熵权法结合Box-Behnken响应面法优化肿节风药材的提取工艺Δ

卢　英[1*]，邓　攀[2]，刘　勇[1#]（1.江西中医药大学药学院，南昌　330004；2.江中药业股份有限公司，南昌　330049）

中图分类号　R284.2；R917　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）09-1071-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.09.09

摘　要　目的　优化肿节风药材的提取工艺。**方法**　以高效液相色谱（HPLC）法测定的肿节风中迷迭香酸与异嗪皮啶含量为考察指标，对超声时间、超声温度、液料比（mL/g）、甲醇体积分数进行单因素实验。基于单因素实验结果，采用Box-Behnken响应面法设计实验，运用熵权法赋予各指标权重并计算综合评分，再以综合评分为评价指标，优化肿节风药材的提取工艺，并对优化后的提取工艺进行验证。**结果**　肿节风药材最佳提取工艺为超声时间40 min，超声温度45 ℃，液料比50∶1，甲醇体积分数70%。3次验证实验结果显示，平均综合评分为0.988 6，RSD为0.50%，各综合评分实际值与预测值（0.985 1）之间的偏差均在±1%以内。**结论**　本研究优化后的工艺稳定可行、重复性好，可为肿节风药材的提取提供参考。

关键词　肿节风；迷迭香酸；异嗪皮啶；Box-Behnken响应面法；熵权法

Optimization of extraction process of *Sarcandra glabra* by combination of entropy weight method with Box-Behnken response surface method

LU Ying[1], DENG Pan[2], LIU Yong[1]（1. College of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd., Nanchang 330049, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To optimize the extraction process of *Sarcandra glabra*. **METHODS** The contents of rosmarinic acid and isofraxidin in *S. glabra* were determined by HPLC; ultrasonic time, ultrasonic temperature, solid-liquid ratio (mL/g) and methanol volume fraction were investigated by single factor test. Based on the results of single factor test, experimental scheme was designed by Box-Behnken response surface method, and the entropy weight method was used to assign the weight of each index and calculate the comprehensive score. Taking the comprehensive score as the evaluation index, the extraction process of *S. glabra* was optimized, and then optimized extraction process was verified. **RESULTS** The optimal extraction technology of *S. glabra* included ultrasonic time of 40 min, ultrasonic temperature of 45 ℃, liquid-solid ratio of 50∶1, methanol volume fraction of 70%. The results of 3 times of verification experiment showed that average comprehensive score was 0.988 6, and the RSD was 0.50%. The deviation between the actual value and the predicted value (0.985 1) of each comprehensive score was within ±1%. **CONCLUSIONS** The optimized extraction method is stable, feasible and repeatable, which can provide reference for extraction of *S. glabra*.

KEYWORDS　*Sarcandra glabra*; rosmarinic acid; isofraxidin; Box-Behnken response surface method; entropy weight method

肿节风为金粟兰科植物草珊瑚*Sarcandra glabra*（Thunb.）Nakai的干燥全草，具有清热凉血、活血消斑、祛风通络等功效，临床上主要用于治疗肿瘤、炎症及紫癜等疾病，主要含黄酮类、倍半萜类、香豆素类、有机酸类等活性成分[1-2]。2020年版《中国药典》（一部）规定以迷迭香酸、异嗪皮啶含量作为肿节风药材的质量评价指标[1]。研究显示，迷迭香酸具有抗氧化、抗炎、抗菌、抗病毒、免疫调节、抗血栓和抗血小板凝聚等作用[3]；异嗪皮啶具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、心脏保护和神经保护等作用[4]。现阶段对肿节风药材中迷迭香酸或异嗪皮啶提取方法的研究主要以回流提取和超声提取为主，但多见于单种成分的提取[5-7]，对于同时提取两种成分的方法除《中国药典》规定的加热回流提取外，目前暂未发现其他更优提取方法。迷迭香酸易溶于水、乙醇、甲醇，难溶于氯仿、乙醚、无水乙醇等，易氧化，且超过60 ℃时易降解[8]。相关研究发现，用甲醇提取迷迭香酸的得率更高，且更稳定[9-11]。另外，异嗪皮啶易溶于热甲醇、乙醇、氯仿[5]。因此，为缩短肿节风药材中迷迭香酸和异嗪皮啶的提取时间，笔者采用超声提取法，并以甲醇为提取溶剂；然后利用熵权法结合Box-Behnken响应面法考察超声时间、超声温度、液料比及甲醇体积分数对两者综合提取的影响，以期为肿节风药材的提取工艺提供参考。

1　材料

1.1　主要仪器

本研究所用主要仪器有Waters 2695型高效液相色谱仪（美国Waters公司），SCQ-5201F型超声波清洗器（上海声彦超声波仪器有限公司），AB135-S型十万分之

Δ**基金项目**　江西省重点研发计划项目（No.S2017ZPYFE0386）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：药用植物资源品种与品质。E-mail：ly18406564394@163.com

＃**通信作者**　教授，硕士生导师。研究方向：药用植物资源品种与品质。E-mail：liuyyoonn@sina.com

一电子天平（瑞士Mettler Toledo公司），TDL-80-2C型低速离心机（上海安亭科学仪器有限公司）。

1.2 药物与试剂

肿节风药材为本课题组野外采集，经自然阴干后密封保存，经江西中医药大学药学院刘勇教授鉴定为金粟兰科植物草珊瑚*S. glabra*（Thunb.）Nakai的干燥全草。迷迭香酸对照品（批号111871-202007，纯度＞98%）、异嗪皮啶对照品（批号110837-201608，纯度100%）均购自中国食品药品检定研究院；乙腈、磷酸为色谱纯，甲醇为分析纯，水为娃哈哈纯净水。

2 方法与结果

2.1 肿节风药材中迷迭香酸、异嗪皮啶含量测定方法的建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱为Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C_{18}（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相为乙腈-0.1%磷酸溶液（20∶80，*V*/*V*）；流速为1.0 mL/min；柱温为35 ℃；检测波长为342 nm；进样量为10 μL。

2.1.2 对照品溶液的制备 分别精密称定迷迭香酸4 mg、异嗪皮啶3.5 mg，置于5 mL容量瓶中，加甲醇溶解并稀释至刻度，即得迷迭香酸、异嗪皮啶质量浓度分别为0.8、0.7 mg/mL的单一对照品溶液。精密吸取各单一对照品溶液1 mL，置于5 mL容量瓶中，加甲醇溶解并稀释至刻度，即得混合对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 精密称定肿节风药材粉末0.5 g（过三号筛），置于具塞锥形瓶中，加入一定体积分数甲醇25 mL，密塞，称定质量；在一定条件下超声提取，放冷，再称定质量；用相同体积分数甲醇补足减失的质量，摇匀，以13 000 r/min离心10 min，经0.45 μm微孔滤膜滤过，取续滤液，即得。

2.1.4 线性关系考察 精密吸取混合对照品溶液2、4、6、8、10 μL进样分析，以峰面积（*Y*）为纵坐标，以进样量（*X*/μg）为横坐标，绘制标准曲线。结果显示，迷迭香酸与异嗪皮啶的回归方程分别为$Y=2\ 492\ 576.666\ 7X-904\ 910.333\ 3$（$R^2=0.999\ 6$）、$Y=3\ 209\ 458.244\ 9X-1\ 324\ 374.200\ 0$（$R^2=0.999\ 6$），线性范围分别为0.32～1.60、0.28～1.40 μg。

2.1.5 精密度试验 取混合对照品溶液适量，按“2.1.1”项下色谱条件连续进样6次，记录各成分峰面积。结果显示，迷迭香酸、异嗪皮啶峰面积的RSD分别为1.82%、0.87%（$n=6$），表明仪器精密度良好。

2.1.6 稳定性试验 取“2.1.3”项下供试品溶液于室温放置0、2、4、8、12、24 h时，按“2.1.1”项下色谱条件进样分析，记录峰面积。结果显示，迷迭香酸、异嗪皮啶峰面积的RSD分别为1.01%、1.27%（$n=6$），表明供试品溶液在室温放置24 h内稳定。

2.1.7 重复性试验 取肿节风药材粉末0.5 g，共6份，分别按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录峰面积，按外标法计算含量。结果显示，迷迭香酸、异嗪皮啶的平均含量分别为5.102 2、2.131 0 mg/g，RSD分别为1.62%、1.37%（$n=6$），表明该方法重复性良好。

2.1.8 加样回收率试验 精密称取已知迷迭香酸、异嗪皮啶含量的肿节风药材粉末0.5 g，共6份，分别精密加入一定量混合对照品溶液，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录峰面积，计算加样回收率。结果显示，迷迭香酸、异嗪皮啶的平均加样回收率分别为99.76%、101.42%，RSD分别为1.09%、0.89%（$n=6$），表明该方法准确可行。

2.2 肿节风药材中迷迭香酸、异嗪皮啶提取参数的单因素考察实验

精密称取肿节风药材粉末0.5 g，考察超声时间、超声温度、液料比（mL/g）、甲醇体积分数对迷迭香酸、异嗪皮啶提取的影响，按照“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，按照“2.1.1”项下色谱条件进行分析。

2.2.1 超声时间考察 在甲醇体积分数100%、液料比50∶1（mL/g）、超声温度45 ℃条件下，按“2.1.1”项下色谱条件分别考察超声时间20、30、40、50、60 min对迷迭香酸、异嗪皮啶含量的影响。由图1A可知，随着超声时间的延长，迷迭香酸的含量逐渐升高，在20～40 min内增长幅度较大，在40～60 min内增长幅度较小；异嗪皮啶含量随超声时间的延长呈先升高后降低的趋势，但变化范围较小，在40 min附近达到最大值。经综合考虑后，选择超声时间30～50 min进行Box-Behnken响应面实验。

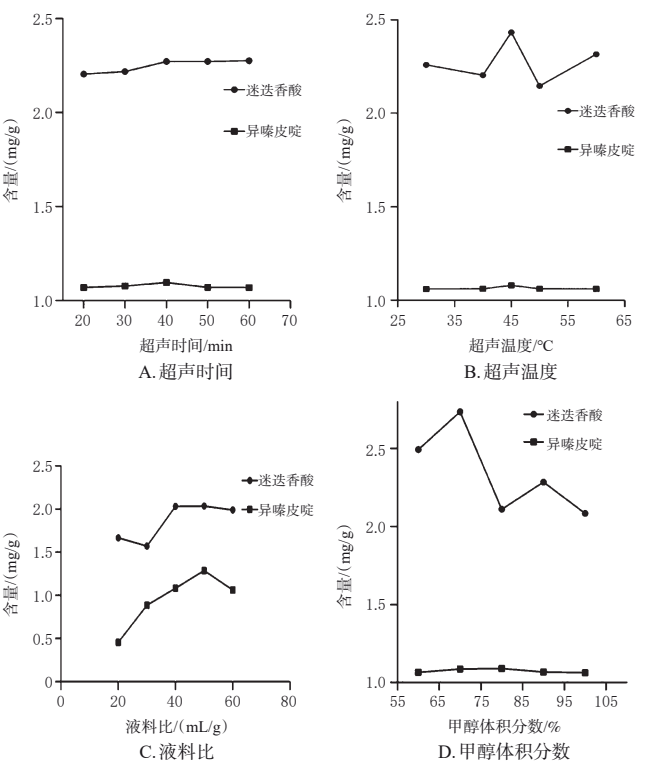


图1 单因素实验考察结果

2.2.2 超声温度考察 在甲醇体积分数100%、液料比50∶1（mL/g）、超声时间40 min条件下，按“2.1.1”项下色谱条件分别考察超声温度30、40、45、50、60 ℃对迷迭香酸、异嗪皮啶含量的影响。由图1B可知，随着超声温度

的增加，迷迭香酸含量在45 ℃附近达到最大值；异嗪皮啶含量呈先升高后降低的趋势，但含量变化范围较小，在45 ℃附近达到最大值。经综合考虑后，选择超声温度40～50 ℃进行Box-Behnken响应面实验。

2.2.3　液料比考察　在甲醇体积分数100%、超声时间40 min、超声温度45 ℃条件下，按“2.1.1”项下色谱条件分别考察液料比20∶1、30∶1、40∶1、50∶1、60∶1（mL/g）对迷迭香酸、异嗪皮啶含量的影响。由图1C可知，迷迭香酸含量在液料比20∶1～30∶1下呈下降趋势，而后呈先升高后降低的趋势；异嗪皮啶含量呈先升高后降低的趋势，两者均在液料比50∶1附近达到最大值。经综合考虑后，选择液料比40∶1～60∶1进行Box-Behnken响应面实验。

2.2.4　甲醇体积分数考察　在超声时间40 min、超声温度45 ℃、液料比50∶1（mL/g）条件下，按“2.1.1”项下色谱条件分别考察甲醇体积分数60%、70%、80%、90%、100%对迷迭香酸、异嗪皮啶含量的影响。由图1D可知，迷迭香酸含量随着甲醇体积分数增大，呈先升高再降低，而后缓慢升高再降低的趋势；异嗪皮啶含量随着甲醇体积分数升高，呈先升高后降低的趋势，但其含量变化范围较小，在甲醇体积分数70%时达到最大值。经综合考虑后，选择甲醇体积分数60%～80%进行Box-Behnken响应面实验。

2.3　Box-Behnken响应面法优化肿节风药材的提取工艺

2.3.1　Box-Behnken响应面法实验设计及结果　在单因素实验结果基础上，以迷迭香酸、异嗪皮啶含量的综合评分为评价指标，以超声时间（*A*）、超声温度（*B*）、液料比（*C*）、甲醇体积分数（*D*）为影响因素，采用4因素3水平Box-Behnken响应面法进行实验。迷迭香酸、异嗪皮啶含量的综合评分采用熵权法进行计算[10－12]，首先建立原始评价指标矩阵$(X_{ij})_{mn}$，对数据进行归一化处理后建立概率矩阵P_{ij}；其次，计算各指标信息熵（E_{ij}）及权重系数（W_j）；然后，得迷迭香酸和异嗪皮啶的W_j分别为0.311 3、0.988 6，再根据W_j计算综合评分（*M*）[13]，*M*＝迷迭香酸含量/迷迭香酸含量最大值×0.311 3+异嗪皮啶含量/异嗪皮啶含量最大值×0.988 6。Box-Behnken响应面法实验因素与水平见表1，方案与结果见表2。

表1　Box-Behnken响应面法实验设计因素与水平

水平	*A*/min	*B*/℃	*C*/（mL/g）	*D*/%
－1	30	40	40∶1	60
0	40	45	50∶1	70
1	50	50	60∶1	80

2.3.2　模型拟合与方差分析　采用Design-Expert 13软件对表2实验结果进行回归拟合分析，以*A*、*B*、*C*、*D*为自变量，以*M*为响应值，得到二次多项回归拟合方程$M=0.985\ 1+0.004\ 4A+0.003\ 7B+0.067\ 5C+0.005\ 3D+0.007\ 5AB+0.013\ 4AC+0.062\ 0AD+0.001\ 3BC+0.006\ 0BD+0.015\ 9CD+0.015\ 5A^2+0.021\ 1B^2+0.080\ 4C^2+0.029\ 2D^2$；对模型方程进行方差分析，结果见表3。由表3可知，模型$P<0.05$，失拟相$P=0.576\ 1$，模型显著，失拟相不显著，表明未知因素对实验影响较小，可用该模型对实验结果进行预测。

表2　Box-Behnken响应面法设计实验方案与结果

序号	*A*/min	*B*/℃	*C*/（mL/g）	*D*/%	迷迭香酸/（mg/g）	异嗪皮啶/（mg/g）	*M*
1	50	50	50∶1	70	5.145 4	2.129 6	0.955
2	40	40	60∶1	70	4.938 6	2.150 0	0.950
3	30	40	50∶1	70	5.201 4	2.102 2	0.949
4	40	50	50∶1	60	5.000 2	2.111 0	0.941
5	40	45	40∶1	80	4.961 6	1.734 0	0.820
6	30	45	40∶1	70	4.773 8	1.736 4	0.810
7	40	45	50∶1	70	5.489 2	2.159 4	0.983
8	40	45	50∶1	70	5.680 2	2.179 8	0.999
9	30	50	50∶1	70	4.933 2	2.103 6	0.935
10	30	45	50∶1	60	4.827 0	2.137 8	0.940
11	40	40	40∶1	70	4.762 8	1.736 2	0.810
12	40	40	50∶1	60	4.587 0	2.117 6	0.920
13	40	45	40∶1	60	4.200 0	1.739 6	0.780
14	40	45	50∶1	70	5.408 4	2.158 8	0.979
15	40	50	60∶1	70	5.450 4	2.109 8	0.965
16	40	45	60∶1	60	5.094 2	2.139 0	0.955
17	40	40	50∶1	80	4.820 6	2.150 0	0.943
18	40	50	50∶1	80	4.802 2	2.142 0	0.940
19	30	45	50∶1	80	4.770 0	2.147 8	0.940
20	40	50	40∶1	70	4.745 0	1.771 6	0.820
21	30	45	60∶1	70	5.216 6	2.120 0	0.956
22	50	40	50∶1	70	4.969 0	2.110 4	0.939
23	50	45	40∶1	70	5.161 4	1.802 2	0.852
24	50	45	50∶1	80	5.104 2	2.148 0	0.958
25	40	45	60∶1	80	4.773 4	2.120 0	0.931
26	40	45	50∶1	70	5.479 2	2.171 6	0.986
27	50	45	50∶1	60	4.808 2	2.121 4	0.933
28	50	45	60∶1	70	5.009 4	2.119 8	0.944
29	40	45	50∶1	70	5.400 0	2.160 2	0.978

模型相关系数$R^2=0.989\ 9$，调整后$R^2=0.979\ 8$，变异系数＝0.953 7，表明模型的模拟程度良好，方法可靠[12]。一次项*C*与交互项*AC*、*CD*为显著项，表明*C*对*M*影响显著；*A*与*C*、*C*与*D*交互作用显著，由于$F_C>F_D>F_A>F_B$，故4个因素对综合评分的影响程度依次为*C*>*D*>*A*>*B*。

表3　回归模型的方差分析结果

项目	平方和	自由度	均方	*F*	*P*
模型	0.101 1	14	0.007 2	98.04	<0.000 1
A	0.000 2	1	0.000 2	3.12	0.099 1
B	0.000 2	1	0.000 2	2.20	0.160 1
C	0.054 7	1	0.054 7	742.83	<0.000 1
D	0.000 3	1	0.000 3	4.51	0.052 1
AB	0.000 2	1	0.000 2	3.04	0.103 4
AC	0.000 7	1	0.000 7	9.72	0.007 6
AD	0.000 2	1	0.000 2	2.07	0.172 0
BC	0.000 006 76	1	0.000 006 76	0.091 8	0.766 3
BD	0.000 1	1	0.000 1	1.99	0.180 3
CD	0.001 0	1	0.001 0	13.74	0.002 3
A^2	0.001 5	1	0.001 6	21.05	0.000 4
B^2	0.002 9	1	0.002 9	39.25	<0.000 1
C^2	0.041 9	1	0.041 9	569.62	<0.000 1
D^2	0.005 5	1	0.005 5	75.30	<0.000 1
残差	0.001 0	14	0.000 1		
失拟相	0.000 7	10	0.000 1	0.94	0.576 1
纯误差	0.000 3	4	0.000 1		
总差	0.102 1	28			

2.3.3　回归模型的Box-Behnken响应面分析　利用Design-Expert 13软件对模型方程进行Box-Behnken响应面分析，得到等高线图及响应面图，结果见图2。

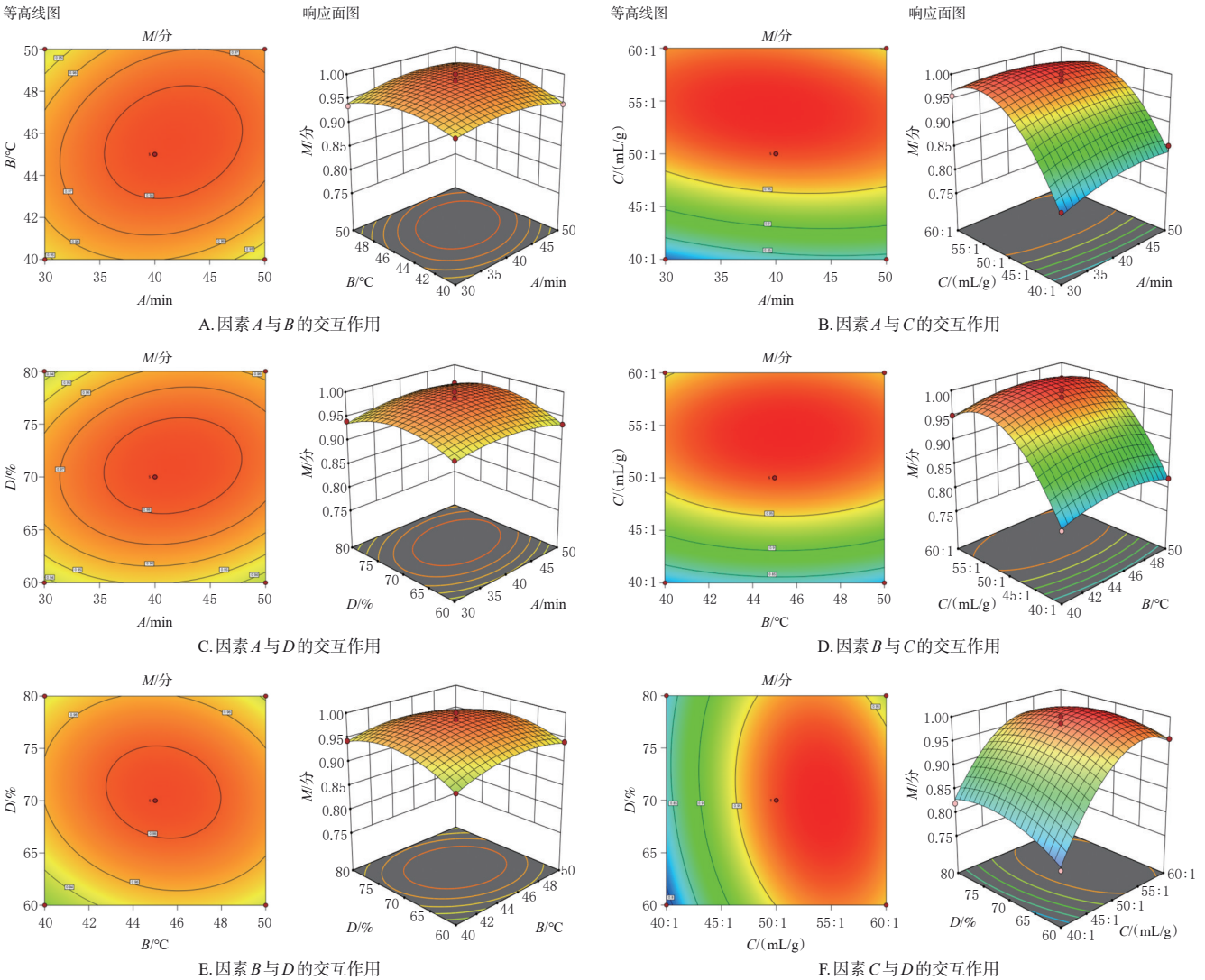


图2　各因素对肿节风药材中迷迭香酸与异嗪皮啶含量综合评分的影响

由图2可知，超声时间与液料比、超声温度与液料比的交互作用更强，其等高线图更趋向于椭圆，响应面图也更陡峭，表明超声时间与液料比、超声温度与液料比对综合评分的交互影响更显著，其中液料比响应面图较超声温度、超声时间更陡峭，表明液料比对提取工艺综合评分的影响更大。根据模型拟合结果，预测出肿节风药材最佳提取工艺为超声时间40.211 min，超声温度45.741 ℃，液料比54.575∶1，甲醇体积分数70.081%。进一步根据实际操作调整最佳提取工艺为超声时间40 min，超声温度45 ℃，液料比50∶1，甲醇体积分数70%。

2.3.4　肿节风药材提取工艺的验证实验　按最佳提取工艺重复进行3次验证实验。结果显示，3次验证实验的平均综合评分为0.988 6，RSD为0.50%，表明建立的肿节风药材提取工艺稳定、重复性好；各综合评分实际值与Box-Behnken响应面法所得预测值（0.985 1）之间的偏差均在±1%以内，表明该模型预测性良好。结果见表4。

表4　肿节风提取工艺的验证结果

批次	迷迭香酸/(mg/g)	异嗪皮啶/(mg/g)	综合评分
1	5.463 8	2.166 2	0.983 1
2	5.621 2	2.159 2	0.990 2
3	5.584 2	2.174 2	0.992 6
平均值	5.556 4	2.166 5	0.988 6
RSD/%	1.48	0.35	0.50

3　讨论

在中药提取过程中，提取工艺将会直接影响其中有效成分的提取率，这些工艺包括提取方法、提取溶剂、提取时间、提取温度、液料比、提取次数、浸泡时间等。肿节风药材含有多种化学成分，对于不同的化学成分，往往具有不同的提取方法，合适的提取方法不仅能有效节约药材资源，也可极大提升药材质量与生产效率。

Box-Behnken响应面法是一种可有效、快速、精确优化工艺条件的方法，相比于常用的正交设计和均匀设计方法，Box-Behnken响应面法可进行连续分析，找出最合适的条件，得到精度高的回归方程，并能反映各因素之间的交互作用[13－14]。熵权法是一种可用于多对象、多指标的综合评价法，可避免人为因素导致的干扰，使实验结果精确度高、客观性强[15]。因此，笔者综合考虑肿节风药材中迷迭香酸与异嗪皮啶的含量，利用熵权法对Box-Behnken响应面法设计结果赋予权重系数，计算迷

迭香酸与异嗪皮啶的综合评分。结果显示，肿节风药材最佳提取工艺参数为超声时间40 min，超声温度45 ℃，液料比50∶1，甲醇体积分数70%。进一步进行3次验证实验发现，模型预测性良好。

综上所述，本研究优化后的工艺稳定可行、重复性好，可为肿节风药材的提取提供参考。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[S]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：233.

[2] 梅全喜，胡莹. 肿节风的药理作用及临床应用研究进展[J]. 时珍国医国药，2011，22(1)：230-232.

[3] 张玉杰，徐文清，沈秀. 迷迭香酸的提取分离及药理学新发现[J]. 中国新药杂志，2013，22(4)：433-437.

[4] MAJNOONI M B，FAKHRI S，SHOKOOHINIA Y，et al. Isofraxidin：synthesis，biosynthesis，isolation，pharmacokinetic and pharmacological properties[J]. Molecules，2020，25(9)：2040.

[5] 洪菁. 不同提取方法对草珊瑚中异嗪皮啶含量的比较研究[J]. 海峡药学，2019，31(3)：68-70.

[6] 张萍，李军，马双成，等. HPLC法测定肿节风中异嗪皮啶含量[J]. 中国药事，2009，23(6)：538-540.

[7] 王园园，李成仁，李小艳，等. 肿节风有效成分提取工艺研究[J]. 中成药，2009，31(2)：224-227.

[8] 王金香，李云聪，田洪，等. 迷迭香提取物稳定性研究[J]. 食品科技，2021，46(11)：224-228.

[9] 王春燕，刘爱文，陈忻，等. 超声波法提取紫苏中迷迭香酸条件的研究[J]. 广东化工，2010，37(11)：41-42，55.

[10] 朱喜安，魏国栋. 熵值法中无量纲化方法优良标准的探讨[J]. 统计与决策，2015(2)：12-15.

[11] 迪丽美合日·迪力夏提，杨梅，陈良，等. 基于熵权法结合Box-Behnken响应面法优选二陈桑贝止咳颗粒提取工艺[J]. 上海中医药杂志，2022，56(3)：74-79.

[12] 曾海蓉，李婷娜，冉倩，等. 基于熵权法结合Box-Behnken响应面法优化桂枝芍药知母颗粒复方提取工艺[J]. 中草药，2020，51(1)：84-90.

[13] 程敬丽，郑敏，楼建晴. 常见的试验优化设计方法对比[J]. 实验室研究与探索，2012，31(7)：7-11.

[14] 黄菊，翟淑敏. 正交设计和响应面法优化荞麦中芦丁提取工艺的比较[J]. 粮食与油脂，2014，27(9)：45-48.

[15] 李芳，李东坪. 基于熵权法的组合评价模型[J]. 信息技术与信息化，2021(9)：148-150.

（收稿日期：2022-09-07　修回日期：2023-03-17）

（编辑：唐晓莲）

（上接第1041页）

5　结语

日本EACTs制度虽然确立时间晚，但是制度内容更加细化和完善。日本从患者视角出发，明确了信息获取、目标患者、知情同意、申请主体、实施计划书、拒绝给药的处理，以及药品费用、实施期限、意外损害补偿、EACTs批准后资料审查等相关规定，为患者积极创建获取药品途径。其中，当企业以“制度正当性事由”拒绝给药时，主治医师还可向厚生劳动省提出申请，由厚生劳动省进行许可评估，最大化为患者争取药品。这一“拒绝给药”的再处理，是日本独有的规定，尽最大可能地保障了药品可及性。我国同情用药制度确立时间不久，具体实施路径尚待探索，可通过进一步搭建同情用药信息平台、发挥医师主导作用、保障企业利益、构建伦理审查机制，以及对药品费用支付问题进一步明晰，以完善和优化我国同情用药制度。

参考文献

[1] 任磊，葛其南，舒丽芯. 加拿大药品特别准入计划对我国同情用药制度的启示[J]. 中国现代应用药学，2020，37(6)：659-663.

[2] 仲宣惟，韩若斯，李波. 美国同情用药制度对我国的启示[J]. 中国药事，2020，34(12)：1414-1421.

[3] UK. Apply for the early access to medicines scheme (EAMS) [EB/OL]. (2020-11-05) [2022-09-30]. https://www.gov.uk/guidance/apply-for-the-early-access-to-medicines-scheme-eams.

[4] 任磊，张丽杨，韩丹，等. 澳大利亚药品特别准入计划对完善我国同情用药制度的启示[J]. 中国药房，2020，31(12)：1409-1413.

[5] 国务院办公厅. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见[EB/OL]. (2017-10-08)[2022-09-30]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.

[6] 国家食品药品监管总局办公厅. 总局办公厅公开征求拓展性同情使用临床试验用药物管理办法（征求意见稿）意见[EB/OL]. (2017-12-15)[2022-09-30]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhqyj/20171220170101169.html.

[7] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26)[2022-09-30]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780. htm? tdsourcetag=s_pcqq_aiomsg.

[8] 医薬品医療機器総合機構. 人道的見地から実施される治験について[EB/OL]. (2017-10-08) [2022-09-30]. https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0016.html.

[9] JACOB J A. Questions of safety and fairness raised as right-to-try movement gains steam[J]. JAMA，2015，314(8)：758-760.

[10] 刘太刚，邓正阳. 同情用药的制度创新与风险监管逻辑：基于需求溢出理论的分析视角[J]. 江苏行政学院学报，2022，122(2)：95-103.

（收稿日期：2022-10-04　修回日期：2023-02-04）

（编辑：刘明伟）