

- 132-137.
- [22] 李 坤, 杨义芳. 天然产物及其衍生物中的芳香化酶抑制剂 [J]. 中草药, 2008, 39(9): 1417-1424.
- [23] 李永辉, 杨义芳, 孔德云. 植物中抑制 5 α -还原酶的活性成分研究进展 [J]. 中草药, 2006, 37: 1740-1744.
- [24] 张俊忠. 普乐安片致肝损伤 [J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(2): 144-146.
- [25] 程 绩, 刘 波, 高文兰. 前列腺致凝血功能障碍 1 例诊疗分析 [J]. 重庆医学, 2008, 37(22): 2544-2545.
- [26] 符伟军, 何学西, 史立新. 普乐安片治疗良性前列腺增生症对比研究 [J]. 军医进修学院学报, 2008, 29(1): 6-10.
- [27] 晏学新, 王如伟. 前列腺普乐安片治疗良性前列腺增生症 50 例 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2008, 25(8): 765-769.
- [28] 杜小文, 张春鑫. 前列腺普乐安片治疗良性前列腺增生的临床效果观察 [J]. 中国社区医师, 2007, 23(2): 30-31.
- [29] 祝匡善, 刘 明. 前列腺治疗良性前列腺增生症的药效分析 [J]. 中国社区医师, 2006, 22(1): 15-16.
- [30] Rugendorff E W. Results of treatment with pollen extract (Cernilton R N) in chronic prostatitis and prostatodynia [J]. *British J Urol*, 2008, 71(5): 376-381.
- [31] Shaplygin L V. Cernilton efficacy in prostatic adenoma and chronic prostatitis [J]. *Urologiya (Moscow)*, 2007, 39(3): 35-37.
- [32] Aslamazov E G. Cernilton in the treatment of prostatic adenoma and chronic prostatitis [J]. *Urologiya (Moscow)*, 2007, 39(5): 54-56.
- [33] 李 晔. 普适泰治疗前列腺痛的临床观察 [J]. 海南医学, 2007, 18(4): 98-102.
- [34] 阎家骏, 张关富, 潘建刚, 等. 前列腺与舍尼通治疗慢性前列腺炎的疗效比较 [J]. 医药导报, 2006, 25(3): 218-223.
- [35] Buck A C. Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. A double-blind, placebo-controlled study [J]. *Br J Urol*, 2008, 71(4): 433-438.
- [36] 徐 骏, 钱伟庆, 宋建达. 比较不同剂量舍尼通在防止良性前列腺增生疾病进程中的作用 [J]. 中华男科学杂志, 2008, 14(6): 335-340.
- [37] Andrew L. A detailed safety assessment of a saw palmetto extract [J]. *Complement Ther Med*, 2008, 16: 147-154.
- [38] 张晓春, 那彦群, 韩文科, 等. 伯泌松治疗良性前列腺增生症(附 529 例报告) [J]. 中华泌尿外科杂志, 1999, 20(11): 673-676.
- [39] 刘树硕, 戴晓滨. 生长因子抑制剂一通尿灵治疗前列腺增生症 [J]. 中国全科医学杂志, 1999, 2(1): 31-35.
- [40] 赵 鼎, 高 新, 邱剑光, 等. 生长因子抑制剂(通尿灵)对前列腺增生症疗效观察 [J]. 广州医药, 1998, 29(1): 24-28.
- [41] 李贤初, 郭和清, 石孝民, 等. 通尿灵对 BPH 患者影像尿动力学的影响 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2001, 16(3): 107-110.

细菌内毒素定量检测方法在中药注射剂质量控制中的应用研究

马 莉¹, 鄢 丹², 曹俊岭³, 袁鹏飞¹, 肖小河^{2*}

(1. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069; 2. 解放军第 302 医院全军中药研究所, 北京 100039;

3. 北京中医药大学东直门医院药学部, 北京 100700)

摘 要: 现有中药注射剂的质量监控模式是以终产品为研究对象的静态控制模式, 缺乏事前监控指标, 难以获得生产过程的有效控制手段和途径, 有待进一步完善。细菌内毒素定量检测方法作为快速、定量的热原控制手段, 可用于中药注射剂生产过程中内毒素的过程分析和动态监控, 实现中药注射剂的在线检测, 从而减少其不良反应。通过查阅文献, 对热原种类, 内毒素检测方法、原理及应用用于中药注射剂的现状进行综述。

关键词: 中药注射剂; 质量控制; 内毒素定量检测; 动态浊度法

中图分类号: R286.01

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)12-2005-04

Applying quantitative determination of endotoxin in quality control of Chinese materia medica injection

MA Li¹, YAN Dan², CAO Jun-ling³, YUAN Peng-fei¹, XIAO Xiao-he²

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. PLA Institute of Chinese Materia Medica, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China; 3. Department of Pharmacy, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Key words: Chinese materia medica (CMM) injection; quality control; quantitative determination of endotoxin; kinetic turbidimetric assay

中药注射剂作为现代中药剂型的发展方向之一, 近年来不良反应频发, 其安全性受到质疑。引起不良反应的原因众

多, 过敏、热原反应(发热、大汗、寒战)是其临床不良反应的主要表现, 过敏原、不溶性微粒和热原是影响注射剂安全的

收稿日期: 2009-07-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30701091); “重大新药创制”科技重大专项(编号: 2009ZX09502-003); 2007 年国家公益性行业专项(编号: 200708006)

作者简介: 马 莉(1977—), 女, 四川崇州人, 博士, 讲师, 研究方向为中药质量控制, 中药炮制新工艺与新技术。

E-mail: marytyj66@yahoo.com.cn

* 通讯作者 肖小河 Tel: (010)66933323 E-mail: pharmacy302@126.com

重要指标。由于现有注射剂质量标准不完善,缺乏对过敏和发热等病理反应物质基础的有效控制手段,难以获得以其生产过程的控制手段和途径,仅以终产品检验作为产品质量优劣的评判,有悖于医药发达国家对药品生产过程实施过程分析(process analytical technology, PAT)监控的理念。

本文着重就热原与内毒素的关系、热原检测方法、内毒素定量检测的方法与原理及应用于中药注射剂的现状进行综述,从而探讨动态浊度法等内毒素定量检测方法用于中药注射剂质量控制,即由传统静态监控模式转变为动态监控模式,实施中药注射剂生产过程在线检测的可行性。

1 热原与细菌内毒素

热原(pyrogen)系由微生物产生的能引起恒温动物体温异常升高的致热物质,包括细菌性热原(内毒素)、内源性热原(白介素)及化学性热原(微粒、降解产物)等。细菌内毒素(endotoxin)是革兰氏阴性菌的细胞外壁特有结构,是脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和蛋白的复合物。当细菌死亡解体后,内毒素破壁而出,诱导产生内源性热原,作用于体温中枢而导致发热^[2]。从一般概念来讲,热原和细菌内毒素可以等同;在药品检定范畴,可以说无细菌内毒素就无热原;在药品生产范畴,控制细菌内毒就是控制热原。也就是说不存在细菌内毒素就意味着不存在热原。各种注射剂中均存在一定量的热原,而中药注射剂用量一般较大,在与其他西药注射剂或输液配伍后,易造成热原量超过《中国药典》规定的限量而引起不良反应。

2 热原检测方法

热原可用家兔法、鲎试剂(tachypleus amebocyte lysate, TAL)、MonoMac-6 细胞法、28SC 细胞法、人全血法等进行检测,其中中药注射剂常用家兔法、鲎试剂法。一般来讲,家

兔法检验属生理反应;细菌内毒素可用鲎试剂法检验,属生化反应。鲎试剂法是一种生物试验,生物检查不可能达到化学检查、物理学检查那样的精确度,但能对细菌内毒素进行定性或定量。

2.1 家兔热原检查法:系将一定剂量的供试品,静脉注入家兔体内,在规定时间内,观察兔体温升高的情况,以判定供试品中所含热原的限度是否符合规定。家兔法的优点是 its 适用于检测较多种类的热原物质,其缺点在于不能定量反应热原物质的量,只能给出阴性或阳性的结果,灵敏度低,实验结果依赖于家兔品系的选择,重复性差,实验条件的控制费用高。

2.2 内毒素检查的方法与原理:目前细菌内毒素检测的方法主要有凝胶法(gel-clot assay)、比浊法(turbidimetry)、比色法(colorimetry)等^[3],均是利用鲎试剂与细菌内毒素发生反应,而对内毒素进行定量。鲎试剂与内毒素反应原理见图 1,3 种方法的比较见表 1。

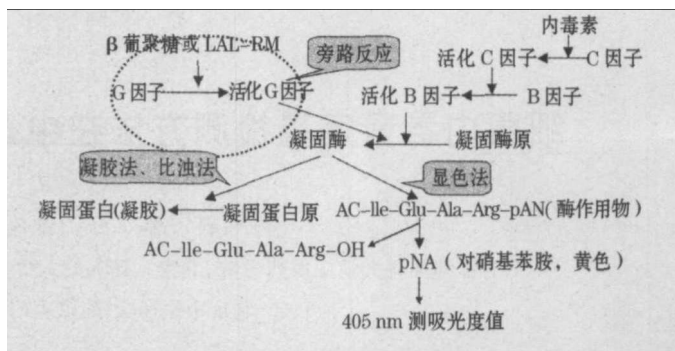


图 1 鲎试剂与内毒素方法选择及反应原理

Fig. 1 Method selection and reaction mechanism of TAL and endotoxin

表 1 细菌内毒素检测 3 种方法的比较

Table 1 Comparison of three detecting methods of bacterial endotoxin

检测方法	优点	缺点
家兔热原检查法	可在规定时间里观察到家兔的体温变化,相应反应了热原引起哺乳类动物复杂的体温反应过程	只局限于某种药物进入体内(血循环)是否能引起体温变化或热原反应作为判断药品是否污染热原,且设备及实验费用昂贵
凝胶半定量法	简便、快捷、灵敏,费用低	试验结果靠目测、手工记录,人为因素大,而且对于内毒素限值边缘产品则很难做出准确判断
内毒素定量检查法	反应时间短,且可以定量测定样品中细菌内毒素的量,准确、抗干扰能力强	前期仪器、器材投入较多,对标准曲线和产品干扰试验的研究也比较复杂

2.2.1 凝胶半定量测定:凝胶法根据鲎试剂与细菌内毒素产生凝集反应的机制,终点判断采用翻转 180°的目测法。此法操作较简单,经济,不需要专用测定设备,可在 0.03 EU/mL 以上范围内进行半定量测定。

2.2.2 细菌内毒素定量测定

(1)浊度法(比浊法):浊度法系利用检测鲎试剂与内毒素反应过程中浊度变化而测定内毒素量的方法。动态浊度法(kinetic turbidimetric assay)是检测反应混合物的浊度到达某一预先设定的吸光度所需要的反应时间,或是检测浊度增加速度的方法。通常在 0.006~300 EU/mL 进行定量测定。

(2)显色基质法(比色法):系利用检测鲎试剂与内毒素反应过程中产生的凝固酶使特殊底物显色释放出的有色团的多少而测定内毒素的方法。通常在 0.006~15 EU/mL 测

定,但仪器和试剂昂贵,操作比较复杂。目前主要用于血液、体液中的微量内毒素测定。

中药注射剂中细菌内毒素检测中常用的动态浊度法和凝胶法特点比较见表 2。

3 细菌内毒素检查方法在中药注射剂的应用

通过查阅文献,从《中国药典》2000 年版收载动态浊度法开始,中药注射剂中内毒素的检测在 2000—2005 年很活跃,涵盖了大部分的中药注射剂。2000 年以来,部分中药注射剂中内毒素的检查方法和结果见表 3。

一种方法的确立,需要众多的研究工作。按《中国药典》2005 年版附录收载的细菌内毒素检查方法及指导原则,内毒素检测的回收率在 50%~200%,就能采用动态浊度法进行内毒素定量测定。就文献查阅的情况,中药注射剂通过稀释,

表 2 动态浊度法和凝胶法的特点比较

Table 2 Comparison on characters of kinetic turbidimetric assay and Gel-clot assay

项 目	动态浊度法(定量法)	凝胶法(半定量法)
结果判断方法	直接测出内毒素的量,与规定的限值(L)比较,不超过即为合格	用相应灵敏的 TAL 反应,不发生凝胶即为合格
实验反应速度	使用吸光度(A)限值法一般可在 30 min 内检测到 0.03 EU/mL 以下	规定 1 h
TAL 特性表示	制作标准曲线描述 TAL 的检测能力,检测结果与灵敏度(λ)无关	用灵敏度复核试验来标定 TAL 灵敏度,当 $\lambda \leq 1$ 时, TAL 方能用于检测
干扰试验	快速,具大范围定量的特性,使干扰实验往往有一两次实验后完成,节约成本	大量的搜索实验,要耗费大量的时间和大量的试剂
TAL 与供试品加样量	随仪器的不同而有所不同,相比凝胶法更节约 TAL	0.1 mL TAL 溶液,加 0.1 mL 供试品溶液,为 1:1 加样

表3 不同中药注射剂中内毒素的检查方法和检测结果

Table 3 Methods and results for testing endotoxin in different CMM injections

注射剂	检查方法	结果
猪苓多糖注射液 ^[5]	凝胶法	经过 1~2 倍稀释,即对灵敏度为 0.5 EU/mL 的 TAL 无干扰作用,与家兔法进行对比试验,两者符合率为 100%
当归注射液 ^[6]	凝胶法	样品稀释 4 倍对灵敏度为 0.5 EU/mL 的特异性 TAL 没有干扰;细菌内毒素检查结果与家兔热原质试验结果相符合
双黄连注射液 ^[7]	凝胶法	内毒素限值按 2.5 EU/mL 进行细菌内毒素检查结果安全可靠,可以替代热原检查
大蒜素注射剂 ^[8]	凝胶法	样品稀释至 0.2 mg/mL,可选用灵敏度为 0.5 EU/mL 的 TAL 对其进行内毒素检测无干扰
鱼腥草注射液 ^[9]	凝胶法	12 倍稀释液对灵敏度为 0.25 EU/mL 的 TAL 与家兔热原检查法结果一致
灯盏花注射液 ^[10]	动态比浊法	将样品进行 1/2 稀释可以有效地消除其对鲎试验的干扰,回收率在 50%~200%
参芪扶正注射液 ^[11]	凝胶法	稀释 2 倍以上,用特异性 TAL 可消除干扰作用,结果准确可靠
舒血宁注射液 ^[12]	凝胶法	3 倍稀释液可用灵敏度 0.5 EU/mL TAL 做细菌内毒素检查
复方苦参注射液 ^[13]	凝胶法	稀释 5 倍时对细菌内毒素检查无干扰作用
脉灵注射液 ^[14]	凝胶法	选用灵敏度为 0.25 EU/mL 的 TAL,将样品 1:2 稀释后无干扰作用
双黄连注射液 ^[15]	动态比浊法	稀释至 20 倍时检测已无干扰因素影响,回收率在 50%~200%
香丹注射液 ^[16]	动态比浊法	40 倍以上无干扰,而且能得到较好的回收率
金纳多注射液 ^[17]	动态比浊法	样品 16 倍稀释可以有效地消除其对鲎试验的干扰
鱼腥草注射液 ^[18]	动态比浊法	样品稀释 6 倍,用灵敏度为 5 EU/mL 的鲎试剂检查无干扰作用
双黄连注射液 ^[19]	动态比浊法	稀释至 20 倍时检测无干扰因素影响,回收率在 50%~200%
柴胡注射液 ^[20]	动态比浊法	柴胡注射液在稀释至 32 倍时检测可排除干扰因素的影响,内毒素回收率在 50%~200%
茵栀黄注射液 ^[21]	动态比浊法	通过对样品中定量添加标准内毒素的干扰试验,检测其回收率应在 50%~200%
葛根素注射液 ^[22]	动态比浊法	最佳的检测浓度 1:200 稀释液稀释时无干扰作用
疏血通注射液 ^[23]	动态浊度法	样品 1:40 倍稀释后能有效消除干扰
注射用苦参素 ^[24]	凝胶法和动态浊度法	注射用苦参素稀释至 500 mg/mL 和 250 mg/L 后对细菌内毒素检查均没有干扰作用,细菌内毒素均小于 1 000 EU/g,两种方法结果一致

大部分能有效地排除干扰,从而对作为热原主要来源的细菌内毒素的进行定量检测。

细菌内毒素检查法以其突出的优点得到迅速发展和广泛的应用,已有 580 多种注射用药品采用了此法,仅有 30 余种药品因干扰因素难以排除而采用传统的家兔热原法,除了经典的凝胶法^[25]外,定量法也更多地被采用,约占整个细菌内毒素检测方法的 65%~70%^[26]。可以说内毒素检测方法越来越倾向于定量检测。

4 结语

目前已上市中药注射剂的主要问题是制定怎样的质量标准能确保产品的安全有效、稳定可控。中药注射剂均是以终产品为研究对象的静态质量监控模式,缺乏生产保险系数。只有加强产品生产过程控制,才能确保产品质量的均一稳定,毕竟中药是生产出来的,不是检验出来的。FDA 在 2004 年对药品生产过程大力推荐过程分析技术,ICH 和 EMEA 提出药品风险管理的理念,不断提高药品生产和使用环节的安全性。对中药注射剂的困惑某种程度上可以借鉴医药发达国家的理念,即从传统的控制成品质量,上升到对

药品生产全过程进行有效监控的现代质量管理模式,如基于常规检查-化学分析-生物评价序贯检测的质量控制模式^[27],实现对中中药注射剂生产过程的事前监控和动态监控,为中药注射剂的制备过程提供安全系数。在最小化风险的同时发挥最佳的临床获益优势,进而保证其安全性和有效性。细菌内毒素定量检测的优点是检测结果可以得到一个准确的量值而不是区间值,能够根据定量的结果去决定产品是否可以放行。其定量检测手段通过仪器实现,使用专业工作软件可以直观的显示反应的全过程,特别是对生产过程中各工序点的检测,利用贮存标准曲线对不同的时间段的样品进行实时检测,缩短生产周期。细菌内毒素定量检测具有采样方便、微量;操作简单、快速;检查准确、灵敏,最低可测 0.001 EU/mL,定量检测的范围可涵盖 0.001~1 000 EU/mL,技术成熟,自动化程度高等特点,能对内毒素的量进行动态监控,从而实现中药注射剂生产过程热原的全过程在线监控,对确保中药注射剂的安全性具有重要意义。

参考文献:

[1] 吴国琳, 张力, 余国友. 中药注射剂发生不良反应常见原因分析[J]. 中国医药, 2006, 1(1): 10-12.

- 因分析及防范对策 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28 (12): 1137-1140.
- [2] Reilly M, Newcomb D E, Remick D, *et al.* Endotoxin, sepsis, and the primrosepath [J]. *Shock*, 1999, 12(6): 411.
- [3] 单亚. 细菌内毒素定量检查法的发展概况及方法简介 [J]. 安徽医药, 2008, 12(4): 361-362.
- [4] 刘昌庭. 鲎试剂及其应用 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 2 (9): 110-111.
- [5] 陈红. 猪苓多糖注射液中细菌内毒素的检查 [J]. 基层中药杂志, 1999, 13(2): 22.
- [6] 黄东燕. 特异性鲎试剂检测当归注射液细菌内毒素 [J]. 中成药, 2000, 22(8): 541.
- [7] 张玉武, 陈桂新. 双黄连注射液细菌内毒素检查及其限值的确定 [J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(6): 403.
- [8] 王宗春, 刘红, 冯晓东. 大蒜素注射液中细菌内毒素检测方法的研究 [J]. 中草药, 2008, 39(5): 703-704.
- [9] 刘炜, 罗清仁, 唐美丹. 鱼腥草注射液细菌内毒素检查的研究 [J]. 中成药, 2001, 23(5): 339.
- [10] 劳海燕, 林秋晓, 刘秋琼. 灯盏花注射液中细菌内毒素动态比浊法测定的研究 [J]. 中草药, 2002, 33(6): 505-507.
- [11] 施震, 王宗春, 尹银嘉. 特异性和非特异性鲎试剂检测参芪扶正注射液细菌内毒素的比较 [J]. 广东药学院学报, 2002, 18(4): 289.
- [12] 张靖贤. 舒血宁注射液的内毒素检查 [J]. 广西医科大学学报, 2002, 19(3): 395.
- [13] 吴正雪, 杨宁莲. 复方苦参注射液细菌内毒素检查方法的探讨 [J]. 宁夏医学杂志, 2002, 24(5): 310.
- [14] 贾晓英, 王明建, 周秀芳. 碟脉灵注射液的细菌内毒素检查 [J]. 内蒙古医学院学报, 2002, 24(1): 34.
- [15] 苑庆华, 芮菁, 华晓东. 双黄连注射液中细菌内毒素定量检测 [J]. 天津药学, 2002, 14(4): 22.
- [16] 邓晓文. 香丹注射液中细菌内毒素的定量检测 [J]. 时珍国医国药, 2002, 13(6): 354.
- [17] 廖广仁, 劳海燕, 赖伟华. 凝胶法鲎试剂检测金纳多注射液中的细菌内毒素 [J]. 广东药学, 2002, 12(4): 14.
- [18] 林晓莲. 鱼腥草注射液细菌内毒素检查法的建立 [J]. 广东药学, 2002, 12(4): 16.
- [19] 苑庆华, 芮菁, 华晓东. 双黄连注射液中细菌内毒素定量检测 [J]. 天津药学, 2002, 14(4): 22-24.
- [20] 苑庆华, 芮菁, 刘晓东. 柴胡注射液中细菌内毒素定量检测研究 [J]. 西北药学杂志, 2001, 17(6): 260-261.
- [21] 林秋晓, 劳海燕, 李智辉. 细菌内毒素定量测定法(动态比浊法)测定茵栀黄注射液中细菌内毒素含量 [J]. 广东药学, 2001, 11(5): 9.
- [22] 劳海燕, 罗宇芬, 林秋晓, 等. 葛根素注射液细菌内毒素定量法(动态比浊法) [J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(10): 598.
- [23] 王宝庆, 高文远. 动态浊度法定量检测疏血通注射液中细菌内毒素 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2007, 41(6): 612-613.
- [24] 肖贵南, 陈惠文, 宜全. 注射用苦参素细菌内毒素检查法的研究 [J]. 中草药, 2005, 36(9): 1332-1335.
- [25] 刘亢书. SAGM 红细胞存在细菌内毒素检查法可行性研究 [J]. 中国药房, 2001, 12(1): 49.
- [26] 方焱, 邱季. 从 3 种期刊看我国近十年细菌内毒素检查法的应用进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(3): 184.
- [27] 张倩, 金城, 肖小河, 等. 中药注射剂不良反应与质量波动早期预警方法的商建 [J]. 中草药, 2009, 40(3): 337-340.

中药抗支气管哮喘作用机制的研究进展

胡 静¹, 廖茂梁², 张铁军²

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

摘 要: 支气管哮喘是世界范围内严重威胁人类健康的一种慢性疾病。哮喘病防治和新药的研究已在世界范围内受到广泛的关注。根据中药作用机制的不同, 对近年来中药治疗支气管哮喘的实验研究进行综述。中药治疗哮喘是多靶点、多方位调节整个机体的动态平衡, 治疗本病具有潜在优势, 为挖掘新药提供了广阔的思路。

关键词: 支气管哮喘; 作用机制; 气道慢性炎症

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)12-2008-04

Advances in studies on anti-asthma mechanism by Chinese materia medica

HU Jing¹, LIAO Mao-liang², ZHANG Tie-jun²

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Key words: bronchial asthma; mechanism; chronic airway inflammation

支气管哮喘是世界范围内严重威胁人类健康的一种慢性疾病。目前, 支气管哮喘在全球各国平均发病率为 5%, 在西方发达国家呈上升趋势, 严重影响人们的身心健康^[1]。防治哮喘已成为全球公共卫生问题。

支气管哮喘在祖国医学中属“哮证”、“喘证”、“痰饮”等范畴。中医理论认为哮喘的发生为宿痰内伏于肺, 复加外

感、饮食、体虚病后等因素, 以致痰阻气道、肺气上逆所致。而现代医学认为支气管哮喘是一种以肥大细胞反应、嗜酸细胞浸润为主的气道慢性炎症。对于易感者(尤其是特应症患者), 这种炎症可导致气道反应性增高, 并可引起不同程度的、广泛的、可逆性气道通气障碍的临床症状, 表现为突然、反复发作的气喘、呼吸困难和咳嗽。在哮喘发病过程中, 机

收稿日期: 2009-05-12

作者简介: 胡 静(1984--), 女, 河南新乡人, 硕士研究生, 主要从事中药复方和新药开发研究。

Tel: 13920633282 E-mail: hjingu@163.com