非无菌中药制剂的微生物污染控制策略

Microbial Contamination Control Strategies for Non-sterile Traditional Chinese Medicine Preparations

马　艳，王和琴，杨　乐，卢梓荣，郭　倩*

（扬子江药业集团江苏制药股份有限公司，江苏泰州 225300）

MA Yan, WANG Heqin, YANG Le, LU Zirong, GUO Qian*

(*Yangtze River Pharmaceutical Group Jiangsu Pharmaceutical Co., Ltd, Taizhou 225300*)

摘要：非无菌中药制剂的微生物污染控制是影响药品安全的重要因素。然而，我国微生物污染控制体系并不完善，生产企业因产品微生物限度不符合规定而被药品监督管理机构处罚的情况屡见不鲜。文章基于某产品清膏微生物污染事件的真实案例，结合国内外现行法规及相关文献，系统性分析非无菌中药制剂全生命周期过程中微生物污染风险的来源、控制手段、调查策略，以期为中药生产企业优化微生物污染控制体系提供理论依据和实践指导。

关键词：微生物污染；中药制剂；非无菌产品；风险来源；控制措施；调查策略

中图分类号：R95；R283　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)01-0128-07

引用：马　艳，王和琴，杨　乐，等．非无菌中药制剂的微生物污染控制策略［J］．中国医药工业杂志，2026, **57**(1)：128-134．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.01.015

近年来，中药产业逐渐成为国家发展的战略性产业，在迎来发展的同时，也面临着巨大挑战[1]。微生物污染控制是限制非无菌中药制剂临床应用和国际推广的一大重要因素，微生物污染可导致药品变质/降解，严重时产生有害的微生物代谢物或毒素，增加患者安全风险[2]。为控制微生物污染，USP、EP、《日本药局方》及ChP均收载了中药/植物药的微生物限度标准，但仍有不合格产品流入市场[3]。2012—2023年，美国FDA共发布药品污染召回事件190起，涉及1 025个品种，非无菌制剂占比达87.1%[4]。

《药品监督管理行政处罚裁量适用规则》第九条规则明确指出，药品微生物限度不符合规定将对当事人从重处以行政处罚。例如，2024年12月，国家药监局通报广西某药业公司生产的1批次抗菌消炎胶囊微生物限度不符合规定，被强制采取暂停销售和使用、召回等风险控制措施，并对其违法行为立案调查[5]。

非无菌中药制剂的微生物污染控制对患者健康及企业发展至关重要。目前，国内关于中药微生物污染控制及异常调查等方面的总结性资料较少。因此，本文参考国内外现行的法规和文献，并基于笔者的实际生产经验，对非无菌中药制剂全生命周期中涉及的微生物污染类型、风险来源及控制措施、检验及偏差调查策略进行梳理、总结，以期提高中药生产质量相关人员对微生物污染控制策略的理解，以及对相关控制工具的使用能力。

1　某产品提取清膏微生物负载量异常案例

2021年，某产品发生多起提取清膏微生物负载量异常的偏差，所涉问题产品均被报废。为查明微生物负载量异常的根本原因，笔者所在公司成立调查小组，从人、机、料、法、环等多个方面展开调查，对清膏生产过程中可能造成微生物负载量异常的因素进行分析，具体如图1所示。

初步排查出6条末端原因：①人员培训不到位；②设备老化；③未按照标准验收药材；④前处理工艺设计不完善；⑤提取工艺设计有缺陷；⑥洁净区清洁方法不适用。

调查小组统计并研究了对比分析法、调查分析

收稿日期：2025-06-11

作者简介：马　艳，硕士，从事药品质量保证及药品不良反应方面的研究。

通信作者：郭　倩，QA主管，从事药品生产及质量保证方面的研究。

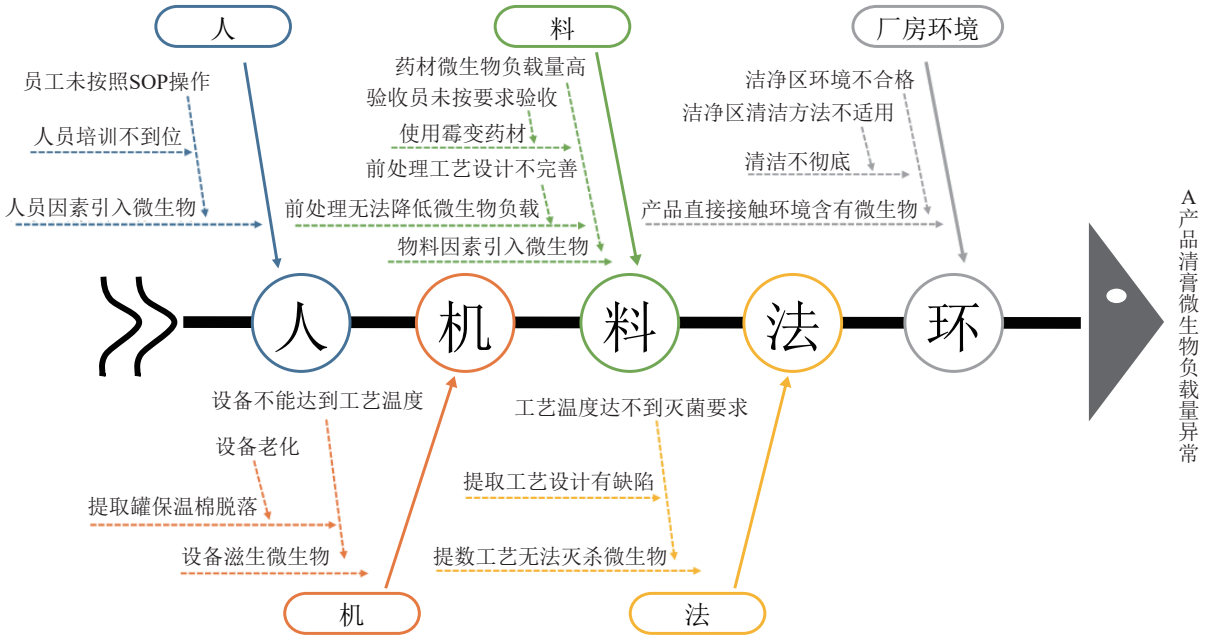


图 1 某产品清膏微生物负载量异常原因分析鱼骨图

Fig.1 Fishbone Analysis Diagram of Abnormal Microbial Load in a Product Clear Paste

法以及小试试验法等方法，确定造成该清膏微生物负载量异常的根本原因为吴茱萸药材的耐热菌（类芽孢杆菌）负载量较高，药材前处理及提取工艺未能有效清除微生物，导致该清膏的微生物负载量超出标准限度。

调查小组通过资料调研与小试试验，制定了 2 条整改措施。①在前处理工序中增加吴茱萸药材高温瞬时灭菌工艺；②在提取工艺末端增加提取清膏高温灭菌工艺。灭菌后，药材及清膏的需氧菌总数可控制在 10 cfu/g 以内，具体如表 1 所示。

2022 年，按上述整改措施共生产某产品 434 批，未出现因微生物负载量异常而导致的产品报废事件。这说明上述整改措施可有效控制某产品清膏的微生物负载情况，降低污染事件的发生概率。

表 1 药材及清膏灭菌前后需氧菌总数变化情况表

Tab.1 Changes in Total Numbers of Aerobic Bacteria in Medicinal Materials and Clear Paste before and after Sterilization

灭菌工艺类型	灭菌前需氧菌总数 / (cfu·g^{-1})	灭菌后需氧菌总数 / (cfu·g^{-1})
高温瞬时灭菌工艺（吴茱萸药材）	2.9×10^{5}	<10
高温灭菌工艺（某产品清膏）	不可计	<10

2 中药微生物限度标准及常见污染菌类型

中药多源自天然植物、动物或矿物，微生物污染情况较为复杂。各国药典收录的中药微生物限度标准中受控微生物类型基本保持一致，包括需氧菌、霉菌和酵母菌、耐胆盐革兰阴性菌、沙门菌以及大肠埃希菌，针对不同的中药分类或基于不同的质量控制侧重点，各类菌种的含量限度存在一定差异，具体如表 2 所示[6-7]。

中药微生物污染类型复杂，以细菌为主，李辉等[8]对 96 个品种（1 104 批）的中药饮片微生物污染数据进行处理和分析，发现常见的污染微生物类群主要为革兰阴性菌、革兰阳性菌及芽孢杆菌，占比分布如图 2 所示。

在非无菌中药制剂的实际生产过程中，耐热菌的存在是微生物污染防控的最大挑战[9]。如果生产过程中存在高温煎煮工序，多数不耐热微生物可被清除。对笔者所在公司车间近 5 年内的微生物污染数据进行统计分析，结果显示微生物类群主要表现为不动杆菌及芽孢杆菌属，其中芽孢杆菌属以枯草芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、解淀粉芽孢杆菌为主，

表 2　各国药典收载的中药微生物限度标准

Tab.2　Microbial Limit Standards for Traditional Chinese Medicines Included in Pharmacopoeias of Various Countries

药典	分类 [1)]	微生物限度				
		需氧菌 /(cfu·g^{-1})	霉菌和酵母菌 /(cfu·g^{-1})	耐胆盐革兰阴性菌	沙门菌	大肠埃希菌
美国药典 43 版	炮制 / 煎煮品	1×10^{2}	1×10	—	—	—
欧洲药典 10.0 版	A	1×10^{7}	1×10^{5}	—	不得超出 25 g/25 mL	1×10^{3}/cfu/g
	B	1×10^{4}	1×10^{2}	1×10^{2}	不得超出 25 g/25 mL	不得超出 1 g/1 mL
	C	1×10^{5}	1×10^{4}	1×10^{4}	不得超出 25 g/25 mL	不得超出 1 g/1 mL
日本药典 17 版	Ⅰ	1×10^{5}	1×10^{4}	1×10^{4}	不得超出 25 g/25 mL	不得超出 1 g/1 mL
	Ⅱ	1×10^{7}	1×10^{5}	—	1×10^{3} cfu/g	不得超出 1 g/1 mL
ChP 2025 年版	D	1×10^{5}	1×10^{3}	1×10^{4}	不得超出 10 g/10 mL	不得超出 1 g/1 mL
	提取物	1×10^{3}	1×10^{2}	—	—	—

注：[1)] 分类 A 为需沸水处理的样品，B 为经工艺处理的样品，C 为经工艺处理后不能达到 B 要求的样品；Ⅰ为经沸水处理的样品，Ⅱ为无需提取工艺直接使用的样品；D 为直接口服及泡服饮片。

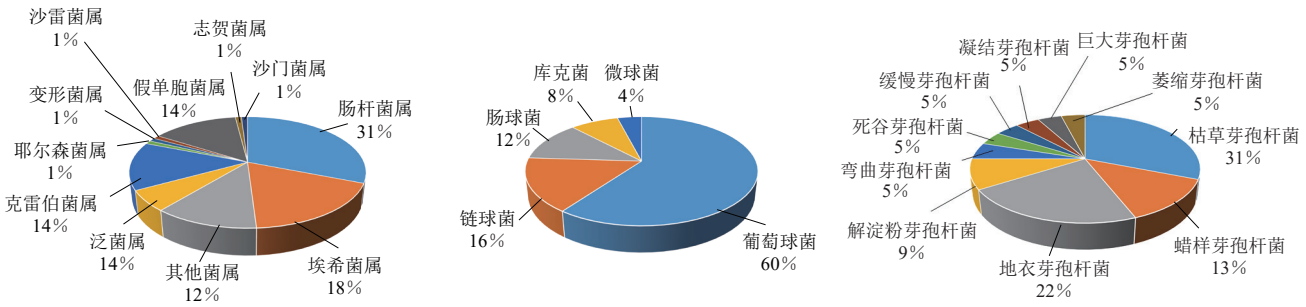


图 2　中药饮片中各类细菌占比分布图

Fig.2　Proportion Distributions of Various Bacteria in Chinese Herbal Decoction Pieces

均属于耐热菌。因此，在非无菌中药制剂的生产过程中，关注并控制煎煮类饮片耐热菌的负载情况，可有效降低产品污染的发生率。

3　中药微生物限度标准及常见污染菌类型

基于某产品清膏微生物异常案例的调查思路，下文从人、机、料、法、环这 5 个方面，简述污染微生物的风险来源及控制措施。

3.1　人

人是药品生产过程中最大的污染源。有研究 [10] 报道，1 个身着普通衣物的人静止不动时每 1 min 可向外发射 10 ～ 300 个含菌粒子，行走时可发射 900 ～ 2 500 个含菌粒子。如果人员未按照要求穿戴工作服或未按照岗位规程进行操作，则很容易在生产过程中引入微生物污染源，企业必须建立关键岗位的标准操作规程，要求人员严格按照规程操作，并对其进行微生物基础理论培训，降低人为因素造成的污染风险。

3.2　机

提取和浓缩是中药生产过程中的 2 个关键环节。提取工序多使用直筒式提取罐，依靠罐壁的夹套蒸汽管道加热，但长期使用后保温层的保温效果下降，提取温度达不到工艺要求，无法杀死药材中的微生物，需要定期检修和维护 [11]。

药液浓缩多使用单效或双效浓缩器，为封闭式系统，存在大量的连接管道，长达数十米。无论采用哪种清洁方式，均会残留一定水分，进而导致滋生微生物 [12]。为降低设备原因导致微生物污染事件的发生概率，所有的设备 / 设施在设计安装时就应该考虑清洁和维护问题。例如，所有与药液直接接触的管道、弯头、三通、连接法兰等均应使用不锈

钢，内衬聚四氟乙烯、全氟烷氧基聚合物等惰性材质；设计为坡度管道；在关键位点增加压缩空气吹扫装置；保证药液和清洁用水排尽后能快速烘干管道；降低微生物在潮湿环境中繁殖的风险[13]。

3.3 料

药材及辅料均是微生物的风险来源，尤其是植物类药材，本身就携带大量微生物，又可为微生物的生长繁殖提供营养条件，是造成产品污染的重要原因。

药材种植过程中，农药化肥的使用情况会对微生物负载情况造成影响。例如，使用粪肥可能造成耐胆盐革兰阴性菌污染；使用生物农药可能造成芽孢杆菌污染；连作会影响土壤的霉菌体系和负载量。因此，合理种植及施肥可有效降低药材的污染风险[14-15]。

药材采收应有时限控制，延期采收可能会增加风险，采收后应及时处理掉药材表面的土壤，防止微生物滋生，也可通过灸制、炒制、蒸制等热加工炮制法对药材进行处理，降低微生物的负载量[16]。

药材运输及贮存过程中，应考虑防水、防鼠、防药材破损等，设置适宜的温度和湿度。在做好安全性评估的前提下使用硫磺、环氧乙烷等化学养护品，或采取现代辐射技术等物理养护方法，限制微生物的生长[17]。

因此，药材的微生物污染防控措施应覆盖药材种植、采收、炮制加工、运输全过程，制药企业应做好供应商的管理工作，明确药材验收标准，严格把控药材质量，从源头上降低污染风险。

3.4 法

合理的生产工艺设置可有效控制产品的微生物负载量。如果物料或中间产品微生物负载量过高，可以适当增加过滤、高温或有机溶剂灭菌等工艺，降低产品生产过程中的污染风险。例如，在解决吴茱萸药材微生物负载量超标案例中，采取了增加药材高温瞬时灭菌工艺及清膏混合灭菌工艺的措施，在不影响药材有效成分及性状的前提下，有效控制了污染微生物的负载量。

除此之外，在生产过程中，企业应格外关注中间产品的贮存工序。例如，某口服肠溶片的包衣液放置 24 h 后，白念珠菌的数量变化并不明显，但放置 48 h 甚至 72 h 后，白念珠菌的数量明显增加，超出了可接受标准[18]。这表明中间产品的贮存期限过长可能造成产品的微生物污染。又例如，在生产某中药颗粒剂时，初始无微生物负载的清膏在洁净区存放 10 d 不会滋生新的微生物，但初始有微生物负载的清膏在洁净区存放 10 d 后会有明显的微生物增殖。这表明中间产品的初始含菌量也会影响其在贮存期内的微生物污染情况。

因此，中间产品应低温、密封保存，控制贮存期限的同时应尽量缩短不必要的工艺路线，减少物料或中间产品与不同设备的接触、暴露时限。

3.5 环

《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》要求，厂房的选址、设计、布局、建造、改造和维护应最大限度避免污染、交叉污染、混淆和差错，应便于清洁、操作和维护。生产企业需保证厂房布局合理，不能因人员流动、物料输送、生产操作而造成交叉污染[19]。此外，企业还应该建立完善的清洁控制体系，将清洁验证纳入药品生产质量管理的重点关注环节，适当使用清洁和消毒剂，做好天花板、墙壁、地脚线、排水渠等清洁死角的卫生工作，严格控制洁净区中尘埃粒子、浮游菌、沉降菌数量，定期完成空调、水、蒸汽、压缩空气等清洁、消毒和检修工作，防止微生物滋生。

上述内容并不是完整的风险因素清单，仅从人、机、料、法、环这 5 个方面简要分析，提供思路。还有很多其他因素，如制药用水、产品的预期用途、成品运输及贮存等，生产企业应将所有因素纳入风险管理计划，对可能导致产品微生物负载量超标的关键环节进行评估并控制，降低产品的污染风险。

4 微生物检验及偏差调查策略

近年来，我国在药品微生物检验标准领域持续探索，建立了具有中国特色的微生物质量标准体系。ChP 2025 年版收载微生物检测体系相关通用技术要求 26 个（表 3），相较于 2020 年版，修订标准 12 个，新增标准 7 个。

非无菌中药制剂的微生物检验与鉴定须符合通

表 3　ChP 2025 年版收载的微生物学检测体系通用技术要求

Tab.3　General Technical Requirements for Microbiology Testing Systems Included in ChP 2025 Edition

通则	指导原则
1021 细菌 DNA 特征序列鉴定法（修订）	9108 DNA 测序技术指导原则（未修订）
1101 无菌检查法（修订）	9109 标准核酸序列建立指导原则（未修订）
1105 非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法（修订）	9110 微生物全基因组测序技术指导原则（新增）
1106 非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法（修订）	9201 药品微生物检验替代方法验证指导原则（修订）
1107 非无菌药品微生物限度标准（修订）	9202 非无菌产品微生物限度检查指导原则（修订）
1108 中药饮片微生物限度检查法（未修订）	9203 药品微生物实验室质量管理指导原则（修订）
1109 洋葱伯克霍尔德菌群检查法（新增）	9204 微生物鉴定指导原则（修订）
1121 抑菌效力检查法（修订）	9205 药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则（修订）
1202 青霉素酶及其活力测定（未修订）	9206 无菌检查用隔离系统验证和应用指导原则（未修订）
1421 灭菌法（修订）	9207 灭菌用生物指示剂指导原则（未修订）
—	9208 生物指示剂耐受性检查法指导原则（未修订）
—	9209 制药用水微生物监测和控制指导原则（新增）
—	9210 药品微生物实验室消毒剂效力评估指导原则（新增）
—	9211 非无菌药品微生物控制中水分活度应用指导原则（新增）
—	9212 非无菌产品不可接受微生物风险评估与控制指导原则（新增）
—	9213 药品微生物分析方法验证、确认及转移指导原则（新增）

则 1021、1105、1106、1108 与 1109，同步可参考指导原则 9108、9109、9110、9202 与 9204[20]。针对非无菌中药制剂，微生物限度控制仅需确保患者安全即可，过度控制不仅会增加工作复杂性，还会提高成本。生产企业应基于历史数据及风险评估，制定科学合理的检验策略，在使产品微生物限度符合标准的同时，结合产品性质、给药途径、用药人群、生产工艺等多种因素，针对不同产品建立专属的不可接受微生物清单，以便充分评估风险并做出正确决策[21-22]。

在实际生产过程中，“零污染”几乎是不可能的，但通过风险因素识别和防控措施制定，可以最大限度降低异常事件的发生概率。生产企业应建立完善的微生物异常调查标准操作规程，以便及时、规范地应对和处理微生物检验异常事件。图 3 为笔者所属公司在执行微生物异常偏差调查标准程序时所采用的调查思路，可供中药生产企业参考与借鉴。

5　结语

中医药产业正处于崛起与发展的关键时期，国家不断加大政策扶持力度，完善法规体系建设，强化监督管理制度[23]。中药安全、高质生产是中医药发展的重要基础，针对非无菌中药制剂提高检验标准、防控微生物污染，可进一步促进其国际化发展。目前，生产企业对微生物污染的控制，正经历从“终端产品检验”向“过程控制”转型，但关于微生物鉴定，工作开展情况并不乐观，企业尚未建立或完善微生物鉴定分析方法及微生物数据库，无法开展微生物溯源分析工作[24]。未来，企业应加强微生物鉴定技术研发和人才培养，利用现代化信息技术平台，组建微生物数据库联盟，建立并完善溯源分析体系，对污染微生物进行快速追踪和有效控制。

参考文献：

[1] 万晓文, 黄　蓉, 马利荣, 等. 中国中医药政策及发展现状研究[J]. 中国全科医学, 2025, **28**(10): 1161-1169.

[2] 蓝福胜, 吴燕燕, 林玉双, 等. 10种中药饮片污染微生物群落特征研究[J]. 药学前沿, 2024, **28**(11): 406-415.

[3] 胡昌勤. 药品微生物控制体系建设现状与展望[J]. 中国现代应用药学, 2021, **38**(5): 513-519.

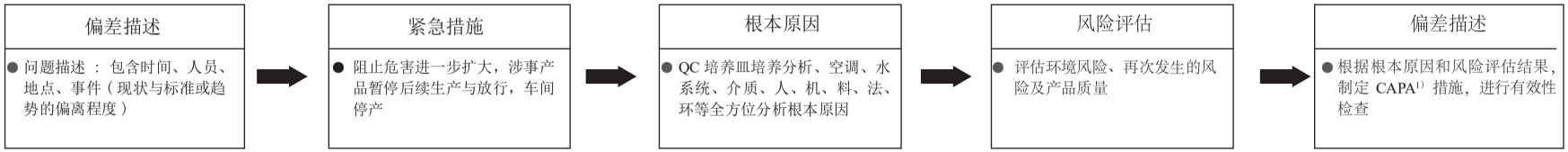
[4] 余　萌, 王似锦, 张迅迪, 等. 2012至2023年FDA微生物污染相关的药品召回分析[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(1): 113-124.

[5] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于 27 批次药品不符合规定的通告（2024 年第 58 号）[EB/OL]. (2024-12-25)[2025-02-24]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypchj/20241225172829130. html.

[6] 李文靖, 钟燕飞, 朱欢敏. 3种中药配方颗粒全生产链的污染微生物考察[J]. 中国药品标准, 2024, **25**(3): 265-272.

[7] 陈　玲, 陈　维, 刘振杰, 等. 中药饮片有害微生物负载及鉴定技术研究进展[J]. 微生物学通报, 2022, **49**(7): 2838-

微生物负载量异常偏差处理流程



微生物负载量异常偏差调查思路



注：[1]CPAA 为纠正措施和预防措施 (corrective action and preventive action)；TOC 为总有机碳 (total organic carbon)；VHP 为气化过氧化氢 (vaporized hydogn peroxide)；SOP 为标准操作程序 (standard operating procedure)。

图 3 微生物异常偏差的调查策略图

Fig.3 Investigation Strategy for Microbial Abnormal Deviations

2848.

[8] 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.

[9] 雷秀丽, 李小伟, 李　辉. 2015年至2024年中药饮片污染细菌类型及风险文献分析[J]. 中国药业, 2024, **33**(18): 14-18.

[10] 胡立荣, 欧阳波, 文晓柯. 中药制剂生产中的微生物污染途径及控制[J]. 中国药事, 2015, **29**(6): 613-617.

[11] 刘宏飞. 设备管理中的预防性维护策略研究[J]. 模具制造, 2024, **24**(8): 228-230.

[12] 周　成. 二效浓缩系统清洁验证设计[J]. 企业科技与发展, 2019, (6): 63-65.

[13] 郭　川. 中药提取物生产过程微生物控制研究[J]. 广东化工, 2024, **51**(22): 60-61.

[14] 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.

[15] 霍晓菲, 刘卫德, 刘绪平, 等. 中药材及中药饮片微生物污染研究[J]. 药品评价, 2021, **18**(23): 1469-1472.

[16] 乐　巍, 丁安伟, 邱蓉丽. 中药材微生物侵染途径及控制方法研究概况[J]. 江苏中医药, 2010, **42**(2): 80-81.

[17] 王宝才, 李俊江. 中药及其制剂辐照灭菌技术应用现状分析[J]. 甘肃科技纵横, 2024, **53**(1): 64-70.

[18] 张保梅, 田　洁. 非无菌药品的微生物质量考虑[J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(20): 2001-2005.

[19] 国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 医药工业洁净室(区)悬浮粒子、浮游菌和沉降菌的测试方法[M]. 北京: 中国标准出版社, 2009.

[20] 范一灵, 朱　冉, 杨　燕, 等. 2025年版《中国药典》微生物标准的变化与发展趋势[J]. 中国药品标准, 2025, **26**(1): 93-98.

[21] 王似锦, 余　萌, 王杠杠, 等. 非无菌药品中不可接受微生物的控制与风险评估[J]. 中国药事, 2020, **34**(9): 1028-1039.

[22] 马英英, 王似锦, 马仕洪, 等. 非无菌药品中不可接受微生物的检验控制策略[J]. 中国药事, 2023, **37**(4): 389-395.

[23] 新华社. 人民日报署名文章: 为中华民族伟大复兴打下坚实健康基础:习近平总书记关于健康中国重要论述综述[EB/OL]. (2021-08-07)[2025-02-24]. https://www.gov.cn/xinwen/2021-08/07/content_5629998.htm.

[24] 张文燕, 解　慧, 曹晓云. 《中国药典》污染微生物鉴定相关标准体系建立的回顾及展望[J]. 中国药品标准, 2023, **24**(6): 567-572.