

• 专 论 •

基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设

刘昌孝

天津药物研究院 新药评价研究中心, 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津滨海食品药品监管科学研究中心,
天津 300193

摘 要: 中药质量标志物从概念到理论的发展过程中, 得到我国中药科研与产业界的重视。中药质量是影响产业发展和民生需求的重大问题, 确定影响中药质量的标志物, 并综合信息分析、风险评估, 确定并控制影响产品质量所有因素。特别是通过从药材源头到成品全过程的质量、标准和控制研究, 构建全程可溯源的控制和基于中药质量标志物的中药产品质量追溯系统, 应是保证中药质量和产业过程全程控制的关键, 以期对中药产业健康发展产生新的影响。

关键词: 中药; 质量标志物; 追溯系统; 全过程控制; 中药产业

中图分类号: R284; R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)18-3669-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.18.001

Construction of traceability system of Chinese materia medica product quality based on quality marker of Chinese materia medica

LIU Chang-xiao

Tianjin Research Center of New Drug Evaluation, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Binhai Center for Food and Drug Regulatory Science Research, Tianjin 300193, China

Abstract: In the development process of quality markers of Chinese materia medica (CMM) from the concept to the theory of the development process, quality markers of CMM have attracted the national CMM research and industry attention. Focusing on the factors that affect the quality of CMM, the author analyzed the markers which affect the quality to identify the quality markers, analyzed the comprehensive information, performed risk assessment, and identified and controlled all factors that affect the product quality. Especially the author presented the concept on whole process of quality control, standards and control research to build a full range of traceable control to build a new system, product quality traceability system, to ensure the quality of CMM products and industrial process control. The system will have a new impact on the healthy development of traditional Chinese medicine industry.

Key words: Chinese materia medica; quality marker; traceability system; entire process control; Chinese materia medica industry

2017 年 7 月 3 日召开的第 10 届中国生物产业大会上, 笔者以“促进生物产业新发展培育生物经济新动能”为主题做了报告。本次大会还举行了医学检验与生物产业创新发展论坛、中药产业创新发展高峰论坛、基因检测技术进展及发展趋势高峰论坛、生物技术应用发展与质量管理论坛、创新药及仿制药一致性评价高峰论坛等 13 场高品质行业论坛。中药产业创新发展高峰论坛以中药产业创新发展热点问题为议题, 中国中药协会宣布成立了中国

中药协会中药追溯专业委员会。在该论坛上, 笔者做了题为“从中药资源-质量-质量标志物认识中药产业健康发展”的特邀主题报告。同年 8 月 7—8 日世界中医药联合会中药鉴定专业委员会在西安咸阳召开, 笔者又做了题为“基于中药质量标志物的中药产品质量追溯系统建设”的特邀主题报告。通过从药材源头到成品全过程的质量、标准和控制研究, 构建全程可溯源的质量控制方案, 成为保证中药质量和产业过程全程控制的关键中药产业健康的

收稿日期: 2017-08-14

作者简介: 刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

问题。中药质量标志物从概念到理论的发展过程中,得到全国中药科研与产业界的重视,在 1 年时间内先后在奥克兰、北京、哈尔滨、天津、西安、上海、郑州、成都、昆明、池州、咸阳、广州、西安的 13 次中药质量相关主题的学术会议上讨论了中药质量标志物研究和应用问题,在国内外也发表一些有代表性的中文论文^[1-12]和英文论文^[13-18],得到国内外的重视。本文在最近 2 个报告的基础上论述基于中药质量标志物的中药产品质量追溯系统建设的一些关键问题。

1 中药质量是影响产业发展和民生需求的重大问题

随着科学技术进步,对中药质量的要求发生很大变化,医药行业的呼声要求高质量的药材和产品供应市场,以降低对其发展的危害。国家自 2015 年以来严格监管中药材和中成药质量管理,以及消费者对医疗信任的觉醒,防止了质差价高又有不良反应的医药产品对患者的危害。

1.1 从中药资源的地域性、多样性、可变性和人文性认识与提高其与中药质量的关系

1.1.1 地域性 地域性是道地药材维系其道地性的基础,中药资源与其所分布的自然环境条件密不可分。中药资源的种类及其数量和质量均受到地域自然条件的制约,因此中药资源是有限的。不可复制的合宜的自然条件是道地药材的自然基础,否则成不了道地药材!地域条件限制必然影响药材产量有限供给,如何规划大产业发展的可行性和持续性是值得重视的问题。

1.1.2 多样性 中药资源作为生物资源的重要组成部分,具有物种多样性、遗传多样性和生态环境多样性,是维持持续发展的基础。应该保护这种生物多样性,更应该利用和开发其生物多样性,创造出品质优良的中药新品种。研究多样与可替代性的关系是保证质量一致性的必要途径。

1.1.3 可变性 可变性是提出资源保护的基点。随着社会的不断发展,一方面由于人类过度或不合理的利用,使资源逐渐枯竭甚至消失。保护物种,发展和扩大新资源,防止资源消失。目前基础研究与质量研究的结合值得深思!基础研究与质量研究的关联是关键,特别是随着现代种植技术的发展、环境条件的变化,研究资源质量的可变性,有利于资源持续发展。

1.1.4 人文性 中药资源是中国劳动人民长期与自然及疾病作斗争的过程中利用当地的自然资源的经验总结。既有中药本身的物质基础研究需要以人文

性来认真整理、总结、发展和提高。人文性研究应与科学性相结合,分析资源发展的文化源泉的历史价值。

1.2 中药资源与质量的短板

研究认为中医发展与中药发展与质量、创新关系密切。担心“中医会亡于中药”在一定程度上与大产业与资源和环境的矛盾、人工栽培产量与质量的矛盾、当前发展与可持续发展的矛盾和合格药材与需求的矛盾不无关联。2011 年以来,第四次全国中药资源普查为弄清中药资源的“家底”做出了巨大的贡献。野生中药资源的无序采挖,带来的不仅仅是药用植物本身濒临灭绝,更会导致与之共生的生态系统走向消失的境地。近年来,已有 15~30 个物种消失,中药材生态系统也正以历史上前所未有的速度消失,这些都将成成为中药资源与质量的短板。

笔者 2015 年 12 月 16 日在 CFDA 和 2016 年 1 月 6 日在 CDE 做的报告中均提出以《中国药典》为核心的药品标准体系建设问题,必须认识药审-药检-药典相互关联,药审如何保证药典对药品制备工艺、质量标准的统一的问题的重要性。正如 2016 年 3 月 4 日国务院发布的“促进医药产业健康发展”的文件指出:“完善质量标准体系,健全以《中华人民共和国药典》为核心的国家药品标准体系,……完善中药、民族药的药材及药品生产规范和质量控制标准,提高标准的科学性、合理性及可操作性,强化标准的权威性和严肃性”。应重视令人担忧的中药质量问题,正如韩启德院士所说“当前中药质量很令人担忧,已经成为中医药发展的瓶颈之一。”并指出“解决这个问题,不能一蹴而就,需要全面研究,但可以从加强监管做起。天然植物药材还是中成药质量都应有第三方来检测,……这是改革的方向”^[19]。

1.3 努力提高《中国药典》标准的任务艰巨

从中药标准的发展历程可以看出,最有代表性的是历版《中国药典》的标准变迁。《中国药典》1963 年版收载的中药材仅有基原与外观形状鉴别,中成药则仅有处方和制法。20 世纪 60 年代徐国均先生提出用显微鉴别法来检测中药的质量后,《中国药典》1977 年版中大量采用了显微鉴别法鉴定中药的质量。《中国药典》1985 年版中色谱、光谱技术开始被采用;《中国药典》2000 年版收载含量测定的中药品种已达 308 种;《中国药典》2005 年版中 TLC 鉴别的品种已达 339 种;《中国药典》2010 年版中

开始大规模增加中药饮片标准,基本涵盖临床常用中药饮片。不断增加 TLC 鉴别、HPLC 含量测定的同时,开始出现 DNA、特征和指纹图谱等新技术,试图解决单一化学成分评判中药的局限性问题。《中国药典》2015 年版则更加侧重于农残、重金属、黄曲霉、二氧化硫等安全性标准的提高。这些变迁表明中药质量标准随着科技的发展而进步。

提高《中国药典》标准的任务艰巨主要表现在以下两方面:(1)药材质量的基础研究薄弱,如《中国药典》2015 年版一部。(2)反映药材资源质量的规定不能反映药用本质,成分检测缺乏特征性,广泛存在各种中药材及植物中,给这些药材的质量控制带来局限性;有的既不是主要有效成分,也不是专属性成分,检测它们对药材的质量控制没有意义。如冬虫夏草测定的是非专属性成分腺苷,铁皮石斛测定的是非专属性成分甘露糖,板蓝根检测的是非专属性成分精氨酸,九香虫检测的是非专属性成分油酸。又如桑叶和一枝黄花检测的是芦丁,而芦丁广泛存在于许多植物中,蒲公英测定的是咖啡酸,其也是广泛存在于植物中的化学物质^[5]。笔者和天津药物研究院张铁军研究员领衔完成的《中药大品种质量标准提升研究》于 2015 年由科学出版社出版^[20],总结了天津药物研究院具有的自主知识产权的中药新药,以及承担的国家中药大品种质量标准提升研究成果,特别对提升二次开发研究的大品种的质量标准产生积极作用,也更为研究中药质量的科学问题和切入点奠定了基础。

2 关注影响中药质量的因素

影响中药质量因素极其复杂,如《中国药典》用麻黄碱的量来评价麻黄的质量,而在中医理论指导下的用药,其使用部位不同,产生的药物功效也不同,麻黄的茎可发汗解表,根可止汗收敛,麻黄碱不能完全体现药物不同部位的功能。

中医治病,辨阴阳、分虚实、讲究整体观念和辨证论治,中药的药性理论中的“四气五味、升降浮沉”是中药的灵魂。中药炮制会改变药性,中药炮制的机制复杂,有的起到增效的作用,有的起到解毒的作用。如生麻黄发汗作用强,蜜炙后止咳平喘的作用增强。中药的协同配伍作用或者炮制可减弱其毒性。如何首乌有小毒,对肝肾有损害,但是经过古法炮制,即用黑豆水浸泡,再九蒸九制,之后就没有毒了,反而增强了滋补肝肾、乌发的作用。有的中药炮制可改变归经。如干姜、生姜、炮姜、

当归头、当归尾、当归身有效成分相同,作用完全不同。而目前的中药标准并不能反映中医药理论和效果的关系。

中药的道地性在一定程度上是评价其质量的依据。如白术质量最好的当属浙江产,其他产地的白术虽然很容易符合药典标准,价格便宜,但不是道地的浙白术。中药的产地加工对其质量的影响也是非常重要的。如《中国药典》中连翘测定的是连翘苷和连翘酯苷 A,青翘各成分的量高,老翘的量偏低,但老翘因其受过霜杀,大大减弱其峻烈之性,从而在清热败毒同时避免过多损伤,故在传统上基本以老翘入药。

中药的传承必须遵循中医药的传统理论体系,以此作为典范。在《中国药典》的标准下不能简单地用某一化学成分的定性和定量来评价中药材、中药饮片、中成药的质量,否则中药还谈什么道地、药用部位、采收时间、炮制方法规范、性味归经与君臣佐使。

综合以上复杂因素,影响中药质量的因素可以归结以下 10 个方面:(1)品种因素,道地性、生长环境、用药部位的差异;(2)栽培种植因素,栽培的中药材分散种植、粗放种植;(3)采收加工因素,中药的采收最优化和产量最大化;(4)炮制加工因素,药材加工炮制处理难规范;(5)运输和贮藏条件因素,如空气、温度、湿度、光照等影响质量;(6)提取纯化过程对质量的影响,中药的提取质量传递;(7)工艺过程控制因素复杂多变,影响质量传递和追溯;(8)复方药味之间交互作用,配伍变化影响药性、药效和安全性;(9)管理因素,注册申请与审批技术特别是工艺考核和质量标准的重复性差异与风险确定有关;(10)标准科学性,不唯成分论,不是不要质量的科学性(图 1)。

因此,如何把握中药材-饮片-中成药 3 大环节,建立 3 者的关联性和溯源性,以及“从药材到成药、从生产到市场、从产业到监管”的过程控制和溯源体系建设任重道远。

3 中药质量标志物(quality marker)的研究

3.1 重申植物次生代谢在发现中药质量标志物的重要性

自然界植物中的一级代谢物和千变万化的酶系统为神奇的生物合成途径奠定基础,从而形成丰富多彩的植物次生代谢物,为质量标志物的物质基础。如图 2 所示,以苯丙氨酸和酪氨酸为原料的多酚类



图 1 影响中药质量的十大因素

Fig. 1 Ten factors influencing quality of CMM

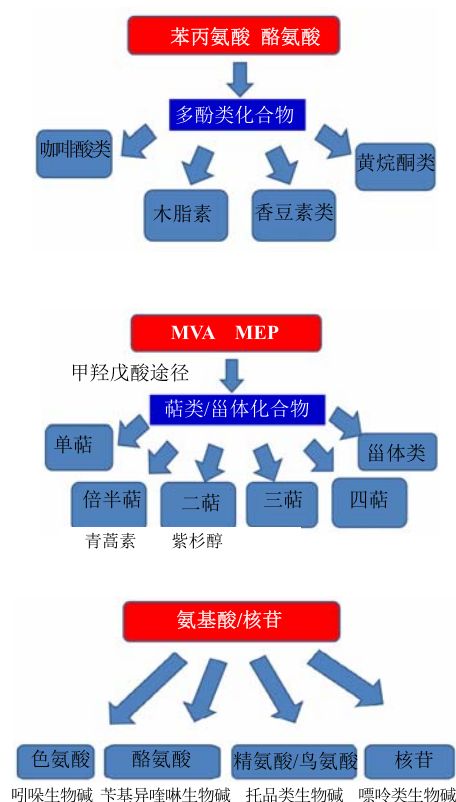


图 2 多酚类 (上)、甾体类 (中) 和生物碱类 (下) 化合物的生物合成

Fig. 2 Biosynthesis of polyphenols (upper), steroids (middle), and alkaloids (lower) compounds

化合物的合成、以甲羟戊酸 (MVA) 和 2-甲基-4-磷酸-D-赤藓糖醇 (MEP) 为原料的甾体化合物的合成和以氨基酸为原料的生物碱类化合物的合成。

3.2 质量标志物定义和确定过程的完善

什么是中药质量标志物？随着时间推移，对

中药质量标志物的认识从概念上升到理论，使中药质量标志物的定义越来越明确，质量标志物必须具备以下 5 个要素：(1) 可以是中药材和饮片的形态学特征和组织学特征和遗传学特征（如 DNA、DNA 条码），或来源于中药材、饮片、提取物、单方或复方制剂中的与功效有关质量的特征化学物质和物质群；(2) 是可以利用化学分析方法和生物测定方法进行定性和定量的物质；(3) 具有生物学效应（有效与安全）的特异性；(4) 具有来源的溯源性和产业过程的传递性；(5) 在中医理论指导下，体现组方配伍规律（如以“君”药为主的、“臣、佐、使”兼顾的原则）。根据以上 5 个基本要素，建立中药质量标志物的确定过程也较为明确（图 3）。在此过程中，制备标准汤剂或标准提取物作为参比对照品是实现分析结果的可重现性的基础。

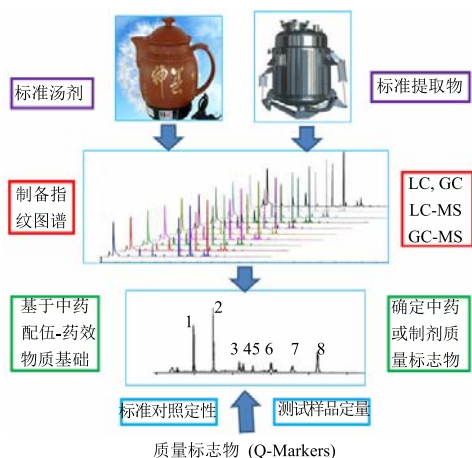
图 3 确定质量标志物的基本过程^[2,13]

Fig. 3 Basic process of determining quality markers

3.3 质量标志物确定的基本方法和技术

可基于基原性鉴别、物质分析和生物学评价 3 类方法和技术的集成和整合来确定质量标志物，达到标志物在从药材到成药生产过程中传递与追溯的目的（图 4）。其基原性鉴别方法和技术主要有经验识别、形态观察、生物基原、DNA 条码等。物质分析方法和技术主要有紫外光谱、红外光谱、指纹图谱、化学标志物等。生物学评价方法和技术主要有生物色谱、生物效价、药效指标、毒理学指标、药代指标和代谢产物、根据中医理论建立的药物性味和功效测定方法、网络药理学与网络毒理学方法等。通过现代技术集成和整合综合分析发现和确定与效应广泛关联的、在产业过程中可以传递和

追溯的质量标志物。

4 中药产品制备过程中的质量标志物的传递性和溯源性研究设计

4.1 设计目的

从植物次生代谢物中发现具有生物活性的物

质,通过现代分析和鉴定技术与药物效应关系研究,鉴别并确认为质量标志物的特有物质,将其用于生产制造过程中,并证实其具有质量的传递性(transitivity)和追溯性(traceability)是研究的关键(图 5)。

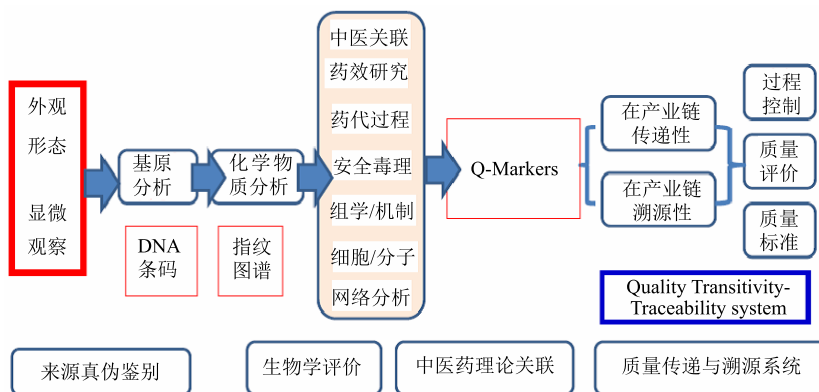


图 4 质量标志物研究的现代技术的集成与整合

Fig. 4 Integration and integration of modern technology for quality marker research

从次生代谢物 (secondary metabolites) 发现活性物质 (active substance) 与药物效应 (有效-安全) 的关系, 鉴别质量标志物

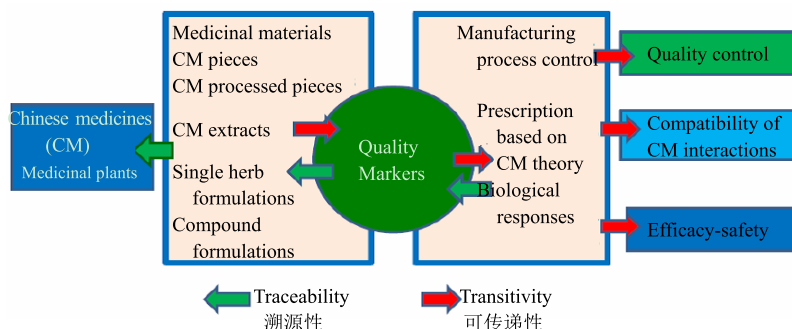


图 5 中药质量标志物的传递性和追溯性

Fig. 5 Transitivity and traceability of quality markers

4.2 设计步骤

在药物生产制造中,原料选择、工艺条件、环境、成品质量标准科学性等多个因素影响产品制造过程,建立能满足产品性能的工艺设计空间 (design space),建立质量风险管理和质量控制策略和药品质量体系 (product quality system, PQS),整个过程强调对产品和生产的认识。在整个产品制造过程中必须坚定地贯彻实施质量源于设计 (quality by design, QbD)^[21-23]、优良工程规范 (good engineering practice, GEP)^[24-27] 管理理念。QbD 包括上市前的产品设计和工艺设计,以及上市后的工艺实施。也就是说, QbD 是在确定研究对象和想要达到目标的基础上,通过大量的处方筛选和工艺研究,找到影

响处方和工艺的关键变量及变量的波动范围,由此建立药品的质量体系。从数学角度上讲, QbD 是药材质量、炮制质量、辅料质量、工艺过程等的函数。国际协调会议 (International Conference on Harmonization, ICH) 曾明确提出,要想达到理想的质量控制状态,必须从药物研发以及质量源于设计、质量风险管理以及药物质量体系建设入手,明确说明质量不是通过检验标准注入到产品的,而是通过设计赋予的结果。这些管理理念同样适用于中药生产全过程控制。

就中药产业而言,传统制药过程管理很难处理创新工程解决方案和新的工程过程。多年来中药产品制造受到一个监管框架的控制,该框架保护的是

最终产品的质量,但是批次原料药材、饮片质量差异和制造操作的差异,均会造成最终产品特性的变化,因此给相关的质量追溯带来多种变量和监管的困难。在中药生产过程中,从药材到成药的每个阶段,质量标志物是建立质量标准和控制体系的基础,这类物质的传递性和可溯源性可能构成产品质量跨越的系统。因此提出 4W (What, Where, When, Why) 原则,即必须明确其研究“做什么(what)?在哪里(where)做?何时(when)做?为什么(why)做?”的问题。

为此,提出 3 步设计的基本过程,对生产过程中质量标志物的传递性和溯源性进行目标的确定:(1) 为确定标志物的传递性和溯源性建立设计目标和过程;(2) 为保证产品质量的传递性和可溯源性,降低有效性、安全性和产业风险,在相关过程获取和存储的生产批次和成品的质量数据;(3) 报告关于传递性和可溯源性的信息。该信息包括生产链中质量标志物的识别,回答产业链中“什么,何地,何时和为什么”获得质量数据的问题。

在中药产品制造过程中,如药材生产的 GAP,加工处理(炮制)生产过程的 GMP,研究过程的 GLP 和 GCP 均是一般的基本的指导原则,并不是具体的一成不变的管理规范。必须按照 QbD 原则具体问题具体处理。实施 QbD 是将过程分析技术与风险管理综合应用于药品工艺开发的过程,其目的不是消灭生产过程中的偏差,而是建立一种可以在一定范围内调节偏差来保证产品质量稳定性的生产工艺。如实施 GMP 时,QbD 是 cGMP 的基本组成部分,是科学的、基于风险的全面主动的药物开发方法,从产品概念到工业化均精心设计,是对产品属性、生产工艺与产品性能之间关系的透彻理解。

ICH 提出了过程分析技术(process analytical technology, PAT)和 QbD。然而必须强调 PAT 的概念不是全新的,因为过程分析/控制已经是数十年来化学工程的重要领域。基于 QbD 的理念将为新世纪的医药产品制造科学带来发展机遇还是值得思考的问题。国际制药工程协会提出良好工程管理规范(good engineering practice, GEP),旨在推动对 GEP 的概念和原则,以其基本要素规范工业过程管理,使医药及相关产业过程尽可能可控,其过程风险尽可能降低。

5 质量管理风险

目前,风险管理(risk management)的几种方

法广泛应用于各行业。质量风险管理(quality risk management, QRM)用于风险识别、评估和确定风险的综合评价,使其风险最小化,能够用于质量监测和质量控制相关的不良事件。当应用于药物产品的整个生命周期质量控制时,一般认为 QRM 最有效。在 QbD 背景下,与药物开发和制造相关的 QRM 必须对所有的风险管理活动都应由具有足够背景的团队来执行,并能对产品和制造过程的风险提出相应的处理意见。团队的日常工作是根据现有的支持标准和指导原则,正确使用风险评估(risk assessment)工具和方法。

中药资源是我国中医药赖以生存与发展的物质基础。中药的发展首先有赖于稳定、良好的中药药材资源。因此,从药材到成药的中药产业发展将受到产业链各个环节的影响,其风险也来源于产业链各个环节。而如何把握 QbD 理念贯穿于药品整个生命周期,对药品的研发、生产、工程、质量管理、上市、退市等进行系统的规范化的管理就显得十分重要。QbD 以预先设定的目标产品质量特性作为研发的起点,在了解关键物质属性的基础上,通过实验设计,研究产品的关键质量属性,确立关键工艺参数。在多种影响因素下,建立能满足产品性能且工艺稳健的设计空间。并根据设计空间,建立质量风险管理,确立质量控制策略和药品质量体系。

设计一个良好的 QRM 系统,使之评估失误最小化,为下一级风险管理提供更为详细的风险评估工具,可选择各种普遍接受的工具,但是风险评估结果取决于发展状况。在药品制造环境中,主要采用风险分析方法、支持工厂或设备资质、工艺、方法或计算机化系统验证和维护 QMR 评价。这些 QRM 工具还要支持 GMP 和 GEP 规范的实施^[28]。在整个风险评估过程中,首先,需要确定一些指标(如鉴别指标、分析方法、评价指标)开展风险评估,确定其风险来自何方。其次,需要研究如何降低风险的问题,提出风险控制(risk control)到何种程度,其控制标准是可以接受的(acceptable)或不可接受的(inacceptable)。最后,对确定的控制标准是可以接受的或不可接受的进行评价。如图 6 所示,质量风险评估过程的完成需要建立风险管理的方法和运用分析评价的统计工具(risk management methods and tools)。

为了解决原来 ICH 应用 QbD 的问题,ICH 在 Q10 文件的《QRM 指南》^[29-31]推荐了最常用的风险

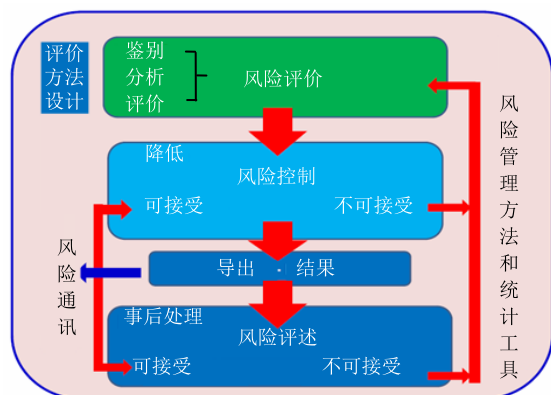


图 6 质量控制的风险管理评估过程

Fig. 6 Risk management assessment process for quality control

管理方法和工具^[30]，如引入 IEC 和 WHO 的风险排序和过滤、初步危害分析、关键性评估、故障树分析、故障模式和影响分析（FMEA）^[32-33]，以及危害因素分析和关键控制点分析^[34]、危害性和可操作性分析^[35]，进而满足 ICH 的 Q10 文件对任用药物注册质量的要求^[36]。

选择中药质量标志物进行风险评估研究，可显著降低风险，因为从药材选择上，药材的道地性能保证其来源的确定性。制造工艺（包括炮制工艺、制剂制备工艺）研究确定后，建立可操作的工艺规范，每个步骤按标准规程（SOP）操作能保证过程的可重现性，有利于产品生产过程中的质量可追溯性的实现。如图 7 所示，在经典名方的产业研发链上，

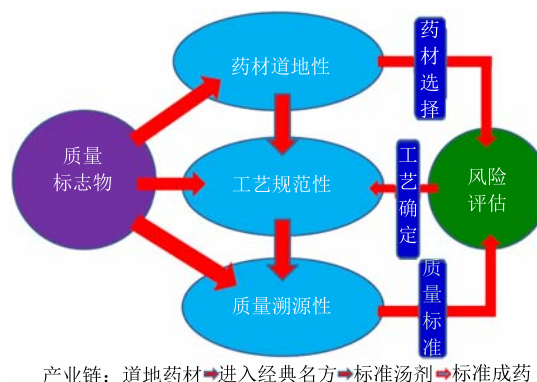


图 7 质量标志物与风险评估的关系

Fig. 7 Relationship between quality markers and risk assessment

选用地道药材、经典组方、标准汤剂作为标准成药的参比，更有把握利用质量标志物开展其研发的风险评估。

6 结语

本文从中药质量是影响产业发展和民生需求的重大问题、关注影响中药质量的因素、从植物次生代谢物中发现中药质量标志物和质量标志物的定义、中药产品制备过程中的质量标志物的传递性和溯源性研究设计以及质量管理风险 5 方面论述了基于中药质量标志物的中药产品质量追溯系统建设的一些关键问题。根据影响质量的因素，确定质量标志物，进行综合信息分析和风险评估，确定并控制影响产品质量所有因素（图 8）。

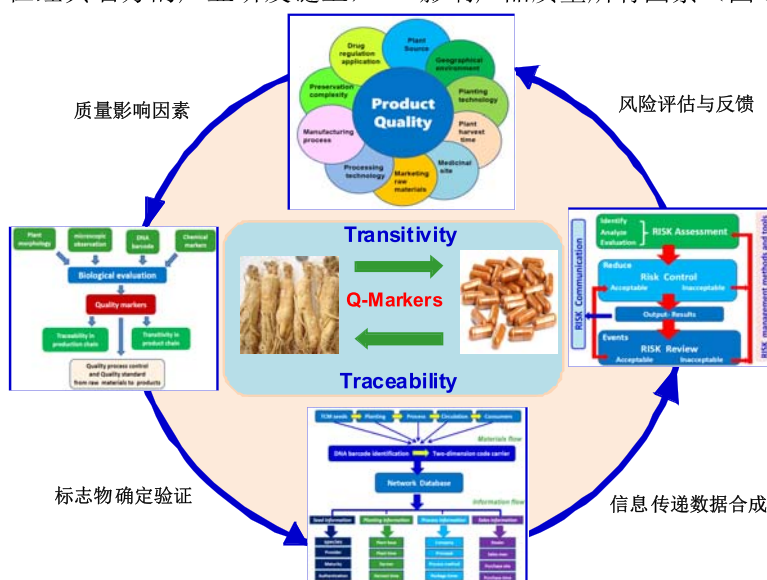


图 8 基于影响质量的因素-确定质量标志物-综合信息分析-风险评估-确定并控制影响产品质量的所有因素的全过程控制

Fig. 8 Quality control of whole process based on factors affecting quality-to determine quality of markers-comprehensive information analysis-risk assessment-process control factors affecting product quality

中药质量标志物从概念到理论的发展过程中,得到全国中药科研与产业界的重视,特别是通过从药材源头到成品全过程的质量、标准和控制研究,构建全程可溯源的控制方案成为保证中药质量和产业过程全程控制的关键,提出基于中药质量标志物的中药产品质量追溯系统建设问题对中药产业健康发展必将产生新的影响。

参考文献

- [1] 刘昌孝. 从中药资源-质量-质量标志物认识中药产业的健康发展 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3149-3154.
- [2] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [3] 张铁军, 许浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物 (Q-marker) 研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [4] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [5] 熊亮, 彭成. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的基本条件研究益母草和赶黄草的 Q-Marker [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2212-2220.
- [6] 孙蓉, 李晓宇, 王亮, 等. 基于“效-毒”相关的 Q-marker 合理辨识与科学控制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(8): 1224-1231.
- [7] 杨静, 江振作, 柴欣, 等. 中药注射液“Q-Markers”的辨析研究——丹红注射液研究实例 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(12): 2056-2061.
- [8] 江振作, 王跃飞. 基于“药材基原-物质基础-质量标志物-质控方法”层级递进的中药质量标准模式研究 [J]. 中草药, 2016, 47(23): 4127-4133.
- [9] 周秀娟, 李燕芳, 陈莹, 等. 基于 UPLC-Q Exactive 四级杆-轨道阱液质联用法快速建立清热灵颗粒中潜在中药质量标志物 (Q-Marker) 成分库 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 67-74.
- [10] 张铁军, 王杰, 陈常青, 等. 基于中药属性和作用特点的中药质量标志物研究与质量评价路径 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1051-1060.
- [11] 郝敏, 陆兔林, 毛春琴, 等. 基于中药质量标志物的饮片质量控制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1699-1708.
- [12] 杨岩涛, 李森, 刘金玲, 等. 中药质量标志物与“网通虹势”代谢规律 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(12): 2420-2424.
- [13] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, et al. A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.
- [14] Guo D A. Quality marker concept inspires the quality research of traditional Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 1-2.
- [15] Yang W Z, Zhang Y B, Wu W Y, et al. Approaches to establish Q-markers for the quality standards of traditional Chinese medicines [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(4): 439-446.
- [16] Ding G, Li B, Han Y, et al. A rapid integrated bioactivity evaluation system based on near-infrared spectroscopy for quality control of *Flos Chrysanthemi* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 131: 391-399.
- [17] Zhou M, Ma X, Ding G, et al. Comparison and evaluation of antimuscarinic and anti-inflammatory effects of five *Bulbus fritillariae* species based on UPLC-Q/TOF integrated dual-luciferase reporter assay, PCA and ANN analysis [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1041/1042: 60-69.
- [18] Ding G Y, Wang Y S, Liu A N, et al. From chemical markers to quality markers: An integrated approach of UPLC/Q-TOF, NIRS and chemometrics for the quality assessment of honeysuckle buds [J]. *RSC Adv*, 2017, doi: 10.1039/C6RA28152D.
- [19] 韩启德. 对当前发展中医药的几点建议 [J]. 紫光阁, 2016(3): 29.
- [20] 张铁军, 刘昌孝. 中药大品种质量标准提升研究 [M]. 北京: 科学出版社, 2015.
- [21] Kannissery Pramod M, Abu Tahir Naseem A, Charoo Shahid H, et al. Pharmaceutical product development: A quality by design approach [J]. *Int J Pharm Investig*, 2016, 6(3): 129-138.
- [22] Yu L X, Amidon G, Khan M A, et al. Understanding pharmaceutical quality by design [J]. *AAPS J*, 2014, 16(4): 771-783.
- [23] Rathore A S, Winkle H. Quality by design for biopharmaceuticals [J]. *Nat Biotechnol*, 2009, 27(1): 26-34.
- [24] Summers A E. IEC 61511 and the capital project process—a protective management system approach [J]. *J Hazard Mater*, 2006, 130(1/2): 28-32.
- [25] Hauser G. ISPE Good practice guide: Good engineering practice [EB/OL]. [2017-07-29]. <http://www.ispe.org/ispe-good-practice-guides/good-engineering-practice>.
- [26] Franklin D. Implementing risk-based verification for pharmaceutical manufacturing companies [EB/OL]. [2017-08-12]. <https://hum-molgen.org/meetings/meetings/5616.html>.
- [27] Warren A. Analysis of FDA's risk assessment methodology at pharmaceutical manufacturing sites [EB/OL]. [2017-08-12]. <https://www.questia.com/library/journal/1G1-240968487/analysis-of-fda-s-risk-assessment-methodology-at-pharmaceutical-Manufacturing-Sites>.
- [28] Rantanen J, Khinast J. The future of pharmaceutical manufacturing sciences [J]. *J Pharmaceut Sci*, 2015, 104(11): 3612-3638.
- [29] Lotlikar M V. Quality risk management (QRM): A review [J]. *J Drug Deliv Therap*, 2013, 3(2): 149-154.
- [30] International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: Q9 quality risk management [S]. 2005.
- [31] International conference on harmonization guidance for industry: Q9 quality risk management [S]. 2006.
- [32] Analysis techniques for system reliability—Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA) [S]. 2006.
- [33] Stamatis D H. *American Society for Quality* [M]. Milwaukee: Quality Press, 2003.
- [34] Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. (Vol. 2) Good manufacturing practices and inspection. [S]. 2nd ed. 2007.
- [35] Hazard Operability analysis (HAZOP)-application guide [S]. 2001.
- [36] Pharmaceutical Quality System Q10. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [S]. 2008.