

微量凝胶法在不同领域产品中的应用及一致性比对研究

杨明 王丽娜 赵志龙* 樊华 林鹏 孙丹 章颖慧 周晓琳

辽宁省检验检测认证中心辽宁省药品检验检测院

DOI:10.12238/etd.v5i6.10945

[摘要] 目的: 本研究主要考察了多领域多品种样品使用微量鲎试剂进行微量鲎试剂凝胶法(微量法)细菌内毒素检查的适用性,以及与经典法结果的一致性比对,探讨微量法在国内广泛应用的可能性。方法: 依据《中华人民共和国药典》2020年版四部通则9251及通则1143,考察了30批微量鲎试剂的灵敏度;42批样品的微量法适用性;对37个品种共66批样品采用两种方法检查的结果进行一致性比对。结果: 所有批次的鲎试剂灵敏度复核结果和所有批次样品的方法学验证结果均符合《中华人民共和国药典》2020年版的要求。66批样品结果的一致率达到100%。结论: 使用微量鲎试剂进行微量法检查适用于多领域多品种样品,微量法可以作为经典法的改良和补充方法加以推广和应用。

[关键词] 细菌内毒素检查; 鲎试剂; 微量鲎试剂; 微量凝胶法

中图分类号: S432.4+2 **文献标识码:** A

Study on the application of micro-gel TAL method in products of different fields and the consistency comparison of the results

Ming Yang* Lina Wang Zhilong Zhao* Hua Fan Peng Lin Dan Sun Yinghui Zhang Xiaolin Zhou
Liaoning Inspection, Examination and Certification Centre, Liaoning Institute for Drug Control

[Abstract] Objective: To study the applicability of the micro-gel method for bacterial endotoxin test with micro-gel Tachypleus Amebocyte Lysate (TAL) in multiples samples in various fields and the consistency comparison of the results between gel method and micro-gel method. To explore the possibility of the application of micro-gel method in China. Method: According to the guideline of “9251 Guidelines for the Application of Bacterial Endotoxin Tests” and “1143 bacterial endotoxin test method” in Chinese pharmacopoeia (2020 Edition, Volume IV), the sensitivity of 30 batches of micro-gel TAL were checked. Variety applicability of 42 batches of samples were test used micro-gel TAL. Consistency comparison of 66 batches of samples were also compared between classical gel method and micro-gel method. Results: The sensitivity check result of micro-gel TAL and the result of variety applicability met the requirements of Chinese Pharmacopoeia (2020), The consistency rate of the results of 66 batches of samples reached 100%. Conclusion: The micro-gel method can be used for bacterial endotoxin test in multiple species with micro-gel TAL. The micro-gel method can be promoted and applied as an improved and supplementary method to the classical gel method.

[Key words] bacterial endotoxin test; Tachypleus Amebocyte Lysate(TAL); micro-gel Tachypleus Amebocyte Lysate; micro-gel method

引言

鲎试剂法,亦称细菌内毒素检查法,自从1956年开始对鲎血液及其与细菌内毒素开展研究,之后鲎试剂应用于多个热原检测相关领域^[1],现在鲎试剂法用来检测或量化由革兰阴性菌产生的细菌内毒素,以判断供试品中细菌内毒素的限量是否符合规定,收纳于《中华人民共和国药典》(2020年版)四部^[2-3]。

鲎试剂的生产、鲎试剂法的应用严重依赖鲎生物资源。连续多年捕杀,同时受环境影响,自20世纪50年代以来中华鲎种群数量出现了显著减少。2019年3月世界自然保护联盟将中国鲎,也称东方鲎等级定为濒危。^[4]2021年2月发布的《国家重点保护野生动物名录》,将中国鲎和圆尾蝎鲎升级为国家二级保护动物。^[5]考虑到内毒素检查的必要性和鲎资源不足的矛盾,寻找鲎试剂法的补充替代方法很有必要。^[6]即通过减少鲎试剂用量,

降低对鲎资源的使用量,从而减缓鲎资源的消耗,达到间接保护鲎资源的目的。^[7]

世界各国也面临鲎资源不足的问题,欧洲药典已收载微量凝胶法^[8],采用经典加样量的1/10,但国内研究复现假阳性率较高,并不适用。^[9]国内初步开展了50 μL样品+50 μL鲎试剂反应体系的微量鲎试剂凝胶法(以下简称微量法)研究。但对于微量鲎试剂的质量,多领域多品种的适用性,以及微量法一致性比对等方面还需要更广泛的研究和验证。

综上,本研究采用50 μL+50 μL的反应体系,对微量法进行研究。重点考察了不同厂家多批次微量鲎试剂的准确度(灵敏度复核),选取了多领域多个品种进行微量法品种适用性研究,并对多批次样品微量法细菌内毒素检查结果与经典鲎试剂法(凝胶法)(以下简称经典法)结果进行一致性比对,以考察和验证微量法的广泛适用性和实用性,为其推广和应用提供经验与支持。

1 材料

1.1试剂

微量鲎试剂(厂家A,灵敏度:0.5EU·mL⁻¹,批号:22014012、22041812、22053912;灵敏度:0.25EU·mL⁻¹,批号:22022812、22041712、22053812、24034912;灵敏度:0.125EU·mL⁻¹,批号:22022912、22043812、22054012;灵敏度:0.06EU·mL⁻¹,批号:22013812、22034512、22044012;灵敏度:0.03EU·mL⁻¹,批号:22034412、22043912、22054112、24031612)。微量鲎试剂(厂家B,灵敏度:0.5EU·mL⁻¹,批号:2204191、2209230、2302141;灵敏度:0.25EU·mL⁻¹,批号:2201121、2206140、2206210、2302142;灵敏度:0.125EU·mL⁻¹,批号:2205250、2305300、2306131;灵敏度:0.06EU·mL⁻¹,批号:2303141、2304110、2306132;灵敏度:0.03EU·mL⁻¹,批号:2203010、2304201、2304202、2206280)。常量鲎试剂(厂家A,灵敏度:0.25EU·mL⁻¹,批号:22062512、24060112);常量鲎试剂(厂家B,灵敏度:0.25EU·mL⁻¹,批号:2106210;灵敏度:0.03EU·mL⁻¹,2105263)。细菌内毒素国家标准品(中国食品药品检定研究院,150800-201601,9000EU·支⁻¹)。细菌内毒素工作标准品(中国食品药品检定研究院,150601-202292,90EU·支⁻¹)。细菌内毒素检查用水(湛江安度斯生物有限公司,2107270、2404090;福州新北生化工业有限公司,22100105)。

1.2仪器

TAL-96G试管恒温仪(湛江安度斯生物有限公司);ET-96内毒素凝胶法测定仪(天津市天大天发科技有限公司);vortex5涡旋混合器(常州杰博森仪器有限公司);VS型超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司);OMH180烘箱(Thermo Fisher)。

2 方法与结果

2.1微量鲎试剂的准确度(灵敏度复核)

选取两个厂家、5个常用灵敏度即0.5EU·mL⁻¹、0.25 EU·mL⁻¹、0.125EU·mL⁻¹、0.06EU·mL⁻¹、0.03 EU·mL⁻¹,每个灵敏

度3个批次的微量鲎试剂,按照《中华人民共和国药典》2020年版四部通则1143细菌内毒素检查法^[10],“鲎试剂灵敏度复核试验”进行实验。结果如下:

合计共30批微量鲎试剂灵敏度复核结果见表1和表2。微量鲎试剂A(由厂家A生产)中灵敏度为0.5和0.06EU·mL⁻¹共6批鲎试剂实际灵敏度略高于标示灵敏度,其余3个灵敏度共9批鲎试剂实际灵敏度等于标示灵敏度。微量鲎试剂B(由厂家B生产)的灵敏度为0.06EU·mL⁻¹共3批鲎试剂实际灵敏度略高于标示灵敏度,其余4个灵敏度共12批鲎试剂实际灵敏度等于标示灵敏度。所有批次的鲎试剂灵敏度复核结果均符合规定。可按鲎试剂标示灵敏度进行试验。

表1 微量鲎试剂A灵敏度复核结果

标示灵敏度 λ (EU·mL ⁻¹)	鲎试剂批号	细菌内毒素浓度(EU·mL ⁻¹)			
		2 λ	λ	1/2 λ	1/4 λ
0.5	22014012	++++	++++	++++	----
0.5	22041812	++++	++++	++++	----
0.5	22053912	++++	++++	++++	----
0.25	22022812	++++	++++	----	----
0.25	22041712	++++	++++	----	----
0.25	22053812	++++	++++	----	----
0.125	22022912	++++	++++	----	----
0.125	22043812	++++	++++	----	----
0.125	22054012	++++	++++	----	----
0.06	22013812	++++	++++	++++	----
0.06	22034512	++++	++++	++++	----
0.06	22044012	++++	++++	++++	----
0.03	22034412	++++	++++	----	----
0.03	22043912	++++	++++	----	----
0.03	22054112	++++	++++	----	----

2.2品种适用性试验(方法学验证)

为了更为广泛的考察微量法的品种适用性,本研究选取的

品种涉及了化学药品、生物制品、医疗器械和药包材等多个领域,涵盖了生物提取物、人工合成衍生物、化学合成药、原料药、抗菌药物、重组制品、疫苗、中药注射液,以及医疗器械、药包材等。本研究按照《中华人民共和国药典》2020年版四部通则1143细菌内毒素检查法“干扰试验”。采用两个厂家,国内常用的灵敏度为 $0.25\text{EU}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的微量鲎试剂进行微量法细菌内毒素方法学验证。结果如下:

表2 微量鲎试剂B灵敏度复核结果

标示灵敏度λ ($\text{EU}\cdot\text{mL}^{-1}$)	鲎试剂批号	细菌内毒素浓度($\text{EU}\cdot\text{mL}^{-1}$)			
		2λ	λ	1/2λ	1/4λ
0.5	2204191	++++	++++	----	----
0.5	2209230	++++	++++	----	----
0.5	2302141	++++	++++	----	----
0.25	2206140	++++	++++	----	----
0.25	2206210	++++	++++	----	----
0.25	2302142	++++	++++	----	----
0.125	2205250	++++	++++	----	----
0.125	2305300	++++	++++	----	----
0.125	2306131	++++	++++	----	----
0.06	2303141	++++	++++	++++	----
0.06	2304110	++++	++++	++++	----
0.06	2306132	++++	++++	++++	----
0.03	2206280	++++	++++	----	----
0.03	2304201	++++	++++	----	----
0.03	2304202	++++	++++	----	----

所有14个品种共42批样品的的方法学验证结果均符合《中华人民共和国药典》2020年版通则1143细菌内毒素检查法“鲎试剂灵敏度复核试验”要求,品种适应性良好,可采用微量法进行细菌内毒素检查。具体结果见表3~7。

表3 化学原料药及制剂品种适用性试验结果

品种	批号	细菌内毒素浓度($\text{EU}\cdot\text{mL}^{-1}$)							
		微量鲎试剂A				微量鲎试剂B			
		0.5	0.25	0.125	0.06	0.5	0.25	0.125	0.06
小牛血清去蛋白注射液	1221001	++++	++++	----	----	++++	++++	----	----
	2221001	++++	++++	----	----	++++	++++	----	----
	3221001	++++	++++	----	----	++++	++++	----	----
醋酸奥曲肽注射液	09221101A	++++	++++	----	----	++++	++++	----	----
	09221011A	++++	++++	----	----	++++	++++	++++	----
	09221106A	++++	++++	----	----	++++	++++	----	----
吡拉西坦注射液	9220101	++++	++++	----	----	++++	++++	++++	----
	9220102	++++	++++	++++	----	++++	++++	++++	----
	9220103	++++	++++	++++	----	++++	++++	++++	----
注射用地塞米松磷酸钠	221025	++++	++++	++++	----	++++	++++	++++	----
	220611	++++	++++	++++	----	++++	++++	++++	----
	220524	++++	++++	++++	----	++++	++++	++++	----
异烟肼	20220621	++++	++++	----	----	++++	++++	----	----
	20220623	++++	++++	----	----	++++	++++	----	----
	21301/INH	++++	++++	----	----	++++	++++	----	----

表4 抗生素品种适用性试验结果

品种	批号	细菌内毒素浓度($\text{EU}\cdot\text{mL}^{-1}$)							
		微量鲎试剂A				微量鲎试剂B			
		0.5	0.25	0.125	0.06	0.5	0.25	0.125	0.06
注射用	20220601	++++	----	----	----	++++	++++	----	----
头孢美	20220602	++++	----	----	----	++++	++++	----	----
唑钠	20210201	++++	----	----	----	++++	++++	----	----
奥硝唑注射液	S22030101	++++	++++	----	----	++++	++++	++++	----
	S22030201	++++	++++	----	----	++++	++++	++++	----
	S22030301	++++	++++	----	----	++++	++++	++++	----

表5 中药注射剂品种适用性试验结果

品种	批号	细菌内毒素浓度(EU · mL ⁻¹)							
		微量鲎试剂A				微量鲎试剂B			
		0.5	0.25	0.125	0.06	0.5	0.25	0.125	0.06
苦碟子注射液	22041901	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	22060703	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	22080801	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
葛根素氯化钠注射液	2207131B1	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	2207132B1	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	2207132B2	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---

表6 生物制品及疫苗品种适用性试验结果

品种	批号	细菌内毒素浓度(EU · mL ⁻¹)							
		微量鲎试剂A				微量鲎试剂B			
		0.5	0.25	0.125	0.06	0.5	0.25	0.125	0.06
人促红素注射液	202206081T	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	202207090V	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	202205056V	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
人干扰素α2a注射液	202107034	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	202105023	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	202204007	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
四价流感病毒裂解疫苗	LA202306024	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	LA202306025	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	LA202306028	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---

2.3一致性比对研究

按照《中华人民共和国药典》2020年版通则1143细菌内毒素检查法“凝胶限度试验”，采用2个厂家的常量鲎试剂和微量鲎试剂，分别使用经典法和微量法，对37个品种，共计66批样品进行了细菌内毒素检查试验，比较2个厂家、2种方法的结果一致性。本次样品包括：醋酸奥曲肽注射液、葛根素氯化钠注射液、

利福平注射液、注射用硝普钠、奥扎格雷钠注射液、盐酸异丙嗪注射液、盐酸罂粟碱注射液、注射用丙戊酸钠、注射用奥美拉唑钠、注射用艾司奥美拉唑钠、苦碟子注射液、氯化钠注射液、葡萄糖注射液、注射用头孢美唑钠、磺达肝癸钠注射液、复方电解质眼内冲洗液Ⅰ、Ⅱ、注射用利福霉素钠、注射用磷霉素钠、注射用盐酸头孢甲肟、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、注射用头孢拉定、盐酸纳美芬注射液、吡拉西坦注射液、重组人血小板生成素注射液、人促红素注射液、人干扰素α2a注射液、多西他赛注射液、盐酸格拉司琼葡萄糖注射液、注射用胸腺五肽、注射用醋酸奥曲肽、卡前列素氨丁三醇注射液、小牛血清去蛋白注射液、前列地尔注射液、四价流感病毒裂解疫苗、预灌封注射器组合件(带注射针)、三层共挤输液用袋。结果如下：

表7 医疗器械和药包材品种适用性试验结果

品种	批号	细菌内毒素浓度(EU · mL ⁻¹)							
		微量鲎试剂A				微量鲎试剂B			
		0.5	0.25	0.125	0.06	0.5	0.25	0.125	0.06
预灌封注射器组合件(带注射针)	6230506	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	0230810	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	9230905	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
三层共挤输液用袋	SY200702H2-B001	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	SY200704H2-B001	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---
	SY200705H2-B001	++++	+++	---	---	++++	+++	---	---

全部样品，以100 μL体系为金标准，比对50 μL体系最终判断结果均相同，一致率达到100%，未出现假阳性和假阴性结果。可见，微量法与经典法结果的一致程度较高。其中49批次，采用灵敏度为0.25EU · mL⁻¹的4种鲎试剂结果一致，占比74.2%。其中14批次，采用常量鲎试剂B(0.25EU · mL⁻¹) (由厂家B生产) 进行检验时供试品有干扰作用，提高灵敏度至0.03EU · mL⁻¹时可排除干扰，得到一致性结果，占比21.2%。其中2批次，采用常量鲎试剂B(0.25EU · mL⁻¹) 和微量鲎试剂B(0.25EU · mL⁻¹) 进行检验时供试品均有干扰作用，提高灵敏度至0.03EU · mL⁻¹时可排除干扰，得到一致性结果，占比3.0%。另有1批次，采用微量鲎试剂A(0.25EU · mL⁻¹) 进行检验时供试品有干扰作用，提高灵敏度至0.03EU · mL⁻¹时可排除干扰，得到一致性结果，占比1.5%。具体结果见表8。

3 讨论

本研究重点考察了微量鲎试剂的准确度(灵敏度复核)、多个品种的适用性(方法学验证)以及与经典法的结果一致性比对。总体来看，结果较好，但仍有一些问题需要关注和分析。

表8 一致性比对结果

批次	常量鲎试剂 B(EU · mL ⁻¹)	常量鲎试剂 A(EU · mL ⁻¹)	微量鲎试剂 B(EU · mL ⁻¹)	微量鲎试剂 A(EU · mL ⁻¹)
49	阴性(0.25)	阴性(0.25)	阴性(0.25)	阴性(0.25)
14	阴性(0.03)	阴性(0.25)	阴性(0.25)	阴性(0.25)
2	阴性(0.03)	阴性(0.25)	阴性(0.03)	阴性(0.25)
1	阴性(0.25)	阴性(0.25)	阴性(0.25)	阴性(0.03)

(1)在灵敏度复核试验中,2个厂家30批不同灵敏度的微量鲎试剂灵敏度复核结果均符合规定,其实际灵敏度都等于或略高于标示灵敏度,其中21批次实际灵敏度等于标示灵敏度,占比70%;9批次实际灵敏度略高于标示灵敏度,占比30%。同一厂家、同一灵敏度3个批次鲎试剂灵敏度的测定值一致,可见本研究使用的全部微量鲎试剂在质量方面均满足细菌内毒素试验的要求,且批间稳定性较好,为微量法的开展提供了物质保障,利于微量法的推广使用。但仍需密切关注,以验证不同厂家产品的长期质量和稳定性。

(2)在品种适用性试验(方法学验证)中,依据《中华人民共和国药典》2020年版通则9251细菌内毒素检查法应用指导原则^[1],应使用两个生产厂家的鲎试剂对样品进行干扰试验。本研究中,共计14个品种42批样品均可以使用两个厂家的微量鲎试剂,采用微量法进行细菌内毒素检查。其中20批样品,2个厂家的方法学验证结果中鲎试剂反应终点浓度的几何平均值完全一致,占比47.6%;其中12批样品微量鲎试剂A反应终点浓度略高于微量鲎试剂B,占比28.6%;10批样品微量鲎试剂B反应终点浓度略高于微量鲎试剂A,占比23.8%。可见,两个厂家微量鲎试剂整体的抗干扰能力基本差别不大。这些差异可能是由于2个鲎试剂厂家在生产工艺等方面的差异造成的。鉴于所有品种适用性试验结果均是符合规定的,所以这种差异并不足以影响试验的最终结果。两个厂家的微量鲎试剂均可以用来建立品种的微量鲎试剂细菌内毒素检查法。

(3)本研究中微量法品种适应性试验,不仅包括了常见的化学药品、生物制品等品种,还考察了容易出现干扰作用的中药注射液,以及医疗器械、药包材等多个领域的样品。其中,化学药品制剂4种及原料药1种、抗生素2种、生物制品3种(包括疫苗1种)、中药注射液2种、医疗器械1种、药包材1种。结果均符合《中华人民共和国药典》的要求。可见,微量法不仅适用于常见的化学药品,还适用于以上多领域多品种的细菌内毒素检查,一定程度上,拓宽了微量法的适用范围。应用前景较为广阔。

(4)在微量法和经典法一致性比对研究中,试验样品涵盖化学药品制剂及原料药、中药制剂、生物制品、疫苗、医疗器械、

药包材等多个领域。在以上各领域品种中,微量法与经典法结果都具有良好的一致性,这为微量法的应用提供了较为广泛的实践基础。

(5)微量法试验存在和需要注意的问题:

①依据《中华人民共和国药典》2020年版通则1143细菌内毒素检查法,判断结果时,将反应管倒转180°检验凝胶的坚实程度,若管内形成凝胶,并且凝胶不变形、不从管壁滑脱者为阳性;未形成凝胶或形成的凝胶不坚实、变形并从管壁滑脱者为阴性。微量法的反应容器均为直径8mm的圆底试管,而经典法使用的是直径11mm的平底安瓿。微量法试管内径小且为圆底,其表面张力强,与经典法使用的安瓿相比,凝胶可能较不易滑落。在实验中,我们确实发现当凝胶凝固不很坚实时,经典法将反应管倒转180°约2~3秒凝胶滑落,而微量法反应管倒转后凝胶则较不易滑落。经过试验,我们发现当延长观察时间至约4~5s时,凝固不很坚实凝胶亦可滑落。所以结果判断时,倒转反应管需多观察几秒(建议4~5s),否则容易得到假阳性结果。

②两个厂家微量鲎试剂反应管的高度不同,由于反应管过低封口的时候不易操作,而过高样品易挂壁,所以建议考虑适当调整并统一反应管的高度,以便于试验操作。

③本研究预试验中,分别使用了试管恒温仪和水浴保温仪对微量法反应管进行保温。结果两者稳定性和均一性均较好,而前者使用起来更加方便,所以,有条件的实验室可采用试管恒温仪进行微量法试验。

4 结论

使用微量鲎试剂采用微量法进行细菌内毒素检查,与经典法相比,减少了对鲎的使用,在一定程度上缓解了因鲎资源紧缺给细菌内毒素检查带来的影响并利于保护环境。

本研究结果表明,市售微量鲎试剂的质量能够满足微量法试验的要求,多领域多品种样品微量法的适用性良好,微量法与经典法细菌内毒素检查结果的一致性很高,总的来看,微量法作为对经典法的改良方法,可以进行应用和推广。但同时我们也会在后续的研究中,继续考察并积累多领域多品种的试验数据,以提供更多的经验与支持。

【参考文献】

[1] 顾晓勇, 钟金香, 关杰耀. 基于鲎试剂需求的中国鲎资源保护的迫切性研究[J]. 中国渔业经济, 2021, 39(2): 109-116.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)2020 年版[S]. 北京: 中国医药出版社, 2020: 178-181, 481-483, 515-517.

[3] 裴宇盛, 陈晨, 蔡彤. 中国与美国药典细菌内毒素检查法应用指导原则的比较和解读[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(3): 317-330.

[4] 朱俊华, 吴宙, 冯炳斌, 等. 全球中华鲎资源保护现状及对策建议[J]. 生物多样性, 2020, 28(5): 621-629.

[5] 国家林业和草原局, 农业农村部. 《国家重点保护野生动物名录》(2021年2月1日修订)[J]. 野生动物学报, 2021, 42(2): 605-640.

[6]裴宇盛,蔡彤,陈晨.中国药典2020年版细菌内毒素检查法补充方法应用研究[J].中国现代应用药学,2022,39(6):822-826.

[7]TAKANORI N,HIROMI F,TOSHIYUKI M,etal.Tachypleusin,a class of antimicrobial peptide from the hemocytes of the horse shoe crab(tachypleus tridentatus)[J].The Journal of Biological Chemistry,1998,263(32):16709-16713.

[8]Commission European Pharmacopoeia. European Pharmacopoeia[M].European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare,2022:5885-5887.

[9]裴宇盛,蔡彤,陈晨.微量凝胶法检查细菌内毒素方法学验证研究[J].中国新药杂志,2018,27(12):1340-1344.

[10]国家药典委员会.中华人民共和国药典(四部)2020年版[S].北京:中国医药出版社,2020:附录1143.

[11]国家药典委员会.中华人民共和国药典(四部)2020年版[S].北京:中国医药出版社,2020:附录9251.

第一作者:

杨明(1983--),女,满族,辽宁沈阳人,硕士,副主任药师,主要从事药理毒理检验检测研究方向。

***通讯作者:**

赵志龙(1983--),男,汉族,辽宁沈阳人,本科,副主任药师,主要从事药理毒理检验检测研究方向。