

• 综 述 •

中药配方颗粒研究现状与展望

张 伟^{1,2,3,4}, 孙叶芬^{1,3#}, 金传山^{1,2,3,4*}, 高 波⁵, 任萃姣^{1,3}, 赵宏苏^{1,4}

1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012
2. 安徽中医药大学 国家中医药管理局中药炮制传承基地, 安徽 合肥 230012
3. 中药饮片制造新技术安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012
4. 省部共建安徽道地中药材品质提升协同创新中心, 安徽 合肥 230012
5. 华润三九现代中药制药有限公司, 广东 惠州 516007

摘 要: 随着《结束中药配方颗粒试点工作的公告》发布以及中药配方颗粒国家标准的陆续出台, 中药配方颗粒行业发展进入了新的阶段。通过对中药配方颗粒的相关文献进行梳理、归纳, 从政策法规、工艺研究、质量评价研究、化学成分及其药效学研究等方面对中药配方颗粒的研究现状进行总结, 对中药配方颗粒发展过程中存在的问题进行分析, 并提出发展建议, 以促进中药配方颗粒标准体系的不断完善, 保障我国中药配方颗粒的产业健康有序发展。

关键词: 中药配方颗粒; 政策法规; 工艺研究; 质量评价; 化学评价; 药效评价

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)22-7221-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.22.027

Research status and prospect of traditional Chinese medicine formula granules

ZHANG Wei^{1,2,3,4}, SUN Ye-fen^{1,3}, JIN Chuan-shan^{1,2,3,4}, GAO Bo⁵, REN Cui-jiao^{1,3}, ZHAO Hong-su^{1,4}

1. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
2. State Administration of Traditional Chinese Medicine Traditional Chinese Medicine Processing and Inheritance Base, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
3. Anhui Province Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Decoction Pieces of New Manufacturing Technology, Hefei 230012, China
4. MOE-Anhui Joint Collaborative Innovation Center for Quality Improvement of Anhui Genuine Chinese Medicinal Materials, Hefei 230012, China
5. China Resources Sanjiu Modern Chinese Medicine Pharmaceutical Co., Ltd., Huizhou 516007, China

Abstract: With the announcement of “the End of the Pilot Work of Traditional Chinese Medicine (TCM) Formula Granules” and the successive introduction of national standards for TCM formula granules, the development of TCM formula granules industry has entered a new stage. In this paper, by sorting out and summarizing the relevant literature of TCM formula granules, research status on TCM formula granules is summarized from the aspects of policies and regulations, process research, quality evaluation research, chemical composition and pharmacodynamics research, etc. The existing problems are analyzed, and development suggestions are put forward to promote the continuous improvement of the formula granule standard system and ensure the healthy and orderly development of my country's formula granule industry.

Key words: traditional Chinese medicine formula granules; policies and regulations; process research; quality evaluation research; chemical evaluation; pharmacodynamic evaluation

收稿日期: 2022-07-04

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFC1711505); 安徽省重点研发项目(202104h04020029); 亳州市科技重大项目专项(bzzd2020002); 安徽省高校研究生科学研究项目(YJS20210491); 江苏省研究生科研创新计划项目(KYCX22_2029)

作者简介: 张 伟, 男, 博士研究生, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中药炮制及药效物质基础研究。E-mail: zhangwei@ahtcm.edu.cn

***通信作者:** 金传山, 男, 硕士, 教授, 硕士生导师, 主要从事中药炮制与中药饮片质量研究。E-mail: jcs4@sohu.com

#共同第一作者: 孙叶芬, 女, 硕士研究生, 主要从事中药炮制与中药饮片质量研究。E-mail: aucmctcm@163.com

中药配方颗粒是以中医药理论为指导,运用现代技术和质量控制手段对单味中药饮片进行提取、浓缩、干燥、制粒等工艺制成供临床调剂使用的颗粒剂^[1],其性味、归经、功效与原中药饮片一致,用其代替中药饮片供临床随证加减、配方使用,既保持了原中药饮片的药性药效,又具有服用方便、易于调剂等优点。中药配方颗粒在中医药理论指导下,经过了长期、广泛的临床使用,显示了一定疗效,发挥了使用方便、调配灵活的优势,满足了患者实际应用的需求,此外中药配方颗粒产业已发展到一定的市场规模。2021 年 2 月,国家药品监督管理局、国家中医药管理局、国家卫生健康委员会及国家医疗保障局联合发布《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》,标志着中药配方颗粒试点时代的结束,中药配方颗粒行业发展开启新篇章。本文通过查阅中药配方颗粒相关政策及文献,对中药配方颗粒的

研究现状、存在问题进行讨论、分析,以促进中药配方颗粒标准体系的不断完善,保障我国中药配方颗粒产业的健康有序发展。

1 研究现状

1.1 相关政策法规及标准

自 1987 年原卫生部、国家中医药管理局以剂型研制的形式提出对中药饮片进行研究和改革后,国家不断推出与中药配方颗粒相关的政策法规,旨在推进中药配方颗粒行业的试点研究工作以及规范化进程。截至 2022 年 5 月,国家药品监督管理局共发布了 210 个中药配方颗粒国家标准,行业规范化逐渐步入正轨。此外,为保障中药配方颗粒的临床使用需求,规范省级中药配方颗粒的标准研究,结合各省中药配方颗粒产业发展实际,各省市地方共发布近 5000 个中药配方颗粒的地方标准^[2]。中药配方颗粒相关政策法规及标准见表 1。

表 1 中药配方颗粒的相关政策法规及标准

Table 1 Relevant policies, regulations and standards of traditional Chinese medicine formula granules

年份	发文部门	文件名称	内容概要
1987	卫生部、国家中医药管理局	《卫生部、国家中医药管理局关于加强中药剂型研制工作的意见》	提出对中药饮片进行改革
1996	国家中医药管理局	《单味中药精制颗粒科研规范(讨论稿)》	中药配方颗粒研制指南
1997	卫生部药政管理局	《中药配方颗粒研制指南》	对中药配方颗粒研制指南进行论证
2001	国家食品药品监督管理局	《中药配方颗粒管理暂行规定》	中药配方颗粒纳入中药饮片范畴,实行饮片批准文号管理
2001	国家食品药品监督管理局	《关于同意广东一方制药厂、江苏天阴天江制药厂为中药配方颗粒试点生产企业的通知》	开放试点生产企业
2002	国家八部委	《关于中药现代化发展纲要(2002—2010 年)》	中药配方颗粒被列入发展纲要
2003	国家食品药品监督管理局	《中药配方颗粒注册管理办法(试行)》	中药配方颗粒试行标准,试行期 2 年
2011	科学技术部	《国家“十二五”科学和技术发展规划》	突破中药配方颗粒治疗标准
2012	国家药典委员会	《中药配方颗粒质量标准研究制定技术要求(征求意见稿)》	规定中药配方颗粒标准的研究制定要求
2012	广东省食品药品监督管理局	《关于颁布〈广东省中药配方颗粒标准〉的通告》	公布 102 个中药配方颗粒省级标准
2013	国家食品药品监督管理局	《关于严格中药饮片炮制规范及中药配方颗粒试点研究管理等有关事宜的通知》	叫停批准中药配方颗粒生产企业,形成 6 家试点企业格局
2015	国家食品药品监督管理总局	《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》	提出制订“中药配方颗粒统一药品标准”
2016	国务院	《中医药发展战略规划纲要 2016—2030 年》	提到完善“中药配方颗粒质量标准”
2016	国家药典委员会	《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》	拟定统一国家标准
2017	天津市市场和质量监督局	《关于印发〈天津市中药配方颗粒质量标准〉的通告》	发布 303 个中药配方颗粒品种,2017 年 7 月 1 日起施行

续表 1

年份	发文部门	文件名称	内容概要
2017	甘肃省食品药品监督管理局	《甘肃省中医中药配方颗粒质量标准（试行）》	发布 193 个中药配方颗粒标准
2018	北京市食品药品监督管理局	《北京市中药配方颗粒标准》	发布 276 个中药配方颗粒品种
2019	原国家食品药品监督管理局	《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求（征求意见稿）》	公开征求制定中药配方颗粒全国统一的标准指南意见
2019	国家药典委员会	《关于中药配方颗粒品种试点统一标准的公示》	公示 160 个中药配方颗粒品种试点统一工作
2021	国家药品监督管理局	《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》	分别建立原料、中间体和成品的标准，实现全过程质量控制
2021	国家药品监督管理局、国家中医药管理局、国家卫生健康委员会、国家医疗保障局	《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》	提出 11 月 1 日起结束中药配方颗粒试点工作
2021	国家药典委员会	《关于执行中药配方颗粒国家药品标准有关事项通知》	160 个品种中药配方颗粒国家标准正式公布
2021	国家药典委员会	《国家药监局批准颁布第二批中药配方颗粒国家标准》	批准 36 个品种中药配方颗粒国家标准
2021	广东省药品监督管理局	《广东省中药配方颗粒质量标准（第一批）》	公示 24 个品种中药配方颗粒地方性质量标准
2021	四川省药品监督管理局	《中药配方颗粒四川省标（第一批）的公示》	公示 56 个品种中药配方颗粒地方性质量标准
2021	江苏省药品监督管理局	《江苏省药品监督管理局关于发布实施第一批 45 个品种〈江苏省中药配方颗粒标准〉（试行）的公告》	公示 45 个品种中药配方颗粒地方性质量标准
2021	安徽省药品监督管理局	《关于安徽省中药配方颗粒标准草案（第一批 14 个品种）的公示》	公示 74 个品种中药配方颗粒地方性质量标准
2022	湖北省药品监督管理局	《关于发布实施〈湖北省中药配方颗粒质量标准〉（第二批）的公告》	公示 69 个中药配方颗粒地方性质量标准
2022	安徽省药品监督管理局	《安徽省药品监督管理局关于发布实施第 7 批 41 个品种〈安徽省中药配方颗粒标准〉（试行）公告》	公示 41 个中药配方颗粒地方性质量标准
2022	浙江省药品监督管理局	《浙江省药品监督管理局关于颁布柏子仁等 30 个配方颗粒质量标准的通告》	公示 30 个中药配方颗粒地方性质量标准
2022	江苏省药品监督管理局	《江苏省药品监督管理局关于发布实施第五批 31 个品种〈江苏省配方颗粒标准〉（试行）的公告》	公示 31 个中药配方颗粒地方性质量标准
2022	国家药典委员会	《关于中药配方颗粒国家药品标准（2022 年第一期）的公示》	拟公示 50 个中药配方颗粒国家标准

1.2 生产工艺研究

1.2.1 提取工艺研究 根据《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》中“单味中药饮片经水加热提取”的规定，中药配方颗粒的提取方法为水煎煮。中药饮片标准汤剂是中药配方颗粒工艺制订的

合理性和质量控制的衡量依据，基本保证了疗效和质量稳定性和均一性，最大程度保持了与临床实践中传统汤剂的一致性。目前对中药配方颗粒提取工艺的研究大多数是通过正交设计或响应面法，以指标成分、出膏率为指标，对料液比、提取时间、

提取次数、浸泡时间或粉碎程度等因素来优选配方颗粒的提取工艺。谢彦兵等^[3]采用正交实验,以芍药苷含量和出膏率为指标优化炒白芍配方颗粒的提取工艺。杨锦等^[4]通过正交实验,以干膏率、总多糖及 4 个苯乙醇苷类成分含量综合值为考察指标,将浸泡时间、煎煮时间、加水量、煎煮次数作为考察因素优化生地黄配方颗粒的提取工艺。顾崇梅等^[5]采用 Box-Behnken 响应面法,以阿魏酸提取率和出膏率为指标,考察加水量、提取时间、提取次数、浸泡时间等因素优选出当归配方颗粒的提取工艺。王萍等^[6]采用响应面法以得膏率、葛根素含量作为评价指标,对浸泡时间、提取时间、料液比等因素优化葛根配方颗粒提取工艺进行优化。

传统的水煎煮方法对挥发性、热敏性和脂溶性等类型的有效成分提取效率较低,已有研究通过应用现代技术对此进行改进以增加有效物质溶出、提高生产效率并减少有效成分损失。毛明强等^[7]基于汤剂煎煮的特征对中药配方颗粒的现代制备技术进行总结,超临界流体萃取技术(supercritical fluid extraction, SFE)可对脂溶性和挥发性成分进行提取,具有提取效率高、提取分离效能佳、节约能耗等优点。郑方明等^[8]在乳香配方颗粒提取工艺中引入 SFE,提高了提取效率。Soh 等^[9]采用 SFE-CO₂ 萃取广藿香中的广藿香油,其最佳工艺的收率和抗氧化活性均优于传统的提取方法,为广藿香配方颗粒挥发油的提取提供了参考。魏梅等^[10]采用 SFE-CO₂ 制备独活配方颗粒,实现独活药材的全成分提取和保留,有效成分含量升高。连续动态逆流提取法可提取黄酮类、皂苷类、多糖类、生物碱类、酚酸类、挥发油类成分,具有提取率高、连续生产效率高、耗能低等优点^[11-12]。独活^[13]、丹参^[14]、地骨皮^[15]等配方颗粒制备时均利用连续逆流提取机进行提取,可提高有效成分的溶出率和生产效率。酶辅助提取法可水解细胞壁、细胞膜和大分子物质,一定程度上提高了提取效率,适用于有效成分热稳定性差或含量低的药材^[16]。叶兴法等^[17]在灵芝配方颗粒的提取时利用生物酶法进行辅助提取,显著提高了灵芝的提取率。张悦怡^[18]通过甘露聚糖酶、纤维素酶、中性蛋白酶、漆酶等复合酶辅助提取五味子的有效成分,为配方颗粒的提取工艺优化提供参考。在已公布的配方颗粒标准中,考虑到薄荷中主要的药效成分为挥发油,薄荷配方颗粒的制备工艺中采用“双提法”,除了进行水提取之外,还采用 β -环糊精包合挥发油的方式

加入挥发性成分,为含挥发油类成分中药配方颗粒的工艺及质量控制研究提供借鉴。

1.2.2 浓缩、干燥、制粒工艺研究 中药配方颗粒经过提取后,为减少有效成分损失,通常需要进行浓缩、干燥处理。目前研究常用真空减压干燥、真空冷冻干燥法、真空微波干燥和喷雾干燥法等方法。郭丁禹等^[19]通过真空减压干燥对党参标准汤剂进行干燥处理,为综合利用党参药材资源及进一步开发党参配方颗粒奠定良好的研究基础。徐玉玲等^[20]将川黄柏配方颗粒与标准汤剂相联系后对其中间体工艺进行优化,采用真空冷冻干燥法进行干燥,为川黄柏以及其他中药配方颗粒的制备提供新思路。李军山等^[21]制备龙葵果配方颗粒时采用真空微波干燥法进行干燥。顾永江^[22]采用喷雾干燥法对决明子浸膏进行干燥。也有部分学者以化学成分的含量和转移率对 3 种干燥方法进行对比,郭超等^[23]通过对比秦艽配方颗粒 3 种干燥方式样品的指纹图谱和马钱苷酸、6'-O- β -D-葡萄糖基龙胆苦苷、獐芽菜苦苷、龙胆苦苷、獐芽菜苷 5 种化学成分含量及转移率,进行质量相关性分析,最终确定最佳干燥方式为喷雾干燥或冷冻干燥。

中药配方颗粒的制粒主要包括湿法制粒、干法制粒等方法,多以成型率、吸湿率、休止角、颗粒性状和水分为评价指标,采用单因素实验、正交试验法、响应面法等方法对辅料种类、辅料用量或黏合剂体积分数(湿法制粒中)等因素进行考察,优选最佳的制粒工艺。韩鹏等^[24]以挤压压力、送料速率和挤压速率为因素,以成型率和堆密度为评价指标,采用正交试验法优选阿胶珠配方颗粒制粒制备工艺解决阿胶珠配方颗粒成型率低等问题。刘斯琪等^[25]通过正交试验,以混合辅料比例、辅料加入量、乙醇体积分数为影响因素,外观、粒度、吸湿性、溶化时间、水分为评价指标优化茵陈蒿汤配方颗粒的湿法制粒工艺。曲丛丛等^[26]通过星点设计-效应面法,以成型率、休止角、吸湿率为评价指标,辅料(糊精-可溶性淀粉)配比、辅料与浸膏粉比例、乙醇体积分数为因素优化了丹参配方颗粒的湿法制粒工艺。在实际生产中,生产企业通过浓缩、干燥、制粒工艺技术革新,取得了较好的效果,如华润三九医药股份有限公司在浓缩过程中使用低温真空液体多层带式干燥技术,提高了干燥速率、蒸发强度,解决了喷雾干燥不能实现的干燥,传统烘箱时间长容易变性的难题;江苏天阴药业有限公司则通过工

艺条件及参数优化,对制粒工艺中辅料种类、用量、进料速度等进行优选,特别注重吸湿性问题的研究并取得了较为满意的结果。

1.3 质量控制评价研究

1.3.1 国家标准现状 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。标准中不仅设立了出膏率、指标成分的含量测定及转移率、指纹图谱或特征图谱等整体质量控制的检测方法,提升了中药配方颗粒的整体质量控制水平,并引入“标准汤剂”的概念,使得中药配方颗粒生产工艺参数的制订和质量控制有了衡量的依据和准绳,改变了现有中药质量控制理念,推动了中药质量控制模式的创新和发展。其质量评价体系具有以下特点:通过固定基原、明确药用部位、定性检识、含量测定和特征图谱等方式,控制药材、原料的质量;以标准汤剂为对照,针对出膏率、含量及转移率、特征图谱或指纹图谱等关键性指标,研究“中药材-中药饮片-中间体-中药配方颗粒”过程中的量质传递关系,较好实现了生产全过程的质量控制;增加对重金属、农残、有害元素等外源性残留物的控制,提高加工过程的合理性以及中药配方颗粒的安全性;合理规定规格和贮藏条件,方便临床调剂,更好地保障中药配方颗粒的质量。

1.3.2 地方标准现状 《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》允许省级药品监督管理部门按照《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》制定国家标准中未收载品种的质量标准。省级配方颗粒标准作为国家标准的重要补充,是行业规范的重要依据,极大地推动了中药配方颗粒产业发展和临床使用。中药配方颗粒的省级标准内容从来源、制法、性状、鉴别、特征图谱或指纹图谱、检查、浸出物、含量测定、规格、贮藏 10 个方面进行建立,通过对中药材质量考察、中药饮片炮制、标准汤剂以及制备工艺等项进行研究,明确中药配方颗粒的关键质量属性。同时以“标准汤剂”为桥梁,以其出膏率、指标成分含量及转移率、特征图谱或指纹图谱为表征,结合生产过程中的量质传递关系,制定合理的控制限度。目前,安徽、北京、上海、重庆、广东、湖北、江苏等 28 个省市共公示了近 5000 个配方颗粒标准,覆盖了大部分临床常用中药品种,保障了配方颗粒临床用药的需求。

1.3.3 质量评价研究

(1) 基于指纹图谱和多指标成分定量的质量评价研究 中药指纹图谱能够尽可能多地反映中药内在化学成分,宏观表征中药化学信息,具有专属性高、整体性强、稳定性好等特点^[27-28]。基于指纹图谱从整体上定性与多指标成分定量相结合的方法,对中药配方颗粒的质量进行综合评价是常用的方法。位翠杰等^[29]通过超高效液相色谱指纹图谱和新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸、1,3-*O*-二咖啡酰奎宁酸、3,4-*O*-二咖啡酰奎宁酸、3,5-*O*-二咖啡酰奎宁酸和 4,5-*O*-二咖啡酰奎宁酸 8 个成分的含量评价茵陈配方颗粒的质量。黄博等^[30]通过高效液相色谱指纹图谱和测定绿原酸、异嗪皮啶、迷迭香酸 3 个成分的含量,对不同厂家和批次的肿节风配方颗粒的质量进行评价,张闯等^[31]通过 HPLC 指纹图谱以及花椒毒酚、花椒毒素、异茴芹素、佛手柑内酯、欧前胡素和蛇床子素 6 种香豆素成分的含量测定对蛇床子配方颗粒质量进行评价。

中药指纹图谱或特征图谱技术广泛成熟的研究,为其在中药配方颗粒质量评价中的应用奠定了基础,在已公布的 210 个国家标准中均包含特征图谱或指纹图谱。在现行的中药配方颗粒标准中规定了特征图谱质量控制技术的应用,既强化了中药配方颗粒的整体质量控制水平,同时又兼顾到中药配方颗粒质量真伪优劣的专属性要求,如白芍配方颗粒的国家标准,特征图谱(HPLC 法)中规定了 6 个特征峰(指认其中 3 个)的控制,可基本保障白芍配方颗粒的真伪,同时在特征图谱中通过相对保留时间进行硫熏检查,为白芍配方颗粒安全性提供保障,并通过相对峰面积来保障饮片原料的质量,有效保证了白芍配方颗粒质量的优劣。

(2) 基于化学表征和生物效价检测联用的质量评价研究 指纹图谱或指标成分含量的测定是从可表征的化学成分角度体现中药配方颗粒的质量,未能和临床疗效进行关联,无法全面地表征其整体质量。谭鹏等^[32]通过测定大黄配方颗粒中的 10 个蒽醌类成分,并与致泻、活血生物效价进行相关性分析,结果显示不同批次大黄配方颗粒间化学表征、致泻、活血生物效价均存在差异,且结合型蒽醌糖苷类成分含量与致泻生物效价强弱有显著相关性,游离型蒽醌成分的含量与活血生物效价强弱有显著相关性。Li 等^[33]基于化学相似性和生物等效性对栀子配方颗粒和传统煎剂质量一致性进行评价,结果

显示 2 种剂型之间无显著性差异, 具有更广泛的应用前景。生物效价是完善中药质量标准、保证临床功效和安全性评价的重要方法, 已成为中药质量标准化发展趋势之一, 但其目前仍尚处于探索阶段, 应与理化分析技术结合使用、互为补充, 以更科学、有效地进行中药配方颗粒的质量控制。

(3) 基于聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 鉴别技术的质量评价研究 由于中药配方颗粒缺乏药材或饮片的外观特征, 使得传统鉴别方法无法描述其外观性状。PCR 是《中国药典》2020 年版收录的第 1 个分子生物学检查法通则, 因其对检测样品要求低、操作简便、具有高特异性、高灵敏度、高效率等优点, 可弥补性状、显微鉴别局限性, 对中药配方颗粒真实性进行快速准确的鉴定, 为其生产、流通、用药安全提供科学依据和保障。孟虎彪等^[34]使用位点特异性 PCR 技术, 根据牛膝和川牛膝内源转录间隔区 (internally transcribed spacer, ITS) 序列的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点设计特异性鉴别引物, 经过优化 DNA 提取方法后, 使用牛膝特异性引物进行扩增, 建立区分牛膝和川牛膝配方颗粒的鉴别方法, 可以充分弥补传统鉴别方法的局限性。陈梓媛等^[35]利用位点特异性 PCR 技术对金银花配方颗粒进行真伪鉴别, 利用酶联免疫检测技术对金银花配方颗粒进行指标性成分的快速检测, 从而为金银花配方颗粒质量快速检测标准的建立奠定基础, 同时为其他中药配方颗粒质量标准的研究提供参考。此外, 对于特征成分不明显的金钱白花蛇、乌梢蛇、紫河车、全蝎和蜈蚣、麝香等动物来源配方颗粒^[36-39]也可以应用种特异引物 PCR 扩增技术和琼脂糖凝胶电泳技术进行有效鉴定。

目前已经公示的中药配方颗粒标准 (第二批) 中, 地龙 (参环毛蚓) 配方颗粒的质量标准应用 PCR 对样品进行专属性鉴别, 有效解决了在中药配方颗粒传统外观形状缺失状态下的准确判别样品来源的难题。

(4) 基于近红外光谱的质量评价研究 近红外光谱与化学计量学结合, 可进行快速的定性、定量分析^[40], 是中药配方颗粒鉴别、快速测定指标成分的重要方法。基于近红外光谱, 不仅可以实现生产在线检测, 缩短检测周期, 而且对产品质量的实时监控和生产效率的提升也具有积极的促进作用, 并为其他中药配方颗粒的快速检测提供了参考。蔡盛

康等^[41]通过近红外光谱技术结合化学计量学方法, 建立丹参配方颗粒水分和丹酚酸 B 的定量模型, 实现对丹参配方颗粒水分和丹酚酸 B 含量的快速检测。Li 等^[42]利用近红外光谱结合化学计量学模型, 建立了槐花配方颗粒中芦丁含量的快速测定方法。刘远俊等^[43]运用近红外光谱处理技术结合因子分析法, 建立判别分析模型, 实现干姜、炮姜和姜炭配方颗粒的快速鉴别。张萍等^[44]通过对近红外光谱和生物活性效价探索构建中药效应近红外谱, 对大黄配方颗粒的近红外光谱和生物活性效价进行相关性分析, 初步筛选出与活性高度相关的 5 个特征波段, 可实现大黄配方颗粒质量波动的快速、在线检测, 提高大黄配方颗粒的质量可控性。目前, 近红外光谱在生产中已经得到应用, 如河北神威药业有限公司将原先应用在注射剂质量控制的近红外在线检测运用到配方颗粒的生产中, 在生产环节做到严格质量控制; 天津红日药业股份有限公司为了保证中药配方颗粒质量, 采用红外指纹图谱关联键技术, 应用在“全成分”中药配方颗粒的研究和质量控制当中, 实现配方颗粒生产全过程的客观数字化标准控制。

1.4 化学成分等量性与药效作用等效性研究

1.4.1 化学成分等量性研究 目前主要采用指标成分定性、定量和指纹图谱相似度对比等方法, 对中药配方颗粒剂与饮片或传统中药汤剂中的化学成分种类和含量进行等量性研究 (表 2)。

余欣彤等^[45]通过对野菊花饮片及其配方颗粒的 HPLC 指纹图谱进行双变量相关分析和相似度分析, 结果显示饮片及其配方颗粒对照指纹图谱的相似度为 0.912, 表明配方颗粒和饮片的化学成分具有一致性。邓李红等^[46]对吴茱萸汤剂和配方颗粒的指纹图谱进行对比研究, 结果两者相似度高于 0.95, 表明化学成分具有一致性。部分配方颗粒与饮片的化学成分也存在差异。Hua 等^[47]通过高效液相色谱-串联四级杆轨道阱质谱对太子参饮片和配方颗粒进行成分检测并进行多元统计分析, 结果发现 2 组的化学成分存在明显差异。Lv 等^[48]通过对白术饮片和白术配方颗粒的指纹图谱进行分析, 结果显示 2 者之间化学成分有较大差异。在单味中药的化学成分研究中, 大部分配方颗粒与传统汤剂的指纹图谱相近, 化学成分种类相似, 但由于生产过程中有损失, 使得配方颗粒中的化学成分含量略低于传统汤剂^[49-56]。

在对单味中药配方颗粒组合的复方研究中, 结论主要分为 3 类: 第 1 类研究表明化学成分种类和

表 2 配方颗粒与传统饮片 (汤剂) 的化学成分对比

Table 2 Comparison on chemical composition between formula granules and traditional decoction pieces (decoction)

配方颗粒名称	对比结果	文献
野菊花配方颗粒	指纹图谱相似度高, 成分种类相似	45
吴茱萸配方颗粒	配方颗粒指纹图谱与饮片相似度低于 0.55, 与水煎液相似度高于 0.95	46
太子参配方颗粒	成分之间存在差异	47
白术配方颗粒	成分之间存在差异	48
三叶青藤叶配方颗粒	指纹图谱相似度高, 化学成分基本一致	49
茯苓配方颗粒	三萜类成分种类、含量上有明显差异	50
板蓝根配方颗粒	尿苷、鸟苷、腺苷、表告依春等含量低于传统饮片	51
黄芪配方颗粒	黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量远低于传统饮片	52
黄芩配方颗粒	指纹图谱相似度高	53
白芍配方颗粒	特征图谱相似度高	54
白芥子配方颗粒	指纹图谱与汤剂相似度高, 与饮片的相似度低于 0.8, 成分存在差异	55
栀子配方颗粒	与饮片的化学组分基本相同	56
枳实薤白桂枝汤配方颗粒	指标性成分 5-羟甲基糠醛、厚朴酚、和厚朴酚、腺苷的含量均高于传统汤剂, 成分种类有差异	57
二至丸配方颗粒	化学成分种类无明显差异, 特征峰含量有高低	58
龟鹿二仙胶配方颗粒膏	指纹图谱相似度高, 主要氨基酸类成分无显著性差异, 主要成分无明显差异	59
扶正方配方颗粒	化学成分明显存在差异	60
芩连泻痛汤配方颗粒	指纹图谱匹配有 36 个共有峰, 相似度在 0.9 以上, 化学成分差异不大	61
三黄泻心汤配方颗粒	黄连、黄芩和大黄中的主要有效成分均高于传统汤剂	62
半夏泻心汤配方颗粒	传统汤剂化学成分种类较多, 且大部分共有峰含量较高	63
玉屏风散配方颗粒	多糖含量较传统汤剂高	64
四逆散配方颗粒	甘草苷的含量较传统汤剂低, 甘草酸的含量较传统汤剂高	65
四物汤配方颗粒	绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷含量低于传统汤剂, 没食子酸高于传统汤剂	66
泽泻汤配方颗粒	与传统汤剂相比, 指标性成分含量存在差异	67

成分含量都有差异, 如王苇^[57]对枳实薤白桂枝汤的配方颗粒和传统汤剂进行了差异性比较, 结果发现出膏率和 5-羟甲基糠醛、厚朴酚、和厚朴酚、腺苷 4 种指标性成分的含量均高于传统汤剂, 且二者的化学成分存在差异。第 2 类研究显示化学成分种类无差异, 但指标成分含量有差异, 如肖宗崇^[58]对二至丸的配方颗粒和传统汤剂进行定性定量研究比较, 结果发现化学成分种类无明显差异, 但 28 个特征峰中, 配方颗粒部分特征峰含量高于传统汤剂, 部分特征峰含量低于传统汤剂。第 3 类研究表示化学成分种类和含量之间均无明显差异, 如余娜等^[59]通过对龟鹿二仙胶配方颗粒膏和汤剂的氨基酸类成分进行指纹图谱比较, 发现指纹图谱的相似度大于 0.99, 且甘氨酸、丙氨酸、L-脯氨酸、L-羟脯氨酸的

含量之间无显著性差异, 即配方颗粒和饮片的化学成分具有一致性。

从化学成分研究来看, 不管是单味药还是复方药, 结论大都表明配方颗粒与传统的饮片存在一定的差异性, 但这种差异成分是否为活性成分、是否改变疗效等相关性问题, 需要更深入的研究。

1.4.2 药效作用等效性研究 药理研究表明中药配方颗粒的药效优于中药饮片或二者具有等效性。如三叶青藤叶配方颗粒对大鼠肉芽肿炎症抑制的效果与传统饮片在统计学上无显著性差异, 提示配方颗粒与饮片汤剂之间具有等同的药效相关性^[49]。吴昊等^[68]探究了人参饮片与人参配方颗粒对小鼠抗疲劳能力、常压耐缺氧能力、胸腺和脾脏等免疫器官质量的影响, 结果表明二者抗应激和免疫增强作

用无明显差异；黄芩等 12 种中药配方颗粒对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等 6 种临床常见耐药菌的抑制作用强于相对应的中药饮片^[69]。

在单味配方颗粒组合的复方研究中，绝大多数中药配方颗粒与汤剂的药理作用有生物等效性，其中大多数文献报道认为中药配方颗粒总体药效等于甚至优于同剂量的传统水煎剂。甘海宁等^[70]通过对消化系统的影响、抗炎、自汗等药理作用进行梳理，比较了中药配方颗粒药理药效、临床疗效与中药汤剂的等效性，发现与传统中药汤剂相比，中药配方颗粒的临床疗效具有等效性或疗效更佳。唐翎等^[71]采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀、新鲜鸡蛋清致大鼠足

跖肿胀和 2,4-二硝基苯酚致大鼠发热 3 个药理模型，考察黄连解毒汤传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂药效的差异性，结果表明传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂等剂量间的抗炎作用无显著性差异；而不同剂量组的传统饮片汤剂和配方颗粒汤剂对 2,4-二硝基苯酚致大鼠发热均有不同程度的解热作用，且等剂量的配方颗粒组优于传统饮片组 ($P < 0.05$)，表明黄连解毒汤配方颗粒汤剂药效相似或优于传统饮片汤剂。然而传统汤剂优于配方颗粒效果记载的文献较少，目前记载只有黄芪桂枝五物汤配方颗粒的免疫调节功能弱于其传统汤剂^[72]。

配方颗粒与传统汤剂的药效比较见表 3。

表 3 配方颗粒与传统汤剂的药效比较

Table 3 Comparison on efficacy of formula granules and traditional decoction

复方颗粒名称	对比结果	文献
三叶青藤叶复方颗粒	抑制炎症作用与饮片等效	49
人参复方颗粒	抗应激及免疫增强的作用无差异	68
二至丸复方颗粒	改善肾阴虚作用药效无明显差异	58
龟鹿二仙胶配方颗粒膏	对阳虚型大鼠血清免疫球蛋白的作用相同	59
银翘散复方颗粒	治疗风热感冒较传统饮片效果好	73
麻黄汤复方颗粒	传统汤剂发汗作用佳；祛痰、发汗、止咳的作用，两者无差异	74-75
防己茯苓汤复方颗粒	治疗下肢深静脉血栓后遗症具有等效性	76
半夏泻心汤复方颗粒	配方颗粒治疗寒热错杂型慢性非萎缩性胃炎及胃溃疡疗效更佳	77-78
大承气汤复方颗粒	临床治疗治疗痞满证较传统汤剂效果好	79
苓桂术甘汤复方颗粒	治疗脾虚湿盛型代谢综合征效果相当	80
泽泻汤复方颗粒	抑制肝癌 HepG2 细胞脂质堆积药效无显著性差异	67
左金丸复方颗粒	有效成分高于传统汤剂，治疗大鼠慢性胃炎上二者疗效相当	81

2 存在的问题

2.1 原料存在的问题

根据《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》，中药饮片作为配方颗粒的原料，其质量受中药材品种、栽培产地、生长年限、采收时间、加工炮制、贮藏等多方面的影响^[82-85]，而中药饮片质量不稳定直接影响了中药配方颗粒的质量和疗效。在中药材由野生变家种的过程中，尤其多年生根及根茎类中药材，未能明确其合理的最佳采收年限，存在提前采收的情况，从而出现生长年限不够等原因，导致药材性状（包括形、色、味、质地、断面、大小等）和内在化学成分差异较大，如人参、黄芪等药材生长年限不足，连翘、酸枣仁等药材提前采收均对中药饮片品质产生不利影响。另外，中药饮片

来源多样，存在部分无需煎煮、炮制工艺复杂、有毒饮片、药效成分属于脂溶性等自然属性不适宜制成中药配方颗粒的品种，以及质量难以控制和需要特殊管理的品种^[86]。

2.2 生产工艺存在的问题

中药配方颗粒的生产需经过提取、浓缩、干燥、制粒等多个环节，在实际生产过程中，不同企业选用的工艺参数及药用辅料品种、规格、用量等都各不相同，导致不同厂家的产品成分含量、外观性状、颜色等存在差异，临床疗效的一致性、稳定性也存在差异^[87]，如不同的干燥方法对板蓝根浸膏粉的堆积性、可压性、均一性和指纹图谱等理化性质均产生较大影响^[88]；因其辅料的差异，导致不同厂家阿胶配方颗粒间的红外光谱存在一定差异^[89]。

2.3 质量控制评价体系存在的问题

目前中药配方颗粒的国家标准逐步公布, 各省也遵循“最严谨的标准”的思路, 积极制定发布省级配方颗粒标准。国家、省级中药配方颗粒标准相继出台, 一定程度上实现对中药配方颗粒安全性、有效性的质量控制。但也存在中药的特殊性以及质量指标控制技术方面的局限性: 部分品种配方颗粒检测指标专属性、特征性不足, 无法区分同品种不同基原或同基原不同炮制品制成的中药配方颗粒, 如川白芷与杭白芷^[90]、白芍和炒白芍; 中药配方颗粒全过程质量控制不完善, 桑寄生配方颗粒标准与桑寄生药材、饮片的含量测定项无传递性; 苦杏仁(西伯利亚杏)配方颗粒和燀苦杏仁(西伯利亚杏)配方颗粒二者含量要求相同无差异。此外, 各省市地方共发布近 5000 个中药配方颗粒的省级标准, 存在多个同品种标准, 但是每个省级标准的制定不尽相同, 容易出现同品种多规格的混乱局面, 同时让制药企业为迎合某一省级标准而造成资源浪费, 这样既增加了企业成本, 又不符合构建全国统一大市场的政策要求。

2.4 存在的等量/效性问题

“分煎”后合并的中药配方颗粒与“合煎”的传统汤剂是否等效一直都是学界、临床关注的重点, 二者在化学等量性、临床等效性上是否相同为主要争议点^[91]。目前相关成分研究报道多以单个指标或几个指标成分进行比较, 难以反映中药配方颗粒整体的质量变化, 且差异成分是否为活性成分、是否会带来疗效的改变以及为何会发生变化等问题, 尚无明确结论。在临床等效性方面, 中药配方颗粒和传统汤剂的对比试验研究较少遵循“随机、对照、双盲法”的原则。故大部分的临床研究并不规范, 降低了结论的可信度。因此目前还没有形成公认的专业配方颗粒与传统汤剂疗效化学等量性及药效一致性评价方式和评价标准, 中药配方颗粒的等量/效性研究还不够系统、规范, 有待进一步研究。

3 建议与展望

3.1 强化原料规范化研究, 保障原料质量稳定

原料质量稳定是中药配方颗粒质量得到保障的前提, 故需加强原料规范化研究。首先从源头上保障中药材的质量, 建立高标准中药材规范化种植基地, 同时强化对种植过程、加工过程的监督和管理, 严格监控中药材种植到加工过程中的质量, 确保实现全过程监管。其次, 建立统一和规范的中药

饮片炮制标准, 中药饮片的加工需依照炮制工艺法定标准进行, 同时可引入电子鼻、电子舌等感官电子感官化仪器到饮片的炮制过程中, 使炮制过程数据化、标准化, 实现对各个环节的规范管控, 保障中药配方颗粒的质量。

3.2 加强生产工艺规范化研究, 完善质量监控体系

生产工艺研究是传统饮片模式转变为中药配方颗粒模式的桥梁, 故生产工艺研究的规范化至关重要。企业应严格遵守《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》, 以标准汤剂整体为对照, 以出膏率、多成分含量及转移率和特征图谱为综合指标, 采用科学系统的方法进行工艺优化考察, 并对生产全过程的量质传递进行研究, 明确生产过程的关键影响因素并固定参数, 选择最接近标准汤剂的工艺为最佳工艺, 尽可能采取有利于有效成分保留的工艺条件。同时也可结合现代物联网及在线检测技术对原料、中间体、成品的生产全过程的智能化质量监控, 确保中药配方颗粒的质量。

3.3 开展提高中药配方颗粒标准研究, 完善质量评价体系

目前, 中药配方颗粒国家标准目录包含品种很难全面满足中医临床的需要, 各省级标准中存在一品多标的情况, 应加快中药配方颗粒质量标准体系建设, 扩大中药配方颗粒标准范围的品种, 建立省级标准共建共享工作机制, 制定中药配方颗粒省级标准地方指南, 加快推进中药配方颗粒省级标准建设和互认工作, 以推动配方颗粒的跨区域流通, 并逐步升级地方标准为国家标准, 同时, 应充分借鉴“中药等效群”“中药质量标志物”“对照提取物”等质量标准控制新理念。在中医药理论指导下, 围绕中药“安全、有效、质量可控”的基本原则, 明确质量控制的核心指标, 加强对定性、定量指标的研究, 建立整体性、专属性的质量评价方法, 解决中药配方颗粒质量评价的专属性、方-证对应的功效针对性的问题, 将质量评价指标与多种功效紧密关联, 全面评价配方颗粒的质量。此外, 还可逐步增加关联临床疗效的生物评价指标, 以化学评价鉴定真伪, 以生物指标评价优劣, 完善质量评价体系, 推动中药配方颗粒的质量标准发展。

3.4 加强中药配方颗粒和传统汤剂一致性研究, 保障临床疗效

在中药配方颗粒和传统汤剂一致性研究中, 首先可以利用色谱-质谱联用等现代分析技术系统的

表征化学成分,并结合多变量统计学进行整体比较,也可引入药效成分组概念对传统饮片与配方颗粒的差异化成分进行深层次研究,充分分析其化学成分等量性。其次,需以中医药理论为指导,按照中医疾病与证候诊断标准,建立适合中药配方颗粒的临床评价体系,选择足够的研究患者,并保持原料、煎煮工艺参数一致,形成公认的配方颗粒与传统汤剂疗效一致性评价方式和评价标准,对中药配方颗粒和传统饮片汤剂进行临床评价和临床应用,保证研究结果的科学性。

3.5 增加中药配方颗粒适用性,扩大应用范围

中药临床应用的历史中,绝大多数以水为溶媒进行提取,但对于不适于水提取的药材,传统应用中则可能会使用榨汁、打粉等形式,以规避有效成分难以溶于水、结构不稳定等问题,建议在进行成分、药理、毒理以及临床试验等与传统水煎一致性研究的基础上,对部分脂溶性成分的中药饮片可采用适宜溶媒进行提取;此外,对于部分不适宜制成配方颗粒的药材,建议在“不得混用中药饮片与配方颗粒”的规定中特别说明,对于不适宜制成配方颗粒的饮片可与中药配方颗粒联合使用,也可借鉴中国台湾地区采取复方配方颗粒配合单味配方颗粒的模式,灵活配伍,方便临床应用。

4 结语

中药配方颗粒经过多年的试点,在开发理念、生产工艺、质量标准、临床应用和监管方式等方面积累了经验,取得了进展。随着产业规模不断扩大,中药配方颗粒逐渐在中药市场占据了举足轻重的地位,但在发展过程中也存在不足之处。为了促进中药配方颗粒的发展,需要强化源头药材和饮片的规范化研究,选择合理的、客观的、特征性、专属性强的指标,完善和提高配方颗粒质量评价体系,实施统一生产工艺,建立健全“中药材-饮片-配方颗粒”的全过程控制体系,实现中药配方颗粒生产的全过程可追溯。此外,应当在中医药理论指导下,加大对中药配方颗粒临床疗效及药效学的研究,让配方颗粒产业走上标准化、规范化、国际化的健康和可持续发展之路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 何军,朱旭江,杨平荣,等. 中药配方颗粒的现状与发展新思路 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4717-4725.
- [2] 鲁萍,邓勇. 中药配方颗粒行业试点 20 年政策梳理与

优化建议 [J]. 中草药, 2022, 53(4): 1277-1284

- [3] 谢彦兵,谢小洁,曾海珍,等. 炒白芍配方颗粒制备工艺优化 [J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(5): 58-61.
- [4] 杨锦,王羲雯,梁馨月,等. 生地黄配方颗粒工艺优化及其量值传递研究 [J]. 中国药业, 2021, 30(10): 29-34.
- [5] 顾崇梅,何元,郭华荣. 当归配方颗粒提取工艺研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(9): 2140-2141.
- [6] 王萍,王宇鹤,辛爱洁,等. Box-Behnken 响应面法优化粉葛配方颗粒提取工艺 [J]. 中成药, 2017, 39(6): 1293-1296.
- [7] 毛明强,翟艳敏,封亮,等. 基于汤剂煎煮特征的中药配方颗粒制备技术发展与应用 [J]. 世界中医药, 2020, 15(15): 2228-2233.
- [8] 郑方明,郭立玮,卞慧敏,等. SFE 等 4 种制备工艺对乳香镇痛、抗炎作用的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(4): 213-214.
- [9] Soh S H, Jain A, Lee L Y, et al. Optimized extraction of patchouli essential oil from *Pogostemon cablin* Benth. with supercritical carbon dioxide [J]. *J Appl Res Med Aromat Plants*, 2020, 19: 100272.
- [10] 魏梅,刘远俊,曾昭君,等. 独活中药配方颗粒及其制备方法: 中国, CN111870619A [P]. 2020-11-03.
- [11] Panigrahy S K, Kumar A, Bhatt R. Antioxidant potentials of successive solvent extracts from the unexplored *Hedychium coronarium* rhizome [J]. *J Food Sci Technol*, 2017, 54(10): 3297-3306.
- [12] Li L, Liao B Y, Thakur K, et al. The rheological behavior of polysaccharides sequentially extracted from *Polygonatum cyrtonema* Hua [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 109: 761-771.
- [13] 魏梅,程学仁,蔡盛康,等. 一种独活配方颗粒的制备方法: 中国, CN109568360A [P]. 2019-04-05.
- [14] 刘燎原,蔡盛康,黄贵发,等. 一种丹参配方颗粒的制备方法: 中国, CN109568386A [P]. 2019-04-05.
- [15] 王超,严玉晶,孙冬梅,等. 一种地骨皮配方颗粒的制备方法: 中国, CN109568440A [P]. 2019-04-05.
- [16] Liu T T, Sui X Y, Li L, et al. Application of ionic liquids based enzyme-assisted extraction of chlorogenic acid from *Eucommia ulmoides* leaves [J]. *Anal Chim Acta*, 2016, 903: 91-99.
- [17] 叶兴法,韩鹏,张旗,等. 灵芝配方颗粒的生物酶辅助提取工艺研究 [J]. 海峡药学, 2021, 33(8): 33-35.
- [18] 张悦怡. 五味子主要有效成分的生物酶辅助提取及其生物活性研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2015.
- [19] 郭丁禹,李娜,曲晓波,等. 基于标准汤剂的党参配方颗粒制备工艺研究 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(11): 1505-1508.

- [20] 徐玉玲, 谭悦琪, 彭艳, 等. 基于标准汤剂的川黄柏配方颗粒中间体工艺的优化 [J]. 中成药, 2019, 41(2): 424-427.
- [21] 李军山, 马爱华, 郝磊, 等. 一种龙葵果配方颗粒的制备方法: 中国, CN107260685B [P]. 2020-11-24.
- [22] 顾永江. 优化决明子配方颗粒的制备工艺及进行指标成分量值转化研究 [J]. 系统医学, 2020, 5(24): 129-131.
- [23] 郭超, 焦淑珍, 徐超, 等. 秦艽配方颗粒制备过程中标准汤剂与其不同方法干燥品质量相关性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 118-123.
- [24] 韩鹏, 汪涛, 胡伟炬, 等. 阿胶珠配方颗粒制粒工艺研究 [J]. 中国药业, 2019, 28(24): 23-25.
- [25] 刘斯琪, 高明阳, 胡昌江, 等. 茵陈蒿汤配方颗粒成型工艺的优化 [J]. 中成药, 2017, 39(12): 2628-2630.
- [26] 曲丛丛, 李慧芬, 张学兰, 等. 丹参配方颗粒成型工艺的优化 [J]. 中成药, 2021, 43(9): 2466-2469.
- [27] Gao S M, Liu J S, Wang M, *et al.* Quantitative and HPLC fingerprint analysis combined with chemometrics for quality evaluation of *Codonopsis Radix* processed with different methods [J]. *Chin Herb Med*, 11(2): 160-168.
- [28] 刘东方, 赵丽娜, 李银峰, 等. 中药指纹图谱技术的研究进展及应用 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4085-4094.
- [29] 位翠杰, 陈芳, 丁青, 等. 基于 UPLC 指纹图谱和多成分定量的茵陈配方颗粒质量控制研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(10): 99-104.
- [30] 黄博, 姚力, 林燕翔, 等. 基于指纹图谱及多指标成分定量分析的肿节风配方颗粒质量标准研究 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3058-3064.
- [31] 张闯, 田伟, 王相, 等. HPLC 法同时测定蛇床子配方颗粒中蛇床子素、花椒毒酚、花椒毒素的含量研究 [J]. 河北中医药学报, 2017, 32(3): 34-36.
- [32] 谭鹏, 张海珠, 张定堃, 等. 基于化学表征和生物效价检测的大黄配方颗粒质量评价研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(14): 2683-2690.
- [33] Li J, Li P, Li H J. Quality consistency evaluation between dispensing granules and traditional decoction of *Gardeniae Fructus* based on chemical similarity and bioequivalence [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 213: 114708.
- [34] 孟虎彪, 袁媛, 刘富艳, 等. 牛膝及川牛膝配方颗粒位点特异性 PCR 鉴别研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 945-951.
- [35] 陈梓媛, 王丽, 蒋超, 等. 金银花配方颗粒质量快速检测体系研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(5): 1070-1075.
- [36] 李国卫, 魏梅, 罗宇琴, 等. 用于金钱白花蛇药材、标准汤剂及中药配方颗粒 PCR 鉴别的引物组合及其应用、鉴别方法: 中国, CN114657256A [P]. 2022-06-24.
- [37] 袁媛, 蒋超, 赵玉洋, 等. 一种用于鉴定中药麝香的 PCR 方法: 中国, CN108048544A [P]. 2018-05-18.
- [38] 赵玉洋, 秦雯, 李源森芋, 等. 紫河车饮片干浸膏粉及配方颗粒的位点特异性 PCR 鉴别 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(3): 493-499.
- [39] 付静, 张志强, 张萍, 等. 采用特异性引物鉴别乌梢蛇、全蝎和蜈蚣的方法: 中国, CN107012230A [P]. 2017-08-04.
- [40] 黄志伟, 郭拓, 黄文静, 等. 近红外光谱技术在名贵中药材质量评价中的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6328-6336.
- [41] 蔡盛康, 彭致铖, 何广铭. 基于 NIRS 技术的丹参配方颗粒水分与指标成分的快速测定方法 [J]. 海峡药学, 2021, 33(10): 40-43.
- [42] Li Y, Shi X Y, Wu Z S, *et al.* Near-infrared for on-line determination of quality parameter of *Sophora japonica* L. (formula particles): From lab investigation to pilot-scale extraction process [J]. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(41): 8-13.
- [43] 刘远俊, 刘丽萍, 陈巧华, 等. 干姜、炮姜和姜炭配方颗粒的近红外快速鉴别研究 [J]. 今日药学, 2021, 31(7): 530-534.
- [44] 张萍, 牛明, 谭鹏, 等. 中药效应近红外谱的构建及应用: 以大黄配方颗粒为例 [J]. 药学报, 2019, 54(12): 2162-2168.
- [45] 余欣彤, 黎桃敏, 施文婷, 等. 基于 HPLC 指纹图谱的野菊花饮片及其配方颗粒质量相关性研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(5): 48-52.
- [46] 邓李红, 张志鹏, 田清清, 等. 吴茱萸和制吴茱萸的饮片、水煎液、配方颗粒 UPLC 特征图谱研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(14): 1739-1745.
- [47] Hua Y J, Liu X Y, Xie F. Comparison of chemical constituents in *Pseudostellariae Radix* with different dosage forms based on HPLC-Q-exactive orbitrap/MS combined with multivariate statistical analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6644127.
- [48] Lv L J, Wang X P, Zhong K, *et al.* Study on HPLC fingerprint of *Atractylodes macrocephala* and *Atractylodes macrocephala* dispensing granules [J]. *J Phys Conf Ser*, 2021, 1771(1): 012010.
- [49] 谢平, 陈丹, 陈红, 等. 三叶青藤叶配方颗粒与饮片化学等量性及抗炎等效性研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 2945-2954.
- [50] 岳佑淞, 张璐, 谢梦迪, 等. 茯苓传统汤剂与配方颗粒汤剂化学成分的对比较研究 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3852-3861.
- [51] 陈诺. 板蓝根饮片和板蓝根配方颗粒的有效成分比较

- [D]. 深圳: 深圳大学, 2019.
- [52] 王晓琳, 张平. 黄芪饮片与黄芪配方颗粒有效成分含量比较 [J]. 西部中医药, 2017, 30(2): 25-27.
- [53] 陈玲, 李晓, 魏悦, 等. 黄芩饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒的 HPLC 指纹图谱相关性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(1): 56-60.
- [54] 成守玲, 王晓楠, 信文远, 等. 白芍药材、饮片、提取物及配方颗粒的 HPLC 特征图谱相关性研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5712-5715.
- [55] 刘涛乾, 张志鹏, 夏长青, 等. 白芥子及炒白芥子饮片、水煎液、配方颗粒 UPLC 特征图谱研究 [J]. 中医药导报, 2020, 26(13): 59-63.
- [56] 展月, 赵俞, 鄢必新, 等. 栀子饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒的 HPLC 指纹图谱相关性研究 [J]. 人参研究, 2021, 33(5): 25-29.
- [57] 王苇. 枳实薤白桂枝汤配方颗粒与传统汤剂成分的差异性比较 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [58] 肖宗崇. 二至丸配方颗粒汤剂与其传统汤剂化学成分及药效学比较研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [59] 余娜, 唐林, 廖嘉宝, 等. 龟鹿二仙胶配方颗粒膏与传统饮片膏氨基酸类成分比较分析及对大鼠血清免疫球蛋白的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(5): 1397-1405.
- [60] Hua Y J, Xie F, Zhou S J. Difference of chemical compositions in Fu Zheng Fang with different dosage forms based on HPLC-Q-exactive orbitrap/MS combined with multivariate statistical analysis [J]. *Curr Pharm Anal*, 2021, 17(6): 710-722.
- [61] 徐丹洋, 张金星, 王舒, 等. 芩连泻痛配方颗粒与传统中药饮片汤剂的超高效液相色谱特征图谱比较研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(3): 315-318.
- [62] 李智勇, 陈雪婷, 王洛临, 等. 三黄泻心汤配方颗粒和标准煎剂中主要有效组分含量对比研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(4): 79-81.
- [63] 李曼菁. 半夏泻心汤传统汤剂与配方颗粒剂主要成分差异比较研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [64] 康岩芳, 樊凯芳. 玉屏风散配方颗粒汤剂与传统饮片汤剂中总多糖含量的比较 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(4): 513-514.
- [65] 冯靖, 张应蓉, 靳风云, 等. 四逆散传统汤剂 复方颗粒剂 配方颗粒剂 中甘草苷甘草酸的含量比较 [J]. 微量元素与健康研究, 2017, 34(1): 35-37.
- [66] 孟璐, 丁琮洋, 徐帅师, 等. 四物汤传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂有效成分比较 [J]. 中成药, 2020, 42(2): 397-401.
- [67] 郭媛媛. 泽泻汤配方颗粒与传统汤剂指标性成分和生物活性差异性分析 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [68] 吴昊, 刘同彦, 刘佳, 等. 人参饮片与配方颗粒药效的比较研究 [J]. 人参研究, 2017, 29(1): 8-10.
- [69] Pan J, Miao X, Liu Q B, et al. Research on 12 traditional Chinese medicine pellets reversing the drug resistance of common bacteria *in vitro* [J]. *Lab Med*, 2016, 31(6): 503-508.
- [70] 甘海宁, 陈玉兴, 孙冬梅. 中药配方颗粒与传统中药汤剂药效等效性的研究进展 [J]. 今日药学, 2017, 27(6): 425-429.
- [71] 唐翎, 李新中, 雷鹏, 等. 黄连解毒汤传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂药效学对比研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(1): 31-35.
- [72] 武晓红, 赵换. 黄芪桂枝五物汤配方颗粒与汤剂对气虚冻伤大鼠免疫系统的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(6): 605-606.
- [73] 骆健祥. 银翘散颗粒与饮片治疗风热感冒疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(1): 23-24.
- [74] 刘月波. 麻黄汤配方颗粒与传统汤剂的有效成分含量及发汗作用的比较研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2017.
- [75] 胡耶芳, 颜剑. 麻黄汤配方颗粒剂与传统汤剂的疗效比较研究 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(12): 1365-1367.
- [76] 李浩杰, 王翠敏, 李叶, 等. 防己茯苓汤配方颗粒与传统煎剂治疗下肢深静脉血栓后遗症疗效对比 [J]. 山东中医杂志, 2018, 37(10): 821-823.
- [77] 李玉婵, 赵玉斌, 刘金里, 等. 半夏泻心汤配方颗粒与传统中药饮片治疗寒热错杂型慢性非萎缩性胃炎疗效及安全性比较 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(33): 3719-3722.
- [78] 袁荣献, 刘天翔. 半夏泻心汤免煎中药配方颗粒和半夏泻心汤中药饮片治疗胃溃疡的效果对比 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(13): 184-185.
- [79] 徐化平. 大承气汤中药传统饮片与颗粒治疗痞满证的效果比较 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(7): 193-196.
- [80] 于依兰. 配方颗粒与传统饮片治疗脾虚湿盛型代谢综合征的临床疗效研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [81] 葛淑瑜. 左金丸配方颗粒与其饮片的比较研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2018.
- [82] 程显隆, 郭晓晗, 李明华, 等. 道地性和生产规范性是中药材质量属性形成的关键 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(7): 991-995.
- [83] 张萍, 郭晓晗, 荆文光, 等. 2020 年全国中药材及中药饮片质量情况分析 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(10): 1671-1678.

- [84] 林杰, 梁德勤, 罗云, 等. 白芍饮片厚度对其损耗及标准汤剂转移率和出膏率的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(1): 74-78.
- [85] 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.
- [86] 王晨, 时政, 刘钱, 等. 不适宜制备中药配方颗粒的中药材品种探讨 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5775-5781.
- [87] 饶君凤, 陈晓红. 中药饮片水溶性浸出物与配方颗粒标示装量所表示饮片量比较研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11): 2666-2667.
- [88] 余欣彤, 黎桃敏, 施文婷, 等. 干燥方式对板蓝根浸膏粉 HPLC 及物理指纹图谱的影响 [J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(1): 66-71.
- [89] 张仁霞, 朱德全, 刘丽萍, 等. 阿胶配方颗粒及其辅料的红外光谱鉴别 [J]. 中医药导报, 2016, 22(4): 60-62.
- [90] 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.
- [91] 刘月波, 章小敏, 仇凤梅, 等. 中药配方颗粒与传统汤剂化学成分等效性研究进展 [J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(1): 73-75.

[责任编辑 崔艳丽]