·综述·

药用辅料中乙二醇、二甘醇和三甘醇杂质控制现状和思考

王　珏[1],王晓锋[1],张雪妍[1],赵　霞[1],宁保明[1],凌　霄[3],涂家生[4],杨　锐[1],张　军[2*],孙会敏[1*]
(1 国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室/中国食品药品检定研究院,北京 100050;
2 国家药典委员会,北京 100061; 3 美国药典标准研发技术服务(上海)有限公司,上海 200131;
4 中国药科大学,南京 210000)

[摘要] 本文深入探讨了药用辅料中乙二醇、二甘醇和三甘醇杂质的质量控制现状及其监管动态。自20世纪40年代以来,全球范围内因乙二醇或二甘醇误用或污染而引发的公众安全事件频发,引起了全球药品监管机构的密切关注。各监管机构纷纷出台相应举措,以避免类似药害事件的再次发生。本文详细阐述了乙二醇、二甘醇和三甘醇的来源、用途、安全性及各国药典标准和药品监管部门管理现状。通过对代表性辅料产品中上述3种杂质含量检测,揭示了乙二醇、二甘醇和三甘醇在药用辅料中潜在的风险。基于此,本文提出强化标准制定、加大监管力度、完善安全性评估等举措,旨在确保药用辅料及其供应链的安全性,避免类似药害事件的重演。研究结果表明,构建3种杂质严格的检测方法和标准对于保障药品整体质量与安全性具有关键意义,尤其在辅料质量控制层面,应给予与原料药同等程度的重视。

[关键词] 药用辅料;乙二醇;二甘醇;三甘醇;杂质;质量控制
[中图分类号] R921.2　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2026)07-0710-12

Current status and considerations on the control of ethylene glycol, diethylene glycol, and triethylene glycol impurities in pharmaceutical excipients

WANG Jue[1], WANG Xiao-feng[1], ZHANG Xue-yan[1], ZHAO Xia[1], NING Bao-ming[1], LING Xiao[3], TU Jia-sheng[4], YANG Rui[1], ZHANG Jun[2*], SUN Hui-min[1*]
(1 *Key Laboratory of Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing* 100050, *China*; 2 *National Medical Products Administration Pharmacopoeia Commission, Beijing* 100061, *China*; 3 *USP Standards R&D Technical Service (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai* 200131, *China*; 4 *China Pharmaceutical University, Nanjing* 210000, *China*)

[**Abstract**] This article provides an in-depth exploration of the current quality control status and regulatory developments concerning ethylene glycol, diethylene glycol, and triethylene glycol impurities in pharmaceutical excipients. Since the 1940s, global public safety incidents caused by the misuse or contamination of ethylene glycol or diethylene glycol have occurred frequently, drawing significant attention from regulatory authorities worldwide. Regulatory agencies have introduced corresponding measures to prevent the recurrence of such incidents. The article details the sources, uses, safety profiles of ethylene glycol, diethylene glycol, and triethylene glycol, as well as their respective pharmacopoeial standards and the current regulatory landscape. Testing for the presence of these three impurities in representative excipient products has revealed potential risks posed by ethylene glycol, diethylene glycol, and triethylene glycol in pharmaceutical excipients. Based on these findings, the article proposes recommendations for strengthening detection standards, enhancing regulatory oversight, and improving safety assessments to ensure the safety of pharmaceutical excipients and prevent similar pharmaceutical disasters. The results indicate that establishing rigorous detection methods and standards for these three impurities is crucial for ensuring the overall

[作者简介] 王珏,女,研究方向:药用辅料质量控制和制剂应用。联系电话:(010)67095126,E-mail: wangjue2020@nifdc.org.cn。
[通讯作者] *孙会敏,男,研究员,研究方向:药用辅料、药包材质量控制和制剂应用。联系电话:(010)53852506,E-mail:sunhm@126.com。
*张军,男,主任药师,研究方向:药品标准。联系电话:(010)67079583,E-mail:zhangjun@chp.org.cn。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.07.006

quality and safety of pharmaceuticals, especially in the quality control of excipients, which should be given equal importance as that of active pharmaceutical ingredients.

[**Key words**] pharmaceutical excipients; ethylene glycol; diethylene glycol; triethylene glycol; impurity; quality control

20 世纪以来,全球范围内因乙二醇(ethylene glycol,EG)与二甘醇(diethylene glycol,DEG)的误用或滥用所引发的公众安全事件,受到了广泛关注。其中,最为人熟知的当属 1937 年发生于美国的“磺胺酏剂事件”,该事件致使 107 人死亡,同时也推动了《联邦食品、药品和化妆品法案》的出台。此外,1992 年阿根廷的“蜂胶糖浆”事件、1995—1996 年间对乙酰氨基酚糖浆引发的海地儿童中毒事件、2006 年亮菌甲素注射液事件、巴拿马毒糖浆事件、2008 年尼日利亚儿童出牙糖浆事件等,均与二甘醇污染存在关联。2022—2003 年间,冈比亚、印度等至少 7 个国家报告了多起确诊或疑似受到高浓度二甘醇和乙二醇污染的儿童非处方止咳糖浆事件,其中 3 个国家 300 余人死亡且大多数是 5 岁以下的幼儿。此类药害事件累计造成 600 余人死亡,且屡禁不止。这些事件的成因是什么?问题根源何在?如何进行科学合理地解决?这些问题值得各国药品监管部门深入思索。

《中华人民共和国药典》2025 年版已正式发布,此版药典深入贯彻落实了药品监管“四个最严”的要求,充分彰显了我国药品监管体系的高标准与严要求。《中华人民共和国药典》2025 年版四部以科学性和国际化为导向,全面优化了药用辅料质量标准,引入了先进的分析技术和质量控制方法,以保障药品的安全性、有效性以及质量可控性。《中华人民共和国药典》2025 年版四部进一步拓展了药用辅料品种标准的收载范围,相较于 2020 年版增长了 15.5%,总数达到 387 个。

乙二醇、二甘醇和三甘醇(triethylene glycol,TEG)存在于由环氧乙烷或环氧丙烷合成的辅料之中,目前新版药典收录的此类辅料约有 28 个品种。针对不同的辅料品种,《中华人民共和国药典》2025 年版依据产品的具体状况,对乙二醇、二甘醇和三甘醇进行了相应的质量控制。然而,鉴于三甘醇安全性数据研究尚不充分,在相关的品种标准中,尚未形成更多共识,也未得到明确体现。本文详细探讨了乙二醇、二甘醇及三甘醇的来源与用途、标准及监管法规现状、现有的安全性数据,以及代表性辅料产品中这 3 种杂质的检测结果。此外,为制订更为严谨的标准,建议将三甘醇与乙二醇、二甘醇置于同等重要的地位,在标准中予以管控。

1 乙二醇、二甘醇和三甘醇的来源及用途

乙二醇是一种低分子量有机化合物,与丙三醇(或称甘油)和丙二醇(propylene glycol,PG)性质相似,是一种无色、透明、无臭、黏稠、有甜味的液体[1],由于具有一定的毒性,在食品、药品和化妆品领域的应用受到限制[2]。而丙二醇和丙三醇相对安全,被美国 FDA 收录为“公认为安全(generally recognized as safe,GRAS)”的物质,在食品、药品、化妆品中广泛应用。二者均为低分子量多元醇,是药物制剂的重要溶剂。丙二醇主要用于糖浆剂或注射剂中[3];丙三醇常用作口服溶液剂或糖浆剂中的溶剂、增稠剂或甜味剂等,处方用量较大。

在化工领域,乙二醇作为生产聚酯纤维、聚酯树脂、增塑剂以及非离子表面活性剂的关键原材料与加工助剂[4],抑或作为机械设备的防冻剂和制冷剂,再或是作为涂料、油墨及染料的溶剂等方面,均具有极为重要的工业价值[5]。

国内乙二醇的生产主要采用环氧乙烷水合法[6]。该工艺的副产物为一种高沸点混合物——多缩乙二醇,简称为“多甘醇”。多甘醇是一种黏稠的黑色液体,常被用作燃料。其中,三甘醇的含量在总量中占据一定比例,其余成分为二甘醇、四甘醇以及少量的乙二醇[7]。采用负压蒸馏这一简易分离方法,可从多甘醇中提取出二甘醇、三甘醇和混合二元醇。此方法投资成本低且工艺流程简单[8]。

主反应:环氧乙烷与水在催化剂(如酸或碱)作用下反应生成乙二醇(见图 1)。

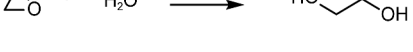


图 1 环氧乙烷与水在催化剂作用下反应生成乙二醇(主反应)

副反应:环氧乙烷还可能继续与生成的乙二醇反应,生成二甘醇和三甘醇(见图 2)。

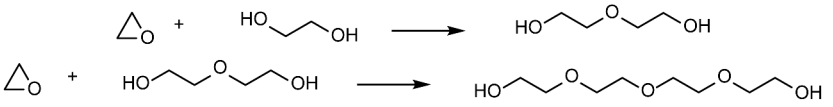


图 2 环氧乙烷水合法生成二甘醇和三甘醇(副反应)

二甘醇和三甘醇在精细化工领域具有多种用途,包括作为脱水干燥剂、溶剂、润湿剂、增塑剂和润滑剂等。其广泛应用于石油勘探、天然气处理、化工、化纤、烟草、塑料和冶金等诸多行业[9]。相较于其他多元醇,三甘醇具有更低的溶剂损失和更高的热降解温度,因而成为气体脱水过程中普遍使用的溶剂[10]。混合二元醇可用于制备硼酸酯(合成刹车液的关键成分)和不饱和聚酯树脂(相较于使用乙二醇效果更优)。因此,多甘醇的回收利用能够产生显著的经济效益。

在药品领域,基于安全性考量,乙二醇、二甘醇和三甘醇均应予以禁用,且需对其作为杂质进行严格的限量[11]管控。以环氧乙烷或环氧丙烷为原料生产的聚合物辅料或乙氧基化产物通常含有此类杂质。美国药典(United States Pharmacopeia, USP)认为,对乙二醇和二甘醇进行控制,目的是防止出于经济目的的掺假或污染。

2 乙二醇、二甘醇和三甘醇的安全性

在已发生的药害事件中,受害群体大多数是儿童并且毒性表现多为急性肾损伤[12-13]。乙二醇和二甘醇均可被醇脱氢酶和醛脱氢酶代谢,产生有毒代谢产物,可导致昏迷、癫痫发作、代谢性酸中毒和肾衰竭,但二者损伤机制不同[14]。乙二醇可在肠道中迅速吸收,在摄入后 1 ~ 4 h 达到峰值浓度[15]。乙二醇经酒精脱氢酶氧化生成乙醇醛,醛脱氢酶可快速将乙醇醛转化为乙醇酸。而乙醇酸向乙醛酸的转化速率较为缓慢。一小部分乙醛酸会被代谢为草酸。钙离子与草酸盐发生螯合反应,形成不溶性的草酸钙一水合物晶体,此类晶体可在尿液中被观测到。越来越多的研究证据显示,草酸钙一水合物晶体是引发脑水肿和肾衰竭的[16]因素。二甘醇中毒时所观察到的代谢性酸中毒,主要源于 2-羟乙氧基乙酸[17],严重中毒情况下,乳酸也发挥一定作用。肾功能衰竭的确切致病原因尚未明确,但并非由于草酸盐或草酸钙结晶尿累积所致[16]。除上述毒性反应之外,二甘醇中毒还会引发胰腺炎、肝炎,以及颅神经病变和脱髓鞘周围神经病变[18]。

三甘醇不仅是乙二醇、二甘醇的类似物,而且是乙二醇生产过程中的副产品,在一定条件下可以生成二甘醇[19](见图 3),不得不考虑三甘醇对产品质量和安全性的影响。参考国际化学品安全卡(见表 1)、化学物质毒性数据库[20](见表 2 ~ 表 4)及文献报道[21]的毒性数据,二甘醇、三甘醇和乙二醇的口服毒性基本相当,处于相同的数量级。因此,三甘醇的安全性也应引起关注。而且相较于乙二醇和二甘醇,三甘醇的毒理学数据较少。因此,为了更好地评估其安全性,应对三甘醇的毒理学继续深入研究。

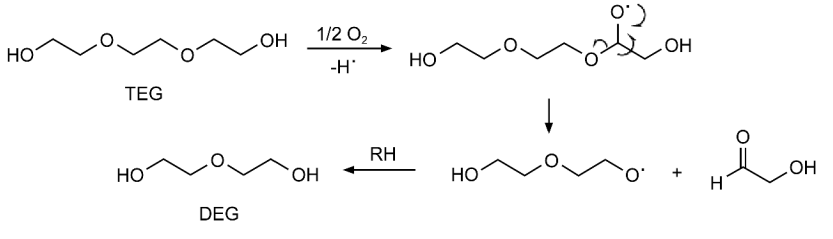


图 3 三甘醇转化为二甘醇的化学反应式

表 1 国际化学品安全卡收录的乙二醇、二甘醇和三甘醇信息

	乙二醇	二甘醇	三甘醇
最高容许浓度	蒸汽和气溶胶:0.002 5%;蒸汽:0.005 0%;可吸入气溶胶:10 mg·m^{-3} 欧盟职业接触限值:52 mg·m^{-3};10^{4} g·m^{-3}(经皮)	0.001 0%,44 mg·m^{-3}	1 000 mg·m^{-3}
最高阈值类别	—	Ⅱ(2)	Ⅱ(2)
妊娠风险等级	—	C	B
健康危险性	H1	H1	H1

表 2　乙二醇毒性数据

测试类型	暴露途径	观察物种	剂量/持续时间	毒性效应
TDLo	口服	人-男性	15 g·kg^{-1}	周围神经和感觉-涉及周围神经的感觉变化;胃肠道-小肠溃疡或出血;肾脏、输尿管和膀胱-肾功能测试降低
TDLo	口服	人-男性	1 195 mg·kg^{-1}	周围神经和感觉-涉及周围神经的感觉变化;肾脏、输尿管、膀胱-肾功能测试降低
LDLo	口服	人	786 mg·kg^{-1}	行为表现-抽搐或对癫痫阈值的影响;行为表现-昏迷;胃肠道-超常蠕动,腹泻
LDLo	口服	人	398 mg·kg^{-1}	行为-头痛;胃肠道-恶心或呕吐;肝脏-其他变化
TCLo	吸入	人	10 000 mg·m^{-3}	感觉器官和特殊感觉(眼睛)-泪液分泌;肺、胸腔或呼吸-咳嗽;肺、胸腔或呼吸-其他变化
TDLo	口服	人-男性	16 g·kg^{-1}	行为表现-昏迷;肾脏、输尿管、膀胱-肾功能测试降低;营养和总体代谢-代谢性酸中毒
LDLo	未报告	人-男性	1 637 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	口服	啮齿动物-大鼠	4 700 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LC_{50}	吸入	啮齿动物-大鼠	10 876 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	腹腔	啮齿动物-大鼠	5 010 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	皮下	啮齿动物-大鼠	2 800 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	静脉注射	啮齿动物-大鼠	3 260 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LDLo	肌内注射	啮齿动物-大鼠	3 300 mg·kg^{-1}	行为表现-嗜睡(总体活动减少);行为表现-昏迷;肺部、胸腔或呼吸-呼吸刺激
LD_{50}	未报告	啮齿动物-大鼠	13 g·kg^{-1}	行为表现-嗜睡(总体活动减少);行为表现-兴奋;胃肠-恶心或呕吐
LD_{50}	口服	啮齿动物-小鼠	5 500 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LC	吸入	啮齿动物-小鼠	>200 mg·m^{-3}·2H^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	腹腔	啮齿动物-小鼠	5 614 mg·kg^{-1}	肺、胸腔或呼吸系统-慢性肺水肿;肾脏、输尿管、膀胱-近曲小管和肾小球的变化;血液-脾脏的变化
LDLo	皮下	啮齿动物-小鼠	2 700 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	静脉注射	啮齿动物-小鼠	3 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	未报告	啮齿动物-小鼠	8 050 mg·kg^{-1}	行为表现-嗜睡(总体活动减少);行为表现-兴奋;胃肠-恶心或呕吐
LD_{50}	口服	哺乳动物-犬	5 500 mg·kg^{-1}	肾脏、输尿管、膀胱的其他变化;内分泌-低血糖
LD_{50}	口服	哺乳动物-猫	1 650 mg·kg^{-1}	肾脏、输尿管、膀胱的其他变化;内分泌-低血糖
LDLo	皮下	哺乳动物-猫	2 g·kg^{-1}	行为表现-抽搐或对癫痫阈值的影响;行为表现-肌肉无力;血液-其他变化
LD_{50}	皮肤外用	啮齿动物-兔	9 530 μL·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LDLo	腹腔	啮齿动物-兔	1 g·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LDLo	静脉注射	啮齿动物-兔	5 g·kg^{-1}	行为-嗜睡(总体活动减少);行为-震颤;行为-抽搐或对癫痫发作阈值的影响
LDLo	肌内注射	啮齿动物-兔	5 500 mg·kg^{-1}	行为-嗜睡(总体活动减少);行为-昏迷;肺、胸腔或呼吸——呼吸刺激
LD_{50}	未报告	啮齿动物-兔	5 017 mg·kg^{-1}	行为-嗜睡(总体活动减少);行为-兴奋;胃肠道-恶心或呕吐
LD_{50}	口服	啮齿动物-豚鼠	6 610 mg·kg^{-1}	行为-嗜睡(总体活动减少) 胃肠道-其他变化 肾脏、输尿管、膀胱——其他变化
LDLo	皮下注射	啮齿动物-豚鼠	5 g·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	未报告	啮齿动物-豚鼠	11 150 mg·kg^{-1}	行为表现-昏昏欲睡(总体活动减少);行为表现-兴奋;胃肠-恶心或呕吐

表 3 二甘醇毒性数据

测试类型	暴露途径	观察物种	剂量/持续时间	毒性效应
LDLo	口服	人	1 g·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	口服	啮齿动物-大鼠	12 565 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	腹腔	啮齿动物-大鼠	7 700 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	皮下	啮齿动物-大鼠	18 800 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	静脉注射	啮齿动物-大鼠	6 565 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LDLo	肌内注射	啮齿动物-大鼠	7 826 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	未报告	啮齿动物-大鼠	15 650 mg·kg^{-1}	行为-嗜睡(总体活动减少);行为-兴奋;胃肠道-恶心或呕吐
LD_{50}	口服	啮齿动物-小鼠	23 700 mg·kg^{-1}	行为-全身麻醉;行为-肌肉无力;肝脏-其他变化
LCLo	吸入	啮齿动物-小鼠	130 mg·m^{-3}·2h^{-1}	行为-全身麻醉;行为-兴奋;肺、胸腔或呼吸-氰化物
LD_{50}	腹腔	啮齿动物-小鼠	9 719 mg·kg^{-1}	肺、胸腔或呼吸-慢性肺水肿;肾脏、输尿管、膀胱-肾小管和肾小球的变化;血液-脾变化
LCLo	皮下	啮齿动物-小鼠	5 g·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	未报告	啮齿动物-小鼠	13 300 mg·kg^{-1}	行为-嗜睡(总体活动减少);行为-兴奋;胃肠道-恶心或呕吐
LD_{50}	口服	哺乳动物-犬	9 g·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	口服	哺乳动物-猫	3 300 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	口服	啮齿动物-兔	4 400 mg·kg^{-1}	行为-昏迷;肺、胸腔或呼吸-呼吸困难;营养和总代谢-体温降低
LD_{50}	皮肤外用	啮齿动物-兔	11 890 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LDLo	静脉注射	啮齿动物-兔	2 236 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LDLo	肌内注射	啮齿动物-兔	4 472 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	未报告	啮齿动物-兔	2 688 mg·kg^{-1}	行为-嗜睡(总体活动减少);行为-兴奋;胃肠道-恶心或呕吐
LD_{50}	口服	啮齿动物-豚鼠	7 800 mg·kg^{-1}	行为-全身麻醉;行为-肌肉无力;肝脏-其他变化
LD_{50}	未报告	啮齿动物-豚鼠	14 g·kg^{-1}	行为-脾气暴躁(一般抑郁活动);行为-兴奋;胃肠道-恶心或呕吐
TDLo	口服	啮齿动物-大鼠	297 g·kg^{-1}·99d-c^{-1}	肾脏,输尿管,膀胱-其他变化;与慢性数据有关-死亡
TCLo	吸入	啮齿动物-大鼠	20 mg·m^{-3}·2h^{-1}·26w-i^{-1}	血管-血压降低未在自主神经部分中表征;肺、胸腔或呼吸-肺气肿;与慢性数据有关-死亡
TCLo	吸入	啮齿动物-小鼠	35 mg·m^{-3}·11w-i^{-1}	心脏-其他变化;肝脏-脂肪肝变性;与慢性数据有关-死亡
TDLo	口服	哺乳动物-犬	105 g·kg^{-1}·18d-i^{-1}	与慢性数据有关-死亡
TDLo	皮肤外用	啮齿动物-兔	17 300 μL·kg^{-1}·30d-i^{-1}	肝脏-其他变化;肾脏、输尿管、膀胱-肾小管的变化(包括急性肾衰竭,急性肾小管坏死);与慢性数据有关-死亡

表 4 三甘醇毒性数据

测试类型	暴露途径	观察物种	剂量/持续时间	毒性效应
LDLo	口服	人	5 g·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	口服	啮齿动物-大鼠	17 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	静脉注射	啮齿动物-大鼠	11 700 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LDLo	肌内注射	啮齿动物-大鼠	8 400 mg·kg^{-1}	营养和总代谢-体温降低
LDLo	口服	啮齿动物-小鼠	18 500 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	腹腔	啮齿动物-小鼠	8 141 mg·kg^{-1}	肺、胸腔或呼吸-慢性肺水肿;肾脏、输尿管、膀胱-肾小管和肾小球的变化;血液-脾变化
LD_{50}	皮下	啮齿动物-小鼠	8 750 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	静脉注射	啮齿动物-小鼠	6 500 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	静脉注射	哺乳动物-犬	>4 500 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	口服	啮齿动物-兔	8 400 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	皮肤外用	啮齿动物-兔	>20 mL·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息

续表 4

测试类型	暴露途径	观察物种	剂量/持续时间	毒性效应
LD_{50}	静脉注射	啮齿动物-兔	1 900 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	口服	啮齿动物-豚鼠	7 900 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	口服	啮齿动物-豚鼠	10 600 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
LD_{50}	口服	哺乳动物-未指定物种	8 150 mg·kg^{-1}	除了致死剂量值外,未报告其他毒性效应的详细信息
TDLo	口服	啮齿动物-大鼠	455 mg·kg^{-1}·13w-i^{-1}	肝脏-其他变化;血液-其他变化;生化-血液或组织的酶抑制,诱导或变化;水平-转氨酶
TDLo	口服	啮齿动物-大鼠	650 mg·kg^{-1}·26w-i^{-1}	肝脏-肝功能测试受损;肾脏、输尿管、膀胱-其他变化;生化-血液或组织的酶抑制,诱导或变化;水平-转氨酶

3 法规及监管措施

继 2022 年印度尼西亚发生的“因乙二醇和二甘醇导致的儿童止咳、退烧糖浆污染”严重公众安全事件后,WHO 陆续发出了 8 份与此有关的药品警报(Medical Product Alert N 1/2024, Medical Product Alert No. 6/2022, Medical Product Alert No. 7/2022, Medical Product Alert No. 1/2023, Medical Product Alert No. 4/2023, Medical Product Alert No. 5/2023, Medical Product Alert No. 6/2023 and WHO Medical Product Alert N°8/2023),并向各国发出紧急行动呼吁,以预防、发现和应对伪劣药品事件,同时提出了关于“test for DEG and EG in liquid preparations for oral use”国际药典方法草案,其中首先使用半定量薄层色谱方法筛选可疑样品是否合规,然后在合作实验室或区域中心通过气相色谱法确认可疑污染。WHO 建议至少在每个国家质量控制实验室实施半定量薄层色谱方法。

为了更好地发现有毒物质,美国 FDA 采取了一系列监管行动,以加强药品安全监管。首先,美国 FDA 要求药品制造商对每个容器的成分进行全面检测,而不再仅依赖抽样检测。这一措施旨在从源头上杜绝有毒物质进入药品生产环节。2023 年,美国 FDA 谴责了至少 28 家公司,指出它们未能对非处方药和消费品中使用的乙二醇和二甘醇成分进行充分检测。其次,美国 FDA 加强了对高风险地区的监控,尤其是生产易受二甘醇和乙二醇污染的药品和辅料工厂[22]。同时,美国 FDA 还与 WHO 以及其他监管机构展开合作,共同调查受污染止咳糖浆的来源,以确保全球药品供应链的安全[23]。

在进口产品监管方面,美国 FDA 采取了更为严格的措施。若制药公司未能改进检测方法,美国 FDA 将阻止其产品出口或进口,并暂停其新药申请。对于海外公司,美国 FDA 禁止有风险的产品进入美国,并允许海关官员在不进行检查的情况下扣留这些产品。2023 年,美国 FDA 发布了“关于甘油、丙二醇、麦芽糖醇溶液、氢化淀粉水解物、山梨糖醇溶液和乙二醇和二甘醇高风险药物成分的检测”工业指南,由以上几种辅料制成的产品被列为重点监管对象。WHO、美国 FDA 和 USP 为此类事件采取的监管行动见表 5。

表 5 WHO、美国 FDA 和 USP 为二甘醇/乙二醇污染事件采取的监管行动

时间	监管行动
2007 年	美国 FDA 信函:在甘油各论的 ID 部分增加二甘醇/乙二醇检测
2009 年	美国 FDA 信函:为丙二醇、3 种山梨醇溶液和麦芽糖醇溶液各论增加二甘醇/乙二醇检测
2011 年	利益相关者提交了氢化淀粉水解物(hydrogenated starch hydrolysates,HSH)个论的二甘醇/乙二醇 ID 测试方法
2013 年	要求氢化淀粉水解物中的乙二醇和二甘醇不得超过 0.10%
2013—2014 年	乙氧基化材料制造商提交了针对 17 个辅料品种中二甘醇/乙二醇杂质的分析方法
2014 年	通则〈469〉:乙二醇、二甘醇和乙氧基化物质,无接受标准
2022 年	WHO 发布 2 份药品警告:Medical Product Alert N°6/2022;Medical Product Alert No. 7/2022
2023 年 2 月	USP 发布二甘醇/乙二醇工具包;美国 FDA 信函:聚乙二醇和聚乙二醇 40 蓖麻油个论中增加二甘醇/乙二醇 ID 检测
2023 年 5 月	美国 FDA 指南:2023 年 5 月对甘油、丙二醇、麦芽糖醇溶液、氢化淀粉水解物、山梨醇溶液和其他二甘醇和乙二醇的高风险药物成分进行测试
2023 年 5 月	USP 与赞助商/美国 FDA 实验室合作开发适用于不同 PEG 品种的二甘醇/乙二醇 ID 测试方法

续表 5

时间	监管行动
2023 年	美国 FDA 谴责了至少 28 家公司,指出它们未能对非处方药和消费品中使用的乙二醇和二甘醇成分进行充分检测,加强了对高风险地区的监控,尤其是生产易受二甘醇和乙二醇污染的药品和辅料工厂
2023 年	美国 FDA 发布了“关于甘油、丙二醇、麦芽糖醇溶液、氢化淀粉水解物、山梨糖醇溶液和乙二醇和二甘醇高风险药物成分的检测”工业指南,由以上几种辅料制成的产品被列为重点监管对象
2022—2024 年	WHO 发布 5 份药品警告(Medical Product Alert N°1/2024, Medical Product Alert No. 6/2022, Medical Product Alert No. 7/2022, Medical Product Alert No. 1/2023, Medical Product Alert No. 4/2023, Medical Product Alert No. 5/2023, Medical Product Alert No. 6/2023 and WHO Medical Product Alert N°8/2023.),同时提出“test for DEG and EG in liquid preparations for oral use”国际药典方法草案
2024 年	WHO 发布 1 份药品警告:Medical Product Alert N°1/2024

4 各国药典药用辅料品种中乙二醇、二甘醇和三甘醇的标准要求

WHO 认为:乙二醇和二甘醇作为工业溶剂和防冻剂,是有毒的化学物质,即使少量服用也可能致命,绝不应在药物中存在。而三甘醇在药品中的限量控制似乎并未引起普遍的关注,一方面可能由于涉事药品中并未涉及三甘醇,另一方面有观点认为三甘醇的毒性不足以对其进行限量控制。然而,乙二醇和二甘醇引发的不良反应事件已经启示我们,对于此类物质进行严格的检测和限量控制是必要的[24]。《中华人民共和国药典》2020 年版四部聚山梨酯 80(Ⅱ)个论中首次收录了三甘醇的检测方法。USP 也在通则〈469〉Ethylene Glycol, Diethylene Glycol and Triethylnene Glycol in Ethoxylated Substances(乙氧基化物质中乙二醇、二甘醇和三甘醇)中规定了 17 种乙氧基化物质的辅料品种测定乙二醇、二甘醇和三甘醇的气相色谱法(gas chromatography,GC)方法。通则〈470〉Determination of Ethylene Glycol, and Triethylene Glycol in Polyethylene Glycol(聚乙二醇辅料中乙二醇、二甘醇和三甘醇检测方法)也正在起草中。表 6 列出了各国药典收录的部分乙氧基化辅料检测乙二醇、二甘醇和三甘醇的标准情况,可以看出《中华人民共和国药典》2025 年版对部分辅料中的乙二醇、二甘醇和三甘醇都制定了严格的限度,而其余各国药典只规定了乙二醇和二甘醇的限度,三甘醇的潜在风险还未引起广泛重视。

表 6 各国药典对二甘醇、乙二醇、三甘醇限量控制的辅料品种 %

序号	品种名称	《中华人民共和国药典》2020 年版			《中华人民共和国药典》2025 年版		
		二甘醇	乙二醇	三甘醇	二甘醇	乙二醇	三甘醇
1	甘油	0.025	0.025	—	0.025	0.025	—
2	聚山梨酯 20	0.01	0.01	—	应标示	应标示	—
3	聚山梨酯 40	0.01	0.01	—	应标示	应标示	—
4	聚山梨酯 60	0.01	0.01	—	应标示	应标示	—
5	聚山梨酯 80	0.01	0.01	—	应标示	应标示	—
6	聚山梨酯 80(Ⅱ)	0.01	0.01	0.01	应标示	应标示	应标示
7	山梨醇山梨坦溶液	0.1	0.1	—	0.1	0.1	—
8	山梨醇溶液	0.1	0.1	—	0.1	0.1	—
9	月桂酰聚氧乙烯(6)甘油酯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
10	月桂酰聚氧乙烯(8)甘油酯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
11	月桂酰聚氧乙烯(12)甘油酯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
12	月桂酰聚氧乙烯(32)甘油酯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
13	聚乙二醇 300(供注射用)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
14	聚乙二醇 400	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3
15	聚乙二醇 400(供注射用)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
16	聚乙二醇 600	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
17	聚乙二醇 1000	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
18	聚乙二醇 1500	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
19	聚乙二醇 4000	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

续表 6

序号	品种名称	《中华人民共和国药典》2020 年版			《中华人民共和国药典》2025 年版		
		二甘醇	乙二醇	三甘醇	二甘醇	乙二醇	三甘醇
20	聚乙二醇 6000	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
21	聚氧乙烯	0.1	0.1	—	0.1	0.1	—
22	聚氧乙烯油酸酯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
23	聚氧乙烯(40)氢化蓖麻油	0.25(总量)		—	0.25(总量)		—
		—	0.062	—	—	0.062	—
24	聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油	0.25(总量)		—	0.25(总量)		—
		—	0.062	—	—	0.062	—
25	聚氧乙烯(50)硬脂酸酯	0.25(总量)		—	0.25(总量)		—
		—	0.062	—	—	0.062	—
26	聚氧乙烯(35)蓖麻油	0.25(总量)		—	0.25(总量)		—
		—	0.062	—	—	0.062	—
27	泊洛沙姆 188	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
28	泊洛沙姆 477	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

序号	品种名称	USP-NF 2021		日本药局 18 版		欧洲药典 11 版		印度药典 2022 年版	
		二甘醇	乙二醇	二甘醇	乙二醇	二甘醇	乙二醇	二甘醇	乙二醇
1	甘油	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.5	0.5
2	聚山梨酯 20	—		—		—		—	
3	聚山梨酯 40	—		—		—		—	
4	聚山梨酯 60	—		—		—		—	
5	聚山梨酯 80	—		—		—		—	
6	聚山梨酯 80(Ⅱ)	—		—		—		—	
7	山梨醇山梨坦溶液	0.1	0.1	—		—		—	
8	山梨醇溶液	0.1	0.1	—		—		—	
9	月桂酰聚氧乙烯(6)甘油酯	—		—		—		—	
10	月桂酰聚氧乙烯(8)甘油酯	—		—		—		—	
11	月桂酰聚氧乙烯(12)甘油酯	—		—		—		—	
12	月桂酰聚氧乙烯(32)甘油酯	—		—		—		—	
13	聚乙二醇 300(供注射用)	0.25(总量)		—		0.4(总量)		—	
14	聚乙二醇 400	0.25(总量)		0.25(总量)		0.4(总量)		—	
15	聚乙二醇 400(供注射用)	0.25(总量)		—		0.4(总量)		—	
16	聚乙二醇 600	0.25(总量)				0.4(总量)		—	
17	聚乙二醇 1000	0.25(总量)				0.4(总量)		—	
18	聚乙二醇 1500	—		—		—		—	
19	聚乙二醇 4000	—		—		—		—	
20	聚乙二醇 6000	—		—		—		—	
21	聚氧乙烯	—		—		—		—	
22	聚氧乙烯油酸酯	—		—		—		—	
23	聚氧乙烯(40)氢化蓖麻油	0.1	0.062	—		—		—	
24	聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油	—		—		—		—	
25	聚氧乙烯(50)硬脂酸酯	—		—		—		—	
26	聚氧乙烯(35)蓖麻油	0.25(总量)		—		—		—	
		—	0.062	—		—		—	
27	泊洛沙姆 188	—		—		—		—	
28	泊洛沙姆 477	—		—		—		—	

采用气相色谱法(见表 7)对聚山梨酯系列和聚乙二醇系列产品中乙二醇、二甘醇和三甘醇进行了检测[25],结果分别见表 8 和表 9,典型色谱图见图 4。结果表明在市售聚山梨酯系列产品中均有可能

存在 ppm 级别的乙二醇、二甘醇和三甘醇，部分产品中三甘醇的含量有可能高于其他 2 种杂质。聚乙二醇中也被检出接近或超过 0.1% 的二甘醇或三甘醇，且随着聚乙二醇分子量的增大含量逐渐降低。有文献表明，聚乙二醇在储存过程中，由于多种因素的影响和作用，其中乙二醇、二甘醇和三甘醇含量会随时间推移而增加明显[26]。

表 7 各国药典乙二醇、二甘醇和三甘醇检测方法的比较

类别	中华人民共和国药典 2025 年版	Ethylene glycol, diethylene glycol, and triethylene glycol in ethoxylated substances USP-NF〈469〉	Ethylene glycol and diethylene glycol in ethoxylated substances EP11（2.4.30）
方法	GC，内标法（1，3-丁二醇）；溶剂：无水乙醇	GC，内标法（1，3-丁二醇）；溶剂：丙酮	GC，内标法（1，2-戊二醇）溶剂：丙酮
色谱条件	色谱柱：50% 苯基-50% 甲基聚硅氧烷（30 m × 0.53 mm，1.0 μm）；载气流速：4.0 mL·min^{-1} 氮气；程序升温：起始温度 60 ℃ 保持 5 min，以 5 ℃·min^{-1} 的速率升到 110 ℃，保持 5 min，再以 15 ℃·min^{-1} 的速率升到 170 ℃，保持 5 min，再以 35 ℃·min^{-1} 升至 280 ℃，保持 40 min；进样口温度 270 ℃；进样量：1 μL；FID：290 ℃	色谱柱：50% 苯基-50% 聚二甲基硅氧烷（30 m × 0.53 mm，1.0 μm）；载气：5.0 mL·min^{-1} 氦气；起始温度 40 ℃，以 10 ℃·min^{-1} 的速率升到 60 ℃，保持 5 min，再以 10 ℃·min^{-1} 的速率升到 170 ℃，保持 0 min，最后再以 15 ℃·min^{-1} 升到 280 ℃，保持 60 min；进样口温度 270 ℃；分流比：2∶1 进样量：1 μL；FID：290 ℃	聚乙二醇 20000（30 m × 0.53 mm，1.0 μm）；10.0 mL·min^{-1} 氦气；起始温度 80 ℃，以 3 ℃·min^{-1} 升到 200 ℃，再以 6 ℃·min^{-1} 升到 230 ℃，保持 20 min；进样口温度 250 ℃；分流比 3∶1，进样量：2 μL；FID：250 ℃
系统适用性	乙二醇峰、二甘醇峰和三甘醇峰与内标峰分离度均不得 <2.0，各峰间的拖尾因子为 0.9 ~ 1.1. 乙二醇、二甘醇和三甘醇峰面积相对于内标峰面积，RSD% ≤5.0%	乙二醇和内标之间 R≥20；1，3-丁二醇和二甘醇之间 R≥20；二甘醇和三甘醇 R≥20；4 个峰的拖尾因子为 0.8 ~ 1.8；各峰响应相对于内标峰响应 RSD% ≤5.0%	—

表 8 聚山梨酯系列辅料中乙二醇、二甘醇和三甘醇检测结果

品种	厂家	批号	乙二醇/%	二甘醇/%	三甘醇/%
聚山梨酯 20（注射级）	A	A-1	0.000 3	未检出	0.000 5
		A-2	0.000 3	未检出	0.000 5
		A-3	0.000 4	未检出	0.000 5
	B	B-1	0.000 4	0.000 5	0.000 9
聚山梨酯 40	C	C-1	0.000 4	未检出	0.000 9
		C-2	0.000 6	未检出	0.001 3
		C-3	0.000 7	未检出	0.001 4
	D	D-1	0.003 0	0.003 0	0.004 8
		D-2	0.001 9	0.002 4	0.000 47
		D-3	0.001 4	0.002 0	0.004 4
	E	E-1	0.002 2	0.003 1	0.006 2
		E-2	0.002 2	0.003 1	0.005 9
		E-3	0.002 3	0.003 3	0.006 3
聚山梨酯 60	F	F-1	0.002 1	0.001 7	0.003 8
		F-2	0.000 8	0.000 8	0.002 3
		F-3	0.001 1	0.000 8	0.002 3
	C	C-1	0.001 1	0.000 8	0.002 3
		C-2	0.001 0	0.000 000 08	0.002 2
		C-3	0.001 1	0.000 000 08	0.002 2
	G	G-1	0.000 4	未检出	0.001 3
		G-2	0.000 8	0.000 000 1	0.002 5
		G-3	0.000 9	0.000 000 1	0.002 5

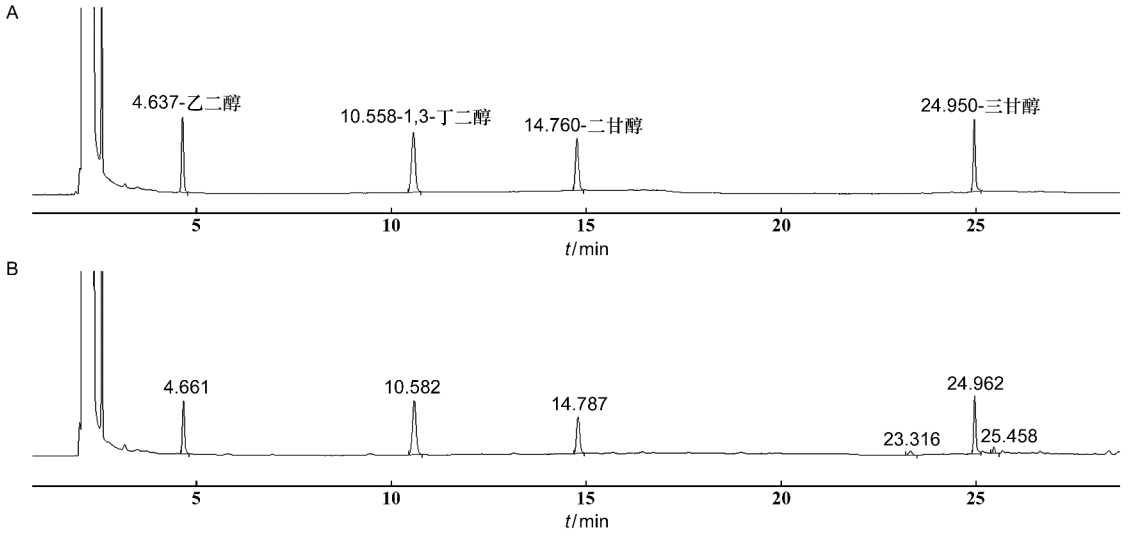
续表 8

品种	厂家	批号	乙二醇/%	二甘醇/%	三甘醇/%
聚山梨酯 65	F	F-4	0.000 5	未检出	0.001 8
		F-4	未检出	未检出	0.000 7
		F-4	0.000 5	0.000 000 09	0.003 2
		F-4	0.000 5	未检出	0.001 7
	H	H-1	0.000 5	未检出	0.001 9
		H-2	0.000 5	未检出	0.002 0
	C	C-1	0.000 5	未检出	0.002 2
		C-2	0.000 5	未检出	0.002 4
		C-3	0.000 5	未检出	0.002 4
聚山梨酯 80(注射级)	A	A-1	未检出	未检出	0.000 4
		A-2	0.000 3	未检出	0.000 3
		A-3	0.000 3	未检出	0.000 4
	I	I-1	0.000 2	未检出	未检出
		I-2	0.000 2	未检出	未检出
	J	J-1	0.001 3	0.000 5	0.000 6
		J-2	0.000 7	0.000 3	0.000 5
		J-3	0.000 8	0.000 3	0.000 5
	B	B-1	0.000 3	0.000 4	0.000 9

表 9 聚乙二醇系列辅料中乙二醇、二甘醇和三甘醇检测结果

品种	厂家	批号	乙二醇/%	二甘醇/%	三甘醇/%
聚乙二醇 300	A	A-1	0.027 0	0.097 0	2.013 0[a]
		A-2	0.027 0	0.096 0	2.024 0[a]
		A-3	0.009 0	0.145 0[a]	2.304 0[a]
聚乙二醇 400	B	B-1	未检出	0.004 0	0.085 0
	C	C-1	0.006 0	0.023 0	0.166 0[a]
	D	D-1	0.052 0	0.074 0	0.229 0[a]
	E	E-1	未检出	0.059 0	0.135 0[a]
	F	F-1	0.005 0	0.003 0	0.034 0
聚乙二醇 400(供注射用)	F	F-2	0.049 0	0.048 0	0.075 0[a]
聚乙二醇 600	G	G-1	0.008 0	0.006 0	0.022 0
	H	H-1	0.011 0	0.002 0	0.011 0
	I	I-1	未检出	未检出	0.007 0
聚乙二醇 1000	J	J-1	0.006 3	0.005 0	0.011 4
聚乙二醇 1500	K	K-1	0.004 1	0.003 4	0.006 7
	L	L-1	未检出	未检出	0.005 8
	M	M-1	未检出	未检出	0.008 3
	N	N-1	0.003 4	0.001 4	0.010 1
聚乙二醇 3350	O	O-1	0.003 2	0.002 4	0.008 7
	P	P-1	未检出	未检出	0.009 8
	Q	Q-1	未检出	未检出	0.009 2
	R	R-1	未检出	未检出	0.007 8

a:为接近或超过 0.1%(1 000 ppm)的数据



A:对照品色谱图;B:聚山梨酯 80 样品色谱图

图 4 按照现行《中华人民共和国药典》方法检测乙二醇、二甘醇和三甘醇的典型色谱图

5 质量控制建议

乙二醇、二甘醇及三甘醇等多元醇类物质引发的药害事件,凸显了药品质量控制体系中杂质监管的紧迫性。本文建议,对于现行标准中已明确限定的杂质(如乙二醇、二甘醇),应严格实施检测要求;而三甘醇虽未纳入《中华人民共和国药典》标准却可能通过原料掺假、工艺交叉污染等途径进入终产品的有害杂质,应予以充分关注。故建议构建前瞻性的风险防控机制,系统性地降低使用风险。具体措施包括采用气相色谱分析方法,建立强制性检测标准,并引入拉曼等快速检测技术方法,以全面覆盖原料、辅料及成品的全链条检测。此外,建议推进全球监管协同,对乙二醇、二甘醇和三甘醇的跨国界阈值及检测方法进行协调,防范非药用级物质流入供应链。最后,加强特殊人群毒理研究,基于群体药动学模型制定儿童、高龄患者等群体的安全暴露限值,针对不同风险等级的患者群体,实施差异化的风险控制措施。通过上述措施的实施,希望能有效保障药品的安全性,降低多元醇类物质引发的药害事件风险,保护患者的用药安全。

6 结语

药用辅料是药品的重要组成部分,对药品的安全性有着不可忽视的影响[27]。然而,在最终产品的质量把控中,辅料的安全性常常被忽视。实际上,辅料并非“惰性”成分,这一观点已在美国 FDA 和国内监管部门中逐渐形成共识。从科学监管的角度来看,药用辅料应与原料药一样,在生产前端就进行严格的质量控制。特别是对于辅料中的有毒有害杂质,必须建立严格的检测方法和标准。乙二醇、二甘醇药害事件已经为我们敲响了警钟,提醒我们重视辅料的安全性,确保药品整体的质量与安全性。

[参 考 文 献]

[1] CERVANTES CE, CHU A, HELLER D, *et al*. Early dialysis in a rare case of combined toxic alcohols ingestion[J]. *CEN Case Rep*, 2020, 9(1): 11-14.

[2] ROSS JA, BOREK HA, HOLSTEGE CP, *et al*. Toxic alcohol poisoning[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2022, 40(2): 327-341.

[3] DE LANDSHEERE F, SAINT-MARCOUX F, HAUFROID V, *et al*. Unexplained metabolic acidosis: alcoholic ketoacidosis or propylene glycol toxicity[J]. *J Med Toxicol*, 2022, 18(2): 155-158.

[4] MARIA DA SILVA A, PEREIRA AG, BRASIL AV, *et al*. Influence of freezing techniques and glycerol-based cryoprotectant combinations on the survival of testicular tissues from adult collared peccaries[J]. *Theriogenology*, 2021, 167: 111-119.

[5] HERES P, TRONCOSO J, PAREDES E. Larval cryopreservation as new management tool for threatened clam fisheries[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15428.

[6] LIUBIMOVSKII SO, NOVIKOV VS, USTYNYUK LY, *et al*. Raman structural study of ethylene glycol and 1, 3-propylene glycol aqueous solutions[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2023, 285: 121927.

[7] CALDEIRA LR, MADUREIRA FD, MAIA TF, *et al*. Simultaneous quantification of ethylene glycol and diethylene glycol in beer by gas chromatography coupled to mass spectrometry[J]. *Food Chem*, 2021, 346: 128871.

[8] ZHENG ST, WANG ZY, LIU Z, *et al*. Rapid determination of trace ethylene glycol and diethylene glycol in propylene glycol-contained syrups by ultrahigh-performance supercritical fluid chromatography-mass spectrometry after precolumn derivatization[J]. *J Chromatogr A*, 2024, 1737: 465433.

[9] TEAMKAO P, THIRAVETYAN P. Phytoremediation of mono-, di-, and triethylene glycol by Echinodorus cordifolius L. Griseb[J]. *Int J Phytoremediation*, 2015, 17(1-6): 93-100.

[10] MEDINA-O'DONNELL M, RIVAS F, REYES-ZURITA FJ, *et al*. Synthesis and *in vitro* antiproliferative evaluation of PEGylated

triterpene acids[J]. *Fitoterapia*, 2017, 120: 25 – 40.
[11] 张婷婷, 李彤, 马辰. 甘油中二甘醇、乙二醇杂质检查方法的改进[J]. 中国药师, 2014, 17(5): 743 – 745.
[12] HIDAYATI EL, FAHLEVI R, PUSPITASARI HA, *et al*. Emerging progressive atypical acute kidney injury in young children linked to ethylene glycol and diethylene glycol intoxication[J]. *Pediatr Nephrol*, 2024, 39(3): 897 – 904.
[13] UMAR TP, JAIN N, AZIS H. Endemic rise in cases of acute kidney injury in children in Indonesia and Gambia: what is the likely culprit and why? [J]. *Kidney Int*, 2023, 103(3): 444 – 447.
[14] FOWLES J, BANTON M, KLAPACZ J, *et al*. A toxicological review of the ethylene glycol series: Commonalities and differences in toxicity and modes of action[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 278: 66 – 83.
[15] WANG C, HIREMATH S, SIKORA L, *et al*. Kidney outcomes after methanol and ethylene glycol poisoning: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2023, 61(5): 326 – 335.
[16] 张正凯. 从多甘醇中回收三甘醇、二甘醇[J]. 中外医疗, 1996, 19(3): 28.
[17] DE ALMEIDA ARAÚJO S, FARIA BCD, VASCONCELOS JC, *et al*. Renal toxicity caused by diethylene glycol: an overview [J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(11): 2867 – 2875.
[18] VALE A. Ethylene and diethylene glycol[J]. *Medicine*, 2007, 35(11): 617 – 618.
[19] HØISÆTER KK, BUVIK V, VILLA GONZALEZ S, *et al*. Oxidative degradation of triethylene glycol[J]. *Chem Eng Sci*, 2024, 287: 119706.
[21] FOWLES J, BANTON M, KLAPACZ J, *et al*. A toxicological review of the ethylene glycol series: Commonalities and differences in toxicity and modes of action[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 278: 66 – 83.
[22] 北京市药品监督管理局政务服务中心. FDA 针对二甘醇和乙二醇污染发布严格检测指南[J]. 首都食品与医药, 2023, 30(23): 6.
[23] KUMAR P, RASTOGI S, SAINI PK, *et al*. Minimizing the risk of ethylene glycol and diethylene glycol poisoning in medications: a regulatory and pharmacopoeial response[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2025, 155: 105741.
[24] 陆德, 许文艳, 裴宇盛, 等. 从乙二醇、二甘醇污染事件探讨药用辅料质量管控重要性[J]. 中国药事, 2024, 38(12): 1363 – 1370.
[25] 王会娟, 王珏, 王晓锋, 等. GC 法测定聚山梨酯 65/85 中乙二醇、二甘醇、三甘醇及环氧乙烷和二氧六环杂质的含量[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(9): 1634 – 1642.
[26] KAWAI F, KIMURA T, FUKAYA M, *et al*. Bacterial oxidation of polyethylene glycol[J]. *Appl Environ Microbiol*, 1978, 35(4): 679 – 684.
[27] 孙会敏, 李锦, 李丹茜, 等. 关于“药辅同源”辅料的思考和建议[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(16): 1688 – 1696.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025 – 09 – 08