

基于安全性的注射用益气复脉（冻干）质量标志物 5-羟甲基糠醛研究

苏小琴^{1,2}, 岳洪水^{1,2}, 李 兵^{1,2}, 宋丽丽^{1,2}, 万梅绪^{1,2}, 吕 欣^{1,2}, 张铁军³, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

3. 天津药物研究院, 天津 300462

摘要: 目的 基于中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 理论, 在既往确证人参皂苷 Rb₁、Rg₁、Rf、Rh₁、Rc、Rb₂、Ro、Rg₃、Re、Rd 和麦冬皂苷 C、麦冬苷元-3-*O*- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷、偏诺皂苷元-3-*O*- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-吡喃木糖基-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-吡喃葡萄糖苷、果糖以及五味子醇甲 15 个 Q-Marker 的基础上, 识别并确证注射用益气复脉 (冻干) (Yiqi Fumai Lyophilized Injection, YQFM) 中与安全性相关的过程控制 Q-Marker——5-羟甲基糠醛 (5-hydroxymethylfurfural, 5-HMF), 并建立其全过程控制策略, 丰富与完善该产品的 Q-Marker 体系, 保障产品质量与用药安全。方法 通过分析 5-HMF 的生成机制及其在产品制造过程中的传递规律, 结合药理毒理试验证据, 研究确证其安全性相关过程控制 Q-Marker 属性; 基于近红外光谱 (near-infrared spectroscopy, NIRS) 结合多变量统计过程控制 (multivariate statistical process control, MSPC) 技术, 建立生产过程 5-HMF 等关键质量属性的动态监测与控制体系; 按照“药材-提取物-制剂”3 级质控架构, 采用 HPLC 法对各级单元中 5-HMF 含量进行测定, 开展产品制造过程质量评价。结果 明确了 5-HMF 主要来源于麦冬和五味子药材在受热加工过程中的降解转化, 确证其为 YQFM 安全性相关的过程控制 Q-Marker; 建立的 NIRS-MSPC 体系实现了关键质量目标在复杂生产状态中的可视化监测, 确保了工艺过程的批间稳定性; 3 级质控体系下, 20 批 YQFM 产品中 5-HMF 含量为 21~29 μ g/支, 处于安全可控水平。结论 将 5-HMF 定义并确证为 YQFM 安全性相关的过程控制 Q-Marker, 构建了“识别-确证-监测-控制”的完整研究体系, 实现了产品质量由终端检验向过程控制的转变, 可为加快 Q-Marker 理论及其研究成果在中药制药行业的转化应用提供参考。

关键词: 质量标志物; 注射用益气复脉 (冻干); 质量控制; 5-羟甲基糠醛; 安全性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)20-8312-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.20.029

Study on 5-hydroxymethylfurfural as quality marker of Yiqi Fumai Lyophilized Injection based on safety

SU Xiaoqin^{1,2}, YUE Hongshui^{1,2}, LI Bing^{1,2}, SONG Lili^{1,2}, WAN Meixu^{1,2}, LYU Xin^{1,2}, ZHANG Tiejun³, JU Aichun^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: Objective Based on the quality marker (Q-Marker) theory of traditional Chinese medicine (TCM), and building on the previous identification of 15 Q-Markers of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [YQFM, 注射用益气复脉 (冻干)]—including the ginsenosides Rb₁, Rg₁, Rf, Rh₁, Rc, Rb₂, Ro, Rg₃, Re, Rd, and ophiopogonin C, ophiopogonin-3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopyranoside, pennogenin-3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-glucopyranoside, fructose, and schisandrin—this study aimed to identify and confirm 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) as a safety-related process control Q-Marker of YQFM, to establish a whole-process control strategy for this compound, and thereby to enrich and refine the Q-Marker system of YQFM for assuring product quality and medication safety. **Methods** 5-HMF was confirmed as a safety-related process control Q-

收稿日期: 2026-07-08

基金项目: 中华人民共和国工业和信息化部消费品工业司课题“中药注射剂安全风险管控体系”(2440STCZB2616)

作者简介: 苏小琴, 女, 高级工程师, 研究方向为中药生产全过程质量控制及智能化系统建设。E-mail: suxiaoqin16@taslypharma.com

*通信作者: 鞠爱春, 男, 正高级工程师, 从事药品生产工艺优化及全流程质量控制研究、制造全产业链管理工作。

E-mail: juaichun@taslypharma.com

Marker by analyzing its formation mechanism and transfer behavior during the manufacturing process, in combination with pharmacological and toxicological evidence. A dynamic monitoring and control system for 5-HMF and other critical quality attributes (CQAs) was established based on near-infrared spectroscopy (NIRS) combined with multivariate statistical process control (MSPC). Furthermore, quality evaluation of the manufacturing process was performed using HPLC determination of 5-HMF content at each stage under a three-tier quality control framework of “crude materials-extracts-final product”. **Results** 5-HMF was found to originate mainly from the thermal degradation and conversion of Maidong (*Ophiopogonis Radix*) and Wuweizi (*Schisandrae Chinensis Fructus*) during processing, and was confirmed as a safety-related process control Q-Marker of YQFM. The established NIRS-MSPC system enabled visual monitoring of critical quality targets under complex manufacturing conditions and ensured inter-batch stability of the process. Under the three-tier quality control system, the 5-HMF content in 20 batches of YQFM ranged from 21 to 29 μg per vial, a level considered safe and well controlled. **Conclusion** This study defined and confirmed 5-HMF as a safety-related process control Q-Marker of YQFM, established an integrated research framework of “identification-confirmation-monitoring-control”, and shifted quality assurance from end-product testing toward process control, providing a reference for accelerating the translation of the Q-Marker theory and its research outcomes into the TCM pharmaceutical industry.

Key words: quality marker; Yiqi Fumai Lyophilized Injection; quality control; 5-hydroxymethylfurfural; safety

中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 是刘昌孝院士^[1]于 2016 年提出的中药质量控制新理念, 系统阐述了这一创新理念的科学与方法学框架^[2-4], 强调从有效性、安全性、特有性、可测性等维度确证 Q-Marker。Q-Marker 是指存在于中药材和中药产品 (如饮片、煎剂、提取物、中成药制剂) 中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质, 作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制^[1,5]。在 Q-Marker 理论的指导下, 建立科学的中药质量研究模式, 深入探索与临床疗效及安全性密切相关的物质基础, 并据此制定更为科学合理的过程控制方法与质量标准, 对推动中药产业高质量发展具有重要的现实意义。

注射用益气复脉 (冻干) (Yiqi Fumai Lyophilized Injection, YQFM) 是以红参、麦冬及五味子为原药材, 采用现代制药技术制成的中药注射剂, 具有益气复脉、养阴生津之功效, 用于冠心病劳累型心绞痛气阴两虚症, 及冠心病所致慢性左心功能不全 II、III 级气阴两虚证^[6]。本研究团队在既往研究中, 以中药 Q-Marker 理论为指导, 结合物质基础研究、药效学、网络药理学、药动学等多维度综合研判, 确定了 YQFM 中人参皂苷 Rb₁、Rg₁、五味子醇甲等 15 个 Q-Marker^[7-8], 明确了 YQFM 质量控制目标。为了使建立的 Q-Marker 能更全面地反映产品的质量属性, 本实验在前期研究基础上, 从安全性角度入手, 通过质量研究识别并定义 5-羟甲基糠醛 (5-hydroxymethylfurfural, 5-HMF) 为产品的安全性相关的过程控制 Q-Marker, 以控制 5-HMF 含量为目标, 开展产品制造过程质量评价与监测体系研究,

以期加快中药 Q-Marker 理论及其研究成果向中药制药行业应用及转化提供参考。

1 YQFM 的 Q-Marker 前期研究成果

YQFM 化学成分主要包括糖类、皂苷类、木脂素类等几个大类成分^[9], 采用超高效液相四级杆-飞行时间质谱 (UPLC-Q-TOF/MS) 对 YQFM 进行化学成分全解析, 共鉴定出 145 个化合物, 其中有 26 个成分为首次检出^[10]。通过超快速液相色谱串联离子阱-飞行时间质谱 (UPLCIT-TOF/MS) 对 YQFM 所含皂苷类、木脂素类、麦冬皂苷类、高异黄酮类等非糖类成分进行解析, 鉴定出 65 个成分及归属, 其中 42 个来自红参药材, 16 个来自五味子药材, 7 个来自麦冬药材^[11]。基于化学成分解析, 李德坤等^[7]以中药 Q-Marker 理论为指导, 结合中药药性学、药效学及网络药理学等, 并与临床疗效进行了关联分析^[8], 最终确定人参皂苷 Rb₁、Rg₁、Rf、Rh₁、Rc、Rb₂、Ro、Rg₃、Re、Rd, 麦冬皂苷 C、麦冬苷元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷、偏诺皂苷元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-吡喃木糖基-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-吡喃葡萄糖苷、果糖以及五味子醇甲 15 个化学成分为 YQFM 的 Q-Marker。

2 基于安全性的 YQFM 的 Q-Marker 确定

2.1 5-HMF 产生机制及毒理学研究

2.1.1 5-HMF 产生机制 5-HMF 又称 5-羟甲基-2-糠醛、5-羟甲基-2-呋喃糠醛, 分子式为 C₆H₆O₃, 是一种呋喃类化合物, 其纯品以针状结晶或粉末形态存在, 具吸湿性, 有甘菊香味^[12]。5-HMF 广泛存在于干果、热牛奶常见食品中, 也出现在含葡萄糖的注射液等药品里, 在熟地黄等中药材中也能检测到它的存在。自然界中的 5-HMF 的生成机制主要分

为 2 类^[13]：一是糖类在特定温湿度、pH 等条件下发生脱水反应生成，二是氨基化合物（蛋白质、氨基酸）与羰基化合物（还原糖类）通过美拉德反应转化得到。

2.1.2 5-HMF 药理毒理学研究 5-HMF 有多种药理活性，Ciarlone 等^[14]研究发现，5-HMF 可通过抗氧化途径改善高原缺氧引发的氧化应激损伤，缓解高原缺氧引发的运动功能损伤。Greilberger 等^[15]研究发现 5-HMF 可以抑制 Jurkat（人急性 T 淋巴细胞白血病细胞）细胞增殖及降低线粒体活性，介导凋亡实现抗肿瘤效果。Hansen 等^[16]研究发现 5-HMF 体外条件下可减轻缺氧对镰状特征血液流变学的不良影响，在极低氧环境下使血流速度恢复至接近正常水平。张丽娜等^[17]研究发现 0.5 mg/L 5-HMF 可以保护大鼠海马神经细胞免遭高浓度皮质酮的损伤，通过调节学习记忆信号转导途径中的重要蛋白 P-synapsin I 的蛋白表达，可能在延缓学习记忆功能退化中发挥作用。除此之外，其他研究表明 5-HMF 还有保护肝脏、抗心肌缺血、降血糖、抗过敏等活性作用^[18-19]。

尽管已有研究证明 5-HMF 拥有多种药理活性，但其在达到一定剂量后会表现出的明显毒性。美国 NTP 两年长期致癌性终报告^[20]显示，ig 给予 188、375、750 mg/kg 剂量的 5-HMF 后，雌性和雄性 F344/N 大鼠均未见致癌活性证据；在 188、375 mg/kg 剂量下，雄性 B6C3F₁ 小鼠亦未见致癌活性证据；而雌性 B6C3F₁ 小鼠肝细胞腺瘤发生率升高，提示其具有一定的致癌活性证据。此外，给予 5-HMF 还可导致雌性和雄性大鼠及小鼠鼻腔嗅上皮和呼吸道上皮病变的发生率增加。林琳等^[21]发现小鼠给予 5-HMF 存在明显急性毒性，给药后可出现共济失调、强直性抽搐等中毒症状，其半数致死量（median lethal dose, LD₅₀）为 871.12 mg/kg，高剂量组（1 171.9、1 464.9 mg/kg）雌雄小鼠体质量均出现持续性显著下降，病理检测证实肾脏为其毒性靶器官。李松达等^[22]给昆明小鼠 ig 给药不同剂量 5-HMF 后，ig 5.000、3.150 g/kg 5-HMF 小鼠随剂量增加出现呼吸困难、急促，扎堆、眯眼，被毛竖立而后死亡，病理学检查结果显示，其毒性靶向器官为肾脏。苏振亚^[23]对小鼠连续 ig 5-HMF 30 d 过程中，高剂量组（194 mg/kg）相较于对照组肝脏系数差异显著，肝脏和肠道有明显病理性病变，其他脏器未见明显病变。林锐等^[24]评价 5-HMF 及其二聚体 OMBF 和单体代谢产物 5-

SMF 的潜在遗传毒性，结果发现 5-HMF 和 OMBF（每孔 750 μg 以上）仅在大鼠肝酶代谢活化系统条件下具有潜在致突变性；5-SMF（20~50 μg）在有/无代谢活化系统条件下均具有潜在致突变性。

综上，研究表明 5-HMF 拥有多种药理活性，但是高剂量暴露 5-HMF 存在肾毒性、肝毒性及潜在的遗传毒性，基于这一特性，5-HMF 被定义为同时具备药理活性与毒性双重作用的物质。

2.2 YQFM 中 5-HMF 的来源研究

2.2.1 红参、麦冬及五味子药材中 5-HMF 研究 吴翠等^[25-26]研究麦冬中 5-HMF 含量与产地的相关性，采用 HPLC 法测定 5-HMF 含量，用 Pearson 和 Spearman 相关系数评价相关性，结果表明各样品中 5-HMF 质量分数为 0.874~71.310 μg/g，四川产地的麦冬中 5-HMF 含量（均低于 10 μg/g）显著低于湖南、湖北产地的麦冬样品（18.14~71.31 μg/g）。该研究团队同时对红参样品中 5-HMF 进行了研究，结果表明，不同产地红参样品中 5-HMF 含量从低于检测限（0.198 5 ng/g）到 78.97 μg/g，色泽与 5-HMF 含量无显著相关性。安开龙等^[27]研究分析不同干燥方法对五味子药材品质的影响。分别采用不同干燥方法对五味子鲜果进行处理，实验结果表明，五味子鲜果及种子中不含 5-HMF，仅果肉富含糖类与有机酸，加热干燥是 5-HMF 初始生成环节。常压热风烘干温度越高、氧气充足越易大量生成 5-HMF，真空干燥可通过挥发、分解降低原料基底 5-HMF，50 ℃热风烘干为兼顾成本与药材品质的优选产地加工方式。

2.2.2 红参、麦冬及五味子提取过程中 5-HMF 的变化规律 YQFM 是以红参、麦冬和五味子为原料，经现代提纯精制工艺加工而成的中药类冻干粉注射剂。方中麦冬和五味子提取工艺为水提醇沉，红参为醇提工艺，该提取工艺与生脉注射液一致。聂黎行等^[28]采用超高效液相色谱法快速测定生脉注射液及其中间体中 5-HMF 含量，结果表明，五味子蒸馏液中未检出 5-HMF，红参醇提水沉液中检出微量 5-HMF（0.006 mg/mL），麦冬水提醇沉液（0.044 mg/mL）和五味子水提醇沉液（0.045 mg/mL）中 5-HMF 含量远高于红参醇提水沉液和五味子蒸馏液。李越等^[29]围绕五味子提取过程中 5-HMF 物质传递规律，阐明了从药材加水提取、醇沉、浓缩直至冷冻干燥过程中 5-HMF 生成、迁移、截留、挥发分解等传递过程。在五味子提取及浓缩阶段，高温及弱

酸环境促进糖类成分持续降解,即药材煎煮过程产生大量 5-HMF,浓缩时 5-HMF 含量继续升高;在低温醇沉过程中,可依靠沉淀包埋作用截留部分 5-HMF;药液调 pH 值至中性后 5-HMF 含量较稳定;在干燥过程 5-HMF 含量降低,通过减压干燥对 5-HMF 含量的降低效果优于冷冻干燥。

综上所述,尽管目前 YQFM 已有 15 个 Q-Marker,但 5-HMF 因其特殊的“毒效争议”属性及在药材及提取过程传递特征,有必要增列为质量控制的核心指标。红参、麦冬及五味子药材中均有检出,在麦冬和五味子的水煎煮等过程亦会生成,药材长期存放、过度提取、浓缩过程温度控制不当等,均会使 5-HMF 异常增加。若缺乏有效管控,其毒性风险将随工艺过程持续累积并最终暴露于制剂中。基于这一“活性-毒性”双重效应特征及其在工艺过程中的传递规律,5-HMF 被确证为需重点监控的安全性相关 Q-Marker。同时,鉴于 YQFM 属于安全性关注度较高的中药注射剂品种,将 5-HMF 含量监测作为过程控制的锚点,可实时掌握生产状态,有效避免上述潜在风险的发生,实现全过程质量控制,这既是基于其毒性风险的必要举措,也是保障制剂安全性的关键环节。

3 YQFM 中 5-HMF 过程监控体系

中药制造质量控制水平的提升,需成熟的生产过程质量监测系统作为支撑,通过这套系统精准捕捉 Q-Marker 等关键质量指标在制造环节的变化趋势,基于这些数据规律开发针对性的过程控制策略,就能从根源上保障生产全流程始终处于稳定受控的状态。过程分析技术(process analysis technology, PAT)^[30]理念及其方法在制药工业领域获得广泛关注,并在产业中得到推广。作为一款面向过程分析的实用型 PAT 工具,近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)技术凭借绿色高效、操作便捷的突出特点,非常适合应用在多组分复杂体系的快速检测工作中,近年来,在中药生产过程监测中得到了大量研究与应用^[31-36]。前期根据 YQFM 的生产工艺过程、物料属性及设备性能等特点,研究团队已完成制造全流程 NIRS 系统平台的搭建,可对关键过程实施在线质量分析,以及中间体的质量快速检测^[37]。借助已有的近红外分析平台,开发近红外监测模型,实现对麦冬和五味子提取过程中 5-HMF 的动态实时监控。

多变量统计过程控制(multivariate statistical

process control, MSPC)是将多变量分析技术与传统的统计过程控制融合,通过对生产过程中多个具有相关性的变量实施多元统计分析,建立统计控制图,从而实现对生产过程的分析、监测与控制^[38-40]。进一步开发基于 MSPC 的麦冬和五味子提取过程质量监测模型,保证批间一致性。

3.1 仪器与材料

3.1.1 仪器 在线 NIRS 分析系统包括 Burkert Matrix-F 在线近红外光谱仪(分光方式为傅里叶变换),并配有 OPUS 7.5 数据处理软件、提取单元预处理系统和近红外流通池,以及 Waters 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司)。

3.1.2 试剂 5-HMF 对照品,批号 111626-201308,质量分数 98.30%,中国食品药品检定研究院;甲醇为色谱纯,德国 Merck 公司;磷酸,色谱纯,天津市光复精细化工研究所;水为自制超纯水。

3.1.3 药材 麦冬药材购于四川汉广天涪中药材有限公司及绵阳市新腾源中药材有限公司,五味子药材购于辽宁天士力参茸股份有限公司及安徽贺林中药饮片科技有限公司,经天津天士力之骄药业有限公司药材鉴定工程师冯现华依据《中国药典》2025 年版性状鉴别特征进行逐项核对,确认为百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L. f.) Ker-Gawl. 的干燥块根和木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实。麦冬药材共 12 批,采集时间为 2022—2024 年,五味子药材共 8 批,采集时间为 2020—2023 年。20 批注射用益气复脉(冻干)(S1~S20)均为天津天士力之骄药业有限公司生产的 2025—2026 年制剂。

3.2 基于 NIRS 技术的麦冬和五味子提取过程中 5-HMF 动态监控

提取工序是 5-HMF 产生的重要环节,研究团队以 5-HMF 为指标,建立了麦冬和五味子提取过程 5-HMF 的在线近红外监测模型。该模型可实时监测药材在提取过程中 5-HMF 的动态变化,确保提取物中 5-HMF 含量符合限定标准。

3.2.1 NIRS 数据采集方法 光谱采集模式为透射,光程为 2 mm,以内部空气作为参比,分辨率为 8 cm⁻¹,扫描范围 12 000~4 000 cm⁻¹,扫描次数 32 次,采集间隔时间 60 s。

3.2.2 提取过程样本的收集 所有数据均采集于麦冬、五味子提取生产过程,麦冬、五味子经水提取 3 次,利用 NIRS 技术监测该提取工序,水提过程

每 1 min 采集 1 次 NIRS。并按一定的时间间隔收集提取过程获得的药液，用 HPLC 法作为参考方法检测提取药液中 5-HMF 的量。

3.2.3 数据处理 应用 OPUS 7.5 软件选择最优建模波段和最适光谱预处理方法，结合偏最小二乘法 (partial least squares, PLS) 建立 NIRS 图与所测组分含量间的定量模型，并以校正集决定系数 (R_c^2)、内部交叉验证决定系数 (R_{cv}^2)、验证决定系数 (R_p^2)、校正均方根误差 (root mean square error of calibration, RMSEC)、交叉验证均方根误差 (root mean square error of cross validation, RMSECV)、验证均方根误差 (root mean square error of prediction, RMSEP) 和相对分析误差 (ratio of standard deviation of the validation set to standard error of prediction, RPD) 作为模型评价指标。

3.2.4 麦冬提取过程中 5-HMF 的含量测定

(1) 供试品溶液的制备：取麦冬提取过程药液，3 000 r/min 离心 (离心半径 17 cm) 5 min 后，精密称取上清液 (一煎药液取 2.0 g，二煎药液取 4.0 g，三煎药液取 5.0 g)，置于 10 mL 离心管中，药液上预先处理好的商品大孔树脂柱，柱顶端上样，速度

约为 1 mL/min，然后继续用水 10 mL 冲洗，弃去流出液；再以 40% 甲醇洗脱，洗脱液收集于 10 mL 量瓶中至刻度，混匀，即得供试品溶液。

(2) 对照品溶液的制备：取 5-HMF 对照品适量，精密称定，用 40% 甲醇制成含 0.015 mg/mL 的溶液，即得对照品溶液。

(3) 色谱条件：色谱柱为 Waters Symmetry[®] C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；以甲醇-0.05% 磷酸水溶液为流动相，进行梯度洗脱：0~3 min, 5% 甲醇；3~4 min, 5%~10% 甲醇；4~13 min, 10% 甲醇；13~15 min, 10%~50% 甲醇；15~20 min, 50%~100% 甲醇；20~23 min, 100% 甲醇；23~27 min, 100%~50% 甲醇；27~30 min, 50%~5% 甲醇；30~33 min, 5% 甲醇；柱温为 30 ℃；检测波长为 284 nm；体积流量 1.0 mL/min。

(4) 系统适用性：取 5-HMF 对照品溶液，连续进样 5 次，对照品峰面积的 RSD≤2.0%，理论塔板数>3 000。

(5) 测定法：分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μL，注入超高效液相色谱仪，测定，即得。含量测定方法学验证结果见表 1。

表 1 麦冬水提液中 5-HMF 含量测定方法学验证结果

Table 1 Method validation results for determination of 5-HMF in aqueous extract of *Ophiopogonis Radix* (OR)

测试项目	可接受标准	结果
专属性	空白溶剂对供试品测定无干扰	空白溶液在 5-HMF 峰位置处未出峰，符合要求
系统适用性	5 针对照品峰面积的 RSD≤2.0%，理论塔板数>3 000	5-HMF 对照品峰面积的 RSD 为 0.2%，理论塔板数为 22 794，符合要求
线性范围和范围	5-HMF 标准曲线相关系数 $r \geq 0.999$	线性回归方程为 $Y = 159\,050\,900.790\,1X + 12\,108.576\,4$ ， r 为 0.999 98，5-HMF 在 0.204 4~58.420 μg/mL 线性较好，符合要求
重复性	5-HMF 含量 RSD≤3.0%	5-HMF 含量 RSD 为 2.13%，符合要求
中间精密度	5-HMF 含量 RSD≤6.0%	同一人员同一仪器不同天数，测试结果 RSD 为 1.38%，不同人员不同仪器不同天数测试结果 RSD 为 0.25%，两者均小于 6%，符合要求
准确度	5-HMF 加样回收率在 80%~120%	低、中、高质量浓度的平均加样回收率在 90.25%~109.60%，符合要求
稳定性	考察 24 h 内对照品溶液、供试品溶液的稳定性，5-HMF 峰面积的 RSD≤2.0%，认为溶液稳定	供试品溶液 24 h 5-HMF 峰面积 RSD 为 0.38%，对照品溶液 24 h RSD 为 0.27%，二者均小于 2.0%，符合要求

3.2.5 基于 NIRS 技术的麦冬提取过程中 5-HMF 动态监控

(1) 光谱波段选择及预处理：麦冬水提过程药液的 NIRS 原始图谱见图 1-A。由原始光谱图可知，波段 4 500~4 000 cm⁻¹ 主要反映光纤的吸收，且波段 12 000~10 000 cm⁻¹ 包含的目标光谱信息较少，5 300 cm⁻¹ 附近出现的强吸收峰主要由 -O-H 的伸缩和弯曲运动引起，6 000~5 700 cm⁻¹ 吸收波段主要是 -C-H 的一级伸缩运动引起的。结合以上信息，对

校正集的光谱做预处理，筛选平滑法、导数法、多元散射校正 (multiplicative scatter correction, MSC)、标准正态变换 (standard normal variate, SNV) 等不同的预处理方法，并借助 OPUS 7.5 软件选择最优建模波段和最适光谱预处理方法，最终选择的用于模型建立的光谱预处理方法为一阶导数+MSC，17 点平滑，建模波段选择 6 102~5 446.3 cm⁻¹。

(2) 定量模型的建立与验证：根据马氏距离/光谱残差排除光谱异常值后，将 27 批次 235 份样品分

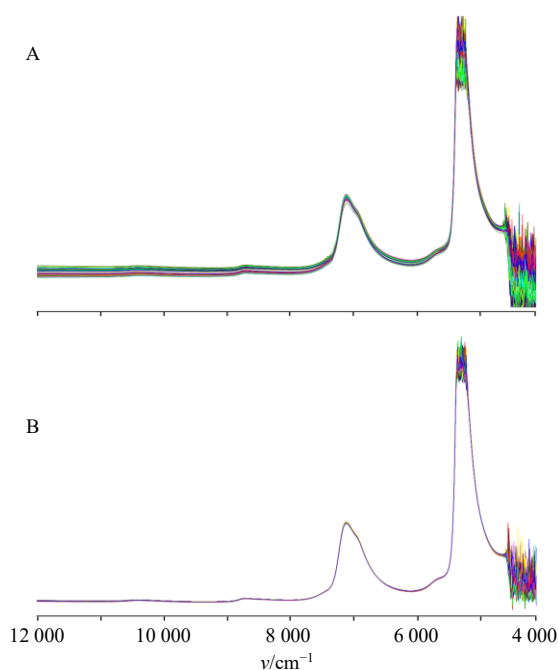


图 1 麦冬 (A) 及五味子 (B) 水提过程药液 NIRS 图
Fig. 1 NIRS of aqueous extracts of OR (A) and *Schisandrae Chinensis Fructus* (SCF, B)

为校正集 22 批次 191 份样品和外部验证集 5 批次 44 份样品, 保证外部验证集样品批次不同于校正集样品批次。校正集浓度范围 2.31~19.60 $\mu\text{g/g}$, 验证集浓度范围 2.43~16.80 $\mu\text{g/g}$ 。以优选出的建模波段和光谱预处理方法建立提取液 NIRS 与 5-HMF 含量的校正模型。5-HMF NIRS 模型预测值与参考值的关系图如图 2-A 所示, 由图可知, 预测值与参考值之间相关性良好。校正集模型的 $R_c^2=0.941\ 4$, $\text{RMSEC}=0.943$; 交叉验证模型的 $R_{cv}^2=0.920\ 7$, $\text{RMSECV}=1.07$, $\text{RPD}=3.55$; 验证集模型的 $R_p^2=0.891\ 5$, $\text{RMSEP}=0.976$, $\text{RPD}=3.10$; 可见各模型的校正集和验证集决定系数均超过 0.8, 表明模型的拟合能力和预测性能均较优。此外, 外部验证集结果显示, NIRS 模型预测相对偏差范围为 0.8%~33.3%, 平均预测相对偏差为 9.0%, 其中高含量样本的预测偏差均小于 15%, 仅个别低含量样本的最大预测偏差达到 33.3%。该指标主要用于过程趋势监控, 而非最终放行判定。从安全性监控角度而言, 该模型可满足麦冬生产过程中对 5-HMF 变化趋势的监控需求。

3.2.6 五味子提取过程中 5-HMF 的含量测定

(1) 供试品溶液的制备: 取五味子提取液 6.0 g, 精密称定, 置于 10 mL 量瓶中, 加入甲醇定容至刻度, 充分混匀后倒入离心管, 3 000 r/min 离心 (离

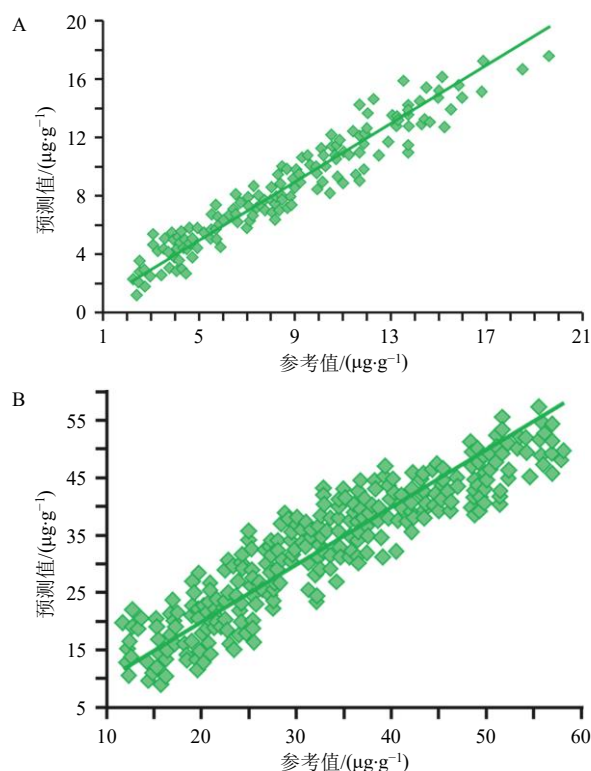


图 2 麦冬 (A) 及五味子 (B) 水提过程药液 5-HMF NIRS 模型预测值与参考值关系

Fig. 2 Relationship between predicted and reference values of 5-HMF near-infrared spectral model in the water extraction process of OR (A) and SCF (B)

心半径 17 cm) 10 min, 取上清液过 0.45 μm 有机微孔滤膜, 取续滤液作为供试品溶液 (一、二煎续滤液用 40% 甲醇稀释 5 倍)。

(2) 对照品溶液的制备: 取 5-HMF 对照品适量, 精密称定, 用 40% 甲醇制成含 5-HMF 0.02 mg/mL 的溶液, 即得对照品溶液。

(3) 色谱条件: 色谱柱为 Waters Symmetry[®] C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以甲醇-0.05% 磷酸水溶液为流动相, 进行梯度洗脱: 0~12.4 min, 5% 甲醇; 12.4~12.5 min, 5%~15% 甲醇; 12.5~15.0 min, 15%~48% 甲醇; 15.0~20.0 min, 48%~51% 甲醇; 20.0~24.0 min, 51%~57% 甲醇; 24.0~25.0 min, 57%~65% 甲醇; 25.0~33.0 min, 65% 甲醇; 33.0~35.0 min, 65%~100% 甲醇; 35.0~40.0 min, 100% 甲醇; 40.0~45.0 min, 100%~5% 甲醇; 45.0~50.0 min, 5% 甲醇; 柱温为 30 $^{\circ}\text{C}$; 检测波长为 284 nm; 体积流量 1.0 mL/min。

(4) 测定法: 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μL , 注入超高效液相色谱仪, 测定, 即得。含量测定方法学验证结果见表 2。

表 2 五味子水提液中 5-HMF 含量测定方法学验证结果

Table 2 Method validation results for determination of 5-HMF in aqueous extract of SCF

测试项目	可接受标准	结果
专属性	空白溶剂对供试品测定无干扰	空白溶液在 5-HMF 峰位置处未出峰, 均符合要求
系统适用性	5 针对照品峰面积 RSD $\leq$ 2.0%, 理论塔板数 $>$ 3 000	5-HMF 对照品峰面积的 RSD 为 0.2%, 理论塔板数为 5 894, 符合要求
线性和范围	5-HMF 标准曲线相关系数 $r\geq$ 0.999	线性回归方程: $Y=71\,856\,694.226\,5\,X+2\,424.907\,7$, r 为 0.999 99, 5-HMF 在 0.2~21.2 $\mu\text{g/mL}$ 线性较好, 符合要求
重复性	5-HMF 含量 RSD $\leq$ 3.0%	5-HMF 含量 RSD 为 0.159%, 符合要求
中间精密度	5-HMF 含量 RSD $\leq$ 6.0%	同一人员同一仪器不同天数, 测试结果 RSD 为 0.70%, 不同人员测试结果 RSD 为 0.58%, 两者均小于 6%, 符合要求
准确度	5-HMF 加样回收率在 80%~120%	低、中、高质量浓度的平均加样回收率分别为 98.53%~102.38%, 符合要求
稳定性	考察 36 h 内供试品溶液的稳定性, 5-HMF 峰面积的 RSD $\leq$ 2.0%, 认为溶液稳定	供试品溶 36 h 5-HMF 峰面积的 RSD 为 1.53%, 符合要求

3.2.7 基于 NIRS 技术的五味子提取过程中 5-HMF 动态监控

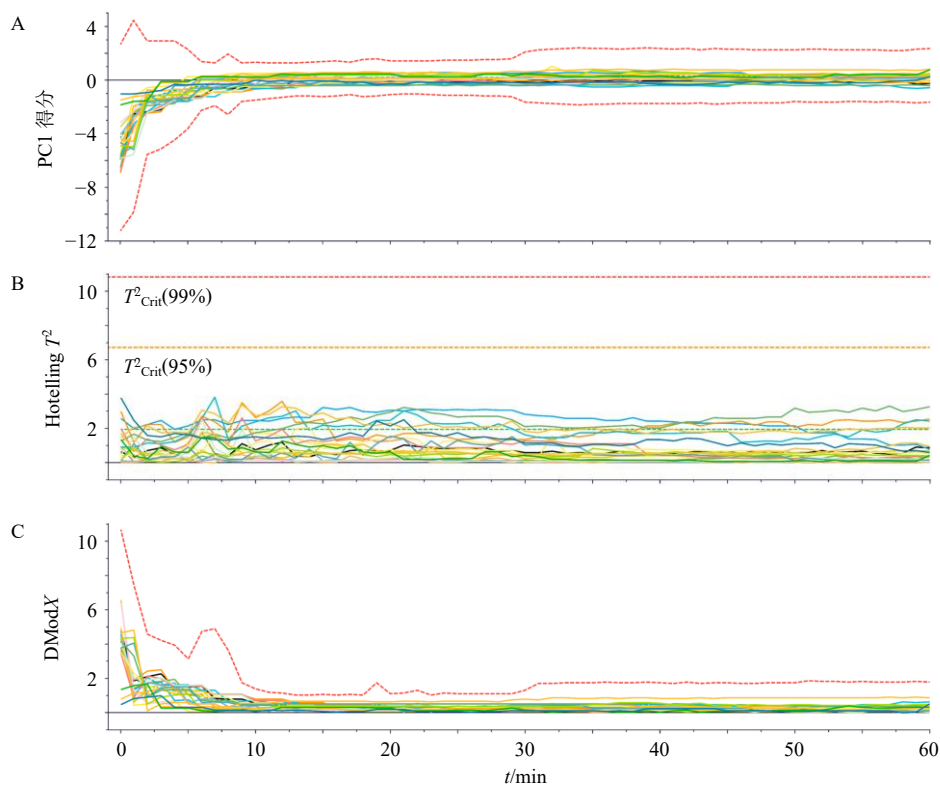
(1) 光谱波段选择及预处理: 五味子水提过程药液 NIRS 原始图谱见图 1-B。由原始光谱图可知, 4 500~4 000 cm^{-1} 波段主要反映光纤的吸收, 且在 12 000~10 000 cm^{-1} 波段包含的目标光谱信息较少, 5 300 cm^{-1} 附近出现的强吸收峰主要由 -O-H 的伸缩和弯曲运动引起, 5 700~6 000 cm^{-1} 吸收波段主要是 -C-H 的一级伸缩运动引起的, 此外, 6 900 cm^{-1} 附近的强吸收峰来自于 -O-H 的一级伸缩运动。结合以上信息, 对校正集的光谱做预处理, 筛选平滑法、导数法、MSC、SNV 等不同的预处理方法, 并借助 OPUS 7.5 软件选择最优建模波段和最适光谱预处理方法, 最终选择的用于模型建立的光谱预处理方法为一阶导数+MSC, 17 点平滑, 建模波段选择 6 105.8~5 446.3、8 454.8~7 498.3 cm^{-1} 。

(2) 定量模型的建立与验证: 根据马氏距离/光谱残差排除光谱异常值后, 将 36 批次 702 份样品分为校正集 30 批次 582 份样品和外部验证集 6 批次 120 份样品, 保证外部验证集样品批次不同于校正集样品批次。校正集质量分数在 11.80~58.22 $\mu\text{g/g}$, 验证集质量分数 12.55~56.08 $\mu\text{g/g}$ 。以优选出的建模波段和光谱预处理方法建立提取液 NIRS 与 5-HMF 含量的校正模型。5-HMF NIRS 模型预测值与参考值的关系图如图 2-B 所示, 由图可知预测值与参考值之间相关性良好。校正集模型的 $R_c^2=0.878\,9$, RMSEC=4.20; 交叉验证模型的 $R_{cv}^2=0.862\,5$, RMSECV=4.42, RPD=2.70; 验证集模型决定系数 $R_p^2=0.833\,9$, RMSEP=5.16, RPD=2.83; 可见各

模型的校正集和验证集的决定系数均超过 0.8, 表明模型的拟合能力和预测性能良好。此外, 外部验证集结果显示, NIRS 模型预测相对偏差范围为 1.2%~43.9%, 平均预测相对偏差为 13.4%, 其中高含量样本的预测偏差均小于 15%, 仅个别低含量样本的最大预测偏差达到 43.9%。该指标主要用于过程趋势监控, 而非最终放行判定。从安全性监控角度而言, 该模型可满足五味子生产过程中对 5-HMF 变化趋势的监控需求。

3.3 基于 MSPC 技术对麦冬和五味子提取工序监控

前期研究表明, 五味子与麦冬在提取过程中易引起 5-HMF 含量升高, 因此, 需对该工序实施 MSPC。针对麦冬和五味子水提工序, 选取提取温度、底部蒸汽压力、总蒸汽压力、冷却水回水温度 4 个关键过程参数, 构建 MSPC 模型, 生成主成分得分 (PC scores)、Hotelling T^2 与 DModX 3 种控制图 (图 3、4), 用于监测不同批次间生产过程的一致性。图 3-A 与图 4-A 为提取过程的 PC1 得分控制图, 以 ± 3 倍标准差 ($\pm 3s$) 作为控制限, 反映 PC1 随时间的变化趋势, 可直观地反映整个提取过程的参数变化情况。图中各批次得分轨迹均处于控制限内, 表明批次间一致性良好。图 3-B 与图 4-B 为 Hotelling T^2 控制图, 采用 95% 置信区间的上限作为控制限, 用来评估模型内部变量是否存在异常变化。由图可见, 各批次 T^2 值随时间变化的趋势基本一致且处于控制限内, 表明不同批次间关键过程参数未发生明显偏移。图 3-C 与图 4-C 为 DModX 控制图, 以 $+3s$ 作为上限控制限, 用于判断输入数据结构是否发生改变, 当 DModX 值超出统计限, 则



A-第 1 主成分得分控制图; B-Hotelling T^2 控制图; C-DModX 控制图; 图 4 同。

A-first principal component score chart; B-Hotelling T^2 control chart; C-DModX control chart; Same as figure 4.

图 3 麦冬水提过程 MSPC 模型监控图

Fig. 3 MSPC monitoring charts for water extraction process of OR

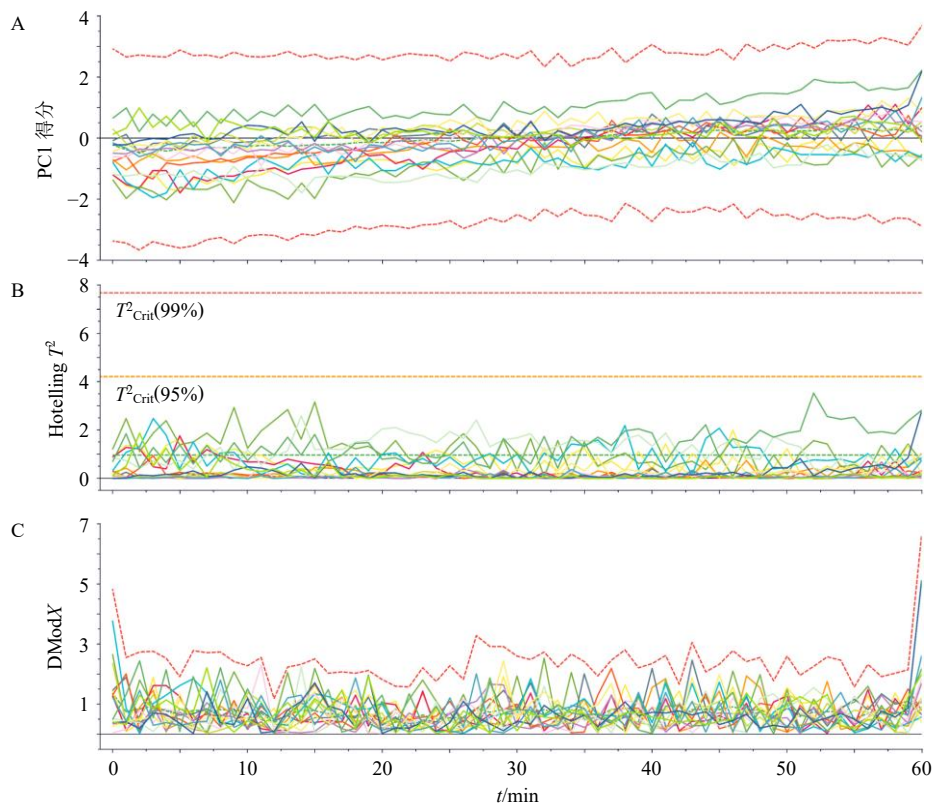


图 4 五味子水提过程 MSPC 模型图

Fig. 4 MSPC monitoring charts for water extraction process of SCF

提示该样本不能用已建立的模型来描述。图中 DModX 值均处在控制限内,表明各批次提取过程中关键参数波动情况保持一致。在实际模型应用中,当 3 种统计量均在控制限以内时,可判定此批次处于受控状态;其余则认定为异常情况,并可进一步借助模型进行异常原因识别与诊断。

4 基于 5-HMF 的“药材-提取物-制剂”全流程质量控制体系

为了更好的控制 YQFM 中安全性 Q-Marker 5-HMF 的含量水平,降低上市后潜在的安全性风险,构建了全面的“药材-提取物-制剂”质量控制体系,实现从原料到成品全过程控制 5-HMF 含量的目的。

4.1 五味子及麦冬药材中 5-HMF 质量控制

在药品质量控制的全链条体系中,源头管控是不可或缺的核心关键环节。基于前期研究结果,需对五味子及麦冬药材中潜在风险物质 5-HMF 进行严格的质量控制,从源头降低因 5-HMF 过多引入带来的潜在安全隐患。研究团队建立了专属性与灵敏性较强的 HPLC-UV 法测定五味子及麦冬药材中 5-HMF 含量 (HPLC 图见图 5)。该方法经过充分的方法学验证,能够准确、可靠地定量检测五味子及麦冬药材中的 5-HMF 水平。

4.2 五味子及麦冬提取物中 5-HMF 质量控制

五味子和麦冬药材在煎煮过程中会产生 5-HMF,

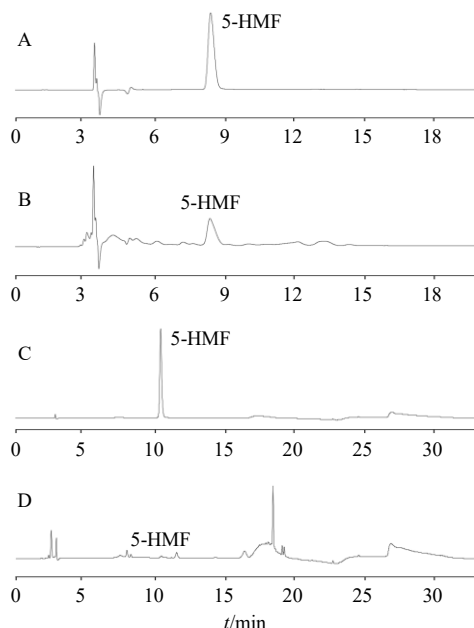


图 5 5-HMF 对照品 (A、C)、五味子药材 (B)、麦冬药材 (D) 的 HPLC 图

Fig. 5 HPLC of 5-HMF reference substance (A, C), SCF extract (B), and OR (D)

为了监控五味子和麦冬药材提取过程中产生的 5-HMF 水平,研究团队建立了专属性与灵敏性较强的 HPLC-UV 法测定五味子和麦冬提取物中 5-HMF 含量 (HPLC 图见图 6)。该方法经过充分的方法学验证,能够准确、可靠地定量检测五味子和麦冬提取物中的 5-HMF 含量。

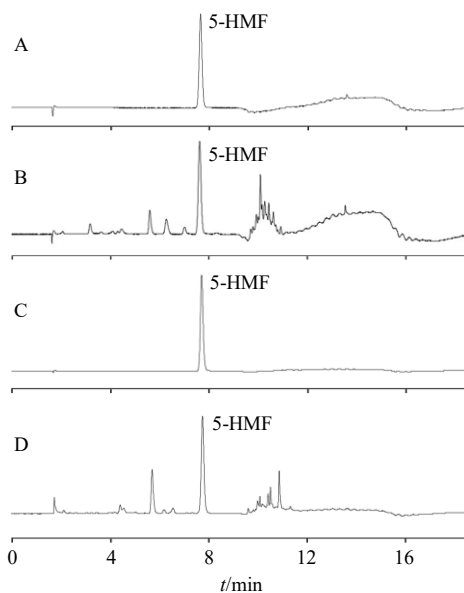


图 6 5-HMF 对照品 (A、C)、五味子提取物 (B)、麦冬提取物 (D) 的 HPLC 图

Fig. 6 HPLC of 5-HMF reference substance (A, C), SCF extract (B), and OR extract (D)

4.3 YQFM 中 5-HMF 质量控制

4.3.1 YQFM 中 5-HMF 含量测定方法

(1) 色谱条件与系统适用性试验:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 (使用规格为 150 mm×3.0 mm, 粒径为 2.5 μm 或 3.0 μm 的色谱柱);以甲醇-0.05%磷酸水溶液为流动相,梯度洗脱:0~1.70 min, 5%甲醇;1.70~2.27 min, 5%~8%甲醇;2.27~7.37 min, 8%甲醇;7.37~8.51 min, 8%~50%甲醇;8.51~11.34 min, 50%~100%甲醇;11.34~13.04 min, 100%甲醇;13.04~15.31 min, 100%~50%甲醇;15.31~17.01 min, 50%~5%甲醇;17.01~18.71 min, 5%甲醇;柱温为 23 ℃;检测波长为 284 nm;体积流量 0.45 mL/min;理论板数按 5-HMF 计算应不低于 6 000。

(2) 对照品溶液的制备:取 5-HMF 对照品适量,精密称定,用 40%甲醇溶液制成含 5-HMF 0.01 mg/mL 的溶液,即得对照品溶液。

(3) 供试品溶液的制备:取装量差异检查项下的供试品约 1.3 g,精密称定,加 10 mL 水溶解,药

液上预先处理好的 ProElut™ PLS SPE 柱（500 mg/6 mL），柱顶端上样，体积流量为 1 mL/min，然后继续用水 10 mL 冲洗，弃去流出液；再以 40% 甲醇洗脱，洗脱液收集于 10 mL 量瓶中至刻度；混匀，即

得供试品溶液。

（4）测定法：分别精密吸取对照品溶液及供试品溶液各 2.5 μL，注入液相色谱仪测定，即得。含量测定方法学验证结果见表 3。色谱图见图 7。

表 3 YQFM 制剂中 5-HMF 含量测定方法学验证结果

Table 3 Method validation results for determination of 5-HMF in YQFM

测试项目	可接受标准	结果
专属性	空白溶剂对供试品测定无干扰	空白溶液在 5-HMF 峰位置处未出峰，符合要求
系统适用性	5 针对照品峰面积 RSD ≤ 2.0%，理论塔板数 ≥ 3000	5-HMF 对照品峰面积的 RSD 为 0.22%，理论塔板数最低为 22 318，符合要求
定量限	信噪比为 10：1 时 5-HMF 对照品质量浓度	信噪比为 10：1 时 5-HMF 对照品质量浓度为 13.34 ng/mL
线性和范围	5-HMF 标准曲线相关系数 $r \geq 0.999$	线性回归方程为 $Y = 44\,138\,988.893\,29X + 6\,130.767\,87$ ， r 为 0.999 99，5-HMF 在 0.013 34 ~ 111.200 μg/mL 线性较好，符合要求
重复性	5-HMF 含量 RSD ≤ 3.0%	5-HMF 含量的 RSD 为 0.28%，符合要求
中间精密度	5-HMF 含量 RSD ≤ 6.0%	5-HMF 含量的 RSD 为 2.4%，符合要求
准确度	供试品中 5-HMF 加样回收率均为 80% ~ 120%	低、中、高质量浓度的平均加样回收率在 89.93% ~ 94.89%，符合要求
稳定性	考察 72 h 内供试品溶液的稳定性，5-HMF 峰面积的 RSD ≤ 2.0%，认为溶液稳定	供试品溶液 72 h 5-HMF 峰面积 RSD 为 1.2%，符合要求

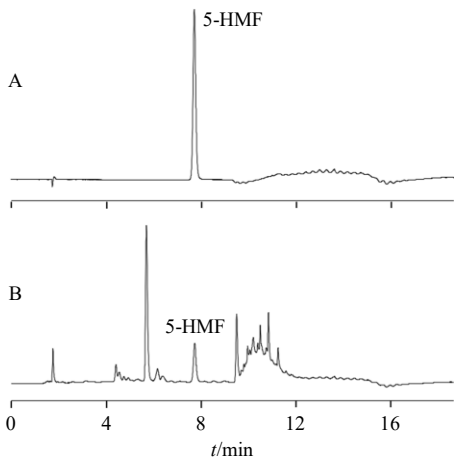


图 7 5-HMF 对照品 (A) 及 YQFM 制剂 (B) 的 HPLC 图

Fig. 7 HPLC of 5-HMF reference substance (A) and YQFM (B)

4.3.2 YQFM 中 5-HMF 含量测定结果 在 YQFM 生产中，从药材到提取过程严格控制可能引入或产生 5-HMF 的环节，并对最终成品建立灵敏、稳定的 5-HMF 含量测定方法。随机抽取 20 批 YQFM 制剂，经检测，5-HMF 含量均低于 30 μg/支（含量范围 21 ~ 29 μg/支），均值为 24.9 μg/支（ $s = 2.27$ μg/支），结果表明，5-HMF 批间一致性较好。含量测定结果见表 4。

5 讨论

已有研究证明，5-HMF 是一种具有药理活性和毒性双重作用的物质，其含量在安全阈值范围内可

表 4 20 批样品测定结果

Table 4 Determination results of 20 batches of samples

批号	5-HMF/ (μg·支 ⁻¹)	批号	5-HMF/ (μg·支 ⁻¹)	批号	5-HMF/ (μg·支 ⁻¹)	批号	5-HMF/ (μg·支 ⁻¹)
S1	27	S6	24	S11	25	S16	25
S2	22	S7	29	S12	23	S17	26
S3	23	S8	21	S13	28	S18	27
S4	25	S9	22	S14	29	S19	25
S5	25	S10	25	S15	23	S20	24

被接受，其毒性具有明显剂量相关特征，仅在高暴露剂量下才会诱发安全风险。鉴于此，其在药品中的可接受水平需综合毒理学阈值与临床最大日用量进行推导。欧盟食品安全局（European Food Safety Authority, EFSA）基于修正理论加权最大日摄入量法确定 5-HMF 每人每日最高摄入量为 1.6 mg^[41]；苏振亚等^[23]对 BALB/c 小鼠开展的 30 d 亚慢性毒性试验 [NOAEL = 97.0 mg/(kg·d)]，参照 ICH Q3C (R8) 指导原则，采用 NOAEL 法计算每日允许暴露量（PDE）。 $PDE = NOAEL \times \text{体质量调整系数} / (F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5)$ ，其中，NOAEL 取 97.0 mg/(kg·d)，成人体质量调整系数采用 ICH 标准值 50 kg，经计算为 4.04 mg/d。

YQFM 规格为每瓶 0.65 g，临床用法用量为静脉滴注、每日 1 次、每次 8 瓶，疗程 2 周，属短期给药。考虑到注射给药途径直接进入体循环，生物

利用度高,且中药注射剂安全性要求更为严格,建议以 EFSA 确定的 1.6 mg/d 作为本品 5-HMF 日暴露上限。按每日最大用量 8 瓶折算,每瓶制剂中 5-HMF 的允许最大含量应不高于 200 μg 。若采用 ICH Q3C PDE 法 (4.04 mg/d) 计算,则每瓶限度为 505 μg 。鉴于 5-HMF 在计算机模拟 (in silico) 评价中呈遗传毒性阳性 (2 类遗传毒性杂质),NTP 长期研究亦观察到雌性小鼠肝细胞腺瘤和癌发生率升高,其杂质控制应遵循最严格的安全边界原则,且 EFSA 阈值已涵盖膳食背景暴露的综合风险评估,因此以 1.6 mg/d 作为该药品中 5-HMF 的日暴露上限,每支制剂中 5-HMF 的允许最大值应不超过 200 μg 。结合本品含量测定结果,YQFM 制剂中 5-HMF 含量水平低于该限值。

6 结论

中药 Q-Marker 理论为中药质量控制开辟了全新研究视角,其根本宗旨是保障中药临床使用的有效性与安全性。现有文献分析表明,研究多聚焦于有效性相关 Q-Marker,针对安全性相关标志物的研究仍较为薄弱。5-HMF 在较高剂量下有毒性,对药品的安全性带来潜在风险。中药注射剂控制 5-HMF 的含量,对于确保其临床使用安全性具有重要意义。本研究在前期对 YQFM 的 Q-Marker 研究基础上,进一步从安全性角度、可测性、传递性等维度确证 5-HMF 为 YQFM 安全性相关的过程控制质量标志物,从而完善了 YQFM 的 Q-Marker 体系。

借助 PAT 技术的引进,采用 NIRS 技术在生产环节建立了 5-HMF 的在线检测方法,一方面可以实时追踪其含量在工艺推进中的动态变化,让关键质量目标在复杂生产流程中变得可视可查;另一方面结合多变量统计过程控制技术,还能实现对工艺过程批次间一致性的预判。建立从“药材-提取物-制剂”全过程定量分析方法,能够检测药材、提取物及成品中 5-HMF 含量水平,确保产品中 5-HMF 含量远低于可能引发安全性问题的限值,从而确保临床用药的安全性。

本研究提出将 5-HMF 纳入 YQFM 产品 Q-Marker 体系并对其进行质量控制,但研究仍存在一定局限:YQFM 生产工艺流程链条长、关键工艺节点多,本研究构建的 5-HMF 在线监测体系仅覆盖部分工序,尚未实现关键工序的全覆盖。针对上述不足,后续研究可进一步拓宽 YQFM 产品全过程质量监测维度,在更多核心工序中引入基于 Q-Marker 的实时监

测技术,推动 Q-Marker 相关研究成果落地转化,覆盖全链条生产过程管控。此外,本研究思路也可将整个中药制药行业融合 Q-Marker 创新理论、搭建工业化全程质量控制体系提供一定参考与借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [2] 张铁军,白钢,陈常青,等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-Marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [3] 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.
- [4] Zhang T, Bai G, Liu C. Innovation theory, technical methods and industrial application of quality marker of traditional Chinese medicine [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(1): 84-86.
- [5] 中华中医药学会《中药质量标志物研究技术指南》编写组. 中药质量标志物研究技术指南 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2249-2252.
- [6] 杜浩,戚先伟,陶军,等. 注射用益气复脉 (冻干) 联合替罗非班治疗急性心肌梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(6): 1445-1450.
- [7] 李德坤,苏小琴,李智,等. 注射用益气复脉 (冻干) 的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 290-298.
- [8] 张磊,苏小琴,李德坤,等. 基于临床疗效的注射用益气复脉 (冻干) 质量标志物确证 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5741-5750.
- [9] 鞠爱春,罗瑞芝,苏小琴,等. 注射用益气复脉 (冻干) 化学成分及质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 365-371.
- [10] 周垚垚,焦燕婷,王彦帅,等. 注射用益气复脉 (冻干) 化学成分的 UPLC-Q-TOF/MS 分析 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 446-450.
- [11] Liu C H, Ju A C, Zhou D Z, et al. Simultaneous qualitative and quantitative analysis of multiple chemical constituents in YiQiFuMai Injection by ultra-fast liquid chromatography coupled with ion trap time-of-flight mass spectrometry [J]. *Molecules*, 2016, 21(5): 640.
- [12] 赵玲,周臣清,朱婉清,等. 5-羟甲基糠醛的生物安全性和生物活性研究进展 [J]. 食品工业科技, 2016, 37(11): 372-377.
- [13] 赵颖,张璐欣,李越. 5-羟甲基糠醛的研究概况 [J]. 医学综述, 2016, 22(17): 3431-3434.
- [14] Ciarlone G E, Swift J M, Williams B T, et al. 5-

- Hydroxymethylfurfural reduces skeletal muscle superoxide production and modifies force production in rats exposed to hypobaric hypoxia [J]. *Physiol Rep*, 2023, 11(14): e15743.
- [15] Greilberger J, Herwig R, Kacar M, *et al.* Alpha-ketoglutarate or 5-HMF: Single compounds effectively eliminate leukemia cells via caspase-3 apoptosis and antioxidative pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9034.
- [16] Hansen S, Wood D K, Higgins J M. 5-(Hydroxymethyl)furfural restores low-oxygen rheology of sickle trait blood *in vitro* [J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(6): 985-993.
- [17] 张丽娜, 张天良, 金国琴, 等. 5-羟甲基糠醛对皮质酮损伤型海马神经元 P-synapsin I 蛋白表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(9): 2305-2307.
- [18] 曾林燕, 曾鸿莲, 谭淑仪, 等. 基于 5-HMF 的产生机理、代谢、生物活性及其在中药加工过程变化的研究概述 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(3): 507-514.
- [19] Pagare P P, McGinn M, Ghatge M S, *et al.* The antisickling agent, 5-hydroxymethyl-2-furfural: Other potential pharmacological applications [J]. *Med Res Rev*, 2024, 44(6): 2707-2729.
- [20] National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of 5-(hydroxymethyl)-2-furfural (CAS No. 67-47-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies): NTP technical report No. 554 [R]. Research Triangle Park (NC): U.S. Department of Health and Human Services, 2010.
- [21] 林琳, 林锐, 凌亚豪, 等. 5-羟甲基糠醛的急性毒性和细胞毒性研究 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15(4): 205-209.
- [22] 李松达, 崔洪伟, 王昭华, 等. 5-羟甲基糠醛的急性毒性研究 [J]. 饲料工业, 2024, 45(18): 83-92.
- [23] 苏振亚, 王昭华, 刘激雨, 等. 5-羟甲基糠醛对小鼠亚慢性毒性研究 [J]. 甘肃农业大学学报, 2025, 60(3): 49-57.
- [24] 林锐, 叶倩, 耿兴超, 等. 杂质 5-羟甲基糠醛及其二聚体和代谢产物遗传毒性研究 [J]. 中国药物警戒, 2023, 20(2): 157-162.
- [25] 吴翠, 徐靓, 马玉翠, 等. 不同产地麦冬中 5-羟甲基糠醛含量的比较研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(9): 1567-1572.
- [26] 吴翠, 徐靓, 马玉翠, 等. 不同色泽红参与水分和 5-羟甲基糠醛含量的相关性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 136-140.
- [27] 安开龙, 李德坤, 周大铮, 等. 不同干燥方法对五味子药材品质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2900-2906.
- [28] 聂黎行, 程显隆, 戴忠, 等. UPLC 法快速测定生脉注射液及其中间体中 5-羟甲基糠醛含量 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9): 2087-2089.
- [29] 李越, 慕升君, 李德坤, 等. 五味子提取过程中 5-羟甲基糠醛的变化规律及影响因素研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(28): 3980-3983.
- [30] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry PAT: A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance [S]. 2004.
- [31] 赵金凯, 罗云云, 杨柳, 等. 基于近红外光谱法对温郁金源 3 种药材的快速鉴别 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 154-156.
- [32] 张哲雯, 杨柳, 王玉, 等. 基于近红外光谱的麸炒白术炮制全过程质量评价研究 [J]. 中草药, 2025, 56(10): 3449-3459.
- [33] 唐海蛟, 匡艳辉, 张偲偲, 等. 复方丹参片丹酚酸 B 和冰片近红外光谱测定和相关性模型建立 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(14): 2857-2862.
- [34] 王晴, 徐芳芳, 张欣, 等. 在线近红外光谱监测桂枝茯苓胶囊流化床干燥过程水分的方法研究 [J]. 中草药, 2019, 50(22): 5249-5438.
- [35] 周雨枫, 周立红, 张凤莲, 等. 近红外光谱技术在三七提取过程中的在线控制 [J]. 中药材, 2019, 42(10): 2367-2370.
- [36] 张永超, 刘佳丽, 李执栋, 等. 基于近红外光谱法和折光率法的热毒宁注射液金银花提取和浓缩工序中间体总固体量快速检测研究 [J]. 中草药, 2025, 56(5): 1587-1595.
- [37] 尚献召, 孟昭平, 李德坤, 等. 近红外光谱技术在注射用益气复脉 (冻干) 生产过程分析系统中的应用进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2314-2321.
- [38] 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.
- [39] Louwerse D J, Smilde A K. Multivariate statistical process control of batch processes based on three-way models [J]. *Chem Eng Sci*, 2000, 55(7): 1225-1235.
- [40] Bersimis S, Psarakis S, Panaretos J. Multivariate statistical process control charts: An overview [J]. *Qual Reliab Eng Int*, 2007, 23(5): 517-543.
- [41] Younes M, Aquilina G, Castle L, *et al.* Scientific opinion on flavouring group Evaluation 13 Revision 3 (FGE. 13Rev3): Furfuryl and furan derivatives with and without additional side-chain substituents and heteroatoms from chemical group 14 [J]. *EFSA J*, 2021, 19(2): e6386.

[责任编辑 郑礼胜]