·新药述评与论坛·

鞘内注射剂中药用辅料的安全性分析与选择

张　夏,姚尚辰,宁保明,李　进*,孙会敏*
(中国食品药品检定研究院,北京 102629)

[摘要]　**目的**:防控鞘内注射剂中辅料的风险,加强药用辅料管理。**方法**:综述国外已获批鞘内制剂的辅料信息,列举各国监管机构对鞘内注射剂的法规和质量控制要求,检索与梳理鞘内注射用辅料安全性的文献资料,分析鞘内注射剂中辅料对药品安全性的影响。**结果**:鞘内注射制剂的质量要求比普通注射剂严格,已获批使用的辅料种类和数量远少于普通注射剂。各国监管机构均规定鞘内注射剂中不得使用抑菌剂,对细菌内毒素剂量的要求远低于普通注射剂。**结论**:鞘内注射剂中辅料的安全性与其监管是保障该类高风险制剂临床使用安全的关键环节,建议药品监管机构及研发与生产企业共同加强对鞘内注射剂中辅料的关注。通过完善监管体系、推动安全性研究以及强化全生命周期监管,系统评估并控制辅料相关风险,以更好地保障患者用药安全。

[关键词]　鞘内注射;药用辅料;抑菌剂;神经毒性;细菌内毒素;不良反应;药用辅料监管
[中图分类号]　R95　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2026)14－1457－07

Safety analysis and selection of excipients for intrathecal drugs

ZHANG Xia, YAO Shang-chen, NING Bao-ming, LI Jin*, SUN Hui-min*
(*National Institutes for Food and Drug Control*, *Beijing* 102629, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To prevent and control the risk of excipients in intrathecal drugs and strengthen their management. **Methods**: Information of excipients in approved intrathecal drugs abroad was collected, the quality requirements of regulatory agencies for intrathecal drugs in various countries were listed, literature on the safety of excipients in intrathecal drugs was searched and sorted out, and the impact of intrathecal drugs on medication safety was analyzed. **Results**: The quality requirements for intrathecal drugs are stricter than those for ordinary injections, with fewer types and quantities of excipients. Regulatory agencies in various countries specified that intrathecal drugs must not contain preservatives, and the threshold of bacterial endotoxin per kg of body mass in a single hour period is much lower than that for ordinary injections. The information on excipients for intrathecal drugs in the US "Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products" is an important reference for excipient selection during formulation development. **Conclusion**: The safety and regulation of excipients in intrathecal injections are critical to ensuring the clinical safety of these high-risk formulations. It is recommended that drug regulatory agencies, research and development departments, and manufacturing enterprises collectively enhance their attention to the excipients used in intrathecal injections. By improving the regulatory framework, promoting safety research, and strengthening lifecycle management, the risk associated with excipients can be systematically assessed and

[作者简介]　张夏,女,副研究员,主要从事抗感染药物质量控制研究。E-mail: zhangxia1@nifdc.org.cn。
[通讯作者]　*孙会敏,男,博士,研究员,主要从事药物分析、药用辅料及药包材质量控制、标准物质研究。E-mail: sunhm@126.com。*李进,男,博士,主任药师,主要从事抗感染药物质量控制研究。E-mail: lijin@nifdc.org.cn。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.14.001

controlled, thereby better safeguarding patient medication safety.

[**Key words**] intrathecal drugs; excipients; preservatives; neurotoxicity; bacterial endotoxins; adverse reactions; pharmaceutical excipients regulation

鞘内注射是指将药物通过给药途径注射到蛛网膜下腔,绕过血脑屏障,使药物弥散在大脑和脊髓周围的脑脊液中,从而发挥更好的药理作用。鞘内注射具有作用迅速、不经过血脑屏障、给药量少、作用力强、不良反应少等优点,在临床上广泛用于治疗疼痛、肌肉痉挛、癌症、细菌/真菌感染、神经创伤等[1]。与其他给药方式相比,由于失去了血脑屏障的保护,鞘内给药易对脊神经或脑组织造成直接刺激而引发不良反应,是一种高风险的给药途径,且一旦出现不良反应,后果将非常严重。因此,对鞘内注射剂组成成分的质量要求应严于普通注射剂。

脑脊液中含多种离子、葡萄糖、微量蛋白和淋巴细胞,可通过维持电解质平衡、酸碱平衡来调节中枢神经系统的代谢生理稳态,并向神经元和神经胶质细胞供应营养物质[1]。由于脑脊液的渗透压和 pH 值需保持在一定的生理范围内(pH 值约为 7.31,渗透压约为 292 ~ 297 mOsmol·L^{-1}),因此将原料药直接递送到中枢神经系统需要严格的处方[2],即除主成分外,根据制剂配制需要会在鞘内注射剂中添加药用辅料,以使注射液的渗透压和 pH 值尽可能接近脑脊液的正常生理范围[3]。通常认为药用辅料是无活性的。然而,有些药用辅料本身具有神经毒性或某种活性,不适合用于鞘内,同时与药物联用也可能发生相互作用而产生神经毒性,影响鞘内注射疗效或产生不良反应。但目前国内外针对鞘内注射剂中辅料的选择与其安全性尚无专门报道,因此,本文梳理了各国药品监管机构对鞘内注射剂及其药用辅料的法规和质量控制要求,结合文献调研结果,探讨了鞘内注射剂中辅料的选择及其安全性分析,为提高鞘内给药注射剂的安全性、消除临床使用风险提供依据。

1 各国监管机构对鞘内注射剂的质量要求

鞘内注射剂被美国 FDA 认为是高警戒药物(high-alert medications)。由于脑脊液没有免疫防御机制,脊髓和脑组织对抑菌剂、细菌或病毒等传染性生物高度敏感,批准用于鞘内给药的产品必须达到比其他给药途径更高的安全标准,否则可能引起严重的并发症。除必须无菌、无热原、澄清等注射剂基本要求外,各国药品监管机构对鞘内注射剂的规定主要集中在抑菌剂和细菌内毒素等方面,详见表 1。

表 1 各国监管机构对鞘内注射剂的质量要求

国家	具体要求
美国	① 不得含抑菌剂和传染性微生物(《美国药典》) ② 不得含抑菌剂、抗氧剂和其他具有神经毒性的物质(获批鞘内药品说明书) ③ 细菌内毒素限值:鞘内制剂 K 值为 0.2 EU·kg^{-1}·h^{-1},其他注射剂 K 值为 5 EU·kg^{-1}·h^{-1}(《美国药典》)
欧盟	① 不得含抑菌剂、必须采用单剂量包装(《欧洲药典》) ② 不得含抑菌剂,使用无抑菌剂的生理盐水稀释(获批鞘内药品说明书) ③ 细菌内毒素限值:鞘内制剂 K 值为 0.2 EU·kg^{-1}·h^{-1},其他注射剂 K 值为 5 EU·kg^{-1}·h^{-1}(《欧洲药典》)
中国	① 椎管内不得加抑菌剂,但对抗氧剂未见专门规定(《中华人民共和国药典》) ② 注射剂中附加剂的选择应该考虑到对药物疗效和安全性的影响,使用浓度不得引起毒性或明显的刺激(《中华人民共和国药典》) ③ 细菌内毒素限值:鞘内制剂 K 值为 0.2 EU·kg^{-1}·h^{-1},其他注射剂 K 值为 5 EU·kg^{-1}·h^{-1}(《中华人民共和国药典》)

神经毒性是鞘内给药的主要不良作用,可能由不适宜的辅料甚至活性药物本身引起。理想情况下,鞘内注射剂应含有尽可能少的药用辅料,并且必须筛选活性药物和辅料是否具有引起神经毒性的倾向或相互作用[4]。抑菌剂是非固体制剂中常见的附加剂,对防止药品被微生物污染和保证药品质量具有重要作用。但抑菌剂常具有潜在的神经毒性,容易引起蛛网膜炎和神经损伤,从而引发并发症[4-5],因此各国药典均禁止鞘内注射制剂添加及使用抑菌剂[6]。

由于鞘内注射的直接性和侵袭性,任何细菌内毒

素的污染都可能导致严重不良反应,且临床上鞘内注射通常会多次进行,内毒素量的累积也可能成为问题,因此在各国药典中对鞘内注射剂的细菌内毒素限值的设定非常严格,远低于其他类型的注射剂。例如:根据《中华人民共和国药典》2025 年版的规定,注射剂的细菌内毒素限值(L)一般按公式 $L = K/M$ 计算,其中 K 为人每千克体重每小时最大可接受的内毒素剂量,M 为人用每千克体重每小时的最大用药剂量。对于鞘内用注射剂,K 值设定为 0.2 EU·kg^{-1}·h^{-1},这比普通注射剂的 K 值(通常为 5 EU·kg^{-1}·h^{-1})要小得多,反映了对鞘内制剂更高的安全要求。

2 已上市鞘内注射剂中辅料的种类及用量

2.1 已上市鞘内注射剂中辅料使用情况汇总 本文统计了美国 FDA、欧洲 EMA 部分已获批的鞘内注射制剂中添加的药用辅料及其标注的用途(见表 2,统计截至 2025 年 6 月)。由表 2 可见,与普通注射剂相比,鞘内注射剂中辅料种类较为简单,主要有 pH 调节剂(盐酸、氢氧化钠、氨丁三醇)、溶剂(注射用水)、渗透调节剂(氯化钠、葡萄糖)、抗氧剂或抗氧增效剂(依地酸二钠钙)等,主要作用为增加药物稳定性、维持 pH 值或渗透压、增加药物溶解度、避免对神经组织的刺激等[7-8]。国内已批准的鞘内注射剂品种多于欧美国家,如国产盐酸布比卡因注射液、地塞米松磷酸钠注射液、异烟肼注射液等可用于鞘内注射,而原研产品说明书中均未载明鞘内注射方式,已批准的鞘内注射用辅料类型多于国外制剂,因此本文不再统计国产鞘内注射制剂的辅料。

表 2 12 种国外已获批鞘内注射剂中使用的药用辅料

类别	药品通用名称	商品名	持证商	药用辅料
麻醉药和镇痛药	硫酸吗啡注射液	Infumorph	Hikma 公司(美国)	氯化钠
	盐酸布比卡因注射液	Marcaine Spinal	Hospira 公司(美国)	葡萄糖、氢氧化钠或盐酸(pH 调节剂)
	盐酸左布比卡因注射液	Chirocaine	AbbVie 公司(英国)	氯化钠、氢氧化钠或盐酸(pH 调节剂)、注射用水
	醋酸齐考诺肽注射液	Prialt	TerSera 公司(美国)	*L*-甲硫氨酸、氯化钠
抗肿瘤药	甲氨蝶呤注射液	Methotrexate LFP	Hospira 公司(美国)	氯化钠、氢氧化钠或盐酸(pH 调节剂)
	阿糖胞苷注射液	Cytosar	Hospira 公司(美国)	氯化钠、氢氧化钠或盐酸(pH 调节剂)
抗感染药	注射用硫酸多黏菌素 B	Colomycin	Noridem 公司(塞浦路斯)	无
	硫酸庆大霉素注射液	Gentamicin Intrathecal 5 mg·mL^{-1} Solution for Injection	Zentiva 公司(英国)	氯化钠、注射用水
治疗神经系统疾病药物	巴氯芬注射液	Gablofen	Piramal 公司(美国)	氯化钠
	托夫生注射液	Qalsody	Biogen MA 公司(美国)	氯化钙二水合物、磷酸二氢钠、氯化镁六水合物、磷酸氢二钠、氯化钾、氯化钠
	诺西那生钠注射液	Spinraza	Biogen 公司(美国)	磷酸二氢钠二水合物、无水磷酸氢二钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙二水合物、氯化镁六水合物、氢氧化钠、盐酸、注射用水
放射药品	碘海醇注射液	Omnipaque	GE 公司(美国)	氨丁三醇、依地酸二钠钙、盐酸或氢氧化钠(pH 调节剂)

2.2 美国已上市鞘内注射剂中辅料的用量情况 美国 FDA 的非活性成分数据库(inactive ingredient database, IID)收载了鞘内给药途径辅料单剂量最大用量(见表 3),可作为鞘内注射剂研发时辅料选择的重要参考依据,为鞘内制剂的开发提供了支持。由表 3 可见,所列辅料为常用无机盐类辅料,无抑菌作用和抗氧作用的辅料,而钙离子络合剂枸橼酸、依地酸二钠钙的使用量很少。

表 3 FDA IID 中获批鞘内注射制剂的辅料及其用量

辅料	给药途径	适用剂型	单剂量最大含量	MDE/mg
氯化钙	鞘内注射	注射液	—	1
枸橼酸一水合物	鞘内注射	注射剂	调节 pH	—
葡萄糖	鞘内注射	注射液	—	1 925
EDTA-Ca	鞘内注射	注射剂	2.16 mg	—
盐酸	鞘内注射	注射剂	调节 pH	—
	鞘内注射	注射用无菌粉末	调节 pH	—
	鞘内注射	注射用无菌粉末	调节 pH	—
	鞘内注射	注射剂、溶液	调节 pH	—
	鞘内注射	溶液剂	调节 pH	—
氯化镁	鞘内注射	注射液	—	1
甲硫氨酸	鞘内注射	注射剂	0.01%(*w*/*v*)	1
氯化钾	鞘内注射	注射液	—	1
碳酸氢钠	鞘内注射	注射剂	0.05 mg	—
氯化钠	鞘内注射	注射剂	196 mg	—
	鞘内注射	注射用无菌粉末	1.35 mg	—
	鞘内注射	注射液	—	131
氢氧化钠	鞘内注射	注射剂	176 mg	—
	鞘内注射	注射用无菌粉末	调节 pH	—
	鞘内注射	注射用无菌粉末	调节 pH	—
	鞘内注射	注射液	调节 pH	—
	鞘内注射	溶液剂	调节 pH	—
无水磷酸二氢钠	鞘内注射	注射液	—	1
磷酸二氢钠二水合物	鞘内注射	注射液	0.01%(*w*/*v*)	—
硫酸	鞘内注射	注射剂	调节 pH	—
	鞘内注射	注射液	调节 pH	—
氨丁三醇	鞘内注射	溶液剂	0.12%(*w*/*v*)	—

如果申报人员提供的辅料使用数据来自 IID，可以豁免很多药理毒理试验，从而为很多研发单位和研发人员节省成本和时间。美国 FDA 认为，相同剂型下，小于数据库中日最大暴露量（MDE）的辅料使用量是安全的；未在 IID 中收载或改变给药途径的辅料，均按照新辅料的技术要求，需要提供额外的安全性数据[9]。此外，由于同种辅料随其在制剂中浓度不同毒性可能不同，应关注鞘内给药制剂中辅料的用量。药品审评与研究中心规定注射剂中辅料的浓度或用量需符合美国 FDA IID 限度要求。对于明显超出 IID 数据库限度的辅料用量，应提供充分的安全性数据[10]。

3 鞘内注射剂中辅料对药品安全性的影响

鞘内注射是一种高风险的给药途径，使用的辅料为高风险辅料[11]，因此有必要全面关注并审慎评估各种因素对制剂安全性的综合影响。

3.1 辅料本身的安全性隐患 鞘内注射药物通过脑脊液扩散，直接作用于脊髓和脑组织的神经细胞，起效迅速且所需剂量较低，药物或辅料可能直接损伤神经组织，导致神经功能障碍。理想的鞘内注射剂应在满足用药安全有效的前提下尽可能使用更少的辅料。以关键词“鞘内”“神经毒性”“辅料”“抑菌剂”对国内外文献进行检索。多篇文献涉及鞘内注射用辅料引起神经毒性的报道（见表 4）。涉及的辅料除苯甲醇、聚乙二醇、苯扎氯铵等常用抑菌剂外，还有抗氧剂亚硫酸氢钠以及具有络合作用的乙二胺四乙酸二钠（EDTA-2Na）、枸橼酸钠等附加剂。

表 4 部分辅料鞘内注射的毒性研究情况

辅料	毒性
亚硫酸氢钠	蛛网膜下腔注射后造成兔不可逆性麻痹[14]
聚乙二醇	直接注射到大鼠颈动脉引起出血性脑损伤[15]
	20% ~30%引起兔迷走神经复合动作电位的可逆剂量相关抑制,而40%导致复合动作电位的消除(浓度高于40%未研究,因为太黏稠)[16]
苯甲醇	硬膜外注射含有1.5%苯甲醇的生理盐水后导致产妇持续16个月的弛缓性截瘫[17]
	注射4.5%苯甲醇后观察到狗癫痫发作,注射9%苯甲醇后死亡;有1例病例报告称,无意中蛛网膜下腔注射40 mL含有1.5%苯甲醇的生理盐水后瘫痪[18]
EDTA-2Na	脊髓注射后造成小鼠抽搐[14]
	蛛网膜下腔注射后造成大鼠后肢15 ~20 min的破伤风性收缩和后肢麻痹[19]
苯扎氯铵	鞘内注射后导致绵羊蛛网膜纤维化[14]
羟基苯甲酸盐	神经损伤、截瘫、腿部麻痹[14]
肉豆蔻-γ-吡啶氯化物	大鼠背根神经节感觉神经元的毒性[20]
枸橼酸盐	脊髓注射后诱导小鼠抽搐[14]
	鞘内注射后可致家兔剧烈的肌肉抽搐、疼痛和循环系统改变[21]
EDTA、EGTA、枸橼酸、谷氨酸、乳酸等钙离子络合剂	引起小鼠惊厥[20]

注射剂中常添加抗氧剂,用于防止药物活性成分因氧化而降解,从而通过延缓或抑制氧化反应来保证制剂的稳定性、安全性和有效性。常用的水溶性抗氧剂有亚硫酸盐(亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠)、硫代硫酸钠、抗坏血酸及其盐类、半胱氨酸等,油溶性抗氧剂有生育酚、叔丁基对羟基茴香醚(BHA)、叔丁基羟基甲苯(BHT)等。但许多抗氧剂(如亚硫酸盐、硫代硫酸钠、BHA、BHT)可能刺激脊髓或脑膜,可能与鞘内注射的过敏样反应、神经毒性和慢性粘连性蛛网膜炎/神经功能缺损有关,虽然各国药典未明确禁止抗氧剂,但美国 FDA 和欧洲 EMA 对鞘内注射剂的审查极其严格,通常建议优先选择无抗氧剂的配方[12-13]。

此外,在注射剂中,一些辅料常具有络合作用,代表性的有 EDTA-2Na、枸橼酸钠、草酸盐等,可紧密结合金属离子(如 Ca^{2+}、Mg^{2+}、Fe^{2+}、Cu^{2+}等),以防止金属催化药物氧化、降解或沉淀,从而提高制剂的稳定性。但研究表明,络合剂鞘内给药后与钙离子迅速结合生成难解离的可溶性络合物,显著降低神经细胞钙离子浓度,干扰神经细胞内的二价阳离子调节状态,破坏神经细胞稳态,进而产生急性神经毒性,且引起动物毒性反应的大小与钙离子络合能力成正相关,钙离子络合能力大小为二乙烯三胺五乙酸(DTPA) > EDTA > 乙二醇二乙醚二胺四乙酸(EGTA) > 枸橼酸,因此应避免在鞘内使用具有较强钙离子络合作用的络合剂,特别是在用于特殊人群(如儿童)中的鞘内注射剂中应谨慎使用该类辅料。在美国 FDA IID 鞘内给药途径辅料数据库中,仅批准了 2 种具有络合作用的辅料,分别是枸橼酸一水合物和依地酸二钠钙,其中枸橼酸的用量较少,仅用于调节 pH 值,依地酸二钠钙是 EDTA-2Na 的钙盐形式,通过补充钙离子能显著降低依地酸根的神经毒性。

3.2 辅料与主药之间存在相互作用 药用辅料一直被认为是惰性的,但实际上任何物质间都会产生相互作用,也会显示某些活性的药理作用。药用辅料选择不当往往可产生药用辅料与活性成分的相互作用[7]。如多黏菌素 B 可导致神经肌肉阻滞,其阻滞作用可通过细胞内钙的丢失或血清钙离子浓度的降低而增强。中国、美国批准上市的鞘内注射用硫酸多黏菌素 B 的说明书中均提到,避免与筒箭毒碱肌肉松弛剂和其他神经毒性药物(醚、筒箭毒碱、琥珀酰胆碱、加拉明、十里季铵和枸橼酸钠)合用。因此鞘内注射用多黏菌素 B 不能使用枸橼酸盐作为辅料。

3.3 超说明书用药 超说明书用药是指药品使用的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在国家药品监督管理部门批准的说明书记载范围内的用法[22]。由于鞘内给药的高风险性,药品监督部门对鞘内使用药物的审批十分严格。但医疗机构出于患者治疗的需要,认为鞘内治疗是必不可少的,不得不超说明书用药。这时需要对鞘内产品进行认真的风险与收

益权衡,确保产品不使用有风险的辅料,并使注射剂的细菌内毒素限值在鞘内用量范围内,pH 值和渗透压都达到要求[5]。例如:美国 FDA、欧洲 EMA 至今均未批准任何糖皮质激素用于鞘内给药途径,鞘内注射糖皮质激素属于超说明书用药,当不得不鞘内注射时,应选择不含防腐剂且辅料成分简单的产品。

3.4 其他因素的影响 鞘内注射不良反应事件对鞘内注射用辅料的监管同样具有警示作用。21 世纪初,美国疾病控制中心开始调查在门诊接受硬膜外注射糖皮质激素的患者中由一种罕见真菌引起的脑膜炎的报告。10 年后,又发生了一次涉及 20 多个州、导致 700 多例感染的脑膜炎爆发,这些患者均接受了硬膜外注射糖皮质激素治疗脊柱疼痛,其中至少 24 例导致死亡。2002 年和 2012 年的事件分别是由醋酸甲泼尼龙(不含防腐剂)在生产过程中被皮炎外瓶霉(*Exophiala dermatitidis*)和嘴突脐孢种真菌(*Exserohilum rostratum*)污染引起的[15,23]。因此,应对鞘内注射用的原料和辅料生产者进行严格的无菌监管[18,23]。

4 讨论

鞘内给药途径风险较高,对其给药途径的辅料的安全性有特殊要求。然而,目前针对鞘内注射用辅料的监管与技术要求尚不完善,亟待进一步健全。当前存在的问题主要包括:① 对鞘内注射用辅料的关注仍显不足。神经毒性是鞘内注射的主要不良反应,但辅料的神经毒性研究资料较为有限,可供参考的安全性数据及相关系统性研究相对缺乏。② 已获批的鞘内注射制剂及其所用辅料种类在国际监管实践中较为审慎。美国、欧盟已获批鞘内注射制剂及使用辅料的数量少于国内获批鞘内制剂,例如:美国 FDA 尚未批准任何糖皮质激素用于鞘内给药,并要求在注射糖皮质激素产品的所有标签上明确警示风险[1];相比之下,国内已批准多家企业的糖皮质激素可用于鞘内途径,仅在说明书上对相关风险予以提示。③ 国内部分鞘内注射用药品说明书在辅料标注方面不够明确。与国外同类鞘内注射药品说明书相比,国内说明书中普遍缺乏对“不得含有防腐剂及其他潜在神经毒性物质”的明确警示。④ 在辅料使用方面,鞘内注射剂应禁用抑菌剂类辅料。对于具有一定络合作用的辅料,也需谨慎评估其用量,或者减少用量或对钙离子进行补充,以降低潜在风险。

针对上述问题,本文提出以下建议与举措:① 完善监管与技术指导体系。建议药品监管部门制定鞘内注射剂辅料安全性评价相关指导原则,明确辅料种类选择、用量限制、神经毒性研究方法和质量标准,为药品研发与审评提供权威依据。建立鞘内注射用辅料“负面清单”与“限用清单”,明确禁止使用的高风险辅料。② 加强辅料神经毒性研究。鼓励并资助科研机构与制药企业合作,系统开展常用注射剂辅料的鞘内给药神经毒性研究,建立辅料鞘内安全性数据库。③ 提升说明书规范性。要求鞘内注射剂在说明书中完整、准确地列明所有辅料成分及含量,必须加入关于辅料潜在神经毒性的明确提示,并强调“本品不含任何防腐剂”或对特定辅料的使用风险进行专门说明。④ 加强临床用药监管与专业人员培训。由于临床应用时鞘内注射超说明书用药普遍存在,应加强各环节人员对给药过程的监测,选择不含防腐剂的稀释剂配制药液,熟悉由辅料引起的不良反应及其应对措施,使鞘内给药制剂安全有效地应用于临床。

[参 考 文 献]

[1] 广东省医师协会神经修复专业医师分会, 北京医师协会神经修复学专家委员会, 脑脊液途径给药神经修复治疗全国协作组. 脑脊液途径给药神经修复治疗的中国专家共识(2022版)[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(17): 2780 - 2788.

[2] ZANON D, SELMIN F, CENTIN G, *et al*. Stability of high concentrated triple intrathecal therapy for pediatrics and mitigation strategies[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 167: 106039.

[3] DE LEMOS ML, MONFARED S, DENYSSEVYCH T, *et al*. Evaluation of osmolality and pH of various concentrations of methotrexate, cytarabine, and thiotepa prepared in normal saline, sterile water for injection, and lactated Ringer's solution for intrathecal administration[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2009, 15(1): 45 - 52.

[4] The Royal Pharmaceutical Society's official journal. Intrathecal route of drug delivery can save lives or improve quality of life[EB/OL]. [2025 - 04 - 10]. https://pharmaceutical-journal.com/article/research/intrathecal-route-of-drug-delivery-can-save-lives-or-improve-quality-of-life#:~:text=Intrathecal%20administration.

[5] Specialist Pharmacy Service. Intrathecal administration[EB/OL]. [2025 - 04 - 11]. https://www.sps.nhs.uk/home/guidance/intrathecal-administration/.

[6] 唐溱, 赵晓霞, 关宏峰, 等. 关于药物中抑菌剂使用相关问题的思考[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(21): 1944 - 1948.

[7] 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.

[8] 方泽卿, 罗华菲, 朱慧勇, 等. 药用辅料用压敏胶流变学的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(3): 303 - 314.

[9] 李向辉. 辅料监管的新问题和相关对策[J]. 中国食品药品监管, 2019, (1): 80 - 83.

[10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求[EB/OL]. [2025 - 05 - 10]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11.

[11] 刘佳, 沈淑炜, 姚涵, 等. 聚合物药用辅料相对分子质量及

其分布的测定方法研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(5): 645 - 651.
[12] KHAKHAR MB. Preservative-containing solutions in the epidural space[J]. *Brit J Anaesth*, 2007: 99.
[13] Anesthesia Patient Safety Foundation. Single-Use or Preservative-Free Does Not Equate to Sulfite-Free[EB/OL]. [2025 - 05 - 08]. https://www. apsf. org/article/single-use-or-preservative-free-does-not-equate-to-sulfite-free/.
[14] VAN BOXEM K, RIJSDIJK M, HANS G, *et al*. Safe use of epidural corticosteroid injections: recommendations of the WIP Benelux work group[J]. *Pain Pract*, 2019, 19(1): 61 - 92.
[15] COHEN SP, GREUBER E, VOUGHT K, *et al*. Safety of epidural steroid injections for lumbosacral radicular pain: unmet medical need[J]. *Clin J Pain*, 2021, 37(9): 707 - 717.
[16] BENZON HT, GISSEN AJ, STRICHARTZ GR, *et al*. The effect of polyethylene glycol on mammalian nerve impulses[J]. *Anesth Analg*, 1987, 66(6): 553 - 559.
[17] CRAIG DB, HABIB GG. Flaccid paraparesis following obstetrical epidural anesthesia: possible role of benzyl alcohol[J]. *Anesth Analg*, 1977, 56(2): 219 - 221.
[18] DUSZYNSKI B. Spine intervention society position statement on best practices for epidural steroid injections in the setting of a preservative-free dexamethasone shortage[J]. *Pain Med*, 2019, 20(7): 1277-1280.
[19] WANG BC, MA DL, HILLER JM, *et al*. Lumbar subarachnoid ethylenediaminetetraacetate induces hindlimb tetanic contractions in rats: prevention by CaCl2 pretreatment; observation of spinal nerve root degeneration[J]. *Anesth Analg*, 1992, 75(6): 895 - 899.
[20] KNEZEVIC NN. Cytotoxic effect of commercially available methylprednisolone acetate with and without reduced preservatives on dorsal root ganglion sensory neurons in rats[J]. *Pain Phys*, 2014, 5; 17(5;9): E609 - E618.
[21] 陈兰仁, 林莉荔, 章可仪, 等. 枸橼酸钠对家兔脊髓损伤的实验观察[J]. 蚌埠医学院学报, 1997, 22(1): 5 - 6.
[22] 刘容吉, 左玮, 甄健存, 等.《超说明书用药标准》制订与解析[J]. 医药导报, 2024, 43(7): 1065 - 1069.
[23] CHILLER TM, ROY M, NGUYEN D, *et al*. Clinical findings for fungal infections caused by methylprednisolone injections[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(17): 1610 - 1619.

编辑:刘卓越/接受日期:2025 - 11 - 23