

• 专 论 •

从市场抽检角度探讨中药配方颗粒质量标准相关问题

王 赵, 金红宇*, 马双成*

中国食品药品检定研究院, 北京 102629

摘 要: 中药配方颗粒是传统中医药发展的希望所在, 发展前途广阔。质量控制一直是其发展过程中业界关注的重点。详述了中药配方颗粒国家评价性抽检及调研过程中发现的其现行质量标准在标准制定, 性状、特征图谱、溶化性检查、浸出物、含量测定、安全性检测等方面的问题, 并针对相关问题对其监管和未来发展提出建议, 以期对相关科研、产业及管理提供参考, 推动中药配方颗粒健康稳定发展。

关键词: 中药配方颗粒; 国家评价性抽检; 质量标准; 性状; 特征图谱; 溶化性检查; 浸出物; 含量测定; 安全性检测

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)03-0677-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.03.001

Discussion on quality standard of traditional Chinese medicine formula granules from perspective of sampling inspection

WANG Zhao, JIN Hong-yu, MA Shuang-cheng

National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

Abstract: Traditional Chinese medicine formula granules is the hope of development of traditional Chinese medicine and has a promising future. Quality control of traditional Chinese medicine formula granules has been the focus in the process of its development. In this paper, a series of problems related to its quality standards, including the formulation of standards, character, characteristic spectrum, test for solubility, exudation, content determination, and security detection of Chinese medicine formula granules in the process of sampling and investigation were described in detail, and suggestions on supervision and development were put forward for related problems, hoping to play a reference role in related scientific research, industry and supervision, and promote the healthy and stable development of traditional Chinese medicine formula particles.

Key words: traditional Chinese medicine formula granules; national evaluation random inspection; quality standard; character; characteristic spectrum; test for solubility; exudation; content determination; security detection

中药配方颗粒是由单味中药饮片经水提、分离、浓缩、干燥、制粒而成的颗粒, 在中医药理论指导下, 按照中医临床处方调配后, 供患者冲服使用。其质量监管纳入中药饮片管理范畴^[1]。因其具有使用方便、快速, 便于储存运输, 更适应现代化生活节奏, 且保持一定中医特色, 便于随症加减, 有利于实现中药的标准化等优点, 中药配方颗粒在突发的新型冠状病毒感染防疫、抗疫应急过程中, 发挥

了中流砥柱的作用, 发展前景广阔^[2]。其在我国主要经历了 3 个发展时期^[3]: 第 1 个时期为研究起步阶段, 从 1992 年中药配方颗粒正式立项到 2001 年首批中药配方颗粒试点生产企业建立, 历经 9 年时间; 第 2 个时期为市场试点期, 为 2001—2021 年, 主要特点是只允许 6 家国家级试点企业及部分省级试点企业生产销售中药配方颗粒, 历经 20 年; 第 3 个时期为中药配方颗粒后试点期, 也被称为“中药

收稿日期: 2022-11-24

基金项目: 中医药现代化项目 (2022YFC3501505)

作者简介: 王 赵, 女, 硕士, 助理研究员, 主要从事中药质量标准研究。E-mail: wang_zhao_happy@yeah.net

*通信作者: 马双成, 男, 研究员, 主要从事中药质量标准研究。E-mail: masc@nifdc.org.cn

金红宇, 主任药师, 主要从事中药质量控制研究。E-mail: jhyu@nifdc.org.cn

配方颗粒快速或全面发展期”，从 2021 年 2 月 1 日国家药品监督管理局、国家中医药管理局、国家卫生健康委员会、国家医疗保障局等联合发布《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》^[1]（简称《公告》）至今，中药配方颗粒行业全面放开，面向更多的企业和医院。然而，现阶段中药配方颗粒仍面临不少未解决的问题，如煎煮过程不可改变，无法兼顾“诸药共煎”的优势；失去了明显外形特征，不易通过性状识别区分，易掺伪；不少品种不适宜制成中药配方颗粒^[4]，小剂量处方不方便调配，导致无法实现中药的全面配伍；而且，迄今为止，其质量标准仍然有待完善。

“国家药品评价性抽检项目”（简称“国抽项目”）是一项由国家药品监督管理局组织、各药检机构承担实施的，对上市后药品进行全面质量评价，以促进药品质量提升，保障人民用药安全的重要举措，为标准完善及药品监管提供了有力支持。为配合中药配方颗粒的标准制定，2018 年至今，中国食品药品检定研究院及各级药监部门在国家药品监督管理局领导下积极参与中药配方颗粒的抽检工作。本文从市场抽检角度探讨中药配方颗粒质量标准的相关问题。

1 中药配方颗粒标准制定情况

中药配方颗粒的标准制定过程主要分为 3 个历史阶段^[5]：第 1 阶段是 2001 年 1 月 5 日国家药品监督管理局颁布《中药配方颗粒管理暂行规定》（附《中药配方颗粒质量标准研究的技术要求》简称“技术要求”）^[6]，开启了以企业为主体的自发研究阶段，主要以 6 家国家级试点企业为主，其监管主体并不明晰。第 2 阶段是自 2012 年 8 月起，国家药典委员会开始尝试探索 6 家企业标准的统一工作，在其组

织下，以药检机构为主体，共对 12 个中药配方颗粒标准进行了研究。直到 2016 年 8 月，在前期研究的基础上，国家药典委员会发布了《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求（征求意见稿）》^[7]，标志着中药配方颗粒标准制定工作进入了第 3 阶段，在“技术要求”中国国家药典委员会明确开创了以企业为标准起草主体，各药检机构负责标准复核，然后经过专家审评，制定标准的新模式。截至 2022 年 10 月，已颁布中药配方颗粒国家标准有 200 个^[8-10]。根据《公告》要求，国家标准没有规定的品种，应制订中药配方颗粒省级标准，否则不能上市。据不完全统计，目前各地已颁布的省级标准有 6000 多个。另外，配套的还有 5 个管理要求。中药配方颗粒标准制定情况见表 1~3。

在 2018 年的“国抽项目”中，中国食品药品检定研究院对金银花配方颗粒、大黄配方颗粒 2 个品种进行了全面质量考察。彼时中药配方颗粒处于试点时期，尚无统一的国家标准，执行的是各自的企业标准。通过抽检，发现除去某些企业标准制定的不规范、不合理问题以外，中药配方颗粒最为突出的 4 个问题是：当量规格不统一；不同企业样品含

表 1 中药配方颗粒国家标准数量统计（2022 年 10 月前）

Table 1 Statistics of national standards of TCM formula granules (before October 2022)

中药配方颗粒国家标准	公示品种数	发布品种数	修订数
第 1 批	160	160	11
第 2 批	36	36	2
第 3 批	5	4	0
第 4 批	50	0	0
第 5 批	19	0	0
总数	270	200	13

表 2 中药配方颗粒管理要求统计（2022 年 10 月前）

Table 2 Statistics of management requirements of TCM formula granules (before October 2022)

时间	发布部门	内容	文献
2021 年 2 月 10 日	国家药品监督管理局、国家中医药管理局、国家卫生健康委员会、国家医疗保障局	《公告》	1
2021 年 2 月 10 日	国家药品监督管理局	《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的通告	11
2021 年 2 月 24 日	国家药典委员会	《中药配方颗粒国家标准申报资料目录及要求》	12
2021 年 10 月 29 日	国家药品监督管理局	《关于中药配方颗粒备案工作的有关事项的通告》的通告	13
2021 年 11 月 16 日	国家中医药局	《关于规范医疗机构中药配方颗粒临床使用的通知》	14

表 3 30 个地区颁布实施中药配方颗粒省级标准的数量统计 (2022 年 10 月前)

Table 3 Statistics of provincial standards of TCM formula granules issued and implemented in 30 regions (before October 2022)

序号	省级标准征求意见稿			省级标准正式标准		勘误及修订	
	省份及直辖市	公示次数	总数	发布次数	总数	发布次数	品种数
1	河北	5	378	2	320	0	0
2	广东	12	372	9	317	1	58
3	上海	6	353	4	349	0	0
4	天津	7	342	3	182	0	0
5	海南	2	341	2	341	0	0
6	山东	19	326	6	282	1	25
7	江苏	11	309	7	308	0	0
8	湖北	3	305	2	173	1	12
9	四川	9	289	7	256	2	4
10	贵州	13	270	12	241	0	0
11	陕西	3	267	1	197	0	0
12	江西	8	264	6	236	0	0
13	广西	4	257	2	212	1	59
14	甘肃	5	242	5	240	0	0
15	安徽	12	241	8	215	0	0
16	北京	7	234	4	233	1	7
17	黑龙江	6	233	5	226	0	0
18	湖南	10	233	8	181	2	13
19	辽宁	3	229	1	226	0	0
20	山西	11	220	4	189	0	0
21	云南	12	220	4	206	1	6
22	青海	2	200	2	200	0	0
23	浙江	8	188	7	168	0	0
24	福建	3	185	2	99	0	0
25	吉林	3	161	1	119	0	0
26	宁夏	3	151	3	151	0	0
27	重庆	4	140	3	130	0	0
28	内蒙古	1	117	1	117	0	0
29	河南	4	105	4	105	0	0
30	新疆	2	9	0	0	0	0
总计		198	7181	125	6219	10	184

量差异大；各企业中药配方颗粒所含化学成分、各成分的含量以及相对比例都有一定的差异；且未对不同基原大黄配方颗粒进行区分^[15-17]。针对这些问题，现行相关标准已做出完善，如已颁布的国家标准品种都依据《技术要求》，按“制成量”（实际原料药材投料量与制成总量的比值）统一了产品规格；

突出水煎煮传统工艺，通过对标准汤剂研究，规定出膏率范围、转移率以及含量上下限，缩小产品差异；并采用特征图谱或指纹图谱等检验项目，保障相对的“全成分”检验，避免掺伪；还要求对药材基原进行相关研究，明确原料药材单一基原、药用部位等。

2 各级部门抽检及调研反馈情况

为进一步了解中药配方颗粒进入后试点时期,对国家标准和新省级标准的适应情况及质量控制现状,在 2022 年“国抽项目”饮片项目下组织了相应中药配方颗粒的抽检工作,包括菊花配方颗粒、金银花配方颗粒和川牛膝配方颗粒 3 个品种。据了解,抽检合格率为 100%。但对菊花配方颗粒的抽检以及相关调查研究中,发现中药配方颗粒质量标准仍存在部分问题。

2.1 抽样情况

中药配方颗粒按照备案制管理,经检索国家药品监督管理局网站,截至 2022 年 10 月,菊花配方颗粒备案的企业有 40 家,但本次共抽检到菊花配方颗粒 7 批,只占全国备案企业总数的 4.4%。且其中 2 批为统一标准前生产,执行企业标准。仅有 5 批执行国家标准,涉及 3 家企业。据悉,本次共抽川牛膝配方颗粒 4 批,2 批执行国家标准;共抽到金银花配方颗粒 7 批,5 批执行国家标准。

总体抽样量偏低,原因可能为现阶段正处于新旧标准切换的交汇期,部分企业虽然有备案但并没有生产相关产品。另外,本次抽验原则上为 2021 年 11 月之后生产执行国家标准的中药配方颗粒样品,时间较短,符合要求的在售产品较少。值得关注的是部分企业或医疗机构可能存在赶在国家标准实施前大量生产或囤积产品的问题,有可能造成相关品种未来出现“断档期”的情况,需要警惕。

2.2 性状项

菊花配方颗粒标准性状项规定“本品为棕色至棕褐色的颗粒;气清香,味甘、微苦”。从图 1 可以看出 6 批菊花配方颗粒样品颜色仍有一定跨度,不同企业,以及同一企业不同批次的样品颜色仍有差异。建议在其他项目研究充分确保质量安全的前提下,适度调整相关标准规定以涵盖各厂家样品的颜色范围。

2.3 特征图谱项

《中国药典》2020 年版菊花项下,按产地和加工

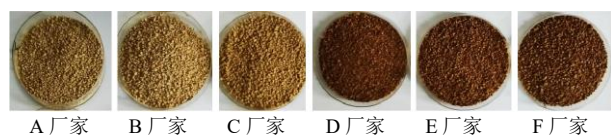
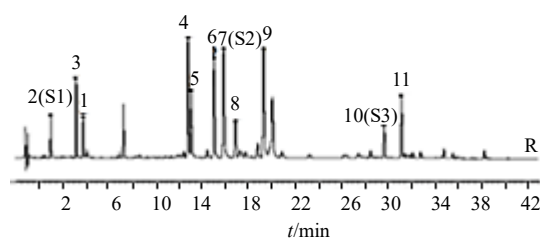


图 1 6 批菊花配方颗粒的颜色和性状

Fig. 1 Colors and characters of six batches of *Chrysanthemi Flos* formula granules

方法不同,将其分为亳菊、滁菊、贡菊、杭菊、怀菊 5 类,并对 5 类菊花性状进行详细描述。据文献报道,5 类菊花所含化学成分存在一定差异^[18-20]。但因为这 5 类菊花属于同一基原,目前技术手段难以准确区分,因此菊花配方颗粒并未区分这 5 类菊花。在菊花配方颗粒国家标准特征图谱项下规定了 11 个特征峰,对照特征图谱见图 2,其中峰 1、3~5、8 分离度不是最佳。在检验过程中,主要发现了 2 个问题:(1) 中国食品药品检定研究院目前在售的 2 批菊花对照药材(批号 121384-201504、121384-201805)中,有 1 批(批号 121384-201805) 10 号蒙花苷色谱峰缺失,不能完全符合标准中规定的对照图谱(图 3)。检验过程中只能使用旧批号(批号 121384-201504)菊花对照药材。(2) 由于不同企业所用菊花产地不同,其所生产菊花配方颗粒色谱峰的比例和个数均有差异,在 11 个特征峰分离度不佳的情况下,即使固定色谱柱,也较难判定相关色谱峰(图 4)。



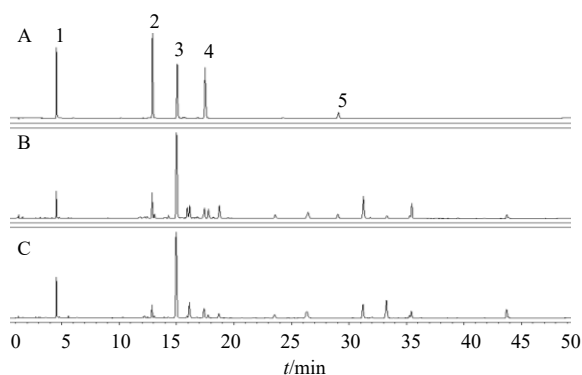
2(S1)-绿原酸 4-木犀草苷 7(S2)-3,5-O-二咖啡酰基奎宁酸 9-4,5-二-O-咖啡酰基奎宁酸 10(S3)-蒙花苷
2(S1)-chlorogenic acid 4-galuteolin 7(S2)-3,5-O-dicaffeoyl quinic acid 9-4,5-di-O-caffeoyl quinic acid 10(S3)-linarin

图 2 菊花配方颗粒国家标准项下所附对照特征图谱

Fig. 2 Control characteristic chromatogram of *Chrysanthemi Flos* formula granules attached by national drug standards

综上,菊花配方颗粒特征图谱指标成分的专属性不足,无法体现 5 类菊花的共有特征,其色谱条件也有待进一步改进。

经调研及文献分析,部分品种国家标准或省级标准指纹图谱或特征图谱问题也比较突出,如企业反馈部分标准使用固定的特殊仪器或色谱柱,像玉竹配方颗粒和青箱子配方颗粒的某些省级标准用到超高液相电雾式检测器并固定特殊色谱柱,利用率低,成本高,增加了生产企业和日常检验的经济负担,不具可及性。部分品种在不同色谱柱和仪器条件下,某些特征峰不宜辨识;部分药材煎煮后一些峰不稳定,方法的重现性差,标准执行困难等。



A-混合对照品 B-菊花对照药材(批号 121384-201504) C-菊花对照药材(批号 121384-201805) 1-绿原酸 2-木犀草苷 3-3,5-O-二咖啡酰基奎宁酸 4-4,5-二-O-咖啡酰基奎宁酸 5-蒙花苷
A-mixed reference substance B-*Chrysanthemi Flos* reference (batch No.121384-201504) C-*Chrysanthemi Flos* reference (batch No.121384-201805) 1-chlorogenic acid 2-galuteolin 3-3,5-O-dicoffee acyl quinic acid 4-4,5-di-O-caffeoylquinic acid 5-linarin

图 3 混合对照品及菊花对照药材特征图谱

Fig. 3 Characteristic chromatograms of mixed reference substance and *Chrysanthemi Flos* references

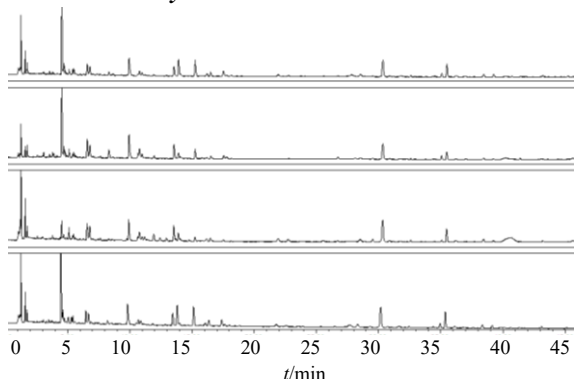


图 4 4 批不同企业生产菊花配方颗粒特征图谱

Fig. 4 Characteristic chromatograms of four batches of *Chrysanthemi Flos* formula granules produced by different enterprises

2.4 溶化性检查项

溶化性检测过程中发现,目前中药配方颗粒溶化性检查取样量不甚明确。中药配方颗粒国家标准【检查】项下均规定:“应符合颗粒剂项下有关各项规定(《中国药典》2020 年版通则 0104)”。根据通则颗粒剂项下要求,其溶化性检查法取样量为 10 g 或单剂量包装 1 袋^[21]。其中单剂量包装定义为 1 次服用的包装剂量,但中药配方颗粒小包装使用依具体处方而定,使用范围较为宽泛,其是否满足单剂量包装要求暂不明确。实际检验中的合规性有待讨论。对于大包装(自动调配机用罐装等包装方式)的中药配方颗粒,按 10 g 进行取样的合理性也应加以讨论。建议参考《中国药典》2020 年版中对应饮片项下的用量进行规格折算后取样。

《中国药典》2020 年版一部菊花项下用法与用量为 9~18 g,菊花配方颗粒【规格】为“每 1 克配方颗粒相当于饮片 3.5 g”,按中间用量折算,应取菊花配方颗粒 4 g,取样量调整见表 4。

“取菊花配方颗粒 4 g,加热水 200 mL,搅拌 5 min,立即观察”,结果显示不同产品的溶化速度和溶化程度不同,结合性状项显示不同产品的颜色和颗粒硬度不同分析原因可能为其添加了不同辅料。目前,国家标准以按照辅料“最少化原则”,限制了辅料的添加量,但是并未对添加辅料种类做出规定。在对部分品种的标准复核工作中,笔者发现标准汤剂与其成终产品会有差异,原因可能为所添加辅料造成。不同辅料的添加会造成溶出、吸收等的不同,是否需要针对不同中药配方颗粒所用辅料进行固定,也有待讨论。

表 4 菊花配方颗粒溶化性检查取样量调整

Table 4 Adjustment of sampling amount for solubility test of *Chrysanthemi Flos* formula granules

编号	规格	包装量	标准取样量/g	改进后取样量/g
S3	每 1 克相当于饮片 3.5 g	200 g·袋 ⁻¹	10	4
S4	每 1 克相当于饮片 3.5 g	1.43 g·袋 ⁻¹	1.43	4
S5	每 1 克相当于饮片 3.5 g	250 g·瓶 ⁻¹	10	4
S6	每 1 克相当于饮片 3.5 g	250 g·瓶 ⁻¹	10	4
S7	每 1 克相当于饮片 3.5 g	250 g·瓶 ⁻¹	10	4

2.5 含量测定和浸出物项

菊花配方颗粒国家标准规定“每 1 克含绿原酸($C_{16}H_{18}O_9$)应为 3.0~8.0 mg,含木犀草苷($C_{21}H_{20}O_{11}$)应为 4.0~13.0 mg,含 3,5-O-二咖啡酰

基奎宁酸($C_{25}H_{24}O_{12}$)应为 5.0~19.0 mg”。浸出物项规定“质量分数不得少于 30.0%”。检验样品编号为 S3~S7,结果见表 5,样品合格率为 100%,但 3 家企业样品的测定结果具有一定的差异,其中浸出

表 5 5 批菊花配方颗粒浸出物及主要成分含量结果

Table 5 Content results of extract and main constituents of five batches of *Chrysanthemi Flos* formula granules

编号	生产单位编号	浸出物/%	绿原酸/(mg·g ⁻¹)	木犀草苷/(mg·g ⁻¹)	3,5- <i>O</i> -二咖啡酰基奎宁酸/(mg·g ⁻¹)
S3	C	31.4	5.2	6.9	7.3
S4	C	37.3	5.1	7.0	8.2
S5	D	39.6	5.4	11.7	7.6
S6	A	50.5	4.7	8.6	7.8
S7	A	49.3	4.6	9.0	7.5

物以及木犀草苷含量差异较大,可能为不同企业所用菊花原料及生产工艺差异所导致。

中药配方颗粒国家标准制定最突出的特点就是按照标准汤剂的实际情况对其含量进行了“区间化”(规定上下限)管理,对中药配方颗粒质量保持稳定有重要意义。部分省级标准也按照相关技术要求制定标准,但是由于中药个体化差异大等本身的原因,以及原料药材或饮片处理方法、生产工艺、企业内部管理等环节差异,各企业申报范围不同,以致同一品种不同省级标准出现不同限度,或部分品种的含量限度范围制定过大。这就失去了中药配方颗粒“标准化”“统一化”的意义。导致所生产产品质量依旧参差不齐,给临床配伍造成困难。

此外,部分企业反馈某些中药配方颗粒含量检测指标制定并不合理,存在对原料饮片入药标准和中药配方颗粒含量检测指标数量要求过高,导致生产成本加大的情况^[22],或含量检测指标不具专属性、太过单一等问题^[23-24]。另外,针对添加挥发油却不制定挥发成分检测指标的品种^[25],可能存在由于挥发油中多类成分比例不同,造成添加成分与标准汤剂所含挥发油成分不同等问题。

2.6 安全性相关问题

在抽验探索性研究方面,首先,对 7 批菊花配方颗粒中的 244 种农药进行了筛查测定,结果见表 6。7 批样品都有农药残留检出,包括禁用和常用农药共 11 种,但均处于痕量水平,对于《中国药典》2020 年版“0212 药材和饮片检定通则”项下规定的 33 种禁用农药均未出现超标现象,远低于菊花药材中检出的农药残留。表明菊花配方颗粒由农药残留引起的安全风险较低。提示菊花配方颗粒与菊花药材的农药残留标准可区别对待。其次,建立了辐照筛查方法,对 7 批菊花配方颗粒进行筛查,结果 7 批配方颗粒均为阴性,表明菊花配方颗粒由辐照杀菌带来的安全风险较低。此外,本课题组在 2018 年

表 6 7 批菊花配方颗粒农药多残留检测结果

Table 6 Results of pesticide residue detection of seven batches of *Chrysanthemi Flos* formula granules

农药检出指标	残留量/(mg·kg ⁻¹)	检出批次数量
霜霉威盐酸盐	0.002~0.008	7
多菌灵	0.003~0.006	7
啉虫脒	0.005~0.01	7
噻虫啉	0.01	2
烯酰吗啉	0.01	2
戊唑醇	0.01~0.02	3
吡唑醚菌酯	0.001~0.008	7
克百威	0.001	7
胺苯磺隆	0.003~0.005	7
甲磺隆	0.003~0.005	6
甲拌磷	0.002~0.007	5

也对 20 多批金银花配方颗粒、18 批大黄配方颗粒进行了微生物检测、辐照筛查、农药多残留检测^[26]、重金检查等多项安全性探索研究,均发现中药配方颗粒经过水煎浓缩制粒后,安全性风险较低。原因可能为中药配方颗粒生产工艺要经过水煮,高温可杀菌,微生物超标风险降低,辐照杀菌的可能性减小,且经过水煎煮,大部分农药转移率较低或发生降解。但是部分中药配方颗粒品种中有害残留物可能会随水煎液转移富集。如烫水蛭(蚂蟥)配方颗粒申报材料中显示,其标准汤剂中砷的含量为同批次饮片含量的 2.8~12.5 倍,按出膏率折算后砷含量基本全部转移^[24]。

目前,按照《公告》相关要求,中药配方颗粒外源性有害残留等同饮片法定标准执行。而且《技术要求》规定,中药配方颗粒均应进行有毒有害物的检查研究,经考察无特殊风险品种一般沿用饮片的安全性检查项目及限度规定。为了从外源性有害残留物上保障用药安全,部分省级标准在【检查】项中对不少品种都增加了黄曲霉毒素、重金属及有

害元素等外源性有害残留物的测定^[18]。这些措施确实有利于保证临床用药安全,但同时也会增加质量控制成本。是否有必要完全按照或严于饮片检查项目及限度制定中配方颗粒标准,有待讨论。

2.7 其他问题

2.7.1 标准制定问题 现阶段,对于没有国家标准的中药配方颗粒,需要按照“属地化”管理原则,执行各省颁布的省级标准。调研过程中,部分生产企业反映,一部分品种各省标准差异较大,同一品种在不同省级标准中可能出现性状、出膏率范围、生产规格、特征图谱方法、有效成分含量测定指标及含量限度范围不一致等现象(表 7),导致出现同

品种多标准的混乱局面,称其为“一品多标”^[22]。可能造成市场上中药配方颗粒质量依然参差不齐,临床使用也得不到有效保障。而且也有一部分省级标准很快又被国家标准取代。不利于生产企业规模化生产,造成大量人力物力浪费。

医疗机构也反映,目前中药配方颗粒国家标准、省级标准公布及备案品种不足,无动物、矿物类标准,且中药配方颗粒正处在国家标准和省级标准产品的匹配应用,以及执行旧标准和新标准的产品切换使用的磨合期。品种不足、规格变换和质量差异给处方调配带来一定挑战。影响到中药配方颗粒的临床使用以及患者的就医体验^[27-29]。

表 7 中药配方颗粒“一品多标”的标准实例

Table 7 Examples of TCM formula granules varieties supervised by a number of different standards

品名	省份及直辖市	干浸膏出膏率/%	浸出物/%	质量分数/(mg·g ⁻¹)	规格/g
楮实子	北京	6~11	12.0	含色氨酸(C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂)应为 0.50~2.83	9.1
	上海	9.4~17.5	13.0	含色氨酸(C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂)应为 0.18~0.50	2.5
	广东	7.2~12.3	17.0	含色氨酸(C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂)应为 0.7~2.6	7.0
桂枝	上海	4.0~7.0	45.0	含肉桂酸(C ₉ H ₈ O ₂)应为 1.4~5.0	12.5
	河北	3~7	6.0	含肉桂酸(C ₉ H ₈ O ₂)应为 1.9~11.8	6.0
烫狗脊	山东	17.0~28.0	14.0	含原儿茶酸(C ₇ H ₆ O ₄)应为 0.50~3.00	3.5
	辽宁	16~30	25.0	含原儿茶酸(C ₇ H ₆ O ₄)应为 0.2~0.7	3.1
	湖南	12.5~23.0	18.5	按干燥品计算,含原儿茶酸(C ₇ H ₆ O ₄)应为 0.60~4.80	4.0
	广西	10~15	25.0	含原儿茶酸(C ₇ H ₆ O ₄)应为 1.3~6.0	6.6
	北京	10~15	20.0	含原儿茶酸(C ₇ H ₆ O ₄)应为 1.3~6.0	6.6
	湖北	11~20	11.0	含原儿茶酸(C ₇ H ₆ O ₄)应为 0.5~3.2	4.0
	浙江	14.0~24.7	21.0	含原儿茶酸(C ₇ H ₆ O ₄)应为 0.65~1.80	3.6
	上海	40.0~58.9	15.0	含 D-甘露糖(C ₆ H ₁₂ O ₆)应为 6.0~30.0	1.25
玉竹	河北	42~58	6.0	含果糖(C ₆ H ₁₂ O ₆)和 D-无水葡萄糖(C ₆ H ₁₂ O ₆)的总量应为 40.0~140.0	1.2
	湖南	26~48	17.0	按干燥品计算,含玉竹多糖以 D-无水葡萄糖(C ₆ H ₁₂ O ₆)计应为 68.0~537.0	2.0
	北京	42~58	6.0	含果糖(C ₆ H ₁₂ O ₆)应为 35.0~115.0	1.2
	浙江	40~62	17.0	含尿苷(C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆)应为 0.20~0.40	1.3

规格为每克配方颗粒含饮片克数

the specification is grams of decoction pieces per gram formula granule

2.7.2 对照物质问题 中药配方颗粒调研过程中企业普遍反映对照物质缺乏问题,主要体现为 2 个方面:(1)因为配方颗粒标准项下大都设立了特征图谱项,使得所用标准物质数目激增,甚至用到不少尚未发行的法定标准物质,而第三方价格较贵,部分品种示例见表 8,生产企业反映增加了日常检验

成本。(2)因为中药配方颗粒为单味饮片加工而成,所以最为合适的对照物质应该是由相应饮片制备的对照药材(为区别方便暂称为“对照饮片”)而不是现行发放的药材类对照物质。但是因为饮片要经过炮制等一系列过程影响因素复杂,制备技术困难,因此目前官方并未发布相关“对照饮片”。但是在

表 8 部分缺乏法定对照物质的中药配方颗粒品种示例

Table 8 Examples of TCM formula granules varieties lacking legal reference substances

品种名称	用到的对照物质名称	每支含税单价/元	执行标准
姜黄配方颗粒	环姜黄素	4 600.00	省级标准
伸筋草配方颗粒	α -玉柏碱	4 450.00	河南省标
沙苑子配方颗粒	杨梅素-3-O- β -D-木糖(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-葡萄糖苷	4 000.00	国家标准
威灵仙(东北铁线莲)配方颗粒	灵仙新苷对照品	3 600.00	省级标准
片姜黄配方颗粒	莪术二醇	3 200.00	省级标准
附片(黑顺片)配方颗粒	新乌头原碱	2 600.00	黑龙江省标
赤小豆(赤小豆)配方颗粒	儿茶素-7-O- β -吡喃葡萄糖苷	2 400.00	国家标准
莲子心配方颗粒	莲心季铵碱	2 360.00	省级标准
茜草炭配方颗粒	异茜草素	2 300.00	北京、山东、湖北省标
木贼配方颗粒	山柰酚-3-O-槐二糖-7-O-葡萄糖苷	2 250.00	国家标准

麸炒苍术(北苍术)配方颗粒和燀桃仁(桃)配方颗粒的国家标准特征图谱项下,分别使用了麸炒苍术(北苍术)对照药材和燀桃仁对照饮片。因此造成缺乏“对照饮片”的问题。

3 监管及发展建议

3.1 加快国家标准制定进度

针对临床处方品种缺失、国家标准数量少、备案品种不足等问题,从根本上还是要加快国家标准的制定进度。目前,国家标准的品种制定是由企业的申报决定的,可能会受经济利益驱使,带有一定的盲目性。张伯礼院士在全国人民代表大会上提到希望在品种上优先考虑临床使用频率高、使用量大的常用品种。故建议国家局统筹考虑,发挥药品监管的专业性和权威性,以及相关行业协会的积极沟通协调作用,鼓励企业间建立生产、技术联盟,整合现有资源,注重尚未满足的临床需求,引导其优先临床需求品种,加快中药配方颗粒国家标准的研究与发布。

另外,不可否认,省级标准在一定程度上弥补了国家标准的空白,为各省中药配方颗粒的生产、检验、使用和监督管理提供了强有力的技术支撑。对于现存多省级标准的品种,推行标准互认是一条经济有效的途径。建议各省级标准尽快达成共识,加快互认,推动省级标准升为国家标准,完善中药配方颗粒的国家标准^[22]。对于尚在标准制定过程中的品种,建议在中药配方颗粒标准体系的建设过程中建立一个统一的规划思路,各地建立的中药配方颗粒标准要跟国家标准相统一匹配,加强区域协作配合,凝聚各区域的综合优势,促进标准制定更加

科学、全面、高效,为未来中药配方颗粒的创新发展和标准转化奠定基础。

3.2 加强基础研究

针对中药配方颗粒的质量相关问题,建议首先要对原料药材和饮片炮制进行规范化研究,由于中药材种植的不确定性特点,部分药材存在基原混乱、基原标准不统一等现象,对药材的进一步加工造成困难^[4]。因此应加强对基础药材的研究,强化中药质量源头管理。在对药材详细研究的基础上,鼓励推行中药材种植养殖规范化基地的建设,固定中药配方颗粒所用药材基原及产地。检测技术方面可以结合 DNA 条形码等新技术,多维度对原料基原及质量进行综合评价。对炮制方法也要深入研究,科学合理细化炮制规范。保障中药配方颗粒原料药材质量的一致性和稳定性。

其次,要结合标准汤剂,加强对中药配方颗粒化学成分的研究,中药配方颗粒失去了饮片原本的性状、显微特征,对化学成分的测定成为辨别其质量的重要手段。需要持续进行【指纹图谱】或【特征图谱】项的研究,识别共有成分或有效成分,致力寻求更加专属、经济、可行的指纹或特征图谱鉴别方法。可在研究中引入一些新方法,如基于中药质量标志物提出的化学标识物,提高方法专属性,有效保障所用原料药材的真伪。同时加强对中药配方颗粒生产工艺的研究,在保障其质量的前提下,合理制定其原饮片入药标准和中药配方颗粒含量检测指标数量及含量区间。制定合理的指标成分含量区间对保证中药配方颗粒质量稳定具有重要意义。若指标成分含量波动幅度过大,则会导致市场上的

中药配方颗粒虽符合含量要求,但其质量却参差不齐;若波动幅度太小,则对其生产企业要求会过于严苛。

此外,对常用药材,基础方要开展单煎与合煎的对比研究,如有可能对于单煎和共煎有区别的中药材、贵细中药材及含有毒成分中药材开创复方模式。并开展新工艺新辅料的研究,开放性对待水不溶性中药有效成分。对动物药、矿物药、树脂类药材开展攻关,建立技术要求。

3.3 加强对照物质研发

首先,建议相关部门加快对照物质的研制,目前中药配方颗粒的质量标准薄层图谱、指纹或特征图谱项下多使用对照药材替代相关饮片衡量中药配方颗粒的质量,其合理性有待考察。建议相关部门探索研制中药饮片类对照药材的可行性。

此外,要加快研制中药配方颗粒用对照提取物,并应用于中药配方颗粒的质量标准中。中药饮片类对照药材制备难度大,中药对照提取物是目前最佳的替代方式。此类标准物质在专属性、耐用性、重现性上优于传统对照药材和对照品,是中药行业发展的趋势。但是目前所发放的对照提取物大都为有机溶剂提取,与水煎煮的中药配方颗粒化学成分有差异,在现行标准中并未受到重视,国家标准项下为数不多的几个品种采用了对照提取物,如广陈皮配方颗粒、枳壳配方颗粒,但也仅用于薄层鉴别。其实,中药配方颗粒用对照提取物应不同于一般药材对照提取物,应基于配方颗粒特殊水煎煮工艺,采用道地、优质、规范的原料药材或饮片,在对不同基原、生长采收期、野生栽培区别、产地加工、炮制工艺、生熟异制差异、外源性有毒有害物质等考察研究的基础上,遵循中医药理论,严格按照标准汤剂制法和生产工艺规程,对关键工艺参数(如投料方案、煎煮次数、加水量、煎煮时间、固液分离、浓缩、干燥、辅料添加、挥发油添加等)进行考察,并遵循药品生产质量管理规范进行制备而成的实物对照物质。实际上应该是标准汤剂的实体物质。标准汤剂作为衡量中药配方颗粒的标准参照物,能够反映药材的整体物质基础,也体现了制备工艺过程的影响因素^[30]。以中药标准汤剂为标尺,标化生产过程,衡量产品质量,建立中药配方颗粒相应的质量标准,是保证中药配方颗粒质量稳定均一、临床应用安全有效的有效措施之一。建议基于标准汤剂制备对照提取物,用于中药配方颗粒质量控制,

主要作用是随行进行指纹图谱、特征图谱、薄层鉴别,半定量检测等,也可进行对原料药材-饮片-标准汤剂-中间体-配方颗粒成品的质量传递一致性溯源评价,简化检验操作,大幅提升特征图谱及指纹图谱测定的可操作性,解决化学对照品短缺、昂贵、不稳定等问题。并有效评价配方颗粒产品批次间的一致性,保证产品的质量稳定性。

3.4 重视中药配方颗粒临床使用数据

临床疗效是衡量中药配方颗粒是否发挥作用的最终判定形式,因此要重视临床价值评估,做到中医理论、人用经验,临床数据“三结合”。标准制定部门应以临床价值为导向,建立完善质量标准。

有条件的生产企业应开展临床试验研究,以确保中药配方颗粒疗效。积极与医疗机构合作,获取大量临床数据,建立临床疗效与不良反应监测数据库。医疗机构应积极开展收集中药配方颗粒汤剂和传统汤剂(饮片与中药配方颗粒,合煎与分煎)及不同企业的中药配方颗粒之间的临床反馈,进行系统分析整理、深化研究,对中药配方颗粒使用管理的科学性、有效性和安全性进行全面、客观的评价,并以此为基础逐步构建科学、有效的临床应用数据库,完善不良反应的收集与应对措施。提升合理用药能力,高质量满足公众用药需求。

其次,大力倡导各科研机构采用多种形式考察中药配方颗粒的有效性以及最佳使用方案。利用分子生物学、组学、生物信息学等现代药理学研究技术与方法,开展多学科综合的药效及作用机制研究。

3.5 基于风险评估和转移率建立安全性指标

对于含有内源性毒性成分(既是有效成分又是毒性成分,或仅是毒性成分)的品种,要理性看待,综合评判疗效-毒性的关系,通过风险评估制定合理的限量标准。有些毒性成分,如乌头碱等,可通过炮制和配伍,保证疗效降低毒性。有些毒性成分,可以通过降低剂量,减少使用周期,制定合理的质量标准,控制有毒成分的含量。

对于外源性安全性指标,针对易发生重金属、有害元素和真菌毒素(黄曲霉毒素等)富集的品种,其检验项目限度设定的安全性和合理性应结合转移率、制成量及药动力学结果慎重评判。但针对一般品种的重金属、农药残留、黄曲霉毒素检查等安全性指标,不建议直接沿用药材或饮片项下的安全性检查项目及限度规定,也不应该盲目扩大检测范围,增加质量控制成本。企业应在标准研究中按相关指

导原则要求,考察外源有害残留的转移情况,充分考虑中药配方颗粒的使用量、服用频率和期限等因素,按照残留成分毒性程度和暴露水平等影响,进行充分风险评估并建立模型,设定合理质控项目及限度,并列入标准正文。

4 结语

中药配方颗粒的国家标准经历了从无到有的构建,对中药配方颗粒生产、使用、检验等环节进行了技术规范,为其行业监督管理提供了依据。省级标准也弥补了国家标准的空白,为各省中药配方颗粒发展提供技术支撑。虽然现阶段仍然存在的问题,但是随着科学技术的不断发展,对中药配方颗粒质量控制的认知也会不断提高,在各方的共同努力下,中药配方颗粒各项标准将会越来越完善。未来中药配方颗粒将向基于药品全生命周期的、开放性的质量控制模式发展^[31-32],为中药配方颗粒提供更大的发展空间,使其呈现多维度的创新局面。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局 国家中医药局 国家卫生健康委 国家医保局关于结束中药配方颗粒试点工作的公告 (2021 年第 22 号) [EB/OL]. [2021-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210210145856159.html>.
- [2] 张伟, 孙叶芬, 金传山, 等. 中药配方颗粒研究现状与展望 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 7221-7233.
- [3] 孙源源, 施萍. 借助中药配方颗粒推进中药国际化的对策研究 [J]. 中草药, 2013, 44(8): 929-934.
- [4] 王晨, 时政, 刘钱, 等. 不适宜制备中药配方颗粒的中药材品种探讨 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5775-5781.
- [5] 鲁萍, 邓勇. 中药配方颗粒行业试点 20 年政策梳理与优化建议 [J]. 中草药, 2022, 53(4): 1277-1284.
- [6] 国家药品监督管理局. 中药配方颗粒管理暂行规定 [J]. 中国药品监督管理年鉴, 2002(1): 127-128.
- [7] 国家药典委员会. 关于征求《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求 (征求意见稿)》意见的通知 [EB/OL]. [2016-08-05]. <https://www.chp.org.cn/gjydw/xwjx/3095.jhtml>.
- [8] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准颁布第一批中药配方颗粒国家药品标准 [EB/OL]. [2021-04-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20210429094401110.html>.
- [9] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准颁布第二批中药配方颗粒国家药品标准 [EB/OL]. [2021-10-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20211031205610177.html>.
- [10] 国家药典委员会. 关于转发第三批 4 个中药配方颗粒国家药品标准的通知 [EB/OL]. [2022-06-13]. <https://www.chp.org.cn/gjydw/zy/17079.jhtml>.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的通告 (2021 年第 16 号) [EB/OL]. [2021-02-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210210145453181.html>.
- [12] 国家药典委员会. 有关中药配方颗粒药品标准制定的通知 [EB/OL]. [2021-02-10]. <https://www.chp.org.cn/gjydw/tz/15815.jhtml>.
- [13] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司关于中药配方颗粒备案工作有关事项的通知 (2021 年第 22 号) [EB/OL]. [2021-02-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20211029204631158.html>.
- [14] 王赵, 王亚丹, 李静, 等. HPLC 指纹图谱比较不同企业金银花配方颗粒质量差异 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(8): 631-636.
- [15] 许玮仪, 左甜甜, 王莹, 等. 大黄配方颗粒质量分析及标准建议 [J]. 中国药事, 2019, 33(6): 670-674.
- [16] 王赵, 李耀磊, 李静, 等. 金银花配方颗粒评价性抽样结果分析与建议 [J]. 中国药事, 2019, 33(5): 528-533.
- [17] 程龙, 任永中, 李艳秋, 等. 不同采收期对野菊花质量的影响 [J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2022, 41(6): 663-667.
- [18] 丁云龙, 王浩东, 唐国玮, 等. 5 种药食兼用菊花挥发性有机物的 HS-GC-IMS 与指纹图谱 [J]. 食品与机械, 2022, 38(9): 52-58.
- [19] 杨丹. 传统药用菊花品种差异比较及质量标准研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [20] 徐玉玲, 雷燕莉, 曾立, 等. 中药配方颗粒品种统一标准的有关问题探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5389-5394.
- [21] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 6.
- [22] 于姗姗, 刘洪超, 郭东晓, 等. 从质量标准复核和审评视角浅析中药配方颗粒标准制定工作(I) [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4243-4248.
- [23] 刘洪超, 于姗姗, 齐红, 等. 从质量标准复核和审评视角浅析中药配方颗粒标准制定工作(II) [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4249-4255.
- [24] 于姗姗, 郭东晓, 张秋红, 等. 从质量标准复核和审评视角浅析中药配方颗粒标准制定工作(III) [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4256-4264.
- [25] 赵剑锋, 张雪, 祁进, 等. 含挥发油饮片配方颗粒国家标准现状与制定技术对策分析 [J/OL]. 中国现代中药, [2022-04-13]. <https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20220413001>.
- [26] 王赵, 金红宇, 李耀磊, 等. 金银花配方颗粒中农药多

- 残留筛查研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(15): 3287-3296.
- [27] 王磊, 陈鹏, 王玉龙, 等. 2018—2020 年天津中医药大学第一附属医院中药配方颗粒应用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(11): 2418-2423.
- [28] 延慧君, 陈伏生. 天津市 48 家公立医院中药配方颗粒应用管理现况调查 [J]. 中国处方药, 2022, 20(6): 35-37.
- [29] 郝云芳, 倪艳, 李先荣. 中药配方颗粒的质量控制方法研究进展 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(4): 307-310.
- [30] 陈士林, 刘昌孝, 张铁军, 等. 基于中药质量标志物 and 传统用法的中药饮片标准汤剂传承发展研究思路与建议 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4519-4528.
- [31] 黄哲, 李美辰, 施卉, 等. 基于全生命周期理念的中药新药监管科学研究 [J]. 中草药, 2021, 52(17): 5132-5138.
- [32] 黄哲, 赵祥琦, 林学怡, 等. 基于药品全生命周期的中药监管模型的构建研究 [J]. 中草药, 2021, 52(17): 5465-5474.

[责任编辑 崔艳丽]