

• 药事管理 •

含贝母药材的中药制剂质量控制研究的思考

王玲玲¹, 王 曙², 曲建博¹, 阳长明^{1*}

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041

摘 要: 贝母具有清热、化痰、止咳的功效, 是治疗肺经疾病的要药, 也是常见的中药材。《中国药典》2020 年版收录浙贝母、川贝母、平贝母、伊贝母、湖北贝母 5 种贝母药材, 其中, 川贝母来源有 6 个基原, 伊贝母 2 个基原, 浙贝母、湖北贝母、平贝母各 1 个基原。通过对历版《中国药典》收录的贝母药材标准变化情况、贝母中生物碱类成分研究及《中国药典》2020 年版含贝母药材中药制剂情况等方面的分析, 提出对含贝母药材中药制剂质量控制的建议, 为提高含贝母药材中药制剂的质量提供参考。

关键词: 贝母; 中国药典; 中药制剂; 质量控制; 生物碱类

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)11-3462-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.11.034

Consideration of quality control of traditional Chinese medicine preparations containing fritillaria

WANG Ling-ling¹, WANG Shu², QU Jan-bo¹, YANG Chang-ming¹

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Fritillaria has the effects of clearing heat, resolving phlegm and relieving cough. It is an important medicine for the treatment of pulmonary meridian diseases and a common Chinese herbal medicine. 2020 Edition of *Chinese Pharmacopoeia* contains five species of fritillaria: *Fritillariae Thunbergii Bulbus*, *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*, *Fritillariae Ussuriensis Bulbus*, *Fritillariae Pallidiflorae Bulbus*, *Fritillariae Hupehensis Bulbus*. *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* has six origins. *Fritillariae Pallidiflorae Bulbus* has two origins. *Fritillariae Thunbergii Bulbus*, *Fritillariae Hupehensis Bulbus* and *Fritillariae Ussuriensis Bulbus* have one origin. Standard variation of fritillaria in different versions of *Chinese Pharmacopoeia*, study on alkaloids in fritillaria, and traditional Chinese medicine preparations containing fritillaria in 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia* were analyzed and studied, in order to put forward suggestions on quality control of traditional Chinese medicine preparations containing fritillaria, and provide references for improving the quality of traditional Chinese medicine preparations containing fritillaria.

Key words: fritillaria; *Chinese Pharmacopoeia*; traditional Chinese medicine preparations; quality control of traditional herbal medicine; alkaloids

贝母来源于百合科贝母属植物的干燥鳞茎, 药用历史悠久, 《名医别录》是较为明确的百合科贝母属植物以贝母之名入药的最早记载^[1]。贝母具有清热、化痰、止咳的功效, 是治疗肺经疾病的要药, 也是常见的中药材。《中国药典》2020 年版收载 5 种贝母, 分别为浙贝母、川贝母、湖北贝母、伊贝母和平

贝母; 其中, 川贝母来源有 6 个基原, 伊贝母 2 个基原, 浙贝母、湖北贝母、平贝母各 1 个基原。本文对《中国药典》1953—2020 年版的贝母药材标准变化及收录情况、生物碱类成分研究、《中国药典》2020 年版含贝母药材中药制剂情况等方面进行分析, 以期对含贝母药材中药制剂的质量控制研究提供参考。

收稿日期: 2021-02-18

作者简介: 王玲玲, 女, 助理研究员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85242907 E-mail: wangll@cde.org.cn

*通信作者: 阳长明, 男, 主任药师, 高级审评员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85242875 E-mail: yangcm@cde.org.cn

1 贝母药材标准

《中国药典》1963年版首次收录浙贝母、川贝母为贝母药材,《中国药典》1977年版增加了伊贝母、平贝母,《中国药典》2000年版增加了湖北贝母;《中国药典》2000—2020年版均收录上述5种贝母药材,其中从2010年版起,川贝母项下收录了“栽培品”。药典标准作为贝母药材质量控制的通用性标准,对贝母药材的质量控制起着非常重要的作用。但随着贝母栽培技术的发展,野生品数量减少、栽培品占比上升,贝母的外观性状、产地等方面也发生变化,对贝母药材质量控制提出了更高的要求。

1.1 基原

历版《中国药典》收录的浙贝母、湖北贝母、平贝母、伊贝母的药材基原未发生变化,但川贝母基原发生变化较大。《中国药典》1963年版收录的川贝母药材基原为罗氏贝母 *Fritillaria roylei* Hook. 和卷叶贝母 *F. cirrhosa* D. Don,《中国药典》1977—2005年版收录的川贝母药材基原为川贝母 *F. cirrhosa* D. Don、暗紫贝母 *F. unibracteata* Hsiao et K. C. Hsia、甘肃贝母 *F. przewalskii* Maxim.、梭砂贝母 *F. delavayi* Franch.,《中国药典》2010年版收录的川贝母药材基原增加了瓦布贝母 *F. unibracteata* Hsiao et K. C. Hsia var. *wabuensis* (S. Y. Tang et S. C. Yue) Z. D. Liu, S. Wang et S. C. Chen 和太白贝母 *F. taipaiensis* P. Y. Li;《中国药典》2015—2020年版的川贝母药材基原与2010年版相同,均为6个基原。

1.2 性状

从大小、外观颜色分析历版《中国药典》贝母性状变化,伊贝母、湖北贝母性状基本未发生变化;川贝母在《中国药典》2010年版中增加了栽培品规格,性状分别按松贝、青贝、炉贝、栽培品进行描述;浙贝母、平贝母性状描述发生了变化,颜色描述整体变深。如浙贝母中珠贝由《中国药典》1985—2015版的“表面白色”修订为2020年版的“表面棕黄色至黄褐色,或表面类白色至淡黄色”,浙贝片由《中国药典》1985—2015年版的“边缘表面淡黄色,切面平坦,粉白色”修订为2020年版的“外皮黄褐色或灰褐色,略皱缩;或淡黄色,较光滑。切面微鼓起,灰白色;或平坦,粉白色”。平贝母的大小由《中国药典》1977年版的“高0.5~0.8 cm,直径1~2 cm”修订为1990—2020年版的“高0.5~1 cm,直径0.6~2 cm”;颜色描述由1977—2010年版的“表面类白色或微棕黄色”修订为2015年版的

“表面黄白色或浅棕色”。

1.3 质量控制

质量控制项目的变化是基于对贝母药材外在性状和内在成分认识不断深入的结果,也是对贝母药材质量控制要求不断提高的表现。对比贝母的历版药典标准质量控制项目,发现质量控制水平在逐步提高。质量控制项目由《中国药典》1963年版的性状、显微鉴别提高为性状、显微鉴别、薄层色谱(TLC)、含量测定等多种质控指标。

《中国药典》1963—1985年版中贝母药材质量控制项有性状、显微鉴别,浙贝母在1985年版增加了TLC质量控制项目。《中国药典》1990—2000年版中,除川贝母外,其他贝母药材质量控制项增加了TLC鉴别方法,且《中国药典》2000年版中湖北贝母增加了以湖贝甲素为对照品薄层扫描法的含量测定。《中国药典》2005年版中浙贝母、川贝母、伊贝母检查项增加了水分、总灰分、浸出物,浙贝母还增加了以贝母素甲和贝母素乙为对照品的高效液相色谱(HPLC)含量测定方法。《中国药典》2010—2020年版中5种贝母质量控制项均有TLC鉴别、水分、总灰分、浸出物、含量测定(浙贝母、伊贝母、湖北贝母为HPLC方法,川贝母、平贝母是紫外-可见分光光度法测定总生物碱)等;《中国药典》2010年版增补本中对川贝母增加了聚合酶链式反应-限制性内切酶长度多肽性(PCR-RFLP)鉴别方法,是5种贝母中唯一采用PCR-RFLP技术进行质量控制的品种。

《中国药典》2020年版收录了5种贝母药材,质量控制项均涵盖了显微鉴别、TLC鉴别、含量测定、浸出物、水分、总灰分,但TLC鉴别、含量测定的指标成分有所不同,其含量测定的限度要求也不同,见表1。

1.4 功能

对比历版《中国药典》对贝母药材的功能描述,除湖北贝母的功能描述(清热化痰、止咳、散结)未发生改变外,其他4种贝母的功能描述均发生了变化。《中国药典》2020年版收录的5种贝母均有“清热、化痰、止咳”的功能描述;此外,浙贝母有“解毒散结消痈”的功能描述,川贝母有“润肺、散结消痈”的功能描述,平贝母与伊贝母有“润肺”的功能描述,湖北贝母有“散结”的功能描述。5种贝母的功能描述在历版《中国药典》标准中不断修订完善,如:(1)《中国药典》2020年版中浙贝母功能描述为“清热化痰止咳,解毒散结消痈”;主要删

表 1 《中国药典》2020 年版中 5 种贝母药材的指标成分及含量限度

Table 1 Index components and content limits of five species of fritillaria in 2020 edition of Chinese Pharmacopoeia

药材	TLC 鉴别	含量测定
浙贝母	贝母素甲、贝母素乙	HPLC 测定, 规定含贝母素甲和贝母素乙的总量不得少于 0.080%
川贝母	贝母素乙	紫外-可见分光光度法测定, 含总生物碱以西贝母碱计, 不得少于 0.050%
伊贝母	对照药材、西贝母碱	HPLC 测定, 含西贝母碱苷和西贝母碱的总量, 不得少于 0.070%
平贝母	对照药材	紫外-可见分光光度法测定, 含总生物碱以贝母素乙计, 不得少于 0.050%
湖北贝母	对照药材、湖贝甲素	HPLC 测定, 含贝母素乙不得少于 0.16%

去了 1963 年版中“润肺”、1985—1995 年版中“开郁”的功能描述; (2)《中国药典》2020 年版中川贝母功能描述为“清热润肺, 化痰止咳, 散结消痈”; 与 2010、2015 年版描述一致, 2010 年版中川贝母的功能描述是对 1963—2005 年版功能描述的概括; (3)《中国药典》2020 年版中平贝母功能描述为“清热润肺, 化痰止咳”; 在 1990 年版时将“清肺”修改为“清热润肺”; (4)《中国药典》2020 年版中伊贝母功能描述为“清热润肺, 化痰止咳”; 主要是在 1995 年版时, 删除“散结”的功能描述, 将“清肺”修改为“清热润肺”。

不同贝母的功能略有差异, 临床用药习惯也不同。川贝母主用于润肺, 浙贝母主用于宣肺, 浙贝母的泻火功能较川贝母强, 湖北贝母的祛痰作用较强^[2]; 伊贝母、平贝母常作为川贝母的代用品在临床上使用^[2]。

2 贝母中生物碱类成分研究

贝母具有清热、化痰、止咳的功效, 生物碱为其主要有效成分之一, 常用于呼吸系统疾病的治疗。贝母中常见的生物碱有贝母素乙、贝母素甲、西贝母碱、西贝母碱苷、贝母辛、湖贝甲素、浙贝甲素等。但不同种类或不同基原的贝母, 其生物碱类成分的种类和含量存在差异。

对于生物碱类成分, 贝母素甲和贝母素乙是湖北贝母和浙贝母的代表性成分; 一般湖北贝母的贝母素乙的含量高于贝母素甲, 浙贝母的贝母素甲含量高于贝母素乙, 且均含有贝母辛, 湖北贝母中含有特有成分湖贝甲素^[3-4]。川贝母中生物碱以西贝母碱、西贝母碱苷和贝母辛具有代表性。平贝母中代表生物碱为平贝碱甲、平贝碱乙^[5]。

对于生物碱总量, 湖北贝母和浙贝母中生物碱含量较高。川贝母中来源于瓦布贝母和川贝母的药材(以青贝为主)中生物碱含量相对较高, 来源于暗紫贝母和甘肃贝母的药材(以松贝为主)中生物碱含量相对较低, 太白贝母和梭砂贝母(炉贝)中生物碱含量居于前两者之间^[6]。伊贝母中生物碱含

量与川贝母中青贝相当^[6]。平贝母生物碱含量比较低^[7]。此外, 川贝母基原复杂, 不同基原的川贝母, 其生物碱类成分也存在一定差异。川贝母中常见的生物碱有西贝母碱、贝母素乙、贝母素甲、贝母辛、西贝母碱苷、梭砂贝母碱、异浙贝甲素等^[8]。西贝母碱、西贝母碱苷、贝母辛在大多数川贝母中均能检测出。贝母素乙在瓦布贝母和部分川贝母(栽培品)中含量相对较高, 在其他 4 种基原中含量较低或基本检测不到^[6]。

结合相关文献报道^[4,7,9]与《中国药典》2020 年版贝母药材标准中质量控制指标成分, 应关注: (1) 贝母素乙和西贝母碱为一对差向异构体, 在 TLC 鉴别中较难分离, 川贝母中的暗紫贝母、川贝母、甘肃贝母含有西贝母碱, 不含或较难检测出贝母素乙^[9]; 而《中国药典》2020 年版川贝母药材标准的 TLC 鉴别以贝母素乙为指标成分进行鉴别, 专属性不强。(2) 平贝母中贝母素乙含量极低, 采用高效液相色谱-蒸发光散射检测法(HPLC-ELSD)几乎检测不出, 采用高效液相色谱-电雾式检测器法(HPLC-CAD)能检测出平贝母中含量极低的贝母素乙; 而《中国药典》2020 年版中平贝母药材标准含量测定采用紫外-可见分光光度法以贝母素乙为指标成分测定总生物碱含量, 该方法的专属性、可行性和灵敏度值得商榷。

3 《中国药典》2020 年版含贝母药材中药制剂情况

3.1 基本情况

《中国药典》2020 年版共收录 82 个含贝母的中药制剂, 含浙贝母的制剂有 38 个, 含川贝母的制剂有 41 个, 含平贝母的制剂有 3 个, 未收录含有湖北贝母和伊贝母的制剂。其中, 《中国药典》2020 年版新增四方胃胶囊、乳康颗粒、苦甘颗粒、消癥丸、银黄清肺胶囊 5 个含浙贝母的中药制剂, 新增金嗓清音胶囊、清降片 2 个含川贝母的中药制剂。

含贝母药材中药制剂从剂型分类分析, 丸剂有 32 个、胶囊剂 12 个、颗粒剂 11 个、片剂 10 个、

合剂 6 个、散剂 4 个、煎膏剂 3 个，糖浆剂 3 个、酏剂 1 个。丸剂数量最多，占比 39.02%。

含贝母药材中药制剂从适应症分类分析，呼吸系统制剂 63 个、非呼吸系统制剂 19 个。呼吸系统制剂数量最多，占比 76.83%。

含贝母药材中药制剂从适用人群分类分析，适用人群明确可用于儿童的制剂有 22 个。

含贝母药材中药制剂从入药方式分析，粉末入药的制剂 57 个（丸剂有 30 个，胶囊剂 10 个，颗粒剂 4 个，片剂 9 个，散剂 4 个），采用乙醇为溶媒的制剂有 14 个，采用水煎煮工艺的制剂有 10 个，有 1 个制剂为部分粉末入药、部分乙醇溶媒提取。粉末入药方式的制剂最多，占比 69.51%；其中，丸剂以粉末入药方式的数量最多。

综上所述，含贝母药材中药制剂中以丸剂数量

最多，32 个丸剂中采用粉末直接入药的制剂有 30 个（占 93.75%）；贝母是清热、化痰、止咳的良药，82 个制剂中具有清热、化痰、止咳等作用的制剂有 63 个（占 76.83%）；入药方式中采用粉末直接入药的制剂最多有 57 个（占 69.51%），其中有 39 个制剂为呼吸系统疾病用药。

3.2 质量控制

表 2 列出了 82 个含贝母药材中药制剂质量标准对贝母药材的质量控制情况，由此可知：（1）未针对贝母建立质量控制的中药制剂多达 36 个。（2）建立了显微鉴别方法的有 28 个中药制剂，均为粉末直接入药的中药制剂。（3）建立了 TLC 鉴别方法的有 27 个，其中含浙贝母的制剂有 19 个，含川贝母的制剂有 8 个。（4）针对贝母建立了 HPLC 含量测定的制剂有 5 个，均为含浙贝母的制剂。

表 2 82 个含贝母药材中药制剂质量标准对贝母药材的质量控制情况

Table 2 Quality control of fritillaria in 82 quality standards for traditional Chinese medicine preparations containing fritillaria

质量控制	浙贝母	川贝母	平贝母	总计	
				数量	占比/%
无质量控制	13	20	3	36	43.91
仅显微鉴别	5	13	0	18	21.95
仅 TLC 鉴别	10	4	0	14	17.07
仅含量测定	1	0	0	1	1.22
显微鉴别和 TLC 鉴别	5	4	0	9	10.98
TLC 鉴别和含量测定	3	0	0	3	3.66
显微鉴别、TLC 和含量测定	1	0	0	1	1.22
总计	38	41	3	82	100.00

指标成分方面：（1）38 个含浙贝母的制剂中有 19 个制剂建立了 TLC 鉴别、5 个制剂建立了 HPLC 含量测定方法。TLC 鉴别中，仅采用对照药材为对照的制剂有 5 个，仅以贝母素甲为对照的制剂有 2 个，以对照药材和贝母素甲为对照的制剂有 3 个，以贝母素甲和贝母素乙为对照的制剂有 3 个，以对照药材、贝母素甲和贝母素乙为对照的制剂有 6 个；HPLC 含量测定指标成分以贝母素甲为对照的制剂有 1 个，以贝母素甲和贝母素乙为对照的制剂有 4 个。可知，在含浙贝母制剂的质量控制中，指标成分主要以贝母素甲、贝母素乙及对照药材为对照，与药材标准中质控指标选择一致；（2）41 个含川贝母的制剂中只有 8 个制剂建立了 TLC 鉴别方法，均以对照药材为对照；41 个制剂均未建立含量测定方法。川贝母药材标准中以贝母素乙和西贝母碱为指标成分进行质量控制，但在含川贝母中药制剂中以

对照药材为对照，制剂指标成分选择与药材指标成分不同。

综上所述，含贝母药材中药制剂中，针对贝母药材质量控制整体水平不高，专属性低，有 43.91% 制剂未针对贝母药材建立质量控制项目；含川贝母的制剂中有 20 个制剂未针对川贝母建立质量控制项目；含浙贝母的制剂中有 13 个未针对浙贝母建立质量控制项目；含平贝母的 3 个制剂均未针对平贝母建立的质量控制项目。

4 思考与建议

4.1 固定药材基原

基原准确是保证药材质量的基础，中药新药所用药材应根据药物研究设计的要求固定药材基原^[10]。中药制剂所用药材基原不应随着《中国药典》药材标准中基原的变化而发生变化，如川贝母基原在《中国药典》2010 年版增加了瓦布贝母、太白贝母 2 种

基原,对于 2010 年以前上市的含川贝母的中药制剂,就不应简单地将瓦布贝母或太白贝母作为川贝母在该制剂中使用。对于临床试验研究用样品,应在临床试验前固定药材基原。若由于药材资源匮乏等原因确需变更药材基原的,可参照《中药新药用药材质量控制研究技术指导原则(试行)》^[10]等相关指导原则进行相关研究。

4.2 加强药材源头控制,提高质量控制专属性

药材质量直接影响制剂的临床疗效和用药安全,为保证制剂质量稳定可控、安全有效,应加强药材的源头控制,包括提高药材质量控制的专属性。《中国药典》2020 年版共收录 5 种贝母药材,来源于 12 个基原,基原复杂,化学成分亦存在差异(如川贝母不同基原的活性成分含量有明显差异),可根据中药材质量研究相关的指导原则进行药材标准的提高研究,建立药材内控标准。如川贝母药典标准中以贝母素乙为对照品的 TLC 鉴别,而湖北贝母、浙贝母等贝母中含有贝母素乙,鉴别方法的专属性较差;川贝母作为贵细类名贵药材,价格昂贵,市场上掺杂使假的现象较多,应结合川贝母药材特点,提高川贝母药材质量控制专属性。

4.3 重视粉末直接入药可能引起的微生物污染

贝母药材粉性大,在贮藏过程中易受潮发霉变质,可能会增加药材携带的微生物污染水平。《中国药典》2020 年版收录的 82 个含贝母的中药制剂中有 57 个制剂采用粉末直接入药,包含 30 个丸剂。粉末直接入药,其携带的微生物如不经适当处理会直接影响制剂质量,应重视粉末直接入药可能引起的微生物污染。为此应严格控制入药粉末的染菌水平,可参考《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则(试行)》^[11]等相关指导原则开展饮片清洗等净制工艺的研究,也可根据研究情况增加除菌处理,建立内控标准,提高饮片质量,确保制剂安全有效。

4.4 完善制剂质量控制

通过分析《中国药典》2020 年版含贝母的制剂质量控制情况,82 个制剂中有 43.91%未针对贝母建立专属性的质量控制项目,建议含贝母药材中药制剂质量标准研究中建立针对贝母的专属性质量控制方法,特别是对含贵细类药材(如川贝母)的制剂。质量控制指标成分的选择应重点考虑与临床功能主治相关的活性成分及专属性成分,如贝母通常

选择生物碱类成分,但同时应考虑不同基原的贝母其生物碱类成分的差异。质量控制限度的确定应考虑药材、制剂、临床用药有效性之间的关联性,并结合多批生产数据制定合理的限度或范围;对于中药新药,应根据临床试验用样品的测定结果,制定合理的含量范围(上、下限);对于中药制剂质量标准的研究,可参考《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》^[12]、《中药新药质量研究技术指导原则(试行)》^[13]等相关指导原则开展研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 尚志钧,刘晓龙. 贝母药用历史及品种考察 [J]. 中华医史杂志, 1995(1): 38-42.
- [2] 游燕. 贝母类药材的分类及其功效、化学成分、药理作用之比较 [J]. 江苏中医药, 2010, 42(2): 57-58.
- [3] 赵倩,李波,关瑜,等. 贝母属药材化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中国药业, 2020, 29(5): 57-60.
- [4] 车朋,刘久石,齐耀东,等. UPLC-ELSD 同时测定贝母类药材中 6 种生物碱的含量 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6): 1393-1398.
- [5] 王海璐,魏宇,金银萍. 平贝母与川贝母的异同点及平贝母发展优势研究 [J]. 中国现代中药, 2020, doi: 10.13313/j.issn.1673-4890.20200312005.
- [6] 王玲玲. 伊贝母与川贝母理化鉴别方法的研究 [D]. 成都: 四川大学, 2016.
- [7] 于国强,王玲玲,王琳玲,等. 贝母类药材的 TLC 鉴别 [J]. 华西药学杂志, 2016, 31(4): 439-440.
- [8] 周琪,雷乾妮,赵军宁,等. 川产道地药材川贝母(栽培品)鉴别与品质研究 [J]. 世界中医药, 2020, 15(2): 225-230.
- [9] 龚盼竹,谢慧敏,谢慧淦,等. 暗紫贝母与卷叶贝母的栽培品 HPLC-ELSD 指纹图谱及对比分析研究 [J]. 华西药学杂志, 2019, 34(5): 485-489.
- [10] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药用药材质量控制研究技术指导原则(试行)》的通告(2020 年第 31 号) [EB/OL]. [2020-10-12]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=8f11f5ed03d3ef1d>.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则(试行)》的通告(2020 年第 31 号) [EB/OL]. [2020-10-12]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=8f11f5ed03d3ef1d>.
- [12] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》的通告(2020 年第 31 号) [EB/OL]. [2020-10-12]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=8f11f5ed03d3ef1d>.
- [13] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药质量研究技术指导原则(试行)》的通告(2021 年第 3 号) [EB/OL]. [2021-01-14]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=bf5b39ea28944028>.

[责任编辑 崔艳丽]