

· 学术探讨 ·

经典名方复方制剂开发热的冷思考

刘艳¹, 邸继鹏¹, 郭丛¹, 章军¹, 代云桃¹, 宋宗华^{2*}, 刘安^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 国家药典委员会, 北京 100061)

[摘要] 经典名方复方制剂开发是最近几年研究的热点, 承载着政府、学术界和产业界的殷切盼望。在其研发过程中, 反映出很多中医药行业的相关问题, 值得学术界深思。该文基于目前经典名方开发现状, 梳理关键问题并进行深入剖析, 结果表明存在三方面因素影响其发展应予以重视。一是中医药基础研究薄弱, 影响了其健康发展; 二是对经典名方复方制剂开发的理解不够深入, 相关政策的制订需要更加合理; 三是对经典名方开发的期望过高, 影响了复方制剂研发进程。希望中医药行业能以此为契机, 面对问题, 提出解决方案, 形成新的突破, 推动中医药事业发展和进步。

[关键词] 经典名方; 复方制剂; 开发热潮; 冷思考; 影响因素; 中医药; 政策

[中图分类号] R22;R28;R94;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)02-0175-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220552

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220524.0755.001.html>

[网络出版日期] 2022-05-24 11:56

Cool-minded Ideas on Hot Inspiration of Famous Classical Formula Compound Preparation Development

LIU Yan¹, DI Jipeng¹, GUO Cong¹, ZHANG Jun¹, DAI Yuntao¹, SONG Zonghua^{2*}, LIU An^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
2. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

[Abstract] The development of famous classical formula compound preparations has been a research hotspot in recent years, carrying great expectations from the government, academia and industry. During the process of its research and development, it reflects many problems related to traditional Chinese medicine (TCM) industry and deserves deep consideration by the academic community. Based on the current status of development of famous classical formulas, this paper summarizes the key problems and made an in-depth analysis. The results show that three key issues should be paid attention. The first is the weakness of basic research in TCM, which affect the healthy development of TCM. The second is the understanding of development of famous classical formula compound preparations is not in-depth, and the formulation of relevant policies needs to be more reasonable. Thirdly, the expectation for the development of famous classical formula compound preparations is too high, which affects the research and development process of the compound preparations. It is hoped that the TCM industry can take this opportunity to face the problems, propose solutions, and form new breakthroughs to promote the development and progress of TCM.

[Keywords] famous classical formulas; compound preparations; hot inspiration of development; cool-minded ideas; influencing factors; traditional Chinese medicine; policy

[收稿日期] 2022-03-17

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A04405)

[第一作者] 刘艳, 副研究员, 从事经典名方物质基础和作用机制研究, E-mail: yliu1980@icmm. ac. cn

[通信作者] * 刘安, 研究员, 从事中药质量标准及中药新药开发研究, Tel: 010-64089808, E-mail: aliu@icmm. ac. cn;

* 宋宗华, 主任药师, 从事中药质量标准研究, Tel: 010-67079591, E-mail: songzonghua@chp. org. cn

经典名方是指在中医临床长期应用且疗效确切的古代方剂。国家非常重视经典名方复方制剂的开发^[1],《中华人民共和国中医药法》《关于促进中医药传承创新发展的意见》等都明确提出了经典名方开发的内容^[2-3]。2008年原国家药品监督管理局发布的《中药注册管理补充规定》首次明确了经典名方注册管理要求。2021年10月出台了《古代经典名方中药复方制剂毒理学研究技术指导原则》(征求意见稿),标志着经典名方开发的政策体系及相关注册要求基本完善^[4]。中医药科研界也非常支持经典名方开发,2019年及2022年香山科学会议都召开了以“中药经典名方研发的策略”为主题的学术讨论会,专门讨论经典名方开发问题。中国中医科学院中药研究所等科研机构发表了一定数量经典名方开发的学术论文,并出版了相关专著^[5-7],试图厘清困扰经典名方开发的难题。产业界也非常关注经典名方的开发,很多企业投入了大量资金进行经典名方开发。

然而,截止目前,尚无经典名方复方制剂申报成功,围绕经典名方开发的有些关键问题没有得到完全解决,药品注册的相关政策也还需要进一步完善。一方面政府、科研界和产业界都大力支持经典名方开发,另一方面尚没有成功案例,笔者认为出现这一现象值得重点关注3方面的问题,即为何会出现这么大的反差、出现这一反差的原因是什么、这种现象给予中医药行业什么提示。在经典名方开发热潮下,需要深入思考该进程中反映出来的问题,以期推动中医药发展和进步。

1 中医药基础研究薄弱,影响了其健康发展

有几个基础性问题一直困扰着经典名方开发,直到最近也没有得到彻底解决,即剂量、基原、炮制和临床定位。国家中医药管理局和国家药品监督管理局因此专门发布了经典名方信息考证指导原则,并且发布了7首经典名方的关键信息考证结果。但从发布的相关考证信息,结合文献报道的有关经典名方的关键信息考证,可以发现依然有很多问题并未完全形成共识。

“中医不传之秘在于量”,方剂有效与否剂量很关键^[8]。但《伤寒论》和《金匮要略》中剂量换算至今没有完全确定。虽然临床上有很多学者在研究经方,相关的学术成果也很多^[9-11],但仲景方剂量问题依然错综复杂。目前,仲景方剂量问题争议主要集中在一两等于13.8 g还是3 g。国家公布的7首经典名方中采用了一两等于13.8 g的结论^[12]。但当前中

医药教科书中均采用一两等于3 g的论断。在剂量换算相差4.6倍的情况下,这2个度量衡是否均为有效剂量换算,若都有效,一两等于13.8 g无疑会增加安全性风险,而且还会造成药材资源浪费。若一两等于13.8 g更有效,就意味着教科书知识可能有问题,这可能也是当代大处方偏多的1个重要原因,因为临床使用时可能会通过增加药味数来弥补剂量的不足,这无疑严重影响了中医药的有效传承。仲景方剂量的另一个问题是非质量标识单位,即一升、一枚等对应的剂量,最有代表性的是麦门冬汤中麦门冬的剂量问题。在度量衡的考证中,汉代的体积换算是没有争议的。麦门冬汤中麦门冬的七升用量是如何转化为当前《方剂学》教材中的60 g或42 g,其依据是尚不明确的;同时,麦门冬汤中用大枣12枚,为何在《方剂学》教材中变为了4枚或者3枚,其依据亦不清晰。凡是仲景方中使用“枚”作为剂量单位的处方,在方剂学教材中基本上无一例外地被改成了原剂量的1/3或1/4^[13]。教材是培育学生最重要的工具,应该讲清楚为什么减少了药味用量,减少用量后该方剂疗效如何。不然,不利于中医药人才的培育,不利于中医药的传承。

历史越久远,基原问题越多^[14-15],如争议较大的仲景方中桂枝到底是现代的肉桂还是桂枝,这个问题一直没有结论。桂枝涉及的方剂很多,经典名方也很多,如桂枝汤、麻黄汤,其中不乏为君药或臣药的处方,现代多用桂枝^[16]。从本草考证的角度,桂枝在宋代才开始入药,宋之前所用桂枝是现代肉桂的可能性较大^[17]。假若如此,绝大多数含桂枝处方的现代研究可能存在问题,包括中医方剂教材。如果1个处方的君药用错了,其是否还能保持原有的疗效,这需要深入研究。

炮制问题的争议也很多^[18],一是炮制方法的争议,一是炮制品与生品的争议。前者如炙甘草在不同处方中究竟采用哪种炮制方法;后者如温经汤中当归、莪术、牛膝、甘草究竟是采用生品还是炮制品。中药强调炮制。然而,在实际研究中似乎并非如此。以《方剂学》教材为例,在介绍方剂时,并不标明对应的炮制方法^[19];除了专门研究炮制的文献外,所有的研究报告中也并不特意标明其炮制方法。《中药炮制学》着重介绍炮制操作流程^[20],很少说明同一药味在不同处方中究竟是采用哪种炮制方法。2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)收录的炮制方法相对较少^[21]。现代文献中如果不特殊说明,炙甘草基本都默认为是蜜炙

甘草。经典名方的考证中发现炙甘草可能对应着烤、炒、蜜炙等多种方法^[22]。这意味着在当前的研究中,可能忽略了炮制的多样性,最后均以现行版《中国药典》记载为主,提示改变药味炮制方法对方疗效的影响需要深入研究。历代记载的炮制方法繁多,历版《中国药典》收录的却很少,虽然各地炮制规范中会有补充记载,但还是明显偏少,实际应用的也不多。这是因为在临床实践中很多炮制方法并未体现其优势而被淘汰,逐渐归一化后形成某种常用炮制方法,还是临床应用中忽略了炮制的多样性, these 问题是客观存在的,也是亟待思考解决的。

温经汤中当归、莪术、牛膝、甘草采用生品还是炮制品,其本质不是炮制的问题,而是对传统文献的理解问题。主张用炮制品的理由是鉴于《妇人大全良方》卷首之“辨识修制药物法度”总论性章节中提及诸多药物的炮制,其中包括了当归、莪术、牛膝、甘草炮制方法,因而认为温经汤中这几个药味应该采用炮制品。主张采用生品的理由是《妇人大全良方》中凡是用炮制品的均会单独标识,如该古籍中用到当归有449处,标注“炒”的有29处,标注“酒洗”“酒浸”的有5处;使用莪术的共有35处,标注“醋浸”的有1处,标注“煨”的有1处,因而未标注的应该是生品^[23]。《妇人大全良方》是系统性的妇产科专著,全书分为八门,24卷,266论,1118首方剂48例医案。如果某味饮片在不同疾病全用炮制品,这与“生熟异用”是否存在矛盾;如果1本专著中,标注“炒”和不标注的均用炮制品,则难以体现其学术的严谨性。

《备急千金要方》论合和第七曰:“凡甘草、枳实皆炙之”,全书皆用炙枳实,这明显与枳实“生峻熟缓,用法各异”的炮制理论不一致。同时,《备急千金要方》记载:“凡半夏,热汤洗去上滑,一云十洗四破,乃称之,以入汤。”含半夏的经典名方有人推荐使用清半夏。中医讲究配伍解毒,很多含半夏的处方同时还含有姜。《本草从新》曰:“半夏性畏生姜,用之以制其毒。”如果姜能解半夏之毒,含姜和半夏的处方似乎不需必用清半夏。也有可能姜并不能完全解半夏之毒,处方中尚需用其炮制品。说明炮制的问题并不只是炮制方法的选择,炮制导致的药性、药效和毒性的变化才是根本。对传统中医文献理解有偏差,不仅仅体现在药味炮制与否方面,其他方面也存在类似问题。如温经汤中记载“水一盞半,煎至八分”。在2020年5月发布《古代经典名方

关键信息表(7首方剂)(征求意见稿)》中,表述为“煎至360 mL”,即为总量的八分。在2020年10月发布《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》通知中,更改为“煎至240毫升”,即一盞的八分^[12]。这个问题的核心是如何理解“八分”,不涉及剂量考证的问题,仅仅是对医古文的理解不同。这些问题反映出中医药学术界对医古文的理解可能并不充分。对于“八分”这种较为简单的表述,不同的人都会有不同的理解,传统文献对疾病症状的描述、对中医理论的表述更加复杂和深奥,如“狐惑证”“百合病”等,仲景方中“三阴三阳”与“六经辨证”等。因此,对医古文信息的正确诠释必须高度重视。

经典名方开发反映的问题并不只是影响该研究方向,实际上是当前中医药研究现状的映射。如果剂量、基原、炮制等问题没有得到完全解决,不仅仅影响经典名方开发,很多中医药研究成果的成色可能需要再斟酌,甚至会严重影响中医药有效传承和健康发展。中医药科研需要研究药物活性、靶点和通路等,但剂量、基原、炮制等基础问题弄清楚才是根本。若靶点、通路都研究清楚了,再发现处方不对,则会引起学术争议。学术界应该加强剂量、基原、炮制等基础性问题研究,把这些看似无关轻重实则影响深远的问题解决了,才能真正把经典名方做明白。

2 对经典名方复方制剂开发的理解不够深入,相关政策需要更加合理

2020年9月国家药品监督管理局发布了《中药注册分类及申报资料要求》^[24]。该文件指出,经典名方复方制剂注册申请人(以下简称“申请人”)在完成研究后一次性直接提出古代经典名方中药复方制剂的上市许可申请。对于3.1类新药(按古代经典名方目录管理的中药复方制剂),药监局不再审核发布“经典名方物质基准”统一标准。这个文件推翻了2018年国家药品监督管理局发布的《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》中物质基准和复方制剂分开审批的规定,即由所谓的“两报制”变为“一报制”。从流程上看“一报制”似乎效率更高,但引起的问题可能更多。由于没有事先统一物质基准,不同申请人的科研能力、认知水平、政策解读能力可能均存在差异,其申报的经典名方复方制剂不可能完全一致,甚至可能会出现较大差别。因此,经典名方复方制剂很可能出现“名称一致、处方一致、功效一致,但是工艺不一致,质量标准不一致,不确定物质基础是否一致”的情

况。同时,若没有其他申请人的资料作为对照,仅通过专家评审,可能不太容易确定第1家申报单位的申报资料合理与否。如果第2家申报单位的申报资料和第1家的不一样,可能也不太好取舍。假如通过后面多家单位申报资料发现前面几家单位申报资料有问题,如何处理前面几家单位的批号需要深入考虑。“两报制”通过事先统一物质基准,进而统一了质量标准 and 物质基础,甚至可以统一工业生产工艺,进而保证制剂质量标准一致和物质基础的相对一致,最终能够较好地解决上述问题。

2021年10月国家药品监督管理局药品审评中心发布的《古代经典名方中药复方制剂毒理学研究技术指导原则》公开征求意见中^[7],正是因为无法确保不同申报人同一个品种的物质基础是否一致,而要求各家申报单位均需开展毒理学研究,不能共享该资料,除非能证明相关物质基础一致。既然无法确定同一个经典名方不同申请人生产的制剂安全性是否一致,又该如何确定其疗效是否一致,这种情况下是否均需开展药效和临床研究,这点是值得探讨的。

中医药行业里一直对经典名方开发政策有一种质疑,即重复性工作多,造成了很大的资源浪费,如每个申报人都需要研究物质基准,都需要开展毒理研究。针对这一问题,一是可以参考中药配方颗粒质量体系管理办法,由企业自主申报,管理部门审批,供所有企业参考使用。经典名方物质基准研究和毒理研究费用较多,完全参考中药配方颗粒质量体系管理办法,可能会影响申报积极性,建议可通过组织有能力的单位联合研发、付费使用等方式来提高企业申报物质基准等研究工作的积极性。这样既减少了重复性的工作,避免了巨大的浪费,而且还统一了物质基准和质量标准,进而保证制剂质量标准一致和物质基础的相对一致。

经典名方开发相关政策强化了对药材质量的控制,加强了对炮制过程的管控,实质上是把饮片的生产过程纳入到经典名方生产的管控范围内。原料是影响中成药质量的关键因素^[25]。但药材质量和饮片生产是否应该纳入新药监管范围是值得商讨的,如果是新的药材标准和新的炮制方法,纳入新药监管范围是合理的。如果药材、炮制方法和饮片均采用国家标准,应该允许药品生产企业外购具有资质的饮片,而不宜强制要求生产企业自行生产饮片。相关管理办法还要求生产企业对药材进行资源评估,明确产地来源,以确保其质量可控和

来源稳定。确保产品质量可控,采用来源于同一产地药材可能是个办法,但不是最好的办法,而且实际上有多少作用很难说。最简单的例子是不同年份的同一产地的药材难以确保质量一致。如果固定了某一个产地,由于年份的不同导致药材质量不同,肯定会影响终产品质量的稳定。从这个意义上来说,固定产地并不一定能够稳定产品质量,甚至还很可能导致产品质量不稳定。调配技术是保障中成药原料稳定的理想方法^[25]。2020年11月国家药品监督管理局药品审评中心就此发布了《中药均一化研究技术指导原则(试行)》^[26],以提高中药制剂批间质量一致性。使用不同来源的药材,采用均一化处理,形成稳定的原料,解决因来源和年份不同引起的质量差异,进而确保产品质量稳定。固定产地和均一化处理实际上是存在一定矛盾的。如果仅固定一个产地来源,理论上难以实施均一化处理。如果固定多个产地,实际上削弱了固定产地的意义;把所有主产区都作为固定产地,实际上等同没有固定产地。固定产地是手段,产品质量稳定是目的。把手段当作目的提出来,是有点本末倒置了。应该通过研究,明确经典名方复方制剂质量范围,采用必要的措施稳定产品质量,而不是把固定产地作为重要要求。

《古代经典名方中药复方制剂毒理学研究技术指导原则》(征求意见稿)中要求,如果经典名方涉及不同的使用期限,以临床使用期限最长者设计长期毒性实验。但是该如何确定“临床使用期限最长者”,由于经典名方临床使用广泛,特别是开展了很多探索性研究,极大地拓宽了经典名方的使用范畴。“临床使用期限最长者”是基于经典名方核心功能确定,还是只要临床有报道使用者就必须考虑,这个问题的实质是经典名方的临床定位如何确定。按照规定,经典名方复方制剂要求“功能主治应当采用中医术语表述,与古代医籍记载基本一致”。古代医籍中经典名方的功能主治以证候描述为主,对应多种现代疾病。以麻黄汤为例,“太阳病,头痛、发热、身疼、腰痛、骨节疼痛、恶风、无汗而喘者,麻黄汤主之”“太阳与阳明合病,喘而胸满者,不可下,宜麻黄汤”“脉浮者,病在表,可发汗,宜麻黄汤”^[27]。当前临床中麻黄汤治疗的疾病不仅局限于感冒发烧,还有报道其治疗小儿遗尿症的效果显著,值得临床推广^[28]。因而建议经典名方复方制剂临床定位以代表性疾病为核心,不仅仅以中医术语表述,应该包括其对应的现代疾病,毒理学研究则

以此为基础开展。

3 对经典名方开发的期望过高,影响了复方制剂研发进程

政府、学术界和产业界对经典名方复方制剂开发给予很大关注,希望其能够充分满足临床重大需求,形成理论的重大突破,推动中医药事业的快速发展^[29]。但就满足临床重大需求而言,经典名方本身是临床正在使用的方剂,而且是临床常用方剂,已在临床上发挥重要的作用,正在满足临床重大需求;反之目前未被满足的临床需求,说明可能尚无对应的经典名方。经典名方复方制剂只是增加了临床获取的方便性,能够替代临床煎煮,因而从这个意义上来说,经典名方复方制剂并不能从新的角度满足临床重大需求,只是替代品。就形成理论的重大突破而言,经典名方成方历史悠久,其成方原则、方解及对中医理论的推动已经较为明确;经典名方复方制剂的研发和生产只能算是一个工业过程,涉及中医理论的内容很少,因而很难说其能够形成理论的重大突破。经典名方复方制剂因其质量可控性、使用方便性和临床有效性,有成为中药大品种的可能性,有望推动中药产业的发展。然而,由于规定经典名方复方制剂仅作为处方药供中医临床使用,无法在西医院销售,使用范围有限,限制了其成为高销售额品种的可能。从这个方面来讲,期望经典名方复方制剂推动中医药事业快速发展也并不是非常现实。

有学者提出用精品承接经典,应该用最高的要求进行经典名方的开发。用最好的饮片、最严格的标准、最先进的工艺生产质量最好的经典名方,这一想法是好的。但如果这样做,成本肯定也是最高的,售价也不会便宜,是否纳入医保尚不确定,至少从目前来看尚缺乏配套的政策。经典名方即使再特殊,也脱离不了药物的范畴,不宜过高要求,也不宜降低要求,充分遵循市场规律才能长远。

按照当前的中药新药注册管理办法,经典名方复方制剂开发属于3.1类新药。经典名方是指在中医临床长期应用,疗效确切的古代方剂。所谓临床长期使用,指的不仅仅是临床使用上百年,而是几百年,甚至上千年;不仅仅是某家中医院在用,而是所有中医院都会使用;不仅仅是某个中医医生在用,而是所有中医医生都会使用。因此,从某种意义上来说,经典名方可以视为临床验证更为广泛和充分的院内制剂。经典名方复方制剂开发是通过规范的工业化手段,生产出质量可控、稳定和均一

的产品。说明3.1类新药类似于院内制剂的开发。尽管经典名方在推动中医药发展方面曾经做出了巨大贡献,而且依然在维持着大众健康^[30],但不能寄希望于通过经典名方的开发解决中药新药开发过程中的所有问题,应该正确认识经典名方开发的本质,推动相关药物尽快上市。

经典名方复方制剂开发过程中反映出来的问题,并不是现在才出现的,而是一直就存在的,只不过是在该研究中集中爆发。这些问题也并不仅仅只关系到经典名方开发,而是影响了整个中医药行业的发展。相关问题应该引起中医药行业的高度重视。特别是涉及到中医药教材中的问题,如剂量、炮制和对理论的诠释,可能在一定程度上给中医药人才的培育造成了影响。中医典籍不同于文学作品,不应该不同的人有不同的理解,需要准确的解读、科学的诠释。基原、剂量和炮制等因素都可能会影响中药材的临床疗效,经典名方处方应该准确无误。相关管理政策应该在更加深刻理解中医药本质的基础上,谨慎制定和执行。中医药现代化需要研究治病的靶点、通路和网络,但需建立在处方、药味和临床定位准确的基础上,这些基础工作也非常重要。通过经典名方复方制剂的开发暴露出来一些问题并非毫无益处,这提醒中医药行业需要群策群力,努力解决上述相关问题,形成新的突破,进而推动中医药事业快速发展。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 杨洪军,黄璐琦. 经典名方的研发——中医药传承发展的突破口之一[J]. 中国现代中药, 2018, 20(7): 775-779.
- [2] 黄蓓.《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》出台[J]. 中医药管理杂志, 2018, 26(11): 206.
- [3] 曾瑾,杨安东,张爱军,等. 古代经典名方中药复方制剂的注册管理及高质量转化要素分析[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(3): 242-254.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《古代经典名方中药复方制剂毒理学研究技术指导原则》意见的通知[EB/OL]. (2021-10-20)[2022-03-06]. <https://www.cfdie.org/zryyxxw/cfdazsjg/yppspzx/webinfo/2021/10/1632895811877288.htm>.
- [5] 张鹏,刘安,邬兰,等. 经典名方概述与开发探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(15): 183-194.
- [6] 刘艳,章军,陈士林,等. 经典名方复方制剂研发策略[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 166-172.

- [7] 陈士林,刘安. 经典名方开发指引[M]. 北京:科学出版社,2020.
- [8] 段金廛,范欣生,宿树兰,等. 中药及方剂量效关系的研究进展与思考[J]. 南京中医药大学学报,2009,25(4):241-245.
- [9] 郝万山. 汉代度量衡制和经方药量的换算[J]. 中国中医药现代远程教育,2005,3(3):48-51.
- [10] 张星,张臻,林夏,等. 经典名方制剂开发的主要环节关键技术问题探析[J]. 中草药,2021,52(21):6724-6731.
- [11] 崔衣林. 经方50味药物在历代日本汉方医家中的用药剂量研究[D]. 北京:北京中医药大学,2020.
- [12] 国家中医药管理局,国家药品监督管理局. 关于发布《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》的通知[EB/OL]. (2020-10-15)[2021-03-15]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-11-10/18132.html>.
- [13] 邱德文. 现代方剂学[M]. 北京:中医古籍出版社,2006.
- [14] 赵海亮. 中药材品种本草考证的学术史研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [15] 张卫,王嘉伦,杨洪军,等. 经典名方的中药基原考证方法与示例[J]. 中国中药杂志,2018,43(24):4916-4922.
- [16] 刘艳,张国媛,陈莎,等. 经典名方麻黄汤的处方考证及历史沿革分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(1):7-16.
- [17] 赵艺涵,屈会化,赵琰. 宋以前《伤寒论》中“桂枝”名实考[J]. 环球中医药,2016,9(8):957-960.
- [18] 秦昆明,曹岗,金俊杰,等. 中药饮片炮制工艺现代研究中存在的问题与对策[J]. 中国中药杂志,2018,43(18):3795-3800.
- [19] 李飞. 方剂学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2011.
- [20] 叶定江,张世臣,吴皓. 中药炮制学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2011.
- [21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [22] 王存琴,龙泉江. 甘草炮制的文献研究[J]. 甘肃中医,2007,20(3):42-44.
- [23] 张小会,李彦玲,刘艳,等. 经典名方温经汤的处方考证和临床应用研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(23):44-55.
- [24] 国家药品监督管理局. 关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告(2020年第68号)[EB/OL]. (2020-09-27)[2021-03-15]. http://mpa.gd.gov.cn/gkmlpt/content/3/3098/post_3098032.html#1878.
- [25] 钟文,陈莎,章军,等. 重点是原料、还是工艺?——以葛根芩连汤为例探讨中成药质量一致性控制方法[J]. 中国中药杂志,2016,41(6):1027-1032.
- [26] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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)[2021-03-15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a042d3cea539a543a2ea68b58927662>.
- [27] 杨昕宇,肖长芳,张凯熠,等. 麻黄临床应用与药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2015,33(12):2874-2877.
- [28] 王冬梅. 麻黄汤治疗小儿遗尿症的临床效果[J]. 临床医学研究与实践,2020,5(13):140-141.
- [29] 张倩,韩星星,毛春芹,等. 中药复方制剂开发的机遇与挑战:古代经典名方研究开发的问题分析[J]. 中国中药杂志,2019,44(19):4300-4308.
- [30] 潘锋,赵海. 守正创新,促进中医药事业高质量传承与发展[J]. 中国医药科学,2022,12(6):1-6.

[责任编辑 刘颀]