

# 6种医院抑菌制剂的微生物限度检查方法适用性研究<sup>△</sup>

李敏\*, 龚亚, 曹健, 樊莉<sup>#</sup> (陆军军医大学第二附属医院药剂科, 重庆 400037)

中图分类号 R927.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)08-0951-04  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.013

**摘要** 目的:建立6种医院抑菌制剂的微生物限度检查方法。方法:按照《中华人民共和国药典:四部》(2015年版)的规定,采用平皿法、培养基稀释法、薄膜过滤法和中和法进行6种医院抑菌制剂的微生物计数及控制菌检查方法适用性试验。结果:所建立的检查方法对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、枯草芽孢杆菌、白色念珠菌和黑曲霉5种验证菌株的回收率均在0.5~2.0,控制菌(金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌)可检出。结论:结合平皿法、培养基稀释法、薄膜过滤法和中和法建立了多种含抗菌药物、消毒防腐药等抑菌制剂的微生物限度检查方法,方法简便可行,结果准确可靠。  
**关键词** 微生物限度检查; 抑菌制剂; 培养基稀释法; 薄膜过滤法; 中和法

## Applicability Research of Six Kinds of Microbial Limit Test Methods for Hospital Antibacterial Preparations<sup>△</sup>

LI Min, GONG Ya, CAO Jian, FAN Li (Dept. of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish 6 kinds of microbial limit test method for hospital antibacterial preparations. METHODS: According to the requirements in *Chinese Pharmacopoeia* (vol. IV, 2015 edition), to perform applicability test of 6 kinds of microbial counts and control bacteria examination on hospital antibacterial preparations based on plating method, medium diluted method, membrane filtration method and neutralization method. RESULTS: Corresponding to the inspection methods established before, the recovery rates of 5 verifying bacterial strains were from 0.5 to 2.0, including *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* and *Aspergillus niger*, and the control bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli*) could be detected. CONCLUSIONS: The various microbial limit test methods containing antibiotics, disinfectants and antiseptics established in combination with plating method, medium diluted method, membrane filtration method and neutralization method are simple and convenient, with accurate and reliable results.  
**KEYWORDS** Microbial limit test; Antibacterial preparations; Medium diluted method; Membrane filtration method; Neutralization method

医院制剂以临床需求为导向,生产灵活,能够弥补上市药品供给不足等缺点,是医院临床用药的重要组成部分<sup>[1]</sup>。国家卫生健康委员会等六部委发布的《关于印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见的通知》<sup>[2]</sup>中指出,应“加强医疗机构药品配备管理……研究医疗联合体内临床急需的医疗机构制剂调剂和使用管理制度,合理促进在医疗联合体内共享使用”。医院制剂应保证产品质量稳定,建立质量控制体系。微生物限度检查是药品质量控制的重要环节,对检查方法进行适用性验证是保证药品检验结果可靠的基本要求<sup>[3]</sup>。复方替硝唑溶液[成制字(2016)B705017]、新面醋[总制字(2017)F705011]、复方呋喃西林滴鼻液[成制字(2016)B705016]、樟脑苯酚溶液[成制字(2016)B705036]、维生素E珍珠乳膏[总制字(2018)F705015]和复方碘溶液[成制字

(2016)B705013]均为医院自制制剂,上述6种制剂均有不同程度的抑菌作用<sup>[4]</sup>。制剂中的抑菌成分会干扰微生物限度检查,故对含抑菌成分的制剂进行微生物限度检查时,应先消除其抑菌活性,以保证方法的适用性<sup>[5]</sup>。对于含不同抑菌成分及抑菌成分含量不同的抑菌制剂,应建立专属性强、重复性好的微生物限度检查方法。本研究拟采用平皿法、培养基稀释法、薄膜过滤法和中和法针对不同剂型、含不同抑菌成分的医院制剂进行微生物限度适用性试验,消除其抑菌活性,建立准确可靠的微生物限度检查方法,以用于相关制剂质量控制检验。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

BP-II型架盘天平(上海医用激光仪器厂);LRH-70型生化培养箱(上海一恒科技有限公司);MOST-T24-B型台式灭菌器(山东新华医疗器械股份有限公司);CS101-2ABN型电热鼓风干燥箱(重庆康诚永生实验设备有限公司);BSC-1000-II-A2型生物安全柜(苏州华宇净化设备有限公司)。

<sup>△</sup>基金项目:军队医疗机构制剂标准提高科研专项课题(No. 13ZJZ05-2)

\*药师。研究方向:医院制剂检验。E-mail:2372621058@qq.com  
<sup>#</sup>通信作者:副主任药师。研究方向:医院药物分析、临床药学。E-mail:fanli1977411@126.com

## 1.2 药品

复方替硝唑溶液(成分:替硝唑、醋酸氯己定等;批号:191224),新面醋(成分:甲硝唑、氯霉素、水杨酸等;批号:200323),复方呋喃西林滴鼻液(成分:呋喃西林、盐酸麻黄碱等;批号:191028),樟脑苯酚溶液(成分:樟脑、苯酚等;批号:190905),维生素E珍珠乳膏(成分:维生素E、珍珠粉及羟苯乙酯等;批号:200107),复方碘溶液(成分:碘、碘化钾等;批号:191217),均为陆军军医大学第二附属医院自制。

## 1.3 菌株

金黄色葡萄球菌[CMCC(B)26003]、铜绿假单胞菌[CMCC(B)10104]、枯草芽孢杆菌[CMCC(B)63501]、白色念珠菌[CMCC(F)98001]和大肠埃希菌[CMCC(B)44102]由中国食品药品检定研究院菌种保藏中心提供,均为第1代冷冻保存菌株;黑曲霉[CMCC(F)98003]由北京三药科技开发公司提供,为第4代冷冻保存菌株。

## 1.4 培养基、试剂及稀释液

胰酪大豆胨琼脂培养基(批号:180427)、胰酪大豆胨液体培养基(批号:171218)、沙氏葡萄糖琼脂培养基(批号:170316)、沙氏葡萄糖液体培养基(批号:161118)、麦康凯液体培养基(批号:170313)、麦康凯琼脂培养基(批号:171211)、溴化十六烷基三甲铵琼脂培养基(批号:181227)和甘露醇氯化钠琼脂培养基(批号:180326)均购自北京陆桥技术股份有限公司,经过适用性试验验证,符合《中华人民共和国药典:四部》(2015年版)的规定;聚山梨酯-80(成都市科隆化学品有限公司,批号:2017091901),硫代硫酸钠(上海强顺化工有限公司,批号:20080822);稀释液为0.9%氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司,批号:M19061505-1)。

## 2 方法与结果

### 2.1 供试液的制备

取复方替硝唑溶液(A)、新面醋(B)和复方呋喃西林滴鼻液(C)各10 ml,用稀释液逐级稀释制成1:10、1:100(V/V)的供试液;取樟脑苯酚溶液(D)10 ml,加入温热融化的聚山梨酯-80 10 ml,用稀释液逐级稀释制成1:10、1:100(V/V)的供试液;维生素E珍珠乳膏(E)10 g,加入温热融化的聚山梨

酯-80 10 ml,用稀释液逐级稀释制成1:10、1:100(g/V)的供试液;取复方碘溶液(F)10 ml,加入0.5 mol/ml的硫代硫酸钠溶液10 ml,用稀释液稀释制成1:10(V/V)的供试液。

### 2.2 菌液的制备

按照《中华人民共和国药典:四部》(2015年版)通则1105和通则1106中规定的菌液制备方法,制成适宜浓度的各菌悬液。

### 2.3 需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数计数方法的适用性试验

分别取A、B、C和D供试液10 ml以薄膜过滤,用稀释液冲洗滤膜数次,每次100 ml,在最后1次冲洗液中分别加入 $\leq 100$  cfu/ml的金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、枯草芽孢杆菌、白色念珠菌和黑曲霉的菌悬液1 ml,混匀,过滤,取出滤膜菌面朝上贴于琼脂培养基平板上。分别取E、F供试液9.9 ml,分别加入 $\leq 10\ 000$  cfu/ml的金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、枯草芽孢杆菌、白色念珠菌和黑曲霉的菌悬液0.1 ml,混匀,取1 ml置无菌平皿中,注入15~20 ml温度 $\leq 45$  °C熔化的琼脂培养基,混匀,凝固。胰酪大豆胨琼脂培养基于32.5 °C培养2 d,作为需氧菌计数检查;沙氏葡萄糖琼脂培养基于22.5 °C培养3 d,作为霉菌和酵母菌计数检查,作为试验组。供试品对照组以稀释液代替菌液,菌液对照组以稀释液代替供试液,乳化剂对照组以聚山梨酯-80代替供试品,中和剂对照组以硫代硫酸钠溶液代替供试品,其余均同试验组操作。

计算回收率:试验组的回收率=(试验组平均菌落数-供试品对照组平均菌落数)/菌液对照组平均菌落数;乳化剂对照组的回收率=乳化剂对照组平均菌落数/菌液对照组平均菌落数;中和剂对照组的回收率=中和剂对照组平均菌落数/菌液对照组平均菌落数。需氧菌、霉菌和酵母菌各试验菌株的回收率见表1。供试品A、B、C和D采用薄膜过滤法经300 ml冲洗液冲洗进行需氧菌、霉菌和酵母菌计数检查;供试品E以1:100稀释级进行需氧菌计数检查,1:10稀释级进行霉菌及酵母菌计数检查;供试品F选用0.5 mol/ml的硫代硫酸钠溶液作为中和剂进行需氧菌、霉菌和酵母菌计数检查,方法可行。经验证,10%的聚山梨酯-80及0.5 mol/ml的硫代硫酸钠溶液不会干扰上述各菌株的生长。

表1 需氧菌、霉菌和酵母菌各试验菌株的回收率(n=2)

Tab 1 Recovery rates of various test bacterial strains of aerobic bacteria, molds and yeasts (n=2)

样品	试验方法	稀释级别	需氧菌			霉菌和酵母菌			
			金黄色葡萄球菌	铜绿假单胞菌	枯草芽孢杆菌	白色念珠菌	黑曲霉	白色念珠菌	黑曲霉
A	薄膜过滤法	1:100	1.04	1.07	0.76	0.86	0.76	0.91	0.77
B	薄膜过滤法	1:100	0.79	0.84	0.82	0.95	1.06	1.13	0.88
C	薄膜过滤法	1:100	0.93	0.97	1.06	0.88	0.87	0.93	0.93
D	薄膜过滤法	1:100	1.03	0.97	1.02	0.81	0.91	0.85	0.79
E	平皿法	1:100/1:10	0.94	0.90	0.88	0.88	0.79	0.87	0.95
F	中和法	1:10	0.82	1.06	1.15	0.98	0.85	0.93	1.03

### 2.4 控制菌检查方法的适用性试验

分别取1:10的A、B、C和D供试液10 ml,以薄膜过滤,用稀释液冲洗滤膜数次,每次100 ml,在最后1次冲洗液中分别加入 $\leq 100$  cfu/ml的金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌或大肠埃希菌的菌悬液1 ml,混匀、过滤,取出滤膜,加至适宜体积的胰酪大豆胨液体培养基中;取1:10的E、F供试液10 ml,及 $\leq 100$  cfu/ml的金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌或大肠埃希菌菌悬液1 ml,加至适宜体积的胰酪大豆胨液体培养基中。上述培

养物照《中华人民共和国药典:四部》(2015年版)通则1106中控制菌检查方法进行检查,作为试验组。供试品对照组以稀释液代替菌液,阴性对照组以稀释液代替供试液和菌液,阳性对照组以稀释液代替供试液,乳化剂对照组以聚山梨酯-80代替供试品,中和剂对照组以中和剂代替供试品,其余均同试验组操作。

6种制剂采用不同的方法,控制菌金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌或大肠埃希菌可检出,见表2。其中,复方碘溶液在供试品制备过程中加入同体积的0.5 mol/ml硫代硫酸钠溶

表2 控制菌检查的适用性试验结果

Tab 2 Results of applicability test of control bacteria detection

样品	试验方法	冲洗体积/ml	胰酪大豆胨液体培养基体积/ml	组别	金黄色葡萄球菌	铜绿假单胞菌	大肠埃希菌
A	薄膜过滤法	100	100	1	+	+	+
				2	-	-	-
				3	-	-	-
				4	+	+	+
B	薄膜过滤法	100	100	1	+	+	/
				2	-	-	/
				3	-	-	/
				4	+	+	/
C	薄膜过滤法	100	100	1	+	+	+
				2	-	-	-
				3	-	-	-
				4	+	+	+
D	薄膜过滤法+培养基稀释法	100	200	1	+	+	/
				2	-	-	/
				3	-	-	/
				4	+	+	/
				5	+	+	/
E	培养基稀释法	/	600	1	+	+	/
				2	-	-	/
				3	-	-	/
				4	+	+	/
				5	+	+	/
F	中和法	/	100	1	/	/	+
				2	/	/	-
				3	/	/	-
				4	/	/	+
				5	/	/	+
				6	/	/	+

注:1.试验组;2.供试品对照组;3.阴性对照组;4.阳性对照组;5.乳化剂对照组;6.中和剂对照组;“+”表示正常生长;“-”表示未生长;“/”表示无需试验

Note: 1. experimental group; 2. control group of samples; 3. negative control group; 4. positive control group; 5. control group of emulsifier; 6. control group of neutralizing agent; “+” indicates normal growth, “-” indicates no growth, “/” indicates no test is required

液进行试验,检查方法可行。经验证乳化剂及中和剂对3种菌种均无毒性。

### 3 讨论

本研究建立了6种有抑菌作用的医院制剂的微生物限度检查方法。对于具有抑菌活性的供试品,若在最低稀释级无法进行方法适用性试验时,根据相应的微生物限度标准和菌数报告规则,在不影响结果判断的前提下,通过增加稀释级的方法进行试验。若供试品的抑菌活性较强,可经过中和、稀释或薄膜过滤处理后再加入菌液进行方法适用性试验,必要时可联合使用多种方法<sup>[6]</sup>。本研究选用适宜的试验方法,有效消除了含多种抑菌成分制剂的抑菌活性。

替硝唑和甲硝唑属硝基咪唑类药物,对厌氧菌具有较高的活性<sup>[7-9]</sup>;氯霉素和呋喃西林属广谱抗菌药物,对多种革兰阳性菌和革兰阴性菌有显著的抑制作用<sup>[10-11]</sup>;醋酸氯己定为阳离子表面活性剂,对普通细菌及厌氧菌有良好的杀菌作用,即使低浓度下也具有较强的抑菌效果<sup>[12-14]</sup>。上述药物易溶于水,且相应的复方替硝唑溶液、新面醋和复方呋喃西林滴鼻液3种制剂均属液体制剂,因此,优先采用薄膜过滤法,以消除其抑菌作用。樟脑对白色念珠菌、金黄色葡萄球菌等有抗菌作用<sup>[15-16]</sup>;苯酚对细菌和霉菌均有抑菌作用,尤其对金黄色葡萄球菌有较强的抑制作用<sup>[17]</sup>。本研究中,对樟脑苯酚溶液采用薄膜过滤法进行微生物计数检查,采用薄膜过滤法结合培养基稀释法进行控制菌检查。维生素E珍珠乳膏因添加防腐剂羟苯乙酯而具有抑菌作用,羟苯乙酯可使微生物蛋白质变性而起到抑制菌落生长的作用,对革兰阳性菌、革兰阴性菌、酵母菌和霉菌都有一定的抑制作用<sup>[18-19]</sup>。本研究中,通过增加供试品

稀释级进行微生物计数检查,增加接种培养基体积进行控制菌检查,可消除维生素E珍珠乳膏的抑菌活性。碘因强氧化性能够有效灭活病原体,对细菌、真菌、病毒及芽孢等微生物均有较强的杀灭作用<sup>[20-21]</sup>。本研究中,对复方碘溶液采用中和法,通过硫代硫酸钠将碘还原成碘离子,从而消除其抑菌活性。

复方替硝唑溶液、新面醋、复方呋喃西林滴鼻液和樟脑苯酚溶液均采用1:100稀释级进行薄膜过滤。前期试验及文献报道显示,该类制剂以1:10稀释级进行试验时,薄膜过滤冲洗体积均>500 ml,且需多种方法联合使用方可消除其抑菌活性,试验损耗较大<sup>[22-24]</sup>。《中华人民共和国药典:四部》(2020年版)<sup>[25]</sup>通则中的微生物限度检查薄膜过滤法部分新增总冲洗量一般≤500 ml,本研究中的试验方法符合该规定。对于含多种抗菌成分的强抑菌制剂,在符合《中华人民共和国药典》规定下,通过增加供试液稀释级再进行薄膜过滤,能有效减少冲洗液的体积;油性、乳膏等水不溶性制剂,难以被普通的稀释液稀释,可加入适量的乳化剂助其溶解,形成均一、稳定的供试液,从而更加准确地检测出相应菌种;乳膏制剂易造成薄膜堵塞,选择培养基稀释法进行试验,从而更加简便、准确地进行微生物限度检查;含有易于被其他物质中和的成分的制剂,优先采用中和法进行试验,可克服薄膜过滤法和培养基稀释法操作繁琐且试验耗费大等缺点。

本研究建立了含替硝唑、甲硝唑、氯霉素和呋喃西林等抗菌药物及含醋酸氯己定、樟脑、苯酚、羟苯乙酯和碘等消毒防腐药的微生物限度检查方法,针对不同剂型、不同抑菌成分的制剂采用不同的试验方法,可精准消除抑菌成分对微生物限度检查的干扰,使操作简便、快捷,结果准确、可靠。本研究所建立

的方法也同样适用于《中华人民共和国药典》(2020年版)标准,为医院制剂的质量控制提供了可靠的检测手段,也为类似制剂的微生物限度检查方法适用性试验提供了参考。

## 参考文献

[1] 朱丹,杨美娟,林洁,等. 医院制剂质量管理和发展模式的探讨[J]. 中医药管理杂志,2018,26(18):149-150.

[2] 国家卫生健康委,教育部,财政部,等. 关于印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见的通知[EB/OL]. (2020-02-21)[2021-03-10]. [http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content\\_5522549.htm](http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5522549.htm).

[3] 易伟,李思,吴晶晶,等. 4种大黄制剂微生物限度检查方法验证及分析[J]. 中国药业,2018,27(22):33-37.

[4] 中央军委后勤保障部卫生局. 中国人民解放军医疗机构制剂规范[M]. 北京:人民军医出版社,2015:202-203,230-231,249-250,357-358.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社,2015:140-151.

[6] 杨晓莉,李辉,马英英,等. 中国药典2015年版非无菌产品微生物限度检查:微生物计数法解读[J]. 药物分析杂志,2016,36(6):1101-1107.

[7] 郭莉,林彤,冯颖. 盐酸米诺环素联合甲硝唑或替硝唑治疗慢性牙周炎的疗效及安全性比较[J]. 药物评价研究,2017,40(9):1294-1296.

[8] 韩婷婷. 替硝唑液作为根管冲洗剂的抗菌效果研究[J]. 中国现代药物应用,2020,14(23):148-150.

[9] Carmine AA, Brogden RN, Heel RC, et al. Tinidazole in anaerobic infections: a review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic efficacy[J]. *Drugs*,1982,24(2):85-117.

[10] Bartlett JG, Auwaerte PG, Pharn PA. ABX 指南:感染性疾病的诊断与治疗[M]. 2版. 马小军,徐英春,刘正印译. 上海:科技文献出版社,2012:958-959.

[11] Olajuyigbe OO, Cooposamy RM, Afolayan AJ. Effects and time-kill assessment of amoxicillin used in combination with chloramphenicol

against bacteria of clinical importance[J]. *Acta Biochim Pol*, 2017, 64(4):609-613.

[12] 李飞,陈羽. 醋酸氯己定的杀菌效果[J]. 微生物学杂志,2014, 34(1):101-103.

[13] 李舜,李筱青,徐守云,等. 三种复方抑菌剂的抑菌效果及毒性观察[J]. 中国消毒学杂志,2013,30(12):1129-1130,1133.

[14] 李仕英,张海谱,谭巨莲,等. 醋酸氯己定体外抗菌作用的实验观察[J]. 中国消毒学杂志,2012,29(9):765-766.

[15] 丁元刚,马红梅,张伯礼. 樟脑药理毒理研究回顾及安全性研究展望[J]. 中国药物警戒,2012,9(1):38-42.

[16] Karaca N, Şener G, Demirci B, et al. Synergistic antibacterial combination of *Lavandula latifolia* Medik. essential oil with camphor [J]. *Z Naturforsch C J Biosci*,2020,76(3-4):169-173.

[17] 孙洁雯,韩帅,刘玉平等. 食用酚类香料的抑菌活性研究[J]. 中国食品学报,2017,17(12):243-250.

[18] 梁淑娟,张美玲,丁健芳. 羟基苯甲酸酯类防腐剂 MIC 法临床抑菌效果评价研究[J]. 海峡药学,2016,28(3):89-90.

[19] 吴燕燕. 添加羟苯乙酯的加替沙星滴眼液抑菌效力的检测与评价[J]. 海峡药学,2018,30(4):87-90.

[20] 帅建平,宋信裕. 碘甘油联合利多卡因对小儿疱疹性口腔炎患儿的临床效果研究[J]. 中国实用医药,2018,13(33):106-107.

[21] 刘祖雄,徐丹,曾媛,等. 氯己定碘溶液剂的抗微生物试验及消毒效果检测[J]. 中国药师,2020,23(5):1001-1003.

[22] 刘戈,邱唯佳,费夷敏. 替硝唑栓微生物限度检查方法适用性试验研究[J]. 上海医药,2016,37(13):73-76.

[23] 李翔,黎春彤,王晶,等. 医院耳鼻喉制剂微生物限度检验方法的建立[J]. 中国医药导报,2018,15(34):23-26.

[24] 李翔,黎春彤,王晶,等. 4种医院液体制剂微生物限度检验方法的建立[J]. 中国药师,2019,22(6):1183-1185.

[25] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2020年版. 北京:中国医药科技出版社,2020:160-171.

(收稿日期:2021-03-10)

(上接第950页)

[6] 陈敏,宋清扬,李敏,等. 老年慢性失眠患者睡眠质量与认知功能的相关性[J]. 国际精神病学杂志,2021,48(2):251-254.

[7] 张斌,张黎黎,陈施雅,等. 在线失眠认知行为治疗干预慢性失眠的开放性随机对照研究[J]. 中华精神科杂志,2019,52(6):373-378.

[8] 郑筱蓓. 中药新药临床研究指导原则:试行[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:131-135.

[9] 杨森,童丽琴,朱逸霞,等. 团体失眠认知行为疗法结合药物治疗慢性失眠的临床研究[J]. 全科医学临床与教育,2020,18(1):20-23.

[10] 唐曼忠,付军. 百乐眠胶囊联合柴合助眠汤对失眠症病人 PSQI 评分及脑内神经递质水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(10):1567-1570.

[11] 马莹晔. 乌灵胶囊联合健康教育对咽异感症病人焦虑和抑郁的影响[D]. 蚌埠:蚌埠医学院,2019.

[12] 谢均,范振国,晏玉奎. 艾司西酞普兰联合乌灵胶囊治疗脑梗死恢复期合并抑郁临床研究[J]. 中华中医药学刊,2018,36(1):254-256.

[13] 谢燕,高智玉,王雪花,等. 乌灵胶囊治疗帕金森病伴抑郁的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(11):980-982.

[14] 尤伟静,何文迪,马少华,等. 乌灵菌粉神经调节作用机制研究进展[J]. 科技与创新,2021(07):14-17,20.

[15] 张丽,杨耀芳,朱建萍,等. 乌灵菌制剂药理作用、临床应用的研究进展[J]. 中成药,2020,42(12):3241-3245.

[16] 张明松,张目,李卿,等. 舍曲林和乌灵胶囊对脑梗死后抑郁症血清神经递质影响的对照研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(24):4066-4068.

[17] 刘云英,苏林龙,胡薇. 乌灵胶囊联合艾司唑仑治疗广泛性焦虑症失眠的疗效观察[J]. 中医临床研究,2020,12(1):108-111.

[18] 刘立斌,张雷,吴妍,等. 乌灵胶囊联合右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠疗效观察[J]. 中国药业,2021,30(5):76-78.

[19] 汪莲籽,候正华,吴明飞,等. 单相抑郁症与双相障碍抑郁相患者神经肽 Y、P 物质水平差异及其与抑郁严重程度的相关性分析[J]. 国际精神病学杂志,2017,44(4):582-584,601.

[20] 吴政,金晓晓,仲劼怡,等. 补肾助阳针刺法治疗中风后失眠的疗效及对患者血清 SP、NPY 水平的影响[J]. 河南中医,2020, 40(7):1096-1100.

[21] 李倩,张媛媛,刘欢,等. 抑郁症的胃肠道症状与 5-HT 系统关系研究进展[J]. 医学研究杂志,2016,45(12):157-159.

[22] 杨媛,胡明,葛红敏,等. 伴有失眠症状的抑郁症患者神经肽 Y 和 P 物质水平的变化研究[J]. 国际精神病学杂志,2016,43(5):781-783.

(收稿日期:2021-06-21)