

曲类中药质量标准共性问题的思考

胥敏¹, 吴纯洁^{1,2*}, 李欣逸¹, 张超¹, 刘玉杰¹, 黄永亮³, 袁星¹

- (1. 成都中医药大学 药学院, 成都 611137;
2. 国家中医药管理局中药炮制技术重点实验室, 成都 611731;
3. 成都中医药大学 附属医院, 成都 610072)

[摘要] 曲类中药是一种常用的中药发酵炮制品,由于处方组成和发酵工艺的复杂性,其质量控制和评价是行业面临的共性难题。目前,曲类中药各质量标准规定互不一致,较为混乱,尚不完善,且缺少体现曲类中药发酵特色的评价指标,造成实际生产过程中对曲类中药的质量控制和评价难度较大。本文在曲类中药本草考证的基础上,梳理其质量标准概况、研究进展及其存在的共性问题,如处方、制法及性状等各个标准不一致,鉴别、检查及含量测定等内容不完善,缺少能够体现曲类中药发酵特色的评价指标等,并就此进行分析和讨论。建议应对曲类中药质量标准中“处方、制法、性状”三者进行统一规范;完善其鉴别、检查及含量测定等内容;建立体现中药发酵特色的评价指标,为曲类中药质量标准的统一、完善和提升提供借鉴。

[关键词] 曲类中药; 发酵; 质量标准; 淡豆豉; 胆南星

[中图分类号] R283.1;R943.1;R283.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)08-0016-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016080016

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160311.1041.014.html>

[网络出版时间] 2016-03-11 10:41

Thinking of Common Problems About Quality Standards of Fermented Medicine

XU Min¹, WU Chun-jie^{1,2*}, LI Xin-yi¹, ZHANG Chao¹, LIU Yu-jie¹, HUANG Yong-liang³, YUAN Xing¹
(1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 611137, China;

2. Key Laboratory of Technology of Chinese Medicine Processing, State Administration of TCM, Chengdu 611731, China;

3. Teaching Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

[Abstract] Fermented medicine is commonly used fermented processed products of traditional Chinese medicine, due to complexity of prescription form and fermentation process, quality control and assessment of fermented medicine are common problems faced in industry. Currently, quality standards of fermented medicine is not coincide with each other, but shows confusing, incomplete and lack of evaluation index to reflect fermentation characteristics of fermented medicine, resulting in many difficulties in quality control and evaluation of fermented medicine in actual production. Based on herbal textual research of fermented medicine, this paper is arranging existing common problems of quality standards situation and research progress of quality standards, such as prescription, preparation and characters are various in each standards; identification, examination and content determination are incomplete and lacking of evaluation index to reflect fermentation characteristics of fermented medicine and so on, thinking and discussing according to these problems. We consider that prescription, preparation and characters of quality standards of fermented medicine should be standardized firstly, then

[收稿日期] 20150713(016)

[基金项目] 国家中医药管理局公益性行业科研专项(201507004-12)

[第一作者] 胥敏,在读硕士,从事中药炮制与制剂研究,Tel:028-61801001,E-mail:hnxmcdzy@126.com

[通讯作者] *吴纯洁,研究员,博士生导师,从事中药炮制与制剂研究,Tel:028-61801001,E-mail:wcyj-one@263.net

identification, examination and content determination should be completed, besides, evaluation index to reflect fermentation characteristics of fermented medicine should be built, thus providing ideas and references for unification, completion and improvement of quality standards of fermented medicine.

[Key words] fermented medicine; fermentation; quality standards; Sojae Semen Praeparatum; Arisaeme Cum Bile

曲类中药是一种常用的中药发酵炮制品,在我国起源甚早,可追溯至东汉时张仲景《金匱要略》薯蕷丸方中记载的“曲”^[1]。后经历代医家辨证论治,以证立方,根据不同的临床效用配伍使用,衍生出众多品种,包括淡豆豉、六神曲、半夏曲、建曲、胆南星等。曲类中药既可直接供病人服用,又可作为原料生产中成药,其真伪优劣直接影响临床疗效,其质量评价和标准也一直受到业内广泛关注。

曲类中药处方组成大多较为复杂,少则几味药,如淡豆豉,由大豆与桑叶、青蒿发酵而成^[2];多则达几十味药,如漳州神曲,为广藿香、赤小豆、苍术等 92 味中药发酵而成^[3]。此外,曲类中药制备工艺较为特殊,通常要经过发酵处理,即净制或处理后的药物,在一定的温度和湿度条件下,借助微生物和酶的催化分解作用,使药物发泡,产生黄白色霉衣^[4-6],也称曲法^[7]。由于其处方组成和发酵工艺的复杂性,使得成品质量控制极为困难。同时,目前曲类中药质量标准大多比较简单,不能准确合理地控制其质量,且各地制定的质量标准又不一致,导致曲类中药质量控制工作难度增大。

因此,对曲类中药质量标准进行统一完善,建立一套符合曲类中药发酵特色和临床实际的质量标准,以保证其质量和临床用药的安全有效具有重要意义。本文在总结曲类中药本草考证的基础上,结合历版《中国药典》、《卫生部药品标准》中药成方制剂(简称部标)、《全国中药炮制规范》及各地中药饮片炮制规范(简称规范)中曲类中药的收录情况及相关文献研究报道,以淡豆豉、六神曲、半夏曲、建曲及胆南星等为例提出共性问题 and 解决思路并进行讨论,以期对曲类中药质量标准的提升和完善提供借鉴。

1 曲类中药的本草考证

曲类中药在我国传统的中医临床用药中有着千余年的应用历史,主要有淡豆豉、六神曲、半夏曲及建曲等。淡豆豉制造历史十分悠久,在东汉《伤寒论》栀子豉汤中记载为香豉^[8];梁代《名医别录》中记载“豉,味苦,寒,无毒。主治伤寒,头痛,寒热”^[9];明代《医学入门》称其为淡豆豉,释其为“常

用豆豉,不入盐者佳”^[10],《本草纲目》中称其为淡豉和大豆豉^[11],《本草汇言》中称“淡豆豉,治天行时疾,疫疠瘟瘴之药也”^[7]。《中国药典》2015 年版收录“淡豆豉为大豆的成熟种子与桑叶、青蒿发酵制备而成,功能解表,除烦,宣发郁热”^[2]。

神曲最早收载于唐代《药性论》中^[12];明代《医学入门》中记载:“神,按六神而造;曲,朽也,郁之使生衣朽败也”,并详细记载了造神曲之法,规定六月六日或三伏上寅日制备神曲^[10],《本草纲目》中记述神曲得名因其“盖取诸神聚会之日造之,故得神名”^[13];至清代《本草便读》中因其由 6 味药物组成,又称其为六神曲^[14]。神曲现以六神曲为正名,为辣蓼、青蒿、苍耳草等药加入面粉、麦麸混合发酵制成,功能健脾和胃、消食调中。

半夏曲始载于宋代《太平惠民和剂局方》“半夏洗七次,姜汁捣作曲”^[15];明代《本草纲目》中亦详细记载了半夏曲的制备方法,即“半夏研末,以姜汁、白矾汤和作饼,楮叶包置篮中,待生黄衣,晒干用,谓之半夏曲”^[16]。其味苦、辛,性微温。功能化痰止咳、消食宽中。建曲首见于清代《药性考》,又名泉州神曲^[7],《本草害利》中记载建神曲出福建泉州的范志、吴一飞所造的百草曲^[17]。《本草纲目拾遗》中记载建神曲,又名范志曲、百草曲,并记述向造百草神曲,即今建曲^[18],后为避免建神曲与六神曲相互混淆,将建神曲以建曲为正名^[19]。建曲实为神曲的加味方,在神曲的处方基础上加入麦芽、山楂、陈皮、广藿香等药物发酵而成,功效与神曲相似而消食化积的作用增强,并能解表和中。目前,临床仍在使用的有古籍资料记载的曲类中药除上述品种外,还有胆南星^[3]、红曲、百药煎、霞天曲、沉香曲、采云曲及片仔癀^[7]等。

2 曲类中药质量标准概况

2.1 淡豆豉 淡豆豉在历版《中国药典》中均有收录,现行质量标准内容涉及来源、制法、性状、鉴别、检查等方面。1963 年版《中国药典》中仅有来源、性状、制法等规定^[20],1977 年版中增加理化鉴别^[21],1985 年版中增加检查项^[22],此后直到 2010 年版鉴别项下才新增薄层色谱法^[23]。通过比较淡豆豉质

量标准内容,发现其在发酵霉衣和成品外观性状的规定 2 个方面存在较大差异。对于霉衣,全国、湖南、广西及四川规范和历版《中国药典》均规定为“黄衣”^[24-27],而云南和吉林规范则规定为“白霉”和“白衣”^[28-29]。对于成品外观性状,全国规范规定为外皮黑色,上附有黄灰色膜状物,湖南、广西规范及《中国药典》规定“外皮黑色”,四川规范规定“表面黑色或淡黄白色”,云南规范规定“外皮灰褐色”;对于成品性状的质地,除全国规范规定质坚外,其他均规定为质柔软。

2.2 六神曲 现有六神曲的质量标准大多仅对六神曲处方、制法、性状作了规定。比较六神曲的质量标准,发现其差异较大。处方上,不同标准中原料药配伍比例大不相同,如部标中规定辣蓼、青蒿、苍耳草各 500 g,赤小豆和苦杏仁各 100 g,麦麸 5.0 kg,面粉 2.5 kg^[30],而广西^[26]规范中规定辣蓼、青蒿、苍耳草、赤小豆和苦杏仁各 15 kg,麦麸 75 kg,面粉 23.5 kg。制法上,成型、发酵时间及霉衣等方面也各不相同。全国^[24]、安徽^[31]、上海^[32]、北京^[33]及吉林^[29]规范是先发酵后成型,广西、四川^[27]及江西^[34]规范则是先成型后发酵,而部标和湖南^[25]规范中规定不成型。在发酵时间方面,全国规范是 30~37℃ 发酵 4~6 d,湖南规范是自然发酵 2~3 d,吉林规范是发酵 10~15 d,也有标准未对其发酵时间进行规定。关于发酵产生的霉衣,全国、湖南、四川、上海及安徽规范为黄白色霉衣,部标为黄白色或灰白色霉衣,北京规范规定为白霉衣,广西和江西规范则仅规定长出霉菌或菌丝。性状“气”的描述,部颁为陈腐气,全国规范为微有香气,北京规范为发酵气,江西规范为气特异。

2.3 半夏曲 半夏曲的质量标准差异首先体现在处方上,除四川规范处方仅含有法半夏和甘草外^[27],各地处方中均含有六神曲成品或六神曲药味。关于处方中半夏,部标^[35]、吉林^[29]、湖南^[25]及贵州^[36]规范使用的是清半夏,而全国^[24]、安徽^[31]、北京^[33]及四川规范使用的是法半夏,清半夏与法半夏为半夏不同炮制品,两者功效是有区别的。此外,部标、湖南及贵州规范中还加有生姜汁。各规范对半夏曲制法描述多较简单,对发酵时间亦少有规定且不相同,如北京规范为 2~3 d,吉林规范为 10~15 d。全国、四川、湖南、贵州及北京炮制工艺为先发酵后成型,而部标、吉林及安徽规范为先成型后发酵。最后,关于性状“味”的描述,部标、湖南及贵州规范为味酸、辣,安徽和北京规范为味微辛,四川规

范为味微甜,后微麻。

2.4 胆南星 胆南星最早被收载于 1977 年版《中国药典》,其质量标准内容仅涉及来源、性状和鉴别^[21],但直到 2015 年版也未对其标准作进一步的完善^[2]。胆南星的制备有混合法和发酵法 2 种。其中,使用发酵法制备胆南星,《中国药典》、安徽^[31]、湖南^[25]、贵州^[36]、吉林^[29]及北京^[33]规范使用的是生天南星,而全国^[24]和四川^[27]规范使用的是制天南星。关于炮制辅料胆汁的用量,胆南星和胆汁的比例从 1:0.6 到 1:7 不等。因胆南星发酵工艺较为复杂,基本是各地各法,发酵时间少则几天,多则数月。此外,胆南星是使用胆汁发酵,在其性状气味多规定气微腥,味苦,仅全国规范描述其为特异的臭气。

3 曲类中药质量标准研究进展

近年来,曲类中药质量标准问题受到业内高度重视,已有学者围绕一些曲类中药的质量标准进行了相关研究,并取得了一定的研究成果。目前对于组成相对简单的曲类中药如淡豆豉研究较多,而组成较为复杂的曲类中药如建曲则文献报道相对较少。

3.1 淡豆豉 牛丽颖等^[37]采用 HPLC 对河北产淡豆豉黄酮类成分进行研究,标定出淡豆豉的 13 个共有峰,初步建立了淡豆豉药材黄酮类成分的 HPLC 指纹图谱。石素琴^[38]对淡豆豉中大豆、桑叶及青蒿进行 TLC 鉴别,建立了淡豆豉多指标成分的含量测定方法,制定和完善了淡豆豉的质量标准,为客观控制和评价淡豆豉药材质量提供科学的依据和方法。王志勇等^[39]采用 TLC 对淡豆豉中大豆素和染料木素 2 种大豆异黄酮苷元进行定性鉴别;采用 HPLC 建立了 9 种大豆异黄酮的多指标成分含量的评价体系,为淡豆豉中大豆异黄酮的质量评价提供方法。赵丽军^[40]对 14 个不同产地及自制的淡豆豉性状特征和总黄酮含量进行比较,建立淡豆豉的总黄酮含量测定方法,发现各地淡豆豉质量差异很大,并对其 6 种化合物进行质量标准研究,完善了淡豆豉的质量标准。

3.2 六神曲 任巧玲等^[41]对多家药厂生产中成药所用六神曲的质量情况进行分析,发现其药材性状差异较大,并对六神曲中的苦杏仁苷和芦丁成分进行 TLC 鉴别,结果显示在与苦杏仁苷和芦丁对照品相应位置上,均未显示相同颜色的斑点,进一步证明六神曲的质量存在较大的差异性。练晶军^[42]对市售六神曲质量特征进行比较分析,发现差异很大,并通过自制六神曲建立 HPLC 指纹图谱,对六神曲质

量进行整体性评价;同时还对六神曲在发酵过程中淀粉酶活力及化学成分含量的变化情况进行研究,揭示发酵过程中物质成分的变化规律,为完善六神曲的质量标准提供了一定参考。谢彦博等^[43]通过 HPLC 对 7 个产地的六神曲中的青蒿素、芦丁及槲皮素的含量进行测定分析,结果表明这 3 种成分是六神曲中的重要指标成分,并建立了 HPLC 测定六神曲中这 3 种成分含量的方法,为制定六神曲的质量标准和规范提供了一定的科学依据。

3.3 胆南星 赫炎等^[44]采用 HPLC-ELSD 测定发酵法和混合法制备胆南星样品中的游离猪去氧胆酸含量,建立了胆南星中猪去氧胆酸的含量测定方法,并发现发酵法制备的胆南星中游离的猪去氧胆酸含量较混合法制备的胆南星高。张绍轩等^[45]和贾永光等^[46]分别以鹅去氧胆酸和猪去氧胆酸为对照品,建立了胆南星的 TLC 鉴别方法。万军等^[47]采用 UV,以鹅去氧胆酸为胆南星总胆酸含量的评价指标,对其炮制辅料胆汁的质量进行控制,建立了胆南星中总胆酸的含量测定方法。姚志昂等^[48]对收集到的 31 批胆南星样品进行质量对比,发现《中国药典》方法无法全面检查胆南星质量,因此新增其胆汁的 TLC 鉴别及总灰分、酸不溶性灰分检查,结果表明各批胆南星质量差异较大,且新增方法可作为补充并建议《中国药典》进行收录。

3.4 其他 黄国能^[49]对 13 个省市生产的建曲消化酶含量进行检测,发现其均不同程度含有蛋白酶或淀粉酶,但是含量大部分较低,不存在脂肪酶,因此蛋白酶和淀粉酶有可能作为衡量建曲质量的内在指标。李萍等^[50]对川产建曲质量进行研究,采用显微鉴定法鉴别了建曲中赤小豆、槟榔、香附及甘草,采用 TLC 鉴别了建曲中陈皮、苍术、川木香及薄荷,并对其挥发油含量及水分进行测定,为建曲质量控制提供了方法和参考。Li 等^[51]以法半夏、苦杏仁等为半夏曲的发酵原料,采用 HPLC 测定半夏曲不同发酵阶段甘草酸和甘草次酸的含量,结果发现甘草酸含量随着发酵时间的延长而降低,而甘草次酸含量则随发酵时间先增加后减少。说明甘草酸和甘草次酸的含量变化可作为半夏曲质量控制的指标。蔡清宇等^[52]对发酵法炮制的 4 种曲类中药神曲、建曲、半夏曲及淡豆豉进行了相关的微生物检测,在菌落形态、染色结果及镜检判定等方面提供了有效信息,可为制定曲类中药质量标准提供参考。

4 讨论

通过对曲类中药的分析可知,其质量标准大多

比较简单,多数仅对来源、制法和性状做了相关规定,尚不完善,且各标准规定互不一致,较为杂乱,尤其是表现在霉衣及性状的颜色、气和味等方面。而对于曲类中药的性状评价,主要是依靠人为主观经验和感官评价,存在较大的随意性和主观性,可操作性差;同时,缺少具体可量化的评价指标,实际生产过程中对曲类中药的质量控制和评价难度较大。目前,曲类中药质量研究主要集中在化学成分方面,如 TLC 鉴别、含量测定及指纹图谱等,而较少对其检查、浸出物等进行研究,尚未建立能够体现曲类中药特点的质量评价指标和标准,需进一步完善和提升。此外,就曲类中药本身而言,由于其处方组成通常较为复杂,仅从化学成分方面对其质量进行控制和评价存在一定困难。另有学者在研究过程中亦发现淡豆豉、六神曲等性状存在较大差异,因此需要根据实际生产情况,对各曲类中药的性状特征进行科学、客观的研究。针对曲类中药在质量标准方面存在的共性问题,建议做一些改进。

4.1 规范和统一曲类中药质量标准 曲类中药由来已久,在不同历史时期和用药领域,在处方、制法等方面各有差异,流传至今在实际生产中各个地方厂家所采用的处方、制法等都不相同,且参照的各地标准也存在较大差异,致使曲类中药的质量控制成为行业难题。因此,为规范其质量标准和控制其成品质量,在系统查阅历代医药典籍的基础上,建议明确曲类中药的本草来源和炮制沿革,筛选合适的处方;规范曲类中药的制法,并对发酵的工艺参数如温度、湿度、时间等条件进行具体控制;制定客观的性状判断标准,如通过色彩色差仪^[53]、机器视觉技术^[54]对性状颜色进行客观量化等。将处方、制法、性状三者进行统一规范。

4.2 健全和完善曲类中药质量标准 目前,曲类中药尚无完善的质量标准,大多仅对制法、性状和来源(处方)做了相关规定,缺乏鉴别、检查、浸出物、含量测定等指标,难以全面控制和评价曲类中药的整体质量。而当前曲类中药质量标准研究大多关注其化学成分,忽视其他项的研究,因此,应完善其质量标准。首先,需增加现代鉴别方法,如显微鉴别和 TLC 鉴别等,同时对浸出物、水分、灰分等项进行限度规定;其次,对其有效成分的含量测定及指纹图谱等内容进行深入研究,并尽快完善;最后,由于曲类中药的发酵过程较为开放,易遭杂菌污染,建议加强其卫生学检查和有害化学物质限量检查。通过全面控制曲类中药质量,为临床应用的安全有效提供质

量保障。

4.3 建立体现曲类中药发酵特色的质量标准 曲类中药作为发酵炮制品,其质量标准应体现出发酵特点。发酵是通过特定的微生物或其产生酶的特性进行的一系列生物转化反应。王秋红等^[55]对六神曲发酵微生物进行分离和鉴定研究,确定有曲霉属真菌黄曲霉菌等3种真菌;王世宇等^[56]以淀粉酶和蛋白酶活力为评价指标对半夏曲最佳发酵处方进行筛选,发现发酵过程中会产生一系列的代谢产物^[57]。因此,可通过检测微生物、消化酶活力及其产生的代谢产物对曲类中药进行质量评价,再与其他质量评价标准相结合,从而建立一套完善的、体现曲类中药发酵特色的质量标准,为全面控制和评价曲类中药质量提供科学依据。

[参考文献]

[1] 张仲景. 金匱要略[M]. 北京:中医古籍出版社, 1997:17.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:261, 328.
[3] 国家药典委员会. 卫生部药品标准中药成方制剂. 第九册[S]. 1994:215.
[4] 叶定江,原思通. 中药炮制学辞典[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2005:126.
[5] 蔡宝昌. 中药炮制学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008:292.
[6] 龚千锋. 中药炮制学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:379.
[7] 乔延江,王延年,史新元,等. 中药发酵炮制学[M]. 北京:科学出版社, 2013:3-4, 10.
[8] 张机. 伤寒论[M]. 长春:时代文艺出版社, 2008:58.
[9] 陶弘景. 名医别录[M]. 北京:人民卫生出版社, 1986:205.
[10] 李梃. 医学入门[M]. 北京:中国中医出版社, 1995:163, 221.
[11] 李志庸,张国骏. 本草纲目大辞典[M]. 济南:山东科技出版社, 2007:48.
[12] 雷载权. 中药学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1995:172-173.
[13] 李时珍. 本草纲目[M]. 合肥:安徽科学技术出版社, 2001:913-914.
[14] 汪绍懿,王登科. 六曲、建曲与云曲[J]. 云南中医中药杂志, 1986(4):39-40.
[15] 太平惠民和剂局. 太平惠民和剂局方[M]. 北京:人民卫生出版社, 1985:136.
[16] 江苏新医学院. 中药大辞典. 上册[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1986:784.

[17] 凌奂. 本草害利[M]. 北京:中医古籍出版社, 1982:57.
[18] 赵学敏. 本草纲目拾遗[M]. 北京:人民卫生出版社, 1963:173.
[19] 四川省卫生厅. 四川省中药材标准[S]. 1987:167-168.
[20] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:人民卫生出版社, 1963:242.
[21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:人民卫生出版社, 1977:563, 425.
[22] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:人民卫生出版社, 1985:289.
[23] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:245, 308.
[24] 卫生部药政管理局. 全国中药炮制规范[S]. 北京:人民卫生出版社, 1988:20, 44, 192, 407.
[25] 汪文涛,李文莉. 湖南省中药饮片炮制规范[S]. 长沙:湖南科技出版社, 2010:498-500, 505.
[26] 广西壮族自治区食品药品监督管理局. 广西壮族自治区中药饮片炮制规范[S]. 南宁:广西科学技术出版社, 2007:277, 338.
[27] 四川省药品监督管理局. 四川省中药饮片炮制规范[S]. 成都:四川人民出版社, 2002:38, 88, 212, 330.
[28] 云南省卫生厅. 云南省中药饮片炮制规范[S]. 昆明:云南科学技术出版社, 1986:285-286.
[29] 吉林省卫生厅. 吉林省中药炮制标准[S]. 长春:吉林科学技术出版社. 1986:129, 134-136.
[30] 国家药典委员会. 卫生部药品标准中药成方制剂. 第十九册[S]. 1998:36.
[31] 安徽省食品药品监督管理局. 安徽省中药饮片炮制规范[S]. 合肥:安徽科学技术出版社, 2005:454-456.
[32] 上海市食品药品监督管理局. 上海市中药饮片炮制规范[S]. 上海:上海科学技术出版社, 2008:352, 455.
[33] 北京市药品监督管理局. 北京市中药饮片炮制规范[S]. 北京:化学工业出版社, 2010:19-20, 368, 369.
[34] 江西省食品药品监督管理局. 江西省中药饮片炮制规范[S]. 上海:上海科学技术出版社, 2009:558.
[35] 国家药典委员会. 卫生部药品标准中药成方制剂. 第十册[S]. 1995:49.
[36] 贵州省食品药品监督管理局. 贵州省中药饮片炮制规范[S]. 贵阳:贵阳科技出版社, 2005:84-85, 194.
[37] 牛丽颖,刘敏彦,王玉峰,等. 河北产淡豆豉黄酮类成分 HPLC 指纹图谱研究[J]. 大豆科学, 2009, 28(2): 329-331.
[38] 石素琴. 淡豆豉炮制工艺及质量标准研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2010.
[39] 王志勇,王世龙,张金录,等. 淡豆豉药材中大豆异黄

- 酮质量评价法的研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(2): 1524-1528.
- [40] 赵丽军. 中药淡豆豉的质量及其抗骨质疏松的物质基础研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [41] 任巧玲, 宋潇潇. 六神曲的质量情况分析[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(10): 113-114.
- [42] 练晶军. 六神曲质量特征及发酵变化研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [43] 谢彦博, 徐云, 孙盛, 等. HPLC测定六神曲中青蒿素、芦丁和槲皮素含量[J]. 中国酿造, 2014, 33(10): 140-144.
- [44] 赫炎, 张永欣, 赵惠东, 等. HPLC测定胆南星中猪去氧胆酸的含量[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(16): 1634-1636.
- [45] 张绍轩, 黄青, 王学农, 等. 胆南星的薄层色谱鉴别[J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(2): 147-148.
- [46] 贲永光, 李康, 李坤平, 等. 胆南星的薄层色谱鉴别[J]. 广东药学院学报, 2009, 25(2): 160-161.
- [47] 万军, 翟羽佳, 闫翠起, 等. 紫外分光光度法测定胆南星中总胆酸的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14): 71-73.
- [48] 姚志昂, 郭力, 周娟, 等. 三十一批胆南星的对比研究[J]. 成都中医药大学学报, 2011, 34(3): 57-59.
- [49] 黄国能. 神曲等药曲中消化酶的检测与质量标准的探讨[J]. 中成药研究, 1981(5): 18-19.
- [50] 李萍, 周娟, 徐思聪. 川产建曲的质量研究[J]. 华西药学杂志, 1998, 13(1): 5-6.
- [51] Li S, Jiang L L, Wang Y N, et al. Determination of glycyrrhizic acid and glycyrrhetic acid content in *Rhizoma Pinelliae Fermentata* and itsun fermented production by HPLC method[J]. 亚洲传统医药, 2014, 9(2): 45-51.
- [52] 蔡清宇, 郑虎占, 王敏. 4种发酵法炮制中药材的微生物初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 119-121.
- [53] 黄学思, 李文敏, 张小琳, 等. 基于色彩色差计和电子鼻的槟榔炒制火候判别及其指标量化研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(14): 1786-1791.
- [54] 黎江华, 吴纯洁, 孙灵根, 等. 基于机器视觉技术实现中药性状“形色”客观化表达的展望[J]. 中成药, 2011, 33(10): 1781-1784.
- [55] 王秋红, 苏阳, 王荔, 等. 六神曲中真菌的分离与鉴定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 122-127.
- [56] 王世宇, 任振丽, 傅超美, 等. 半夏曲发酵处方的筛选[J]. 华西药学杂志, 2009, 24(4): 367-369.
- [57] 李雪梅, 沈兴海, 段震文, 等. 红曲霉代谢产物的研究进展[J]. 中草药, 2011, 42(5): 1018-1025.

[责任编辑 刘德文]