

中药制剂质量均一性研究现状与发展趋势

刘杏健¹, 齐娅汝¹, 伍振峰^{1,2}, 王学成¹, 朱雯婷¹, 徐焕华², 李远辉^{1,3*}, 杨明^{1,2*}

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 江西中医药大学 经典名方现代中药创制全国重点实验室, 江西 南昌 330004

3. 江西中医药大学 中药制药技术协同创新研究院, 江西 南昌 330004

摘要: 中药制剂质量的均一、稳定是保障其发挥临床疗效的关键, 也是患者安全用药的前提。然而, 由于中药材质量的波动、制剂制造工序繁多、工艺影响因素复杂, 中药制剂质量均一稳定性易受到影响。基于传统中医药理论与现代研究进展, 聚焦于中药制剂质量均一性“控什么”及“如何控”2点, 思考总结中药质量均一性评价指标、均一性调控策略与技术, 并探讨未来的研究发展趋势, 为提高中药制剂质量均一性提供研究思路。

关键词: 中药制剂; 制剂制造; 质量均一性; 发展趋势; 数据驱动

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)19-7211-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.19.030

Current status and development trend of research on quality uniformity of traditional Chinese medicine preparations

LIU Xingjian¹, QI Yaru¹, WU Zhenfeng^{1,2}, WANG Xuecheng¹, ZHU Wenting¹, XU Huanhua², LI Yuanhui^{1,3}, YANG Ming^{1,2}

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. National Key Laboratory of Classic Formula and Modern Traditional Chinese Medicine Creation, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

3. Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Technology Collaborative Innovation Institute, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: The quality uniformity and stability of traditional Chinese medicine (TCM) preparations is the key to ensuring clinical efficacy and prerequisite for their safe use. However, due to the fluctuation in TCM quality, complex manufacturing processes, and multifaceted process-influencing factors, the quality uniformity and stability of TCM are easily affected. Based on the TCM theory and modern research progress, this article focuses on the two points of “what” and “how” to control the quality uniformity of TCM. It systematically summarizes evaluation metrics, regulatory strategies, and techniques for uniformity enhancement, while also discussing future research trends, so as to provide research ideas for improving the quality uniformity of TCM preparations.

Key words: traditional Chinese medicine preparation; preparation manufacturing; quality uniformity; development trend; data-driven

中药制剂是指根据《中国药典》《国家食品药品监督管理局药品标准》等标准规定的处方, 将原料药物加工制成的具有一定规格的药物制品^[1]。中药

制剂凭借其独特的理论体系、数千年的实践经验, 在现代医疗中发挥着重要作用。制剂质量均一性是指同一批次或不同批次制剂有效成分、理化性质

收稿日期: 2025-04-15

基金项目: 国家重点研发计划(2023YFC3504504); 江西省“科技+中医药”联合项目(2023KZ101009); 国家自然科学基金资助项目(82260768); 国家自然科学基金资助项目(82460773); 江西省主要学科科学技术带头人项目(20225BCJ23002); 江西省自然科学基金面上项目(20252BAC240461)

作者简介: 刘杏健, 硕士研究生, 研究方向为药物新剂型与新制剂。E-mail: 1650389231@qq.com

*通信作者: 李远辉, 博士, 副教授, 从事中药制药技术工艺研究。E-mail: 18379182549@163.com

杨明, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。E-mail: yangming16@163.com

(如片剂硬度等)、安全性及疗效等关键质量属性(critical quality attribute, CQA)的相同程度^[2],是中药制剂的基本质量特性,是保障其发挥临床疗效的关键。然而,由于影响中药制剂质量均一性的因素较多,不同批次甚至同一批次间的质量均一性难以保障^[3]。如因不同产地、不同采收期及产地加工和炮制工艺的差异等造成的原料质量波动;面对原料的质量波动,采用固定的生产工艺难以生产出质量均一稳定的制剂产品;生产人员的岗位技能和基本素养差异、生产设备和生产环境的控制精度,均会影响制剂质量均一性。故提升中药制剂的质量均一性已成为当前中医药产业的重要课题。

目前,中药制剂质量均一性日益受到重视,相关研究逐渐增多。如借助现代化物理、化学及生物学研究方法建立质量均一性评价方法^[4-6];研究开发质量均一性控制策略与技术来综合提高制剂质量

均一性控制水平^[7]。本文基于传统中医药理论与已有的研究进展,聚焦于中药制剂质量均一性“控什么”及“如何控”2点,思考总结中药质量均一性评价指标、均一性调控策略与技术,并探讨未来的研究发展趋势,为提高中药制剂质量均一性提供研究思路,推动中医药产业的高质量发展。

1 中药制剂的质量均一性评价指标

目前,中药制剂质量评价主要包括化学成分评价、理化性质评价及生物评价3个方面^[8]。其中,多以化学成分评价为主,将与药效关联的指标成分含量、指纹图谱等作为关键评价指标,其次是将硬度、装量差异、粒度等作为关键评价指标。笔者经过进一步挖掘与梳理总结,提出可以依据传统功效、物质基础、剂型特征与制剂制造工序几个方面来系统地筛选质量均一性评价指标,并利用现代分析方法对其建立评价手段,见图1。



图1 中药制剂质量均一性评价体系建立

Fig. 1 Establishment of quality uniformity evaluation system for traditional Chinese medicine preparations

1.1 传统功效

传统功效是对中药“整体性、功能性”的临床疗效描述,强调对证候的调节,如正气片“发散风寒、化湿和中”,万灵五香膏“活血通络、消肿止痛”等,是中药有效性的本质特征,可反映在“药性”和“药效”2个方面^[9]。因此,将“药性”和“药效”均纳入中药制剂质量评价,才能反映中药制剂质量的完整性^[10]。

1.1.1 基于药性的质量均一性评价 中药药性理论作为连接中医中药的桥梁,是我国历代医家经过长期实践总结而来的临床用药经验,是中药在防治疾病过程中作用趋势与治疗规律的高度概括,是中药有别于化学药的根本,基本内容包括四气、五味、

归经、升降浮沉等^[11]。其中四气、五味作为药性理论的核心更是中药组方配伍的灵魂,四气是指中药的能量属性,“寒者热之,热者寒之”就是通过采用不同能量属性的中药来调节机体失衡的能量状态;五味是指中药的物质属性^[12],如辛味药中多含挥发油,甘味药中多含糖类,咸味药多含无机盐等。药性作为功效的内在依据,其各要素从不同角度、不同层次上反映了中药的性质及功能^[13]。

传统中医理论认为“入腹知性”,即从物质基础与生物效应2方面概括了性味的基本内涵。现代医药工作者则借助现代科学手段来客观地表征中药药性,为建立中药制剂质量均一性地评价方法体系提供依据。如程薇薇等^[14]基于温热寒凉药对机体能

量状态的影响,以药物对人乳腺癌细胞体外生长增殖及形态特征的影响为评价指标,建立了温热寒凉药性的评价方法;仲宗亮等^[15]将中药升降浮沉与气机运动相对应,以给药后小鼠的小肠推进、肠容积、一氧化氮含量、睡眠时间等作为定性评价指标,建立了升降浮沉药性的评价方法。评价中药五味则主要从2方面进行^[14],一是基于真实滋味,如直接使用口尝、鼻闻或借助计算机虚拟筛选、智能感官等技术通过味觉、嗅觉受体辨别真实滋味,如任延娜等^[16]通过智能感官建立五味二分类辨识模型,对122种仅含单一味不含兼味的5类代表中药饮片进行评价;二是基于功效属性,不同药味功效不同,如辛味能散能行;苦味能泄、能燥、能坚等,再通过药理学实验将滋味表达与功效含义联系,如丁子禾等^[17]通过小鼠镇痛、平喘化痰、健脾等药理学实验及其复合药理学指标,建立了枳壳辛、苦、酸药味的评价方法。

1.1.2 基于药效的质量均一性评价 中药药效是指中药作用于机体后的药理作用,其药理效应表现为治疗作用和不良反应等^[18]。中药药效是中药有效性的核心,有效性又是中药质量的核心。因此,采用能直接关联药效的生物评价方法,可直观反映中药制剂质量均一性。目前,较为成熟的生物评价方法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^[8]等。生物活性测定技术通过比较对照品和供试品对生物体、离体器官、组织与细胞等特定的生物效应,来评价中药整体质量。包括生物效价测定、生物活性限值测定等方法,如以抗血小板聚集功能、凝血酶活性测定法、纤维蛋白原平板法等^[19]评价中药止血功效,以巨噬细胞吞噬及分泌功能变化为指标评价清金化痰汤清热润肺、化痰止咳功效^[20]。ECI评控技术是一种综合量化的指标,融合了化学评价与生物评价的优点,对于中药有效性,ECI指数越高,质量与疗效越好。如张慧等^[21]根据双黄连制剂中各抗菌功效成分的抗菌效价与含量计算抗菌ECI指数来评价其抗菌功效。生物效应表达谱是指在特定的实验条件下,供试药物作用于生物体系所表达出的一组特征生物学信息或图谱,通常具有时间效应或剂量-效应依赖关系,包括生物热活性指纹图谱、代谢物表达谱等^[5]。如张萍等^[22]采用微量量热法获取生物热活性指纹图谱,以细菌的生长代谢曲线和定量热动力学参数为指标评价茵栀黄注射液的抗菌功效。

1.2 物质基础

中药物质基础是指中药中发挥疗效或产生生物学效应的化学成分及其组合体系,包括小分子物质(如生物碱、黄酮、皂苷)、大分子物质(如多糖、蛋白质)、无机成分及新形式超分子等^[23]。无论“药味(性)”还是“药效”,均是中药“物质基础-效用”对应关系的表现形式^[24],因此,明确药效物质基础并建立相对稳定、可靠的化学质量评价方法较为重要与可行。其中,辨识药效物质基础是前提,一般可采取“化学表征-活性筛选-机制验证”的研究策略,先通过高分辨质谱、核磁共振等技术对中药复杂体系进行化学组成解析,再结合体内药理活性追踪(如血清谱效关系、代谢组学、血清药物化学)、体外筛选与模型(如体外谱效关系、仿生技术)与计算机虚拟筛选技术(如网络药理学、分子对接)来进一步明确药效物质基础^[25]。如张铁军等^[26]以元胡止痛滴丸为例,首先通过高效液相色谱-质谱/质谱(high performance liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry, HPLC-MS/MS)方法表征和辨识“君、臣”药中生物碱和香豆素类成分,将其化学分离后结合味觉、嗅觉受体分子对接和G-蛋白偶联受体来辨识其辛、苦味物质基础,并采用血清药物化学等方法研究入血成分和代谢产物,系统阐明了元胡止痛滴丸的药效物质基础。其次,在成分“可测性”“可制备”的基础上根据其特点灵活建立评价方法,结构明确的单体成分可直接测定含量,大类成分如多糖可测总多糖含量,成分群则可通过建立指纹图谱等。另外,还可采取光谱技术实现对多个成分的快速、无损定性和定量评价分析。如孔新月^[27]通过建立高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)指纹图谱、矿质元素指纹图谱及测定指标活性成分、大类营养成分含量对手掌参品质进行综合评价;董欣昱等^[28]通过测定祖师麻甲素含量,并基于HPLC指纹图谱与近红外光谱模型,对祖师麻膏药的质量均一性进行评价。

理论上,药效物质基础与中药制剂的药效密切相关,以其作为制剂质量及其均一性控制指标具有重要意义。但是,由于多种原因往往存在一定困难和缺陷。(1)许多中药制剂的功效物质基础因研究不足、缺乏动物模型等尚不明确,选择与制剂有效性、安全性相关的控制指标、确定指标成分含量上下限时缺乏依据。(2)一种中药制

剂往往具有多种功效，对应不同的物质基础；同时，中药制剂整体疗效的发挥呈多成分、多靶点、多途径协同作用。可见，中药制剂药效成分众多，即使明确药效物质基础，选择其中部分成分作为质量及其均一性控制指标难以反映整体药效，将众多药效成分均纳入控制指标又面临可行性低（部分成分因含量低、现有技术难以检测、缺乏标准品等）、检测成本高等问题。（3）部分制剂药效成分因中药材质量波动大（基原不一、产地和采收时间广、加工和炮制工艺不同等）或自身稳定性差，导致其可控性较差。

1.3 剂型特征

中药制剂的剂型多样，按物态分类可分为固体、半固体、液体、气体等。其中，固体剂型包括片剂、胶囊剂、颗粒剂等；半固体剂型包括膏剂、糊剂等；液体剂型包括注射剂、汤剂等；气体剂型包括气雾剂、烟剂等。不同剂型对质量的要求存在差异，如在体外检查项中，片剂要求检查硬度、片重差异、崩解时限等；颗粒剂要求检查粒度、溶化性、装量差异等；丸剂要求检查重量差异、溶散时限等；注射剂要求检查不溶性微粒、细菌内毒素或热原等；软膏、乳膏剂要求检查粒度、无菌等^[29]。这些检查项所规定的指标直接或间接影响药物的疗效与安全性，如质量差异过大导致活性成分含量差异大；硬度影响片剂的崩解与溶出；粒度影响溶出；热原直接影响制剂安全性等，均可反映制剂质量均一性。在体内，则更多地关注药物在机体的吸收、分布、代谢与排泄过程，即以药动学参数为关键指标，直接反映药物生物利用度和药效。并根据不同剂型起效形式与快慢，给予不同侧重点，如固体制剂以药动学参数中达峰时间、达峰浓度、药时曲线下面积（area under the curve, AUC）、峰谷比（缓控释片或丸）等为关键指标；注射剂直接入血则以 AUC、半衰期等为关键指标；气雾剂以肺部沉积率为关键指标^[30]。

1.4 制造工序

中药制剂的生产工序较多，不同工序制造目的不同，所得产物的相态、理化性质不一，故各工序的质量控制各有其特点。如提取是为了去粗存精，保留药性、药效，则以提取液化学成分组成、出膏率等为关键评价指标^[31]；浓缩是为了减少溶剂，提高有效成分浓度，便于后续工艺处理，则以浓缩液相对密度、黏度、固含量、热敏性成分保有率等为

关键评价指标^[32]；干燥是为了除去物料中的水分或溶剂，形成固态粉末或颗粒（流化床制粒，制粒-干燥一体），则以浸膏含水率、浸膏粉或颗粒的物理性质如玻璃转化温度、流动性、吸湿性、压缩成型性、热敏性成分保有率等为关键评价指标^[33]；制粒是为了改善粉末流动性、压缩性和分剂量准确性，以颗粒粒度分布、堆密度、休止角等为关键评价指标^[34]；混合是为了确保不同物料或批次间的成分均匀分布，避免局部含量差异，以混合均匀度为关键评价指标^[35]；包衣是为了掩盖不良气味、改善稳定性或控制药物释放行为等，以外观、包衣厚度、释药行为等^[36]为关键评价指标。把控这些关键指标，将有助于控制制剂质量均一性。

其次，制剂制造过程是一个整体，还应关注制造过程上下游工序的衔接来筛选关键指标。如在滴丸剂制造工艺中，提取物的质构与流变属性极大影响滴制工艺性能与产品成型质量，熊皓舒等^[37]则通过建立质构表征方法与采取偏最小二乘法（partial least squares, PLS）分析中间体理化指标相关性，确立了前处理工艺中的控制指标，为后续提高工艺效率与成品质量均一性提供参考。

2 中药制剂质量均一性调控策略与技术

制造过程是中药制剂质量形成的关键，在制造过程中实施精细化调控将有助于提升制剂质量均一性。目前，可通过数据驱动技术、过程分析技术（process analytical technology, PAT）等建立工艺数学模型，来厘清中药制药过程特性及其量值传递规律。同时，在制剂制造过程采用均一化投料技术，构建工艺单元设计空间，并实施前反馈控制来实现制药全过程质量均一化动态调控，见图 2。

2.1 均一化投料

投料是中药制剂制造过程中的最初一环，原料的质量差异会传递至中间体及成品，也是对中药制剂批间质量影响较大的一环。为减少此类原因导致的质量波动，提高中药制剂批间质量均一性，推动中药产业高质量发展，国家药品监督管理局药品审评中心于 2020 年 11 月发布了《中药均一化研究技术指导原则（试行）》^[38]，为实际均一化投料研究提供参考。其中，均一化投料是根据产品预期的质量目标，在不改变投料量的前提下，利用不同批次合格物料性质的差异，采用合理的比例投料，最终降低输出制剂产品批间的质量差异^[39]。

目前，关于均一化投料的研究，一般以饮片和

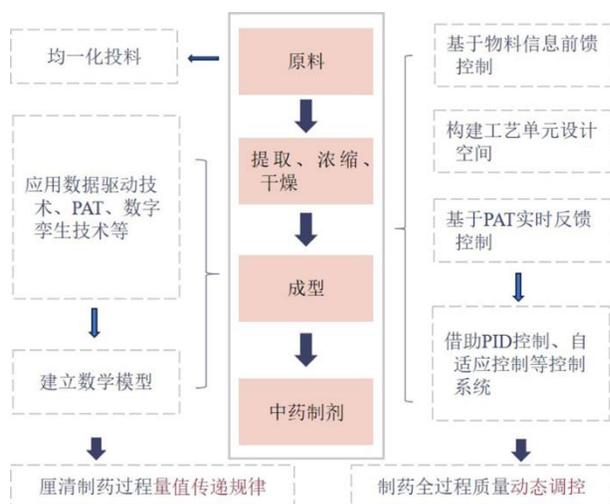


图2 中药制剂质量均一性调控策略与技术

Fig. 2 Strategies and techniques for regulating quality uniformity of traditional Chinese medicine preparations

提取物来生产投料。饮片投料时，多关注指标成分的含量差异，并根据这一差异利用均一化算法或软件计算所需投料比例，来实施均一化投料。梅新路等^[40]以黄芩中黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素为指标成分，通过逐步代入法来计算投料比例，使指标成分含量的相对标准偏差显著降低，指纹图谱相似度也趋于一致；殷文静等^[41]以淫羊藿中朝藿定 C、淫羊藿苷为指标成分，采用“药材勾兑计算器 V2”计算原料药最优均化比例，均化后前列舒乐胶囊中指标成分质量分数差异明显减小。提取物投料时，流程大体与饮片一致，但需进一步关注提取物的稳定性、包装、贮藏及有效期是否符合要求。均一化投料在一定程度上可降低原料质量波动，但如何科学选择均一化指标仍需深究，投料环节仅关注指标成分难以实现制剂总体质量的均一化控制。如对于中药制剂生产过程中出膏率波动的问题，需要在投料前对饮片的出膏率进行检查，并建立合理的控制范围。

2.2 基于制造过程机理模型的质量均一化调控

机理模型^[42]是基于物理、化学等过程机理构建的数学模型，又称“白箱”模型，旨在通过理论推导（如能量守恒、化学反应动力学等）描述系统的内在运行机制。其核心特点是可解释性强，能够揭示输入参数与输出结果之间的因果关系，对所研究的工艺进行透彻的解释。同时，结合一些工艺机理模拟方法如离散元（discrete element method, DEM）或有限元方法、计算流体动力学（computational fluid dynamics, CFD）等进行模拟仿真，可以明确工艺过程特性，从而优化工艺条件，以期解决实际生产中

质量波动等问题，提升制剂产品质量均一性。

如中药浸提过程实质就是溶剂从药材表面扩散到内部，溶质溶解后再在浓度梯度的推动力作用下扩散到溶剂主体的传质过程，据此可建立化学动力学模型和基于传质理论的模型 2 类^[43]。其中，化学动力学模型结构较简单，如用于石榴皮中原花青素的提取工艺优化^[44]；基于传质理论的模型则包括 Fick 第一定律和 Fick 第二定律。Fick 第一定律揭示的是最终提取物的浓度与时间、溶剂体积等因素的定量关系；Fick 第二定律揭示的是任意一时间浓度随时间的变化情况，并且考虑了颗粒形状对扩散过程的影响，如仲晓露^[45]将其用于黄芩和大黄的浸提规律研究，发现通过把控提取时间，能从源头保证药效一致。中药干燥过程机制则更复杂，包括水分迁移与扩散过程的传质机制、物料内部与干燥介质之间发生热量传递的传热机制，需要根据不同的干燥方式建立不同的传热传质模型^[46]。同时，结合 CFD 等方法进行干燥过程的模拟仿真，在提升干燥效率、降低能耗的同时提升质量及其均一性。中药粉碎、混合、制粒、包衣过程，则一般基于牛顿运动方程并运用 DEM 等方法来模拟颗粒、粉末的运动碰撞^[47]，如 Kalbag 等^[48]利用 DEM 方法对活性包衣过程进行模拟研究，探讨工艺参数对包衣均匀性的影响，能有效提高包衣均匀性。

然而，中药制剂制造过程复杂且呈非线性，建立精确的机理模型较难，需要详细了解生产工艺、材料性质及环境条件等，构建过程耗时费力；且复杂模型的求解往往需要高性能计算资源，对于无法完全掌握机理的复杂过程，模型适用性和预测精度受到限制；部分模型参数难以通过实验直接测定，需要依靠经验或拟合方法获得，可能导致误差，难以直接用于生产条件。

2.3 基于数据驱动技术的质量均一化调控

随着科学技术的快速发展，中药制剂制造工艺与设备不断升级，在制剂制造过程中产生的工艺参数、设备参数及质量数据等逐渐丰富，仅依靠物理、化学工艺机理建立数学模型来描述具体工艺过程，并调控制剂制造过程质量愈显不足^[49]。数据驱动最早源于计算机科学领域，其主要思路为通过对大量离线、在线的数据进行分析处理，再从这些数据中提取出潜在有用的信息和知识^[50]。数据驱动技术以数据为基础，通过数理统计、模式识别、数据挖掘、机器学习等方法来研究复杂对象。现今，中药制剂制造

过程中,数据驱动技术主要被用来增进过程理解(厘清原料性质-工艺参数-产品质量之间的相关性等)、实施过程实时监控(借助 PAT 工具并建立实时质量预测模型等)与过程优化控制(建立前反馈

策略等)^[51],其常用的数据驱动建模算法包括 PLS、主成分分析(principal components analysis, PCA)、多变量统计过程控制(multivariate statistical process control, MSPC)及其他机器学习类方法等,见表 1。

表 1 中药制剂制造过程中常用数据驱动算法与特点

Table 1 Commonly used data-driven algorithms and characteristics in manufacturing process of traditional Chinese medicine preparations

数据驱动算法	特点	应用
PLS	处理多重共线性问题	用于建立活性成分的定量模型
PCA	将数据转换为少数几个主成分,降低数据的维度	分析成分的相似性和批次间差异,识别质量波动的潜在原因
MSPC	监控多个相关变量在生产过程中是否处于稳定状态	监控药品生产中的多个关键参数(确保最终产品质量均一)
机器学习算法:人工神经网络、支持向量机等	处理复杂和非线性的数据	用于成分定量预测、药效与质量控制的关系建模等

2.3.1 前馈控制 前馈控制是指利用工艺的预期结果或影响对工艺进行调整或控制^[52],实质是根据物料性质与产品质量之间相关性来调整工艺参数。将前馈控制策略用于中药制剂制造过程中,大体流程是先采集工业生产批次数据或通过实验设计获取工艺过程数据,再建立自变量为物料属性、工艺参数及因变量为 CQA 之间的回归模型或神经网络模型^[53]。利用该模型,在进行新一批次的生产前,根据获取的新批次的物料性质,结合制剂制造过程中预设的工艺参数,来预测 CQA,并根据预期的 CQA,对过程工艺参数进行调整优化,减少物料质量差异造成的质量波动,从而实现前馈控制。基于数据驱动的前馈控制可总结为 2 类方法^[54],一类是通过快速无损检测技术获取物料属性并利用其与工艺参数、CQA 之间的定量关系模型来预测实施结果进行控制,如王晓宇^[55]采用近红外光谱分析技术快速获取三七药材的质量信息,将物料信息与醇提工艺参数结合进行中心复合约束实验设计后建立了三七醇提过程的最小二乘-主成分分析模型,并利用该模型,结合过程 CQA 的设定标准,调整三七醇提过程工艺参数,有效提高了提取液的质量均一性;另一类是通过物料属性和工艺参数的设计空间来进行控制,如张娜^[56]采用 PLS 法建立黄芩提取过程“输入-输出”关系的关系模型,构建黄芩提取物质量设计空间,并在此基础上寻找能够应对变异的工艺参数组合进行前馈控制,能有效提高黄芩提取物质量均一性。

2.3.2 构建工艺单元设计空间 大量研究表明,满足中药制剂质量的工艺参数往往是一个“范围”,设

计空间则是关键工艺参数与关键物料属性的“范围组合”^[57]。在设计空间内调节工艺参数不被视为工艺变更且可以制造出质量均一的产品。其次,由于设计空间的边界存在一定的不确定性,为了保证能够持续可靠的生产出合格产品,企业进行实际生产时,往往会在设计空间的范围内构建一个控制空间或正常操作区域。设计空间需要采用系统的步骤来建立^[58],确定某工艺过程的关键过程参数(critical process parameter, CPP)和 CQA 是前提,ICH 推荐采用基于科学原理和风险的方法;其次,基于数据驱动方法建立工艺输入、工艺参数、工艺输出之间的数学模型是基础,建模是否准确可靠直接影响设计空间的建立;最后,构建设计空间并形成控制空间。如高迪^[59]通过先研究工艺参数和干法颗粒质量之间的相关性建立设计空间,再在此基础上结合机器学习算法建立组分中药粉体性质-工艺参数-颗粒质量预测模型,能有效控制含有类似组分的中药固体制剂质量;崔婷等^[60]通过响应面优化法研究金银花-连翘药对 CPP 与 CQA 的相关性,建立其提取工艺的设计空间,并经实际工业化大生产验证,运用设计空间能够在原料质量波动或生产环境变化的情况下,保证产品质量的均一、稳定。

2.3.3 基于 PAT 技术下的实时控制 PAT 是由美国食品药品监督管理局在制药质量体系中提出的先进制药制造理念,是实施 QbD 理念的不可或缺的工具。作为一种设计、分析和控制制造过程的技术集成系统,核心目标是在制剂制造过程中通过实时监控和分析来确保最终产品质量均一^[61]。基于中药制药 PAT 特点,可将中药制药 PAT 方法归纳为过程

认知、过程检测、过程建模、过程控制、持续改进 5 个关键步骤^[62]。过程认知是第 1 步也是明确过程检测指标、建立过程模型的基础，具体是指依据实验设计及生产批次积累生产数据再进行数据分析来获取过程知识；其次是通过过程检测技术得到包括原料、中间体及终产品的质量属性指标，及能够表征工艺状态或与质量属性相关的过程特征参数如主成分得分、Hotelling T^2 等。其中，常用的过程检测技术包括物理及化学传感器技术，及近红外光谱、拉曼光谱、高光谱等技术，多学科交叉融合后的机器视觉技术^[63]等也正逐步走向实际应用；过程建模则是采用数据驱动方法如多变量分析、机器学习等建立输入物料质量属性-过程参数-输出物料质量属性之间的数学模型或质量属性的预测模型；过程控制则根据检测指标分为 2 类，一类是通过关键工艺参数及物料属性的直接测量来实施控制，如实时放行测试^[64]、终点控制；另一类则是通过对生产过程特征的实时表征来实施控制，一般为建立 MSPC 模型，得到过程运行轨迹，并根据轨迹间的波动范围确定监控限，再通过监测新批次的数据判断该批次是否处于受控状态，诊断并最终排除故障。如王雅琪^[65]基于机器学习算法构建最小二乘支持向量机和 MSPC 模型，计算得到葛根制剂提取过程轨迹，再设定监测限和绘制统计过程控制图，通过分析主成分得分、Hotelling T^2 和 DModX 来实时监测异常状况，能有效提高产品质量的均一性；持续改进则是对生产数据进行回顾分析，不断完善检测系统，使过程控制能力持续增强，从而进一步降低批次间产品质量波动。

2.4 基于数字孪生技术的质量均一化调控

数字孪生的概念模型最早由 Grieves 教授^[66]在 2003 年提出，当时被称作“镜像空间模型”，而后被定义为“数字孪生”。数字孪生是在信息化平台中建立的物理实体、流程或系统的数字模拟体，通过集成物理反馈数据，结合人工智能和机器学习技术以实现科学预测。同时，能够根据传感器反馈、历史数据及网络信息进行自我学习和实时更新，从而精准模拟物理实体的动态变化，提供智能化的决策支持与优化方案^[67]。在中药制药领域，数字孪生技术主要通过集成仿真计算、实测位点、计算位点等研究来实现，其中仿真计算是核心模块，主要是基于输入变量将中药制药过程所需的参数进行实时输出^[68]。通过数字孪生技术建立虚拟样机，可诊断

生产过程故障、预测过程质量并优化生产工艺与设备，最终达到质量均一性提升的目的。如苗坤宏^[69]立足于中药提取过程，利用数字孪生技术建立了提取过程微沸状态动态预测控制程序，并将其用到甘草提取过程提高并保证甘草酸成分溶出量的均一。于洋等^[68]通过对丸剂滚筒干燥设备进行数字建模与分析，按照实际尺寸等比例构建数字孪生模型，从而对设备结构进行优化，提升干燥效率的同时保证丸剂质量。

基于上述制药设备、工艺等多层次的数字孪生模型构建，有助于实现对整个制剂制造过程的剖析^[70]，从而可实现基于数字孪生的全流程质量“数据”的闭环管理，保证产品质量均一。但中药成分复杂，成分间存在非线性、非确定性关系，建立高精度的数字孪生模型具有挑战性，在线监测设备的灵敏度、准确性、稳定性也需要进一步提升，且需在实际生产环境中经过大量验证，以确保模型的可靠性和适用性，引入数字孪生技术还需边探索、尝试，边优化完善。

3 中药制剂质量均一性研究发展趋势

时代的进步伴随着一系列技术的发展，如现今 PAT 技术、数据驱动技术的盛行，但技术的发展也遗留了大量待解决的问题，如 PAT 工具的检测精度问题，基于数据驱动的控制策略多局限于单一工序等。未来中药制剂制造过程质量均一性研究应更加完善，如通过建立“物理-化学-生物”多维数字化质量均一性评价体系及各环节相应指标的动态权重分配模型，使各环节质量调控更合理；联动制剂制造全过程参数，提高数据利用率，消除“信息孤岛”，并采用多源数据融合技术使质量调控更精准；同时，采用柔性化、精细化、智能化的生产模式协同助力质量均一性进一步提升，见图 3。

3.1 质量均一性评价指标的多维整合

着眼于“性-效-物”三元论或基于“五原则”等的研究思路与方法来确定中药质量标志物（quality marker, Q-Marker），并以此作为核心指标进行质量控制^[26]，或基于中间体物理属性分析其与产品质量相关性来确立关键物料属性^[71]，或直接通过有限的生物评价来确定其内在品质^[20]，这些研究在一定程度上能够提高终产品质量均一性。但任何单独的 1 种或 2 种评价方法联用所建立的体系都不完整。如化学组成决定物理属性也决定其生物效应^[37]，而化学组成与物理属性又共同影响着制剂工艺与终产

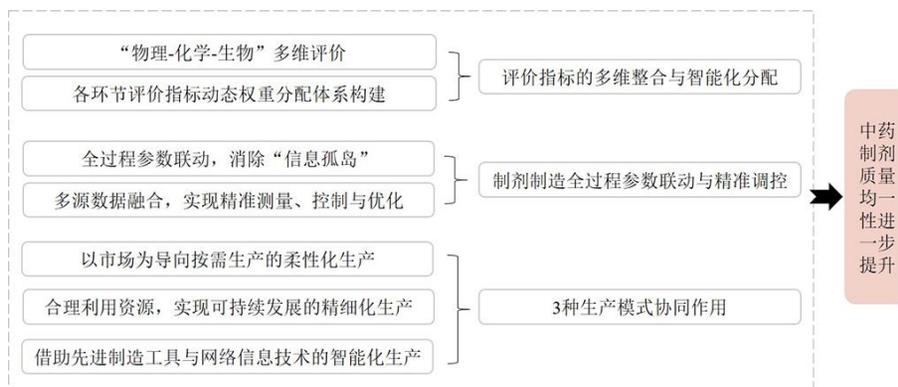


图 3 中药制剂质量均一性研究发展趋势

Fig. 3 Development trend of quality homogeneity research on traditional Chinese medicine preparations

品质量。因此，需要将这些评价指标进行多维整合，建立“物理-化学-生物”多维评价体系。其次，还可运用人工智能、大数据等信息技术深入探究中间物理属性相关性，识别 CQA 间的非线性关系，根据对工艺性能、终产品疗效的影响程度建立评价指标间的动态权重分配模型，在制剂制造过程中实现指标体系的自动化优化，提高生产效率的同时保证终产品质量均一、稳定。

3.2 制剂制造全过程参数联动与精准调控

QbD 理念的引入，将质量控制重心前移至生产过程，结合数据驱动、PAT 等技术通过建立数学模型优化工艺参数或改进单元操作，能够降低制剂制造过程质量波动，保证终产品质量均一。但目前其应用多局限于单一工序，生产数据之间存在“信息孤岛”^[72]，且实际制造过程中仪器、环境差异的因素会影响数据准确性。未来，依托并通过构建数字化平台可促进整个生产过程中的信息流通^[72]，如通过物联网、大数据、人工智能等技术，实时获取、融合生产线上各类仪表、传感器、机器视觉及多种 PAT 工具采集到的工艺数据，并传输到工业互联网平台上，以全面实现设备互联、系统互通、数据互融^[73]；还可融合区块链技术建立全程溯源体系打通“药材-中间体-制剂成品”链条^[74]，通过集成全过程数据来确立最佳工艺参数。同时，大力发展数字孪生技术构建虚拟制药平台，通过实时数据映射与机器学习预测工艺偏差，实现质量“预测-干预-修正”闭环调控。最终，通过精确的测量、控制和优化，以确保每一环节都按照预期的标准进行，从而提高制剂质量均一性。

3.3 柔性化、精细化、智能化生产模式协同助力质量均一性提升

目前，我国中药制剂生产仍以传统批量生产模

式为主，推动中医药现代化进程与高质量发展，需加快生产模式转型升级，如引入柔性化、精细化、智能化的生产模式。其中，柔性化生产指的是能够根据市场需求、生产规模及原料变化来灵活调整生产工艺^[75]；精细化生产以节能降碳、绿色可持续为前提，以实现中药产业的可持续发展和高品质生产^[76]；智能化生产则是借助先进的制造工具和网络信息技术，如连续制造技术、人工智能技术等，实现生产过程中的自动化、智能化和数据化，从而提高生产效率和质量^[77]。柔性化生产能为智能化和精细化提供灵活的操作空间，使生产过程可以根据需要做出及时调整；精细化生产为智能化控制节能减排、降碳环保，确保生产环节高效率、低能耗；智能化生产则通过先进的技术手段实现对生产过程的全面监控和优化，从而使得各个环节的控制更加精准、可靠。通过融合 3 种生产模式，既能提升生产效率、降低生产能耗，又能使中药制剂质量均一性在整个生产过程中得到有效保障，最终实现中药制剂高质量生产。

4 结语

提升中药制剂质量均一性，一直是中药制剂工业的重大挑战。本文从中药制剂传统功效、物质基础、剂型特征与制剂制造工序几个角度分别介绍了如何筛选质量均一性评价指标及其评价方法。随后，介绍了均一化投料、数据驱动、PAT 等技术如何结合控制策略用于中药制剂制造过程质量均一性调控，并对未来的均一性研究发展趋势进行展望，为提高中药制剂质量均一性提供研究思路。

新技术的发展为中药制剂质量均一性研究带来众多可能，但中药制剂成分复杂、制造工序繁多，将这些新技术更好地融入到中药制剂制造过程中

还面临一系列的问题。未来,在遵循中医药发展规律的前提下,更需产学研结合,将科学研究成果切实做到生产实际中,以构建符合中药特点的质量均一性调控体系。同时,在国家一系列利好政策的发布与复合型人才培养的支持下,中药制剂定能突破质量均一性瓶颈,在全球医药竞争中彰显“中药质造”的科技内涵与文化价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨明. 中药药剂学 [M]. 第5版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 87.
- [2] 程翼宇, 钱忠直, 张伯礼. 创建以过程管控为核心的中药质量控制技术体系 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 1-5.
- [3] 肖水明, 初晞, 廖保生, 等. 本草基因组学在中药材质量均一性评价与控制中的应用 [J]. 中草药, 2025, 56(9): 3291-3304.
- [4] 滕凯旋, 傅豪, 王中昌, 等. 基于物理指纹图谱的养胃颗粒浸膏质量一致性评价方法 [J]. 中草药, 2022, 53(3): 712-719.
- [5] 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.
- [6] 孙国祥, 张玉静, 孙万阳, 等. 中药一致性评价关键问题: 中药标准制剂控制模式和定量指纹图谱检查项 [J]. 中南药学, 2016, 14(10): 1026-1032.
- [7] 徐冰. 中药制剂生产过程全程优化方法学研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [8] 关欢欢, 白雷, 袁冬平, 等. 中药制造全过程的品质传递控制与一致性评价研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(5): 1728-1737.
- [9] 张铁军, 白钢, 许浚, 等. 基于“精准医学”的中药质量认识与评价研究路径 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(1): 35-43.
- [10] 张铁军, 王杰, 陈常青, 等. 基于中药属性和作用特点的中药质量标志物研究与质量评价路径 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1051-1060.
- [11] 彭亚倩, 唐辉, 韩彦琪, 等. 中药五味药性理论的现代研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(9): 2014-2023.
- [12] 杨具洁, 都广礼, 陈少丽. 基于物质、能量属性阐释中药药性理论 [J]. 中成药, 2021, 43(5): 1379-1381.
- [13] 刘昌孝, 张铁军, 何新, 等. 活血化瘀中药五味药性功效的化学及生物学基础研究的思考 [J]. 中草药, 2015, 46(5): 615-624.
- [14] 程薇薇, 刘建利, 张宁, 等. 评价中药寒热药性的实验方法研究 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1122-1126.
- [15] 仲宗亮, 张盼盼, 金国泰, 等. 实验探讨生大黄、清半夏、常山的升降浮沉药性 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(7): 128-130.
- [16] 任延娜, 冯文豪, 李涵, 等. 基于人工智能感官与多源信息融合技术的五味药性二分类辨识方法探讨 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3080-3092.
- [17] 丁子禾, 杨燕妮, 王毅, 等. 枳壳化学拆分组分的性味药理学评价及药味归属研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 161-165.
- [18] 彭成. 中药药理学 [M]. 第5版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 50.
- [19] 唐焱嫣, 刘晓凤, 雷燕莉, 等. 活血类中药质量控制的生物活性评价研究 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2025, 44(1): 15-21.
- [20] 张琼玲, 孙正霄, 肖顺丽, 等. 基于巨噬细胞吞噬及分泌功能的清金化痰汤生物限值测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24): 10-16.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 惠璇, 张竞研, 康安, 等. 中药物质基础新形式及其药动/药效研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(10): 1013-1023.
- [24] 刘昌孝, 张铁军. 基于“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 1-7.
- [25] 张王宁, 李爱平, 李科, 等. 中药药效物质基础研究方法进展 [J]. 中国药学杂志, 2018, 53(10): 761-764.
- [26] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [27] 孔新月. 青藏地区手掌参指纹图谱的建立及其品质综合评价研究 [D]. 西宁: 青海师范大学, 2024.
- [28] 董欣昱, 张生杰, 庞文娟, 等. 基于 HPLC 指纹图谱与近红外光谱模型评价祖师麻膏药质量 [J]. 中医药导报, 2024, 30(2): 42-47.
- [29] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 36-64.
- [30] 贺建东, 付廷明, 郭立玮. 增加吸入粉雾剂肺部沉积率的方法研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2008, 23(5): 585-587.
- [31] 舒成. 三叶青成分提取、抑菌活性及其胶囊剂的制备研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [32] 潘晶晶, 任丹丹, 瞿海斌, 等. 中药醇沉前浓缩液质控指标的完善及标准建立——以党参醇沉为例 [J]. 中草药, 2022, 53(19): 6012-6022.
- [33] 李远辉, 伍振峰, 杨明, 等. 制备工艺对中药浸膏物理性质影响的研究现状 [J]. 中国医药工业杂志, 2016,

- 47(9): 1143-1150.
- [34] 李远辉, 李慧婷, 李延年, 等. 高品质中药配方颗粒与关键制造要素 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3259-3266.
- [35] 薛忠, 徐冰, 张志强, 等. 药物粉末混合过程在线监控技术研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(2): 91-95.
- [36] 温伍玖, 罗晓健, 张尧, 等. 基于近红外光谱技术的抗炎分散片衣膜厚度与分散均匀性相关性研究 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(9): 1048-1056.
- [37] 熊皓舒, 李瑶瑶, 张凯旋, 等. 基于物性表征结合多变量统计分析的复方丹参提取物批次质量控制研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2465-2473.
- [38] 国家药监局药审中心关于发布《中药均一化研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第38号) [EB/OL]. (2020-11-04) (2025-03-28). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a042d3cea539a543a2ea68b58927662>.
- [39] 孙昱, 孙国祥, 李焕德. 提高中药质量一致性的均化投料技术操作与控制策略 [J]. 中南药学, 2020, 18(11): 1781-1785.
- [40] 梅新路, 肖慧, 章军, 等. 逐步代入勾兑法考察中药饮片质量稳定性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 55-57.
- [41] 殷文静, 魏惠珍, 刘晟楠, 等. 原料勾兑在前列舒乐胶囊质量均一性控制中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(8): 1315-1320.
- [42] 石国琳, 徐冰, 林兆洲, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 工艺建模 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 543-549.
- [43] 苏辉, 王伯初, 刘玮琦, 等. 天然药物提取过程的动力学数学模型 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 384-391.
- [44] 王占一, 张立华, 王玉海, 等. 复合酶提取石榴皮中原花青素工艺优化及其动力学模型建立 [J]. 中成药, 2016, 38(12): 2575-2581.
- [45] 仲晓露. 黄芩和大黄浸提规律的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [46] 王学成. 中药浸膏超声耦合真空干燥强化传热传质机理及过程模拟研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
- [47] 石辰风. 中药混合过程离散元模拟研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [48] Kalbag A, Wassgren C, Sumana Penumetcha S, et al. Inter-tablet coating variability: Residence times in a horizontal pan coater [J]. *Chem Eng Sci*, 2008, 63(11): 2881-2894.
- [49] 司梦兰, 王璧璇, 缪培琪, 等. 基于数据驱动的过程智能优化技术研究现状及其在中药先进制药中的应用展望 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(5): 485-492.
- [50] 侯忠生, 许建新. 数据驱动控制理论及方法的回顾和展望 [J]. 自动化学报, 2009, 35(6): 650-667.
- [51] 严斌俊. 数据驱动的中药制药过程质量控制方法及应用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [52] 王晓宇, 李文龙, 瞿海斌. 前馈控制技术研究进展及其在中药质控中的应用展望 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4560-4564.
- [53] 陈兆昱, 金伟锋, 万海同, 等. 基于 TOPSIS 法的前馈控制在丹参醇提液均化中的应用 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2302-2311.
- [54] 马欣荣, 王璧璇, 赵万顺, 等. 数据驱动技术在中药提取智能制造中的应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(21): 5701-5706.
- [55] 王晓宇. 基于药材光谱数据的前馈控制在中药制药过程中的应用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [56] 张娜. 黄芩提取物质量一致性控制方法研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [57] 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.
- [58] MacGregor J F, Bruwer M J. A framework for the development of design and control spaces [J]. *J Pharm Innov*, 2008, 3(1): 15-22.
- [59] 高迪. 基于 QbD 理念的组中中药粉体性质-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.
- [60] 崔婷, 李美洲, 甘力帆, 等. 基于网络药理学结合设计空间的金银花-连翘药对水提取工艺研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(1): 47-60.
- [61] 王馨, 徐冰, 徐翔, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 过程分析技术 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 527-534.
- [62] 熊皓舒, 张婧, 章顺楠, 等. 中药制药过程分析技术方法学研究与应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(1): 22-29.
- [63] 张一凡. 基于数字智能化快速检测技术的姜炭不同炮制程度的质量分析研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2022.
- [64] 陈丹, 符伟良, 陈勇, 等. 过程分析技术在中药生产中的应用 [J]. 中国药品标准, 2023, 24(4): 356-367.
- [65] 王雅琪. 机器学习算法对葛根制剂质量均一性分析与控制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [66] Grieves M W. Product lifecycle management: The new paradigm for enterprises [J]. *Int J Prod Dev*, 2005, 2(1/2): 71.
- [67] 刘大同, 郭凯, 王本宽, 等. 数字孪生技术综述与展望 [J]. 仪器仪表学报, 2018, 39(11): 1-10.
- [68] 于洋, 苗坤宏, 李正. 基于数字孪生的中药智能制药关键技术 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(9): 2350-2355.
- [69] 苗坤宏. 基于数字孪生的中药提取过程动态预测控制 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.

- [70] 张映锋, 张党, 任杉. 智能制造及其关键技术研究现状与趋势综述 [J]. 机械科学与技术, 2019, 38(3): 329-338.
- [71] 李远辉, 伍振峰, 李延年, 等. 基于粉体学性质分析浸膏干燥工艺与中药配方颗粒制粒质量的相关性 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 1930-1935.
- [72] 伍振峰, 杨书洁, 杨怡琴, 等. 数字中药药剂学的现状与发展趋势分析 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(2): 285-293.
- [73] 肖伟, 张欣, 徐芳芳, 等. 以功效物质为质量目标的中药生产过程质量控制研究与实践 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(10): 1030-1038.
- [74] 施明毅, 欧瑞婷, 宋瑞平, 等. 展望区块链技术在中药领域研究中的应用 [J]. 教育现代化, 2018, 5(4): 128-129.
- [75] 王怡. 柔性制造: 工业柔性的硬实力 [J]. 科技创新与品牌, 2024(10): 29-31.
- [76] 杨东印, 王子千, 万鑫浩, 等. 面向“双碳”目标下中药生态精细制造模式的选择与思考 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(24): 6549-6557.
- [77] 王莹, 肖莉, 陈伟, 等. 中药智能制造的发展与展望 [J]. 中医药导报, 2022, 28(3): 37-39.

[责任编辑 赵慧亮]

• 公益广告 •

