

中药品质传递过程评价技术与方法研究进展

张佳¹, 杨怀瑾^{2#}, 马丽霞¹, 庄欣雅¹, 余亦婷¹, 周悦¹, 董洁^{1,3}, 谢辉¹, 陈军^{1,3}, 陆兔林^{1,3}, 严国俊^{1,3*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023
2. 南京市莫愁中等专业学校, 江苏 南京 210017
3. 江苏省中医外用开发与应用工程研究中心, 江苏 南京 210023

摘要: 中药品质的优劣直接关系着中药临床的疗效, 是保证中药有效性、安全性、可控性的基础。中药从种植开始形成高品质药材到临床能否发挥应有疗效, 品质传递过程是重要保障, 而其过程有无完整传递, 需要符合中药自身特点的科学评价方法。目前中药评价方法多以化学成分含量作为评价指标, 且大多是针对中药材、中药饮片、中药提取物、中药制剂等某单个环节进行质量评价, 对中药在生产全产业链的各环节传递过程中的品质整体性变化缺乏关注, 对中药品质从药材到制剂直至临床传递过程中的整体性评价方法还未有系统论述。针对中药品质传递过程的规律和特点, 对可用于中药品质传递过程的评价技术和方法进行综述, 为中药品质传递过程评价及制定符合中药本身特色的质量标准提供参考。

关键词: 中药; 品质传递; 品质评价; 评价技术; 评价方法

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)15-4711-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.15.030

Research progress on evaluation technology and method of quality delivery process of traditional Chinese medicine

ZHANG Jia¹, YANG Huai-jin², MA Li-xia¹, ZHUANG Xin-ya¹, YU Yi-ting¹, ZHOU Yue¹, DONG Jie^{1,3}, XIE Hui¹, CHEN Jun^{1,3}, LU Tu-lin^{1,3}, YAN Guo-jun^{1,3}

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. Nanjing Mochou Vocational School, Nanjing 210017, China
3. Jiangsu Provincial Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicine External Medication Development and Application, Nanjing 210023, China

Abstract: The quality of traditional Chinese medicine (TCM) is directly related to the clinical efficacy of TCM, which is the basis for ensuring the effectiveness, safety and controllability of TCM. From the beginning of cultivation of high-quality medicinal materials to the clinical efficacy of Chinese medicine, the quality transmission process is an important guarantee, and whether the process is completely transmitted requires a scientific evaluation method that conforms to the characteristics of Chinese medicine. At present, the evaluation methods of TCM mostly use the content of chemical components as the evaluation index, and mostly focus on the quality evaluation of a single link, such as Chinese medicinal materials, Chinese medicinal pieces, Chinese medicinal extracts, and Chinese medicinal preparations and so on. There is a lack of attention to the overall changes in the quality of TCM in the delivery process of each link in the entire production chain, and there is no systematic discussion on the overall evaluation methods of the quality transmission of TCM from medicinal materials to preparations to clinical. The evaluation techniques and methods that can be used in the quality delivery process of TCM according to the rules and characteristics of the quality delivery process of TCM are summarized in this paper, which provide a reference for the evaluation of quality delivery process of TCM and the formulation of quality standards that conform to the characteristics of TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; quality delivery; quality evaluation; evaluation technology; evaluation method

收稿日期: 2021-02-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81773910); 国家自然科学基金资助项目(82074004); 国家重点研发计划项目(2019YFC1710603); 2020年度江苏省高校“青蓝工程”资助项目

作者简介: 张佳(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂学。Tel: 18994722580 E-mail: 20200607@njucm.edu.cn

*通信作者: 严国俊, 教授, 主要从事中药饮片及制剂品质传递过程及评价方法研究。E-mail: yanguojun@njucm.edu.cn

#并列第一作者: 杨怀瑾(1980—), 女, 江苏无锡人, 高级讲师, 硕士, 研究方向为中药有效成分研究。

Tel: 13912978543 E-mail: njmcyhj@163.com

中药品质是指中药相关产品的品种、产地、规格、等级、质量及其与功效相关的属性^[1]。传统中药品质评价多在临床用药前依据药材的外观性状以及某些特征判定其真伪优劣,以求达到药到病除之效。现行的中药品质评价则多借助各种科技手段,从中药及相关产品的药性理论、物质基础、作用机制等角度进行指标化学成分或质量标志物的考察,从而进一步完成质量评价和标准制定。目前,中药从药材到饮片及制剂各环节的质量控制及评价技术和方法研究已经引起业界足够的重视,然而大多数研究都是集中在某个单独的环节进行质量控制和评价。中药从田间种植形成高品质药材开始,经历采收、加工、炮制、制剂等多个处置过程,临床疗效能否顺利发挥,取决于每个环节能否将其高品质属性完整顺利传递。而品质的传递,需要在每个环节做出符合中药自身特点的科学评价。目前对中药在各环节传递过程中品质整体性变化的评价缺乏关注,对于中药品质传递过程的完整性、专属性的评价体系也未形成,本文对现阶段可用于中药品质传递过程的评价技术与方法进行综述,为中药品质评价及制定符合中药本身特色的质量标准提供参考。

1 中药品质传递

1.1 中药品质传递的含义

中药品质传递即具有特定功效的中药固有品质从药材生长起始,经历药材加工、饮片炮制、制剂生产直至临床应用等系列环节,发生量、质转移的

过程,最终目标是保障中药的安全和有效。临床发挥药效的中药物质基础一般是由其遗传特性与环境因素叠加形成的代谢产物或是加工后的再生物质,因此对于中药品质传递所涉及的一系列过程(如中药材、中药饮片、中药提取物、中药制剂、临床应用等)均需要加以控制,进而保证中药品质和保障临床疗效。

1.2 中药品质传递过程评价的重要性

近年来,中药现代化发展在传统经验鉴别基础上,通过引入化学药的评价方式对中药材、中药饮片、中药提取物、中药制剂等中药生产链的各环节进行质量评价,大大地提高了中药品质控制水平。然而,受限于中药本身的复杂性,多数中药药效物质尚不清晰,个别指标性成分用于品质评价的专属性、代表性欠缺,加之中药及制剂在生产过程中需经历多个环节,对于其在传递过程中的品质整体性变化无法得到考察,因而建立从中药种植养殖到临床应用的全产业链的品质传递过程关键评价技术体系是目前保障中药质量和疗效的关键。中药品质传递过程的关键环节及目前应用的评价技术方法见图 1。

2 中药品质传递过程评价技术与方法

中药品质评价的技术与方法众多且有些已成熟应用,然而大多数只是针对于中药生产的单个环节进行质量评价和检测,以下列举用于中药品质传递过程的评价技术和方法,并通过文献实例分析其在传递过程评价中的优缺点。

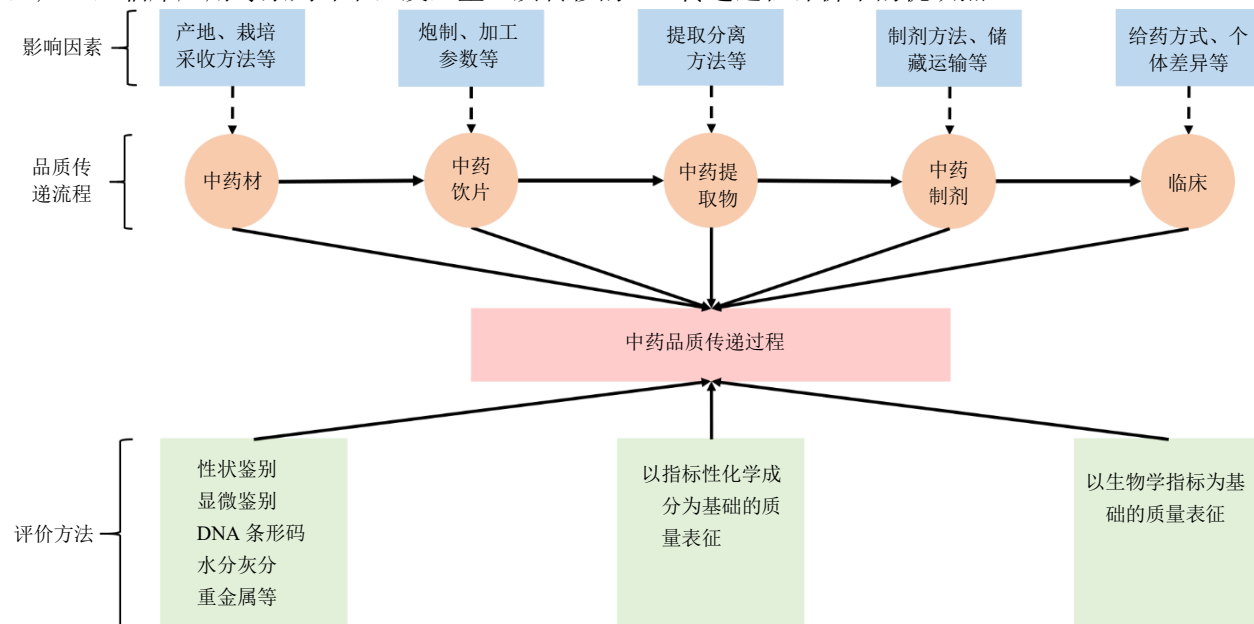


图 1 中药品质传递过程示意图

Fig. 1 Schematic diagram of quality transfer process of traditional Chinese medicine

2.1 近红外光谱 (near infrared reflectance spectroscopy, NIRS) 技术

近红外是指在整个红外光谱范围中波长较短的一类电磁波,通过近红外检测分析,可凭借分子振动吸收的信息不同来实现物质检测分析的目的^[2]。近年来,随着计算机技术的迅速发展,NIRS技术与化学计量学有机结合,使其快速发展形成一种分析速度快、效率高、免预处理、无损伤、适用于在线分析的现代检测技术,成为了中药鉴别和质量控制的佳选^[3]。

以苦参为例^[4-7],多位学者采用 NIRS 技术对苦参药材、饮片、提取物再到复方苦参注射液等各个中药品质传递过程环节产物进行质量控制。研究发现,NIRS 技术可以发现各个中药及其相关环节产物的组织结构以及化学成分上的微小差别,并通过化学计量学算法可实现对中药炮制前后以至生产到制剂过程中各个环节产物多化学指标或非化学指标(如水分)等的实时在线监测,进而更好掌握苦参品质传递过程的变化规律。该实例表明 NIRS 技术有望用于评价中药材到饮片、提取物再到制剂的品质传递过程。作为一种高新技术,NIRS 技术具有无前期预处理、高效便捷、无损环保等优点^[8],目前被广泛应用于中药及其相关样品的定性和定量考察,但仍存在一定的局限性:虽然 NIRS 信息量大,但由于吸收强度弱,提取有效信息利用率低,对于需从复杂、重叠、变动的光谱中提取复杂样品微弱信息,识别非常困难,易出现误识别,影响化合物测量的准确性;另外,该技术为一种间接的分析技术,药物定性定量分析模型的建立耗时耗力,无法全面满足当前数据库模型的需求,极大地限制了 NIRS 技术的使用。因此,扩大和完善药物的光谱模型系统、提高模型的稳定性和精准率、开拓 NIRS 技术分析的新思路等将成为后期研究的重点^[9]。

2016年,刘昌孝院士^[10]提出了中药质量标志物的概念(即与有效性以及安全性直接相关的化学成分),为中药的品质研究与应用提供了新思路。目前,已有研究人员以金银花、沉香、当归等^[11-14]中药材建立了基于质量标志物的中药功效近红外快速评价方法;采用 NIRS 结合偏最小二乘法可实现对栀子、独活、白芷、防风、丹参、连翘、白芍等药材^[15-16]和相关炮制品^[17-19]、提取物^[20]以及相关丸剂、注射剂、片剂、口服液、复方滴丸、配方颗粒等^[21-29]药物中活性成分的同时测定。提示 NIRS 技术有望实

现对中药材、中药饮片、中药提取物、中药制剂品质传递过程的评价,可针对中药质量标志物的传递变化,结合临床疗效进而把控中药品质。

2.2 智能感官技术

传统的中药品质评价主要从外观性状判断药材的真伪优劣,即“辨状论质”^[30-31]。但其检测结果存在只重表象忽视内在、不易量化等问题。近年来,智能感官技术快速发展,通过模拟人体真实感官的功能,逐渐发展出电子眼、电子舌、电子鼻等较成熟的技术,并在药材品种鉴定、制剂工艺优化、药品质量控制和新药研发等多个领域得到了广泛应用^[32]。

黎量^[33]利用电子眼、电子鼻、电子舌等智能感官技术对山楂药材到饮片的品质传递过程各环节产物进行了性状(颜色、气、味)特征数值化,实现了对山楂不同饮片准确高效的鉴别区分,并证实了山楂性状与化学成分的显著相关性,为“辨状论质”经验理论的科学性作了巧步阐释。Shafiqul Islam 等^[34]利用电子鼻证明了东革阿里提取物挥发油中某些成分与电子鼻响应信号的高度相关性。庄家俊等^[35]则通过电子鼻获取到不同生产批次的中成药(百草油)的气味特征信息,并将其与以往香气质量较佳的某批次样品的气味信息进行匹配鉴别,可实现不同批次百草油产品的鉴别分类以及香气质量的在线监控。

山楂药材及饮片、东革阿里提取物、百草油的实例表明电子眼、电子舌、电子鼻等智能感官技术可作为中药材到饮片、提取物以及制剂的品质传递过程的评价方法。智能感官技术兼有人类感觉器官和现代分析技术的双重优势,具有灵敏度高、可靠性强、重复性好、快捷方便等特点,拥有良好的应用前景和发展潜力^[36]。但除了这些优势,智能感官技术也存在一些局限性,如适用范围有限、无法做到模型传递、信息丰富度不足等。

智能感官技术可利用中药各环节产物的性状特征评价中药传递过程品质的优劣变化,但由于停留在性状鉴别,无法深入考察其整体性品质变化(如量质转移率等),后期可以考虑与其他化学或生物检测设备联合使用,对中药在传递过程的品质进行综合分析。

2.3 生物活性测定技术

生物活性测定技术是以实验药理学为基础,通过比较对照品和供试品对生物体(包括整体动物、离体器官与组织和生物标记物等)的特定生物效应,结合生物统计学,对中药整体质量和活性进行评价

和控制,其测定技术包括生物效价测定、生物活性限值测定和生物毒价测定^[37]。该技术从药物活性的角度出发,可以弥补中药化学评价的不足,更好地保证中药材、饮片、提取物、制剂等各个环节的质量一致性,反映中药品质传递过程的变化趋势^[37-38]。

2.3.1 生物效价测定技术 生物效价测定技术是以药理为基础,利用生物体比较供试品与对照品在一定条件下所产生的各种可量化生理指标或生物学特性的变化,进而评价药物生物活性的一种定量方法^[39]。生物效价可以关联中药功效,较好地反映中药产品的整体活性,适用于化学物质基础不明确、难以通过常规理化方法评价其临床生物活性的中药及相关制剂^[40]。

李会芳等^[41]采用“量反应平行线法”对大黄药材到饮片品质传递过程中的致泻效价进行测定。结果表明,生大黄的致泻效价在炮制后显著下降,且各类大黄产物的致泻效价由大到小依次是:生大黄、酒大黄、熟大黄、大黄炭。王伽伯等^[42]则选用同样的方法对大黄药材到含大黄的复方制剂品质传递过程中致泻效价的变化进行测定。结果发现,大黄药材质量波动较大,效价最高的唐古特大黄与效价最低的掌叶大黄相差5倍;三黄片的致泻效价相当于中等效价的大黄药材;排毒养颜胶囊因处方中还含有芒硝等其他泻下药,按处方中大黄的用量折算效价较高。

生物效价测定技术在掌叶大黄和唐古特大黄、酒大黄和熟大黄以及大黄炭、三黄片和排毒养颜胶囊致泻效价的测定表明该技术后期可以应用于中药药材到饮片再到制剂的品质传递过程的评价,为建立中药品质传递评价体系提供有力的支持。生物效价测定法可以很好地反映中药的整体活性和临床疗

效。如采用实时细胞电子分析技术对不同批次的三七和复方丹参滴丸建立时间剂量相关性细胞反应曲线,以细胞指数值为考察指标,比较各批次药物的生物活性,从而进行品质评价^[43-45]。

生物效价测定技术一般选择与药品的功能主治、作用机制有关的细胞等价格较高的生物体,除了需要一定的培养周期,还需要充分的方法学考察,以保障评价结果的稳定可靠。通常情况下,生物效价测定只能检测中药“功能主治”中的一种或多种,再加上中药药效物质基准、生物标志物和专属性靶点等的不确定性,无法全面反映中药整体性,很大程度上限制了生物效价测定技术在中药品质传递过程评价中的应用^[46]。在中药品质传递过程,该技术通过药效相关的生物指标可以较好地反映中药品质,具有一定的代表性,但所选择的单一或多个指标能否代表中药整体属性还未可知。后期可考虑结合中药中指标性化学成分或质量标志物的变化,以及中药在传递过程中的性状变化,多指标、多途径地评价中药品质变化,更好地把控临床疗效。

2.3.2 生物活性限值测定技术 生物活性的存在是实现药效作用的前提和基础,生物活性限值测定法主要针对无法建立生物效价测定的中药品种,是一种重复性较好的定性或半定量评价方法,可采用中药成分或化学药品作为方法可靠性验证用对照品^[37]。以下总结了应用于中药品质传递环节的生物活性限值测定报道,见表1。

生物活性限值测定技术在天麻超微粉、制附子、甘草水提取物冻干粉、红花注射液的应用表明该技术后期可用于中药材到中药饮片,再到水提取物以及制剂的品质传递过程评价。该方法在达到某一特定值(如给药量)后,才会表现出某效应,具有半定量、

表1 生物活性限值测定技术在中药品质传递过程评价中的应用

Table 1 Application of biological activity limit measurement technology in quality transfer process evaluation of traditional Chinese medicine

中药类型	具体对象	实验模型	实验结果	文献
中药材	天麻超微粉	小鼠自发活动模型	1.5 g·kg ⁻¹ 天麻超微粉可显著延长小鼠戊巴比妥钠诱导睡眠时 间,3 g·kg ⁻¹ 天麻超微粉可显著抑制小鼠自主活动次数	47
中药饮片	制附子	大鼠心肌细胞株 H9c2 模型	确定了 15.6 μg·mL ⁻¹ 为附子水提取物的限值剂量	38
中药提取物	甘草水提取物 冻干粉	小鼠 RAW264.7 巨噬细胞 模型	确定了限值剂量为 125 μg·mL ⁻¹ , 且在该限值质量浓度下巨噬 细胞的吞噬指数在 115%~129%, 可判断为质量合格	48
中药制剂	红花注射液	胶原-肾上腺素诱导小鼠急 性脑血栓模型	确定 5.0 g·kg ⁻¹ 生药为红花注射液生物活性工艺优化和产品质 量控制的限值	49

定性的特点,主要适用于未能建立生物效价测定的中药及其制剂,是生物效价测定技术的一种补充。

2.3.3 生物毒价测定技术 中药毒性因其微小毒性、综合毒性难以被现代生物技术检测的局限,一直是中药安全性评价的关键问题之一^[50]。目前,中药毒性评价常从化学指标和生物指标 2 个方面进行评价,但由于中药成分复杂,化学毒性评价仅仅针对部分有毒成分进行考察,仍不够代表中药整体毒性,存在一定的局限性。而生物毒价评价则关联临床,可以更为客观准确地直接反映中药整体毒性。后期可以将毒价作为统一评价指标,对中药材至中药制剂的品质传递各个环节进行毒性控制,也可以根据毒价调整临床用药剂量,确保用药安全合理^[51]。

吕旻等^[52-53]对不同产地的生何首乌、不同炮制方法的制何首乌、不同提取方式的何首乌提取物样品、含何首乌的中成药(白蚀丸、坤宝丸、脑脉泰胶囊等)品质传递过程肝毒价进行了综合考察,先通过 CCK-8 法^[54]检测正常人肝 L02 细胞的抑制率并进行三次方的数据转化,再采用量反应平行线法计算出各个样品的毒价。研究表明,生何首乌药材的毒价初步估计在 310~350 U/g 波动;制何首乌的毒价限度初步估计为 130 U/g,且其炮制品的毒价随着炮制时间的增加而降低;何首乌 50%乙醇提取物的毒性较强,可能存在较大的肝损害风险;含何首乌的中成药中仅白蚀丸与脑脉泰胶囊的毒价超过制何首乌的毒价限度,后期使用应高度重视。

生物毒价测定技术在何首乌药材、炮制品、提取物、复方制剂中的应用提示该技术有望成为有毒中药从中药材到饮片,再到提取物及制剂的品质传递评价新方法。生物毒价测定技术具有灵敏度高、快速简单等优点,可为全面评价中药品质传递的安全性提供参考。该检测技术多是依靠离体细胞、组织或器官等生物体在某一特定条件下的定量药理或毒理测定结果,与中药临床作用并不完全一致,但是作为安全性指标,在中药全产业链的品质传递过程评价中具有重要意义^[40]。

在中药品质传递过程中,其他技术多侧重于考察中药功效成分的传递,而生物毒价测定技术的关注点则是其毒效的传递,注重的是药物的安全性,属于中药品质传递过程评价中的辅助手段。但中药的毒性往往不仅仅作用于某个细胞或其他生物体,单纯考察某个生物学指标的变化,并不能判断中药在品质传递过程毒性转移的多少,无法全面地评价

其品质属性的变化。后期可结合动物实验或临床实验,筛选出中药毒性相关的多项生物学指标、化学指标或其他指标从多个角度对中药传递过程进行品质评价,弥补单指标考察的缺陷。

2.4 效应成分指数评控技术

效应成分指数将化学评价的精准性与生物评价关联药效和安全性的优势相融合,是一种综合量化的评价指标。效应成分指数评控技术与中药临床功效与活性相关联,克服了目前中药质量评价指标片面、分散、脱离药效等弊端,适用于药效物质及活性成分相对明确的中药的有效性、安全性和稳定性评价^[1]。

对不同批次黄连药材(味连、雅连、云连)、黄连饮片煎煮液、黄连水提物的品质传递过程进行综合考察,利用 HPLC 法测定各样品中的抗菌活性成分(黄连碱、小檗碱、药根碱、表小檗碱和巴马汀 5 个生物碱成分),采用微量量热法检测其配制的提取物中 5 个化学成分的一半抑制浓度(median inhibition concentration, IC_{50}),而后将 IC_{50} 的倒数归一化,得到各成分药效权重,进而计算黄连抗痢疾杆菌效应成分指数,同时结合偏最小二乘判别分析进行“量-效”相关性分析^[55-57]。结果表明,各批次黄连样品的抗菌活性与效应成分指数为显著正相关,即效应成分指数随着黄连抗菌活性的增强而增大。张慧等^[58]建立基于效应成分指数的双黄连制剂质量控制方法,通过抗生素微生物检定法检测不同来源双黄连制剂的抗菌效价,结合 HPLC 定量指纹图谱与偏最小二乘-判别分析法进行“量-效”相关性分析,筛选出野黄芩苷、绿原酸、黄芩苷、连翘脂苷 A 为双黄连制剂的抗菌功效成分,药效权重系数证实所测得的抗菌效价与功效成分指数呈正相关,可实现以效应成分指数进行双黄连制剂的质量评控。

效应成分指数评控技术有望成为中药材到中药饮片再到中药提取物和中药制剂的品质传递品控方法的有益补充,为建立中药品质传递评价体系提供有力的支持。效应成分指数具有简单易行、能定量定效地表征中药品质的优点,可在临床中药辨质用药、优质优价等方面提供技术支持,但药材中与临床功效相关联的活性成分的确定以及这些活性成分之间的协同或拮抗作用的表征等都是效应成分指数评控技术需要面临的挑战^[59]。

效应成分指数评控技术将指标性化学成分与药效结合,使得中药品质量化,从而更好地评价中药

品质传递过程。但该法将各个成分单独分析,忽略了中药各成分之间的相互协同拮抗作用,缺乏整体性,无法代表中药品质整体属性。后期可考虑从中药整体性出发,考察中药材、中药饮片、中药提取物以及中药制剂这整个品质传递过程的各个环节产物中质量标志物的协同作用,建立对应的效应成分协同指数,弥补该技术在中药品质传递过程评价中的不足。

2.5 生物效应表达谱

生物效应表达谱是指药物在特定的条件下作用于生物体所表达出的一组特征生物学信息或图谱,通常具有时间效应或剂量-效应相关性^[1],包括生物热活性指纹图谱、蛋白质表达谱、基因表达谱、生物自显影薄层色谱、细胞表型特征谱、代谢物表达谱等。与经典生物效价检测相比,生物效应表达谱能反映药物作用于生物的更多指纹和(或)动态信息,具有指纹性或专属性,不仅可以鉴别中药的真伪优劣,还可用于中药质量波动监测^[1]。

樊冬丽^[60]针对生黄连、各种黄连炮制品(醋制黄连、胆汁制黄连、盐制黄连、吴茱萸黄连、姜制黄连、酒制黄连)及其与吴茱萸配伍类方(甘露散、左金丸、反左金丸、茱萸丸)综合考察其品质传递过程的生物效应表达谱,采用多元统计方法,综合分析各样品作用在金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和痢疾杆菌的生物热活性指纹图谱与常规药理活性、化学组分的相关性。结果表明,各样品的生物热活性图谱与化学组分、药理活性也具有显著相关性。李俊贤^[61]将各品种不同浓度的黄连水提物的化学指纹图谱与其作用在痢疾杆菌的生物热活性指纹图谱结合建立相应的“谱-效”关系,找出了黄连中与抑制痢疾杆菌生长相关的活性物质(黄连碱、巴马汀、药根碱、小檗碱),与《中国药典》所规定的黄连指标性成分一致。

以黄连为例,可选用黄连药材到饮片、再到水提物和制剂品质传递过程抗痢疾杆菌作用的生物热活性指纹图谱和化学组分、常规药理活性的相关性评价黄连内在品质传递变化,为中药品质传递评价体系研究提供了新的思路。此外,多项研究将生物热活性图谱与热动力学参数等结合,定性定量地表征中药注射剂的功效差异^[62],建立了注射用益气复脉冻干粉、注射用双黄连冻干粉、茵栀黄注射液、清开灵注射液等中药注射剂的热活性指纹图谱^[51]。生物效应表达谱可提供专属性、特异性较强的二维

信息,全面反映各个样品的生物学信息,进而灵敏准确地区分不同批次产品、不同处理样品及污染样品的生物活性差异,实时监测品质传递过程药物的质量信息,为其质量一致性和稳定性评价提供新的方法^[39],是对化学特征图谱的有益补充^[62]。

在中药品质传递过程中,生物效应表达谱可建立中药品质传递过程各个环节产物的特征生物学图谱,实现对中药品质的动态监测。但该技术也仅停留在生物学单一指标的考察,后期可考虑在此研究基础上,结合中药化学指标以及性状变化规律,建立一个多指标、多途径、多层次的中药品质动态传递过程评价体系。

2.6 HPLC 指纹图谱法结合多成分含量测定

HPLC 指纹图谱法主要是将 HPLC 与多种检测器结合,针对中药复杂体系中不同的化合物(已知和未知成分)建立多波长指纹图谱^[63-64]。2000年,国家食品药品监督管理局颁布了《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)》,正式启动现代中药质量控制模式,进一步促进了中药材、中药饮片、中药提取物、中药制剂等中药品质传递过程多环节质量控制创新体系的建立^[65]。

以丹参为例,多项研究^[66-69]采用 HPLC 法可对丹参原药材、饮片、提取物、复方制剂(涉及体外释药和体内吸收)的品质传递过程药物成分的特征图谱进行相关性研究(图2)。结果发现,丹参在从原药材到饮片,再到提取物、复方制剂这一品质传递过程中各环节均含有丹酚酸 B 等特征共有峰,药物之间的相似度和化学成分相关性也均较好。HPLC 指纹图谱法可通过考察中药指标性成分特征图谱的变化和特征峰的归属整体性评价中药在传递过程的品质变化,后期可应用于中药品质控制,进而保证中药传递过程中品质的一致性和稳定性。

近年来,HPLC 指纹图谱因具有灵敏度高、选择性好、柱效高、重复性好等优点,在各种指纹图谱中应用最广,多用于中药传递过程中各环节产物的品质分析^[70]。但是,该法仅仅依靠几个指标性成分评价中药品质,忽略了中药的整体性。且其所得到的关于指标性成分特征图谱的变化和特征峰的归属信息,只能说明各成分“量”转移的有无,无法知晓中药“量”“质”转移的多少,也无法像质量标志物一样知道其与药效的关联性^[71]。所以,针对中药品质传递过程,后期可考虑通过中药特征峰的峰面积绝对值的计算考察品质传递过程中指标性成分/

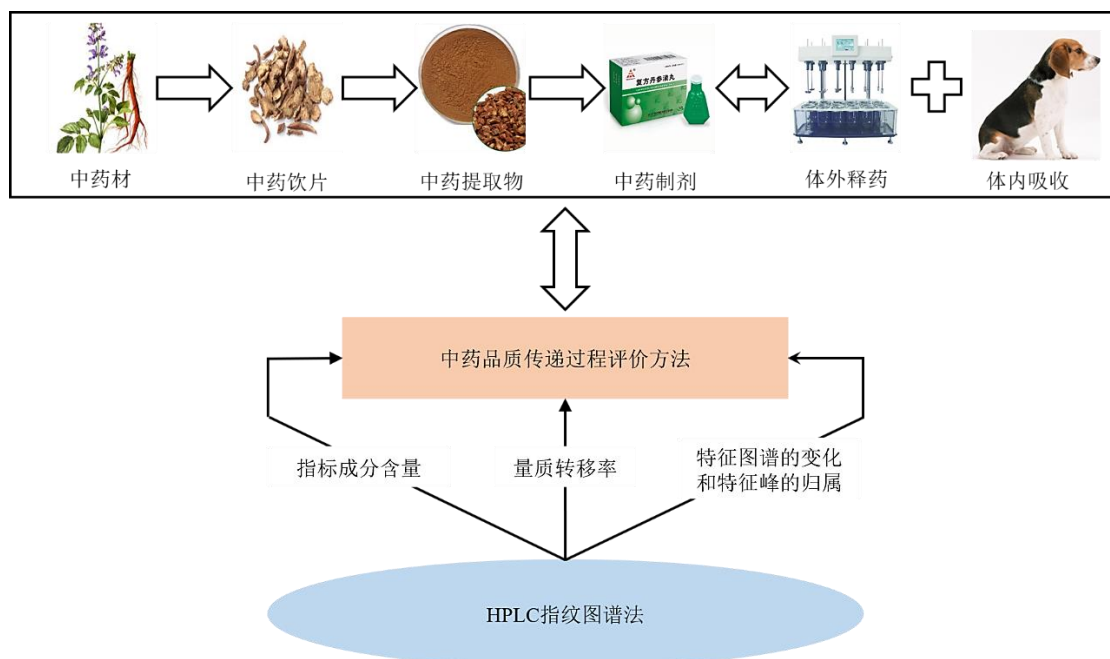


图 2 HPLC 指纹图谱法在中药品质传递中的应用

Fig. 2 Application of HPLC fingerprint in quality transfer of traditional Chinese medicine

质量标志物的量及量质转移率，或结合多指标成分的测定[如一测多评法 (quantitative analysis of multi-components by single marker, QAMS)]更好地评价中药传递过程的品质变化特征和规律。

关于多成分含量测定主要采用 QAMS。QAMS 是一种可准确定量已知成分的经济方法，一般先确定待测样品中有代表性成分的含量，然后根据相对校正因子计算待测样品中其他多种成分的含量，进而实现多指标同步控制^[72]。该法不仅实现了多指标

成分的同时检测，还解决了因对照品价格昂贵或难以提供导致检测难以进行的难题^[73]。目前已成功应用于中药品质传递过程中药材到饮片及复方制剂的含量测定和质量控制中^[74]。

以白芍为例进行成分分析，见图 3。该法在白芍药材^[75]到饮片^[76]以及制剂^[77-81]中品质传递过程的应用提示：中药从药材到饮片再到制剂的品质传递过程可以通过 QAMS 测得各个环节的化学成分含量，进而考察整个传递过程中中药品质的变化，以达到

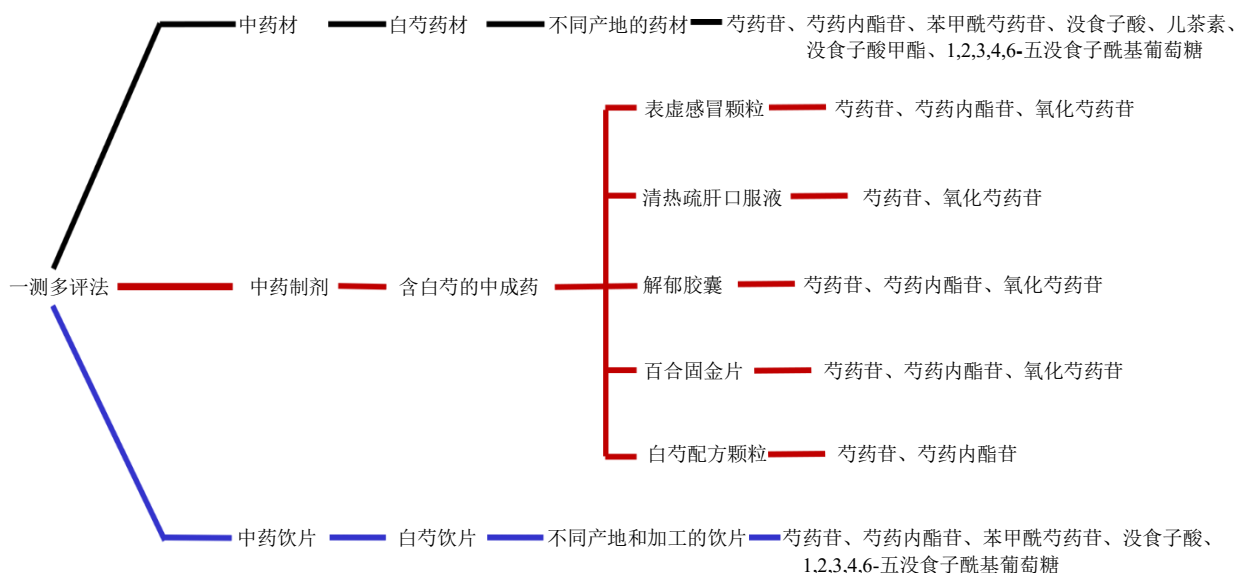


图 3 QAMS 在中药品质传递过程评价中的应用

Fig. 3 Application of QAMS in equality transfer process evaluation of traditional Chinese medicine

中药品质把控的目的,更好地应用于临床。QAMS 实现了中药中多成分同时测定,和中药指纹图谱等技术联用可弥补其模糊性的缺陷,且 QAMS 操作方便、快捷,大大提高了中药品质评价的效率^[82]。但 QAMS 在实际应用中,除了需考虑某些因素对测定结果产生的影响(如所用色谱条件是否与文献保持一致、每个色谱峰的测定是否在排除干扰的条件下进行、色谱柱的差异对校正因子产生的影响、对照品生产厂商与批次及存放条件对其质量分数的影响),还需要考虑实验仪器的精密度以及人为误差对测定结果的影响^[74]。

对于中药品质传递过程的评价,QAMS 仅从化学指标的角度考察各环节产物指标性化学成分的变化,这些成分是否是发挥整体性疗效的物质基础也并不明晰,还需进一步的整体动物药效或临床研究验证,才能真正反映该中药品质传递是否完整。后期可以结合其他相关分析或统计学方法,选择与中药疗效相关的质量标志物建立中药品质评价体系,结合临床疗效,更好地把握中药在传递过程的品质变化规律。

2.7 原子荧光光谱法

在中药品质传递过程除了需对其有效成分(活性成分)进行有效控制,还需要对中药中直接关系到人体健康的微量有害元素含量进行准确测定和控制^[83]。原子荧光光谱法可通过测量原子荧光强度获得待测元素的含量特点,因具有分析灵敏度高、气相干扰少、结构简单、适合于多元素分析等优点,多用于测定中药中痕量和超痕量的砷、硒、铅等多种元素^[84]。

张艳等^[85]选用微波消解-氢化物发生-原子荧光光谱法对云木香中汞、砷、铅元素进行含量测定。结果表明,砷、汞、铅的检出限分别为 0.043、0.036、0.531 $\mu\text{g/L}$ 。李燕^[86]采用微波消解-原子荧光光谱法检测中药(桔梗根、山楂叶、忍冬叶、槐花、丹参粉、地黄)中砷和硒的含量,测得砷和硒的检出限分别为 0.087、0.123 $\mu\text{g/L}$ 。

中药中的有害元素往往是在种植或养殖过程中引入的,目前主要通过加强无公害种植以减少中药有害元素的危害。考虑到中药材有害元素在饮片尤其是制剂中的含量较低,且相关评价技术及方法报道也较少,研究人员一般采用原子荧光光谱技术对中药品质传递过程中的前端中药材和饮片进行品质评价,以控制中药品质传递的源头。但由于中药材

中金属元素含量相对较低且基体结构较为复杂,后期还需进一步提高检测方法的重现性及灵敏度^[87]。

3 结语与展望

目前多元整体的中药品质评价方法研究已逐渐成为研究热点,有些成熟的技术与方法已应用于中药品质传递的部分环节评价中。如近红外光谱技术可对中药进行定性或定量,建立基于质量标志物的中药功效快速评价方法,利用此特点可实现对中药品质传递过程动态的实时监测;智能感官技术通过模拟人类感官并结合现代分析技术可快速灵敏地分析出中药品质传递过程中药物的性状变化;生物评价多立足于药物活性考察中药品质,是更接近于中药临床疗效的品质评价方法,目前已逐步发展出生物活性测定技术、效应成分指数评控技术、生物效应表达谱等较为新颖的技术,在中药品质传递过程评价中具有独特优势;HPLC 指纹图谱法可对中药传递过程中各环节产物的已知/未知化学成分进行半定量分析,与一测多评法相结合可定量出更多的已知成分,是中药品质传递过程中应用较多的化学评价技术。此外,对于危害到人体健康的微量有害元素的测定和控制现多选用原子荧光光谱法进行前端中药材的有害元素评价。以上诸多品质评价新技术和新方法有些可用于药材到饮片的传递过程评价,有些也可用于药材到饮片甚至制剂的全过程评价,见图 4。

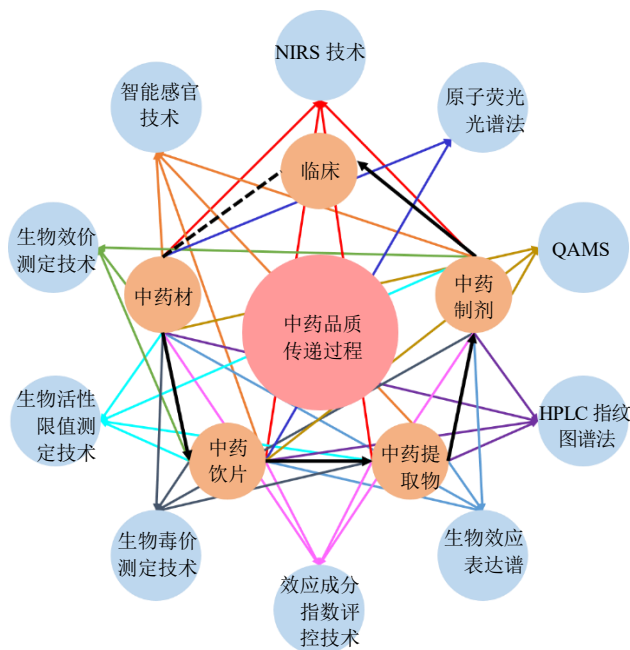


图 4 中药品质传递过程评价技术与方法关联图

Fig. 4 Correlation diagram of evaluation technologies and methods for quality delivery process of TCM

中药品质传递过程是一个受多种因素影响的复杂过程,其总体目标是将有利于临床疗效的品质更多地传递,将无效甚或有害的品质更少地传递。现阶段的中药质量评价体系往往割裂于品质传递的单一环节,用于品质传递过程的评价研究还未引起足够的关注,且单一环节的质量评价多立足于某一位点(如性状、化学指标或生物指标等)建立质量标准,和中药复杂多元成分体系发挥整体效应的自身特点已严重不符,难以客观全面地反映中药的品质优劣、临床疗效以及品质传递过程中效应和安全指标的变化特征^[88]。因此,需要新的评价方法和技术体系用于把控中药生产全产业链各环节的品质传递。针对中药多成分、多功效的品质特点及其与化学药和生物药在物质基础和质控策略的差异性,可考虑将多个评价技术联合使用,充分发挥各自的优势,建立一种“性状评价+化学评价+生物评价”的多维综合评价体系,进而更好地把控中药品质传递过程的变化趋势,为保证中药品质一致性和稳定性提供技术支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李寒冰, 吴宿慧, 牛明, 等. 中药品质生物评价的历史与发展 [J]. 中草药, 2017, 48(14): 2809-2816.
- [2] 范林宏, 范文翔, 韦志强, 等. 近红外光谱技术结合化学计量学在中药分析中的应用现状 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 205-210.
- [3] 丁海泉, 高洪智, 刘振尧. 近红外光谱分析技术在中药材鉴定和质量控制中的研究进展 [J]. 现代农业装备, 2020, 41(3): 11-16.
- [4] 赵凤春, 万楷杨, 刘晓谦, 等. 近红外漫反射光谱法快速测定苦参和白土苓药材中多指标成分的含量 [J]. 光谱学与光谱分析, 2014, 34(10): 2652-2656.
- [5] 巩晓宇, 彭伟, 陆燕萍. 苦参饮片的近红外光谱特征分析 [J]. 中国药师, 2015, 18(6): 1041-1043.
- [6] 巩晓宇, 尹利辉, 余驰, 等. 近红外技术对苦参提取物的定量分析研究 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(10): 1935-1937.
- [7] 陈晨. 近红外光谱技术在复方苦参注射液质量控制中的应用 [D]. 杭州: 浙江大学, 2012.
- [8] 应泽茜, 杜伟锋, 江康丽, 等. 近红外光谱在中药材及饮片快速质量控制中的应用 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2584-2588.
- [9] 张清娜, 臧恒昌. 近红外光谱技术在中药领域的研究进展 [J]. 食品与药品, 2017, 19(4): 302-305.
- [10] 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.
- [11] 白钢, 侯媛媛, 丁国钰, 等. 基于中药质量标志物构建中药材品质的近红外智能评价体系 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 197-203.
- [12] Ding G Y, Nie Y, Hou Y Y, *et al.* An integrated strategy of marker ingredients searching and near infrared spectroscopy rapid evaluation for the quality control of Chinese eaglewood [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 114: 462-470.
- [13] 闫孟琳, 丛龙飞, 张子玥, 等. 基于质量标志物的当归抗炎功效近红外快速评价 [J]. 分析测试学报, 2020, 39(11): 1320-1326.
- [14] 闫孟琳, 丁国钰, 丛龙飞, 等. 基于质量标志物的当归血管舒张功效的近红外快速评价 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4538-4546.
- [15] 雷晓晴, 李耿, 王秀丽, 等. 基于近红外光谱法快速测定丹参中 5 种成分模型的建立 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2653-2661.
- [16] 战皓. 近红外光谱技术在赤芍等中药材中定量分析应用研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [17] 郝敏, 白雁, 谢彩侠, 等. 近红外光谱法快速测定不同连翘饮片连翘酯苷 A 的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 78-82.
- [18] 高鸿彬, 刘浩, 夏厚浩, 等. 近红外光谱法快速测定甘草饮片中甘草酸和甘草苷的含量 [J]. 第二军医大学学报, 2020, 41(8): 921-925.
- [19] 张江山, 张振凌, 闫梦真, 等. 基于 NIR 技术建立同时测定白芍饮片 5 种成分的定量分析模型 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 133-138, 273-275.
- [20] 魏惠珍, 张五萍, 毛红梅, 等. 近红外光谱法在白芍提取物纯化过程中快速质量控制研究 [J]. 中草药, 2013, 44(9): 1128-1133.
- [21] 吴利敏. 近红外光谱法快速检测某些中药及中成药品质的应用研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2013.
- [22] 吴莎, 刘启安, 王伟, 等. 近红外光谱技术在热毒宁注射液萃取工艺过程质量控制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(3): 437-442.
- [23] 王永香, 米慧娟, 张传力, 等. 近红外光谱技术用于热毒宁注射液金银花青蒿醇沉过程在线监测研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4608-4614.
- [24] 唐海蛟, 匡艳辉, 张偲偲, 等. 复方丹参片丹酚酸 B 和冰片近红外光谱测定和相关性模型建立 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(14): 2857-2862.
- [25] 何超元. 近红外光谱应用于参枝苓口服液肉桂酸和芍药苷含量的快速测定研究 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [26] 吴利敏, 杨季冬, 杨琼, 等. 近红外光谱快速分析法在

- 小儿清热止咳口服液中的应用 [J]. 分析科学学报, 2013, 29(3): 376-380.
- [27] 虞科, 胡楚楚, 程翼宇. 近红外光谱法测定复方丹参滴丸中的 3 种有效成分 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(3): 226-229.
- [28] 吴文辉. 基于近红外光谱技术对淫羊藿配方颗粒的系统研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [29] 胡甜. 参枝苓口服液生产过程近红外光谱分析技术过程控制应用研究 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [30] 李佳园, 魏晓嘉, 万国慧, 等. “辨状论质”的历史沿革与现代研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 189-196.
- [31] 姜华, 高原, 杨景明, 等. 源于“整体观”思想的中药质量评价方法研究概述 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1027-1031.
- [32] 刘瑞新, 陈鹏举, 李学林, 等. 人工智能感官: 药学领域的新技术 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(4): 559-567.
- [33] 黎量. 基于“辨状论质”的山楂饮片性状客观化及质量评价研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [34] Shafiqul Islam A K M, Ismail Z, Saad B, *et al.* Correlation studies between electronic nose response and headspace volatiles of *Eurycoma longifolia* extracts [J]. *Sensor Actuat B: Chem*, 2006, 120(1): 245-251.
- [35] 庄家俊, 骆德汉, 邹宇华. 百草油鉴别分类的电子鼻实现方法研究 [J]. 传感器与微系统, 2010, 29(7): 62-65.
- [36] 李文敏, 吴纯洁, 艾莉, 等. 基于电子鼻、电子舌技术实现中药性状气味客观化表达的展望 [J]. 中成药, 2009, 31(2): 282-284.
- [37] 游云, 廖福龙, 黄璐琦. 基于生物活性测定开展中药质量控制的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(3): 452-456.
- [38] 刘蕾, 张琼玲, 王继永, 等. 制附子水提物的生物活性限值测定研究 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(2): 75-80.
- [39] 郑敏霞, 沈洁, 丰素娟. 生物效应检测研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(6): 511-514.
- [40] 张萌, 封亮, 贾晓斌. 基于生物活性与效应基准的中药质量评价技术发展现状与展望 [J]. 世界中医药, 2020, 15(15): 2234-2239.
- [41] 李会芳, 王伽伯, 曲毅, 等. 大黄炮制前后致泻效价的比较 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(3): 302-304.
- [42] 王伽伯, 金城, 李会芳, 等. 泻下类中药质量的生物控制方法及基本问题探讨 [J]. 药科学报, 2009, 44(5): 500-505.
- [43] 孙成祥, 雷飞飞, 王建春, 等. 基于实时细胞电子分析技术的三七质量生物评价研究 [J]. 中药材, 2015, 38(4): 766-769.
- [44] 雷飞飞, 王建春, 张咏梅, 等. 实时细胞电子分析应用于复方丹参滴丸质量评价的初步研究 [J]. 中成药, 2015, 37(5): 1119-1123.
- [45] Yan G J, Zhu Z T, Jin L L, *et al.* Study on the quality evaluation of compound Danshen preparations based on the xCELLigence real-time cell-based assay and pharmacodynamic authentication [J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2090.
- [46] 孙婷婷, 马晓慧, 李欣欣, 等. 中药生物效价研究现状及开发思路探讨 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1906-1911.
- [47] 周雪, 陈婷婷, 蒋朝晖, 等. 基于镇静催眠作用的天麻超微粉生物活性限值测定方法研究 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 132-136.
- [48] 张琼玲, 肖苏萍, 刘蕾, 等. 基于 RAW264.7 巨噬细胞吞噬功能的甘草水提物生物限值测定研究 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(10): 659-664.
- [49] 高天红, 董培智, 朴晋华, 等. 红花注射液生物活性质量控制方法的建立 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(5): 727-731.
- [50] 华桦, 鄢良春, 吴诗惠, 等. 山银花、金银花微毒测试 (Microtox) 与安全性研究 [J]. 世界中医药, 2020, 15(2): 219-224.
- [51] 肖小河, 王伽伯, 鄢丹. 生物评价在中药质量标准化中的研究与应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 514-518.
- [52] 吕旸. 基于肝细胞毒价检测的何首乌质量控制方法研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2013.
- [53] 吕旸, 王伽伯, 嵇扬, 等. 提取溶剂对何首乌肝细胞毒性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 268-272.
- [54] 熊建文, 肖化, 张镇西. MTT 法和 CCK-8 法检测细胞活性之测试条件比较 [J]. 激光生物学报, 2007, 16(5): 559-562.
- [55] 熊吟, 肖小河, 鄢丹, 等. 综合量化集成的中药品质评控策略: 中药效应成分指数 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 1-7.
- [56] 董芹. 基于效应成分当量的黄连质量一致性评价 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [57] 董芹, 王伽伯, 张定堃, 等. 基于效应成分当量的黄连饮片调剂一致性研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(20): 3981-3986.
- [58] 张慧, 李思雨, 冯宏玲, 等. 基于效应成分指数的双黄连制剂质量控制研究 [J]. 药科学报, 2019, 54(12): 2149-2154.
- [59] 谭鹏, 王伽伯, 张定堃, 等. 效应成分指数在中药大黄质量评价中的应用研究 [J]. 药科学报, 2019, 54(12): 2141-2148.
- [60] 樊冬丽. 基于热力学表达的黄连炮制与配伍变化的生物活性差异及化学表征研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2006.
- [61] 李俊贤. 基于成分敲出/敲入的中药(黄连)药效物质辨

- 识和质量控制模式的研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2013.
- [62] 张雅铭, 鄢丹, 张萍, 等. 基于化学特征图谱-生物热活性图谱关联检测的注射用双黄连冻干粉针质量控制方法的初步研究 [J]. 药学学报, 2010, 45(1): 93-97.
- [63] 徐妍, 杨华蕊, 杨永寿, 等. 中药指纹图谱研究现状及展望 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76): 91-94.
- [64] 聂燕, 汪滢, 赵璐, 等. 中药及其复方指纹图谱的研究新进展 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 3110-3112.
- [65] 国家药品监督管理局. 中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行) [J]. 中成药, 2000, 22(10): 671-675.
- [66] 周维, 胡昌江, 戴德荣, 等. 丹参饮片、标准水煎剂、配方颗粒 HPLC 特征图谱相关性研究 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(9): 1100-1102.
- [67] 王万慧. 丹参提取物指纹图谱研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2008.
- [68] 张聪, 韩晓锦. 丹参药材-中间体-丹参片的 HPLC 指纹图谱及其相关性研究 [J]. 中成药, 2010, 32(10): 1656-1662.
- [69] 罗晓健. 复方丹参多层缓释片及其体内外评价方法的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2001.
- [70] 陈露, 张晓萌, 林秋婕, 等. 指纹图谱在中药质量控制中的研究进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(45): 8909-8910.
- [71] 徐益清, 杨辉, 罗友华. 高效液相色谱指纹图谱在中药制药过程中的研究进展 [J]. 海峡药学, 2016, 28(2): 8-11.
- [72] 胡瑞雪, 梁元昊, 徐文丽, 等. 一测多评法在中药中的应用及研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(11): 1968-1979.
- [73] 谭回旺, 陈继英, 蓬展鹏. 一测多评法在中药化学成分分析中的应用 [J]. 北方药学, 2015, 12(11): 13-14.
- [74] 唐安福, 李思, 王银娟, 等. 一测多评法在中药化学成分分析中的应用及其研究进展 [J]. 中南药学, 2014, 12(2): 144-147.
- [75] 匡艳辉, 王德勤, 徐科一, 等. 一测多评法测定白芍中 7 种成分的含量 [J]. 中药材, 2020, 43(10): 2499-2503.
- [76] 刘培, 王胜超, 张振凌, 等. 基于一测多评法对白芍中 5 种化学成分质量控制研究 [J]. 中医学报, 2019, 34(8): 1723-1729.
- [77] 何敏, 陈潇潇, 陈燕, 等. 一测多评法同时测定表虚感冒颗粒中 9 种成分 [J]. 中成药, 2020, 42(12): 3138-3143.
- [78] 刘艳芬, 马云. 一测多评法同时测定清热疏肝口服液中 8 种活性成分 [J]. 实用药物与临床, 2020, 23(9): 836-841.
- [79] 靳晓峰, 魏谭军, 马伟丽, 等. 一测多评法同时测定解郁胶囊中 9 种成分 [J]. 中成药, 2020, 42(3): 574-579.
- [80] 陈海燕, 刘华东, 李冰, 等. 一测多评法同时测定百合固金片中 9 种成分含量 [J]. 医药导报, 2020, 39(3): 370-375.
- [81] 张元萍, 唐娟. HPLC-QAMS 法同时测定白芍配方颗粒中 7 种活性成分的含量 [J]. 中国药师, 2019, 22(12): 2317-2321.
- [82] 周洁, 朱华, 周峰. 一测多评法及其在中药成分研究中的应用 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(13): 58-61.
- [83] 刘斌. 氢化物发生-原子荧光光谱法的研究进展 [J]. 化工技术与开发, 2012, 41(5): 18-22.
- [84] 宋庆国. 原子荧光光谱法在微量元素分析中的应用 [D]. 郑州: 郑州大学, 2005.
- [85] 张艳, 王琦, 徐芳, 等. 微波消解-氢化物发生-原子荧光光谱法测定云南特有中药云木香中 3 种元素的含量 [J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(17): 2878-2880.
- [86] 李燕. 微波消解-原子荧光光谱法测定中药中的砷和硒 [J]. 福建分析测试, 2012, 21(2): 11-13.
- [87] 侯海鸽, 刘春涛, 杨景林, 等. 原子荧光光谱法在中药痕量元素分析中的应用进展 [J]. 陕西师范大学学报: 自然科学版, 2006, 34(S2): 85-89.
- [88] 陶兴宝, 黄银秋, 洪兵, 等. 中药品质一致性评价探索 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(11): 1781-1786.

[责任编辑 崔艳丽]