

注射用聚山梨酯 80 的安全性分析 *

邱 玲, 段为钢[△]

(云南中医学院中医药学分子生物学重点实验室, 云南 昆明 650500)

摘要: 随着注射剂不良反应的频繁发生,人们逐渐意识到其中的辅料聚山梨酯 80 是重要的原因。根据文献报道得出:聚山梨酯 80 主要参与注射剂特别是中药注射剂的类过敏反应。根据本文的分析,大分子杂质可能是注射用聚山梨酯 80 导致安全问题的重要物质基础,去除大分子杂质有望提高注射用聚山梨酯 80 的安全性。

关键词: 聚山梨酯 80; 注射剂; 大分子杂质; 类过敏反应

中图分类号: R28; R96

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)06-0090-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.06.017

Analysis on the Safety of the Excipient Polysorbate 80 for Injection

QIU Ling, DUAN Weigang

(Key Laboratory of Molecular Biology for Sinomedicine, Yunnan University
of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Objective With the frequent occurrence of the adverse reactions of injection, it is gradually noticed that the excipient polysorbate 80 for injection was the important cause. Based on analysis on literature reports, injection containing polysorbate 80 played an important role in anaphylactoid reactions. It can be also deduced that macromolecular impurities could be the main substances that induced safety problems. The article suggested that the safety can be improved if the macromolecular impurities in polysorbate 80 for injection were removed.

KEY WORDS: polysorbate 80 for injection; injection; macromolecular impurities; anaphylactoid reaction

聚山梨酯 80 作为常用的增溶剂,是表面活性剂行业中重要的一种,尤其在医药行业应用非常广泛。但是,和其他表面活性剂一样,它并不是一种严格意义上的惰性化合物,会且涉及到一些系统性、注射和注入部位的不良事件^[1]。故而,我们不能忽视其不稳定和不安全的一面,尤其是在静脉注射方面的应用,需要更加审慎^[2]。然而,它在国外却被认为是较安全性的药用辅料。国内研究其质量问题和不良反应机理及相关评价方法,曾有人提及限制小分子杂质,却均未涉及大分子杂质这一关键问题。本课题组前期工作通过分子筛去除中药注射剂中的大分子的实验,显示

了初步成效。在此我们借用大分子杂质理论,来解决注射剂的安全性是可行的,并有望改善国民的医疗大环境。

1 聚山梨酯 80 本身的药理活性及毒性

聚山梨酯 80 本身具有很强的破裂细胞膜的作用而引起刺激性、溶血性、扩张血管及降压作用。此外,还有肝毒性和外周神经毒性。它具有一定的生物和药理活性,可能与其导致的注射剂安全性问题相关。其确定的主要药理、毒理活性参见表 1。

聚山梨酯 80 的半数致死量(LD₅₀)约为 5.8 g·kg⁻¹^[6](小鼠)。聚山梨酯 80 中亲脂成分主要为不饱和

收稿日期: 2018-11-12

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81560645);云南省中医药联合专项重点项目[2018FF001(-002)]

第一作者简介: 邱玲(1982-),女,在读硕士研究生,从事中药注射剂安全性提高的研究。

[△]通信作者: 段为钢, E-mail: deardwg@126.com

和脂肪酸,这些不饱和脂肪酸十分容易氧化降解而产生更多的有毒成分,由此而产生的毒副反应将会超过产品本身带来的益处;可能含有的环氧乙烷属中等毒类,为致癌物,具有刺激性和致敏性。气体可经呼吸道吸收,易透过衣服、手套而被皮肤吸收,环氧乙烷的毒性可能由于其在体内转化为甲醛或乙二醇,再氧化为草酸,引起细胞机能障碍,或与三甲胺结合形成乙酰胆碱,从而干扰神经系统功能^[7];氯乙醇经皮肤、呼吸道、胃肠道等途径吸收后可引起中毒,慢性影响有头痛、乏力、胃纳减退、血压降低和消瘦等^[8];二甘醇低毒,对哺乳类动物可引起肾脏及中枢神经损害^[9]。聚山梨酯 80 本身的不稳定性也是需要引起高度重视的,因为在一定的条件下,聚山梨酯 80 会发生降解或与配伍的药物发生化学反应,可能引起药物成分变化甚至产生有毒有害的物质^[10]。

表 1 聚山梨酯 80 的药理、毒理活性及可能的机理	
药理、毒理活性	机制
急性超敏反应	研究表明:油酸能促进犬体内组胺释放,发生急性超敏反应 ^[3] 。
抑制 p-糖蛋白活性	聚山梨酯 80 能在血液及体液中形成巨大胶束将蛋白分子包裹或嵌合其中抑制 p-糖蛋白参与生物膜界面的药物转运过程 ^[4] 。
内在抗肿瘤效应	研究资料显示:油酸能抑制体内过氧化物的产生,干扰肿瘤细胞的生长 ^[5] 。
肝毒性及其它	机制不详。

2 聚山梨酯 80 的安全性问题引起公众的关注

2.1 聚山梨酯 80 的不合理使用和应用 聚山梨酯 80 作为多元醇两亲型非离子表面活性剂,由于它具有较强的亲水性和化学上的不解离性,对强电解质有显著的抵抗力,能与许多中药成分配伍,并且毒性和溶血作用低微,故广泛用于中西药注射剂制剂工艺中,以促进难溶性有效成分溶解,提高药液澄明度和注射剂稳定性^[11]。因聚山梨酯 80 毒性相对较小,已载入多国药典中。化学药、生物制品,特别是中药注射剂使用聚山梨酯 80 较为普遍。国家食品药品监督管理局在公开的 132 个中药注射剂品种资料中,使用该辅料的品种有 35 个。根据说明书推算,人体每日摄入聚山梨酯 80 的量最多可达 0.5 g,而实际的注射量都远远超过推荐量(见表 2)。临床使用的 1%莪术油注射

液,聚山梨酯 80 的含量 10%。根据公开的资料,含吐温 80 的中药注射剂的不良反应发生情况大体与其日最大摄入量呈正相关^[12]。由于维生素 K1 水溶性很弱,稳定性较差,故须在注射剂中添加聚山梨酯 80 作助溶剂^[13],且用量较大,占该制剂辅料用量的 61%(w/w)^[14],其引发的不良反应曾在药品不良信息第 43 期被通报。然而值得注意的是,美国 FDA 批准的用量显示,静脉注射的给药途径时,注射液中聚山梨酯 80 最大允许用量为 10%,冻干粉中聚山梨酯 80 可以加至制剂总重量的 12%。这说明了什么问题呢?很明显,是我们的聚山梨酯 80 存在引起不良反应的额外物质。

表 2 药典中收录的注射剂中聚山梨酯 80 的使用情况(部分)*

序号	名称	给药途径	类别	含量(g/L)	最大日用量(mg)
1	岩黄连注射液	肌注	中药	10.00	20-40
2	柴胡注射液	肌注	中药	10.00	20-80
3	鱼腥草注射液	肌注、静滴	中药	5.00	10-500
4	野木瓜注射液	肌注	中药	10.00	20-80
5	醒脑静注射液	肌注	中药	8.00	16-64
6	乳腺康注射液	肌注	中药	5.00	10-60
7	苦木注射液	肌注	中药	6-8	14-56
8	穿心莲注射液	肌注	中药	16.2	32.4
9	复方当归注射液	肌内、穴位或鞘内注射	中药	10.00	20-50
10	盐酸胺碘酮注射液	注射、静滴	中药	0.1	1200
11	甲型肝炎灭活疫苗	肌注	生物制品	0.1	
12	重组乙型肝炎疫苗	肌注	生物制品	0.1	
13	人凝血因子 VIII	静滴	生物制品	0.1	
14	人纤维蛋白原	静滴	生物制品	0.1	
15	紫杉醇注射液	静滴	化学药	0.1	
16	尼妥珠单抗注射液	静滴	生物制品	0.3	
17	注射用鼠神经生长因子	肌注	生物制品	0.1	

注:根据《中华人民共和国药典》2015 年版一、三部进行统计。根据文献,药典二部应该有多个注射剂品种添加了聚山梨酯 80,但正文中未标注。吐温 80 的密度按照 1.08 g/mL 计。

2.2 含聚山梨酯 80 的注射剂出现了信任危机 作为辅料广泛运用于注射剂中的聚山梨酯 80,一度是被大家忽视的成分。近年来随着临床不良反应报道的日趋增多,辅料对药品安全性的影响日益受到重视。目前大量研究显示其可能为引起注射剂安全性问题的主要原因之一。静脉注射含聚山梨酯 80 的注射液,如西药依托泊苷注射液^[15]、多西紫杉醇注射液^[16]、中药鱼腥草注射液、热可宁注射液等均可导致临床类过敏反应,给临床安全性用药带来很大困扰。闫位娟^[17]对临床上报道引起严重 ADR 排名前 14 位的中药注射液进行了 Beagle 犬致敏实验研究,证实这 14 种中药注射液均能引起 Beagle 犬严重类过敏反应。对其进行聚山梨酯 80 的定性筛查和定量测定,结果显示脉络宁、参麦、复方丹参、鱼腥草、生脉和穿琥宁注射液中都含有聚山梨酯 80,含量从 0.21~16.49 g/L 不等,说明中药注射剂临床上引起严重 ADR 的重要因

素之一,就是其生产厂家对外没有明确标示的情况下,在中药注射液中加入聚山梨酯 80,对于添加聚山梨酯 80 存在一定的随意性。比如:不同企业不同批次的鱼腥草注射液聚山梨酯 80 的含量相差 8 倍。目前文献报道的类过敏研究中,鱼腥草、脉络宁、参麦、肝炎灵、醒脑静等中药注射液均引起强阳性反应^[18]。CFDA 其实一直对出现过严重病例的不良反应/事件的中药注射剂进行监测并通报,如清开灵注射液、双黄连注射剂、葛根素注射液、穿琥宁注射剂、参麦注射剂、鱼腥草注射液、莪术油注射液、生脉注射液、香丹注射液等。除了前 3 个之外,其它均含有聚山梨酯 80。从表 3 中可以看出:排名前五名的部分中药注射剂含聚山梨酯 80,且存在一定的延续性。所以说,含聚山梨酯 80 注射剂的安全性问题已日渐凸显,对患者的健康乃至生命已造成了严重威胁;引发了民众的信任危机,必须予以足够的重视!

表 3 中药注射剂不良反应 2011-2015 年的前 5 名^[19]

排名	2015 年	2014 年	2013 年	2012 年	2011 年(仅前三)
1	清开灵注射液	清开灵注射剂	清开灵注射剂	清开灵注射剂	清开灵注射剂
2	参麦注射液★	参麦注射液★	参麦注射液★	参麦注射液★	双黄连注射液
3	血塞通注射液★	双黄连注射液	丹参注射液★	双黄连注射液	参麦注射液★
4	双黄连注射液	血塞通注射液★	双黄连注射液	血塞通注射液★	-
5	舒血宁注射液	舒血宁注射液	香丹注射液★	丹参注射液★	-

注:★为含有聚山梨酯 80 的注射剂。

3 聚山梨酯 80 主要引起的类过敏反应

经过研究者的实验研究和临床数据显示,聚山梨酯 80 引起的不良反应主要是超敏反应,尤其是类过敏反应。类过敏反应和 I 型过敏反应的最大区别在于:不需要抗体介导,首次用药即可发生。因为二者临床表现高度相似,故而容易被混淆,不易区分。以往报道的一些急性过敏反应,实则也很有可能是类过敏反应。那么到底什么是类过敏反应?它的主要机制有哪些呢?

3.1 类过敏反应的特点 关于类过敏的研究可追溯到 1920 年,Karsner^[20]就把静脉注射胶体物后在人体引发的类似过敏反应症状,称作“类过敏”现象。类过敏反应是一种临床常见的速发型超敏反应,又称假过敏反应、非过敏性药物超敏反应:是指药物首次进入

人体后,产生的过敏样症状,主要表现为皮损症状,如头面胸部及四肢的红斑、荨麻疹、水肿及眼结膜充血等。也可伴有消化及呼吸循环系统症状,如恶心、呕吐、胸闷、心悸、血压升高、呼吸困难等,严重的可导致休克,甚至死亡^[21]。调查研究表明 77%的超敏反应为类过敏反应,类过敏反应发生率远高于 I 型超敏反应,它具有多发性、普遍性、严重性等特点,可以归纳为以下几个方面:(1)起病比较急,一般在给药后 1~5 min 内迅疾出现,首次给药即可出现严重不良反应;(2)不需要提前接触抗原的致敏过程和 IgE 等免疫球蛋白的介导;(3)发生率与注射的剂量,浓度及速度呈正相关;(4)随着重复给药过程,机体的类过敏反应症状会逐渐减弱甚至自行消失^[22];(5)第一次静脉注射发生反应后,数天内常不发生类似反应。但经过较长

时间后,可能又发生类似反应^[23]。近年来随着临床报告呈增多趋势,类过敏反应的研究也逐渐引起重视。因为类过敏反应具有剂量相关性的特点,所以当使用浓度继续升高时,其诱发的类过敏反应会呈现加重趋势。孙伟伟等认为控制吐温-80 质量,并将使用浓度限定在 0.30%或 0.25%以下,可以在保证药物增溶效果的同时避免类过敏反应的发生^[24]。

3.2 类过敏的主要机制 目前,对类过敏反应在过敏反应中的定位仍未明确,但研究者们趋向于认为它和 I 型变态反应为急性过敏反应的两个亚类^[25]。临床中的类过敏反应有时甚至是致命的,其危害不容忽视。那么它究竟在体内是通过哪些途径介导发生的?类过敏反应主要属于一种固有免疫反应,其发生机制尚不清楚;最早在造影剂和麻醉剂的使用中发现,所以人们猜测可能是由补体系统激活该反应,并且其与相对分子质量有很大关系^[26]。关于聚山梨酯 80 导致类过敏反应发生的分子生物学基础尚不明确,目前认为主要与以下两条途径相关:一种是直接诱导肥大细胞/嗜碱粒细胞脱颗粒途径;另一种是激活补体系统途径^[27]。细胞脱颗粒是类过敏反应发生的核心环节。在细胞脱颗粒过程中,过敏介质释放属于胞吐过程,囊泡回收属于胞吞过程。李振虎基于其实验结果,推测聚山梨酯 80 诱发类过敏反应的机制可能是通过增加细胞膜流动性。膜流动性增加会加速囊泡循环,促进细胞脱颗粒,增加过敏介质释放引起类过敏反应症状^[28]。易艳等借助小鼠类过敏反应模型,初步认为炎性机制导致的血管通透性增高是中药注射剂的类过敏反应主要原因^[29]。国外学者研究发现,姜黄素抑制化合物首先激活 G 蛋白,进而激活蛋白激酶 C 和 Ca^{2+} 通道,使肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放生物介质,并显著降低环磷酸腺苷的水平,从而引发类过敏反应^[30]。此外,有报道花生四烯酸代谢调节及激活凝血或纤溶蛋白的激肽生成亦参与类过敏反应发生^[31]。聚山梨酯 80 的分子量分布与其类过敏反应的强弱有直接的关系,可以用聚山梨酯 80 的分子量分布作为其类过敏反应的体外衡量指标之一^[32]。由于关于类过敏反应的机制还

没完全解释清楚,故目前国内外均未建立完善的类过敏反应非临床研究评价方法,但是有一些实验依据值得借鉴。

4 大分子杂质是导致其安全性的重要原因?

聚山梨酯 80 引起的过敏反应究竟是产品本身还是其中的杂质成分引起的呢?从目前的文献可以看出,大家将聚山梨酯 80 引起的不良反应更多地归结于质量问题。研究者试图通过提高原料(油酸)纯度^[33]、控制杂质(环氧乙烷、二氧六环、氯乙醇、乙二醇、二甘醇)残留量的方法来解决其安全性问题^[34],但溶血的实验表明,高纯度的聚山梨酯 80 仍然具有溶血性,高质量评分的样品(油酸含量 97.7%,无杂质残留)致敏性虽低于普通样品,但也仍然会发生致敏的问题^[35],这说明:仅通过提高原料纯度要求及小分子杂质残留限量要求的质量控制方法并不能完全解决聚山梨酯 80 使用中的安全问题。这提示必须从新的角度来解决^[36]。通过分析已公开的不良反应资料,其类过敏反应可能与大分子杂质有关。一切不符合结构通式的,不利于药效贡献、不利于稳定的、甚至起有害作用的都应是杂质。事实上,我们实验室初步检测显示:符合结构通式的物质含量不到 10%,其余的都是杂质。对比同处方或相似处方的注射剂和口服剂,安全性问题几乎都发生在注射剂,说明消化系统能“过滤”引发注射剂安全性问题的物质。聚山梨酯 80 在食品中也有大量添加,但均罕见类过敏反应。由此可以推测,类过敏反应的物质基础不是小分子物质,而是大分子物质。

5 去除大分子杂质有望提高注射用聚山梨酯 80 的安全性

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“绕道而行”:认为聚山梨酯 80 不适合用作中药注射剂增溶剂,试图另外寻找新的、毒性低且增溶效果好的增溶剂取代之。然而,即使用别的增溶剂取代聚山梨酯 80,在安全性方面依然存在着巨大的不确定性,如有专家推荐的泊洛沙姆 188 也是类似于聚山梨酯 80 的聚合物,羟丙基- β -环糊精源自生物发酵,必然存在大分子杂质。含泊洛沙姆 188 的注射剂早就有类过敏反应报道^[37]。由于目前还

没有组分均一的注射剂增溶剂,大分子杂质将会始终存在,如果不重视辅料的大分子杂质问题,更换辅料只是把问题转移,依然会带来同样或类似的安全性问题。由于(类)过敏反应是机体对入侵大分子物质的共性反应,去除聚山梨酯 80 中的大分子杂质,极有可能在保障其增溶能力无明显改变的前提下,提升其安全性。本课题组前期实验中,通过分子筛去除中药注射剂中的大分子,发现物质基础和主要功效无明显影响且指纹图谱变化小于 5%,澄明度变化均优于原注射液,其多种安全性明显改善,而富含大分子的注射剂则安全性问题更为突出。本课题组前期的工作主要致力于中药注射剂大分子杂质这方面,并取得一定的成果。所以可以以此为着眼点,通过聚山梨酯 80 中的大分子杂质来研究注射剂的不良反应,以提高辅料聚山梨酯 80 的安全性,进而打开解决注射剂安全性的一条新思路,新方法。正因为它同相关制剂的安全性息息相关,所以我们还要运用各种类型的分析检测技术,以加强聚山梨酯 80 的物质基础研究^[38]。

6 展望

聚山梨酯 80 作为注射剂重要的辅料,它的功劳有目共睹!尽管在临床运用中暴露了不少安全性问题,尤其是类过敏反应,对大众的安全用药造成了较大的安全隐患。但是,我们不能全盘否定而抛弃之。我们应在充分发挥聚山梨酯 80 的性能的同时,寻找规避不良反应的突破口,以降低甚至消除给人体带来的种种不安全因素。经综合分析我们推测:其中的大分子杂质,很有可能是造成含聚山梨酯 80 注射液安全性问题的元凶。根据之前的经验,我们将根据超滤原理,采用膜分离技术截留不同分子量的大分子杂质。又因为大分子物质与澄明度有一定相关性,所以在提高聚山梨酯 80 的安全性的同时改善药物的澄明度,保障民众用药安全。借用类比,将李连达院士的“再评价”和“再提高”引用于此,同样适用。我们应客观的看待聚山梨酯 80,促进评价方法的创新,促进技术层面的创新,找出除去大分子杂质的最优途径,推动我国医药辅料行业的快速发展,进一步推动注射剂市场的繁荣,打破注射剂的信用危机局面,改善国民的医疗大环境。

参考文献:

- [1] SCHWARTZBERG L S, NAVARI R M. Safety of polysorbate 80 in the oncology setting [J]. *Adv Ther*, 2018, 35 (6): 754-767.
- [2] 谭志高,巢志茂,刘海萍,等. 聚山梨酯 80 的化学稳定性研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18 (1): 251-254.
- [3] ESCHALIER A, LAVARENNE J, BURTIN C, et al. Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs [J]. *Cancer Chem Pharmacol*, 1988, 21(3): 246-250.
- [4] GILLES CORNAIRE, JOHN WOODLEY, PHILIPPE HERMANN, et al. Impact of excipients on the absorption of P-glycoprotein substrates in vitro and in vivo [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 278 (1): 119-131.
- [5] FRICHE E, JENSEN P B, SEHESTED M, et al. The solvents cremophor EL and tween 80 modulate daunorubicin resistance in the multidrug resistant Ehrlich ascites tumor [J]. *Cancer Commun*, 1990, 2(9): 297-303.
- [6] 于传福. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 52.
- [7] 孙会敏, 杨锐, 栾琳, 等. 聚山梨酯 80 质量分析与致敏原探究 [J]. *药物分析杂志*, 2011, 31(10): 1850-1855.
- [8] 李帅, 王伟姣, 刘轶, 等. 聚山梨酯 80 对尼莫地平注射剂安全性的影响 [J]. *中南药学*, 2014(10): 972-975.
- [9] 武美蓉, 芮广虎, 宋晓霞, 等. 聚山梨酯 80 质量标准的分析比较 [J]. *中国药事*, 2015(1): 104-109.
- [10] 张勇, 赵鑫, 贾卫茹. 聚山梨酯 80 的分析方法研究进展 [J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(7): 911-915.
- [11] 丛英, 张明令, 苏柘瑾, 等. 中药注射剂用辅料“吐温 80”的增溶适宜性研究 [J]. *中成药*, 2011, 33(3): 439-442.
- [12] 殷华, 柯瑾, 段为钢. 中药注射剂大分子物质是活性成分还是杂质? [J]. *医学争鸣*, 2018(2): 26-30.
- [13] 马礼媛, 匡丽清, 王静, 等. 从维生素 K1 注射液不良反应/事件分析与其工艺助溶剂吐温的相关性 [J]. *药学与临床研究*, 2014(2): 187-190.
- [14] 陈辰, 顾春燕, 黄臻辉. 聚山梨酯 80 对维生素 K1 注射液质量的影响 [J]. *上海医药*, 2018, 39(13): 84-86.
- [15] SIDEROV J, PRASAD P, DE BOER R, et al. Safe administration of etoposide phosphate after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide [J]. *Br J Cancer*,

- 2002,86(1):12-13.
- [16] VAN TELLINGEN O, BEIJNEN J H, Verweij J, et al. Rapid esterase-sensitive breakdown of polysorbate 80 and its impact on the plasma pharmacokinetics of docetaxel and metabolites in mice [J]. Clin Cancer Res, 1999,5(10):2918-2924.
- [17] 闫娟娟. 中药注射剂致敏性研究[D]. 南宁:广西医科大学,2009.
- [18] 李黎明,金若敏,李小月. 中药注射剂类过敏反应实验研究进展[J]. 中药药理与临床,2012(1):187-190.
- [19] 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(2017年)[J]. 中国药物评价,2018(2):154-160.
- [20] HANZLIK P J, KARSNER H T. Anaphylactoid phenomena from the intravenous administration of various colloids, arsenicals and other agents[J]. Pharmacol Exp Therap, 1920,14(5):379-423.
- [21] 李佳,金晶,关翠雯,等. 聚山梨酯80刺激肥大细胞RBL-2H3脱颗粒作用的评价[J]. 药物评价研究,2010(5):379-383.
- [22] 王志国,王丹巧,于友华,等. 组胺致Beagle犬类过敏反应实验模型研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(14):1842-1844.
- [23] 仇士东. 类过敏反应检测模型的优化及其在中药注射剂中的应用[D]. 济南:山东大学,2012.
- [24] 孙伟伟,李贻奎,张金艳,等. 鱼腥草注射液致食蟹猴类过敏反应的实验研究[J]. 中医杂志,2011,52(9):773-775.
- [25] Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. Toxicology, 2005,216(2-3):106-121.
- [26] 李钦,赵吟,郑晓亮,等. 药用注射辅料聚山梨酯80诱发类过敏反应的细胞研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011,16(5):501-505.
- [27] SIMONS F E, FREW A J, ANSOTEGUI I J, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches [J]. J Allergy Clin Immunol, 2007,120 (Suppl. 1):S2-S24.
- [28] 李振虎,王化龙,刘艳庭,等. 聚山梨酯80诱发类过敏反应机制研究[J]. 中国新药杂志,2016(23):2664-2669.
- [29] 易艳,李春英,张宇实,等. 3种中药注射剂类过敏反应评价及其机制探讨[J]. 中国中药杂志,2015,40(14):2711-2716.
- [30] CHOI Y H, YAN G H, CHAI O H, et al. Inhibitory effects of curcumin on passive cutaneous anaphylactoid response and compound 48/80-induced mast cell activation[J]. Anat Cell Biol, 2010,43(1):36-43.
- [31] ROBINSON S, SIVANANDAN I. Anaphylactic and anaphylactoid reactions [J]. Anaesth Intensive Care Med, 2004,5(9):298-300.
- [32] 郭志鑫,孙会敏,杨锐,等. 药用辅料聚山梨酯80(吐温80)质量状况分析[J]. 药学实践杂志,2012,30(6):459-461.
- [33] Li J, Xie J, Huang C. Y, et al. Study on fatty acids composition and refining methods of polysorbate 80 [J]. Pharm Clin Res, 2010,18(1):46-49.
- [34] Luan L, Yang R, Tang L, et al. Determination of chloro-ethanol, ethylene glycol and diethylene glycol in Tween 80 [J]. Chin J Pharm Anal, 2010,30 (10):1869-1872.
- [35] Cheng O, Gao P, Tu J. S, et al. Relation of polysorbate 80 quality to the sensitization [J]. J China Pharm Univ, 2010,41(3):244-247.
- [36] 张锐,王玉,谭力,等. 吐温80的组分分析[J]. 中国药学杂志,2012(2):149-154.
- [37] SZE BENI J. Complement activation-related pseudoallergy caused by amphiphilic drug carriers: the role of lipoproteins[J]. Curr Drug Deliv, 2005,2(4):443-449.
- [38] 臧清策,靳洪涛,再帕尔·阿不力孜,等. 注射剂中致敏成分分析方法研究进展[J]. 中国药物警戒,2018(4):216-220.