

- 性研究[D].北京:北京中医药大学,2012.
- [22] 戴莹.开心散药物体系表征研究[D].北京:北京中医药大学,2013.
- [23] 朱乃亮.基于降血糖的甜叶菊药物体系表征研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [24] 彭平,冯朵,孙道涵,等.偏头痛模型下女贞子红景天苷制备物及其纯成分药代动力学表征关联分析研究[J].北京中医药大学学报,2014,37(10):696-700.
- [25] 安琪.基于药物体系的紫苏方药物制备工艺与质量表征关联分析研究[D].北京:首都医科大学,2014.
- [26] 梅莹莹.基于连翘饮药物制备工艺及质量表征关联分析研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [27] 左胜.基于抗偏头痛药物体系的白芷方药物制备工艺与质量控制方法研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [28] 王倩.基于药物体系的连泰方药物制备与质量表征研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [29] 韩珂卿.基于药物体系的柴金方药物制备工艺与质量控制技术方法研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [30] 段玉晶.基于药物体系的丹参饮药物制备工艺与质量控制技术方法研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [31] 王泽浩.基于抗心肌缺血药物体系的补心汤药物制备工艺与质量控制技术方法研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [32] 安琪,唐雪阳,卢广英,等.紫苏方药物制备物的质量表征及其关联分析[J].北京中医药大学学报,2014,37(6):414-419.
- [33] 梅莹莹,许舒娅,左胜,等.基于药物体系的连翘饮药物制备物质量表征分析研究[J].北京中医药大学学报,2014,37(5):337-343.
- [34] 李晓婷,李纯,龚旭昊,等.基于有效物质基础的枳实药材的质量控制体系研究[J].北京中医药大学学报,2013,36(10):696-700.
- [35] 左胜,孙雅姝,迟蕾,等.基于药物体系的藁本质量评价研究[J].北京中医药大学学报,2014,37(7):481-485.
- [36] 李焕娟,张璐,彭平,等.基于药物体系质量评价模式的远志质量表征关联分析研究[J].北京中医药大学学报,2014,37(12):834-840.

(收稿日期:2014-12-30)

(本文编辑:张磊)

· 基于药物体系导向研究专题 ·

远志汤药物制备物的质量表征及其关联分析

张璐 李焕娟 潘婷 杨元 许舒娅 陈唯 彭平 石任兵

【摘要】 目的 优选远志汤的最佳药物制备物形式,为创制优质抗抑郁药物奠定基础。方法 以药物体系为基础,采用所建立的分析法测定远志汤有效指标性成分的含量。基于含量、含量相对比值、相对量、出膏率以及抗抑郁药效,对其质量进行系统表征,并关联分析。**结果** 三种远志汤药物制备物均表现出抗抑郁作用,远志汤富集物有效指标性成分含量高、出膏率低、用量小且抗抑郁作用强,为抗抑郁的最佳药物制备物形式。**结论** 基于药物体系的基本组成与制备得率,关联药—药效分析得出,提高有效指标性成分的含量,优化组成比例,是创制优质药物的重要途径。

【关键词】 远志汤; 药物体系; 质量表征; 关联分析

【中图分类号】 R284.1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.03.002

基金项目:国家“十二五”科技支撑计划(2012BAI29B06);北京中医药大学科研创新团队资助项目(2011-CXTD-12);北京中医药大学重点学科开放课题(2013-2DXKKF-23)

作者单位:100102 北京中医药大学中药学院 国家中医药管理局中药经典名方有效物质发现重点实验室[(张璐(硕士研究生)、李焕娟(硕士研究生)、潘婷(硕士研究生)、杨元(硕士研究生)、许舒娅(硕士研究生)、陈唯(硕士研究生)、彭平(博士研究生)、石任兵];北京市教委中药质量控制技术工程中心(石任兵)

作者简介:张璐(1990-),女,2012级在读硕士研究生。研究方向:中药(复方)有效物质基础研究与药物创新。E-mail:zhanglu8070@126.com

通讯作者:石任兵(1957-),博士,教授,博士生导师。研究方向:中药(复方)有效物质基础研究与药物创新。E-mail:shirb@126.com

Quality characteristics and correlation analysis of medicinal preparations from *Yuanzhi Tang*

ZHANG Lu, LI Huan-juan, PAN Ting, et al. Key Unit of Exploring Effective Substances of Classical and Famous Formulas of State Administration of Traditional Chinese Medicine, School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Corresponding author: SHI Ren-bing, E-mail: shirb@126.com

【Abstract】 Objective To find out what are key factors influencing the quality *Yuanzhi Tang* and create quality antidepressant drug foundation. **Methods** The content of effective index components of medicinal-preparation of *Yuanzhi Tang* was detected by using HPLC-PDA based on determination of party preparation *Yuanzhi Tang*. The quality of medicinal preparation from *Yuanzhi Tang* were characterized based on the content, relative quantity, relative ratio of content, yield rate and antidepressant effect, and the characterized results were given correlation analysis. **Results** All three kinds of medicinal-preparation had antidepressant effects,. According to the medicine-efficacy correlation analysis, the content of effective index components is higher in enrichment, lower extraction rate, lower dosage and higher antidepressant effect, which is the best medicinal-preparation application form of *Yuanzhi Tang*. **Conclusion** Based on the basic composition and extraction rate of medicinal system, the key factor for increasing medicinal efficacy is to promoting relative effective components and optimizing their proportion.

【Key words】 *Yuanzhi Tang*; Medicinal system; Quality-representation; Medicine-efficacy correlation analysis

远志汤来源于《圣济总录》卷五十五,由远志、石菖蒲(1:1)配比组成,具有宁心安神、抗抑郁、改善记忆的作用。

本研究运用药物成分药代动力学—药效动力学与相互作用关联性研究方法学体系(pharmacokinetics-pharmacodynamics-drug interactions, PK-PD-DI)^[1],采用嗅球损毁复制大鼠抑郁模型^[2],以抗抑郁药效为指标,基于药物体系三大特性:自然性、协同性、亲和性发现与确定远志汤抗抑郁的药物体系^[3]。研究发现以西伯利亚远志糖 A5、西伯利亚远志糖 A6、香草酸、远志吡酮Ⅲ、3,6'-二芥子酰基蔗糖、β-细辛醚、α-细辛醚为其紧密关联的部分药物成分,并以此建立了同时测定远志汤药物制备物 7 种有效指标性成分的含量的 HPLC 测定分析方法,并通过其药理学—药效质量表征关联分析^[4-5],确定出远志汤的最佳药物制备物形式,并基于自然药理学观对创造最佳抗抑郁药物途径进行探索^[6]。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Waters e2695 高效液相色谱仪,Empower Pro 软件系统,2998PDA 二极管阵列检测器;METTLER-AE240 型电子分析天平(北京赛多利斯仪器有限公司);KQ-500DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。RE-52A 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);HH-S6 数显恒温水浴锅(常州普天仪

器制造有限公司)。

1.2 试药

香草酸(批号 120915,纯度 ≥98%)、α-细辛醚(批号 100298-201203,纯度 100%)均购自北京方程生物科技有限公司,β-细辛醚(批号 00011017-T9K,纯度 95%)购自天津一方科技有限公司,西伯利亚远志糖 A5(批号:121102,纯度 ≥98%)、西伯利亚远志糖 A6(批号:121102,纯度 ≥98%)、远志吡酮Ⅲ(批号:1210928,纯度 ≥98%)、3,6'-二芥子酰基蔗糖(批号:120929,纯度 ≥96%)、乙腈(色谱级,Fisher Scientific 公司),甲醇(AR 分析纯,北京化工厂),磷酸(AR 分析纯,北京化学试剂公司);娃哈哈纯净水(杭州娃哈哈集团有限公司),其余试剂均为分析纯。

盐酸氟西汀(美国礼来公司,生产批号:0745A);利血平(天津金耀药业有限公司,国药准字 H12020905);去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)试剂盒,购自北京环亚泰克生物医学技术有限公司。

远志饮片(产地:陕西)购自 GAP 基地,石菖蒲饮片(产地:湖南)购自北京同仁堂药材有限责任公司。

远志汤药物制备物:按照基于药物体系的远志汤药物制备工艺对全方饮片进行水提取、稀醇提取和大孔吸附树脂纯化,分别得到水提取物、稀醇提取物和富集物(由稀醇提取物富集获得),分别保存备用。

1.3 实验动物

SPF 级 ICR, 体质量为 18 ~ 20 g, 雌雄各半, 许可证号: SCXK(京)2012-0001, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计分析, 运用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行多组间的比较, 组间两两比较采用 LSD。

2 方法与结果

2.1 远志汤药物制备物有效指标性成分含量测定方法的建立

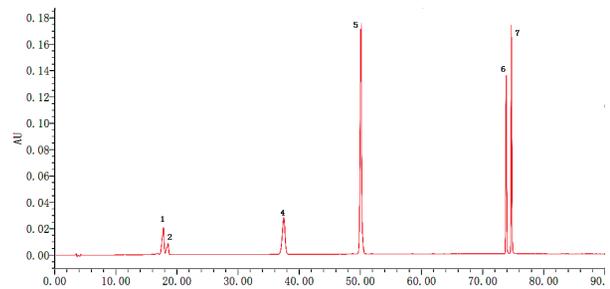
2.1.1 混合对照品溶液的配制 精密称取西伯利亚远志糖 A5、西伯利亚远志糖 A6、香草酸、远志吡啶Ⅲ、3,6'-二芥子酰基蔗糖、 β -细辛醚、 α -细辛醚对照品适量, 纯甲醇溶解并定容至棕色容量瓶中。配成浓度为 0.0072 mg/mL、0.0143 mg/mL、0.0215 mg/mL、0.0286 mg/mL、0.0358 mg/mL、0.0430 mg/mL 的西伯利亚远志糖 A5, 配成浓度为 0.0059 mg/mL、0.0119 mg/mL、0.0178 mg/mL、0.0238 mg/mL、0.0297 mg/mL、0.0356 mg/mL 的西伯利亚远志糖 A6, 配成浓度为 0.0043 mg/mL 香草酸、0.0054 mg/mL 远志吡啶Ⅲ、0.0237 mg/mL 3,6'-二芥子酰基蔗糖、0.2760 mg/mL β -细辛醚、0.0147 mg/mL α -细辛醚的对照品溶液。0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 备用。

2.1.2 供试品溶液的制备 精密称取远志汤醇提取物 100.11 mg, 置于 10 mL 容量瓶中, 加入 70% 甲醇超声使充分溶解, 定容至刻度, 摇匀, 用 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 备用。

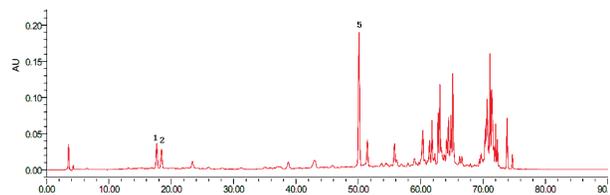
2.1.3 色谱条件及系统适应性试验 Thermo Hypersil GOLD(C18)液相色谱柱(250 mm \times 4.6 mm \times 5 μ m), 流动相乙腈(A)-0.05% 磷酸水(B), 洗脱梯度(0 ~ 5 分钟, 0% ~ 5% A; 5 ~ 10 分钟, 5% ~ 10% A; 10 ~ 15 分钟, 10% ~ 12% A; 15 ~ 30 分钟, 12% A; 30 ~ 55 分钟, 12% ~ 25% A; 55 ~ 65 分钟, 25% ~ 40% A; 65 ~ 75 分钟, 40% ~ 70% A; 75 ~ 90 分钟, 70% ~ 75% A), 流速 1.0 mL/min, 柱温 25 $^{\circ}$ C, 检测波长西伯利亚远志糖 A5、西伯利亚远志糖 A6、3,6'-二芥子酰基蔗糖为 330 nm, 香草酸、远志吡啶Ⅲ、 β -细辛醚、 α -细辛醚为 256 nm。

依据上述色谱条件, 分别吸取各对照品溶液及供试品溶液, 进样。在对照品溶液和供试品溶液色谱图相应位置上, 有相同保留时间的色谱峰, 在各

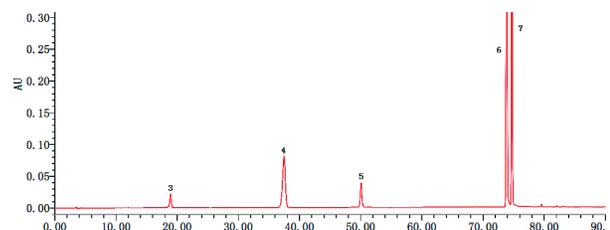
自检测波长处与其他成分分离良好, 见图 1。



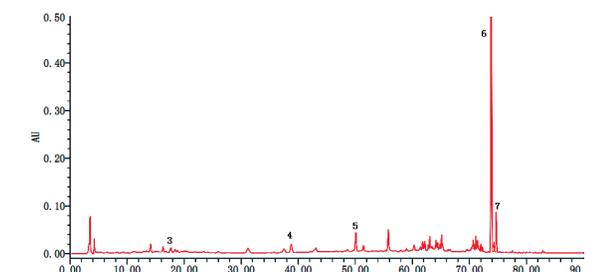
A 远志汤对照品 (330 nm)



B 远志汤稀醇提取物供试品 (330 nm)



C 远志汤对照品 (256 nm)



D 远志汤稀醇提取物供试品 (256 nm)

注: 1: 西伯利亚远志糖 A5; 2: 西伯利亚远志糖 A6;
3: 香草酸; 4: 远志吡啶Ⅲ; 5: 3,6'-二芥子酰基蔗糖;
6: β -细辛醚; 7: α -细辛醚

图 1 远志汤对照品(A)及供试品(B、C、D)HPLC 色谱图

分别吸取各对照品适量, 绘制标准曲线, 各有效指标性成分线性关系良好。精密吸取供试品溶液进行精密度、稳定性、重复性考察, 计算 RSD 均小于 3%, 表明精密度、稳定性、重复性良好。另精密称取已知含量的供试品溶液 6 份, 分别加入各对照品溶液适量, 按 2.1.2 方法制备供试品溶液。进液相色谱仪, 测色谱峰面积, 并分别计算回收率, 结

果:西伯利亚远志糖 A5、西伯利亚远志糖 A6、香草酸、远志吡啶Ⅲ、3,6'-二芥子酰基蔗糖、β-细辛醚、α-细辛醚平均加样回收率分别为 100.01% ($RSD = 2.04\%$)、96.68% ($RSD = 1.17\%$)、101.72% ($RSD = 2.33\%$)、102.94% ($RSD = 1.30\%$)、100.59% ($RSD = 1.81\%$)、100.66% ($RSD = 2.96\%$)、97.29% ($RSD = 1.45\%$)。该方法的加样回收率合格,符合定量分析。

2.2 质量表征体系研究

2.2.1 基于含量表征 分别精密称取远志汤复方饮片、水提取物、稀醇提取物和富集物适量,按上述所建的含量测定方法测定远志汤各制备物中有效指标性成分的含量^[7],结果见表 1。由表 1 可知,远志汤中 7 种有效指标性成分从水提物到醇提物到富集物含量有增大趋势。

2.2.2 基于出膏率的质量表征 远志汤水提取物、稀醇提取物和富集物的出膏率及其参比富集物的相对比值结果见表 2。由表 2 可知,相同生药量下,远志汤富集物的出膏率最小,约为水提物和稀醇提取物的 1/3.2。

表 2 基于药物制备物出膏率的远志汤药物制备物的质量表征

质量参数	水提取物	稀醇提取物	富集物
出膏率(%)	30.62	30.50	9.56
相对比值	3.20	3.19	1.00

2.2.3 基于相对量的质量表征 远志汤各制备物制备过程中,7 种有效指标性成分的相对量会不同程度的减小。以饮片中 7 种有效指标性成分的量 1,根据含量测定和出膏率结果,得到相同生药量的远志汤不同药物制备物形式中 7 种有效指标性成分的相对量(相对量用含量 × 出膏率表示),结果见表 3。由表 3 可知,随着远志汤的制备过程,7 种有效指标性成分的量会不同程度的减少。

2.2.4 基于含量相对比值的质量表征 以远志吡啶Ⅲ含量为参比(含量相对比值为 1),将不同药物制备物形式中 7 种有效指标性成分含量与远志吡啶Ⅲ含量的比值予以表征,即为含量相对比值,结果见表 4。由表 4 可知,在远志汤不同制备物中,7 种有效指标性成分以不同的比例存在。由于 7 种有效指标性成分的比例不同,导致远志汤各药物制备物

表 1 不同药物制备物形式中 7 种有效指标性成分的平均含量(%;n=3)

有效指标性成分	含量(%)			
	饮片	水提取物	稀醇提取物	富集物
西伯利亚远志糖 A5	0.0500	0.0748	0.1340	0.4149
西伯利亚远志糖 A6	0.0360	0.0645	0.0993	0.2946
香草酸	0.0008	0.0023	0.0025	0.0066
远志吡啶Ⅲ	0.0950	0.0759	0.1817	0.5338
3,6'-二芥子酰基蔗糖	0.2000	0.2042	0.5870	1.5612
β-细辛醚	0.3549	0.2517	1.0902	3.1210
α-细辛醚	0.0350	0.0209	0.0980	0.2624

表 3 不同药物制备物形式中 7 种有效指标性成分的相对量

有效指标性成分	药物形式			
	饮片	水提取物	稀醇提取物	富集物
西伯利亚远志糖 A5	1	0.4579	0.8175	0.7686
西伯利亚远志糖 A6	1	0.5487	0.8409	0.7580
香草酸	1	0.8544	0.9078	0.7265
远志吡啶Ⅲ	1	0.2446	0.5834	0.5205
3,6'-二芥子酰基蔗糖	1	0.3126	0.8952	0.7231
β-细辛醚	1	0.2171	0.9369	0.8145
α-细辛醚	1	0.1828	0.8541	0.6945

表 4 不同药物制备物形式中 6 种有效指标性成分含量的相对比值

有效指标性成分	含量相对比例			
	饮片	水提取物	稀醇提取物	富集物
西伯利亚远志糖 A5	0.5263	0.9853	0.7375	0.7772
西伯利亚远志糖 A6	0.3789	0.8501	0.5462	0.5519
香草酸	0.0088	0.0309	0.0138	0.0123
远志吡啶Ⅲ	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
3,6'-二芥子酰基蔗糖	2.1053	2.6903	3.2304	2.9247
β -细辛醚	3.7362	3.3163	6.0002	5.8467
α -细辛醚	0.3684	0.2754	0.5394	0.4916

表 5 远志汤制备物抗抑郁药效结果

组别	剂量(g/kg)	5-HT 含量(ng/mL)	NE 含量(pg/mL)	眼睑下垂情况评分
正常组	—	13.68 ± 6.49 ^b	48.80 ± 10.15 ^b	0.925 ± 0.237 ^b
模型组	—	7.38 ± 1.44	27.99 ± 6.40	0.075 ± 0.169
盐酸氟西汀组	0.007	11.21 ± 3.26 ^b	32.76 ± 7.88	0.125 ± 0.212
水提取物组	1.021	7.65 ± 3.99	30.64 ± 10.43	0.300 ± 0.350
醇提取物组	1.035	16.77 ± 6.04 ^b	39.47 ± 10.24 ^a	0.475 ± 0.343 ^a
富集物	0.317	11.94 ± 5.16 ^b	40.96 ± 12.08 ^a	0.775 ± 0.299 ^b

注:与模型组比较,aP<0.05,bP<0.01

的抗抑郁作用大小不同。

2.2.5 基于抗抑郁药效作用的质量表征 本文采用利血平致小鼠抑郁动物模型^[8],除空白组不作处理外,其余各组动物均予以腹腔注射利血平(4 mg/kg)注射液。造模后,给药组灌胃相应药液,空白组和模型组灌胃等体积蒸馏水。灌胃 30 分钟后将小鼠竖起,观察实验动物 2 分钟内眼睑下垂情况,根据眼睑下垂情况评分,评分标准为:全睁为 1 分,眼闭 2/4 为 0.5 分,眼闭 3/4 为 0.25 分,全闭为 0 分。灌胃 1 小时后小鼠断头于冰台上取脑组织,分离海马,放免法检测海马组织中 5-HT、NE 的含量。以 5-HT、NE 含量为检测指标,研究远志汤在相同生药量下各制备物的药物量对抑郁的治疗作用。数据采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析,运用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行多组间的比较,组间两两比较差异采用 LSD,结果见表 5。由表 5 可知,与正常组相比,模型组各指标含量均显著降低,二者有极显著性差异($P < 0.01$)。远志汤富集物组 5-HT、NE 与模型组有极显著性差异($P < 0.01$),眼睑下垂程度有显著性差异($P < 0.05$),综合分析结果显示其对抗抑郁有显著药效作用。远志汤醇提取物也具有一定的抗抑郁作用,而远志汤水

提取物抗抑郁作用不明显。三种制备物的药效大小为:富集物>醇提取物>水提取物;与阳性药相比,远志汤富集物组 NE 的含量明显高于阳性药组,体现其对 NE 的调节作用特性。

2.3 远志汤药物制备物的药学—药效质量表征关联分析

2.3.1 基于有效指标性成分含量的药学—药效质量表征关联分析 远志汤药物制备物中的 7 种有效指标性成分从水提取物到醇提取物到富集物依次增加,见图 2。其中,富集物中 7 种有效指标性成分的含量增加幅度最大,稀醇提取物次之,水提取物最弱,与抗抑郁药效结果:富集物>稀醇提取物>水提取物相一致。提示在设计优化制备工艺过程中,应重点

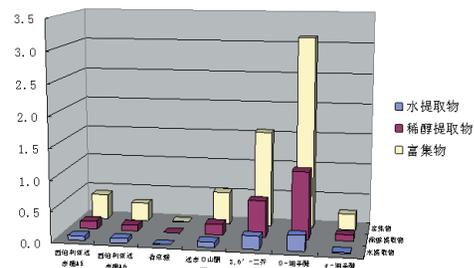


图 2 远志汤药物制备物中 7 种有效指标性成分含量变化

关注增幅大的各指标性成分,保证其具有较高含量。结合药学和药效关联分析,发现在远志汤药物制备物中,随着药物体系各指标性成分含量和纯度的提高,抗抑郁作用显著提高。说明有效指标性成分的含量变化与药效呈正相关。

2.3.2 基于有效指标性成分含量相对比值的药理学—药效质量表征关联分析 以远志吡啶Ⅲ含量为参比(含量相对比值为1),将不同药物制备物形式中7种有效指标性成分含量与远志吡啶Ⅲ含量的比值予以表征。其中,富集物与醇提物中的7种有效指标性成分含量相对比值相似,与水提物差别较大,见图3。关联药效推测,远志汤药物内部各类成分以一定的比例存在时,药效最佳。可见远志汤药物制备物中,除有效成分含量增量外,药物体系组成中有效成分之间的比例,同样对药效产生较大影响。

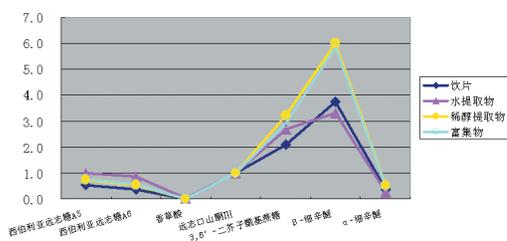


图3 远志汤药物制备物中有效指标性成分含量相对比值的变化

2.3.3 基于药物制备物的出膏率的药理学—药效质量表征关联分析 由表2可知,在相同生药量下,远志汤药物制备物的出膏率大幅度减小,约为水提物、稀醇提取物的1/3.2,为全方饮片的1/10。关联远志汤抗抑郁药效质量表征,发现远志汤富集物的服用量最小,但药效却最强。说明在中药药物制备中,药物成分合理富集是提高药效的关键因素之一。

2.3.4 基于有效指标性成分的相对制备量的药理学—药效质量表征关联分析 远志汤中各类成分的制备量随着制备工艺过程的损失,在全方饮片、稀醇提取物和富集物中逐渐减少,见图4。与相同生药量药效结果进行关联,发现在一定药物成分转移率范围内,药物成分在药物制备物中制备量的适当降低,未显现出对药物药效的关联影响。

综上,基于药物体系的基本组成,制备物中药成分的含量及相对比值是远志汤抗抑郁作用的关键因素。即在相同生药量下,其富集物药物服用量大大减少,由于仍保持药物体系组成成分完整,且

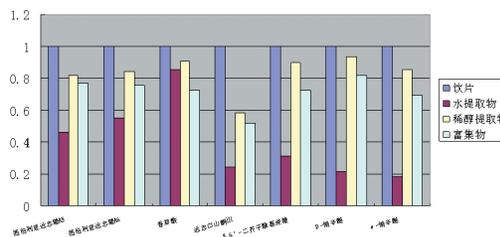


图4 远志汤药物制备物各类成分相对量的变化

药物纯度较高,各类成分的相对比值更为合理,因而显示出药效得以提高,具有最强的抗抑郁作用,故确定远志汤富集物为其最佳药物制备物形式。

3 结论

本研究通过运用药物药代动力学—药效动力学与相互作用关联性研究方法(PK-PD-DI)所发现的药物体系,结合远志汤的药理学—药效质量表征,考量出远志汤的最佳药物制备物形式,为抗抑郁中药复方药物的进一步研制奠定基础。基于制备物质量表征关联分析得出,在药物制备过程中,基于药物体系的基本组成,有针对性地提高有效指标性成分的含量与优化其组成比例是提升药物质量的关键。

参 考 文 献

- [1] 戴莹,姜艳艳,石任兵,等. 基于类药有效组分特征图谱的中药复方质量表征模式研究[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(5):326-332.
- [2] 畅宏昇,梁吉春,石任兵,等. 枳实宽中胶囊对嗅球损毁大鼠抑郁症模型的抗抑郁作用研究[J]. 北京中医药大学学报,2009,32(8):557-559.
- [3] 石任兵,王永炎. 自然药理学的相关性思考[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(4):221-225.
- [4] 梅莹莹,许舒娅,左胜,等. 基于药物体系的连翘饮药物制备物质量表征分析研究[J]. 北京中医药大学学报,2014,37(5):338-343.
- [5] 安琪,唐雪阳,卢广英,等. 紫苏方药物制备物的质量表征及其关联分析[J]. 北京中医药大学学报,2014,37(6):337-343.
- [6] 石任兵,王永炎. 论中药化学发展近况[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(3):153-159.
- [7] 左胜,孙雅姝,石任兵,等. 基于药物体系的藁本质量评价研究[J]. 北京中医药大学学报,2014,37(7):481-485.
- [8] 韩珂卿. 基于药物体系的柴胡方药物制备工艺与质量控制技术方法研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.

(收稿日期:2014-12-12)

(本文编辑:董历华)