

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.03.012

50种中药煎煮类饮片微生物检查方法研究及污染情况分析*

张平¹, 石春红¹, 胡亚英¹, 任丽君², 顾芙蓉^{3△}

(1. 上海市松江食品药品检验所, 上海 201600; 2. 上海余天成中药饮片有限公司, 上海 201600; 3. 上海市松江区市场监督管理局, 上海 201600)

摘要:目的 考察50种中药煎煮类饮片的微生物污染情况, 分析不同炮制方法、不同类别饮片对微生物生长的影响。方法 参考2020年版《中国药典》微生物通则修订草案相关检查方法, 建立50种共150批次中药煎煮类饮片的微生物检查方法, 并进行微生物限度检查。结果 5个品种具有抑菌性, 需采用消除抑菌的方法, 其余45个品种采用常规平皿倾注法测定; 150批次样品需氧菌总数计数结果介于 $10 \sim 10^7$ cfu/g, 霉菌和酵母菌总数计数结果介于 $10 \sim 10^5$ cfu/g, 耐热菌数计数结果介于 $10 \sim 10^4$ cfu/g; 耐热菌和耐胆盐革兰阴性菌检出率均为50.67%, 均未检出大肠埃希菌和沙门菌。结论 中药饮片易受微生物污染, 需开展更深入的风险评估, 完善《中国药典》关于中药饮片微生物的检查方法和限度标准, 保障用药安全。

关键词: 中药饮片; 煎煮类; 微生物; 检查方法; 污染情况

中图分类号: R932; R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)03-0040-05

Microbiological Examination Method of 50 Kinds of Chinese Medicine Decoction Pieces and Their Microbial Contamination

ZHANG Ping¹, SHI Chunhong¹, HU Yaying¹, REN Lijun², GU Furong³

(1. Shanghai Songjiang Institute for Food and Drug Control, Shanghai, China 201600; 2. Shanghai Yutiancheng Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Shanghai, China 201600; 3. Shanghai Songjiang District Market Supervision Administration, Shanghai, China 201600)

Abstract: **Objective** To investigate the microbial contamination of 50 kinds of Chinese medicine decoction pieces, and to analyze the effects of different processing methods and different varieties of decoction pieces on microbial growth. **Methods** With reference to the relevant inspection methods of the Revised Draft Microbiological Principles of the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition), a microbiological inspection method for 50 kinds of Chinese medicine decoction pieces (a total of 150 batches) was established, and the microbial limit test was carried out. **Results** Five varieties have bacteriostatic properties, and the method of eliminating bacteriostatic properties needs to be adopted. The remaining 45 varieties can be determined by the conventional dish pouring method. In the 150 batches of samples, the range of total aerobic microbial count was $10 \sim 10^7$ cfu/g, the range of total yeasts and molds count was $10 \sim 10^5$ cfu/g, the range of heat-resistant strains count was $10 \sim 10^4$ cfu/g. The detection rate for heat-resistant strains and bile-tolerant Gram-negative bacteria (MPN method) was 50.67%. However, other pathogens such as *Escherichia coli* and *Salmonella* were not detected. **Conclusion** Chinese medicine decoction pieces are susceptible to microbial contamination, so it is necessary to carry out a more in-depth risk assessment, improve the microbial inspection methods and limit standards of Chinese medicine decoction pieces in the *Chinese Pharmacopoeia* to ensure the people's medication safety.

Key words: Chinese medicine decoction pieces; decoction; microorganism; inspection method; contamination

中药饮片是指药材经炮制后可直接用于临床或制剂生产使用的处方药品^[1], 大多来源于天然植物、动物或矿物, 自身带有大量微生物^[2], 其质量备受关注。2015年版《中国药典(一部)》增订农药残留、重金属、黄曲霉等危害性大的理化项目^[3], 除了直接入口的中药提取物、中药研粉口服用贵细饮片、直接口服及泡服饮片规定了微生物检查项目外, 作为临床应用最广的煎煮类饮片却未规定微生物限度标准, 也无针对性的检查方法^[4]。因中药饮片来源的多样性, 以及加工、运输和贮存的随意性, 使中药饮片极易受到微生物污染, 并影响饮片和

其下游中成药产品的质量和安全性^[5-8]。《美国药典(42版)》(USP 42)^[9]、《欧洲药典(10.0版)》(EP10.0)^[10]和《日本药典(17版)》(JP17)^[11]均明确收录了使用前经沸水处理的中药饮片(天然药物)的微生物限度检查法和限度标准。2018年2月, 国家药典委员会网站发布了《关于对〈中国药典〉2020年版微生物通则草案(一)公开征求意见的通知》^[12](以下简称《草案》), 并对中药饮片增加微生物检验进行说明^[13]。但《〈中国药典〉2020年版四部通则(草案)》^[14]只收录了中药饮片微生物限度检查法。2019年8月, 国家药典委员会发布第二次征求

*基金项目: 上海市松江区科学技术攻关项目[18SJKJGG51]。

第一作者: 张平, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为食品与药品微生物检验, (电子信箱)zhangping1223@163.com。

△通信作者: 顾芙蓉, 女, 大学本科, 主管医师, 研究方向为药品质量管理, (电子信箱)1195794464@qq.com。

意见的通知,对煎煮类中药饮片暂不进行微生物限度控制,但应关注风险大的煎煮类中药饮片。本研究中通过分析 50 种中药煎煮类饮片的微生物检查方法,建立了需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数、耐热菌数、耐胆盐革兰阴性菌[衡释培养测试(MPN)法]、大肠埃希菌和沙门菌的检验方法,并分析微生物污染情况,初步掌握了微生物污染的负载水平,以期中药饮片微生物污染水平积累数据和限度标准的制订提供技术支持,为中药饮片生产企业的规范管理和炮制过程中微生物的控制提供依据。现报道如下。

1 仪器与材料

1.1 仪器

SW-CJ-2FD 型超净工作台(苏州净化设备有限公司);KS12 型生物安全柜(美国 Thermo Fisher 公司);BA410E 型显微镜(香港 Motic 公司);BD400(E2)型微生物培养箱(德国 Binder 公司);MLS-3781L-PC 型高压蒸汽灭菌锅(日本 Panasonic 公司)。

1.2 试剂

中药饮片均购自上海某中药饮片有限公司,来源于

不同产地,类别涉及植物药、动物药和矿物药,药用部位涉及根类、茎类、全草类等,共收集 50 个品种,每个品种 3 批,共计 150 批次,详见表 1。每批次样品量不少于 200 g,一半用于辐射灭菌后方法适用性试验,一半用于微生物样品检测。pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液、胰酪大豆琼脂培养基、胰酪大豆胨液体培养基(TSB)、沙氏葡萄糖琼脂培养基(含氯霉素)、RV 沙门菌增菌液体培养基、木糖赖氨酸脱氧胆酸盐琼脂培养基、麦康凯液体培养基、麦康凯琼脂培养基、肠道菌增菌液体培养基、紫红胆盐葡萄糖琼脂培养基,均为干粉培养基,购自北京三药科技开发公司,按 2015 年版《中国药典(四部)》通则^[4]要求配制、灭菌,并经培养基适用性验证合格。

1.3 菌种

金黄色葡萄球菌[CMCC(B)26003]、铜绿假单胞菌[CMCC(B)10104]、枯草芽孢杆菌[CMCC(B)63501]、白色念珠菌[CMCC(F)98001]、黑曲霉菌[CMCC(F)98003]、大肠埃希菌[CMCC(B)44102]、乙型副伤寒沙门菌[CMCC(B)50094],均为定量质控菌,购自浙江泰林生物技术股份有限公司,经菌种确认验收合格。

表 1 50 种煎煮类中药饮片信息

Tab. 1 Information of 50 varieties of Chinese medicine decoction pieces

序号	品种	类别	炮制工艺	产地	批次	序号	品种	类别	炮制工艺	产地	批次
1	白茯苓	植物药	净制	安徽	3	26	马齿苋	植物药	切制	安徽	3
2	山药	植物药	切制	河南	3	27	连翘	植物药	净制	河南、山西	3
3	泽泻	植物药	切制	福建、四川	3	28	柴胡	植物药	切制	四川、陕西	3
4	木香	植物药	切制	云南、四川	3	29	紫花地丁	植物药	切制	江苏、甘肃	3
5	制香附	植物药	煮制	浙江	3	30	牡丹皮	植物药	切制	安徽	3
6	炒莱菔子	植物药	炒制	江苏、安徽	3	31	茯苓	植物药	净制	安徽	3
7	蜜麸炒青皮	植物药	炒制	浙江	3	32	灵芝	植物药	切制	安徽、山东	3
8	仙鹤草	植物药	切制	安徽、湖北	3	33	菊花	植物药	净制	浙江、安徽	3
9	连钱草	植物药	切制	四川、江苏、河南	3	34	大血藤	植物药	切制	湖北、浙江	3
10	忍冬藤	植物药	切制	山东、河南	3	35	番泻叶	植物药	净制	陕西、广西	3
11	益母草	植物药	切制	安徽、河南、浙江	3	36	制厚朴	植物药	煮制	四川	3
12	党参	植物药	切制	甘肃	3	37	钩藤	植物药	净制	江西、广西、湖南	3
13	黄芪	植物药	切制	甘肃	3	38	熟地黄	植物药	蒸制	河南	3
14	丹参	植物药	切制	山西、山东	3	39	制何首乌	植物药	蒸制	四川、安徽	3
15	山楂	植物药	净制	山东	3	40	地龙	动物药	切制	上海	3
16	大枣	植物药	净制	山东	3	41	蝉蜕	动物药	净制	山东	3
17	炒麦芽	植物药	炒制	江苏、浙江	3	42	醋龟甲	动物药	炒制	浙江	3
18	荷叶	植物药	切制	山东	3	43	砂炒鸡内金	动物药	炒制	江苏	3
19	盐杜仲	植物药	炒制	四川	3	44	牡蛎	动物药	敲碎	浙江	3
20	络石藤	植物药	切制	湖北、浙江	3	45	软滑石	矿物药	敲碎	江西、山东	3
21	鱼腥草	植物药	切制	湖北、四川	3	46	磁石	矿物药	敲碎	山东、江苏	3
22	蒲公英	植物药	切制	甘肃、安徽	3	47	芒硝	矿物药	净制	陕西	3
23	野菊花	植物药	净制	安徽、浙江	3	48	石膏	矿物药	敲碎	山东	3
24	茵陈	植物药	净制	河南、陕西、安徽	3	49	龙骨	矿物药	敲碎	宁夏、甘肃	3
25	黄连	植物药	切制	四川	3	50	紫石英	矿物药	敲碎	山西、浙江、河南	3

2 方法与结果

2.1 计数方法适用性试验

计数方法:根据《草案》的方法,取供试品 25 g,置适量胰酪大豆胨液体培养基中,制成 1:10(g/mL)备用液,充分振摇荡洗(不少于 15 min),取其液体作为供试液;用同一稀释液将供试液 10 倍系列稀释。检查需氧菌总数计数(TAMC),将供试液连续 4 次 10 倍梯度稀释;检查霉菌和酵母菌总数计数(TYMC),将供试液连续 3 次 10 倍梯度稀释;检查耐热菌数,取供试液 10 mL,100 ℃ 水浴 30 min 后迅速冷却,连续 2 次 10 倍梯度稀释,按 TAMC 检查方法测定。

适用性试验:按 2015 年版《中国药典(四部)》通则 1105 微生物计数法适用性试验方法进行验证。取 5 种试验菌(铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、白色念珠菌、黑曲霉菌),以平皿倾注法、增加稀释液或培养基体积法、薄膜过滤法依次检测。按公式[回收率比值=(试验组菌落数-供试品对照组菌落数)/菌液对照组菌落数]计算回收率。结果试验组和相应菌液对照组的菌落数比值均应在 0.5~2.0 范围内,可用于需氧菌、霉菌和酵母菌的总数计数。

试验结果:根据回收率试验结果,调整检验方法。其中,黄连具有抑菌性,采用 1:10 的供试品溶液、薄膜过滤法(冲洗量 100 mL/膜)测定 TAMC,采用 1:100 的供试品溶液、平皿倾注法测定 TYMC;磁石具有抑菌性,采用 1:100 的供试品溶液、平皿倾注法测定 TAMC 和 TYMC;丹参和山楂可抑制需氧菌,采用 1:100 的供试品溶液、平皿倾注法测定 TAMC,采用 1:10 的供试品溶液、平皿倾注法测定 TYMC;其余 46 个品种均采用 1:10 的供试品溶液、平皿倾注法测定 TAMC 和 TYMC。150 批次中药饮片的方法适用性试验回收率比值均应在 0.5~2.0 范围内。耐热菌数测定参考 TAMC 计数方法。

2.2 控制菌检查方法适用性试验

检查方法:耐胆盐革兰阴性菌、大肠埃希菌、沙门菌检查方法采用 2015 年版《中国药典(四部)》通则 1106 非无菌产品微生物限度检查法。

适用性试验:确认耐胆盐革兰阴性菌检查方法时,以大肠埃希菌和铜绿假单胞菌为试验菌;确认沙门菌和大肠埃希菌检查方法时,分别以沙门菌和大肠埃希菌为试验菌,以常规法、增加培养基体积法和薄膜过滤法依次检测。在规定的温度和最短时间下培养,应能检出所加试验菌相应的反应特征。

试验结果:耐胆盐革兰阴性菌检查,黄连采用 1:10 的供试品溶液,取相当于 0.1,0.01,0.001 g 的供试品预培养物接种至 20 mL 肠道增菌液中,其余品种均使用 10 mL 肠道增菌液;沙门菌检查,马齿苋、牡丹皮采用 200 mL TSB 作为增菌液,山楂采用 500 mL TSB 作为增菌液,其余品种均使用 100 mL TSB 作为增菌液;大肠埃希菌检查,均采用 100 mL TSB 作为增菌液。按以上方法控制菌的试验组均能检出所加试验菌相应的反应特征。

2.3 微生物限度检查结果

2.3.1 菌落计数结果

中药饮片是非无菌产品,在炮制加工过程中微生物控制措施不严格,菌落计数检出的概率很高。本试验中的 150 批次中药材饮片中,TAMC 检出率为 98.67%,计数范围为 $10 \sim 10^7$ cfu/g;TYMC 检出率为 86.67%,计数范围为 $10 \sim 10^5$ cfu/g;耐热菌计数检出率为 50.67%,计数范围为 $10 \sim 10^4$ cfu/g。菌落总数计数分布图见图 1。不同炮制方法对微生物的污染情况也不同,切制的检出菌落最高,煮制和炒制最少;从药材类别来看,矿物药的微生物污染情况最少,植物药和动物药次之。菌落总数分布图见图 2。

2.3.2 控制菌检查结果

检测耐胆盐革兰阴性菌采用稀释培养测试(MPN),

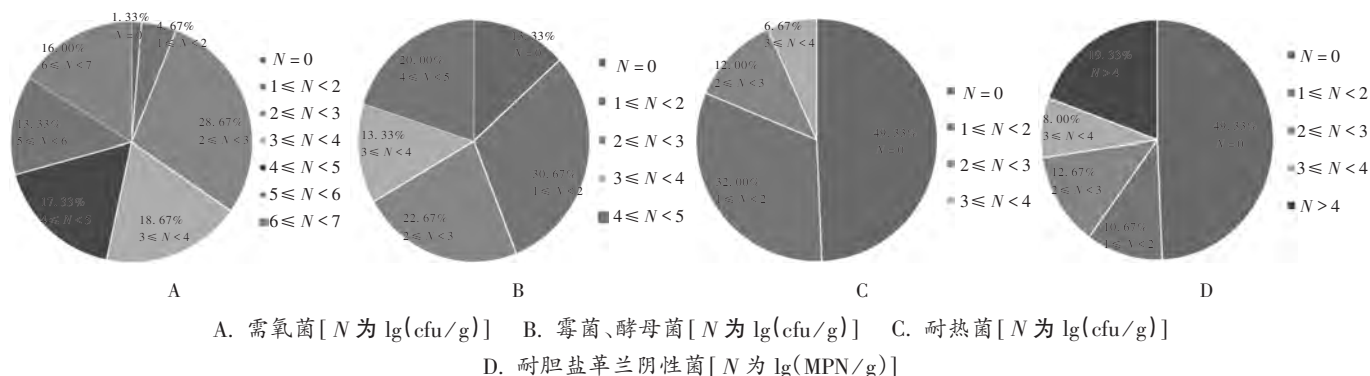


图 1 菌落总数计数分布图
A. Aerobic bacteria [N is lg(cfu/g)] B. Mold and yeast [N is lg(cfu/g)] C. Heat-resistant bacteria [N is lg(cfu/g)]
D. Bile-tolerant Gram-negative bacteria [N is lg(MPN/g)]

Fig. 1 Distribution of total bacterial count

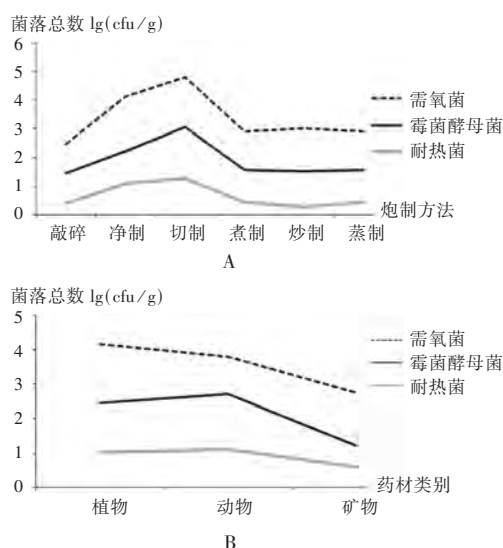


图 2 不同炮制方法和药材类别菌落总数分布图
A. 按炮制方法分类 B. 按药材类别分类

Fig. 2 Distribution of total bacterial count of Chinese medicine decoction pieces with different processing methods and varieties
A. Classification by processing method
B. Classification by varieties of Chinese medicine decoction pieces

样本检出率为 50.67%, 大于 10^4 MPN/g 的样本率为 19.33%, 菌落总数计数分布图见图 1 D。与文献[15-16]报道耐胆盐革兰阴性菌的检出率基本一致, 其中全草植物类污染最严重, 矿物类最不利于耐胆盐革兰阴性菌污染。未检出沙门菌和大肠埃希菌。

2.4 微生物限度标准判定

将 150 批次中药饮片微生物的检验结果分别与 USP42, EP10.0, JP17 中与煎煮类中药饮片使用方法相同的微生物限度标准(详见表 2)进行比较。按 USP42 标

表 2 美国、欧洲和日本药典中草药(天然药物)相关微生物限度标准比较

标准	分类	标准限值	不合格批数(批)	不合格率(%)
USP42 2023	使用前用沸水处理的植物	TAMC $\leq 10^6$ cfu/g		
		TYMC $\leq 10^4$ cfu/g		
		耐胆盐革兰阴性菌 $\leq 10^2$ cfu/g	9	6
		大肠埃希菌不得检出(10 g)		
EP10.0 5.1.8 A 类		TAMC $\leq 10^7$ cfu/g		
		TYMC $\leq 10^5$ cfu/g	0	0
		大肠埃希菌 $\leq 10^3$ cfu/g		
		沙门菌不得检出(25 g)		
JP17 G4	Category 1	TAMC $\leq 10^7$ cfu/g		
		TYMC $\leq 10^5$ cfu/g	0	0
		大肠埃希菌 $\leq 10^3$ cfu/g		
		沙门菌不得检出(10 g)		

准评价本试验中药煎煮类饮片样品的不合格率为 6.0%, 按 EP10.0 和 JP17 标准评价均为合格。其中, USP42 中耐胆盐革兰阴性菌限量的检测方法与《中国药典》不同, 故未按 USP42 作评价。

3 讨论

3.1 辐射灭菌法选择

因中药饮片本身微生物负载高, 如果样本不去除本底菌则无法进行方法适用性试验。比较本实验室的紫外灯杀菌与上海辐照中心提供的辐射灭菌法, 后者灭菌效果更佳^[17-19], 能完全杀灭样本负载的表面微生物, 且对有效成分无明显影响^[1]。在辐射过程中, γ 射线穿透力强, 作用于微生物, 直接或间接破坏微生物的核糖核酸、蛋白质和酶, 从而杀死微生物, 起到消毒灭菌作用。与上海辐照中心联合试验, 以黄芪和白术(需氧菌负载 10^6 cfu/g, 霉菌和酵母菌负载 10^4 cfu/g) 为试样, 用 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线辐射, 吸收剂量为 10~30 kGy。在 15 kGy 吸收剂量时能杀灭黄芪和白术负载的所有表面微生物(< 10 cfu/g), 为了确保所有样本能达到无菌状态, 选择 25 kGy 吸收剂量, 与 2015 年版《中国药典(四部)》通则 1421 灭菌法中辐射灭菌法一致。因此, 确定辐射方案为 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线, 吸收剂量为 25 kGy。

3.2 微生物对炮制方法和药材类别的选择特异性

根据《上海市中药饮片炮制规范 2018 年版》附录炮制通则^[20], 有 39 种中药饮片炮制方法。中药炮制是遵循中医药理论, 根据药材性质, 按药材炮制操作工序, 制成一定规格的饮片。不同的炮制方法对微生物的负载情况也不同, 经过热加工处理的炮制方法如煮制、炒制、蒸制能有效降低中药饮片的细菌类污染, 但药材炮制过程和辅料的引入会使饮片微生物负载更复杂^[1]。根据统计学 t 检验分析, 非热加工方式切制净制饮片的微生物负载最高, 热加工方式的煮制、炒制、蒸制饮片次之, 热加工与非热加工的炮制方式对 TAMC 与 TYMC 有显著差异($P < 0.05$), 对耐热菌无显著差异($P > 0.05$)。从药材类别来看, 植物药和动物药的微生物负载最多, 矿物药次之, 植物药和动物药的微生物负载分布情况无显著差异($P > 0.05$), 动物药和矿物药的微生物负载分布情况有显著差异($P < 0.05$)。矿物药的微生物负载比植物药和动物药低, 这和微生物在生长过程中受药材成分的影响有关, 不同种类的微生物对药材种类有选择特异性^[15]。

3.3 耐热菌检查项目选定是中药质量安全的关键风险控制指标

针对煎煮类中药饮片的使用特点, 建立耐热菌计数检查项目, 拟用于评估煎煮类饮片在加热处理后残留微生物的情况。耐热菌测定时加热温度和沸水浴时间对检测数据影响大, 若加热温度不到 100 $^{\circ}\text{C}$, 耐热菌的检出

率会呈数量级增加。因此,必须保持检测条件一致,用温度计随时监测沸水浴温度在 100 ℃,并用秒表控制 30 min。根据检测结果,即使经过 100 ℃沸水浴 30 min,耐热菌计数最高可达 10^4 cfu/g。

3.4 50 种中药饮片微生物污染情况分析

本试验中通过购买 50 种中药煎煮类饮片考察流通领域样品的微生物污染情况,与某生产企业提供的 150 批次样品的微生物负载分布情况基本一致($P > 0.05$),说明中药饮片在流通环节能保证微生物污染情况与出厂时一致。150 批次样品检出需氧菌总数计数结果介于 $10 \sim 10^7$ cfu/g;霉菌、酵母菌总数计数结果介于 $10 \sim 10^5$ cfu/g;耐热菌数检出率为 49.5%,计数结果介于 $10 \sim 10^4$ cfu/g;耐胆盐革兰阴性菌检出率为 48.5%;均未检出大肠埃希菌和沙门菌。以 USP42 的规定进行评价,不合格率为 6.0%;以 EP10.0,JP17 的规定进行评价,全部合格。美国对使用前用沸水处理的植物产品工艺的要求不同,故 USP42 制订的标准限度比 EP10.0 和 JP17 低了一个数量级,不作为主要评价依据。虽然本试验研究结果显示微生物负载水平较高,但检测数据结果基本满足国外药典规定限度要求。从生产质量管理体系上看,我国中药饮片生产企业的整体质量管理水平较低,过程控制和风险控制体系目前无法达到国际水平,这也是我国药典无法推进中药饮片微生物限度标准规定的实际原因^[2]。

3.5 努力方向

我国中药饮片品种繁多,《上海市中药饮片炮制规范 2018 年版》收载 973 种,2015 年版《中国药典(一部)》收载中药材 662 种,且微生物污染菌情况复杂。本研究中以中药饮片的表面微生物为检查重点,但部分具有抑菌性的品种需采用消除抑菌性的方法才能完成方法适用性验证。我国中药饮片生产企业大部分缺乏微生物检验能力,如果方法验证工作投放到国家专业技术机构,会因样本工作量大而影响标准的推行。因此,建议国家专业技术机构联合中药饮片生产企业进一步开展中药饮片,特别是煎煮类中药饮片微生物污染数据的积累和微生物危害的风险评估工作,根据中药饮片的品种特点制订相应的个性化标准,这是中药标准引领国际发展的关键^[21]。中药饮片微生物相关标准的制订势在必行,须进一步强化中药饮片生产企业的过程管理控制和微生物检验能力的储备,保障中药饮片的使用安全。

参考文献

- [1] 严丹,袁星,解达帅,等. 中药饮片灭菌的研究现状与思考[J]. 中草药,2016,47(8):1425-1429.
- [2] 范一灵,李琼琼,房蕊,等. 上海地区 10 种中药饮片微生物

物污染情况研究[J]. 中草药,2015,46(13):1908-1913.

- [3] 杨雪芹,郭放,夏延军,等. 浅谈中药饮片企业如何推行 2015 版药典[J]. 临床医药文献电子杂志,2016,3(35):7085-7086.
- [4] 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,2015:140-151.
- [5] ENAYATIFARD R, ASGARIRAD H, KAZEMI-SANI B. Microbial quality of some herbal solid dosage forms[J]. Afr J Biotechnol, 2010,9(11):1701-1705.
- [6] ALWAKEEL SS. Microbial and heavy metals contamination of herbal medicines[J]. Res J Microbiol, 2008,3(12):683-691.
- [7] CZECH E, KNEIFEL W, KOPP B. Microbiological status of commercially available medicinal herbal drugs - a screening study[J]. Planta Med, 2001,67(3):263-269.
- [8] 李阔真,马群飞,傅武胜. 市售中药材霉菌污染情况和优势种群分布的研究[J]. 中国卫生检验杂志,2013,23(17):3351-3355.
- [9] The United States Pharmacopeial Convention. USP42/37[M]. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2019:8521-8524.
- [10] Council of Europe. EP10.0(5.1.8)[M]. Strasbourg: European Directorate Health Care, 2019:638.
- [11] The Japanese Pharmacopoeia Commission. The Japanese Pharmacopoeia(17th Edition)[M]. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare, 2019:2481-2488.
- [12] 国家药典委员会. 关于对《中国药典》2020 年版微生物通则草案(一)公开征求意见的通知[EB/OL]. (2018-02-26)[2020-03-05]. <https://www.chp.org.cn/gjydw/tz/4060.jhtml>.
- [13] 胡睿. 药典委对中药饮片增加微生物检验进行说明[N]. 医药经济报,2018-03-29(001).
- [14] 国家药典委员会. 《中国药典》2020 年版四部通则(草案)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2019:176-181.
- [15] 邓彦,王娅珂,韩晓宇,等. 不同品种根类中药饮片耐胆盐革兰阴性菌污染研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(21):4135-4141.
- [16] 周爽,钱文静. 中药饮片污染耐胆盐革兰阴性菌的考察[J]. 中国药品标准,2014,15(6):423-425.
- [17] 但旭辉,徐小彬,黎明,等. 川芎灭菌方法研究[J]. 广西中医药,2013,36(3):80-81.
- [18] 李跃辉,王银,张水寒,等. 灭菌方法对牡丹皮粉体主要成分含量的影响[J]. 中国医药科学,2012,2(13):41-42.
- [19] 葛孝忠,吴朝倩,王汉波,等. 三七胶囊灭菌方法优选[J]. 中国药业,2010,19(23):21-22.
- [20] 上海市药品监督管理局. 上海市中药饮片炮制规范 2018 年版[M]. 上海:上海科学技术出版社,2019:641-645.
- [21] 刘洪祥,曹晓云. 中药饮片中控菌的研究及分析[J]. 天津药学,2017,29(4):11-17.

(收稿日期:2020-06-05)