

• 专论 •

中药制剂及给药系统的物质组释放/溶出动力学原理

陈立兵¹, 张继稳^{2*}, 顾景凯³, 葛卫红¹

(1. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053; 2. 中国科学院上海药物研究所 药物释放系统研究中心, 上海 201203;
3. 吉林大学 药物代谢研究中心, 吉林 长春 130021)

摘要:介绍中药物质组释放/溶出动力学相关概念、定理和原理, 以及该理论的评价原理、评价方法和基本评价过程。形象化的展示有利于理解中药物质组、物质组浓度和物质组释放度等概念, 更好地将该理论推广和应用到中药给药系统设计、评价中, 并在药物动力学水平赋予传统剂型新的内涵。该理论将为传统中药制剂的现代化及其评价、中药给药系统的设计和评价提供新的思路和方法学依据。

关键词:中药; 物质组; 释药/溶出动力学

中图分类号: R283.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)05-0641-04

**Principles of chemomic release/dissolution kinetics for Chinese materia medica
in conventional dosage forms or drug delivery systems**

CHEN Li-bing¹, ZHANG Ji-wen², GU Jing-kai³, GE Wei-hong¹

(1. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China
2. Center for Drug Delivery System, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai
201203, China; 3. Research Center for Drug Metabolism, Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: The concepts, theorems, and principles of the chemomic release/dissolution kinetics for Chinese materia medica (CMM) were graphically elucidated by the introduction of the research background, evaluation principles and methods, and the primary evaluation process of the new method. A vivid presentation should be able to facilitate the comprehension of the terms and concepts of the chemome of CMM, the chemomic concentration, chemomic release/dissolution profiles, etc., to further promote the application of the new theory in design and evaluation of CMM in drug delivery systems, and to renew the conventional dosage forms of CMM in pharmacokinetic level. The theory could provide a thinking and methodological basis for the modernization and evaluation of CMM dosage forms, which could be put into an advanced delivery system.

Key words: Chinese materia medica (CMM); chemome; release/dissolution kinetics

传统中药制剂多以口服和外用剂型为主, 一般固体剂型均具有释放特征, 而我国的现行各种规范、标准还没有对此做出直接的规定。《中国药典》2005年版收录的 233 种丸剂均无释放度/溶出度质量标准。中药给药系统是中药剂型发展的重点方向, 研发稳定、质量可控的新型中药给药现代化的必然趋势。近年来, 中药复方缓控释制剂的研究报道逐年增加^[1], 但多数采用单一或少数指标成分评价中药缓控释制剂的释放度^[2~6], 而单一或少数成分并不能

代表中药多组分、整体性作用特点。因此亟需新的理论和方法支撑中药给药系统研究和评价。

中药的药效物质基础一直是中药研究的传统重点, 但一般研究多侧重在其组分^[7~9]和药效学^[10~12]研究, 尤其缺少以中药药效物质的全部组分为对象的药物动力学研究。基于复杂性科学和系统生物学的发展, 从组学学科的理念出发, 张继稳等^[3]提出了以多组分中药化合物组为中药药理学评价对象的多组分中药释放动力学评价理论, 该理论对多组分中

收稿日期: 2007-12-10

基金项目: 国家高技术研究发展计划("863"计划)资助项目(2006AA02Z336); 国家科技支撑计划项目(2006BA1098B08-08); 中国科学院上海药物研究所新药基础研究项目资助(07G603F015)

* 通讯作者 张继稳 Tel/Fax: (021)50805901 E-mail: jwzhang@mail.shnc.ac.cn

药及其复方进行化合物组的释放动力学的量化表征;梁鑫森等^[14]提出了本草物质组计划的设想与建议,拟用现代高效分离、表征技术,全面解析中药物质组成、结构和功能,构建本草物质资源库,阐述中药的多组分、多靶点整体调节机制。

本文中的中药物质组主要是针对多组分中药制剂而言,同时遵循“可视、同步、量化、可用、和谐”的中药物质组药理学研究的基本原则^[15]。由于中药配伍和组分的复杂性,多组分中药评价的数学方法可能过于抽象和复杂,图示表达其方法、原理有助于探讨中药物质组及其药动学的本质和研究方法。本文通过图说方式,介绍中药物质组的定量方法及物质组释放动力学评价的原理,以期促进以中药物质组为基础的释放动力学、药动力学的建立和发展,使复杂组分中药的药理学评价最终在基本方法、术语、结果描述上与以化学药为对象的药理学(pharmacokinetics)相一致,进而实现中药给药系统的定量

设计和评价。

1 背景

当前中药研究存在两种主要模式:植物化学模式和简单传统模式。

植物化学模式的主要特点是从单味中药或复方到有效部位,再到有效成分,在形式上比较贴近化学药评价中对安全性、有效性、稳定性、可控性的要求,工艺与制剂各环节易于量化表征,其明显的缺点是精制后的部位或组分难以代表原复方的疗效,部位或组分的作用有可能脱离中医理论的解释和指导(图 1)。从某种意义上说,以单一成分为最终目标的植物化学模式研究开发出的新药并不一定是严格意义上的中药。

简单传统模式则将中药进行简单提取或粉碎后加工得到传统剂型(丸剂等)和现代剂型(片剂、胶囊剂等),其基本特征是保留了中药多组分的特点,但缺少与之配套的针对全部组分特征的质量控制方法。

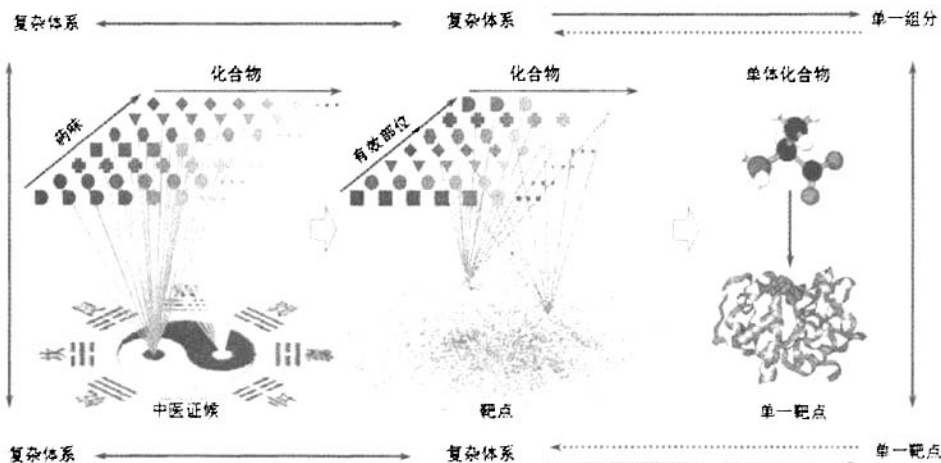


图 1 中药研究的模式

Fig. 1 Research patterns of CMM

2 物质组释放动力学理论

2.1 物质组:中药物质组的基本含义是单味中药或中药复方制剂中所含有的、在介质(口服给药时的介质为胃肠液)中溶解的所有组分的集合。在测定条件下,中药物质组包括:①可溶解、吸收的活性成分;②可溶解、吸收的惰性成分;③不可溶解、吸收的惰性成分(图 2)。显然,中药物质组应至少包含了中药或其复方的药效物质基础,而中药全部活性成分构成的物质组则是从根本上实现了去粗取精的中药精制。

2.2 物质组单参数定量表达的基本原理

2.2.1 物质组的定性特征:中药物质组由多个组分组成,各组分间的相对比例决定了该物质组的基本

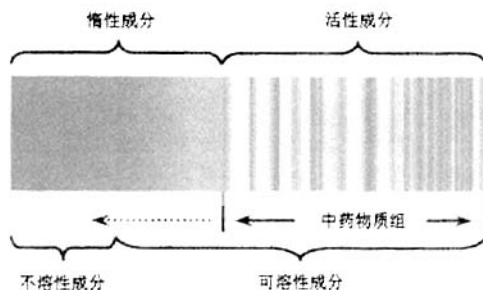


图 2 中药物质组的概念

Fig. 2 Chemomic concept of CMM

定性特征。通过对各组分的相对特征进行量化,可以实现物质组的定量评价。

2.2.2 可量化性:中药及其复方制剂的物质组反映了该中药及其复方的物质基础,因此,可以采取其相应标准药材的量或反映组分量特征的相应指标对中药物质组进行定量。

2.2.3 物质组的可稀释性:根据质量守恒原理,中药及其复方制剂的物质组采用同一介质进行稀释时,其物质组浓度与稀释程度成反比。即物质组的浓度(G)和稀释倍数(n)应该满足: $G = M_C/nV$,其中, M_C 为中药物物质组的量, V 为初始溶液体积。

2.2.4 “组”特征:与标准物质组相比较,任何组分的缺失和量变,均会影响物质组的量的大小,进而引起其药理作用等活性指标的变化。

2.3 物质组释放动力学

2.3.1 定义:物质组释放动力学以中药制剂所含有的物质组为对象,研究体内、体外释放过程的中药物质组的量变动力学规律。

显然,中药物质组释放动力学评价的基本过程包括物质组确定、物质组浓度测定、物质组释放度/溶出度计算等步骤(图 3)。

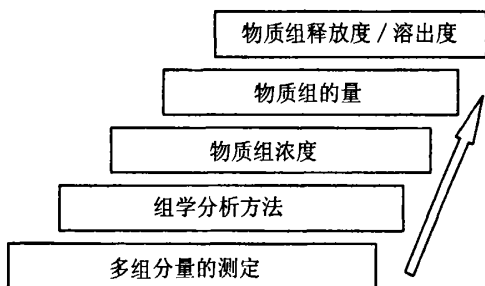


图 3 中药物物质组释放动力学评价的基本过程

Fig. 3 Analytic procedure of chemomic release kinetics for CMM

2.3.2 评价装置:中药物质组释放度/溶出度测定装置与化学药品溶出度测定装置一致,可以根据剂型的特征选用不同规格转篮法、桨法等装置^[16,17]。

2.3.3 评价方法

(1)物质组标准谱:中药及其复方在释放介质中完全释放后,测定获得该介质中物质组各组分的量,其中,各组分间的相对量的组特征代表了该物质组的基本性质。一般地,单位中药制剂所含有的物质组的标准谱可以通过两种方式进行确定:①按照该中药制剂处方内药材的比例,采用标准药材在同样释放条件下充分释放后,测定获得其物质组标准谱;②以被测定中药制剂在测定介质中完全释放后的物质组谱为标准谱,(图 4,中部最右侧)。

(2)释放样本的物质组浓度测定:通过能够同时

测定多组分化学量及其变化的仪器分析方法,测定获得各释放时间点的物质组化学谱,并通过适当的物质组定量方法进行分析,获得各释放时间点的物质组浓度(图 4 和 5)。适用于物质组定量分析的数学方法包括 Kalman 滤波法^[13]、映射法^[18]等基于变量波谱特征宏观的分析方法,也可采用反映多维参数聚类距离的方法进行处理^[19]。

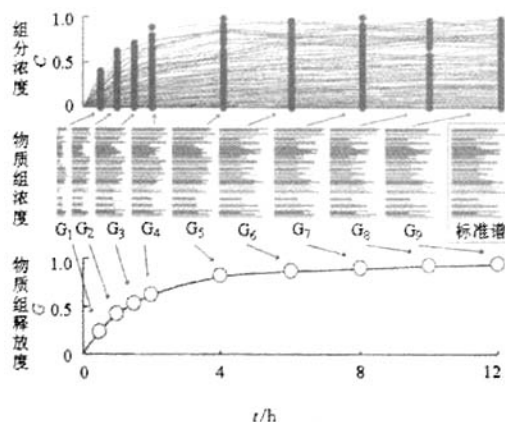


图 4 物质组释放示意图

Fig. 4 Graphic illustration of chemomic release

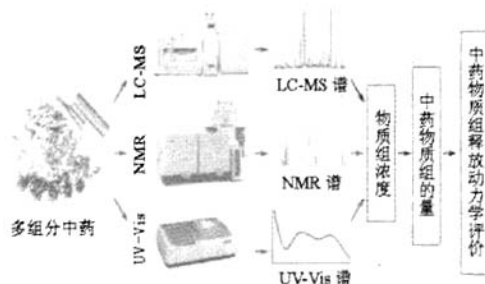


图 5 释放样本的物质组浓度测定的基本方法

Fig. 5 Primary methods for determination of chemomic concentration in release samples

(3)物质组释放量:显然,在测定获得中药物物质组的浓度后,通过浓度与体积的乘积,可以求得已经释放的物质组的量。

(4)物质组释放度:物质组的释放度就是已经释放的物质组的量相对于单位剂量该中药制剂所含有的物质组的量而得到的比率。各时间点的物质谱与标准谱进行定量比较后,计算获得该中药制剂的物质组释放度(图 4)。

3 讨论

3.1 物质组释放的同步性:理想的中药物质组释放过程中各组分的相对量保持恒定,即任意时刻释放介质中各组分的相对比例保持不变,中药物物质组中各组分均保持同步释放(图 6)。但在实际情形下,由

于测定过程引入的随机误差和系统误差,即使是同一物质组进行两次测定,各组分也有一定的差异;而由于理化性质的差异,不同组分在同一介质中的释放可能有一定的差异,从而造成物质组的组分特征不同步(图 6)。因此,有必要设置反映物质组释放同步性的参数,其评价理论和方法将另文发表。



图 6 中药物质组的同步性与非同步性释放
Fig. 6 Synchronization and asynchronization of chemomes of CMM

3.2 物质组释放动力学的意义:由于中药药效物质基础复杂,所含化合物种类繁多,现有质量控制方法还没有建立起面向多组物质组的释放度/溶出度质量控制方法,难以保证具有释放过程的中药制剂释放度/溶出度性质的稳定、可控,不能对多组分中药及其复方制剂的体内、体外释放过程进行量化控制。通过研究物质组释放动力学,可能建立一种既符合中医药多组分、整体性特点,又满足现代药物对安全性、有效性、稳定性和可控性的要求的质量控制方法。

3.3 系统理论与中药整体性的统一:中药物质组释放动力学理论客观地以中药及其物质组的整体为对象,全面保留了君、臣、佐、使各中药材在中药复方中的作用,与中医药理论的系统思维相一致;中药物质组释放动力学评价方法能体现中药的复杂性、整体性,实现继承与发展的和谐;中药物质组释放动力学评价方法以反映物质组宏观组成特征的单一参数(物质组释放度/溶出度)来量化表征物质组的释放动力学,在概念、术语、方法上实现了传统中药制剂、现代中药给药系统的评价与现代方法的和谐。

在前期数学方法研究的基础上^[13],本文试图以图画语言解释中药物质组概念及其释放动力学的理论基础,以期对中药制剂的释放度/溶出度进行物质组整体的量化评价,为设计和评价新型中药给药系统的方法学研究奠定基础。

参考文献:

- [1] 陈立兵,葛卫红,张继稳.我国中药缓控释制剂的研究状态分析[J].世界科学技术-中医药现代化,2007,9(5):83-90.
- [2] 李苑新,袁旭江,朱盛山.复方丹参缓释片多指标成分体外释放度研究[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(8):7-9.
- [3] 朱盛山,袁旭江,李苑新.治疗冠心病中药复方缓释制剂均衡释放度的研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2006,8(1):44-47.
- [4] 宋洪涛,郭涛,张汝华,等.麝香保心pH依赖型梯度释药微丸的研究[J].药学学报,2002,37(10):812-817.
- [5] 袁诗明,张汉贞,王崇云.雷公藤缓释片溶出度考察[J].中国中药杂志,1996,21(11):667-669.
- [6] 赵瑞芝,欧润妹,袁小虹,等.大黄控释片的研制及其体外溶出特性的研究[J].中国药理学杂志,2001,36(2):101-102.
- [7] 方振峰,李占林,王宇,等.鬼箭羽的化学成分研究[J].中草药,2007,38(6):810-812.
- [8] 王英,李茜,叶文才,等.一叶萩生物碱类成分研究[J].中草药,2007,38(2):163-167.
- [9] 苏艳芳,陈磊,罗洋,等.金龙胆草化学成分及其抗胃溃疡活性研究(1)[J].中草药,2007,38(3):332-334.
- [10] 唐黎明,张素慧,宁炼.复方青风藤胶囊的主要药效学研究[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(9):50-53.
- [11] 彭蕴茹,姜洁,沈鸿,等.银杏叶提取物活血通络作用的药效学研究[J].中国药科大学学报,2003,34(6):558-560.
- [12] 许琼,罗顺德,罗毅,等.肾宁颗粒剂治疗大鼠C-BSA肾炎的药效学研究[J].中国药理学通报,2004,20(6):694-697.
- [13] 张继稳,陈立兵,顾景凯,等.多组分中药化合物组释放/溶出动力学理论研究[J].中国天然药物,2008,6(1):49-52.
- [14] 梁鑫淼,钱旭红,惠永正.《本草物质组计划》的设想与建议[J].世界科学技术-中医药现代化,2007,9(5):1-6.
- [15] 张继稳.基于本草物质组的多组分中药释药系统体内外动力学评价[R].上海:第103期东方科技论坛,2007.
- [16] 中国药典[S].二部.2005.
- [17] US Pharmacopeia (USP)[S].2006.
- [18] 汪红,王强.非线性映射法用于鼠尾草属植物的分析鉴定[J].中国野生植物资源,2006,25(4):51-54.
- [19] 张水寒,郭伟伟,蔡光先.HPLC指纹图谱结合系统聚类法对不同产地关黄柏药材的分析研究[J].科技导报,2006,24(9):51-53.

中药制剂及给药系统的物质组释放/溶出动力学原理

作者: 陈立兵, 张继稳, 顾景凯, 葛卫红, CHEN Li-bing, ZHANG Ji-wen, GU Jing-kai, GE Wei-hong
作者单位: 陈立兵, 葛卫红, CHEN Li-bing, GE Wei-hong (浙江中医药大学药学院, 浙江, 杭州, 310053), 张继稳, ZHANG Ji-wen (中国科学院上海药物研究所药物释放系统研究中心, 上海, 201203), 顾景凯, GU Jing-kai (吉林大学药物代谢研究中心, 吉林, 长春130021)
刊名: 中草药 **ISTIC PKU**
英文刊名: CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS
年, 卷(期): 2008, 39(5)
被引用次数: 15次

参考文献(19条)

1. 陈立兵; 葛卫红; 张继稳 我国中药缓控释制剂的研究状态分析[期刊论文]-世界科学技术-中医药现代化 2007(05)
2. 李苑新; 袁旭江; 朱盛山 复方丹参缓释片多指标成分体外释放度研究[期刊论文]-中国实验方剂学杂志 2006(08)
3. 朱盛山; 袁旭江; 李苑新 治疗冠心病中药复方缓释制剂均衡释放度的研究[期刊论文]-世界科学技术-中医药现代化 2006(01)
4. 宋洪涛; 郭涛; 张汝华 麝香保心pH依赖型梯度释药微丸的研究[期刊论文]-药学报 2002(10)
5. 聂诗明; 张汉贞; 王崇云 雷公藤缓释片溶出度考察 1996(11)
6. 赵瑞芝; 欧润妹; 袁小虹 大黄控释片的研制及其体外溶出特性的研究 2001(02)
7. 方振峰; 李占林; 王宇 鬼箭羽的化学成分研究[期刊论文]-中草药 2007(06)
8. 王英; 李茜; 叶文才 一叶薇生物碱类成分研究[期刊论文]-中草药 2007(02)
9. 苏艳芳; 陈磊; 罗洋 金龙胆草化学成分及其抗溃疡活性研究(I)[期刊论文]-中草药 2007(03)
10. 唐黎明; 张素慧; 宁炼 复方青风藤胶囊的主要药效学研究[期刊论文]-中国实验方剂学杂志 2007(09)
11. 彭蕴茹; 姜洁; 沈鸿 银杏叶提取物活血通络作用的药效学研究[期刊论文]-中国药科大学学报 2003(06)
12. 许琼; 罗顺德; 罗毅 肾宁颗粒剂治疗大鼠C-BSA肾炎的药效学研究[期刊论文]-中国药理学通报 2004(06)
13. 张继稳; 陈立兵; 顾景凯 多组分中药化合物组释放/溶出动力学理论研究[期刊论文]-中国天然药物 2008(01)
14. 梁鑫淼; 钱旭红; 惠永正 <本草物质组计划>的设想与建议[期刊论文]-世界科学技术-中医药现代化 2007(05)
15. 张继稳 基于本草物质组的多组分中药释药系统体内外动力学评价 2007(103)
16. 中华人民共和国药典(二部) 2005
17. US Pharmacopeia(USP) 2006
18. 汪红; 王强 非线性映射法用于鼠尾草属植物的分析鉴定[期刊论文]-中国野生植物资源 2006(04)
19. 张水寒; 郭伟伟; 蔡光先 HPLC指纹图谱结合系统聚类法对不同产地关黄柏药材的分析研究[期刊论文]-科技导报 2006(09)

本文读者也读过(10条)

1. 凌昉, 张继稳, 陈立兵, 林梦, 葛卫红, 顾景凯, LING Die, ZHANG Ji-wen, CHEN Li-bing, LIN Meng, GE Wei-hong, GU Jing-kai 应用中物质组释放动力学理论研究银翘解毒丸的缓释动力学及其同步性[期刊论文]-药学报 2008, 43(11)
2. 张继稳, 陈立兵, 顾景凯, 葛卫红, 杨明, ZHANG Ji-Wen, CHEN Li-Bing, GU Jing-Kai, GE Wei-Hong, YANG Ming 多组分中药化合物组释放/溶出动力学理论研究[期刊论文]-中国天然药物 2008, 6(1)
3. 张继稳, 陈立兵, 顾景凯, 葛卫红, ZHANG Ji-wen, CHEN Li-bing, GU Jing-kai, GE Wei-hong 多组分中药化合物组释放同步性评价方法[期刊论文]-药学报 2008, 43(6)

4. [张继稳](#), [陈立兵](#), [葛卫红](#), [顾景凯](#), [Zhang Jiwen](#), [Chen Libing](#), [Ge Weihong](#), [Gu Jingkai](#) [中药物质组相关概念释义](#) [期刊论文]-[世界科学技术-中医药现代化](#)2008, 10(2)
5. [李海燕](#), [郭桢](#), [张继稳](#), [顾景凯](#), [Li Haiyan](#), [Guo Zhen](#), [Zhang Jiwen](#), [Gu Jingkai](#) [本草物质组概念下的中医药研究](#) [期刊论文]-[世界科学技术-中医药现代化](#)2010, 12(2)
6. [梁鑫淼](#), [张秀莉](#), [郭志谋](#), [丰加涛](#), [薛兴亚](#), [章飞芳](#), [金郁](#), [柯燕雄](#), [叶金星](#), [Liang Xinmiao](#), [Zhang Xiuli](#), [Guo Zhimou](#), [Feng Jiatao](#), [Xue Xingya](#), [Zhang Feifang](#), [Jin yu](#), [Ke Yanxiong](#), [Ye Jinxing](#) [“本草物质组”设想与研究思路](#) [期刊论文]-[中国科学基金](#)2008, 22(6)
7. [陈立兵](#), [王中华](#), [傅丹丹](#), [凌昞](#), [葛卫红](#), [顾景凯](#), [YORK Peter](#), [邵群](#), [张继稳](#), [CHEN Li-Bing](#), [WANG Zhong-Hua](#), [FU Dan-Dan](#), [LING Die](#), [GE Wei-Hong](#), [GU Jing-Kai](#), [YORK Peter](#), [SHAO Qun](#), [ZHANG Ji-Wen](#) [应用化合物组释放大动力学方法评价银翘解毒片的释放特征](#) [期刊论文]-[中国天然药物](#)2008, 6(6)
8. [张继稳](#), [裴小兵](#) [残数法计算单室模型药物血管外多剂量给药的吸收和清除动力学参数](#) [期刊论文]-[安徽医科大学学报](#)2004, 39(1)
9. [李海燕](#), [顾景凯](#), [张继稳](#), [LI Hai-yan](#), [GU Jing-kai](#), [ZHANG Ji-wen](#) [中药制剂“物质组”释放动力学研究](#) [期刊论文]-[安徽中医学院学报](#)2010, 29(2)
10. [杨朝晖](#) [本草物质组计划能否揭开中药神秘面纱?](#) [会议论文]-2009

引证文献(15条)

1. [李秋芬](#), [杜思邈](#), [周永全](#), [张忠亮](#), [潘一峰](#), [张宁](#) [芪麝丸体外释放度研究](#) [期刊论文]-[中草药](#) 2013(13)
2. [郭桢](#), [凌昞](#), [张继稳](#), [葛卫红](#), [石森林](#) [龙胆泻肝丸物质组释放动力学特征研究](#) [期刊论文]-[中草药](#) 2010(11)
3. [石婷婷](#), [葛卫红](#), [陈立兵](#), [付丹丹](#), [许广艳](#), [江叔奇](#) [HPLC法考察五子衍宗丸物质组释放特征](#) [期刊论文]-[浙江中医药大学学报](#) 2012(1)
4. [李学明](#), [邱建永](#) [龙胆泻肝丸在体内释放的特征](#) [期刊论文]-[国际医药卫生导报](#) 2012(10)
5. [石婷婷](#), [葛卫红](#), [陈立兵](#), [江叔奇](#), [凌迭](#) [运用UV-Vis考察不同厂家脑得生片物质组释放特征](#) [期刊论文]-[浙江中医药大学学报](#) 2011(6)
6. [陈立兵](#), [王中华](#), [傅丹丹](#), [凌昞](#), [葛卫红](#), [顾景凯](#), [YORK Peter](#), [邵群](#), [张继稳](#) [应用化合物组释放大动力学方法评价银翘解毒片的释放特征](#) [期刊论文]-[中国天然药物](#) 2008(6)
7. [张宇](#), [彭春梅](#), [唐勤](#), [徐晓玉](#), [张继芬](#) [内异消复方缓释滴丸同步释药的处方优化及其释药机制研究](#) [期刊论文]-[中草药](#) 2012(5)
8. [江叔奇](#), [葛卫红](#), [吴君金](#), [石婷婷](#), [许广艳](#), [阮利君](#) [冠心苏合丸的物质组释放大动力学研究](#) [期刊论文]-[中成药](#) 2011(5)
9. [岳鹏飞](#), [吴彬](#), [郑琴](#), [胡鹏翼](#), [杨明](#) [论中药复方缓释制剂随方同步/异步释放行为评价模式的创新与商建](#) [期刊论文]-[中草药](#) 2010(9)
10. [楼璐璐](#), [吴素香](#), [葛卫红](#), [石森林](#) [金匮肾气丸物质组体外释放特征与溶散时限的相关性研究](#) [期刊论文]-[中成药](#) 2013(5)
11. [李海燕](#), [顾景凯](#), [张继稳](#) [中药制剂“物质组”释放动力学研究](#) [期刊论文]-[安徽中医学院学报](#) 2010(2)
12. [凌昞](#), [张继稳](#), [陈立兵](#), [林梦](#), [葛卫红](#), [顾景凯](#) [应用中物质组释放大动力学理论研究银翘解毒丸的缓释动力学及其同步性](#) [期刊论文]-[药学报](#) 2008(11)
13. [李海燕](#), [郭桢](#), [张继稳](#), [顾景凯](#) [本草物质组概念下的中医药研究](#) [期刊论文]-[世界科学技术-中医药现代化](#) 2010(2)
14. [魏元锋](#), [张宁](#), [冯怡](#), [林晓](#) [中药缓释给药系统发展的问题与对策](#) [期刊论文]-[中草药](#) 2009(5)

15. [许海玉](#). [张铁军](#). [赵平](#). [朱雪瑜](#). [许浚](#) [中药缓控释制剂的研究现状及研发思路](#) [期刊论文]-[药物评价研究](#) 2010(1)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200805001.aspx