

生脉注射液物理指纹图谱的建立及其质量评价

梁悦¹, 刘涛^{2*}, 蒋天宇², 张倩², 周思敏², 潘春晖³

1. 成都大学 四川抗菌素工业研究所, 四川 成都 610052; 2. 成都大学, 四川 成都 610106

3. 四川德成动物保健品有限公司, 四川 德阳 618100

摘要: **目的** 建立生脉注射液的物理指纹图谱, 评价其质量。 **方法** 构建由8个物理参数(电导率、pH值、浊度、折光率、固含量、相对密度、运动黏度、渗透压摩尔浓度)组成的对照物理指纹图谱, 以雷达图直观展现, 运用相关系数法计算样品指纹图谱与对照指纹图谱的相似度。 **结果** 相同品种不同生产厂家的产品物理指纹图谱及参数有较大差异, 某些公司同一产品不同规格、不同批次间质量也不稳定, 主要体现在渗透压摩尔浓度、电导率和浊度3个指标上。 **结论** 物理指纹图谱法可用于评价生脉注射液的质量, 同时也可作为中药注射剂质量再评价研究提供一定的思路。

关键词: 生脉注射液; 质量评价; 物理参数; 物理指纹图谱; 中药注射剂

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)11-2571-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.11.013

Establishment of physical fingerprint of Shengmai Injection and its quality evaluation

LIANG Yue¹, LIU Tao², JIANG Tian-yu², ZHANG Qian², ZHOU Si-min², PAN Chun-hui³

1. Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, Chengdu University, Chengdu 610052, China

2. Chengdu University, Chengdu 610106, China; 3. Sichuan Decheng Animal Health Products Co., Ltd., Deyang 618100, China

Abstract: **Objective** To establish the physical fingerprint of Shengmai Injection and evaluate its quality. **Methods** The physical fingerprint was visually showed by the radar map consisting of eight indexes (conductivity, pH, turbidity, refractive index, solid content, relative density, kinematic viscosity, and osmolality). Correlation coefficient method was used to calculate the similarity between the fingerprints and the control fingerprints. **Results** The products physical fingerprints and parameters of the same species from different manufacturers were quite different. In some companies, the quality of the same product was also unstable among different batches and specifications, mainly reflected in the three indicators of osmolality, conductivity, and turbidity. **Conclusion** Physical fingerprints can be used to evaluate the quality of Shengmai Injection and provide some ideas for the quality re-evaluation of Chinese medicine injection.

Key words: Shengmai Injection; quality evaluation; physical parameters; physical fingerprint

生脉注射液是由红参、麦冬和五味子经提取后制成的灭菌水溶液, 具有益气养阴、复脉固脱之功效^[1-2], 广泛用于气阴两亏、脉虚欲脱之心悸、气短、四肢厥冷、汗出、脉欲绝及心肌梗死、心源性休克、感染性休克等证候者^[3-10], 随着临床应用的日益广泛, 其不良反应报道也明显增多, 安全性问题受到高度重视。

自我国从2004年开展中药注射剂质量再评价

以来, 包括生脉注射液在内的中药注射剂已大幅地提高了质量标准, 主要是以增加含量测定指标及HPLC指纹图谱为主, 然而, 2004年1月1日至2011年9月30日, 国家药品不良反应监测中心病例报告数据库共收到生脉注射液严重不良反应/事件病例报告508例, 不良反应/事件累及系统排名前3位的依次为全身性损害、呼吸系统损害、心血管系统损害, 说明目前的质量标准还不能完全有效地控制该

收稿日期: 2017-12-22

基金项目: 2018年度四川省科技计划项目(2018ZR0107, 2018TJPT0049); 成都大学教改项目(cdjgy2017010)

作者简介: 梁悦(1994—), 女, 在读硕士, 研究方向为药物质量分析。Tel: 18428309035 E-mail: 2815943446@qq.com

*通信作者 刘涛(1976—), 男, 博士, 研究员级高级工程师, 研究方向为中药新药研发与中成药质量再评价。

Tel: (028)61302236 E-mail: liutao0578@sina.com

品种的质量,其主要原因是目前我国中药注射剂质量控制体系的核心都是化学成分定性、定量分析,然而化学成分的含量高低与药品的安全性、有效性、稳定性等的相关性如何,尚无权威的研究结果。目前全国共有 8 家企业拥有生脉注射液的生产批文,但在目前以含量测定项多规定所测成分的下限值的质控体系下,各厂家的产品质量参差不齐^[11-12],进一步表明生脉注射液质量标准尚不完善。

中药注射剂是一种至少由 2 种物质组成的混合溶液,也可能是由高分子化合物物质分散在液体中形成的均匀分散体系—胶体溶液。该类溶液能导电、具有一定黏度、渗透压及稳定性差等特点。近年来,物理化学发展很快,分支较多^[13],其中胶体化学、电化学、化学热力学及化学动力学等部分与药品的安全性、有效性及稳定性研究相关性很强,如药液的电导率与其中带电离子的含量相关、药液的 pH 值与静脉炎等不良反应的发生有关、药液的黏度与产品的稳定性相关、药液的渗透压摩尔浓度与溶血、肌肉刺激性相关、药液的折光率与其所含的不溶性微粒相关等^[14-15],针对中药注射剂所具有的理化性质及目前中药注射剂还不能完全有效地控制产品质量的现状,本研究采用物理化学参数对生脉注射液的质量进行评价,借鉴中药化学指纹图谱的概念构建由相应物理参数指标构成的中药物理指纹图谱,并以雷达图定量直观展现。

目前国内采用物理指纹图谱对生脉注射液进行质量控制的研究很少,甚至缺乏相关的基础研究,仅见少数其他品种的有关零星报道^[15-18],本研究建立了生脉注射液的物理指纹图谱,对其 8 个物理参数[电导率(G)、pH 值(pH)、浊度(T)、折光率(n)、固含物(m)、相对密度(d)、运动黏度(v)、渗透压摩尔浓度(O)]进行了测定。通过物理指纹图谱法可以对同一厂家不同批次产品及不同厂家相同产品进行质量一致性评价,为中药注射剂的质量控制研究提供新的思路,是一种提高中药注射剂质量标准的有益尝试。

1 仪器与材料

DDS-307 型电导率仪,上海日岛科学仪器有限公司;TU-1810 型紫外-可见分光光度计,北京普析通用仪器有限责任公司;101-1-S 型电热鼓风干燥箱,成都雅源科技有限公司;Five Easy Plus pH 计,Mettler Toledo;WYA-2S 数字阿贝折光仪,济南海能仪器股份有限公司;SMC 30C 渗透压摩尔浓度测

定仪,天津天河医疗仪器有限公司;附温比重瓶,沈阳市华侨玻璃仪器厂;FA2004 分析电子天平,上海良平仪器仪表有限公司;平氏毛细管黏度计,上海建强玻璃仪器有限公司,内径 0.4 mm;RE-501 恒温水油浴锅,成都康宇科技有限公司。

生脉注射液样品信息:A 厂家,规格 10 mL/支,批号 16030231、16030621、16120121、16120614、17030111、17040921、17070224、17070311、17070614;规格 20 mL/支,批号 16010212。B 厂家,规格 10 mL/支,批号 16080101、16080201007、16080301、1701010;规格 20 mL/支,批号 16080202006;规格 50 mL/支,批号 1608010500、e16080205003、16080305003。C 厂家,规格 10 mL/支,批号 16091102、16120105、17010204。

2 方法与结果

2.1 生脉注射液物理质量属性确定

根据生脉注射液的物理性质与质量的相关性,筛选出 8 个物理参数。

G :是表征物体导电能力的物理量,其值为物体电阻率的倒数,通过测定注射液的 G 可以控制注射液中电解质总量。

pH 值:表征注射液中氢离子活度,应与血液的 pH 值相近,一般控制在 4~9 的范围内,pH 值不合适是引起静脉炎等不良反应的原因之一。

T :是指水中悬浮物对光线透过时所发生的阻碍程度,它是溶液透明程度的量度,可用于控制药液的澄明度。

n :是光线入射角的正弦与折射角的正弦的比值,可用于控制注射液中不溶性微粒。

m :是反映药液中固体物质量多少的一个指标,可用于控制注射液中药物成分和辅料的总量。

d :指在相同的温度、压力条件下,某物质的密度与水密度之比。除另有规定外,温度为 20 °C。测定药液的相对密度可用于控制药液所含物质的质量。

v :系指流体对流动产生阻抗能力的性质,是流体黏滞性的一种量度,可以在一定程度上表征注射液的稳定性,也可用于描述输液过程中出现的粘壁、油壁等现象。

O :反映了溶液中各种溶质对溶液渗透压贡献的总和。进入血液中的注射液,渗透压必须与人体血液等渗或略高渗,否则将在临床上出现溶血等严重不良反应。

2.2 物理质量指标的测定方法

生脉注射液物理指纹图谱中 8 个物理参数的测定方法首选法定标准（如《中国药典》^[19]、国标 GB13200-91^[20]等）收载方法，并结合生脉注射液的临床使用方法^[21]，采用以下测定方法。

2.2.1 *G* 按照电导率仪的使用说明书对仪器进行校正并进行温度补偿，选择测量范围合适的铂黑电极并进行电极常数的设置，最后将铂黑电极浸入生脉注射液原液中，待示数稳定后读取数据，将示数乘以相应的电极常数，即为生脉注射液的 *G*。

2.2.2 pH 值 对 pH 计进行温度补偿后用标准缓冲溶液（pH 值 4.00 的邻苯二甲酸氢钾和 pH 值 6.86 的混合磷酸盐）标定，再将用纯化水冲洗干净并用滤纸吸干后的复合电极浸入生脉注射液原液中，待示数稳定后，读数，即为生脉注射液的 pH 值。

2.2.3 *T* 利用紫外-可见分光光度计，绘制 *T* 标准曲线，即分别称取 1.000 g 硫酸肼和 10.00 g 六次甲基四胺于 2 个 100 mL 量瓶中，用无浊度水溶解、定容，再分别吸取 5.0 mL 的上述 2 种溶液于 100 mL 量瓶中，混匀后静置反应 24 h 后，用无浊度水定容，此溶液浊度为 400 NTU。吸取 400 NTU 标准浊度溶液 0.5、1.25、2.5、5.0、10.0、12.5 mL 于 6 支 50 mL 具塞比色管中，加无浊度水至标线，摇匀后即得 4、10、20、40、80、100 NTU 标准浊度溶液，于 680 nm 波长下测定无浊度水和上述 6 个标准浊度溶液的吸光度（*A*）值，以 *T* 为横坐标，*A* 值为纵坐标绘制 *T* 标准曲线 $y=0.0015x+0.0032$ ， $R^2=0.9992$ 。通过稀释倍数考察发现生脉注射液不稀释时 *T* 在标准曲线范围内，因此直接在相同条件下测定生脉注射液原液的 *A*，再由 *T* 标准曲线方程得到生脉注射液 *T* 的数值。

2.2.4 *n* 待环境温度与药液温度均稳定在 20 °C 后，用纯化水进行仪器校正，再将生脉注射液滴 3 滴于测定位置，调节视野中交叉点与明暗分界线重合后，读取示数，以连续 3 次读数的平均值为生脉注射液的 *n*。

2.2.5 *m* 用大肚移液管精密量取 25 mL 生脉注射液于恒定质量后的蒸发皿中，水浴挥干，置于 105 °C 恒温干燥箱中干燥 3 h 后移至干燥器中冷至室温，精密称定总质量，减去蒸发皿的质量，换算得出每毫升生脉注射液所含固含物质量。

2.2.6 *d* 取洁净、干燥并精密称定质量的比重瓶，装满生脉注射液，装上温度计（瓶中应无气泡），置

20 °C 的水浴中放置若干分钟，待温度计读数为 20 °C，用滤纸除去溢出测管的液体，立即盖上罩。然后将比重瓶自水浴中取出，再用滤纸将比重瓶的外面擦净，精密测定，减去比重瓶的质量，求得生脉注射液的质量后，将药液倾去，洗净比重瓶，装满新煮沸的冷水，再照上法测得同一温度时水的质量，生脉注射液的质量除以水的质量即为生脉注射液的 *d*。

2.2.7 *v* 取平氏毛细管黏度计，按照《中国药典》2015 年版中规定方法装样，置 20 °C 的水浴中放 15 min 后，用秒表准确记录液面自测定线 *m*₁ 下降至测定线 *m*₂ 处的流出时间。不重装试样，依法重复测定 3 次，每次测定值与平均值的差值不得超过平均值的 ±0.25%。另取同批生脉注射液同法操作，以先后 2 次取样测得的总平均值 *t* 带入公式： $v=kt$ （*k* 为黏度计常数），即得生脉注射液的 *v*。

2.2.8 *O* 取 10 μL 纯化水调零后，用 300 mOsmol/kg 的标准溶液校正仪器，再依次取各批次生脉注射液 10 μL，分别依法测定 *O*，以 2 次测定的平均值为生脉注射液的 *O*。

2.3 物理质量指标的标准化转换

由于用于构建生脉注射液物理指纹图谱的 8 个物理参数的数值和量纲不同，为方便展示，根据所选指标的性质，参考《中国药典》标准和物理化学参数手册，确定每个物理质量指标的可能数值范围，然后将其标准化至同一尺度，即 0~10。每个物理性质的标准化转换公式见表 1。

2.4 生脉注射液物理指纹图谱采集及对照物理指纹图谱的建立

取 A 厂家 10 批生脉注射液，按“2.2”项确定的方法测定各物理参数，结果见表 2，将各数值按

表 1 物理质量指标的标准化转换方法

Table 1 Standardized conversion method of physical quality index

物理指标	单位	数值范围 (<i>x</i>)	转换公式
<i>G</i>	ms·cm ⁻¹	0~5	2 <i>x</i>
pH	—	0~7	10 <i>x</i> /7
<i>T</i>	NTU	10~30	<i>x</i> /2—5
<i>n</i>	—	0~2	5 <i>x</i>
<i>d</i>	—	0~2	5 <i>x</i>
<i>m</i>	mg·mL ⁻¹	0~60	<i>x</i> /6
<i>v</i>	mm ² ·s ⁻¹	0~1	10 <i>x</i>
<i>O</i>	mOsmol·kg ⁻¹	100~400	<i>x</i> /40

表 2 样品物理参数测定结果

Table 2 Determination of physical parameters of samples

批号	n	$O/(\text{mOsmol}\cdot\text{kg}^{-1})$	d	pH 值	$G/(\text{ms}\cdot\text{cm}^{-1})$	$m/(\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1})$	$v/(\text{mm}^2\cdot\text{s}^{-1})$	T/NTU
16030231	1.340 0	352.0	1.015 3	6.14	2.10	42.22	0.984	20.0
16030621	1.339 6	277.5	1.015 7	6.17	2.27	41.17	0.968	21.3
16120614	1.340 0	315.5	1.016 0	6.35	2.15	42.40	0.969	27.1
16120121	1.339 9	305.5	1.016 0	6.09	2.13	42.25	0.970	21.9
17030111	1.339 9	244.5	1.016 7	6.20	2.23	42.07	0.955	24.5
17040921	1.339 9	329.0	1.016 1	6.36	2.37	44.08	0.981	24.5
17070224	1.340 1	358.0	1.016 0	6.42	2.60	43.53	0.973	26.4
17070311	1.340 2	355.0	1.016 7	6.48	2.60	44.10	0.984	23.9
17070614	1.340 2	349.0	1.016 3	6.49	2.41	43.70	0.993	22.6
16010212	1.340 1	276.5	1.016 9	6.40	2.05	43.47	0.997	21.3
16080101	1.340 1	236.0	1.016 9	5.70	2.88	41.32	0.965	14.1
16080201007	1.340 1	235.5	1.016 3	5.70	3.21	40.82	0.981	14.1
16080301	1.339 9	227.0	1.016 4	5.47	2.71	41.69	0.982	17.4
1701010	1.339 2	184.0	1.013 8	5.45	2.15	35.07	0.955	10.2
16080202006	1.339 7	235.5	1.016 1	5.41	2.94	41.15	0.944	21.3
16080105003	1.339 4	209.5	1.014 5	5.63	2.70	40.89	0.980	15.4
16080205003	1.339 4	211.0	1.014 4	5.58	2.70	36.76	0.976	16.1
16080305003	1.339 4	214.5	1.014 7	5.53	2.68	37.18	0.986	14.1
16091102	1.339 5	289.5	1.016 4	6.39	4.01	37.59	0.978	26.4
16120105	1.339 5	281.5	1.016 6	6.17	4.02	39.30	0.978	21.9
17010204	1.339 8	300.0	1.017 0	6.14	4.02	40.99	0.982	21.9
范围	1.071 8~1.607 8	220.4~330.7	0.812 8~1.219 1	4.81~7.22	2.17~3.25	32.90~49.35	0.780~1.170	16.2~24.4

“2.3”项中方法标准化,以雷达图直观展现得到物理指纹叠加图谱,见图 1,以 10 批生脉注射液各物理参数的平均值作雷达图,即得对照物理指纹图谱。

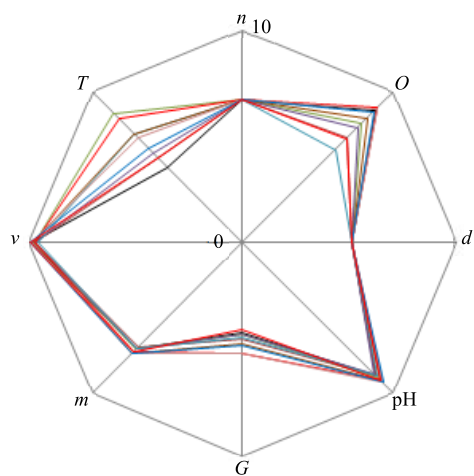


图 1 10 批生脉注射液叠加物理指纹图谱

Fig. 1 Superposition physical fingerprints of 10 batches of Shengmai Injection

2.5 生脉注射液质量一致性评价

比较同一厂家不同批次、不同规格的产品及不同厂家同一产品之间的质量一致性,按“2.2”项中确定的方法测定样品各物理参数,并按照相关技术要求,取各指标平均值的 $\pm 20\%$,得出各指标的范围,结果见表 2;将各数值按“2.3”项中方法标准化,得到样品物理指纹叠加图谱,见图 2,分别将样品的物理指纹图谱与对照物理指纹图谱进行相似度分析,经数据处理软件“IBM SPSS statistics”中双变量相关“Pearson”分析计算相似度,结果见表 3。

从表 3 可看出 A 厂家 10 批产品的物理指纹图谱相似度 RSD 值为 2.64%、B 厂家产品的指纹图谱相似度 RSD 值为 12.52%、C 厂家产品的指纹图谱相似度 RSD 值为 2.31%,表明 A、C 厂家不同批次、不同规格产品间质量较稳定而 B 厂家不同批次、不同规格产品间质量差异较大,结合雷达图可直观看出这种差异主要体现在 O、G、T 3 个指标上。

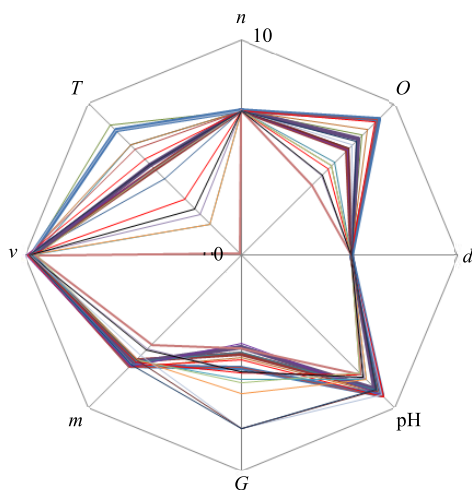


图 2 样品物理叠加图谱

Fig. 2 Superposition physical fingerprints of samples

表 3 样品物理参数标准化数值及其物理指纹图谱分析

Table 3 Standard values of sample physical parameter and its physical fingerprint analysis of samples

批号	<i>n</i>	<i>O</i> /(mOsmol·kg ⁻¹)	<i>d</i>	pH 值	<i>G</i> /(ms·cm ⁻¹)	<i>m</i> /(mg·mL ⁻¹)	<i>v</i> /(mm ² ·s ⁻¹)	<i>T</i> /NTU	相似度
16030231	6.700 0	8.80	5.076 6	8.77	4.20	7.04	9.84	5.00	0.942
16030621	6.698 0	6.94	5.078 7	8.81	4.54	6.86	9.68	5.65	0.971
16120614	6.700 0	7.89	5.080 2	9.07	4.30	7.07	9.69	8.55	0.931
16120121	6.699 5	7.64	5.079 9	8.70	4.26	7.04	9.70	5.95	0.991
17030111	6.699 5	6.11	5.083 7	8.86	4.46	7.01	9.55	7.25	0.926
17040921	6.699 5	8.23	5.080 7	9.09	4.74	7.35	9.81	7.25	0.994
17070224	6.700 5	8.95	5.080 2	9.17	5.20	7.25	9.73	8.20	0.946
17070311	6.701 0	8.88	5.083 5	9.26	5.20	7.35	9.84	6.95	0.982
17070614	6.701 0	8.73	5.081 6	9.27	4.82	7.28	9.93	6.30	0.985
16010212	6.700 5	6.91	5.084 6	9.14	4.10	7.25	9.97	5.65	0.969
16080101	6.700 5	5.90	5.084 4	8.14	5.76	6.89	9.65	2.05	0.632
16080201007	6.700 5	5.89	5.081 3	8.14	6.42	6.80	9.81	2.05	0.582
16080301	6.699 5	5.68	5.081 9	7.81	5.42	6.95	9.82	3.70	0.746
1701010	6.696 0	4.60	5.069 0	7.79	4.30	5.84	9.55	0.10	0.579
16080202006	6.698 5	5.89	5.080 5	7.73	5.88	6.86	9.44	5.65	0.829
16080105003	6.697 0	5.24	5.072 7	8.04	5.40	6.13	9.80	2.70	0.677
16080205003	6.697 0	5.28	5.072 2	7.97	5.40	6.20	9.76	3.05	0.696
16080305003	6.697 0	5.36	5.073 7	7.90	5.36	6.27	9.86	2.05	0.646
16091102	6.697 5	7.24	5.082 0	9.13	8.02	6.55	9.78	8.20	0.665
16120105	6.697 5	7.04	5.083 0	8.81	8.04	6.83	9.78	5.95	0.667
17010204	6.699 0	7.50	5.085 1	8.77	8.04	7.16	9.82	5.95	0.693

3 讨论

为积极响应国家食品药品监督管理总局的号召,开展好中药注射剂质量再评价工作,本研究以生脉注射液为研究对象,建立其物理指纹图谱并以

A、B、C 3 个厂家相似度平均值间 RSD 值为 21.69%,通过判定“可疑值”能否舍弃的 Smirnov 法,比较不同厂家产品差异。按下列公式算出 T_i 值;然后在 T_i 值表中,查出其例数 (n) 相当于 5%显著性的数字。若算出之 T_i 绝对值大于此数字,则该可疑值应该舍弃不用。

$$T_i = | (x_i - \bar{x}) | / s$$

x_i 为可疑值, $\bar{x}$ 为包括可疑值在内的平均数, s 为标准差

查询 Smirnov 法附表, $n=11$ 时, T_i 值 3.049 > 2.343; $n=4$ 时, T_i 值 1.725 > 1.689,表明 A 厂家与 B、C 厂家产品质量有显著性差异。 $n=9$ 时, T_i 值 0.019 < 2.237,表明 B、C 厂家间产品质量较稳定。结合雷达图可直观看出这种差异主要体现在 O 、 G 、 T 3 个指标上。

雷达图直观展现,结果表明物理指纹图谱可作为一种简单准确的生脉注射液质量评价方法,但由于收集到的样品批次较少,还有待进一步积累数据。

本研究建立了生脉注射液的物理指纹图谱,从

研究结果可以看出,相同品种不同生产厂家产品的内在质量有较大的差异,某些公司同一产品不同规格、不同批次间质量也存在很大差异,这可能跟各厂家的内部生产工艺及企业内控标准相关。

生产工艺参数和设备对中药注射液内在质量的影响很大。生脉注射液原来执行标准(WS3-B-2865-98)中,其部分制备工艺参数并不明确和完善,如红参的提取次数和溶媒用量,五味子提取溶媒用量及浓缩比重,配液时冷藏时间、所用活性炭的用量及灭菌参数等都未明确,这些工序中,生产参数控制不同,就会导致各个物理化学参数的变化,在现行标准中(WS3-B-2865-98-2011),仍有个别生产参数不明确或无法明确,如标示相同截留相对分子质量的超滤膜,由于生产厂家不一致,其材质和膜的真实截留分子量也可能有差异,而同一组超滤膜对药液的超滤截留物质也会随生产批次的增加而变化,而这些差异可能导致药液里物理和化学成分有一定的区别,因此,在检验结果上, O 、 G 、 T 差异较大,由此也可以看出物理化学参数可反映出产品的生产工艺和内在质量。由于无法获得各个生产厂家的生产工艺规程,也就无法对生产工艺的差别导致的物理参数影响进行详尽的分析,本课题组将在后续工作中进行详细研究。

物理指纹图谱包含的参数越多,所表征的质量信息越丰富,通过增加其他物理参数,如表面张力、油水分配系数、粒度^[22-23]等可提高方法可靠性,但测试时间会延长,降低检测效率,具体应用时,还需结合实验条件、操作简便性等综合考虑,尽量选取对药品质量影响较大的物理参数。

参考文献

[1] 张晓明,刘亚.生脉注射液的药理作用机制及临床应用[J].医学综述,2013,19(15):2813-2816.
[2] 陶小芳,沈飞,宿树兰,等.生脉注射液生产过程五味子药渣中资源性物质的分析与循环利用途径探讨[J].中草药,2015,46(18):2712-2719.
[3] 王威安,陈梁,王玉花.生脉注射液联合乌司他丁治疗感染性休克的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(2):249-252.
[4] 郭锦辉,高卫芳,贾素洁.生脉注射液不良反应的Meta分析[J].中药药理与临床,2013(6):168-171.
[5] 苗苗,李锐,刘雅茹.生脉注射液对不同化疗药物增敏作用[J].中草药,2013,44(7):875-880.

[6] 张海霞.172例中药注射剂不良反应分析与原因探讨[J].中华中医药杂志,2013,10(2):367-370.
[7] 杨增强,敖金波,蔡兰兰,等.生脉注射液治疗急性心肌梗死后心源性休克的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(1):20-24.
[8] 季永乔.50例生脉注射液不良反应分析[J].现代中西医结合杂志,2007,16(27):4025-4026.
[9] 逯豫霞,白玉茹,李劲凝,等.生脉注射液联合阿替普酶治疗急性心肌梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(5):615-618.
[10] 卢芬萍,苏宁,征宗梅,等.生脉注射液联合常规治疗方案治疗急性心肌梗死的Meta分析及系统评价[J].中草药,2018,49(5):1201-1210.
[11] 刘倩,秦媛媛,张媛,等.不同来源生脉注射液体外细胞毒性的比较及原因分析[J].中国中药杂志,2012,37(5):643-647.
[12] 高燕霞.生脉注射液质量控制研究[D].上海:上海交通大学,2015.
[13] 刘幸平.物理化学[M].北京:中国医药出版社,2005.
[14] 张毅,徐冰,孙飞,等.中药提取物粉末物理指纹谱研究及应用[J].中国中药杂志,2016,41(12):2221-2227.
[15] 李鹏程,刘涛,张文文,等.基于QbD理念的黄槐片制备工艺及物理指纹图谱研究[J].中草药,2018,49(7):1576-1582.
[16] 王永香,刘涛,王振中,等.热毒宁注射液与溶媒配伍稳定性研究[J].中国中药杂志,2010,35(22):2990-2993.
[17] 伍蕊嗣,刘涛,覃盼盼,等.热毒宁注射液物理指纹谱研究及应用[J].中国中药杂志,2017,42(3):505-509.
[18] 徐玉玲,王永香,张静,等.热毒宁注射液配伍后的渗透压研究[J].南京中医药大学学报,2011,27(3):285-286.
[19] 中国药典[S].四部.2015.
[20] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局.中华人民共和国国家标准GB 13200-91[S].北京:中国标准出版社,1991.
[21] 卫生部药品标准中药成方制剂第十五册[S].WS3-B-2865-98-2011.
[22] 毕肖林,李瑶瑶,杜秋,等.绿原酸表观油水分配系数测定及在体肠吸收动力学研究[J].南京中医药大学学报,2013,29(6):572-575.
[23] 姜姗,倪健.中药注射液不溶性微粒的研究现状与再认识[J].中国药师,2009,12(10):1465-1468.