DEPC、DMPE 和 DPPG 合成磷脂降解杂质的初步研究

张程程，刘翠平，厉孝广，潘红娟*
（中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，创新药物与制药工艺国家重点试验室，上海 201203）

摘要：分别建立了 HPLC- 电雾式检测器（CAD）法分析二芥酰磷脂酰胆碱（DEPC）、二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺（DMPE）和二棕榈酰磷脂酰甘油（DPPG）中的有关物质，监测这 3 种合成磷脂的降解杂质。采用 LC-MS 法、专一性磷脂酶 A_1 酶解试验结合 ACD/Labs 软件（Version 2021）辅助，鉴定 3 种合成磷脂主要的降解杂质结构，发现上述 3 种磷脂降解产生了 Sn-1- 溶血磷脂和 Sn-2- 溶血磷脂及脂肪酸等共性杂质，并确定了 Sn-1- 溶血磷脂为优势降解物，为合成磷脂类药用辅料的质量控制和制剂工艺研究提供了参考。

关键词：二芥酰磷脂酰胆碱；二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺；二棕榈酰磷脂酰甘油；高效液相色谱法；降解杂质；溶血磷脂；磷脂酶A_1

中图分类号：R917　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2023)11-1652-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.11.015

Preliminary Study of Synthetic Phospholipid Degradation Impurities of DEPC, DMPE and DPPG

ZHANG Chengcheng, LIU Cuiping, LI Xiaoguang, PAN Hongjuan*
(*State Key Lab. of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: An HPLC-charged aerosol detector(CAD) method for the analysis of the related substances of 1,2-dierucoyl-sn-glycero-3-phosphocholine(**1**), dimyristoyl phosphatidylethanolamine(**2**) and dipalmitoyl phosphatidylglycerol(**3**) was established respectively, and the main phospholipid degradation impurities of three synthetic phospholipids were identified as Sn-1-lysophospholipids, Sn-2-lysophospholipids and fatty acids by LC-MS method and specialized phospholipase A_1 combined with ACD/Labs software(version 2021), and identified in which the Sn-1-lysophospholipids was found as the dominant degradation product. The results provided a reference for the quality control and preparation process of synthetic phospholipid pharmaceutical excipients.

Key Words: 1,2-dierucoyl-sn-glycero-3-phosphocholine; dimyristoyl phosphatidylethanolamine; dipalmitoyl phosphatidylglycerol; high performance liquid chromatography; degradation impurity; lysophospholipid; phospholipase A_1

合成磷脂是由于近年来复杂药物递送技术发展而产生的化合物，从结构上看，主要为甘油磷脂类，包括磷脂酰胆碱（phosphatidylcholine，PC）、磷脂酰乙醇胺（phosphatidylethanolamine，PE）、磷脂酰甘油（phosphatidylglycerol，PG）、磷脂酰丝氨酸（phosphatidylserine，PS）和磷脂酸（phosphatidic acid，PA）等。合成磷脂具有生物相容性和可降解性良好、成分单一、稳定性好、相变温度可控等特点；作为脂质体制剂的首选膜材、脂质纳米粒等的关键辅料，合成磷脂的结构组成和降解产物会影响制剂的生产工艺、包封率、渗漏率和体内生物利用度等。

磷脂类化合物的紫外吸收强度弱、脂溶性强，在当前合成磷脂的质量研究中，常采用蒸发光散

收稿日期：2023-01-01

作者简介：张程程(1994—)，女，硕士研究生，专业方向：药品质量控制研究。

通信作者：潘红娟(1976—)，女，研究员，硕士生导师，从事药品质量控制研究及新技术和新方法在药物分析上的应用研究。

E-mail：panhongjuan@sinopharm.com

射检测器（ELSD），以异丙醇 - 正己烷体系为流动相[1—6]进行检测；也有研究采用紫外检测器（UV）、液相色谱质谱联用（LC-MS）和电雾式检测器（charged aerosol detector，CAD）检测制剂中磷脂和溶血磷脂的含量，如陈蓉等[7]采用正相 HPLC-ELSD 法同时测定氟比洛芬酯注射液中溶血磷脂酰胆碱（lysophosphatidylcholine，LPC）和溶血磷脂酰乙醇胺（lysophosphatidylethanolamine，LPE）的含量，检测限分别为 4.14、9.60 μg/mL。SIYAM 等[8]采用 UPLC-QTOF-MS 法对维替洛芬脂质体制剂中的磷脂组成和降解产物进行分析。DUMINDIKA 等[9]也采用 UPLC-MS 法定量分析脂质体制剂中的磷脂及其溶血磷脂和脂肪酸等降解产物，定量限低至 5 ng/mL。近年来，通用型 CAD 因其灵敏度高、重现性好，在磷脂类化合物的分析中得到了广泛应用。如 LANGER 等[10]采用 HPLC-CAD 法同时测定了 1- 棕榈酰 -2- 油酰磷脂酰胆碱（1-palmitoyl-2-oleoylphosphatidylcholine，POPC）、二油酰磷脂酰胆碱（dioleoylphosphatidylcholine，DOPC）和二硬脂酰磷脂酰胆碱（distearoylphosphatidylcholine，DSPC）的含量，其定量限分别为 1.9、2.1、4.2 μg/mL。

目前，《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）和美国药典（USP 43）中仅记载了蛋黄卵磷脂和大豆磷脂的质量标准，对于合成磷脂的质量控制尚缺乏指导原则，有关合成磷脂降解杂质的系统研究也较少。

本研究分别选取 PC、PE 和 PG 类合成磷脂中的一种，即二芥酰磷脂酰胆碱（1,2-dierucoyl-sn-glycero-3-phosphocholine，DEPC，**1**）、二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺（dimyristoyl phosphatidylethanolamine，DMPE，**2**）和二棕榈酰磷脂酰甘油（dipalmitoyl phosphatidylglycerol，DPPG，**3**）为研究对象（化学结构如图 1 所示），分别建立了 HPLC-CAD 法测定其有关物质，并采用 LC-MS 法结合专一性水解酶，同时运用 ACD/Labs 软件（version 2021）对其降解杂质进行辅助定性分析，以期为合成磷脂类药用辅料的生产工艺、贮存条件和原辅料相容性等研究提供参考。

1 仪器与试药

Ultimate 3000 型高效液相色谱仪（美国 Thermo Fisher Scientific 公司，配置 CAD）；8060 型液相色谱质谱联用仪（日本 Shimadzu 公司）；Infinity 1260/6120SQ 型单四极杆液相色谱质谱联用仪（美国 Agilent 公司）；XS205 型十万分之一电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

1 对照品（含量 99%，批号 557109-2150001-01/101）、LPC（含量 99%，批号 551709-2160001-01/051）和溶血磷脂酰甘油（lysophosphatidylglycerol，LPG）均购于德国 Lipoid 公司；**2** 对照品（东京化成工业株式会社，含量 97%，批号 FFIUD-HQ）；**3** 对照品（日本 NFC 公司，含量 99%，批号 RCS20330）；甲醇、异丙醇、甲酸铵均为色谱纯，盐酸、氢

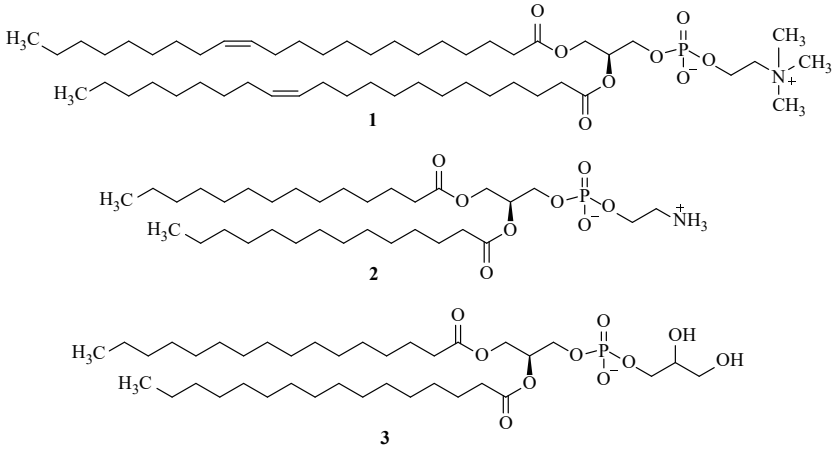


图 1 3 种合成磷脂的化学结构

Fig.1 Chemical Structures of Three Synthetic Phospholipids

氧化钠、过氧化氢均为分析纯，水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

1：色谱柱 Inertsil ODS-3 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 A 为 5 mmol/L 甲酸铵溶液和甲醇（体积比 60 ∶ 40），B 为甲醇和异丙醇（体积比 85 ∶ 15），梯度洗脱（0—30 min，A 20％—0；30—50 min，A 0；50—50.1 min，A 0—20％；50.1—55 min，A 20％）；流速 1.2 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 40 μL。

2：色谱柱 Ultimate XB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 10 mmol/L 甲酸铵溶液和甲醇（体积比 65 ∶ 35），B 为甲醇和异丙醇（体积比 85 ∶ 15），梯度洗脱（0—20 min，A 25％—0；20—30 min，A 0；30—30.1 min，A 0—25％；30.1—35 min，A 25％）；流速 1.0 mL/min；柱温 25 ℃；进样量 20 μL。

3：色谱柱 Acclaim Polar Advantage Ⅱ柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 10 mmol/L 甲酸铵溶液（pH 4.6）和异丙醇（体积比 85 ∶ 15），B 为甲醇和异丙醇（体积比 85 ∶ 15），梯度洗脱（0—17 min，A 35％—20％；17—30 min，A 20％—2％；30—44 min，A 2％；44—45 min，A 2％—35％；45—50 min，A 35％）；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 20 μL。

2.2 质谱条件

离子源 ESI 离子源，正负离子扫描模式；离子源温度 200 ℃；离子源电压 3.0 kV；雾化气流量 3 L/min；加热气流量 10 L/min；去溶剂温度 250 ℃；加热模块温度 400 ℃；干燥气流量 10 L/min；质量扫描范围 *m/z* 100 ～ 1 000；检测方式 Q1 scan。

2.3 溶液配制

溶解溶剂 a：甲醇。

溶解溶剂 b：异丙醇 - 水（体积比 4 ∶ 1）。

未破坏溶液 1 ～ 3：取 **1** ～ **3** 对照品适量，精密称定，其中 **1** 和 **2** 分别加溶解溶剂 a 溶解，**3** 加溶解溶剂 b 溶解，并定量稀释，制成每 1 mL 中含 **1** ～ **3** 均约 1 mg 的溶液，摇匀，即得。

2.4 强制降解试验

取 **1**、**2**、**3** 对照品，按表 1 所示的强制降解试验条件进行试验，所得样品溶液按“**2.1**”项下色谱条件进样分析。

结果如表 2 所示。**1** 和 **3** 在酸性和碱性破坏条件下易降解，分别产生 3 个含量大于 1％的共性杂质；而 **2** 在酸性和碱性破坏条件中仅产生了杂质 **2**A 和杂质 **2**B 两个主要降解杂质。氧化试验结果显示，三者在氧化条件下均较稳定，包括结构中酰基链含有不饱和双键的 **1**。高温破坏试验显示，**1** 和 **2** 较 **3** 稳定，**3** 易降解产生杂质 **3**A、**3**B 和 **3**C。

2.5 降解杂质的定性分析

取 LPC 和 LPG 对照品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，结果显示，LPC 中一组峰与 **1**A 和 **1**B 出峰时间基本一致，LPG 与 **3**A 和 **3**B 出峰时间基本一致（图 2）；LPE 对照品未获得，推测其应与 **2**A 和 **2**B 出峰时间基本一致。

由 MS 结果（表 3）进行结构推测，**1**A 和 **1**B 均显示准分子离子峰 *m/z* 578[M+H]$^+$ 和离子峰 *m/z* 623[M+HCOO]$^-$，推测 **1**A 和 **1**B 的相对分子质量为 577，与 LPC 相对分子质量（$C_{30}H_{60}NO_7P$，相对分子质量 577.41）相符，因此确定 **1**A 和 **1**B 为

表 1 强制降解试验条件

Tab.1 Experiment Conditions of the Forced Degradation

试验名称	溶液	温度/光照强度及时间		
		1	2	3
酸破坏	0.1 mol/L 盐酸	60 ℃，45 min	室温，45 min	室温，60 min
碱破坏	0.01 mol/L 氢氧化钠溶液	室温，10 min	室温，30 min	室温，20 min
氧化破坏	3%过氧化氢溶液	60 ℃，4 h	60℃，4 h	60 ℃，4 h
高温破坏	溶解溶剂a/b	60 ℃，5 d	60℃，4 h	60 ℃，4 h
光照破坏	溶解溶剂a/b	1 200 000 lx	1 200 000 lx	1 200 000 lx
酯水解试验	0.1 mol/L盐酸	60 ℃，1、2、3、4、5 h	室温，1、2、3、4、6、8、10、12 h	室温，1、2、3、4、6、8、10、12 h

LPC。**2**A 和 **2**B 准分子离子峰为 *m*/*z* 426[M+H]$^+$ 和 424[M－H]$^-$、离子峰 *m*/*z* 448[M+Na]$^+$，推测 **2**A 和 **2**B 的相对分子质量为 425，与 LPE 相对分子质量（$C_{19}H_{40}NO_7P$，相对分子质量 425）相符，因此确定 **2**A 和 **2**B 为 LPE。**3**A 和 **3**B 显示准分子离子峰 *m*/*z* 485[M+H]$^+$ 和 *m*/*z* 483[M－H]$^-$，推测 **3**A 和 **3**B 的相对分子质量为 484，与 LPG 相对分子质量（$C_{22}H_{45}O_9P$，相对分子质量 484）相符，因此确定 **3**A 和 **3**B 为 LPG。

同时，**1**C 显示准分子离子峰 *m*/*z* 353[M+H]$^+$ 和离子峰 *m*/*z* 375[M+Na]$^+$，推测其相对分子质量为 352。由于 DEPC 降解产生溶血磷脂和等量的芥酸（*m*/*z* 338.32），部分芥酸可与溶解溶剂甲醇在 60 ℃条件下酯化形成芥酸甲酯（$C_{22}H_{42}O_2$，相对分子质量 352），故推测杂质 **1**C 为芥酸甲酯，来源于降解产生的芥酸。**3**C 显示准分子离子峰 *m*/*z* 257[M+H]$^+$ 和 *m*/*z* 258[M+2H]$^+$，推测其相对分子质量为 256，与棕榈酸的相对分子质量（$C_{16}H_{32}O_2$，相对分子质量 256）相符，由 **3** 的酯键水解产生，因此确定 **3**C 为棕榈酸。

通过初步定性分析，发现合成磷脂对酸、碱环境较为敏感，2 个酯键均易水解产生溶血磷脂和对应的脂肪酸等杂质。由于 **2** 有关物质检测方法对肉豆蔻酸的检出能力差（图 3），本试验未发现 **2** 降解产生的杂质 **2**C。通过上述分析可得，溶血磷脂显示一组峰，可能存在异构体。

2.6 溶血磷脂结构分析

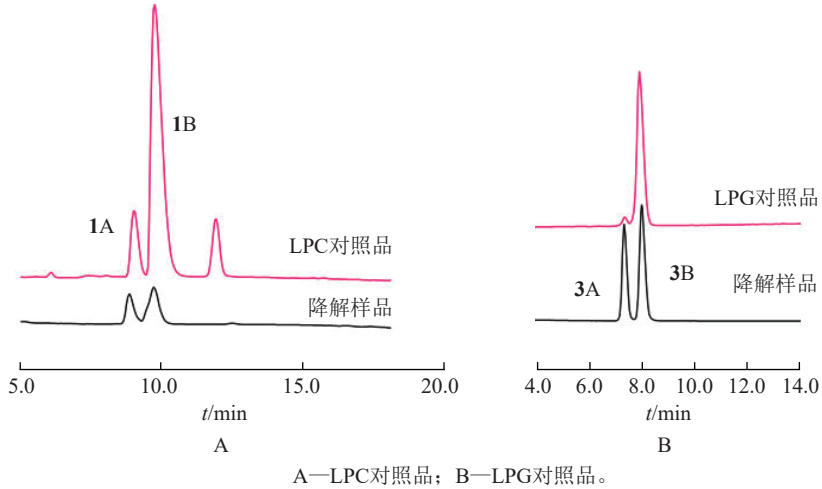
LPC、LPE 和 LPG 均为溶血磷脂。溶血磷脂是由磷脂分子水解失去 1 个脂肪酰基得到的产物，存在 2 种异构体且尚无法直接、准确地判断。本研究

表 2 强制降解试验结果

Tab.2 Results of the Forced Degradation Test

化合物	降解试验	杂质A		杂质B		杂质C		降解率/%
		含量/%	相对保留时间(RRT)	含量/%	RRT	含量/%	RRT	
1	酸破坏	5.27	0.51	8.57	0.53	3.22	0.76	17.06
	碱破坏	1.66	0.51	9.23	0.53	7.77	0.76	18.06
2	酸破坏	7.42	0.32	4.09	0.35	—	—	15.89
	碱破坏	3.57	0.33	12.19	0.36	—	—	15.76
3	酸破坏	1.45	0.44	2.10	0.47	1.92	0.94	5.46
	碱破坏	2.67	0.43	18.69	0.46	16.41	0.93	37.77
	高温破坏	2.40	0.43	17.41	0.46	13.53	0.93	33.34

注：“—”表示未检出。



A—LPC对照品；B—LPG对照品。

图 2 杂质对照品的定位结果

Fig.2 Impurity Positioning Results by Reference Substance

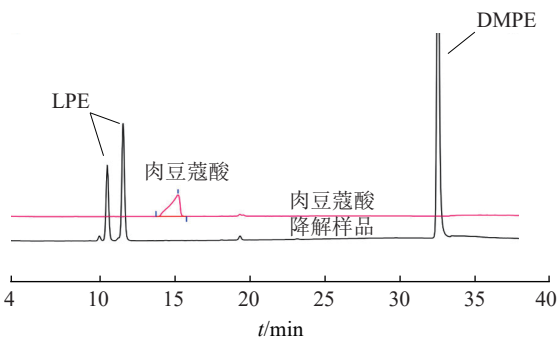


图 3　肉豆蔻酸定位结果

Fig.3　Positioning Results of Myristic Acid

采用 ACD/Labs 软件（version 2021）预测不同结构溶血磷脂的 log*D* 值（流动相 pH 值条件下的疏水性预测值），推断其色谱保留行为；依据专一性水解天然磷脂或合成磷脂 Sn-1 位酰基的酶可以水解得到 Sn-2 酰基溶血磷脂的机制[11—12]，设计专一性磷脂酶 A_1 酶解试验确定溶血磷脂的结构。通过 **1**、**2** 和 **3** 酸性或碱性水解试验结果，以及通过随机选取酶解完全的产物同步进行酸破坏或碱破坏试验，进一步分析磷脂的降解过程。

2.6.1　磷脂酶 A_1 酶解试验

精密称取 **1**、**3** 对照品各 10 mg，分别置 10 mL 量瓶中，分别加入水 4 mL，于 40 ℃、300 r/min 均质 30 min，再分别加入磷脂酶 A_1 20 μL，反应 8 h 后，旋转蒸发至干，**1** 按碱破坏、**3** 按酸破坏试验处理后，按“**2.1**”项下色谱条件进样分析。

2.6.2　结构确证

采用 ACD/Labs 软件（version 2021）预测 **1**、**2** 和 **3** 中 2 种结构溶血磷脂的疏水性。结果如表 4 所示。Sn-1- 溶血磷脂的 log*D* 值总是大于 Sn-2- 溶血磷脂，说明前者的疏水性更强，色谱保留行为滞后。采用 Sn-2- 溶血磷脂的专一性磷脂酶 A_1 对 **1**、**2** 和 **3** 进行酶水解试验进一步验证，结果（图 4）显示，**1**、**2** 和 **3** 磷脂酶 A_1 的水解产物分别对应杂质 **1**A、**2**A 和 **3**A，因此明确杂质 A 为 Sn-2- 溶血磷脂，杂质 B 为 Sn-1- 溶血磷脂，与 ACD/Labs 预测结果相吻合。

表 3　降解杂质的 LC-MS 定性结果

Tab.3　LC-MS Qualitative Results of Degradation Impurities

化合物	理论相对分子质量	Scan$^+$		Scan$^-$		推测元素组成	化合物归属
		m/z	离子归属	*m/z*	离子归属		
1	897.72	898.95 921.20	$[M+H]^+$ $[M+Na]^+$	943.45	$[M+HCOO]^-$	$C_{52}H_{100}NO_8P$	DEPC
2	635.45	636.80 658.65	$[M+H]^+$ $[M+Na]^+$	634.85	$[M-H]^-$	$C_{33}H_{66}NO_8P$	DMPE
3	722.50	740.95 745.50	$[M+NH_4]^+$ $[M+Na]^+$	721.85	$[M-H]^-$	$C_{40}H_{78}O_8P$	DPPG
1A	577.41	578.45	$[M+H]^+$	622.80	$[M+HCOO]^-$	$C_{30}H_{60}NO_7P$	LPC
1B	577.41	578.45	$[M+H]^+$	622.75	$[M+HCOO]^-$	$C_{30}H_{60}NO_7P$	LPC
1C	352.22	353.40 375.30	$[M+H]^+$ $[M+Na]^+$	—	—	$C_{22}H_{42}O_2$	芥酸甲酯
2A	425.25	426.35	$[M+H]^+$	424.60	$[M-H]^-$	$C_{19}H_{40}NO_7P$	LPE
2B	425.25	426.40	$[M+H]^+$	424.60	$[M-H]^-$	$C_{19}H_{40}NO_7P$	LPE
3A	484.28	485.55	$[M+H]^+$	483.60	$[M-H]^-$	$C_{22}H_{45}O_9P$	LPG
3B	484.28	485.60	$[M+H]^+$	483.70	$[M-H]^-$	$C_{22}H_{45}O_9P$	LPG
3C	256.24	257.2 258.3	$[M+H]^+$ $[M+2H]^+$	—	—	$C_{16}H_{32}O_2$	棕榈酸

注：“—”为未检出。

表 4　溶血磷脂的 log*D* 值

Tab.4　Values of log*D* of Lysophospholipids

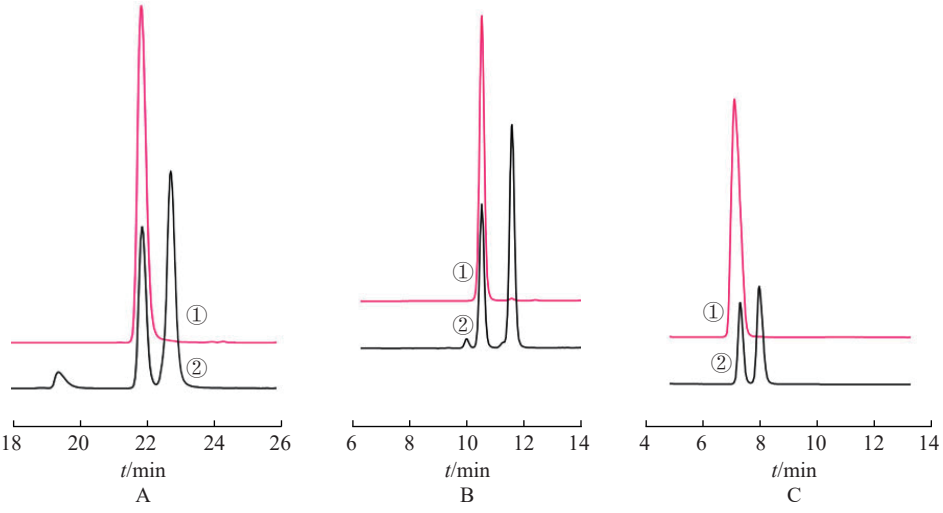
Sn-2-溶血磷脂			Sn-1-溶血磷脂			log*D*预测值差值
名称	log*D*预测值	杂质归属	名称	log*D*预测值	杂质归属	
Sn-2-LPC	－1.46	**1**A	Sn-1-LPC	－1.42	**1**B	0.04
Sn-2-LPE	0.97	**2**A	Sn-1-LPE	1.17	**2**B	0.20
Sn-2-LPG	0.25	**3**A	Sn-1-LPG	0.71	**3**B	0.46

2.6.3 水解过程分析

1、**2** 和 **3** 的水解试验表明（图 5），Sn-2- 溶血磷脂和 Sn-1- 溶血磷脂二者始终同步存在，但随着时间的推移，**1** 和 **3** 中 Sn-2- 溶血磷脂的含量总是低于 Sn-1- 溶血磷脂；**2** 中 Sn-2-LPE 和 Sn-2-DMPE 含量逐渐减少，Sn-1-LPE 的含量逐渐增加，最终 Sn-2-LPE 的含量低于 Sn-1-LPE 的含量。

为进一步证明溶血磷脂的结构并判断其生成机制，本试验以 **1** 和 **3** 为代表，对二者的酶水解完全产物分别进行相应的碱破坏或酸破坏试验。结果显示，Sn-2- 溶血磷脂转化为 Sn-1- 溶血磷脂（图 6），提示 Sn-1- 溶血磷脂为优势构型，可由 Sn-2- 溶血磷脂水解而成。按峰面积归一化法计算，此时 **1** 和 **3** 的 Sn-2-LPC/Sn-1-LPC 的比值分别约为 0.39 和 0.56，物料守恒率分别为 91.8% 和 85.4%，即在转化过程中，Sn-2-LPC 除了相互转化外，还存在继续降解的可能性。此外，与强制降解试验含量结果对比，水解生成的 Sn-1- 溶血磷脂量低于强制降解试验含量，因此初步判定 Sn-1- 溶血磷脂的另一来源途径为磷酯键水解而得。

综上所述，Sn-1- 溶血磷脂为优势结构，其来源途径有 2 种，一为磷脂酯键水解，二为 Sn-2- 溶

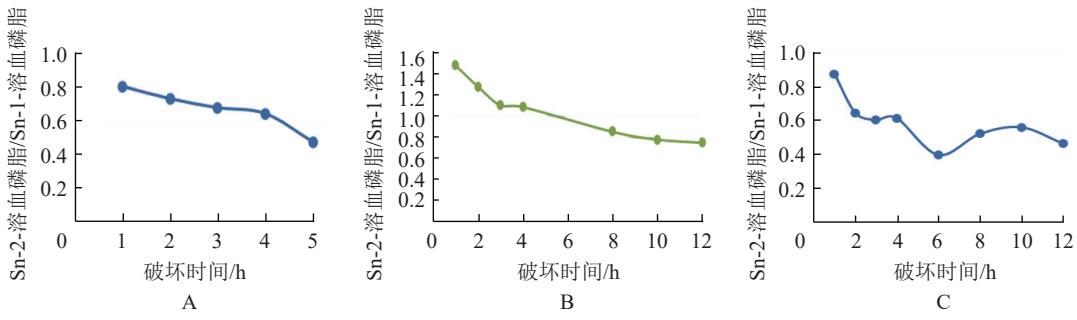


A—**1**；B—**2**；C—**3**。

①—酶解试验；②—破坏性试验。

图 4 酶解试验的定性分析结果

Fig.4 Qualitative Analysis Results of the Enzymatic Hydrolysis Experiment



A—**1**；B—**2**；C—**3**。

图 5 Sn-2- 溶血磷脂 /Sn-1 溶血磷脂的比值变化

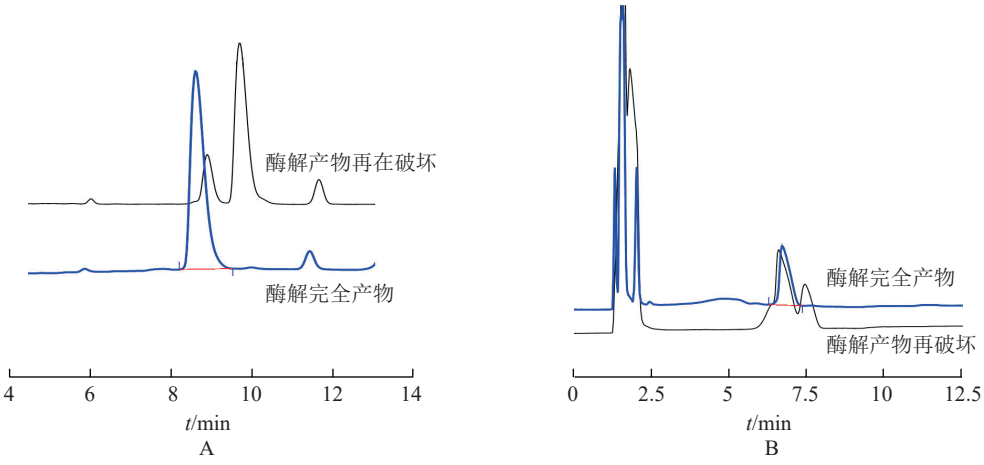
Fig.5 Ratio Changes of Sn-2-lysophospholipids/Sn-1-lysophospholipids

血磷脂酰基水解转化生成。

2.6.4 降解机制分析

在酸、碱、氧化和高温条件下，合成磷脂会降解生成溶血磷脂和脂肪酸等共性杂质，并且磷脂的1位和2位的脂酰基链均易断裂，生成对应的溶血磷脂，其中Sn-1-溶血磷脂为优势结构。Sn-1-溶血磷脂产生途径包含磷脂酯键的水解和Sn-2-溶血磷脂的酰基转移过程。

除上述杂质外，本试验未明显观察到除表3所示以外的其他降解杂质，表明磷酸酯键较稳定，在剧烈的试验条件下才可能发生断裂。综上所述，推测得到合成磷脂中溶血磷脂的生成机制（如图7、8所示）。



A—酸破坏；B—碱破坏。

图 6　酶解产物的水解试验结果

Fig.6　Hydrolysis Test Results of the Enzymatic Products

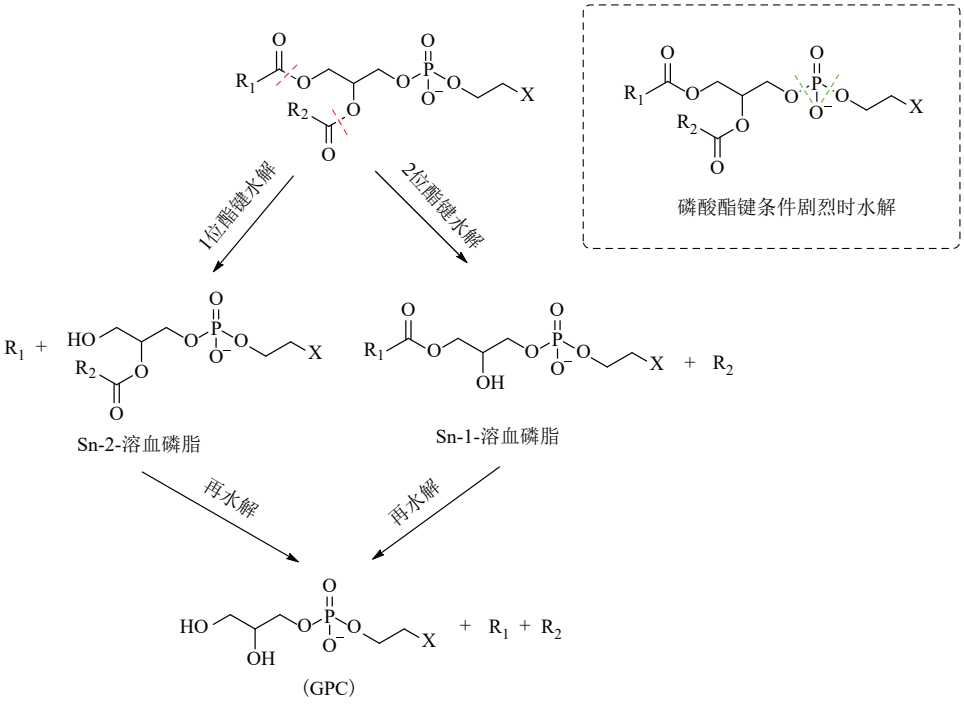


图 7　甘油磷脂的水解机制

Fig.7　Hydrolysis Mechanism of Glycerophospholipids

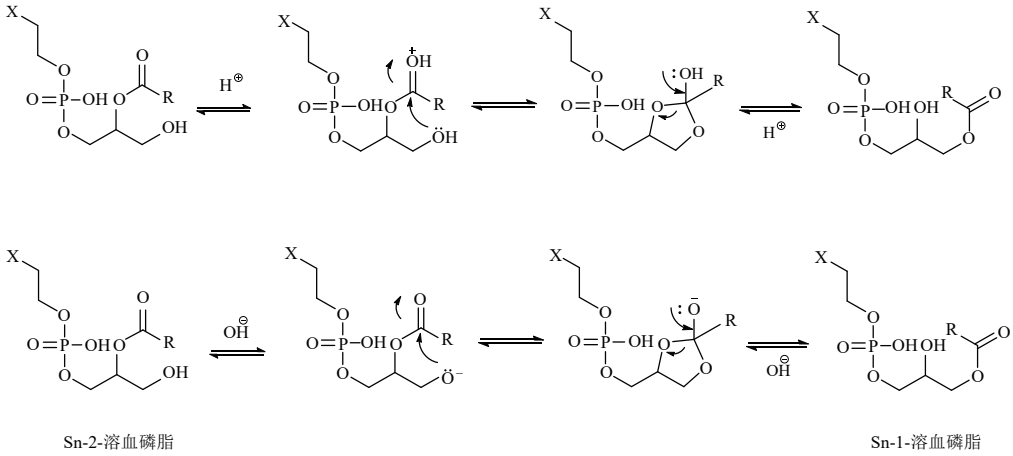


图 8 酰基转移机制

Fig.8 Transfer Mechanism of Acyl

3 讨论

目前，天然磷脂和合成磷脂的质量控制研究中均将溶血磷脂作为单一杂质进行控制，未区分 2 种构型，即 Sn-1- 溶血磷脂和 Sn-2- 溶血磷脂。本研究采用磷脂酶 A_1 鉴别了溶血磷脂的 2 种构型，同时将酶解完全的产物进行相同的酸、碱破坏试验，发现 Sn-2- 溶血磷脂发生酰基转移而转化为 Sn-1- 溶血磷脂。本研究选择纯水相进行酶解，再进行相同的酸、碱破坏，证明 Sn-1- 溶血磷脂由水解和酰基转移共同生成。对于酶解条件和酰基转移速率，还有待进一步系统研究。

参考文献：

[1] 范凯燕, 谢依侨, 夏自花, 等. HPLC法同时测定尼莫地平脂肪乳中溶血磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰乙醇胺的含量[J]. 中国药房, 2016, **27**(24): 3413-3416.

[2] 蔡伟惠, 姚成丽, 居敏俐, 等. 丙泊酚纳米注射液中溶血磷脂的含量测定及溶血性评价[J]. 中国药学杂志, 2013, **48**(3): 212-215.

[3] 梁亚龙, 陈艳明, 倪成良, 等. 丙泊酚中/长链脂肪乳注射液中溶血磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰乙醇胺的含量测定[J]. 西北药学杂志, 2020, **35**(1): 49-52.

[4] 宋玉娟, 韩春霞, 范慧红. 多烯磷脂酰胆碱混合原料中4种磷脂的分离及溶血磷脂酰胆碱含量测定[J]. 药物分析杂志, 2009, **29**(1): 70-72.

[5] ZHOU Q M, LIU L C, ZHANG D S, *et al*. Analysis of gemcitabine liposome injection by HPLC with evaporative light scattering detection [J]. *J Liposome Res*, 2012, **22**(4): 263-269.

[6] 廉云飞. HPLC-ELSD法测定前列地尔纳米乳注射液中溶血磷脂的含量[J]. 中国处方药, 2017, **15**(6): 42-44.

[7] 陈 蓉, 苏静华, 郝 刚. HPLC-ELSD法同时测定氟比洛芬酯注射液中溶血磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰乙醇胺的含量[J]. 中国药师, 2020, **23**(1): 151-154.

[8] SIYAM M A, WENLEI J, THILAK M. Analysis of verteporfin liposomal formulations for phospholipids and phospholipid degradation products by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, **208**: 114473.

[9] DUMINDIKA A S, CHANGGUANG W, WENLEI J, *et al*. Quantification of phospholipid degradation products in liposomal pharmaceutical formulations by ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry (UPLC-MS) [J]. *Int J Pharm*, 2020, **578**: 119077.

[10] LANGER C, SÜSS R. HPLC-DAD-CAD-based approach for the simultaneous analysis of hydrophobic drugs and lipid compounds in liposomes and for cyclodextrin/drug inclusion complexes [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, **201**: 114120.

[11] 张康逸, 刘元法, 周 丽, 等. 醇相体系制备高纯甘油磷脂酰胆碱的研究[J]. 中国粮油学报, 2012, **27**(2): 36-41.

[12] 孙浩洋, 张 雁, 林美金, 等. 磷脂酶A_1催化水解大豆磷脂制备溶血卵磷脂的研究[J]. 轻工科技, 2017, **33**(7): 13-15.