

中药注射剂色差与安全性的研究进展

王珂欣^{1,2}, 高丽^{1*}, 秦雪梅^{1*}, 杜冠华³

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学化学化工学院, 山西 太原 030006

3. 中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所, 北京 100050

摘要: 中药注射剂作为我国独创的新剂型, 具有生物利用度高、起效快等特点, 在对急重症的治疗上起到重要作用。但是, 随着中药注射剂在临床上的广泛应用及品种的日益增多, 不良反应的报道逐渐增加。临床应用过程中常发现同一品种的注射剂存在明显的色泽差异现象, 这是否与安全性有关联, 已引起研究者的关注。中药注射剂的安全性问题越来越突出, 这极大限制了中药注射剂的应用和发展。因此, 对影响中药注射剂色差和安全性的因素进行综述, 并分析了二者之间的关系, 期为寻找影响中药注射剂安全性的因素提供思路, 且通过工艺改进提高中药注射剂的质量, 为临床安全合理应用中药注射剂提供一定的指导。

关键词: 中药注射剂; 色差; 安全性; 质量控制; 临床合理应用

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)09-2219-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.09.030

Research progress on chromatic aberration and safety of Chinese materia medica injection

WANG Ke-xin^{1,2}, GAO Li¹, QIN Xue-mei¹, DU Guan-hua³

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

3. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

Abstract: As a unique innovative dosage form of China, traditional Chinese medicine injection (TCMI) has the characteristics of high bioavailability and rapid onset, therefore it plays an important role in the treatment of acute and severe diseases. However, more adverse reactions of TCMI have been reported along with its wide application in clinic and the increasing varieties. In the clinical application process, there are obvious color differences between the same kind of injection, which has attracted the attention of researchers whether this phenomenon is related to safety. The safety issue of TCMI has become more and more prominent, which greatly limits the application and development of TCMI. In this article, we summarized the reasons that influenced the chromatic aberration and safety of the TCMI, and analyzed the relationships between them. It is expected to provide some new ideas for exploring the reasons that affect the safety of TCMI and improving TCMI quality by technical improvement. This article provided a reference for rational application of TCMI in clinical practice.

Key words: Chinese materia medica injection; chromatic aberration; safety; quality control; clinical rational application

中药注射剂 (Chinese materia medica injection) 是在中医药理论基础上, 经中药材或天然药物单方或复方提取、纯化、精制有效成分后制成的无菌制剂, 分为注射用无菌粉末、注射液和注射用浓溶液^[1]。

中药注射剂对治疗心脑血管^[2]、肿瘤^[3]、类风湿^[4]、细菌及病毒感染^[5]等疾病均具有较好的治疗作用。近年来, 中药注射剂品种日益增多, 使用范围愈加广泛, 在国内外引起越来越多的关注。然而, 由于

收稿日期: 2018-12-20

基金项目: 山西大学引进人才事业发展经费 (226545008); 山西大学引进人才事业发展经费 (226545003); 山西省科技创新重点团队 (201605D131045-18); 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室项目 (201605D111004)

作者简介: 王珂欣 (1992—), 女, 博士在读, 本草生物学专业, 主要从事中药药理学研究。E-mail: nmgwkw1992@163.com

*通信作者 高丽 Tel: (0351)7018379 E-mail: gaoli87@sxu.edu.cn

秦雪梅 Tel: (0351)7011501 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

中药注射剂的不良事件不断增加, 严重者造成死亡, 因此中药注射剂的质量安全性问题引起了极大地关注。

在临床应用过程中发现一些中药注射剂的颜色差异明显, 常引起医护人员的质疑, 不知是否存在安全隐患而不敢正常使用。那么, 中药注射剂的颜色差的成因是否与安全风险相关是目前亟需阐明的关键问题。刘炜等^[6]对具有色差的清开灵注射液进行安全性项下的异常毒性检查, 结果发现注射液色差越大, 动物反应越大, 恢复到正常状态所需的时间就越长, 表明清开灵注射液溶液颜色的差异与异常毒性检查中动物反应呈现正相关。孙春艳等^[7]报道维生素 C 注射液会随溶液颜色不断加深, 其杂质含量会大量增加, 而杂质是导致注射剂发生不良反应的重要原因之一。以上实验可以看出, 控制溶液颜色对于保证注射剂的安全性具有重要意义, 但是目前中药注射剂色差与安全性关系缺乏理论基础, 为了能更加全面、正确地认识中药注射剂色差与安全性相关问题, 理性对待及使用中药注射剂, 本文对影响中药注射剂色差和安全性的因素进行探讨与分析, 不仅有助于提高人们对中药注射剂安全性的认知度, 也为提高中药注射剂的质量提供一定基础。

1 中药注射剂存在的色差现象

距我国也是世界上第 1 个中药注射剂——柴胡注射液研制成功已有 78 年历史。在这期间, 我国中药注射剂发生了翻天覆地的变化, 目前国家药品标准中收录的中药注射剂达 100 余种, 每年约有 4 亿患者使用中药注射剂, 总销售额超过 200 亿美元^[8]。

然而, 在近几年药品抽验及临床用药过程中发现, 在市场上流通使用的不同生产厂家生产的同种中药注射剂及同一生产厂家生产的不同批次中药注射剂均会出现色泽不相一致的现象^[9-10]。陈幼华^[11]报道市场上流通的肿节风注射液在近几年抽检过程中其色泽常出现差异。全俊太等^[12]报道银杏达莫注射液在临床配伍使用过程中经常会出现颜色变化的现象。此外, 银杏达莫注射液和肿节风注射液在临床使用过程中均有不良反应文献报道^[13-16]。中药注射剂色差及安全性问题极大地引起了人们对中药注射剂的关注, 并引起临床使用过程中的担忧。因此, 有必要对以上 2 个问题进行深入分析与探讨, 从而确保中药注射剂临床用药的安全性。

2 中药注射剂色差成因

药品溶液色泽差异, 即药品溶液颜色差别, 是药品质量的一个客观表征。《中国药典》2015 年版四部通则项下的特性检查法中收录了 3 种溶液颜色检查方法: 目视法、紫外-可见分光光度法和色差计法^[1]。各国药典中均使用溶液颜色检查法作为药品质量控制的一个重要检查项目。但中药注射剂作为溶液形态的剂型, 却没有色差检查项目。本文将中药注射剂色泽差异成因进行分析。

2.1 中药注射剂色差与药材质量的关系

中药注射剂所用的原料是中药材, 其中绝大部分是植物药材, 由于植物药材品种差异及产地、采收季节各有不同, 使得药材质量相差很大, 导致药材中所含的成分存在差异, 成分间的构成比可能影响到中药注射剂的色泽, 进而会导致药效的差异^[17-19]。由于中药注射剂成分复杂, 如果一些企业不能严格遵照《药品生产和质量管理规范》(good manufacturing practices, GMP) 执行, 对于原材料筛选和成品的质量控制标准不规范, 产品质量往往难以保证均一稳定, 进而导致不同生产厂家注射剂色泽存在差异。目前同一生产厂家多以固定品种和产地的药材为原料, 尽管色差现象有所改善, 但仍有差异。因此, 必须注意原药材的产地、品种一致性问题, 严格依据有关标准择优选取道地药材, 确保原药材的质量, 控制色泽、保证药物的有效成分。

2.2 中药注射剂色差与 pH 的关系

中药注射剂中含有的某些成分溶解性和溶液的 pH 值有很大关系。合适的 pH 值能确保有效成分的溶入, 降低无效成分的溶出。每个不同品种的注射剂都有一个严格的 pH 值控制范围, 一旦超出这种 pH 值范围注射剂色泽就会发生相应变化。有研究表明随着 pH 值的不断升高, 注射剂的色泽会不断加深, 但其含量却变化不大^[12]。吴健民等^[20]研究发现当葛根素注射液中以亚硫酸氢钠作为抗氧化剂时, 随着贮存时间的增加, 注射剂 pH 值不稳定且下降速度较快, 色泽逐渐变黄。全俊太^[12]研究发现在临床使用银杏达莫注射液与葡萄糖注射液和地塞米松磷酸钠注射液配伍时经常发生颜色异常变化的现象, 表现为注射液颜色随着溶液 pH 值升高逐渐加深。以上表明 pH 值对注射剂色泽的影响很大, 应加以控制。

2.3 中药注射剂色差与工艺条件的关系

中药注射剂成分较为复杂, 一般情况下按照中

药有效部位的理化性质, 制定工艺和技术路线, 但是由于不同厂家制备工艺条件不尽相同, 导致同品种注射剂色泽存在较大差异。制备工艺中应用最广泛的是水醇法和醇水法, 2 种方法原理相似, 但都不能把色素、鞣质、树脂等除尽, 影响注射剂色泽, 这种杂质一般以胶体形式分散, 其热及动力学性能不稳定, 一旦 pH、温度等因素变化都会引起胶体老化, 导致中药注射剂浑浊或沉淀, 机体吸收后极易引发局部循环障碍、血管栓塞、静脉炎等疾病^[21]。此外, 若应用水蒸气蒸馏法, 药材因受热时间较长, 某些成分会氧化或分解, 进而会影响色泽差异变化^[22]。现今除工艺保密的中药注射剂外, 由有效成分或有效部位制成的注射剂, 成分及理化性质明晰, 制成的注射剂色泽差异不显著, 但是这类注射剂所占比例较低。因此, 深入研究制备工艺, 更加明确药效成分, 进一步将各种新技术用于改进提取分离方法, 减少非有效物质残留, 是根本上有效控制中药注射剂色差的基础。

2.4 中药注射剂色差与放置条件关系

中药注射剂和化学药注射剂相比成分较为复杂, 其溶液中含大量肉眼不可见的微粒和异物, 这些高分子杂质以胶体状态分布, 放置条件的变化, 如放置时间、温度、湿度及光照等均会破坏胶体, 使其动力学稳定性发生变化, 进而使中药注射剂发生变色、变质等现象, 严重限制了中药注射剂的使用。赖正熬^[23]通过考察不同放置时间及温度对康艾注射液色泽的影响, 发现放置时间在 4 h 以内, 放置温度在 20 °C 时康艾注射液色泽适中, 而较低温 (5~10 °C) 或较高温 (30~40 °C) 均会使康艾注射液色泽加深。杨丽敏等^[24]经多批实验发现, 维生素 C 注射液随着贮存时间的延长, 其溶液颜色逐渐加深。因此, 临床上使用中药注射剂时应密切关注放置条件对其外观色泽的影响, 有效控制不溶性微粒数目, 提高临床用药安全性。

2.5 中药注射剂色差与外源性金属离子关系

一般而言, 生产注射剂的器具如配料锅、输液泵、过滤器主要为国产不锈钢, 而不锈钢会因生产工艺中的高温、高压及酸碱盐等的影响被侵蚀脱铁致注射剂溶液颜色加深。葛明东等^[25]研究发现环丙沙星注射液在生产中会因器具中的金属离子而变色, 经实验证明其显色原因为环丙沙星注射液与铁离子络合显色。另一方面, 原料和辅料中均会因含有微量的金属离子对注射剂色泽产生影响。目前随

着工业的快速发展, 中药注射剂原料药材中重金属含量日益增高, 微量的金属离子进而会对中药注射剂的色泽产生影响^[26]。张传兰等^[27]通过研究辅料活性炭对注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸颜色的影响发现, 随着活性炭用量的增加, 溶液的颜色逐渐加深。因此, 控制中药注射剂中金属离子的量, 有助于提高中药注射剂的色泽稳定性。

3 影响中药注射剂安全性原因

据报道, 一些中药注射剂在临床使用过程中会产生严重的药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR)^[28]。中国食品药品监督管理局 (China food and drug administration, CFDA) 的数据显示, 中药注射剂诱发了 12.7 万例 ADR, 约占中医药致 ADR 的 51.3%^[29]。中药注射剂一方面具有中医药传统的治疗优势, 另一方面兼备化学药药效迅速的特点, 临床应用广泛。但近几年越来越多关于中药注射剂不良反应的报道引起了人们对其安全性的担忧。本文将对影响中药注射剂安全性的原因进行分析。

3.1 药材质量

药材质量均一稳定是保证中药注射剂安全有效的首要条件。中药材的质量会受产地、采收季节、加工炮制、气候等因素的影响, 导致中药材中所含有效成分及含量差异很大。随着异地引种道地中药材, 以及种植过程中大量使用化肥和农药, 加之环境污染, 导致中药材中重金属离子超标, 这些极大引起了药材质量下降, 进而大大增加了药品不良反应的发生风险。中药材品种的使用混乱也能导致严重的不良反应, 如将关木通和川木通混用, 会产生严重的肾毒性, 导致肾功能衰竭的不良反应发生^[30]。不同基原的柴胡在功效上差别很大, 如在解热作用上, 红柴胡显著优于北柴胡^[31]。国家对中药的加工炮制尚未形成标准, 中药注射剂的质量直接受到影响。因此, 中药材质量的参差不齐与不良反应的发生有一定关系。

3.2 生产工艺与辅料

醇提水沉法、水提醇沉法、蒸馏法、综合法是中药注射剂的主要制备工艺^[32]。上述制备工艺简单粗放, 极易使注射剂出现质量不稳定、批间稳定性差等问题。张玉生^[33]对同一厂家的双黄连注射剂临床报道的不良反应及其产品的批次进行了统计, 发现产生不良反应的批次具有不确定性, 且引起不良反应的物质不明确、含量不稳定。另外, 在注射剂添加的辅料不适当也会造成药物的不良反应。张海

燕等^[34]通过对中药注射剂中的各辅料进行研究,发现聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯在致溶血和致肌肉损伤方面均表现出相当大的毒副作用,和其他辅料相比,安全性较低,应慎重用于中药注射剂。

3.3 处方组成复杂

在列入我国国家标准的 109 种中药注射剂中,其中处方组成以复方为主的约占 50%,且处方由 3 味药以上的中药注射剂有 34 种,更有甚者多达 12 味。药味越多,成分越复杂,研究难度越大,越容易引起不良反应;中药注射剂中单方成分也很复杂,况且单体成分也有多方面的生物活性^[35]。由此可见,中药注射剂的药物组成越简单越好,不仅药味力求精简,也应把不需要的成分尽可能剔除,避免不良反应的发生。

3.4 质量标准可控性不足

中药注射剂引起的严重不良反应相当多的原因可归因于其质量问题,CFDA 已宣布提高中药注射剂的质量标准。目前我国中药注射剂的质量标准仅对个别有效成分的含量进行控制,更有甚者没有指标成分定量的质控标准^[35-36]。中药注射剂质量标准不严格,使得在生产时质量控制存在缺陷,无法保证药物疗效,进而引起多种药物不良反应。另外,中药注射剂的化学分析结果与其在体内的疗效相关性尚未得到科学证明,因此其化学信息目前也缺乏足够的证据来确保中药注射剂的临床安全性和有效性^[37]。

3.5 患者自身及临床用药方面原因

患者身体素质差异也会引起中药注射剂的不良反应。机体对于药物的分布、吸收、排泄和代谢水平均受到种族、性别和年龄以及病理状态的影响。女性、老年人和婴幼儿均因自身机体功能不全对药物毒性比成年人敏感,发生不良反应的几率明显升高。林子超等^[37]对 109 例因中药注射剂产生不良反应的肿瘤患者进行统计,发现不良反应的发生与肿瘤患者的个体因素如性别、年龄均具有相关性,因此应根据患者实际情况调整给药方案。另外,以中医药理论作为指导原则的中药注射剂,临床用药时须遵循辨证论治原则,然而很多情况下,当西医使用中药注射剂时由于其存在背景差异,往往是“辨病施治”而非辨证施治,如清开灵注射液错误地用于治疗寒证发热,而不是热证发热时不良反应发生的概率会大大增加。

4 中药注射剂色差与安全性关系探讨

中药注射剂是一种药效直接、显著,应用广泛的药品,色泽差异是其质量检测的首要指标之一,

也是进入大众视野的直观感受。目前尚没有因中药注射剂色差直接引起药物不良反应的文献报道,但中药注射剂存在色差这一现象是不可忽视的,这一现象极大引起了人们在使用中药注射剂过程中的担忧。从以上对中药注射剂色差和安全性的原因分析可以看出,影响中药注射剂色差与中药注射剂安全性的原因中,由中药注射剂本身引起的原因大部分是一致的,如药材质量、生产工艺等,因此应当重视色泽差异对于中药注射剂安全性的影响。

5 结语与展望

对于中药注射剂色差研究目前仅停留在对现象的报道上,研究既不系统也不深入。中药注射剂实际生产中需要一系列质控方法来提高注射剂质量标准,改进生产工艺,减少中药注射剂因质量问题而存在的安全隐患。然而在质控方面,中药注射剂却未对色差进行控制。化学药注射剂均有色度检查这一项,而中药注射剂也是溶液剂型,却无此项控制标准,这应引起高度重视。针对上述问题应加强系统全面的基础研究,提出以下几个研究方向:①对中药注射剂存在色差现象的成因进行深入分析和透彻研究;②对中药注射剂色差与安全性之间的相关性进行深入研究,找到它们之间的关系,为后续研究及临床应用打下基础;③加强中药注射剂色差的质控研究,制定更为严格的标准,进而完善中药注射剂的质量标准。

为了从根源上解决中药注射剂的色差问题,提出以下建议:①企业应当高度重视中药注射剂色差问题,在其生产过程中将色差纳入研究范畴,制定科学合理的色差标准限度值,从生产源头保障注射剂色泽的一致性;②国家相关部门应高度重视中药注射剂的色差问题,依照具体品种规定色差的限度值,纳入质量标准中,避免中药注射剂上市后由于色差问题带来的安全隐患。

中药注射剂具有广阔的应用前景,应从药材来源上将药物的安全及稳定性把控好。但目前中药还未被纳入世界卫生组织基本药品目录中,进入此目录需满足以下 3 个条件:①明确治疗疾病的症状;②量化有效或有害成分指标;③说明书标准化。因此,中药注射剂作为中药一种新的给药途径,与化学药注射剂既有相同之处又具有较大的治疗优势,应严格保证其用药安全性,通过科技创新努力达到以上 3 个条件,将带动整个中医药事业的现代化进程,对促进我国中药注射剂的健康发展具有重要意义。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] Zou J B, Zhang X F, Wang J, *et al.* The therapeutic efficacy of Danhong Injection combined with percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 550.
- [3] Zheng X, Wang C, Sun Y, *et al.* Can Aidi injection restore cellular immunity and improve clinical efficacy in non-small-cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy? A meta-analysis of 17 randomized controlled trials following the PRISMA guidelines [J]. *Medicine*, 2016, 95(44): e5210.
- [4] 张洪峰, 肖卫国. 疏血通注射液治疗活动期类风湿关节炎的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(3): 255-257.
- [5] Luo F, Gu J, Zhang X, *et al.* Multiscale modeling of drug-induced effects of Reduning Injection on human disease: From drug molecules to clinical symptoms of disease [J]. *Sci Rep*, 2015, doi: 10.1038/srep10064.
- [6] 刘 炜, 潘卫松, 张嘉莹, 等. 色差计法在注射剂溶液颜色检查法中的应用 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(12): 2131-2137.
- [7] 孙春艳, 定天明, 陈宁林, 等. 维生素 C 注射液质量评价及现行标准分析 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(7): 853-857.
- [8] 王瑞芹, 冯 锐, 王 欣. 中药注射剂在临床的合理应用 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(18): 176-177.
- [9] 康玉斌. 常用中药注射液配伍后不溶性微粒影响因素的探讨 [D]. 温州: 温州医学院, 2011.
- [10] 曲婷丽, 魏玉海, 李爱平, 等. 黄芪注射液 ¹H-NMR 指纹图谱研究 [J]. 药学学报, 2016, 51(5): 780-785.
- [11] 陈幼华. 中成药肿节风注射液色泽影响因素的分析 [J]. 海峡药学, 2007, 19(6): 73-74.
- [12] 全俊太. 银杏达莫注射液配伍时颜色变化的探讨 [J]. 现代中药研究与实践, 2009, 23(2): 72.
- [13] 林南星, 王景红, 梅 娜, 等. 银杏达莫注射液致不良反应 192 例分析 [J]. 中国药房, 2015, 26(12): 1607-1609.
- [14] 张敏红. 38 例银杏达莫注射液不良反应报告分析 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(2): 109-110.
- [15] 罗 清, 彭伟文, 曾聪彦. 肿节风注射液致不良反应 19 例文献分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(3): 85-86.
- [16] 陈富超, 方宝霞, 李 鹏, 等. 肿节风注射液致不良反应 25 例文献分析 [J]. 中国药房, 2009, 20(12): 945-947.
- [17] 刘光敏, 贾晓斌, 陈 彦, 等. HPLC 法比较不同产地夏枯草属药材中成分组成的差异性 [J]. 中草药, 2010, 41(8): 1384-1386.
- [18] 赵红宁, 黄柳芳, 刘喜乐, 等. 不同产地阳春砂仁药材的质量差异研究 [J]. 广东药学院学报, 2016, 32(2): 176-180.
- [19] 欧阳慧, 封 亮, 徐友华, 等. 不同产地夏枯草中抗非小细胞肺癌成分罗素酸的差异比较 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(6): 1571-1574.
- [20] 吴健民, 唐洁锋. 葛根素注射液抗氧化剂的方法学探讨 [J]. 中医药导报, 2006, 12(11): 59-61.
- [21] 杨振伟, 刘会东, 屈战果. 超滤法和水醇法制备黄芪注射液的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2004, 15(12): 32-33.
- [22] 刘继鑫, 王克霞, 李朝品. 水蒸气蒸馏法提取中药挥发油存在的问题及解决方法 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(1): 97-98.
- [23] 赖正熬. 放置时间及温度对康艾注射液稳定性研究 [J]. 四川中医, 2015, 33(11): 86-88.
- [24] 杨丽敏, 高梅英, 申 迎. 维生素 C 注射液颜色、pH 值及含量的稳定性考察 [J]. 黑龙江医药, 2002, 15(6): 451-452.
- [25] 葛明东, 乔昌明, 李 明, 等. 铁离子致环丙沙星注射液变色机理探讨 [J]. 中国药师, 2001, 4(6): 475-476.
- [26] 陈晋红, 刘大伟, 汤毅珊, 等. 中药材重金属和农药残留的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(2): 187-190.
- [27] 张传兰, 徐全华, 马伟平, 等. 活性炭对注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸含量及澄清晰度与颜色的影响 [J]. 安徽医药, 2016, 20(7): 1265-1267.
- [28] Ji K M, Li M, Chen J J, *et al.* Anaphylactic shock and lethal anaphylaxis caused by *Houttuynia cordata* injection, a herbal treatment in China [J]. *Allergy*, 2009, 64(5): 816-817.
- [29] 国家食品药品监督管理总局. 国家药品不良反应监测年度报告: 2015 年 [EB/OL]. (2016-07-13) [2018-12-20]. <http://eng.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/20158940.html>.
- [30] 宋雪英. 木通的品种、剂量与不良反应关系 [J]. 浙江临床医学, 2001, 3(8): 623.
- [31] 王东琴. 基于代谢组学的不同基源柴胡功效比较研究 [D]. 太原: 山西大学, 2013.
- [32] 周超凡, 徐植灵, 林育华. 从制备方法看中药注射剂 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(17): 1477.
- [33] 张玉生. 双黄连注射剂药物不良反应的探讨和研究 [D]. 济南: 山东大学, 2009.
- [34] 张海燕, 齐 云, 廖永红, 等. 注射剂常用增溶性药用辅料的安全与增溶研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 1-4.
- [35] 周超凡, 徐植灵, 林育华. 从药物组成看中药注射剂 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(11): 86-88.
- [36] Yan D, Li J, Xiong Y, *et al.* Promotion of quality standard of herbal medicine by constituent removing and adding [J]. *Sci Rep*, 2014, doi: 10.1038/srep03668.
- [37] 林子超, 刘 韬, 黄伟强, 等. 109 例肿瘤患者中药注射剂不良反应调研分析 [J]. 中药材, 2010, 33(10): 1671-1674.