

基于物质粗糙集理论的中药复方缓释制剂“总量” 释放动力学评价模式

岳鹏飞, 郑 琴, 朱根华, 伍振峰, 胡鹏翼, 杨 明*

(江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004)

摘要: 中药复方缓释制剂体外释放动力学评价研究是中药制剂现代化研究中不可分割的重要组成部分, 在现代复方中药研发中发挥着重要作用, 但目前尚缺乏符合中药自身多成分多靶点特征的释放动力学评价方法。本文在回顾分析既有评价模式利弊的基础上, 借鉴粗糙集理论, 提出基于物质粗糙集理论的中药复方缓释制剂“总量”释放动力学评价模式, 评价释放过程中复方中药制剂的化学物质“总量”动态变化特征, 以期“抛砖引玉”, 促进中药复方缓释制剂释放行为评价方法的发展。

关键词: 粗糙集理论; “总量”释放动力学; 多元校正计量; 效应计量; 中药缓释制剂

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 11-1354-07

“Total amount” release kinetics evaluation of traditional Chinese medicine sustained-release preparations based on material rough set theory

YUE Peng-fei, ZHENG Qin, ZHU Gen-hua, WU Zhen-feng, HU Peng-yi, YANG Ming*

(Key Lab of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education,
Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Abstract: The release kinetics research of sustained-release formulations of traditional Chinese medicines (TCM) is an inalienable part of the chain of TCM modernization, which plays an important role in the development of modern compound TCM preparation. However, the research method or pattern in line with the specific characteristics of TCM, i.e., multi-component and multi-target, is still lacking. On the basis of material rough set theory, this paper reviewed the advantages and disadvantages of the existing evaluation patterns and methods, a tentative idea about the “total amount” release characteristics evaluation on TCM compound sustained-release preparation has suggested so as to evaluate the release kinetics and to promote the development of evaluation methodology on TCM sustained-release preparations.

Key words: rough set theory; “total amount” release kinetics; multivariate calibration metrics; bioactivity metrics; TCM sustained-release preparation

缓释制剂体外释放行为评价是缓释制剂型设计、处方工艺优化与质量控制的基本手段。与化学药物相比, 由于中药及其复方制剂多成分和整体性的

特点, 套用化学制剂评价方法无法体现中药复方制剂释放过程中化学物质的全息特征, 不能评价中药多组分释放的同步性与整体性, 对设计中药缓释制剂的指导性意义不强^[1-3]; 鉴于中医药理论体系和中药固有的特性, 中药缓释制剂释放动力学理论尚需进一步研究与完善^[4]。

因此, 如何从整体角度研究中药复方缓释制剂的释放动力学, 合理评价制剂释放过程中复方化学

收稿日期: 2010-04-01.

基金项目: “十一五重大新药创制专项”中药复方释药系统技术平台项目 (2009ZX09310-005); “十一五”科技支撑计划项目 (2006BA109B08-1); 江西省卫生厅中医药科研项目 (2009A061, 2009A059).

*通讯作者 Tel: 86-791-7119010, Fax: 86-791-7118658,
E-mail: yangming16@126.com

物质总量的动态变化特征,建立符合中药复方复杂特点的缓释制剂释放行为评价模式,已成为制约中药缓控释制剂发展的难点。本文在分析已有评价模式的基础上,结合近年来的研究实践,探讨如何建立适合中药特点的缓释制剂释放动力学评价模式与方法。

1 中药复方缓控释制剂释放行为评价模式的现状

1.1 基于指标成分释放动力学评价方法

随着中药复方物质基础的深入研究,基于中药有效成分和有效部位的中药缓控释制剂得到了迅速发展。多数中药复方缓控释制剂释放度评价基本上模仿化学药物缓控释制剂的控制模式^[5-7],即:①通过对某一指标性成分或多个指标成分进行定量来实现中药复方缓释制剂体外释放评价,指标性成分的释放行为一般不能反映中药复方同步释放行为与整体性特色,单一成分释放行为控制模式对于中药复方缓控释制剂的评价不够全面;②复方指标成分性质复杂,检测条件不同,逐步分离单个成分进行定量检测,必须建立多种检测方法,耗时耗力,程序繁琐^[8]。

1.2 基于多组分谱特征的中药复方缓控释制剂评价方法

多组分是中药复方制剂的基本特征,中药释放特征是中药多组分动力学特征。针对此特点,国内学者已经尝试开展了符合中药特点的中药复方缓控释制剂体外释放动力学研究,如张继稳等^[8-10]建立的基于中药化合物组多组分谱特征的释放行为评价模式,即以中药多组分标准谱特征为参比,运用递推优化算法,计算获得溶出介质中化合物组含量,建立多组分中药的化合物组释放/溶出动力学评价方法;贺福元等^[11]建立的指纹图谱总量统计矩分析法,不以指纹图的特征峰为信息单元,而将指纹图谱看成由众多高斯曲线叠加而成的概率密度函数曲线,用统计矩分析各时间点释放样品指纹图谱的内在特征,从而实现释放行为的总量评价。上述两种模式基于中药多组分谱特征而实现中药多组分评价,为合理评价中药复方缓控释制剂的体外释放行为做出了有益的探索和尝试,为从整体角度探讨中药复方制剂的释放动力学评价提供了启示。

2 物质粗糙集理论用于中药复方缓释制剂释放动力学评价

2.1 物质粗糙集理论

粗糙集是人工智能领域中一个较新的学术热点,在机器学习、知识获取、决策分析和过程控制等领域得到了广泛的应用^[12]。粗糙集理论是一种描述不完整性和不确定性的数学工具,能有效地分析不精

确(imprecise)、不一致(inconsistent)和不完整(incomplete)等各种不完备的信息,还可以对数据进行分析和推理,从中发现隐含的知识,揭示潜在的规律。其主要思想是利用已知的知识库或标准信息,将不精确或不确定的知识用已知的知识库中的知识来(近似)描述或辨识,该理论与其他处理不确定和不精确问题理论的最显著的区别是它无需提供处理数据集合之外的任何先验信息^[13,14]。

粗糙集理论发展了经典的集合论,把用于分类的知识嵌入集合内,作为集合组成的一部分,集合的划分依赖于所掌握的集合属性信息,受限于认知的发展,是相对而不是绝对的;它建立在概率论分类机制基础上,将分类理解为在特定信息空间上的等价关系,而等价关系构成了对该空间集合特征的划分,加以量化表达,便可以实现“数学识别”、“数学分离”定量表征。其中化学计量学用于中药复杂体系的多元校正分辨计量便是物质粗糙集理论的应用与拓展,根据物质集的已有校验信息便可以从一系列复杂信号中去除噪声,进行分辨校正定量分析^[15-20]。

2.2 物质粗糙集理论用于中药复方缓释制剂释放动力学评价的可行性

中药(或植物药)制剂质量控制发展中提出的“总提取物”、“总浸膏”、“总黄酮”、“总皂苷”、“有效部位”、“指纹图谱”,以及《日本药典》汉方制剂“标准汤剂”等整体量化概念,体现了中药或天然药物制剂现阶段发展的有限性与阶段性,虽然不甚精确,但为表征制剂整体提供了相对合理可行的控制手段。此外,传统的中药药效学及安全性研究主要是建立在中药提取物的药理学和毒理学活性评价的基础上,这些在某种意义上已经奠定了中药基于粗糙集的物质形态与药效特征。

中药复方缓控释制剂体外释放动力学评价,归根结底就是评价复方中物质释放“量”的速度和程度,即相对于初始处方物质“量”(标准对照),规定时间点释放的物质组分(待测样品集)“量”的程度。因此,借鉴粗糙集理论,可以假定初始处方为“物质粗糙集”,规定时间点释放的物质组分为“待测物质集”,则释放动力学评价转化为从混合信号空间中辨识、求解这一系列“物质粗糙集”的定量问题。

因此,借鉴物质粗糙集理论,运用多元校正化学计量原理,本课题组尝试性地提出基于物质粗糙集理论的中药复方“总量”释放动力学评价模式,以期更合理地评价中药复方缓释制剂释放动力学特征。

3 基于物质粗糙集理论的中药复方缓释制剂“总量”释放动力学

3.1 总量释放动力学的基本概念

3.1.1 物质粗糙集 物质粗糙集是建立在成分或组分基础上的相对模糊概念,间接反映相关成分或组分的全息性,属于化学计量学介于“黑色体系”与“白色体系”之间的“灰色体系”范畴。根据物质基础的性质不同或“君臣佐使”配伍原则,中药复方可划分为一个或多个可控“物质粗糙集”(或“物质集单元”),物质集的基本属性:① 物质集的定性属性。物质集及其单元由单个或多个组分或有效部位组成,各物质元素组成决定了该物质集的基本定性性质,通过对各组分的相对特征(多通道量测化学或效应矢量信息等)进行量化,即可实现物质集的定性分辨;② 物质集的定量属性。物质集量测特征可反映该中药复方缓控释制剂各释放时间点的化学背景,可以利用相应标准药材或标准提取物半成品、或反映组分含量的特征指标对中药物质集单元进行定量校正。

3.1.2 “总量”释放动力学 描述各“物质粗糙集”在释放过程中的“总量”动态变化,重视个体成分在整个可辨识的“物质粗糙集”中“量”的贡献,但不局限于个体成分的“量”,这种贡献不是简单意义上的加和,而是基于标准“物质粗糙集”进行整体量化(化学计量或生物效应计量等)的增益特征,从而实现对中药复方制剂释放行为的整体评价。

3.1.3 “随方同步”释放方式 现阶段的中药复方缓控释制剂主要是根据传统经典方以“频服”给药方式、且用药疗程较长的汤剂发展而来,传统汤剂中

“君臣佐使”各组分是随方同步释放到胃肠吸收部位而发挥药效,这为中药复方缓控释制剂释放方式设计奠定了基础。因此,鉴于中药复方物质基础及其生物药剂学性质、药效机制不够明确,中药复方缓控释制剂应该遵循传统配伍原则与施药理念,实现随方同步的释放评价方式,“总量均衡、整体溶散”释药,以最大限度地达到原方汤剂治法意图。

3.2 物质粗糙集辨识定量的评价技术

参考既往学者相关研究工作,结合本课题组的研究基础,笔者认为可通过物质信息的化学层面定量和生物活性的效应层面定量两种模式辨识、定量物质粗糙集。

3.2.1 化学计量表达的总量释放动力学 基于多元校正化学计量模型^[21]的中药复方缓控释制剂体外释放行为评价模式(图1),通过评价各“物质粗糙集”在释放过程中的“物质总量”变化,实现对中药复杂多组分制剂释放行为的整体评价,各个“物质粗糙集”可近似看作一“整体标准物质”,其“量”可以借助一系列光谱(或其他分析谱)多通道量测矢量加以辨识表征,运用多元校正计量模型(如Kalman filter法, P-matrix法, Partial least squares法等),进行校正定量,建立样品多通道量测的响应值与样品物质粗糙集量的关系模型,以物质子集的“量”对中药缓控释制剂释放动力学进行评价。

Ling等^[22]采用Kalman滤波法,选取220~400 nm的吸收光谱为银翘解毒丸的物质组浓度标准谱(相当于物质粗糙集标准谱),以样本的物质组谱特征为依据,获得释放介质中的物质组含量,对银翘解毒丸

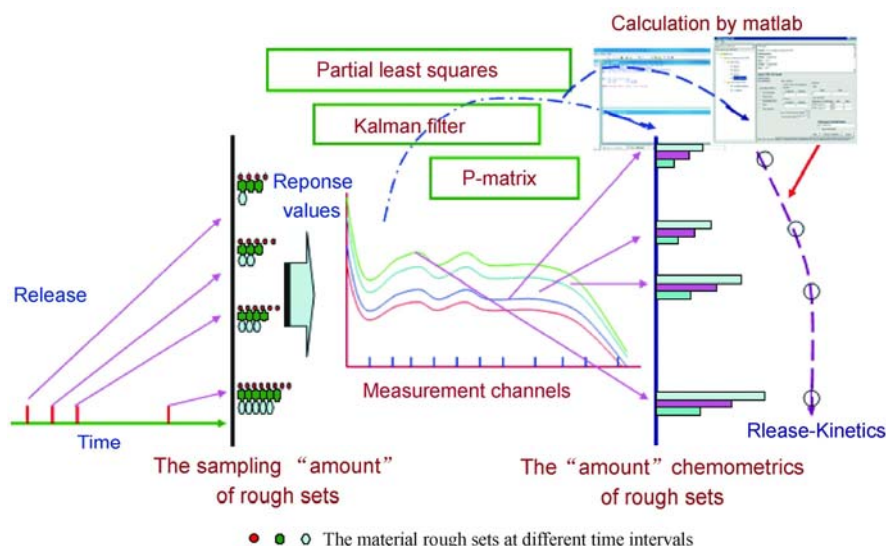


Figure 1 The “total amount” release kinetics evaluation pattern based on multivariate calibration metrics on sustained-release preparations

的释放特征进行量化评价,从而获得其银翘解毒丸的物质组释放度特征,结果整丸在 8 h 后才趋于释放完全,证实大蜜丸具有缓释特征,区别于传统上仅以个别或少数组分为指标的释放度/溶出度评价方式,从宏观的角度对物质组动力学进行定量评价,合理阐释了“丸者缓也”的释放内涵。

基于物质粗糙集理论,本课题组对自制丹参缓释片的释放动力学进行了评价,即分别将丹参水溶性提取物、脂溶性提取物设为物质“粗糙集”,建立了不同浓度粗糙集的量测校正集与验证集,运用化学计量学的 Partial least squares 法建立了粗糙集量测“信息量”与物质粗糙集“浓度量”的计量关系模型,根据释放介质中物质集于 200~400 nm 波长下量测的“信息量”预测释放的物质粗糙集的“浓度量”,结果丹参缓释片体外可缓释 12 h; 并利用 f_2 相似因子法与常规的指标成分丹酚酸 B 和丹参酮 II A 的体外释放动力学特征比较,结果释放相似度分别为 43.2 和 39.8,证实两种评价模式得到的释放动力学行为具有差异性,但总量释放动力学评价更能体现复方的整体特征^[23]。

3.2.2 生物效应计量表达的总量释放动力学 基于生物活性 (bioactivity) 或生物效价 (biopotency) 的质量评价方法是中药制剂质量控制模式和方法研究的重要发展方向,可实现中药复方物质的总量评价与整体特征,已用于益母草缩宫素生物效价检测、中药板蓝根抗病毒效价检测和红细胞凝集活性等生物效价检测^[24-27]。袁海龙等^[28]建立了基于生物热活性表达的中药银黄片的溶出行为评价方法,从生物热

活性角度、结合 UPLC 法,探讨了生物检测中药制剂体外溶出度的可行性。

本课题组建立了基于抑制中性粒细胞呼吸爆发效应的生物效应检测技术,并用于复方丹参缓释片的释放动力学评价。结果表明,在 5 min~12 h 的释放过程中,复方丹参缓释片释放物质集对中性粒细胞呼吸爆发效应的抑制率由 35% 增加到 95%; 对应的相对物质释放“总量”5 min 时释放 40%,缓慢上升并逐渐达到峰值,说明复方丹参缓释片体外可缓释 12 h,基本达到缓释制剂的设计要求,较好表征复方丹参缓释片的体外释放行为特征,改变测定单一成分或某一有效部位的模式,为治疗冠心病类中药复方缓释制剂的体外释放评价提供新的手段^[29]。

基于生物效价或生物效应计量的效应动力学评价模式用于中药复方缓释制剂的释放行为评价,可体现复方的整体性并与药效关联。即用药理受试试验系 (tested subjects) 的药理指标来表征中药复方缓释制剂不同时间点释放的物质粗糙集量,运用多元校正计量原理,建立样品粗糙集药理多指标评价的生物效应值与样品物质集量的关系模型,透过“生物效应”反映“化学多组分”特征,计算中药缓释制剂释放动力学 (图 2)。此模式既兼顾传统中药复方制剂的物质群整体特点,又赋予中药缓释制剂定量释放特征和技术内涵。如何选择合理的效应试验系是难点,选择受试试验系的基本原则: ① 与药效作用密切相关的动物、器官、组织、细胞,血清、受体和微生物等; ② 研究背景相对清楚,作用机制明确; ③ 影响因素少、量效相关性好和灵敏度高,并可

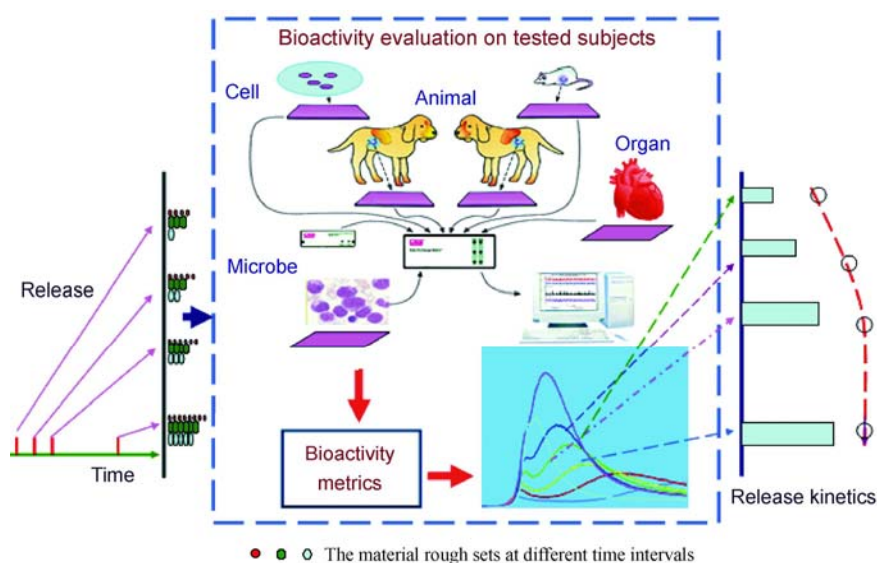


Figure 2 The “total amount” release kinetics evaluation pattern based on bioactivity effects metrics on sustained-release preparations

实时在线检测等。

3.3 总量释放动力学计算原理

3.3.1 基本定义 设中药复方缓控释制剂中设定的物质粗糙集数为 k , 其释放或溶出取样点数为 n (对应下标为 i), 释放介质体积为 V (mL), 每次取样体积为 v (mL), 同时补充同体积新鲜介质, 在时间 T_i ($T_1, T_2, T_3, \dots, T_i, T_{i+1}, \dots, T_{n-1}, T_n$) 取样测定。

3.3.2 T_i 时间点取样进行多通道量测 假设中药复方含有 K (对应下标为 $k, k = 1, 2, 3, 4, \dots, k$) 个物质粗糙集, 每个物质粗糙集的浓度 (相当于生药浓度) 为 C_k , 构成浓度矢量 C , 测得的计量响应值 (矢量 RV 由 RV_j 组成, 是在通道 j 的响应值), 则表达为:

$$RV_j = \sum_{k=1}^K C_k \beta_{k,j} + b_j^0 + e_j \quad (1)$$

式中, RV_j 表示计量响应值 (response value, RV), 如化学计量的吸收度、或生物计量的生物效应值或生物效价值等; $\beta_{k,j}$ 表示物质粗糙集 k 在计量通道 j 的灵敏度, 如化学计量的吸光系数、或生物计量的效应指数等; j ($j = 1, 2, 3, \dots, j$) 表示化学计量的波长或生物计量的效应指标、生化指标等通道; b_j^0 表示 j 通道空白值的贡献; e_j 表示测量误差。

3.3.3 多元校正化学计量模型 常用化学计量模型如 Kalman filter 法, P-matrix 法, Partial least squares 等。以 Kalman filter 模型为例^[21]。状态模型 (或系统模型):

$$x(j) = F(j|j-1)x(j-1) + w(j-1) \quad (2)$$

式中, $x(j)$ 第 j 个状态, 如多通道量测中的第 j 个计量通道时的浓度; $F(j|j-1)$ 表示状态转移矩阵, 表示第 $j-1$ 个状态与第 j 个状态之间的关系; $w(j-1)$ 表示状态估计误差;

$$\text{量测模型: } y(j) = b^T x(j) + v(j) \quad (3)$$

式中, $y(j)$ 为状态 $x(j)$ 的测量值; b^T 为系数矩阵; $v(j)$ 为测量误差;

$$\text{预测模型: } x(j|j) = x(j|j-1) + j(j)d(j) \quad (4)$$

其中, $j(j) = P(j|j-1)b(j)[b^T(k)P(j|j-1)b(j) + r(j)]^{-1}$ (5)

$$d(j) = y(j) - b^T(k)x(k|k-1) \quad (6)$$

式中, $x(j|j)$ 为第 j 个状态修正后的估计值, 它包括利用前 $j-1$ 个状态得到的估计值 $x(j|j-1)$ 和修正值 $j(j)d(j)$, 在修正值中 $d(j)$ 称为卡尔曼信息, 反映了新的测量值 $y(j)$ 与前一个估计值 $x(j|j-1)$ 的差值, $k(k)$ 称为卡尔曼增益, 表示第 k 个状态时信息的放大倍数。

3.3.4 粗糙集总量表达 测得制剂释放样本各粗糙

集的“总量 (total amount, TA)”, 采用矩阵方程式表达:

$$TA = [y_1 \quad y_2 \quad \dots \quad y_j] \quad (7)$$

3.3.5 物质粗糙集计量浓度表达 复方制剂中的物质粗糙集在时间点 T_i 的“总量 TA_i ”与物质粗糙集等效完全释放“标准总量 (standard total amount, STA)”进行计量参比运算^[21], 获得制剂在时间点 T_i 的物质粗糙集“总量”计量浓度 (total concentration, TC_i)

$$TC_i = \frac{TA_i}{STA} \quad (8)$$

3.3.6 物质粗糙集的释放表达 复方制剂在时间点 T_i 的物质粗糙集累计释放量 (cumulative amount, CA)

$$CA_i = TC_i V + v \sum_{m=1}^{i-1} TC_m \quad (9)$$

式中, m 为取样时间点 i 对应的下标, $m = 1, 2, 3, 4, \dots, i-1$ 。

物质粗糙集累计释放度 (R_i) 为:

$$R_i = \frac{CA_i}{CA_{\text{ref}}} \times 100\% \quad (10)$$

式中, CA_{ref} 表示破坏了剂型的释放机制后 (如完全粉碎), 整个制剂在相应的介质中完全释放所测得的释放量。

3.3.7 模型编程运算软件 Matlab (Matrix laboratory, 7.0) 软件“Chemometrics tools”工具包, 计算程序源代码参考^[30, 31]。

4 基于物质粗糙集的总量释放动力学评价模式的特色与优势

该模式借鉴粗糙集理论, 采用化学多元计量或生物效应计量, 探索复杂多组分同时、整合评价方法, 从整体角度对中药复方缓控释制剂的释放行为进行评价, 符合中药的特点, 能更合理的评价中药复方“总量均衡、整体溶散、同步释放”释放行为特征。

该模式由常规的追求指标性成分“分离”定性定量评价向关注“物质集整体”定量评价模式的转变, 重视个体成分在整个可辨识的“物质粗糙集”中“量”的贡献, 但不局限于个体成分的“量”, 化繁为简, 突出整体, 更合理地评价中药复方释放行为信息。

5 展望

本文分析了现行中药复方缓控释制剂体外释放行为评价模式存在的问题和不足, 强调中药复方缓控

释制剂体外释放行为评价模式应体现复方的整体特色与复杂特征,尝试性地提出了基于“物质粗糙集”的中药复方缓释制剂“总量”释放动力学评价模式,力求实现符合中药缓释制剂“总量均衡、整体溶散、随方释放”特点,探索适合中药复方整体特点的缓释制剂释放行为评价模式,以求为中药复方缓释制剂释放行为评价提供新的研究思路和方法。目前本课题组已将该研究模式用于丹参、三七、复方丹参方和大川芎方等缓释制剂释放行为的评价研究,相关详细研究结果另文报道。

References

- [1] Chen LB, Ge WH, Zhang JW. R & D progresses: sustained-release TCM drugs in china [J]. World Sci Technol/Mod Tradit Chin Med (世界科学技术-中医药现代化), 2007, 9 (5): 83-90.
- [2] Yao LP, Mei XG, He YZ, et al. Research progress on oral sustained and controlled-release preparation of traditional Chinese medicine [J]. Clin Med J (临床医学), 2008, 28: 62-66.
- [3] Lin XL, Liu RX. On "pill, is sluggish" [J]. China Pharm (中国药房), 2008, 19: 1917-1919.
- [4] Yang M, Feng Y, Xu DS, et al. Technical lines for advanced TCM drug release system [J]. World Sci Technol/Mod Tradit Chin Med (世界科学技术-中医药现代化), 2006, 8: 10-16.
- [5] Yuan HL, Huang Xu, Xiao XH. The innovation and development on the dissolution study of TCM solid preparation [J]. World Sci Technol/Mod Tradit Chin Med (世界科学技术-中医药现代化), 2010, 12: 161-166.
- [6] Liu QF, Luo GA, Wang YM. Application development of similarity evaluation on release of sustained and controlled release preparation [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2006, 41: 1121-1124.
- [7] Liu QF, Wang YM, Luo GA. Evaluation on *in vitro* release of Chinese medicinal compound sustained release preparations using multi-index chromatographic fingerprint [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2009, 34: 143-146.
- [8] Zhang JW, Chen LB, Ge WH. Novel method for the evaluation of the synchronicity of the chemomic release/dissolution of multi-component traditional Chinese medicines [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 647-651.
- [9] Zhang JW, Chen LB, Yang M, et al. Novel theory and methods for chemomic multi-component release/dissolution kinetics of traditional Chinese medicines [J]. Chin J Nat Med (中国天然药物), 2008, 6: 48-52.
- [10] Chen LB, Wang ZH, Fu DD, et al. Application of chemomic release kinetics to evaluation of the release characteristics of YinqiaoJiedu tablets [J]. Chin J Nat Med (中国天然药物), 2008, 6: 450-455.
- [11] Huang S, He FY, Liu WL, et al. Evaluation of release similarity of multi-components in Zuojin sustained-release tablet by the total quantum statistical moment similarity [J]. Chin Tradit Patent Med (中成药), 2009, 31: 35-39.
- [12] Pawlak Z. Rough set theory and its applications to data analysis [J]. Cybernetics Syst, 1998, 29: 661-688.
- [13] Gao B, Hou YB, Zhu H. System modeling method based on rough set theory [J]. J Chang'an Univ (长安大学学报), 2005, 25: 98-101.
- [14] Nie L, Zhong HB, Xiang L, et al. Identification of the habitats of Radix Astragali using the correlative characteristic peaks selected by rough sets [J]. J Chin Med Mater (中药材), 2006, 29: 1020-1023.
- [15] Wang X, Hao HP, Wang GJ. Advances on chemometrics applied to evaluate compound prescriptions of traditional Chinese medicines [J]. Chin J Nat Med (中国天然药物), 2009, 7: 234-240.
- [16] Liang YZ, Hao HP, Yu RQ. Chemometrics applied to researches on Chinese traditional medicine [J]. Prog Chem (化学进展), 1999, 11: 208-212.
- [17] Zhao C. Study on multivariate calibrations of near infrared spectroscopy for traditional Chinese medicine (用于中药分析的近红外光谱多元校正方法学研究) [D]. Zhejiang: Zhejiang University, 2003.
- [18] Wang K. New approaches to chemometric methods in analysis of Chinese herbal medicine and complex chemical systems (化学计量学方法研究及在中药等复杂体系分析中的应用) [D]. Xi'an: Northwest University, 2004.
- [19] Liu MY. The simultaneous multi-component determination in complicated system by chemometrics methods (化学计量学方法用于复杂体系中多组分的同时测定研究) [D]. Jilin: Jilin University, 2006.
- [20] Li XN. Application of chemometrics to the analysis of the traditional Chinese medicines and the development of their fingerprints (化学计量学方法用于中药分析和指纹图谱构建的研究) [D]. Changsha: Hunan University, 2002.
- [21] Liang YZ. White Gray and Complex Multi-Component Analysis System and Chemometrics Algorithm (白灰黑复杂多组分体系及其化学计量学分析) [M]. Hunan: Science and Technology Press, 1996.
- [22] Ling D, Zhang JW, Chen LB, et al. Application of the theories of materiomic release kinetics to the evaluation of the

- sustained release kinetics and synchronicity of Yinqiaojiedu honeyed pills [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 1140–1146.
- [23] Yue PF, Zheng Q, Wu ZF, et al. The evaluation pattern on synchronism/asynchronism release characterization of TCM sustained release preparation [J]. Chin Tradit Herb Drug (中草药), 2010, 41: 1413–1417.
- [24] Yang MH, Yang SB, Jin ZH. Study on the biological assay of Herba Leonuri — analysis the dosage response curve of Herba Leonuri and Oxytocin and establishment of adequate potency pattern [J]. J Chin Med Mater (中药材), 2002, 25: 410–412.
- [25] Zhang GJ. Bioassay of General Chinese Medicines (常用中药生物鉴定) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2006: 179.
- [26] Li HB, Yan D, Jin C, et al. Establishment of bioassay method for antiviral potency of Radix Isatidis based on chemical fluorometric determination [J]. Spectrosc Spectral Anal (光谱学与光谱分析), 2009, 29: 908–911.
- [27] Tang HY, Yan D, Zhang SF, et al. Agglutinated activity bioassay method for the determination of antiviral potency of Banlangen granula [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2010, 45: 479–483.
- [28] Huang X, Yuan HL, Xiao XH, et al. An *in vitro* analytical method based on bio-thermal activity for the determination of dissolution rate of Chinese medicine solid preparation [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2010, 45: 338–342.
- [29] Yue PF, Tang JB, Zheng Q, et al. Study on *in vitro* release evaluation of compound Danshen sustained-release tablet based on eosinophil respiratory burst of the biochemical effects of chemiluminescence detection technology [J]. Chin Tradit Herb Drug (中草药), 2010, 41: 885–888.
- [30] Xiang BR. Computational Pharmacy (计算药理学) [M]. Beijing: China Medicine and Technology Publishing House, 1990: 154–159.
- [31] Hu YZ. Computational Drug Analysis (计算药物分析) [M]. Beijing: Science Press, 2006: 314–330.

《今日药学》征订启事

《今日药学》杂志创刊 19 年来, 一直秉承“科学、规范、创新、求精”的办刊方针, 为广大医务人员服务, 为药学事业服务。国内统一刊号 CN44-1650/R, 国际标准刊号 ISSN 1674-229X, 邮发代号 46-170。经新闻出版局批准, 自 2009 年第一期起改为月刊。由广东省食品药品监督管理局主管, 中国药学会、广东省药学会主办。《今日药学》杂志是国家级综合系列类药学专业期刊, 栏目涵盖与药学相关的所有内容, 主要栏目有: 名刊浏览、大视野、综述、论著、医院药学、药事管理、药学教育、继续教育试题 (学分 5 分) 等。本刊鼓励高水平科研论文的发表: 凡省级以上科研课题的学术论文免收版面费, 全日制高校研究生的课题研究论文酌收版面费, 并优先安排发表。《今日药学》杂志投稿网站: www.jinriyaoxue.com 已正式开通投入使用, 欢迎广大作者读者浏览使用。相信网站的开通必将使稿件刊发速度大幅提升, 希望可以为作者和读者带来更加高效便捷的服务。衷心希望广大医药、科研工作者踊跃来稿和订阅。