



中国中药杂志

China Journal of Chinese Materia Medica

ISSN 1001-5302, CN 11-2272/R

《中国中药杂志》网络首发论文

题目：曲类中药的品种整理和标准现状分析
作者：付婷婷, 尹兴斌, 蔡梦如, 朱荣玥, 黄华婷, 廖诗朗, 曲昌海, 董晓旭, 周跃华, 倪健
DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20230308.302
收稿日期: 2023-02-10
网络首发日期: 2023-03-17
引用格式: 付婷婷, 尹兴斌, 蔡梦如, 朱荣玥, 黄华婷, 廖诗朗, 曲昌海, 董晓旭, 周跃华, 倪健. 曲类中药的品种整理和标准现状分析[J/OL]. 中国中药杂志. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20230308.302>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

曲类中药的品种整理和标准现状分析

付婷婷¹, 尹兴斌¹, 蔡梦如¹, 朱荣玥¹, 黄华婷¹, 廖诗朗¹, 曲昌海¹,
董晓旭¹, 周跃华²✉, 倪健¹✉

(1.北京中医药大学 中药学院, 北京 100029; 2.国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022)

*通信作者 倪健, 教授, E-mail: njtcm@263.net; 周跃华, 主任药师, E-mail: yhztem163@163.com

摘要 曲类中药是具有发酵炮制特色的传统制剂, 应用历史悠久。随着经验传承的发展和进步, 曲类中药的内涵不断充实完善。但曲类中药处方药味组成一般较多, 发酵制备工艺繁杂, 传统发酵条件控制不够严格, 发酵终点的判断主观性较强, 导致曲类中药质量的地区间差异较大、稳定性较差。目前, 曲类中药的质量标准普遍较为滞后, 且存在不同地区质量标准不一致、质量控制方法简单、缺乏客观性、安全性和具有发酵特色的评价指标等问题, 难以对各地区曲类中药的质量进行全面的评价和控制。这些问题引起行业内的高度重视, 也影响了曲类中药的临床应用。该文将通过曲类中药的应用、质量标准现状和其发酵工艺、质量控制方法现代化发展情况进行总结分析, 为曲类中药质量标准的提升提供参考建议, 以期推动曲类中药整体质量的发展。

关键词 曲类中药; 曲剂; 应用现状; 质量标准; 发酵工艺

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20230308.302

Current Situation of Varieties and Standards of Fermented Chinese Medicine

FU Ting-ting¹, YIN Xing-bin¹, CAI Meng-ru¹, ZHU Rong-yue¹, HUANG Hua-ting¹, LIAO Shi-lang¹, QU Chang-hai¹,
DONG Xiao-xu¹, ZHOU Yue-hua²✉, NI Jian¹✉

(1.School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

Abstract Fermented Chinese medicine has the characteristics of Fermentation Processing, which is a kind of traditional Chinese medicine preparation with a long history of application. With the development and progress of experience inheritance, the connotation of fermented Chinese medicine has been continuously enriched and improved. However, fermented Chinese medicine generally consists of a lot of single medicines, the fermentation preparation process is complicated, the control of traditional fermentation conditions is not strict enough, and the judgment of the fermentation end point is highly subjective, resulting in large regional differences in the quality of fermented Chinese medicine and poor stability. At present, the quality standards of fermented Chinese medicine are generally lagging behind, there are problems such as inconsistent quality standards in different regions, incomplete quality control methods, lack of evaluation indicators of objectivity, safety and fermentation characteristics, etc. It is difficult to comprehensively evaluate and control the quality of fermented medicine. These problems have attracted great attention in the industry, and also affected the clinical application of fermented Chinese medicine. This article will summarize and analyze the application, quality standard status and the modernization development of fermentation technology and quality control methods of fermented Chinese medicine, at the same time, provide reference suggestions for the improvement of the quality standard of fermented Chinese medicine, with a view to promoting the development of the overall quality of fermented Chinese medicine.

收稿日期: 2023-02-10

基金项目: 中华中医药学会青年人才托举工程项目(CACM-QNRC2-A03); 中央高校基本科研业务费专项(2020-JYB-ZDGG-046)

作者简介: 付婷婷, 硕士研究生, E-mail: futt1701@163.com

网络首发时间: 2023-03-17 08:59:29 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2272.R.20230315.1421.004.html>

Key words fermented Chinese medicine; herbal leaven; application status; quality standard; fermentation process

曲剂是一类具有发酵特色的传统中药，其历史发展概况见图 1^[1-2]。经过几千年的传承发展，曲剂的内涵已逐步完善，直至近现代对曲剂的剂型名称进行规定，1994 年《卫生部药品标准·中药成方制剂·第九册》制剂通则中规定“曲剂系指药材经发酵处理而制成的块状或颗粒状制剂”^[3]；2005 年全国科学技术名词审定委员会审定后于《中医药学名词》中公布“曲剂”为制剂规范名称，即“将药料与面粉混合，保持适当的温度和湿度，任其自然发酵制成的内服固体制剂，或将已发酵的药材与其他药料混合所制得的制剂”^[4]。从曲剂的定义来看，其是“中药制剂”而非“中药药材或饮片”，但目前临床上除将曲剂以成药形式直接药用外，还常将曲剂作为其他成方制剂或临床中药复方中的特殊药味进行间接使用，如六神曲作为成药制剂可直接水煎服发挥健脾和胃的作用，也可作为小儿消食片、健胃片等成方制剂中的处方药味，整体发挥健胃消食的功效。所以，根据目前曲剂的临床使用形式来看，其具有“制剂”和“药材或饮片”双重身份^[5]。早在 2002 年就已有学者用“曲类中药”来描述曲剂^[6]，“曲类中药”既可包含其具有曲剂的工艺特色，也可表达曲剂具有以成药或特殊处方药味 2 种形式在临床上使用的特点。鉴于曲剂具有特殊工艺特色和多样临床使用形式，为了更全面地表达曲剂的内涵，本文将使用“曲类中药”这个名称来称呼“曲剂”。



图 1 曲剂的历史发展概况
Fig. 1 The historical development of Fermented Chinese Medicine

曲类中药的制备过程多经过发酵工艺，发酵炮制可产生缓和药性、增强或改变药效、降低毒性的作用^[7]，使曲类中药具有自己特有的优势功效，成为临床上不可替代的一类药物。随着经验传承的发展和科学技术的进步，曲类中药的药理药效研究和临床应用日益完善，但其存在质量标准滞后，多地质量标准不统一，质量控制方法简单，缺少客观性、安全性和具有发酵特色的评价指标问题，难以对曲类中药进行整体的质量控制。此外，曲类中药多采用传统固体发酵技术进行制备，难以对发酵条件进行严格控制，各地曲类中药的质量稳定性较差，差异性较大，影响曲类中药临床疗效的发挥。

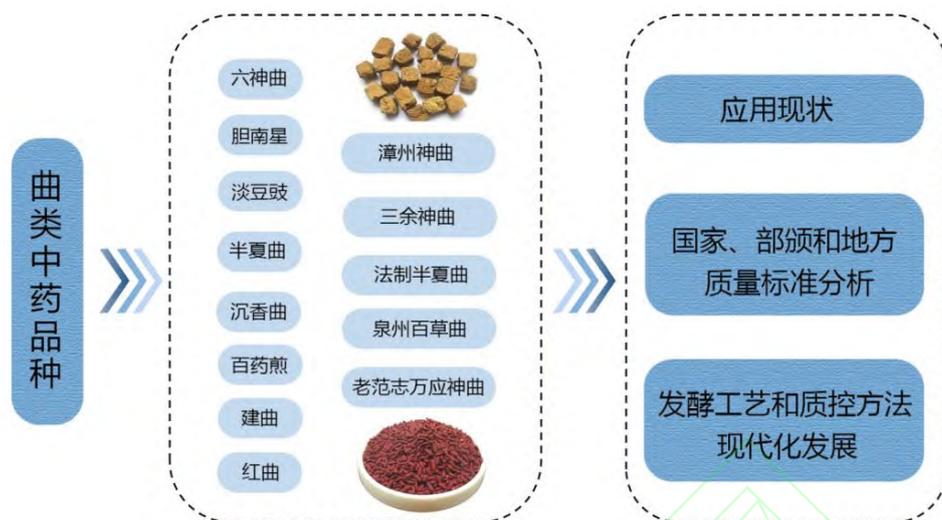


图2 内容示意图
Fig. 2 The content schematic

本文具体内容示意见图2，拟通过对曲类中药的品种、发酵工艺、质量控制方法的研究现状进行总结分析，以期对建立对曲类中药整体质量进行全面评价和控制的质量标准提供参考建议。

1 曲类中药的品种情况

曲剂作为传统中药制剂，具有悠久的临床应用历史，如六神曲始记于唐代《药性论》中^[8]，具有“化水谷宿食，癥结积滞，健脾暖胃”的功效，现今六神曲是临床上最常用的曲剂之一，主要用于健脾和胃，消食化积，是治疗肠胃疾病的特效药物^[9]。目前临床上使用的曲类中药中具有国家药品批准文号的品种有13个，分别是六神曲、建曲、半夏曲、胆南星、沉香曲、采云曲、湘曲、广东神曲、三余神曲、漳州神曲、法制半夏曲、泉州百草曲和老范志万应神曲，具体数量见图3。

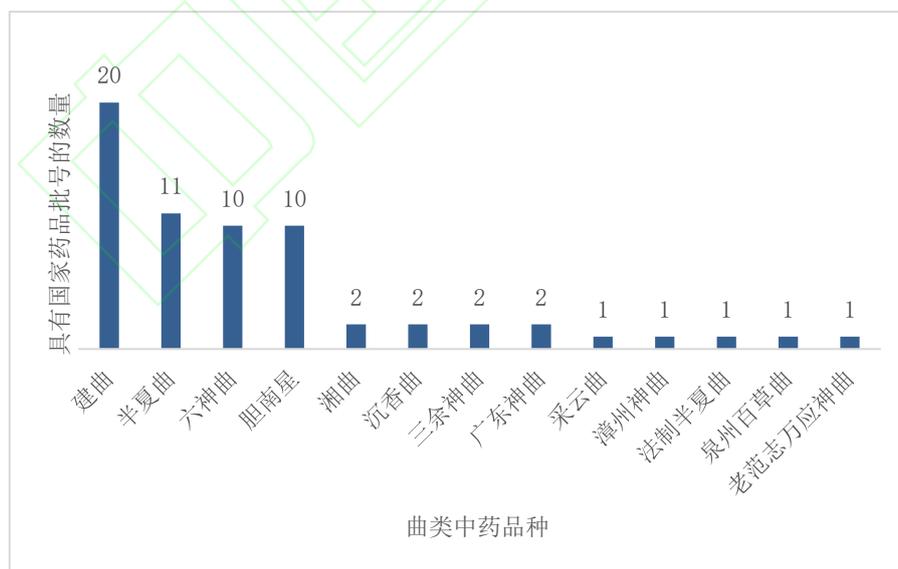


图3 现行具有国家药品批准文号的曲类中药品种及数量
Fig. 3 The variety and quantity of Fermented Chinese Medicine with State drug approval number at present

曲剂多在合适的环境中及多种微生物的作用下经发酵制成，一般认为其共同功效是健胃消食，但不同曲剂的处方组成不尽相同，各自亦有特殊的功效^[10]。六神曲由辣蓼、青蒿、苍耳草、赤小豆、苦

杏仁、麦麸六味和面粉发酵制成,其功效除健胃消食外,还有健脾调中,用于脾胃虚弱、饮食停滞、胸痞腹胀、呕吐泻痢等;建曲是六神曲的加味方,由藿香、白芷等 20 多种药味组成,其主要特殊功效为解表、理气化湿^[11],多用于治疗寒热头痛、食滞阻中、呕吐胀满等症;老范志万应神曲和泉州百草曲与建曲有相似功效,均具有解表祛湿作用,除此之外老范志万应神曲由防风、荆芥等 52 种药味组成,具有疏风作用,可用于伤风感冒、食积腹痛等,泉州百草曲由香薷、枳实等 64 味中药组成,发挥祛暑理气的功效,可用于中暑发热,头昏气喘等症;采云曲在六神曲的基础上加用紫苏、陈皮等药味,主要发挥祛风散寒、健胃消食作用;湘曲主要由六神曲、香附、苍术、枳壳等药味组成,对肠胃积滞,胸膈饱满等症具有良好疗效;半夏曲由清半夏、生姜汁和少量六神曲等制成,具有降逆止呕,止咳化痰功效,多用于恶心呕吐,食欲不振,咳嗽痰壅等症;法制半夏曲由法半夏、川贝母、沉香等组成,具有温肺止咳,降逆止呕的作用,可用于痰多气喘、恶心呕吐(因寒清、热稠引起)等症;广东神曲含有青蒿、辣蓼、防风、枳实等 62 味中药,主要发挥祛风消滞,健胃和中功效,治疗食滞呕吐等症;胆南星组方简单,仅有天南星和胆汁(牛、羊或猪)两味,经加工后具有清热化痰,息风定惊的功效,用于痰热咳嗽,中风痰迷,癫狂惊痫等症;沉香曲、漳州神曲和三余神曲均具有解表的功效,其中沉香曲的处方含有沉香、木香、防风等 24 味中药,功效偏于疏表化滞,疏肝和胃,适用于治疗表邪未尽、肝胃气滞,胸闷脘胀,胁肋作痛等症;漳州神曲是处方药味最多的曲剂,由广藿香、香附等 92 味药物组成,具有疏风解表,消食导滞,止呕止泻的功效,多用于感冒、食积腹胀、呕吐泄泻等症;三余神曲由六神曲、茯苓等 52 味中药组成,发挥疏风解表、调胃理气的作用,可用于感受风寒、伤食吐泻、胸腹饱闷、舟车晕吐。

曲类中药除以中成药形式直接应用于临床外,还常作为特殊处方药味存在于其他成方制剂中而间接发挥疗效。2020 年版《中国药典》一部共收载 1 607 个成方制剂,其中 93 个制剂处方中含有曲类中药,占《中国药典》中收载成方制剂总量的 5.8%^[12]。这些成方制剂中含六神曲的有 46 个,含胆南星的有 29 个,含淡豆豉的有 11 个,含红曲的有 4 个,含广东神曲的有 3 个,含建曲的有 2 个,含半夏曲的有 2 个,含百药煎的有 1 个。此外,部分制剂处方中含有多种曲类中药,如人参再造丸、小儿百寿丸、小儿至宝丸和小儿抗痲胶囊处方中同时含有六神曲和胆南星 2 种曲类中药,再造丸同时含有红曲和建曲 2 种曲类中药。对《中国药典》2020 年版一部中含有曲类中药的成方制剂名称、曲类中药名称、处方中曲类中药含量进行了统计分析,结果见表 1。

表1 2020年版《中国药典》中含有曲类中药的成方制剂

Table 1 The 2020 edition of Chinese Pharmacopoeia contains prescription preparations of Fermented Chinese Medicine

No.	成方制剂名称	曲类中药名称	处方中曲类中药质量占比/%	No.	成方制剂名称	曲类中药名称	处方中曲类中药质量占比/%
1	小儿百寿丸 ¹⁾	六神曲(麸炒)	4.27	48	大黄清胃丸	胆南星	7.78
		胆南星(酒炙)	8.66	49	小儿止咳糖浆 ¹⁾	胆南星	21.13
2	小儿至宝丸 ¹⁾	六神曲(炒)	14.49				
		胆南星	33.22	50	小儿金丹片 ¹⁾	胆南星	3.62
3	小儿抗痲胶囊 ¹⁾	六神曲(麸炒)	8.62				
		胆南星	4.31	51	小儿肺咳颗粒 ¹⁾	胆南星	3.49
4	人参再造丸	六神曲(麸炒)	5.39				
		胆南星	1.88	52	小儿解热丸 ¹⁾	胆南星	6.83
5	山楂化滞丸	六神曲	11.76	53	小活络丸	胆南星	6.25
6	小儿消食片 ¹⁾	六神曲(炒)	28.49	54	牛黄千金散	胆南星	4.06
7	肥儿丸 ¹⁾	六神曲(炒)	21.28	55	牛黄抱龙丸	胆南星	4.05
8	开胃山楂丸	六神曲(炒)	9.76	56	牛黄镇惊丸	胆南星	16.67
9	开胃健脾丸	六神曲(炒)	6.56	57	抗栓再造丸	胆南星	2.90
10	午时茶胶囊	六神曲(炒)	1.92	58	金嗓利咽丸	胆南星	5.06
11	午时茶颗粒	六神曲(炒)	1.92	59	射麻口服液	胆南星	9.43
12	牛黄清心丸(局方)	六神曲(炒)	4.85	60	健脑丸	胆南星	9.43
13	六合定中丸	六神曲(炒)	17.52	61	健脑胶囊	胆南星	2.51
14	达立通颗粒	六神曲(炒)	8.86	62	清气化痰丸	胆南星	9.33
15	利膈丸	六神曲(炒)	5.13	63	琥珀抱龙丸	胆南星	4.25
16	沉香化气丸	六神曲(炒)	14.81	64	解郁安神颗粒	胆南星	1.88
17	金嗓利咽丸	六神曲(炒)	6.83	65	豨签通栓丸	胆南星	7.78
18	枳实导滞丸	六神曲(炒)	13.89	66	豨签通	胆南星	21.13
19	香苏正胃丸	六神曲(炒)	2.94	67	醒脑再造胶囊	胆南星	8.66
20	启脾丸	六神曲(炒)	9.64				

21	香砂和中丸	六神曲 (炒)	7.17	68	癫痫康胶囊	胆南星	33.22
22	保赤散	六神曲 (炒)	23.81	69	麝香抗栓胶囊	胆南星	4.31
23	保和丸	六神曲 (炒)	12.50	70	清肺化痰丸	胆南星 (砂炒)	2.40
24	保和丸 (水丸)	六神曲 (炒)	12.50	71	平肝舒络丸	胆南星 (酒炙)	4.35
25	保和片	六神曲 (炒)	12.50	72	小儿豉翘清热颗粒 ¹⁾	淡豆豉	8.93
26	保和颗粒	六神曲 (炒)	12.47	73	银翘伤风胶囊	淡豆豉	8.02
27	柴胡舒肝丸	六神曲 (炒)	3.60	74	银翘散	淡豆豉	7.69
28	健胃片	六神曲 (炒)	3.21	75	银翘解毒丸 (浓缩蜜丸)	淡豆豉	8.93
29	越鞠二陈丸	六神曲 (炒)	10.53	76	银翘解毒片	淡豆豉	8.93
30	越鞠丸	六神曲 (炒)	20.00	77	银翘解毒软胶囊	淡豆豉	8.93
31	启脾口服液	六神曲 (炒)	9.64	78	银翘解毒胶囊	淡豆豉	8.93
32	儿童清热导滞丸 ¹⁾	六神曲 (焦)	3.39	79	银翘解毒颗粒	淡豆豉	8.93
33	小儿感康宁糖浆 ¹⁾	六神曲 (焦)	2.69	80	羚羊感冒片	淡豆豉	8.01
34	小儿化食口服液 ¹⁾	六神曲 (焦)	12.50	81	维C银翘片	淡豆豉	6.19
35	小儿化食丸 ¹⁾	六神曲 (焦)	12.50	82	鼻炎灵片	淡豆豉	7.68
36	小儿香橘丸 ¹⁾	六神曲 (麸炒)	6.78	83	舒筋活络酒	红曲	16.22
37	大山楂丸	六神曲 (麸炒)	11.54	84	国公酒	红曲	-
38	四正丸	六神曲 (麸炒)	5.77	85	新癬片	红曲	-
39	半夏天麻丸	六神曲 (麸炒)	3.99	86	再造丸	红曲	0.61
40	和中理脾丸	六神曲 (麸炒)	6.35	87	复方青黛丸	建曲	4.89
41	周氏回生丸	六神曲 (麸炒)	35.89	88	调胃消滞丸	广东神曲	4.00
42	香苏调胃片	六神曲 (麸炒)	2.62	89	保济口服液	广东神曲	5.92
43	胃立康片	六神曲 (麸炒)	12.10	90	保济丸	广东神曲	7.26
44	清胃保安丸	六神曲 (麸炒)	5.56	91	柏子养心丸	半夏曲	7.27
45	清暑益气丸	六神曲 (麸炒)	4.88	92	柏子养心片	半夏曲	12.66
46	越鞠保和丸	六神曲 (麸炒)	5.06	93	清音丸	百药煎	12.66
47	七珍丸	胆南星	9.43				16.67

注：¹⁾该成方制剂为儿童专用药。

对表 1 中成方制剂进行处方分析,发现使用最多的曲类中药是六神曲,且使用了六神曲不同的炮制规格,如炒六神曲、焦六神曲和麸炒六神曲。不同炮制方法使六神曲具有偏向性功效,如生六神曲偏于消食,多用于脘腹胀满、不思饮食;炒六神曲偏于消导,善于健脾和胃,常用于食积不化、脾胃不和;焦六神曲消导作用较强,和炒六神曲一样利于消食化积;麸炒六神曲的健脾消食作用得以增强,利于消食调中,偏用于饮食停滞、胸痞腹胀等症,因此不同炮制规格的曲类中药临床使用时会进行鉴别用药,以发挥其最大疗效。此外,发现含有曲类中药的成方制剂中有 15 个是儿童专用药,如小儿消食片、小儿止嗽糖浆、小儿豉翘清热颗粒等,占 2020 年版《中国药典》一部中收录的儿童专用制剂总量的 25%,并且曲类中药在成方制剂中的质量分数为 1.88%~47.71%,在儿童专用制剂中的质量分数为 2.69%~47.71%,用量较多,为了保证成方制剂整体的安全有效,需要严格控制曲类中药的质量。

曲类中药除作为成方制剂中的特殊药味进行间接使用外,还可经过加工制成单味制剂在临床上发挥治疗作用,如血脂康片/胶囊^[13]、脂必妥片/胶囊/咀嚼片^[14],其原料均是红曲,经提取加工制成,作为天然调脂药在临床上已应用 20 多年。红曲在我国已有千年应用历史,是一种传统的食疗兼备中药,具有健脾消食、活血化痰功效。随着科学技术的进步和现代研究的推进,红曲的化学成分和药理作用等研究更为充分,现代研究表明红曲含有多种莫纳可林类物质,具有显著的降血脂作用^[15]。研究学者运用现代技术以红曲为原料,开发出血脂康、脂必妥等现代中成药,扩大了曲类中药的临床应用范围。此外,红曲常在保健品中进行应用,如作为纳豆红曲胶囊、红曲灵芝丹参胶囊、红曲胶囊、沙棘红曲胶囊等保健品的原料,主要发挥调节血脂的保健功能。

2 曲类中药的质量标准分析

目前曲类中药的法定质量标准有三类,一是国家标准《中国药典》;二是部颁标准《卫生部药品标准·中药成方制剂》;三是地方标准,如四川省、北京市中药饮片炮制规范等。对于具有国家药品批准文号的曲剂及全国销售使用的中药制剂中所含的曲类中药,均需要符合《中国药典》或部颁标准。本文从不同质量标准方面对曲类中药的质量控制现状进行分析。

2.1 《中国药典》收录曲类中药的标准情况

1953 年至 2020 年颁布的 11 版《中国药典》中先后仅收录了 2 种曲类中药，即淡豆豉和胆南星，其制法和质量控制方法变化过程见表 2、表 3。

表2 历版《中国药典》中胆南星、淡豆豉的收录情况和制法变化

Table 2 Inclusion and preparation changes of Arisaema Cum Bile and Sojao Semen Praeparatum in Chinese Pharmacopoeia

《中国药典》年版	淡豆豉	胆南星
2020	取桑叶、青蒿各 70~100 g，加水煎煮，滤过，煎液拌入净大豆 1000 g 中，俟吸尽后，蒸透，取出，稍晾，再置容器内，用煎过的桑叶、青蒿渣覆盖，闷使发酵至黄衣上遍时，取出，除去药渣，洗净，置容器内再闷 15~20 天，至充分发酵、香气溢出时，取出，略蒸，干燥，即得。	无制法
2015、2010、2005、2000、1995、1990、1985、1977	与 2020 年版相同	无制法
1963	取桑叶、青蒿，置锅内加水煎汤，过滤，取汤与洗净的黑豆拌匀，俟汤吸尽后，置笼屉内蒸透，取出，略凉，再置容器内上盖煎过的桑叶、青蒿渣，闷至发酵生黄衣为度，取出，晒干即得。每黑豆 100 斤，用桑叶 4 斤、青蒿 7 斤。	未收录
1953	未收录	未收录

表3 历版《中国药典》中淡豆豉质量控制方法变化

Table 3 Changes in quality control methods of Sojao Semen Praeparatum in Chinese Pharmacopoeia

《中国药典》年版	质量控制方法				
	性状	理化鉴别	理化检查	薄层鉴别	含量测定
2020	√	√	√	√	√
2015	√	√	√	√	-
2010	√	√	√	√	-
2005	√	√	√	-	-
2000	√	√	√	-	-
1995	√	√	√	-	-
1990	√	√	√	-	-
1985	√	√	√	-	-
1977	√	√	-	-	-
1963	√	-	-	-	-

由表 2 可知，淡豆豉自 1963 年开始被收录于《中国药典》，其制法规定经过一次发酵，闷至生黄衣时取出晒干即可。而 1977 年版《中国药典》对淡豆豉的制备工艺进行了优化完善，规定一次发酵至黄衣上遍后，需除去药渣在容器内进行为期 15~20 d 的再闷二次发酵，该制法一直延续使用至今，这四十多年间未再对其发酵工艺进行变更，也未对其发酵条件如温度、湿度等进行更细致的要求规定。胆南星自 1977 年被载入《中国药典》，仅对其来源进行要求，即“本品为制天南星的细粉与牛、羊或猪胆汁经加工而成，或为生天南星细粉与牛、羊或猪胆汁经发酵加工而成”，至今仍未对其制法进行明确规定。

由表 3 可知，历版《中国药典》中淡豆豉的质量控制方法在逐步完善，1963 年时仅通过性状鉴别对淡豆豉进行质量控制，而 2020 年版《中国药典》中增设了理化鉴别、薄层鉴别、理化检查和含量测定项。此外，胆南星质量标准内容较为简略，仅对其来源、性状和显微理化鉴别项进行规定，从 1977 年收录至今《中国药典》已经过 8 次完善更新，但胆南星的质量控制内容仍未有进一步的补充，仅对功能与主治、用法与用量进行细微的调整。

2.2 《卫生部药品标准·中药成方制剂》收录曲类中药的标准情况

《卫生部药品标准·中药成方制剂》（以下简称“部标”）中收录了六神曲、建曲、半夏曲、沉香曲、采云曲、广东神曲、老范志万应神曲、法制半夏曲、泉州百草曲、三余神曲和漳州神曲共 11 种具有国家药品批号曲剂的质量标准。

2.2.1 处方和制法分析

曲类中药的处方组成较为复杂，小方可由 2~3 种药味组成，大方可包含 90 多种中药。各个曲类

中药的处方和制备工艺特点见表 4。

表4 常用曲类中药的处方和制法特点
Table 4 The prescription and preparation characteristics of commonly used Fermented Chinese Medicine

制剂名称	处方中是否含有曲类中药	处方中是否含有面粉等	制法中是否加入面粉等	是否经过发酵制备	是否先成型(制块)后发酵	发酵条件	发酵终点
六神曲	否	是	是	是	否	保持适当温度和湿度, 自然发酵	表面遍生黄白色或灰白色霉衣
建曲	否	是	是	是	是(方块)	置于发酵箱内, 块间留有空隙, 上盖麻袋或稻草, 置密闭室内发酵	药块遍起白霉, 有酒香气
泉州百草曲	否	否	是	是	是(块状)	第一次发酵: 一次发酵 4~5 天, 用水冲出苦黑水, 反复操作 3~4 次; 第二次发酵: 用荷叶包裹, 一次发酵 7 天, 取出晒半天, 反复操作 7 次	第一次发酵: 至长出霉菌丝
法制半夏曲	否	是(藕粉)	是(藕粉)	-	是(坨)	- (物料混匀后, 制成块状, 低温干燥, 即得)	-
沉香曲	否	否	是	-	是(块状)	- (物料混匀后, 制成块状, 低温干燥, 即得)	-
广东神曲	否	否	是	-	是(块状)	- (物料混匀后, 制成曲团, 印块, 干燥, 即得)	-
漳州神曲	否	否	是	是	是(块状)	-	-
采云曲	是(焦六神曲)	否	是	-	是(颗粒)	- (物料混匀后, 制成颗粒, 干燥, 即得)	-
三余神曲	是(炒六神曲)	否	是	是	是(块状)	-	-
半夏曲	是(六神曲)	是	是	是	是(小块或颗粒)	-	-
老范志万应神曲	是(白曲)	是	是	是	是(方块)	-	-

对表 4 进行分析, 发现曲类中药制备过程中一般都需要用到面粉或其他物质如藕粉, 其不仅可以作为黏合剂, 便于将处方中多种药物混合制成用于后续发酵的软材, 还可发挥一定的疗效, 如面粉来源于大麦, 善于健脾和胃, 在曲剂中具有重要作用。部分曲剂如六神曲、建曲把面粉列在处方中, 认为其是处方中的一个药味, 另有部分曲剂如沉香曲、泉州百草曲未把面粉列入处方, 但在制备时使用面粉并对其用量进行严格规定, 曲剂中面粉的定位并不统一。部分曲剂如半夏曲处方中含有曲类中药, 制备时仍经过发酵处理, 但传统曲剂沉香曲和法制半夏曲处方中没有曲类中药, 制备时将药物细粉和面粉/藕粉混匀, 制成块状, 低温干燥即可, 工艺中未提及发酵过程。

此外, 部标在附件中首次规定了曲剂的制剂通则, 对曲剂进行定义, 并规定除另有规定外, 其一般制法为“将药材粉碎成粗粉, 与适宜的黏合剂制成软材, 经发酵处理, 制成块状或颗粒状, 晒干或低温干燥”, 发酵条件要求室温宜控制在 30℃左右, 相对湿度应保持 85%^[3]。

发酵过程决定了曲剂的质量和疗效, 需要对其进行严格控制, 但现行的质量标准中曲剂的发酵工艺不够详细全面, 较多曲剂如半夏曲都是用“发酵”二字高度概括, 未对其发酵条件和发酵终点进行具体要求。六神曲、建曲等制法中虽对发酵条件和终点进行了具体规定, 但部分曲剂的规定太过宽

泛,如建曲规定置密闭室内发酵,未对发酵条件进行具体规定。

2.2.2 质量控制方法分析

现行的部标对曲类中药的质量控制方法包括性状、显微和理化鉴别、薄层鉴别、水分和质量差异检查,见表5。

表5 常用曲类中药的质量控制方法
Table 5 The quality control methods of commonly used Fermented Chinese Medicine

制剂名称	性状	显微鉴别	理化鉴别	薄层鉴别	含量测定	水分	质量差异	黄曲霉素
六神曲	√	-	-	-	-	√ (≤8%)	√	-
建曲	√	√	-	-	-	-	-	-
泉州百草曲	√	-	-	-	-	√ (≤8%)	√	-
法制半夏曲	√	-	√	√	-	√ (≤13%)	-	-
沉香曲	√	-	-	-	-	√ (≤8%)	-	-
广东神曲	√	-	-	-	-	√ (≤12%)	√	-
漳州神曲	√	-	-	-	-	√ (≤8%)	√	-
采云曲	√	-	√	-	-	√ (≤10%)	-	-
三余神曲	√	√	√	-	-	√ (≤8%)	√	-
半夏曲	√	√	√	-	-	√ (≤10%)	√	-
老范志万应神曲	√	-	-	-	-	√ (≤8%)	√	-

注:√.质量控制方法包括该项目。

由表5可知,曲类中药质量控制方法主要集中于性状鉴别和水分控制,仅法制半夏曲采用了对照品 β -谷甾醇进行薄层鉴别。部标曲剂的制剂通则中规定其水分不得超过8.0%,并进行质量差异检查,对于不同曲类中药,实际质量控制过程中其水分控制标准并不完全统一,如半夏曲要求水分不超过10.0%,法制半夏曲要求不超过13.0%。此外,部标中未对曲类中药内可能含有的致病菌黄曲霉素等进行控制。整体而言,现行的部标中曲类中药的质控方法较为落后,质量标准要求较低。

2.2.3 其他项分析

部标中对曲类中药的功能与主治、用法与用量、规格、贮藏等项目进行了规定,其中未对漳州神曲的功能与主治进行规定说明。曲类中药的单次用量范围为5.5~30g,不同曲类中药用量差异较大,但多数用量为6~15g,可通过开水冲泡、煎煮、口服、粉碎后入茶、丸、散等其他制剂或配方的方式进行使用。曲类中药也可在儿童中使用,但需要注意适当减少用药剂量。此外,六神曲、泉州百草曲、漳州神曲和老范志万应神曲使用时需注意孕妇宜少食、忌服或遵医嘱,以保证弱势患者的用药安全。曲类中药一般由多种中药组成,成分复杂且经过发酵工艺制备,贮藏时需要注意置于阴凉干燥通风处,并适当采取防潮、防蛀措施,以保障长期储存时曲剂质量的稳定性。大部分曲剂制成块状进行销售使用,小部分制成颗粒状,部分曲剂如泉州百草曲块状规格较大为每块重30g,而其单次使用剂量为7.5g,患者使用时需要切割曲块,可能存在剂量划分不精确的情况,若曲剂块状规格能和其单次使用剂量相匹配,会更便于患者使用。

2.3“地方标准”收录曲类中药的标准情况

中药具有“道地”属性,曲剂作为一种传统中药剂型,有着数千年的历史,其在不同地区也有各自的规定,且规定内容详易程度不一,质量控制标准高低不同。目前全国各地区中药饮片标准/炮制规范中曲类中药的收录情况见表6。

表6 各地区中药饮片标准/炮制规范中曲类中药的收录情况

Table 6 The inclusion of Fermented Chinese Medicine in the standards/processing specifications of prepared pieces of traditional Chinese medicine in various regions

地方标准名称	曲类中药名称												
	淡豆豉	六神曲	建曲	胆南星	半夏曲	红曲	百药煎	沉香曲	采云曲	酒曲	白曲	湘曲	胃得安神曲
收录曲类中药的地区数量	22	20	20	18	18	15	7	5	2	2	1	1	1
北京市中药饮片炮制规范(2008年版)	√	√	1986版	√	√	√	1986版	√	1986版	1986版	-	-	-
江苏省中药饮片炮制规范(2002年版)	√	√	√	√	√	√	2020版	√	-	-	-	-	-
湖南省中药饮片炮制规范(2010年版)	√	√	√	√	√	√	1983版	-	-	-	-	√	-
甘肃省中药炮制规范(2009年版)	√	√	1980版	√	√	-	1980版	-	1980版	-	-	-	-
河南省中药饮片炮制规范(2005年版)	√	√	√	√	√	√	-	-	-	-	-	-	-
福建省中药饮片炮制规范(2012年版)	1998版	√	√	1998版	√	√	-	-	-	-	√	-	√
陕西省中药饮片标准:第二册(2009年)	√	√	第一册 2008年	√	-	-	-	√	-	-	-	-	-
浙江省中药炮制规范(2015年版)	√	√	√	-	1986版	√	√	-	-	-	-	-	-
四川省中药饮片炮制规范(2015年版)	2002版	√	√	√	√	√	√	-	-	-	-	-	-
天津市中药饮片炮制规范(2022年版)	√	√	√	√	√	√	-	√	-	-	-	-	-
江西省中药饮片炮制规范(2008年版)	√	√	√	√	-	1991版	1991版	-	-	-	-	-	-
重庆市中药饮片炮制规范(2006年版)	√	√	√	-	-	√	-	-	-	-	-	-	-
安徽省中药饮片炮制规范(2019年版)	2005版	√	√	√	√	-	-	√	-	-	-	-	-
黑龙江省中药饮片炮制规范(2012年版)	-	-	√	√	√	√	-	-	-	-	-	-	-
湖北省中药饮片炮制规范(2018年版)	2009版	√	√	-	√	√	-	-	-	√	-	-	-
吉林省中药炮制标准(1986年版)	√	√	√	√	√	-	-	-	-	-	-	-	-
宁夏中药饮片炮制规范(2017年版)	-	√	√	-	√	-	-	-	-	-	-	-	-
山东省中药饮片炮制规范(2012年版)	2002版	√	√	-	2002版	√	-	-	-	-	-	-	-
辽宁省中药炮制规范(1986年版)	√	√	-	√	-	-	-	-	-	-	-	-	-
贵州省中药饮片炮制规范(2005年版)	√	-	-	√	√	-	-	-	-	-	-	-	-
广西中药饮片炮制规范(2007年版)	√	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
上海市中药饮片炮制规范(2018年版)	1994版	√	1962版	1994版	1994版	√	-	-	-	-	-	-	-
河北省中药饮片炮制规范(2003年版)	-	-	-	-	-	√	-	-	-	-	-	-	-
广东省中药炮制规范(1984年版)	√	-	-	√	-	-	-	-	-	-	-	-	-
云南省中药饮片炮制规范(1984年版)	√	√	-	√	√	-	-	-	-	-	-	-	-
云南省中药饮片标准·第二册(2005年)	-	-	√	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

注: √.被收录。表中标注的“1986版”,代表新版北京市中药饮片炮制规范(2008年版)中未收录该曲类中药,但旧版北京市中药饮片炮制规范(1986年版)中收录了该曲类中药,以此中标准作为本地区该曲类中药的质量标准,其他标注释义同上。

收录地区较为广泛的曲类中药主要是淡豆豉、六神曲、建曲、胆南星、半夏曲和红曲。2000年以来,北京、天津、安徽、四川等大多数地区先后出版了新的中药饮片炮制规范,仅少数地区如辽宁省依旧执行1986年出版的中药饮片炮制规范,相关质量标准较为滞后。近年来胥敏等^[16]、王郡瑶

等^[17]学者对各地区中药炮制规范中主要曲类中药的质量标准进行了分析,发现不同地区对同一曲剂的质量要求存在较大差异,笔者结合自己的分析结果,将各地区曲类中药质量控制存在的主要问题进行总结,主要有以下几方面:①曲类中药名称不完全统一。大部分地区曲类中药名称规定较为一致,但是吉林、广西和云南将“六神曲”命名为“神曲”;北京、上海、安徽、吉林、甘肃、福建、天津和山东将“建曲”命名为“建神曲”;江苏和山东将“红曲”命名为“红曲米”;北京将“酒曲”命名为“白酒曲”。②处方配比多有不同,处方组成及药味使用的炮制品亦存在差异。目前有 20 个地区炮制规范中收录了六神曲,但其处方中 6 味中药和面粉的配比至少有 12 种;各地区炮制胆南星时胆汁用量多有不同,是天南星用量的 0.64、2、4、5、6 或 7 倍不等,其中一半以上地区使用胆汁量是天南星的 4 倍;多数地区如湖南、河南等炮制规范规定半夏曲处方中含有六神曲且使用清半夏,而北京、四川规范中没有六神曲且使用法半夏,不仅处方组成不同,其君药半夏使用了不同的炮制品。③发酵工艺、条件和终点判断标准存在不同,多数曲类中药发酵条件较为宽泛或未规定其制法。曲剂最终形式大多为块状,不同地区对其制成块状的时间要求不一,有些要求先成型后发酵,有些要求先发酵后成型,还有少数规定不成形,如湖南规范不要求六神曲制成方块形状。胆南星发酵工艺较繁杂,不同地区规定差异较大,其发酵总天数为 5~7、7~15、40~50 d 或 1 年不等,且多数未对其发酵过程中的温度、湿度做出具体规定,仅少数如北京中药饮片炮制规范中规定胆南星的发酵和烘干温度为 30~50 °C,此外较多规范中未对曲类中药的制备或发酵工艺进行具体要求。目前曲剂的发酵终点多通过霉衣、气味等性状进行判断,但各个地区对同一曲剂规定存在一定的差异,如六神曲发酵终点规定为长出黄白色霉衣、白霉衣、霉菌或菌丝不等,建曲规定为具有酒香气、特异香气或清香气不等。④整体质量标准控制方法较为简单,体现曲类中药发酵特色的质控方法使用较少。目前各地规范中多数曲类中药仅是通过性状鉴别对其质量进行控制,部分会采用显微鉴别、薄层鉴别、水分检测和灰分检测方法,少部分如四川规范中的六神曲、建曲、半夏曲进行浸出物检查;胆南星(北京规范)、百药煎(四川、浙江规范)、红曲(四川、浙江规范)进行含量测定;炒六神曲(湖北规范)和四川规范中的红曲、半夏曲、百药煎进行黄曲霉毒素检查;红曲(四川、上海规范)通过高效液相色谱法对桔青霉素含量进行检查。

3 曲类中药的现代研究

随着现代生物技术和分析技术的快速发展,曲类中药的发酵工艺不断被优化,其质量控制研究也逐渐深入全面,曲类中药的现代化研究结果对提高其整体质量和对其质量进行有效控制具有良好的借鉴意义。本文主要对近年来曲类中药发酵工艺和质量控制方法两方面的现代化发展现状进行概述,以期对曲剂整体质量标准的提升提供参考。

3.1 发酵工艺

曲剂是一类通常经过发酵工艺制备的传统制剂,其处方药味在适宜的环境中经微生物发酵后可产生缓和药性、增强或改变药效、降低毒性的作用^[7],如淡豆豉发酵后化学成分转化为易被人体吸收利用的物质,可更好地发挥宣发郁热的临床疗效^[18];胆南星由天南星或制天南星经胆汁炮制而来,动物物质能量代谢实验^[19]和栅藻延迟发光科学理论指标^[20]证明生/制天南星炮制为胆南星后药性由温转为寒性,动物实验研究证明天南星经胆汁发酵后抗惊厥作用增强,产生解热作用,并可有效降低死亡率,使其毒性降低^[21],发酵制备工艺提高了曲类中药临床应用的有效性和安全性,具有中药炮制的特色和优势。目前,曲类中药的现有质量标准中发酵炮制工艺通常采用自然固体发酵技术,在适宜环境下利用空气中存在的复杂多样菌种进行混合发酵,其操作简便,成本较低廉,但不同地区自然环境的菌种结构存在差异,相对而言可控性较差^[10]。王俊虎等^[22]、王秋红等^[23]分别从六神曲中检测出米酵菌酸和黄曲霉菌等 3 种真菌,石柳等从淡豆豉中检测出金黄色葡萄球菌等 4 种控制菌,从六神曲中检测出大肠埃希菌等 3 种控制菌^[24],说明自然菌种发酵过程中易受杂菌污染,导致曲类中药的质量不稳定,存在一定的安全问题。近年来随着微生物学、酶工程、现代发酵工程等现代生物技术的快速发展,越来越多研究者对曲类中药的现代发酵工艺进行探索,通过优选控制发酵菌种,改进发酵工艺参

数等方法,以期提高曲类中药的质量、安全和稳定^[25]。

目前曲类中药的现代发酵工艺主要分为单菌种固体发酵、多菌种协同固体发酵和液体发酵^[10-26],其主要相关研究见表7。

表7 曲类中药的现代发酵工艺相关研究
Table 7 Research on modern fermentation technology of Fermented Chinese Medicine

发酵方法	曲类	研究者	优势菌种	评价标准	发酵工艺	研究结果
单菌种固体发酵	六神曲	高慧 ^[27]	毛霉属霉菌	薄层色谱、淀粉酶和蛋白酶活力、消化功效	30℃左右培养7d或至长满菌丝	单一菌种发酵成品质量更优,可保证质量稳定并杜绝黄曲霉素问题
	六神曲	郭吉野 ^[28]	黄曲霉	淀粉酶和蛋白酶活力	加棉塞,置30℃的恒温恒湿箱中发酵培养3d(RH 60%)后将曲料取出并于40℃低温烘干	在酶活性方面可稳定提高六神曲的质量,但可能会产生黄曲霉素
	六神曲	张红玲 ^[29]	枯草芽孢杆菌	外观性状、消食功效、GC-MS成分分析	加棉塞,置37℃、湿度75%的恒温恒湿箱中发酵培养4d后于冷冻干燥机中冻干	枯草芽孢杆菌纯菌种发酵产品综合表现优于传统发酵产品
	半夏曲	孙佳彬 ^[30]	枯草芽孢杆菌	外观性状、有机酸含量(琥珀酸)、刺激性及止咳化痰、消食药效	加棉塞,锡箔纸包住置28℃的生化培养箱中发酵3d(RH 75%)后冻干	枯草芽孢杆菌纯菌种发酵产品综合表现优于传统发酵产品
	加味半夏曲	梁琦 ^[31]	黑曲霉	淀粉酶和蛋白酶活力	加棉塞,锡箔纸包住置28℃的生化培养箱中发酵72h后于40℃电热鼓风干燥箱中低温烘干	纯菌种发酵过程未受杂菌污染,成品在酶活性方面质量更好
	淡豆豉	王萍 ^[32]	枯草芽孢杆菌	纤溶酶活性	37℃前酵7d,再经42℃后酵3d	枯草芽孢杆菌纯菌种发酵产品纤溶酶活性最强
多菌种协同固体发酵	六神曲	王舒玉 ^[33]	米根霉、扣囊复膜孢酵母	淀粉酶和蛋白酶活力	米根霉和扣囊复膜孢酵母接种比例1:2,接种量15%,在32.5℃下协同发酵6d	优势菌种协同发酵产品酶活性优于传统发酵产品,且质量批次间更稳定
	六神曲	马维维 ^[34]	枯草芽孢杆菌、赛氏曲霉	淀粉酶和蛋白酶活力、苦杏仁苷及青蒿素含量变化	赛氏曲霉和枯草芽孢杆菌接种比例1:2,接种量10%,在30℃,湿度85%,下发酵8d	协同发酵工艺条件稳定可行
	淡豆豉	王萍 ^[35]	伞枝梨头霉和米曲霉	蛋白酶和β-葡萄糖苷酶活性	先经28℃发酵7d,再经42℃发酵3d	多菌种联合发酵对品质提高具有实际意义
	胆南星	施宇星 ^[36]	肠球菌属、铅黄肠球菌	UPLC-QqQ-MS/MS测定指标成分含量	肠球菌属和铅黄肠球菌接种比例1:1,接种量2.5%,置32℃、相对湿度80%的恒温恒湿培养箱发酵15d	复合菌种发酵在相同时间内可使发酵更完全,缩短发酵时间
	红曲	朱蕊 ^[37]	紫色红曲菌、酵母菌	有效成分洛伐他汀含量、色素含量	调节含水量在40%~50%,28℃静置培养48h后摇散、摊平,此后每24h摇瓶1~2次,发酵14d	紫色红曲菌纯菌种发酵产品洛伐他汀含量稳定且高于市售产品,菌种共发酵产品洛伐他汀含量更高
百药煎	胡梦 ^[38]	革兰阳性菌、酵母菌	有效成分没食子酸的含量、对金黄色葡萄球菌的抑制活性	底物浓度为50%、接种量为1.2ml,细菌和酵母菌的接种比例为1:2,30℃条件下培养66h	混菌固态发酵产品没食子酸含量和抗菌活性均高于百药煎传统炮制品	
液体发酵	六神曲	程亦雄 ^[39]	赛氏曲霉	淀粉酶和蛋白酶活力	K ₂ HPO ₄ 为神曲液态发酵所需的无机盐,向150mL水中加入面粉麦麸量12g和K ₂ HPO ₄ 0.15g,温度28℃,摇床转速180r·min ⁻¹ 发酵5d	赛氏曲霉纯菌种液态发酵利于控制发酵产品的质量,保证产品安全性
	六神曲	程亦雄 ^[40]	枯草芽孢杆菌、赛氏曲霉	淀粉酶和蛋白酶活力,促肠胃蠕动作用	赛氏曲霉和枯草芽孢杆菌的接种比例为1:2,总接种量为5%,同时接种,发酵温度为28℃,摇床转速180r·min ⁻¹ ,发酵7d	协同液态发酵产品肠胃推进功能显著

单菌种固体发酵工艺中选取优势纯种菌种,并对发酵菌种的接种量、发酵温湿度、时间等条件进行严格控制,排除了曲类中药发酵过程中受到其他杂菌污染的可能,较自然固体发酵具有周期短,工艺可控,产品质量稳定的优势^[41]。现有研究表明单菌种发酵曲类中药常在酶活性方面较传统发酵产品表现出显著优势,但曲类中药传统发酵过程几乎都是多菌种共同参与,微生物共同作用达到发酵的目的,单菌种发酵产品的整体临床疗效与传统发酵可能存在一定的差异。多菌种协同固体发酵工艺和单菌种固体发酵较为相似,可对其发酵条件进行严格控制,其特点是选取多种优势菌种进行协同发酵,考察多菌种共同作用的影响,和传统发酵特点更为接近,一定程度上弥补了单一菌种发酵的不足,在曲类中药整体质量的提高方面具有较大潜力。曲类中药液体发酵是将由处方药物组成的曲料溶解在液体中作为培养基,接入菌种后在一定条件下培养一段时间得到发酵产物。液体发酵可接入单一菌种或多菌种进行协同发酵,受物质浓度、接种量、培养基成分、温度、发酵时间等条件影响^[26],其具有较固体发酵工艺产品质量稳定可控的优势,同时可进行大规模生产,较固体发酵生产效率高、发酵过程可控性更强^[40-42]。

3.2 质量控制方法

目前曲类中药现行质量标准中采用的质量控制方法多集中于性状鉴定、显微鉴别和水分检查,难以对其质量进行全面深入的控制。然而,曲类中药大多处方组成复杂,发酵制备工艺繁琐,产品质量

稳定性较差, 不同地区质量差异较大, 其质量控制问题受到业内越来越多的关注, 已有较多学者利用现代分析技术对曲类中药的质量控制进行深入研究, 这对曲类中药质量标准的提升具有重要借鉴意义。

3.2.1 含量测定

中药内有效成分的多少对其疗效具有重要影响, 通过对曲类中药有效成分进行含量测定, 可有效对其质量进行评价和控制。高效液相色谱 (HPLC) 具有分析速度快, 准确性强, 灵敏度高, 重复性好的特点, 已广泛应用于曲类中药相关成分的含量测定。

六神曲含量测定质控研究方面, 谢彦博等^[43]采用高效液相色谱-紫外检测 (HPLC-UV) 对不同产地六神曲中有效成分青蒿素、芦丁和槲皮素的含量进行测定, 对其质量评价提供了量化指标; 仇雪等等^[44]建立了同时测定市售六神曲中 4 种主要成分含量的高效液相色谱-二极管阵列检测 (HPLC-DAD) 方法, 该方法简便可行; 刘冲等^[45]首次采用高效液相色谱-蒸发光散射检测法 (HPLC-ELSD) 对 9 批六神曲中青蒿素含量进行测定, 方法学考察结果良好; 马开等^[46]创新性地建立波长切换 HPLC 同时测定 10 批市售六神曲中 9 个成分的含量, 测定简便结果准确, 可为六神曲质量控制提供参考依据。

胆南星含量测定质控研究方面, 陈云等^[47]、刘晓峰等^[48]和蔡宇忆等^[49]利用 HPLC-ELSD 建立了胆南星中胆酸类有效成分的含量测定方法, 可对胆酸类成分进行有效控制; 李瑶^[50]建立了同时测定游离型和结合型猪去氧胆酸和鹅去氧胆酸含量的 HPLC-ELSD 方法, 可用于不同制法生产胆南星的含量测定, 通过紫外-可见分光光度法测定胆南星总黄酮含量, 同时采用 HPLC 建立了夏佛托苷和异夏佛托苷含量测定方法, 质量标准修订草案含量测定项下要求夏佛托苷不得少于 0.07%; 万军等^[51]利用紫外分光光度法建立胆南星中总胆酸的含量测定方法, 该方法准确、简便、重复性好; 赵启苗等采用紫外分光光度法在 379 nm 下测定胆南星中总胆酸的含量, 并利用高效液相色谱-电雾式检测器法 (HPLC-CAD) 建立了猪去氧胆酸和鹅去氧胆酸的含量测定方法^[52]; 此外蔡宇忆^[53]结合胆南星多种成分测定结果, 建立了基于灰色关联度分析模型的多成分综合质量评价模式, 丰富了胆南星的质量评价方法。

淡豆豉含量测定质控研究方面, 杜红娜^[54]和杨丹等^[55]以染料木素为对照品, 分别在 263、261 nm 下建立了淡豆豉中总异黄酮的紫外-可见分光光度 (UV) 含量测定方法, 其中杜红娜首次利用 HPLC 建立淡豆豉中大豆苷、染料木苷、大豆苷元和染料木素多指标成分含量测定方法; 李鸢等^[56]、张景等^[57]分别利用 HPLC 和超高效液相色谱 (UPLC) 建立了同时测定淡豆豉中的 6 种活性成分的含量测定方法, 此外支雅婧等^[58]、张敏等^[59]分别以大豆苷元和染料木苷为内参物, 通过 HPLC 建立了淡豆豉多种活性成分含量的一测多评方法, 其结果与外标法测量无明显差异, 可更简便全面地控制淡豆豉的质量。

百药煎含量测定质控研究方面, 华丽萍^[60]和肖芳等^[61]利用 HPLC 测定百药煎中没食子酸的含量, 分别规定其不得低于 30.0% 和 33.0%, 为百药煎质量评价提供了量化标准; 王瑞生等^[62]利用反相高效液相色谱法 (RP-HPLC) 对没食子酸和鞣花酸含量进行同时测定, 可对百药煎质量进行更全面的评价。

此外, 许红莉等^[63]建立了沉香曲中 4 种活性成分含量测定方法, 结果准确, 重复性好, 可用于沉香曲的质量控制; 毛鑫等^[64]、张钰祺等^[65]均采用电位滴定法对半夏曲中总有机酸含量 (琥珀酸) 进行测定, 其中毛鑫等还利用紫外分光光度法测定半夏曲中总生物碱 (盐酸麻黄碱) 含量, 为半夏曲质量控制的优化提供了实验依据。

3.2.2 指纹/特征图谱

指纹/特征图谱可从整体上对曲类中药进行定性分析, 用于建立新的质量控制方法, 高效液相色谱法除广泛应用于曲类中药化学成分的定量分析外, 还常用于建立其指纹/特征图谱。练晶军^[66]利用 HPLC 初步建立了六神曲的指纹图谱, 研究发现不同产地六神曲质量差异较大, 需要规范各地六神曲的生产工艺, 以控制其质量稳定; 刘会民等^[67]也建立了六神曲的 HPLC 指纹图谱, 对 11 个不同产地

六神曲进行分析共得 4 个共有峰；王丽芳等^[68]通过液相色谱质谱联用技术（LC-MS）建立了具有 15 个共有峰的六神曲指纹图谱，并对不同六神曲其发酵前后槲皮苷、木犀草素、槲皮素 3 种药效成分的变化进行研究，为完善六神曲的质量控制方法提供了实验依据。胥敏^[69]对建曲的质量标准提升进行了研究，建立了其 HPLC 特征图谱，但不同批次间图谱信息差异大，共有峰数量较少，难以对建曲进行有效质量评价；此后郑艳萍等^[70]、孙梦梅等^[71]均建立了建曲的 HPLC 指纹图谱，其中郑艳萍等确认了 17 个共有峰，指认了没食子酸在内的 5 个主要成分，孙梦梅等标定了 46 个共有峰，归属了 21 个成分，并筛选出 5 个差异性标志物可有效区分不同发酵程度的建曲，为优化建曲质量评价和控制方法提供有效参考。廖丽娜等^[72]、张景等^[73]分别利用 HPLC 和 UPLC 建立了淡豆豉的指纹图谱，均发现不同产地淡豆豉的整体化学成分相似性较明显，可用指纹图谱对其质量进行评价。王瑞生等^[74]采用 RP-HPLC 测定了百药煎指纹图谱并确认 10 个共有峰，陈晶晶等^[75]利用 HPLC 建立了具有 11 个共有峰的百药煎指纹图谱，指认了其中 5 种成分，并采用聚类分析进行评价，对百药煎质量控制方法的提升具有重要参考意义。陈云等^[76]和杨紫莹等^[77]建立了胆南星的 HPLC 特征图谱，可有效鉴别不同制法所得的胆南星或天南星不同炮制品，为胆南星的质量评价提供科学依据。张超等^[78]建立了半夏曲的 HPLC 特征图谱，指认出鸟苷、肌苷和腺苷 3 个特征峰，确定发酵过程中产生了 7 种新的化合物，丰富了半夏曲的物质基础研究。此外，朱德全等^[79]建立了六神曲的红外光谱指纹图谱，确定了 11 个共有峰，可通过其峰数、形状及相对强度对六神曲炮制程度进行快速鉴别和控制。

3.2.3 性状鉴别

性状鉴别是曲类中药质量控制最常用的方法之一，但质量标准中普遍通过人工观察其外观颜色、气味性状来判断发酵终点和质量优劣，缺少可量化的客观性状评价指标。近年来电子鼻、电子舌和机器视觉智能感官技术发展迅速，化学计量学分析方法不断进步，目前已应用于曲类中药的质量评价和控制，可为曲类中药性状鉴别标准的提升提供参考。

张红玲等^[29]结合主成分分析（PCA）和判别因子分析（DFA）建立了稳定可靠的电子舌区分味道差异的方法，结果表明电子舌 DFA 模型可准确区分六神曲发酵前后的样品；胥敏等^[80]利用机器视觉和电子鼻技术建立了建曲“遍起白霉，有酒香气”传统判断标准的客观化评价指标，检测的颜色和气味的特征值变化情况与传统“白霉”和“酒香气”变化基本一致，可从客观方面对建曲性状进行有效鉴别；李欣逸等^[81]通过电子鼻技术建立胆南星气味指纹图谱，结合 PCA 和统计质量控制分析（SQC）可对不同发酵时间及不同胆汁比例的胆南星样品进行定性鉴别；赵超凡等^[82]使用电子鼻对纯菌种和混菌发酵淡豆豉的风味进行区分，结果显示二者差异显著；李雪春等^[83]采用电子鼻收集百药煎发酵过程中气味变化信息，结合 PCA 和线性判别分析（LDA）可精确区分不同发酵时间样品；张超^[84]通过“新药工中药成像分析系统”软件和电子鼻技术对半夏曲发酵过程中颜色和气味特征进行分析，发现其发酵前后颜色气味差异明显，可对半夏曲的颜色气味变化进行客观化定性分析；李志远等^[85]利用沉香和沉香曲气味差异建立了电子鼻检测方法，结合人工神经网络模式识别方法可对沉香曲和沉香进行有效区分，对其伪劣品进行鉴别。

3.2.4 其他

曲类中药多由传统发酵工艺制备，发酵过程中会经微生物分解产生多种代谢物，与空气接触易受杂菌污染可能产生有害物质，从而存在一定安全隐患，因此曲类中药质量控制方法的建立需要考虑对其发酵产物和有害物质进行评价和控制。目前可体现曲类中药发酵特色的质量控制方法较少，王郡瑶等^[86]利用衍生化-HPLC 测定六神曲中酶解葡萄糖含量用于计算糖化酶活力，通过糖化酶活力对不同厂家六神曲的质量进行评价；王云庭等^[87]通过紫外-可见分光光度法测定麦芽低聚糖酶活性，对不同产地不同炮制规格六神曲的质量进行评价，并采用聚类分析评价六神曲质量等级。为保障曲类中药的用药安全，部分研究学者对其黄曲霉毒素、桔霉素、米酵菌酸等生物毒素进行了评价，如石柳等^[88]通过超高效液质联用法（UPLC-Q-TOF-MS）在部分六神曲中检测出超标的黄曲霉毒素 B1（AFB1）；李春玲等^[89]利用超高效液质联用法（UPLC-MS/MS）监测到淡豆豉自然发酵过程中产生了黄曲霉毒素 B1、B2、G1、G2；龚燕等^[90]和李汶等^[91]均用酶联免疫吸附法（ELISA）分别在红、曲、六神曲和

淡豆豉中检测出 AFB₁；LI Y N 等^[92-93]采用间接竞争性 ELISA 在红曲中检出桔霉素；LIU R 等^[94]建立了有效测定红曲中桔霉素含量的 HPLC；王俊虎等^[95]利用 UPLC-MS/MS 快速测定出多批建曲中米酵菌酸含量较高。以上研究提示曲类中药可能存在黄曲霉毒素等生物毒素，对其质量安全造成较大隐患，曲类中药制定质量标准时应考虑采用适当方法对其内在生物毒素进行评价和控制，以确保曲类中药的安全性。

4 讨论与建议

本文对曲类中药的应用和质量标准现状进行统计分析，发现其可通过特殊处方药味或中成药制剂的形式在临床上较广泛地应用，但现行的曲类中药质量标准存在不同地区处方和制法差异较大，质量控制方法简单落后，缺少客观性、安全性和发酵特色评价指标等问题，难以对曲类中药的整体质量进行有效控制。笔者针对曲类中药质量标准方面现存的主要问题，提出以下几点改进建议。

4.1 建议统一和规范曲类中药的处方，并优化完善其制备工艺

曲类中药在较多地区的质量标准中都有收录，由于其在各地都有悠久的应用传承历史，实际应用中曲类中药的处方组成、药味规格及处方配比存在一定的差异，这对曲类中药的整体疗效具有较大影响。因此，建议对曲类中药的历史沿革进行考证，对其处方组成等进行明确规范，最终确定统一的处方。不同地区曲类中药的制法也有区别，主要表现为发酵工艺条件不同、发酵终点判断标准不一，且主要通过传统固体发酵工艺进行制备，发酵条件控制不够严格易受杂菌污染，难以保证曲类中药的质量稳定性，建议利用现代分析方法和发酵技术对曲类中药的发酵工艺进行综合评价和优化，通过完善制法提高曲类中药的质量和稳定性。

4.2 建议完善曲类中药质量控制方法，更新提升质量标准

目前曲类中药的质量控制方法主要集中于性状鉴别，仅部分具有鉴定、检查等相关规定，缺乏含量测定、指纹/特征图谱整体评价等指标，且性状鉴别主要通过主观判断，缺少客观评价标准。建议利用液相色谱、质谱等检测分析方法对曲类中药的药效成分进行监测，并建立指纹/特征图谱在整体上对其质量进行评价，此外可以通过电子鼻、电子舌和机器视觉智能感官技术对曲类中药的颜色、气味等性状进行量化指标评价，减少主观判断误差。通过建立多种客观准确的评价方法对曲类中药质量进行整体全面控制，为其质量标准的提升提供参考和方向。

4.3 建议补充曲类中药的安全性评价方法，并建立具有发酵特色的评价指标

曲类中药制备过程中常经多种微生物分解作用，发生一系列生物反应而产生各种酶或代谢产物，在一定程度上会影响曲类中药药效，此外微生物发酵过程中可受到杂菌污染而产生生物毒素，对曲类中药的安全造成隐患。建议充分利用现代分析检测技术对曲类中药的酶活力、乳酸等有效代谢产物和黄曲霉毒素等生物毒素进行测定，通过发酵特色和安全性评价指标对曲类中药进行全面的内在质量控制，保障曲类中药整体的安全和有效。

4.4 建议明确并统一曲剂的内涵，规范曲类中药的应用管理乱象

从目前公布的曲剂定义来看，曲类中药是“制剂”而非“药材和饮片”，但从曲剂的历史发展和现今临床应用方式分析，其既可以成方制剂形式直接使用，也可作为特殊药材或饮片在其他成方制剂/临床复方中间接发挥疗效，同时具有特殊“药材和饮片”的身份和作用。由于定义中曲剂的身份和其应用存在差异，目前市场上曲类中药的分类和应用管理较为混乱。首先，曲类中药的管理标准和应用情况存在矛盾，胆南星和淡豆豉的历史发展表明二者是传统曲剂，但是现今均被收录于《中国药典》“药材和饮片”部分和多个地区的中药饮片炮制规范，被当作药材和饮片进行管理，而胆南星已获得国家药品批准文号，可作为中药制剂在临床上直接使用，这与其分类和管理标准有矛盾；其次，不同标准对曲类中药的分类不同，部颁标准《卫生部药品标准·中药成方制剂》中收录了六神曲等部分曲类中药的制剂质量标准，认为六神曲等是制剂，而多个地区的中药饮片炮制规范中收录了六神曲等部分曲类中药的饮片质量标准，认为六神曲等是饮片，六神曲等在临床上应用方式和管理标准多

样, 导致其作为制剂使用时管理标准可能是饮片, 作为饮片使用时管理标准可能是制剂, 应用管理方面出现混乱; 再者, 曲类中药被定义为制剂, 而部分曲类中药没有相关的制剂质量标准, 如胆南星、淡豆豉、红曲和百药煎, 且现有曲类中药的制剂质量标准已有近 20 多年未进行更新, 内容较为落后。基于曲类中药存在的以上问题, 建议对曲剂从古至今临床应用的演变进行考证, 以明确其内涵并进行全国性地统一和普及; 建议对胆南星和淡豆豉的身份进行商讨和补充说明, 以规范其分类和管理; 建议针对曲类中药“制剂”和“饮片”的双重应用身份及两类管理标准分别进行细致的要求和说明, 明确曲类中药在不同情况下应使用相关管理办法, 以保证曲类中药应用管理方面有序进行; 建议制定并完善曲类中药的制剂质量标准, 以对其整体质量进行有效控制和评价, 同时建议对曲类中药实行国家批准文号或地方备案制管理, 以提高市场上曲类中药的整体质量, 保证其不论作为“制剂”还是“饮片”使用, 均能充分发挥临床疗效。

5 小结

曲类中药具有自己独特的疗效, 从古至今在临床上时有应用。本文通过分析曲类中药的应用和质量标准现状, 结合其现代化发展情况, 对曲类中药质量标准中存在的问题进行总结分析, 建议通过统一和规范曲类中药的处方, 完善制备工艺和质量控制方法, 建立发酵特色和安全性评价指标来提升曲类中药的质量标准, 为曲类中药整体质量的提高和临床应用的安全有效性提供保障, 并建议明确和统一曲剂的内涵, 制定和完善曲类中药的制剂质量标准, 为曲类中药的规范化发展提供参考。

参考文献

- [1] 南淑玲. “曲剂”名词源流考[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 3949.
- [2] 轻工业部医药工业管理局. 中药成药配制经验介绍[M]. 北京: 轻工业出版社, 1956: 115.
- [3] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准(中药成方制剂第九册)[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1994.
- [4] 中医药学名词审定委员会. 中医药学名词[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 172.
- [5] 李灿, 吴晨悦, 吴静义, 等. 中药新药用中药材质量标准的引用及相关问题探讨[J]. 中国药事, 2021, 35(9): 994.
- [6] 杨建平, 李京生. 曲类中药的生产规范化[J]. 中药研究与信息, 2002, 4(4): 25.
- [7] 张欢, 高胜美, 王跃飞, 等. 中药“曲剂”发酵的物质和功能变化及机制研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(8): 2473.
- [8] 雷载权. 中药学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1995: 172.
- [9] 朱柏雨, 杨程, 姜媛媛, 等. 中药六神曲消化酶和生物活性研究进展[J]. 分子植物育种, 2018, 16(11): 3763.
- [10] 刘莹, 郭二燕, 冯锋, 等. 曲类中药发酵炮制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(10): 1371.
- [11] 卫若楠, 张映红, 赵林华. 常用曲类中药研究进展[J]. 河南中医, 2021, 41(5): 785.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [13] 夏玲红, 孙黎, 王玉洪, 等. 血脂康临床应用研究进展[J]. 医药导报, 2018, 37(S1): 56.
- [14] 蔡若舟, 侯安国. 脂必妥制剂临床应用研究进展[J]. 云南医药, 2014, 35(2): 227.
- [15] 蒋沅岐, 董玉洁, 周福军, 等. 红曲的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(23): 7379.
- [16] 胥敏, 吴纯洁, 李欣逸, 等. 曲类中药质量标准共性问题的思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 16.
- [17] 王郡瑶, 程显隆, 李婷, 等. 发酵类中药质量控制现状和问题[J]. 中国食品药品监管, 2022, 217(2): 60.
- [18] 林王敏, 翁倩倩, 邓爱平, 等. 基于文献的淡豆豉发酵过程成分转化分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(9): 2119.
- [19] 苏发智, 白晨曦, 张文森, 等. 基于正常及寒热证模型大鼠物质能量代谢的天南星与胆南星的药性研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(17): 4682.
- [20] 张玉凤, 杨美娜, 庞靖祥, 等. 基于栅藻延迟发光的制天南星、胆南星药性研究[J]. 中草药, 2018, 49(23): 5573.
- [21] 单丽倩, 刘晓峰, 崔亚晨, 等. 天南星炮制成胆南星的“减毒改性”作用[J]. 中成药, 2021, 43(6): 1608.
- [22] 王俊虎, 乔勇升, 王建, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法快速测定六神曲中的米醇酸[J]. 色谱, 2019, 37(9): 963.
- [23] 王秋红, 苏阳, 王荔慧, 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.
- [24] 石柳, 丁纯洁, 陈丽艳, 等. 发酵类中药饮片淡豆豉和六神曲微生物污染情况及耐热菌考察[J]. 中国医药导报, 2021, 18(7): 39.
- [25] 唐思园. 胆南星发酵炮制工艺研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [26] 梁红娟, 季新燕, 李津, 等. 液体发酵技术在中药研究方面的应用[J]. 山西中医学院学报, 2012, 13(4): 75.
- [27] 高慧, 贾天柱. 单一菌种发酵神曲的质量比较研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(20): 2323.
- [28] 郭吉野, 李莹, 王德馨, 等. 六神曲的发酵菌种分离及纯种发酵考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 12.
- [29] 张红玲. 六神曲消食化积药效及物质基础研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [30] 孙佳彬. 发酵半夏曲减毒增效的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [31] 梁琦. 加味半夏曲的发酵工艺, 优势菌种分离与鉴定及纯种发酵研究[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2019.
- [32] 王萍, 陈丽艳, 孙银玲, 等. 单、双菌发酵淡豆豉不同发酵期纤溶酶活性[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(9): 999.
- [33] 王舒玉, 阮明月, 栗园林, 等. Box-Behnken 响应面法优化六神曲两优势菌协同发酵工艺[J]. 中国现代中药, 2022, 24(8):

- 1543.
- [34] 马维维, 戚岑聪, 张艳聪, 等. 六神曲固态协同发酵工艺优化及物质动态变化研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35 (5): 1291.
- [35] 王萍, 陈丽艳, 孙银玲, 等. 以蛋白酶和 β -葡萄糖苷酶活性评价淡豆豉发酵工艺[J]. 食品工业, 2020, 41 (11): 29.
- [36] 施宇, 刘晓峰, 单丽倩, 等. 胆南星发酵菌种的分离鉴定与复合菌种发酵初探[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (17): 150.
- [37] 朱蕊, 彭林, 刘双平, 等. 高产洛伐他汀红曲菌的筛选及菌种共酵对红曲固态发酵的影响[J]. 食品工业科技, 2019, 40 (11): 168.
- [38] 胡梦. 百药煎传统炮制过程中微生物的分离、鉴定及降解鞣质最佳菌种组合的筛选[D]. 上海: 中国医药工业研究总院, 2018.
- [39] 程亦雄. 六神曲纯种深层发酵的工艺研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [40] 程亦雄, 张婧, 戚岑聪, 等. 赛氏曲霉深层发酵神曲的工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19 (19): 42.
- [41] 刘双, 杨静, 江振作, 等. 中药“神曲”发酵工艺及质量标准研究进展[J]. 天津中医药, 2015, 32 (5): 318.
- [42] 董凡, 李浩然, 王少平, 等. 黄芪的发酵研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46 (6): 1333.
- [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.
- [44] 仇雪, 任娟, 呼木吉勒图, 等. 市售六神曲质量研究[J]. 中南药学, 2019, 17 (8): 1260.
- [45] 刘冲, 刘荫贞, 乐智勇, 等. 高效液相色谱-蒸发光散射检测器法测定六神曲中青蒿素的含量[J]. 中南药学, 2017, 15 (2): 225.
- [46] 马开, 田萍, 张迪文, 等. 波长切换 HPLC 法同时测定六神曲中 9 个成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2019, 39 (3): 526.
- [47] 陈云, 郁红礼, 吴皓, 等. 发酵对胆南星中胆汁酸类成分的影响及胆南星中 3 种游离胆汁酸含量测定研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43 (22): 4457.
- [48] 刘晓峰, 崔亚晨, 单国顺, 等. 胆南星中胆酸类成分含量测定及发酵前后含量比较[J]. 中国现代中药, 2019, 21 (3): 375.
- [49] 蔡宇亿, 叶永浩, 杨丽莹, 等. HPLC-ELSD 法测定胆南星中胆酸类成分的含量[J]. 广东药学院学报, 2016, 32 (3): 311.
- [50] 李瑶. 胆南星炮制前后成分变化及质量标准研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [51] 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.
- [52] 赵启苗, 单国顺, 陈江宁, 等. 胆南星质量评价方法初探[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (6): 28.
- [53] 蔡宇亿. 胆南星的质量标准提高研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2016.
- [54] 杜红娜. 不同辅料对淡豆豉炮制过程及质量影响的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [55] 杨丹, 王洪礼, 马丹宁, 等. 不同发酵条件对淡豆豉中总异黄酮含量及蛋白酶活力的影响[J]. 中国现代中药, 2016, 18 (7): 826.
- [56] 李鸫, 曹冬英, 许文, 等. 基于发酵过程的淡豆豉 6 种黄酮类成分质量控制研究[J]. 药学研究, 2019, 38 (10): 563.
- [57] 张景, 冯亭亭, 张明柱. UPLC 同时测定淡豆豉中 6 种异黄酮的含量[J]. 中药材, 2016, 39 (11): 2563.
- [58] 支雅婧, 王梦, 甄亚钦, 等. 淡豆豉活性成分一测多评检测方法建立[J]. 大豆科学, 2021, 40 (5): 696.
- [59] 张敏, 吴运莉, 印酬, 等. “一测多评”法测定淡豆豉药材中 4 种黄酮类成分[J]. 中国药学杂志, 2014, 49 (19): 1740.
- [60] 华丽萍. 百药煎质量标准研究[J]. 智慧健康, 2021, 7 (20): 34.
- [61] 肖芳, 黄勤挽, 易佳佳. 百药煎质量标准研究[J]. 中药与临床, 2016, 7 (4): 18.
- [62] 王瑞生, 张振凌, 王胜超, 等. HPLC 法同时测定五倍子发酵百药煎中没食子酸及鞣花酸含量[J]. 中国现代中药, 2016, 18 (7): 831.
- [63] 许红莉, 张明, 何胜利. 高效液相色谱法测定沉香曲中羌活醇、异欧前胡素、木香炔内酯和去氢木香内酯的含量[J]. 中南药学, 2014, 12 (2): 161.
- [64] 毛鑫, 阮俊杰, 王熠, 等. 双指标控制半夏曲质量及其含量检测方法研究[J]. 西部中医药, 2018, 31 (4): 31.
- [65] 张钰祺, 易徐航, 颜干明, 等. 电位滴定法测定不同半夏曲中总有机酸的含量[J]. 江西中医药, 2019, 50 (10): 64.
- [66] 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.
- [67] 刘会民, 刘腾飞, 刘蓬蓬. 六神曲不同产地的 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中医药导报, 2015, 21 (12): 24.
- [68] 王丽芳, 高文远, 徐鑫, 等. 鲜干品组方六神曲发酵前后指标成分的 LC-MS 测定及指纹图谱分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24 (1): 8.
- [69] 胥敏. 建曲质量标准提升及发酵过程研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [70] 郑艳萍, 朱红军, 秦昆明, 等. 川产建曲中 5 种成分含量的测定及 HPLC 指纹图谱的初步建立[J]. 中药材, 2018, 41 (5): 1138.
- [71] 孙梦梅, 王瑞生, 张振凌, 等. 基于指纹图谱及化学计量学研究不同发酵程度建曲中成分变化[J]. 中草药, 2022, 53 (14): 4340.
- [72] 廖丽娜, 张明敏, 曹尉尉, 等. 淡豆豉药材的高效液相指纹图谱研究[J]. 药学实践杂志, 2012, 30 (5): 351.
- [73] 张景, 冯亭亭, 张明柱. 淡豆豉 UPLC 指纹图谱[J]. 中成药, 2017, 39 (7): 1531.
- [74] 王瑞生, 史莲莲, 张振凌, 等. HPLC 指纹图谱研究五倍子发酵百药煎化学成分变化[J]. 中草药, 2017, 48 (18): 3734.
- [75] 陈晶晶, 张振凌, 曹淼淼, 等. 百药煎 HPLC 指纹图谱的建立及其中 5 种成分的含量测定[J]. 中国药房, 2020, 31 (2): 173.
- [76] 陈云, 陈劲松, 郁红礼, 等. 胆南星发酵制品与混合蒸制品的鉴别研究[J]. 世界中医药, 2019, 14 (2): 283.
- [77] 杨紫莹, 王芳静, 金传山, 等. 天南星及炮制品天南星和胆南星水提物 HPLC 特征图谱比较研究[J]. 中草药, 2020, 51 (3): 639.
- [78] 张超, 卢一, 范润勇, 等. 半夏曲发酵过程化学成分的 HPLC 特征指纹图谱分析[J]. 中国现代中药, 2016, 18 (7): 818.
- [79] 朱德全, 刘丽萍, 王闽予, 等. 六神曲及其炮制品的红外光谱特征研究[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31 (7): 164.
- [80] 胥敏, 刘玉杰, 解达帅, 等. 建曲发酵过程的最佳“火候”[J]. 中成药, 2017, 39 (1): 136.
- [81] 李欣逸, 解达帅, 张超, 等. 基于电子鼻技术的胆南星定性鉴别研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (8): 6.
- [82] 赵超凡, 吴姗姗, 赵文俊, 等. 不同发酵方式对淡豆豉品质及风味的影响[J]. 食品工业科技, 2022, 43 (23): 144.
- [83] 李雪春, 韩小敏, 禹玉洪, 等. 电子鼻监测百药煎的固态发酵[C]. 运城: 2009 全国中药创新与研究论坛, 2009: 126.
- [84] 张超. 半夏曲质量标准提升及发酵过程研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [85] 李志远, 舒涵, 靳梦亚, 等. 基于电子鼻和人工神经网络的沉香与沉香曲鉴别[J]. 中国现代中药, 2021, 23 (2): 286.

- [86] 王郡瑶, 程显隆, 李明华, 等. 基于衍生化-HPLC 测定酶解葡萄糖的方法评价六神曲中糖化酶活力[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(1): 121.
- [87] 王云庭, 杜杰, 金锋, 等. 不同产地六神曲麦芽低聚糖酶活力实验比较研究[J]. 中国现代中药, 2016, 18(7): 814.
- [88] 石柳. 淡豆豉和六神曲内外源污染物考察及主要活性物质分析[D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2021.
- [89] 李春玲. 淡豆豉炮制中黄曲霉毒素 B₁ 的产毒菌和拮抗菌[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [90] 龚燕, 蔡建荣, 赵晓联, 等. ELISA 法检测红曲中的黄曲霉毒素 B₁ [J]. 无锡轻工大学学报, 2004, 23(4): 10.
- [91] 李汶, 庄学聪. ELISA 法检测常用中药黄曲霉毒素 B₁ [J]. 中国药事, 2000, 14(2): 29.
- [92] LI Y N, WANG Y Y, GUO Y H. An indirect competitive ELISA for determination of citrinin[J]. J Food Safety, 2011, 31(4): 497.
- [93] LI Y N, WANG Y Y, GUO Y H. Preparation of synthetic antigen and monoclonal antibody for indirect competitive ELISA of citrinin [J]. Food Agr Immunol, 2011, 23(2): 1.
- [94] LIU R, XU B. Optimization of extraction conditions of citrinin from red yeast rice by orthogonal design and quantification of citrinin by highperformance liquid chromatography[J]. Food Anal Method, 2013, 6(2):677.
- [95] 王俊虎, 陈骁鹏, 仇雅静, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法快速测定建曲中的米酵菌酸[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(6): 1025.

