

日本医蛭冻干粉的质量标准研究[△]

丁 钊^{1*}, 肖 凌², 龚 元³, 陈科力^{1#}(1.湖北中医药大学药学院/教育部中药资源和中药复方重点实验室, 武汉 430065; 2.湖北省药品监督检验研究院, 武汉 430064; 3.荆州市民康生物科技有限公司, 湖北荆州 434000)

中图分类号 R282 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1237-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.20

摘要 目的:建立日本医蛭(水蛭)冻干粉(简称“冻干粉”)的质量标准,为控制其质量提供参考。方法:取3批冻干粉,按照2015年版《中国药典》(一部)(简称“药典”)水蛭项下要求对冻干粉进行鉴别、检查和抗凝血酶活性分析;通过最大耐受量(MTD)实验来考察其毒性;通过设计温度、湿度和强光照射试验来考察其稳定性。结果:供试品薄层色谱中,在与对照药材色谱的相应位置显相同的紫红色斑点,紫外光灯(365 nm波长)下显相同的橙红色荧光斑点。3批样品的平均水分含量为2.61%、总灰分含量为2.83%、酸不溶性灰分含量为0.38%、pH为6.92、黄曲霉毒素总量为0.28 μg/kg、抗凝血酶活性为257.0 U/g,除汞元素含量略高于药典水蛭项下限量外,铅、镉、砷、铜元素含量均符合药典规定。MTD实验结果显示,给予以生药量计26.4 g/kg的冻干粉后小鼠未出现死亡及不良反应,此剂量为药典规定最大用量的58倍。在20、40℃和强光[(4 500±500) Lx]照射条件下,冻干粉的抗凝血酶活性随着贮藏时间的延长均明显下降,在4℃条件下保存6个月其抗凝血酶活性仍符合药典要求;在高温(相对湿度为90%、75%)条件下,冻干粉的吸湿性极强。结论:本研究按照药典标准对日本水蛭冻干粉建立了一套系统的质量评价标准,可用于其质量控制。

关键词 日本医蛭;冻干粉;质量标准;最大耐受量实验;稳定性试验

Study on Quality Standard of *Hirudo nipponica* Freeze-dried Powder

DING Zhao¹, XIAO Ling², GONG Yuan³, CHEN Keli¹(1.College of Pharmacy, Hubei University of TCM/Key Lab of TCM Resource and Compound Formula, Ministry of Education, Wuhan 430065, China; 2.Hubei Institute for Drug Supervision and Inspection, Wuhan 430064, China; 3.Jingzhou Minkang Biological Technology Co., Ltd., Hubei Jingzhou 434000, China)

- [11] 许文玉,王伟,郭淑贞,等.小型猪心肌缺血血瘀证动物模型的复制方法[J].《中西医结合学报》,2008,6(4):409-413.
- [12] ELMADHUN NY, SABE AA, ROBICH MP, et al. The pig as a valuable model for testing the effect of resveratrol to prevent cardiovascular disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013. DOI:10.1111/nyas.12216.
- [13] ROBICH MP, MATYAL R, CHU LM, et al. Effects of neuropeptide Y on collateral development in a swine model of chronic myocardial ischemia[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010,49(6):1022-1030.
- [14] CAILLAUD D, CALAERON J, REANT P, et al. Echocardiographic analysis with a two-dimensional strain of chronic myocardial ischemia induced with ameroid constrictor in the pig[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010,10(5):689-693.
- [15] MOWATT G, COOK JA, HILLIS GS, et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Heart*, 2008,94(11):1386-1393.
- [16] 魏星.冠心病血瘀证代谢组学研究[D].长沙:中南大学,2012.
- [17] 黄秀兰,朱丹,刘丹妮,等.高脂血症模式动物在心肌缺血实验研究中的作用[J].《中央民族大学学报(自然科学版)》,2010,19(3):69-72.
- [18] 李春梅.常规血脂检验在冠心病诊断中的应用价值[J].《中外医学研究》,2017,15(9):55-56.
- [19] 陈雁虹,张广平,叶祖光.复方红曲提取物对高脂血症大鼠的降脂作用研究[J].《中国中药杂志》,2010,35(4):504-507.
- [20] 李永霞,王芳,龙子江,等.芪术功血宁颗粒的止血作用研究[J].《中国药房》,2010,21(31):2894-2895.

△ 基金项目:重大新药创制国家科技重大专项项目(No.2014ZX-09304307001)

* 硕士研究生。研究方向:中药资源及其品质研究。电话:027-88415282。E-mail:noldingzhao@163.com

通信作者:教授。研究方向:中药资源及其品质研究。电话:027-88415282。E-mail:kelichen@126.com

(收稿日期:2017-11-21 修回日期:2018-03-12)

(编辑:林 静)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the quality standard of *Hirudo nipponica* freeze-dried powder (called "freeze-dried powder" for short), and to provide reference for controlling its quality. METHODS: A total of 3 batches of freeze-dried powder were collected, identified and tested according to the requirements of *H. nipponica* stated in 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (part I) (shorted for pharmacopoeia); the antithrombin activity was also analyzed. The maximum tolerated dose (MTD) was used to investigate the toxicity. The stability was determined by designing temperature, humidity and strong light exposure tests. RESULTS: In the TLC of test sample, the same red spots were found in the corresponding location of the control drug chromatogram, and the same orange-red fluorescence spots were shown under the UV light (365 nm). Average content of moisture in 3 batches of samples was 2.61%, and the levels of total ash, acid-insoluble ash, pH aflatoxin and antithrombin activity were 2.83%, 0.38%, 6.92, 0.28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and 257.0 U/g, respectively. The content of Pb, Cd, As and Cu were in line with the requirements of pharmacopoeia except that the content of Hg was slightly higher than lower limit of *H. nipponica* in pharmacopoeia. Results of MTD showed that no death and ADR was found in mice after giving 26.4 g/kg freeze-dried powder by the amount of crude drug, which was 58 times as large as the maximum dosage that the pharmacopoeia described. Under the condition of 20, 40 $^{\circ}\text{C}$ and strong light exposure [(4 500 \pm 500) Lx], the anticoagulase activity of freeze-dried powder decreased significantly over time, while the anticoagulase activity of freeze-dried powder stored at 40 $^{\circ}\text{C}$ for 6 months was in line with the requirements of pharmacopoeia. Under the condition of high humidity (relative humidity were 90%, 75%), freeze-dried powder showed a strong hygroscopicity. CONCLUSIONS: Established quality evaluation standard for freeze-dried powder according to pharmacopoeia standard could be used to control its quality.

KEYWORDS *Hirudo nipponica*; Freeze-dried powder; Quality standard; Maximum tolerated dose; Stability test

水蛭是我国传统的常用中药材,2015年版《中国药典》(一部)(简称“药典”)记载的水蛭药材为水蛭科动物水蛭(*Hirudo nipponica* Whitman)、蚂蟥(*Whitmania nipponica* Whitman)或柳叶蚂蟥(*Whitmania acranulata* Whitman)的干燥全体,捕捉后用沸水烫死,晒干或低温干燥,具有破血通经、逐瘀消癥的作用,用于血瘀经闭、癥瘕痞块、中风偏瘫、跌扑损伤等症的治疗^[1]。其中,水蛭(*Hirudo nipponica*)又名日本医蛭,为吸血水蛭。从日本医蛭唾液腺中提取的水蛭素是迄今为止发现的最强的天然凝血酶抑制剂,具有很强的抗凝和溶栓作用,是治疗人类心脑血管疾病的天然特效物质^[2]。药典中水蛭药材的质量依据其抗凝血酶的活性进行测定^[1]。然而笔者在前期试验中发现,鲜品日本医蛭用冷冻干燥技术干燥^[3],再经超微粉碎^[4]制得的日本医蛭冻干粉(简称“冻干粉”)具有很强的抗凝血酶活性,均在200 U/g以上,外购的日本医蛭药材和自制的日本医蛭药材分别只有25、55 U/g,且冻干粉抗凝血酶活性远高于经常规方法处理(经沸水处理后晒干)的日本医蛭药材。为保证冻干粉的质量和用药安全,本研究参考药典水蛭项下考察项目,对其质量标准进行研究。

1 材料

1.1 仪器

HPP 260 恒温恒湿箱(德国 Memmert 公司);MGC-100 光照试验箱(上海一恒科学仪器有限公司);C2000-4 半自动凝血分析仪(北京普利生仪器有限公司);BP61S 十万分之一电子天平(德国 Sartorius 公司);XB220A 万分之一分析天平(瑞士 Precisa 公司);7310P pH 计(德国 WTW 公司);Scientific X Series2 电感耦合等离子体质谱

仪(美国 Thermo Fisher 公司);Multiwave 微波消解仪(奥地利 Abton Paar 公司);LC-80A-4500 Qtrap 液相质谱仪(日本岛津公司);Lot J0224A1 黄曲霉毒素总量(B1/B2/G1/G2)免疫亲和柱(北京华安麦科生物技术有限公司)。

1.2 药材与试剂

冻干粉(荆州市致强生物科技有限公司,批号:20160928、20161115、20161118);日本医蛭对照药材(笔者按照药典方法自制,原药材由湖北中医药大学生药教研室陈科力教授鉴定为真品);黄曲霉毒素混合对照品、凝血酶、牛纤维蛋白原(中国食品药品检定研究院,批号:610001-201301、140625-201411、140626-201310);铅(批号:GSB04-1742-2004)、镉(批号:GSB04-1721-2004)、砷(批号:GSB04-1714-2004)、汞(批号:GSB04-1729-2004)、铜(批号:GSB04-1725-2004)标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,质量浓度均为1 000 mg/L)。

1.3 动物

SPF 级 KM 小鼠 20 只,♀ ♂ 各半,体质量 18~22 g,购自湖北省疾病预防控制中心,质量合格证号:42000600020615。

2 方法与结果

根据药典水蛭项下内容,对冻干粉逐项进行检测,并制订相应的质量标准。

2.1 性状

取3批冻干粉样品置于白色称量纸上,观察其状态、颜色和气味。结果,3批样品均为细粉末,颜色为深棕色或红棕色,具有腥味,结果见表1。

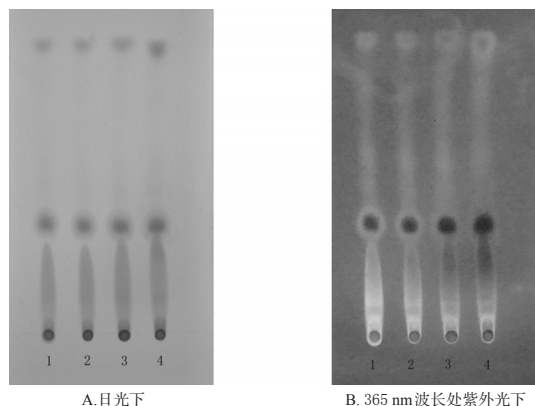
表1 样品性状信息

Tab 1 Information of sample property

批号	样品名称	状态	颜色	气味
20160928	日本医蛭冻干粉	细粉末状	深棕色	具腥味
20161115	日本医蛭冻干粉	细粉末状	棕红色	具腥味
20161118	日本医蛭冻干粉	细粉末状	棕红色	具腥味

2.2 鉴别

薄层鉴别参照药典药材水蛭项下的【鉴别】项进行^[1]。结果,供试品色谱中,在与对照药材色谱的相应位置上显相同的紫红色斑点;紫外光灯(365 nm波长)下显相同的橙红色荧光斑点,3批日本医蛭冻干粉的薄层鉴别结果见图1。



注:1、2、3、4分别对应批号为20160928、20161115、20161118的样品和对照药材

Note: 1, 2, 3, 4 were respectively corresponding the sample number of 20160928, 20161115, 20161118 and control drug

图1 薄层色谱图

Fig 1 TLC chromatograms

2.3 检查

2.3.1 水分 参照2015年版《中国药典》(四部)通则0832第二法^[5]测定。结果,批号为20160928、20161115、20161118的3批冻干粉中水分含量分别为3.74%、2.22%、1.87%,平均为2.61%。药典中规定水蛭药材中水分含量不得高于18%,结合测量结果,初步规定日本医蛭冻干粉水分不得超过6%。

2.3.2 总灰分 参照2015年版《中国药典》(四部)通则2302法^[5]测定。结果,批号为20160928、20161115、20161118的3批冻干粉的总灰分含量分别为2.71%、2.21%、2.23%,平均为2.83%。药典规定水蛭药材中总灰分含量不得超过8%,结合测量结果,初步规定冻干粉总灰分含量不得超过5%。

2.3.3 酸不溶性灰分 参照2015年版《中国药典》(四部)通则2302法^[5]测定。结果,批号为20160928、20161115、20161118的3批冻干粉的酸不溶性灰分含量分别为0.32%、0.41%、0.42%,平均为0.83%。药典规定水蛭药材中酸不溶性灰分含量不得超过2%,结合测量结果,规定冻干粉酸的不溶性灰分含量不得超过1%。

2.3.4 酸碱度 参照2015年版《中国药典》(四部)通则0631“pH值测定法”^[5]测定。结果,批号为20160928、20161115、20161118的3批冻干粉的pH值分别为6.74、6.98、7.05,平均为6.92。由于冻干粉的处理过程未添加任何物质,pH值不发生显著变化,此项与药典中水蛭药材要求保持一致,规定其pH范围为5.0~7.5。

2.3.5 重金属及有害元素 参照2015年版《中国药典》(四部)通则2321“铅、镉、砷、汞、铜测定法”^[5],采用电感耦合等离子体质谱法测定,结果见表2。

表2 样品中铅、镉、砷、汞、铜含量测定结果(mg/kg)

Tab 2 Content determination of Pb, Cd, As, Hg and Cu in samples(mg/kg)

批号	样品名称	铅	镉	砷	汞	铜
20160928	日本医蛭冻干粉	1.19	0.55	3.60	1.49	62.64
20161115	日本医蛭冻干粉	1.16	0.57	3.19	1.50	60.46
20161118	日本医蛭冻干粉	1.58	0.56	3.37	1.21	60.84

按药典“水蛭”项下规定,药材中铅含量不得超过10 mg/kg、镉含量不得超过1 mg/kg、砷含量不得超过5 mg/kg、汞含量不得超过1 mg/kg,对铜含量未作规定。3批样品测定结果显示,汞含量稍微偏高,可能与加工过程中和金属物件接触有关;其余重金属元素的含量均在药典水蛭药材规定范围内。建议冻干粉中收载重金属及有害元素含量检查,限度参考药典拟定。

2.3.6 黄曲霉毒素含量 参照2015年版《中国药典》(四部)通则2351“黄曲霉毒素测定法”^[5],采用柱后衍生法(光化学衍生法)检测3批冻干粉中黄曲霉毒素含量,结果见表3。

表3 样品中黄曲霉毒素含量测定结果(μg/kg)

Tab 3 Content determination of aflatoxin in samples (μg/kg)

批号	样品名称	黄曲霉毒素种类				总量
		B ₁	B ₂	G ₁	G ₂	
20160928	日本医蛭冻干粉	0.18	-	-	0.08	0.26
20161115	日本医蛭冻干粉	0.09	-	-	0.17	0.26
20161118	日本医蛭冻干粉	0.19	-	-	0.13	0.32

注:“-”表示未检出

Note:“-”means not detected

按药典“水蛭”项下规定,每1 000 g药材中含黄曲霉毒素B₁不得过5 μg,含黄曲霉毒素G₂、G₁、B₂和B₁的总量不得过10 μg。3批冻干粉检测结果显示,其中黄曲霉毒素总量(3批平均为0.28 μg/kg)均未超过规定。动物类中药材虽易感染黄曲霉毒素,但冻干粉经冷冻处理后密封保存,此条件下不易感染黄曲霉毒素。然而冻干粉易吸潮,吸潮后较易感染,因此需要按药典“水蛭”规定收载黄曲霉毒素检查项。结合本研究结果,初步限定每1 000 g冻干粉中含黄曲霉毒素B₁不得超1 μg,含黄曲霉毒素G₁、G₂、B₁、B₂的总量不得超过3 μg。

2.4 含量测定

参照药典“水蛭”项下的【含量测定】方法测定^[1]。结果,批号分别为20160928、20161115、20161118的3批冻干粉的活性分别为277.0、245.0、248.0 U/g(平均为257.0 U/g),均为药典规定的16.0 U/g的15倍以上,制成冻干粉后大大提高了药材的生物活性。考虑大规模生产时药材质量将有所下降,在保存过程中活性也会缓慢降低,故取样品最低实测值的1/2左右作为冻干粉的活性标准,即规定本品每1 g含抗凝血酶活性应不低于120.0 U。

2.5 急性毒性实验

根据祝晓雯等^[6]研究结果,本研究采用最大耐受量法(MTD)^[7]进行实验。将20只小鼠随机分为实验组与空白组,先适应性饲养3 d,每天喂食换水。冻干粉灌胃的最大质量浓度为0.33 g/mL(生理盐水为溶剂)。给药前禁食12 h,实验组小鼠单次按最大灌胃体积40 mL/kg给药(13.2 g/kg),空白组小鼠给与相应量的生理盐水,同日内连续给药2次,每次给药间隔2 h,从给药当天开始连续观察7 d,每天喂食换水。结果,实验组小鼠除因灌胃死亡1只(对照组同号小鼠给药补进实验组)外,其它小鼠灌胃后均无不良反应发生,未出现死亡,并且皮毛光滑,呼吸、进食及大小便也均正常。给药结束后,解剖两组小鼠,其肝、肾组织均无明显区别。采用SPASS 19.0统计学软件对血常规指标进行*t*检验分析发现,两组小鼠血常规各项指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 稳定性考察

2.6.1 温度对抗凝血酶活性的影响 将试验分为3组,分别为20℃容器密闭(20℃-B)组、20℃容器敞开(20℃-K)组和40℃容器敞开(40℃-K)组,分别取3批样品进行试验。由于设备原因,20℃环境下相对湿度无法归零,为40%;40℃环境下可以归零,每隔5 d取样观察,参照药典水蛭项下的【含量测定】项下方法^[1]测量样品在不同温度下的抗凝血酶活性,用绘图软件Origin 9.0以时间为横坐标、抗凝血酶活性为纵坐标绘制酶-时间变化图,见图2。同时,观察于冰箱(4℃)中密封储存3、6个月后3批冻干粉(取样量为1 g)抗凝血酶活性变化,结果见表4。

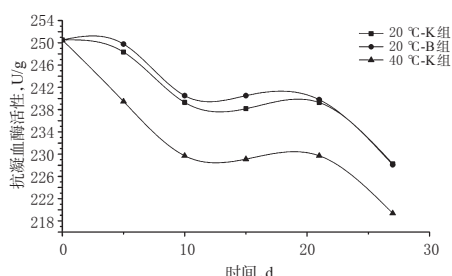


图2 特定温度下抗凝血酶活性随时间的变化图

Fig 2 Changes of antithrombin activity at specific temperature with time

表4 样品于冰箱中(4℃)储存不同时间后抗凝血酶活性测定结果(U/g)

Tab 4 Determination results of antithrombin activity in samples after stored at 4℃ for different time (U/g)

批号	日期		
	2016-11-24	2017-01-04	2017-05-03
20160928	277.24	266.22	248.83
20161115	250.50	249.15	248.14
20161118	248.12	248.25	249.07

根据图2和表4结果可知,冻干粉的抗凝血酶活性对温度较为敏感,考虑到运输、能源消耗等因素,建议冻干粉置于1~4℃环境下冷藏保存,根据目前数据来看,在此条件下保存6个月含量仍符合要求。

2.6.2 高湿试验 分别取3批样品适量,置于称量瓶中,平铺,然后置于稳定性试验箱中,设置试验箱温度为25℃、湿度为90%,放置10 d。分别于放置第5天和第10天时取样观察,测量其增质量情况。结果,3批样品在相对湿度为90%的高湿条件下,放置5 d的平均增质量就超过了30%,说明样品的吸湿性极强。因吸湿增重超过5%,保持温度不变,在相对湿度为75%的条件下重复试验。结果,在相对湿度为75%的条件下,3批样品放置5 d的平均增质量均超过了15%,同样远超过了吸湿增质量不超过5%的规定^[1],结果见表5。建议日本医蛭冻干粉密封保存。

表5 高湿试验结果

Tab 5 Results of high humidity tests

相对湿度	批号	称量瓶质量, g	取样量, g	放置第5天称量时状态	放置第5天称质量, g	增质量, %	放置第10天称量时状态	放置第10天称质量, g	增质量, %
90%	20160928	31.209 5	2.240 1	土棕色	34.185 4	32.85	有白色霉菌	34.187 3	32.93
	20161115	31.174 7	2.172 8	棕色	33.993 0	29.71	有白色霉菌	33.995 6	29.83
	20161118	31.340 5	2.313 5	棕色	34.342 6	29.76	有白色霉菌	34.344 7	29.85
75%	20160928	31.810 2	2.133 3	土棕色	34.315 6	17.44	土棕色	34.318 6	18.41
	20161115	28.451 1	2.270 8	棕色	31.101 8	16.73	棕色	31.104 5	16.85
	20161118	30.618 5	2.144 9	棕色	33.131 0	17.14	棕色	33.136 4	17.39

2.6.3 强光照射试验 分别取3批样品适量,置于表面皿中,平铺,置于可调光照箱中,设置光照度为(4 500 ± 500) Lx,放置10 d。分别于第5天和第10天取样观察,测量抗凝血酶活性。结果,强光照射对样品有一定的影响,随着时间推移,3批样品的抗凝血酶活性均有一定下降,但相比高温因素影响下降幅度小,结果见表6。建议避光储存,但在短期日常操作中影响不大。

表6 强光照射试验结果

Tab 6 Results of strong light exposure tests

批号	放置第5天取样量, g	放置第5天取样时状态	放置第5天取样时抗凝血酶活性, U/g	放置第10天取样量, g	放置第10天取样时状态	放置第10天取样时抗凝血酶活性, U/g
20160928	1.005 3	深棕色	238.73	1.001 4	深棕色	209.71
20161115	0.996 6	棕黄色	230.78	1.005 3	深棕色	198.94
20161118	0.994 2	棕黄色	231.34	0.992 0	深棕色	211.69

3 讨论

关于水蛭的毒性和用量历代有颇多异议,《神农本草经》中未记载其有毒,但张仲景在《伤寒论》抵当汤中水蛭用量达到30枚^[8],用量极大。现行版药典规定用量(入煎剂)为1~3 g,且多用经炮炙后的滑石粉烫水蛭^[9],意在去其毒性和减其峻猛之性。但是,水蛭经炮制后功效大减,加之用量轻微,实难以发挥其活血化瘀的功效^[9]。祝晓雯等^[6]研究发现,小鼠口服19.2 g/kg生药量水蛭超细粉混悬液后,未出现任何毒性反应,无小鼠死亡,并且皮毛光滑、进食及大小便正常;但发现水蛭水煎液有轻微毒性,其半数致死剂量(LD₅₀)以生药计为19.9 g/kg,安全范围较大。本研究在MTD实验中采用质量浓度为0.33 g/mL的冻干粉混悬液分2次给药,此剂量(26.4 g/kg)是药典规定最大用量的58倍,由实验结果可知,实验组小鼠并未出现不良反应和死亡情况,说明日本医蛭冻干粉的使用是比较安全的。考虑日本医蛭冻干粉的抗凝血酶活性较强,参考药典用量,建议用量每天为0.5~1 g,入丸、散或兑入汤药。实际使用剂量可控制活性单位每天在80~100 U,约相当于普通日本医蛭药材活性的5~6倍,是安全合理的。日本医蛭是动物药,在储存中处理不当极易感染黄曲霉素而产生毒性,这也是大部分动物药出现毒性的重要原因之一。日本医蛭冻干粉在无菌规范条件下操作,防潮密封、冷藏保存,有效规避了这一诱因。

根据本研究结果可知,无论是在20℃还是40℃环境下,冻干粉的抗凝血酶活性均随保存时间的延长而下降,前10 d下降得相对明显,后15 d下降得相对平缓。但是,在40℃的环境下,活性下降要比20℃的环境快。冻干粉的抗凝血酶活性在相同的湿度下在敞开和密闭的条件下在短时间(如25 d)相差不大。由表4可以看出,于4℃冰箱中储存抗凝血酶活性下降缓慢,批号为20160928的样品在6个月内每1 g冻干粉抗凝血酶活性下降了30 U,这可能由人为过多操作引起的;批号为20161115、20161118的样品则在5个月内基本稳定,说明在4℃条件下,日本医蛭冻干粉的抗凝血酶活性相对稳定。

冻干粉是一种物种来源明确、加工方法较为先进的水蛭商品和制剂中间体^[10-11],相较于日本医蛭药材及其炮制品,保留了更强的抗凝血酶活性,这对于充分利用

宝贵的日本医蛭资源,发挥药物的疗效有较大的促进作用。冻干粉混悬液在26.4 g/kg的剂量下没有发现其毒性,其加工和储存方式有效地避免了黄曲霉菌的感染,提升了这一新药材商品的品质 and 安全性,且药材为粉末状更便于制剂和服用,是一种具有较好发展前景和巨大市场的水蛭药材炮制品。通过性状和薄层色谱可对日本医蛭冻干粉的真伪进行辨别,通过检查水分、酸碱度、总灰分、酸不溶性灰分和重金属及有害元素可以控制药材质量,通过含量测定可以判断药材的优劣,从而达到控制药材质量的目的。且冻干粉在某些检查项的限量和含量测定的限量上与原药材和传统炮制品相比,都有了极大提升,更能保证用药的质量和安全性。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社,2015:83-84.
- [2] 姜海波,竹艳刚,刘继忠,等.水蛭素抑制凝血作用探讨[J].河北中医,2011,33(8):1236-1237.
- [3] 肖国鑫,朱琳,周亮,等.真空冷冻干燥炮制法对藏天麻活性成分提取的影响[J].经济林研究,2016,34(1):164-167.
- [4] 孙源源,杜光.超微粉碎技术在中药中的应用进展[J].医药导报,2014,33(1):69-71.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社,2015:77-78、104、203-206、224-225.
- [6] 祝晓雯,宋娜,金若敏,等.水蛭超细粉及水煎液活血化瘀作用的比较研究[J].中药新药与临床药理,2011,22(1):33-37.
- [7] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1991:28.
- [8] 郇永平,唐德才,吕春英.关于水蛭的毒性与用量[J].中医杂志,1997,35(10):635.
- [9] 鲜光亚.水蛭毒性、用量、用法小议[J].中医杂志,1993,31(2):69-70.
- [10] 毕肖林,倪斌,祖强,等.中药制剂中间体制备中的中药分离技术研究进展[J].现代中药研究与实践,2013,27(4):79-83.
- [11] 黄再芳,栾连军,邵青,等.气血并治方制剂中间体的质量控制[J].中国中药杂志,2005,30(8):580-583.

(收稿日期:2017-10-16 修回日期:2018-02-01)

(编辑:林静)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅