

经典名方关键质量属性及影响因素分析

杨莎莎¹, 林 夏¹, 黄 友¹, 郝怡雯¹, 张 星¹, 周靖惟¹, 赖文静¹, 傅超美¹, 章津铭^{1*}, 张 臻^{1,2*}

1. 成都中医药大学药学院, 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137

2. 四川新绿色药业科技发展有限公司, 中药配方颗粒质量与疗效评价重点实验室, 四川 彭州 610031

摘 要: 经典名方是中医药宝库中的瑰宝, 也是中医药科学价值的具体体现, 现今国家颁布了一系列管理规定及技术指导原则, 以鼓励经典名方制剂的研发。在研发过程中, 关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs) 作为反映经典名方质量与疗效的特征属性, 是经方制剂研发的重点与核心。目前, 经典名方关键质量属性研究主要采用“特征图谱、指标性成分含量与出膏率相结合”的评价模式, 但若全面反映经典名方制剂质量, 某些影响经典名方安全性与有效性的潜在 CQAs 及其重要影响因素值得深入探究。通过从经方研发的“药材、饮片、基准样品、制剂”4 个环节分析其中值得关注的“物理、化学、生物或微生物”3 个层面的 CQAs 及其重要影响因素, 以期经典名方的创新研发、质量控制及临床应用提供参考, 促进经典名方的高品质传承和高质量发展。

关键词: 经典名方; 关键质量属性; 物理性质特征; 化学性质特征; 生物或微生物性质特征; 全过程质量控制

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)04-1274-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.04.029

Analysis on critical quality attributes of classical famous prescription and their influencing factors

YANG Sha-sha¹, LIN Xia¹, HUANG You¹, HAO Yi-wen¹, ZHANG Xing¹, ZHOU Jing-wei¹, LAI Wen-jing¹, FU Chao-mei¹, ZHANG Jin-ming¹, ZHANG Zhen^{1,2}

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Key Laboratory of Quality Control and Efficacy Evaluation of Traditional Chinese Medicine Formula Granules, Sichuan New Green Medicine Science and Technology Development Co., Ltd., Pengzhou 610031, China

Abstract: The classical famous prescriptions are the treasure of traditional Chinese medicine and the concrete embodiment of the scientific value of traditional Chinese medicine. At present, the state has promulgated a series of management regulations and technical guidelines to encourage the research and development of classical famous prescriptions. In the process of research, the critical quality attributes (CQAs), as the characteristic attributes reflecting the quality and efficacy of classical famous prescriptions, are the focus and core of the research and development of classical prescriptions. At present, researches on CQAs of classic famous prescriptions mainly adopt the evaluation model of “characteristic spectrum, index component content and extract rate”. However, some potential CQAs and important influencing factors that affect the safety and effectiveness of classic famous prescriptions deserve further exploration to fully reflect the quality of classic famous prescriptions. In order to provide reference for the innovative research and development, quality control and clinical application of classic prescription, promote high-quality inheritance and development of classic prescription, the critical quality attributes of “physical, chemical, biological or microbial” and their important influencing factors in the process of classical famous prescription development from four levels of “Chinese herbal medicine, decoction, reference sample and

收稿日期: 2022-07-13

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (81803742); 四川省科技计划重点研发项目 (2020YFS0567); 四川省科技厅四川省科技计划项目 (2021YJ0251); 四川省中医药管理局中医药科研专项 (2021MS109); 成都中医药大学杏林学者青年学者专项 (QNXX2019031); 成都中医药大学杏林学者青基人才专项 (QJRC2022027); 四川新绿色药业博士后科研专项 (301022019)

作者简介: 杨莎莎, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新制剂和新剂型。Tel: 02861800231 E-mail: 1973246652@qq.com

***通信作者:** 张 臻, 女, 副教授, 从事中药制剂新技术新剂型、中药复方功效与作用机制研究。E-mail: zhangzhendr@126.com

章津铭, 男, 教授, 从事中药新制剂和新剂型研究。E-mail: cdutcmzjm@126.com

preparation” were analyzed in this article.

Key words: classical famous prescription; critical quality attributes; physical property characteristics; chemical property characteristics; biological or microbial property characteristics; whole process quality control

经典名方作为中医药理论的载体、临床治病的主要工具，历经千百年的传承发展与临床实践，是中医药宝库的精华。国家高度重视经典名方研究，经方开发迎来重大机遇。然而，要想将古籍中的经典名方转化成安全有效的制剂，仅靠终端的制剂质量控制是难以实现的。目前，国家陆续发布了一系列管理规定与技术指导原则，用于指导经典名方研发，见表 1。大部分规定与原则都强调了确定各环节关键质量属性的重要性，这也保障了经典名方的制剂质量。

关键质量属性^[1]（critical quality attributes, CQAs）最初由《人用药物注册技术要求国际协调委员会药物研发指导原则》（ICH Q8 R2）提出，是指在适当的限度、范围或分布之内的与产品质量密切相关的物理、化学、生物或微生物性质或特征，用以确保产品的质量。由于经方制剂的最终质量受到“药材、饮片、基准样品及制剂”等多个环节的共同

影响，而每个环节都存在与制剂质量密切相关的“物理、化学、生物或微生物”3 个层面的性质或特征。因此，经方研发全过程中这 3 个层面的 CQAs 需要系统研究、重点确定，并据此建立相应的评价指标和评价方法，有助于实现全过程质量监控，保证经方制剂安全有效。因此，本文对目前经典名方研发的“药材、饮片、基准样品、制剂”4 个环节中的 CQAs 进行分析，提出“物理、化学、生物或微生物”3 个层面潜在的 CQAs 及其重要影响因素，以期经典名方的制剂研发、质量控制及临床应用提供参考。

1 经典名方的 CQAs

CQAs 一般在药品研发阶段，通过综合考虑影响产品质量的各种因素来研究确定^[2]。药材品种、药用部位、药材品质（产地、种植培育、生长年限、采收期、产地初加工、贮藏）、中药炮制、制剂生产及临床使用等是影响中药制剂质量的重要因素。因

表 1 与经典名方 CQAs 相关的管理规定及技术指导原则

Table 1 Relevant administrative provisions and technical principles of CQAs of classical famous prescription

时间	政府文件	内容	发布机构
2018-05-29	《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》（以下简称“规定”）	根据“经典名方物质基准”开展经典名方制剂的研究，证明经典名方制剂的 CQAs 与“经典名方物质基准”确定的 CQAs 一致；制定经典名方制剂药品标准，应与“经典名方物质基准”进行对比研究，充分考虑各个环节影响质量的因素，系统开展药材、饮片、中间体、“经典名方物质基准”所对应实物及制剂的质量研究，综合考虑其相关性，并确定 CQAs	国家药品监督管理局
2019-03-22	《古代经典名方中药复方制剂物质基准的申报资料要求（征求意见稿）》	结合药材、饮片、中间体、对应实物的相关性研究结果，确定药材、饮片的 CQAs；结合已有研究资料，分析对应实物的 CQAs 及其影响因素；根据具体品种的研究结果，合理确定对应实物 CQAs 量值的波动范围	国家药品监督管理局
2019-03-22	《古代经典名方中药复方制剂申报资料要求（征求意见稿）》	根据药材所含成份特征，结合药材、饮片、对应实物、制剂中间体、经典名方制剂的相关性研究结果，完善药材的 CQAs；应结合经典名方研究进展，根据需要在经典名方物质基准的基础上开展 CQAs 研究	国家药品监督管理局
2021-04-26	《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则（征求意见稿）》	以国家发布的古代经典名方关键信息为依据，对药材、饮片的质量进行研究，制备基准样品，并对药材、饮片、中间体、制剂开展相关性研究，明确 CQAs；根据具体品种的基准样品质量研究结果，合理确定 CQAs 量值的波动范围	国家药品监督管理局药品审评中心

此,经典名方的 CQAs 研究应充分考虑以上重要因素,在经方研发的全过程辨识符合中医药特点的“物理、化学、生物或微生物”层面的 CQAs。

目前报道的经典名方 CQAs 研究,主要是对药材-饮片-中间体-物质基准传递过程中的“特征图谱、指标成分含量、出膏率”等指标进行测定,确定经典名方的 CQAs 及其量值波动范围,这为经方的制剂开发及质量控制奠定了基础。但研究主要集中在经方的化学质量特性,而“物理、生物或微生物”特征以及体现中医药整体辨证特性的 CQAs 相对较少。因此,在药材、饮片、基准样品、制剂研发各环节中存在的一些具有中医药特色的“物理、化学、生物或微生物”CQAs 值得广泛关注。

1.1 药材与饮片的 CQAs

药材与饮片是经典名方的重要原材料,优质中药材与质量合格的饮片是制剂发挥临床疗效的重要保障。目前报道的药材 CQAs 研究主要以指标成分、干膏率等 CQAs 作为评价指标,优化药材的提取工艺^[3-5]。某些中药所具有的相对密度、折光率和膨胀度等特殊物理性质,生长年限、采收期等生物特性,以及酶、气味等化学特性可作为药材的潜在 CQAs。

1.1.1 物理特征 CQAs 中药大多具有一些与药材品质密切相关的物理特征,《中国药典》2020 年版规定的“相对密度、折光率、膨胀度”等物理特性可作为药材的潜在 CQAs^[6]。例如:蜂蜜掺水会使相对密度降低,合格蜂蜜的相对密度在 1.349 以上;肉桂油的折光率为 1.602~1.614;天竺黄粉末(过 4 号筛)10 g 轻轻装入量筒内,其体积不得少于 24 mL;哈蟆油用温水浸泡,膨胀度不低于 55;质量相近的珍珠从 60 cm 高处落在玻璃板上,海产天然珍珠的弹跳高度为 15~25 cm,淡水珍珠为 5~10 cm,伪品则在 5 cm 以下^[7]。此外,有研究发现,药材的“形状、大小、颜色、断面”等性状特征与其有效成分间存在着一定的相关性,性状特征可作为药材生产过程中的 CQAs,还可进一步结合特征提取与图像处理技术、现代显微镜与图像处理技术等新技术新方法对药材的性状特征进行数字化、规范化,明确其量值范围^[8-9]。

1.1.2 化学特征 CQAs 某些中药本身含有或经发汗后产生特定功能的酶,在进行相关药材的 CQAs 研究时,可以考虑将酶作为潜在 CQAs,测定酶活力或含量。如:蜂蜜含有淀粉酶、转化酶等多种酶,欧洲蜂协规定光度计法测定蜂蜜中的淀粉酶值 ≥ 8 ^[10]。

药材“发汗”过程中,多酚氧化酶、过氧化物酶、水解酶等酶对药材的外观性状和内在品质产生重要影响^[11]。多酚氧化酶是使地黄“发汗”后色泽和药效变化的重要酶之一^[11];酪氨酸酶能够分解厚朴苷 A 等苷类成分,影响厚朴中的苷类成分含量^[12]。

不同中药材所含化学物质不同,具有的“气味”也不同,“气味”作为中药材的重要性状,是衡量药材品质的标准之一。对于某些气味特征突出的中药,可以考虑采用电子鼻或电子舌等人工智能感官对其“气味”特征进行定性或定量表征,作为潜在 CQAs。朱广飞等^[13]采用 Heracles Neo 超快速气相电子鼻,对不同产地的广藿香进行气味分析,获得其气味色谱信息,实现了广藿香饮片的快速鉴别。杨露萍等^[14]采用电子舌技术对不同产地川芎挥发油响应值与成分含量进行相关性分析,揭示川芎挥发油中主要辛味成分及其响应敏感电极。

1.1.3 生物特征 CQAs 生长年限是影响中药质量的关键时间指标之一,植物生长年限不同,其所含化合物的种类和含量通常随之发生变化,药材质量与临床疗效也会有所差别。例如:不同生长年限的黄连所含次生代谢产物的种类和含量有较大差异,5 年生黄连的有效成分总量最高^[15];栽培品黄芩中黄芩苷等有效成分总量在第 1~2 年逐渐升高,3 年后开始下降,随着生长年限增长,黄芩化学物质存在明显差异^[16];黄仕文等^[17]提出不同生长年限的人参药材合格率差异较大,生长年限可作为人参的 CQAs。

《中国药典》2020 年版将 486 种植物药材的采收期纳入标准^[6],植物的生长发育阶段不同,药用部分所含有效及有害成分不同,药物的疗效和不良反应往往差异较大,采收期可成为中药材的潜在 CQAs。研究表明,采收期对黄芪质量有重要影响,不同采收期黄芪的挥发性成分和无机元素含量差异显著^[18-19]。不同采收期金银花所含化学成分含量差异较大,幼蕾期与三青期的药效成分含量最高^[20]。

1.2 基准样品的 CQAs

“经典名方物质基准”也称基准样品,是经方制剂生产工艺优化和质量评价的重要参照^[21],明确基准样品的 CQAs 是保证经典名方现代制剂和传统汤剂一致性的重要前提。目前已有的报道主要采用“特征图谱、指标性成分含量及出膏率”相结合的评价模式,研究“饮片到基准样品”传递过程中的“特征图谱的相似度范围及峰归属、指标性成分含量范围、转移率范围及出膏率”等内容^[22-25],确定基准

样品的 CQAs。其中, 指标成分作为经典名方基准样品 CQAs 研究的主要内容, 应充分体现经典名方的中医药特点, 相关研究应基于药物的临床疗效, 综合考虑“君臣佐使配伍原则、复方治疗病证的药效成分以及成分的毒效特点”, 选择能够表征经典名方有效性与安全性的指标成分作为 CQAs。

1.2.1 “君臣佐使”配伍原则 “药有个性之专长, 方有合群之妙用”, 经典名方中各药味遵循“君臣佐使”配伍原则, 取众药和合之力以最大限度发挥疗效, 从而起到防治疾病的作用。经典名方 CQAs 研究应遵循君臣佐使配伍原则, 优先选择君药、臣药中的关键成分, 充分考虑佐、使药中的有效成分, 综合确定 CQAs。例如: 桑白皮苷 A 是泻白散中君药桑白皮的主要药效成分, 考虑处方的君臣佐使配伍, 王彦等^[26]在对泻白散物质基准的研究中, 将桑白皮苷 A 确定为泻白散的 CQAs; 大黄与桃仁是桃核承气汤的君药, 但二者的处方剂量相差 4 倍, 导致各成分峰面积差异巨大, 为了更全面地反映君药等重要药味的化学信息, 关雅戈等^[27]建立了 2 张特征图谱明确桃核承气汤的 CQAs。

1.2.2 功效相关的药效成分 “法随证立、方从法出”, 辨证论治是中医临床诊治疾病的根本原则和基本特点, 机体所处的疾病状态不同, 药物作用于机体产生的药效作用不同, 同一方剂用于治疗不同疾病, 表达的药效物质也有差异^[28]。经典名方 CQAs 研究应以经方辨证论治特点为根据, 关注经方治疗不同病证的药效成分。化肝煎临床多用于治疗各类胃炎, 聂欣等^[29]采用血清药物化学结合网络药理学研究方法, 得到其与主要临床适应证密切相关的核心功效成分并结合文献研究, 辨识化肝煎治疗胃炎的 CQAs。当归四逆汤是治疗血虚寒厥证的经典方剂, 许金国等^[30]选择与该方主治病证相关的阿魏酸、桂皮醛、肉桂酸等 7 个药效成分作为该方的 CQAs。只有方剂功效与病证相符, 才能邪去正复, 因此应结合中医辨证论治特点, 以临床功效为导向, 研究经方治疗具体病证的药效成分, 综合确认 CQAs。

1.2.3 成分的不同毒效特点 临床安全是中药的基本要求, 经典名方 CQAs 应根据成分的不同“毒效”特点研究确定。对于有毒无效且能明确测定的成分, 可参照《中国药典》2020 年版及其他法定标准并结合研究生产实际, 合理确定毒性成分的限量检查范围; 对于有毒有效且能明确测定的成分, 应基于安全性研究结果, 在保证用药安全的前提下,

尽量增强或保持药效作用、降低毒性, 控制毒效成分含量范围; 对于尚无明确毒性控制指标及毒性成分尚不明确有毒中药, 应充分参考其现有研究结果, 进行毒理研究, 并关注剂量对毒性造成的影响。

1.3 制剂的 CQAs

中药制剂是直接用于临床的药品, CQAs 是保证制剂质量的重要指标^[31]。目前经典名方制剂的 CQAs 研究大多关注“入血成分、功效相关成分”等化学属性^[29,32], 或者以“指标成分提取率或转移率、出膏率”等作为 CQAs 评价提取工艺^[33-35], 并未有报道研究具有制剂特征的 CQAs。剂型作为给药的方式, 与药物疗效密切相关^[36], 无法体现制剂特征的 CQAs 难以在最终环节保证经典名方制剂的疗效。

1.3.1 物理特征 CQAs “粒度、溶出度”等体现制剂成型工艺的物理特性是重要的潜在 CQAs。成型工艺是药品生产至关重要的环节, 目前研发和已上市的经方制剂主要有颗粒剂、散剂、膏剂、丸剂等, 不同的成型工艺对制剂的稳定性、药效成分的吸收利用及生物利用度的影响不同。颗粒剂应注意“溶化性、微生物限度”等体现制剂特征的属性; 散剂应注意“粒度、均匀度”等; 丸剂的“溶散时限”则是控制药效物质释放溶出的重要指标。

对于散剂、颗粒剂、片剂等以粉末和细颗粒为原料的固体制剂, 微粉的“孔隙率、堆密度”等基本物理特性不仅对制剂的成型工艺有重要影响, 而且与制剂的质量及疗效密切相关, 现代研究表明, 这些物理特性可以作为制剂过程中的 CQAs^[37]。张静等^[38]基于粉体学评价方法, 综合表征了 53 批银杏叶提取物的 29 个粉末物理属性, 发现不同批次间的物理属性具有明显差异, 银杏叶提取物的粉末物理属性可作为银杏叶制剂过程中的 CQAs。

1.3.2 化学特征 CQAs 药效成分是中药发挥疗效的物质基础, 剂型因素将影响药物本身所含成分的种类与含量, 进而影响药效发挥。研究表明止嗽散冲剂颗粒与汤剂治疗喘息型支气管炎的临床疗效不同, 冲剂中有效成分含量更高可能是其疗效更好的原因之一^[39]。张浩等^[40]建立不同剂型三七指纹图谱与药效的关联, 比较三七粉剂、煎剂、颗粒剂之间的差异性, 结果发现不同剂型三七的 HPLC 指纹图谱特征峰含量有所差异。因此, 经典名方的化学特征 CQAs 的研究, 应针对不同经方制剂的剂型特点, 重视并寻找能够体现剂型特征的 CQAs。

1.3.3 生物或微生物特征 CQAs 生物标志物是反

映治疗药物对生物体系干预效果的指标^[41],该指标既能反映药效也可反映毒性,能够在生物特征层面为经典名方 CQAs 研究提供指导。因此,与生物标志物关联较强的指标性成分可作为具有生物学特征的经方潜在 CQAs,以反映经典名方的安全性与有效性。刘琦等^[42]运用血清化学成分与代谢标记物相关性分析法,发现咖啡酸、2-羟基-1-甲氧基蒽等与男仕胶囊治疗肾虚证的生物标志物密切相关的 8 种化学成分。Zhou 等^[43]通过皮尔逊相关分析和典型相关分析发现乌头中的生物碱类成分与 LysoPC (22:5)、缬氨酸存在一定的相关性。此外,受多种药效成分调控且与临床疗效密切相关的下游蛋白能够控制药物质量^[44],与其密切相关的化学成分可作为制剂的潜在 CQAs。

肠道菌群作为“人体第二基因组”^[45-46],对药物疗效发挥有重要影响。“微生物种类和含量”以及“与菌群密切相关的中药成分”是具有微生物特征的潜在 CQAs。中药曲剂通过药物发酵制备,酵母菌、霉菌等多种微生物参与发酵^[47],“微生物种类和含量”可作为中药曲剂的 CQAs。研究表明,微生物与中药曲剂的发酵程度及功能密切相关,不同曲剂的优势菌种不同。朱海针等^[48]运用 PCR-变性梯度凝胶电泳技术结合非加权组平均法,发现淡豆豉发酵过程中的“黄衣上遍”与“再闷”2 个阶段的微生物群落结构差异较大。王秋红等^[49]对传统工艺发酵六神曲中的真菌进行分离与鉴定,发现黄曲霉菌和产黄青霉菌可能是六神曲发酵的有效菌种。此外,酶

活性监测能有效评价其发酵程度^[50],越来越多的学者^[50-53]建议将“酶活力”用于评价中药曲剂的质量,有报道^[54]建议联合微生物构成、酶活力及化学成分含量来评价曲剂质量。

中药成分与肠道菌群发生相互作用,菌群通过产生酶及代谢产物、参与微生物群落-宿主共代谢体系等对药物疗效产生重要影响^[54-56],与菌群密切相关的中药成分可作为制剂的 CQAs。相关分析法能够衡量 2 个变量间的相关程度,符合中医药整体观的多靶点生物体系关联分析正得到广泛的关注^[57]。目前采用相关分析法将代谢产物与肠道菌群关联分析,明确二者相关性的研究已较为常见^[58-61],也有学者^[62]通过相关性分析发现多花黄精内生菌群与多糖、皂苷等有效成分之间存在关联。

2 影响经典名方 CQAs 的重要因素

规定要求应充分考虑在药材来源、饮片炮制、制剂生产及使用等环节中影响质量的因素,确定 CQAs。除了以上提到的具有明显“物理、化学、生物或微生物”特征的 CQAs 外,药材品种、药用部位、药材品质(产地、种植培育、产地初加工、贮藏)、中药炮制、制剂生产及临床使用等因素,虽然没有明显的“物理、化学、生物或微生物”特征,但也是影响经典名方 CQAs 的重要因素,见图 1。

2.1 药材基原

药材基原主要包括药材品种与药用部位^[63],是影响经典名方 CQAs 的重要因素。规定中明确指出经典名方所用中药材的药用部位应“遵古”确定,

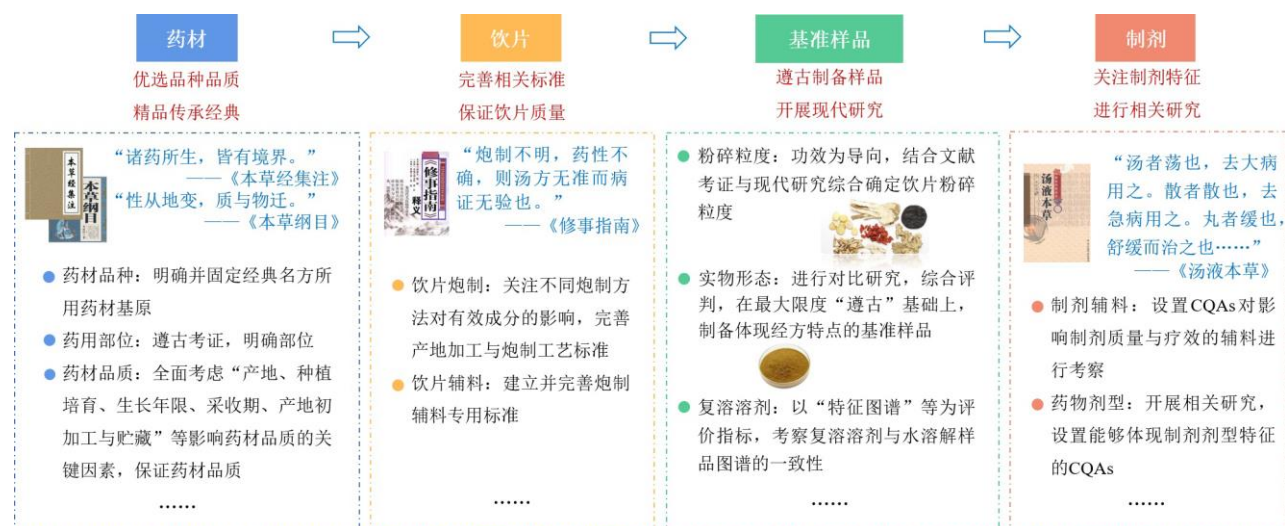


图 1 经典名方 CQAs 的重要影响因素

Fig. 1 Important factors affecting CQAs of classical famous prescription

因此本文不再重复论述。基原是保证中药制剂质量、药效及安全性的源头,也是影响经典名方 CQAs 的重要因素,明确药材基原已成为经典名方研究共识,CIELab 色度空间技术、中药材 DNA 条形码分子鉴定法能够快速、准确的确定药材基原,为辨识经典名方 CQAs 奠定基础。CIELab 色度空间技术基于色度学原理,其 L^* 、 a^* 、 b^* 颜色数值能够对同一药材的不同基原进行快速鉴别^[64],并在一定程度上反映中药材质量,在确定中药基原方面有巨大优势。中药材 DNA 条形码分子鉴定法通过检测 ITS2 为主体的条形码序列,实现对中药材及其基原物种的快捷、准确鉴定^[65]。该技术运用于中药材基原物种鉴定已较为成熟^[66-69],《中国药典》2020 年版四部^[70]也收录了“中药材 DNA 条形码分子鉴定法指导原则、DNA 测序技术指导原则”等相关指导原则。辛天怡等^[71]将其与二维码技术相结合,建立中药材二维 DNA 条形码流通监管体系,能有效实现对中药材流通的数字化监管。

2.2 药材产地

中药有效成分的形成和积累与其生长环境密切相关,《神农本草经》记载:“土地所出,真伪陈新,并各有法”,不同产地出产的中药材质量差异显著,中药产地是影响经典名方 CQAs 的又一重要因素。现代研究表明,产地对前胡药材的质量有较大影响^[72],不同产地艾叶中主要化学成分的含量差异明显^[73]。对于道地性明显的质优效佳的中药材,应选用道地产区出产的代表性药材为经方研制的原料;对于道地性不明显或无道地性的药材,应选择主产区出产的优质药材作为原料,以满足经典名方研究之“精品传承经典”的要求。

2.3 药材种植培育

目前,绝大多数常用及名贵中药材,如“附子、党参、人参、鹿茸、牛黄”等,都以人工种植(养殖)为主,这极大地缓解了中药材的供应压力,促进中药材的可持续发展,但同时也存在诸多问题。一是种子种苗的质量与生产亟待提高。种子种苗作为药材种植(养殖)的基础,直接影响药材的质量与产量^[74]。目前我国的中药材种业正处于起步阶段,优质种子种苗品种较少,种子生产专业化水平不高^[75]。二是种植(养殖)不规范。虽然国家药品监督管理局早在 2002 年就颁布了指导中药种植生产的推荐规范——《中药材生产质量管理规范(试行)》,但实际通过 GAP 认证的中药材较少,大部分

种植(养殖)药材并未按照 GAP 要求进行管理,导致市场流通药材来源复杂、质量参差不齐^[76]。

药材品质是中药临床疗效发挥的关键,中药材不是农产品,实际生产时应在保证临床疗效与药材质量的前提下,兼顾药材产量。以栽培药材为原料的,首先应明确种子种苗来源,鼓励选用道地产区种质或优良品种繁育的种子种苗^[74],从源头提高中药材质量;其次建议参照 GAP 要求进行药材生产和管理,尽量减少使用农药兽药、化肥激素,降低重金属与外源性污染风险,在生产管理过程中遵循高标准严要求;最后建立药材种植溯源系统^[77],明确种植过程中的 CQAs,实现种植(养殖)全流程信息可追溯,加强质量管理,降低监管难度。

2.4 药材贮藏

贮藏是影响药材品质的关键环节,也是影响经典名方 CQAs 的重要因素。贮藏方法影响药材有效成分的种类与含量,从而影响其内在质量。研究表明,天麻、硫熏天麻及其饮片中的化学成分和二氧化硫残留量随贮藏时间增加而发生显著变化^[78];栀子中有效成分栀子苷的含量随贮藏时间延长而逐渐降低^[79];不同贮藏条件对红参的皂苷类成分含量影响不同,红参的适宜贮藏条件以纸箱为外包装,避光存放于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ^[80]。科学合理的贮藏方法能够减少药材存放过程中发霉虫蛀、变色泛油等质量问题。因此,在进行经典名方制剂研究时,应开展相关研究,优先保证药材质量,其次考虑生产成本,综合确定药材的贮藏条件及贮藏时间,并设置对应的 CQAs 予以控制。史永平等^[81]研究表明栀子苷可作为与贮藏时间相关的指标,反映栀子饮片的质量。

2.5 饮片炮制

中药炮制采用特殊的技艺对药材进行加工,以达增效减毒、改变药性等目的。炮制方法和炮制辅料对饮片的 CQAs 有重要影响。其一,中药经不同方法炮制或加工后,其所含化学成分的种类、含量及生物利用度等发生改变^[82],同一中药的不同炮制品所含化学成分不同^[83]。例如:川芎生品和不同炮制程度酒炙品中所含洋川芎内酯 A、阿魏酸等药效成分可作为其差异标志物^[84],川黄柏的 3 种炮制品中盐酸小檗碱的含量亦不相同^[85]。其二,炮制辅料直接影响中药饮片质量,中药与辅料在炮制过程中发生相互作用,其性味、功效、作用趋向、归经和不良反应等方面发生变化。例如:白术经蜜麸炒后,其“燥性”减缓,而温中之效增强^[86];酒制升提,

酒川芎活血行气止痛且能引药上行^[87]；生半夏味辛且辣，麻舌而刺喉，经姜炮制后毒性降低，长于温中化痰和止呕降逆^[88]。

目前大多数常用炮制辅料存在借用食品标准或缺乏炮制辅料标准的问题，使用频率较低的炮制辅料无质控标准^[89-90]，炮制辅料标准缺乏会导致饮片质量出现波动，这不利于经方质量的稳定均一。此外，去皮、抢水洗、发汗、干燥等产地加工方式也会对药材所含化学成分产生重要影响^[91-93]。然而，现今产地加工多由种植农户完成，尚无科学合理的指导原则及统一标准，产地加工后的药材成品性状差异较大，无法满足用药需求。针对上述中药质量过程控制标准缺乏的问题，应加大基础研究力度，从技术层面指导制定完善科学合理的质量标准和操作规范。对于“形色气味”等重要质量特征^[94]，可考虑通过图像提取与处理技术、电子眼、电子鼻、电子舌等现代方法进行可视化处理，客观量化中药与饮片的性状特征。

2.6 基准样品的稳定性

基准样品质量稳定对经方 CQAs 研究十分重要，影响基准样品质量的因素很多，有学者认为应考察影响物质基准制备的主要因素，包括制备工艺与干燥方法等，此外，笔者认为煮散与散剂的饮片粉碎粒度、基准样品的实物形态和复溶溶剂对基准样品的质量稳定也有重要影响^[21]。（1）煮散与散剂的饮片粉碎粒度：目前国家中医药管理局发布的 27 首煮散与散剂经方^[95-96]对饮片粒度仅记载为“咬咀、为末、下筛”等，饮片粉碎粒度未有明确规定的问题普遍存在。中药饮片粉碎粒度影响药效成分溶解程度与溶出速度^[97-98]，在煮散与散剂经典名方 CQAs 研究中，应该以功效为导向，结合文献考证与现代研究结果，综合确定饮片粉碎粒度，保证基准样品质量。（2）基准样品的实物形态：适宜的“实物形态”是保证研究期间基准样品稳定、均一的重要因素，丸散膏剂保存不当容易吸潮，致使基准样品质量出现波动。有研究采用煎煮法制备冻干粉作为散剂基准样品^[99]，也有学者^[100]先遵古制备散剂，再提取制样表征其化学特征。笔者认为可对 2 种制备方法进行对比研究，从浸出物、出膏率、指标成分、特征图谱等方面综合评判，力求在最大限度上“遵古”制剂，同时结合现代研究实际，制备能够体现经方特点的基准样品用于 CQAs 研究。（3）基准样品的复溶溶剂：合理选择复溶溶剂能够在最大程

度上实现经方基准样品制备前后的一致性，保证特征图谱的完整性以及指标性成分的准确可测性。汤剂以水为媒，遵古应以水为复溶溶剂，但水溶样品杂质较多，容易损伤色谱柱，实际研究中应对基准样品的复溶溶剂进行考察。研究表明，50%甲醇对半夏厚朴汤^[101]等经方基准样品的溶解效果较好。

2.7 制剂辅料与药物剂型

制剂是经典名方的临床用药形式，其质量受制剂处方、制剂原辅料、药物剂型等多种因素影响。药用辅料不仅与药物的成型性、稳定性密切相关，对药物的安全性和有效性也具有重要影响^[102]。例如，适宜的辅料能够加快六味地黄丸（浓缩丸）崩解，最大限度发挥药物疗效^[103]。因此，对制剂质量与疗效产生重要影响的药用辅料应设置 CQAs 予以控制。此外，由于不同剂型的辅料及制备工艺不同，使得中药所含成分的种类、含量、释药特点以及生物利用度等发生明显变化，最终影响中药产品质量和临床疗效。《中国药典》2020 年版“制剂通则”对不同制剂的关键质控指标做了相关规定，但部分上市药物的现行质量标准无法体现其剂型特征。例如：治疗脾肾阳虚证的经典名方附子理中丸有“大蜜丸、小蜜丸、水蜜丸、浓缩丸”等多种剂型，甘嘉荷^[104]研究表明附子理中丸大蜜丸、水蜜丸、浓缩丸的药效成分含量与体内药动学过程有所差异。然而不同剂型附子理中丸的现行质量标准大多类似，含量测定仅选择佐使药甘草所含成分甘草苷作为指标成分，无法体现剂型特征的单一质控指标不利于高品质经典名方制剂的研究与发展。

3 结语与展望

经方源于经典，用于临床，安全有效是经典名方制剂的基本要求。其一，经方制剂经过几千年的临床应用，安全性已毋庸置疑，但某些复方或复方中的药味，在现代临床应用中，仍容易因个体差异、不合理使用等原因造成安全性问题^[105-107]，某些传统意义上认为无毒的中药，如“何首乌、大黄、三七、补骨脂”等在使用过程中也被报道出现了“肝肾毒性”等新的不良反应^[108]。因此，经方制剂的安全性监测应贯穿于药品研发与临床使用全过程，经方的 CQAs 应随现代研究与临床反馈的增加而不断更新。其二，指标成分作为反映药物有效性的重要标准，是经方 CQAs 研究的重要内容，对保证经方制剂疗效十分关键。但目前部分经方，如易黄汤、泻白散中君药桑白皮、山药和芡实，在《中国药典》

2020 年版中缺乏该类药材指标成分的含量测定标准;某些经方的指标成分因处方用量较少、性质不稳定、缺乏对照品等而无法进行准确定量。对于缺乏标准参照的经方,可参考药理学、血清药物化学及网络药理学等研究成果^[109-110],合理推测其功效相关成分作为 CQAs;对于无法准确定量的指标成分,一方面可采用特征图谱等进行定性鉴别^[111];另一方面,可考虑使用解吸电喷雾电离-离子化质谱成像技术,进行定性或相对含量分析^[112],但质谱成像技术无法区分同分异构体,分析时应注意同分异构体对分析结果造成的影响。

经典名方制剂不同于化学药,中药成分复杂,作用靶点广泛,经典名方从古方到制剂,质量控制需要层层把关。经典名方 CQAs 贯穿于经方研制全过程,作为反映中药品质的质量属性,具有安全性与有效性等特点,是保证持续生产安全有效的优质经方制剂的关键。经典名方 CQAs 的研究应该以临床用药安全有效为导向,从“物理、化学、生物及微生物”方面综合考虑“药材、饮片、基准样品、制剂”各个环节中影响 CQAs 的重要因素,并开展相关性研究确定经方的 CQAs,为经方生产过程控制和制剂质量标准建立提供依据,推动经典名方高质量发展。相信随着科学技术的不断更新,经典名方的研发难题必将迎刃而解,焕发出新的生机与活力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] ICH: Q8 (R2): Pharmaceutical development [EB/OL]. (2009-08-01) [2022-06-03]. <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/qualityguidelines.html>.
- [2] 翟铁伟. 关键质量属性在药品检查工作中的应用及其价值 [J]. 中国药业, 2013, 22(16): 4-5.
- [3] 张梅, 况刚, 张有金, 等. 基于设计空间法优化北刘寄奴-骨碎补的提取工艺研究 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2341-2347.
- [4] 张凯旋, 孙露, 宣建邦, 等. 基于 QbD 理念优化苦参甘草中有效成分的提取工艺 [J]. 化工进展, 2018, 37(4): 1552-1558.
- [5] 姜慧洁, 黄薇, 胡林水, 等. 基于质量源于设计 (QbD) 理念的延胡索醇提工艺质量控制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(2): 372-380.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 374.
- [7] 胡海涛, 张琨, 王桂芝, 等. 珍珠的真伪鉴别 [J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(2): 38.
- [8] 邓淑芳, 刘洁丽, 邢冬梅, 等. QbD 理念在中药材生产过程中的应用 [J]. 中成药, 2019, 41(6): 1376-1380.
- [9] 康帅, 张南平, 石佳, 等. 中药材传统鉴定方法的数字化研究规范: 以种子类药材为例 [J]. 中国食品药品监管, 2022(3): 60-65.
- [10] 李先端, 钟银燕, 毛淑杰, 等. 中药炮制辅料炼蜜中成分测定及鉴别 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(9): 2255-2258.
- [11] 陈茹, 陈成, 杨兴鑫, 等. 中药“发汗”炮制法的现代研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 489-493.
- [12] 刘畅, 王潇, 刘芳, 等. “发汗”前后厚朴质量标志物的预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2686-2690.
- [13] 朱广飞, 王静, 钱怡洁, 等. 基于 Heracles Neo 超快速气相电子鼻对广藿香饮片的快速鉴别及气味指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1320-1327.
- [14] 杨露萍, 倪妮, 洪燕龙, 等. 基于电子舌表征和化学成分“谱味”相关性探究川芎辛味物质基础 [J]. 中成药, 2021, 43(7): 1805-1811.
- [15] 王丹, 戚苗, 赵禾笛, 等. HPLC 及 DESI-MSI 法对不同生长年限黄连次生代谢产物的动态积累及分布规律的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(6): 612-620.
- [16] 郭玲玲, 刘毅, 禄梦杰, 等. HPLC 法同时测定陕西产不同生长年限野生和栽培黄芩中 9 种化学成分的含量 [J]. 中草药, 2018, 49(4): 935-940.
- [17] 黄仕文, 颜媛媛, 嵇晶, 等. 经典名方质量研究及其量值传递关键技术 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3): 446-449.
- [18] 余亦婷, 赵乙萌, 袁曦, 等. Heracles Neo 超快速气相电子鼻对不同产地、生长年限及采收期黄芪药材品质评价研究 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1328-1337.
- [19] 赵霞, 司晶晶, 赵鲲鹏, 等. 不同生长期黄芪无机元素动态特征分析 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(18): 293-299.
- [20] 仇劲, 李国清, 于清伟, 等. 不同采收时期金银花中化学成分及其相关酶活性分析 [J]. 中国农学通报, 2019, 35(19): 73-77.
- [21] 孙新茹, 邓秀平, 彭辉, 等. 经典名方物质基准的质量相关性研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(5): 653-660.
- [22] 杜克群, 成颜芬, 李敏敏, 等. 基于特征图谱与 5 种成分含量的经典名方桃红四物汤量值传递分析 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 7058-7069.
- [23] 尚炳娴, 赵振霞, 董慧玲, 等. 经典名方真武汤的物质基准关键质量属性 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(10): 1962-1968.
- [24] 徐瑞杰, 薛蓉, 梅茜, 等. 经典名方枳实薤白桂枝汤物质基准的量值传递研究 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2650-2658.
- [25] 李华露, 李秋桐, 刘华兰, 等. 经典名方易黄汤物质基准 HPLC 特征图谱的建立及量值传递研究 [J]. 南京中

- 医药大学学报, 2022, 38(7): 621-630.
- [26] 王彦, 高艳, 罗菊元, 等. 泻白散的物质基准量值传递分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21): 1-9.
- [27] 关雅戈, 罗赣, 高晓燕, 等. 经典名方桃核承气汤物质基准关键质量属性研究 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2267-2275.
- [28] 曾涛. 影响药物作用的因素及药物相互作用 [J]. 中国卫生产业, 2012, 9(12): 189.
- [29] 聂欣, 庞兰, 鲜静, 等. 整合文献计量学、血清药物化学及网络药理学辨识经典名方化肝煎关键质量属性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 382-394.
- [30] 许金国, 梅茜, 夏金鑫, 等. 经典名方当归四逆汤物质基准量值传递分析 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6501-6509.
- [31] 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.
- [32] 聂欣, 庞兰, 鲜静, 等. 整合文献计量学、血清药物化学及网络药理学辨识经典名方化肝煎关键质量属性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 382-394.
- [33] 杨艳玲, 李花花, 黄嘉怡, 等. 基于质量源于设计 (QbD) 理念的经典名方桃红四物汤的提取工艺研究 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 403-412.
- [34] 胡钟姣, 郑露露, 许光亚, 等. 基于网络药理学和质量源于设计理念的栀子豉汤提取工艺研究 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 1973-1982.
- [35] 徐男, 王平, 王淑玲, 等. 基于 UPLC 特征图谱和 Q-Marker 量值传递评价经典名方半夏白术天麻汤颗粒剂的关键生产工艺 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7455-7463.
- [36] 杨明, 张婧, 宋民宪, 等. 银翘散原方改剂问题的分析及建议 [J]. 中成药, 2012, 34(8): 1621-1624.
- [37] 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.
- [38] 张静, 祝明利, 林玲, 等. 中药大品种制造关键质量属性表征: 粉末物理属性的银杏叶提取物物料质量控制方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1622-1628.
- [39] 王镇. 不同剂型止咳散治疗喘息型支气管炎疗效分析 [J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(8): 876-877.
- [40] 张浩, 丁美红, 王晓艳. “谱效法”分析不同剂型三七活血化瘀药效比较研究 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(11): 91-95.
- [41] 李寒冰, 吴宿慧, 唐进法, 等. 中药质量生物标志物研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4556-4561.
- [42] 刘琦, 赵宏伟, 张爱华, 等. 基于中医方证代谢组学研究男仕胶囊治疗肾阳虚证的药效物质基础及作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2901-2914.
- [43] Zhou H N, Zhang P J, Hou Z G, *et al.* Research on the relationships between endogenous biomarkers and exogenous toxic substances of acute toxicity in *Radix aconiti* [J]. *Molecules*, 2016, 21(12): E1623.
- [44] 李小锦, 黄莹莹, 杨珍, 等. 基于效应基准的中药质量生物标志物研究策略 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 204-210.
- [45] Bäckhed F, Ley R E, Sonnenburg J L, *et al.* Host-bacterial mutualism in the human intestine [J]. *Science*, 2005, 307(5717): 1915-1920.
- [46] Nicholson J K, Holmes E, Wilson I D. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3(5): 431-438.
- [47] 范亚楠, 陈彦琳, 杜杰, 等. 六神曲酶活性研究进展 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(12): 2172-2176.
- [48] 朱海针, 谢卫华, 龙凯, 等. PCR-DGGE 技术研究淡豆豉炮制过程中微生物菌群的动态变化 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1757-1765.
- [49] 王秋红, 苏阳, 王荔慧, 等. 六神曲中真菌的分离与鉴定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 122-127.
- [50] 王玉霞, 毛鑫, 王熠, 等. 六神曲炮制历史沿革及现代研究 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1182-1184.
- [51] 朱柏雨, 杨程, 姜媛媛, 等. 中药六神曲消化酶和生物活性研究进展 [J]. 分子植物育种, 2018, 16(11): 3763-3767.
- [52] 王云庭, 杜杰, 金锋, 等. 不同产地六神曲麦芽低聚糖酶活力实验比较研究 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(7): 814-817.
- [53] 张欢, 高胜美, 王跃飞, 等. 中药“曲剂”发酵的物质和功能变化及机制研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2473-2479.
- [54] Saad R, Rizkallah M R, Aziz R K. Gut Pharmacomicrobiomics: The tip of an iceberg of complex interactions between drugs and gut-associated microbes [J]. *Gut Pathog*, 2012, 4(1): 16.
- [55] Swanson H I. Drug metabolism by the host and gut microbiota: A partnership or rivalry? [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(10): 1499-1504.
- [56] 白雪, 刘贵琴, 杨建鑫, 等. 肠道菌群介导高原低氧对药物代谢的调节 [J]. 药学学报, 2021, 56(10): 2787-2796.
- [57] 张存艳, 袁明昊, 魏蔼玲, 等. 基于肠道菌群治疗疾病的中医药研究现状 [J]. 中药材, 2020, 43(10): 2594-2599.
- [58] 李佳琪, 高丽, 王珂欣, 等. 快速老化小鼠 SAMP8 模型粪便代谢物和肠道菌群改变的研究 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 2265-2273.
- [59] 沈子亮, 王全, 曹辉, 等. 不同乳脂率奶牛瘤胃微生物及其代谢物差异分析 [J]. 动物营养学报, 2022, 34(5): 3000-3011.
- [60] 冯彦, 孟美黛, 冯建有, 等. 基于多维组学探究逍遥散低极性部位对 CUMS 模型大鼠的抗抑郁作用 [J]. 药

- 学报, 2020, 55(2): 305-314.
- [61] 彭程程, 姚亮亮, 曾国威, 等. 葛根芩连汤干预胰岛素抵抗大鼠的粪便代谢组及相关菌群研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(12): 1737-1744.
- [62] 蔡媛, 刘浩, 孔文平, 等. 多花黄精内生菌群落结构多样性及其与有效成分含量相关性研究 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 4023-4030.
- [63] 包芮之, 万德光, 裴瑾, 等. 《中国药典》中药材基原和药用部位的变化规律研究 [J]. 中草药, 2020, 51(17): 4568-4575.
- [64] 刘倩倩, 王升菊, 任超翔, 等. 中药辨色论质理论与方法的传承创新 [J]. 中草药, 2021, 52(10): 3121-3132.
- [65] 赵晴, 谢红波, 赵红玲, 等. 中药材种子 DNA 条形码鉴定研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(14): 3471-3476.
- [66] 李军, 张召雷, 王晓敏, 等. 应用种子形态及 DNA 条形码技术鉴定黄芪及混伪品种子 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7871-7879.
- [67] 严华, 石任兵, 姚辉, 等. 铁皮石斛的 ITS2 条形码分子鉴定及 5 种重金属及有害元素的测定 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(6): 1044-1053.
- [68] 蔡一鸣, 代江鹏, 郑雨欣, 等. 钩藤属植物分子鉴定的 DNA 条形码筛选 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1828-1837.
- [69] 龙炳宏, 蒋向辉, 宋荣, 等. DNA 条形码在黄精属药用植物鉴定与遗传多样性分析中的应用 [J]. 植物科学学报, 2022, 40(4): 533-543.
- [70] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 490.
- [71] 辛天怡, 李西文, 姚辉, 等. 中药材二维 DNA 条形码流通监管体系研究 [J]. 中国科学: 生命科学, 2015, 45(7): 695-702.
- [72] 史行幸, 黄琴伟, 郭增喜, 等. 影响前胡药材质量的关键因素研究 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(2): 192-195.
- [73] 周洁, 李晔, 刘洋, 等. 不同产地艾叶中主要化学成分的研究现状分析 [J]. 中草药, 2022, 53(15): 4882-4894.
- [74] 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.
- [75] 曾燕, 焦连魁, 李进瞳, 等. 现代中药材种业发展的产业和技术需求分析 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(2): 198-209.
- [76] 魏引平, 徐虹. 从药材种植、饮片加工、质量标准三个重点环节谈中药质量管理 [J]. 中国药事, 2015, 29(1): 36-39.
- [77] 施明毅, 赵姝婷, 杨超, 等. 中药材种植溯源系统开发 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(9): 1540-1546.
- [78] 康传志. 硫磺熏蒸对天麻和牛膝药材质量的影响 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [79] 赵成城. 栀子总环烯醚萜苷提取物的工艺及质量研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [80] 石婧婧, 陈舒好, 邹立思, 等. 超快速液相色谱-三重四极杆/线性离子阱质谱法同时测定不同贮藏条件下红参中 17 种人参皂苷类成分 [J]. 分析测试学报, 2018, 37(11): 1294-1301.
- [81] 史永平, 孔浩天, 李昊楠, 等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 281-289.
- [82] 杨阿敏. 中药炮制对中药治疗效果及药物毒副反应的影响 [J]. 医学理论与实践, 2022, 35(3): 489-490.
- [83] 杨清杰. 不同中药炮制方法对中药饮片临床疗效的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(1): 135-137.
- [84] 裴科, 宁燕, 蔡皓, 等. 基于 HPLC 指纹图谱结合化学模式识别的川芎炮制前后对比研究 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1274-1283.
- [85] 徐亚莉, 徐炯炯, 张娟. HPLC 法测定川黄柏不同炮制品中盐酸小檗碱的含量 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(10): 133-135.
- [86] 潘欢欢. 白术麸炒过程中物质基础、健脾作用和燥性变化研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [87] 刘忠全. 川芎酒炙前后川芎嗪含量变化的研究与分析 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2018.
- [88] 杨丽, 周易, 王小明, 等. 炮制对半夏化学成分及药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(2): 49-53.
- [89] 曹晖, 张保献, 涂家生. 关于我国炮制辅料现状及标准化思考与建议 [J]. 中国食品药品监管, 2018(9): 47-51.
- [90] 郑京胜, 金利思, 杜伟锋, 等. 中药炮制辅料质量标准现状探析 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4694-4698.
- [91] 时玉昌, 沈申, 陈亚运, 等. 不同干燥方法对金银花多元功效成分和感官品质的影响 [J]. 生物加工过程, 2021, 19(1): 66-73.
- [92] 刘磊, 马伟, 吴修红, 等. 五味子鲜果采后“杀青”加工对其药材品质的影响 [J]. 中国药房, 2021, 32(21): 2599-2604.
- [93] 王君梅, 王志旺, 郭玫, 等. 唐古特大黄根茎不同组织的红外光谱分析及药效学的对比研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(8): 827-831.
- [94] 谭超群, 解达帅, 程小恩, 等. 基于大数据技术的中药饮片外观性状与内在成分数据的研究与应用 [J]. 中国药房, 2018, 29(16): 2287-2290.
- [95] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录 (第一批)》的通知 [EB/OL]. (2018-04-13) [2022-06-03]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [96] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表 (7 首方剂)》的通知 [EB/OL]. (2020-10-15) [2020-11-10]. <http://kjs>.

- satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-11-10/18132.html.
- [97] 张沁怡, 孙国祥. 中药一致性评价关键问题-中药固体制剂溶出度测定方法与评价 [J]. 药学研究, 2021, 40(5): 281-288.
- [98] 陈红鸽, 肖云芝, 刘朝勇, 等. 不同粒度赤芍药材抗肝纤维化作用的谱效关系研究 [J]. 环球中医药, 2015, 8(4): 428-431.
- [99] 闵会, 徐斌, 郑亚纯, 等. 经典名方苓桂术甘汤物质基准质量控制标准研究 [J]. 中国药品标准, 2022, 23(6): 587-595.
- [100] 苗家燕, 罗赣, 高晓燕, 等. 经典名方当归四逆汤物质基准的关键质量属性研究 [J]. 分析测试学报, 2021, 40(5): 740-746.
- [101] 李玲玲, 陈盛君, 李松, 等. 经典名方半夏厚朴汤物质基准量值传递分析 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(9): 1736-1744.
- [102] 李华. 中药制剂辅料的筛选及临床前安全性评价策略 [A] // 中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会第二次 (2017 年) 学术交流大会论文集 [C]. 苏州: 中国毒理学会, 2017: 34.
- [103] 江丽慧, 禹海燕, 于蓓蓓, 等. 六味地黄丸 (浓缩丸) 现代制剂辅料的优化 [J]. 中成药, 2021, 43(5): 1128-1135.
- [104] 甘嘉荷. 不同剂型附子理中丸化学成分与入血成分对比研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [105] 王雅, 邹泽, 李飞, 等. 中成药不良反应 159 例报告分析 [J]. 安徽医药, 2019, 23(11): 2320-2323.
- [106] 亢卫华, 平贯芳, 崔李平. 196 例中药制剂不良反应分析与原因探讨 [J]. 中成药, 2016, 38(8): 1878-1880.
- [107] 李凡, 张晓朦, 张冰. 化痰止咳平喘类中药饮片安全问题分析与用药警戒思考 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12): 5149-5156.
- [108] 郭兆娟, 张晶璇, 涂灿, 等. 关于中药潜在肝毒性若干问题的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5399-5402.
- [109] 申屠银洪, 李欢欢, 赵晓莉, 等. 经典名方旋覆代赭汤的指纹图谱及功效关联物质预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(16): 4825-4836.
- [110] 李泽, 杜鹤, 解玉军, 等. 基于多元统计分析和网络药理学的炒酸枣仁饮片质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(16): 4811-4824.
- [111] 齐琪, 赵玥瑛, 张晴, 等. 经典名方小承气汤的物质基准量值传递研究 [J]. 中草药, 2021, 52(10): 2927-2937.
- [112] 曲缘章, 孙博, 朱广伟, 等. DESI-MSI 技术在经典名方芍药甘草汤质量控制中应用研究 [J]. 中草药, 2020, 51(13): 3433-3443.

[责任编辑 赵慧亮]