

【审评规范】

EMA对药用辅料右旋糖酐新的安全性评价

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 欧洲药品局(EMA)于2018年11月发布了“人用药品辅料右旋糖酐的包装说明书资料”,该文件引用大量文献全面评价了右旋糖酐的安全性,特别指出含有右旋糖酐辅料的注射和吸入制剂的疫苗与药品,应在说明书中描述有关其过敏反应信息的新要求。介绍该文件的主要内容,期望对我国这类药品说明书的撰写和监管有所帮助。

关键词: 欧洲药品局; 右旋糖酐; 药用辅料; 过敏反应; 药品说明书

中图分类号: R951, R943 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)06-1069-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.06.003

New safety evaluation of dextrans as pharmaceutical excipients by EMA

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: EMA issued *Information for the package leaflet regarding dextrans used as excipients in medicinal products for human use* (Draft) in November 2018. Citing a large number of references, the document comprehensively evaluated the safety of dextran, and pointed out in particular that vaccines and drugs containing dextran excipients for injection and inhalation should be described in the package leaflets for new requirements for information on their allergic reactions. This document is described in detail in the article and is expected to be helpful for the writing and supervision of such drug labeling in our country.

Key words: EMA; dextran; pharmaceutical excipient; allergic reaction; drug labeling

右旋糖酐被广泛用作许多药物制剂的辅料,已被列入欧洲药品局(EMA)“人用品标签和包装说明书中的辅料”附件^[1-2]。右旋糖酐的主要不良反应是对静脉注射右旋糖酐和用于疫苗的右旋糖酐的过敏反应以及提高血糖水平。EMA于2018年11月发布了“人用药品辅料右旋糖酐的包装说明书资料”^[3]。该文件是在修订欧洲联盟委员会“人用品标签和包装说明书中的辅料”指导原则附件背景下编写的,对辅料右旋糖酐的安全性做了新的评价。我国尚无官方公开发布类似文件。本文详细介绍该文件的主要内容,期望对我国药品生产厂家和药品监管部门都有所启发。

1 在药品包装说明书中提供辅料右旋糖酐新安全性资料的建议

EMA建议对含有右旋糖酐辅料的肠胃外给药和吸入制剂的药品说明书,采用下列新的安全性描

述:本药每<剂量单位><单位容积>含X mg右旋糖酐[应在此说明药品中右旋糖酐的类型(如,右旋糖酐70、右旋糖酐40)],<相当于X mg/<质量><容积>。在很少情况下,右旋糖酐可引起严重的过敏反应。如果您有呼吸困难或肿胀或感到头晕,应立即寻求医疗帮助。

2 EMA建议的药学和医学依据

2.1 化学分类与理化性质

2.1.1 化学分类 右旋糖酐是由不同长度的葡萄糖分子组成的复杂多糖(相对分子质量 $3 \times 10^3 \sim 2 \times 10^6$)。直链由葡萄糖分子间的 α -1,6-糖苷键组成,分支从 α -1,3键开始。右旋糖酐可分下列3种类型:

第1类:右旋糖酐主链由D-吡喃葡萄糖通过 $\alpha(1 \rightarrow 6)$ 糖苷键连接组成,支链通过 $\alpha(1 \rightarrow 2)$ 、 $\alpha(1 \rightarrow 3)$ 和 $\alpha(1 \rightarrow 4)$ 糖苷键与主链相连。该类右旋糖酐的相对分子质量、空间排列、分枝类型和程度、支链长

收稿日期: 2019-01-06

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

度等均因生产菌株和培养条件的不同而有差异。

第2类:右旋糖酐(alternans)含有交替的 $\alpha(1\rightarrow3)$ 和 $\alpha(1\rightarrow6)$ 连接的D-吡喃葡萄糖基单元的主链与 $\alpha(1\rightarrow3)$ 连接的支链结构。

第3类:右旋糖酐(mutans)主链由D-吡喃葡萄糖通过 $\alpha(1\rightarrow3)$ 连接而成,支链通过 $\alpha(1\rightarrow6)$ 糖苷键与主链连接。

2.1.2 理化性质 右旋糖酐纯品的理化性质取决于生产它们的微生物菌株和生产方法。右旋糖酐具有较高的水溶性,其溶液表现为牛顿流体。溶液黏度取决于有特征分布的浓度、温度和相对分子质量。右旋糖酐中的羟基提供了许多衍生位点,而功能化的糖复合物是一类尚未开发的生物相容和环境安全的化合物。美国化学文摘社编号(CAS):90004-54-0,分子式: $H(C_6H_{10}O_5)_x OH$ 。

2.1.3 在药品中的应用 右旋糖酐属于糖分子,来自玉米和马铃薯淀粉,其与乳糜泻患者无关。右旋糖酐用作疫苗[如,卡介苗或麻疹-腮腺炎-风疹(MMR)疫苗]的渗透剂。它们用作抗血栓(抗血小板)药物,以减少血管血栓形成。右旋糖酐还可降低VIII-Ag Von Willebrand因子,从而降低血小板功能。不能透过血管的较大右旋糖酐是强效渗透剂(贫血的容量扩充剂),因此用于治疗低血容量的急救服务。较大的右旋糖酐($>60\ 000$)从肾脏中排泄较少,具有较长的抗血栓和胶体作用。右旋糖酐也用于一些滴眼剂,作为润滑剂以及用于某些静脉注射液,以溶解其他因子,如铁(右旋糖酐铁)。

2.2 毒理学数据

2.2.1 毒理学 不同相对分子质量的右旋糖酐硫酸钠(DSS)对于小鼠、大鼠和家兔的半数致死量(LD_{50})不同,不同给药方式单次给药的毒性见表1。Kiso等(在Clinical Report杂志1979年第13卷1318页)发表了DSS给大鼠30 d重复给药的毒性,Yakuri Oyo等(在Pharmacometrics杂志1972年第6卷573页)发表了DSS给大鼠24、4周重复给药的毒性,Hint等^[4]研究了DSS对家兔的毒性,见表2。

表1 右旋糖酐硫酸钠(DSS)单次给药的毒性

Table 1 Dextran sodium sulphate (DSS) toxicity after single administration

产品	动物种类	给药途径	$LD_{50}/(g \cdot kg^{-1})$
DSS(7.5×10^6)	小鼠	iv	2.12
DSS(2.5×10^4)	小鼠	iv	2.35
DSS(2.5×10^4)	小鼠	ig	0.473
DSS(2.5×10^4)	大鼠	iv	2.35
DSS(2.5×10^4)	大鼠	ig	20.6
DSS(2.5×10^4)	家兔	iv	19
DSS(4.7×10^4)	小鼠	iv	0.573
DSS(4.58×10^5)	小鼠	iv	0.154

DSS广泛用于诱发多种动物炎症性肠病(IBD)模型的结肠炎。研究表明,在不同种属,甚至同种动物不同品系之间,对DSS诱发结肠炎的敏感性不同^[5-6]。以大鼠为例,诱发实验性结肠炎所需的DSS浓度高于小鼠(饮水中DSS的质量分数分别为5%与1%~5%)。

Trivedi等^[7]和Tadiou等^[8]已经研究了小鼠和大鼠结肠炎的作用机制。Westbrook等^[9-10]2009年已报告溃疡性结肠炎所致小鼠的肠黏膜炎症可导致氧化应激引起的全身遗传毒性。溃疡性结肠炎可引起炎症标志物[如白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核因子- κ B(NF- κ B)和环氧酶-2(COX-2)]的升高。

小鼠经3%DSS(相对分子质量 $3.6 \times 10^4 \sim 4.0 \times 10^4$)溶于饮水中处理(7 d周期,接下来14 d正常饮水,共1~3个周期),与对照组相比,体质量、结肠长度、谷胱甘肽(GSH)水平明显降低,而结肠内丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO)、NF- κ B、COX-2表达和血浆IL-6、TNF- α 和蝶酰二谷氨酸(PG-2)水平升高。用损伤特异性酶[内切酶III和糖基化酶(FPG)]和8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-oxo-DG)免疫染色,改良彗星试验,证实了氧化应激所致的结肠DNA损伤。此外,已有外周血微核率显著增加的报告。

表2 右旋糖酐硫酸钠(DSS)重复给药的毒性

Table 2 Dextran sodium sulphate (DSS) toxicity after repeated administration

实验动物	给药途径	给药剂量	持续时间	观察结果
大鼠	ig	2 g/(kg·d)	30 d	内分泌-其他变化,脾脏变化,血液或组织水平磷酸酶抑制、诱导或变化。
大鼠	ig	1.59 g/(kg·d)	24周	胸腺质量的内分泌变化,正常红细胞性贫血,死亡。
大鼠	ig	3.2 g/(kg·d)	4周	对肝、肾、输尿管、膀胱的作用,死亡。
家兔	iv	10~50 mg/(kg·d), 5 d/周	15周	越来越虚弱,后腿麻痹,自发性骨折。

Yakuri Oyo等(在 Pharmacometrics 杂志 1972 年第 6 卷 573 页), Yakuri Chiryo 等(在 Pharmacology and Therapeutics 杂志 1975 年第 3 卷 369 页)发表了右旋糖酐(CAS:90004-54-0)单次给药的毒性,结果见表 3。

Yakuri Chiryo 等(在 Pharmacology and Therapeutics 杂志 1975 年第 3 卷 369 页)报道了右旋糖酐 40 剂量在 3 210 mL / kg, Yakuri Oyo 等(Pharmacometrics 杂志 1972 年第 6 卷的第 1089、1103 页)报道了右旋糖酐 40 剂量在 900、4 680 mL/kg,动物重复给药的毒性,结果见表 4。

表 3 右旋糖酐(CAS:9004-54-0)单次给药毒性
Table 3 Dextran (CAS number: 9004-54-0) toxicity after single administration

动物种类	给药途径	LD ₅₀ /(g·kg ⁻¹)
小鼠	iv	12
小鼠	ig	12.1
小鼠	sc	12.1
大鼠	iv	6.9
大鼠	ig	3
大鼠	sc	10.7
家兔	iv	208
家兔	iv	17.4

右旋糖酐(CAS 编号 9004-54-0)常规体外遗传毒性试验(Ames 试验和 MLATK)均为阴性。美国国立癌症研究院(National Cancer Institute)^[11]用不同菌株进行 Ames 试验研究了其遗传毒性,见表 5。Seifried 等^[12]用小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y(tk+/-)进行 TK 试验,右旋糖酐剂量 1 000~5 000 μg/plate,结果为阴性。

已有报告显示,右旋糖酐未诱导培养的中国仓鼠成纤维细胞染色体畸变。

DSS 给动物灌胃可诱发大鼠肠肿瘤^[13-14],DSS 致癌性见表 6。灌胃 DSS(2.5% 加入饮食中)对 6 周龄近交系 ACI 大鼠的致癌潜能与 Hirono 等^[15]所描述的相对分子量有关。DSS(5.2×10⁵)和 DSS(9.5

×10³)可诱导大肠鳞状化生,但较少发生肠肿瘤。用右旋糖酐(21.5 kDa)喂养的大鼠,没有鳞状化生和肠肿瘤,可能与硫含量有关。值得注意的是,在大鼠饮食中加入 0.25%~0.5%,82 周内并没有增加感染或肿瘤的发生率。

Yakuri Oyo 等(在 Pharmacometrics 杂志 1972 年第 6 卷第 1119 页)报道了右旋糖酐对雌性家兔的生殖毒性,Yakuri Chiryo 等报道了右旋糖酐对雄性家兔的生殖毒性(Pharmacology and Therapeutics 杂志 1975 年第 3 卷 369 页),均给药 91 d,见表 7;表格里的剂量即为最小有害作用剂量(LOAEL)。目前缺乏右旋糖酐对生殖和发育毒性影响的数据。

右旋糖酐和 DSS 给药后可激活宿主的免疫反应。Hahn 等^[16]报告给小鼠 ip DSS 50 mg/kg 可增加其对细菌感染的易感性。这与硫酸盐对单核吞噬细胞的毒性作用有直接关系,因为巨噬细胞暴露于 DSS 可在次级溶酶体内蓄积,抑制吞噬体与溶酶体相互作用,并可干扰有杀菌作用的酶。

Siebeck 等^[17]报告 DSS(5.0×10⁵)通过 B2 激肽受体激活接触系统(contact system),并通过 B2 激肽受体调节动脉来降低血压。DSS 静脉滴注可激活凝血系统,导致血中激肽水平升高,血浆中未裂解的激肽原减少;严重的短暂性动脉低血压(通过刺激 B2 激肽受体)并伴有血管扩张和补体激活。这些作用可通过血浆激肽释放酶抑制剂 Bay 和(或)缓激肽 B2 受体拮抗剂 HOE-104 联合给药阻断 DSS 引起的低血压,使作用更为明显。

在接受右旋糖酐静脉滴注的临床患者中,右旋糖酐引起的过敏样反应(DIAR)不到 1%^[18]。反应的发生似乎与化学结构有关,相对分子质量越大和(或)非 1,6-键的比例越大,不良反应发生率越高。在右旋糖酐作为血液扩充剂的开发初期观察到的超敏反应,现在由于右旋糖酐的修饰和通过低相对分子质量右旋糖酐作为单价半抗原的患者预处理而减少^[18]。关于 DIAR,使用动物模型外推到人的方法值得怀疑。

表 4 右旋糖酐 40 重复给药的毒性
Table 4 Dextran 40 toxicity after repeated administration

动物	给药途径	剂量/(mL·kg ⁻¹)	给药时间	观察结果
家兔	iv	900	30 d 连续给药	肝:肝脏质量变化;内分泌:肾上腺质量变化;血液:正常红细胞性贫血。
家兔	iv	4 680	13 周间歇给药	肝:肝脏质量变化;血液:正常红细胞性贫血;死亡。
家兔	iv	3 210	26 周间歇给药	肝:肝脏质量变化;血液:正常红细胞性贫血,血清成分(总蛋白、胆红素、胆固醇等)变化。

表5 Ames实验结果
Table 5 Results of Ames test

菌株	剂量/($\mu\text{g}\cdot\text{plate}^{-1}$)	代谢活化	结果
TA98	100~10 000	无	阴性
TA98	100~10 000	大鼠肝S9	阴性
TA100	100~10 000	无	阴性
TA100	100~10 000	大鼠肝S9	阴性
TA100	100~10 000	仓鼠肝S9	阴性
TA1535	100~10 000	无	阴性
TA1535	100~10 000	大鼠肝S9	阴性
TA1535	100~10 000	仓鼠肝S9	阴性
TA1537	100~10 000	无	阴性
TA1537	100~10 000	大鼠肝S9	阴性
TA1537	100~10 000	仓鼠肝S9	阴性
TA1538	100~10 000	无	阴性
TA1538	100~10 000	大鼠肝S9	阴性
TA1538	100~10 000	仓鼠肝S9	阴性

当右旋糖酐作为载体用于药物传递或作为包衣时,右旋糖酐与包封物之间的物理相互作用可增加过敏反应,因此应考虑逐案例研究。

2.2.2 毒动学 作为血液扩充剂的右旋糖酐不分布到身体组织中。右旋糖酐被代谢为单糖,主要是葡萄糖。

2.3 药动学

Mehvar 和 Shepard^[19]报告了荧光素标记的右旋糖酐对成年SD大鼠药动学(PK)参数的影响。研究了单次iv右旋糖酐(4.0×10^3 、 2.0×10^4 、 4.0×10^4 、 7.0×10^4 、 1.5×10^5)5 mg/kg和单次ig右旋糖酐(4.0×10^3 、 2.0×10^4 、 4.0×10^4)50 mg/kg的作用。ig给药后,所有检测项目均未在血清中检出,全身循环吸收水平可忽略不计(<0.4%剂量)。口服给药后缺乏生物利

用度是由于右旋糖酐的大小(半径)阻止其通过胃肠道的上皮连接或水孔。

Koyama 等^[20]已证明高相对分子质量右旋糖酐(MW)在穿过胃肠道上皮细胞时被降解为低相对分子质量的衍生物。已经证明参与通过黏膜转运的右旋糖酐受体的存在。静脉给药后12 h血清中检出右旋糖酐(4.0×10^4 、 7.0×10^4 、 1.5×10^5)浓度,而分别在3、1.5 h后血清中未检出右旋糖酐 4.0×10^3 和 2.0×10^4 的浓度。因此,药动学参数具有相对分子质量相关性。然而,这种相关性肯定与肾清除率和分布容积相关。

在代谢方面,右旋糖酐由右旋糖酐酶(α -1-葡萄糖苷酶)解聚,该酶存在于多种器官(如,肝脏、脾脏、肾脏和胃肠道下段)。肝脏和脾脏的右旋糖酐酶浓度最高。在肝脏中,右旋糖酐除被右旋糖酐酶代谢外,还可通过排入胆汁消除^[21],但解聚过程有如预期,似乎与相对分子质量有关。

低相对分子质量右旋糖酐在尿中以原型排除,而相对分子质量较大的则在肝脏和脾脏中大量蓄积。在脑、肺和心脏等组织中的分布似乎可以忽略不计。然而,相对分子质量较大的右旋糖酐可在淋巴结内蓄积。总之,组织蓄积的相对分子质量和剂量相关性已被证明^[22-23]。

Takakura 等^[24]在1990年已经证明整体带电状态可能对右旋糖酐的血浆和组织分布有重要影响。带负电荷的右旋糖酐在全身循环中滞留时间较长,而组织摄取较少。与带正电荷的右旋糖酐相比,这种较长的滞留时间与生物膜表面的负电荷有关。

总之,当右旋糖酐用作药物转运载体时,应考虑整个系统的药动学。

2.4 临床安全性数据

右旋糖酐比明胶或淀粉引起更严重的过敏反

表6 DSS致癌的实验结果

Table 6 Results of DSS carcinogenicity test

产品	实验动物	给药途径	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	疗程/周	观察结果
DSS ^[14]	大鼠	ig	0.5	94	结肠肿瘤
DSS ^[14]	大鼠	ig	1 400	69	结肠肿瘤,内分泌肿瘤

表7 右旋糖酐70生殖毒性实验结果

Table 7 Results of reproductive toxicity test for dextran 70

产品	实验动物	给药时间与途径	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	观察结果
右旋糖酐70	雌家兔	妊娠后8~16 d, iv	675	对胚胎外结构(如胎盘、脐带)的作用;胎儿毒性(除死亡外,胎儿发育不良);发育异常:肌肉骨骼系统。
Dextran 70	雄家兔	交配前91 d, iv	3 640	对前列腺、精囊、尿道、球腺、副腺的作用。

应。这些反应是由于右旋糖酐反应抗体激发血管活性介质的释放。用半抗原(右旋糖酐1)预处理可减少反应发生率。

其不良反应可能非常严重(过敏、容量超负荷、肺水肿、脑水肿或血小板功能障碍)。这种情况已经引起重视,以致于某些肠外铁制剂被FDA撤市,例如1990年撤市的Imferon。

应慎重考虑在分娩期间使用右旋糖酐以防止低血压风险。因为给予产妇右旋糖酐后,母亲过敏样反应伴有新生儿窒息,在文献[25]中有报道。

不良反应的发生率似乎与右旋糖酐化学结构有关;右旋糖酐相对分子质量越大和(或)非-1,6-键的比例越大,不良反应发生率越高。右旋糖酐作为血液扩充剂的开发初期,观察到了超敏反应。某些患者出现过敏样或过敏反应的原因是摄入后形成的IgG类抗体或食物中的免疫交叉反应多糖^[26]。

口服右旋糖酐迅速转化为葡萄糖。因此,糖尿病患者可被视为含有大量右旋糖酐的烘焙产品的危险人群^[27]。该现象不被认为是在药品中作为辅料用的右旋糖酐的相关问题。

2.5 与包装说明书相关的安全性信息

右旋糖酐的主要不良反应是对静脉右旋糖酐治疗的过敏反应,自20世纪60年代以来就已得到承认。此外,许多作者也报告了对疫苗中用作渗透剂辅料的右旋糖酐的超敏反应。右旋糖酐诱发的过敏样反应(DIAR)是一种罕见但严重的并发症。因此,建议将严重过敏反应风险的描述包括在包装说明书中。当怀疑DIAR时,应迅速开始适当的治疗。

3 结语

本文介绍的EMA的“人用药品辅料右旋糖酐的包装说明书资料”文件,根据丰富的文献,包括急性毒性、长期毒性、遗传毒性、致癌性、生殖毒性、免疫作用、毒代动力学、人体药动学和临床安全性等文献资料,对右旋糖酐的安全性做了全面的评价。特别指出,对含有右旋糖酐辅料的注射和吸入制剂的药品说明书,应有下列新的安全性描述:这种药含有X mg右旋糖酐,在每个<剂量单位><单位容积><等于X mg/<质量><容积>。很少情况下,右旋糖酐可引起严重的过敏反应。如果您有呼吸困难或肿胀或感到头晕,应立即寻求医疗帮助。

我国含有右旋糖酐辅料的疫苗等药品说明书,有的并没有上述描述。如冻干人用狂犬病疫苗(Vero细胞)^[28]、注射用肌氨肽苷^[29]和注射用倍丙

酯^[30]。建议这类疫苗和药品的生产厂家在其说明书中增加有关右旋糖酐辅料的安全性信息,以确保用药者的安全。

我国尚没有类似EMA右旋糖酐辅料权威性安全性评价的官方文件,而且在国家药监局药品审评中心2012年发布的“常用药用辅料数据库”^[31]中葡聚糖和右旋糖酐40两个品种的安全性项目仍然是空白。若想填补这个空白,本文介绍的EMA文件有重要的参考价值。另外建议我国药品监管部门加强监管,急需评价含有右旋糖酐辅料的注射和吸入制剂的药品说明书的右旋糖酐辅料的安全性信息。

参考文献

- [1] EMA. Guideline on Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use [EB/OL]. (2018-03-01) [2018-12-27]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_march2018_en.pdf.
- [2] EMA. Annex of Guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use (EMA/CHMP/302620) [EB/OL]. (2017-10-09) [2018-12-27]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf.
- [3] EMA. Information for the package leaflet regarding dextrans used as excipients in medicinal products for human use (Draft) [EB/OL]. (2018-11-19) [2018-12-27]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-regarding-dextrans-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf.
- [4] Hint H C, Richter A W. Chronic toxicity of dextran sulphate in rabbits [J]. *Brit J Pharmacol*, 1958, 13(2): 109-112.
- [5] Mähler M, Bristol I J, Leiter E H, et al. Differential susceptibility of inbred mouse strains to dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. *Am J Physiol*, 1998, 274(3 Pt 1): 544-551.
- [6] Stevceva L, Pavli P, Buffinton G, et al. Dextran sodium sulphate induced colitis activity varies with mouse strain but develops in lipopolysaccharide unresponsive mice [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 14(1): 54-60.
- [7] Trivedi P P, Jena G B. Dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis leads to increased hematopoiesis and induces both local as well as systemic genotoxicity in mice [J]. *Mutat Res*, 2012, 744(2): 172-183.

- [8] Tardieu D, Jaeg J P, Cadet J, et al. Dextran sulfate enhances the level of an oxidative DNA damage biomarker, 8-oxo-7,8-dihydro-20-deoxyguanosine, in rat colonic mucosa [J]. *Cancer Lett*, 1998, 134: 1-5.
- [9] Westbroo A M, Wei B, Braun J, et al. Intestinal mucosal inflammation leads to systemic genotoxicity in mice [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(11): 4827-4834.
- [10] Westbrook A M, Wei B, Braun J, et al. More damaging than we think: systemic effects of intestinal inflammation [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8: 2482-2483.
- [11] Lubin J H, Boice J D Jr, Edling C, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure [J]. *J Nat Cancer Inst*, 1995, 87(11): 817-827.
- [12] Seifried H E, Seifried R M, Clarke J J, et al. A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames *Salmonella typhimurium* and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays [J]. *Chem Res Toxicol*, 2006, 19(5): 627-644.
- [13] Hirono I, Kuhara K, Hosaka S, et al. Induction of intestinal tumors in rats by dextran sulfate sodium [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1981, 66(3): 579-583.
- [14] Hirono I, Kuhara K, Yamaji T, et al. Induction of colorectal squamous cell carcinomas in rats by dextran sulfate sodium [J]. *Carcinogenesis*, 1982, 3(3): 353-355.
- [15] Hirono I, Kuhara K, Yamaji T, et al. Carcinogenicity of dextran sulfate sodium in relation to its molecular weight [J]. *Cancer Lett*, 1983, 18(1): 29-34.
- [16] Hahn H, Biertherm M. Morphological changes induced by dextran sulfate 500 in mononuclear phagocytes of listeria-infected mice [J]. *Infect Immun*, 1974, 10(5): 1110-1119.
- [17] Siebeck M, Cheronis J C, Fink E, et al. Dextran sulfate activates contact system and mediates arterial hypotension via B2 kinin receptors [J]. *J Appl Physiol*, 1985, 77(6): 2675-2680.
- [18] Hedin H, Ljungstrom K G. Prevention of dextran anaphylaxis [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1997, 113: 358-359.
- [19] Mehvar R, Shepard T L. Molecular-weight-dependent pharmacokinetics of fluorescein-labeled dextrans in rats [J]. *J Pharm Sci*, 1992, 81(9): 908-912.
- [20] Koyama Y, Miyagawa T, Kawaide A, et al. Receptor-mediated absorption of high molecular weight dextrans from intestinal tract [J]. *J Contr Rel*, 1996, 41: 171-176.
- [21] Lake J R, Licko V, van Dyke R W. Biliary secretion of fluid-phase markers by the isolated perfused rat liver. Role of transcellular vesicular transport [J]. *J Clin Invest*, 1985, 76(2): 676-684.
- [22] Mehvar R, Robinson M A, Reynolds J M. Molecular weight dependent tissue accumulation of dextrans: *in vivo* studies in rats [J]. *J Pharm Sci*, 1994, 83(10): 1495-1499.
- [23] Mehvar R, Robinson M A, Reynolds J M. Dose dependency of the kinetics of dextrans in rats: effects of molecular weight [J]. *J Pharm Sci*, 1995, 84(7): 815-818.
- [24] Takakura Y, Fujita T, Hashida M, et al. Disposition characteristics of macromolecules in tumor-bearing mice [J]. *Pharm Res*, 1990, 7(4): 339-346.
- [25] Babier P. Fetal risks with dextran during delivery [J]. *Drug Saf*, 1992, 7(1): 71-73.
- [26] Hedin H, Richter W, Kraft D. Pathomechanism of dextran-induced anaphylactoid reactions in man [J]. *Int Archs Allergy appl Immun*, 1981, 66: 75-77.
- [27] Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific committee on food on a dextran preparation, produced using *Leuconostoc mesenteroides*, *Saccharomyces cerevisiae* and *Lactobacillus* spp as a novel food ingredient in bakery products CS/NF/DOS/7/ADD 3 FINAL [EB / OL]. (2000-10-18) [2018-12-27]. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=943B66B9CC1C83A36B526406E9B0698D?doi=10.1.1.583.5590&rep=rep1&type=pdf>.
- [28] 长春卫尔赛生物药业有限公司. 冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)说明书 [EB/OL]. (2016-11-23) [2018-12-27]. [file:///C:/Users/xiao/Downloads/E5%86%BB%E5%B9%B2%E4%BA%BA%E7%94%A8%E7%8B%82%E7%8A%AC%E7%97%85%E7%96%AB%E8%8B%97\(Vero%E7%BB%86%E8%83%9E\)%EF%BC%88CXSS1300015%EF%BC%89%E8%AF%B4%E6%98%8E%E4%B9%A6.pdf](file:///C:/Users/xiao/Downloads/E5%86%BB%E5%B9%B2%E4%BA%BA%E7%94%A8%E7%8B%82%E7%8A%AC%E7%97%85%E7%96%AB%E8%8B%97(Vero%E7%BB%86%E8%83%9E)%EF%BC%88CXSS1300015%EF%BC%89%E8%AF%B4%E6%98%8E%E4%B9%A6.pdf).
- [29] 北京四环科宝制药有限公司. 注射用肌氨肽苷说明书 [EB/OL]. (2014-06-13) [2018-12-27]. <http://www.docin.com/p-774327942.html>.
- [30] 北京四环科宝制药有限公司. 注射用枸橼丙酯说明书 [EB / OL]. (2014 - 06-13) [2018 -12-27]. <http://drugs.medlive.cn/drugref/html/14509.shtml>.
- [31] 国家药监局药品审评中心. 常用药用辅料数据库 [EB/OL]. (2012-03-06)[2018-12-27]. <http://www.cde.org.cn/drugInfo.do?method=init&frameStr=1>.