

中药配方颗粒国家标准中同源异效现象的分析与讨论

张文慧¹, 雷燕莉¹, 谢志伟¹, 田佩灵¹, 雷诗懿¹, 刘涛^{2,3*}

1. 成都大学药学院, 四川 成都 610106

2. 成都大学食品与生物工程学院, 四川 成都 610106

3. 四川省抗病毒中药产业化工程技术研究中心, 四川 成都 610106

摘要: 中药配方颗粒因其具有使用方便、快速, 便于储存运输, 有利于实现中药的标准化等优点, 使其行业发展进入了新的阶段。我国药品监管部门加强了配方颗粒的研制、生产和使用相关法规的制定, 截至2022年9月, 国家已公示200个中药配方颗粒的标准(简称国家标准), 这些标准中包括同源异效的配方颗粒, 通过对“同源异效”配方颗粒的现象进行分析和讨论, 并就同源异效配方颗粒质量标准研究提出建议, 为完善配方颗粒的研究提供参考。

关键词: 中药配方颗粒; 质量标准; 同源异效; 差异性研究; 国家标准

中图分类号: R288 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)07-2319-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.07.032

Analysis and discussion on phenomenon of homology and heteroactivity in national standard of traditional Chinese medicine formula granules

ZHANG Wen-hui¹, LEI Yan-li¹, XIE Zhi-wei¹, TIAN Pei-ling¹, LEI Shi-yi¹, LIU Tao^{2,3}

1. School of Pharmacy, Chengdu University, Chengdu 610106, China

2. College of Food and Bioengineering, Chengdu University, Chengdu 610106, China

3. Engineering Research Center for Anti-Viral Traditional Chinese Medicine of Sichuan Province, Chengdu 610106, China

Abstract: Because of its convenient use, rapid use, convenient storage and transportation, and the standardization of traditional Chinese medicine, the development of the industry has entered a new stage. China's drug regulatory authorities to strengthen the development, production and use of formula granule regulations, as of September 2022, the country has public 200 Chinese medicine formula particles standard (national standard), which include the formula granules with homologous and heterologous effect. Through analyzing and discussing the phenomenon of "homologous and heterologous effect" formula granules, suggestions on the quality standards of homologous and heterologous effect formula granules are put forward to provide reference for improving the research of formula granules.

Key words: traditional Chinese medicine formula granules; quality standards; homologous and heterologous effect; difference research; national standard

中药是指在中医药理论指导下用于预防和治疗疾病的药物^[1]。“同源异效”是指来源于同一药用植物, 因入药部位、成熟程度、炮制方法等因素不同而为不同饮片的现象^[2]，“同源异效”的中药饮片虽然炮制方法不同, 但大多数都有着相同的有效成分。中药配方颗粒是基于中药材或中药饮片制备而成的, 也存在“同源异效”现象, 称为“同源异效”

配方颗粒。部分同源异效的中药材或中药饮片可从外观、性状等方面进行鉴别, 但将其制成配方颗粒后却难以分辨。为了节约成本, 一些不良商家在生产环节利用未炮制的药材或饮片替代炮制品投料, 或将其他的药材替代另外一种药材投料, 如同为毛茛科植物芍药的根茎, 去皮再煮后炮制而成的是白芍, 直接晒干制成饮片的是赤芍, 二者仅加工方法

收稿日期: 2022-09-29

基金项目: 四川省 2021-2023 年高等教育人才培养质量和教学改革项目 (JG2021-1106); 四川省科技成果转化示范项目 (23ZHSF0218)

作者简介: 张文慧 (2002—), 女, 本科生, 研究方向为中药新药开发研究及质量再评价。Tel: 15181196206 E-mail: 1633143659@qq.com

*通信作者: 刘涛 (1976—), 男, 博士, 研究员级高级工程师, 从事中成药开发与再评价相关技术研究。E-mail: 28283487@qq.com

略有差别^[3], 赤芍与白芍饮片可以从外表上轻易分辨, 但将二者制成配方颗粒后现有的质量标准仍难以准确分辨^[4]。二者功效不同, 误用会对临床治疗带来困扰, 影响甚至延误病情。为了避免临床用药混乱, 保障患者利益, 应重视对“同源异效”配方颗粒的质量控制。

本文通过总结原药材的“同源异效”现象, 延伸出“同源异效”配方颗粒的概念, 进一步探究国家标准中“同源异效”配方颗粒的质量标准中可能存在的问题, 为中药配方颗粒的质量提升及再评价提供参考。

1 原药材的“同源异效”现象

“同源异效”中药现象早在秦汉时期就有记载, 《中国药典》2020年版共收录了128例存在同源异效现象的药材, 有学者对《全国中草药汇编》《中药大辞典》《中华本草》等典籍进行统计, 共有800余种同源异效药材^[2]。

药材的同源异效必须满足“同源”和“异效”, 如茵陈的基原有滨蒿和茵陈蒿2个基原, 由滨蒿制成的饮片与茵陈蒿制成的饮片功效不完全相同, 但是由于基原也不同, 便不是“同源异效”药材^[5-6]。“同源异效”药材的类型大致分为3类, 分别为同一药用部位炮制方法不同, 如赤芍与白芍等^[7]; 同一药用部位成熟程度不同, 如诃子与西青果等^[8]; 同一药用植物药用部位不同, 如桑叶与桑枝等^[9]。同时, 同类型药材异效的程度与化学成分等的差异也不相同, 如生地黄与熟地黄间的成分差异明显小于何首乌与首乌藤间的差异^[10-11]。

2 中药配方颗粒的“同源异效”研究现状

中药配方颗粒来源包含同源异效的原药材, 自然也存在同源异效现象。“同源异效”配方颗粒是指源于同一药用植物, 药用部位、成熟程度、炮制方法等不同的中药饮片制成的中药配方颗粒。

2.1 “同源异效”配方颗粒的分类

结合中药配方颗粒及“同源异效”配方颗粒的定义, 在国家标准中, 对“同源异效”配方颗粒进行分类, 包括以下3类。

2.1.1 原料为同一药用部位、炮制方法不同的配方颗粒 炮制是中药材在中医药理论指导下, 经净制、切制等方法处理药材的过程, 从而使药材达到增效、减毒、纠性等效果。天南星性温、辛, 主治寒痰咳嗽, 为了达到其他效果, 可将药材进行炮制, 如天南星用于治疗热痰咳嗽, 可以使用性味苦寒的猪胆

汁炮制处理, 使其性变为寒凉, 二者为同一药用植物同一药用部位, 炮制后功效有所改变^[12]。如用酒作为辅料, 采用浸、蒸、炒等炮制工艺后, 会影响中药饮片成分的含量或生成新成分^[13]。

同样, 经过醋制芫花后其二氯甲烷部位毒性降低, 提高大鼠肝肾细胞功能与抗氧化能力^[14]; 盐制白垩可“免结涩人肠也”^[15]; 酒制黄芩清肺热效果增加, 使原药材发生一定的药效改变^[13,16]; 蜜制黄柏较蜜制前修复口腔细胞氧化损伤的效果更好^[17]; 川木香炮制前用于理气和胃、炮制后用于实肠止泻^[18]; 赤芍清热凉血、散瘀止痛, 而白芍补血敛阴、平肝柔肝, 功效均与血有关, 却又有所不同^[3]。在国家标准中收录的白芍、赤芍等54对“同源异效”配方颗粒, 采用常规检测方法难以进行判别, 因此需采用其他的指标对其进行分析, 有学者提出采用“炮制痕迹”对其进行鉴别控制, 对炮制的外源性物质和内源性产物进行测定, 达到质量控制的目的^[19]。通过对公示的国家标准进行总结^[20-22], 83.3%的配方颗粒在国家标准中测定的指标成分相同, 含量范围有交叉, 不具专属性, 在相同条件下, “同源异效”配方颗粒的特征图谱或指纹图谱相似; 测定指标成分相同, 含量范围有交叉, 但特征图谱或指纹图谱不同的情况占总体的13.0%; 仅有3.7%的配方颗粒测定的指标成分不同, 未使用相同测定方法测定, 其特征图谱不同, 见表1。

2.1.2 原料来源同一药用部位, 成熟程度不同的配方颗粒 同一药用部位, 一般来说从未成熟变为成熟过程中, 植物的活性成分的合成及积累受其自身遗传及环境因素的影响, 采收期不同其活性成分种类及含量也会不同^[23], 《中国药典》2020年版中收录了西青果与诃子等5对中药配方颗粒, 国家标准中收录了青皮与陈皮等2对中药配方颗粒。在陈皮与青皮的配方颗粒中, 国家标准应用高效液相色谱法测定的指标成分均不同, 陈皮通过测定橙皮苷含量进行质量控制或判定是否为陈皮配方颗粒, 而青皮以辛弗林进行质量控制或判定是否为青皮配方颗粒。采用同一药用部位, 仅成熟程度不同的“同源异效”配方颗粒的情况较少, 国家标准中也仅有陈皮与青皮配方颗粒、枳壳与枳实配方颗粒2种, 二者均是采收期、成熟度的不同导致功效不同, 未成熟果实(枳实、青皮)中黄酮类成分的含量比成熟果实(枳壳、陈皮)中高, 导致其临床使用不同^[24]。枳实具有破气消积、化痰除痞之功效, 而枳壳具有理气

表 1 国家标准中炮制方法不同的“同源异效”配方颗粒

Table 1 “Homologous and heterologous effect” formula particles with different processing methods in national standards

组号	配方颗粒名称			质量标准异同
	1	2	3	
1	槐角	蜜槐角		测定的指标成分相同， 含量范围有交叉；“同 源异效”配方颗粒的 特征图谱或指纹图谱 相似
2	百部（对叶百部）	蜜百部（对叶百部）		
3	百合（卷丹）	蜜百合（卷丹）		
4	款冬花	蜜款冬花		
5	枇杷叶	蜜枇杷叶		
6	桑白皮	蜜桑白皮		
7	旋覆花（旋覆花）	蜜旋覆花（旋覆花）		
8	紫苑	蜜紫苑		
9	麻黄（草麻黄）	蜜麻黄（草麻黄）		
10	王不留行	炒王不留行		
11	莱菔子	炒莱菔子		
12	牛蒡子	炒牛蒡子		
13	火麻仁	炒火麻仁		
14	紫苏子	炒紫苏子		
15	蒺藜	炒蒺藜		
16	酸枣仁	炒酸枣仁		
17	苦杏仁（西伯利亚杏）	燂苦杏仁（西伯利亚杏）	炒苦杏仁（西伯利亚杏）	
18	桃仁（桃）	炒桃仁（桃）	燂桃仁（桃）	
19	栀子	炒栀子	焦栀子	
20	白术	麸炒白术		
21	枳壳	麸炒枳壳		
22	枳实（酸橙）	麸炒枳实（酸橙）		
23	补骨脂	盐补骨脂		
24	车前子（车前）	盐车前子（车前）		
25	杜仲	盐杜仲		
26	黄柏	盐黄柏		
27	菟丝子（菟丝子）	盐菟丝子（菟丝子）		
28	续断	盐续断		
29	知母	盐知母		
30	青皮（个青皮）	醋青皮（个青皮）		
31	香附	醋香附		
32	青皮（四花青皮）	醋青皮（四花青皮）		
33	北柴胡（柴胡）	醋柴胡（柴胡）		
34	延胡索	醋延胡索		
35	肉苁蓉（管花肉苁蓉）	酒苁蓉（管花肉苁蓉）		
36	山萸肉	酒萸肉		
37	女贞子	酒女贞子		
38	黄芩	酒黄芩		
39	当归	酒当归		

续表 1

组号	配方颗粒名称			质量标准异同
	1	2	3	
40	大黄(药用大黄)	酒大黄(药用大黄)	熟大黄(药用大黄)	测定的指标成分相同,
41	吴茱萸	制吴茱萸		含量范围有交叉;“同
42	远志(远志)	制远志(远志)		源异效”配方颗粒的
43	厚朴(厚朴)	姜厚朴(厚朴)		特征图谱或指纹图谱
44	山楂(山里红)	焦山楂(山里红)		相似
45	生地黄	熟地黄		
46	赤芍(芍药)	白芍	炒白芍	测定指标成分相同,含
47	甘草(甘草)	炙甘草		量范围有交叉,特征
48	生姜	干姜	炮姜	图谱或指纹图谱不同
49	骨碎补	烫骨碎补		
50	丹参	酒丹参		
51	何首乌	制何首乌		
52	淫羊藿(淫羊藿)	炙淫羊藿(淫羊藿)		
53	苍术(北苍术)	麸炒苍术(北苍术)		测定的指标成分不同,
54	巴戟天	制巴戟天		特征图谱或指纹图谱
				不同

宽中、行滞消胀之功效,还可促进血行。

2.1.3 原料来源同一药用植物、不同药用部位的配方颗粒 同一药用植物不同药用部位的药材制成的配方颗粒,由于药用部位不同,其功效相差较远,化学成分种类及含量也有着比较明显的差别,部分通过薄层色谱便可以轻易辨别。如桑白皮可治疗肺热咳喘、桑葚用于补血滋阴、桑枝可治风湿骨痛、桑叶可以疏散风热^[9],4者药效差异较大,究其原因因为药用部分指标性成分的种类和含量差异明显。在已公示的质量标准中,有6组配方颗粒药用部位不同的“同源异效”配方颗粒,见表2。

综上,由于同源异效现象存在于同一种或同基原植物的药材中,其配方颗粒化学成分大多相似,

表2 国家标准中药用部位不同的“同源异效”配方颗粒
Table 2 “Homologous heterologous effect” formula granules with different medicinal parts in national standard

组号	配方颗粒名称
1	板蓝根、大青叶
2	车前草、车前子
3	合欢花、合欢皮
4	槐花、槐角
5	桑白皮、桑叶、桑葚、桑枝
6	天花粉、瓜蒌

难以找出差异成分。炮制方法不同的药材配方颗粒,如延胡索与醋延胡索配方颗粒,炮制方法不同,“醋制入肝经”,其成分延胡索乙素在体内代谢情况不同,导致功效略有差别^[25],但是在国家标准中二者的配方颗粒质量标准均只检测延胡索乙素含量,且含量标准一致。而成熟程度不同的类型如青皮和陈皮,炮制后其功效、成分及次生代谢产物种类与含量等都有区别,相比之下较易判断出差异^[26-29]。

在研究其差异时,只有正确判断“同源异效”配方颗粒的类型,才能根据分类更好地进行研究,相同类型的“同源异效”配方颗粒往往可以采用相同的研究思路进行研究,如对于同是因为不同炮制方法的同源异效配方颗粒,均可以采用炮制痕迹对其进行质量差异性研究。

2.2 “同源异效”配方颗粒质量标准情况

目前已发布的国家标准从来源、制法、性状、鉴别、特征图谱或指纹图谱、含量测定、浸出物、检查、规格、贮藏、注意等内容对中药配方颗粒进行质量评价^[30],主要通过其中的鉴别、特征图谱、检查、浸出物以及含量测定5项对配方颗粒进行分辨。理想的质量标准能够特异性地对产品进行质量控制,并直接或间接地反映药品的安全性和有效性。目前国家标准中各检测项存在以下问题。

2.2.1 鉴别 【鉴别】项下一般将配方颗粒与其指标成分对照品、对照药材等在薄层板上展开,观察色谱上相应位置是否有相同斑点^[31],但是由于“同源异效”配方颗粒来源于同一植物,甚至仅炮制方法不同,导致大部分“同源异效”配方颗粒的对照药材与指标成分对照品完全一致,且薄层色谱法相较于高效液相色谱等方法的结果,其重复性和稳定性较差^[32]。通过薄层色谱法所得结果只是定性结果,即“有或无”,大多用于判断药材的大体种类,无法进行更细致的对比,建议采用精密度较高的检测方法。

在国家标准中存在同源异效现象的配方颗粒,特别是同一药用部位炮制方法不同的情况,在国家标准中鉴定方法完全相同,标准也相同,如酸枣仁与炒酸枣仁配方颗粒,有研究认为,若是鉴别的物质含量较少在薄层色谱中可能不显色,表明无法根据薄层色谱鉴别项来确认“同源异效”配方颗粒中某物质的含量少还是不存在,大多数“同源异效”配方颗粒仍需与其他项下的检测综合控制质量^[33]。其他类型的“同源异效”配方颗粒,如合欢花与合欢皮配方颗粒,在国家标准中合欢花配方颗粒指标性成分为槲皮苷,而合欢皮配方颗粒指标性成分为(-)-丁香树脂酚-4-O-β-D-呋喃芹糖基-(1→2)-β-D-吡喃葡萄糖苷,薄层色谱法的检测主要也是检测这2种成分,较易判断,才可直接采用薄层色谱法。

2.2.2 特征图谱 国家标准中【特征图谱】项下均采用高效液相色谱法,特征图谱是选取供试品图谱中某些重要的特征信息,与对照药材的特征峰信息进行比对,同时选用一个或多个对照品进行定位,利用相对保留时间对多个目标成分进行识别判断^[34]。特征图谱可以表征中药内在质量的整体变化,特征图谱中的峰要求峰面积适中、干扰峰较少、易识别、专属性强等^[35-38]。

高效液相色谱法所检测的特征图谱数量多,能收集到配方颗粒中大部分化学成分的信息,对比2种“同源异效”配方颗粒特征图谱,更易收集到有效信息进行鉴别。但是由于“同源异效”药材化学成分大多相同,对应的“同源异效”配方颗粒化学成分也大致相同,导致在寻找合适方法时难以找到明显的不同^[39]。

为了找到2种配方颗粒的不同之处,可以改进处理数据的方法,如化学成分种类相同的物质,检测方法相同,但是部分物质含量会有一定的差别,

体现在峰高不同。根据峰高计算出含量制定其指标成分的含量范围。另外在国家标准中常采用计算相对保留时间,对比差异^[40]。此外建议在采用高效液相色谱法对比差异外,可以采取红外光谱、紫外光谱等多种方法,从多个方面进行综合评价,寻找质量标准相似度高的“同源异效”配方颗粒差异。

2.2.3 检查及浸出物项 在国家标准中普遍存在的内容为检测是否符合《中国药典》2020年版中的颗粒剂^[41-42]项下的各项规定、《中国药典》2020年版通则1040及测定浸出物的量^[43]。部分配方颗粒会要求检测重金属及有害元素的含量,如国家标准中苦杏仁(西伯利亚杏)配方颗粒,与其炒苦杏仁(西伯利亚杏)配方颗粒、燀苦杏仁(西伯利亚杏)配方颗粒2种“同源异效”配方颗粒,在国家标准中重金属含量等含量标准一致,如铅、镉、砷、汞、铜不得过5、0.3、2、0.2、150 mg/kg^[20,44]。

中药中重金属及有害元素一直是国内外普遍关注的中药安全性问题之一^[45],针对“同源异效”配方颗粒,由于其炮制方法不同,重金属及有害元素等的残留量可能存在不同,可以通过实验找到特定的含量范围进行规定从而分辨“同源异效”配方颗粒。采用原子吸收分光光度法^[46]、电感耦合等离子体质谱^[47]、电感耦合等离子体原子发射光谱法、高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法、X射线荧光光谱法等多种方法对重金属、有害元素等微量元素^[48]进行测定,进一步对多种方法进行整合分析,进而对其中特殊物质的含量进行探索,才能最大化的比较“同源异效”配方颗粒间的差异。

2.2.4 含量测定 国家标准中的含量检测普遍采用高效液相色谱法,进行种类较少的指标成分的含量检测时采用的方法往往较特征图谱项下的色谱条件更加简便,且只需准备对照品与供试品即可^[49]。

但用较简单的方法时只能检测特定化学成分,在对比时往往不能提供更多信息,【含量测定】项下采用高效液相色谱法测定“同源异效”配方颗粒的含量时,往往是已确定指标成分,仅通过寻找合适的色谱条件测定指标成分含量^[50]。薄层色谱法是对已知物质种类进行鉴别,较少采用此方法对化学成分进行定量分析,在对比“同源异效”配方颗粒的差异时,适合通过薄层色谱综合特征图谱探究成分方面差异,即寻找“同源异效”配方颗粒中是否有种类不同或含量差异大的物质,再通过高效液相色谱法进行含量测定,制定量的标准。

通过探究上述质量标准研究方法,可以看出如果属于同一药用部位、成熟程度不同或同一药用植物不同药用部位的配方颗粒,通过简单的鉴别便可以对其进行分辨,其质量标准差异较大^[51]。而同一药用部位炮制方法不同的“同源异效”配方颗粒间差距较小,仅通过含量进行判断,仍缺乏准确判别的技术手段,需要通过特征图谱及更多特殊方法对其进行质量标准研究,通过规定指标成分含量进行区分^[52]。

3 “同源异效”配方颗粒质量标准存在的问题

近年来,国家药品监督管理局发布了《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》等多份文件,但目前中药配方颗粒的质量标准仍参差不齐^[19]，“同源异效”配方颗粒的质量标准研究仍是一大难题,从进行质量标准研究与控制时采用紫外光谱法、红外光谱法、高效液相色谱法等单一方法进行分辨,到采用多种方法综合检测控制质量标准^[53-55],我国的质量标准研究相关技术与研究方法正在逐步完善,但仍存在不足之处,如现有质量标准研究技术难以测出将中药材制成中药配方颗粒的完整过程等。

此外,饮片在提取浓缩制成配方颗粒过程中的量质传递,如解表药苍术、薄荷、紫苏子等,有效成分为挥发油,在制定质量标准时需要将挥发性成分进行控制。苍术主要药效成分为挥发油,在国家标准中苍术配方颗粒测定了挥发性成分苍术素的含量并对其进行质量控制,但麸炒苍术制成的配方颗粒仅测定了绿原酸含量,并未对挥发性成分含量进行质量控制^[56]。因此,笔者建议对已有的国家标准进一步优化,规定配方颗粒中主要挥发性成分种类及含量。

现有中药配方颗粒的质量标准在“同源异效”药材特别是药用部位相同仅炮制方法不同的药材时,由于二者饮片外表有明显差异可对其进行判别,在制成配方颗粒后外观相似,炮制前后化学成分种类未变化,含量相似,很难找到二者配方颗粒的差异之处制定出合适的质量标准。截至 2022 年 9 月,国家公示的 200 种中药配方颗粒标准,数量较少,根据《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》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^[57]。但是省级质量标准具有强烈的地方属性,难以跨地区使用,无

论是“同源异效”配方颗粒还是其他种类的配方颗粒都需要更多的研究制定出简便易行的国家级质量标准。

4 结语与展望

“同源异效”中药配方颗粒是对同源异效中药材的继承与发展,更是为中药用药提供了更加多样的选择。为了解决“同源异效”配方颗粒质量标准差异小的问题,需要寻找到原药材之间的不同之处,针对性地寻找差异,如赤芍与白芍药材,在含量检测上没有明显区别,其饮片除通过外观进行判断,还可采用 DNA 组测序方法、“炮制痕迹”理论等进行判断,可参考以下方法对“同源异效”配方颗粒进行质量标准研究:(1)通过“炮制痕迹”理论,蜜制增加糖分检测指标、炒制增加炭检测指标、盐制增加钠离子检测指标,且可通过炭含量确定不同炒制程度的饮片所制成的配方颗粒^[58]。(2)通过效价测定进行活性评价,根据其药效的特点来寻找差异,如对比生、盐覆盆子对肾阳虚多尿大鼠尿液的生成与调节作用^[59];赤芍与白芍药效不同,但赤芍活血功能更好^[60],可以直接采用凝血仪等进行活血功能的对比^[61-62];酒黄芩与黄芩的抑菌效果有差异,除个别菌种外,黄芩生品抑菌效力优于炮制品^[63],抑菌效果差异体现在对同一种菌的抑制效果大小不同与对不同菌株的抑菌效果不同等^[64]。(3)借鉴饮片质量对比的方法或目前中药质量研究中的一些全成分检测的方法。如采用全息薄层对配方颗粒进行多方面的信息搜集,全息薄层鉴别与常规薄层鉴别不同之处,是拟鉴别的对照药材和样品溶液要是全信息量,其各种成分不丢失^[65]。(4)采用代谢组学通过给药前后小鼠尿液粪便中成分变化,探究“同源异效”配方颗粒在体内代谢过程的异同^[66]。

确定“同源异效”配方颗粒的差异是建立配方颗粒标准过程中的难点,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。我国的中药配方颗粒质量标准制定还处于一个不完善的阶段,但随着国家的重视以及科技的发展,中药配方颗粒特别是存在“同源异效”配方颗粒的差异性研究以及质量标准制定难的问题必将得到解决。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郑红梅. 有关中药概念与内涵的思考 [J]. 中医药导报, 2020, 26(2): 112-114.
- [2] 吴月峰, 陈定芳, 朱志飞, 等. “同源异效”中药用药现

- 象及超分子作用机制的研究 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5729-5740.
- [3] 刘萍. 芍药、白芍、赤芍的历代本草考证浅析 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5662-5665.
- [4] 赵琼玥. 白芍赤芍配方颗粒研制及白芍降糖作用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [5] 吴磊, 贾利军, 钟林江, 等. 茵陈质量标志物的预测 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2021, 40(2): 113-118.
- [6] 柴瑞霁. 茵陈蒿与绵茵陈之本草厘定 [J]. 辽宁中医杂志, 1989, 16(2): 32-33.
- [7] 王倩, 李柳潼, 马永森, 等. 白芍与赤芍化学成分和药理作用比较研究及质量标志物的预测分析 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(12): 1093-1098.
- [8] 索彩仙, 邱韵静, 吴文平, 等. 基于化学模式识别及多指标定量分析比较诃子和西青果的差异 [J]. 中国药房, 2020, 31(20): 2512-2518.
- [9] 成胜荣. 同源异效桑源药材 (桑叶、桑枝、桑白皮、桑椹) 的物质基础研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2019.
- [10] 钱艳艳. 地黄不同炮制品糖类成分理化特性及高压蒸制条件优化研究 [D]. 郑州: 河南农业大学, 2022.
- [11] 马文杰, 张彩云, 陈宏远, 等. 基于NMR技术的同源何首乌和首乌藤指纹图谱研究 [J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(5): 564-569.
- [12] 苏发智, 白晨曦, 张文森, 等. 基于正常及寒热证模型大鼠物质能量代谢的天南星与胆南星的药性研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(17): 4682-4690.
- [13] 钮敏洁, 蔡皓, 曹岗. 中药酒制及其机理研究概述 [J]. 中药材, 2020, 43(11): 2837-2841.
- [14] 彭新, 陈晓辉, 周浩, 等. 中药醋制入肝减毒、增效现代研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 190-194.
- [15] 李凯, 周宁, 田连起, 等. 中药盐及盐制法历史沿革 [J]. 中药材, 2018, 41(7): 1757-1762.
- [16] 张永鑫. 大黄、黄芩酒制前后效应成分及其大鼠体内药动学与组织分布比较研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [17] 雷雪霏. 黄柏炮制前后药代动力学及质变成分药效作用研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [18] 李奇娟, 高飞, 王战国, 等. 川木香煨制前后主要药效成分在体外生物体液中稳定性 [J]. 中成药, 2018, 40(12): 2708-2713.
- [19] 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.
- [20] 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>.
- [21] 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/yaowen/ypjgyw/20211031205610177.html>.
- [22] 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/gjyjw/zy/17079.jhtml>.
- [23] 韦正. 橘果皮不同生长期主要活性成分动态变化规律研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [24] 穆琦瑄. 枳实—枳壳—青皮—陈皮的化学成分特征研究及枳实(壳)炮制过程成分变化规律研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [25] 蒋濛. 醋制对延胡索主要活性成分含量及药理学影响研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [26] 赵祎姗. 源于同一植物的陈皮与青皮的品质评价研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [27] 徐小飞, 陈康, 汪金玉. 广陈皮和青皮炮制前后辛弗林含量比较研究 [J]. 河南中医, 2011, 31(7): 807-808.
- [28] 邱蓉丽, 吴玉兰, 乐巍. 陈皮、青皮中 4 种黄酮成分的比较研究 [J]. 中成药, 2015, 37(1): 149-153.
- [29] 王坚. 柑橘属常用中药材陈皮、青皮次生代谢产物之挥发油成分研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [30] 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.
- [31] 郭秀丽, 宋成程, 肖扬鑫, 等. 麸炒茅苍术及其不同物化形式标准汤剂中挥发油的量质传递规律分析 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-11. Doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20221247.
- [32] 姚长良, 张建青, 毕启瑞, 等. 中药质量标准和检测技术研究及应用 [J]. 中国食品药品监管, 2021(9): 106-115.
- [33] 安永勇, 杜毅, 高华, 等. 薄层色谱法和高效液相色谱法测定鸿茅药酒中阿魏酸含量的对比研究 [J]. 中国中医药科技, 2004, 11(1): 15.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 史紫娟, 林碧珊, 陈锦霞, 等. 炒火麻仁饮片标准汤剂特征图谱及有效成分的定量检测 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(11): 2192-2198.
- [38] 任慧, 郭盛, 张祎盈, 等. 补肺活血胶囊大鼠体内代谢产物鉴定及代谢途径分析 [J]. 中草药, 2023, 54(4):

- 1051-1063.
- [39] 张波泳, 江振作, 王跃飞, 等. UPLC/ESI-Q-TOF MS 法分析鲜地黄、生地黄、熟地黄的化学成分 [J]. 中成药, 2016, 38(5): 1104-1108.
- [40] 覃新华, 胡传义. 复方益肾利石颗粒提取工艺优化与颗粒成型性考察 [J]. 中国医药科学, 2022, 12(13): 94-97.
- [41] 张慧, 汪佳楠, 陈燕, 等. 化学计量学在中药配方颗粒制备工艺与质量评价中的应用 [J]. 中药材, 2019, 42(2): 474-478.
- [42] 徐松兵. 马鞭草配方颗粒质量标准的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [43] 万莉, 郭娅, 向琴, 等. 金钱草中有害元素的测定及污染等级的分析 [J]. 华西药学杂志, 2022, 37(4): 444-447.
- [44] 吕伟峰. 中药材中有害物质的分析方法研究 [D]. 北京: 清华大学, 2005.
- [45] 李丽敏, 曹帅, 季申. 中药中重金属及有害元素控制的思考与建议 [J]. 中国食品药品监管, 2022(3): 104-109.
- [46] 邵大志, 谢秋红, 马彘, 等. 乳鹿中铅、镉、砷、汞、铜元素的含量测定 [J]. 中国医药导刊, 2021, 23(10): 754-758.
- [47] 赵磊, 于卓卉, 孙艳涛, 等. ICP-MS 测定蟾皮中的重金属及有害元素及健康风险评估 [J]. 特产研究, 2022, 44(4): 135-139.
- [48] 闫峻, 祝溪明, 谢胜凯, 等. 基于微量元素分析技术的中药板蓝根和大青叶营养转运模式研究 [J]. 质谱学报, 2021, 42(2): 181-188.
- [49] 李光河, 齐元芝, 杨戒骄. 固相萃取-HPLC 法测定补骨脂中药配方颗粒剂中补骨脂素和异补骨脂素的含量 [J]. 海峡药学, 2019, 31(12): 73-75.
- [50] 冯媛, 郭龙, 常雅晴, 等. 基于指纹图谱和多成分含量测定的关黄柏及川黄柏差异性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(16): 5179-5184.
- [51] 孙立新, 宁黎丽, 毕开顺, 等. 板蓝根和大青叶质量的化学模式识别研究 [J]. 中药材, 2000, 23(10): 609-613.
- [52] 宋驰, 葛威, 邹佳莉, 等. 北柴胡及醋北柴胡标准汤剂质量差异性分析 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2331-2340.
- [53] 禹亚杰, 包锐. 中药配方颗粒质量控制研究现状分析与思考 [J]. 智慧健康, 2021, 7(13): 49-51.
- [54] 胡一冰, 罗虹, 潘春晖, 等. 基于光谱法的六味地黄系列制剂质量再评价研究 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2020, 39(4): 368-373.
- [55] 王向丽. 红外光谱法和 X 射线衍射技术在中药配方颗粒定性鉴别方面的应用 [D]. 石家庄: 河北师范大学, 2015.
- [56] 于艳, 袁媛, 贾天柱, 等. 苍术炮制前后化学成分及药理作用研究近况 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(1): 189-191.
- [57] 王赵, 金红宇, 马双成. 从市场抽检角度探讨中药配方颗粒质量标准相关问题 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 677-687.
- [58] 潘艳坤, 甘劼. 液相色谱-串联质谱法测定中成药中马兜铃酸 A 含量 [J]. 理化检验: 化学分册, 2009, 45(9): 1017-1020.
- [59] 张希, 廖宇娇, 杨卓, 等. 覆盆子盐制前后化学成分及药效学变化研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(1): 82-84.
- [60] 王忠良. 赤芍与白芍的药理作用比较 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(3): 199-200.
- [61] 林养, 吴春芳, 林荣华, 等. 手工法、半自动和全自动凝血仪测定凝血酶原时间的比较 [J]. 检验医学与临床, 2009, 6(13): 1039.
- [62] 杨慧, 张佳, 钟林江, 等. 基于酶活性丹参茎叶散剂活血活性谱: 效模型研究 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2022, 41(1): 6-10.
- [63] 席志芳, 杨瑞瑞, 李晗, 等. 黄芩炮制品生物检定法实验研究 [J]. 西北药学杂志, 2013, 28(1): 61-63.
- [64] 覃俊媛, 孙晨, 彭成, 等. 赶黄草水煎液对金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物膜形成的影响 [J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(1): 54-61.
- [65] 韩桂茹, 赵韶华, 赵志军, 等. 中药全息薄层色谱鉴别研究 [J]. 中成药, 2009, 31(1): 5-9.
- [66] 苏红娜, 张爱华, 孙晖, 等. 中医方证代谢组学研究进展及其应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(8): 1279-1286.

[责任编辑 赵慧亮]