

芪黄通秘软胶囊治疗功能性便秘的临床研究

李军祥

(北京中医药大学东方医院, 北京 100078)

摘要: **目的** 评价芪黄通秘软胶囊(黄芪、制何首乌、当归等)对功能性便秘(虚秘证)的临床安全性和有效性。**方法** 采用开放、多中心设计,随机选择 2 400 例功能性便秘(虚秘证)患者接受芪黄通秘软胶囊治疗,并进行便秘症状、中医证候疗效评价和常规安全性、不良事件/反应等安全性评价。**结果** 治疗 21 d 后,便秘症状综合疗效总有效率为 94.7% ($n=2\ 430$),双侧 95% 可信区间为 93.7% ~ 95.5%;中医证候疗效痊愈率为 31.9%,总显效率为 82.0%,总有效率为 98.8%。研究期间出现 54 例(61 例次)不良事件,发生率为 2.2%。54 例不良事件中有 6 例为不良反应,发生率为 0.2%,均为轻度胃肠道不良反应。**结论** 芪黄通秘软胶囊治疗功能性便秘(虚秘证)安全有效且适用人群范围广泛。

关键词: 芪黄通秘软胶囊;功能性便秘;虚秘证;开放性研究;多中心临床研究

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)08-1703-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.08.009

Clinical observation of Qihuang Tongmi Soft Capsules in the treatment of patients with functional constipation

LI Jun-xiang

(Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

ABSTRACT: **AIM** To evaluate the efficacy and safety of Qihuang Tongmi Soft Capsules (QTR) (*Astragali Radix*, *Polygoni multiflori Radix praeparata*, *Angelicae sinensis Radix*, etc.) in the treatment of patients with functional constipation. **METHODS** An open-label multi-center randomized clinical research design was adopted, a total of 2 400 functional constipation patients received Qihuang Tongmi Soft Capsules per day, and symptom of constipation, therapeutic evaluation of Chinese medical syndrome, safety evaluation of normal clinical safety examination and AE/ADR were observed. **RESULTS** The total effective rate (TER) of synthetic constipation symptom was 94.7% ($n=2\ 430$) after the treatment for twenty-one days; the bilateral 95% confidence interval was 93.7% to 95.5%. The TER of single constipation symptoms-stool trait, obstruction, time, frequency, tenesmus, and exhaust of defaecation were more than 90%; abdominal distension was more than 70%. Fully recovery of Chinese medical syndrome was 31.9%. Total excellence was 82.0%, TER was 98.8%. The AE occurred was 54 cases (61 times), occurring rate was 2.2%. Among them the ADR was 6 cases, occurring rate was 0.2% and were judged as mild gastrointestinal adverse reactions. **CONCLUSION** Qihuang Tongmi Soft Capsules can be used in the treatment of patients with functional constipation (deficiency syndrome) safely and effectively.

KEY WORDS: Qihuang Tongmi Soft Capsules; functional constipation; deficiency syndrome of constipation; an open-label clinical study; multicenter clinical study

便秘(constipation)是指与粪便排出障碍有关的一组症状,如粪便干结、排便困难或不尽感以及

不用通便药时完全排空粪便的次数明显减少等。功能性便秘(functional constipation, FC)是指由非

收稿日期: 2015-08-03

作者简介: 李军祥(1964—),男,博士,教授,博士生导师。从事中医药防治慢性胃肠疾病和慢性肝病的临床与基础研究。Tel: (010) 67689751, E-mail: lijunxiang1226@163.com

器质性原因引起的便秘，又称特发性便秘，可分为慢传输型、出口梗阻型和混合型。近年来，随着人们生活质量提高，如精细粮食摄入增多，坐多动少等饮食、生活工作习惯的改变，人口逐渐老龄化，慢性便秘发病率逐年升高^[1]。芪黄通秘软胶囊有补气、润肠、促排便的作用，具有益气养血，润肠通便的功能^[2]。本研究采用开放、多中心、大样本、上市后监测的研究方法，考察在广泛使用条件下芪黄通秘软胶囊（国药准字 Z20090050）治疗功能性便秘（虚秘证）的临床疗效及安全性。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 功能性便秘：根据 RomeⅢ功能性便秘诊断标准^[3]和中华医学会慢性便秘诊断标准^[1]诊断为功能性便秘的患者。虚秘证：参照中药新药治疗便秘的临床研究指导原则（1993 版）^[4]制定：主症为（1）排便次数少或便质干结或排便费力；（2）神疲乏力。次症为（1）面色淡白；（2）头晕；（3）心悸；（4）气短，舌淡胖苔薄，脉细无力。具备主症（1）（2）两项兼具次症 1 项，参考舌象、脉象即可诊断。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准：（1）符合功能性便秘西医诊断；（2）符合中医证候虚秘证辨证；（3）年龄在 18~75 周岁的男性或女性，包括住院及门诊患者；（4）近 1 年内做过结肠镜或钡灌肠检查未发现患有肠道器质性疾病者；（5）近一个月内曾查大便常规和隐血试验无异常；（6）知情同意并自愿签署知情同意书者。排除标准：（1）经检查证实由直肠、结肠器质性病变（如肿瘤、克隆氏病、结肠息肉、肠结核等）所致肠道狭窄引起者；（2）继发性便秘（继发性便秘是指胃肠道疾病、累及消化道的系统性器质性疾病、药物所引起的便秘）；（3）严重出口梗阻型便秘；（4）存在影响胃肠功能的胃肠道器质性异常或疾病的证据者。包括：既往有胃肠道手术史（不包括阑尾切除术、肠道良性息肉电烧切除，但手术须在 1 月前施行并无遗留并发症）或研究者认为会显著影响胃肠功能的其他疾病或情况（如糖尿病引起的肠瘫、甲状腺功能减退症等）；（5）最近一个月内服用其它影响本试验的药物者，如促动力药、红霉素类抗生素、泻剂、止泻剂、麻醉镇痛剂等；（6）孕妇、准备妊娠或哺乳期妇女；（7）严重的心、肝、肾功能障碍造血系统等原发疾病或精神病患者；（8）无法律行为能力或自知力者，不能理解

或不能完成试验者；（9）一个月内参加过其他临床试验者；（10）过敏体质或对本品成分过敏者；（11）有其它可能影响本试验结果的因素或根据研究者判断不宜进入试验者。

1.3 一般资料 本研究是药厂发起开展的Ⅳ期临床研究，根据国家食品药品监督管理总局《药品注册管理办法》^[5]的要求，临床研究病例不少于 2 000 例，考虑 20% 脱落率，至少需入选 2 400 例患者。本研究自 2013 年 10 月至 2015 年 1 月，在北京中医药大学东方医院、辽宁中医药大学附属医院、中国人民解放军北京军区总医院、河北省中医院、中南大学湘雅二医院、广东省中医院、烟台毓璜顶医院、河南省中医药研究院附属医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、河北医科大学第二医院、廊坊市中医医院、鞍山市中心医院、泰安市中医医院、河北医科大学第一医院、本溪市中医院、郑州市中医院、山西省人民医院、辽宁中医药大学附属第四医院、沈阳市中医院、郑州市中心医院、邯郸市中心医院、邯郸市中医院、郑州大学第五附属医院、郑州人民医院、山东中医药大学第二附属医院、淄博市中医医院、河北大学附属医院、洛阳市第一中医院、聊城市中医医院、承德市中医医院、武汉市中心医院、中国人民解放军沈阳军区总医院、枣庄市中医医院、潍坊医学院附属医院、焦作市中医院、漯河市中心医院、丹东市第一医院、济宁医学院附属医院、辽宁省肛肠医院、漯河市中医院和石家庄市第一医院共计 40 家医院同时进行，共入选功能性便秘患者 2 430 例。患者人口学资料：年龄（ 51.5 ± 13.3 ）岁，青年 693 例（占 28.5%），中年 981 例（占 40.4%），年轻老年 718 例（占 29.5%），老年 38 例（占 1.6%）；性别，男 946 例（占 38.9%），女 1 484 例（占 61.1%）；体质量（ 64.6 ± 10.3 ）kg；身高（ 166.1 ± 7.1 ）cm；体质量指数（ 23.3 ± 2.9 ）kg/m²；病例来源，门诊 2 378 例（占 97.9%），住院 52 例（占 2.1%）；便秘分型，慢传输型便秘者 2 209 例（占 90.9%），混合型便秘者 221 例（占 9.1%），出口梗阻型便秘（轻度）1 例（占 0.04%）；既往接受检查情况，近一年内曾接受过检查者 2 417 例（占 99.5%），其中 1 791 例次接受结肠镜检查，17 例次接受乙状结肠镜检查，616 例次接受气钡对比灌肠检查；无药物过敏史 2 385 例（占 98.1%）。

1.4 研究设计 本研究采用开放、多中心、大样本、上市后监测的研究设计。本研究获得组长单位

北京中医药大学东方医院伦理委员会批准，不设对照，不设盲法。

1.5 研究药物及给药方法 芪黄通便软胶囊（0.5 g/粒，神威药业集团有限公司生产，批号 2013083011）口服，一次 3 粒，一日 2 次，饭后半小时服用。研究结束，患者依从性良好，2 430 例患者中用药依从性在 80% ~120% 以内者 2 373 例（占 97.7%），用药依从性在 80% ~120% 以外者 57 例（占 2.3%）。试验期间合并用药较少，2 430 例患者中，未合并用药者 2 170（占 89.3%），合并用药者 260 例（占 10.7%）。

1.6 观察指标及检测方法

1.6.1 有效性指标 分别于治疗前、治疗 1、2、3 周后评价患者便秘症状和中医证候积分。治疗 3 周后，便秘症状综合疗效参考慢性便秘中医诊疗共

识意见^[6]制定：显效，症状改善百分率 ≥80%；有效，50% ≤症状改善百分率 <80%；无效，症状改善百分率 <50%；总有效率 = 显效率 + 有效率。改善百分率 =（治疗前总积分 - 治疗后总积分）/ 治疗前总积分 ×100%，便秘症状计分标准见表 1。参考《中药新药临床研究指导原则》^[3]制定治疗 3 周后中医证候疗效标准：临床痊愈，中医临床症状消失或基本消失，证候积分 ≥95%；显效，中医临床症状明显改善，95% > 证候积分 ≥70%；有效，中医临床症状有好转，70% > 证候积分 ≥30%；无效，中医临床症状无明显改善，甚或加重，证候积分 <30%。计算公式（尼莫地平法）为〔（治疗前总积分 - 治疗后总积分）/ 治疗前总积分〕× 100%，中医临床症状计分标准见表 2。

表 1 便秘症状计分标准
Tab. 1 Marking criteria of constipation symptoms

症状	0 分	2 分	4 分	6 分
大便性状	表面光滑,柔软腊肠样;软团状;糊状便;水样便	腊肠样	硬结状腊肠样	坚果状硬球
排便困难	无	偶尔	时有	经常
排便时间/(min·次 ⁻¹)	<10	10~15	15~25	>25
下坠、不尽、胀感	无	偶尔	时有	经常
频率(每几天排便 1 次)	1~2	3	4~5	>5
腹胀	无	偶尔	时有	经常

表 2 中医临床症状计分标准
Tab. 2 Marking criteria of traditional Chinese medicine clinical symptoms

主症	0 分	2 分	4 分	6 分
排便次数少	≥3 次每周	<3 次每周	≥4 d 1 次每周	≥5 d 1 次每周
便质干结	便质正常	干燥或先干后软	便质干结	干结如羊屎或团块
排便费力	自然排便,不费力	用力方能排便;	努挣方能排便	排便要额外帮助(如手指抠挖、盆底按摩)
神疲乏力	无	精神不振,劳则即乏,不影响生活及工作	精神疲乏,动则即乏,勉强坚持生活及工作	精神萎靡,不动亦乏,不能坚持工作
次症	0 分	1 分	2 分	3 分
面色淡白	无	淡白	淡白无华	㿠白
头晕	无	偶尔发生	时有发生,头昏沉	经常发生或头晕目眩
心悸	无	偶尔发生	时有发生	经常发生
气短	无	活动后气短	稍动则气短	不动则气短

注：舌脉不记分，仅做描述性记录

1.6.2 安全性指标 分别于治疗前和治疗 3 周后观察血常规、尿常规、便常规、12 导心电图、肝肾功能等常规安全指标，在研究过程中，患者所发生的任何不适，不良事件/反应均予详细记录和报告。

1.7 统计方法 采用 SAS 9.3 统计软件进行资料分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用配对 t 检验；等级资料采用 95% 可信区间估计。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例脱落、剔除情况及研究人群划分 2 430 例患者中，61 例脱落（占 2.5%），脱落原因中失访 43 例，未做末次实验室检查 8 例，不良事件 3 例，入组肠镜显示炎症 2 例，入组年龄超标 2 例，服用禁用药物 1 例、拒绝化验 1 例，入组未做便常规 1 例（便常规为入组前必做检查项目）；84 例不符合入选标准剔除（占 3.5%），入组肠镜显示炎症 27 例，入组肠镜显示息肉 26 例，入组便隐血检

查异常 22 例，入组年龄超标 7 例，合用禁用药物 2 例。经数据审核会讨论会确定，脱落和剔除病例不纳入 PPS（安全分析集）分析，所有病例纳入 FAS（全分析集）和 SS 分析，符合 PPS 集 2 285 例，符合 FAS 集和 SS 集 2 430 例。FAS 集，若主要疗效指标数据缺失，用前一次结果结转。

2.2 疗效评价

2.2.1 便秘症状综合疗效总有效率 FAS 分析（主要疗效指标） 治疗 21 d 后，便秘症状综合疗效总有效率为 94.7%（ $n=2\,430$ ），双侧 95% 可信区间为 93.7% ~ 95.5%。见表 3。

2.2.2 各时点便秘症状总积分的变化 FAS 分析 见表 4，治疗 7、14、21 d 后，便秘症状总积分实测值分别为（16.16 ± 6.08）、（9.54 ± 5.78）、（3.78 ± 4.82）分，均较基线值（22.80 ± 5.99）分明显下降，与治疗前比较均有极显著性差异（ $P<0.01$ ）。

2.3 中医证候疗效 FAS 分析 见表 5，治疗 21 d

表 5 治疗 21 d 后中医证候疗效 [FAS 集，例 (%)]

Tab. 5 Therapeutic effects of TCM syndrome after the treatment for 21 dyas [FAS, case (%)]

组别	临床痊愈	显效	有效	无效	临床痊愈率	总愈显率	总有效率
芪黄通秘软胶囊 ($n=2\,372$)	756(31.9)	1 188(50.1)	399(16.8)	29(1.2)	756(31.9)	1944(82.0)	2343(98.8)
95% CI/%	—	—	—	—	30.0 ~ 33.8	80.4 ~ 83.5	98.2 ~ 99.1

2.3 各时点中医证候积分的变化 见表 6，治疗 7、14、21 d 后中医证候评分总积分实测值分别为（13.55 ± 5.32）、（8.05 ± 4.54）、（3.13 ± 3.43）

表 6 治疗各时间中医证候积分的变化 [FAS 集，（ $\bar{x} \pm s$ ），分]

Tab. 6 Alterations of TCM syndrome scores in different points in time [FAS, ($\bar{x} \pm s$), score]

组别	治疗前($n=2\,430$)	治疗后		
		7 d($n=2\,402$)	14 d($n=2\,386$)	21 d($n=2\,372$)
芪黄通秘软胶囊	19.24 ± 5.92	13.55 ± 5.32 *	8.05 ± 4.54 *	3.13 ± 3.43 *

注：与治疗前比较，* $P<0.01$

2.4 安全性评价 本试验发生不良事件为 54 例（61 例次），共计分为 8 个类别。胃肠系统疾病 21 例次，神经系统疾病 12 例次，实验室检查异常 13 例次，呼吸系统、胸及纵隔疾病 10 例次，肾脏及泌尿系统疾病 2 例次，心脏器官疾病 2 例次，皮肤及皮下组织类疾病 1 例次。体温、舒张压、心率疗前疗后差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；收缩压、呼吸疗前疗后差异有统计学意义，但无临床意义。常规安全性实验室检查未见明显异常，血生化检查中，疗前正常疗后异常有临床意义的病例共 4 例，43、233 和 2 060 号病例患者因饮酒分别引起肝功中丙氨酸转氨酶（ALT）、天冬氨酸转氨酶（AST）

表 3 治疗 21 d 后便秘症状综合疗效 [FAS 集，例 (%)]

Tab. 3 Comprehensive effects of constipation symptoms after the treatment for 21 days [FAS, case (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
芪黄通秘软胶囊 ($n=2\,430$)	1 676(69.0)	625(25.7)	129(5.3)	2 301(94.7)
95% CI	—	—	—	93.7% ~ 95.5%

表 4 治疗各时点便秘症状总积分的变化 [FAS 集，（ $\bar{x} \pm s$ ）]

Tab. 4 Alterations of total symptom scores of constipation in different points in time [FAS, case (%)]

组别	治疗前	7 d	14 d	21 d
芪黄通秘软胶囊 ($n=2\,430$)	22.80 ± 5.99	16.16 ± 6.08 *	9.54 ± 5.78 *	3.78 ± 4.82 *

注：与治疗前比较，* $P<0.01$

后，中医证候疗效痊愈率为 31.9%，总愈显率为 82.0%，总有效率为 98.8%，双侧 95% 可信区间分别为 30.0% ~ 33.8%，80.4% ~ 83.5% 和 98.2% ~ 99.1%。

分，均较基线值（19.24 ± 5.92）分明显下降，与治疗前比较均有极显著性差异（ $P<0.01$ ）。

和 γ -谷氨酰转移酶（ γ -GT）暂时轻度升高（稍高于正常值上限），其它肝功能指标正常；2 064 号病例轻微 γ -GT 升高（稍高于正常值上限），其它肝功能指标正常。在 54 例（61 例次）不良事件中，经研究者判断，出现 6 例不良反应，均为为轻度胃肠道不适，表现为腹泻、腹部不适、腹痛，其中腹泻发生率为 0.16%，腹部不适发生率 0.04%，腹痛发生率为 0.04%。这些不良反应发生率极低，均较轻微，均无需针对治疗，停药后即可消失。

3 讨论

芪黄通秘软胶囊（曾用名毫塞通软胶囊）是神威药业集团有限公司生产的中药 6 类新药，国药

准字 Z20090050, 由黄芪、制何首乌、当归、肉苁蓉、黑芝麻、核桃仁、熟大黄和决明子、枳实、苦杏仁、桃仁 11 味中药组成, 具有益气养血, 润肠通便的功能, 适用于功能性便秘辩证属“虚秘”者。方中黄芪、当归益气补血, 润肠通便; 肉苁蓉、何首乌、黑芝麻、核桃仁补肾润肠通便; 熟大黄、枳实、决明子通腑泻热; 苦杏仁、桃仁润肠宣肺气而通便。现代药理学研究表明芪黄通秘软胶囊具有补气、润肠、促排便的作用^[7]。方中含有熟大黄和何首乌 2 种含有蒽醌类成分的中药材, 有文献报道提示有肝毒性、肾毒性等潜在危险^[8-9]。在本项研究设计时, 充分考虑到了上述风险因素, 并参照国家食品药品监督管理总局药品审评中心技术要求^[10] 观察患者的 ALT、AST、总胆红素(TBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -GT 等肝功能指标和血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)等肾功能, 并要求在研究期间患者出现的任何不适均应报告。

本次临床试验结果证实芪黄通秘软胶囊不良反应发生率极低, 不良反应以轻微腹泻、腹部不适、腹痛等胃肠道反应为主, 考虑该药中含有大黄、肉苁蓉、黑芝麻、核桃仁等通润肠便药物, 便秘症状缓解后, 个别患者对药物耐受性较差, 继发出轻微腹泻症状, 是该药具有润肠通便作用的体现。用药后肠蠕动加快而出现轻微腹痛或腹部不适, 也与该药具有促进肠蠕动的药理作用一致。这些不良反应与目前临床上其它通便药物的常见不良反应亦较为相似, 但发生率更低, 且均较轻微, 均无需针对治疗, 停药后或调整剂量后即可消失。

本项研究从便秘症状综合疗效、中医证候疗效等方面评价芪黄通秘软胶囊治疗功能性便秘(虚秘证)的疗效, 结果表明: 芪黄通秘软胶囊能明显改善功能性便秘(虚秘证)患者的症状, 便秘症状综合疗效总有效率为 94.7%; 中医证候疗效痊愈率为 31.9%, 总愈显率为 82.0%, 总有效率为 98.8%。

以上结果分析可见, 芪黄通秘软胶囊虽含有熟大黄和制何首乌 2 种含有蒽醌类成分的中药, 但药物的不良反应主要还是集中在胃肠道, 未涉及肝肾。在研究过程中, 虽有个别患者的单项肝肾功能指标较治疗前出现异常升高, 但均处于稍高于正常值上限, 未达到药物性肝、肾损伤的诊断指征(>2 倍正常值上限以上)^[11], 临床判定为与药物无关。可能的原因是: 芪黄通秘软胶囊含有的大黄和何首乌均是经过炮制后入药的, 并且在制剂工艺

中也采用了传统煎煮的方式, 有配伍减毒和炮制减毒^[12-13]方面的作用; 该药中熟大黄 [1.8 g/(生药·d)] 和制何首乌 [0.9 g/(生药·d)] 的用量均明显低于药典规定的日剂量 [分别为 3 ~ 15 g/(生药·d)^[14] 和 3 ~ 6 g/(生药·d)^[14]]。因本项研究样本量较少和用药时间较短, 可能无法观察到药物肝肾相关的不良反应及药物的量-效和量-时-毒关系, 若有必要, 还需要另外开展长期临床用药观察的研究, 进一步观察该药中大黄和何首乌可能出现的毒性。

综上所述, 芪黄通秘软胶囊治疗功能性便秘(虚秘证)在说明书指定的疗程和使用人群范围内, 是安全有效的, 值得在临床上广泛应用。

参考文献:

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘的诊治指南(2007, 扬州)[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(9): 619-622.
- [2] 姜海, 王小英, 等. 芪黄通秘软胶囊治疗功能性便秘的Ⅱ期临床观察[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(2): 100-103.
- [3] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2049-2050.
- [4] 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药临床研究指导原则第一辑[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1993: 131-133.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 《药品注册管理办法》(局令第 28 号); 附件 1 中药、天然药物注册分类及申报资料要求[S]. 2007: 10.
- [6] 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性便秘中医诊疗共识意见[J]. 北京中医药, 2011, 30(1): 3-7.
- [7] 刘光珍, 牛天福, 侯振民, 等. 毫塞通的药效学实验研究[J]. 中医药研究, 1994, 1: 48-49.
- [8] 李果, 肖小河, 金城, 等. 大黄不良反应古今论[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(7): 439-442.
- [9] 吴嘉瑞, 马利彪, 董玲, 等. 何首乌不良反应与安全性探讨[J]. 中国医药指南, 2012, 10(22): 270-271.
- [10] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 中药新药临床试验安全性评价专题研讨会会议纪要[EB/OL]. [2011-03-09]. <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=312078>.
- [11] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 416-418.
- [12] 王伽伯, 马永刚, 张萍, 等. 炮制对大黄的化学成分和肝肾毒性的影响及其典型相关分析[J]. 药学报, 2009, 44(8): 885-890.
- [13] 俞捷, 谢洁, 赵荣华, 等. 何首乌肝脏不良反应研究进展[J]. 中草药, 2010, 41(7): 1206-1210.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.