

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.10.006

新型冠状病毒肺炎治疗用中药注射剂 溶剂选择合理性探讨*

邵怡¹, 彭电^{2△}

(1. 广西壮族自治区贵港市妇幼保健院, 广西 贵港 537100; 2. 湖南长沙卫生职业学院, 湖南 长沙 410100)

摘要:目的 分析《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》中治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的中药注射剂的溶剂选用情况,为临床合理用药提供参考。方法 以溶剂为切入点,以药品说明书及《中药注射剂临床使用基本原则》《中成药临床指导原则》《中药注射剂处方点评指南》为依据,探讨诊疗方案中 COVID-19 治疗用中药注射剂的溶剂选择合理性。结果 COVID-19 治疗用中药注射剂中,建议选用5%葡萄糖注射液作溶剂的有生脉注射液、参附注射液和参麦注射液,选用0.9%氯化钠注射液作溶剂的有痰热清注射液、血必净注射液、喜炎平注射液、醒脑静注射液;热毒宁注射液溶剂可选用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液。结论 诊疗方案中 COVID-19 治疗用中药注射剂的溶剂选择值得商榷,有必要进行全面合理的溶剂配伍研究,明确其注意事项,确保中药注射剂的使用安全。

关键词:新型冠状病毒肺炎;中药注射剂;溶剂;不溶性微粒;药物配伍;合理用药

中图分类号:R932;R211

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)10-0020-04

Rationality of Solvent Selection of Traditional Chinese Medicine Injections for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

SHAO Yi¹, PENG Dian²

(1. Guigang Maternal and Child Health Hospital, Guigang, Guangxi, China 537100; 2. Changsha Health Vocational College, Changsha, Hunan, China 410100)

Abstract: Objective To analyze the solvent selection of traditional Chinese medicine(TCM) injections recommended in the *Diagnosis and Treatment Plan for the Coronavirus Disease 2019(COVID-19)*, and to provide reference for clinical rational use of drugs.

Methods With solvent as the starting point, the rationality of solvent selection of TCM injections for the treatment of COVID-19 in the *Diagnosis and Treatment Plan* was discussed on the basis of drug specification, *The Basic Principles of Clinical Use of TCM Injection*, *The Clinical Guiding Principles of Chinese Patent Medicine* and *The Prescription Review Guide of TCM Injection*. **Results** For TCM

*基金项目:湖南省教育厅科学研究项目[19C0148]。

第一作者:邵怡,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药事管理和临床药学,(电话)0775-4598982(电子信箱)shaoyi502@163.com。

△通信作者:彭电,男,博士研究生,副教授,主研究方向为中药新药研发,(电话)0731-84879732(电子信箱)154514812@qq.com。

- published)
- [12] OH M, PARK WB, PARK SW, et al. Middle East respiratory syndrome: what we learned from the 2015 outbreak in the Republic of Korea[J/OL]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(2): 233-246.
- [13] GUAN WJ, NI ZY, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1708-1720.
- [14] CHAN JF, YUAN S, KOK KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster[J]. *Lancet*, 2020, 395: 514-523.
- [15] WANG YX, WANG YY, CHEN Y, et al. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia(COVID-19) implicate special control measures[J/OL]. *J Med Virol*, 2020; 25748. (2020-05-05) [2020-05-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134116>.
- [16] PAN F, YE T, SUN P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus(COVID-19) pneumonia[J]. *Radiology*, 2020, 295: 715-721. doi:10.1148/radiol.202000370.
- [17] FANG Y, ZHANG H, XIE J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR [J/OL]. *Radiology*, 2020; 200432. (2020-02-19) [2020-04-05]. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000432>. [published online ahead of print]
- [18] XIE X, ZHONG Z, ZHAO W, et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing[J/OL]. *Radiology*, 2020; 200343. (2020-02-12) [2020-04-05]. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000343>. [published online ahead of print]
- [19] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. (2020-02-06) [2020-04-05]. <http://bgs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-02-06/12847.html>.
- [20] World Health Organization. Coronavirus Disease 2019(COVID-19): situation report - 30[EB/OL]. (2020-02-20) [2020-04-05] https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200219-sitrep-30-covid-19.pdf?sfvrsn=6e50645_2.

(收稿日期:2020-04-13;修回日期:2020-05-06)

Injections for the treatment of COVID-19, 5% Glucose Injection was recommended as the solvent of Shenmai Injection, Shenfu Injection and Shenmai Injection, 0.9% Sodium Chloride Injection was chosen as the solvent of Tanreqing Injection, Xuebijing Injection, Xiyanning Injection and Xingnaojing Injection, 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Glucose Injection were chosen as the solvent of Reduning Injection. **Conclusion** The solvent selection of TCM injections for the treatment of COVID-19 is worth discussing. It is necessary to conduct a comprehensive and reasonable study on the compatibility of solvents, clarify the matters needing attention of solvents, and ensure the safe use of TCM injections.

Key words: coronavirus disease 2019; traditional Chinese medicine injections; solvent; insoluble particles; drug compatibility; rational drug use

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情暴发以来,至今已席卷全球,严重威胁着人类的生活和生命健康,但目前尚无确切有效的抗病毒药物和疫苗问世。中医药在COVID-19的救治中显示出明确的疗效^[1-3]。自国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(简称《诊疗方案》)试行第三版开始加入中医药治疗,并一直延续到试行第七版。试行第七版《诊疗方案》中,针对抗病毒中医诊疗推荐了8个中药注射剂品种,用于重型、危重型病例抗病毒、退热、减轻炎症反应及增强免疫等治疗,并明确了具体用法^[4]。现以《诊疗方案》推荐的中药注射剂选用的溶剂与药品说明书、相关专家共识和指南做比较,并以《中药注射剂临床使用基本原则》(2008)《中成药临床指导原则(2010)》《中药注射剂处方点评指南(2012)》(简称《处方点评指南》)等为依据,寻找相关证据,探讨溶剂选择的合理性,以期为抗击COVID-19疫情的临床一线合理使用中药注射剂提供参考。现报道如下。

1 中药注射液溶剂选择的重要性

《国家药品不良反应监测年度报告》(2018年)显示,中药注射剂静脉注射给药途径的不良反应/不良事件占48.7%,其他注射给药途径占0.6%^[5]。在引起中药注射液不良反应的诸多因素中,溶剂选择不适宜是较普遍的因素之一。中药注射剂成分复杂,单味中药注射剂品种较少,多为复方制剂。单味中药也含有几十种成分,复方则由几味甚至几十味中药组成。而有些中药药效成分本身就有致敏作用,如金银花中绿原酸、水牛角所含的蛋白质等。有一些成分如色素、鞣质、淀粉、蛋白质等,以胶态形式存在于药液中,在药物与液体溶剂配伍后会发生氧化聚合,导致不溶性微粒增加。有些中药注射剂中含有的生物碱、皂苷在与溶剂配伍后,由于pH改变而析出,导致不溶性微粒数大大增加。此外,中药注射剂中的增溶剂、助溶剂、稳定剂等附加剂也增加了其物理化学变化的复杂性。中药注射剂加入溶剂后,会发生复杂的化学、物理反应,影响其稳定性和疗效。

中药注射剂的溶剂选择不当,易致不溶性微粒增多,引起刺激性炎症循环障碍、微血管阻塞等不良反应^[6]。中药注射剂的溶剂选择不当,易导致有效成分析出,增加不溶性微粒数量,造成血肿损伤和坏死等情况发生^[7]。

可见,中药注射剂的溶剂选择是安全用药的关键环节,应严格按药品说明书、《中药注射剂临床使用基本原则》和《中成药临床指导原则》等要求,选用正确的溶剂。

2 抗COVID-19的中药注射液溶剂选择

试行第七版《诊疗方案》推荐的抗COVID-19中药注射剂有喜炎平注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、醒脑静注射液、参麦注射液、生脉注射液、参附注射液和血必净注射液。针对这些中药注射剂,通过研究《诊疗方案》、相关指南和药品说明书,并结合临床应用专家共识^[8-10],梳理其所用溶剂,发现所选溶剂多为0.9%氯化钠注射液(NS),仅生脉注射液和参麦注射液推荐溶剂为葡萄糖注射液(GS,5%和10%)。详见表1。

表1 中药注射液配伍溶剂选择比较

药品名称	诊疗方案	说明书	专家共识	处方点评指南
喜炎平注射液	NS	5% GS, NS	5% GS, NS	
热毒宁注射液	NS	5% GS, NS		
痰热清注射液	NS	5% GS, NS		
醒脑静注射液	NS	5% GS, 10% GS	NS	
血必净注射液	NS	NS		NS
参麦注射液	GS	5% GS		GS
生脉注射液	GS	5% GS		GS
参附注射液	NS	5% ~ 10% GS	5% GS, 10% GS	GS

3 溶剂对中药注射剂稳定性的影响

中药注射液与溶剂配伍后会发生各种化学、物理反应,影响溶液稳定性,从而影响注射液的有效性和安全性。针对所用中药注射剂溶剂配伍后稳定性的相关文献进行归纳,发现中药注射剂与所选择的溶剂配伍后,稳定性会有不同程度的改变。稳定性指标包括外观、颜色、溶液性状、pH、混合液中不溶性微粒数等。详见表2。

4 抗COVID-19中药注射剂溶剂选择的适宜性分析

4.1 应选用5%GS作为溶剂的中药注射剂

参麦注射液:含有皂苷类有效成分,在酸性溶液中易水解,苷元水溶性下降,易产生微粒和混浊,其pH为4.0~6.5,故更适合与pH相近的GS配伍。参麦注射液与NS配伍后不溶性微粒数较5%GS增加明显,可能是中药注射剂含有的少量鞣质在水中呈胶体状态,加入电解质后产生盐析所致^[19]。孟作文等^[20]的研究也证实,参麦注射液与NS配伍后不溶性微粒数较5%GS增加明

表2 诊疗方案所推荐中药注射剂与常见溶剂配伍稳定性(室温)

中药注射剂	配伍溶剂	配伍后稳定性
热毒宁注射液	5% GS, NS	4 h 内溶液外观、pH 无明显变化, 粒径 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒数在正常范围内, 4 h 内配伍稳定 ^[11]
痰热清注射液	NS, 5% GS, 10% GS	3 h 内溶液澄明度无明显变化, pH 变化幅度较小, NS 配伍微粒最少 ^[12]
血必净注射液	NS, 5% GS, 10% GS	有效成分、pH 在 8 h 内相对稳定, 微粒数随放置时间延长而增加, 微粒数超标, 10% GS 不适宜配伍 ^[13]
喜炎平注射液	5% GS, NS	4 h 内配伍药液的性状、pH、不溶性微粒、主要成分含量没有显著差异, 4 h 内配伍稳定; 但在相同浓度下, NS 为稀释剂的药液不溶性微粒数较 5% GS 少 ^[14]
参麦注射液	5% GS	配伍后 4 h 内稳定性较好, 样品配伍前后外观、性状、不溶微粒、可见异物、pH 及紫外吸收最大波长和吸光度均无明显变化 ^[15]
生脉注射液	5% GS	5 h 内不避光环境下, 5% GS 配伍液的澄明度颜色无明显变化, 也没有发生浑浊或沉淀, 但配伍 1 h 后人参皂苷 Rg_1 的含量明显下降, 建议配伍后应在 1 h 内输注完毕 ^[16]
参附注射液	NS, 5% GS, 10% GS	与 NS 配伍后, 4 h 内溶液澄明, 未见沉淀生成及变色, pH 略有变化, 但不溶性微粒增加, 紫外吸收最大峰值有显著变化 ^[17]
醒脑静注射液	NS, 5% GS, 10% GS	与 3 种溶剂配伍后 pH 有变化但无明显差异; 测得 5% 及 10% GS 配伍液微粒数超过药典规定标准; 配伍 NS 不溶性微粒则合格 ^[18]

显。葡萄糖溶液由于浓度越大黏度越大, 可能会更易析出不溶性微粒。故推荐参麦注射液用 5% GS 稀释使用。

生脉注射液: 冯珺等^[16]的研究显示, 生脉注射液与 5% GS 配伍后微粒数明显比与 NS 配伍后的微粒数少, 只有与 5% GS 配伍后粒径 $25 \mu\text{m}$ 及以上的微粒数符合《中国药典》的限量规定。试行第七版《诊疗方案》推荐用 GS 稀释, 葡萄糖溶液因配置浓度不同有 5% 和 10% 两种, 均不含电解质, 而 5% GS 为等渗溶液, 10% GS 为高渗溶液。静脉滴注途径给药时, 应将溶液渗透压限度严格控制在等渗值附近^[19]。因此, 推荐生脉注射液用 5% GS 稀释使用。

参附注射液: 试行第七版《诊疗方案》推荐用 NS 作溶剂, 而药品说明书、临床应用专家共识和处方点评指南则推荐使用 5% 或 10% GS 作溶剂。有研究显示, 参附注射液与 NS 配伍后, 4 h 内溶液澄明, 未见沉淀生成及变色, pH 略有变化, 但不溶性微粒增加, 且紫外吸收最大峰值有显著变化, 因此不能与 NS 配伍^[17]。此外, 由于参附注射液的 pH 偏酸性, 与 NS 配伍后可能会因盐析作用降低输液稳定性, 导致不良反应发生概率升高^[21]。药品说明书中注明, 可选用 5% 或 10% GS 为溶剂, 优先选择 5% GS^[22]。因此, 参附注射液建议用 5% GS 作溶剂。

4.2 应选用 NS 作为溶剂的中药注射剂

血必净注射液: 虽然血必净注射液稳定性试验结果显示, 与 NS 和 5% GS 配伍后有效成分、pH 在 8 h 内相对稳定^[13], 但因其偏碱性, 在酸性条件下药物中酚酸类成分可能游离析出, 故静脉滴注时不宜和其他酸性较强的药物配伍。而 NS 偏碱性, 二者酸碱性接近, 适合选用 NS 作溶剂。药品说明书和《诊疗方案》均建议用 NS 作溶剂。

醒脑静注射液: 临床应用专家共识^[10]提到, 醒脑静注射液配伍 GS 较 NS 发生的不良反应多, 可能原因是葡萄糖的 pH 低于 NS, 醒脑静注射液配伍 GS 后形成的微粒直径显著高于 NS, 而后者则在合格范围内。有研究发现, 临床选择醒脑静注射液的溶剂时, 最适宜的是 NS^[18]。

喜炎平注射液: 其主要成分为水溶性穿心莲内酯, pH 为 4~7, 与偏酸性输液配伍, 稳定性和效价都有所降低。GS pH 为 3.5~5.5, NS pH 为 5~7, 两者 pH 不同。杨小玲等^[14]研究了喜炎平注射液与 5% GS 和 NS 配伍的稳定性, 结果显示, 与 5% GS 配伍用量为 30 mL 时, 药液不溶性微粒出现不合格现象; 在相同浓度下, NS 作为稀释剂时药液的不溶性微粒数较 GS 少。因此, 建议喜炎平注射液以 NS 作溶剂为宜。

痰热清注射液: 张丹丹等^[12]对其与 5 种输液配伍后的澄明度及不溶性微粒进行了考察, 除 NS 外, 痰热清与 5% GS 和 10% GS、果糖和木糖醇的配伍液会随时间的延长而析出更多的微粒。因此, 临床用痰热清注射液时溶剂的最佳选择是 NS。

4.3 可选用 NS 或 5% GS 作溶剂的中药注射剂

李森等^[23]的研究显示, 热毒宁注射液分别与 5% GS 和 NS 配伍, 配伍溶液在 0~6 h 内绿原酸等 9 种成分的含量无显著变化, 表明该 9 种成分在配伍药液中均稳定。此研究结果还显示, 热毒宁注射液在与 5% GS 及 NS 配伍后, 其 pH 均无显著变化, 可见热毒宁注射液在这两种溶剂中均有较高的稳定性。同时, 在与 GS 配伍后, 其稳定性将受到影响, 患者出现不良反应的概率显著升高。因此, 热毒宁注射液可选用 0.9% NS 或 5% GS 作为溶剂。

5 结语

不溶性微粒是指肉眼不可见的物质, 具有较严重的危害性。在中药注射剂和溶剂配置过程中, 混合液的性状改变会引起不溶性微粒增多, 从而易引发不良反应。对于中药注射剂, 正确选择溶剂是安全用药的前提, 也是发挥其疗效的基础。邹凤丹^[24]报道, 183 例中药注射剂不良反应中溶剂种类不适宜达 118 例, 说明选择不合理的溶剂是导致不良反应发生的重要原因。溶剂选择不当是引发不溶性微粒数量超标, 从而引发不良反应发生的重要因素之一。不溶性微粒增加或聚集有可能堵塞毛细血管, 从而引发不良反应^[25]。

钠离子和氯离子是机体重要的电解质,对于维持人体正常的血液和细胞外液的容量和渗透压起着非常重要的作用。有研究显示,由于受溶液中氯离子和钠离子影响,中药注射剂的有效成分及附加剂等可能通过相互作用使溶液中游离的氯离子和钠离子数增加而升高电导率,患者输入过多氯离子和钠离子可致水钠潴留,引起水肿、血压升高、心率加快、胸闷、呼吸困难等,甚至急性左心衰竭^[26]。一般来说,大部分中药注射剂含有未去除的大分子物质,氯化钠含有钠离子和氯离子,易析出大分子物质。因此,大多数中药注射剂选择不含电解质的GS作溶剂,而由于黏性不同,选择5%GS更适宜。

针对如何合理选择中药注射剂溶剂,减少不溶性微粒量,笔者建议:首先,要遵循药品说明书和有关循证医学证据选用溶剂,配置时集中于静脉用药调配中心统一配制、注射器使用带终端滤器的输液器具等,以减少最终进入机体的输液微粒。其次,国家应加大研究力度,尤其重视临床对中药注射剂上市后各个环节的再评价研究。最后,医药企业要加大中药注射剂和溶剂配伍的研究,针对临床应用出现的状况和遇到的问题及时调整、修改药品说明书,各环节共同把关,减少中药注射剂不溶性微粒问题,保证安全用药。

中药注射剂溶剂的选择,与药品本身的性质、溶剂的pH等有一定的相关性。目前推荐用于新冠肺炎的中药注射剂的溶剂选择值得商榷,有必要进行全面合理的溶剂配伍研究,明确选用溶剂的注意事项,确保中药注射剂的安全使用。

综上所述,对于抗COVID的中药注射剂,建议选用5%GS作为溶剂的有生脉注射液、参附注射液和参麦注射液,宜选用NS作为溶剂的有痰热清注射液、血必净注射液、喜炎平注射液、醒脑静注射液,可选用NS或5%GS作为溶剂的有热毒宁注射液。

参考文献:

[1] 夏文广,安长青,郑婵娟,等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎34例临床研究[J]. 中医杂志,2020,61(5):375-382.
[2] 罗丹,张海明,于兆民,等. 中西医结合诊治新型冠状病毒肺炎的几点思考[J]. 上海中医药杂志,2020,54(4):1-4.
[3] 程德忠,王文菊,李毅,等. 51例新型冠状病毒肺炎患者应用中药连花清瘟疗效分析:多中心回顾性研究[J]. 天津中医药,2020:004. (2020-03-10)[2020-03-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1349.R.20200310.1024.004.html>.
[4] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-03-26]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
[5] 国家食品药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告[J]. 中国药物评价,2019,36(6):476-480.

[6] 郝翠,刘逢芹. 中药注射剂不良反应的研究进展[J]. 药物研究,2017,36(6):369-372.
[7] 谭朝丹,陈伟成,刘娟,等. 某院近3年中药注射剂不良事件与超说明书用药相关性分析[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(21):1900-1904.
[8] 王志飞,张洪春. 喜炎平注射液治疗呼吸系统感染性疾病临床应用专家共识(成人版)[J]. 中国中药杂志,2019,44(24):5282-5286.
[9] 赵晓东,张新超. 参附注射液急重症临床应用专家共识[J]. 临床急诊杂志,2018,19(10):651-657.
[10] 陈玉国,岳茂兴. 急危重病(症)救治中醒脑静注射液临床应用专家共识[J]. 中国急救医学,2018,38(11):65-70.
[11] 朱小丽,马红芳,孙红爽,等. 8种常用中药注射剂输液配伍稳定性考察[J]. 解放军药学报,2015,31(5):432-434.
[12] 张丹丹,刘远文,王全洪. 痰热清注射液与5种输液配伍后的澄明度及不溶性微粒考察[J]. 中国中药杂志,2015(11):1544.
[13] 穆殿平,王春革,任晓文,等. 血必净注射液与不同溶媒配伍的稳定性研究[J]. 现代药物与临床,2013,28(6):995-999.
[14] 杨小玲,程帆,李志勇,等. 喜炎平注射液与溶媒配伍稳定性研究[J]. 中华中医药杂志,2012,27(5):1414-1417.
[15] 时扣荣,王卓,陈伟成,等. 3种常用中药注射剂配伍不同溶媒的稳定性考察[J]. 药学与临床研究,2017,25(1):17-20.
[16] 冯璐,曹佳薇,姚君,等. 生脉注射液与常用输液配伍稳定性研究[J]. 浙江中西医结合杂志,2015,26(1):81-84.
[17] 朱春梅,吴民,赵江琳. 7种中药注射液在生理盐水中的稳定性考察[J]. 西北药学杂志,2009,24(5):389-390.
[18] 陈圆,裴光明. 醒脑静注射液配伍不同稀释液后不溶性微粒的对比观察[J]. 湖北中医杂志,2016,38(3):72-73.
[19] 沈斌,蒋利亚,王晓凌,等. 中药注射剂超说明书用药研究与合理性评价中国临床药理学与治疗学[J]. 中国临床与药理学杂志,2019,24(2):223-227.
[20] 孟作文,翟凤琴,康彩丽. 参麦注射液与常用药物配伍稳定性研究[J]. 临床合理用药,2016,9(7c):44-45.
[21] 王晓阳. 指南推荐中药注射剂在新型冠状病毒肺炎治疗的应用及药学监护[J/OL]. 中国医院药学杂志,2020:002. (2020-03-09)[2020-03-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.r.20200309.1053.002.html>.
[22] 张文,杨小骏. 中药注射剂溶媒的临床合理应用[J]. 中国执业药师,2014,11(10):28-31.
[23] 李森,王永香,孟瑾. 热毒宁注射液与两种常用溶媒配伍后成分稳定性研究[J]. 药学与临床研究,2015,23(2):150-152.
[24] 邹凤丹. 中药注射剂不良反应事件发生与临床不合理用药的相关性[J]. 北京中医药,2018,37(10):991-995.
[25] 冯强,黄惠红,朱婷婷. 中药注射剂溶媒类型滴速与中药注射剂不良反应相关性分析[J]. 河南中医,2015,35(12):3200-3201.
[26] 程正平,万长秀,林玲,等. 10种中药注射液与两种常用溶媒配伍后不溶性微粒的观察[J]. 护理研究,2013,27(15):1476-1478.

(收稿日期:2020-04-01)