

八角茴香与达菲

靳士英 娄海容

ILLICUM VERUM HOOK L AND TAMIFLU

Jin Shi-ying, Lou Hai-rong

我们都知道,达菲(Tamiflu)(Oseltamivir)是治疗人禽流感的首选药物,但知道达菲与传统中药八角茴香(ILLICUM VERUM HOOK L的干燥成熟果实)的渊源关系的则不多,对达菲的药理特性和用法也不熟悉,为此我们复习国内外有关文献,综述如下。

1 正确认识八角茴香,注意辨别真伪

八角茴香主产于我国广西和越南。主为野生,主要分布在广西西南部天然杂木林内,四、五百年前明代始有人工栽培,而广为应用^[1]。早在宋代已经入药。苏颂《图经本草》(1061年)林香子条载:“今交广诸藩及近郡皆有之,入药多用番舶者。”^[2]稍后,11世纪90年代董汲《脚气治法总要》中治风毒湿气,攻疰成疮的茴香丸,亦以舶上茴香为主药;王《是斋医方》(1196年)用治寒疝;杨士瀛《仁斋直指方》(1264年)用治小肠气坠与腰疼刺胀,并以八角茴香名之^[3]。至于产地与用途的描述,以范大成《桂海虞衡志·果志》(1175年)最为确切,因为他作过广西安抚使,谓“八角茴香北人得之,以荐酒,少许咀嚼甚芳香,出左右江州洞中^[4]。”看来宋代已把《唐本草》(659年)始载的林香子即伞形科植物林香(Foeniculum vulgare Mill)的果实与八角茴香明确分开,所用主为舶来或广西土产,广泛用于医药、调味。明代刘文泰等所撰《本草品汇精要》(1505年)正式以八角茴香之名载入本草,谓“产占成国(越南中南部),今四川、湖广、永州府祁阳等县所贡多由舶上来者……其形大如钱有八角如车辐而锐,赤黑色,每角中有子一枚如皂荚子,小扁而光明可爱,今药中多用之。又四川雅州出一种木蟹,其形与此无异,但六角,六角味酸无香为别,不闻入药,而市人多以此乱真,用者当细辨耳^[5]”今知木蟹即同属植物莽草的果实,有剧毒不可入药。《本草纲目》载于林香条中,称“八角珠”,舶茴香与之区别^[6]。明代以降八角茴香广泛用于医药、调味及香料。

据现代药用植物学:八角茴香是木兰科八角属植物(ILLICUM VERUM HOOK L)的干燥成熟果实。八角属为一原始的双子叶植物属,分布于热带、亚热带的灌木或乔木,花辐射对称,靠甲虫传粉。花被无萼片和花瓣区别,具有古代裸子植物的原始导管等特征。叶常绿,有香味。花两性,内层花瓣

变成雄蕊,雌蕊由7~15个心皮组成,各有一胚珠,排列成一轮。果实为常由8个木质萼果集成轮状排列的聚合果,故称“八角”,亦有7或9个者,直径3~4cm。萼果基部着生于共同的中轴上,中轴下方有一钩形弯曲的果柄,长1~3cm。每一萼果集成小艇状,长1~2cm,宽0.3~0.5cm,高0.6~1cm,表面红棕色,先端钝或钝尖成鸟喙状。果皮厚,背面粗糙有皱缩纹,两侧稍平滑,腹面常开裂,露出或释出种子一枚。种子扁卵圆形,长约0.7cm,宽0.5cm,厚0.2cm,种皮硬,红棕色,平滑有光泽,质脆易碎,内含白色种仁,富油质。果实整体具浓郁香气,味甜而辛。

八角属仅有42种^[7],在我国分布最多。广西的八角茴香产量占中国的90%,而中国的产量占全球的90%^[8]。广西产于苍梧、藤县、梧州、容县、桂平、上林、上思、宁明、龙州、大新、德保、靖西、那坡、百色、凌云、乐业、凤山、大瑶山等地^[9];广东、贵州、云南、福建、台湾亦有产。

八角性味辛温,有香气,能温阳散寒,理气止痛,用于寒疝腹痛、肾虚腰痛。今已与八角茴香油共载于《中华人民共和国药典》,油主要作为芳香调味药及健胃药。应当承认八角的发现与应用是中华民族的一大贡献。

由于本品紧缺,要特别注意防止同属有毒品种混入。常见果实与八角茴香类似,曾发生中毒事件者有以下几种^[10-13]

1.1 莽草(ILLICUM lanceolatum Smith)

又称山大茴,狭叶茴香。分布于湖南、湖北、江西、江苏、安徽、广西、广东、云南、四川、贵州等地。特征是果实常由10~14个萼果集成聚合果,发育不规则,直径4cm以上。单一萼果呈小艇状,长1.5~2cm,宽0.8~1.2cm,先端有一较长向后弯曲的钩状尖头,果皮较薄,外表皱缩,种子扁卵形,种皮棕褐色,质脆,内含种仁,有樟香气,味稍淡,久麻舌。对莽草我国认识甚早,《山海经》、《本草经》早有记载,民间用于毒鱼、毒鼠。莽草所含有毒成分为莽草毒素(shikimic acid)与莽草素(shikimic acid)和莽草酸不同。

1.2 多蕊红茴香(I henryi Deils var multeslamianum Smith)

产于湖北、湖南、河南。特征是果实常由7~8个瘦小萼果集成聚合果,直径2.5~3cm。单一萼果先端渐尖,略弯曲成鸟喙状,皮薄质脆,种皮褐黄,具樟香气,味先微酸后甜。

1.3 野八角(I majus Hook f et Thoms)

靳士英 娄海容:本刊执行编委

产于广西、云南、贵州、江西。特征是,果实常由 10~14 个蓇葖果集成聚合果,果皮较薄,单一蓇葖果呈不规则广锥形,长 1.6~2 cm,宽 0.4~0.6 cm,先端长渐尖,略弯曲呈长喙状,喙长 0.3~0.7 cm,入口久尝有麻辣感。

1.4 短柱八角 (*I brevistylum* Smith)

产于广西、广东。特征是,果实常由 10~13 个蓇葖果集成聚合果,单一蓇葖果先端急尖,顶端不弯曲,果皮较厚,背部粗糙,种皮棕色,芳香气微,味微苦而辣,久尝有麻舌感。

2 八角茴香是制造达菲的重要原料

2.1 八角茴香的化学成分^[13-16]

干果含挥发油 5%~12%,一般在 5%以上,因产地、品质而不同;广西不同产地的干果最高达 13.5%,最低 5.6%。挥发油主要成份为茴香醚 (anethol),为反式、顺式茴香醚的混合物,占 80%~90%。另含茴香醛、茴香酮、蒎烯、1-水芹烯、少量黄樟醚等,不下几十种。还含有原儿茶酸、八角酸、糠醛、戊聚糖、糖粘液、脂肪油、蛋白质等,种子含奎宁酸。

2.2 制造达菲的原料

据报道,达菲主要是以八角茴香为原料,通过莽草酸改造结构途径制造,少部分利用大肠杆菌发酵的途径制造。

10年前美国研究人员制造达菲用的是奎宁酸,罗氏公司买下生产权后改用莽草酸。

莽草酸 (Shikimic acid) 是脂肪族有机酸,为六元环衍生物。八角茴香最多含 10%,其结构与存在于奎宁皮中的奎宁酸相似。因有一个双键,化学上不够稳定。植物中的有机酸与其新陈代谢相关氧化反应中,它是糖类分解的中间产物;在蛋白质合成反应中,它是氨基酸的“碳架”。植物体中有机酸的含量有日夜、季节的变化,而品种不同,其聚积也有显著差异。莽草酸存在多种植物中,如桑科无花果 (*Ficus carica* L.) 的果实含奎宁酸与莽草酸;银杏科植物银杏 (*Ginkgo biloba* L.) 的叶、内皮含莽草酸及亚麻酸;使君子科植物诃子 (*Terminalia chebula* Ratz) 的果实和树叶均含莽草酸、去氢莽草酸、奎宁酸;桃金娘科植物柠檬桉 (*Eucalyptus citriodorus* Hook f) 的树叶含莽草酸、奎宁酸、柠檬酸等;伞形科植物茴香 (*Foeniculum tsinlingin* vulgare Mill) 的茎叶含莽草酸、奎宁酸、柠檬酸、白芥子酸等。这些植物在我国均已入药,并富产^[17]。

2.3 罗氏公司制造达菲的步骤

由于制造达菲是罗氏公司的专利,其生产流程和工艺不对外公开。据报道该公司透露^[18],这个制作过程十分复杂,据说有十个步骤。其中包括最初是从八角茴香中提取莽草酸。莽草酸经过反应器、过滤器和干燥器这三道工序后,转变为一种中间化学物质环氧化物。随后,环氧化物的结构必须打开,通过原子转换,变成中间化学物叠氮化物。接着,叠氮化物被制成活性成分,再与其它添加成分混合加工,最后经过真空干燥制成“达菲”颗粒。

可见,“达菲”中的抗病毒成分,是通过对莽草酸进一步改变结构而生成的衍生物,并不是莽草酸存在对人禽流感

$H_3N_1 - H_3N_2$ 病毒有抑制作用。“八角茴香含有一种抗禽流感病毒的成分莽草酸”的提法也肯定是错误的。莽草酸衍生物大部分处于实验阶段,但这样的实验报告非常多。如 Bianco A, Brufani M, Manna F, Melchioni C 在 *Carbohydr Res* 发表的文章认为^[19]:流感病毒的感染基本靠神经氨酸苷酶 (NA),它为开发抗病毒药物提供了一个潜在的靶子。我们制备碳环唾液酸模拟物有可能抑制 NA。其结构模拟 NA 催化反应的转换状态。做启动的物质选用奎宁酸是因为它现成可得,而它的立体化学结构适合于目标物结构。奎宁酸首先被转换成莽草酸,然后产物的三个羟基功能团中的二个被选来适应靶分子 (3R, 4S, 5R) - 4 - 乙酰胺 - 3 - 胍 - 5 - 羟基环己烷 - 1 - 烯 - 2 - 1 - 羧酸。又如 Kapf M, Trussardi R 认为“环氧化物新的无叠氮化物的情况下转化为 1,2 双胺基化合物:抗流感的神经氨酸苷酶抑制剂奥司他韦磷酸盐 (达菲) 的合成。”^[20] 文章提到:这一序列代表了环氧化物一种新的有效的转化为 1,2 双氨基化合物,全无潜在的毒性和危险的叠氮化物的反应物及中间物,而且避免了还原和氢化作用。使用催化剂 $MgBr(2) \cdot OEt(2)$ 作为一种新的廉价的路易氏酸,引入第一个胺基功能团,用丙烯酸打开环氧乙烷环随之以对胺基醇 16 以 Pd/C 催化的去烯丙基化。引入第二个胺基团是通过一个有效的层叠反应,包括一个多米诺序列适宜于利用一种短暂的亚氨基保护。所得的二胺 17 的选择性乙酰化在酸性条件下完成,提供结晶的 4 - 乙酰 - 5 - N - 烯丙基 - 衍生物 18,它经过 Pd/C 上的去烯丙基化和磷酸盐的形成,提供了药品基质 1。这一路径从 6 的全部产出率是 35%~38%,超过基于叠氮化物的生产总产出率 (27%~29%),而且不需要任何层离法的提纯。

3 达菲防治禽流感的药理作用及临床应用

3.1 药理作用及药物动力学^[21]

奥司他韦是抗病毒分子——奥司他韦羧酸盐的乙基酯化前体药。奥司他韦羧酸盐是一种对流感病毒 A 和 B 的神经氨酸苷酶 (NA) (唾液酸酶) 的强力的选择性的抑制剂。它的悬浮剂装在胶囊内具有高度的生物利用度,在肝内转化为它的活性代谢物后分布及全身,包括上下呼吸道。奥司他韦羧酸盐的 3% 与人体血浆蛋白结合通过肾脏排除,经由负离子传输系统以未变的药物形态经肾小球滤过和肾小管分泌,作为第一级过程。因此,它潜在的与别的药物不利的相互作用局限于因肾小管上皮细胞传送负离子分泌功能的竞争性抑制而产生的副作用。在健康成人,它的血浆清除半衰期是 1.8 h。它的肾脏清除率与肾脏功能成反比,对肌酐清除率 < 30 ml/min 的个人来说平均是口服后 23 h。在体外实验中,它对所有流感 A 和 B 毒株包括新近在香港感染人类的 H_3N_1 及 H_3N_2 具有强力的抗病毒活性。无论实验研究还是自然发生的人类的流感研究均显示,它对预防和治疗流感 A 和 B 感染都有效。此药有很好的耐受性,唯一有临床意义的副作用是轻度的胃肠不适。临床应用以来病原的耐药性不多见,最高 5.5% 见于儿童患流感 A 治疗 5 天后。产生耐药性的病毒对实验动物的毒性减低,复制的效率也比母

株下降。虽然在临床试验中还未有对奥司他韦和 M_2 离子通道抑制剂,金刚烷胺(amantadine)和金刚乙胺(rimantadine),进行直接比较,但奥司他韦宽阔的抗病毒谱,它比金刚胺更轻的副作用,以及造成可遗传的抗药毒株的倾向性更小,都强烈提示奥司他韦是预防和治疗流感的新的药物。

3.2 临床用法及疗效^[22]

另有一篇总结报告:在人类志愿者的流感 A 和 B 的实验研究显示,奥司他韦口服给药 20~200 mg 每日 2 次为期 5 天,与安慰剂组比减少了病毒脱落的量和时间。随后对其他方面健康的自然感染发热的流感成人,药物用量为 75 mg 每天 2 次为期 5 天,显示当症状开始 36 h 内用奥司他韦,与安慰剂组比较缩短病程 1.5 天,减轻病情者占 38% (较早开始治疗与较快解决问题相关)。接受奥司他韦治疗者的继发并发症率和抗菌药使用率均显著降低。一种液体剂型的奥司他韦 (2 mg/kg 每日 2 次,用 5 天) 治疗患流感的儿童显示有效。摘要的资料表明此药还可以用于高危的人群,如老年人或心血管病、呼吸系统病人。除治疗效果外,用于季节性预防和家庭预防也有显著效果。在地区流感流行活跃时期,未注射疫苗的健康成人口服奥司他韦 (75 mg, 每日 1~2 次,用药 6 w) 有力地预防了自然感染流感,与安慰剂对照预防率大于 70%。以前注射过疫苗的高危人群加用此药,有 92% 的保护率。对患者症状发作的 48 h 内给家庭接触者短期用奥司他韦 (75 mg, 每日 1 次,用 7 天) 可显著减少患病的危险。奥司他韦 75 mg, 每日 2 次,用 5 天在临床试验中健康成人及高危患者都能很好耐受,而恶心、呕吐是最常见的反应。胃肠道的反应是轻微和短暂的,如在进食时服药无论恶心还是呕吐都会减少。结论 奥司他韦是一种容易耐受的口服有效的神经氨酸苷酶抑制剂,给自然获得流感病人迅速开始用药能显著缩短症状期,加快恢复正常活动。因此对于流感病人来说,它是一种有用的药,可以替代那扎米韦 (特别是喜欢口服药或呼吸系统有潜在疾病的病人) 和 M_2 抑制剂金刚烷胺及金刚乙胺, (因其更广阔的抗流感活性谱和较少的耐药性)。当一些国家用金刚烷胺和金刚乙胺治疗流感已有几年时,它们只对 A 型流感病毒有效,会出现神经系统和胃肠系统的副作用,而且抗药毒株迅速产生。神经氨酸苷酶抑制剂是一类新药物对所有流感病毒株有强力的特异性的抑制作用,而且副作用最小。最大的好处见于流感症状发生在 30 小时之内的病人,症状严重或高危人群的病人。

3.3 用于预防流感^[23]

另有文章报道:虽然流感疫苗仍然是预防流感的第一位的方法,其效果受到疫苗毒株与流行毒株要相匹配的限制。还有老年病人反应欠佳。除治疗感染外扎那米韦和奥司他韦都有预防效果,能限制疾病在紧密接触的团体中扩散,如家庭及护理站。用扎那米韦治疗的普通人中未分离出过抗药毒株。用奥司他韦治疗的成人有约 1%, 小儿病人约有 5% 可分离出抗药病毒。但变异病毒的感染性通常有所缓和。政府花费几百万美元于研制流感疫苗,但是流感病毒一

旦在社会流行起来,疫苗不能限制疾病的扩散。进一步促进在治疗和预防流感中使用神经氨酸苷酶抑制剂可能对限制疾病扩散起重要影响。这样一来能节约数百万美元,不仅是医疗和住院的直接费用,还有在工作、学校和家庭环境方面带来损失的间接费用。为了全社会的利益,需要进一步认识流感的症状和神经氨酸苷酶抑制剂的治疗功效。

3.4 药物的在特殊病人身上的副作用

J Infect Chemother 认为^[24]:自 2001 年以来,神经氨酸苷酶抑制剂已经在日本广泛使用,并报道了使用中的几种副作用。但是中毒性红斑很少被描述为肝功能障碍病人使用这些药物的副作用。本组报道两名肝细胞癌合并肝硬化病人因预防流感使用扎那米韦和奥司他韦后出现全身斑疹。

至于不主张在 1 周岁以下的婴儿身上使用达菲的原因是,研究者发现幼鼠在中枢神经系统积聚了极高水平的奥司他韦。考虑婴儿未成熟的血脑屏障也可通透而容此药进入中枢神经系统,造成意外的结果。因而婴儿使用奥司他韦的安全性尚未建立^[25]。

3.5 在应对大流行计划中的地位

“达菲及其在流感大流行中的潜在用途”一文^[26]报道:新近禽流感出现跨种传播突出了流感大流行的威胁。达菲在治疗和预防地区性流感感染的成人、青少年和儿童 (> 或 = 1 岁) 中已显示有效。虽然还未认可奥司他韦在儿童中用于预防,但它已显示有效。奥司他韦也有抗人禽流感病毒的活性。证据表明,比认可的剂量小疗程更短的治疗,化学预防可能无效且易产生病毒的耐药性。从剂量排序研究的安全数据显示,治疗用 150 mg, 每日 2 次的 5 日疗程和预防用 75 mg, 每日 2 次的 6 w 疗程与认可的剂量设计同样可以耐受。在大流行中奥司他韦的使用,受影响于负责的政府及卫生当局制定的大流行应对计划。为了抗病毒药物使用的最优化,需要收集、比较现有的程序,报告治疗病人的结局与/或大流行第一浪的化学预防的结局。如果奥司他韦包括在一个国家或地区的大流行应对计划里,有必要进行物资储存,不论是胶囊或是散装的药物活性成分。没有储存就不能保证足够的奥司他韦供使用。

“接受奥司他韦病人的健康结局”^[27]一文报道:1999 年奥司他韦被 FDA 批准治疗流感。研究的首要目的是比较流感病人中接受奥司他韦者和未接受者的健康结局。将 1999~2000 年流感季节美国健康照顾计划成员中诊断为流感者区分为同一天发给奥司他韦者 ($n = 3\ 211$) 和未发给奥司他韦者 ($n = 19\ 985$)。在 30 天期间从医疗文件评估其心血管、神经精神及呼吸系统的健康结局。结果主要心脏病经校正的发生率比在无阳性病史者中是 0.56 (95% CI 0.34~0.93), 提示用奥司他韦组患心脏病的风险低于不用奥司他韦者。本组在主要神经精神病史阴性者中患神经精神病的经校正的发病率比是 0.72 (95% CI 0.53~0.97)。呼吸系统疾病发病率比有更大的变异。结论是在流感患者中使用奥司他韦者患心脏或神经精神病的风险比不使用奥司他韦者并不显得升高。

3.6 关于高致病性禽流感病毒对达菲耐药性的最新讨论

据新华社 2005年 12月 23日专电(见深圳晚报世界新闻版):最新一期《新英格兰医学杂志》刊登的一篇报道指出,4名越南禽流感患者在服用达菲后死亡。测试表明,其中两名患者体内 H₅N₁ 病毒对达菲产生耐药性。世界卫生组织高级官员 22日说,不必因为 H₅N₁ 型禽流感病毒可能正在达菲产生耐药性而感到恐慌。福田敬二说:“发现抗体和抗体本身并不奇怪,不足以构成警告。我们必须监控局势,确认耐药性是否已经成为大问题。”“最关键的是,我们需要了解耐药性是否因为用药方法所导致。他说,用药的剂量过少,周期过短都可导致产生耐药性,因此要进一步研究用药最佳剂量与周期,限制产生耐药性机会蔓延。

越南研究人员陈静轩参与撰写了“病毒耐药”报告“在目前尚无药物能代替达菲前我们仍推荐感染禽流感病人尽快服用达菲。有必要更深入地研究达菲对 H₅N₁ 型病毒的效用。福田敬二也认为,达菲仍是最佳治疗药物。

达菲生产商瑞士制药公司 22日发表声明说,罗氏公司同意有必要探索治疗 H₅N₁ 型病毒更佳方法的观点,包括增大达菲剂量,延长治疗周期,或与其它抗病毒药剂结合使用。

参考文献

- 刘寿山. 中药研究文献摘要(1962 - 1974) [M]. 北京: 科技出版社, 1979. 15.
- 唐慎微. 经史证类本草 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1957. 225.
- 浙江省中医研究所,湖州中医院. 医方类聚(校点本) [M]. 第五分册. 北京: 人民卫生出版社, 1981.
- 陶宗仪. 说郭三种. 卷六 [M]. 上海: 上海古籍出版社, 1988. 2868.
- 刘文泰. 本草品汇精要 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982. 401.
- 李时珍. 本草纲目 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978. 1636 - 1678.
- 中美联合编委会. 简明不列颠百科全书 [M]. 北京: 大百科全书出版社, 1985. 153.
- 彼德·古德. 星星在抗击禽流感的战斗中升起. 华盛顿邮报 2005年 11月 18日, (见参考消息 2005年 11月 23日 15版).
- 广西药物研究所. 广西药物植物志. 双子叶植物 [M]. 南宁: 广西药物所, 1965. 2.
- 编委会. 广东中药志 [M]. 卷一. 广东: 广东科技出版社, 1994. 431 - 434.
- 编写组. 全国中草药汇编 [M]. 下册. 北京: 人民卫生出版社, 1978. 2.
- 中国科学院植物研究所. 中国高等植物图鉴 [M]. 第一册. 北京: 科学出版社, 1972. 800 - 802.
- 编写组. 中国药品知识 [M]. 上册. 广州: 广东科技出版社, 1988. 298.
- 黄泰康. 常用中药成分与药理手册 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1994. 11 - 15.
- 编委会. 广东中药志卷一 [M]. 广州: 广东科技出版社, 1994. 431 - 434.
- 江苏新医学院. 中药大词典 [M]. 上册. 上海: 上海科技出版社, 1986. 26 - 27.
- 林启寿. 中草药成分化学 [M]. 北京: 科学出版社, 1977. 141.
- http://jfdaily.com 韩小妮, 苏丹. 迷雾笼罩“达菲之国”. 新闻晨报, 2005 - 11 - 20.
- Bianco A, Brufani M, Manna F, et al. Synthesis of a carbocyclic sialic acid analogue for the inhibition of influenza virus neuraminidase [J]. Carbohydr Res, 2001, 332(1): 23 - 31.
- Kapf M, Trussardi R. New, azide - free transformation of epoxides into 1, 2 - diamino compounds: synthesis of the anti - influenza neuraminidase inhibitor oseltamivir phosphate (Tamiflu) [J]. J Org Chem, 2001, 66(6): 2044 - 51.
- Doucette K E, Aoki F Y. Oseltamivir: a clinical and pharmacological perspective [J]. Expert Opin Pharmacother, 2001, 2(10): 1671 - 83.
- McClellan K, Perry C M. Oseltamivir: a review of its use in influenza [J]. Drugs, 2001, 61(6): 775.
- McKimm - B reschkin J L. Management of influenza virus infections with neuraminidase inhibitors: detection, incidence, and implications of drug resistance [J]. Treat Respir Med, 2005, 4(2): 107 - 16.
- Kaji M, Fukuda T, Tanaka M, et al. A side effect of neuraminidase inhibitor in a patient with liver cirrhosis [J]. J Infect Chemother, 2005, 11(1): 41 - 3.
- Anne Moscona M. O. Neuraminidase Inhibitors for Influenza. NEJM 2005 Vol 353(13): 1363 - 1373.
- Ward P, Small I, Smith J, et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(Suppl 1): i5 - i21.
- Enger C, Nordstrom B L, Thakrar B, et al. Health outcomes among patients receiving oseltamivir [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2004, 13(4): 227 - 37.

《现代医院》杂志正式备案为医务人员晋升论文刊录期刊

根据广东省卫生厅职称改革办公室 2002年 3月 13日通知:经审核,《现代医院》杂志符合《粤人职〔1999〕23号》关于印发广东省卫生技术人员高、中级专业技术资格条件的通知》等医务人员晋升论文刊录期刊的规定,予以正式备案为医务人员晋升论文刊录期刊。