

中图分类号: R917.101 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)20-0086-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.20.019



中药饮片耐胆盐革兰阴性菌量化风险评估研究*

宋琳¹, 白秀秀², 李辉^{3△}

(1. 陕西省药品和疫苗检查中心咸阳分中心, 陕西 咸阳 712000; 2. 西安汉丰药业有限责任公司, 陕西 西安 710050; 3. 陕西盛德泰林生物安全技术检测有限公司, 陕西 西安 710077)

摘要:目的 建立中药饮片耐胆盐革兰阴性菌的量化风险评估方法。方法 收集中国知网2012年1月1日至2021年12月31日耐胆盐革兰阴性菌数据,采用潜在失效模式和效应分析模型,从耐胆盐革兰阴性菌可能的种类、生物负载等角度进行分析,并将风险指标量化,评估风险等级。结果 共纳入中药饮片品种53个(760批次)。穿心莲、两头尖、部分枸杞和部分麦冬饮片污染风险高(6.25%),红花、夏枯草和部分菊花饮片污染风险中等(4.69%),其余饮片污染风险低(89.06%)。枸杞等10个品种中药饮片中有7种(除枸杞、麦冬、菊花外)风险评估结果一致。结论 建立的中药饮片耐胆盐革兰阴性菌的量化风险评估方法可行,为中药饮片的微生物控制提供了参考依据,是对当前中药饮片外源性污染物风险评估模型的补充。

关键词: 中药饮片;耐胆盐革兰阴性菌;风险评估;失效模式和效应分析;风险管理

Quantitative Risk Assessment of Bile Salt - Resistant Gram - Negative Bacteria in Traditional Chinese Medicine Decoction Pieces

SONG Lin¹, BAI Xiuxiu², LI Hui³

(1. Xianyang Branch of Shaanxi Drug and Vaccine Inspection Center, Xianyang, Shaanxi, China 712000; 2. Xi'an Hanfeng Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi, China 710050; 3. Shaanxi Shengde Tailin Biological Safety Technical Testing Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi, China 710077)

Abstract: **Objective** To establish a quantitative risk assessment method of bile salt - resistant Gram - negative bacteria in traditional Chinese medicine (TCM) decoction pieces. **Methods** Data on the bile salt - resistant Gram - negative bacteria in the CNKI from January 1, 2012 to December 31, 2021 were collected and analyzed from the possible species and bioburden of these bacteria by the potential failure mode and effect analysis (FMEA) model. Risk indicators were quantified to assess the level of risks. **Results** A total of 53 varieties (760 batches) of TCM decoction pieces were included. The risk of contamination was high in *Andrographis Herba*, *Anemones Raddeanae Rhizoma*, partial *Lycii Fructus* and partial *Ophiopogonis Radix* decoction pieces (6.25%), that was medium in *Carthami Flos*, *Prunellae Spica* and partial *Chrysanthemi Flos* decoction pieces (4.69%), and that was low in other TCM decoction pieces (89.06%). The risk assessment results of seven out of ten TCM decoction pieces (including *Lycii Fructus* and others) were consistent, except for *Lycii Fructus*, *Ophiopogonis Radix* and *Chrysanthemi Flos*. **Conclusion** The established quantitative risk assessment method of bile salt - resistant Gram - negative bacteria in TCM decoction pieces is feasible, which can provide a reference for microbial control in TCM decoction pieces, and it is a supplement to the current risk assessment model for exogenous contamination in TCM decoction pieces.

Key words: traditional Chinese medicine decoction pieces; bile salt - resistant Gram - negative bacteria; risk assessment; failure mode and effect analysis; risk management

微生物污染是中药饮片质量安全的不确定性风险,部分饮片因无须再做进一步的煎煮处理即使用^[1],需特别关注其用药安全。2015年版《中国药典》首次在直接口服和泡服类饮片的质量控制指标中纳入耐胆盐革兰阴性菌和沙门菌,2020年版《中国药典》增加了需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数和大肠埃希菌指标^[2],进一步加强了对2种饮片的微生物限度要求。耐胆盐革兰阴性菌指标泛指能在规定培养条件下在结晶紫中性红胆盐培养基上生长的微生物,包括肠杆菌属、产气单胞

菌属、假单胞菌属等^[3],是反映中药饮片卫生状况的重要指标,该指标兼具描述污染种类和数量的特点,是进行风险评估的理想指标。据报道,中药饮片主要污染微生物情况复杂且分布不均匀,但总体细菌污染率较高,其中耐胆盐革兰阴性菌污染问题较突出^[1,4-8]。从数量上看,污染的耐胆盐革兰阴性菌平均对数值为2~3^[4],从种类上看,主要是革兰阴性菌。甘永琦等^[5]结合基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)和高通量测序技术分析了通草等9个中药饮片耐胆盐

*基金项目:陕西省重点研发计划项目[2022SF-390]。

第一作者:宋琳,女,大学本科,研究方向为中药质量监督与控制,(电子信箱)969737907@qq.com。

△通信作者:李辉,男,硕士,副主任药师,研究方向为中药质量与微生物控制,(电子信箱)flywithme100@163.com。

革兰阴性菌污染情况,发现耐胆盐革兰阴性菌分布不均,主要是肠杆菌属、泛菌属及其他属微生物。本研究中利用风险评估工具量化中药饮片耐胆盐革兰阴性菌的风险,同时考虑污染种类、数量等因素,为中药饮片的微生物风险管理提供新思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 中药饮片数据收集

以“中药饮片”“饮片”“中药材”和“微生物”“耐胆盐革兰阴性菌”等为关键词,检索中国知网数据库2012年1月1日至2021年12月31日发表的相关文献,最终纳入文献15篇。筛选和整理文献数据,剔除信息不完整、表述模糊的数据,对直接以测定数值报道的数据进行对数转换。为便于统计,以 N 表示耐胆盐革兰阴性菌的可能菌数, $N < 10\text{ cfu/g}$ 时行对数转换后均以0.5计; $N > 10^4\text{ cfu/g}$ 且无具体测定值时以4.5计;当未以 N 描述时,按 $N > 10^3\text{ cfu/g}$ 和 $N > 10^4\text{ cfu/g}$ 统计饮片所占比例;对于可计算耐胆盐革兰阴性菌平均值的,转化为平均值进行数据分析。

1.2 量化风险评估模型建立

多种风险评估工具可用于量化风险评估,根据人用药品注册技术国际协调会议(ICH) Q9风险管理的基本原则对中药饮片耐胆盐革兰阴性菌的安全风险进行识别、分析和评价,建立失效模式和效应分析模型(FMEA)识别失效模式。FMEA主要考虑3个方面的因素,耐胆盐革兰阴性菌的可检测性(DET)、检出频率(即发生的可能性,OCC),以及类群特征和是否为直接口服和泡服类饮片确定危害严重性(SEV),以评估风险。按以上规则形成中药饮片耐胆盐革兰阴性菌风险评估模型,详见表1。

表1 基于FMEA的中药饮片耐胆盐革兰阴性菌风险评估模型
Tab. 1 Risk assessment model for bile salt-resistant Gram-negative bacteria in TCM decoction pieces based on FMEA

赋值	DET	OCC	SEV
1	除花、叶类、粉末状等密度小外的饮片	文献样本数量 < 10批	直接口服(或泡服)饮片 $N < 10^3\text{ cfu/g}$ 或平均值 < 3;煎煮类饮片 $N < 10^4\text{ cfu/g}$ 或平均值 < 4
2	花类、叶类等密度较小的饮片	10批 ≤ 文献样本数量 < 20批	直接口服(或泡服)饮片有不超过20%样本 $N > 10^3\text{ cfu/g}$ 或 $3 < \text{平均值} < 4$;煎煮类饮片有不超过20%样本 $N > 10^4\text{ cfu/g}$ 或平均值 ≥ 4可能存在致病菌
3	粉末状饮片	文献样本数量 ≥ 20批	直接口服(或泡服)饮片有超过20%样本 $N > 10^3\text{ cfu/g}$ 或平均值 ≥ 4;煎煮类饮片有超过20%样本 $N > 10^4\text{ cfu/g}$ 或平均值 ≥ 4且存在致病菌

1.3 风险等级判定标准

以风险指数(RPN)定量描述风险大小, $RPN = SEV \times OCC \times DET$ 。每个因素根据程度不同分为3个等级分别赋值。通过评估3个因素的综合影响,按RPN值的大小判定风险等级,1~4为低风险,6~12为中风险,18~27为高风险。考虑中药饮片耐胆盐革兰阴性菌组成和分布的复杂性,为弥补风险评估系统的不足,需对风险指数评价系统进行修正。规定当SEV为1或3时,无论RPN为何值,均认为是低或高风险。高风险需重点关注,并考虑微生物控制措施降低风险,并监测剩余风险;中风险需进行风险收益分析,确定是否采取适当措施降低风险等级;低风险无须采取风险应对措施,为可接受状态。

2 结果与分析

确定参与量化风险评估的中药饮片品种共53个、760批次。中药饮片耐胆盐革兰阴性菌污染状况及量化风险评估结果见表2。其中 N_1 及 N_2 分别代表 $N > 10^3\text{ cfu/g}$ 菌及 $N > 10^4\text{ cfu/g}$ 菌;某些品种因文献数据分析结果差异大,故标以不同数字分开统计。可见,穿心莲、两头尖、部分枸杞和部分麦冬饮片耐胆盐革兰阴性菌污染风险高,占6.25%(4/64);红花、夏枯草和部分菊花饮片耐胆盐革兰阴性菌污染风险中等,占4.69%(3/64),其余中药饮片的耐胆盐革兰阴性菌污染风险低,占89.06%(57/64)。

枸杞等10个品种中药饮片调查结果的风险评估结果见表3(其中不同组别与表2中饮片数字相对应),其中7个品种完全一致,说明中药饮片的耐胆盐革兰阴性菌污染状况虽不同,但其风险等级可能相同,同时也说明建立的量化风险评估方法可行性较好。枸杞、麦冬和菊花饮片的风险评估结果不一致,说明此类直接口服和泡服的饮片耐胆盐革兰阴性菌分布种类和数量分布不均,也说明建立的方法尚存在一定局限性;同时存在高、中风险和低风险,说明采取措施进行适当微生物控制完全可降至低风险等级,实现中药饮片耐胆盐革兰阴性菌指标的控制。

中药饮片耐胆盐革兰阴性菌的污染途径及传递过程分析见图1。降低污染风险的措施,主要为需关注源头和过程的引入及过程中的生长繁殖,其中炮制、加工、贮藏和流通是降低风险的关键过程。

3 讨论

2020年版《中国药典》对直接口服和泡服饮片提出了耐胆盐革兰阴性菌的控制要求,对煎煮类饮片未作要求,但从中药饮片微生物风险评估角度看,应对中药饮片总体进行全面评估。尽管中药饮片煎煮后其耐胆盐革兰阴性菌会减少甚至被杀灭,但当生物负载过高

表2 中药饮片耐胆盐革兰阴性菌污染状况及风险评估结果($n = 64$)

Tab. 2 Contamination status and risk assessment of bile salt - resistant Gram - negative bacteria in TCM decoction pieces ($n = 64$)

饮片	批数	类别	N_1 占比	N_2 占比	$\bar{X}$	污染菌类型	DET	OCC	SEV	RPN	风险等级
穿心莲 ^[9]	10	煎煮类			4.0	大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等	2	2	3	12	高
两头尖 ^[10]	11	煎煮类	54%			大肠埃希菌、志贺氏菌等	1	2	3	6	高
枸杞1 ^[11]	10	泡服类	80%	30%		阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌等	1	2	3	6	高
麦冬1 ^[12]	5	煎煮类	20%	20%		河生肠杆菌、阪崎肠杆菌	1	1	3	3	高
红花 ^[13]	55	泡服类	60%	29%	2.0	(可能)沙门菌	2	3	2	12	中
夏枯草 ^[9]	10	煎煮类			4.7	肺炎克雷伯菌、假单胞菌属等	2	2	2	8	中
菊花1 ^[14]	10	泡服类	50%			阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌等	2	2	2	8	中
牡蛎 ^[9]	10	煎煮类			3.8	阴沟肠杆菌	3	2	1	6	低
通草 ^[15]	44	煎煮类	39%	18%		阴沟肠杆菌、神户肠杆菌等	2	3	1	6	低
自然铜 ^[16]	10	煎煮类	0	0			3	2	1	6	低
金银花1 ^[9]	10	泡服类			1.7	大肠埃希菌、阴沟肠杆菌等	2	2	1	4	低
鸦胆子 ^[9]	10	煎煮类			4.4	铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌	1	2	2	4	低
白芍 ^[17]	10	煎煮类		> 30%		阪崎肠杆菌、阴沟肠杆菌等	1	2	2	4	低
鱼腥草 ^[18]	10	煎煮类	30%			产气肠杆菌、阴沟肠杆菌等	2	2	1	4	低
淡豆豉 ^[19]	10	煎煮类	40%			(可能)大肠埃希菌、铜绿假单胞菌	1	2	2	4	低
合欢皮1 ^[16]	10	煎煮类	60%	40%			1	2	2	4	低
绞股蓝 ^[20]	17	泡服类	35%	18%		阴沟肠杆菌等	2	2	1	4	低
枸杞2 ^[21]	6	泡服类		33%		(可能)大肠埃希菌、泛菌属等	1	1	2	4	低
薄荷 ^[21]	5	泡服类	0	0		(可能)大肠埃希菌、泛菌属等	2	1	2	4	低
金银花2 ^[21]	5	泡服类	0	0		(可能)大肠埃希菌、泛菌属等	2	1	2	4	低
蒲公英 ^[21]	5	泡服类	0	0		(可能)大肠埃希菌、泛菌属等	2	1	2	4	低
菊花2 ^[21]	6	泡服类	0	17%		(可能)大肠埃希菌、泛菌属等	2	1	2	4	低
砂仁 ^[22]	50	煎煮类	48%	16%			1	3	1	3	低
海螵蛸1 ^[23]	24	煎煮类	25%			阿氏肠杆菌、阴沟肠杆菌等	1	3	1	3	低
瓜蒌 ^[24]	81	煎煮类	31%	10%			1	3	1	3	低
合欢皮2 ^[9]	10	煎煮类			3.6	大肠埃希菌、阴沟肠杆菌等	1	2	1	2	低
海螵蛸2 ^[9]	10	煎煮类			3.4	铜绿假单胞菌、产气肠杆菌	1	2	1	2	低
姜黄 ^[9]	10	煎煮类			2.2	铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌	1	2	1	2	低
百合 ^[9]	10	煎煮类			1.2	铜绿假单胞菌	1	2	1	2	低
重楼 ^[9]	10	煎煮类			3.4	大肠埃希菌	1	2	1	2	低
白术1 ^[9]	10	煎煮类			0.8	阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌等	1	2	1	2	低
龙骨 ^[9]	10	煎煮类			2.4	铜绿假单胞菌、产气肠杆菌	1	2	1	2	低
地黄 ^[17]	10	煎煮类	0			阪崎肠杆菌、阴沟肠杆菌等	1	2	1	2	低
熟地黄1 ^[17]	10	煎煮类	0			阪崎肠杆菌、阴沟肠杆菌等	1	2	1	2	低
白术2 ^[17]	10	煎煮类	0			阪崎肠杆菌、阴沟肠杆菌等	1	2	1	2	低
炒白术 ^[17]	10	煎煮类	0			阪崎肠杆菌、阴沟肠杆菌等	1	2	1	2	低
当归1 ^[17]	10	煎煮类		0		阪崎肠杆菌、阴沟肠杆菌等	1	2	1	2	低
丁香 ^[17]	10	煎煮类	0			阪崎肠杆菌、阴沟肠杆菌等	1	2	1	2	低
儿茶 ^[17]	10	煎煮类	0			阪崎肠杆菌、阴沟肠杆菌等	1	2	1	2	低
土荆皮 ^[17]	10	煎煮类		0		阪崎肠杆菌、阴沟肠杆菌等	1	2	1	2	低
桑寄生 ^[10]	12	煎煮类	58%			肺炎克雷伯菌等	1	2	1	2	低
六神曲 ^[19]	5	煎煮类	20%			(可能)大肠埃希菌	1	1	2	2	低
麦冬2 ^[16]	11	煎煮类	0	0			1	2	1	2	低
麸炒苍术 ^[16]	10	煎煮类	0	0			1	2	1	2	低

续表 2 中药饮片耐胆盐革兰阴性菌污染状况及风险评估结果 (n = 64)

Continued Tab. 2 Contamination status and risk assessment of bile salt-resistant Gram-negative bacteria in TCM decoction pieces (n = 64)											
饮片	批数	类别	N ₁ 占比	N ₂ 占比	$\bar{X}$	污染菌类型	DET	OCC	SEV	RPN	风险等级
炒枳壳 ^[16]	10	煎煮类	0	0		肺炎克雷伯菌、产气肠杆菌 假结核耶尔森氏菌、生癌肠杆菌 创伤埃希氏菌 阴沟肠杆菌、产酸克雷伯氏菌 普利茅斯沙雷氏菌、奈特西地西菌 阴沟肠杆菌、格高菲肠杆菌	1	2	1	2	低
黄柏 ^[16]	10	煎煮类	20%	20%			1	2	1	2	低
桃仁 ^[16]	10	煎煮类	10%	0			1	2	1	2	低
芥子 ^[16]	10	煎煮类	30%	10%			1	2	1	2	低
酒女贞子 ^[16]	10	煎煮类	0	0			1	2	1	2	低
芫花 ^[16]	7	煎煮类	14%	14%			2	1	1	2	低
浙贝母 ^[14]	10	煎煮类	40%				1	2	1	2	低
牡丹皮 ^[25]	6	煎煮类	0				1	1	1	1	低
泽泻 ^[25]	6	煎煮类	0				1	1	1	1	低
熟地黄 2 ^[25]	6	煎煮类	0				1	1	1	1	低
酒萸肉 ^[25]	6	煎煮类	0				1	1	1	1	低
茯苓 ^[25]	6	煎煮类	0				1	1	1	1	低
山药 1 ^[25]	6	煎煮类	0				1	1	1	1	低
白术 3 ^[12]	5	煎煮类	0	0			1	1	1	1	低
党参 ^[12]	5	煎煮类	40%	20%			1	1	1	1	低
当归 2 ^[12]	5	煎煮类	20%	0			1	1	1	1	低
山药 2 ^[12]	5	煎煮类	0	0			1	1	1	1	低
丹参 ^[12]	5	煎煮类	20%	20%			1	1	1	1	低
川芎 ^[12]	5	煎煮类	0	0			1	1	1	1	低
天冬 ^[12]	5	煎煮类	40%	40%			1	1	1	1	低

表 3 10 种中药饮片的风险评估结果分析

Tab.3 Results of risk assessment of ten TCM decoction pieces									
饮片	第1组	第2组	第3组	一致性	饮片	第1组	第2组	第3组	一致性
枸杞	高	低		不一致	海螵蛸	低	低		一致
麦冬	高	低		不一致	白术	低	低	低	一致
菊花	中	低		不一致	熟地黄	低	低		一致
金银花	低	低		一致	当归	低	低		一致
合欢皮	低	低		一致	山药	低	低		一致

时其毒素残留会增加且微生物不能被完全杀灭的可能性增加,同样也会带来安全风险。因此,本研究中在风险评估时适度参考了 2020 年版《中国药典(四部)》通则 1107 非无菌药品微生物限度标准中对直接口服和泡服的中药饮片耐胆盐革兰阴性菌的要求,从严重性出发设定了煎煮类饮片风险等级的参考值。

近年来文献积累的数据为评估中药饮片耐胆盐革兰阴性菌的安全风险提供了可能。耐胆盐革兰阴性菌对中药饮片造成风险严重性的确定较复杂,考虑合规性,致病性和给药途径尚无法全面反映安全风险,可能会影响评估结果的准确性。如从饮片用量角度分析,目前中药饮片的用量普遍较大,陈玉欢等^[26]对 12 家中医院的饮片处方量调查显示,中药饮片处方平均剂量为 129.60 ~ 245.00 g,平均药味数为 12 ~ 18 味,使实际中

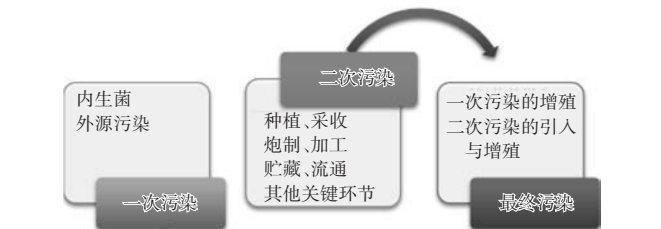


图 1 中药饮片耐胆盐革兰阴性菌的来源与传递
Fig. 1 Source and transmission of bile salt-resistant Gram-negative bacteria in TCM decoction pieces

中药饮片耐胆盐革兰阴性菌风险更复杂,增加了全面风险评估的难度。近年来,以质量与安全为核心的质量等级评价模式构建正在逐渐形成^[27],而其关键质量指标的选择考虑仍主要是理化指标,对微生物方面的考虑不足,量化风险评估模型的建立是对现有外源性有害物风险评估模型的补充。而量化评估方法作为中药饮片微生物风险评估的新模式,为采取措施降低风险与合理控制创造了条件。

中药饮片过高的生物负载可使耐胆盐革兰阴性菌的部分微生物逃逸煎煮过程的杀灭,从而残留在药液中,如该药液未及时用完,可能会在药液中生长繁殖,造成“耐热菌”的假象。根据本研究中量化风险评估结

果,可以有针对性地某些易导致耐胆盐革兰阴性菌污染的品种及过程进行控制,降低生物负载。耐胆盐革兰阴性菌的生长繁殖通常需要较高的水分,在炮制、贮藏、流通等环节采取措施控制水分,是防止微生物生长繁殖的重要途径。在炮制环节关注中药材及饮片自身的吸湿性能^[28],李琼琼等^[6]的调查显示,经净制、干燥等简单炮制工艺的饮片中耐胆盐革兰阴性菌检出率远高于炮制工艺包含热处理处理的饮片。规范化流通和贮藏是降低耐胆盐革兰阴性菌生长繁殖的关键环节之一^[29]。如山楂、桔梗、补骨脂、麻黄等药材有返潮或吸潮现象,水分含量超标较严重^[30],环境与预防措施不到位导致污染微生物生长繁殖^[31],探讨水分、水分活度与微生物生长的关系,通过控制中药饮片水分,解决中药饮片在贮藏、运输过程中微生物的过度增殖,可加强中药饮片耐胆盐革兰阴性菌的控制^[32]。

参考文献

- [1] 杨美琴,胡昌勤,刘 鹏,等. 中药饮片微生物污染量调查分析[J]. 中国药理学杂志,2021,56(20):1671-1676.
- [2] 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,2020:170-176.
- [3] 杨晓莉,李 辉,马英英,等. 《中国药典》2015年版非无菌产品微生物限度检查:控制菌检查法解读与对策[J]. 中国药师,2016,19(4):748-752.
- [4] 李 辉,杨美琴,杨晓莉,等. 中药饮片微生物污染研究热点及标准探讨[J]. 中药材,2021,44(1):224-228.
- [5] 甘永琦,农 浚,樊兰艳,等. 基于MALDI-TOF-MS和高通量测序分析耐胆盐微生物群落[J]. 基因组学与应用生物学,2020,39(7):3087-3092.
- [6] 李琼琼,范一灵,宋明辉,等. 基于高通量测序的6类中药饮片污染微生物群落特征分析[J]. 药物分析杂志,2019,39(11):1945-1953.
- [7] 邓海英,龚勇祥,李连凤,等. 中药饮片微生物污染现状及典型菌鉴定研究进展[J]. 中草药,2019,50(9):2242-2256.
- [8] 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.
- [9] 绳金房,杨晓莉,李 辉. 陕西省12种中药饮片微生物污染调查及风险评估[J]. 西北药学杂志,2016,31(6):608-612.
- [10] 谢文明,张 敏,潘建文. 常用中药饮片两头尖和桑寄生中微生物污染的检测及分析[J]. 中国药理学杂志,2015,50(18):1630-1633.
- [11] 蒋惠源,钱桂英. 中药饮片枸杞子微生物污染调查[J]. 江苏科技信息,2016,34(12):70-72.
- [12] 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.
- [13] 刘 鹏,战宏利,杨美琴,等. 红花的微生物污染状况分析[J]. 药物分析杂志,2015,35(7):1257-1262.
- [14] 邵力成,潘建文,谢文明,等. 中药饮片菊花、浙贝母的微生物污染状况及其微生物限度标准的研究[J]. 中南药学,2015,13(10):1093-1095.
- [15] 甘永琦,王 涛,苏 顶,等. 通草饮片的微生物污染状况考察[J]. 华西药理学杂志,2018,33(1):52-56.
- [16] 吴 鑫. 10种中药饮片微生物限度检查方法的建立及污染的研究[D]. 杭州:浙江工业大学,2017.
- [17] 张光华,王似锦,江志杰,等. 北京地区销售的10种中药饮片微生物污染程度考察[J]. 中国药房,2018,29(14):1940-1944.
- [18] 林铁豪,张 帆,曾 璞. 中药饮片鱼腥草中微生物污染情况研究[J]. 广东化工,2018,45(8):86-93.
- [19] 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):39-42.
- [20] 陈玉珍,赵子冰,胡 翻. 中药饮片绞股蓝的微生物污染调查及风险评估[J]. 中国药品标准,2021,22(5):439-445.
- [21] 高新贞,刘 枕,王 颖,等. 药食两用中药饮片微生物污染现状考察与研究[J]. 食品与药品,2019,21(1):70-74.
- [22] 王娜娜,周 志,周海穆,等. 中药饮片砂仁微生物污染状况的研究[J]. 今日药学,2021,31(9):682-685.
- [23] 田妮妮,白雯静,张彩霞,等. 甘肃地区海螵蛸饮片的微生物污染状况考察[J]. 中国卫生检验杂志,2020,30(22):2777-2779.
- [24] 刘广楨,林永强,林 林,等. 部分地区瓜蒌饮片的微生物污染状况分析[J]. 中国药理学杂志,2016,51(22):1962-1966.
- [25] 李 艳,周 剑,刘 霞,等. 6种中药饮片微生物检测状况分析[J]. 中国药业,2020,29(9):117-120.
- [26] 陈玉欢,凌 霄,刘淑钰,等. 全国13家中医院中药饮片处方剂量现状调研与分析[J]. 中国药房,2021,32(1):103-108.
- [27] 马双成,王 莹,魏 锋. 中药质量控制未来发展方向思考[J]. 中国药理学杂志,2021,56(16):1273-1281.
- [28] 郑 宇,龚 明,郑龙金,等. 浅析吸湿对中药饮片质量的影响[J]. 药品评价,2021,18(5):257-260.
- [29] 张 萍,李宇新,李明华,等. 2019年全国中药材及饮片质量分析报告[J]. 中国现代中药,2020,22(5):663-671.
- [30] 张 萍,郭晓晗,荆文光,等. 2020年全国中药材及中药饮片质量情况分析[J]. 中国现代中药,2021,23(10):1671-1678.
- [31] 马双成,王 翀,朱 炯,等. 中成药的整体质量状况及有关问题分析[J]. 中国药理学杂志,2019,54(17):1369-1373.
- [32] 胡昌勤. 药品微生物控制体系建设现状与展望[J]. 中国现代应用药理学,2021,38(5):513-519.

(收稿日期:2023-05-11;修回日期:2023-07-16)

稿件查询专线 (023)86592565 外联发行 (023)86592257(传真)