

中药质量源于设计方法和应用:全过程质量控制

张娜¹ 徐冰^{1,2,3} 陈衍斌⁴ 戴胜云¹ 史新元^{1,2,3} 乔延江^{1,2,3}

(1 北京中医药大学中药信息学系,北京,102400; 2 北京市科委中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室,北京,100029;
3 教育部中药制药与新药开发关键技术工程研究中心,北京,100029; 4 陕西步长制药有限公司,西安,710075)

摘要 质量控制经历了检验质量控制、统计质量控制和全面质量控制3个阶段。为实现全面质量控制,Juran提出质量源于设计(Quality by Design, QbD),将质量的概念扩展到产品质量活动的各个领域和环节。中药全过程质量控制与质量源于设计等全面质量控制理念的内涵具有内在一致性,为QbD在中药研发和生产中的应用奠定了良好基础。本文提出并阐释了中药全过程质量控制的2个维度,即从研发到生产的产品生命周期维度和从原料到产品的中药产业链维度。总结了中药全过程质量控制在中药材种植加工过程、中药制剂生产过程和中药产品流通过程的应用。

关键词 质量源于设计;中药;全过程质量控制;生命周期;产业链

Chinese Medicine Quality Derived from Design Methods and Applications for-(Ⅷ): Holistic Quality Control

Zhang Na¹, Xu Bing^{1,2,3}, Chen Yanbin⁴, Dai Shengyun¹, Shi Xinyuan^{1,2,3}, Qiao Yanjiang^{1,2,3}

(1 Department of Chinese Medicine Information Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China; 2 Beijing Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing Municipal Science & Technology Commission, Beijing 100029, China; 3 Engineering Research Center of Key Technologies for Chinese Medicine Production and New Drug Development, Ministry of Education of People's Republic of China, Beijing 100029, China; 4 Shanxi Buchang Pharmaceuticals Co., Ltd, Xi'an 710075, China)

Abstract Quality control has experienced three stages: inspection quality control, statistical quality control and total quality control. In order to achieve total quality control, Juran proposed the quality by design (QbD), which extends the concept of quality to various fields and stages of quality related activities. The content of holistic quality control of Chinese medicine and quality by design is inherently consistent, which lays a good foundation for the application of QbD in the research and development of Chinese medicine products. This paper presented and explained the two dimensions of quality control in the whole process of Chinese medicine, that was, the product life cycle dimension from R&D to commercial production and the industrial chain dimension from raw materials to final products. And this paper had also summarized the application examples of holistic process quality control of Chinese medicine in herbal planting process, the production process of Chinese medicine preparation and the circulation process of Chinese medicine products.

Key Words Quality by design (QbD); Chinese Medicine; Holistic process quality control; Life cycle; Industrial chain

中图分类号:R283.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.005

中医药作为我国独特的卫生资源,具有巨大的经济潜力和原创科技优势,同时在经济社会发展中发挥着重要作用。随着中药产业的飞速发展,中药产品的安全性和质量稳定性成为影响中医药发展的关键因素,因此,在国家标准化体系建设的大环境下,中医药产业全过程质量控制得到广泛关注。《中华人民共和国中医药法》第21条中明确指出:国家制定中药材种植养殖、采集、贮存和初加工的技术规范、标准,加强对中药材生产流通全过程的质量监督管理,保障中药材质量安全。《中医药发展战略规划

纲要(2016-2030年)》提出:构建现代中药材流通体系,实施中药材质量保障工程,建立中药材生产流通全过程质量管理和质量追溯体系。《“健康中国2030”规划纲要》提出:全面加强药品监管,形成全品种、全过程的监管链条。工信部“十三五”《医药工业发展规划指南》中也明确要求企业需要贯彻执行质量源于设计理念(QbD),结合先进的质量管理方法和控制技术,建立贯穿产品生产整个生命周期的质量管理和全产业链质量追溯体系,以保证产品生产全过程质量控制。

基金项目:国家中药标准化项目(ZYBZH-C-QIN-45);国家自然科学基金项目(81403112)

作者简介:张娜(1991.05—),女,在读硕士研究生,研究方向:中药质量源于设计,E-mail:zn6107@163.com

通信作者:徐冰(1985.02—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中药质量和先进工艺控制,E-mail:xubing@bucm.edu.cn;乔延江(1956.11—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中药信息学研究,E-mail:yjqiao@263.net

1 分类综述

1.1 全过程质量控制 质量管理的发展从20世纪初开始,经历了3个阶段。第一阶段为质量检验阶段,以1911年Tayler出版的《科学管理原理》为代表^[1],其质量控制方式是由质量检验人员采用各种检测设备和仪表检验产品是否符合质量标准,剔除质量不合格的废品,保证出厂产品的质量。但是由于多数检验以事后检验为主,无法实现在生产过程中的全数产品检验,因此无法到达有效的控制和预防。

第二阶段为统计质量控制阶段,以1924年She-whart发明的统计质量控制图^[2],以及1929年Dodge和Romig提出的统计抽样检验原理为代表^[3],其质量控制方式是将数理统计和检验技术相结合,控制生产过程并预防产出废品,质量管理由终端检验转移到对生产过程的控制。但其局限为过分强调数理统计方法对质量控制的重要性,而缺乏对产品质量形成过程的全局意识。

第三阶段为全面质量管理阶段,以1961年Feigenbam提出的全面质量控制(Total Quality Control, TQC)为代表^[4],TQC在充分满足用户要求的条件下,采用最经济的方式,进行相应的研究、设计、生产和服务,把企业的质量研发、质量维持和质量提高构成有效的体系。为实现全面质量管理,Juran自1985年发展形成了质量源于设计(Quality by Design, QbD)理论^[5],提出了质量3部曲(Quality Trilogy),即质量计划、质量控制和质量改进,奠定了现代质量管理的基础。全面质量管理的特点可以归纳为3点,分别为“全员”“全过程”和“全面”^[4]。其中“全过程”是指产品质量产生、形成和实现的过程,如Juran质量螺旋(Quality spiral)模型中反映质量形成规律的13个环节。

药品GMP开始出现于全面质量管理阶段,以1963年美国FDA发布的《药品生产质量管理规范》为代表。随后在长期的药品生产实践中,不断吸收、引入科学管理的思想和方法,药品质量保证的内容也在不断丰富和深化。人用药品注册技术国际协调会最初在ICH Q8中引入QbD理论,之后颁布了ICH Q9“质量风险管理”和ICH Q10“制药质量体系”^[6-7],均对QbD理论进行相应的说明和规范。目前,尚处在概念阶段的ICH Q12将会拟引入生命周期理念为产品质量提供动态全程的保证^[8]。ICH质量指南把制药产业中产品生产到销售全流程看作为一个整体为出发点,通过基于QbD理论的全过程质

量设计、监测和管理控制药品质量,构建适用于整个制药行业的全过程质量控制理论和技术支撑。

1.2 中药全过程质量控制的2个维度

中药全过程质量控制包括2个维度,即中药产品生命周期维度和中药产业链维度。中药产品生命周期维度涵盖一个产品从设计研发到生产销售、再到退市的全过程;中药产业链维度对应某批次产品从原料到终产品的全过程。

1.2.1 从研发到生产 由于中医药理论传承了中华传统文化的众多特点,导致对于具有中药特色的中药药性理论、配伍理论、定量理论以及复方药物的物质基础等难以用明确的现代科学技术解释清楚,因此中药研发尚处于基础研究阶段^[9]。

在研发阶段需重点关注疗效问题,主要体现在对有效处方的前期筛选工作,需要在提高药效稳定性上进行探索和创新^[10]。新药药物研究开发过程中,研究者大部分只重视制剂工艺的设计和产品质量控制的策略而忽视对处方本身有效性的筛选,对处方本身是否可以发挥原有的药效没有充分重视,而实际上处方本身的药效对于新药的药效发挥具有至关重要的决定性。药品研发过程中应该时刻谨记药品的疗效是新药制剂研发的核心,中药制剂的生产首先必须保证要有确切的临床疗效。在确定研发对象的疗效、剂型、剂量等问题后,才去考虑生产过程的质量一致性。

在生产过程中,将中药产品质量控制从产品质量检验标准转移到科学管控中成药制造全流程上是目前中药生产需要重点关注的问题。影响产品质量的因素较多,中药产品经预处理之后,通常需通过对产品剂型进行设计以保证产品的流通和服用效果。并且成型过程中应注意辅料的加入与否,来保证产品药效的发挥,同时可以借助先进的药物生产设备,确保药物的成型质量^[11]。亦可对剂型进行改善以适应不同的用药需要,如传统的六味地黄丸改成六味地黄软胶囊和六味地黄胶囊^[12]。“药品质量出自于生产制造方式”,将现有中药制药工艺与工程进行精细化研究,将原有粗放生产制造过程改为融入中药质量控制的精细制药生产过程,建立具有自调、自控、自进化机制的药品质量全过程控制系统,使制药技术水平不断提高,逐步完善和提升制药产品的质量,以此提高药品评价标准^[13]。因此,针对研发到生产过程质量控制,浙江大学严斌俊等^[14]提出数据驱动的中药制药过程质量控制,从中药研发或工业生产的数据中发现生产规律,指导中药生产质量控

制的过程。同时,在药品研发和生产阶段质量控制过程中也广泛使用近红外光谱技术,如药材的定性鉴别与定量分析、炮制过程、提取过程、分离纯化过程、浓缩过程、制粒干燥过程、混合过程、中成药片剂的包衣过程和中成药的检验也均有应用^[15-16]。

1.2.2 从原料到产品 中药从原料到产品,中间经历了诸多形态的改变,如原药材、饮片、煎液、粉末、颗粒、片等,每一次形态的改变都会对产品产生质量产生极大的影响,甚至同一种原料经过相同的生产过程,最后产品质量都会千差万别。因此,从原料到产品过程中的每一环节都需重点关注以确保最终产品质量的一致性。

首先是中药材环节,整个中药流通环节(种子/种苗-药材市场-消费者)混乱无序,频繁发生药材掺假事件,药材安全问题受到严重影响,导致原料到产品阶段的质量控制问题不容忽略,因此建立中药材质量追溯体系,追溯系统通过全国统一中药材物联网管理平台的建立,对所有录入平台的中药材实现生产到销售的去昂过程追溯,最终已达到由最终消费品向中药生产源头的全程追溯^[17-18]。陈士林课题组根据对于道地药材实践和生态型理论的研究,创新性提出道地药材研究和综合评价新体系,不仅可以对于源头药材质量控制提供新技术和新方法,并且为道地药材在基因生态方面的鉴定和深入研究奠定基础^[19-20],实现了对不同产区的道地药材的鉴别溯源及道地性评价。

其次,中药饮片生产制备根据“依法炮制”,饮片质量评价根据“生熟有度”。由原料种植到采收加工,中间不可忽视的便是炮制、切片等加工工艺。中药饮片炮制前后化学成分变化复杂,影响原料质量。因而建立饮片生产全过程的中药饮片质量保障体系,并对炮制工艺技术和饮片质量评价技术进行传承和创新,对于确保中药临床疗效至关重要。例如传统原料有“发汗”的炮制环节,而由于传统工艺无法满足现代大批量生产的需求,新型“微波干燥”等技术应运而生,应用于现代中药炮制^[21]。同时,由于中药饮片存在伪品冒充正品或掺伪、非药用部位等杂质过多、混淆品问题、非法染色问题等多种质量问题^[22],因此中药饮片质量控制刻不容缓。

进而,在中药生产加工过程中,中间体的质量控制也不容忽略。课题组徐冰基于金银花醇沉过程采用 NIR 光谱将醇沉加醇过程划分 4 个阶段,应用化学计量学有序聚类分析,对 4 个阶段分别建立 MSPC 监控模型,成功应用于对金银花醇沉加醇过程的质

量监控中^[23]。孙飞采用 NIR 光谱和过程参数,以三七总皂苷颗粒 D₁₀ 和 D_b 为例,建立中间体 CQAs 的实时放行测试方法,并基于 β-期望容许区间确定片剂有效成分含量实时放行控制限,创新性地解决了 NIR 用于中药产品质量 RTRT 可靠性评价的问题,从而确保产品质量^[24]。

因此,秉持中药全过程质量控制的理念,根据中药材多成分、流通系统复杂及生产过程影响因素多等特点,构建中药综合多指标质量控制标准、中药原料和饮片质量评价标准、中药质量追溯体系以及中药全过程质量管理和监控体系,采用“顶层设计-分步实施-系统整合”的模式将以上五个体系融合,实施覆盖中药生产全过程的质量控制^[25]。值得注意的是,中药产品质量标准逐渐由一种或几种成分检测,上升到中药 Q-marker,即中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制的层次,以便更全面的控制中药产品质量^[26]。

1.3 中药材种植加工全过程质量控制 国际上将质量追溯系统的概念标准定义为“拥有等级的识别码对物品或行为的足迹和使用定位给予跟踪的能力”。从消费者和信息管理者 2 个层面对质量追溯进行阐释,可以理解为消费者对物品的追踪是在时间与空间上对物品数量与质量进行检测。而对于时间管理者则在于在整个供应链中追踪追溯产品并将实物和信息系统相结合。

2013 年 10 月,商务部、国家食品药品监管总局等 8 个部门下发了《关于进一步加强中药材管理的通知》,提出明确指示,要求建立中药材流通追溯体系,鼓励和引导在中药材流通中,中药饮片、中成药生产企业逐步使用可追溯的中药材为原料。我国参考国外的发展经验^[27],对追踪追溯系统的研究始于 2002 年。中药材质量的影响因素包括从药材产地、栽培、管理、采收、加工、运输到最后的销售贮藏等各个过程各个环节。将追溯追踪的先进技术贯穿于中药产品生产流通销售全过程,不仅保证了药材质量的可控性,而且也为了有力保障了消费者的生命安全。中药材质量溯源体系构建是庞大而复杂精细的过程,其技术层面涉及中药材(基原、药材、饮片等)质量鉴定评价、中药材质量数字化评价和流通过程中质量数字化后的信息化评价^[28]。国家中药材流通追溯体系根据现代流通方式,采用高科技信息技术,将中药种植、采收、加工和流通全过程建立网络平台进行电子化管理,从而形成来源可追、去向可查、责任可究的质量安全追溯系统化链条^[29]。能够实现

条码识别、模块管理、客户端平台查询等相关功能。

同时,可追溯系统可作为企业信息化的一种方式,通过利用现代社会科技产物的计算机、网络和数据库等多信息采集技术平台,将企业生产经营产生的所有信息进行有效控制和集成化管理,还能快速促进企业经济效益和市场竞争力的提升。

中药质量树是一种过程分析方法,同时中药质量树基于科学工作流的中药饮片全程质量控制和管理系统的开发方法,通过构建以中药质量为质量树顶事件,根据生产过程中的各项影响中药饮片质量的物理和化学指标以及生产过程中的关键工艺参数为底事件,建立中药全过程产业链质量树理论模型。根据模型对影响中药质量安全的关键可控点进行快速预判并且预警,以实现中药质量安全风险状态的监管^[30]。

目前,国内一些企业已经涉足中药材可追溯系统的建立,如康美药业为最大限度地保证中药原材料的质量,培育优质种苗、改良土壤,实施中药材规范化种植;在中游环节,建立中药材溯源体系,达到所有批次产品从原料到成品、从成品到原料的双向追溯体系和质量全面管控的目标;在产业链下游,建设完善的 GSP 物流管理体系,确保健康产品在物流环节的安全和质量。

1.4 中药制剂生产全过程质量控制 中药制剂生产过程属于一个复杂系统,其中包括多个环节、多个层次以及多个操作工艺单元,一旦任何环节、任何工艺单元甚至是工艺参数出现失误,都会影响最终产品质量,影响产品效能的正常发挥。针对中药制剂生产的复杂性,不同企业采取了各具特色,同时又富有针对性的全过程质量控制方法。

同仁堂坚持传承“炮制虽繁必不敢省人工,品味虽贵必不敢减物力”优良行业文化,坚持“配方独特、选料上乘、工艺精湛、疗效显著”的传统制药特色。与北京中医药大学合作,先后完成“国公酒在线质量控制与缩短储存期的研究”以及“安宫牛黄丸生产过程质量评价方法研究”等项目。目前,同仁堂已经在中药材、中药液体制剂、口服固体制剂等相关领域针对生产过程中中间体以及最终成品建立了相应的快速质量分析方法体系,实现了从原料药到成品整个过程的多环节质量控制,并建立了相应的系统研究平台,以确保产品质量的可控性。

康缘药业于 2012 年投资 4.8 亿元设计建设新一代中药注射剂提取精制数字化工厂^[31]。工厂创新集成具有自主知识产权的先进制药技术、信息化

技术,并首次研究建立中药制药过程知识管理系统,实现中药复杂体系生产过程自动化、信息化、数字化的智能生产、系统、全面地解析了中药药效物质基础,优先确定能反映临床疗效的质控标准,建立全面质量过程控制体系。使中药生产过程多成分、多参数等复杂体系控制技术难题得到有效解决,实现中药生产过程数字化、标准化,有效确保中药产品的质量稳定和安全有效。

东阿阿胶股份有限公司在生产复方阿胶浆产品时,将近红外(NIR)光谱技术应用于其生产全过程中进行质量控制^[32]。通过原料药材的质量控制、提取工艺和碱沉工艺的在线监控、以及复方阿胶浆成品的快速分析和不开瓶检验技术,初步实现了复方阿胶浆生产过程的可视化,增强了企业对生产过程的可控,并且有效提高了不同批次产品质量间一致性。

江中药业将数字化管理模式引入企业质量管理体系中。为此江中药业不仅将常规指标如成品出厂合格率、中间体一次性合格率、外部抽检合格率等进行数字化精准规定,并且在过程控制中新增了相应质量控制指标,如投诉率、表面微生物合格率、净化区监控合格率、偏差发生率、控制标准数据化等,以更好的保证产品质量得到有效控制,使产品质量控制目标更加明确。

天士力企业内部采用的质量控制标准比中国药典更为严格。由此提出复方中药从原料到产品全过程指纹图谱辨识的监控评价的整套体系。并且根据企业自身发展需求,建立了从中药种植到产品营销,从药品研发到临床试验的全过程质量管理体系。创新地研制了配备在线监测系统的自动化、智能化的滴丸制备生产线,可以在生产过程中实时采集并且分析生产过程中的数据,极大可能的提升了产品质量控制的实时性,达到有效控制中药制剂生产过程质量的目标;同时建立了 GMP 标准的制剂生产车间,实现了从提取到产品包装各个环节的标准化、规范化管理。

1.5 中药流通全过程质量控制 新版 GSP 在药品流通全过程的质量管理和风险控制方面进行了相应强化,不仅填补了药品在运输管理、第三方医药物流和冷链管理等方面的规则空白,而且实现了管理理念从“全面质量管理”到“全产业链质量管理”的转变,对于提高药品流通全过程的质量风险控制具有明显提升效果。此外,国家出台一系列规范中药材种植养殖、采集、加工的技术规范和中药材质量的标

准,如《中华人民共和国药典》《中药材生产质量管理规范(试行)》《中药材仓库技术规范》《中药材仓储管理规范》等。可有有效的保障中药材的质量,并指导相关部门制定完善中药材相关技术规范、标准。如制定中药材种植规范和中药材种子、种苗相关鉴定培育标准,对于无公害种植过程中的田间管理、投入品施用操作环节的技术要求和控制标准进行相应规定;并且对于建立相应人工种植、养殖以及野生中药材采收、加工等具体操作规范和细化标准;制定产品后期包装、运输、储藏等管理规范和标准等。

2 讨论

中药全过程质量控制具有系统性、前沿性和挑战性,基于全面质量管理的理念,中药全过程质量控制不仅有助于建立中药产品质量标准,而且有利于提升中药制药企业内部的自我质量要求,由此可见覆盖中药产品生产全过程的质量控制的落实和实施可以保证中药产品的质量评价体系、风险和预测标准得到更加系统化的保障。同时,需要不断吸收引进 QbD 等国际先进质量管理和保证体系,结合中药质量控制要求进行消化与吸收,形成符合中药特点的质量控制观念、方法和技术体系,视为中药产业可持续发展的基础。

参考文献

[1] Frederick Winslow Taylor. The Principles of Scientific Management [M]. Beijing: Mechanical industry press, 1911.

[2] Best M, Neuhauser D, Walter A Shewhart, 1924, and the Hawthorne factory [J]. Quality & Safety in Health Care, 2006, 15(2): 142.

[3] Dodge H F, Romig H G. Sampling inspection tables; single and double sampling [M]. New York: Wiley, 1959.

[4] Armand Vallin Feigenbaum. Total Quality Control [M]. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983.

[5] Juran JM. Juran on planning for quality [M]. Qfinance; 1988.

[6] Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control [J]. Pharm Res, 2008, 25 (4): 781.

[7] 曹姬姬. 工业指南: Q10—药品质量系统 [J]. 化工与医药工程, 2008, 29(1): 58.

[8] 袁春平, 时晔, 王健, 等. 口服固体制剂连续制造的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(11): 1457.

[9] 李光耀. 基于研发和市场的中药现代化战略研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2011.

[10] 曹姬姬. 工业指南: Q10—药品质量系统 [J]. 化工与医药工程, 2008, 29(1): 58.

[11] 王焕魁. 中药生产过程的质量控制 [J]. 中药材, 2003, 26(10): 764-766.

[12] 蒋宁, 齐春会, 曹亮, 等. 新形势·新政策—中药新药及健康产品研发与国际化发展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(1): 37.

[13] 程翼宇, 钱忠直, 张伯礼. 创建以过程管控为核心的中药质量控制技术体系 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 1-5.

[14] 严斌俊. 数据驱动的中药制药过程质量控制方法及应用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.

[15] 涂瑶生, 柳俊, 张建军. 近红外光谱技术在中药生产过程质量控制领域的应用 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(17): 2433-2436.

[16] 刘爽悦, 李文龙, 翟海斌, 等. 基于近红外光谱的丹红注射液提取过程质量在线检测方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(11): 1657-1662.

[17] 蔡勇, 胡豪, 倪静云, 等. 中药质量追溯体系发展现状研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3829-3833.

[18] 齐耀东, 高石曼, 刘海涛, 等. 中药材质量可追溯体系的建立 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(23): 4711-4714.

[19] 黄林芳, 郑司浩, 陈士林, 等. 基于化学成分及分子特征中药材肉苁蓉生态型研究 [J]. 中国科学: 生命科学, 2014, 44(3): 318-328.

[20] 黄林芳, 索凤梅, 陈士林, 等. 中国产西洋参品质变异及生态型划分 [J]. 药学报, 2013, 48(4): 580-589.

[21] 肖永庆, 李丽, 刘颖. 构建中药饮片质量保障体系的关键问题 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(1): 167-172.

[22] 魏锋. 直面中药材及饮片的质量问题 [N]. 中国医药报, 2017-04-18(005).

[23] 徐冰, 史新元, 乔延江, 等. 金银花醇沉多阶段多变量统计过程控制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 784-788.

[24] Sun F, Xu B, Zhang Y, et al, Statistical modeling methods to analyze the impacts of multiunit process variability on the critical quality attributes of Chinese herbal medicine tablets [J]. Drug design development & therapy, 2016(10): 3909-3924.

[25] 董玲, 孙裕, 裴纹萱, 等. 基于全程质量控制理念的中药标准化体系研究思路探讨 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4481-4487.

[26] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.

[27] 尚雪, 董丽君, 文路军, 等. 基于遥感与 GIS 的四川省川牛膝资源适宜性分布研究 [J]. 中草药, 2016, 47(24): 4445-4451.

[28] 胡首锋, 李正, 姜毅. 中药材溯源系统的设计与建设 [J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(6): 401-405.

[29] 於文刚. 基于 RFID 的蔬菜质量溯源系统的设计与实现 [J]. 智能计算机与应用, 2016, 31(4): 48-50.

[30] 余文康, 董玲, 裴文轩, 等. 基于中药质量树的中药饮片全程质量控制和管理系统的开发 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4488-4493.

[31] 康缘药业: 创新中药的领跑者 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1699.

[32] 张淹, 张路, 田守生, 等. 近红外光谱分析技术在复方阿胶浆生产全程中的应用进展及相关思考 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(19): 3574-3578.