

## • 专 论 •

## 从国家药品抽检探索性研究谈中药制剂质量控制

阳长明, 陈霞<sup>#</sup>, 马秀璟, 曲建博, 刘思焱, 陈浩, 李灿  
国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

**摘要:** 中药制剂成分复杂, 其质量控制一直是中药制剂研究、生产、监管关注的重点和难点。通过分析、总结中药制剂质量控制的特点, 梳理近年来国家药品抽检对中药材及饮片、中成药所开展的探索性研究取得的工作成果, 探讨探索性研究对中药制剂质量控制研究的意义以及中药制剂质量控制研究思路, 认为目前中药制剂质量控制研究应是一个随着技术水平的发展、研究的不断深入而不断进行质量设计、质量完善的过程; 探索性研究为中药制剂质量控制提供了有效的技术支撑, 对探索性研究成果的利用有助于提高中药制剂质量控制水平; 药品上市许可持有人应利用国家药品探索性研究成果, 研究建立全过程质量控制体系, 重视对药材源头的质量控制, 重视全过程质量控制及相关研究, 加强中药制剂整体质量表征和多途径控制研究, 以提高中药制剂质量控制水平, 提升中药制剂质量。

**关键词:** 探索性研究; 中药制剂; 质量控制; 上市许可持有人; 源头控制; 全过程控制; 整体质量控制

**中图分类号:** R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2023)01 - 0001 - 07

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.01.001

## Discussion on quality control of traditional Chinese medicine preparations from exploratory research of national drug sampling and inspection

YANG Chang-ming, CHEN Xia, MA Xiu-jing, QU Jian-bo, LIU Si-yi, CHEN Hao, LI Can  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

**Abstract:** The quality control of traditional Chinese medicine (TCM) preparations has always been the focus and difficulty of research, production and supervision of TCM preparations due to its complex composition. In this paper, through analyzing and summarizing the characteristics of quality control of TCM preparations, sorting out the results obtained from exploratory research conducted by national drug sampling on TCM materials, decoction pieces and Chinese patent medicines in recent years, the significance of exploratory research on TCM preparations quality control research and research ideas of TCM preparations quality control were discussed. It is believed that the current quality control research of TCM preparations should be a process of continuous quality design and quality improvement with the development of the technology level and the continuous depth of research. The exploratory research provides effective technical support for TCM preparations quality control, and the utilization of exploratory research results helps to improve the quality control level of TCM preparations. Marketing authorization holder should make use of the national drug exploratory research results to study and establish the whole process quality control system, pay attention to the quality control of the source of herbs, pay attention to the whole process quality control and related research, and strengthen the overall quality characterization and multi-path control research of TCM preparations in order to improve the quality control level of TCM preparations and promote the quality of TCM preparations.

**Key words:** exploratory study; traditional Chinese medicine preparations; quality control; marketing authorization holder; quality control of source; whole process quality control; overall quality control

收稿日期: 2022-12-07

基金项目: 中国药品监管科学研究行动计划第二批重点项目

作者简介: 阳长明 (1966—), 男, 博士, 主任药师, 高级审评员, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: yangchm@cde.org.cn

<sup>#</sup>共同第一作者: 陈霞 (1985—), 女, 助理研究员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85242898 E-mail: chenx@cde.org.cn

中药制剂是在中医药理论指导下,以来源于植物、动物、矿物的中药材或饮片作为原料制成的药物。由于中药的复杂性以及质量标准的相对局限性,单凭中药制剂质量标准检验难以全面反映产品质量状况,质量标准检测项目以外的影响产品质量的因素或问题容易被忽视。国家药品抽检作为我国药品上市后重要的技术监督措施,自2008年起,其工作模式由单纯的标准检验向评价抽检转变,在按照法定标准检验的同时开展探索性研究,围绕药品潜在质量问题,对品种的安全性、有效性、真实性和质量一致性进行研究<sup>[1-2]</sup>。针对现行质量标准的合理性、有无掺杂、掺假及非法添加的现象、原辅料及包装材料的影响以及生产工艺等可能致使药品质量出现潜在风险等方面进行了大量细致的探索性研究工作,揭示中药真实质量状况与水平,为药品监管和质量控制提供可靠有效的技术支撑,对这些探索性研究成果的积极利用有助于加强中药质量控制水平,保障公众的用药安全。本文通过分析、总结中药制剂质量控制的特点,梳理2017—2021年国家药品抽检对中药材及饮片、中成药所开展的探索性研究情况及成果,探讨其对中药制剂质量控制研究的意义以及如何有效利用探索性研究成果。

## 1 中药制剂质量控制的特点

国家药品监督管理局网站数据库(数据统计时间截至2021年12月31日)显示,在56132个“国药准字Z”批准文号中,复方制剂为54617个,占总数的97%以上。中药复方制剂是中医药文化的精髓,是中医临床用药的主要形式和手段,是中药新药研究和申报的主要类别和方向,是中医药传承创新的重要领域,具有鲜明的特色特点<sup>[3]</sup>。中药制剂不同于单一化学成分的化学药物,作为药品原料的中药材及饮片来源于自然界的植物、动物、矿物,生产环节链条长,质量波动大,质控难度较大。特别是中药复方制剂,因其所含成分复杂,基础研究薄弱,活性成分不清楚,作用机制不清楚,影响产品质量的因素繁多,使其质量控制研究难度加大,更是成为中药研究的重点、难点和痛点所在。

回顾中药质量控制的发展历程,传统中药制剂的质量控制主要依靠药材的道地性、制剂工艺的经验性以及传统医药行业的道德规范约束来保证,未建立有效、客观量化的检验方法。随着中药制剂从传统的“前店后厂”式生产经营到现代工业化生产的发展转变,中药制剂生产的专业化和规模化特征

逐渐显现,同时随着医药行政管理监督体系和检验机构的建立,特别是由于加强了质量检验、管理机构的建设,以及对于中药制剂药品属性的要求,其质量控制方法也从传统的经验鉴别和职业道德层面的控制发展到建立相应质量标准来控制中药制剂质量。中药质量标准基本上是沿着化学药物、天然药物的方向发展,以中药某一有效成分、活性成分或指标成分为指标,建立定性和定量的质量标准模式<sup>[4]</sup>,从建立针对特定组织结构的显微鉴别以及借助于文献报道的指标成分建立相应的理化鉴别,发展到以显微鉴别、色谱鉴别和含量测定为主的质量标准。其中,特别是波谱、色谱技术的应用及检测仪器设备的普及,推动了中药制剂质量标准的发展,逐步形成了以处方、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定等为主要内容的中药质量标准的基本框架。

基于单一或几个指标性成分的质量研究和质量控制模式,虽然对中药有一定的质量控制意义,但这种终端检验控制模式忽视了对质量起决定性作用的药材及饮片质量和产品设计及生产过程控制等方面的影响,在控制中药质量方面存在较大的局限性<sup>[5]</sup>。特别是随着现代商品经济的发展,中药质量与监管面临很大的挑战。

基于中药特点和囿于目前研究和认识,中药制剂质量控制研究应是一个随着技术水平的发展、研究的不断深入,以制剂安全有效为目的,尊重传统用药经验,基于质量源于设计理念,体现整体质量评价要求,保证制剂质量均一稳定而不断进行质量设计、质量完善的过程<sup>[3,6]</sup>。

## 2 国家药品抽检探索性研究及其成果

探索性研究是指在国家药品抽检过程中,除按照国家药品标准进行检验并判定药品是否合格之外,针对可能存在的质量问题,应用该品种国家药品标准以外的检验项目和检测方法对药品质量进行进一步分析研究的过程。标准检验为依据品种现行质量标准规定的各项内容开展全面检验,探索性研究则依据国家食品药品监管总局发布的《国家药品计划抽检质量分析指导原则》(食药监药化监[2014]93号)开展<sup>[7]</sup>,主要针对标准未涉及的内容,从处方、原辅料、生产工艺、包装材料等方面对可能影响药品内在质量的相关因素进行研究。探索性研究结果不作为判定药品合格与否的依据,可为进一步提升药品质量水平、加强药品监管提供技术支持,条件成熟时可建立补充检验项目或检验方法甚

至提高质量标准。

2017 年以来中国食品药品检定研究院官网发布了 9 期探索性研究情况<sup>[8-16]</sup>, 包括 22 个中药材及饮片、254 个中成药品种的 551 个新建检验方法, 检验项目涵盖检查、鉴别、多指标成分的含量测定及指纹图谱或特征图谱等, 用以提示生产企业对相关药品质量风险问题采取控制措施, 主动落实药品生产企业的主体责任, 同时进一步提高检验检测水平, 增强药品质量风险控制能力。探索性研究取得了许多科研成果, 且得到转化应用, 如有的被《中国药典》收载, 有的在国家药品标准提高工作中予以采纳使用, 有的建立了中药补充检验方法或在今后的标准修订工作中予以采纳使用<sup>[17-18]</sup>。近年来, 国家药品抽检工作在以质量标准为依据检验的同时针对中药特点开展了探索性研究, 取得了很多成果, 为质量标准提高、药品监管提供了技术支撑、关键线索和切入点, 对中药质量研究和控制有很大的借鉴和参考意义。如何利用探索性研究方式和取得的成果更好地加强中药质量的研究和控制是需要研究的课题。

## 2.1 针对中药材及饮片的探索性研究

中药材/饮片是中成药生产的原料和源头, 其质量是影响中药安全、有效和质量可控的关键因素。随着 2018 年《中药饮片质量集中整治工作方案》的发布以及国家药品监督管理局和各省药品监督管理部门组织的国家药品抽检、监督抽检、委托抽检、专项抽检等工作的开展<sup>[19-22]</sup>, 2017—2021 年我国中药材及饮片总体合格率达到 80% 以上, 分别为 84%、88%、91%、96%、97%<sup>[23]</sup>, 中药材及饮片的质量呈现逐年提升、稳步向好的发展态势。通过查阅 2017—2021 年国家药品抽检年报<sup>[24-28]</sup>以及相关文献报道, 中药材及饮片探索性研究揭示了中药材及饮片的一些质量问题, 并研究建立了相关检验方法。

**2.1.1 掺伪掺杂** 综合近几年中药材及饮片评价性抽检结果, 中药材及饮片掺伪主要集中在正品来源较少、资源稀少的品种, 如贵细类中药人参、阿胶、羚羊角等, 还有正品的同属近缘种或名称和性状相似的品种混用现象也比较常见, 如贝母类药材的鉴别、麦冬与山麦冬、柴胡与藏柴胡、金银花与山银花、薄荷与留兰香、半夏与虎掌南星等。在探索性研究中注重鉴别的专属性, 常通过建立正伪品特征性成分的鉴别方法进行真伪鉴别, 方法涉及显微、薄层色谱、气相色谱、液相色谱以及各种联用

技术。如针对市场上柴胡掺伪藏柴胡, 通过建立藏柴胡特征成分柴胡皂苷 K 的液质联用检测方法揭示柴胡质量<sup>[29]</sup>; 如针对胶类药材在国家药品抽检中通过探索性研究建立专属性的特征肽类的定性定量方法<sup>[30]</sup>, 替代原来采用氨基酸指标的检查项, 更具专属性, 这一成果也被《中国药典》2020 年版收载。掺杂问题主要涉及混入非药用部位等情况。如涉及贵细药三七, 药用部位为根, 存在以资源丰富的茎叶代替根投料的现象, 通过建立三七茎叶特有成分人参皂苷 Rb<sub>3</sub> 来进行鉴别。

**2.1.2 染色、外源性污染物问题** 中成药的染色问题一直备受关注, 由于染色成分多为有害化工染料, 不仅影响产品质量还存在安全隐患。为严厉打击染色问题, 国家药品监督管理部门批准了一系列中药补充检验方法, 主要针对市场上存在的中药材及饮片非法染色行为以及由原料药材饮片带入中成药的情况, 涉及 17 种中药材饮片、29 种中成药中的 16 种色素<sup>[31]</sup>。经过几年的严格监管, 中药染色情况已大为好转, 但某些有色泽的中药材及饮片仍存在染色情况, 如 2019 年抽检品种血竭部分批次检出人工色素<sup>[26]</sup>。中药外源性有害污染物通常涉及重金属及有害元素、真菌毒素、农药残留、二氧化硫残留问题, 这些外源性有害残留会迁移至制剂, 将直接增加中成药的安全性风险。随着安全性控制水平与要求的提高, 如《中国药典》2020 年版完善了《中药有害残留物限量制定指导原则》, 药材与饮片检定通则规定植物类药材及饮片中 33 种禁用农药不得检出, 对易发霉变质的蜂房、土鳖虫等增加黄曲霉毒素限量要求, 薏苡仁在原有黄曲霉毒素限度基础上新增玉米赤霉烯酮限度等<sup>[32]</sup>, 近年来外源性污染物问题改善较为显著。

**2.1.3 采收与加工炮制不规范问题** 在历年的中药材及饮片评价性抽检中均能发现饮片炮制不规范、加工不到位的现象。如有些饮片未炮制直接以生品使用, 有些未按照《中国药典》收载的炮制通则炮制, 所加辅料或炮制工艺不符合要求, 有些炮制程度不够等。探索性研究中通过建立饮片炮制前后特征性指标成分的鉴别或含量测定方法, 以体现饮片的生熟异治。如中药淡豆豉存在以黑芸豆冒充淡豆豉、发酵不全的质量问题, 通过对淡豆豉开展探索性研究<sup>[33]</sup>, 发现关键含量测定指标大豆苷元、染料木素可以有效鉴别伪品, 此成果也被收载入《中国药典》2020 年版。

**2.1.4 栽培不规范导致的饮片质量下降问题** 在中药材由野生变栽培的过程中,因种植产地选择不适宜、种植技术方法不当、生长年限不够等原因,导致中药材性状和内在化学成分与野生品差异较大,难以达到检验标准。如防风栽培药材出现蚯蚓头消失,质地柔韧,断面风眼圈不明显,裂隙少或无,指标成分含量低,经过探索性研究建议药典标准在性状方面增加多年生的栽培防风饮片性状,并适度提高升麻苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷含量之和的限度要求<sup>[34]</sup>。类似还有何首乌、麦冬、党参、苦参、当归等通过使用促生长剂,使药材在较短的时间内长大,导致形态发生了变化,指标成分含量明显下降,可通过适度提高指标成分含量来控制栽培药材的质量<sup>[35]</sup>。

## 2.2 针对中成药的探索性研究

已上市中成药产品中多是 20 世纪 70 年代至 21 世纪初批准上市的产品,受当时研发条件和水平的限制,多数品种质量标准控制项目较少,这就会使一些生产企业在生产上偷工减料,如不按处方投料(如贵细药)或减量投料、以次充好或以伪品代替、以药材原粉代替提取物投料、非法添加化学药物等,其他还包括不按照生产工艺生产、防腐剂超量问题等,为准确判定掺伪混用问题,探索性研究通常采用正伪品特征性指标成分鉴别、检查或多指标多成分含量测定项目,采用准确而灵敏的液相、液质联用等现代分析技术来甄别<sup>[36-39]</sup>。

**2.2.1 未按处方投料问题** 涉及少投料、不投料、掺伪投料等问题,探索性研究通过建立专属性的鉴别、检查或含量测定方法来考察,普遍采用指纹图谱结合多成分含量测定的手段,以高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)指纹图谱、HPLC 多成分含测、气相色谱(gas chromatography, GC)指纹图谱、GC 多成分含量测定为主,通过测定结果来判定原料投料情况。如 2020 年国家药品抽检中个别中成药涉及人参掺伪劣质西洋参问题,通过建立制剂中拟人参皂苷 F<sub>11</sub> 的 HPLC-蒸发光散射检测器(evaporative light scattering detector, ELSD)和液相色谱-质谱联用(liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry, LC-MS/MS)来进行判定<sup>[38]</sup>;如 2021 年开展的探索性研究,通过建立导赤丸中黄芩、黄连、木通和玄参等 8 味药 26 个代表性成分的超高效液相色谱(ultra performance liquid chromatography,

UPLC)-MS/MS,脑安制剂中人参及红花的含量测定,以及小儿清热宁颗粒中羚羊角及水牛角特征肽段的 UPLC-MS/MS,心脑血管片中绿原酸、龙胆苦苷、钩藤碱等 15 个成分的 HPLC-MS/MS,通过测定结果可以判断生产企业投料所用原料质量或投料是否足量及可能存在的生产工艺问题<sup>[39]</sup>。

**2.2.2 生产工艺问题** 包括不按照生产工艺生产以及生产工艺不合理等问题,如制备工艺应为提取浓缩工艺而实际生产中直接采用原粉投料,使用黄芩提取物代替黄芩投料等问题。还有不按生产工艺违规添加化学药品等。

**2.2.3 制剂质量标准问题** 通过探索性研究发现现行质量标准存在的问题有主要质控指标缺失、检验项目专属性不强、不能体现处方中所有药味的质控情况和安全性质控指标缺失等问题。

## 2.3 针对辅料及包装材料的探索性研究

近几年药品抽检结果显示辅料方面的问题主要涉及蜂蜜和防腐剂<sup>[38-39]</sup>。蜂蜜是大蜜丸的重要辅料。目前市场上蜂蜜存在蔗糖、白砂糖掺伪现象,通过建立果糖、葡萄糖、蔗糖和麦芽糖的含量测定方法考察丸剂中炼蜜的质量状况;对以淀粉糖浆替代炼蜜投料,通过建立麦芽六糖的检查方法鉴别是否有淀粉糖浆替代炼蜜的情况;对丸剂中使用米粉代替蜂蜜或处方中原粉入药以达到规定丸剂质量,通过建立水稻源成分的检查来进行鉴别;还有在某些合剂中检出防腐剂超量使用或非法添加防腐剂等情况。

包装材料问题集中在一些挥发性成分含量高、易潮解或对水、热、光等不稳定的品种,如 2020 年探索性研究发现枇杷止咳颗粒不同企业采用不同包装材料会导致不同程度吸附有薄荷脑<sup>[38]</sup>,2021 年探索性研究发现止咳桃花散中所用铝塑包装对人工麝香中麝香酮吸附性强<sup>[39]</sup>,这些研究结果揭示药品包装材料相容性研究不够或稳定性考察不够,所选包装材料不适用于产品,生产企业应加强包装材料与药品相容性的研究,针对产品的特殊性选择合适的包装材料。

## 3 思考与建议

中药是一个复杂体系,研究认为药效发挥是整体协同作用的结果。中药具有成分复杂、基础研究薄弱、有效成分不明确、作用机制不清楚等特点,以及中药生产过程的复杂性、检测技术和条件的限制,质量标准研究难以从全成分检测和控制上研究设置相应检测项目,目前中药质量标准只是对其质

量一定程度的表征。国家药品抽检开展的探索性研究,是针对中药的特点进行的有意义的研究,对于中药监管以及中药质量提高均具有重要意义,药品上市许可持有人有必要充分利用探索性研究成果,开展针对性的研究,建立完善质量控制体系,以提高中药质量标准和质量控制水平。

### 3.1 利用探索性研究成果,加强对源头药材的质量控制

中药材及饮片是中药质量的源头,是生产中药制剂的原材料,其质量优劣直接影响中药制剂的安全性和有效性,在已开展的探索性研究中发现中药材及饮片存在掺伪掺杂、饮片炮制不规范、外源性有毒有害物质残留、栽培不规范导致的饮片质量下降等质量问题,而这些质量问题会迁移至制剂中,影响中药制剂的安全性和有效性。药品评价抽验以及探索性研究的开展取得了很多研究成果,颁布了很多中药补充检验方法,促进了质量标准提升工作,对中药材及饮片质量的提升起到了很大的促进作用,中药材及饮片的质量呈现稳步向好的发展态势。中药质量控制研究应充分利用探索性研究成果,从源头保证中药质量,特别是对存在染色增重、掺杂使假等问题的,应根据风险管理的需要,参照国家相关补充检验方法或研究增加针对性的检测项目,提高鉴别的专属性和真伪鉴别能力。药品上市许可持有人应强化主体责任意识,加强药材及饮片供应商审计,严把原药材质量关,从源头提高产品投料用原料药材的质量,若投料用药材及饮片为外购,在按照法定标准检验外还应充分利用中药补充检验方法以及探索性研究成果,完善药材及饮片质量标准,提升质量检验水平,加强投料用药材及饮片的质量控制,从源头把好质量关<sup>[40]</sup>。药材及饮片内控质量标准可参考已发布的《中药新药用药材质量控制研究技术指导原则》《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则》等<sup>[41]</sup>指导原则,针对药材生产的关键环节和关键质控点,如固定基原、药用部位和产地等以保证药材质量基本稳定,加强外源性污染物的检查控制安全风险,通过建立大类成分含量测定、指纹图谱等整体质量控制项目等以利于保证药材质量的稳定可控。中药材经炮制加工后得到饮片,可以起到减毒、增效、改变药性、利于成分溶出等作用。饮片质量好坏直接关系到中药制剂的安全性和有效性,应根据研究设计的需要,药材、饮片及中药制剂质量标准关联性的研究结果,建立完善相应

的饮片质量标准。

### 3.2 吸收探索性研究成果,重视全过程质量控制

中药制剂质量控制研究需要建立从药材、饮片、中间体到制剂的全过程质量控制体系,包括质量研究与设计、设备选择与工业化生产等各方面。在近几年全国药品抽检中开展的探索性研究通过建立关键指标成分指纹图谱以及含量测定等方法发现中成药生产工艺问题,如不按处方量投料(投料不足或不投)、不按核准的生产工艺生产等问题,反映出生产企业实际生产中只关注质量标准中含量测定指标而不重视产品的全过程控制。如2021年国家药品抽检检查中通过探索性研究发现心脑血管制剂中冰片成分龙脑和异龙脑以及薄荷脑含量低于限度的问题<sup>[39]</sup>,提示当前生产工艺可能不利于挥发性成分或热稳定性差成分的保留,在生产过程易造成这些成分的损失。药品上市许可持有人有必要开展优化含挥发性成分的制剂工艺研究。又如前所述的探索性研究中的包装材料问题,也是需要加以借鉴或关注的。

### 3.3 借鉴探索性研究成果,不断完善质量标准和质量控制体系

如前所述,目前中药制剂质量控制研究应是一个随着技术水平的发展、研究的不断深入而不断进行质量设计、质量完善的过程<sup>[3,6]</sup>。由于受历史因素等限制,某些中药制剂品种质量标准检测项目设置简单,有些甚至无鉴别和含量测定项目,通过国家药品评价抽验工作,大大推动了相关品种质量标准的提升,如2020年抽检的五加参蛤蚧精口服液,执行卫生部药品标准,质量标准中仅有性状、pH值、微生物限度等质控项目,缺少针对性、专属性检测项目,无法反映品种真实的质量状况,探索性研究对其进行了标准提高工作,新增刺五加、人参、肉苁蓉的薄层鉴别,刺五加和肉苁蓉的含量测定方法,提高后的标准更能反映产品质量。针对药品标准限于历史条件可能存在的问题开展探索性研究,并提出标准提高建议,是国家药品抽检充分利用自身优势开展探索性研究的重点内容。质量标准研究贯穿于药品的全生命周期,包括临床试验前、临床试验期间、上市申请和上市后研究阶段,是一个不断推进和完善的过程,而非药品批准上市后质量标准就一成不变。药品上市后,随着研究和认知的不断深入,进一步完善质量标准和全过程质量控制体系尤其重要<sup>[3]</sup>。

近日国家药品监督管理局发布《国家药监局关

于鼓励企业和社会第三方参与中药标准制定修订工作有关事项的公告》(2022年第70号),制定相应的措施进一步鼓励企业积极主动自主研究并提高药品质量标准<sup>[42]</sup>。探索性研究是对质量标准执行过程中存在的问题进行优化、改进的研究过程,能够为质量标准的进一步提高与完善奠定基础。应充分借鉴、转化探索性研究方法和成果,及时更新和提升质量标准,提升其专属性和整体可控性。《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》<sup>[41]</sup>提出根据药品的特点建立专属性、针对性的检查方法建立反映制剂特点的检查项目,鼓励指纹图谱或特征图谱应用于中药这种复杂体系的含量测定,从而提高质量标准的整体可控性,鼓励开展多成分含量测定如一测多评法的应用,探索生物效应检测方法,以弥补现行质量控制方法的不足。此外鉴于现有分析手段和安全性、有效性评价研究的局限,还应加强整体性质量表征研究,多途径、多方法控制中药制剂质量,如结合现代技术的“辨状论质”<sup>[43]</sup>、定性定量相结合的质-量双标法、谱效关系法、基于网络药理学及代谢组学的质量标志物法、指纹图谱、多指标成分定量分析与生物效价相结合等多种模式和手段,多角度多维度控制中药的质量<sup>[44-45]</sup>。

#### 4 结语

中药制剂成分复杂,生产周期长,影响其质量的因素很多,药品上市许可持有人应强化主体责任意识,研究建立全过程质量控制体系,重视对药材源头的质量控制,重视全过程质量控制及相关研究,加强中药制剂整体质量表征和多途径控制研究,以提高中药制剂质量控制水平。基于中药特点和囿于目前研究和认识,中药制剂质量控制研究是一个随着技术水平的发展、研究的不断深入而不断进行质量设计、质量完善的过程。国家药品抽检工作在针对中药特点开展的探索性研究中取得了很多成果,为质量标准提高、药品监管提供了技术支撑、关键线索和切入点,对中药质量研究和控制有很大的借鉴和参考意义。药品上市许可持有人应重视对探索性研究成果的借鉴利用,持续提高质量标准控制水平,提高中药制剂质量。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 聂黎行,张毅,戴忠,等.国家药品评价抽验对中药标准提高的促进作用[J].中国药业,2013,22(22):2-3.
- [2] 王敏.浅析国家评价性抽验模式的改革[J].海峡药学,

2009,21(6):238-239.

- [3] 阳长明.中药复方新药研究的质量设计、质量完善与技术审评的分阶段要求[J].中草药,2017,48(16):3253-3258.
- [4] 谢培山.中药质量控制的发展趋势[J].世界科学技术—中药现代化,2003,5(3):56-59.
- [5] 阳长明,王建新.论中药复方制剂质量源于设计[J].中国医药工业杂志,2016,47(9):1211-1215.
- [6] 阳长明.基于临床价值和传承创新的中药复方制剂设计[J].中草药,2019,50(17):3997-4002.
- [7] 国家食品药品监督管理总局.《食品药品监管总局关于印发国家药品计划抽检质量分析指导原则的通知》(食药监药化监[2014]93号)[EB/OL].(2014-07-09)[2022-11-16].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20140709144001247.html>.
- [8] 中国食品药品检定研究院.国家药品抽检探索性研究情况(第一期)[EB/OL].(2017-06-21)[2022-11-16].<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtsyj/20170621104400526.html>.
- [9] 中国食品药品检定研究院.国家药品抽检探索性研究情况(第二期)[EB/OL].(2018-01-29)[2022-11-16].<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtsyj/20180129142900792.html>.
- [10] 中国食品药品检定研究院.国家药品抽检探索性研究情况(第三期)[EB/OL].(2018-04-26)[2022-11-16].<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtsyj/20180426102100678.html>.
- [11] 中国食品药品检定研究院.国家药品抽检探索性研究情况(第四期)[EB/OL].(2018-12-12)[2022-11-16].<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtsyj/20181212102800360.html>.
- [12] 中国食品药品检定研究院.国家药品抽检探索性研究情况(第五期)[EB/OL].(2019-05-17)[2022-11-16].<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtsyj/20190517143915738.html>.
- [13] 中国食品药品检定研究院.国家药品抽检探索性研究情况(第六期)[EB/OL].(2020-04-08)[2022-11-16].<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtsyj/20200408233800285.html>.
- [14] 中国食品药品检定研究院.国家药品抽检探索性研究情况(第七期)[EB/OL].(2021-01-20)[2022-11-16].<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtsyj/202101201433142983.html>.
- [15] 中国食品药品检定研究院.国家药品抽检探索性研究情况(第八期)[EB/OL].(2021-11-24)[2022-11-16].<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtsyj/202111241338094433.html>.
- [16] 中国食品药品检定研究院.国家药品抽检探索性研究

- 情况(第九期)[EB/OL]. (2022-03-25) [2022-11-16]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtsyj/2022032508271737500.html>.
- [17] 朱嘉亮, 杨霞, 李哲媛, 等. 我国药品评价抽验工作的研究和展望 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(16): 1810-1815.
- [18] 赵剑锋, 洪小栩, 张伟, 等. 关于国家药品标准提高工作的思考 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(8): 997-1000.
- [19] 张萍, 李明华, 刘薇, 等. 2015 年全国中药材及饮片质量状况分析与探讨 [J]. 中药材, 2016, 39(10): 2400-2406.
- [20] 张萍, 李明华, 石岩, 等. 2017 年国家中药饮片专项抽验质量概况 [J]. 中国药事, 2018, 32(10): 1330-1335.
- [21] 张萍, 李宁新, 李明华, 等. 2019 年全国中药材及饮片质量分析报告 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(5): 663-671.
- [22] 张萍, 郭晓晗, 荆文光, 等. 2020 年全国中药材及中药饮片质量情况分析 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(10): 1671-1678.
- [23] 张萍, 郭晓晗, 金红宇, 等. 2021 年全国中药材及饮片质量分析 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(6): 939-946.
- [24] 中国食品药品检定研究院. 国家药品抽检年报(2017 年) [EB/OL]. (2018-06-05) [2022-11-16]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtzgg/20180605132401655.html>.
- [25] 中国食品药品检定研究院. 国家药品抽检年报(2018 年) [EB/OL]. (2019-08-07) [2022-11-16]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtzgg/20190807102557426.html>.
- [26] 中国食品药品检定研究院. 国家药品抽检年报(2019 年) [EB/OL]. (2020-03-23) [2022-11-16]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtzgg/20200323143900758.html>.
- [27] 中国食品药品检定研究院. 国家药品抽检年报(2020 年) [EB/OL]. (2021-03-23) [2022-11-16]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtzgg/202103231108143186.html>.
- [28] 中国食品药品检定研究院. 国家药品抽检年报(2021 年) [EB/OL]. (2022-03-18) [2022-11-16]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtzgg/2022031815002228792.html>.
- [29] 刘潇潇, 陈馥, 林锦锋, 等. 含柴胡中成药的质量控制方法探讨 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(17): 1452-1456.
- [30] 程显隆, 李明华, 郭晓晗, 等. 胶类药材质量问题变化情况
- 情况及标准研究对策 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(7): 996-999.
- [31] 陈霞, 张永文, 周刚. 中药补充检验方法和检验项目相关问题探讨 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(21): 1949-1955.
- [32] 张鹏, 申明睿, 李浩, 等. 《中国药典》2020 年版一部导读 [J]. 中国药品标准, 2020, 21(3): 189-194.
- [33] 李宁新, 卢志标, 马潇, 等. 淡豆豉关键质量指标的确定及标准修订 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(7): 1000-1005.
- [34] 薛雪, 王浩, 贾天颖, 等. 不同生长方式及年限防风饮片质量的比较研究及对《中国药典》防风饮片标准的思考 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(18): 4034-4042.
- [35] 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.
- [36] 刘静, 王翀, 冯磊, 等. 基于国家药品抽验工作的中成药质量和安全问题分析 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(3): 279-283.
- [37] 刘静, 王翀, 朱炯, 等. 2019 年国家药品抽验中成药质量状况分析 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(10): 1587-1591.
- [38] 刘静, 朱嘉亮, 冯磊, 等. 2020 年国家药品抽检中成药质量状况分析 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(5): 755-759.
- [39] 刘静, 朱炯, 王翀, 等. 2021 年国家药品抽检中成药质量分析 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(6): 947-953.
- [40] 阳长明, 陈霞, 赵巍, 等. 基于源头控制的中药制剂质量研究 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 321-326.
- [41] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药药材质量控制研究技术指导原则(试行)》等 3 个指导原则的通告(2020 年第 31 号) [EB/OL]. [2020-10-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4f9393f8e9e02a253f7649ec28941ac0>.
- [42] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于鼓励企业和社会第三方参与中药标准制定修订工作有关事项的公告(2022 年第 70 号) [EB/OL]. [2022-09-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20220906155144186.html>.
- [43] 荆文光, 程显隆, 刘安, 等. 基于“辨状论质”综合评价指数的厚朴饮片等级划分和优质优效研究 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2285-2293.
- [44] 李天娇, 包永睿, 王帅, 等. 中药质量控制与评价创新方法研究进展及应用 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6319-6327.
- [45] 陈丽华, 肖发林, 黄诗雨, 等. 中药质量评价研究思路及创新发展趋势 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2541-2547.

[责任编辑 崔艳丽]