中药制造全过程的品质传递控制与一致性评价研究进展

关欢欢[1]，白　雷[1]，袁冬平[1]，陈　盼[1]，张志同[1]，谢　辉[1]，陈　军[1,2]，陆兔林[1,2]，严国俊[1,2*]

1. 南京中医药大学药学院，江苏 南京　210023
2. 江苏省中医外用药开发与应用工程研究中心，江苏 南京　210023

摘　要：中药品质的一致性是保障临床疗效一致性的关键，也是保证中药安全性、可控性的前提和基础。中药制剂的品质形成过程非常复杂，涉及药材、饮片、中间体、制剂多个传递环节。将中药的高品质属性顺利传递到临床，关键在于建立中药制造各环节产品的品质一致性整体评价体系，并结合评价技术进行中药制造全过程品质传递控制。现有的中药品质一致性评价体系多以化学品质评价为主，不能全面表征中药品质，目前对于中药制造过程的控制手段也主要依靠对中间体或终端产品的离线检测，难以及时、有效地获取中药制造过程的变化。因此，以中药临床价值为导向，对中药制造全过程的品质传递控制与一致性评价研究进行综述，为保证中药产品的高品质属性与临床疗效提供参考。

关键词：中药制造；全过程质量控制；品质传递；一致性评价；外观性状评价；化学评价；生物评价

中图分类号：R288　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2024)05 - 1728 - 10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.05.030

Research progress on quality transfer control and consistency evaluation in whole process of traditional Chinese medicine manufacturing

GUAN Huanhuan[1], BAI Lei[1], YUAN Dongping[1], CHEN Pan[1], ZHANG Zhitong[1], XIE Hui[1], CHEN Jun[1,2], LU Tulin[1,2], YAN Guojun[1,2]

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

Abstract: The consistency of the quality of traditional Chinese medicine (TCM) is the key to ensure the consistency of clinical efficacy, and also the premise and basis to ensure the safety and controllability of TCM. The quality formation process of TCM preparation is very complicated and involves multiple transfer links, including Chinese medicinal materials, Chinese herbal decoction pieces, intermediates and Chinese medicine preparations. The key to successfully transfer the high-quality attribute of TCM to the clinic is to establish an overall evaluation system for the quality consistency of products in all aspects of TCM manufacturing, and to combine the evaluation technology to control the quality transfer in the whole process of TCM manufacturing. The existing consistency evaluation system of TCM quality is mainly based on chemical quality evaluation, which cannot fully characterize the quality of TCM. At present, the control methods of the manufacturing process of TCM mainly rely on the off-line detection of intermediates or terminal products, which is difficult to obtain the changes in the manufacturing process of TCM in a timely and effective manner. Therefore, based on the clinical value of TCM, the quality delivery control and consistency evaluation of the whole process of TCM manufacturing were reviewed, so as to provide reference for ensuring the high-quality attribute and clinical efficacy of TCM products.

Key words: traditional Chinese medicine manufacturing; whole process quality control; quality transfer; consistency evaluation; appearance trait evaluation; chemical evaluation; biological evaluation

中药是中医预防和治疗疾病的物质基础，中药品质一致性的有效评价不仅与其临床疗效息息相关，而且关系着中医药的现代化发展。中药制剂的品质形成过程非常复杂，涉及中药种植养殖、采收

收稿日期：2023-08-07

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82074004）；国家自然科学基金资助项目（81773910）；国家重点研发计划项目（2019YFC1710603）

作者简介：关欢欢，女，硕士研究生，研究方向为中药药剂学。E-mail: g20220781@163.com

***通信作者：**严国俊，教授，博士生导师，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

加工、饮片炮制、制剂生产直至临床应用的全过程，每个环节都面临着如何将中药的高品质传递的关键问题。在中药的物质基础与作用机制尚未完全阐明的情况下，“传递什么”与“如何传递”是中药制造全过程面临的 2 个关键问题，分别涉及中药制造的评价与控制方式。对此应选择合理的方法进行中药制剂的品质传递控制与一致性评价，并贯穿中药制造的全过程[1]。

1 中药品质传递含义及特点

中药“品质”主要是指中药的品种和质量，即药物的“真、伪、优、劣”，是中药及相关产品的品种、产地、规格、等级、质量及其与功效相关的属性[2]。中药品质传递即与临床疗效相关联的中药固有属性从药材种植养殖开始，历经采收加工、饮片炮制、提取纯化、制剂成型直至用于临床，发生量、质转移的过程，最终保证中药的安全有效[3]。中药的品质传递涉及多个相互关联的操作环节，其所含的物理、化学、药效等品质信息在各环节间转化与动态传递，并维持着中药制造过程的动态平衡[4]，这种平衡状态决定了中药的品质。即中药制造各环节产品均具有一定的物理、化学和药效品质，可通过一系列手段对中药制造各环节产品进行检测，并建立各项品质属性的波动范围即量值范围，从而保证中药品质的顺利传递。目前对中药在各环节传递过程中品质整体性变化的评价及品质的控制缺乏关注，中药品质传递则考虑了从源头到临床应用全过程中药各项品质属性的变化，具有整体性、复杂性、阶段性、关联性、动态性的特点。

2 中药制造全过程中品质传递控制的重要性

区别于化学药及生物制品的制造过程，中药制造最突出的特点在于其过程复杂和不确定因素多。一方面，中药制造的原料源自田间的农业种植，受到土壤、水质、气候、生物因子（病虫害和微生物）等多因素的影响[5]，药材具有天然的多样性，其加工又与炮制工艺等多重因素密切相关，使得不同批次饮片的品质不稳定，这就从源头上对中药制药过程品质传递控制引入了不确定因素；另一方面，中药制造过程包含提取、浓缩、干燥、成型等多种工艺，涉及各种品质属性的传递，但该过程缺少有效的监控手段，从而导致中间体的质量波动，进一步影响中药制剂的品质一致性[6]。中药制造全过程的品质传递控制就是把中药的品质控制贯穿于中药的全生命周期，以中药品质传递为核心理念，构建以临床疗效为导向的质量控制管理体系。中药制造全过程品质传递控制示意图见图 1。中药制造过程中的任何环节、工艺单元出现偏差，都会影响中药制剂的品质，进而影响其临床疗效的正常发挥[7-8]。因此，创建一套整体、系统、符合中药产品自身特征的品质传递控制体系，实现中药制造全过程控制，全面提升中药产品质量，才能不断促进中药产业技术水平的提高，保证临床用药的安全稳定有效。

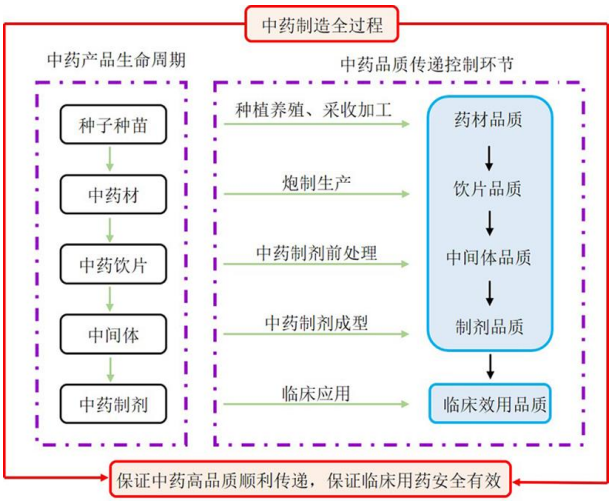

图 1 中药制造全过程品质传递控制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of quality transfer control in whole process of traditional Chinese medicine manufacturing

3 中药制剂品质一致性评价研究

中药制剂品质一致性是指各项品质属性的一致性，对“原料药材-饮片-中间体-中药制剂”各阶段产品进行品质一致性评价，并将评价结果反馈至中药生产过程，指导中药制造过程的品质传递控制，适当调整工艺参数，有利于保证最终成品即中药制剂的品质一致性。目前的中药制剂品质评价手段有外观性状评价、化学评价和生物评价[9]。

3.1 外观性状评价

中药的外观性状评价是最原始，也是最直观的一种评价方式，是中药品质评价体系中不可或缺的一部分[10]，主要包括形、色、气、味等方面。中药及其制剂自身特有的外观性状在一定程度上可以体现其内在品质。传统的外观性状评价描述语言模糊，存在较强的主观性与经验性，在实际应用中有一定的局限性。近年来，电子鼻、电子眼、电子舌等智能感官技术的应用促进了中药外观性状特征的客观表征[11]。智能感官技术在中药品质评价中的应用见表 1。

表 1　智能感官技术在中药品质评价中的应用

Table 1　Application of spectroscopy technique in quality consistency evaluation of traditional Chinese medicine

中药类型	智能感官技术	研究对象	研究内容	文献
药材	电子眼、电子鼻、电子舌	生地黄	以颜色、气味、滋味为依据评价不同品种及产地的生地黄	12
饮片	电子眼、电子鼻	麸炒薏苡仁	对不同炮制阶段饮片的色泽气味进行客观量化评价	13
提取物	电子舌	黄芩提取物	以味道为指标评价不同纯化阶段提取物	14
制剂	电子鼻	天麻配方颗粒	对天麻药材-饮片-浸膏-配方颗粒制备过程中的气味变化进行表征	15

智能感官技术具有样品预处理简单、检测速度快、重复性好、不发生感官疲劳等特点，可以作为药材、饮片、中间体及制剂各阶段产品的评价方法。该技术的出现使中药外观性状品质评价客观化、数字化，提高了中药性状评价的可操作性，降低了对传统鉴别经验的依赖。利用智能感官技术测得的数据与谱图可采用相应的统计学方法识别中药及其制剂的批次及批间差异，有望用于中药及其制剂的一致性评价。

3.2　化学评价

中药中化学成分是其功效作用发挥的物质载体，有效成分含量均一、稳定的原料药材、中间体及中药制剂是临床疗效作用的基础[16]。中药制剂化学一致性评价方法主要包括光谱法和色谱法。

3.2.1　光谱法　光谱学分析方法可以通过非接触的方式进行快速、无损分析。近红外光谱（near infrared spectroscopy，NIR）可以分析样品中有机分子中含氢基团的特征信息，然后利用化学计量学建立样品的数学模型[17]，快速获取相关信息，并可以用于中药生产过程的在线监测分析和一致性评价[18-20]。核磁共振氢谱（^{1}H-nuclear magnetic resonance spectroscopy，^{1}H-NMR）可以高通量地同时分析初级代谢产物（糖类、氨基酸等）与次级代谢产物（酚酸、皂苷、黄酮等活性成分），通过全光谱或选择部分代谢物的特征信号计算相似度进行中药一致性评价[21]。太赫兹光谱（terahertz spectroscopy，THz）主要用于药材产地及规格鉴定、药材不同加工品鉴别、中药提取物鉴别等，将光谱量子指纹化后可以用于中药一致性评价[22]。光谱技术在中药品质一致性评价中的应用见表 2。

表 2　光谱技术在中药品质一致性评价中的应用

Table 2　Application of spectroscopy in quality consistency evaluation of traditional Chinese medicine

光谱技术	评价对象	评价策略	文献
NIR	小柴胡颗粒	建立近红外一致性检验模型快速，准确地判断出不同厂家的药品真伪	23
	香砂六君丸	建立近红外一致性检验模型快速，准确地判断出不同厂家的药品真伪	24
	丹参川芎嗪注射液	建立其中间体中多种成分的 NIR 定量分析模型对该制剂及中间体进行品质一致性评价	25
^{1}H-NMR	丹参注射液	计算光谱分区相似度可以很好地辨识不同类别成分的批间波动	26
THz	甘草	把无序的 THz 指纹变成规律化的量子指纹图谱，实现对甘草药材质量的一致性评价	22

3.2.2　色谱法　中药由于其复杂性，以单个成分、专属性成分或含量丰富成分评价中药的内在品质不能体现中药化学成分的整体性，需要采用可以评价中药整体化学成分的技术手段[27-29]。借助色谱技术获得的指纹图谱具有整体性和模糊性的特点，通过对已知和未知成分的分析，能够充分反映中药及其制剂的整体化学成分特征。常用的色谱技术有高效液相色谱法（high performance liquid chromatography，HPLC）、气相色谱法（gas chromatography，GC）、高效毛细管电泳法等。利用 HPLC、GC 等建立的指纹图谱、特征图谱已广泛用于配方颗粒、经典名方等产品的质量评价[30-32]，在保证原料到终端产品的稳定性、一致性方面具有重要作用，针对单一信号波长检测信息不足的问题，可采用多波长融合指纹图谱技术更为全面的表征中药的整体信息[33-34]。近年来随着代谢组学的飞速发展，可运用 NMR[35]、色谱质谱联用[36]等手段从整体水平对生物体代谢物进行定性定量研究，或通过质谱成像[37]进行可视化分析，进而全面表征化学成分的保留时间、特征碎片、分子空间分布等信息，从多个维度反映中药的化学品质，通过比较药材、饮片、中间体、制剂品质传递各环节的代谢产物种

类及含量差异对中药进行一致性评价[38]。

通过色谱法和光谱法进行化学评价常常产生大量的化学信息相关数据，这些评价数据需要结合主成分分析（principal component analysis，PCA）、聚类分析、偏最小二乘判别分析（partial least squares discriminant analysis，PLS-DA）等化学计量方法进行降维，直观反映中药及其制剂的一致性差异，识别关键影响因素。

3.3 生物评价

中药有效性是中药品质评价的核心，生物评价是连接中药品质与临床疗效的桥梁。生物评价是指依据药物的生物效应，以整体动物、离体器官、组织、细胞或微生物及相关生物因子等为实验系统，从而检测药物的生物活性（包括有效性和毒性）以评价药物的品质[39]。中药的物质基础尚未完全明确，生物评价以其生物效应来评价其内在品质，更能体现整体评价、关联药效的特点，研究较为成熟的包括生物活性测定技术、效应成分指数（effect-constituent index，ECI）、生物效应表达谱等。

3.3.1 中药生物活性测定技术 中药生物活性测定技术以药物的生物效应为基础，以生物统计学为工具，采用特定的实验设计，比较供试品与对照品在生物体内产生的效应（可量化的生理指标或生物药效或毒性）的一种定量方法[40]，可用于整体评价中药的品质及活性，其测定技术有生物效价测定和生物活性限值测定[41]。

生物效价检测是利用包括整体动物、离体器官、组织、细胞、微生物等评价药物生物活性（药效或毒性）的方法，测定毒性药物的生物效价又称生物毒性效价。该方法适用于活性成分不明确、结构复杂多样、理化分析无法检测其含量或生物活性的药物[42]。谭曼容等[43]采用流感病毒神经氨酸酶体外活性荧光测定法对板蓝根药材-中间体（水提醇沉）-板蓝根颗粒品质传递各阶段产品的抗病毒活性进行评价，并结合性状评价及化学指纹图谱技术进行关联评价，有利于解决板蓝根颗粒生产厂家多，质量不稳定的现状。对于无法进行生物效价检测的中药，可以采用生物活性限值测定技术，该技术为一种定性或半定量的生物活性评价方法，在药材、饮片、中药提取物及中药制剂的品质传递各环节均有使用[44-47]，是生物效价测定技术的补充方法。可以通过方差分析比较不同来源及批次中药及其制剂的生物效价及毒价，从而进行中药及其制剂的品质一致性评价，当中药生物活性存在显著性差异时需要密切关注临床剂量。

3.3.2 ECI 评控技术 ECI 将化学评价的可及性和精准性优势与生物评价关联临床用药安全性和有效性的技术优势相融合，是一种基于化学成分与药物效应的综合加权评价指标，使中药的评价模式与指标更加科学全面，适用于药效物质相对明确的中药[48]。熊吟[49]采用 HPLC 测定了黄连水提物中 5 个化学成分的含量，采用微量量热法以其抗痢疾杆菌效应为药效指标，将半抑制浓度的倒数归一化作为各成分的药效权重系数，进而得到黄连的抗痢疾杆菌 ECI，同理采用噻唑蓝法以其抗人肝癌 HepG2 细胞增殖效应为药效指标，得到黄连抗 HepG2 细胞增殖的 ECI，该方法可用于不同产地、等级和来源黄连的品质评价。张慧等[50]采用 HPLC 测定了不同来源批次双黄连制剂中 10 个化学成分的含量，以金黄色葡萄球菌为生物模型，采用抗生素微生物检定法测定不同来源的双黄连制剂的抗菌效价，最终通过 PLS-DA 筛选出了 4 个抗菌功效成分，验证发现该制剂的实测抗菌效价与 ECI 呈现正相关，表明该指数可用于评价制剂的品质。ECI 在一定程度上可实现“以量定质”，为中药的品质一致性评价提供新思路。

3.3.3 生物效应表达谱 生物效应表达谱是指在特定条件下药物对生物体产生作用的一组特征生物学信息或图，通常具有时间-效应或剂量-效应相关性[51]，包括生物热活性指纹图谱、生物自显影薄层色谱、细胞指纹图谱等。生物效应表达谱具有指纹性和特征性，不仅可以用于评价中药的质量优劣，还可以监测中药的质量波动，尤其适用于中药注射剂的质量评价[52]。张萍等[53]采用微量量热法，测定了 7 批茵栀黄注射液对金黄色葡萄球菌生长代谢的影响，并获得生物热活性图谱及热动力学参数，结合 PCA 和层次聚类分析，评价该注射液的抗菌作用，可作为其他中药注射剂品质评价的有效补充方法。除注射剂外，生物效应表达谱也可以较好的反映其他剂型的生物学信息。如采用实时细胞电子分析技术获得三七、复方丹参片的时间剂量相关性细胞反应曲线，建立细胞指纹图谱，从中药整体效应出发评价中药及其制剂的生物效应[54-55]。通过该方法得到的谱图及特征性参数可以通过相似度评价或结合化学计量学方法比较中药及其制剂生物效应的内在品质差异，从而进行一致性评价。

外观性状评价主要用于表征中药的形、色、气、味等外观性状特征；化学评价主要是通过单一成分测定、多成分测定及指纹图谱技术对中药的物质基础进行表征；生物评价通过动物、细胞实验等对中药的生物活性进行表征。3 种评价方法体现了中药品质的不同维度，应将 3 种评价手段联合使用，建立“性状＋化学＋生物”多维品质评价体系，整体、系统的评价中药的品质一致性。此外，中药制造各环节产品的品质并不是恒定不变的，而是在一定范围内波动。对此可以根据对多批次中药材、中药饮片、中间体与中药制剂的性状、化学、生物品质一致性评价结果，结合化学计量学建立“性状＋化学＋生物”多维品质信息的波动范围，并以此为一致性标准，各环节产品的品质属性在该范围内波动视为一致，可以保证中药品质的顺利传递。

4 中药制剂品质传递控制的研究

目前的中药企业主要通过固定工艺参数的方法生产中药产品，然而由于原料的品质不稳定且缺乏对工艺参数的调整机制，最终导致中药制造全过程品质传递控制不足，各环节产品的品质属性波动。中药制剂品质传递控制的目标是使中药材、中药饮片、中间体与中药制剂的“性状＋化学＋生物”多维品质信息在规定的范围内波动，对此应结合中药制造各环节产品的品质一致性评价技术，对中药制造全过程进行反馈与指导，以保证中药的高品质顺利传递。

4.1 药材及饮片品质传递控制的研究

4.1.1 药材种植及产地初加工的品质传递控制 种植产地为中药生长提供特定的生长环境（温度、湿度、光照、微生物等），科学布局、合理规划种植区，能够保证植物良好的生长发育，为种子种苗到药材的传递过程提供优良的环境因素[2]。种植产地的不同会导致药材品质的不同，且道地产区生产的药材相比于其他地区生产的药材品质往往更好[56]。因此，在种植之前应利用一些现代技术合理规划产区，保证药材的品质形成，为后续的中药高品质传递提供保障。张玮玮等[57]利用中药材产地适宜性分析地理信息系统对 311 个北苍术野生标本地理分布信息进行研究，分析北苍术适宜产地空间分布状况，确定适宜北苍术生长特性的区域。兰朝辉等[58]采用药用植物全球产地生态适宜性区划信息系统分析影响芍药分布的主要环境因素，进一步确定了芍药适宜生长的产区。根据色谱、质谱技术等评价结果，采用这些现代技术对影响药材的环境因素进行综合分析，从而优选出适宜药材生长的区域，为药材种植产地的确定提供了可靠的方法，有利于药材的品质形成，为后续的高品质传递提供保障。

产地初加工对药材中各类成分有一定影响，从而影响药材的品质[59]。陈雨秋等[60]采用不同干燥方式对新鲜防风进行加工处理，研究发现采用冷冻干燥时，防风药材的水分和灰分含量均显著低于自然晾晒，醇浸物含量和色原酮类成分的含量均显著高于自然晾晒，曲继旭等[61]考察不同干燥工艺对北柴胡药材品质的影响，研究结果表明北柴胡烘干方式下测得的柴胡皂苷含量高于阴干、晒干方式，其中干燥温度对柴胡皂苷的含量有显著影响。产地初加工方式、温度等条件是新鲜药材到干燥药材品质传递控制的关键，是形成药材不同商品等级规格的重要途径[62]，应根据不同的对象，采用科学、合理、规范的产地初加工方法，从源头控制高品质中药的顺利传递。

4.1.2 药材到饮片炮制过程的品质传递控制 炮制是影响中药饮片质量的关键步骤，炮制得当，能降低或消除不良反应，增强药物疗效[63]。炮制方法及参数（炮制时间、温度等）的确定对于药材到饮片品质传递控制具有显著意义。郭丽[64]在天麻炮制过程建立了基于 NIR 的天麻质量分析模型，对天麻炮制工艺的各个关键控制点进行质量监控和数据分析与挖掘，优化天麻的炮制方法及工艺参数，控制了天麻饮片的品质。智能感官技术正逐渐用于中药炮制过程中饮片的品质控制[13,65]，基于其快速检测的特点，可以在前期实验进行性状指标与化学成分的关联性分析，实时检测中药炮制过程中与化学成分相关的性状指标的变化，确定炮制工艺参数。基于近红外、智能感官技术等，可以构建中药饮片生产过程的多维数字化精准质控体系，有利于药材到饮片品质传递过程中专属指标的智能判别，从而促进中药饮片的智能化生产和高品质提升。

4.2 中药制剂生产过程中品质传递控制的研究

中药制剂的生产过程包括提取、浓缩、干燥等前处理工艺及混合、制粒、压片、包衣等成型工艺，每一个环节都会对中药制剂的品质产生影响。因此在控制药材到饮片的品质传递的基础上，需要对制剂生产过程进行全面传递控制才能确保中药制剂品质的一致性。现阶段对中药的品质控制多以终端产品的质量评价为依据，或是对某些关键环节的中

间体进行离线检测与评价，这种控制模式无法实时获取传递过程的品质信息，具有生产过程控制上的滞后性，影响中药终端产品的均一性和稳定性。为了进一步提高药品质量及加深对生产过程的理解，美国食品药品监督管理局于 2002 年推出过程分析技术（process analytical technology，PAT）规划[66]，PAT 是以监测制药过程的关键质量和性能特征为手段建立起来的一种设计、分析和控制生产以确保终产品质量的系统[67]。将 PAT 应用到中药制剂生产的各环节传递控制，有利于保证中药制剂的品质一致性。目前，随着我国进入工业 4.0 时代，制造业不断向智能化方向转型升级，人工智能技术的发展为中药制造智能化发展指明了方向，人工智能技术与 PAT 的结合有望实现中药制剂品质传递的一致性控制。中药制剂品质传递的一致性控制策略见图 2。

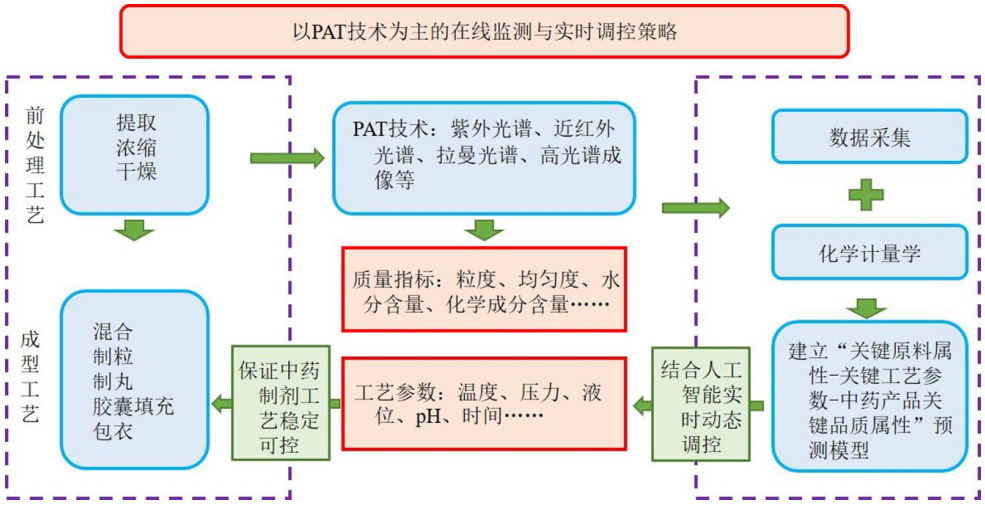

图 2　中药制剂品质传递一致性控制策略示意图

Fig. 2　Schematic diagram of consistency control strategy for quality delivery of traditional Chinese medicine preparations

4.2.1　提取、浓缩、干燥过程的品质传递控制　提取工艺（提取时间、温度等）、浓缩工艺（常压浓缩、减压浓缩等方法和浓缩温度）及干燥工艺（干燥时间、温度等）等因素会对中药中成分（尤其是某些中药中的挥发性成分）的含量有一定影响。目前提取、浓缩、干燥工艺参数的确定有离线和过程控制 2 种。离线控制主要是以某一指标为评价标准，采用单因素试验确定工艺条件，然后采用正交试验或者响应面法优化工艺条件[68-69]，然而单因素试验确定工艺的方法并不能很好地反映提取、浓缩、干燥过程中相关指标的变化，所得到的工艺条件可能不是最优的。而 PAT 的出现可以实时监测工艺过程参数的变化从而确定最佳工艺。有研究采用 NIR 结合化学计量学建立金银花[70-71]、地龙[72]指标性成分的含量预测模型，用于中药提取或浓缩过程中指标性成分含量的变化的在线监测，从而可以确定最佳工艺。刘薇等[73]采用紫外光谱建立千年健提取液紫外吸光度随时间变化模型，用于中药提取过程在线监控及终点判定，进一步得到最佳提取时间。Ru 等[74]采用卷积神经网络结合拉曼光谱实时监测枳壳提取和丹参-川芎共提取过程中的物理和化学性质。机器视觉能够通过机器对图像的辨识，提取过程关键信息，进而代替人工检视，对生产过程进行实时监测[75]。Martynenko 等[76]开发了一种基于机器视觉和神经网络的药用植物非等温干燥智能系统，实现了干燥过程品质属性的实时检测。将这些 PAT 结合不同的化学计量学方法建立不同生产过程中药关键品质属性的定量模型可以实时检测关键指标的波动情况，确定关键工艺参数，对生产过程进行实时监控，控制每个环节中药产品的品质均一性，从而保证中间体的品质。

4.2.2　成型工艺的品质传递控制　中药制剂成型工艺是将前处理得到的半成品制成可供临床应用的某一剂型的过程，对中药制剂的品质、有效成分的吸收利用及制剂的稳定性等影响重大。中药复方制剂主要的剂型有颗粒剂、片剂、丸剂、胶囊剂、外用膏剂等，不同剂型有着不同的成型工序，因此影响因素和影响程度有所不同。

混合是制备散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂等固体剂型的必要步骤，混合均匀度是保证制

剂均一稳定的关键质量属性。郭洁等[77]采用 NIR 仪采集脑心通胶囊混合粉混合过程图谱，以芍药苷的含量变化为指标，通过计算机分析软件对混合均匀度的趋势进行分析，发现使用 NIR 可以在线监测脑心通胶囊药粉混合过程并进行终点判断。张芳语等[78]利用高光谱技术结合化学计量学建立了同仁牛黄清心丸混合中间体的贵细药辨识模型，可用于表征混合中间体的贵细药混合均匀度，为中药大品种混合过程质量控制方法研究提供依据。

制粒是中药制剂的重要成型工艺之一，可直接制成颗粒剂，也可作为胶囊剂及片剂的中间体。中药粉末的性质、工艺参数、颗粒的性质等均会影响最终成品的品质，需要采取一定的技术手段进行控制。Alcalà 等[79]通过在流化床制粒机安装近红外探头实时获取光谱数据，并建立偏最小二乘回归（partial least squares regression，PLSR）定量校准模型预测颗粒的含水量、粒度分布及松密度，从而实现实时在线控制制粒过程。全智慧[80]结合 HPLC 和 NIR 建立了制川乌相关成分含量的预测模型，可以全程监控制川乌配方颗粒的生产过程，优化工艺参数并进行终点判断。高迪[81]基于质量源于设计理念，以黄芩、知母和黄芪提取物作为模型药物单独或整合干法制粒，通过 PCA、径向基神经网络等化学计量学方法构建了中药提取物粉体性质-工艺参数-颗粒质量预测模型，该模型可以为中药干法制粒过程控制提供参考，有利于提高中药颗粒的均一性、稳定性及生产工艺的可调控性。

包衣可用于中药制剂的矫味掩味、控制药物释放、防潮、避光等。夏春燕等[82-83]利用 NIR 技术结合 PLSR 建立天舒片包衣厚度与包衣终点预测模型，结果表明，NIR 可以准确预测包衣薄膜厚度及包衣终点，提高了中药固体制剂的包衣生产效率及品质一致性，也为中药片剂生产包衣过程的在线检测与调控提供参考。

在中药制造过程中，应严格控制关键工艺参数，进行全过程品质传递控制，理想的模式是根据药材原始性质的不同灵活调整制备工艺，从而生产出质量稳定的中药制剂。对此提出了中药制剂生产工艺“设计空间”的概念[84]，即充分理解关键原料属性、关键工艺参数与产品关键质量属性间的关系，根据制剂原料的性质波动，在一定的范围内调整工艺参数，进而保证输出制剂的品质相对稳定。故可以利用近红外等 PAT 实时监控中药生产过程，及时、准确地获取制药过程数据，结合中药制造各环节产品的一致性评价结果，以提高中药品质为导向，对中药制造过程建立原料属性-工艺参数-产品品质属性的量化分析模型，精准控制工艺参数，显著提高中药制造工艺可控性，达到提高中药制剂品质一致性的目的。

5 结语与展望

将品质不稳定的中药材制成相对稳定的中药产品是中药产业现代化、国际化面临的关键问题。因此需要对中药制造各阶段产品进行品质一致性评价，并对中药制造全过程进行品质传递控制，进而保证输出产品的稳定性和一致性。要得到高品质的中药产品，依靠对终端产品进行品质检测来控制生产过程是不够的，应基于“整体观”与“质量源于设计”理念，对中药制剂的品质控制贯穿中药材、中药饮片、中间体及中药制剂等生产阶段的全过程，密切关注中药制造全过程的品质传递规律。中药制造全过程品质传递控制与一致性评价见图 3。

对于中药制造各环节的产物，可建立“性状＋化学＋生物”多维数字化中药品质一致性评价体系，从而保证中药制剂原料、中间体及输出产品的品质。采用电子传感技术等外观性状评价方法、色谱技术及 NIR 技术等化学评价方法、生物效应评价方法结合人工智能的支持向量机、随机森林、人工神经网络、卷积神经网络等算法建立药材、饮片、中间体、制剂的“性状＋化学＋生物”的分类模型和含量预测模型，采用多源信息融合策略结合人工智能算法，从多维角度智能化识别中药制剂生产过程中各环节产品的品质属性，这些属性不仅包括指标化学成分等定量信息，还包含道地与非道地、性状优劣、化学成分差异、生物效应等反映中药整体质量的品质相关属性。通过对大量样本的品质属性大数据进行智能训练和识别，并建立数学模型，从终端制剂产品的品质信息逐级反馈中间体、饮片、药材的品质属性，从而实现中药制剂生产全过程的关键品质传递属性识别，为终端制剂品质一致性提供可溯源的保障。

PAT 在中药制造全过程的品质传递控制具有重要作用，可实现对制剂原料、中间体及中药制剂工艺的实时监控，并可以快速准确的获取制药过程影响制剂品质的工艺参数等数据。以人工智能多种算法建立的药材、饮片、中间体、制剂的“性状＋化学＋生物”质量评价模型为基本依据，通过数学模

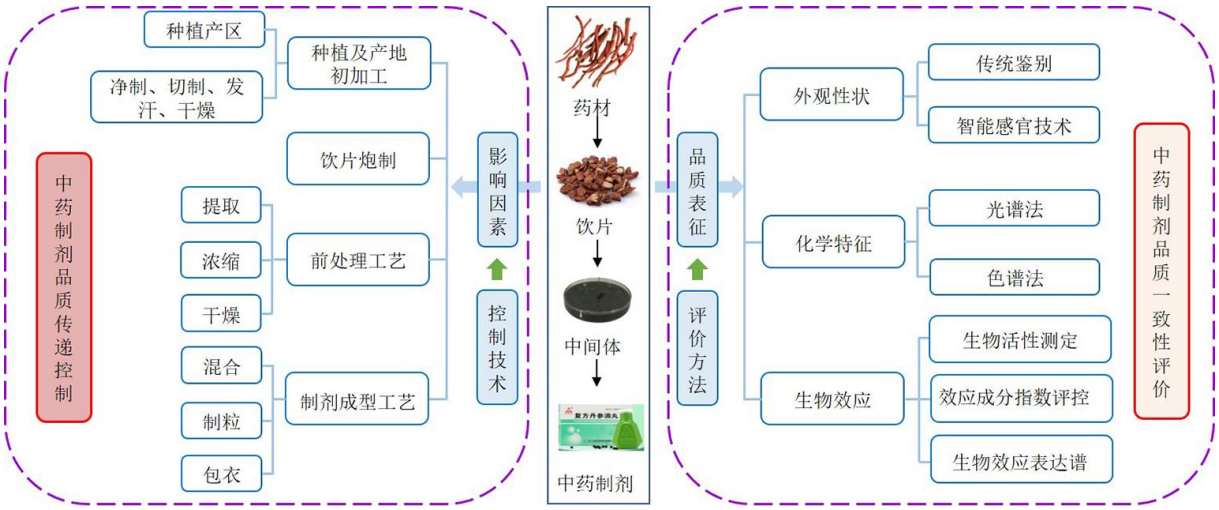

图 3　中药制造全过程品质传递控制与一致性评价示意图

Fig. 3　Schematic diagram of quality transfer control and consistency evaluation in whole process of traditional Chinese medicine manufacturing

型的转换，建立高品质中药产品的“性状＋化学＋生物”多维品质属性的波动范围，形成可用于制药过程分析的品质一致性评价标准，再通过人工智能对大批量数据进行训练学习和验证，揭示药材、饮片等原料属性、制药过程工艺参数与终端制剂品质属性间的关系，即可实现通过中药原料品质属性预测中间体及终端产品的品质，结合制药设备嵌合自动控制程序等智能化改造，利用人工智能的强大计算能力及自主决策能力实现对中药制造工艺的智能在线动态调控，从而为实现中药制造全过程的品质传递自动化控制提供实施途径。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 马丽霞, 亓雅丽, 庄欣雅, 等. 中药外用制剂的品质传递过程与评价方法研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(1): 9-17.

[2] 耿炤, 周美娟. 中药品质的概念及其评价方法 [J]. 中成药, 2021, 43(2): 554-556.

[3] 张佳, 杨怀瑾, 马丽霞, 等. 中药品质传递过程评价技术与方法研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4711-4721.

[4] 吴大章, 苏柘童, 谢兴亮, 等. 中药制造过程链的信息传递规律与控制 [J]. 江西中医学院学报, 2009, 21(3): 59-62.

[5] 李小莉, 薛启隆, 苗坤宏, 等. FPGA 技术在中药智能制药中的应用探讨 [J]. 中草药, 2023, 54(1): 283-291.

[6] 熊皓舒. 中药质量及制药过程一致性评价方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.

[7] 张娜, 徐冰, 陈衍斌, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 全过程质量控制 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 556-560.

[8] 姜梦华, 孙娥, 封亮, 等. 中药产品生产全过程动态质量控制技术与发展 [J]. 世界中医药, 2020, 15(15): 2210-2215.

[9] 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.

[10] 范林宏, 范文翔, 韦志强, 等. 基于中药外观性状构建中药材品质的近红外快速评价体系 [J]. 中药与临床, 2021, 12(4): 15-19.

[11] Miao X S, Cui Q Y, Wang Z Y, *et al*. Advance in quality assessment of Chinese materia medica using microscopic and morphological methods [J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(9): 653-663.

[12] 李建军, 常筱沛, 马静潇, 等. 电子眼、电子鼻和电子舌鉴别不同品种、不同产地生地黄 [J]. 中成药, 2022, 44(11): 3549-3554.

[13] 陈鹏, 肖晓燕, 梅茜, 等. 基于仿生技术对薏苡仁麸炒过程中色泽气味变化研究 [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4285-4297.

[14] 苏青, 李文娟, 谢家涛, 等. 黄芩提取物在纯化精制过程中的味道变化 [J]. 中成药, 2017, 39(8): 1742-1744.

[15] 万军, 周霞, 黄永亮, 等. 天麻配方颗粒制备中气味相关性研究 [J]. 中草药, 2013, 44(7): 825-828.

[16] 李震宇, 段亚辉, 秦雪梅, 等. 中药质量差异性研究的思考 [J]. 药学学报, 2017, 52(12): 1820-1826.

[17] Ma L J, Li Y, Lei L T, *et al*. Real-time process quality control of *Ramulus Cinnamomi* by critical quality attribute using microscale thermophoresis and on-line NIR [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2020, 224: 117463.

[18] 侯湘梅, 岳洪水, 张磊, 等. 中药质量一致性评价探讨 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 38-45.
[19] 朱向荣, 李娜, 史新元, 等. 近红外光谱与组合的间隔偏最小二乘法测定清开灵四混液中总氮和栀子苷的含量 [J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(5): 906-911.
[20] 展晓日, 史新元, 乔延江, 等. 乳块消片生产过程中醇提液快速质量评价方法研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(5): 130-133.
[21] 曲婷丽, 魏玉海, 李爱平, 等. 黄芪注射液 ^{1}H NMR 指纹图谱研究 [J]. 药学学报, 2016, 51(5): 780-785.
[22] 杨惠智, 杨婷, 孙万阳, 等. 中药一致性评价新技术: 中药太赫兹光谱发展及其量子指纹图谱在中药一致性评价中的应用 [J]. 中南药学, 2022, 20(7): 1478-1486.
[23] 梁华伦, 谭昌成, 江秀娟, 等. 近红外光谱快速鉴别不同厂家小柴胡颗粒研究 [J]. 中医药导报, 2021, 27(1): 62-64.
[24] 林宏通, 梁华伦, 徐万帮. 近红外光谱一致性检验模型快速鉴别香砂六君丸 [J]. 今日药学, 2016, 26(5): 338-339.
[25] 陈丽冰. 丹参川芎嗪注射液及其中间体的质量一致性评价方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
[26] 赵芳, 李文竹, 潘坚扬, 等. 基于 ^{1}H-NMR 指纹图谱分区相似度的丹参注射剂质量评价方法 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5312-5320.
[27] 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.
[28] Wei X C, Cao B, Luo C H, *et al*. Recent advances of novel technologies for quality consistency assessment of natural herbal medicines and preparations [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 56.
[29] Arceusz A, Wesolowski M. Quality consistency evaluation of *Melissa officinalis* L. commercial herbs by HPLC fingerprint and quantitation of selected phenolic acids [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 83: 215-220.
[30] 王寿富, 黎桃敏, 张兰兰, 等. 丹参饮片、水煎液、配方颗粒的 HPLC 指纹图谱相关性研究 [J]. 中国医药科学, 2023, 13(17): 69-73.
[31] 程媛, 忻晓东, 彭安堂, 等. 基于 GC-MS 指纹图谱及多成分含量测定对经典名方乌药汤物质基准质量评价研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 2978-2984.
[32] 唐双燕, 魏家保, 马名利, 等. 川牛膝药材、酒制饮片、标准汤剂与配方颗粒的 UPLC 特征图谱相关性研究 [J]. 亚太传统医药, 2023, 19(9): 44-50.
[33] 张丽敏, 王嘉仡, 孟宪生, 等. 基于全时段双波长融合 HPLC 图谱的山绿茶药材多成分定量研究 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(8): 1497-1502.
[34] 邓一飞, 包永睿, 王帅, 等. 鼻渊通窍颗粒全时段等基线多波长融合指纹图谱研究及质量标志物预测分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(4): 1284-1295.
[35] Zou P P, Song Y L, Lei W, *et al*. Application of ^{1}H NMR-based metabolomics for discrimination of different parts and development of a new processing workflow for *Cistanche deserticola* [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(6): 647-656.
[36] 徐天润, 刘心昱, 许国旺. 基于液相色谱-质谱联用技术的代谢组学分析方法研究进展 [J]. 分析测试学报, 2020, 39(1): 10-18.
[37] Buchberger A R, DeLaney K, Johnson J, *et al*. Mass spectrometry imaging: A review of emerging advancements and future insights [J]. *Anal Chem*, 2018, 90(1): 240-265.
[38] 卢君蓉, 何瑶, 傅超美, 等. 代谢组学应用于中药制剂各关键环节的研究概况及思考 [J]. 中药与临床, 2013, 4(1): 22-26.
[39] 宋华英, 董萍, 贺梦媛, 等. 生物评价技术在动物类中药质量评价中的应用进展 [J]. 药物分析杂志, 2023, 43(2): 186-200.
[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] 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.
[42] 郑敏霞, 沈洁, 丰素娟. 生物效价检测研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(6): 511-514.
[43] 谭曼容, 鄢丹, 邱玲玲, 等. 中药生产过程质量生物评控方法研究: 以板蓝根颗粒为例 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(8): 1122-1126.
[44] 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.
[45] 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.
[46] 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.
[47] 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.
[48] 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.
[49] 熊吟. 中药品质整合评价方法研创: 以黄连为例 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
[50] 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]. 药学学报, 2019, 54(12):

2149-2154.

[51] 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.

[52] Zhang L L, Ma L N, Feng W W, *et al*. Quality fluctuation detection of an herbal injection based on biological fingerprint combined with chemical fingerprint [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406(20): 5009-5018.

[53] 张萍, 任永申, 鄢丹, 等. 基于微量量热法表征的茵栀黄注射液质量波动评价方法研究 [J]. 中成药, 2011, 33(6): 980-984.

[54] 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.

[55] 周悦, 马晓斐, 马丽霞, 等. 基于 RTCA 技术的复方丹参片体外溶出与一致性评价研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(5): 730-736.

[56] 赵露颖, 施梦瑶, 张巧艳, 等. 道地药材品质特征及形成机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6931-6947.

[57] 张玮玮, 张志鹏, 郑司浩, 等. 基于 TCMGIS 的北苍术产地适宜性分析和定量评价 [J]. 山西农业科学, 2020, 48(2): 208-212.

[58] 兰朝辉, 邬兰, 向丽, 等. 基于 GMPGIS 分析芍药的全球生态适宜产区 [J]. 中药材, 2022, 45(11): 2587-2591.

[59] 吴潍. 产地初加工方法对中药材质量的影响 [J]. 中医药管理杂志, 2020, 28(1): 90-94.

[60] 陈雨秋, 王雪霓, 高思莹, 等. 基于多指标综合评价的防风产地干燥方法比较研究 [J/OL]. 分子植物育种, [2021-09-09]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1068.s.20210908.1752.010.html.

[61] 曲继旭, 李香串, 吕鼎豪, 等. 晋产北柴胡采收与产地初加工技术的研究 [J]. 中国野生植物资源, 2021, 40(12): 5-8.

[62] 杨天梅, 李纪潮, 杨美权, 等. 不同产地初加工方法对云木香品质的影响 [J]. 中成药, 2022, 44(6): 2056-2058.

[63] 初天哲, 陈士林, 刘友平, 等. 中药饮片发展进程及市场现状的分析与思考 [J]. 环球中医药, 2023, 16(3): 365-378.

[64] 郭丽. 基于近红外光谱技术对中药天麻炮制过程中质量控制的研究 [D]. 贵阳: 贵州师范大学, 2017.

[65] 毕胜, 谢若男, 金传山, 等. 基于仿生技术的制川乌炮制过程变化研究 [J]. 中草药, 2020, 51(23): 5956-5962.

[66] 省盼盼, 罗苏秦, 尹利辉. 过程分析技术在药品生产过程中的应用 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38(5): 748-757.

[67] 徐芳芳, 毕宇安, 王振中, 等. 过程分析技术在中药注射剂生产过程中的应用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(14): 2563-2567.

[68] 胡祥, 阚欢, 胡海燕, 等. 高大鹿药喷雾干燥粉制备工艺及抗氧化研究 [J]. 食品研究与开发, 2020, 41(15): 88-94.

[69] 何元, 陈卫英, 唐富天. 枸杞多糖提取工艺优化与酒泉地产枸杞中多糖及其单糖组成测定 [J]. 中兽医医药杂志, 2023, 42(3): 1-8.

[70] 候化蕊, 徐芳芳, 张欣, 等. 基于近、中红外光谱技术的热毒宁注射液制备过程中金银花浓缩过程含量预测研究 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 520-533.

[71] 杜晨朝, 赵安邦, 吴志生, 等. 近红外光谱结合不同变量筛选方法用于金银花提取过程中绿原酸量的在线监测 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3317-3321.

[72] 高玲玲. 地龙提取工艺优化及关键生产环节近红外快速质量分析研究 [D]. 济南: 山东大学, 2019.

[73] 刘薇, 戴连奎. 中药提取过程在线紫外动态趋势回归分析及终点判定 [J]. 光谱学与光谱分析, 2017, 37(2): 497-502.

[74] Ru C L, Wen W, Zhong Y. Raman spectroscopy for on-line monitoring of botanical extraction process using convolutional neural network with background subtraction [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2023, 284: 121494.

[75] 王鑿璇, 司梦兰, 缪培琪, 等. 基于数据驱动的制药干燥过程智能控制技术研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(6): 604-611.

[76] Martynenko A, Kudra T. Non-isothermal drying of medicinal plants [J]. *Dry Technol*, 2015, 33(13): 1550-1559.

[77] 郭洁, 解亚娟, 李惠, 等. 近红外光谱法对脑心通胶囊药粉混合均匀度在线检测的应用 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(43): 125.

[78] 张芳语, 林玲, 曾敬其, 等. 中药大品种制造关键质量属性表征: 空间分布均匀度质量属性的同仁牛黄清心丸贵细药混合过程控制可视化方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1585-1591.

[79] Alcalà M, Blanco M, Bautista M, *et al*. On-line monitoring of a granulation process by NIR spectroscopy [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(1): 336-345.

[80] 全智慧. NIR 分析技术在制川乌配方颗粒制备过程中的应用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.

[81] 高迪. 基于 QbD 理念的组分中药粉体性质-工艺参数-干法颗粒质量相关性研究及其预测模型的构建 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.

[82] 夏春燕, 徐芳芳, 张欣, 等. 近红外光谱快速预测天舒片包衣终点研究 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5223-5230.

[83] 夏春燕, 徐芳芳, 张欣, 等. 近红外光谱分析技术快速测定天舒片的包衣薄膜厚度 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 118-124.

[84] 刘玉娟, 王永洁, 邓莉莉, 等. 基于质量源于设计理念的中药制剂工艺研究进展 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(3): 523-528.

[责任编辑 赵慧亮]