

中药制剂质量与临床疗效的保障: 中药品质传递过程控制

马丽霞¹, 杨怀瑾², 张佳¹, 余亦婷¹, 庄欣雅¹, 周悦¹, 顾薇¹,
毛春芹¹, 陈军¹, 陆兔林¹, 严国俊^{1*}

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏省中医外用药开发与应用工程研究中心, 南京 210023;
2. 南京市莫愁中等专业学校, 南京 210017)

[摘要] 中医药是中华民族的瑰宝, 中药作为中医临床治疗疾病的重要原料, 具有极其重要的地位。然而, 中药从传统动植物野生采集到现代人工种植及制剂工业化生产的转变过程中, 中药品质有无完整的传递, 将直接影响中药制剂的质量与临床疗效。从田间到病床, 中药品质传递的过程控制是保障中药质量与疗效的关键。从中药的种子种苗、种植养殖、采收加工、饮片炮制、制剂生产等影响中药制剂质量的全过程进行剖析。关注全过程的中药品质控制环节对于提高中药制剂质量、推动中医药事业快速发展具有重大意义。基于此, 笔者拟通过分析中药品质传递过程的关键控制环节——良种选育、种植产区和田间管理、适时采收与集约化加工、适度炮制、优化制剂工艺、包装规格化和储运信息化, 以期以临床价值为导向的中药制剂设计与研究开发提供参考。

[关键词] 中药; 品质传递; 种质资源; 无公害种植; 采收加工; 饮片炮制; 制剂; 质量评价

[中图分类号] R22;R94;R28;R932 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)14-0222-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211148

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210311.1816.003.html>

[网络出版日期] 2021-03-12 11:16

Guarantee of Quality and Clinical Efficacy of Chinese Materia Medica Preparation: Control of Quality Transfer Process of Chinese Materia Medica

MA Li-xia¹, YANG Huai-jin², ZHANG Jia¹, YU Yi-ting¹, ZHUANG Xin-ya¹, ZHOU Yue¹, GU Wei¹,
MAO Chun-qin¹, CHEN Jun¹, LU Tu-lin¹, YAN Guo-jun^{1*}

(1. Jiangsu Engineering Research Center for Development and Application of External Drugs in
Traditional Chinese Medicine, School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine,
Nanjing 210023, China; 2. Nanjing Mochou Vocational School, Nanjing 210017, China)

[Abstract] Traditional Chinese medicine (TCM) is the treasure of the Chinese nation. As an important raw material for clinical treatment of diseases, Chinese materia medica plays an extremely important role. However, in the process of transformation from traditional wild collection of animals and plants to modern artificial cultivation and industrial production of preparations, whether the quality of Chinese materia medica is fully transferred will directly affect the quality and clinical efficacy of Chinese materia medica preparation. From the field to the sickbed, process control of quality transfer of Chinese materia medica is the key to guarantee quality and curative effect. In this paper, the whole process that affects the quality of Chinese materia medica preparations such as seed and seedling, planting and breeding, harvesting and processing, processing of decoction pieces and preparation production was analyzed. Paying attention to the whole process of quality

[收稿日期] 20210207(016)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81773910, 82074004); 国家重点研发计划项目(2019YFC1710603); 江苏高校“青蓝工程”项目(2020年度)

[第一作者] 马丽霞, 在读硕士, 从事中药药剂学研究, E-mail: m15358933172@126.com

[通信作者] * 严国俊, 教授, 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

control of Chinese materia medica is of great significance to improve the quality of Chinese materia medica preparations and promote the rapid development of TCM. Based on this, the author intended to analyze the key control links in the quality transfer process of Chinese materia medica (breeding, planting areas and field management, timely harvesting and intensive primary processing, appropriate processing, optimization of preparation technology, standardization of packaging and informationization of storage and transportation), in order to provide reference for the design and development of Chinese materia medica preparations guided by clinical value.

[Keywords] Chinese materia medica; quality transfer; germplasm resources; pollution-free planting; harvesting and processing; processing of decoction pieces; preparations; quality evaluation

中药为中华民族的健康和繁衍做出了巨大贡献。为了保证中药的安全性和有效性,数千年以来,中药一直处于不断标准化、规范化的进程中,中药品质控制是中药标准化及规范化进程中的核心问题。中药“品质”的含义主要是指中药的品种和质量,即药物的“真、伪、优、劣”,是指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^[1-3]。近年来,中药品质参差不齐,在一定程度上影响了临床疗效。“整体观”是中医药思想的核心,中药从田间到临床的每个环节的品质传递是中药发挥临床疗效的保障。目前,中药从药材到饮片及制剂的生产过程由药农、饮片企业和制药企业等不同主体承担,在多个生产环节中,中药品质传递过程的控制缺乏关注,往往有高品质的中药材原料,在制备饮片及其制剂过程中由于疏忽造成品质下降,多批次饮片及其制剂质量稳定性差,临床疗效难以得到有效保障。中药品质传递过程的关键控制环节体现在种子种苗、种植技术、药材采收加工、饮片炮制、制剂生产等多方面,需要从中药品质传递的全过程进行整体分析,中药从野生到种植、从田间到病床,如何有效保障中药品质的完整传递是亟需思考和解决的问题。本文提出中药品质传递的概念,分析中药品质传递过程各个环节的影响因素,并阐述中药品质传递过程中的关键控制环节,以期引起中药全程产业链对品质传递的重视,保障中药的质量和临床疗效,促进中药产业的健康发展。见图1。

1 中药品质产生的源头——种子种苗

中药种质是中药资源的根本源泉,也是中药品质产生的源头。种子的优劣对作物的质量和产量起着决定性的作用。中药材种质资源是指具有遗传特性、可用于研究和开发的活体材料的总称,如1个群落,1株植物,植物器官(根、茎、叶、种子)和细胞,甚至包括DNA的某个片段^[4],总指标主要包括

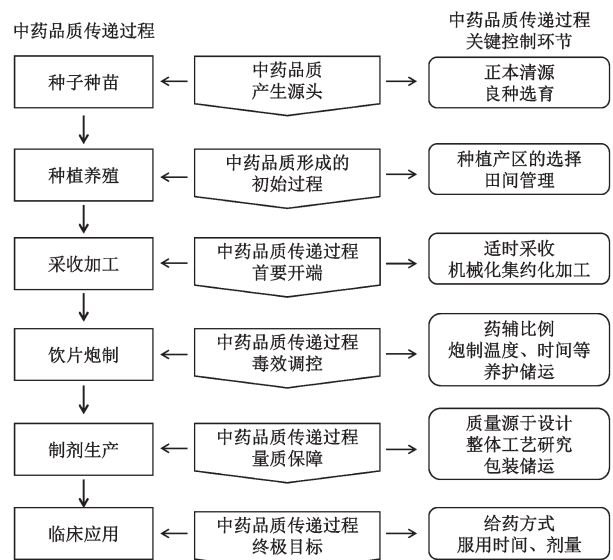


图1 中药品质传递过程的示意

Fig. 1 Quality transfer process of Chinese materia medica

产量和质量。古代药材绝大部分为野生,但随着中医药现代化和产业化,中药使用量日益增多,野生中药的产量不能满足人们的需求,因此人工种植药材成为主流。从野生到种植,植物基因型不同是影响中药品质好坏最根本的原因。人工种植中药与野生中药品质并不完全一致。种子种苗的优选是在通过生长表型、生长期、产量、含量测定和分子生物学等评价后,育种并筛选出优质品种,以提升药材的品质和产量,见表1。张丹等^[5]通过分子生物学技术对中药植物进行鉴定,从表观到内部,对基因组和转录因子调控^[6]进行深入研究,选定优良性状的基因编码,对种质进行精准调控,从源头保证中药质量。种子的质量是决定中药品质的先天条件,影响中药品质的安全性、有效性、稳定性。种子的基因直接决定植物后期的生长状况,正本清源、筛选优良种质是中药品质传递源头最基础的保障。

2 中药品质形成的初始过程——种植养殖

2.1 种植产区的选择 唐代孙思邈在《千金翼方》

表1 中药种质筛选的影响因素及方法

Table 1 Influencing factors and methods for screening germplasm of Chinese materia medica

影响因素	方法
活性成分含量	紫外分光光度法、高效液相色谱法
产量	生物量烘干至恒重,称重。产量=活性成分含量×生物量
生长期	统计不同生长期(超早熟型、早熟型、中熟型、晚熟型、超晚熟型)的性状,进行多重比较分析 ^[7]
性状	颜色、株型分支等
本草基因组 ^[8]	分析中药材基因组、转录组、简化基因组等,结合优良性状,标记基因,可以改良品种和保护种质资源

中指出“用药必依土地”。因此,筛选出良好的种质后,种在哪里是接下来需要解决的问题。“道地性”是中药品质的重要特征理论。《本草经集注》记载“诸药所生,皆有境界”,《本草纲目》有言“离其本土,则质同而效异”,强调的皆是道地产区对中药植物生长的重要性,盲目选址引种则会导致中药品质的下降。众所周知,道地产区生产出来的药材绝大部分品质好、疗效佳,经得起长期临床实践的检验。种植地区分散、土地利用率低易导致药材批次之间差异性增大,不利于中药品质的整体把控。为提高标准化生产水平,需要建立道地产区种植基地用于集约化生产^[9]。道地产区会随着历史的变化而变迁,不是一成不变的^[10]。因此,利用现代信息技术,如中药材产地适宜性分析地理信息系统(TCMGIS)和3S技术,以指导药用植物产地合理规划。沈亮等^[11]采用TCMGIS技术分析适合人参种植的气候和土壤类型,筛选适宜产区,有利于合理规划产区以生产高品质中药,避免盲目选址导致人参品质下降现象的发生。尚雪等^[12]利用遥感(RS)技术和地理信息系统(GIS)技术对川牛膝进行区域分布分析,建立最佳生长区,有利于中药良好生长发育和品质保障。不同地区土壤的差异可作为种植基地划分的一项依据,顾志荣等^[13]通过对当归不同产区的土壤近红外漫反射光谱(NIRDRS)指纹图谱测定,根据相似度划分产地,对道地产区的建立提供了精确思路。此外,丁丽婧等^[14]发现芽孢杆菌属能明显增加紫苏叶片数和增大叶片面积,表明有益微生物能提高中药品质和保证药效,可为建立土壤生物因子与中药品质关系提供参考依据。

道地产区为中药提供了特定的道地属性和优良的品质属性。道地产区影响因素由诸多生态因子构成,包括土壤类型、水质、光照、生物因子(病虫

害和微生物)等,对植物的生长发育起着综合生态环境作用。科学布局、合理规划道地产区作为种植区,有利于保证植物良好的生长发育,为种子种苗到原植物的传递过程提供了重要的环境因素。

2.2 田间管理 种植在土壤肥沃的道地产区后,如果没有药农精心的管理,中药品质也得不到保障。以合理施肥及病虫害综合防治为主的田间精细栽培管理^[15]可以确保中药健康生长、降低病虫害的发生率。同时,使用中药仿野生栽培技术,能在不破坏生态平衡的前提下,还原野生植物生长环境,提高中药品质和产量^[16]。中药农残和重金属超标是中药健康发展的瓶颈问题,需要在中药品质传递过程中尽量减少。近年来无公害种植中药的理念应运而生。无公害种植是指从生态环境开始,在中药生长发育的各个环节严格把控,减少对人类健康构成危害的因素,生产出高品质、无毒害的中药产品^[17],该过程中需要注意的环节见表2。

表2 无公害种植需注意的环节

Table 2 Points for attention in pollution-free planting

分类	影响中药品质积累的要素	方法
内在因素	种质	优良育种,优良的品种生长出高品质药材
生态环境	生产基地(道地产区、水文、大气、光照及土壤类型、质地、养分)	遵循区域性原则,TCMGIS和3S技术选择基地区域;土壤改良
	微生物群落	施用微生物菌剂
人类活动	栽培(品种选择、整地、播种密度)	仿野生栽培
	管理(施肥、用药)	合理施肥、科学用药
	防治	病虫害预测及防治

随着人们对中医药医疗服务需求进一步增加,以及生态环境保护要求的提出,野生中药产量已不能满足人们需求,野生中药逐渐被人工种植养殖中药所代替。只有通过科学精细化的田间管理,才能生长出产量多、品质佳的人工栽培中药。无公害种植可增加有效物质含量,减少有害物质传递,有利于提高中药品质,是高品质中药产生的重要过程。

3 中药品质传递过程的首要开端——采收加工

3.1 中药材采收 中药材的采收是指原植物生长发育到一定阶段后,入药部位已经达到标准、有效成分积累到最佳程度时,药农采取相应的技术措施,从田间将其收集运回的过程。孙思邈在《千金翼方》中指出“夫药采取,不知时节,不以阴干曝干,虽有药名,终无药实,故不依时采取,与朽木不殊,

虚费人工,卒无裨益”,强调药效物质与采收时节、采收方法密切相关。“三月茵陈四月蒿,五月茵陈当柴烧”这句谚语同样说明采收应遵循时节,不合时宜的采收会让临床疗效和药用价值俱失。采收应因地制宜,不同采收时期植物体内积累的活性物质含量比例及性味都会发生改变。不同类别中药采收时节见表3。对于多年生植物,生长年限是需要进行考察的。生长年限和采收期不同,植物体内活性成分含量会发生动态变化。王兴等^[18]通过对2~6年的玉竹进行活性成分含量的动态变化规律研究,发现3~6年生玉竹活性成分含量一致,3年生

样品综合评分最高,而后趋于稳定,故最后确定采收年限为3年。张明明等^[19]发现不同生长年限和采收期大黄的有效成分含量和性味各有不同。适应症和功效不同,采收期各异。功效为清热泻火型大黄药材的采收期为4年生,5月采收;泻下攻积型大黄药材的采收期为6年生,7月采收;凉血解毒型大黄则生长4~6年,9月采收。植物体内各种化学物质有着产生和消减的过程,因此,采收年限和时期的考察是保证中药植物活性物质最大程度被收集的重要一步。综合评价选择最佳采收期,是确保中药活性成分聚积的核心。

表3 不同类别中药的适宜采收时节

Table 3 Suitable harvest time of different kinds of Chinese materia medica

入药部位	适宜采收时节	最佳采收期举例
根及根茎类	阴历二、八月,“春宁宜早,秋宁宜晚”	黄连:5年生,10月份采收 ^[20] ;黄芪:4年生,9月下旬采收 ^[21]
茎木类	秋冬季节或植株生长最旺盛时	首乌藤:8月中旬 ^[22]
树皮和根皮类	清明至夏至间(春夏时节),木部与皮部容易剥离	牡丹皮:6年生,8~10月份采收 ^[23] ;黄柏:5~6月上旬 ^[24]
叶类	花蕾将放或花正在盛开的时节,此时植物生长茂盛	箭叶淫羊藿:8月31日前后 ^[25]
花及花粉类	花蕾或花正开放时	金银花:河南产区最佳采收时间为5月份,二白至大白期采收 ^[26]
全草类	植物充分生长、枝叶茂盛的花前期或刚开花时	荆芥:9月上旬 ^[27]
果实种子类	果实成熟后或将成熟时	吴茱萸:7月底 ^[28] (果实呈黄绿色未开裂前)
动物类	因品种不同,采收各异	蜈蚣:11月份,质量>11 g的 ^[29-30]
矿物类	随时合理开采	-

3.2 中药材产地初加工与储运 药材初加工系指药用部位收获至形成药材商品而进行的初步处理和干燥等产地加工过程,是药材生产与品质形成的重要环节。中药材经过产地初加工,可防止虫蛀、霉变等品质下降现象发生,起到净制、干燥等目的。适宜的产地初加工方法可使药材的药效物质得到最大程度保留、毒性成分含量降低、化学成分间相互转化。中药材的产地加工,在中药产业链中处于承前启后的作用,既是中药材生产的最后一个环节,又是炮制和制剂等环节的前期阶段。目前产地加工方法多样,不同地区各有特色。宋飞等^[31]和苏晓等^[32]发现不同加工方法会导致何首乌内在成分发生不同的变化。中药材初加工产地分散,药农缺乏相关专业背景知识,极易造成中药材批次间品质参差不齐的问题。此外,中药材的养护与储存运输也是影响中药材品质的重要环节,药材初加工后,储藏运输技术落后、养护不当极易导致药材变质现象的发生。因此,近年来产地加工炮制一体化^[33-34]的概念随之而出,这样一方面可使产地加工处于监管状态,减少批次间的差异,保证中药品质;另一方面可

减少加工重复环节和运输成本,有利于提高社会效益和经济效益。药材经过产地清洗、切片、干燥等环节变成饮片,减少了中间软化干燥处理和运输过程,避免由于水处理和干燥环节造成的药效成分损失等品质下降现象。为此,机械化、集约化的初加工与干燥技术,合理化、规范化的仓储与养护技术,信息化、智能化的储运管理技术,是保障生产质量均一、可追溯的高品质中药材的重要途径,也是保障中药品质完整传递的首要开端^[35],见图2。

4 中药品质传递过程的毒效调控——饮片炮制

炮制技术使中药减毒增效,是用药安全及临床疗效的保障。如“逢子必炒”理论说明入药部位为种子类的中药,经过炒制后表皮破裂,增大与提取溶剂接触的面积,有利于药效成分的溶出。炮制时加入辅料,一方面能增强疗效,另一方面能降低毒副作用,此外,一些药物制炭后存性,能够增强或产生止血效果,见表4。中药炮制派系众多^[36],各有各的特点,在传承精华的同时可将现代工业化技术运用于炮制中。《本草蒙筌》指出“凡药制造,贵在适中,不及则功效难求,太过则气味反失”,强调炮制

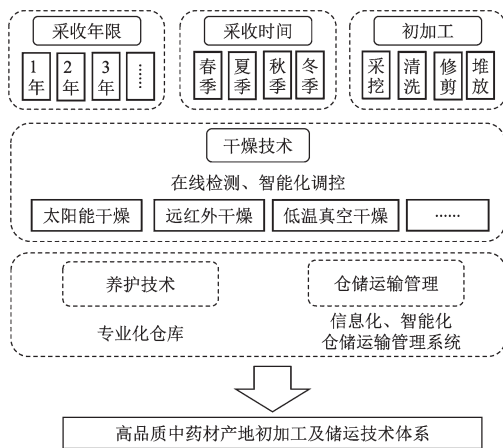


图2 中药材初加工及储运技术体系示意
Fig. 2 Schematic diagram of primary processing, storage and transportation technology system of Chinese materia medica

程度对中药品质传递的影响关键在于确定恰当的炮制参数。利用现代智能感官技术(机器视觉、电子舌、电子鼻)和非接触红外测温等技术将传统炮制经验客观化^[37],用于控制中药品质传递过程的炮制终点,有助于确保中药饮片的疗效安全和保障中药品质的稳定。中药炮制后入药是中医临床用药的优势和特色,炮制使得中药具有一药多效的特点。通过炮制,中药既能提高品质充分发挥疗效,

表4 炮制对中药品质毒效调控的典型病例

Table 4 Typical cases of toxicity-effect control of processing on quality of Chinese materia medica

品质传递目的	典型案例	机制
减毒	附子(黑顺片、白附片、淡附片、炮附片)	双酯型生物碱是其毒性因素,炮制可使双酯型生物碱水解
	马钱子(制马钱子、马钱子粉)	加热导致土的宁和马钱子碱醚键断链开环,转变为异型结构和氮氧化物,毒性降低
	甘遂(醋甘遂)	降低甘遂毒素含量,减轻肾毒性、肝毒性
增效	种子类(炒决明子、炒芥子、炒紫苏子等)	炒制后种皮破裂,便于成分煎出
	辅料助溶(蜜料助溶)	药性温润,增强润肺止咳功效
存性	槐花、槐米(槐花炭、槐米炭)	保留部分寒凉之性,炒炭后鞣质含量增高
	干漆(干漆炭)	煅炭后,免除漆酚与漆敏内酯的刺激性 and 毒性

6 中药品质传递过程条件保障——包装和储运

包装和储运贯穿于中药生产的整个环节。对中药进行包装以减少其与空气的接触,具有减慢中药变质的速度、防止污染等作用。包装材料应参照2015年版《国家药包材标准》,不应使用含有害物质的添加剂,同时包装材料应不吸附或较少吸附中药^[46]。此外,还需加强中药运输储存管理,完善中药流通体系,以保证中药质量。储存条件温度应为5~25℃,相对湿度控制在60%~70%,避免日光照射,有助于防止霉变、虫蛀、变色等污染变质现象。

又能减轻或避免不良反应,最大限度地满足了以临床应用为导向的目的,但炮制技术应规范化、客观化,以确保中药制剂的品质与安全用药。

5 中药品质传递过程的量质保障——制剂生产

质量源于设计,产品质量不是依靠检验方法得到提升,而是依靠调查、设计开发、生产控制及生产条件等产品制造的所有环节,中药质量源于全过程整体的控制水平^[38]。首先根据临床症状特点确定合适的剂型,以充分发挥中药制剂的药效。影响中药制剂疗效的影响因素众多,中药制剂生产制造的每一个环节都会影响中药品质的传递。中药制剂生产过程中饮片的浸提、分离精制、浓缩干燥、成型是影响中药制剂品质的重点环节,见表5。此外,药用辅料的选用与制剂的安全性和稳定性息息相关,需要科学审查^[39]。因此,提高中药制剂的质量,需从全方面技术控制入手,进行工艺和生产设备等的优化^[40]。根据中药制剂工艺模式整体、动态、辨证的特点^[41],建立一套符合中药制剂特点的质量工艺研究模式尤为重要。同时,建立基于整体药效成分测量的统一规范的质量标准,以确保中药制剂产品的均一稳定。中药制剂生产整体化是临床应用的最后一步,是中药品质传递过程中的量质保障。

包装规格化和运输储存信息化是中药养护的外在条件,保证中药库存系统的科学性,贯穿在各个环节。建立信息化、智能化的中药材、中药饮片及中药制剂的仓储运输管理系统(WMS),是中药品质完整传递的重要条件保障。

7 中药品质传递过程的终极目标——临床应用

中药最终目的是在临床上发挥疗效,缺乏合理应用则会造成疗效下降甚至产生不良反应,其品质传递的终极目标也就无法实现。同一中药的不同服用时间会对疗效产生一定的影响,药物在体内的

表5 影响中药品质传递的中药制剂关键生产环节

Table 5 Key production links of preparations affecting quality transfer of Chinese materia medica

制剂环节	方法	影响因素	举例	
			制剂名称	工艺参数
浸提	煎煮法、浸渍法、渗漉法、回流法、水蒸气蒸馏法、超临界流体提取法、酶法、超声波提取法、微波提取法、半仿生提取法	药材粒度、溶媒、药材成分、浸提温度、浸提时间、浓度梯度、溶剂pH和浸提压力	葶苈生脉口服液 ^[42]	采用醇提法,提取时间3.5 h,料液比1:10,乙醇体积分数82%
分离精制	醇沉法、水沉法、絮凝法、大孔吸附树脂法、透析法、高速离心法、分子蒸馏技术、酸碱法	考虑工艺对物质基础的影响	黄连解毒汤 ^[43]	AB-8型树脂,加10倍量70%乙醇洗脱,洗脱流速10 mL·min ⁻¹
浓缩干燥	蒸发浓缩、冷冻浓缩、膜蒸馏浓缩、反渗透和超滤技术、离心浓缩、机械蒸汽再压缩浓缩、高真空热泵双效浓缩,真空干燥、微波干燥、喷雾干燥、带式干燥、冷冻干燥、流化床干燥	被干燥物料的性质,干燥介质的温度、湿度和流速,干燥速度,干燥方法	柴桂解郁颗粒 ^[44]	喷雾干燥的最佳参数为浓缩液相对密度1.03,进风温度130℃,进液速度0.6 mL·min ⁻¹
成型	加辅料制粒、压片、包衣	细粉量、软材干湿度、颗粒水分	参梅养胃颗粒 ^[45]	将糊精和干浸膏粉按8:6比例混匀,加80%乙醇制软材,12目筛网制粒,70℃干燥,过14目筛网进行整粒

药代动力学具有时辰节律性^[47]。魏玉凤等^[48]选用三拗汤合止嗽散加味,选择不同时间给药,发现阳气旺盛时服用对治疗风寒型慢性支气管炎急性发作效果更佳。因此,在前期各环节的精准控制使得中药品质最优化传递以后,还必须关注临床的合理应用,才能实现中药品质传递安全与有效的终极目标,真正实现中药的临床价值。

8 总结

中药制剂要发挥性质稳定、疗效确切、服用方便等优势,就必须以临床价值为导向。开展从中药源头开始的制剂设计与研究开发,其核心问题是如何将高品质的中药原料,经过若干关键环节,将质量和疗效完整地传递到临床,中药品质传递过程的控制是解决这个关键问题的重要途径,是中药制剂质量与临床疗效的关键保障。笔者从中药品质传递过程的种子种苗到中药种植再到中药材和中药饮片生产加工,以及制剂生产直至临床应用等,阐述了品质传递过程的关键控制环节,即中药品质产生的源头(种子种苗),中药品质形成的初始过程(种植养殖),中药品质传递过程的首要开端(采收加工),中药品质传递过程的毒效调控(饮片炮制),中药品质传递过程的量质保障(制剂生产),中药品质传递过程的终极目标(临床应用)。中药只有注重全过程的品质完整传递,尊重中医药发展的自身规律,才能更好地发挥中医药的特色和优势。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 王义,张美萍,王春德,等. 中药材品质与植物生物学研究的关系[J]. 吉林农业大学学报,1996,18(3):

112-116.

[2] 肖莹,孙连娜,张磊,等. 中药品质调控研究的思路与方法[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2014,16(3):506-509.

[3] 严铸云,李羿. 中药品质研究现状与展望[J]. 成都医学院学报,2011,6(4):299-302.

[4] 李亚琴. 关于中药材种质资源建设与可持续开发利用的思考[J]. 农业科技与信息,2018(10):68-69.

[5] 张丹,王颖莉,杜晨晖,等. 生物学技术在药用植物鉴定中的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(1):214-222.

[6] 肖莹,冯婧娴,陈万生. 转录因子调控对中药材质量形成的作用[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2019,21(5):854-858.

[7] 杨水平. 重庆青蒿资源调查、种质筛选及栽培中合理的氮磷钾肥和密度[D]. 重庆:西南大学,2011.

[8] 陈士林,宋经元. 本草基因组学[J]. 中国中药杂志,2016,41(21):3881-3889.

[9] 金宏荣. 浅谈中药材标准化种植基地存在的问题[J]. 中国农业信息,2012(12):39-40.

[10] 肖小河,王伽伯,鄢丹,等. “道地综合指数”的构建及其应用价值[J]. 中国中药杂志,2012,37(11):1513-1516.

[11] 沈亮,吴杰,李西文,等. 人参全球产地生态适宜性分析及农田栽培选地规范[J]. 中国中药杂志,2016,41(18):3314-3322.

[12] 尚雪,董丽君,文路军,等. 基于遥感与GIS的四川省川牛膝资源适宜性分布研究[J]. 中草药,2016,47(24):4445-4451.

[13] 顾志荣,沈丹丹,张瑛,等. 当归产区根际土壤近红外漫反射光谱指纹图谱研究[J]. 天然产物研究与开发,2018,30(4):541-546.

- [14] 丁丽婧,谢中艺,周薇,等. 微生物菌群对中药紫苏生长的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(13): 1544-1547.
- [15] 陈士林,董林林,郭巧生,等. 中药材无公害精细栽培体系研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(8): 1517-1528.
- [16] 王艳红,周涛,江维克,等. 天麻林下仿野生种植的生态模式探讨[J]. 中国现代中药, 2018, 20(10): 1195-1198.
- [17] 陈士林,黄林芳,陈君,等. 无公害中药材生产关键技术研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(3): 436-444.
- [18] 王兴,谢宏赞,罗纯清,等. 不同生长年限与采收期玉竹活性成分累积动态变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 30-34.
- [19] 张明明,胡会娟,李娇,等. 不同采收期对唐古特大黄功效组分含量的影响[J]. 中国现代中药, 2020, 22(5): 735-740.
- [20] 张久旭. 基于质-效关联的黄连采收加工方法研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- [21] 王宗权,贾继明,裴彩云,等. 不同生长年限和采收期黄芪药材中3种黄芪皂苷的动态积累研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7): 1503-1505.
- [22] 王芳,张久磊,武玉祥,等. 何首乌不同采收期及不同部位的药用成分[J]. 贵州农业科学, 2015, 43(12): 170-172.
- [23] 张洪坤,路丽,黄玉瑶,等. 牡丹皮不同采收期质量综合评价研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(2): 240-247.
- [24] 李跃辉,胡慧冰,王银,等. 不同产区与采收期黄柏中小檗碱与黄柏碱含量对比研究[J]. 中国医药导报, 2014, 11(11): 90-93.
- [25] 任龙飞,董诚明,苏秀红,等. 箭叶淫羊藿适宜采收期的研究[J]. 中国现代中药, 2018, 20(8): 999-1002.
- [26] 李晓娅,李钦,张峰,等. 金银花采收及产地初加工研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(1): 97-99.
- [27] 于丽霞. 基于化学成分和生物活性检测的荆芥最佳采收时间研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2014.
- [28] 童巧珍,蔡嘉洛,邹君华,等. 疏毛吴茱萸药材中吴茱萸碱、吴茱萸次碱、柠檬苦素含量的动态变化及采收期确定[J]. 中医药导报, 2015, 21(17): 34-35.
- [29] 史红专,郭巧生,陆树松,等. 不同月龄蚂蚱内在品质及最佳采收期研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(23): 3060-3063.
- [30] 陈盼盼,郭巧生,史红专,等. 采收期不同体重蚂蚱内在品质及越冬前后性腺发育的研究[J]. 中药材, 2020, 43(12): 2869-2873.
- [31] 宋飞,叶秋莹,李拥军,等. 主成分分析法评价不同产地加工方法对德庆何首乌质量的影响[J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(4): 411-416.
- [32] 苏晓,冯伟红,李烧烧,等. 不同产地加工方法对何首乌饮片质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 18-23.
- [33] 杨俊杰,李林,季德,等. 中药材产地加工与炮制一体化的历史沿革与现代研究探讨[J]. 中草药, 2016, 47(15): 2751-2757.
- [34] 乔晶晶,吴啟南,薛敏,等. 基于化学成分和药理效益比较益母草的传统加工工艺与一体化加工工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8): 101-107.
- [35] 余亦婷,张倩,皮文霞,等. 集约、标准化加工,信息、智能化储运:中药材产地初加工及储运管理现状与趋势分析[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 635-640.
- [36] 孟江,张英,曹晖,等. 岭南中药炮制特色探析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(6): 193-200.
- [37] 赵重博,吴纯洁. 中药饮片品质评价与炮制过程质量监控新技术[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 529-531.
- [38] 徐冰,史新元,吴志生,等. 论中药质量源于设计[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1015-1024.
- [39] 杨锐,孙会敏,于丽娜,等. 药用辅料对药品安全性的影响[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(7): 1309-1314.
- [40] 林辉. 中药制剂生产过程全程优化方法学研究[J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(14): 2752-2753.
- [41] 杨明,伍振峰,林环玉,等. 中药复方制剂工艺研究问题、模式与策略[J]. 中草药, 2018, 49(12): 2735-2741.
- [42] 李佳佳. 葶苈生脉口服液提取工艺及指纹图谱研究[D]. 石家庄:河北中医学院, 2019.
- [43] 傅佳. 分离技术对黄连解毒汤物理及生物药剂学参数影响的初步研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2007.
- [44] 杨净尧,邱智东,王畅,等. 柴桂解郁颗粒提取及喷雾干燥工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(1): 78-81.
- [45] 蔡建明. 参梅养胃颗粒制备工艺优化及质量标准研究[D]. 镇江:江苏大学, 2016.
- [46] 杨丹,燕娜娜,熊素琴,等. 常用包装材料对小包装中药饮片质量的影响[J]. 中国药房, 2018, 29(23): 3293-3297.
- [47] 潘靖. 运用时间药理学指导临床合理用药[J]. 中国疗养医学, 2010, 19(11): 1015.
- [48] 魏玉凤,陈世团,宋天云. 子午流注择时法在中药治疗慢性支气管炎急性发作中的应用[J]. 光明中医, 2020, 35(23): 3668-3670.

[责任编辑 刘德文]