

六种中成药细菌数和需氧菌总数检测方法的比较

廖燕萍, 朱铮

(福建省食品药品质量检验研究院, 福建 福州 350001)

摘要 目的:比较同一品种需氧菌总数《中国药典》2015年版和细菌计数《中国药典》2010年版检测方法的差异。**方法:**以新癬片、海珠喘息定片、八宝丹锭剂、通脉降脂胶囊、大七厘散以及六味地黄丸六种中成药为研究对象分别按《中国药典》2015版需氧菌总数计数法与《中国药典》2010版细菌计数法进行相应微生物计数方法验证,并对检测方法进行比较。**结果:**不同版本药典的计数方法学验证过程不尽相同,最终的检测方法也各有差别。**结论:**《中国药典》2015年版需氧菌总数计数检查法比《中国药典》2010年版细菌数计数检查法更为灵敏,并且方法更加合理和更具优越性。

关键词:细菌数;需氧菌总数;2010版中国药典;2015版中国药典;比较

中图分类号:R 921.2 文献标识码:A 文章编号:1009-3656(2019)-4-0000-0

doi:10.19778/j.chp.2019.04.00?

Comparison of bacterial and aerobic microbial enumeration methods for six Chinese patent medicines

LIAO Yanping, ZHU Zheng

(Fujian Institute for Food and Drug Quality Control, Fujian Fuzhou 350001, China)

Abstract Objective: To compare the aerobic microbial enumeration method in ChP 2015 edition and the bacterial enumeration method in ChP 2010 edition. **Methods:** Six traditional Chinese patent medicines, Xinhuang Tablets, Haizhu Isoprenaline Tablets, Babaodan Lozenge, Tongmai Jiangzhi Capsule, Daqili San and Liuwei Dihuang Wan, were applied for the verification of microbial enumeration method. The verification test was performed following the approaches described in both ChP 2015 and ChP 2010 editions, and the corresponding methods were compared. **Results:** The method verification procedures in the two different editions of Chinese Pharmacopoeia were not the same, and the methods were also different accordingly. **Conclusion:** Compared with ChP 2010 edition, the aerobic bacterial enumeration method in ChP 2015 edition was more sensitive, reasonable, and better.

Key words: bacterial enumeration; aerobic microbial enumeration; Chinese Pharmacopoeia 2010 Edition; Chinese Pharmacopoeia 2015 Edition; comparison

中华人民共和国药典(以下简称《中国药典》)2015年版已于2015年12月1日起正式实施,与《中国药典》2010年版相比,2015年版在非无菌产品的微生物限度检查中微生物计数的方法和指导原则上均作了较大的修订。修订的内容变化体现

在检查项目名称变化、培养基种类的变化、供试液制备、菌液种类和加入方式变化以及验证结果的评价指标变化等^[1]。为了进一步阐明《中国药典》2015年版在微生物限度检查中需氧菌总数计数上所具备的优势以及特点,本文采用了六种中成药

(新癬片、海珠喘息定片、八宝丹锭剂、通脉降脂胶囊、大七厘散和六味地黄丸)分别按照《中国药典》2010年版中细菌计数法和《中国药典》2015年版需氧菌总数计数法进行方法学的验证和建立,比较两版药典在此类微生物检测方法以及结果上的不同,用以阐述《中国药典》2015年版在检测方法上的优点,同时指出用改进方法进行检测时所需要注意的问题,以更好地适应新版药典的规定和实施。

1 仪器与材料

1.1 仪器

GNP-9270 型隔水式恒温培养箱(上海精宏实验设备有限公司);CTHI-250B 型恒温恒湿箱(上海施都凯)、MSC18 型生物安全柜(赛默飞世尔科技有限公司);HTY-602 型智能集菌仪(杭州泰林生物技术有限公司)。

1.2 试药

新癬片(规格:0.32 g/片,批号:140910、150504、150506);海珠喘息片(规格:0.48 g/片,批号:150801);八宝丹锭剂(规格:3 g/粒,批号:140201、150101、150102);通脉降脂胶囊(规格:0.42 g/粒,批号:150101);大七厘散(规格:1.5 g/袋,批号:150701、150702、150703);六味地黄丸(批号:150420)均由厦门中药厂有限公司提供。

1.3 菌种

金黄色葡萄球菌[CMCC(B)26 003]、大肠埃希菌[CMCC(B)44 102]、枯草芽孢杆菌[CMCC(B)63 501]、铜绿假单胞杆菌[CMCC(B)10 104]、白色念珠菌[CMCC(F)98 001]、黑曲霉[CMCC(F)98 003]均由中国食品药品检定研究院中国医学细菌保藏管理中心提供。

1.4 培养基及稀释液

营养琼脂、胰酪大豆胨琼脂培养基(TSA)、胰酪大豆胨液体培养基(TSB)、pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液均由北京三药科技开发有限公司提供,培养基适用性试验结果均符合规定。

2 方法与结果

2.1 《中国药典》2010 年版细菌计数法

2.1.1 菌液制备 按照《中国药典》2010 年版规定^[2]进行菌液制备。

2.1.2 供试液的制备 取新癬片 10 g,(研磨),加 pH 7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液至 100 mL,置于

45 °C 水浴,混匀,制成 1:10 供试液。其余五种药物的供试液均采用上述方法进行配制,均制成 1:10 供试液,备用。

2.1.3 试验组 (平皿法:取上述供试液 1 mL(或 0.2 mL 或 0.1 mL)和上述菌液 1 mL(含试验菌 50~100 cfu),分别注入平皿,立即倾注营养琼脂培养基,每株试验菌平行制备 2 个平皿,按平皿法测定其菌数。

(薄膜过滤法:取供试液 2 mL(1 mL·膜⁻¹),转移至 100 mL pH 7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液中,混匀,过滤到两个滤膜上,用 pH 7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液冲洗,每次 100 mL·膜⁻¹,在最后一次冲洗液中加入 50~100 cfu 试验菌,按薄膜过滤法测定其菌数。

2.1.4 菌液组 分别取上述制备好的菌液测定每 1 mL 活菌数。

2.1.5 供试品对照组 取规定量的供试液,测定供试品本底菌数。

2.1.6 回收率的计算 按照回收率计算公式^[3]计算各菌回收率,结果见表 1~6。

2.2 《中国药典》2015 年版需氧菌总数计数法

2.2.1 菌液制备 按照《中国药典》2015 年版规定^[1]进行菌液制备。

2.2.2 供试液的制备 分别取海珠喘息定片、通脉降脂胶囊、大七厘散、六味地黄丸各 10 g,(研磨),加胰酪大豆胨液体培养基至 100 mL,置于 45 °C 水浴,混匀,制成 1:10 供试液,备用。分别取新癬片、海珠喘息定片、八宝丹锭剂各 10 g,研磨,加胰酪大豆胨液体培养基至 100 mL,置于 45 °C 水浴,静置 10 min,弃粗渣,收集剩余混悬液,制成 1:10 供试液,备用。再按照试验要求,用 1:10 供试液稀释成 1:20 或 1:50 或 1:100 或 1:200 的供试液,备用。

2.2.3 试验组 (平皿法:分别取上述供试液 9.9 mL 于已灭菌的试管中,再加入上述制备好的菌液 0.1 mL 使其最终试验菌浓度为不大于 100 cfu·mL⁻¹,混匀,测定试验组菌落数(均为 1 mL·皿⁻¹)。

(薄膜过滤法:《中国药典》2015 年版:取 1:10 供试液 9.9 mL 于已灭菌的试管中,再加入上述制备好的菌液 0.1 mL 使其最终试验菌浓度为不大于 100 cfu·mL⁻¹,混匀,从混合液中取 2 mL(1 mL·膜⁻¹),转移至 100 mL pH 7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液中,混匀,过滤到两个滤膜上,用 pH

7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液冲洗, 每次 100 mL · 膜⁻¹, 按薄膜过滤法测定其菌数。

《中国药典》2010 年版: 取 1:10 供试液 2 mL (1 mL · 膜⁻¹), 转移至 100 mL pH 7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液中, 混匀, 过滤到两个滤膜上, 用 pH 7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液冲洗, 每次 100 mL · 膜⁻¹, 在最后一次冲洗液中加入小于 100 cfu 试验菌, 按薄膜过滤法测定其菌数。

2.2.4 菌液组 取 TSB 代替供试液, 按上述试验组同法操作加入试验菌液并进行相应微生物回收试验。

2.2.5 供试品对照组 分别对应取制备好的供试

液, 以稀释液代替菌液同试验组操作。

2.2.6 回收率比值的计算 按照回收率计算公式^[3] 计算各菌回收率比值。

3 结果比较

由于两版药典回收率的表现形式不同, 2010 版为百分数形式, 2015 版为比值形式, 为了方便比较, 本文将“2.2.6”中 2015 版的回收率比值也按照回收率的表现形式换算, 同时为了简化表格, 便于数据分析比较, 表 1-6 数据均为 3 次平行试验结果的平均数。汇总结果详见表 1~6。

表 1 六味地黄丸两版药典各菌回收结果汇总表

Tab. 1 The summaries of bacterial recovery rates in Liuwei Dihuang Wan using two ChP editions

药品名称 (Drug Name)	药典版本 (ChP editions)	方法 (method)	回收率(recovery)/%					
			大肠埃希菌 (Escheri-chia coli)	金黄色葡萄球菌 (Staphyl-ococcus aureus)	枯草芽孢杆菌 (Bacillus subtilis)	铜绿假单胞菌 (Pseudom-onas aeruginosa)	白色念珠菌 (Candida albicans)	黑曲霉 (Asper-gillus niger)
六味地黄丸 (Liuwei Dihuang Wan)	2010 版	1:10(1 mL · 皿 ⁻¹)	92.0	84.3	90.9	/	/	/
	2015 版	1:10 混匀(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	53.3	62.0	56.0	86.7	89.7

表 2 海珠喘息定片两版药典各菌回收结果汇总表

Tab. 2 The summaries of bacterial recovery rates in Haizhu Isoprenaline Tablets using two ChP editions

药品名称 (Drug Name)	药典版本 (Ch P editions)	方法 (method)	回收率(recovery)/%					
			大肠埃希菌 (Escheri-chia coli)	金黄色葡萄球菌 (Staphy-lococcus aureus)	枯草芽孢杆菌 (Bacillus subtilis)	铜绿假单胞菌 (Pseudom-onas aeruginosa)	白色念珠菌 (Candida albicans)	黑曲霉 (Aspergil-lus niger)
海珠喘息定片 (Haizhu Isoprenal-ine Tablets)	2010 版	1:10(1 mL · 皿 ⁻¹)	91.1	91.0	94.5	/	/	/
	2015 版	1:10 混匀(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	17.3	72.7	0	8.30	81.5
		1:100 混匀(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	/	41.4	51.3	79.8	71.7
		1:100 静置(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	85.7	89.3	/	/	/

表 3 大七厘散两版药典各菌回收结果汇总表

Tab. 3 The summaries of bacterial recovery rates in Daqili San using two ChP editions

药品名称 (Drug Name)	药典版本 (ChP editions)	方法 (method)	回收率(recovery)/%						
			大肠埃希菌 (Escheric-hia coli)	金黄色葡萄球菌 (Staphy-lococcus aureus)	枯草芽孢杆菌 (Bacillus subtilis)	铜绿假单胞菌 (Pseudom-onas aeruginosa)	白色念珠菌 (Candida albicans)	黑曲霉 (Asper-gillus niger)	
大七厘散(Daqili San)	2010	1:10(1 mL · 皿 ⁻¹)	96.8	85.7	86.9	/	/	/	
	2015	1:10 混匀(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	0	0	8.70	0	18.0	
		1:50 混匀(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	/	12.7	57.3	57.7	69.3	96.3
		1:100 混匀(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	/	81.7	/	/	/	/

对表 1~6 的结果进行分析, 将六种中成药细菌数与需氧菌总数最终检测方法汇总如下, 见表 7。

4 讨论

4.1 两版药典对同种药品检测方法的影响

表 4 八宝丹锭剂两版药典各菌回收结果汇总表

Tab. 4 The summaries of bacterial recovery rates in Babaodan Lozenge using two ChP editions

药品名称 (Drug Name)	药典版本 (ChP editions)	方法 (method)	回收率(recovery)/%					
			大肠埃希菌 (Escherichia coli)	金黄色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus)	枯草芽孢杆菌 (Bacillus subtilis)	铜绿假单胞菌 (Pseudomonas aeruginosa)	白色念珠菌 (Candida albicans)	黑曲霉 (Aspergillus niger)
八宝丹锭剂 (Babao-dan Lozenge)	2010	1:10(1 mL · 皿 ⁻¹)	89.7	26.7	34.4	/	/	/
		1:10(0.2 mL · 皿 ⁻¹)	/	40.0	76.5	/	/	/
		1:10(0.1 mL · 皿 ⁻¹)	/	70.2	/	/	/	/
		薄膜法 2010 版(200 mL · 膜 ⁻¹)	/	56.0	/	/	/	/
	2015	薄膜法 2010 版(300 mL · 膜 ⁻¹)	/	77.8	/	/	/	/
		1:10 静置(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	35.3	22.3	68.7	66.3	83.5
		1:50 静置(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	39.3	27.7	/	/	/
		1:100 静置(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	58.0	36.0	/	/	/
		1:200 静置(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	/	83.3	/	/	/
		薄膜法 2015 版(200 mL · 膜 ⁻¹)	/	10.5	/	/	/	/
		薄膜法 2015 版(300 mL · 膜 ⁻¹)	/	9.1	/	/	/	/
		薄膜法 2015 版(1 000 mL · 膜 ⁻¹)	/	45.5	/	/	/	/
		薄膜法 2010 版(200 mL · 膜 ⁻¹)	/	62.5	64.3	/	/	/

表 5 新癆片两版药典各菌回收结果汇总表

Tab. 5 The summaries of bacterial recovery rates in Xinhuang Tablets using two ChP editions

药品名称 (Drug Name)	药典版本 (ChP editions)	方法 (method)	回收率(recovery)/%					
			大肠埃希菌 (Escheri-chia coli)	金黄色葡萄球菌 (Staphyl-ococcus aureus)	枯草芽孢杆菌 (Bacillus subtilis)	铜绿假单胞菌 (Pseudomo-nas aeruginosa)	白色念珠菌 (Candida albicans)	黑曲霉 (Aspe-rgillus niger)
新癆片 (Xinh-uang Teblets)	2010 版	1:10 (1 mL · 皿 ⁻¹)	52.9	23.2	23.7	/	/	/
		1:10(0.2 mL · 皿 ⁻¹)	75.5	72.6	82.7	/	/	/
	2015 版	1:10 静置(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	13.7	29.3	85.3	73.0	87.7
		1:50 静置(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	39.3	102.0	/	/	/
		1:00 静置(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	68.3	/	/	/	/

表 6 通脉降脂胶囊两版药典各菌回收结果汇总表

Tab. 6 The summaries of bacterial recovery rates in Tongmai Jiangzhi Capsule using two ChP editions

药品名称 (Drug Name)	药典版本 (ChP editions)	方法 (method)	回收率(recovery)/%					
			大肠埃希菌 (Escheri-chia coli)	金黄色葡萄球菌 (Staphyl-ococcus aureus)	枯草芽孢杆菌 (Bacillus subtilis)	铜绿假单胞菌 (Pseudomonas aeruginosa)	白色念珠菌 (Candida albicans)	黑曲霉 (Aspergillus niger)
通脉降脂胶囊 (Tongmai Jiangzhi Capsule)	2010	1:10(1 mL · 皿 ⁻¹)	85.1	91.6	49.8	/	/	/
		1:10(0.2 mL · 皿 ⁻¹)	/	/	77.2	/	/	/
	2015	1:10 混匀(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	0	52.3	64.3	60.0	96.0
		1:50 混匀(1 mL · 皿 ⁻¹)	/	98.7	/	/	/	/

2015 版药典在微生物计数方法适用性部分做了较大修订。修订内容包括稀释剂种类、供试液制备、试验菌种类、菌液加入方式等。本文在稀释剂种

类选择方面,2010 版选择了 pH 7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液,2015 版考虑到药品特性(含耐胆盐革兰阴性菌项目)选择了胰酪大豆胨液体培养基;供

试液制备中 2010 版制备 1:10 样品混匀液,2015 版制备 110~1200 各稀释级混匀或静置弃粗渣后的样品匀液;试验菌种类及菌液加入方式也按相应版本的计数方法实验。八宝丹锭剂按《中国药典》2015 年版药典薄膜法要求试验发现冲洗 1 000 mL·膜⁻¹金黄色葡萄球菌的回收率仍达不到 50%,为了避免微生物受损,改按《中国药典》2010 年版薄膜法试验。由表 7 可知:1、六味地黄丸、通脉降脂胶囊两版药典建立的检测方法均为平皿法,采用稀释级也基本一致;2、海珠喘息定片、大七厘散、八宝丹锭剂、新癩片 2015 年版药典建立的检测方法比 2010 版在稀释级别上均有不同程度的提高,而且海珠喘息定片、八

宝丹锭剂、新癩片 2015 版试验过程中不仅稀释级别提高甚至需要通过静置弃粗渣的方法来消除药品的抑菌性。由表 1~6 可知,本文中六种中成药按 2015 年版药典计数方法适用性试验的回收结果中均出现:金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌的回收率呈明显下降趋势。以上结果表明,同种药品不同检测方法表现出的抑菌作用强弱不同,新版药典的检测方法使微生物计数回收试验更接近样品的真实污染情况,因此部分中成药的抑菌性表现的更明显,同一品种同一稀释度的供试液对同一试验菌的回收率也同时降低,可认为新版药典的检测方法更能表现药品本身的抑菌性,方法更科学灵敏。

表 7 六种中成药细菌数与需氧菌总数检测方法汇总

Tab. 7 Summaries of bacterial and aerobic microbial enumeration methods for six Chinese patent medicines

药品名称 (Drug name)	细菌数(2010 版) Bacterial(2010)		需氧菌总数(2015 版) Aerobic microbial(2015)	
	方法 (method)	相对敏感菌 (Sensitive bacteria)	方法 (method)	相对敏感菌 (Sensitive bacteria)
六味地黄丸 (Liuwei Dihuang Wan)	1:10 (1 mL·皿 ⁻¹)	/	110 混匀 (1 mL·皿 ⁻¹)	金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌 (Staphyl-ococcus aureus、 Pseudomo-nas aeruginosa)
海珠喘息片 (Haizhu Isoprenal-ine Teblets)	110 (1 mL·皿 ⁻¹)	/	1100 静置 (1 mL·皿 ⁻¹)	金黄色葡萄球菌 (Staphyl-ococcus aureus)
大七厘散 (Daqili San)	110 (1 mL·皿 ⁻¹)	/	1100 混匀 (1 mL·皿 ⁻¹)	金黄色葡萄球菌 (Staphyl-ococcus aureus)
八宝丹锭剂 (Babao-dan Lozenge)	薄膜法 2010 版 (300 mL·膜 ⁻¹) 或平皿法 110 (0.1 mL·皿 ⁻¹)*	金黄色葡萄球菌 (Staphyl-ococcus aureus)	薄膜法 2010 版 (200 mL·膜 ⁻¹) 或平皿法 1200 静置 (1 mL·皿 ⁻¹)*	枯草芽孢杆菌 (Bacillus subtilis)
新癩片 (Xinh-uang Teblets)	110 (0.2 mL·皿 ⁻¹)	金黄色葡萄球菌 (Staphyl-ococcus aureus)	1100 静置 (1 mL·皿 ⁻¹)	金黄色葡萄球菌 (Staphyl-ococcus aureus)
通脉降脂胶囊 (Tongmai Jiangzhi Capsule)	110 (0.2 mL·皿 ⁻¹)	枯草芽孢杆菌 (Bacillus subtilis)	150 混匀 (1 mL·皿 ⁻¹)	金黄色葡萄球菌 (Staphyl-ococcus aureus)

注:* 薄膜法 2010 版(Membrane filtration 2010),平皿法(Plate methods)

4.2 两版药典对同种药品相对敏感菌种类的影响

在计数回收试验中两版《中国药典》均有相应的试验菌,我们通常把受样品影响而抑制生长最为严重的试验菌称为该样品的相对敏感菌,且样品抑制作用的大小通过回收率来表示,相同检测方法下某菌种的回收率越小则该样品对该菌种的抑制作用越强。由表 1-3 可知,2010 年版药典验证试验中六味地黄丸、海珠喘息片、大七厘散的各菌种回收率相近,并无相对敏感菌;采用 2015 版计数方法适用性试验,这三种中成药对金黄色葡萄球菌的回收率与其他菌种相比显著降低,因此,金黄色葡萄球菌为六味地黄丸、海珠喘息片、大七厘散三种中成药需氧菌总数计数方法试验的相对敏感菌。表 5、7 显示,新

癩片 2010 版与 2015 版的相对敏感菌均为金黄色葡萄球菌,保持一致,但从回收率上看 2015 版检测方法对金黄色葡萄球菌的抑制作用较 2010 版更显著。表 4、6 中平皿法的回收率显示:八宝丹锭剂、通脉降脂胶囊的敏感菌则发生了转变,通脉降脂胶囊计数检查的相对敏感菌由枯草芽孢杆菌变成金黄色葡萄球菌;八宝丹锭剂计数检查的相对敏感菌由金黄色葡萄球菌变成枯草芽孢杆菌。由于胰酪大豆琼脂培养基有良好的广谱性,对目标微生物的选择性低,可以满足大多数需氧微生物的生长,更有利于受损微生物的修复与生长^[4,5],培养基系统的改变及菌液加入方式的改变引起了细菌对培养基的灵敏度发生变化,从而引起了相对敏感菌体系的变化,由此说

明利用新旧版药典在针对同一品种药品进行方法学建立时,药品相对敏感菌种类是会发生变化的。故在2015年版药典实施过程中,我们可以用在2010年版药典方法中找到的相对敏感菌株做预实验,从而减少工作量,提高工作效率,但是又不能盲目的仅对2010版的相对敏感菌进行试验,因为培养基和检测方法的改变有可能已经使该药品的相对敏感菌发生转变,避免建立不适宜的检测方法影响样品的检测结果。

4.3 两版药典回收率标准变化对检测方法建立的影响

回收率是反映微生物计数方法准确性的重要指标,回收率测定是通过模拟供试品被典型微生物污染的过程,再从被污染的供试品中测定微生物的回收率。就八宝丹锭剂的薄膜过滤法结果来看,最终均采用2010版薄膜法的试验方法进行试验,因此回收率可接受范围是大于70%(2010版)还是在50%到200%之间(2015版)则成为方法建立关键,按2010版药典要求需冲洗 $300\text{ mL}\cdot\text{膜}^{-1}$ 回收率才可达70%,按2015版药典要求冲洗 $200\text{ mL}\cdot\text{膜}^{-1}$ 即可使回收率达50%。微生物生长极具特殊性,培养基种类的变化、供试液制备方式、菌液种类及加入方式变化、菌落计数等因素^[6-7]均会影响到微生物的生长,进而影响其在药品中的回收率。2015版药典回收率标准的订立就是综合考虑了微生物的这种生长特性,让微生物计数方法试验更合理。

5 小结

2015版药典微生物计数部分的重大修订对药品微生物计数方法建立影响深远。本文仅对试验过程中遇到的六种中成药进行微生物计数方法分析,

最终建立的微生物计数方法均有不同程度的差异。综上所述,可以看出《中国药典》2015版发布的微生物计数中修订的需氧菌总数计数检查比《中国药典》2010版中的细菌数计数检查更为灵敏,更为合理。

参考文献

- [1] 中国药典2015年版. 四部[S]. 2015:140
ChP 2015. Vol IV[S]. 2015:140
- [2] 中国药典2010年版. 一部[S]. 2010附录79
ChP 2010. Vol I[S]. 2010 Appendix:79
- [3] 柴海毅. 浅析微生物计数方法的回收率[J]. 医药工程设计, 2013,34(1):30
CAI HY. Discussion of recovery rate used in microbial count method[J]. Pharm Eng Design,2013,34(1):30
- [4] 李趣嫦,江艳芳.《中国药典》2010版与2015版微生物限度检查法对四种药物检测结果的比较[J]. 中国药品标准,2015,16(2):86
LI QC, JIANG YF. Comparing the microbial limit test methods of Chinese Pharmacopoeia 2010 edition and 2015 edition for microbes determination in four pharmaceuticals [J]. Drug Stand China, 2015,16(2):86
- [5] 苏德模,胡昌勤,特玉香,等. 一种细菌计数培养基的试验研究[J]. 药物分析杂志. 2005,25(6):692
SU DM, HU CQ, TE YX, et al. Studies on a medium for detection of total viable aerobic count [J]. Chin J Pharm Anal, 2005,?(6):692
- [6] 刘金凤. 分析药品微生物限度检验误差影响因素[J]. 中国卫生检验杂志. 2014,?(2):188
LIU JF. Analysis of error factors for drug microbial limit test [J]. Chin J Health Lab Technol,2014,?(2):188
- [7] 杨静. 药品微生物限度检查法的影响因素分析[J]. 中国药事,2008,?(12):1095
YANG J. Analysis of factors influencing the results of the microbial limit test of drugs [J]. Chin Pharm Aff,2008,?(12):1095

(收稿日期:2018-03-07)