

· 学术探讨 ·

中药注射剂中增溶性辅料聚山梨酯 80 的安全性问题分析

张祎, 殷华, 李月, 段为钢*
(云南中医药大学, 昆明 650500)

[摘要] 中药注射剂存在一定的安全性问题,其不良反应大多与超敏反应极为相似,大分子物质参与中药注射剂超敏反应也已经获得实验证实。聚山梨酯 80(商品名 tween-80)是中药注射剂常用的增溶性辅料,聚山梨酯 80 含有大分子杂质且物质基础研究不够清晰,其质量问题亟待解决;基于此,笔者推断聚山梨酯 80 所含的大分子杂质是导致含聚山梨酯 80 中药注射剂安全性问题的重要物质基础。该文拟对增溶性辅料聚山梨酯 80 在中药注射剂中的应用现状进行综述与分析,为提高含聚山梨酯 80 中药注射剂的安全性提供思路,以期更好地促进中药注射剂良性健康发展。

[关键词] 聚山梨酯 80; 中药注射剂; 大分子杂质; 安全性; 物质基础; 不良反应; 质量控制
[中图分类号] R22;R94;R28;C37;G353. 11 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2019)20-0160-06
[doi] 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20191346
[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11. 3495. R. 20190312. 1512. 001. html>
[网络出版时间] 2019-03-14 10:08

Analysis on Safety of Polysorbate 80 as a Solubilizing Excipient in
Traditional Chinese Medicine Injections

ZHANG Yi, YIN Hua, LI Yue, DUAN Wei-gang*
(Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

[Abstract] There are safety problems in traditional Chinese medicine (TCM) injections. Most of the adverse reactions of TCM injections are very similar to those of hypersensitivity reactions. The hypersensitivity reaction of macromolecular substances in TCM injections has also been confirmed by experiments. Polysorbate 80 (trade name of tween-80) is a solubilizing excipient commonly used in TCM injections. Polysorbate 80 contains macromolecular impurities and the material basic research is not clear enough, and its quality problems need to be solved urgently. Based on this, the authors concluded that the macromolecular impurities in polysorbate 80 were the important material basis for the safety of TCM injections contained polysorbate 80. In this paper, the research progress of application of polysorbate 80 as a solubilizing excipient in TCM injections was reviewed and analyzed, so as to provide ideas for improving the safety of TCM injections contained polysorbate 80 and to promote the healthy development of TCM injections.

[Key words] polysorbate 80; traditional Chinese medicine injections; macromolecular impurities; safety; material basis; adverse reactions; quality control

根据近 3 年全国药物不良反应监测报告分析, 甚至危及生命,主要表现为头晕、寒战、发热、呼吸困难、胸闷、心悸、乏力、血压下降、荨麻疹、甚至休克等^[1]。中药注射剂不良反应约占中药不良反应的 1/2。中药注射剂的不良反应可累及机体的各个系统、脏器,

[收稿日期] 20181013(003)
[基金项目] 云南省应用基础研究计划项目青年项目(2016FD053);国家自然科学基金项目(81160495,81560645)
[第一作者] 张祎,博士,讲师,从事中药及民族药药效与毒理研究,Tel:0871-65918217,E-mail:zy05041117@126.com
[通信作者] *段为钢,博士,教授,从事分子药理学和中药药理学研究,Tel:0871-65919552,E-mail:deardwg@126.com

近年来,中药注射剂不良反应受到越来越多的关注。从物质基础的角度看,中药注射剂不良反应可能与大分子杂质有关。大分子杂质的来源为微生物污染、药材原生代谢物和辅料。由于挥发油类中药注射剂如鱼腥草注射液也存在严重不良反应,且已证明与辅料聚山梨酯 80 有关^[2];而聚山梨酯 80 是中药注射剂的常见辅料,因此,推测大部分中药注射剂的不良反应可能与聚山梨酯 80 相关^[3]。本文拟对中药注射剂应用增溶性辅料聚山梨酯 80 的研究进展进行综述,为提高含聚山梨酯 80 中药注射剂的安全性提供参考。

1 中药注射剂安全性问题与聚山梨酯 80 的相关性

中药注射剂最早产生于 1940 年代,由钱信忠等学者开创^[4],中药注射剂能提升药效、使某些中药的疗效得到更好的发挥,现已广泛应用于临床,尤其对急重症患者及不宜口服给药患者的治疗更为有利。从技术角度来讲,业界大体上已经解决了中药注射剂的有效性问题,但中药注射剂安全性问题却不容忽视,依然是业界难题。如近年来发生的清开灵注射液事件^[5]、双黄连注射液事件^[6]、鱼腥草注射液事件^[7]等都为中药注射剂的应用敲响了警钟。

2017 年国家药品不良反应监测中心的监测数据提示,中药不良反应的病例报告占药品总报告的 16.1%,其中注射剂占 54.6%,而中药注射剂严重不良事件报告数与 2016 年相比无明显差异。本课题组统计了 2009—2017 年不良反应的例数,发现不良反应例数呈逐年递增的趋势,见图 1;笔者对 1993—2018 年间公开发表的关于中药注射剂不良反应的论文进行了统计,发现对中药注射剂不良反应的关注也在逐年增多,见图 2^[8-11]。

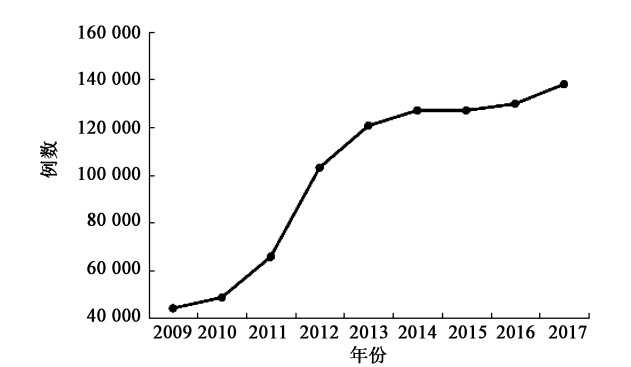
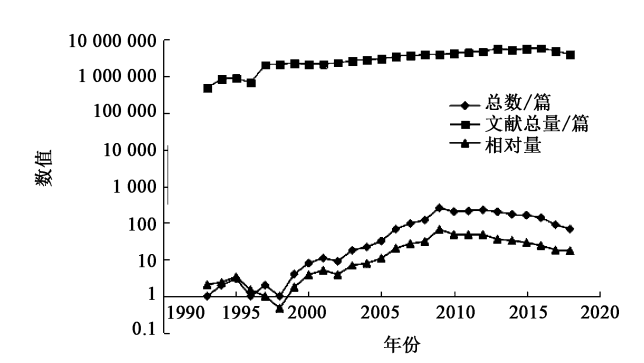


图 1 中药注射剂不良反应例数的统计
Fig. 1 Statistics of adverse reactions of traditional Chinese medicine injections

中药注射剂不良反应大多与其原有的药理效应



检索词为[篇名(安全性 or 毒性 or 不良反应 or 不良事件)]and[全文(中药注射剂)];相对量=总数/文献总量×100 万
图 2 公开发表的关于中药注射剂不良反应的论文统计情况
Fig. 2 Published statistics on adverse reactions of traditional Chinese medicine injections

无关,与用药剂量的关系也不明显^[1,12-13];而且发生的时间多(>80%)在用药后 3 d 内,甚至在用药过程中也时有发生,其中,静脉给药的安全性问题尤为突出^[12-13]。可见,中药注射剂不良反应的特点与超敏反应最为相似,甚至有的直接表现为过敏(I 型超敏反应)^[13-14]。中药注射剂最突出的安全性问题为超敏反应,此观点在业界也已是共识。超敏反应属于病理性免疫反应,参与的抗原可分为完全抗原和半抗原。完全抗原多为大分子物质,以蛋白质最为多见;半抗原多属于小分子物质,须与大分子物质结合才能构成完全抗原。大分子物质参与中药注射剂超敏反应也已经获得实验证实^[15-16],因此,从物质基础的角度看,中药注射剂不良反应可能与大分子杂质有关。

中药注射剂中存留多种大分子物质,大分子杂质有的来自微生物污染,有的来自药材原生代谢物,有的则来自辅料。挥发油类中药注射剂如鱼腥草注射液也存在严重不良反应,且已证明与辅料聚山梨酯 80 有关^[2];笔者前期通过预试验已证实聚山梨酯 80 的确含有一定量的大分子杂质,而聚山梨酯 80 又是中药注射剂的常见辅料,因此,大部分中药注射剂的不良反应可能与聚山梨酯 80 密切相关。

2 增溶性辅料聚山梨酯 80 在中药注射剂中的应用现状

药用辅料在广义上是指能将药理活性物质制备成药物制剂的非药理活性成分。在中药注射剂制备过程中,由于其成分相对复杂多样,且其有效成分溶解度低,为确保制剂稳定,常加入一些辅料^[17-18]。查阅公开的 136 份中药注射剂质量标准(现有 143 个中药注射剂品种^[11])中注明含有增溶性辅料

聚山梨酯80 的有 37 个,占 27. 21%^[19]。据统计,这 37 个中药注射剂的难溶成分主要是脂溶性成分,如挥发油类、苯丙素类、萜类、黄酮苷类、生物碱类及中链烃类等化合物,所占比例见图 3,其中挥发油类化合物所占的比例(62. 16%)最大;聚山梨酯 80 的用量处于 0. 1% ~2%,见表 1。

3 注射用聚山梨酯 80 存在的问题——溶血反应、过敏反应及类过敏反应

注射用聚山梨酯 80 在临床应用中可诱发溶血^[20]、急性超敏反应^[21-23]、外周神经毒性^[24]、抑制 P-糖蛋白活性^[25]以及肝毒性^[26-27]等不良反应;据报道,多数患者注射含聚山梨酯 80 的注射剂后出现过敏或类过敏反应,包括休克、呼吸困难、低血压、血管性水肿、风疹等过敏样反应症状^[28]。对于以挥发油或其脂溶性成分为制剂中间体的中药注射剂(如鱼腥草注射液)而言,这一类注射剂的安全性问题

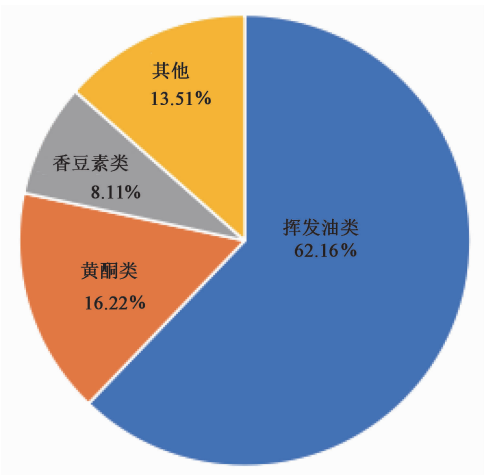


图 3 不同增溶物质占含聚山梨酯 80 中药注射剂种类的比例(根据收集的 37 个品种统计)

Fig.3 Proportion of different solubilizing substances in traditional Chinese medicine injections contained polysorbate 80 (according to statistics of 37 varieties)

表 1 中药注射剂中聚山梨酯 80 用量统计(以制成注射液 1 L 计)

Table 1 Dosage statistics of polysorbate 80 in traditional Chinese medicine injections(calculated as 1 L of injection)

中药注射剂	聚山梨酯 80 用量 ¹⁾		中药注射剂	聚山梨酯 80 用量 ¹⁾	
	原记录	折算质量/g		原记录	折算质量/g
白花蛇舌草注射液	10 g	10	清肝注射液	10 mL	10. 8
板蓝解毒注射液	20 mL	21. 6	驱虫斑鸠菊注射液	不详	—
补骨脂注射液	2 g	2	去感热注射液	5 mL	5. 4
柴胡注射液	3 g	3	热可平注射液	10 mL	10. 8
穿心莲注射液	15 mL	16. 2	乳腺康注射液	5 g	5. 0
胆木注射液	2 mL	2. 16	桑姜感冒注射液	3 mL	3. 24
当归寄生注射液	3 g	3	痛可宁注射液	5 g	5
丁公藤注射液	10 mL	10. 8	香丹注射液	5 g	5
复方当归注射液	10 g	10	消癌平注射液	3 mL	3. 24
复方蛤青注射液	3 mL	3. 24	醒脑静注射液	8 g	8
复方蒲公英注射液	2 mL	2. 16	岩黄连注射液	10 g	10
复方麝香注射液	20 mL	21. 6	野菊花注射液	5 mL	5. 4
肝净注射液	10 mL	10. 8	野木瓜注射液	10 g	10
骨痹敌注射液	20 mL	21. 6	伊痛舒注射液	10 g	10
红茴香注射液	20 mL	21. 6	鱼金注射液	8 mL	8. 64
鸡矢藤注射液	1 mL	1. 08	鱼腥草注射液	5 g	5
健骨注射液	10 mL	10. 8	肿节风注射液	6 mL	6. 48
抗腮腺炎注射液	10 mL	10. 8	热毒宁注射液	不详	—
苦木注射液	6 ~ 8 g	6 ~ 8			

注: ¹⁾ 聚山梨酯 80 的密度按 1. 08 g·mL⁻¹ (20 ℃) 计。

更有可能是辅料聚山梨酯 80 造成的^[28-30]。实验研究表明,注射用聚山梨酯 80 可诱发动物

过敏反应^[31]及类过敏反应^[32-33],进而导致中药注射剂的严重不良反应;含聚山梨酯 80 的鱼腥草注射液

及香丹注射液均可引起豚鼠过敏反应,过敏反应强弱与聚山梨酯 80 浓度有关,与加热灭菌与否无关^[34];注射剂中聚山梨酯 80 含量越高,其诱导体内产生的组胺越多,组胺是(类)过敏反应的标志物之一,说明两者有一定的相关性^[35];含聚山梨酯 80 的中药注射剂可导致犬的强阳性(类)过敏反应及血压下降、心率减慢等不良反应^[36];聚山梨酯 80 通过诱导细胞产生脱颗粒作用、引起组胺等过敏活性物质释放进而诱发(类)过敏反应^[37-39];聚山梨酯 80 诱发类过敏反应的机制与补体系统的激活有关^[40]。

4 聚山梨酯 80 所含杂质可能是其不良反应的物质基础

聚山梨酯 80,化学名称为失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚,为淡黄色至琥珀色的油状黏稠液体,是一种非离子型表面活性剂,亲水性强、毒性小,广泛用作难溶性药物非肠道用制剂的助溶剂、乳化剂和稳定剂,特别是中药注射剂,因其安全有效,已载入诸多国家药典中。聚山梨酯 80 的结构式见图 4,据此推算其理论相对分子质量 1 309. 65,因其不含共轭体系,理论上应为无色物质;然而市售聚山梨酯 80 大多呈棕黄色,故推测市售聚山梨酯 80 应该含有结构通式以外的杂质,这也得到了大量相关研究^[41-44]的证实。

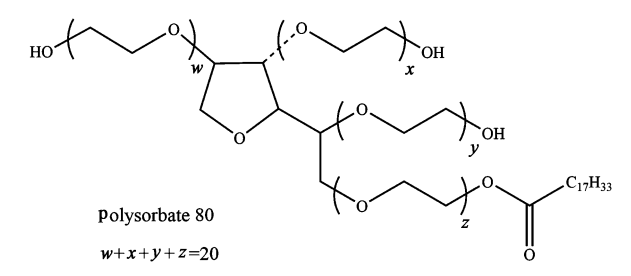


图 4 聚山梨酯 80 的结构式
Fig. 4 Structural formula of polysorbate 80

本课题组前期研究认为,中药注射剂的疗效源自其所含的小分子物质,与相对分子质量 >3 000 的物质几乎无关^[45-46];对于中药注射剂而言,无法通过肠道吸收的物质或在制剂中带入的无确定功能的大分子物质都应归属为大分子杂质;大分子物质口服是不能直接吸收的,必须经过消化道降解为小分子物质才能被吸收。通过前期查阅文献并结合实验研究,本课题组前期已证明,大分子杂质是中药注射剂不良反应的重要物质基础^[15,46],包括内源性杂质和外源性杂质,聚山梨酯 80 中的大分子杂质应为外源性大分子杂质。

5 聚山梨酯 80 安全性问题的解决策略

经查询公开的 136 个中药注射剂质量标准和 2015 年版《中国药典》,并咨询生产企业,中药注射剂生产均无严格的去大分子杂质环节,即使有大孔树脂吸附、活性炭吸附、除菌膜过滤环节,但也不能有效去除大分子杂质。由于找不到较好的解决办法,聚山梨酯 80 的安全性问题一直困扰着中药注射剂行业,这一问题亟待解决。

5.1 寻找聚山梨酯 80 的替代品 面对聚山梨酯 80 在注射剂中存在的安全性问题,有些研究者选择了“敬而远之”的态度,认为聚山梨酯 80 不适合用作中药注射剂增溶剂,建议另外寻找新的毒性低、增溶效果好的增溶剂来取代聚山梨酯 80^[47]。一方面,研究表明其他常用中药注射剂增溶性辅料的安全性问题依然存在,并且不是完全无害的。如羟丙基-β 环糊精在安全性和有效性方面仍存在一些问題^[48],静脉注射时可能导致肾毒性和溶血性^[49-50],国内外对其在注射剂中应用的安全性都没有足够的把握,故应慎重使用;泊洛沙姆 188 可通过补体激活某些有害的非免疫球蛋白 E 介导的过敏反应^[51]。由于聚山梨酯 80 在中药注射剂中使用多年,更换其他增溶剂至少在一定时间内存在较大的安全风险,如果新辅料的大分子杂质认识不清,依然会面临同样或类似的安全性问题。另一方面,如果目前上市的中药注射剂的增溶性辅料聚山梨酯 80 被要求换掉,至少会危及 37 个产品,会造成研究费用、人力物力及经济效益的损失。这一提议违背了经济性原则,势必会遭到很多厂家、企业家、专家及有关部门的反对。

5.2 精制聚山梨酯 80 中国发明专利公开了一些聚山梨酯 80 的精制工艺,可明显降低聚山梨酯 80 作为注射用辅料的毒性,提高聚山梨酯 80 及其制剂的安全性^[52-53]。这些专利中所提出的精制方法分别为活性炭吸附和萃取法或柱色谱法,虽然存在一定的局限性,但有利的佐证了可以通过精制工艺提高聚山梨酯 80 的安全性,为后续提高聚山梨酯 80 质量提供了方法和参考依据。

5.3 阐明聚山梨酯 80 表面活性作用的物质基础、改进合成方法 聚山梨酯 80 由油酸、山梨糖醇、环氧乙烷经脱水、聚合、酯化而成,2010 年版《中国药典》定义其系油酸山梨坦与环氧乙烷聚合合成的聚氧乙烯 20 油酸山梨坦。由于合成聚山梨酯 80 工艺的不同,山梨醇的脱水程度、油酸酯化度及分子中聚氧乙烯基键的长短均不一致,所以聚山梨酯 80 并非

是单一化合物,而是由多个聚氧乙烯聚合数目不同化合物组成的混合物,这就使不同厂家不同批次的聚山梨酯 80 的物化性质、毒性、溶血作用等都有差异。现阶段亟待进行聚山梨酯 80 发挥表面活性作用物质基础的相关研究,急需进一步阐明各成分与溶血和致敏等不良反应的关系;然后有针对性地控制合成过程的每个环节,得到安全性更高的聚山梨酯 80。

5.4 建立严格的注射用聚山梨酯 80 的质量控制标准 早在 2009 年,《中国医药报》刊登了一篇名为《莫让 tween-80 再惹祸》的文章,文中正式提出:“在研发和生产相关注射剂品种时,要加强对聚山梨酯 80 的研究,并制定严格的质量标准,以消除在临床使用中的安全隐患”。包敏等^[2]通过实验证实,聚山梨酯 80 可能导致 BN 大鼠和豚鼠出现全身主动过敏反应,由此推断鱼腥草注射液中的过敏原主要为聚山梨酯 80。当聚山梨酯 80 用于注射剂时,其应满足注射级要求。聚山梨酯 80 虽为历版《中国药典》收录的辅料,但却不能满足注射用要求,应引起足够的重视。因此,建立严格的注射用尤其是静脉注射用聚山梨酯 80 的质量控制标准势在必行。

聚山梨酯 80 是一种有潜在不安全性的辅料,使用不当会对人的健康造成很大影响,因此中药注射剂中使用的聚山梨酯 80 必须要有严格限制条件。浙江中医药大学药物研究所所长吕圭源曾指出:“标准是源头”。2015 年版《中国药典》中有了供注射用聚山梨酯 80 的质量检测标准,且较 2010 年版《中国药典》有明显提高。建议后续应将安全性评价的结果列为中药注射剂能否获批的必要条件,尤其是大剂量长期静脉使用的品种;同时还要结合具体品种的使用剂量提供其用量的安全性依据。

〔参考文献〕

〔1〕 魏晶,王瑜歆,潘卫三,等. 中药注射剂不良反应与质量标准完善[J]. 中国新药杂志,2010,19(6):464-467,503.

〔2〕 包敏,陈阳桔. 探索鱼腥草注射液中的过敏原成分及其致敏机理[J]. 中国卫生标准管理,2017,8(12):126-127.

〔3〕 杨锐,孙会敏,于丽娜,等. 药用辅料对药品安全性的影响[J]. 药物分析杂志,2012,32(7):1309-1314.

〔4〕 施怀生,冯俊婵. 中药注射液创制考源[J]. 中华医史杂志,1995,25(2):107.

〔5〕 曹允. 从清开灵注射剂不良反应看中药注射剂使用风险[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(增刊):

87-88.

〔6〕 高淑华,孙英威,王春雨. 中药注射剂遭遇“双黄连危机”[J]. 瞭望,2009(8):12-13.

〔7〕 曾聪彦,梅全喜. 从“鱼腥草注射液事件”看中药注射剂不良反应产生的根源[J]. 中国药房,2007,18(6):401-403.

〔8〕 徐春. 关注中药注射剂的不良反应[J]. 中国现代药物应用,2009,3(4):302-304.

〔9〕 康琦. 中药注射剂成关注焦点[N]. 中国医药报,2008-12-18(B02).

〔10〕 叶正良,周大铮,岳洪水. 中药注射剂安全性研究的思考[J]. 毒理学杂志,2007,21(4):296-297.

〔11〕 毕凤兰,张力. 中药注射剂安全性问题探讨[J]. 中国药物警戒,2012,9(2):89-92.

〔12〕 马辉,金丹,耿凤英,等. 1190 例中药注射剂不良反应报告分析[J]. 中国实用医药,2009,4(20):8-10.

〔13〕 张惠霞,陈建玉,宋成. 3414 例中药注射剂不良反应分析[J]. 中国药物警戒,2006,3(4):232-235.

〔14〕 马宏图,睢凤英. 中药注射剂安全性与类过敏反应[J]. 中国医院药学杂志,2009,29(10):838-840.

〔15〕 段为钢,李奇峰,柯瑾. 中药注射剂有效性及“毒性”的物质基础分析[J]. 医学与哲学:临床决策论坛版,2011,32(16):56-57,60.

〔16〕 柯瑾,张陆勇,殷华,等. 大分子物质对中药注射剂的安全性影响[J]. 中成药,2014,36(4):855-859.

〔17〕 张海燕,邬伟魁,宋民宪,等. 《中国药典》2010 年版药用辅料标准探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(11):289-291.

〔18〕 曹蕾,王聪颖,林智,等. 聚山梨酯-80 对盆炎康栓中有效成分体外溶出度的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(15):21-23.

〔19〕 段为钢,王振国,云宇. 中药注射剂大分子物质:理论与实践[M]. 北京:科学出版社,2017:16-23.

〔20〕 贺煜星,丁胜胜. 吐温 80 体外溶血研究[J]. 安徽医药,2014,18(3):444-446.

〔21〕 Bennett C L, Luminari S, Nissensohn A R, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy[J]. New Engl J Med, 2004,351(14):1403-1408.

〔22〕 Shepherd G M. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2003,24(3):253-262.

〔23〕 van Zuylen L, Verweij J, Sparreboom A. Role of formulation vehicles in taxane pharmacology[J]. Invert New Drugs,2001,19(2):125-141.

〔24〕 Freilich R J, Balmaceda C, Seidman A D, et al. Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel Paclitaxel[J]. Neurology,1996,47(1):115-118.

〔25〕 Sparreboom A, van Asperen J, Mayer U, et al. Limited

oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(5): 2031-2035.

[26] 温伟,纪立伟,张新超. 胺碘酮静脉滴注致急性肝损害 15 例临床分析[J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(2): 105-109.

[27] Reuter H D, Vitamins I N, Beeley L, et al. *Side Effects of Drugs Annual* 12[M]. Amsterdam: Elsevier, 1988: 327.

[28] 孙伟伟,李贻奎,张金艳,等. 吐温 80 及其配制的鱼腥草注射液致豚鼠过敏反应的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(1): 47-51.

[29] 梁爱华. 中药注射剂的安全性关键问题研究[J]. 科技成果管理与研究, 2014(9): 91-93.

[30] 闫位娟,李连达,张美玉,等. 7 种中药注射剂对 Beagle 犬类过敏反应研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(20): 1895-1898, 1910.

[31] 吴嘉瑞,张冰. 基于数据库分析的中药注射剂不良反应流行病学特点研究[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(1): 87-90.

[32] 孙立,刘晓萌,王欣,等. 吐温-80 引起动物类过敏反应的原因初步探索[J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 322.

[33] 孙伟伟,李贻奎,王乃捷,等. 多种聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯致 Beagle 犬类过敏反应的试验研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(14): 1874-1878.

[34] 刘燕梅,蒲旭峰,雷蕾,等. 鱼腥草注射液静脉给药不良反应实验研究Ⅱ. 豚鼠过敏反应研究[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(2): 61-63.

[35] 罗霞,王青,周联,等. 中药注射剂所含吐温-80 与过敏反应关系的研究[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(3): 160-165.

[36] 冯文字,肖顺汉,刘明华,等. 含吐温 80 中药注射剂对不同动物的过敏反应[J]. 泸州医学院学报, 2007, 30(2): 92-94.

[37] 张嘉,李澎,李贻奎,等. 吐温 80 诱导 RBL-2H3 细胞脱颗粒作用研究[J]. 现代免疫学, 2009, 29(3): 240-245.

[38] 张锐,王玉,邓向亮,等. 聚山梨酯 80 化学组分对肥大细胞 RBL-2H3 溶酶体损伤的作用研究[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(5): 371-376.

[39] 易娟娟,谢家骏,张立波,等. RBL-2H3 细胞体外试验评价药物类过敏的方法学研究和适用性考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(13): 180-184.

[40] 张嘉,李贻奎,李连达,等. 补体系统激活在吐温 80 导致类过敏反应中的作用[J]. 毒理学杂志, 2009, 23(6): 457-459.

[41] 张锐,王玉,谭力,等. 吐温 80 的组分分析[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(2): 149-154.

[42] ZHANG R, WANG Y, JI Y, et al. Quantitative analysis of oleic acid and three types of polyethers according to the number of hydroxy end groups in Polysorbate 80 by hydrophilic interaction chromatography at critical conditions[J]. J Chromatogr A, 2013, 1272: 73-80.

[43] 张锐,王玉,石蓓佳,等. HPLC/ELSD 测定聚山梨酯 80 中聚醚组成及油酸含量[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(6): 994-998.

[44] 张锐,王玉,彭文勇,等. 聚山梨酯 80 化学组分对照品的制备及其纯度测定[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(9): 733-738.

[45] 段为钢. 中药注射剂安全性的技术思考[J]. 云南中医学院学报, 2009, 32(6): 12-13, 27.

[46] 段为钢,张陆勇. 提高中药注射剂安全性的技术策略[J]. 中成药, 2012, 34(11): 2201-2205.

[47] 张嘉,李贻奎,李连达,等. 聚山梨酯-80 和泊洛沙姆 188 等 4 种增溶剂对小鼠的急性毒性[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(17): 1491-1493.

[48] 傅超美. 药用辅料学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 10, 43-48.

[49] 魏农农. 羟丙基 β -环糊精作为静脉制剂的增溶剂需要考虑的问题[EB/OL]. <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=1410>, 2005-04-21/2018-10-13.

[50] 王艳芝,郑甲信,毕殿洲,等. 羟丙基- β -环糊精用于静脉给药的研究概况[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(13): 1010-1014.

[51] Moghimi S M, Hunter A C, Dadswell C M, et al. Causative factors behind poloxamer 188 (Pluronic F68, FlocorTM)-induced complement activation in human sera: a protective role against poloxamer-mediated complement activation by elevated serum lipoprotein levels[J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1689(2): 103-113.

[52] 马珠凤,王治,李元瑞,等. 一种以吐温-80 为增溶剂的注射液的制备方法: 中国, CN101491678A [P]. 2009-07-29.

[53] 黄晓麒,孙福春. 一种高安全性注射用聚山梨酯 80 及其制备方法: 中国, CN101507817A [P]. 2009-08-19.

[责任编辑 刘德文]