

安瓿瓶内表面与枸橼酸咖啡因注射液的相容性研究

张良明^{1*}, 晏子俊¹, 杨波¹, 文慧英², 徐晓芳³ (1.攀枝花市中心医院药学部, 四川攀枝花 617067; 2.重庆莱美隆宇药业有限公司, 重庆 401220; 3.重庆奥凯科技有限公司, 重庆 401120)

中图分类号 R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0644-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.17

摘要 目的:研究安瓿瓶内表面与枸橼酸咖啡因注射液的相容性。方法:将安瓿瓶装枸橼酸咖啡因注射液分别进行高温(60℃, 10 d)、光照(5 000 Lx, 10 d)、冻融(-18℃冷冻放置2 d、40℃融化放置2 d为1个循环, 按此循环处理3次)、灭菌(121℃, 2 h)处理, 检测试验前及上述条件下枸橼酸咖啡因注射液的pH值、不溶性微粒、安瓿瓶玻璃脱片趋势, 并采用电感耦合等离子光谱法(ICP)检测安瓿瓶内表面玻璃可能浸出的砷、镉、铅、钴、锰、钒、铜、锂、钡、铬、锑、铝、硼、钙、铁、钾、镁、硅、钛元素的含量, 与各元素分析评价阈值(AET)进行比对。结果:在试验前及高温、光照、冻融、灭菌的情况下, 安瓿瓶装枸橼酸咖啡因注射液的pH值分别为4.58、4.60、4.61、4.58、4.58, 不溶性微粒均符合2015年版《中国药典》(四部)通则0903规定范围, 安瓿瓶内表面玻璃没有脱片趋势, 枸橼酸咖啡因注射液中砷、镉、铅、钴、锰、钒、铜、锂、钡、铬、锑、铁、镁、钛元素等均未检出, 铝、硼、钙、钾、硅含量均低于其AET。结论:枸橼酸咖啡因注射液对安瓿瓶内表面没有影响。

关键词 枸橼酸咖啡因注射液; 玻璃; pH值; 不溶性微粒; 玻璃脱片趋势; 电感耦合等离子光谱法; 分析评价阈值

Compatibility Study of Inner Surface of Anatomy Bottle and Caffeine Citrate Injection

ZHANG Liangming¹, YAN Zijun¹, YANG Bo¹, WEN Huiying², XU Xiaofang³ (1.Dept. of Pharmacy, Panzhihua Central Hospital, Sichuan Panzhihua 617067, China; 2.Chongqing Lummy Longyu Pharmaceutical Co., Ltd., Chongqing 401220, China; 3.Chongqing Aokai Technology Co., Ltd., Chongqing 401120, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the compatibility of inner surface of anatomy bottle and Caffeine citrate injection. **METHODS:** After treated with high temperature (60 °C, 10 days), light (5 000 Lx, 10 days), freezing and thawing (2 days for freezing at -18 °C and 2 days for thawing at 40 °C as a circulation, and repeat for 3 times), sterilizing (121 °C, 2 h), Caffeine citrate injection packed in anatomy bottle was tested in respects of pH value, insoluble particle, glass stripping tendency before test and under the above conditions. The contents of arsenic, cadmium, lead, cobalt, manganese, vanadium, copper, lithium, barium, chromium, antimony, aluminum, boron, calcium, iron, potassium, magnesium, silicon and titanium that may dissolve by inner surface of anatomy bottle were tested by ICP method, and compared with analysis evaluation threshold (AET) of each element. **RESULTS:** Before the test, under high temperature, light, freezing and thawing, sterilization, and pH values of Caffeine citrate injection installed with ampoule were 4.58, 4.60, 4.61, 4.58, 4.58. The insoluble particles were all in line with 0903 provisions stated in (four) general provisions of *Chinese Pharmacopoeia* (2015 edition). The inner surface of ampoule bottle glass had no stripping tendency. The arsenic, cadmium, lead, cobalt, manganese, vanadium, copper, lithium, barium, chromium, antimony, iron, magnesium and titanium were not detected in caffeine citrate injection, and the contents of aluminum, boron, calcium, potassium and silicon were far below its AET value. **CONCLUSIONS:** Caffeine citrate injection has no effect on inner surface of ampoule bottle.

KEYWORDS Caffeine citrate injection; Glass; pH; Insoluble particle; Glass stripping tendency; ICP method; Analysis evaluation threshold

药品包装材料相容性试验是指为考察包装材料与药物之间是否发生迁移、吸附等现象, 进而判定包装材料是否影响药物质量的一种试验^[1-2]。目前, 国内包材对药品的影响研究较为成熟, 如检验药物含量、有关物质等, 但研究药物对包材的影响则处于起步阶段。

枸橼酸咖啡因注射液, 其包装材料为中硼硅安瓿瓶。直接接触药品的包装材料为玻璃, 玻璃可与药液发生化学反应和/或物理作用。如某些毒性较大的金属离子或阳离子团迁移进入药液也会产生潜在的安全性风

险。注射剂也可能对玻璃内表面耐水性产生影响, 降低玻璃容器的保护作用 and 功能性, 导致玻璃网状结构破坏致使其中的成分大量溶出, 甚至产生玻璃屑或脱片, 引发安全性问题^[3]。因此本研究重点考察安瓿瓶内表面与枸橼酸咖啡因注射液的相容性, 确认该产品与选取的包材安瓿瓶在生产、储存的过程中是否产生影响。在考察药品与玻璃包材相容性试验时, 玻璃材质中的元素有可能在工艺过程和存放过程中浸出到药液中, 根据风险评估、玻璃成分, 同时参考国家食品药品监督管理总局2015年7月28发布的《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则》, 考察目标物质有砷

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0812-2238462。
E-mail: mykwt@qq.com

(As)、锑(Sb)、铅(Pb)、镉(Cd)、钙(Ca)、硅(Si)、钾(K)、锂(Li)、硼(B)、铝(Al)、镁(Mg)、钛(Ti)、锌(Zn)、铜(Cu)、铬(Cr)、钡(Ba)、铁(Fe)、钴(Co)、锰(Mn)19个元素,与其经注射允许日暴露量(PDE)换算得来的分析评价阈值(AET)对比,确认其对玻璃的影响,从而判定其安全性。PDE值主要来源于人用药品注册技术要求国际协调会的指导原则《元素杂质指南》(Q3D)^[4]、欧盟人用药品委员会(EMA/CHMP)指导原则《关于金属催化剂或金属试剂残留量限度规定的指导》(Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents)^[5]。另外为考察玻璃脱片趋势需要测定pH值、不溶性微粒,显微镜观察玻璃容器的腐蚀情况及脱片趋势。本研究采用电感耦合等离子体光谱法(ICP)测定玻璃中可能析出的19种元素的含量,以期为其他玻璃类包装药品相容性提供药品对玻璃影响的参考信息。

1 材料

1.1 仪器

720ES型ICP仪(美国瓦里安医疗系统公司);GWF-8JD型微粒分析仪(天津天河分析仪器有限公司);PB10型酸度计(德国赛多利斯公司);SteREO Discovery.V8型光电显微镜(德国卡尔·蔡司股份公司)。

1.2 药品与试剂

枸橼酸咖啡因注射液(国内某厂家,批号:20170501、20170502、20170503,规格:3 mL:60 mg);As、Sb、Pb、Cd、Li、B、Al、Mg、Ti、Zn、Cu、Cr、Ba、Fe、Co、Mn混合标准溶液(以下简称混合标准溶液,批号:16C016,规格:100 μg/mL)、Ca标准溶液(批号:166050-2,规格:1 000 μg/mL)、Si标准溶液(批号:165042,规格:1 000 μg/mL)、K标准溶液(批号:167005-2,规格:1 000 μg/mL)均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心;试验用水为去离子超纯水;硝酸为优级纯。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 标准贮备溶液 用1%硝酸溶液将混合标准溶液稀释10倍,制成各元素质量浓度为10 μg/mL标准贮备溶液,用1%硝酸溶液分别将Si、Ca、K标准溶液稀释10倍,制成质量浓度为100 μg/mL的标准贮备溶液。

2.1.2 供试品溶液 取枸橼酸咖啡因注射液10瓶,混合均匀,准确移取10.0 mL至50 mL量瓶中,用纯水定容至刻度,即得。

2.2 仪器测定条件

采用ICP法测定19种元素含量。功率:1.20 kW;气体:氩气;等离子体气流量:15.0 L/min;雾化气流量:1.00 L/min;As、Sb、Pb、Cd、Ca、Si、K、Li、B、Al、Mg、Ti、Zn、Cu、Cr、Ba、Fe、Co、Mn的检测波长分别为193.696、217.582、220.353、228.802、317.933、251.611、766.491、610.365、249.678、237.312、285.213、334.188、213.857、327.395、205.560、455.403、259.940、237.863、259.372 nm;进样延时:30 s。

2.3 方法学考察

2.3.1 线性关系 取“2.1.1”项下贮备溶液,依次稀释1~400倍,按“2.2”项下条件进样检测,以各元素质量浓度为横坐标(x),以发射光强度为纵坐标(y)进行线性回归,结果见表1。

表1 19种元素的线性关系

Tab 1 Linear relationship of 19 elements

元素	回归方程	r	线性范围, μg/mL
As	y=106.0x+8.0	1.000 0	0.20~25.00
Sb	y=251.7x+3.9	1.000 0	0.50~25.00
Pb	y=341.0x+4.1	0.999 9	0.20~25.00
Cd	y=2 354.3x+3.2	0.999 9	0.10~25.00
Ca	y=5 383.4x+10.0	0.999 5	0.25~100.00
Si	y=970.1x+70.8	1.000 0	0.25~100.00
K	y=22 432.8x+88.6	0.999 4	0.25~100.00
Li	y=39 823.0x+5.0	0.999 8	0.50~25.00
B	y=3 429.9x+21.9	0.999 9	1.00~25.00
Al	y=625.7x-1.4	0.999 9	0.50~25.00
Mg	y=13 924.6x+1.9	0.999 7	0.50~25.00
Ti	y=23 239.7x+18.8	1.000 0	0.50~25.00
Zn	y=3 754.1x+1.1	0.999 9	0.50~25.00
Cu	y=23 896.2x+6.4	1.000 0	0.50~25.00
Cr	y=870.6x+3.6	0.999 9	0.20~25.00
Ba	y=1 379 797.4x+201.8	0.998 4	0.50~25.00
Fe	y=3 419.4x-0.9	0.999 7	1.00~5.00
Co	y=3 328.4x+3.1	0.999 9	0.50~25.00
Mn	y=19 850.1x+0.3	0.999 7	0.50~25.00

2.3.2 检测限与定量限 取10瓶样品(批号:20170501)混合均匀,移取一定量的样品,用纯水稀释5倍,采用ICP法连续进样1次,以3倍标准偏差作为检测限、以10倍标准偏差作为定量限。结果,As、Sb、Pb、Cd、Ca、Si、K、Li、B、Al、Mg、Ti、Zn、Cu、Cr、Ba、Fe、Co、Mn的检测限分别为0.137、0.064、0.074、0.005、0.059、0.039、0.030、0.001、0.050、0.031、0.006、0.002、0.005、0.001、0.016、0.001、0.021、0.008、0.007 μg/mL;定量限分别为0.452、0.211、0.244、0.017、0.195、0.129、0.099、0.003、0.165、0.102、0.020、0.007、0.017、0.003、0.053、0.069、0.069、0.026、0.023 μg/mL。

2.3.3 加样回收率 取10瓶样品(批号:20170501)混合均匀,移取一定量的样品,用纯水稀释5倍,分别添加低、中、高质量浓度(0.5、1、5 μg/mL)标准液,每个质量浓度平行制备3份,共9份,采用ICP法进样分析,加样计算回收率。结果,As、Sb、Pb、Cd、Ca、Si、K、Li、B、Al、Mg、Ti、Zn、Cu、Cr、Ba、Fe、Co、Mn的加样回收率为80.1%~119.9%(RSD≤8.5%,n=9)。

2.3.4 精密度 (1)重复性:取10瓶样品(批号:20170501)混合均匀,分别取6份样品,添加一定水平的已知质量浓度元素溶液,按ICP法进样检测,根据测定结果计算RSD。结果,As、Sb、Pb、Cd、Ca、Si、K、Li、B、Al、Mg、Ti、Zn、Cu、Cr、Ba、Fe、Co、Mn元素发射光强度的RSD分别为4.7%、2.7%、2.9%、0.4%、0.3%、1.5%、0.3%、0.3%、0.6%、0.3%、0.4%、0.6%、0.2%、1.8%、1.1%、0.3%、0.2%、0.4%、3.0%(n=6),重复性试验结果

满足2015年版《中国药典》(四部)通则9101“药品质量标准分析方法验证指导原则”的要求^[5],表明所建立的方法具有较好的重复性。(2)中间精密度的重复性:由两位试验员重复试验,平行测定6次,并通过测定的平均值计算差值。结果,两人测得平均值的差值小于15%,表明本方法具有较好的中间精密度的重复性。

2.3.5 耐用性 根据2015年版《中国药典》(四部)中通则9101“药品质量标准分析方法验证指导原则”,取10瓶样品(批号:20170501)混合均匀,移取一定量的样品,稀释5倍,向稀释样品中添加1 μg/mL质量浓度的元素标准液,对稀释溶剂、ICP仪功率、等离子体气体流量、雾化气流量、进样延时等关键参数进行改变,然后测试元素添加1 μg/mL的回收率,以验证方法的耐用性范围。正常条件:采用水稀释,按“2.2”项下条件进样检测。方法调整1:采用1%硝酸稀释,上机检测;仪器条件:功率1.20 kW,等离子体气流量15.0 L/min,雾化气流量1.00 L/min,进样延时30 s。方法调整2:采用水稀释,上机检测;仪器条件:功率1.20 kW,等离子体气流量16.5 L/min,雾化气流量1.10 L/min,进样延时25 s。结果:通过在较小范围内改变稀释溶剂、等离子体气体流量、雾化气流量、进样延时等参数,各元素的回收率均能满足2015年版《中国药典》(四部)中的相关要求。表明所建立的方法具有较好的耐用性。

2.4 枸橼酸咖啡因注射液对玻璃影响的试验操作

2.4.1 高温试验 取枸橼酸咖啡因注射液(批号:20170501)100瓶置于药品稳定性试验箱中,60℃下放置10 d。于第10天取样混合均匀检测。

2.4.2 光照试验 取枸橼酸咖啡因注射液(批号:20170501)100瓶置于药品稳定性试验箱中,照度5 000 Lx条件下放置10 d,于第10天取样混合均匀检测。

2.4.3 冻融试验 取枸橼酸咖啡因注射液(批号:20170501)100瓶,以冻融试验条件为-18℃冷冻放置2天,40℃融化放置2 d为1个循环,按此循环处理3次,取样混合均匀检测。

2.4.4 灭菌试验 取枸橼酸咖啡因注射液(批号:20170501、20170502、20170503)100瓶,在121℃灭菌2 h,取样混合均匀检测。

2.5 枸橼酸咖啡因注射液对玻璃影响考察结果

2.5.1 pH 取“2.4.1”~“2.4.4”项下处理后的枸橼酸咖啡因注射液,根据2015年版《中国药典》(四部)中通则0631^[6]于试验前和各条件下分别测定样品pH值,结果在试验开始前、高温、光照、冻融、灭菌条件下,各样品pH值分别为4.58、4.60、4.61、4.58、4.58,均未见明显变化。

2.5.2 不溶性微粒 取“2.4.1”~“2.4.4”项下处理后的枸橼酸咖啡因注射液,根据2015年版《中国药典》(四部)中通则0903^[6]于试验前和各条件下分别测定各样品的不溶性微粒,判定标准为:每1 mL静脉注射液中10 μm及以上的微粒数不超过25粒,25 μm及以上的微粒数不超过3粒。结果,在试验开始前、高温、光照、冻融、灭菌条

件下≥10 μm微粒数分别为10.4、12.5、10.8、22.5、5.1粒/mL,≥25 μm微粒数分别为0.7、0.7、1.8、2.0、0.9粒/mL,符合相关要求。

2.5.3 安瓿瓶玻璃脱片趋势 取“2.4.1”~“2.4.4”项下样品,将安瓿瓶中样品溶液倒出,用水洗干净安瓿瓶,灌装0.5%亚甲基蓝溶液,静置20 min后倒出,用水小心灌入再倒出(不要冲洗),反复10次,至玻璃内表面的蓝色不再变化为止。肉眼观察亚甲基蓝在玻璃内表面的挂壁情况;将与药品接触部位玻璃,用光学显微镜观察。结果显示,在高温、光照、冻融、灭菌条件下,安瓿瓶玻璃均无脱片趋势。

2.5.4 样品中19种元素含量 取“2.4.1”~“2.4.4”项下处理后的枸橼酸咖啡因注射液,按“2.2”项下方法测定19种元素的含量。结果显示,在试验开始前、高温、光照、冻融、灭菌条件下,样品中As、Sb、Pb、Cd、Li、Mg、Ti、Zn、Cu、Cr、Ba、Fe、Co、Mn等均未检出,Al的含量分别为0.121、0.122、0.123、0.122、0.125 μg/mL;B的含量分别为1.047、1.107、1.124、1.011、1.014 μg/mL;Ca的含量分别为0.381、0.345、0.371、0.351、0.360 μg/mL;K的含量分别为:1.445、1.518、1.498、1.394、1.485 μg/mL;Si的含量分别为1.414、1.383、1.324、1.313、1.353 μg/mL。

3 讨论

PDE是指某一物质被允许摄入而不产生毒性的日平均最大剂量,根据最新Q3D规定,As、Sb、Pb、Cd、Li、Cu、Cr、Ba、Co的注射PDE值分别为15、90、5、2、250、300、1 100、700、5 μg/d,Mg、K、Fe、Zn、Na的注射PDE值均为1 800 μg/d^[4-5],Al、Si、Ca、B、Ti的注射PDE值分别为4.7^[7]、185 500^[8]、16 000^[9]、160^[10]、3 147 μg/d^[11-12]。AET值指根据人每日允许最大暴露量或安全性阈值/限定阈值、用药剂量以及制剂包装特点等计算每单个包装容器中特定的可提取物和/或浸出物含量。根据PDE值计算,As、Cd、Pb、Co、Mn、Zn、Cu、Li、Ba、Cr、Sb、Al、B、Ca、Fe、K、Mg、Si、Ti的AET值分别为18.1、108.4、6.0、2.4、19 277.1、223 494.0、1 566.3、301.2、192.8、502.4、1 566.3、3 791.6、1 566.3、361.4、1 325.3、843.4、1 566.3、6.0、301.2 μg/瓶(每瓶规格为3 mL:60 mg,换算即得)。

本研究结果显示,在高温、光照、冻融、灭菌条件下,19种元素测得的含量均远低于规定AET值,但在灭菌(121℃,2 h)条件下,Al、B、Si的含量均有一定的增加,但仍远远低于AET值,可见在考察药品对玻璃影响时需重点考察灭菌条件下Al、B、Si的含量,因玻璃成分中大部分为Al、B、Si元素,因此在考察药品与玻璃影响时,建议重点关注Al、B、Si的含量,使其低于规定的AET值。

本研究证明,将枸橼酸咖啡因注射液进行高温、光照、冻融、灭菌试验,检测试验后的pH值、不溶性微粒、安瓿瓶玻璃脱片趋势以及可能浸出的As、Sb、Pb、Cd、Ca、Si、K、Li、B、Al、Mg、Ti、Zn、Cu、Cr、Ba、Fe、Co、Mn的含量;结果表明,安瓿瓶玻璃未见腐蚀及脱片,药液pH值无明显变化,药液中不溶性微粒符合2015年版《中国

大理白族自治州不同居群坚龙胆叶中裂环烯醚萜类物质含量的研究[△]

赵志莲^{1,2*}, 张琳¹, 李海峰^{1,2#} (1. 大理大学药学与化学学院, 云南大理 671000; 2. 大理农林职业技术学院, 云南大理 671003)

中图分类号 R284 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0647-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.18

摘要 目的: 探讨大理白族自治州(简称大理州)不同居群坚龙胆叶中裂环烯醚萜类物质(龙胆苦苷、獐牙菜苦苷、獐牙菜苷)的含量, 为坚龙胆优良品种筛选及其开发应用提供参考。方法: 采用高效液相色谱法(HPLC)测定大理州不同居群坚龙胆叶中裂环烯醚萜类物质含量, 建立其HPLC指纹图谱, 并运用单因素方差分析、总含量聚类分析和主成分分析法对不同居群坚龙胆叶中裂环烯醚萜类物质的含量进行研究。结果: 大理州不同居群坚龙胆叶中龙胆苦苷、獐牙菜苦苷、獐牙菜苷的含量及其总含量差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 确定了HPLC指纹图谱中12个共有峰, 除感通居群外, 其余共有峰HPLC指纹图谱相似度均在0.972以上, 并指认了其中龙胆苦苷、獐牙菜苦苷、獐牙菜苷3个与活性相关的特征峰; 不同居群坚龙胆叶中龙胆苦苷、獐牙菜苦苷、獐牙菜苷总含量聚类分析和HPLC指纹图谱主成分分析结果相同。结论: 大理州不同居群坚龙胆叶中龙胆苦苷、獐牙菜苦苷、獐牙菜苷含量差异较大; 除感通居群外, 不同居群坚龙胆叶中裂环烯醚萜类物质相似度较高。

关键词 大理白族自治州; 居群; 裂环烯醚萜类物质; 坚龙胆叶; 高效液相色谱法; 含量测定; 指纹图谱; 聚类分析; 主成分分析

药典》(四部)相关要求, 且药液中As、Sb、Pb、Cd、Li、Mg、Ti、Zn、Cu、Cr、Ba、Fe、Co、Mn元素等均未检出, Al、B、Ca、K、Si含量均远远低于其AET值, 符合要求, 由此证明枸橼酸咖啡因注射液对玻璃没有影响。

综上, 本试验所采用试验条件均参照枸橼酸咖啡因注射液生产、储存过程中的最严苛条件, 结果药品未对玻璃发生作用。

参考文献

[1] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 药品包装材料与药物相容性试验指导原则[S]. 2012-09-07.

[2] 何光照, 曾凡, 张凤玲, 等. 5-羟色胺3受体拮抗药与地塞米松磷酸钠配伍相容性的研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(20): 2875-2877.

[3] 国家食品药品监督管理总局. 化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则[S]. 2015-07-28.

[4] ICH. *Quality guidelines*[EB/OL]. [2017-07-21]. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.

[5] European medicines agency. *Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents*

[EB/OL]. (2008-02-21) [2017-07-21]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 77-78, 114-115.

[7] LLOBET JM, COLOMINA MT, SIRVENT JJ, et al. Reproductive toxicology of aluminum in male mice[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1995, 25(1): 45-51.

[8] MARTIN KR. The chemistry of silica and its potential health benefits[J]. *J Nutr Health Aging*, 2007, 11(2): 94-97.

[9] ALLEN LH. Calcium bioavailability and absorption: a review[J]. *Am Soc Nutrition*, 1982, 35(4): 783-808.

[10] NAGHII MR, MOFID M, ASGARI AR, et al. Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2011, 25(1): 54-58.

[11] WARHEIT DB, HOKE RA, FINLAY C, et al. Development of a base set of toxicity tests using ultrafine TiO₂ particles as a component of nanoparticle risk management[J]. *Toxicol Lett*, 2007, 171(3): 99-110.

[12] FABIAN E, LANDSIEDEL R, MA-HOCK L, et al. Tissue distribution and toxicity of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles in rats[J]. *Arch Toxicol*, 2008, 82(3): 151-157.

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81102806)
* 副教授, 硕士。研究方向: 药用植物生物技术及品质评价。E-mail: 2630881673@qq.com
通信作者: 教授, 硕士。研究方向: 药用植物次生代谢、品质评价及质量控制标准。电话: 0872-2257415。E-mail: lihfzh888@sina.com

(收稿日期: 2017-08-01 修回日期: 2017-12-23)
(编辑: 刘明伟)