

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.31.042

· 专论与综述 ·

中成药质量控制研究进展*

徐芳琴¹ 张新睿¹ 郭凤伟¹ 文爱东¹ 田向荣^{1,2Δ}

(1 第四军医大学西京医院药剂科 陕西 西安 710032; 2 西北农林科技大学植物保护学院 陕西 杨凌 712100)

摘要: 中成药是我国医药学宝库的重要组成部分,在推动我国医药产业的发展过程中具有不可替代的作用。但是中成药有效成分复杂,药效物质基础不明确,以及单味药材易受品种、产地、加工方法等因素的影响,使得中成药的质量评价成为阻碍中成药走向现代化与国际化的障碍。所谓中成药的现代化就是指用现代化的分析检测手段去解决中成药的质量问题,而中成药的国际化就是指在我国传统中成药知识产权和法律制度的前提下,用国际化的视野和创造性的思维来促进中成药的科技创新,加强与国际之间的交流与合作,达成共识,创建国际化与标准化的中成药质量控制体系。本文从历代药典对中成药质量控制的变化、中成药质量控制的现状分析及存在问题三方面进行了综述,提出了完善中成药质量控制的策略,从而进一步使中成药走向现代化与国际化。

关键词: 中成药;质量控制;研究进展;现代化;国际化

中图分类号: R917 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)31-6159-05

Research Progress on the Quality Control of Chinese Patent Medicine*

XU Fang-qin¹, ZHANG Xin-rui¹, GUO Feng-wei¹, WEN Ai-dong¹, TIAN Xiang-rong^{1,2Δ}

(1 Department of Pharmacy, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 College of Plant Protection, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi, 712100, China)

ABSTRACT: Chinese patent medicine (CPM) is an important component of the treasure-house of Chinese medicine and pharmacology. It plays an irreplaceable role in the development of China's pharmaceutical industry. However, the drawbacks of CPM including the complex of active constituent, unclearness of therapeutic material basis, as well as the single herb are influenced by variety, origin and processing methods, becoming obstacles for the quality control of CPM. The modernization of CPM is to solve its problems of quality control by modernized analytic methods, and the internationalization of CPM is to establish its international and standard quality control system by international eyesight and creative thinking to promote the innovation of technology, strengthen communication and cooperation, and finally reach a consensus, based on our traditional intellectual property rights and legal institutions of CPM. This article reviews quality control of CPM through changes of Chinese pharmacopoeia in the different historical periods, analysis current situation and existing problems, and finally proposes methods to improve the quality control of CPM, and further makes it will be modernized and internationalized.

Key words: Chinese patent medicine; Quality control; Research progress; Modernization; Internationalization

Chinese Library Classification: R917 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)31-6159-05

前言

中成药(Chinese Patent Medicine)作为我国医药学宝库的重要组成部分,是依据中医辨证论治理论,结合现代化医疗应用实践而形成的一类中药制剂,其具有服用方便、见效快、毒副作用小等优点^[1]。但是中成药大多数由单味药材加以辅料配制而成,具有有效化学成分复杂、药效物质基础不明确等缺点,另外,组成中成药的单味药材容易受品种、产地、加工方法等因素的影响,使得中成药的质量控制成为中成药研究的重点与难点

^[2]。随着中国加入世界贸易组织(WTO),以及患者追求毒副作用小的天然源药物的追捧,为我国中成药打入国际市场提出了严峻的机遇及挑战^[3]。例如:2009年7月11日,世界卫生组织(WHO)宣布甲型H1N1禽流感病毒已经开始在全世界范围内流行,而以板蓝根、麦冬等单味药为主的中成药制剂在防治此种流行病毒方面起到了积极的作用^[4]。与此同时,WHO也指出,尽管中药及其制剂在中国、韩国、日本等国家具有悠久的使用背景,却很难被大多数国家的官方药品监督管理机构所认可,其主要原因在于中成药与西药相比较,缺乏科学依据、药品的

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81274029);陕西省专项配套经费(Z111021302)

作者简介:徐芳琴(1975-),女,药师,主要研究方向:临床药学,电话:029-84775531, E-mail: xfq750274@sina.com

Δ 通讯作者:田向荣(1983-),男,博士,讲师,主要研究方向:生药学与天然药物活性研究,

电话:029-87091977-802, E-mail: tianxiangrong@163.com

(收稿日期:2014-04-01 接受日期:2014-04-21)

有效性和安全性较难控制,还达不到国际化的统一标准,进而,在世界范围内得以推广^[5]。随着现代科学技术的发展与深入,国内已有很多关于中成药新的质量控制方法和评价体系的相关报道^[6,7],这说明我国中成药的质量控制与过去相比已经取得了长足的发展,但与日、韩等国家相比,在深度和广度上仍然处于落后地位。因此,我国在加强中成药基础理论研究的同时,还应利用现代化的质量控制技术建立常用中成药的质量控制标准,加强与国际之间的交流与沟通,逐渐完善和推进中成药质量标准的统一化和国际化。本文从历代药典对中成药质量控制的变化、中成药质量控制的现状分析及存在问题三个方面,提出了完善中成药质量控制的手段,从而进一步使中成药走向国际化。

1 历代药典对中成药质量控制的变化

药典是一个国家对药品质量标准和检验方法所作出的一种技术性规定,也是药品生产、供应、使用、检测和管理部门必须共同遵循的法定标准。《中华人民共和国药典》简称中国药典,主要收录我国范围内使用较广、疗效较好的药品,是我们国家对药品质量进行控制的法定标准。因而,从历代《中国药典》对中成药质量控制的变化入手探究其质量控制就显得尤为重要。

从新中国成立至今,《中国药典》已经发行了 9 版,通过对各版药典中所收录的中成药进行统计分析可知:1953 年版《中国药典》未见其收录中成药。1963 年版《中国药典》一部开始收录中成药和中药材,其中,中成药的收载率为收录药品总数的 30.6%,但是所制定的质量标准相对比较粗糙,仅是以药物处方和传统的制作工艺对中成药的质量进行评价,缺乏常规的鉴别、检查及含量测定等质量控制项目^[8]。1977 年版《中国药典》开始采用显微鉴定的方法对含有生药粉末的中成药进行定性鉴别,对少数品种采用了化学方法对某些特定的化学成分进行定性和定量鉴别,对于个别品种采用紫外-可见分光光度法(Ultraviolet-visible spectroscopy, UV)进行含量测定,并按照制剂通则要求进行有关项目的检测,使中成药质量开始有了实质性的控制,比如片剂开始采用崩解时限作为检测依据,对中药材进行水分的控制以防止药物发生霉变、虫蛀以及某些化学成分的变化,这都说明了 1977 年版《中国药典》对中成药质量控制已经发生了质的飞跃。随着现代色谱技术的迅速发展与应用,1985 年版《中国药典》开始采用薄层色谱法(Thin Layer Chromatography, TLC)对中成药的多种化学成分进行分离后,根据比移值的不同做定性鉴别试验,例如对牛黄解毒丸中胆酸的鉴别即采用此法;另外,此版药典已开始采用气相色谱法(Gas Chromatography, GC)对安宫牛黄丸、伤湿止痛膏等中成药中的挥发性成分如樟脑、薄荷脑、冰片、麝香酮等进行定性鉴别,说明中成药已经开始应用被国际上认可的现代科学技术和检测手段来进行相关的质量控制,即中成药质量控制的现代化已出具苗头。

1990 年版《中国药典》中色谱分析法得到了更为广泛的应用和推广,特别是广泛应用 TLC 法对化学成分进行定性鉴别,例如对万氏牛黄清心丸的质量控制,在 1985 年版的基础上采用了四项 TLC 鉴别试验对胆酸、猪去氧胆酸、桅子苷、黄芩苷、盐酸小檗碱等化学成分进行定性鉴别。1995 年版《中国药典》

较大的突破是对 TLC 鉴别法对同种药材在不同中成药中的定性鉴别进行了统一协调。2000 年版《中国药典》开始引入高效液相色谱法(High Performance Liquid Chromatography, HPLC)和薄层扫描法(Thin Layer Chromatography scanning, TLCS)对中成药中的有效成分进行含量测定,并制定相关的质量标准,这为中成药质量控制的标准化与规范化起到了积极作用。2005 年版《中国药典》无论对化学药品还是对中成药的数量都有明显的增加,其中对中成药的鉴别已经从单纯的 TLC 开始演变成 TLCS 和 HPLC。2010 年版《中国药典》首次应用了离子色谱法(Ion Chromatography, IC)、核磁共振波谱法(Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, NMR)、电导率测定法(Electrical Conductivity Test)、电感耦合等离子体质谱法(Inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)、拉曼光谱法(Raman Spectra)等现代分析技术对药品进行质量标准的制定,其中对于中成药采用了高效液相色谱-质谱联用技术(HPLC-MS)、DNA 分子鉴定、薄层-生物自显影(TLC-Bioautography)等技术^[9]。然而,尽管随着色谱-波谱联用技术的快速发展并逐步应用于中成药的定性、定量鉴别,但由于 TLC 所具有的仪器简单、容易操作、且斑点清晰、分离效果好等优点,最新版药典中仍大多数采用此法对中药及中成药进行定性、定量鉴别。

综上所述,尽管中成药和中药的化学成分复杂,质量与化学药品相比较难控制,但随着现代科学技术的快速发展,对中成药和中药的质量控制也将从无到有,从不完善到逐渐完善的方向发展。

2 中成药质量控制的现状分析

长期以来,中成药的质量控制多是从组成中成药的单味药物入手,而单味中药材的质量控制又大多是从产地、加工、炮制、外观等传统经验来确定中药材质量的优劣,而此法缺乏科学系统的分析方法,通常很难被国际社会所认可。尽管随着现代分析测试手段的发展,中成药的质量控制已能应用 HPLC 法对某种药物的主要化学成分进行定性和定量分析,已经打破了以往单一的依靠显微鉴定和 TLC 分析的手段对中成药进行质量控制,然而这种方法又大多数局限在单一的化学成分的定量上^[10],至少现行的 2010 版《中国药典》大多数情况下仍是选取某一种化学成分对中药材和中成药进行定量分析,而这种分析方法最大的缺点是很难对中成药通过多组分的协同作用而发挥药效这一显著特点来进行阐释。孙国祥等提出了以中药指纹图谱的测试学、质控学、谱效学、药物动力学、药剂学和中药生物指纹图谱学为主要组成的“中药指纹图谱学体系”亦可用于中成药的质量控制,并对中成药的现代化发展具有推动作用^[11]。近红外光谱技术与 TLC 和 HPLC 相比较,具有检测时间短、灵敏度高、无需对照标准品等优点^[12]。固相萃取技术(Solid-phase Extraction, SPE)作为一种新发展起来的样品预处理技术,在各类型中成药有效成分的质量控制中具有广泛的应用前景^[13,14]。例如:已被美国、俄罗斯、新加坡等国家认可,用以治疗管状动脉硬化、高血脂和心绞痛的中成药制剂--丹参滴丸,其主要由丹参、三七等药物组成,Zhang 等利用 SPE 技术对其分离后,结合 HPLC-MS 从中检测到了 19 个皂苷类成分,从而很好的阐释了丹参滴丸的药效物质基础及其质量控制依据^[15]。贾

晓斌领导的课题组以“组分结构理论”的角度,阐释并构建了“多维结构过程动态质量控制技术体系”的概念,并应用此项技术通过对功效和安全性相关的药效物质基础、滴注液的剂型特征和制剂工艺过程动态的多层次和多环节等方面对丹参滴注液的质量控制进行了深入研究^[16,17]。江洪波等应用¹H-NMR-主成分模式识别法对绵阳麦冬进行了质量分析,结果表明此法可作为地道绵阳麦冬质量控制的有效手段^[18]。Xu等基于化学分析、血管舒张评价和数据挖掘对元胡止痛片进行了吸收指纹图谱-药效(Absorbed Fingerprint-Efficacy)研究,对此种中成药的多成分进行了可靠的质量分析和药效评价^[19]。

综上所述,质量标准问题已成为影响中成药现代化进程和制约中成药走向国际化的关键问题,应当引起我国中医药学者的广泛重视^[20]。国际上人们对中药及其复方制剂的广泛关注,为中成药迈入国际市场带来了机遇,但同时也给中成药的质量标准提出了更为严格的要求^[21]。日本的医药管理部门早在1985年就要求中成药的质量控制必须选择两种以上的标准物质作为其质量控制的依据。例如:对于含厚朴的中成药要求和厚朴酚与厚朴酮同时进行含量测定,对于含知母的中成药要求对知母皂苷A-III、知母皂苷 β -II和芒果素同时进行含量测定^[22]。美国对所有上市的药品均由FDA严格管理,对于进口的中药品种要求处方和成分明确,且有标准的含量测定方法。德国是中成药的主要出口国之一,其无论是在中成药原药材的质量控制上还是在生产设备的现代化与标准化方面都具有严格的要求,对我国中成药质量控制具有很好的借鉴作用^[23]。可见,尽管我国中药的质量标准水平已有了显著的提高,但与国际先进标准或国际医药市场对中药的质量要求还有一定的差距。

3 中成药质量控制中存在的问题

药物的疗效与其内在质量息息相关,尽管当今世界上有百分之二十五以上的人相信中成药的有效与安全,然而我国作为中医药的发源地,国际上认可的中成药数量却不多。据国家知识产权局统计分析,我国约有九百多种中药或中成药项目被国外企业申请了国际专利,而我国获批的中药相关国际专利也仅有近千项,而我国古代经典医药专著中的《伤寒杂病论》和《金匱要略方》中收录的近两百多个古方却被日本申请了专利^[24]。根据国内外中成药质量控制的现状,我国中成药质量控制中主要存在以下几方面的问题。

3.1 中成药质量控制手段不足

我国中成药质量标准明显落后,与国际上的要求有较大差距,这直接影响了中成药的出口。有资料表明,我国中成药在国际市场上的销售额大约是日本汉方药的几分之一^[25]。其主要原因在于我国中成药能用数据明确阐明成分含量、药效物质基础及质量标准的方法明显不足,出现模糊不清的地方太多。例如,2010版《中国药典》所收录的1203种中药及其制剂,有529种都是选择单一的化学成分作为含量测定的指标,而这些方法最大的缺点在于不能对中成药中每味药材以及每味药材中所含有的多种化学成分做出综合性鉴定,也不能判断单味药之间的量比关系是否与处方一致,而多种化学成分的定性定量恰恰是中药以及中成药所固有的内在需求^[26]。当然,目前也有文献报道采用色谱-波谱联用技术来解决中成药多组分的定性

与定量问题,例如,Wang等采用HPLC-MS技术对妇科良药四物汤中的9种活性成分进行了质量控制,结果表明此法是一种迅速、可选择的质量控制技术^[27],但色谱-波谱联用技术往往造价较高,其能否在2015版《中国药典》中如TLC法一样得到广泛采用还值得期待,而这些高的付出又能否被制药企业所接受也值得探讨。但是,从理论和实践中探索和设计中成药新的质量控制方法以揭示其多成分的药效物质基础势在必行。

3.2 应加强对中成药原料药材的质量控制

迄今为止,对原料药材的质量控制,即从源头上对中成药进行质量控制,仍然是中成药质量控制的基本要点之一。对于原料药人们最为关注的是原料药品种的真实与地道,即品种是否清楚明确;药用部位及采收季节是否符合相关要求;采收、加工与贮藏是否恰当等。不难看出,所有这些要求其本质都是为了控制药材中必要的有效成分数量、含量以及各成分之间的比例是否符合处方配伍的基本要求。因此,对原料药材的质量控制有必要在传统的性状鉴别和感官控制的基础上追加必要的含量测定,以提供让人信服的与药效数据明确相关的有效成分的定量数据,从循证医学的角度来证实中成药的可靠性,从而被国际上所认可。例如,日本用于利胆退黄所用的茵陈蒿恰是我们通常称为“五月六月当柴烧”的茵陈,原因是他们经过了比较全面的含量测定,并附加了可靠的药理利胆试验,证实出带花穗的茵陈枝叶有效成分含量最高^[28]。因此,有必要从原料药开始就加强对中成药的质量控制,并通过可靠的实验数据做出让国际社会认可的中医辨证论治来。

3.3 优选药用辅料

中成药的质量控制在很大程度上依赖于药用辅料及其质量,因为药用辅料不但有助于成品中成药外观形状的改良,也有助于中成药在体内的吸收与代谢,从而发挥其最佳药效。如果药用辅料不理想,也就很难在中成药新剂型的研制过程中有所突破。因此,在研究中成药新剂型的过程中也要对药用辅料的质量进行控制,按照相关要求寻找新型辅料。例如,一些淀粉和纤维素衍生物,通过半合成来改变其性质和部分结构,可使之开发为合乎崩解和包衣要求的片剂剂型。另一方面,对于药用辅料的选择,还应注意所加入的药用辅料本身的pH值是否对中成药的有效成分产生影响。例如,以皂苷类为主要成分的中成药,pH值不能过低,否则这类成分会在酸性条件下水解而失去原生苷的生物活性,进而影响中成药本身药效的发挥^[29]。我国对新剂型和新辅料的研制与欧美相比,差距还很大,有必要借鉴国际相关药用辅料质量控制标准来健全我国药用辅料管理机制^[30]。

3.4 中成药生产工艺的质量控制

生产工艺作为中成药成为最终产品的一道工序,对其质量有着决定性的作用。中成药的生产工艺应在中医药理论和临床需求的基础上,根据各种单味药材之间的配伍关系,结合剂型制备的要求,在多次试验的前提下设计并优选出最佳的生产制备工艺。就生产工艺的内容而言,主要涉及到提取工艺、固液分离工艺、浓缩工艺、精制工艺、干燥工艺和剂型工艺等。因此,中成药制备过程中的每一道工序的质量控制都显得相当重要,而药检部门每年对市场上销售的药品进行抽检,约有10%为不合格。其原因主要是《中国药典》所规定的中成药质量标准是考虑

全国各地中药厂的实际情况而提出的最低要求,作为药品生产企业必须要制定出高于药典标准的企业内部标准,并在此基础上对每道生产工序加以严格控制才能提高产品的质量。总之,企业标准的制定和执行,要有利于经济效益的发挥,有利于产品质量的稳定和提高。

4 中成药质量控制的几点建议

针对目前我国中成药质量控制过程中存在的一些问题,笔者认为应从以下几个方面加强对中成药的质量控制:一是要在我国中医药学理论的基础上借鉴当前国际上对中成药的质量控制标准,进一步使我国的法定药典和国际接轨,形成中成药统一的国际化标准,也就是说要做出让国际社会认可的中医辨证论治和循证医学;二是要利用现代科学技术,如 HPLC-MS、GC-MS、HPLC-NMR 等色谱-波谱联用技术对中成药中的多个有效成分进行综合定性和定量分析,综合揭示中成药有效成分的多样性及可控性来完善其质量标准,即实现中成药的现代化;三是要从源头上解决中成药单味药材的质量控制问题,即通过严格的中药材生产质量管理规范(Good Agricultural Practice of Medicinal Plants and Animals, GAP),来严格控制杂质及有害成分如:重金属、砷盐、霉变和农药残留等的引入;四是要在中成药药效物质基础明确的前提条件下优选辅料,并配合药物非临床研究质量管理规范(Good Laboratory Practice for Non-clinical Laboratory Studies, GLP),使中成药药效得到更好的发挥;最后还应该对中成药生产工艺过程中的各个环节进行调控,并对与中成药生产工艺相关的各种质量管理规范,如中药生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice for Drugs, GMP)、中药储藏经营质量管理规范(Good Supplying Practice for Drugs, GSP)及各种规范配套的技术操作规范(Standard Operating Procedures for Drugs, SOPs)等进行及时的更新和完善,最终形成与国际接轨的中成药质量管理规范,从而真正达到中成药的现代化与国际化。

5 结论

综上所述,中成药的现代化与国际化发展是一种趋势。所谓中成药的现代化就是指用现代化的分析检测手段去解决中成药的质量问题,而中成药的国际化就是指在我国传统中成药知识产权和法律制度的前提下,用国际化的视野和创造性的思维来促进中成药的科技创新,加强与国际之间的交流与合作,从而达成共识,创建国际化与标准化的中成药质量控制体系。尽管目前我国中成药质量控制过程中还存在着这样或那样的问题,但我国历代药典对中成药的质量控制无论是在检测项目还是在检测手段上,都经历着从单一指标、单一检测方法到多种检测指标、多种检测手段共同佐证的方向发展。随着现代科学技术的普及和推广,相信更多的中成药定会像丹参滴丸一样逐渐走向国门,为全人类的健康事业作出更大的贡献。

参考文献(References)

- [1] 梁生旺. 中药制剂分析[M]. 中国中医药出版社, 2003: 1-2
Liang Sheng-wang. Analysis of Chinese pharmaceutical preparation [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2003: 1-2
- [2] Kang-Yum E, Oransky SH. Chinese patent medicine as a potential source of mercury poisoning[J]. Vet Hum Toxicol, 1992, 34(3): 235-238
- [3] Wu F, Li H, Jin L, et al. Deer antler base as a traditional Chinese medicine: A review of its traditional uses, chemistry and pharmacology[J]. J Ethnopharm, 2013, 145: 403-415
- [4] Tang S, Chen J, Li G, et al. Research on component law of Chinese patent medicine for anti-influenza and development of new recipes for anti-influenza by unsupervised data mining methods [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 30(4): 288-293
- [5] Liang YZ, Xie P, Chan K. Quality control of herbal medicines [J]. J Chromatogra B, 2004, 812: 53-70
- [6] 罗容, 张贵君, 王津津, 等. 利用生物效应比评价利咽丹质量的方法研究[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(3): 404-407
Luo Rong, Zhang Gui-jun, Wang Jin-jin, et al. Research of quality evaluation method of Liyan Dan complex pharmaceuticals by biological effect ratio [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2007, 7(3): 404-407
- [7] 曾令杰, 陈矛, 王德勤, 等. HPLC 指纹图谱的中成药质量控制模式研究[J]. 中成药, 2003, 25(5): 347-348
Zeng Ling-jie, Chen Mao, Wang De-qin, et al. Study on HPLC fingerprint quality control model for traditional Chinese medicine[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2003, 25(5): 347-348
- [8] 夏柳影. 中成药质量标准的演变和展望 [J]. 中成药, 1994, 16(9): 43-45
Xia Liu-ying. Evolution and prospect for the quality standard of Chinese traditional patent medicine [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 1994, 16(9): 43-45
- [9] 中国药典(2010年版,一部,二部,三部)[S]. 北京: 化学工业出版社, 2010
Chinese Pharmacopeia (2010 Edition, Vol. I, II and III) [S]. Beijing: Chemical Industry Publishing House, 2010
- [10] 李晓光, 陈志霞. 中药质量标准研究方法思路[J]. 山东中医药大学学报, 2001, 25(3): 235-237
Li Xiao-guang, Chen Zhi-xia. Research methods and roads about quality criterion of traditional Chinese herbs [J]. Journal of Shandong University of TCM, 2001, 25(3): 235-237
- [11] 孙国祥, 雒翠霞, 任培培, 等. 中药指纹图谱学体系的构建[J]. 中南药学, 2007, 5(1): 69-73
Sun Guo-xiang, Luo Cui-xia, Peng Pei-pei, et al. Construction of fingerprintological system of traditional Chinese medicine [J]. Central South Pharmacy, 2007, 5(1): 69-73
- [12] 张路, 冯明建, 朱海芳, 等. 近红外光谱技术在中成药质量控制中的应用进展[J]. 中国药物评价, 2013, 30(4): 204-213
Zhang Lu, Feng Ming-jian, Zhu Hai-fang, et al. Progress on application of near infrared spectroscopy for evaluating Chinese traditional patent medicine quality [J]. Chinese Journal of Drug Evaluation, 2013, 30(4): 204-213
- [13] 张加余, 乔延江, 高晓燕, 等. 清火栀麦片中化学成分的特 SPE-HPLC-ESI-MSn 快速识别与鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 186-192
Zhang Jia-yu, Qiao Yan-jiang, Gao Xiao-yan, et al. Rapid recognition and identification of chemical constituents in Qinghuo Zhimai tablets by SPE-HPLC-ESI-MSn. China Journal of Chinese Materia Medica,

- 2013, 38(2): 186-192
- [14] Feng C, Ruan J-L, Cai Y-L. Simultaneous determination and pharmacokinetics of four coumarins in rat plasma after oral administration of traditional chinese medicine "YIGONG" capsule by SPE-HPLC[J]. J Braz Chem Soc, 2010, 21(12): 2272-2277
- [15] Zhang H, Cheng Y. Solid-phase extraction and liquid chromatography-electrospray mass spectrometric analysis of saponins in a Chinese patent medicine of formulated *Salvia miltiorrhizae* and *Panax notoginseng*[J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 40: 429-432
- [16] 顾俊菲, 封亮, 张明华, 等. 中药产品 " 多维结构过程动态质量控制技术体系 " 构建与应用 (I)[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3613-3617
- Gu Jun-fei, Feng Liang, Zhang Ming-hua, et al. Establishment and application of "multi-dimensional structure and process dynamic quality control technology system" in preparation products of traditional Chinese medicine (I)[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2013, 38(21): 3613-3617
- [17] 封亮, 张明华, 顾俊菲, 等. 基于组分结构理论的丹参滴注液的多维结构过程动态质量控制研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3622-3626
- Feng Liang, Zhang Ming-hua, Gu Jun-fei, et al. Study on "multi-dimensional structure and process dynamics quality control system" of Danshen infusion solution based on component structure theory [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2013, 38(21): 3622-3626
- [18] 江洪波, 姜建辉, 田仁君, 等. 绵阳麦冬 1H-NMR 主成分分析暨质量控制研究[J]. 环球中医药, 2011, 4(3): 190-192
- Jiang Hong-bo, Jjiang Jian-hui, Tian Ren-jun, et al. Based on 1H-NMR-PCA to establish a quality control method of *Ophiopogonis japonicus* from Mianyang [J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2011, 4(3): 190-192
- [19] Xu H, Li K, Chen Y, et al. Study on the absorbed fingerprint-efficacy of yuanhu zhitong tablet based on chemical analysis, vasorelaxation evaluation and data mining[J]. PLoS ONE, 2013, 8(12): e81135
- [20] Zhang J, Wider B, Shang H, et al. Quality of herbal medicines: Challenges and solutions [J]. Complement Ther Med, 2012, 20(1-2): 100-106
- [21] Jiang Y, Bruno D, Tu PF, et al. Recent analytical approaches in quality control of traditional Chinese medicines-A review [J]. J Analytica Chimica Acta, 2010, 657: 9-18
- [22] 张惠. 日本对中成药质量评价的研究现状[J]. 中成药, 1996, 18(8): 49-51
- Zhang Hui. A study on the quality control of Chinese patent medicine in Japan[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 1996, 18(8): 49-51
- [23] 董丽丽, 李野, 沈枫. 德国植物药发展概况及其对我国中药发展的借鉴意义[J]. 中国药房, 2004, 15(9): 570-572
- Dong Li-li, Li Ye, Shen Feng. Survey of phytomedicine's development in Germany and its meaning for traditional Chinese medicine[J]. China Pharmacy, 2004, 15(9): 570-572
- [24] 张冬. 中药知识产权国际化保护问题的实效方法论应用 [J]. 河北法学, 2012, 30(1): 70-77
- Zhang Dong. Utilization of pragmatism methodology of traditional Chinese medicine intelligent property internationalization protection problem[J]. Hebei Law Science, 2012, 30(1): 70-77
- [25] Yu F, Takahashi T, Moriya J, et al. Traditional Chinese medicine and kampo: A review from the distant past for the future [J]. J Int Med Res, 2006, 34(3): 231-239
- [26] Song X-Y, Li Y-D, Shi Y-P, et al. Quality control of traditional Chinese medicines: a review[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(6): 596-607
- [27] Wang ZJ, Wo SK, Wang L, et al. Simultaneous quantification of active components in the herbs and products of Si-Wu-Tang by high performance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2009, 50(2): 232-244
- [28] 杜毅, 孟凡红, 李敬华. 茵陈采收季节与有效成分及药理的关系[J]. 光明中医, 2012, 27(11): 2345-2346
- Du Yi, Meng Fan-hong, Li Jing-hua. Exploring the relationship between harvest stage of *Artemisia capillaries* Thunb and its active principle as well as pharmacology [J]. Guangming Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 27(11): 2345-2346
- [29] Tian X, Feng J, Tang H, et al. New cytotoxic triterpenoid saponins from the whole plant of *Clematis lasiantha* Maxim [J]. Fitoterapia, 2013, 90: 233-239
- [30] Masumi A, Nishijima M. Efficacy and safety of vaccine adjuvants: a review from a pharmaceutical perspective[J]. Yakugaku Zasshi, 2011, 131(12): 1721-1722

(上接第 6113 页)

- [15] Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease [J]. Kidney Int, 2011, 60(3): 1131-1134
- [16] Marta Azocar, Lily Quiroz, Angela Delucchi, et al. The Plasma Permeability Factor in Nephrotic Syndrome: Indirect Evidence in Pediatric Peritoneal Dialysis Perit[J]. Dial Int, 2012, 32(4): 437-443
- [17] 殷蕾, 周伟, 孙骅, 等. 原发性肾病综合征患儿发生激素耐药的危险因素[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(17): 1330-1332
- Yin Lei, Zhou Wei, Sun Hua, et al. Risk factors of steroid resistance in children with primary nephrotic syndrome[J]. J Appl Clin pediatric, 2010, 25(17): 1330-1332(In Chinese)
- [18] 张碧丽, 张瑄, 王文红, 等. 原发性肾病综合征患儿复发的危险因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(8): 746-748
- Zhang Bi-li, Zhang Xuan, Wang Wen-hong, et al. Risk factor analysis of the relapse of children's primary nephrotic syndrome [J]. J Clin Pediatr, 2011, 29(8): 746-748 (In Chinese)
- [19] Kaneko K, Kimata T, Tsuji S, et al. Serum albumin level accurately reflects antioxidant potentials in idiopathic nephrotic syndrome [J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(3): 411-414
- [20] 张勇, 张培荣, 刘永全, 等. ICU 毛细血管渗漏综合征重症患者的诊治[J]. Proceeding of Clinical Medicine, 2010, 19(9B): 1208-1209
- Zhang Yong, Zhang Pei-rong, Liu Yong-quan, et al. ICU capillary leak syndrome diagnosis and treatment of severe patients [J]. Proceeding of Clinical Medicine, 2010, 19(9B): 1208-1209