

## 中药复方和欧盟草药复方的质量评估要求的比较研究

李秦川<sup>1</sup>, 陈永法<sup>1\*</sup>, 潘勤<sup>2\*</sup>

1. 中国药科大学 国际医药商学院, 江苏 南京 211198

2. 天津中新药业研究中心, 天津 300457

**摘要:** 阐述了中药复方和欧盟草药复方质量评估的法律基础, 着重分析了中药复方和欧盟草药复方质量评估的一般要求以及复方中活性成分的识别和含量测定的要求, 并从评估方法、分析检测等方面比较了中欧双方在质量评估要求的差异, 为中药复方更好的适应欧盟草药复方质量评估要求的法律性规范起到了指引的作用。

**关键词:** 中药复方; 欧盟草药复方; 法律基础; 质量评估要求

中图分类号: R288.1; R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2012)03-0272-06

## Comparison on requirements of quality assessment between Chinese herbal formula and European Union herbal combination

LI Qin-chuan<sup>1</sup>, CHEN Yong-fa<sup>1</sup>, PAN Qin<sup>2</sup>

1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. Research Center of Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Ltd., Tianjin 300457, China

**Abstract:** The paper elaborates the legal basis of Chinese herbal formula and European Union herbal combination, analyzes the general requirements of quality assessment, the identification, and assay of each active substance in Chinese herbal formula and European Union herbal combination. It also compares the difference on the requirements of quality assessment, such as the assessment methodologies, the analysis and detection, etc, between China and European Union to provide instructions for Chinese herbal formula to follow the legal practice on quality assessment of European Union.

**Key words:** Chinese herbal formula; European Union herbal combination; legal basis; the requirements on quality assessment

随着近年来回归自然潮流的涌起, 医源性、药源性疾病的不断出现, 全球植物药研究、开发、生产及企业化已成为热点, 世界各国对植物药的需求也越来越急迫, 欧盟作为全球 3 个主要的市场之一, 草药市场迅速扩大, 市场份额占世界植物药市场份额比重逐年增加, 中药复方进入欧盟市场是必须的也是必然的。另外, 欧盟 2004/24/EC 指令的出台以及各配套指南的陆续实施显示出欧盟当局对草药市场的重视, 同时为中药复方进入欧盟提供契机。当然, 中药复方如何顺利进入欧盟市场, 适应欧盟草药复方的法律性规范是关键。本文比较了中药复方

和欧盟草药复方质量评估要求, 为我国中药复方顺利进入欧盟市场提供参考。

### 1 法律基础

欧盟草药复方质量管理规范包括 2001/83/EC (已修订) 附件 1, 2001/82/EC (已修订) 附件 1, EU/ICH 质量部分和欧洲药典专论。2006—2008 年, 欧盟当局根据草药复方在欧盟的注册情况发布了一系列有关草药复方质量评估的指南性文件, 如 *Guideline on Quality of Combination Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products*<sup>[1]</sup>; *Guideline on Dpecifications: Test Procedures and*

收稿日期: 2012-03-19

作者简介: 李秦川, 女, 硕士研究生, 从事中药复方与欧盟草药复方注册法律法规的研究工作。

Tel: 18980668688 E-mail: linda\_wind617@hotmail.com

\*通讯作者 陈永法, 男, 博士, 副院长, 研究方向为国外药事法规、药事法规。Tel: (025) 86185183 E-mail: cyf990@163.com

潘勤, 男, 博士, 天津中新药业研究中心主任。E-mail: qinpan@vip.sina.com

*Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products*。欧盟对于通过上市许可 (MA) 途径申请和通过传统草药途径申请上市的草药复方适用相同的欧盟草药复方质量评估原则。这些指南和 2004/24/EC 指令配合使用, 适用于调整欧盟草药, 共同规范着欧盟草药复方质量评估体系, 对中国中药企业在欧盟进行中药复方注册有较高的参考价值。

中药复方质量评估体系是在长期的实践经验中积累建立的, 由于中药复方的独特性, 其质量评估体系相对化学药、生物药有较大区别; 由于其成分较多, 检测任何一种活性成分并不能体现整体疗效, 质量控制相对复杂。《中国药典》是中药复方质量评估最重要的标准之一, 同时国家食品药品监督管理局 (SFDA)、国家中医药管理局也颁布了相应的法律法规共同完善中药复方质量评估体系, 如《中药材生产质量管理规范》《中药商业质量管理规范》等。

## 2 中药复方和欧盟草药复方质量评估的一般要求

### 2.1 欧盟草药复方质量评估一般要求

欧盟草药复方通过两种方式成方: 一是先按单味药提取草药, 之后通过一定的技术手段混合, 最终成方; 二是在提取前将之混合, 再提取最后成方。大部分欧盟草药复方按照前一种方式成方。

已经通过审批的欧盟草药复方中含有的活性物质较少, 但根据 2004/24/EC 指令, 欧盟草药复方中单味草药数量有增加的可能性。因此, 欧盟草药复方质量稳定性控制正在逐渐加强, 通过现有法规规范草药复方的质量评估要求。

欧盟草药复方质量评估要求考虑到草药复方的复杂性以及草药复方中某种草药物质或制剂存在的潜在干扰, 阐明终产品中使用的活性物质的性质和用量。但由于草药复方的特殊性, 有时对每种活性物质进行综合分析是不太可能的, 特别是生产过程设计、验证的具体步骤以及对终产品整体性质和用法用量的检测。因此, 对于草药复方必须采取恰当的方法保证批次间产品质量的一致性, 如通过控制生产过程控制其质量的稳定性 (IPC), 并且采取恰当的检测方法对终产品进行检测。申请人在进行申请时应当提供使用该方法进行检测的充分理由。

#### 2.1.1 单独鉴别最终产品中存在的活性物质

(1) 方法学验证 尽管指南中已经规定了检测方法, 但在进行草药复方质量检测之前必须对使用

的分析、检测方法进行方法学验证, 如按照《欧洲药典》总则第二章列举的“分析方法”进行常规方法的质量研究与考察<sup>[2]</sup>。申请人必须证明其使用的方法的合理性。

(2) 穷尽原则 欧盟当局为保证草药复方的质量, 规定必须检测与终产品质量相关的所有参数, 对每一个草药物质或草药制剂进行鉴别和分析, 运用尽量穷尽的指导思想, 将质量风险降低至最小, 保证草药复方的最终稳定性。

(3) 采用标记物 草药复方产品中包含了大量的化学成分, 但只有很少一部分可以被检测; 并且, 由于草药来源于自然, 它的化学成分经常在改变, 多数情况下并不能准确知道何种成分对治疗过程起作用, 因此常常用易于检测且不会与草药复方发生交叉反应的标记物鉴定草药复方的质量。

由于草药复方的复杂性, 在检测时其他草药物质或制剂可能会干扰正常的分析, 如在提取或检测一种草药物质时使用的标记物可能会被存在于草药复方中的其他草药物质影响。因此, 在分析草药物质的理化性质、适用的分析方法的基础上, 通过专属性实验选择合适的标记物是十分重要的。

2.1.2 替代战略 如果无法对终产品中存在的活性物质单独进行鉴别、分析或证明其稳定性, 可以考虑采取某种替代战略。

(1) 减少活性物质数量 欧盟当局虽然认为在无法对终产品中存在的活性物质单独进行鉴别、分析或证明其稳定性时可以采取一些替代措施来证明产品的质量可控, 但并不是说简单的省略某些检测项目, 因为其最终目的仍然要证明该草药复方的质量可以与其他草药产品质量相媲美。基于此点, 减少草药物质中活性物质的数量可以增加完成所有检测的可能性。

但这种方法适用范围较窄, 并且极有可能从根本上改变草药复方的性质, 从而丧失草药复方原本的治疗效果。因此, 选择这种方法时需要非常慎重。

(2) IPC 检测 IPC 检测即过程质量控制, 是指在生产草药复方的过程中随时进行监控以便在需要时对该草药复方的生产工艺进行调整, 从而确保最终的产品能够达到说明书中规定的要求。对环境和设备的控制同样作为过程质量控制的一部分。采用这种方法更适用于控制草药复方的质量。

在对最终产品进行制造工艺设计前, 对草药物质或草药制剂进行一个恰当的 IPC 检测 (如在测试

的不同时间点逐渐增加草药物质/制剂的数目)和鉴别测试可以确保最终产品的成分以及质量的稳定性。生产过程中的每一个步骤都必须有严格和恰当的程序控制,以确保对正确添加的成分进行常规控制。

对于所有产品,必须确保其 GMP、工艺验证和每个批记录以及 IPC 检测的结果是在结合了适当的检测标准的基础上获得的。针对特定中药复方产品设计的制造工艺必须保证产品中的成分以及产品本身的质量可以得到良好的控制,其制造工艺的设计必须有严格和完善的已经被文件化的工艺验证方法的支撑,以便符合申报的要求。申请人在上市许可申请中必须提交生产和工艺验证的数据。

## 2.2 中药复方质量评估的一般要求

**2.2.1 中药复方质量评价的影响因素** 在对中药复方进行质量评价时,应当把握一切与中药复方的安全性和有效性相关的化学指证,从整个药物形成过程中认识和评价中药复方质量<sup>[4]</sup>。

中药复方质量评价是一个系统的、全方位考虑的评价过程,从选材、制备到生产、贮藏的每一个环节对中药复方质量都有着举足轻重的影响,如中药材的选择依据受其个体发育中遗传变异因素的影响,中药复方制备过程受其复杂化学成分多样性变化的影响,并受其生产、贮藏条件、传输途径以及药物在体内分布、吸收、代谢、排泄的影响等。因此,把握好中药复方质量的本草学属性和生物学内涵对中药复方质量评估至关重要。

**2.2.2 中药复方质量系统评价体系** 中药复方质量评估体系是在经历了长期的实践过程逐渐建立起来的,具有一条主线贯穿其中,并在此基础上进行修改和完善。

中药复方质量评估与欧盟草药复方质量评估有所不同。中药复方质量评估的指导思想是一元思想,首先具有成方,在此基础上已确定该中药复方中应当具有有效活性成分,根据具体产品具体分析,其最终目的是通过多种分析手段检测出这种活性成分。可操作性强,但不能面面俱到,抓大放小是其检测过程中的主要适用原则。

欧盟草药复方质量评估过程细致、详尽,分析到可能出现的各种情况并一一讨论应当采取的措施,具体到每个检测流程,如在成品中检测、在 IPC 中检测、在生产投料时检测,总之,必须在某一个环节能够检测出该中药复方是质量可控的。其鉴别

和含量测定的指导思想是二元思想,每一个阶段都用是和否来进行分析并给出相应的评估标准。层层递进,将未知事物已知化,将已知事物标准化。正因为如此,很多中药复方产品无法顺利通过欧盟草药复方质量评估也就有据可依了。

## 3 中药复方和欧盟草药复方活性成分的识别和含量测定

### 3.1 欧盟草药复方活性物质的识别和定量测定

**3.1.1 欧盟草药复方活性物质的鉴别要求** 欧盟当局用决策树表示欧盟草药复方鉴别研究的要求,将欧盟草药复方鉴别研究细分为 3 个层次。

(1) 草药复方活性成分或活性标记物是否已知 草药复方活性成分或活性标志性成分如果已知,依照《草药质量标准指导原则》<sup>[3]</sup>的总体技术要求进行检测;如果未知,继续分析活性成分或活性标志性成分是否能在终产品中鉴别。

(2) 活性成分能否在终产品中鉴别 如果草药复方活性成分能在终产品中鉴别,则依照《草药质量标准指导原则》的总体技术要求进行检测;如果不能在终产品中鉴别,则继续分析活性成分是否能在过程控制(IPC)中鉴别。

(3) 活性成分能否在过程控制中鉴别 如果无法鉴别出草药活性成分时,采用适当、合理的文件,规范或药典中描述的分析方法进行检测,如按照《欧洲药典》第二章“分析方法”的规定进行检测。

如果在过程控制中能对草药复方活性成分进行鉴别,需要了解终产品生产过程中的最新动态,申请人应当用终产品的工艺验证和批生产文件记录说明该鉴别测试是合理的,同时在成品质量标准中建立适合复方特征的鉴别检查项目,如特征性指纹图谱<sup>[2]</sup>。在成品质量放行标准中选取的鉴别方法应当能够恰当的反映该草药复方的特性。

如果在过程控制中不能对草药复方活性成分进行鉴别,则要求制剂生产企业应当在生产投料前对其中的活性成分进行鉴别检测,同时需要用终产品的工艺验证和批生产文件记录说明该鉴别测试是合理的,并且用适当的方法进行标示,恰当的反映该草药复方的特性。

欧盟草药复方活性成分的定性鉴别应尽可能在制备流程的较靠后工序中进行<sup>[2]</sup>,增加其具有稳定质量的概率。

**3.1.2 欧盟草药复方活性物质含量测定要求** 欧盟当局用决策树表示欧盟草药复方各活性物质含量测

定研究的要求,将欧盟草药复方各活性物质含量测定研究细分为3个层次。

(1) 草药复方活性成分或活性标记物已知 如果能在终产品中单独测定活性成分的含量,按照《草药质量标准指导原则》<sup>[3]</sup>的总体技术要求建立含量测定检测项;如果不能在终产品中单独测定某种活性成分的含量,可以采用定量方法联合分析2个或多个草药物质/制剂,如联合测定蒽醌衍生物组。

(2) 草药复方活性成分或活性标记物未知 如果能在终产品中单独测定活性成分的含量,按照《草药质量标准指导原则》<sup>[3]</sup>的总体技术要求建立含量测定检测项;如果不能在终产品中单独测定某种活性成分的含量,则需要考虑能否建立多种活性成分的联合含量测定。若可以,则应建立多种活性成分联合含量测定。

如果无法在终产品中建立活性成分的联合含量测定,其质量分析评估过程相对复杂,需要提供适当的理由和文件来支持所使用的分析方法的合理性。其制造工艺的设计必须受严格和完善的已被文件化的工艺验证方法支撑,以确保产品的生产过程和最终质量能得到很好的控制,产品的成分符合申报的条件。制造工艺的开发研究(如在分析中逐渐增加草药物质/制剂的数量,产品生产过程中的降解研究)和其他研究(活性物质的稳定性研究)是极其重要的,需要及时调整分析的方法来确保终产品的成分和质量的可靠性,如用IPC方法对活性物质的分析等。此外,产品放行质量标准或货架期质量标准应包含适合的含量测定方法,如半定量指纹图谱等方法,作为确定草药复方产品特征的分析方法。

常见的标记法只能给出草药产品中有关草药物质或草药制剂相对组成的有限信息。因此,联合分析的标记应当是经过精心挑选并被充分证实的。如果采用联合分析方法,且使用的标记物不同于药典收载的标记物,则应当在相关草药物质或制剂的说明书上说明使用普通标记会使分析受限的相关信息。申请人需证明该方法的可行性,每种方法应当有详细的工艺验证数据支持,并且应提供相应的文件证明。

## 3.2 中药复方活性成分的识别和含量测定

3.2.1 中药复方含量测定的分析方法 中药复方含量测定的分析方法多种多样,近年来更是在中药复方的发展过程中去其糟粕、取之精华,其最终目的是尽一切可能使之质量可控。

(1) 药材比例法 本法是用终产品若干毫升或克相当于原药材若干质量的方法表示。这种方法适用于药材成分不明确的中药复方,但由于其具有很大的不确定性,只能作为含量表示的一种过渡方法。因此,若采取这种方式表示复方含量,该复方必须有固定成熟的生产工艺、严格可靠的操作规程,否则产品的疗效不稳定,批次之间、厂家之间也会存在较大的差异。

用此种方法表示复方的含量,在欧盟不太适用,其具有较多的不可控因素,容易对结论产生疑问。

(2) 单体化学成分含量测定法 该方法适用于中药复方中某一原材料的化学成分明确、或者君药中有一单体成分含量较高、或者检测方法稳定,其他成分干扰少的情况。测定单体必须对相应成分进行提取、分离,尽可能的排除干扰,检测方法相对复杂,且操作过程中由于容易损失而造成检测精确度降低。因此,必须有长期积累的科学依据以及成熟的检测方法来进行单体化学成分检测,如《中国药典》中收录的相关单体化学成分的含量测定法。

(3) 选取其中一类成分进行含量检测法 如果中药复方中单体成分含量不太明显,或含量较大的单体成分并不是有药效作用的主要成分,而有效成分大多为生物碱、挥发油、糖、苷、黄酮、有机酸等,为保证此类成分的作用,选取这一类成分检测作为产品含量检测的依据。

(4) 检测某一元素的含量测定法 此法较少使用,主要是以中药复方中含氮量的多少来进行含量测定。此法依据是《中国药典》中的氮量测定法。

(5) 检测在某种溶剂中的浸出物质量的含量测定法 如果中药复方在提取过程中采取特殊溶媒,如甲醇、乙醇等,可用产品在这些溶媒中的溶解度作为检测指标。最常用的是乙醇浸出物,或检测水中浸出物质量。该方法规范于《中国药典》附录中的浸出物测定法。

(6) 指纹图谱法 指纹图谱分析是一种十分可行的质量控制模式,其可以为中药复方提供综合的、宏观的和可量化的质量评价,结合了西方植物药或草药检测方法,外为中用,适用范围广。它与现行的单一指标成分或活性成分检测相比,其所包含的信息是多层次的和具体量化的,因此更加符合中药复方的特性,其最终检测结果也更加准确可信。如运用指纹图谱对银杏类产品中的银杏内酯、白果内酯和黄酮进行分析检测,控制其质量指标。

而谱效整合指纹谱是在指纹图谱的基础上建立的更精密的中药复方质量评价模式,其保留了指纹图谱技术的优势,借助现代分析联用技术,将生物活性分析直接引入到质量评价体系中,从整体和局部全方位考虑,全面直观地实现对中药复方质量的综合评价<sup>[5]</sup>。

指纹图谱法与国外对复方产品的质量分析方法最为贴近,若希望中药复方在欧盟市场获得认可,选取欧盟接受的复方鉴定和含量测定的方法不失为一个行之有效的方法,提高了复方产品质量评估结论被欧盟当地认可的可能性。

**3.2.2 中药复方质量控制要求** 中药复方的质量控制并非简单地阐明其产品的成分和疗效的关系,而是针对整个产品的质量。通过多年的经验和实施情况以及中药复方的独特性,对中药复方质量控制在不断的更新与完善。

(1) 活性成分或活性标志性成分已知 中药复方活性成分或活性标志性成分已知且活性有效成分的治疗作用已经确定,则中药复方的质量控制判定标准可用该成分的标示量表示,如紫杉醇、麻黄碱等<sup>[6]</sup>。此种方式并非传统的中药复方质量控制方法,而是结合了西方国家对药物进行质量控制的要求,对其中的有效活性化合物进行控制以达到对中药复方整体质量进行控制的目的。

(2) 活性成分或活性标志性成分未知

a 已建立分析检测方法 如对某种中药复方的化学成分已有相当的研究基础,但仍然很难判定哪种成分是有有效成分,则主要是以不同种植物间的主要化学成分群为指标,对原药材化学成分深入研究,找出这些成分间量的关系,特别是其在不同生长年限及地上部分、地下部分的含量差异,建立指纹图谱<sup>[7]</sup>。

b 未建立分析检测方法 若并不能完全明确中药复方中活性有效成分或辅助用药成分的化学成分,并且尚未建立分析检测方法,则只能按原料药的投料量来控制质量,严格按照中医的要求用药<sup>[7]</sup>。

此种控制复方质量的方式可能难以被欧盟接受,因为其更多的是凭借前人根据药用经验总结而得的成方,其经验只是在黄种人身上经过了长期的临床试验而得,并不能因此证明在白种人身上使用此种复方药物仍然具有类似的治疗作用。

#### 4 中欧质量评估要求的差异

中药复方和欧盟草药复方的质量评估要求都旨

在追求复方产品的稳定性,但各自的侧重点有所不同。欧盟更加强调整一性和可重复性,中国更加注重包容性和针对性。这些思想在药典中分析方法的收藏方式、分析检测的含量测定适用方法中均有体现。

《中国药典》中针对不同的成分分别列出不同的分析方法,并未如欧盟般单列出统一的分析方法,在含量测定时也根据不同复方的性质选取不同的测定方法,对症下药,个体性和针对性强;而欧盟在草药复方的鉴别和含量测定中建立了一套完整的分析方法,该方法可以套用于几乎所有复方产品,可控性和可操作性强,具有较好的延续性和可重复性。

欧盟草药复方中活性成分较少,最少的可能只有 2 种,对此进行一一检测符合欧盟的文化遗产,严谨、可行性高;或者采取减少活性物质或运用 IPC 方法检测的替代战略,前者因操作困难不常用。但中药复方中含有的活性成分多,特别是古方中,活性成分可能有几十种,其成分是依据前人使用经验所得,已经具有较长时间的临床研究成果,一一检测容易造成资源浪费,且操作性不强,因此检测其主要成分符合中药复方文化背景,也可以达到控制质量的目的。但这种差异对中药复方进入欧盟市场是一个关卡,如何将中药复方的检测方法适用于欧盟活性成分的检测方法是亟需思考的问题,是让欧盟接受中药复方的检测方法还是让中药复方适应欧盟的检测手段,需要辩证地分析解决这一难题。

欧盟草药复方和中药复方的成方方法有所不同,对于草药复方的两种成方方法,欧盟更倾向于采取后者:提取前混合成分。此种方法更贴近于中药复方的成方方法,但其中仍有差别:中药复方更多的是直接通过提取成方,源于中药很多古方是已经经过长期使用且固定不变的。掌握这一诀窍有利于选取合适的中药复方品种在欧盟注册。

欧盟草药复方质量评估除了以药典为依据外,专论和目录也是指导草药复方质量评估的方向,对于专论或目录收录的草药物质、制剂或复方,在注册申请中可以简化很多步骤,因为专论或目录中收录的这些品种已经能很好的证明其质量的稳定性。因此,将复方产品收录于专论或目录是中药复方进入欧盟的一个切入口。

#### 5 结语

欧盟草药复方质量评估体现出对程序公正和实体公正的双重重视,按照评估流程,采取先进的仪器设备、工艺水平对草药复方质量进行控制;中药

复方质量评估更注重实体公正, 尝试多种手段进行多成分分析建立质量控制方案, 关注中药生物活性。中药复方在欧盟进行质量评估时应当注重程序和实体的双重公正, 符合欧盟草药复方的质量评估理念, 有利于中药复方成功进入欧盟市场。

欧盟为许多国家的共同体, 各成员国对相关法规、指令、指南有自己的理解, 尤其是对于调整复方的规范。在操作上, 各成员国或多或少会受原来思路的影响, 如第一个申请成功的草药复方是德国的 Klosterfrau Medisana, 该药包含 13 味药味, 其中中药 10 味, 与上述两个指南的要求有一定的出入, 但关键是首先申请国是德国, 因此获得批准。中药复方进入欧盟市场虽然有一定的地域壁垒, 但中国中药企业并不能因此而放弃欧盟市场, 中药企业通过仔细研究有关欧盟草药的法规、指令、指南, 详细分析欧盟各成员国由此衍化出的不同要求, 中药复方进入欧盟市场还是很有希望的。

#### 参考文献

- [1] European Medicines Agency. Guideline on Quality of Combination Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products [S]. 2007.
  - [2] 刘 璐. 从欧盟指导原则看其植物药复方质量研究与控制方法 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(19): 3.
  - [3] European Medicines Agency. *Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Products* [S]. 2006.
  - [4] 张铁军. 中药质量认识与质量评价 [J]. 中草药. 2011, 42(1): 1-9.
  - [5] 戚 进, 余伯阳. 中药质量评价新模式——“谱效整合指纹谱”研究进展 [J]. 中国天然药物, 2010, 8(3): 171-176.
  - [6] 马元春. 复方中药及植物药产品质量控制的现状与展望 [J]. 中医药管理杂志, 2010, 18(4): 308-310, 315.
- 
- (上接第 244 页)
- [7] 倪建华, 陈国强, 沈志祥, 等. 静脉滴注三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的药代动力学分析 [J]. 1997, 18(5): 250-253.
  - [8] Yoshino Y, Yuan B, Migashita S I, *et al.* Speciation of arsenic trioxide metabolites in blood cells and plasma of a patient with acute promyelocytic leukemia [J]. *Anal Bioanal chem*, 2009, 393(2): 689-697.
  - [9] Fukai Y, Hirata M, Ueno M, *et al.* Clinical pharmacokinetic study of arsenic trioxide in an acute promyelocytic leukemia patient speciation of Arsenic metabolites in serum and urine [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(5): 1022-1027.
  - [10] 郝良纯, 王 欢, 鲁文荣, 等. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞性白血病 7 年随访 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(15): 1197-1199.
  - [11] 吴 楠, 胡龙忠, 周 晋, 等. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的肝功能影响因素及其转归 [J]. 中国急救医学, 2002, 22(8): 453-454.
  - [12] 周 晋, 孟 然, 戚基平, 等. 急性早幼粒细胞白血病患者自行三氧化二砷巩固治疗致骨髓坏死和肝损害一例 [J]. 中华内科杂志, 2004, 43(6): 475-476.