

基于国家药品标准的肺系病清热类中药注射剂含量测定相关问题概述

包强¹, 闫志攀¹, 肖正国¹, 乔莉¹, 李喜香¹, 刘效栓¹, 李范珠² (1. 甘肃省中医院, 兰州 730050; 2. 浙江中医药大学, 杭州 310053)

摘要: 肺系病清热类中药注射剂目前广泛应用于临床, 但其质量标准尚不完善的问题一直是医药界关注的焦点。受中药注射剂固有的特点和历史原因制约, 部分肺系病清热类中药注射剂含量测定存在测定指标单一、检测方法专属性较低等问题, 对产品质量控制实际意义不强。本文就肺系病清热类中药注射剂含量测定相关问题的现状和有待商榷的问题, 从测定指标的选择、含量范围的规定、测定方法与技术以及指纹图谱应用等方面提出了国家药品标准含量测定存在的问题及解决思路, 以期为药品标准提高工作提供参考。

关键词: 中药注射剂; 含量测定; 肺系病; 有效成分; 含量范围; 指纹图谱

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)14-1665-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.14.001

引用本文: 包强, 闫志攀, 肖正国, 等. 基于国家药品标准的肺系病清热类中药注射剂含量测定相关问题概述[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(14): 1665-1670.

Summary of Research on Related Questions of Content Determination of Pulmonary Diseases with Heat-clearing Traditional Chinese Medicine Injection Based on National Drug Standard

BAO Qiang¹, YAN Zhipan¹, XIAO Zhengguo¹, QIAO Li¹, LI Xixiang¹, LIU Xiaoshuan¹, LI Fanzhu² (1. Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China; 2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: Traditional Chinese medicine injection with clearing heat in pulmonary disease are widely used in clinical practice, but incomplete quality standards have been the focus of attention from medical professionals. Restricted by the inherent characteristics and historical reasons of traditional Chinese medicine injections, the content determination items of some varieties have problems such as single measurement index and low specificity of the detection method. The practical significance of content determination is not good for product quality control. This article analyze the selection of content measurement indicators, the content range specification, measurement methods and techniques, and the application of fingerprints, and presents the problems and solutions of content in order to provide a reference for the improvement of national drug standards.

KEYWORDS: traditional Chinese medicine injection; content determination; pulmonary disease; active ingredients; content range; fingerprint

中药注射剂是从传统中药制剂基础上发展起来的现代中药剂型, 体现了传统中医药与现代药物制剂技术的结合, 具有疗效显著、起效快的特点, 对急症、重症患者尤其适用^[1-2]。清热类中药注射剂具有清热解毒、疏风解表、透邪等功效, 在临床上广泛用于肺系病的治疗, 涉及发热咳嗽、咽痛、咽炎、上呼吸道感染、轻型肺炎、病毒性肺炎、急性扁桃体炎、急性支气管炎等疾病^[3-4]。目前, 上市的清热类中药注射剂约有 30 余个品种, 其国家药品标准收载于部颁标准、局颁标准和中国药典, 个别品种执行企业注册标准^[5-6]。近年来

清热类中药注射剂不良反应/严重不良事件不断出现, 其作为临床用药的高风险品种一直备受关注。

中药注射剂安全性和有效性的基础和保障是质量可控, 科学合理的药品质量标准是质量保证体系的重要组成部分^[7]。含量测定是控制药品质量的核心项目, 也是体现质量控制总体水平的重要指标。本文通过查询原国家食品药品监督管理局(SFDA)网站数据库和国家药典委员会网站“标准公示”, 确定数据库中法定中药注射剂(以批准文号国药准字“Z”为依据)品种和国家药品标准。根据各品种的生产销售规模和临床使用情况, 结合

基金项目: 国家中医药管理局 2015 年度中医药行业科研专项(201507001-06)

作者简介: 包强, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0931)2687248 E-mail: tunshu2008@163.com

SFDA 2007 年以来“药品标准提高行动计划”质量标准的完善,国家药典委员会对部分品种质量标准的修订情况遴选 10 种肺系病清热类中药注射剂,从含量测定指标的选择、含量范围和限度、检测技术与方法、指纹图谱与特征图谱的应用方面进行梳理和分析,可反映清热类中药注射剂目前质量标准的整体状况,为其质量标准提高工作提供参考。

1 肺系病清热类中药注射剂国家药品标准含量测定概述

目前,10 种肺系病清热类中药注射剂现行国家药品标准含量测定项下的具体内容见表 1。来源于原卫生部部颁标准的品种有 5 个,国家药品监督管理局的局颁标准有 4 个,仅有 1 个品种为中国药典品种。含量测定成分数量,部颁标准品种板蓝根和穿心莲注射液均测定 1 味药中 1 个成分,银黄注射液 2 味药各测 1 个成分,柴胡注射剂未

进行定量分析。局颁标准的品种,基本对各个中药进行了含量测定,部分品种同时测定了有效部位的含量,且对含量规定了上下限。从分析方法来看,基本采取了目前适用性最为普遍的 HPLC、GC 和 UV-vis 技术。除了板蓝根、穿心莲和银黄注射液,其余 7 个品种建立了指纹图谱,相似度计算模式和限度等见表 2。

2 肺系病清热类中药注射剂含量测定检测指标的选择和数量

目前,中药注射剂含量测定已从测定单一指标成分向多指标成分/组分过度,逐渐体现其复杂系统的有效物质特征。如痰热清注射液含量测定指标中:黄芩苷和野黄芩苷来源于君药黄芩;熊去氧胆酸、天冬氨酸等 11 种氨基酸分别来源于臣药熊胆粉和山羊角;咖啡酸和绿原酸来源于佐药金银花。黄酮类的黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷及汉黄芩素是黄芩的特征成分^[8]。熊去氧胆酸、鹅去

表 1 10 种肺系病清热类中药注射剂药品质量标准(含量测定)

Tab.1 Quality standards for 10 kinds of pulmonary disease with clearing heat in Chinese medicine injections(content determination)

品名	执行质量标准	标准号	测定成分/部位数量	含量测定指标(检测方法)	含量测定范围
喜炎平注射液	国家食品药品监督管理局标准	WS-10863(ZD-0863)-2002-2011Z	2	穿心莲内酯磺酸钠(UV)。穿心莲内酯总磺化物(HPLC) ^[6]	—
痰热清注射液	国家食品药品监督管理局标准	YBZ00912003-2007Z-2009-2012	5	同时测定黄芩苷和熊去氧胆酸(HPLC-ELSD)。野黄芩苷、山羊角氨基酸总量、金银花有机酸总量(HPLC)	黄芩苷: 5.0~8.0 mg·mL ⁻¹ ; 熊去氧胆酸: 3.2~6.4 mg·mL ⁻¹ 。野黄芩苷: 50~150 μg·mL ⁻¹ 。山羊角氨基酸总量: 1.8~4.0 mg·mL ⁻¹ 。金银花有机酸总量: 0.30~1.20 mg·mL ⁻¹
热毒宁注射液	国家食品药品监督管理局总局标准	YBZ08202005-2015Z	6	同时测定栀子苷、断氧化马钱子苷、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸(HPLC)。总酸(UV-vis)	栀子苷: 7.2~12.6 mg·mL ⁻¹ ; 断氧化马钱子苷: 0.8~2.1 mg·mL ⁻¹ ; 绿原酸: 4.6~7.8 mg·mL ⁻¹ ; 新绿原酸: 1.8~3.7 mg·mL ⁻¹ ; 隐绿原酸: 1.7~3.6 mg·mL ⁻¹ 。总酸以绿原酸计: 10.9~19.0 mg·mL ⁻¹
双黄连注射液	卫生部药品标准(中药成方制剂第十八册)	WS ₃ -B-2104-96-2010	4	同时测定绿原酸、咖啡酸(HPLC)。黄芩苷、连翘苷(HPLC)	绿原酸、咖啡酸的总量: 0.21~0.32 mg·mL ⁻¹ 。黄芩苷: 6.5~8.7 mg·mL ⁻¹ 。连翘苷: 0.12~0.18 mg·mL ⁻¹
清开灵注射液	中国药典 2020 年版一部	—	5	胆酸、猪去氧胆酸(HPLC-ELSD)。栀子苷、黄芩苷(HPLC)。总氮量(半微量法)	胆酸: 1.50~3.25 mg·mL ⁻¹ ; 猪去氧胆酸: 1.00~3.20 mg·mL ⁻¹ 。栀子苷≥0.10 mg·mL ⁻¹ , 黄芩苷: 3.5~5.5 mg·mL ⁻¹ 。总氮量: 2.2~3.0 mg·mL ⁻¹
柴胡注射液	卫生部药品标准(中药成方制剂第十七册)	WS ₃ -B-3297-98-2011	—	—	—
鱼腥草注射液	国家食品药品监督管理局标准	WS ₃ -B-3264-98	4	同时测定 4-萜品醇、α-松油醇、乙酸龙脑酯、甲基正壬酮(GC-FID 法)	4-萜品醇 ≥ 4.0 μg·mL ⁻¹ ; α-松油醇: 2.0~10.0 μg·mL ⁻¹ ; 乙酸龙脑酯 ≥ 0.8 μg·mL ⁻¹ ; 甲基正壬酮: 6.0~20.0 μg·mL ⁻¹
板蓝根注射液	卫生部药品标准(中药成方制剂第二十册)	WS ₃ -B-3876-98	1	总氨基酸含量(氨基酸分析仪)	总氨基酸含量 ≥ 1.2 mg·mL ⁻¹
穿心莲注射液	卫生部药品标准(中药成方制剂第十九册)	WS ₃ -B-3635-98	1	穿心莲总内酯(UV-vis)	穿心莲总内酯 ≥ 2.5 mg·mL ⁻¹
银黄注射液	卫生部药品标准(中药成方制剂第十九册)	WS ₃ -B-3691-98	2	绿原酸、黄芩苷(UV-vis)	绿原酸、黄芩苷: 为标示量的 90.0%以上

表 2 10 种肺系病清热类中药注射剂质量标准(指纹图谱)

Tab. 2 Quality standards for 10 kinds of pulmonary disease with clearing heat in Chinese medicine injections(fingerprint)

品名	指纹图谱建立方式	相似度计算模式	相似度限度	是否同时进行含量测定
喜炎平注射液	HPLC	全谱	0.85	否
痰热清注射液	指纹图谱 1: HPLC 指纹图谱 2: HPLC	指纹图谱 1: 全谱(除去脯氨酸出峰以后的色谱峰) 指纹图谱 2: 全谱	0.90	是
热毒宁注射液	指纹图谱 1: HPLC 指纹图谱 2: GC-FID	指纹图谱 1: 全谱 指纹图谱 2: 全谱(扣除相对保留时间与 s 峰保留时间比值为 0.18 之前的溶剂峰)	共有峰面积之和应不小于总峰面积 90%, 各共有峰面积比值和相对保留时间与标准指纹图谱相关值比较, 应符合规定	否
双黄连注射液	HPLC	全谱(剪切 5 min 之前和 50 min 之后的色谱峰), 去除 10 号峰	0.90	否
清开灵注射液	HPLC	全谱	0.80	否
柴胡注射液	GC-FID	特征峰	6 个特征峰的相对保留时间在规定时间内的±8%范围内。	否
鱼腥草注射液	GC-FID	全谱	0.93	是
板蓝根注射液	—	—	—	—
穿心莲注射液	—	—	—	—
银黄注射液	—	—	—	—

氧胆酸及胆酸均为熊胆中胆汁酸类有效成分^[9]。山羊角中的蛋白质经水解后产生多种活性氨基酸。而挥发油和包括绿原酸和异绿原酸等成分的绿原酸类化合物是金银花的主要有效成分^[10]。熊胆中的鹅去氧胆酸对肝脏有一定的毒性, 因此在检查项下对其进行限量控制。痰热清注射液含量测定指标的选择兼顾组方各个药味, 基本选取每种中药的一种或多种成分, 能够较好地控制制剂的投料。

测定成分多为注射剂组方中药的指标/特征成分, 而未结合主要功效及主治功能。部分品种测定指标的药理效应与其功效关联性不强, 对产品质量控制的实际意义有限。从这些品种的处方组成药味来看, 金银花、连翘、黄芩 3 味药材的出现频次较高。基于“效应成分指数”的研究, 张慧等^[11]建立了双黄连制剂 HPLC 指纹图谱含量测定方法, 通过偏最小二乘-判别分析法对制剂的抗菌效价和定量指纹峰含量相关性进行分析, 从而显示了与临床功效相关的药效成分。结果见表 1。结果显示, 野黄芩苷权重系数最大, 对药效贡献最大, 而黄芩苷对药效贡献最小, 连翘苷与制剂的疗效无关。李芸霞等^[12]基于“功效成分组”对连翘的主要解热功效成分进行研究, 发现其解热强度依次为连翘脂素、连翘酯苷、连翘苷。抗炎的活性顺序依次为连翘脂素、连翘酯苷 A、连翘酯苷 B^[13]。且连翘苷由于是药物外排泵 P-gp 的底物, 给药后体内吸收很少, 未显示抗炎活性^[14]。

双黄连注射液现行的含量测定项黄芩与连翘分别以黄芩苷、连翘苷为检测指标, 建议通过进一步的研究, 以野黄芩苷、连翘脂素为测定指标, 更好地体现其清热、解毒的主要功效。因此, 中药注射剂检测指标的确定在体现制备工艺和产品质量的同时, 需更加兼顾功效及主治功能, 使检测指标趋于科学合理, 更具实际意义。

3 肺系病清热类中药注射剂含量测定的限度/范围

含量范围设定是否合理对控制药物中有效成分的含量、监督生产企业的投料的真实性(是否正确投原料药)和准确性(是否按批准的处方量投料)、生产工艺起到非常关键的作用, 同时也是保证临床疗效的重要手段^[15-16]。纳入本文分析的 10 个品种, 如痰热清、热毒宁及清开灵注射液等大多数均规定了含量的上下限。热毒宁注射液现行国家药品标准中所检测的指标以及总酸均规定了含量的上下限, 与其原质量标准(YBZ08202005-2009Z)每 1 mL 中含栀子苷 9.0~14.0 mg·mL⁻¹、绿原酸 5.6~8.4 mg·mL⁻¹ 相比, 测定指标的含量范围进一步优化, 且新增加了 2 种单咖啡酰奎宁酸类物质。双黄连注射液原质量标准(WS₃-B-2104-96)仅测定了黄芩苷的含量(每 1 mL 应 ≥ 6.0 mg), 现行质量标准除了对绿原酸、咖啡酸的总量及连翘苷进行了控制, 黄芩苷含量(6.5~8.7 mg·mL⁻¹)下限略有提高, 同时控制了上限, 可以避免仅规定下限而导致含量过高而有可能产生不良反应的问题。

题,控制了制剂中黄芩的投料和黄芩提取物的制备工艺,对制剂的生产工艺也起到了监督的作用。

据文献报道,含量范围的制定应在固定药材的质量、制备工艺的基础上,在各批次含量稳定的情况下,结合成分含量的数值、测定方法、生产过程和贮存期间可能产生的偏差或变化而制定^[17]。目前,大多数中药注射剂的含量仅通过若干批次样品的实测结果而确定。含量范围的制定未能考虑注射剂制备工艺中关键有效成分的转移率,贮存期间可能发生的降解等产生的损失率,且这些过程之间缺乏关联性。因此,今后含量范围的制定要综合原料药的含量情况、产品的生产工艺、稳定性试验数据,结合多个批次的实测值综合确定。

4 肺系病清热类中药注射剂含量测定检测技术与方法

经过 SFDA 2007 年国家“药品标准提高行动计划”及近年来修订药品标准的品种,均采用了专属性强、灵敏度较高、分离效能高的测定技术,如 HPLC、UPLC、GC 等方法。表 1 的 10 个品种,痰热清、热毒宁及清开灵注射液在测定多个有效成分的同时,对总酸、总氮量等有效部位的含量也进行了限定。在现有的认知水平和技术条件下,完全明确注射剂中的有效成分和无效成分或杂质是非常困难的,因此在规定有效部位或大类成分的含量同时进行单体成分的含量规定,具有存在意义和实用价值,能对生产企业的合法生产起到监督作用。

目前,一测多评法等多指标成分定量技术的不断成熟与应用,实现了在对照品不易得到或缺乏的条件下,同时对多成分定量和多指标控制的要求。崔小弟等^[18]以绿原酸和栀子苷为参照物分别测定新绿原酸等 5 个有机酸、京尼平龙胆双糖苷、断氧化马钱子苷 2 种环烯醚萜苷类成分的相对校正因子(f),通过 f 计算了热毒宁注射剂 2 类有效部位的 9 种成分的含量。此外,清开灵注射液^[19]有机酸类成分的含量测定也有应用一测多评法的报道。

一测多评法在方法建立时需计算相对校正因子(relative correction factor, RCF)和相对保留时间(relative retention time, RRT),对方法的耐用性要求更高^[20-21]。与传统的多指标成分定量评价相比,该法突破了单体对照品供应的品种和数量限制,显著降低了检测成本,提高了工作效率,制定的

标准切实可行,经济合理。

5 肺系病清热类中药注射剂指纹图谱/特征图谱

纳入本文分析的 10 个品种的清热类注射剂,有 6 个品种建立了指纹图谱,柴胡注射液应用了特征图谱。鱼腥草注射液采用 GC-FID 建立了指纹图谱,同时进行了 4 个成分的定量测定,实现了定性和定量的统一。痰热清注射液建立了 2 张指纹图谱,指纹图谱 1 反映山羊角的投料,指纹图谱 2 反映总有机酸含量,控制了黄芩、金银花和连翘的投料,基本达到了对组方药材的控制,同时对山羊角和金银花进行了定量分析。热毒宁注射液指纹图谱 1 用 HPLC,以栀子苷为对照峰,确定了 14 个共有峰;指纹图谱 2 用 GC-FID 法以樟脑峰为参比峰,体现了处方中青蒿、金银花等药材中的挥发类成分的化学信息。

鉴于清热类中药注射剂的成分繁多和制备工艺的复杂,建立多张指纹图谱对生产过程的中间体和最终产品的化学信息进行全方位的表征,可较好地反映制剂的内在质量。如热毒宁注射液的中间体,按照制备工艺为中间体 I(金银花与青蒿混合提取物)和中间体 II(栀子提取物)。李林颖等^[22]建立了热毒宁注射液及其中间体 I、II 的 HPLC 指纹图谱,以绿原酸为参照峰建立了中间体 I 的指纹图谱,以栀子苷为参照峰建立了中间体 II 和成品注射剂的指纹图谱,确定了三者的共有峰数量为 23, 24 和 22 个,共有峰与参照峰 PRA 的 RSD 分别为 2.18%~8.48%, 1.00%~5.90%, 1.17%~6.38%。表明经复杂的制备工艺,成品和中间体主要有效成分的相对含量基本稳定,建立的方法稳定性良好,可用于生产工艺稳定性的监控。因此,指纹图谱的建立应根据品种的生产工艺,必要时制定生产不同阶段中间体的多张指纹图谱,结合处方组成亦可采用不同的分析方法,对不同理化性质的有效部位尽可能全面地提取化学物质信息的数据及变量。

从表 2 可看出,10 个品种指纹图谱的相似度评价方法有全谱相似度和特征峰(Mark 峰)相似度 2 种。这种评价模式不能从立体、多维的角度对中药注射剂的质量进行整体分析,且缺乏量化的数据和统一的标准,不利于提高指纹图谱的适用性^[23-24]。目前,基于指纹图谱结合化学模式识别的方法,可以将数理统计学、计算机信息技术与指纹图谱有机结合,挖掘指纹图谱中的潜在信息,快速识

别药物质量的差异^[25]。据文献报道,板蓝根注射液^[26]、参脉注射液^[27]均在相似度评价时采用了主成分分析和聚类分析的方法,为不同批次、不同生产厂家的注射剂质量的识别和检测提供了客观、便捷的手段。

6 总结与展望

发展中药注射剂是治病救人的需要,是传统中医理论与现代制药技术结合的体现,突破了中药惯用的给药方式^[28]。随着肺系病清热类中药注射剂广泛应用于临床,用药风险也随之明显增加,其部分原因是中药注射剂的质量标准尚不完善,检测方法和控制技术比较落后,无法保证药品质量的均一性和稳定性。如何在保持中医药特征的基础上,建立符合中药注射剂品种的含量测定标准是广大医药工作者探索的难题。

本文概述了肺系病清热类中药注射剂质量标准含量测定相关问题,从这些品种的现行国家药品标准和相关文献报道来看,建议纳入本文分析的10个注射剂品种:①未建立定量测定指标的品种,如柴胡注射液应尽快建立含量测定项,提高品种质量的可控性;②进一步优化测定指标的选择和数量,提高测定指标与功效的关联性,如双黄连注射液建议以野黄芩苷、连翘脂素为测定指标;③含量范围要同时规定上限和下限,结合产品的稳定性试验数据综合制定,起到监督企业生产投料和保证药品安全性、有效性的作用;④指纹图谱/特征图谱的建立应尽量与多指标定量测定结合。综合相似度计算,主成分分析和聚类分析等方法,更加全面准确地分析和评价中药注射剂的质量;⑤加大对对照提取物法、一测多评法,UPLC、GC、色谱-质谱联用等方法和技术的应用,降低检测成本,提高分析效率。力求今后制定的含量测定标准科学合理、技术先进、严谨可行,切实保障药品的安全性和有效性。

REFERENCES

- [1] CUI H Y, LIANG A H. Analyze causes of adverse reactions induced by traditional Chinese medicine injections from its quality standards[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(5): 934-940.
- [2] WANG D D, ZHANG H. Guiding role of evidence-based medicine in clinical reevaluation of traditional Chinese medicine injections[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(13): 1716-1720.
- [3] LI J S. Syndrome differentiation outline and syndrome recognition of pulmonary disease[J]. China J Chin Med(中医学报), 2019, 34(1): 1-5.
- [4] CUI Y Y, WU J R, ZHANG D, et al. Study on the epidemiological characteristics of adverse reaction caused by heat-clearing injection based on data mining[J]. Chin J Pharmacoepidemiol(药物流行病学杂志), 2017, 26(10): 675-682.
- [5] 周昕, 顾希钧. 中药注射剂批准情况与不良反应[J]. 上海医药, 2009, 30(8): 363-365.
- [6] ZHAO Y, SHI S M, WANG X, et al. Analysis of the improvement of national drug standard of traditional Chinese medicine injection and its progression[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2017, 31(8): 861-876.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则的通知[EB/OL]. 2010-9-29. <http://samr.cfda.gov.cn>.
- [8] 郑勇凤, 王佳婧, 傅超美, 等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中成药, 2016, 38(1): 141-147.
- [9] YUAN B, REN Y L, MA L, et al. Analysis on replacement of traditional Chinese medicine bear bile with bile acids based on drug properties[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(4): 738-743.
- [10] 赵梦姣. 金银花的有效成分及药理学研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(79): 33-34.
- [11] ZHANG H, LI S Y, FENG H L, et al. Quality control of Shuanghuanglian preparations using an effect-constituent index[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2019, 54(12): 2149-2154.
- [12] LI Y X, PENG C. The application of "efficacy components group" in toxicity/effect material basis of traditional Chinese medicine[J]. Pharm Clin Chin Mater Med(中药与临床), 2018, 9(1): 53-58, 65.
- [13] QUAN Y Y, YUAN A, GONG X H, et al. Investigation on anti-inflammatory components of *Forsythia suspensa*[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2017, 29(3): 435-438, 471.
- [14] FANG Y. The development of label-free cellular assays for drug discovery[J]. Expert Opin Drug Discov, 2011, 6(12): 1285-1298.
- [15] LIN H M, ZHOU G, WANG T. Analysis of research and development strategy of new traditional Chinese medicine injections[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2019, 28(8): 897-902.
- [16] MA L, YANG H X, TAN D J, et al. Discussion of establishment of acceptance criteria in drug specification[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2019, 28(5): 523-527.
- [17] YANG C M, QU J B, HAN W. Analysis of the items of standard quality control and the main problems for traditional Chinese medicine preparations containing aconitium alkaloids[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2015, 24(9): 983-985, 990.
- [18] CUI X D, LI Z D, XU F F, et al. Simultaneous determination of multi-Components quantitation in Reduning Injection by QAMS[J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2021, 32(7): 1669-1672.

- 2019, 30(5): 1116-1119.
- [19] ZHANG Q, ZHANG J Y, DONG L Y, et al. Simultaneous determination of chlorogenic acids in Qingkailing injection by QAMS[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2014, 36(4): 768-772.
- [20] WU W Y, GUO D A. Strategies for elaboration of comprehensive quality standard system on traditional Chinese medicine[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(3): 351-356.
- [21] LU J, SHI S M. Green analytical chemistry and the testing method of traditional Chinese medicine[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2019, 39(4): 580-587.
- [22] LI L Y, ZHU J B, FU S P, et al. HPLC fingerprints of Reduning injection and its intermediates[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2014, 45(2): 150-154.
- [23] XU Y, YANG H R, YANG Y S, et al. Research and prospect of fingerprint of traditional Chinese medicine[J]. World Latest Med Inf(世界最新医学信息文摘), 2018, 18(76): 91-94.
- [24] CHU Y B, SU X Q, LI D K, et al. Progress on quality control of traditional Chinese medicine injections[J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2018, 41(3): 345-353.
- [25] ZHOU L, LIANG S H, SUN Z, et al. Quality control research of Compound Xueshuantong capsules based on UPLC fingerprint combined with chemical pattern recognition[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2019, 39(1): 34-38.
- [26] YAO W F, CHEN R, SUN Y Q, et al. Pattern recognition of chromatographic fingerprints of Banlangen injections based on data preprocessing[J]. Comput Appl Chem(计算机与应用化学), 2008, 25(3): 337-341.
- [27] LU X F, BI K S, ZHAO X, et al. Authentication and distinction of Shenmai injection with HPLC fingerprint analysis assisted by pattern recognition techniques[J]. J Pharm Anal, 2012, 2(5): 327-333.
- [28] HE P, LI F J, LI L D, et al. Developing traditional Chinese medicine injection is the need for curing sickness to save patients[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2017, 42(6): 1011-1014.

收稿日期: 2020-12-24
(本文责编: 李艳芳)