LC-MS/MS 法测定硫酸特布他林在大鼠呼吸道组织中的分布

杨 娴[1,2,3]，赵方红[1,2,3]，侯海婷[1,2,3]

（1. 石家庄四药有限公司研发中心，石家庄 050000；2. 化学药品无菌制剂产业技术研究院，石家庄 050000；
3. 河北省大容量注射剂工程技术研究中心，石家庄 050000）

摘要：建立了高效液相色谱 - 串联质谱（LC-MS/MS）法测定大鼠呼吸道组织中的硫酸特布他林（**1**），并考察吸入给药后，**1** 在气管支气管、肺组织中的分布及体内的动态变化特征。色谱柱采用 Eclipse XDB-C_8 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm），采用电喷雾离子源（ESI），多反应监测（MRM）模式。结果显示，**1** 分别在 10.1 ～ 10 100 000 ng/g（气管支气管组织）和 5 ～ 5 000 ng/g（肺组织）内线性关系良好，定量限分别为 10.1、5 ng/g。**1** 在大鼠气管支气管组织以及肺组织中的日内 RSD（n=6）均小于 4%，满足生物样品定量分析要求。大鼠吸入给药后，**1** 在大鼠气管支气管及肺组织内呈现相似的动态变化过程，给药后即可达最大浓度，随后快速消除。与肺组织相比，**1** 在气管支气管组织中的分布浓度较高。建立的 LC-MS/MS 法能够快速、方便、准确地测定 **1**，为 **1** 雾化吸入用溶液的临床合理用药提供了参考。

关键词：硫酸特布他林；雾化吸入；LC-MS/MS；气管支气管组织；肺组织

中图分类号：R917 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2022）06-0883-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.017

Determination of the Distribution of Terbutaline Sulfate in Rat Respiratory Tract Tissues by LC-MS/MS

YANG Xian[1,2,3], ZHAO Fanghong[1,2,3], HOU Haiting[1,2,3]

(*1. Pharmaceutical Research Institute of Shijiazhuang No.4 Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050000;
2. Industrial Technology Research Institute of Chemical Sterile Preparations, Shijiazhuang 050000;
3. Hebei Large Capacity Injection Engineering Technology Research Center, Shijiazhuang 050000*)

ABSTRACT: A high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method was established for the determination of terbutaline sulfate (**1**) in the respiratory tract tissues of rats, and the distribution of **1** as well as the dynamic changes *in vivo* in tracheobronchial and lung tissues after inhalation administration was investigated. The Eclipse XDB-C_8 column (4.6 mm×150 mm, 5 μm) was used, with the electrospray ionization (ESI) and multiple response monitoring (MRM) mode. The results showed that it was linear for **1** in the ranges of 10.1 − 10 100 ng/g (tracheobronchial tissue) and 5 − 5 000 ng/g (lung tissue), and the limits of quantification were 10.1 and 5 ng/g, respectively. The intra-day precision (n=6) of **1** in rat tracheobronchial and lung tissues were all less than 4%, which met the requirements of quantitative analysis of biological samples. After inhalation administration to rats, **1** showed a similar dynamic change process in rat tracheobronchial and lung tissues, and the maximum concentration reached after administration, followed by rapid elimination. A higher concentration of **1** was found in tracheobronchial tissue, indicating its distribution was higher than that in lung tissue. The established LC-MS/MS method was fast, convenient and accurate, which provided a reference for the clinical rational drug use of **1** aerosol inhalation solution.

Key Words: terbutaline sulfate; atomization inhalation; LC-MS/MS; tracheobronchial tissue; lung tissue

哮喘是一种常见的呼吸系统疾病[1]，其以可逆性的气道阻塞、细胞浸润和气道炎症为特征，急性发作时，患者在短时间内会出现支气管平滑肌痉挛、

收稿日期：2021-06-28

作者简介：杨 娴（1987—），女，博士，从事新药非临床研究。
E-mail：xianyang323@163.com

黏液分泌增加及黏膜肿胀，导致气道痉挛、呼吸困难和窒息等症状[2—4]。目前治疗哮喘的主要方法为控制症状，包括支气管扩张剂和吸入糖皮质激素[5]。

硫酸特布他林（terbutaline sulfate，**1**）是一种广泛用于临床治疗哮喘的支气管扩张剂[6]，采用雾化吸入能将低剂量的**1**输送到气道局部，快速产生治疗效应，减轻全身不良反应，已成为目前临床常用的哮喘治疗方法[7]。

目前生物样本中**1**的检测方法主要有HPLC法、GC-MS法和电喷雾高场不对称波形离子迁移谱-质谱（ESI-FAIMS-MS）法等，但大多数方法存在所需样本量大、提取过程较长等缺点[8—10]。本研究旨在建立一种快速、方便、准确的高效液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）法，并考察吸入给药后**1**在气管支气管、肺组织中的分布及体内动态变化特征，以期为**1**雾化吸入用溶液的临床合理用药提供参考。

1　仪器与试药

1200型高效液相色谱仪（美国Agilent公司）；UFLC-API4000$^+$型液质联用仪（日本Shimadzu公司）；BSA224S-CW型电子天平（德国Sartorius公司）；NE-C28型压缩式吸入器（日本Omron公司）。

1雾化吸入用溶液A（批号16050801，规格2 ml∶5.0 mg）和0.9%氯化钠注射液（批号1602230901）均为本公司自制；**1**雾化吸入用溶液B（瑞典AstraZeneca AB公司，批号BANX，规格2 ml∶5.0 mg）；**1**对照品（中国食品药品检定研究院，含量100.0%，批号100273-201202）；**1**-D9同位素（加拿大Toronto Research Chemicals公司，含量98.33%，批号1-MKM-132-3）；戊巴比妥钠（国药集团上海化学试剂有限公司，批号WS20050411）；乙腈、甲醇、异丙醇均为色谱纯，甲酸、乙酸铵均为分析纯，水为灭菌注射用水。

SD大鼠［雄性，周龄6～7周，无特定病原体（SPF）级，体质量180～220 g，共40只，北京维通利华试验动物技术有限公司，动物质量合格证编号11400700196400］，本试验符合试验动物伦理委员会的伦理学标准。

2　方法与结果

2.1　色谱及质谱条件

色谱条件：色谱柱Eclipse XDB-C_8柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相A为含5 mmol/L乙酸铵和0.1%甲酸的水溶液，B为含5 mmol/L乙酸铵和0.1%甲酸的95%乙腈溶液，梯度洗脱（0—1.5 min，A 80%—10%；1.5—3.0 min，A 10%；3.0—3.01 min，A 10%—80%；3.01—5.5 min，A 80%）；流速0.8 ml/min；柱温30 ℃；进样量5 μl。

质谱条件：离子源 电喷雾离子源（ESI），正离子模式，多反应监测（MRM）模式；气帘气138 kPa；喷雾电压3 500 V；雾化温度650 ℃；雾化气414 kPa；辅助气414 kPa；碰撞气82.4 kPa；监测离子对**1** *m*/*z* 226.0→152.0，**1**同位素*m*/*z* 235.2→152.0。

2.2　溶液配制

对照品溶液：精密称取**1**对照品适量，用20%乙腈溶解并制成**1**质量浓度为0.5 mg/ml的对照品贮备液；用80%乙腈稀释对照品贮备液，得质量浓度为10 000、1 000、500、100、20、5、2、1 ng/ml的系列浓度对照品溶液。

内标工作液：精密称取**1**同位素适量，用20%乙腈溶解并制成质量浓度为0.5 mg/ml的内标贮备液；取内标贮备液40 μl加至乙腈960 μl中，得20 μg/ml的内标A液，取内标A液0.5 ml加至乙腈49.5 ml中，即得质量浓度为200 ng/ml的内标工作液。

质控样品溶液：取对照品贮备液，用80%乙腈进行系列稀释，得质量浓度为10 000、816、20、2、1 ng/ml的质控样品溶液。

2.3　动物给药

将40只雄性大鼠随机分为2组，每组20只，分别为**1**雾化吸入用溶液A给药组（A组）和**1**雾化吸入用溶液B给药组（B组）。**1**雾化吸入用溶液用灭菌注射用水1∶1稀释后给药，给药剂量为10 mg/kg，给药体积均为8 ml/kg，共给药1次。大鼠于给药结束后0（立即）、0.5、1、4 h（每个时间点5只大鼠）腹腔注射2.0%的戊巴比妥钠麻醉，腹主动脉放血处死，取气管支气管、肺组织。取材后用0.9%氯化钠注射液清洗动物组织，然后用滤纸吸干，组织样品于－70 ℃保存备用。

2.4　组织样本处理

在参考文献的基础上[9,11—12]，气管支气管样品和肺组织样品处理方法根据预试验结果稍作调整

后建立。取 SD 大鼠气管支气管样品［气管支气管（g）：生理盐水（ml）=1 ： 10］和 SD 大鼠肺组织样品［肺（g）：生理盐水（ml）=1 ： 5］各 50 μl，分别置离心管中，分别加入 80% 乙腈 50 μl 和“**2.2**”项下内标工作液 50 μl，再分别加入乙腈 200 μl，涡旋 5 min，于 4 ℃离心（219 000×*g*）10 min 后，取上清 150 μl，加至超纯水 50 μl 中，混匀后分别得到气管支气管样品以及肺组织样品，按“**2.1**”项下色谱质谱条件进样分析。

2.5 方法学验证用样品的制备

2.5.1 气管支气管组织的方法学验证用样品

空白气管支气管线性样品：取 SD 大鼠空白气管支气管组织（按“**2.4**”项下方法进行处理）匀浆液 50 μl，分别加入“**2.2**”项下质量浓度为 1 000、500、100、20、5、2、1 ng/ml 的系列对照品溶液 50 μl，制得 10 100、5 050、1 010、202、50.5、20.2、10.1 ng/g 的空白气管支气管组织线性样品。

质控（QC）及定量限（LOD）样品：取“**2.2**”项下质量浓度为 816、20、2、1 ng/ml 的质控样品溶液各 50 μl，分别加入 SD 大鼠空白气管支气管组织匀浆液 50 μl，按“**2.4**”项下方法进行处理，即得 8 160、204、20.4 ng/g 的 QC 样品和 10.2 ng/g 的 LOD 样品。

基质效应考察用样品：①溶液样品，即取超纯水 50 μl 置离心管中，分别加入“**2.2**”项下质量浓度为 2、20、816 ng/ml 的质控样品溶液 50 μl 得到；②气管支气管匀浆基质样品，即取 SD 大鼠空白气管支气管组织（按“**2.4**”项下方法进行处理）匀浆液 50 μl 共 3 份，分别加入“**2.2**”项下质量浓度为 2、20、816 ng/ml 的质控样品溶液 50 μl 得到。

2.5.2 肺组织的方法学验证用样品

空白肺线性样品：取 SD 大鼠空白肺组织（按“**2.4**”项下方法进行处理）匀浆液 50 μl，分别加入“**2.2**”项下质量浓度为 1 000、500、100、20、5、2、1 ng/ml 的系列对照品溶液 50 μl，制得 5 000、2 500、500、100、25、10、5 ng/g 的空白肺组织线性样品。

QC 及 LOD 样品：取“**2.2**”项下质量浓度为 816、20、2、1 ng/ml 的质控样品溶液，用 80% 乙腈稀释为 404、10、1、0.5 mg/ml；取上述稀释后的质控样品溶液各 50 μl，加入 SD 大鼠空白肺组织匀浆液 50 μl，按“**2.4**”项下方法进行处理，即得 4 040、101、10 ng/g 的 QC 样品和 5 ng/g 的 LOD 样品。

基质效应考察用样品：①溶液样品，即取超纯水 50 μl 置离心管中，分别加入 2、20、816 ng/ml 的质控样品溶液 50 μl 得到；②肺匀浆基质样品，即取 SD 大鼠空白肺组织（按“**2.4**”项下方法进行处理）匀浆液 50 μl，共 3 份，分别加入 2、20、816 ng/ml 的质控样品溶液 50 μl 得到。

2.6 数据处理与分析

所有数据均用 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 SPSS 25.0 软件进行单因素方差分析（ANOVA），用最小显著差异法（LSD）进行组间比较，若 $P<0.05$ 则数据具有统计学显著性差异。

2.7 方法学验证

2.7.1 专属性试验

分别取“**2.5.1**”项下 SD 大鼠空白气管支气管组织、10 100 ng/g 的空白气管支气管组织线性样品和 SD 大鼠雾化吸入 10 mg/kg 的 **1** 雾化吸入用溶液 B 后的气管支气管样品，分别按“**2.4**”项下方法进行处理后，按“**2.1**”项下色谱质谱条件进样测定，结果见图 1。

另取“**2.5.2**”项下 SD 大鼠空白肺组织、5 000 ng/g 的空白肺组织线性样品和 SD 大鼠雾化吸入 10 mg/kg 的 **1** 雾化吸入用溶液 B 后的肺组织样品，分别按“**2.4**”项下方法进行处理后，按“**2.1**”项下色谱质谱条件进样测定，结果见图 2。

结果显示，在建立的 LC-MS/MS 条件下，**1** 及内标（**1** 同位素）在气管支气管组织及肺组织中的特异性良好，无明显干扰峰，**1** 和内标的保留时间均约为 2.1 min。

2.7.2 线性试验与定量限（LOQ）

分别取“**2.5.1**”和“**2.5.2**”项下空白气管支气管组织线性样品和空白肺组织线性样品，按“**2.4**”项下方法进行处理后，按“**2.1**”项下色谱质谱条件进样测定，以待测物浓度（*c*）为横坐标，以待测物与内标物的峰面积比值（*R*）为纵坐标，用加权最小二乘法进行线性回归得标准曲线和相关系数，以标

准曲线的最低浓度为LOQ。结果显示，**1**在气管支气管组织和肺组织中的回归方程分别为R=0.001 54c+0.001 68（r=0.999 0）和R=0.003 23c+0.001 63（r=0.998 7），线性范围分别为10.1～10 100、5～5 000 ng/g，LOQ分别为10.1、5 ng/g。

2.7.3 精密度与准确度试验

分别取“**2.5.1**”和“**2.5.2**”项下气管支气管和肺组织的低、中、高浓度QC样品和LOD样品，每个浓度平行制备6份，按“**2.1**”项下色谱质谱条件进样测定，代入“**2.7.2**”项下回归方程计算气管支气管和肺组织中的实测浓度。结果显示，4个浓度的**1**在大鼠气管支气管组织和肺组织中的日内RSD（n=6）为0.97%～3.57%，准确度为90.01%～104.62%；日间RSD（n=6）为1.24%～3.39%，准确度为90.36%～104.51%，满足生物样品定量分析要求。

2.7.4 基质效应

分别取“**2.5.1**”和“**2.5.2**”项下气管支气管和肺组织的溶液样品和各自的匀浆基质样品，每个浓度平行配制6份，按“**2.1**”项下色谱质谱条件进样测定，将相同浓度匀浆基质样品的色谱峰面积与溶液样品的色谱峰面积相比，得到基质因子。同法计算内标的基质因子。

结果显示，低、中、高浓度的气管支气管组织的基质效应为91.52%～95.66%，RSD（n=6）为1.46%～3.06%；低、中、高浓度的肺组织的基质效应为91.93%～98.41%，RSD（n=6）为0.85%～1.79%，基质效应均在85%～115%，可接受。

2.7.5 稳定性试验

分别取“**2.5.1**”和“**2.5.2**”项下气管支气管和肺组织的低、中、高浓度QC样品，每种样品平行配制3份，在液相色谱仪的自动进样器中放置24 h后进样测定。结果见表1，气管支气管组织及肺组织分析物在液相色谱仪的自动进样器中放置24 h内稳定。

2.8 气管支气管和肺组织分布

取40只雄性大鼠，按“**2.3**”项下方法给药，并按“**2.4**”项下组织样本处理方法进行处理，按“**2.1**”项下色谱质谱条件进样分析。结果见图3，**1**在气管支气管组织中的浓度高于肺组织（P<0.05），与已上市药物相比，气管支气管和肺组织样品浓度在各时间点接近，无统计学差异。

表1　气管支气管和肺组织中1的稳定性试验（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1　Stability Test of **1** in Tracheobronchial and Lung Tissues（$\bar{x}\pm s$, n=3）

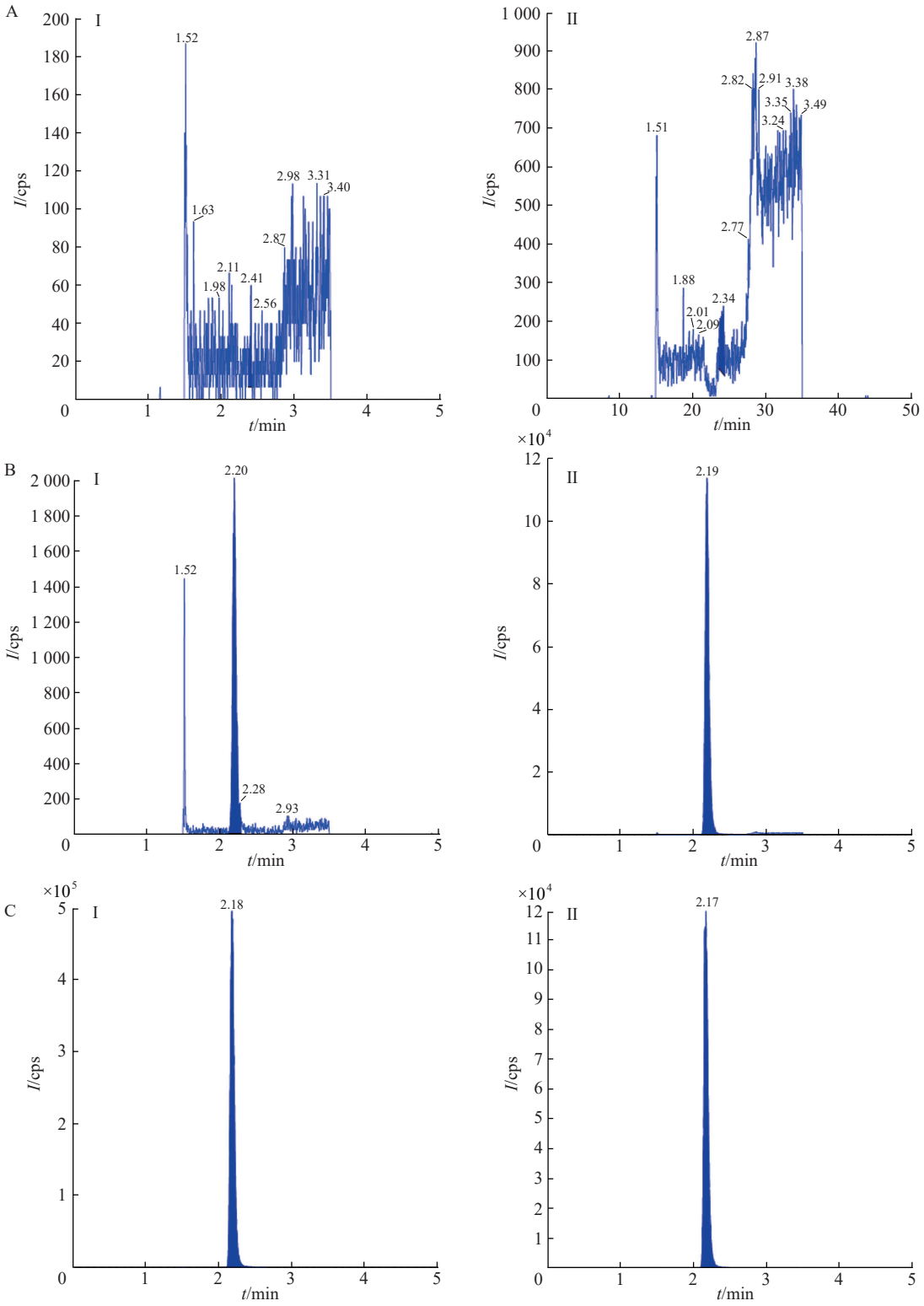
组织	浓度/ng·g^{-1}	准确度/%	
		0 h	24 h
气管支气管	20	103.59±1.50	103.10±3.96
	204	102.78±2.47	101.96±0.49
	8 160	90.52±1.29	97.39±1.14
肺	10	99.20±1.55	102.64±0.57
	101	104.29±1.51	104.95±0.99
	4 040	92.33±0.25	94.14±1.12

3　讨论

1属于短效β_2受体激动药，常与糖皮质激素联合用药以治疗哮喘[11,13]。雾化吸入的给药方式使**1**能够以较低剂量直接送到作用部位，可减少心脏和血流动力学不良反应[12,14]。用**1**治疗哮喘时，其主要作用部位为气管支气管，其治疗效果取决于局部组织浓度[6,15]。因此，**1**雾化吸入用溶液最理想的状态是能较多地沉积在气管支气管，利于其进一步的发挥药效。

本研究中动物给药方式在参考文献的基础上稍作改进[16—17]。采用口鼻暴露的方式模拟临床给药情况，即将动物用大鼠固定器固定，仅将口鼻暴露，将装好药液的雾化器喷嘴连接至大鼠固定器，待动物呼吸平静后，雾化给药。给药前测定药物的雾化粒径，保证药物粒径符合雾化吸入给药。为了保证雾化量的一致性，在给药前利用多余的动物，模拟实际给药过程测定雾化速率，根据平均雾化速率计算大鼠雾化吸入时间，平行操作，尽可能减少操作影响，以此来保证每次雾化药量的一致性。

本研究建立了LC-MS/MS法测定生物样本中的**1**，在流动相中加入少量甲酸以促进样品的电离。试验考察了流动相中加入不同比例甲酸对峰形及灵敏度的影响，通过优化条件，选定流动相中加入0.1%甲酸。结果表明，本法选择性好、灵敏度高、样本处理简单，且每个样品仅需5 min的色谱运行时间。将建立的LC-MS/MS法应用于**1**在大鼠气管支气管及肺组织分布研究，结果显示，吸入给药后，



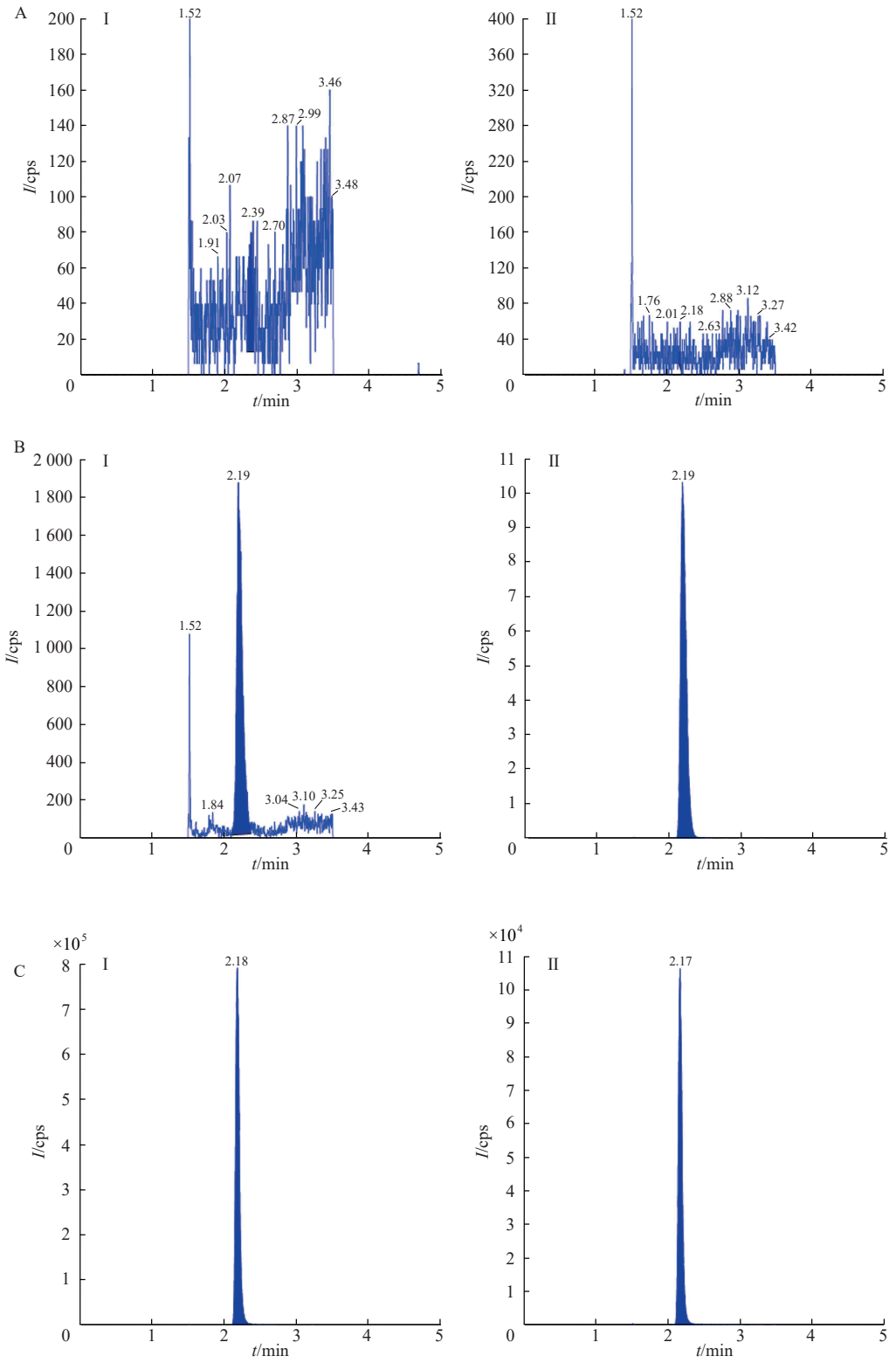
A：SD 大鼠空白气管支气管组织，B：10 100 ng/g 空白气管支气管组织线性样品，

C：SD 大鼠雾化吸入 10 mg/kg 的 **1** 雾化吸入用溶液 B 后的气管支气管样品

Ⅰ－**1**；Ⅱ－内标 **1**

图 1　气管支气管组织样品的典型色谱图

Fig.1　Typical Chromatograms of Tracheobronchial Tissue Samples

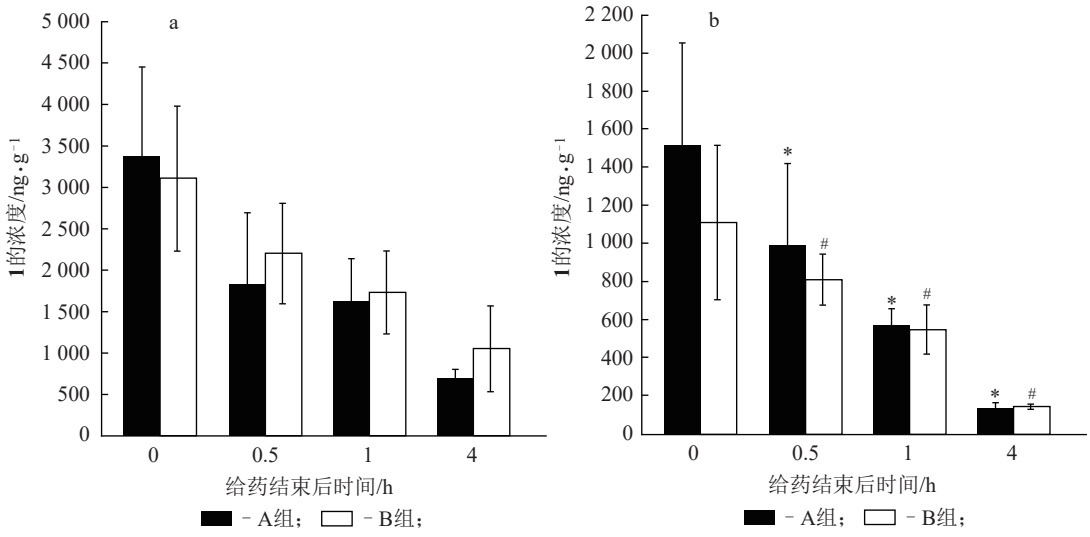


A：SD 大鼠空白肺组织，B：5 000 ng/g 空白肺组织线性样品，C：SD 大鼠雾化吸入 10 mg/kg 的 **1** 雾化吸入用溶液 B 后的肺组织样品

Ⅰ－**1**；Ⅱ－内标 **1**

图 2　肺组织样品的典型色谱图

Fig.2　Typical Chromatograms of Lung Tissue Samples



注：* 表示 A 组内大鼠气管支气管组织与肺组织中 **1** 含量相比较，P<0.05；
表示 B 组内大鼠气管支气管组织与肺组织中 **1** 含量相的比较，P<0.05

图 3 雾化吸入后气管支气管组织（a）和肺组织（b）中 1 的浓度（n=20）

Fig.3 Concentrations of **1** in Tracheobronchial Tissue (a) and Lung Tissue (b) after Atomization Inhalation (n=20)

1 在气管支气管的浓度高于肺（P<0.05），符合 **1** 的作用特点，为 **1** 的临床合理用药提供了参考。

参考文献：

[1] SANNETTE H, DEVENDRA A. Vitamin D and bronchial asthma: an overview of the last five years [J]. *Clin Ther*, 2017, **39**(5): 917-929.

[2] 刘 煜. 特布他林联合羧甲司坦对老年支气管哮喘急性发作的临床疗效[J]. 河南医学研究, 2021, **30**(1): 97-98.

[3] O'BYRNE P M, MEJZA F. Advances in the treatment of mild asthma: recent evidence [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2018, **128**(9): 545-549.

[4] FERGESON J E, PATEL S S, LOCKEY R F. Acute asthma, prognosis, and treatment [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, **139**(2): 438-447.

[5] JOHNSON M. Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2001, **2**(1): 57-62.

[6] CAZZOLA M, PAGE C P, ROGLIANI P, *et al*. β_2-Agonist therapy in lung disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, **187**(7): 690-696.

[7] CAZZOLA M, TESTI R, MATERA M G. Clinical pharmacokinetics of salmeterol [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, **41**(1): 19-30.

[8] FAIYAZUDDIN M, RAUF A, AHMAD N, *et al*. A validated HPTLC method for determination of terbutaline sulfate in biological samples: application to pharmacokinetic study [J]. *Saudi Pharm J*, 2011, **19**(3): 185-191.

[9] ZHANG Y, ZHANG Z R. Simple determination of terbutaline in dog plasma by column-switching liquid chromatography [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2004, **805**(2): 211-214.

[10] XIONG L, GAO Y Q, LI W H, *et al*. Simple and sensitive monitoring of β_2-agonist residues in meat by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using a QuEChERS with preconcentration as the sample treatment [J]. *Meat sci*, 2015, **105**: 96-107.

[11] 张明艳. 孟鲁司特钠联合硫酸特布他林治疗老年支气管哮喘的疗效观察[J]. 临床医学工程, 2021, **28**(3): 317-318.

[12] ANDERSON S D. Repurposing drugs as inhaled therapies in asthma [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, **133**: 19-33.

[13] 刘晓梅. 糖皮质激素联合β_2受体激动剂吸入治疗支气管哮喘急性发作的效果[J]. 河南医学研究, 2019, **28**(20): 3734-3736.

[14] DOYMAZ S, SCHNEIDER J. Safety of terbutaline for treatment of acute severe pediatric asthma [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2018, **34**(5): 299-302.

（下转第918页）

[7] 熊阿珍, 孟光兴. 基于 DEA 方法的制药企业技术创新效率研究——以深沪前 15 位上市公司为例[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(14): 1675-1680.

[8] TONE K. A slacks-based measure of efficiency in data envelopment analysis [J]. *Eur J Oper Res*, 2001, **130**(3): 498-509.

[9] TONE K, TSUTSUI M. Dynamic DEA: a slacks-based measure approach [J]. *Omega*, 2010, **38**(3): 145-156.

[10] 刘忠敏, 马文婷. 基于网络 SBM-Malmquist 模型的医药制造业创新效率及影响因素研究[J]. 科技管理研究, 2017, **37**(12): 152-158.

[11] 邓子基, 杨志宏. 财税政策激励企业技术创新的理论与实证分析[J]. 财贸经济, 2011, (5): 5-10.

[12] 董艳梅, 朱英明. 中国高技术产业创新效率评价——基于两阶段动态网络 DEA 模型[J]. 科技进步与对策, 2015, **32**(24): 106-113.

[13] 吴延兵. 用DEA方法评测知识生产中的技术效率与技术进步[J]. 数量经济技术经济研究, 2008, (7): 67-79.

[14] 余泳泽. 我国高技术产业技术创新效率及其影响因素研究——基于价值链视角下的两阶段分析[J]. 经济科学, 2009, (4): 62-74.

[15] 刘凤朝, 张　娜, 赵良仕. 东北三省高技术制造产业创新效率评价研究——基于两阶段网络 DEA 模型的分析[J]. 管理评论, 2020, **32**(4): 90-103.

[16] PAKES A, GRILICHES Z. Patents and R&D at the firm level: a first report [J]. *Econ Lett*, 1980, **5**(4): 377-381.

[17] 黄世政, 曾海亮. 国际金融危机下我国台湾地区创新政策滞后效应[J]. 技术经济与管理研究, 2020, (5): 41-46.

[18] 沈　健. 中国科技成果转化率与美国差距有多大, 问题在哪里?[EB/OL]. [2019-11-22]. https://xw. qq. com/cmsid/20191122A084T700. html.

[19] 肖　文, 林高榜. 政府支持、研发管理与技术创新效率——基于中国工业行业的实证分析[J]. 管理世界, 2014, (4): 71-80.

[20] 秦修宏, 黄国良. 税收优惠政策能提升高新技术企业发明型创新效率吗[J]. 财会月刊, 2020, (21): 113-119.

[21] 孟光兴, 熊阿珍. 基于系统动力学模型的新药研发激励机制[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(10): 143-146.

(上接第889页)

[15] 何巧利, 孙　婕. 特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿喘息性肺炎的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2021, **6**(13): 87-92.

[16] 欧慧瑜, 孙　昊, 张　红, 等. 鼻腔雾化吸入CMB对大鼠鼻刺激性[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, **27**(3): 510.

[17] CARPENTER M, EPPERLY M W, AGARWAL A, *et al*. Inhalation delivery of manganese superoxide dismutase-plasmid/liposomes protects the murine lung from irradiation damage [J]. *Gene Ther*, 2005, **12**(8): 685-693.