

• 专论 •

中药安全及其标准物质研究

全 灿^{1,2}, 戴新华¹, 徐 蓓¹, 刘 军¹, 李红梅¹

(1. 中国计量科学研究院, 北京 100013; 2. 瑞典乌普萨拉大学 生物医学中心, 乌普萨拉 SE 75124)

摘 要: 中药长期以来在防病治病和养生保健等方面发挥了巨大的作用。中药安全分内源性和外源性两方面, 内源性是中药本身含有的一些有毒有害化学成分, 因为过量使用或者误用中药而产生; 外源性有毒有害成分是指没有严格执行 GMP 标准, 在中药生产过程中因药材污染、掺假、缺乏标准化、制备失误、剂量以及标签等因素造成的。重点论述与中药安全密切相关的问题, 包括中药有毒有害成分、重金属污染、微生物污染、农药残留污染以及中药掺假等, 在此基础上, 总结了欧洲和美国在制定中药及膳食补充剂标准化的政策以及中药标准品研制方面的最新进展, 为我国相关方面的研究工作提供借鉴。

关键词: 中药; 安全性问题; 营养补充剂; 标准物质

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)10-1441-05

Safety issues of Chinese materia medica and its reference material research

QUAN Can^{1,2}, DAI Xin-hua¹, XU Bei¹, LIU Jun¹, LI Hong-mei¹

(1. National Institute of Metrology P. R. China, Beijing 100013, China; 2. Biomedical Center,

Uppsala University, Uppsala SE 75124, Sweden)

Key words: Chinese materia medica; safety issue; nutrition supplement; reference materials

中药是广义的概念, 包括传统中药、民间药(草药)和民族药, 除极少数(如铅丹等)为人工合成药外, 绝大多数均是在自然界中发现并可直接供药用的植物、动物或矿物, 且基本不改变其药理化学属性的天然药物^[1,2]。中药在防病治病和养生保健等方面发挥了巨大的作用, 主要适用于慢性疾病如哮喘、高血压等, 疗程较长, 且以减轻症状为主, 对化学药有效的大多数病证仍有较好疗效, 对一些化学药疗效不佳的病证也有可靠疗效或在使用化学药的基础上加用中药产生可靠疗效^[3,4]。

目前全球的植物药(中药材)市场主要有 3 个代表性市场: 以中国、日本、韩国为代表的传统亚洲市场; 以华裔和华裔区为中心的欧盟市场; 以美国为中心的北美市场。据世界卫生组织统计, 占世界人口 65%~80% 的人在使用中药。至 2010 年, 世界中草药的销售额可望突破 4 000 亿美元^[5~7]。

中药有数千年的临床使用经验, 相对于化学药, 使用更为安全, 对人体的不良反应也小。但由于中药组分复杂、难以进行定性、定量和标准化, 且相对于化学药缺乏足够的临床数据, 此外, 中药存在重金属

超标、农药残留、中药标签等问题^[8~10]。因此对中药有效性的评估有别于化学药, 目前欧洲、美国以及澳大利亚等发达国家对中药的质量和安全性评估主要是基于风险评估而不是有效性评估的方式, 即主要检测中药中的有毒、有害物质。

本文将结合笔者的研究, 重点论述了与中药安全密切相关的问题, 包括中药有毒、有害成分, 重金属污染, 微生物污染以及农药残留污染等, 在此基础上, 总结了欧洲和美国在制定中药及膳食补充剂标准化的政策以及中药标准品研制方面的最新进展, 为我国相关方面的研究工作提供借鉴。

1 中药安全及主要技术壁垒

1.1 中药有毒、有害成分: 中药的有毒、有害成分有内源性和外源性两方面^[11]。内源性是中药本身含有的一些有毒化学成分, 因为过量使用或者误用中药而产生, 如乌头碱、小檗碱、大麻酚、斑蝥素等^[12]; 外源性有毒、有害成分是指没有严格执行 GMP 标准, 在中药生产过程中因药材污染、掺假、缺乏标准化、制备失误、剂量以及标签等因素造成的。

1.2 中药重金属污染: 中药的重金属污染主要是在

收稿日期: 2007-03-13

作者简介: 全 灿(1977—), 男, 湖南衡阳人, 博士后, 从事天然产物提取、纳米食品、标准物质研究工作。

E-mail: superfluidcan@hotmail.com

中药种植过程中由于土壤污染以及其他环境水体污染等因素造成的,严重的重金属污染而引起的临床案例虽不很常见,但也引起了各国政府的足够重视。

英国药物安全机构在2006年8月发现复方芦荟胶囊中的含汞量超过英国标准11.7万倍,英国药品与卫生制品监督署的官员发出进一步的警告,提醒民众服用中药时要注意安全,被质疑的中药清单包括复方芦荟胶囊、贯叶连翘、何首乌、黑升麻、小白菊以及缬草等。

新加坡是世界上执行中药重金属定量标准最严格的国家之一,于1995年根据WHO(世界卫生组织)/FAO(联合国农粮组织)食品法典中规定的重金属最大残留量对中药重金属定量制定了标准,并在1991—2001年对新加坡中药市场上出现的砷、铜、铅、汞等重金属超标进行了统计,对3320种中药进行了检测,其中138种中药中重金属量超标,超标最为严重的是朱砂和雄黄^[12]。

中国台湾省参照日本药局方对浸膏剂中重金属限量100 mg/kg以下的标准,调查研究四物汤等20个复方中重金属的量,每个复方约11~15家产品,用原子吸光谱仪测定其铅、铜、镉、砷、锌、铋、锑等的量,用汞分析仪测定汞的量以了解各复方中的重金属的量,结果表明20个基准方浓缩制剂中铅、铜、镉、砷、汞、锌、铋、锑等8种重金属部分产品超标。

1.3 中药微生物污染:微生物污染是中药质量的另一个重要指标,中药制剂使用的药材来自动物、植物、矿物,其中动、植物富含营养源,相对于化学药,易遭微生物的污染,若没有严格执行GMP标准,且存储环境差(高温、高湿度等),很容易受微生物污染,甚至发霉虫蛀。再者加上传统的丸、散、膏、丹等剂型,制造过程很少经加热处理过程,对微生物的管制实为较弱的一环。新加坡对中药中常见的总需氧微生物总数、酵母及霉菌数、大肠埃希菌群、沙门氏菌、葡萄球菌等几种微生物的最大量做出了规定^[12]。

中国台湾省对中药浓缩制剂中的微生物项目进行了规范。选择黄连解毒汤及小柴胡汤等5种方剂作为实验材料,配合药厂的生产过程,就上述方剂的浓缩制剂对其原料药材、赋形剂、半成品、成品等进行细菌数、大肠杆菌群、仙人掌杆菌及孢子、长杆菌属孢子、金黄色葡萄球菌、沙门氏杆菌、变形菌、酵母菌及霉菌等项目检验。结果显示浓缩液半成品有少数检出指标菌及病原菌,造粒、过筛及研粉后的半成品,因赋形剂的添加有再度受微生物污染的情况发生。

1.4 中药农药残留污染:农药残留是指农药使用后残存于生物体、农副产品和环境中的微量农药原体、有毒代谢物、降解物和杂质的总称。中药农药残留污染涉及水体、土壤、风雨等环境污染,药材在加工炮制过程因使用农药污染的溶剂或容器污染,以及在药材贮存、运输过程中因使用农药等污染^[13]。

FAO和WHO于1999年制定了各种食品农药残留量的最大允许量(MRL)^[14],许多国家对天然植物产品中的农药残留量有严格的限制,如一些欧美国家规定人参中六六六的量不得超过0.1 mg/kg^[15]。农药残留量偏高是制约中药材进入国际市场的主要因素之一。

我国已经建立了国家标准(GB/T 14551-93),用于检测动物和粮食以及果蔬中的六六六、滴滴涕(DDT)的残留量,同时对中药材、中成药中农药残留的检测也展开了大量的研究工作。现已实施的《中国药典》2005年版一部附录收录了部分有机氯检测方法,同时对黄芩甘草等品种的检测项列入六六六、DDT各4种异构体及五氯硝基苯的农药残留限量。

1.5 中药掺假:中药掺假是指中药产品中含有标签上未注明的化学合成药或其他活性成分。有关中药中掺杂其他化学合成药的情况很多,由于其不明成分可能对人体有害且无法检测,一些未获准加入的配料可能在配制或者生产过程中掺入。中药上的一些误导性的标签也会引起一些问题^[12]。新加坡在1999—2001年,对3320种中药产品进行了检测,查出41种中药含有19种化学药成分^[16]。发现在1种治疗风湿病和身体疼痛的草药里含有能导致严重粒细胞缺乏症的化学药保泰松(Phenylbutazone)。

2 中药标准化政策及标准物质研究

无论欧洲、美国还是日本、韩国,都有一个共同的特点,就是都十分注重中药的过程控制,制定国家和地区的中药管理法规政策,在深入研究的基础上,通过相关法规的建立与完善,推动中药提取物的标准化、规范化。下面结合笔者的研究课题,介绍欧洲和美国在相关方面开展的研究以及所取得的成果。

2.1 欧洲

2.1.1 欧洲中药标准化政策:欧盟为统一欧洲各国间有关植物药的法规,早在1965年欧共体就制定了第一药物指令(65/65/EEC)^[17]。该指令第4款第8a(ii)条规定,对植物药药品的评定必须参考已出版的文献。如果已出版的文献足以证明该产品已广泛用于医药用途,具有公认的功效,且其安全水平是可能接受的,就没有必要去重复所有的鉴定和临床试验。

为进一步规范欧洲植物药产品,确保传统药物在欧洲使用的安全性和有效性,欧洲议会和欧盟理事会在欧共体药品注册指令 2001/83/EC^[18]的基础上,于 2004 年 3 月 31 日颁布了针对传统草药注册的法规“2004/24/EC 指令”(《欧盟植物药药品法案》)^[19]。

根据 2004 年 4 月 30 日正式生效的《欧盟植物药药品法案》的有关规定,在欧盟成员国使用 15 年以上,或在欧盟以外应用了 30 年以上的传统草药制品,才可以在欧洲销售。该法案规定,欧盟各成员国最晚在 2005 年 10 月必须根据本国情况将此法案纳入本国药品法规加以实施。

修改后的指令做了如下修改:扩展了注册程序的适用范围,将适用注册程序的传统植物药的成分,从单纯植物药活性成分扩展到可含维生素、矿物质和其他非生物成分;放宽了植物药注册的传统应用年限;修改了标志上的歧视性文字,将原来必须在药品标签、说明书和广告上注明的“该植物药的效力未经临床证明”改为“产品的安全性和功效仅依赖于长期的应用和经验所获得的信息”等较为客观的说明。

2.1.2 欧洲中药标准物质研究:LGC 作为英国政府计量部门,一直对中药标准物质的研究非常关注;一方面自己研制重要标准物质,在 2006 年的 BERM 10 会议上,LGC 介绍了欧盟传统植物医药产品指令(2004/24/EC)在英国的执行情况,以及 LGC 相关领域的研究进展,从卡法根(Kava Kava)中提取卡法内酯(kavalactone)^[20]。

同时 LGC 与其他机构开展了广泛的合作,与 Chromadex 公司共同研制了系列中药标准物质,其中中药材标准物质(Botanical Reference Materials, BRMsTM)包括黄芪、柴胡、银杏以及人参 46 种;中药提取物标准物质(Extract Reference Materials, XRMTM)包括红景天、当归、积雪草等 41 种;中药活性成分标准物质(Snap-N-ShootTM)包括银杏、连翘等 12 种中药材中的银杏内酯、金丝桃素等 63 种活性成分。BRMsTM通过对中药材的宏观和微观性质表征,薄层色谱和指纹图谱准确定性、定量,给出 BRMsTM标准物质证书,用于对中药材原料的甄别。

XRMTM是从中药材中提取得到的标准物质,一方面用于评估中药材标准物质,也用于对萃取产物质量分析。

Snap-N-ShootTM用安瓶封装,防止污染和浓度变化,有效期更长,防止降解,使用更为方便。

2.2 美国

2.2.1 美国中药标准化政策:越来越多的美国人相

信以天然植物为原料的中药保健品比化学合成药有效而安全。中药在美国属于膳食营养剂的范畴,不能当作药物治疗疾病。

1990 年美国颁布《营养标识与教育条例》(Nutritional Labeling and Education Act, NLEA),规定美国销售的膳食标签应详细说明其中所含的营养成分量,包括总脂肪、饱和脂肪、胆固醇、总糖类、膳食纤维、糖、蛋白质、维生素 A、维生素 C、钠、钙和铁。食品制造商可以自愿提供其他维生素、矿物质或营养成分的信息,以帮助消费者保持健康的饮食习惯。膳食营养补充剂的标签必须与其组分严格相符,必须安全无害、不能含有危害人体的组分。

1994 年美国颁布《营养补充剂健康与教育法》(Dietary Supplement Health and Education Act, DSHEA),对联邦食品、药品和化妆品条例进行了修正,规范了营养补充剂的管理,其中包括按照 NLEA 条例的标签要求。DSHEA 定义营养补充剂是指将要添加到食物中的任何物质,包括下列产品的一种或多种:一种维生素、矿物质、药物或其他植物性药物、氨基酸、代谢物、萃取物或上述几种物质,剂型可以是胶囊、粉剂、软凝胶等,而不是作为一种传统的食品或独立命名的膳食。不再要求中草药产品是已知化学结构的单体纯品,而可以是成分固定、疗效稳定、安全可靠的混合物,植物药可作为营养食品流通,无需经过 FDA 的新药批准。但中药产品仍不能以药品的身份进入美国市场。DSHEA 还在国家健康研究所成立了营养补充剂办事处(NIH-ODS),资助和推广营养补充剂领域的研究和研究成果。

DSHEA 规定以下 4 类产品可以不经 FDA 批准直接标注营养功能,并规定了 4 类营养功能:防止和改善某种营养缺乏症及由此所引发的流行性疾病,如碘、硒可改善和预防甲状腺肿大和克山病等;描述某些成分可能改善人体的结构和功能,如补充钙可以改善人体骨骼组成,增加其强度;标注某类成分对维持人体的结构和功能的作用及其机制,如卵磷脂是大脑记忆物质的前体,大豆类制品含有大量卵磷脂,因此可以增强记忆;某些产品可以给人以总体上的舒适,如人参、刺五加等。但在产品的标识上必须附有一个黑体字提示“这些功能未经 FDA 的评估”。特别关键的是,根据该法律,FDA 如若取消某一产品的销售,必须提供该产品不安全的临床研究资料。

按照 DSHEA 的规定,在美国经销的加工过的食品要把食物中的总脂肪、饱和脂肪、胆固醇、总碳

水化合物、膳食纤维、糖、蛋白质、维生素A、维生素C、钠、钙、铁等物质的量明确标出。生产商也可以提供其他维生素、矿物质或者营养素的量,以帮助消费者保持健康的饮食。

2000年8月,FDA又推出《植物药研究指南》(Guidance for Industry Botanical Drug Products),对植物药(中药)作为新药申请FDA批准提出了特殊的管理办法,是美国有关中药政策的革命性改变。

2003年6月,美国FDA食品安全与应用营养中心(CFSAN)采用食品副作用事故报告系统(CAERS)对食品、化妆品以及营养补充剂的副作用事故进行采集。

2.2.2 美国中药标准物质研究:为了便于婴儿奶粉法、NLEA和DSHEA关于标签声明的要求的实施,食品和营养补充剂生产者和检测机构需要指定的标准物质,这些标准物质也可以为食品出口提供跟踪检测,以便于食品为更多的国外市场所接收,同时证明食品和营养补充剂标签声明的准确性,帮助消费者合理选择食物,推动了原美国国家标准局(NIST)研制基本标准物质(SRMs)。

NIST于1971年7月颁布了第一种植物标准物质。第一种植物标准物质(SRM1571,果树叶标准物质)最初只检定了6种元素^[21]。自1991年,植物标准参考物的研制工作在许多方面都得到了很大提高,如应用喷射研磨处理技术使植物标准参考物的均一性得到很大改进。接下来的23年里,NIST颁布了其他9种经检定的天然产物标准物质^[21]。除了SRM2695只检定其氟量外,其他所有植物都检定了其主要元素、微量元素和痕量元素等共25种元素。

美国营养补充剂工业工会与AOAC组织开发用于检测植物制剂和营养补充剂的有效分析方法。因此,2000年AOAC、主要营养补充剂厂家和包括NIH-ODS、FDA、美国药典委员会(USP)、美国临床化学注册处(NRCC)以及NIST在内的机构,成立营养补充剂任务组(Dietary Supplement Task Group)^[22]。

2002年财政预算中,美国国会书面授权NIH-ODS分配足够的基金加速正在进行的合作,开发和推广有效的分析方法和标准物质,用于大多数常见植物性药物和营养补充剂的检测。研制出不同类别植物性药物活性成分或代表成分、农药和有毒金属的可靠标准物质,用于对厂家的标签声明和生产过程的质量控制。因此,NIST、NIH-ODS、FDA食品安全与应用营养品中心、FDA药物评估和研究中心

展开合作,其目的是未来5年开发出6~8种营养补充剂标准物质^[22]。

NIST-ODS及FDA已经和NIST合作,确定了需要优先研制的植物性成分和维生素、类胡萝卜素和元素用营养补充剂SRMs。出于用户安全角度,决定首先开发麻黄标准物质SRMs,然后开发银杏、锯齿蒲葵、贯叶连翘和绿茶等植物的SRMs^[22]。

美国草药药典委员会(American Herbal Pharmacopoeia, AHP)也研究了系列中药标准物质,从宏观和微观两方面分别对中药标准品进行表征,研制了包括熊果、关木通、细辛、蒲公英等54种中药材标准物质AHP[®]。

3 展望

在市场经济的条件下,商品要进入市场,就必须适应市场的需求,同时,也可以通过科技进步,创立品牌来引导消费。中药要进入国际市场,无论是发达国家、中药传统市场甚至是华人文化背景的国家,对事关人民生命健康的有害物质含量都有强制性规定。

如何稳固和拓展中药市场,提高中药产品质量、提升中药产品形象,需要从政策、经济和文化等方面着力,但更为关键的是如何生产出符合国际通行医药标准,生产出安全、稳定、高效、质量可控的中药产品。中药现代化是重要的战略举措。我国中药企业应该首先在国内严格按照此标准规范生产药品,药品安全质量必须达到符合现代人类健康的标准。欧盟标准也是为了人身体健康所制定的,所以只要本着对健康负责生产出口药品,在质量上严把关,积极在欧盟进行注册,努力通过欧盟GMP审查,才是对中药出口有利的上策。

中药现代化发展战略的实施,就是中药产品标准化、中药生产标准化、规范化的过程,目前欧美、日韩等国家都在着手中药标准品的研究,由于文化和背景的差异,目的不尽相同,但研究的思路都是中药标准化,对中药产品的成分进行定性、定量分析。在当前的现实条件下,中药标准化提取物有望成为我国中药国际市场的一个突破口。中药提取物是从中药产业中分化出来的新兴领域,其本质是中药原料药,而中药提取过程恰恰是中药现代化的重要技术环节。

References:

- [1] Yuan R, Lin Y. Traditional Chinese medicine: an approach to scientific proof and clinical validation [J]. *Pharmacol Therap*, 2000, 86: 191-198.
- [2] Wang Z G, Ren J. Current status and future direction of Chinese herbal medicine [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2002, 23 (8): 347-348.

- [3] Chan K. Progress in traditional Chinese medicine [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1995, 16: 182-187.
- [4] Bai D L. Traditional Chinese medicine and new drug development [J]. *Pure Appl Chem*, 1993, 65(6): 1103-1112.
- [5] McRae C A, Agarwald K, Multimer D, et al. Hepatitis associated with Chinese herbs [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14(5): 559-562.
- [6] Charles A M, Avorn J. Internet marketing of herbal products [J]. *JAMA*, 2003, 290(11): 1505-1509.
- [7] Dobos G J, Tana L, Cohen M H, et al. Are national quality standards for traditional Chinese herbal medicine sufficient? Current governmental regulations for traditional Chinese herbal medicine in certain Western countries and China as the Eastern origin country [J]. *Compl Therap Med*, 2005, 13: 183-190.
- [8] Ferguson J E, Chalmers R J G, Rowlands D J. Reversible dilated cardiomyopathy following treatment of atopic eczema with Chinese herbal medicine [J]. *Br J Dermatol*, 1997, 136: 592-593.
- [9] Nortier J L, Martinez M C, Schmeiser H H, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*) [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(23): 1686-1692.
- [10] Pach D, Willich S N, Becker W C. Availability of research results on traditional Chinese pharmacology [J]. *Forsch Komp Klas Nat*, 2002, 9: 352-358.
- [11] Ong E S, Yong Y L, Woo S O. Determination of arsenic in traditional Chinese medicine by microwave digestion with flow injection inductively coupled plasma mass spectrometry (FI-ICP-MS) [J]. *JAOAC Int*, 1999, 82(4): 963-967.
- [12] Shen K Y, Swee S C, Yi M X. Regulatory control of Chinese proprietary medicines in Singapore [J]. *Health Policy*, 2005, 71: 133-149.
- [13] Quan C, Li S F. Determination of organochlorine pesticides residue in ginseng root by orthogonal array design soxhlet extraction and gas chromatography [J]. *Chromatographia*, 2004, 59(1/2): 89-93.
- [14] Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAO/WHO, CAC/PR3-1985, *Guide to Codes Recommendations Concerning Pesticides* [S]. 1985.
- [15] Hwang B H, Lee M R. Solid-Phase micro extraction for organochlorine pesticide residues analysis in Chinese herbal formulations [J]. *J Chromatog A*, 2000, 898: 245-256.
- [16] Huang W F, Wen K C, Hsiao M L. Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional Chinese medicines in Taiwan [J]. *J Clin Pharmacol*, 1997, 37(4): 344-350.
- [17] Council Directive 65/65/EEC, Regulation or Administrative Action relation to proprietary medicinal products [J]. *English Special Ed; Series I Chapter*, 1965-1966, P. 0024, 1965.
- [18] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council [J]. *Offic J Europ Communities*, L 311/67.
- [19] Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council [J]. *Offic J Europ Union*, L 136/85.
- [20] Wood S. *Reference Materials to Support the EU Traditional Herbal Medicinal Product Directive? Kava Kava Certified for Kava, BERM 10* [C]. Charleston, Tenth International Symposium on Biological and Environmental Reference Materials, 2006.
- [21] Sharpless K E, Colbert J C, Greenberg R R. Recent developments in food-matrix reference materials at NIST [J]. *Fresenius J Anal Chem*, 2001, 370: 275-278.
- [22] Sander L C, Sharpless K E, Greenberg R R. Dietary supplement standard reference materials [J]. *Life Sci*, 2006, 78: 2044-2048.

《中草药》重要启事

从2008年第1期开始本刊所刊用文章文后的参考文献使用原语种撰写,按照国家标准《文后参考文献著录规则》(GB/T 7714-2005)书写。参考文献书写示例:

1 专著、论文集和学位论文

[序号]主要责任人.文献题名[文献类型标识].出版地:出版者,出版年.

[1]张铁军,陈常青.延缓衰老和抗疲劳中药现代研究与应用[M].北京:人民卫生出版社,2007.

[2]郁青,沈兆邦,陈祥,等.97中国银杏开发研讨会论文集汇编[C].上海:国家科委中国农村技术开发中心,1996.

[3]孔令义.前胡中降肺动脉压的有效成分及其相关化合物的化学研究[D].沈阳:沈阳药学院,1992.

2 期刊

[序号]主要责任人.文献题名[J].刊名,年,卷(期):起止页码.

[4]杨秀伟,赵静,欧阳顺和.天师果三萜皂苷成分的研究[J].中草药,2002,33(5):389-391.

[5] Markham K P, Ternal B, Stanley R, et al. Carbon 13 NMR studies of flavonoids ■ [J]. *Tetrahedron*, 1978, 34: 1389-1397.

3 论文集中的析出文献

[序号]析出文献主要责任人.析出文献题名[A].原文献主要责任人.原文献题名[C].出版地:出版者,出版年.

[6]黄熙,马援,任平.“证治药理学”假说的科学依据与前景[A].陈可冀.迈向21世纪的中西医结合[C].北京:中国医药科技出版社,1991.

4 国际、国家标准

[序号]标准名称[S].发布时间.

[7]中国药典[S].一部.2005.

5 专利

[序号]专利所有者.专利题名[P].专利国别:专利号,出版日期.

[8]姜锦洲.一种湿热外敷药制备方案[P].中国专利:CN881056073,1989-07-26.