

养阴清肺口服液抑菌效力研究及其抑菌剂使用情况分析

王立云, 陈正伟, 牛萌萌, 姬俊 (青岛市食品药品检验研究院, 国家药品监督管理局海洋中药质量研究与评价重点实验室, 青岛 266071)

摘要 目的: 对2020年国家药品抽检品种养阴清肺口服液的抑菌效力及其抑菌剂使用情况进行分析, 评价其抑菌体系对微生物污染的控制能力。方法: 依据《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》) 2020年版四部通则1121抑菌效力检查法, 对抽样自16个省、市、自治区的31批次养阴清肺口服液的抑菌效果进行考察, 评价产品抑菌体系是否满足要求; 并构建方法对样品中添加的抑菌剂含量进行检测, 分析添加的抑菌剂种类和用量情况是否合理。结果: 抽样自16个省、市、自治区的31批次养阴清肺口服液均达到《中国药典》中口服制剂的抑菌效力判断标准; 抑菌剂种类及浓度均在《中国药典》要求范围内, 31批次均使用山梨酸, 浓度在0.061%~0.069%之间。结论: 国家药品抽检品种养阴清肺口服液是按法定处方工艺进行生产的, 未存在违规添加抑菌剂的情况, 添加的抑菌剂种类和用量合理, 在保质期内的防腐体系是有效的。

关键词: 养阴清肺; 抑菌剂; 抑菌效力; 含量检测; 情况分析

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)11-1253-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.11.007

Study on the Antimicrobial Effectiveness of Yangyin Qingfei Oral Liquid and the Analysis of the Use of Preservatives

Wang Liyun, Chen Zhengwei, Niu Mengmeng, Ji Jun (Qingdao Institute of Foods and Drug Control, NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Traditional Marine Chinese Medicine, Qingdao 266071, China)

Abstract Objective: To analyze the antimicrobial effectiveness of Yangyin Qingfei Oral Liquid and the use of preservatives, and evaluate the control ability of the preservative system to microbial contamination. **Methods:** According to the general rule 1121 of the fourth part of the Chinese Pharmacopoeia (2020 edition), the antimicrobial effectiveness of 31 batches of Yangyin Qingfei Oral Liquid from 16 provinces, cities and autonomous regions was investigated by the antimicrobial effectiveness test to evaluate whether the antimicrobial system of the product met the requirements, and the content of the preservatives added in the sample was detected by the self-built method to analyze the rationality of the type and amount of the preservatives added. **Results:** 31 batches of Yangyin Qingfei Oral Liquid sampled from 16 provinces, cities and autonomous regions all met the criteria for determining the antimicrobial effectiveness of oral preparations in the Chinese Pharmacopoeia, the types and concentrations of preservatives were within the requirements of the Chinese Pharmacopoeia, and the

concentration of sorbic acid was 0.061%-0.069% in 31 batches. **Conclusion:** Yangyin Qingfei Oral Liquid, the national drug sampling variety, was produced according to the legal prescription process, and there was no illegal addition of bacteriostatic agents. The type and dosage of bacteriostatic agents added were reasonable, and the antiseptic system was effective within the shelf life.

Keywords: Yangyin Qingfei Oral Liquid; antimicrobial preservatives; antimicrobial effectiveness; content determination; analysis

为防止药物制剂在正常贮藏或使用过程中由于微生物污染和繁殖使药物变质,而对使用者造成危害,本身不具有抗菌效力的多剂量包装的药物制剂中会根据特性(如水溶性制剂)添加适宜的抑菌剂^[1]。抑菌剂的浓度直接影响药物的质量和用药安全,添加量不足,抑菌性不够,药物制剂仍然容易受到微生物污染;添加量过大,有可能对人体产生毒副作用。因此,制剂中添加抑菌剂的量应为最低有效量。同时,制剂中的抑菌剂有效浓度应低于对人体有害的浓度。苯甲酸、山梨酸、羟苯酯类抑菌剂为食品、药品中常用抑菌剂,其中,山梨酸是联合国粮农组织和世界卫生组织推荐的高效安全的防腐保鲜剂^[2],对酵母、霉菌和许多真菌都具有抑制作用,是高效无毒防腐防霉剂,常用于人类食品、动物饲料、化妆品、医药、包装材料和橡胶助剂等。从安全性方面来讲,山梨酸是一种国际公认安全的防腐剂,安全性很高。联合国粮农组织、世界卫生组织、美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)都对其安全性给予了肯定。山梨酸的毒副作用比苯甲酸、维生素C和食盐还要低,毒性仅有食盐的1/2,苯甲酸的1/4。其防腐效果是同类产品苯甲酸钠的5~10倍。但如果添加的山梨酸超标严重,消费者长期服用,在一定程度上会抑制骨骼生长,危害肾、肝脏的健康^[3]。分子态的苯甲酸具有较强的抑菌作用,但比羟苯酯类弱,防止发酵作用比羟苯酯类强。二者联合使用对防止发酵与霉变最为理想,这一点对液体制剂特别适用。苯甲酸钠可与药物形成复合物(复盐)从而增加药物溶解度,常作为咖啡因、可可豆碱和茶碱等药物的助溶剂。如苯甲酸钠与咖啡因形成苯甲酸钠咖啡因,溶解度由1:5变为1:1.2^[4]。由于羟苯酯类都难溶于水,所以,通常是先将其溶于氢氧化钠、乙酸或乙醇中,再使用。羟苯酯类最大的特点是系列产品多、抑菌谱广^[5]。

养阴清肺口服液能够养阴润肺,清热利咽,主要用于咽喉干燥疼痛,干咳、少痰或无痰。由地黄、川贝母、麦冬、白芍、玄参、薄荷、牡丹皮和甘草组成,辅料为白糖、山梨酸。方中地黄、玄参养阴润燥清肺解毒,为主药;辅以麦冬、白芍助地黄、玄参养阴清肺润燥,牡丹皮助地黄、玄参凉血解毒而消痈肿;佐以川贝母润肺止咳、清化热痰,薄荷宣肺利咽,使以甘草泻火解毒,调和诸药,共奏养阴清肺解毒之功^[6]。

经查询国家药品监督管理局相关数据,养阴清肺口服液只有1家企业生产,1个批准文号。为考察其在保质期内的防腐体系是否有效,及是否按法定处方工艺进行生产,是否存在违规添加抑菌剂的情况,特进行抑菌效力及添加抑菌剂的研究。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版四部通则0181合剂中明确合剂系指饮片用水或其他溶剂,采用适宜方法提取制成的口服液体剂(单剂量灌装者也可称“口服液”),要求在制剂确定处方时,处方的抑菌效力应符合《中国药典》2020年版四部通则1121抑菌效力检查法中的规定。同时,还对山梨酸和苯甲酸、羟苯酯类等抑菌剂的用量进行了规定,对加入其他附加剂的品种与用量作了要求。本文对2020年国家药品抽检的抽样自全国16个省市的31批次养阴清肺口服液样品进行抑菌效力考察,并对样品中添加的抑菌剂种类及含量进行检测,分析抑菌剂添加种类和用量的合理性。

1 仪器和试剂

1.1 仪器

MLS-3780型高压蒸汽灭菌器(Tega三洋工业株式会社);BSC1600-II-A2型生物安全柜(山东新华医疗器械股份有限公司);INE500电热恒温培养箱(德国Memmert公司);SHP-160型生化培养箱(上海三发科学仪器有限公司);FG2型pH计

(梅特勒公司)。

1.2 样品、试剂与培养基

养阴清肺口服液样品均为A企业生产,共31批次,分别抽样自浙江、江苏、上海、安徽等16个省、市、自治区,规格均为10 mL·支⁻¹。

pH 7.0无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液(批号20200222)、胰酪大豆胨琼脂培养基(批号20190715)、胰酪大豆胨液体培养基(批号20200307)、沙氏葡萄糖琼脂培养基(批号20190630)、沙氏葡萄糖液体培养基(批号2020628),均购于青岛海博生物技术有限公司;培养基适用性检查结果均符合《中国药典》2020年版要求。

1.3 试验菌种

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) [CMCC(B)26003]、大肠埃希菌(*Escherichia coli*) [CMCC(B)44102]、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*) [CMCC(B)10104]、白色念珠菌(*Candida albicans*) [CMCC(F)98001]、黑曲霉(*Aspergillus niger*) [CMCC(F)98003],以上菌种均购自中国食品药品检定研究院,试验所用菌株均为第3代。

2 方法与结果

2.1 抑菌效力测定

2.1.1 菌液制备

铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌接种于胰酪大豆胨液体培养基,30~35℃培养18~24 h;白色念珠菌采用沙氏葡萄糖液体培养基,20~25℃培养24~48 h。取上述新鲜培养物,用0.9%无菌氯化钠溶液10倍稀释成每1 mL含菌数约为10⁸ cfu的菌悬液;接种黑曲霉的新鲜培养物

至沙氏葡萄糖琼脂培养基中,20~25℃培养1 w,加入5 mL含0.05%聚山梨酯80的0.9%无菌氯化钠溶液,并用塞入无菌脱脂棉的吸管洗脱孢子,用含0.05%聚山梨酯80的0.9%无菌氯化钠溶液10倍稀释制成每1 mL含孢子数为10⁷ cfu的孢子悬液。

2.1.2 方法适用性试验

进行抑菌效力试验前,需对供试品分别进行方法适用性试验,以确定所采用的方法能有效检查出供试品中的菌落,方法适用性试验的回收率=[(试验组菌落数-供试品对照组菌落数)/菌液对照组菌落数]×100%。经过方法适用性试验,31批养阴清肺口服液均可使用平皿法(取1:10的供试液,每皿1 mL)对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、白色念珠菌、黑曲霉进行计数,回收率均>84%,符合《中国药典》2020年版四部通则的要求。

2.1.3 抑菌效力测定

分别取养阴清肺口服液供试品5支(标示量为10 mL·支⁻¹),分别加至5支试管中。将制备好的菌悬液按照10倍稀释法进行菌数测定,结果见表1。分别向每支供试品试管中直接接种金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、白色念珠菌和黑曲霉孢子悬液0.1 mL,使接种后供试品中接菌量为10⁵~10⁶ cfu·mL⁻¹,充分混匀,使供试品中的试验菌均匀分布,然后置24℃避光贮存。第14及28 d,在生物安全柜中无菌操作,分别从每个供试品中各取1 mL,加pH 7.0无菌氯化钠蛋白胨缓冲液,10倍稀释法进行菌数测定。计算1 mL供试品中加各试验菌的菌数及各间隔时间的菌数,并换算成lg值,结果见表1。根据口服给药制剂的抑菌效力评价标准(见表2)进行判定,均可达到判定标准。

表1 31批次养阴清肺口服液的存活菌数测定结果

菌种	接菌量		14 d			28 d		
	菌落数 / (cfu·mL ⁻¹)	lg 值	菌落数 / (cfu·mL ⁻¹)	lg 值	减少的 lg 值	菌落数 / (cfu·mL ⁻¹)	lg 值	减少的 lg 值
金黄色葡萄球菌	2.6 × 10 ⁶	6.4	< 10	< 1	6	< 10	< 1	NI
大肠埃希菌	1.6 × 10 ⁶	6.2	< 10	< 1	6	< 10	< 1	NI
铜绿假单胞菌	2.2 × 10 ⁵	5.3	< 10	< 1	5	< 10	< 1	NI
白色念珠菌	1.1 × 10 ⁶	6.0	< 10	< 1	6	< 10	< 1	NI
黑曲霉	8.8 × 10 ⁴	4.9	< 10	< 1	5	< 10	< 1	NI

注: NI代表未增加,是指前一个测定时间,试验菌增加数量的lg值不超过0.5。

表2 口服制剂抑菌效力判断标准

	减少的lg值	
	14 d	28 d
细菌	3	NI
真菌	1	NI

注：NI代表未增加，是指前一个测定时间，试验菌增加数量的lg值不超过0.5；本表引自《中国药典》2020年版四部通则1121抑菌效力检查法。

2.2 抑菌剂含量测定

2.2.1 仪器与试剂

安捷伦高效液相色谱仪（1260 Infinity II），瑞士Mettler Toledo电子天平（XS 205，0.01 mg）。液相用甲醇、乙酸铵均为色谱纯；水为超纯水；样品前处理所用甲醇等其他试剂均为分析纯。苯甲酸（纯度99.9%，批号100419-201703）、山梨酸（纯度99.6%，批号190126-201501）、脱氢乙酸（纯度99.9%，批号190238-201901）、对羟基苯甲酸甲酯（纯度99.9%，批号100278-201906）、对羟基苯甲酸乙酯（纯度99.9%，批号100847-201604）、对羟基苯甲酸丁酯（纯度100%，批号100792-200503），均由中国食品药品检定研究院提供；对羟基苯甲酸丙酯（纯度98%，批号

AP180626-07），由Stanford Analytical Chemicals Inc.提供。

2.2.2 色谱条件

色谱柱Agilent Zorbax C18（4.6 mm × 250 mm，5 μm）；流动相A为甲醇，流动相B为0.02 mol · L⁻¹乙酸铵溶液；先以流动相A-流动相B（5:95）等度洗脱，保持10 min；20 min内渐变为流动相A-流动相B（70:30），保持5 min；苯甲酸、脱氢乙酸检测波长：230 nm，山梨酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯检测波长：258 nm；流速：1 mL · min⁻¹；柱温：35 °C；进样量10 μL。

2.2.3 混合对照品溶液制备

分别精密称取苯甲酸、山梨酸、脱氢乙酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯对照品适量，以50%甲醇为溶剂，分别制成每1 mL分别含1 mg的储备溶液。分别精密移取上述储备溶液各5 mL，置50 mL量瓶中，定容，摇匀，得混合对照品溶液。

2.2.4 供试品溶液制备

分别精密量取养阴清肺口服液样品各1 mL，加50%甲醇稀释，摇匀，超声，定容至25 mL，用0.45 μm微孔滤膜滤过，取续滤液，即得。色谱图见图1、图2。

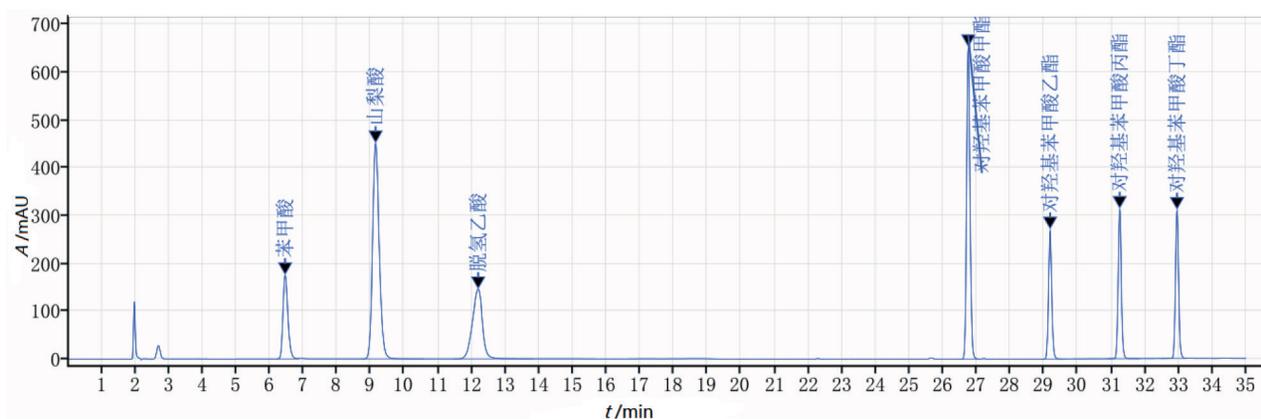


图1 混合对照品 HPLC 图（检测波长：0~20min，230nm；20~35min，258nm）

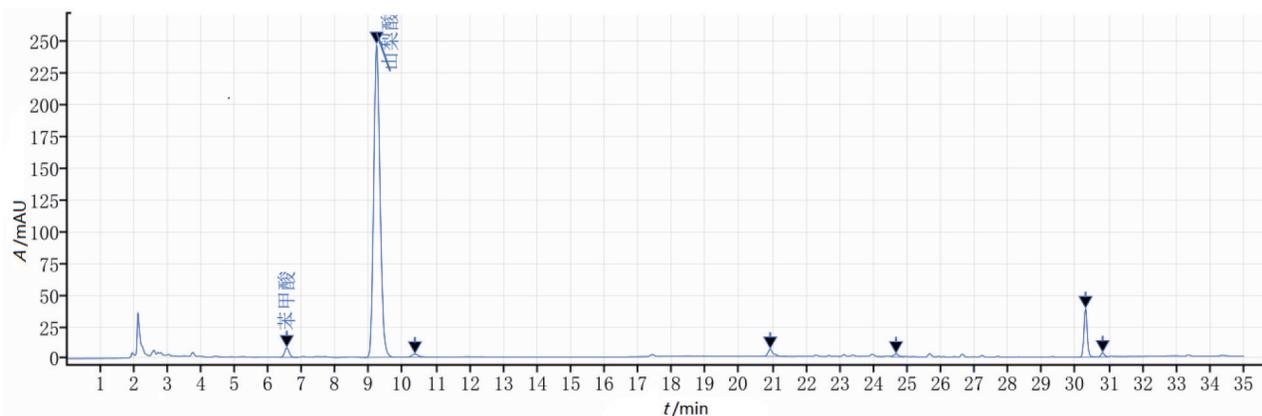


图2 养阴清肺口服液样品 HPLC 图 (检测波长: 0~20min, 230nm; 20~35min, 258nm)

2.2.5 精密性

取“2.2.3”项下对照品混合溶液10 μL , 连续进样6次, 记录色谱图, 计算各组分的峰面积RSD, 均 $<1\%$, 表明精密性较好。

2.2.6 重复性

取同一批次样品, 按供试品溶液制备方法, 平行制备6份, 分别测定, 结果山梨酸平均含量为 $0.62 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, RSD为 0.7% 。

2.2.7 线性关系

分别精密吸取对照品混合溶液0.2、0.4、0.6、1.0、1.4、1.8 mL置10 mL量瓶中, 加50%甲醇溶液定容至刻度, 取10 μL 进样, 以各对照品溶液组分峰面积为纵坐标 Y , 以对照品浓度为横坐标 X , 进行线性回归, 得到回归方程(略), 其相关系数 r 在 $0.9998\sim 1$ 范围内。

2.2.8 稳定性试验

取同一批次样品, 放置0、1、3、6、12、18 h, 依法测定, 各组分峰面积的RSD均 $<1\%$ 。

2.2.9 加样回收试验

取供试品0.5 mL, 添加适量混合对照品溶液, 依法进行加标回收实验, 按线性关系方程计算各组分含量及回收率, 经计算, 各组分回收率在

98.1%~101.7%范围内。

2.2.10 定量限试验

取混合对照溶液逐级稀释, 按信噪比 $10:1$ 计算, 分别注入液相色谱仪, 苯甲酸、山梨酸、脱氢乙酸的定量限分别为1.1、0.4、0.5 ng, 对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯的定量限分别为2.2、0.9、3.6、0.9 ng。

2.2.11 样品测定结果

用上述方法对31批次养阴清肺口服液样品进行测定, 均检出山梨酸, 含量为 $0.609\sim 0.690 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 即 $0.061\%\sim 0.069\%$; 均检出微量苯甲酸, 含量为 $30.4\sim 52.9 \text{ ug} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。据报道, 天然苯甲酸可来源于植物或微生物, 植物中的苯甲酸及其衍生物主要存在于一些浆果、香料及核果中, 是植物生长过程中的次级代谢产物^[7], 由此可推断检出的苯甲酸可能属天然产生的, 并非人为添加; 羟苯酯类防腐剂均未检出, 见表3。《中国药典》2020年版四部通则0181合剂项中对该2种防腐剂的规定使用浓度为: 山梨酸和苯甲酸的用量不得超过 0.3% , 羟苯酯类的用量不得超过 0.05% ^[1]。综上, 31批养阴清肺口服液样品使用的防腐剂种类及浓度均符合要求。

表3 山梨酸等防腐剂检测结果

序号	山梨酸 (按处方, 限度 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)		苯甲酸 (非人为添加)	羟苯酯类
	含量 / ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	百分比 / %	含量 / ($\text{ug} \cdot \text{mL}^{-1}$)	含量 / ($\text{ug} \cdot \text{mL}^{-1}$)
1	0.653	0.0653	49.9	未检出
2	0.644	0.0644	32.4	未检出
3	0.649	0.0649	43.1	未检出
4	0.649	0.0649	30.4	未检出
5	0.645	0.0645	39.5	未检出
6	0.633	0.0633	41.1	未检出
7	0.642	0.0642	37.0	未检出
8	0.690	0.0690	33.8	未检出
9	0.659	0.0659	38.4	未检出
10	0.633	0.0633	52.9	未检出
11	0.653	0.0653	44.4	未检出
12	0.643	0.0643	39.8	未检出
13	0.669	0.0669	36.9	未检出
14	0.661	0.0661	52.3	未检出
15	0.634	0.0634	38.3	未检出
16	0.616	0.0616	51.8	未检出
17	0.653	0.0653	43.7	未检出
18	0.613	0.0613	44.5	未检出
19	0.655	0.0655	50.0	未检出
20	0.644	0.0644	45.6	未检出
21	0.640	0.0640	36.4	未检出
22	0.659	0.0659	39.5	未检出
23	0.643	0.0643	39.0	未检出
24	0.657	0.0657	52.7	未检出
25	0.661	0.0661	36.0	未检出
26	0.644	0.0644	42.1	未检出
27	0.639	0.0639	42.6	未检出
28	0.620	0.0620	35.8	未检出
29	0.635	0.0635	42.1	未检出
30	0.609	0.0609	44.2	未检出
31	0.611	0.0611	45.7	未检出

3 讨论

养阴清肺口服液样品HPLC色谱图(检测波长258 nm)中30 min处出现了较大的色谱峰,经排查确认,不是其它种类的抑菌剂,而是样品中的甘草苷的紫外吸收峰。养阴清肺口服液(31批次)的抑菌效力可达到《中国药典》2020年版四部通则1121抑菌效力检查法对口服制剂抑菌效力判断标准(详见表2~3),说明国家药品抽检品种养阴清肺口服液是按法定处方工艺进行生产的,未存在违规添加抑菌剂的情况,抑菌效力在有效期内未因贮藏条件而降低,其在保质期内的防腐体系是有效的。

山梨酸作为抑菌剂使用时,pH值对其抑菌作用影响很大,在碱性环境下,基本没有抑菌活性^[8],在pH<6时有抑菌活性,pH为4.5时抑菌效果最佳。但是山梨酸易氧化,非表面活性剂和塑料存在下抗菌活性下降,在聚丙烯、聚氯乙烯、聚乙烯容器中会加速分解^[9]。选择山梨酸作为抑菌剂时,除考虑pH值影响,还需要考虑样品包装材料的影响。养阴清肺口服液质量标准中规定pH的范围是3.5~4.5,测定的31批样品的pH值均在范围内,且所有样品均采用玻璃瓶包装,可见处方中选择山梨酸作为抑菌剂是比较合适的,可以保证成品制剂的抑菌效力在有效期内不因贮藏条件而降低^[10-13]。综上所述,养阴清肺口服液中抑菌剂的使用较合理,处方中抑菌剂的选择和用量较合适,产品的抑菌体系有效。

养阴清肺口服液本身无抑菌性,因此,需要在处方中添加适宜抑菌剂以抑制微生物生长,保证用药安全。苯甲酸、山梨酸是中药液体制剂中最广泛使用的2种防腐剂,按照养阴清肺口服液的制法^[14]制得,即“加山梨酸1g,聚山梨酯80 2.4mL,混匀,静置,加水至1000 mL,滤过,灌装,灭菌,即得。”制法中明确“每1 mL样品中含山梨酸1 mL”,即山梨酸含量为0.1%。经测定,实际含量为0.0606%~0.0690%,远低于合剂中用量不得超过0.3%的规定,且未检出添加苯甲酸,未检出羟苯酯类抑菌剂。因养阴清肺口服液为10 mL·支⁻¹的单剂量包装,用量是一次1支(10 mL),一日2~3次,使用过程中没有被再次污染的风险,所以处方中添加的山梨酸的量较少,含量较低。但是多剂量包

装的其他中药口服制剂中多加有蔗糖、蜂蜜等矫味剂,易被微生物污染,在选择抑菌剂的品种和用量时应考虑其使用时易被污染的风险,同时兼顾《中国药典》中不得超过0.3%的规定。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 26, 176-177.
- [2] 罗傲霜, 淳泽, 罗傲雪, 等. 食品防腐剂的概况与发展[J]. 中国食品添加剂, 2005(4): 55-58.
- [3] 孙平, 吕晓玲, 张民, 等. 食品添加剂[M]. 第2版, 北京: 中国轻工业出版社, 2020.
- [4] 尤新. 对食品防腐剂的认知误区[J]. 农产品加工, 2003(3): 36-37.
- [5] 胡秀雪, 秦秀芳, 诸天庆, 等. 化学合成食品防腐剂的进展[J]. 化工管理, 2021(22): 60-61.
- [6] 南京中医学院. 中医方剂学讲义[M]. 上海: 上海人民出版社, 1972.
- [7] 唐文强, 刘长海. 天然苯甲酸生物合成机制的研究进展[J]. 中国调味品, 2011, 36(8): 12-15.
- [8] NEMES D, KOVÁCS R, NAGY F, et al. Comparative Biocompatibility and Antimicrobial Studies of Sobic Acid Derivates[J]. Eur J Pharm Sci, 2020, 143: 105162.
- [9] Rowe RC, Sheskey PJ. 药用辅料手册[M]. 郑俊男译. 第4版, 北京: 化学工业出版社, 2004: 283.
- [10] 杨美琴, 曹莹, 戴翠, 等. 国产氧氟沙星滴眼液中抑菌剂使用现状分析[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(6): 516-520.
- [11] 逢焕欢, 杨志宏, 宫丽婷, 等. 国产盐酸洛美沙星滴眼液中抑菌剂使用现状分析[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(12): 2218-2224.
- [12] 刘艳, 牟卫伟, 王丽英, 等. 硝酸毛果芸香碱滴眼液抑菌剂浓度筛选与抑菌效力研究[J]. 中国药事, 2014, 28(12): 1313-1317.
- [13] 张聪聪, 毛腾霄, 程龙. 不同滴眼液抑菌效力考察及使用中微生物污染情况评价[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(15): 1831-1834.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1385.

(收稿日期 2022年3月1日 编辑 李亚微)