫酸软骨素钠生产的动物器官和组织中可能携带病原体,如细菌、病毒和朊病毒,可能会给硫酸软骨素钠产品带来安全问题。虽然这

类病原污染物可通过特定的化学反应来破坏、灭活和消除,但是有可能导致硫酸软骨素钠发生降解、脱硫、碳水化合物链的氧化、化学基团掺入等结构上的改变^[52]。朊病毒是一类能侵染动物无免疫原性的疏水蛋白质,附着在细胞表面,蛋白酶处理、常规化学试剂和高温等处理方式都难以将其去除,朊病毒及其他具有相似属性的病原体已成为动物源医药制品的一个主要问题^[53]。目前可用的朊病毒检测分析方法成本高,而且仅限于专门的实验室^[54]。因此,需要从动物源头控制,或开发特异性、低成本的分析方法,来检测硫酸软骨素钠终产品中可能存在的不同感染因子。

2.3 掺假

除了存在自然污染外,市场上流通的硫酸软骨素钠还可能被人为的添加更便宜的多糖和有机衍生物,部分多糖和有机衍生物无法用常规的检测分析方法来测定。许多掺假的分子已被鉴定,如卡拉胶、蛋白质和表面活性剂、便宜的多糖、海藻酸钠、藻酸双酯钠、六偏磷酸钠等^[55]。掺假的分子可能会干扰硫酸软骨素钠的常规定量分析方法,如CPC滴定法和咔唑测定法,不能进行有效区分,从而导致测定的硫酸软骨素钠含量被夸大^[2, 55]。USP43和EP10.0均采用CPC滴定法测定硫酸软骨素钠含量,采用电泳法进行纯度测定,可能与USP43和EP10.0规定的硫酸软骨素钠来源广泛有关。我国2020版药典中规定使用酶解-高效液相色谱法测定硫酸软骨素钠含量,按外标法以软骨素二糖、6-硫酸化软骨素二糖和4-硫酸化软骨素二糖的峰面积之和计算。近些年的研究已证实,酶解-高效液相色谱、高效凝胶过滤色谱(HPSEC)、电泳等方法用于硫酸软骨素钠的掺假鉴别准确率高^[56-57]。李莹莹等^[58]应用太赫兹时域光谱(Terahertz Time-domain Spectroscopy, THz-TDS)技术和红外光谱技术分别测定掺入六偏磷酸钠的鲨鱼硫酸软骨素钠模拟掺假品,对比研究发现,THz-TDS作为一种准确、快速、无损的新型光谱技术,更适合于鉴别鲨鱼硫酸软骨素钠的六偏磷酸钠掺假。目前鲨鱼来源的硫酸软骨素钠价格昂贵,市场上掺假的情况较多,需要有针对性地优化相应的检测方法。

3 结语

原料、生产工艺、污染物以及许多其他因素都会影响硫酸软骨素钠的结构与活性,进而影响硫酸软骨素钠的生物特性及营养和药理功能,使得硫酸软骨素钠的质量安全控制需要更多的关注和重视。本文通过对中国、美国、日本、欧洲药典收载的硫酸软骨素钠原料标准进行对比分析,发现不同国家或地区执行的标准存在一定的差异。中国药典由于使用单一来源,有其特殊性,但仍需完善其他来源硫酸软骨素钠的质量标准。综合分析各国药典标准与最新的研究成果,发现来源、潜在外源污染物、掺假等是影响硫酸软骨素钠质量安全的关键点,需要进一步开展针对性研究。未来还需要通过建立从动物原材料到成品

的可追溯系统、完善的标准体系及检验检测配套设施,不断推动行业整体水平提升。

参考文献

- [1] VOLPIN. Chondroitin sulfate safety and quality[J]. *Molecules*, 2019, 24: 1447.
- [2] VOLPIN. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 96(12): 3168-3180.
- [3] VOLPIN. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2009, 61(10): 1271-1280.
- [4] 侯美曼,任丽萍,范慧红. 硫酸软骨素质量控制研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2016, 51(12): 962-966. [HOU Meiman, REN Liping, FAN Huihong. Overview of the quality control of chondroitin sulfate[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2016, 51(12): 962-966.]
- [5] BUCSIL, POÓR G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (Sysadon) in the treatment of knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, 6(Suppl A): 31-36.
- [6] ROSITA R, VALENTINA V, ANTONIETTA S, et al. Differential secretome profiling of human osteoarthritic synoviocytes treated with biotechnological unsulfated and marine sulfated chondroitins[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 21(11): 3746.
- [7] SOUICH D P. Absorption, distribution and mechanism of action of sysadon[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 142(3): 362-374.
- [8] UEBELHART D, MALAISE M, MARCOLONGO R, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: A one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(4): 269-276.
- [9] PELLETIER J P, RAYNAULD J P, BEAULIEU A D, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: A 2-year multicentre exploratory study[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2016, 18(1): 256.
- [10] ZEGELS B, CROZES P, UEBELHART D, et al. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4 & 6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(1): 22-27.
- [11] KAHAN A, UEBELHART D, DE VATHAIRE F, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(2): 524-533.
- [12] 宋居易,桂萌,章志超,等. 鲟鱼硫酸软骨素研究进展[J]. *中国水产*, 2013(8): 74-75. [SONG Juyi, GUI Meng, ZHANG Zhichao, et al. Research progress of sturgeon chondroitin sulfate[J]. *China Fisheries*, 2013(8): 74-75.]
- [13] 张天民. 国外硫酸软骨素类膳食补充剂现状及其对我国相应产业可持续发展的启示[J]. *食品与药品*, 2008, 10(1): 4-7.

- [ZHANG Tianmin. Current situation of chondroitin sulfates dietary supplements at abroad and its enlightenment on sustainable development of corresponding industries in China[J]. *Food and Drug*, 2008, 10(1): 4-7.]
- [14] VOLPI N, GALEOTTI F, MACCARI F, et al. Structural definition of terrestrial chondroitin sulfate of various origin and repeatability of the production process[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2020, 195: 113826.
- [15] ABDALLAH M M, FERNANDEZ N, MATIAS A A, et al. Hyaluronic acid and chondroitin sulfate from marine and terrestrial sources: Extraction and purification methods[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 243: 116441.
- [16] European Pharmacopoeia. EP10.0[S]. Drug Quality Administration, 2017: 2203-2205.
- [17] United States Pharmacopeial Convention. USP43-NF38[S]. United States Pharmacopoeia, 2020: 1-5.
- [18] 边玲, 孔德新, 陈磊, 等. 硫酸软骨素日本标准及其说明[J]. *食品与药品*, 2013, 15(2): 150-151. [BIAN Ling, KONG Dexin, CHEN Lei, et al. Chondroitin sulfate standards in Japanese pharmaceutical codex and its explanation[J]. *Food and Drug*, 2013, 15(2): 150-151.]
- [19] 国家药典委员会. 中国药典 2020 年版 二部 [S]. 中国标准出版社, 2020: 1595. [Chinese Pharmacopoeia Commission. Materials in Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition (Volume 2)[S]. China Standards Press, 2020: 1595.]
- [20] 于海洲, 范慧红, 宋玉娟, 等. 硫酸软骨素含量测定方法研究进展[J]. *中国生化药物杂志*, 2011, 32(2): 160-162. [YU Haizhou, FAN Huihong, SONG Yujuan, et al. Research advances in the determination of chondroitin sulfate[J]. *Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics*, 2011, 32(2): 160-162.]
- [21] 国务院药品监督管理部门. 国家药品标准 化学药品地方标准上升国家标准第九册 [S]. 2002. [Drug Regulatory Department of the State Council. National drug standards-Local standards for chemicals rise national standards (Volume IX)[S]. 2002.]
- [22] 中国国家标准化管理委员会. GB/T 20365-2006 硫酸软骨素和盐酸氨基葡萄糖含量的测定 液相色谱法 [S]. 中国标准出版社, 2006. [China National Standardization Administration. Determination method for chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride-Liquid chromatography method[S]. China Standards Press, 2006.]
- [23] 农业农村部农产品加工标准化技术委员会. NY/T 3906-2021 硫酸软骨素用原料 [S]. 中国标准出版社, 2021. [Agricultural Products Processing Standardization Technical Committee of the Ministry of Agriculture and Rural Areas. NY/T 3906-2021 Raw material for chondroitin sulfate[S]. China Standards Press, 2021.]
- [24] 吕艺蓁, 邓欢, 郭紫薇, 等. 硫酸软骨素硫酸化修饰及硫酸软骨素制剂在大骨节病和骨关节炎中的研究进展[J]. *中华地方病学杂志*, 2021, 40(11): 942-946. [LÜ Yizhen, DENG Huan, GUO Ziwei, et al. Research progress of sulfation modification of chondroitin sulfate and chondroitin sulfate preparation in Kashin-Beck disease and osteoarthritis[J]. *Chinese Journal of Endemiology*, 2021, 40(11): 942-946.]
- [25] MULLOY B. Progress in the structural biology of chondroitin sulfate[J]. *Advances in Pharmacology*, 2006, 53: 49-67.
- [26] GARNJANAGOONCHORN W, WONGEKALAK L, ENGKAGUL A. Determination of chondroitin sulfate from different sources of cartilage[J]. *Chemical Engineering & Processing Process Intensification*, 2007, 46(5): 465-471.
- [27] JOHANNÉ M P, AINA F, EULALIA M, et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate[J]. *Molecules*, 2015, 20(3): 4277-4289.
- [28] CANTLEY M, RAINSFORD K D, HAYNES D R. Comparison of the ability of chondroitin sulfate derived from bovine, fish and pigs to suppress human osteoclast activity *in vitro* [J]. *Inflammopharmacology*, 2013, 21(6): 407-412.
- [29] XIONG S L, LI A L, HUANG N. Recent advances in the bioactivities and structural analysis of chondroitin sulfate[J]. *Advanced Materials Research*, 2011, 152-153: 399-407.
- [30] 刘宁, 刘雅南, 刘涛, 等. 硫酸软骨素的制备研究及发展现状[J]. *食品工业科技*, 2014, 35(3): 392-395. [LIU Ning, LIU Yanan, LIU Tao, et al. Study on the preparation and current situation of chondroitin sulfate[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2014, 35(3): 392-395.]
- [31] MACCARI F, GALEOTTI F, VOLPI N, et al. Isolation and structural characterization of chondroitin sulfate from bony fishes[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2015, 129: 143-147.
- [32] SUNWOO H H, NAKANO T, HUDSON R J, et al. Isolation, characterization and localization of glycosaminoglycans in growing antlers of wapiti (*Cervus elaphus*) [J]. *Comparative Biochemistry & Physiology Part B Biochemistry & Molecular Biology*, 1998, 120(2): 273-283.
- [33] 智琛琛, 孙考祥. 硫酸软骨素的研究和质量发展概况[J]. *医学理论与实践*, 2016, 29(2): 168-169. [ZHI Chenchen, SUN Kaoliang. Research and quality development of chondroitin sulfate[J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*, 2016, 29(2): 168-169.]
- [34] 罗小芳, 郭乙颖, 陈海峰, 等. 不同来源和制备工艺硫酸软骨素的二糖分析[J]. *食品工业*, 2018, 39(10): 1-5. [LUO Xiaofang, GUO Yiyang, CHEN Haifeng, et al. Disaccharide analysis of chondroitin sulfates from different origins and process conditions[J]. *The Food Industry*, 2018, 39(10): 1-5.]
- [35] 高洁, 赵玲, 马丽曼, 等. 鱼源硫酸软骨素的研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(22): 8166-8172. [GAO Jie, ZHAO Ling, MA Liman, et al. Research progress of fish-derived chondroitin sulfate[J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2020, 11(22): 8166-8172.]
- [36] 张舒亚, 吕蓉, 刘月明, 等. 硫酸软骨素中掺假动物成分的检测研究[J]. *食品工业科技*, 2009(1): 309-310. [ZHANG Shuya, LÜ Rong, LIU Yueming, et al. Identification of animal derived material in chondroitin sulfate[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2009(1): 309-310.]
- [37] VOLPI N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2002, 10(10): 768-777.
- [38] VOLPI N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2003, 11(6): 433-441.
- [39] VOLPI N. About oral absorption and human pharmacokinetic

- ics of chondroitin sulfate[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2010, 18(8): 1104–1105.
- [40] LAMARI F N. The potential of chondroitin sulfate as a therapeutic agent[J]. *Connective Tissue Research*, 2008, 49(3-4): 289–292.
- [41] 姜玮, 王金凤, 张惠, 等. 硫酸软骨素生产工艺现状与解析[J]. *药物生物技术*, 2015, 22(2): 185–188. [JIANG Wei, WANG Jinfeng, ZHANG Hui, et al. Present situation and analysis of chondroitin sulfate production process[J]. *Pharmaceutical Biotechnology*, 2015, 22(2): 185–188.]
- [42] BRUYÈRE O, COOPER C, AL-DAGHRI N M, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)[J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2018, 30(2): 111–117.
- [43] MALAVAKI C J, ASIMAKOPOULOU A P, LAMARI F N, et al. Capillary electrophoresis for the quality control of chondroitin sulfates in raw materials and formulations[J]. *Analytical Biochemistry*, 2008, 374(1): 213–220.
- [44] SUGAHARA K, MIKAMI T, UYAMA T, et al. Recent advances in the structural biology of chondroitin sulfate and dermatan sulfate[J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2003, 13(5): 612–620.
- [45] STYLIANOU M, TRIANTAPHYLLOU I E, VYNIOS D H. Advances in the analysis of chondroitin/dermatan sulfate[J]. *Advances in Pharmacology*, 2006, 53: 141–166.
- [46] POMIN V H, PIQUET A A, PEREIRA M S, et al. Residual keratan sulfate in chondroitin sulfate formulations for oral administration[J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 90(2): 839–846.
- [47] GALEOTTI F, MACCARI F, VOLPI N. Selective removal of keratan sulfate in chondroitin sulfate samples by sequential precipitation with ethanol[J]. *Analytical Biochemistry*, 2014, 448: 113–115.
- [48] BRUCE C, JAMES M. Keratan sulphate, a complex glycosaminoglycan with unique functional capability[J]. *Glycobiology*, 2018, 28: 182–206.
- [49] NAKANO T, OZIMEK L. Detection of keratan sulfate by immunological methods in commercial chondroitin sulfate preparations[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 99: 547–552.
- [50] MØLLER H J, MØLLER-PEDERSEN T, DAMSGAARD T E, et al. Demonstration of immunogenic keratan sulphate in commercial chondroitin 6-sulphate from shark cartilage. Implications for ELISA assays[J]. *Clinica Chimica Acta*, 1995, 236(2): 195–204.
- [51] HOBAN C, BYARD R, MUSGRAVE I. Hypersensitive adverse drug reactions to glucosamine and chondroitin preparations in Australia between 2000 and 2011[J]. *Postgraduate Medical Journal*, 2020, 96: 190–3.
- [52] DEANGELIS P L. Glycosaminoglycan polysaccharide biosynthesis and production: Today and tomorrow[J]. *Applied Microbiology & Biotechnology*, 2012, 94(2): 295–305.
- [53] SCHONBERGER L B. New variant Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy[J]. *Infectious Disease Clinics of North America*, 1998, 12(1): 111–121.
- [54] COSTE J. An overview of the diagnostic tools[J]. *Transfusion Clinique et Biologique*, 2013, 20(4): 412–415.
- [55] ZHANG W, GIANCASPRO G, ADAMS K M, et al. Electrophoretic separation of alginic sodium diester and sodium hexametaphosphate in chondroitin sulfate that interfere with the cetylpyridinium chloride titration assay[J]. *Journal of Aoac International*, 2014, 97(6): 1503–1513.
- [56] VOLPI N, MACCARI F. Quantitative and qualitative evaluation of chondroitin sulfate in dietary supplements[J]. *Food Analytical Methods*, 2008, 1(3): 195–204.
- [57] DA CUNHA A L, DE OLIVEIRA L G, MAIA L F, et al. Pharmaceutical grade chondroitin sulfate: Structural analysis and identification of contaminants in different commercial preparations[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2015, 134: 300–308.
- [58] 李莹莹, 刘钟栋, 杨忠波, 等. 硫酸软骨素掺假鉴定的太赫兹和红外光谱对比[J]. *红外与毫米波学报*, 2017, 36(1): 75–80. [LI Yingying, LIU Zhongdong, YANG Zhongbo, et al. Detection of chondroitin sulfate adulteration using terahertz and infrared spectroscopy techniques[J]. *Journal of Infrared and Millimeter Waves*, 2017, 36(1): 75–80.]