

基于中药质量标志物和传统用法的中药饮片标准汤剂传承发展研究思路与建议

陈士林^{1*}, 刘昌孝^{2,3*#}, 张铁军^{2,3}, 刘安¹, 朱广伟¹, 王玉丽², 陈常青², 张洪兵², 肖学凤⁴, 黄宇虹⁵

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700
2. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300193
3. 天津滨海食品药品监管科学研究中心, 天津 300301
4. 天津中医药大学 药剂教研室, 天津 300193
5. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

摘要: 中药汤剂(也称煎剂)是中医师最常用的中药复方剂型,也是中药历史上应用最久和最广的制剂。药材是饮片的原料,饮片是制备提取物、构成中医处方和中药制剂的原料,更体现了传承发展中药的重要性。基于中药饮片标准汤剂,科学认识汤剂质量,提高药典饮片和中成药质量评价研究理论和方法是科学发展的重要策略。开展以中医药理论为指导、临床应用为基础的中药饮片标准汤剂研究,基于中药质量标志物理论和研究方法探讨饮片和煎煮工艺的影响,形成标准汤剂的质量评价体系,既有利于确保中医处方用药的安全和疗效,也有利于认识标准汤剂在“药材-饮片-中成药”的质量及其标准的差异和价值,提升国家对中药饮片监管水平,保障人民用药安全和有效;还有利于认识标准汤剂在中药饮片生产、中药配方颗粒及经典名方的传承研发中的重要意义。

关键词: 中药; 饮片; 标准汤剂; 中国药典; 质量标准; 质量标志物

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)19-4519-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.001

Ideas and suggestions on CMM decoction inheritance based on CMM quality markers and traditional usage

CHEN Shi-lin¹, LIU Chang-xiao^{2,3}, ZHANG Tie-jun^{2,3}, LIU An¹, ZHU Guang-wei¹, WANG Yu-li²,
CHEN Chang-qing², ZHANG Hong-bing², XIAO Xue-feng⁴, HUANG Yu-hong⁵

1. Institute of Chinese Materia Medica, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China
2. Tianjin Key Laboratory of TCM Quality Markers, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
3. Tianjin Binhai Research Center of Food and Drug Regulatory Science, Tianjin 300301, China
4. Department of Pharmacy Teaching and Research, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
5. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

Abstract: The decoction of Chinese materia medica (CMM) is the most commonly used CMM compound dosage form by CMM doctors, and it is also the longest and most widely used preparation in the history of CMM. The medicinal materials are raw materials for decoction pieces. Decoction pieces are raw materials for preparing extracts and constituting CMM prescriptions and CMM prescription formulas. They also reflect the importance of inheriting and developing CMM. Based on the standard decoction of CMM decoction pieces, it is an important strategy for scientific development to scientifically understand the quality of decoction and improve the evaluation theory and method of decoction of pharmacopoeia and Chinese patent medicine. This article is to carry out the standard decoction of CMM decoction pieces under the guiding by the CMM theory and clinical application research. On the basis of the theory and method of CMM quality markers to study, we discuss the influences of decoction pieces and decoction process, form the marked quality evaluation system, not only to ensure the drug safety and efficacy of CMM prescription, but also

收稿日期: 2019-09-20

*通信作者 陈士林, 中国中医科学院中药研究所研究员。E-mail: slchen@icmm.ac.cn

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

#并列第一作者

to meet the standard of the quality and standard of “medicinal-materials” - “decoctions” - “Chinese patent drug”, and to understand their differences and value for promoting national supervision level on CMM decoction pieces and ensure people’s safety and effective. It is also helpful to understand the significance of standard decoction in the production of traditional Chinese medicine decoction pieces, the inheritance and research of traditional Chinese medicine formula granules and classic famous prescription.

Key words: Chinese materia medica; decoction pieces; standard decoction; Chinese Pharmacopoeia; quality standards; quality marker

中药汤剂（也称煎剂）是中医师最常用的中药复方剂型，也是中药历史上应用最久和最广的制剂。经过几千年的应用，汤剂至今仍为中医处方最常用的剂型。从临床疗效来看，一般认为汤剂疗效优于其他制剂，而且在医生辨证施治时进行药味和剂量调整上也优于其他制剂。并认为将汤剂转换成其他制剂时必须重视汤剂的临床基础。做好标准汤剂的标准研究对于其作为其他制剂首选对照制剂是非常重要的。

1953 年首部《中华人民共和国药典》面世，历经 65 年发展和变迁，可以看到国家药典是保证药品质量可控、确保人民用药安全有效而依法制定的药品法典，是药品研制、生产、经营、使用和管理都必须严格遵守的法定依据，是国家药品标准体系的核心。其收载原则、品种、标准、技术和方法反映出我国药品监督管理的理念、药品产业发展的水平、药品质量控制的能力。从历版《中国药典》的体例安排可以看出均是按照由原料到成品的顺序进行编排分为药材、饮片、提取物和成分制剂 4 个大类，有相当多药典所收载的中成药品种来源于古代医书的汤剂。药材是饮片的原料，饮片是制备提取物、构成中医处方和中成药方制剂的原料^[1]，体现了中药的传承发展。科学认识汤剂质量，提高药典饮片和中成药质量评价研究理论和方法是科学发展的重要策略^[2-3]。2016 年国务院发布《关于促进医药产业健康发展的指导意见》^[4]，提出“完善质量标准体系，健全以药典为核心的国家药品标准体系”的要求，为今后完善中药、民族药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指明了方向。

2015 年以来，中国中医科学院中药研究所牵头组织国内多家科研机构，以《中国药典》2015 年版收载的中药品种为基础，开展中药饮片标准汤剂的研究，2018 年出版了《中药饮片标准汤剂》第 1、2 卷^[5-6]。2016 年刘昌孝院士^[7-9]提出了中药质量标志物（Q-marker）的概念，形成了中药产品质量控制的新理念。中药 Q-marker 是存在于中药材和中药产品（如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂）中固有的或加工制备过程中形成的、与中药

的功能属性密切相关的化学物质，作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制。中药 Q-marker 的提出密切了中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度，有利于建立中药全程质量控制及质量溯源体系。中药标准汤剂研究与中药临床用药质量标准品和质量标志物相结合，为临床汤剂质量评价提供参比标准，更能有效地反映中药饮片质量和临床用药本质。

以中医药理论为指导、临床应用为基础，基于中药质量标志物理论和研究方法探讨饮片和煎煮工艺的影响，形成标准汤剂的质量评价体系，既有利于确保用药安全和疗效，也有利于中药饮片、配方颗粒及经典名方的传承研发。本文就相关内容开展具体讨论。

1 汤剂发展渊源与现代研究策略

1.1 汤剂发展渊源

中药汤剂是中医师最常用的剂型，也是中药制剂中历史最久和应用最广的一种制剂。汤剂在张仲景《伤寒论》中占绝大多数，在《本草纲目》中更是俯拾即得的中药剂型。我国中药复方的产生不晚于春秋战国时期。古代对于中药复方的称谓早期多以“齐”“和齐（剂）”或“和药”称之，见载于《周礼·天官》《世本》等。古代中药复方有多种剂型，汤剂是其中重要剂型之一。马王堆汉墓中发现的《五十二病方》，是现存最早的一部方书，收载临床各科医方 283 首，记述有汤、丸、散等剂型。在《汉书·艺文志》中载有经方 11 家，其中除有大量当时医家的经验方外，还有方剂专著《汤液经法》，对方剂理论进行了初步总结。《内经》《伤寒论》和《金匱要略》中均记载有汤剂。《太平惠民和剂局方》收载了大量的方剂及其制备方法，被称为世界上第一部中药制剂规范。

中药汤剂具有组方及用法、用量可随实际情况灵活变化的特点，经过几千年的应用，至今仍为中医处方最常用的剂型。为贯彻落实《中华人民共和国中医药法》，推动来源于古代经典名方的中药复方制剂稳步发展，为人民群众健康提供更好保障，国家中医药管理局会同国家药品监督管理局于 2018

年 4 月发布《古代经典名方目录(第一批)》目录^[10]。首批经典名方 100 个,分别来源于汉、唐、宋、金、明、清时期;其中汉代和清代均占了 28 首,这 2 个朝代占比超过了一半。这批经典名方共来自 37 种古代医籍,来源前 5 位的医籍有《伤寒论》(14%)、《金匱要略》(14%)、《景岳全书》(8%)、《傅青主女科》(6%)、《温病条辨》(5%)。本次入选的经典名方剂型有汤剂(73%)、煮散剂(23%)、散剂(3%)、膏剂(1%) 4 种剂型,其中仅汤剂占了绝大多数。

1.2 现代研究策略

根据国家药品监督管理局发布的《开发经典名方的简化申请指南(征求意见稿)》,研发重点放在药学研究和临床前安全性研究,虽然对方药的质量和基准物质研究有所要求,但缺乏对中药“汤剂”的质量品质内涵的研究。有学者提出“标准汤剂”这一概念,试图以标准汤剂为起点,建立中药标准汤剂及其标准体系,作为临床用药质量标志物(Q-marker),不仅确保临床用药的疗效,还可用于标化衡量临床用药的其他剂型。从影响汤剂“标准”因素综合分析探讨,规范煎煮过程,确保临床用药的准确性和疗效的一致性,也为配方颗粒、经典名方、中药复方等研究提供参考。也有学者提出中药饮片标准汤剂(即标准煎液)是以中医药理论为指导、临床应用为基础,参考现代提取方法,经标准化工艺制备而成的单味饮片水煎剂。开展中药饮片标准汤剂的 Q-marker 研究,用以规范以汤剂为基础的现代中药制剂研发,使之与经典名方的质量、疗效和安全性具有基本“一致性”的特点。同时单味中药饮片标准汤剂作为衡量中药配方颗粒的标准参照物,应适应当前中医药行业关注的配方颗粒的开发需求。

目前已对几百种中药饮片标准汤剂进行系统研究,所选样品代表性强,所得含量、转移率、出膏率、特征图谱数据稳定可靠,具有重要参考价值,能够指导企业进行中药配方颗粒、中药经典名方、中成药及中药新药相应品种研发、生产,保障产品质量均一性,缩短研究周期,节约成本,产生更大的社会效益和经济效益。

1.3 标准汤剂质量体系研究的可行性

2016—2018 年,在不足 3 年的时间内,中国中医科学院中药研究所联合天津药物研究院、国家药典委员会、上海市药材有限公司等单位开展了中药饮片标准汤剂研究工作,研究成果已整理成论文和相关专著。据不完全统计,共有 45 篇有关中药饮片标准汤

剂的研究论文发表,涉及中药饮片有白芍、赤芍、当归、党参、甘草、葛根、桂枝等近 40 个品种^[11-48]。屠鹏飞等^[49]对《中国药典》2020 年版中药材和中药饮片质量标准的增修订工作提出了思路,对中药质量研究很有参考价值。通过基于中药标准汤剂建立中药饮片的标准体系研究,认为中药标准汤剂是中药临床用药质量标准品和 Q-marker,标准汤剂提供参比标准,也更能有效地反映中药饮片质量和临床用药本质。同时对提升《中国药典》饮片质量标准十分有益。

中药 Q-marker 概念的提出形成了中药产品质量控制的新理念^[7-9]。中药 Q-marker 是存在于中药材和中药产品(如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂)中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制。近几年饮片标准汤剂的发展突飞猛进,在行业共同努力下,突破了关键技术瓶颈,形成了一系列的行业共识,取得了一系列的成绩。中药 Q-marker 和饮片标准汤剂的内涵和外延研究对制备工艺和质量控制方法和质量追溯体系建设具有指导意义。2016 年 8 月国家药典委员会起草的《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》中也明确提出了“标准汤剂”的概念^[50]。2018 年 6 月国家食品药品监督管理总局在《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定》中也提出了“标准汤剂”的概念^[51],古代经典名方中药复方制剂物质基准的申报资料要求和古代经典名方中药复方制剂申报资料要求^[52-53]作为质量控制的主要依据。

通过探讨国内外饮片标准汤剂相关研究状况,结合实验数据,提出中药饮片标准汤剂是以中医药理论为指导、临床应用为基础,参考现代提取方法,经标准化工艺制备而成的单味中药饮片水煎剂,并规范了工艺参数和质量标准建立原则,建立标准汤剂的药效物质基准与生物学基准,提出了中药饮片标准汤剂制备及质量标准流程。中药饮片标准汤剂作为一种标准物质和标准体系,能够用于标化临床用药,规范目前临床广泛使用的包括配方颗粒在内的新型饮片形式,保障用药的准确性和剂量的一致性,解决目前饮片形式多样性带来的监管困境。中药饮片标准汤剂的研究将为配方颗粒、经典复方标准汤剂和中药药对标准汤剂的研究提供有益参考。

2 研究工作思路

2.1 指导思想

将中药饮片标准汤剂作为饮片质量标准的一部分,置于饮片标准项下,作为临床用药 Q-marker,形成与临床用药质量相关联的饮片整体质量控制模式,体现饮片特性,充分反映临床用药本质,反映中医特色,确保临床疗效和安全。通过中药饮片标准汤剂作为饮片的特征性质量评价方法的研究,可以体现其研究优势:(1)能够建立起饮片和临床处方的关联,充分反映临床用药本质;(2)能够作为临床用药 Q-marker,对临床汤剂质量、安全性和有效性起到保障作用;(3)以整体对照物的形式,实现饮片质量的整体控制;(4)体现饮片特性,明确与药材的不同,反映中医特色;(5)弥补《中国药典》中饮片质量控制不足的缺陷,有利于提升饮片质量的一致性。

2.2 主要研究内容

2.2.1 制备方法 为了充分表征中医临床特征,中药饮片标准汤剂的制备应该以临床实际为基础,建立标准化提取工艺^[5-6]。考虑到《中国药典》的规范性和标准性,为了简化流程、降低工艺的复杂程度,根据前期中药标准汤剂研究成果,建议一般饮片标准汤剂的提取工艺为饮片 100 g,提取前浸泡 30 min,用水提取 2 次,第 1 次加 8 倍量水,提取 30 min,第 2 次加 7 倍量水,提取 20 min。花、叶、全草类饮片提取时第 1 次加 12 倍量水,第 2 次加 10 倍量水;合并 2 次提取液,在 60 °C 下浓缩至 500 mL,既得饮片标准汤剂。

2.2.2 性状及其鉴别 鉴别项提供标准汤剂的特征信息,区别易混淆饮片的标准汤剂。基于这个目的,建议采用特征图谱/指纹图谱进行鉴别,参考《中国药典》2015 年版的有关规定和屠鹏飞等^[49]针对《中国药典》2020 年版中药材和中药饮片质量标准增修订工作思路中的有关描述,建立特征图谱或指纹图谱。如果采用薄层色谱法,则仅用于弥补指纹图谱或特征图谱无法表现的信息。如果薄层鉴别信息与指纹图谱或特征图谱信息一致,不建议增加薄层鉴别。不建议采用指标成分作为对照的薄层鉴别,因为含量测定也要进行该指标的检查,薄层鉴别为重复性工作。建议采用国家药典委员会制订的《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》进行指纹图谱的相似度评价,原则上相似度不低于 0.9。建议特征图谱和含量测定方法统一,实现“一种方法、一张图谱”,尽量降低企业检测成本^[12]。

2.2.3 检查 建议采用 pH 值检查项。总固体是指在规定条件下,溶剂蒸发烘干至恒定质量时残留的物质。由于标准汤剂不添加其他物质,因而可以用总固体表征其质量。标准汤剂的总固体测定可以采取以下步骤:精密量取本品 10 mL,置已干燥至恒定质量的蒸发皿中,蒸干,在 105 °C 干燥 3 h,移至干燥器中,冷却 30 min,迅速称定质量^[7]。建议用此项代替《中国药典》中浸出物项。

2.2.4 特征图谱或指纹图谱 不建议单独列特征图谱或指纹图谱项,建议和鉴别项合并。根据标准汤剂与实验汤剂的指纹图谱比较预测 Q-marker,为汤剂样品定性定量研究提供实验依据(图 1)。

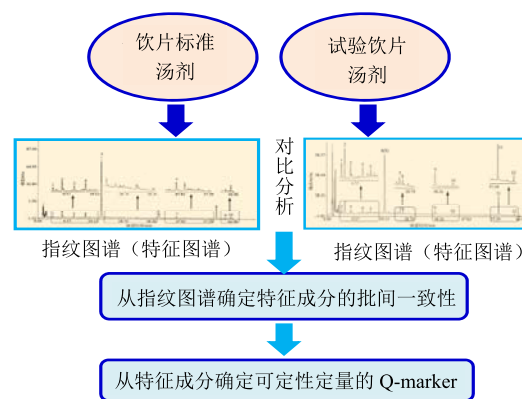


图 1 从标准汤剂的指纹图谱预测 Q-marker 的路径

Fig. 1 Path of Q-marker predicted from fingerprint of standard decoction

2.2.5 含量测定 含量测定方法首选 HPLC 法,研究步骤和指标成分选择参照《中国药典》2015 年版有关要求和屠鹏飞等^[49]对《中国药典》2020 年版中药材和中药饮片质量标准增修订工作的思路。指标成分最好能与药材质量标准所采用的指标成分相对应。对于药材中含量低于 0.1% 的指标成分不建议选用。因为微量成分在饮片中含量差异较大,导致汤剂中指标成分含量均一性极差,而且微量成分作为指标性成分的合理性值得商榷。中药饮片标准汤剂指标成分含量应设立最低限量。

2.3 标准汤剂研发实例

依法制备成标准汤剂后获得的指纹图谱能代表某一汤剂的特征,一般称为特征图谱。通过比较汤剂的特征图谱的相似度,可以确定其可以接受的范围。本课题组对何首乌和制何首乌的标准汤剂的特征图谱进行了比较。何首乌标准汤剂是用何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根制成。采

用 HPLC 方法获得如图 2 的何首乌标准汤剂的特征图谱^[6], 呈现 10 个特征峰。其中峰 5 为二苯乙烯苷, 峰 8 为大黄素, 峰 10 为大黄甲醚。从已有生物效应研究来看, 可以认为这 3 个物质是何首乌的

Q-marker。这 3 个物质也是《中国药典》2015 年版规定的何首乌定量测定的指标物质。所收集的 14 个样品中 3 个物质的测定结果见表 1, 3 个物质的含量均符合《中国药典》的限量范围的要求。

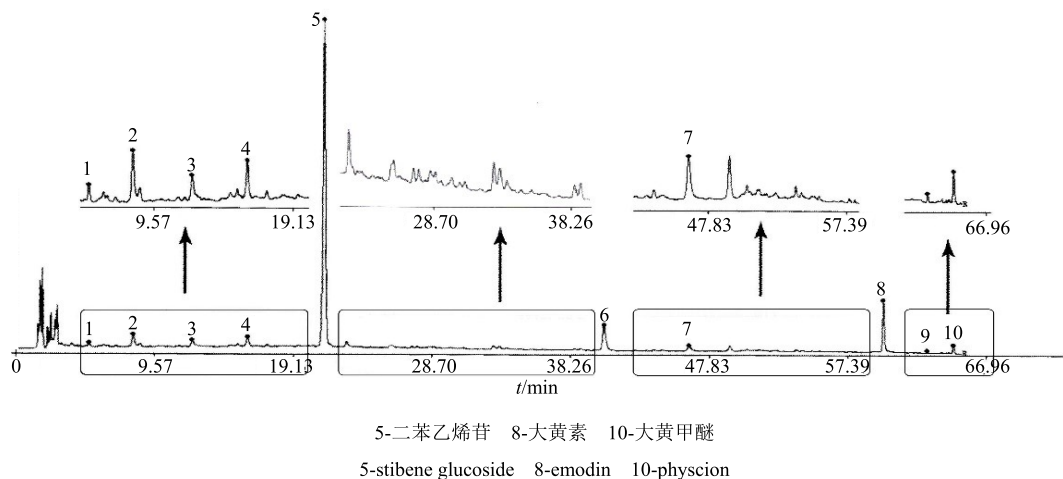


图 2 何首乌标准汤剂的特征图谱

Fig. 2 Characteristic spectrum of *P. multiflorum* standard decoction

表 1 何首乌饮片标准汤剂中二苯乙烯苷、大黄素和大黄甲醚的含量

Table 1 Content of stibene glycoside, emodin, and phycion in standard decoction of *Polygoni multiflori Radix Praeparata*

编号	二苯乙烯苷/ (mg·mL ⁻¹)	大黄素/ (μg·mL ⁻¹)	大黄甲醚/ (μg·mL ⁻¹)	游离蒽醌 (以大黄 素和大黄甲醚计) / (μg·mL ⁻¹)
SSW-01	0.373	7.372	2.628	10.000
SSW-02	0.289	3.963	3.077	7.040
SSW-03	0.381	4.980	3.379	8.359
SSW-04	0.403	5.966	4.616	10.582
SSW-05	0.456	6.226	4.508	10.734
SSW-06	0.269	2.149	1.927	4.076
SSW-07	0.287	2.943	2.307	5.250
SSW-08	0.164	1.326	1.099	2.425
SSW-09	0.313	1.360	1.648	3.008
SSW-10	0.329	3.325	2.340	5.665
SSW-11	0.304	2.594	1.320	3.914
SSW-12	0.152	1.978	1.255	3.233
SSW-13	0.325	1.910	1.643	3.553
SSW-14	0.189	0.787	1.075	1.862

制何首乌标准汤剂是将何首乌的干燥块根经过炮制加工而成的。采用与何首乌标准汤剂相同的 HPLC 分析条件, 特征指纹图谱见图 3^[6], 峰 6 为二

苯乙烯苷, 峰 11 为大黄素, 峰 12 为大黄甲醚。12 个峰 (峰 1~12) 的相对保留时间分别为 0.26、0.31、0.41、0.62、0.76、1.00、1.26、1.32、1.87、2.18、2.97 和 3.24。从已有生物效应研究来看, 可以认为这 3 个物质是何首乌的 Q-marker, 这 3 个物质也是《中国药典》2015 年版规定的何首乌定量测定的指标物质。所收集的 13 个样品中 3 个物质的含量测定结果见表 2, 均符合《中国药典》的限量范围的要求。

中药饮片标准汤剂的质量标准研究是基于饮片的水煎液, 无论最终的研究载体是汤剂、浸膏粉还是颗粒, 其制备方式都与临床实际相符, 即水提取。而目前对中药饮片的质量评价大多基于有机溶剂的提取液, 尽管这些方法具有较高的提取率, 且提取液洁净度更高, 易于进行分析, 对于选定的指标成分来说, 含量较为接近饮片本身。但是, 指标成分的筛选本身就是由主观因素和客观条件共同决定的, 并不能真实反映饮片本身质量。同时, 有机溶剂提取液与水提取液所代表的质量信息有天壤之别, 二者无法等同。因此, 以标准汤剂为研究载体的中药饮片质量标准研究模式更能准确地代表中药饮片的质量信息, 更能科学地反映临床用药情况。

通过以上研究, 笔者认为中药饮片标准汤剂与传统的中药饮片质量标准研究思路有本质差异, 标准汤剂更能精准反映中药饮片及复方的质量情况,

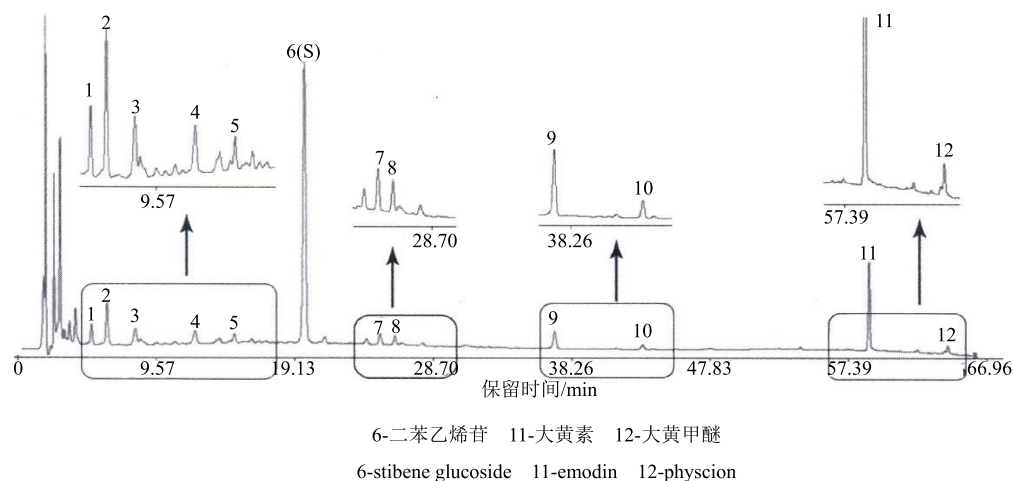


图 3 制何首乌标准汤剂的特征图谱

Fig. 3 Characteristic spectrum of *Polygoni Multiflori Radix Praeparata* standard decoction

表 2 制何首乌饮片标准汤剂中二苯乙烯苷、大黄素和大黄甲醚的含量

Table 2 Content of stibene glucoside, emodin, and phycion in standard decoction of *Polygoni Multiflori Radix Praeparata*

编号	二苯乙烯苷/ (mg·mL ⁻¹)	大黄素/ (μg·mL ⁻¹)	大黄甲醚/ (μg·mL ⁻¹)	游离蒽醌(以大 黄素和大黄甲醚 计)/(μg·mL ⁻¹)
ZSW-01	0.323	4.065	2.177	6.242
ZSW-02	0.120	1.229	0.870	2.099
ZSW-03	0.343	6.661	2.326	8.987
ZSW-04	0.301	6.400	2.279	8.679
ZSW-05	0.341	6.881	2.190	9.071
ZSW-06	0.380	6.653	1.960	8.613
ZSW-07	0.217	6.783	1.567	8.350
ZSW-08	0.343	8.705	2.704	11.409
ZSW-09	0.417	11.647	4.824	16.471
ZSW-10	0.197	3.151	1.144	4.295
ZSW-11	0.133	3.568	1.467	5.035
ZSW-12	0.102	3.391	1.303	4.694
ZSW-13	0.144	1.167	0.854	2.021

可以为临床及科研提供以下重要信息：(1) 更准确地表达饮片及饮片炮制信息。中药饮片标准汤剂反映地是饮片的整体质量信息，除了传统思路规定的指标成分信息外，还能清晰反映出大量已知甚至未知成分的信息。对于炮制前后指标成分变化不明显的饮片，通过特征峰的鉴别，可以较为容易作出判断。(2) 更准确地反映临床用药实际。中药饮片标准汤剂是以饮片为原料，以水煎煮制备而得，制备方法参考了卫生部、国家中医药管理局制定的《医

疗机构中药煎药室管理规范》，与临床汤剂遵循了同一种方法体系，制备方法高度一致，因此，中药饮片标准汤剂更能准确反映临床实际用药情况。

3 中药饮片标准汤剂在质量标准研究中的建议

3.1 建议《中国药典》采用饮片标准汤剂，指导中医临床有效性和中成药的成药性研究开发

国家主管部门领导和中医药专家强调体现出中药的特点，特别是要加强中药质量标准研究。《中国药典》收载的中药饮片是中医临床处方的主要来源，也是中成药依法生产的主要原料。在实际用药过程中，除散剂等个别剂型外，从医生临床处方到患者服用药物之间需要煎煮过程才能成为患者有效服用的药物，而不是直接服用饮片。大多数来源于经典方剂开发的中成药是以汤剂为基础开发的现代制剂。正是因为忽略了临床汤剂这一用药形式，所以《中国药典》收载的饮片质量标准体系未能更好地体现中医药特色和中成药生产的根基，主要表现在：(1) 饮片和药材的标准极为类似，绝大多数品种二者一致或者是饮片的指标成分含量低于药材，忽略了饮片的特性；(2) 饮片和临床的关联性不强，未能反映煎煮过程对临床疗效的意义，未能反映临床用药本质，无法通过饮片的质量判断临床汤剂质量；(3) 饮片质量评价体系未考虑临床煎煮的特殊性，仅以饮片中指标成分的绝对含量作为评价依据；(4) 指标成分多是低极性、高含量化合物，水溶性成分考虑不足；(5) 浸出物多采用醇提取而不是水提取，《中国药典》应基于传统用法建立中药饮片标准，才能有利于中医处方，才能保证源于传统用法的中成药科学发展；(6) 建议国家药典委员会完善形成中

药标准汤剂的技术指南。

3.2 加强基于传统用法的标准汤剂研究, 重视中药整体质量提升研究

国家标准强调中药整体质量控制的重要性。杨立伟等^[11]提出“基于标准汤剂的中药整体质量控制模式”, 认为中药整体质量控制是指在中医临床用药的指导下, 利用药物分析的综合技术和方法对代表性的中药材(饮片)或中成药从宏观到微观的全面质量分析, 并在分析评价的基础上制定合理的控制方法和指标, 以达到控制产品内在质量的目的。而标准汤剂能够作为整体对照物质形式进行质量控制, 实现真正意义上的整体质量控制, 使可检测的范围和数量无限大, 却几乎不增加检测成本, 检测方法的重复性显著提高。

3.3 建议梳理中成药产品发展中的问题, 促进中药传承和创新发展

在行业共同的努力下, 近几年饮片标准汤剂的发展突破了关键技术瓶颈, 形成了一系列的行业共识, 取得了一系列的成绩。标准汤剂质量控制模式为中药质量控制提供了新的思路和方法, 基于中药 Q-marker 的标准汤剂更为全产业链质量控制和质量传递体系建设提供了新理论和新方法。我国中药学研究者 2019 年对中成药产品目前的发展提出了三大疑虑^[54-57]: (1)《中国药典》收载了数以千计的中成药品种, 除少数是基于传统用法、由汤剂衍化来的, 在一种复方制剂的工艺中, 集合多种工艺构成复方药用物质, 形成以部分“水提浸膏”、有效部位“提取物”或饮片“原粉”等集合的新制剂, 其难点是药品的关键质量属性与“有效性”和“安全性”的关联、药性表征和质量控制的多种风险的评价。严格来说这些均为中药的创新制剂, 必须开展严格的药学研究、临床研究才能成为新药。否则开发依据不足、传承研究不足、质量标准和控制依据不足。(2)《中国药典》2015 年版收载的中成药处方剂量大部分药味日用剂量小于单味药剂量(也小于经典方的日用剂量)。如何认识临床有效的问题, 其“新药”能体现和发挥原方的疗效, 在原方有效的基础上制定的剂量依据如何支持其成药性。在理论上, 中成药大多来源古代医学典籍和临床经典方剂。如不一致, 应有足够的研究依据。从历史文献来看, 认为汤剂疗效优于其他制剂, 而且在辨证施治时医生在药味调整和剂量调整上也优于其他制剂。因此, 在将汤剂转换其他制剂时必须重视基础

研究工作。标准汤剂是研发者值得选择的方向, 其他制剂也可以标准汤剂作为对照制剂。(3)面对大多数中成药临床疗效不及汤剂的事实, 从临床需求和制剂创新以及工艺创新角度来认识, 不能忘记“质量源于设计”的理念, 基于临床验证的历史事实及临床治疗学和现代药理学的思维认识药性与配伍的关系, 才能推陈出新^[58]。认识方药各药味的整体调节功能的作用, 体现对历史用药和模式开发中药新药, 只有做好基本方的标准汤剂并作为对照, 才能降低开发的危险。

中药制剂质量的科学评价是一复杂的系统工程, 必须走出单一成分的评价模式, 研究标准汤剂特征图谱中有代表性的特征物质在制备过程中量变规律和传递规律, 通过一些汤剂或配方颗粒剂研究时发现基于 Q-marker 的思路是有可能统领中药制剂研发和生产全过程质量控制的关键。

3.4 基于中药 Q-marker 的中药全过程质量控制, 是降低研发风险的关键

标准汤剂的 Q-marker 研究在顶层设计的基础上, 应把握以标准汤剂基础质量确定和过程的风险控制为主线的评价原则和技术指南的制定(图 4)。

基于中药 Q-marker 的标准汤剂的科学研究, 需阐明物质基准。较全面地开展反映质量的检测项目(包含鉴别、浸出物、含量测定、指纹图谱等)研究, 原则上应在含量测定或指纹图谱等项目中体现处方各药味的信息, 并研究确定定量检测项的上下限。必须以临床适应症为导向开展药理作用、作用机制和临床功效与质量标准的关联研究。因此, 必须采用 Q-marker 的方法证实汤剂中的基准物质^[59](图 5)。

国家药品监督管理局公布的《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定》的征求意见稿等 3 个文件规定中药经典名方申报生产可仅提供中药材、药学质量、药效和安全性研究及非临床安全性研究资料。在以汤剂为主体的经典名方的制剂物质基准研究中做好标准汤剂是基础, 也是关键^[59]。传承经典使用优质道地药材, 明确原产地和主产地的质量优势, 必须用标准汤剂的特征图谱获得所使用药材是否优质的依据, 制备经典名方物质基准对应实物, 研究确定古代经典名方中药复方制剂物质基准, 要求建立全面反映质量的检测项目(包含鉴别、浸出物、含量测定、指纹图谱等), 并在含量测定或指纹图谱等项目中体现处方各药味的信息, 研究确定定量检测项的上下限。通过标准汤剂

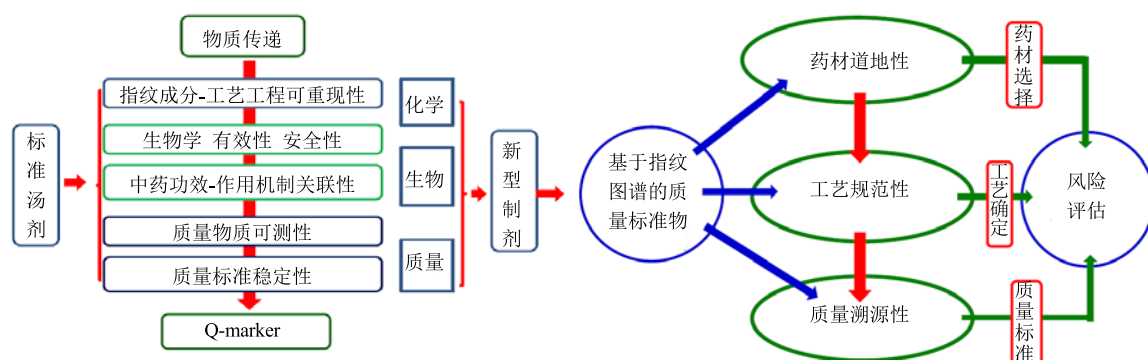


图 4 基于标准汤剂（煎剂）的质量和过程的风险控制

Fig. 4 Risk control of quality and process based on standard decoction (decoction)



图 5 应用 Q-marker 的方法证实汤剂中基准物质

Fig. 5 Confirmation of reference substance in decoction by Q-marker method

的物质传递过程的关键试验，分析从汤剂衍生的新制剂与标准汤剂的 Q-marker 的差异，进行经典名方物质基准与研发的新制剂的对比分析，然后再从道地药材选择、工艺过程选择和质量标准制定等方面认识研发和生产的风险，最后建立经典名方制剂研究的基本要求和全过程质量控制的风险管理体系，以利于经典名方新制剂的研发。

4 结语与展望

无论从政府监管部门，还是中药行业以及品种研究状况，都可以看出标准汤剂的概念已被广泛接受，并已在全国范围内开展了大量的科学研究，形成了包括中药饮片、中药配方颗粒及中药经典名方在内的多方面研究体系。当前中药饮片标准汤剂研究体系已经比较完善，研究成果较丰富，业内已基本达成共识，能够为中药整体质量控制提供良好的基础。

从 2016 年起截止到 2018 年末，不足 3 年的时间内，据不完全统计共有 45 篇有关中药饮片标准汤剂的研究论文发表，涉及中药饮片有白芍、赤芍、

当归、党参、甘草、葛根、桂枝等近 40 个品种。中国中医科学院中药研究所联合天津药物研究院、国家药典委员会、上海市药材有限公司等单位开展了“200 味中药饮片标准汤剂研究”工作，共 147 个中药饮片标准汤剂的研究成果已经出版^[5-6]。

中药标准汤剂的研究已取得了较好的成果，形成了一种新的标准体系，为中药质量控制和成品质量评价开拓了一种新模式，将对整个中药产业产生积极的影响。标准汤剂作为中药整体质量控制模式的思路越来越清晰。Q-marker 是反映中药有效性和安全性的标志性物质，是存在于中药饮片、中药汤剂（煎剂）、中药提取物和中成药制剂中的物质，在中药产业过程中，是质量追溯体系建设和质量风险管理体系的依据。因此，中药标准汤剂可视为研究中药 Q-marker 的基础和参比标准的关键基础材料，是向复方中药制剂研究和药典收载的中成药品种质量研究以及标准制定延伸的重要起点^[4-5]。中药饮片标准汤剂作为临床用药 Q-marker，可用于饮片整体质量控制，反映中医用药本质——源于临床，用于临床。

中药汤剂（也称煎剂）是中医最常用的中药复方剂型，也是中药历史上应用最久和最广的制剂。药材是饮片的原料，饮片是制备提取物、构成中医处方和中成药方制剂的原料，体现了传承发展中药的重要性，科学认识汤剂质量，提高药典饮片和中成药质量评价研究理论和方法是科学发展的重要策略。开展中药饮片标准汤剂以中医理论为指导、临床应用为基础的研究，基于中药 Q-marker 理论和方法探讨饮片和煎煮工艺的影响，形成标准汤剂的质量评价体系，有明显的科学意义和应用价值：（1）有利于确保中医处方用药的安全和疗效；（2）有利

于认识标准汤剂在“药材-饮片-中成药”的质量及其标准的差异和价值,提升国家对中药饮片监管水平,保障人民用药安全和有效;(3)有利于认识标准汤剂在中药饮片生产、中药配方颗粒及经典名方的传承研发中的重要意义。

挖掘中医药伟大宝库时,必须坚守“传承不泥古,创新不离宗,论证以求真”的基本精神。因此,建议将中药饮片标准汤剂纳入国家标准,对于解决饮片质量差异、完善中药饮片的质量标准、提升中药饮片和中成药行业的监管、适应科研与临床的迫切需求,均需要通过不同学科专家、行业部门共同努力以满足中药创新发展的时代需求。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 董青, 於化桃, 代云桃, 等. 以标准汤剂为基准建立丹参的质量评价方法 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 817-822.
- [3] 陈士林, 刘安, 李琦, 等. 中药饮片标准汤剂研究策略 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1367-1375.
- [4] 国务院. 关于促进医药产业健康发展的指导意见 [EB/OL]. [2016-03-17]. http://www.ndrc.gov.cn/fzgggz/gyz/gyzf/201603/t20160317_793888.html.
- [5] 陈士林. 中药饮片标准汤剂 (第1卷) [M]. 北京: 科学出版社, 2017.
- [6] 陈士林, 刘安. 中药饮片标准汤剂 (第2卷) [M]. 北京: 科学出版社, 2018.
- [7] 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.
- [8] 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 medicine [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.
- [9] Liu C X, Guo D A, Liu L. Quality transitivity and traceability system of herbal medicine products based on quality markers [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 247-257.
- [10] 国家中医药管理局. 古代经典名方目录 (第一批) [EB/OL]. [2018-04-16]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [11] 杨立伟, 王海南, 耿莲, 等. 基于标准汤剂的中药整体质量控制模式探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 1-6.
- [12] 刘安. 中药饮片标准汤剂制备与质量标准研究方法概述 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 9.
- [13] 邓哲, 荆文光, 王淑慧, 等. 中药饮片标准汤剂研究进展与讨论 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(2): 242-248.
- [14] 周蔚昕, 刘涛, 张佳, 等. 川芎饮片标准汤剂指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 186-194.
- [15] 邓杏好, 林明越, 谭梅英. 基于高效液相特征图谱的桔梗标准汤剂质量标准研究 [J]. 江西中医药, 2018, 49(5): 68-70.
- [16] 王淑慧, 邓哲, 章军, 等. 黄柏饮片标准汤剂制备及质量标准研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 873-878.
- [17] 邓哲, 焦梦姣, 章军, 等. 含挥发油饮片—肉桂饮片标准汤剂质量标准研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 885-890.
- [18] 刘冲, 刘荫贞, 乐智勇, 等. 桂枝饮片标准汤剂质量标准研究 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1577-1583.
- [19] 邓哲, 冯伟红, 章军, 等. 含挥发油饮片—桂枝饮片标准汤剂质量标准的建立及探讨 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(14): 2691-2696.
- [20] 董青, 赵嵘, 代云桃, 等. 红花标准汤剂的质量评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 12-17.
- [21] 陈浩, 何小女. 化橘红饮片标准汤剂的质量研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2017, 29(6): 86-88.
- [22] 李琦, 章军, 崔文金, 等. 黄芩饮片标准汤剂的制备和质量标准评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 36-40.
- [23] 朱广伟, 李西文, 李琦, 等. 基于传统煎药工艺的龙胆饮片标准汤剂制备及质量评价方法研究 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4253-4260.
- [24] 全家羽, 赵嵘, 代云桃, 等. 麻黄标准汤剂质量评价体系的建立 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 823-829.
- [25] 张鹏, 邬兰, 李西文, 等. 人参饮片标准汤剂的评价及应用探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 2-11.
- [26] 葛玉琰, 孙奕, 张鹏, 等. 升麻的标准汤剂制备及其质量标准 [J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(8): 674-679.
- [27] 董青, 於化桃, 代云桃, 等. 以标准汤剂为基准建立丹参的质量评价方法 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 817-822.
- [28] 邓哲, 张凡, 章军, 等. 益母草饮片标准汤剂研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3523-3529.
- [29] 徐姣, 赵嵘, 代云桃, 等. 栀子标准汤剂的质量评价方法考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 30-35.
- [30] 代云桃, 李琦, 范自全, 等. 中药饮片标准汤剂的质量评价案例—金银花 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 809-816.
- [31] 徐姣, 赵嵘, 代云桃, 等. 中药饮片标准汤剂的质量评价案例—连翘 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 868-872.

- [32] 邓 哲, 张 凡, 焦梦姣, 等. 含挥发油饮片—姜黄饮片标准汤剂研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 879-884.
- [33] 邓 哲, 焦梦姣, 章 军, 等. 含挥发油饮片—肉桂饮片标准汤剂质量标准研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 885-890.
- [34] 焦梦姣, 邓 哲, 章 军, 等. 含挥发性成分中药饮片标准汤剂的制备和质量标准研究—以牡丹皮为例 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 891-896.
- [35] 王淑慧, 邓 哲, 焦梦姣, 等. 黄柏饮片标准汤剂制备及质量标准研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 873-878.
- [36] 崔文金, 焦梦姣, 邓 哲, 等. 黄连饮片标准汤剂的制备及质量标准分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 40-45.
- [37] 曹静亚, 李 晓, 宋梦娇, 等. 连翘标准汤剂质量评价体系的建立 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(7): 7-12.
- [38] 沈晓宇, 刘雪松, 毕宇安, 等. 盐补骨脂标准汤剂质量标准评价体系的建立 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 100-108.
- [39] 张 慧, 沈潇薇, 姜慧洁, 等. 燀苦杏仁标准汤剂质量与其饮片指标成分苦杏仁苷的相关探讨 [J]. 中草药, 2018, 49(9): 2063-2069.
- [40] 赵曼佳, 赵 嵘, 代云桃, 等. 大黄标准汤剂质量评价 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 861-867.
- [41] 邓杏好, 林明越, 谭梅英, 等. 基于高效液相特征图谱的桔梗标准汤剂质量标准研究 [J]. 江西中医药, 2018, 49(5): 66-68.
- [42] 张开雪, 马 伟, 熊 超, 等. 蜜紫菀饮片标准汤剂制备及质量评价方法研究 [J]. 中药材, 2018, 41(4): 904-908.
- [43] 朱广伟, 李西文, 鄢 兰, 等. 赤芍饮片标准汤剂制备及质量标准研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(12): 2062-2069.
- [44] 全家羽, 赵 嵘, 代云桃, 等. 当归标准汤剂质量评价体系的建立 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 18-23.
- [45] 于小红, 赵 嵘, 代云桃, 等. 党参标准汤剂质量评价的建立 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 24-29.
- [46] 林伟雄, 乐智勇, 车海燕, 等. 甘草饮片标准汤剂的研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 830-835.
- [47] 孙宝莹, 郭 涛, 李西文, 等. 葛根饮片标准汤剂的研究 [J]. 世界中医药, 2016, 11(8): 1586-1589.
- [48] 朱广伟, 李西文, 陈士林. 白芍饮片标准汤剂质量标准研究 [J]. 世界中医药, 2016, 11(5): 753-757.
- [49] 屠鹏飞, 黄璐琦, 陈万生, 等. 中华人民共和国药典(2020年版) 中药材和中药饮片质量标准增修订工作思路 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(12): 1459-1464.
- [50] 国家药典委员会. 中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求 (征求意见稿) [EB/OL]. [2016-08-05]. <http://www.chp.org.cn/view/ff808081559d1ea301565ac24962560d?a=XWJX>.
- [51] 国家食品药品监督管理总局. 中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定 (征求意见稿) [EB/OL]. [2017-10-09]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0778/178324.html>.
- [52] 国家食品药品监督管理总局. 古代经典名方中药复方制剂及其物质基准的申报资料要求 (征求意见稿) [EB/OL]. [2019-03-27]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2101/335926.html>.
- [53] 国家食品药品监督管理总局. 古代经典名方中药复方制剂的申报资料要求 (征求意见稿) [EB/OL]. [2017-11-19]. http://www.sohu.com/a/205296008_656393.
- [54] 李 波, 李成义, 陈 杰, 等. 中药饮片行业现状分析及发展思路探讨 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(4): 10-13.
- [55] 赵晓霞, 赵 巍, 张永文. 中药制剂关键质量属性确认的思考 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4008-4012.
- [56] 杨 冰, 封 亮, 贾晓斌. 基于“组份结构”特征的中药制剂质量评价策略 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4003-4007.
- [57] 杨 平, 阳长明, 林 丹, 等. 关于《中国药典》2015版中成药剂量的分析与思考 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3741-3746.
- [58] Liu C X. Development of Chinese medicine based on pharmacology and therapeutics [J]. *J Ethnopharmacol*, 1987, 19(2): 119-123.
- [59] 刘昌孝, 张铁军, 黄璐琪, 等. 发展监管科学, 促进中药产业传承创新 [J]. 药物评价研究, 2019, doi: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.001.