

chlorogenic acid in rats [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2011, 46(1): 88-95.

[8] LIU M, ZHAO S, WANG Z, et al. Identification of metabolites of deoxyschizandrin in rats by UPLC-Q-TOF-MS/MS based on multiple mass defect filter data acquisition and multiple data

processing techniques [J]. J Chromatography B, 2014(949/950): 115-126.

[9] 刘淑莹, 宋凤瑞, 刘志强. 中药质谱分析[M]. 第一版. 北京: 科学出版社, 2012: 190-192.

收稿日期: 2014-07-01

## 别嘌醇引发严重皮肤不良反应标志基因 HLA-B\*5801 的检测方法研究

曾大勇, 王长连\*, 黄品芳, 刘亦伟, 陈丹丹(福建医科大学附属第一医院, 福州 350005)

**摘要:** 目的 建立准确、快速、经济的别嘌醇引发严重皮肤不良反应标志基因 HLA-B\*5801 检测方法。方法 收集 2012 年 1 月—2014 年 12 月福建汉族人群中服用单一别嘌醇致严重皮肤不良反应患者血清样本 14 例, 并随机抽取同期服用别嘌醇 14 d 未出现皮肤不良反应的患者 30 例。入组患者 DNA 分别用聚合酶链-顺序特异性引物反应法(PCR-SSP)、聚合酶链-限制性长度多态性法(PCR-RFLP)和聚合酶链-直接测序法(PCR-SBT)检测 HLA-B\*5801 基因。对检测结果的准确性, 方法的操作性及经济性等进行比较分析。结果 3 种方法取得一致的检测结果, 别嘌醇重症药疹患者 100%(14/14)携带 HLA-B\*5801 基因, 而别嘌醇耐受患者 23.33%(7/30)携带该基因(OR=90.87, 敏感度=100%, 专属性=76.67%)。结论 PCR-SSP 法和 PCR-RFLP 法均能筛检 HLA-B\*5801, 都属于快速、经济, 特异性高、操作简便、实验条件稳定的检测方法, 非常适合于一般条件的临床推广使用, 具有一定应用价值。

**关键词:** 别嘌醇; 严重皮肤不良反应; HLA-B\*5801; 聚合酶链-顺序特异性引物反应法; 聚合酶链-限制性长度多态性法

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)06-0700-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.06.014

### Research on Detection Methods for HLA-B\*5801: A Biomarker for Allopurinol Induced Serious Cutaneous Adverse Drug Reactions

ZENG Dayong, WANG Changlian\*, HUANG Pinfang, LIU Yiwei, CHEN Dandan(*The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish an accurate, rapid and inexpensive method for the detection of HLA-B\*5801 which was a biomarker for allopurinol induced serious cutaneous adverse drug reactions(SCADRs). **METHODS** Collected 14 Chinese patients with allopurinol-SCADRs and 30 randomly inpatients taking allopurinol more than 14 d with not cutaneous adverse reactions from 2012 January to 2014 December in Fujian Han population. Extracted DNA, then detected HLA-B\*5801 by PCR-sequence specific primers (PCR-SSP), PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and polymerase chain reaction-sequence based typing(PCR-SBT). Analyzed the methods of accuracy of results, operation and economy, etc. **RESULTS** The three methods got the same result. It is found that the allopurinol-SCADRs patients 100%(14/14) had HLA-B\*5801, whereas only 23.33% (7/30) in the allopurinol-tolerant patients(OR=90.87, sensitivity=100%, specificity=76.67%). **CONCLUSION** PCR-SSP and PCR-RFLP were rapid, inexpensive, high specificity, easy operation and stability assays which would be useful for pre-screening the subjects with HLA-B\*5801, very suitable for clinical use in general and have great clinical value.

**KEY WORDS:** allopurinol; serious cutaneous adverse drug reactions; HLA-B\*5801; PCR-SSP; PCR-RFLP

别嘌醇作为治疗痛风的首选药, 常用于治疗高尿酸血症相关疾病, 但时有报道治疗中出现皮肤不良反应, 甚至是严重皮肤药物不良反应(serious cutaneous adverse drug reactions, SCADRs), 包括药物超敏反应综合征(drug rash with eosinophilia and

systemic symptoms, DRESS)、史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson, SJS)、中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)及剥脱性皮炎(exfoliative dermatitis, ED)。SJS 和 TEN 是同一严重皮肤不良反应的不同阶段, 若不加以积极干预

基金项目: 福建省卫生厅青年科研课题(2011-1-18)

作者简介: 曾大勇, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: 0591-87981331  
(0591)87981331 E-mail: wcl@medmail.com.cn

E-mail: dydyzeng@qq.com \*通信作者: 王长连, 男, 主任药师 Tel:

治疗,死亡率很高<sup>[1]</sup>。

HLA-B\*5801 与别嘌醇所致 SCADRs 之间的强关联在台湾汉族中被首次报道,此后这种关联性在日本、泰国、韩国、新加坡及高加索人群中先后得到了认证。中国汉族人群属于携带 HLA-B\*5801 等位基因频率较高的人群,其中南方汉族人群(8.35%),北方汉族人群(5.53%)<sup>[2]</sup>。因此,大陆汉族人群在服用别嘌醇前筛选 HLA-B\*5801 基因是十分必要的。国内已报道的研究多采用单一的检测方法,本研究分别采用聚合酶链-顺序特异性引物反应法(PCR-SSP)、聚合酶链-限制性长度多态性法(PCR-RFLP)和聚合酶链-直接测序法(PCR-SBT)检测标志基因,对结果的准确性、方法的可操作性、经济性等方面进行比较分析,以期建立准确、快速、简便、经济的 HLA-B\*5801 检测方法。

## 1 仪器与材料

### 1.1 研究样本

2012 年 1 月—2014 年 12 月福建某医院皮肤科明确诊断为 SCADRs,且别嘌醇为单一可疑药物的患者 14 例纳入重症药疹组(A 组);随机抽取同期服用常规剂量(每次 0.1~0.2 g,每天 1~3 次)别嘌醇 14 d 以上未出现皮肤不良反应的患者 30 例纳入耐受组(B 组)。以上受试患者均为福建汉族人群,并签署知情同意书。

### 1.2 仪器

Thermal cycler T100PCR 仪(美国 BIO-RAD 公司);DYY-7C 电泳仪、电泳槽、WD-9413B 凝胶成像分析系统均购自北京六一仪器厂;Vortex-Genie 2 多功能旋涡混合器(美国 Scientific Industries 公司);HSC-12A 恒温槽(天津恒奥科技发展有限公司);Herens Pico 21 离心机(美国赛默飞世尔科技公司);TU1901 双光束紫外可见分光光度计(北京谱析通用仪器有限责任公司)。

### 1.3 试剂

血液基因组 DNA 提取试剂盒(吸附柱型)、蛋白酶 K(北京天根生化公司);Ex-Taq DNA 聚合酶(日本 Takara Bio 公司);限制性内切酶 FokI(北京纽英伦生物技术有限公司);扩增引物(上海英潍捷基贸易有限公司);琼脂糖(英格兰 OXOID 公司)。

## 2 方法

### 2.1 DNA 提取

采集受试患者静脉血样 5 mL,EDTANa<sub>2</sub> 抗凝,以吸附柱法提取 DNA,紫外检测法测定 DNA 纯

度及浓度。设 DNA 纯度标准为 OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> 比值 1.7~1.9,达标后将浓度调至 20 ng·μL<sup>-1</sup>, -70 °C 保存。

### 2.2 PCR-SSP 法检测基因

参照文献[3]设计引物。1 对内参引物: C-F 5-ATGATGTTGACCTTCCAGGG-3, C-R 5-TTC TGTAACCTTTTCATCAGTTGC-3。2 对特异性引物: 1 号-F 5-AACATGAAGGCCTCCGCG-3, 1 号-R 5-GAGGAGGCGCCCGTTCG-3; 2 号-F 5-ACCGAG AGAACCTGCGGAT-3, 2 号-R 5-GCCATACATC CTCTGGATGA-3。

PCR 反应体系: Ex-Taq 0.15 μL, 10×Ex-Taq Buffer 2.5 μL, dNTP Mixture 2 μL, 样本 DNA 50 ng, 上下游引物各 0.5 μL, 加双蒸馏水至 25 μL。

PCR 反应条件: 94 °C 预变性 120 s; 94 °C 30 s, 65 °C 45 s, 72 °C 45 s, 5 个循环; 94 °C 30 s, 60 °C 50s, 72 °C 50 s, 20 个循环; 94 °C 30 s, 55 °C 60s, 72 °C 120 s, 5 个循环; 72 °C 延伸 5 min, 4 °C 保存。

凝胶电泳: 配制含 0.5 μg·mL<sup>-1</sup> 溴乙锭的 2% 琼脂糖凝胶, 将 PCR 扩增产物各取 10 μL 加样于凝胶板中, 室温恒压(120 V)电泳 60 min; 后置于凝胶成像分析系统, 拍照留底。

HLA-B\*5801 阳性结果判定标准: C, 1 号, 2 号引物扩增产物分别在 250, 374, 319 bp 均出现特异性条带, 否则为阴性。

### 2.3 PCR-RFLP 法和 PCR-SBT 法检测基因

参照文献[4]设计 1 对引物: F 5-AAGCTCC ATCCACCCCTGGT-3, R 5-ACACATTGGGTGGG GGACAT-3, 扩增包含 rs9263726 SNP 位点的基因片段。

PCR 反应体系同上述 PCR-SSP 法。

PCR 反应条件: 94 °C 预变性 5 min; 94 °C 变性 15 s, 60 °C 退火 5 s, 72 °C 延伸 60 s, 30 个循环; 72 °C 延伸 7 min, 4 °C 保存。

经凝胶电泳观察产物条带, 在 260 bp 处有特异性条带的扩增产物, 分别采用限制性酶切法和直接测序法(委托上海英潍捷基贸易有限公司测序)进行基因分型。

酶切体系: 10×NEB 缓冲液 2.5 μL, 10 μL 扩增产物, 内切酶 FokI 0.8 μL, 1%BSA 0.3 μL, 加双蒸馏水至 25 μL。反应条件: 37 °C 下 2 h 进行酶切反应, 65 °C 下 20 min 中止反应。酶切产物经凝胶电泳, 拍照留底。

酶切结果判定标准: rs9263726 为野生型纯合

子 G/G, 仅 260 bp 出现特异性条带; 野生型杂合子 G/A, 在 260, 141, 119 bp 均出现特异性条带; 突变型纯合子 A/A, 在 141, 119 bp 出现特异性条带。G/A 和 A/A 为 HLA-B\*5801 阳性, G/G 为阴性。

### 3 结果

#### 3.1 患者基本情况

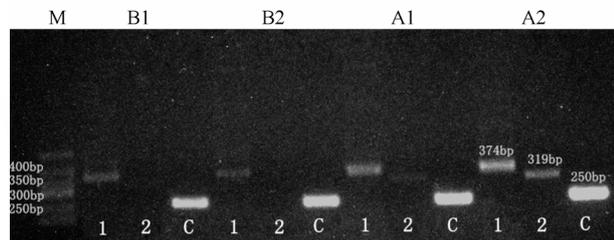
A 组 14 例中男性 10 例, 女性 4 例, 年龄 (60.14±13.12)岁; B 组 30 例中男性 24 例, 女性 16 例, 年龄(58.9±14.86)岁。2 组性别、年龄差异均无统计学意义。

#### 3.2 PCR-SSP 法

检测结果: HLA-B\*5801 阳性 21 例, 其中 A 组患者阳性 14 例, B 组患者呈阳性 7 例。所有样本 100%(44/44)有 250 bp 条带, 均为有效扩增; 阴性样本中 96%(22/23)有 374 bp 条带, 均无 319 bp 条带。HLA-B\*5801 阳性(A1, A2)和阴性(B1, B2)电泳结果见图 1。

#### 3.3 PCR-RFLP 法与 PCR-SBT 法

PCR-RFLP 法检测结果经 PCR-SBT 法验证一致, 与 PCR-SSP 法判定结果完全一致。A 组患者 G/A 型 12 例, A/A 型 2 例; B 组患者 G/A 型 7 例, G/G 型 23 例。样本 A1(G/A), A2(A/A), B1(G/G) 和 B2(G/G)检测结果见图 2, 图 3。



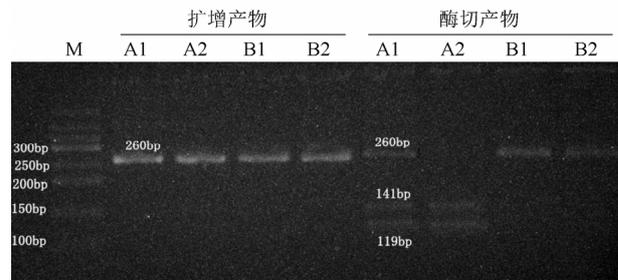
**图 1** 样本 PCR-SSP 法扩增产物电泳图  
M-50 bp DNA 标准比条带; A1-A 组 1 号样本; A2-A 组 2 号样本; B1-B 组 1 号样本; B2-B 组 2 号样本。  
**Fig. 1** The electrophoresis of the samples amplified products by PCR-SSP  
M-50 bp DNA Ladder Marker; A1-No.1 sample of group A; A2-No.2 sample of group A; B1-No.1 sample of group B; B2-No.2 sample of group B.

**表 1** 3 种方法检测样本操作性及成本比较

**Tab. 1** The operation and cost comparison of three detection methods

检测方法	主要步骤	耗时/h	主要试剂成本/元	PCR 仪成本/万元
PCR-SSP 法	PCR 扩增-凝胶电泳-拍照	2.6	10	6
PCR-RELP 法	PCR 扩增-凝胶电泳-拍照-酶切-凝胶电泳-拍照	5.6	18	6
PCR-SBT 法	PCR 扩增-凝胶电泳-拍照-扩增产物纯化-测序	7.1	55	406
(委托测序)	PCR 扩增-凝胶电泳-拍照-委托测序	50.2	40	6

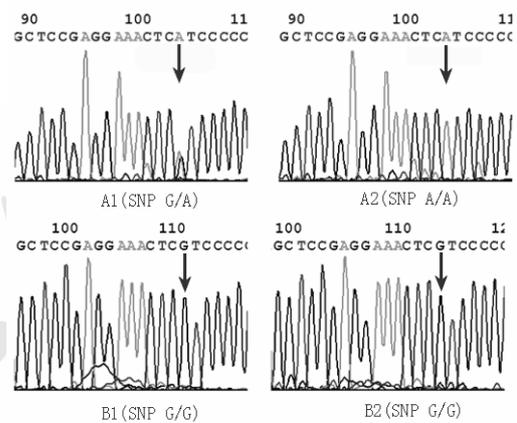
注: PCR 仪成本参考 Thermal cycler T100PCR 仪与 ABI 3730 全自动序列分析仪价格。  
Note: The cost of PCR machine was from the price of Thermal cycler T100 and ABI 3730.



**图 2** 样本 PCR-RFLP 法扩增产物与酶切产物电泳图  
M-50 bp DNA 标准比条带; A1-A 组 1 号样本; A2-A 组 2 号样本; B1-B 组 1 号样本; B2-B 组 2 号样本。

**Fig. 2** The electrophoresis of the samples amplified products and digested products by PCR-RFLP

M-50 bp DNA Ladder Marker; A1-No.1 sample of group A; A2-No.2 sample of group A; B1-No.1 sample of group B; B2-No.2 sample of group B.



**图 3** 样本 rs9263726 SNP 测序图  
A1-A 组 1 号样本; A2-A 组 2 号样本; B1-B 组 1 号样本; B2-B 组 2 号样本。

**Fig. 3** The rs9263726 SNP sequence diagram of the samples amplified products

A1-No.1 sample of group A; A2-No.2 sample of group A; B1-No.1 sample of group B; B2-No.2 sample of group B.

#### 3.4 3 种方法操作性与经济性比较

对 3 种方法的操作性、耗时及主要成本(DNA 提取及人力成本未计算在内)进行比较。结果表明, PCR-SSP 法操作最简便、耗时最短、成本最低。PCR-SBT 法测序仪成本昂贵, 若委托公司测序则增加样品运送时间, 耗时大幅延长, 见表 1。

#### 4 讨论

本实验针对服用别嘌醇患者的研究结果显示, 发生重症药疹的患者 100%(14/14)携带 HLA-B\*5801, 未出现皮肤不良反应的患者 23.33%(7/30)携带该基因(OR=90.87, 敏感度=100%, 专属性=76.67%), 相关危险度低于台湾、泰国等人群的研究<sup>[5-6]</sup>, 可能与样本量不大有关, 但还是能够提示 HLA-B\*5801 是福建汉族人群服用别嘌醇引发 SCARDs 的危险因素。因此为了避免患者服用别嘌醇引发 SCADR, 建立一种准确、经济、快捷的 HLA-B\*5801 检测方法将具有较高的临床应用价值。

本研究通过直接测序法确定验证酶切结果的可靠性, 再与 PCR-SSP 法进行比较, 取得了一致的结果, 表明这 3 种方法均可用于 HLA-B\*5801 的检测, 但还是有各自优缺点。

PCR-SSP 是根据已知 HLA 基因序列设计序列特异性引物, 直接 PCR 扩增基因组 DNA 后通过凝胶电泳检测产物, 根据产物有无和片段大小来判断 HLA 基因型<sup>[7]</sup>。该法与测序方法比较相对简便快速, 技术条件容易掌握, 成本较低, 耗时较短, 能广泛应用于临床。本研究发现 PCR-SSP 法中内参引物(C)专属性差, 这与目前 PCR-SSP 技术方法成熟, 样品均可有效扩增有关; HLA-B\*5801-5803 的特异性引物(1 号)与 HLA-B\*5801, 5104, 5301, 1513 的特异性引物(2 号)共同拥有 HLA-B\*5801, 两者均阳性则可证实样本含有标志基因。但研究表明 1 号引物专属性低(阴性结果中 96%有该特异性条带), 而 2 号引物专属性强(阴性结果中均无该条带), 可能由于阴性结果均为别嘌醇耐受患者, 携带 HLA-B\*5801 基因比例低, 再加上人群中 HLA-B\*5104, 5301, 1513 基因频率极低, 有的甚至都未能检出<sup>[7-8]</sup>。本研究受样本量的限制, 若能增加样本来证实 2 号引物的高专属性, 今后仅需 1 个特异性引物就可完成标志基因初步筛检, 将使该法更加简便、快捷, 在临床应用中更具优势。

PCR-SBT 是以测定 DNA 序列为基础的 HLA 基因分型方法, 不但能得到高分辨结果, 还可显示 HLA 分子基因高变区的全部核苷酸序列, 是发现新等位基因的主要鉴定方法<sup>[9]</sup>。但由于该法用到的基因测序仪昂贵, 对实验室的环境要求严格, 操作技术要求高等局限, 导致许多医院都不具备

测序条件。若委托专业公司测序, 则会遇到样品保管运输、时间延长、成本增加等问题。这些都限制了其临床应用。

PCR-RFLP 通过限制性核酸内切酶切片长度多态性来揭示 DNA 碱基序列组成的异同, 无需标志, 灵敏度高, 成本低, 可重复性强等特点。有研究表明<sup>[10]</sup>, 在 PSORS1C1 研究中发现的 rs9263726 SNP(110G>A, Arg37His)与 HLA-B\*5801 有较强的关联性( $D'=1$ ,  $r^2=1$ ), 可以通过该单核苷酸多态性的检测情况判定是否携带 HLA-B\*5801。本研究中 PCR-RFLP 结果全部得到了直接测序法验证, 也与 PCR-SSP 结果一致, 是一种准确、快速、经济的 HLA-B\*5801 的检测方法。但与 PCR-SSP 相比, 由于增加了酶切步骤, 操作会上会繁琐一点, 成本也会高一些。

随着基因分型技术的迅速发展和分型成本的不断降低, 覆盖整个人类基因组的高通量商业化单核苷酸多态性检测芯片已经出现, 并且逐步市场化, 但成本较高, 要全面推广应用尚需时日。本研究采用的 PCR-SSP 和 PCR-RFLP 法只需要基础的 PCR 仪和琼脂糖凝胶电泳仪及一个凝胶成像系统, 在有限的条件下即可开展标志基因多态性的检测, 非常适合于一般条件的临床推广使用。

#### REFERENCES

- [1] ROUJEAU J C, STERN R S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(19): 1272-1285.
- [2] WU G G, DENG Z H, GAO S Q, et al. Study of HLA polymorphism in the 6965 Han bone marrow registry donors [J]. *Chin J Hematol(中华血液学杂志)*, 2004, 25(8): 27-31.
- [3] BUNCE M, O'NEILL C M, BARNARDO M C, et al. Phototyping: comprehensive DNA typing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5&DQB1 by PCR with 144 primer mixes utilizing sequence-specific primers (PCR-SSP) [J]. *Tissue Antigens*, 1995, 46(5): 355-367.
- [4] MAEKAWA K, NISHIKAWA J, KANIWA N, et al. Development of a rapid and inexpensive assay for detecting a surrogate genetic polymorphism of HLA-B\*58: 01: a partially predictive but useful biomarker for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 27(4): 447-450.
- [5] HUNG S I, CHUNG W H, LIOU L B, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102(11): 4134-4139.
- [6] TASSANEYAKUL W, JANTARAROUNGTONG T, CHEN P, et al. Strong association between HLA-B\*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population [J]. *Pharmacogenet*

Genomics, 2009, 19(9): 704-709.

[7] LI Y, TANG X W, WU J Y, et al. HLA-B gene polymorphism detected by high-resolution sequence-based typing in Guangdong Han populations [J]. Chin J Med Genetics(中华医学遗传学杂志), 2006, 23(1): 173-176.

[8] ZHUO X F, WANG C Q, ZHENG Y, et al. Genetic polymorphism of HLA loci in bone marrow registry donors from San ming Han population [J]. J Fujian Med Univ(福建医科大学学报), 2006, 40(1): 83-85.

[9] PARHAM P, LOMEN C E, LAWLOR D A, et al. Nature of polymorphism in HLA-A, -B and -C molecules [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85(11): 4005-4009.

[10] TOHKIN M, KANIWA N, SAITO Y, et al. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients [J]. Pharmacogenomics J, 2013, 13(1): 60-69.

收稿日期: 2014-11-28

## 吡诺克辛滴眼液的抑菌效力评价

江志杰, 李玉立, 刘文杰\*, 高春(北京市药品检验所, 北京 100035)

**摘要:** 目的 分别按中国药典 2010 年版和中国药典 2015 年版通则公示稿 1121 抑菌效力检查法测定吡诺克辛滴眼液的抑菌效力。方法 以金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、黑曲霉和白色念珠菌为试验菌株, 进行菌落计数方法学验证, 然后进行微生物的挑战试验, 按验证方法测定各时间点的菌落数。结果 吡诺克辛滴眼液中抑菌剂的抑菌效力符合中国药典 2010 年版的规定, 但不符合中国药典 2015 年版通则公示稿 1121 抑菌效力检查法的规定。结论 中国药典 2010 年版和中国药典 2015 年版通则公示稿 1121 抑菌效力判断标准差异较大, 部分已上市品种的抑菌剂效力达不到中国药典 2015 年版抑菌效力的要求。

**关键词:** 诺克辛滴眼液; 抑菌效力; 评价

中图分类号: R927.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)06-0704-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.06.015

### Study on the Preservatives-effectiveness of Pirenoxine Ophthalmic Solution

JIANG Zhijie, LI Yuli, LIU Wenjie\*, GAO Chun(Beijing Institute for Drug Control, Beijing 100035, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the evaluation of preservatives-effectiveness of pirenoxine ophthalmic solution respectively by the Ch.P (2010) and the general public draft 1121 of Ch.P (2015). **METHODS** Using *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Aspergillus* and *Candida albicans* as test strains, the colony-count method validation was studied. According to the verified method, the preservation efficacy test was carried out, the number of colony at each point was determined. **RESULTS** The effect of bacteriostatic agent of pirenoxine ophthalmic solution was confomable to the standard of Ch.P (2010), but was not confomable to the standard of the general public draft 1121 of Ch.P (2015). **CONCLUSION** There are great differences for the estimate standard of preservatives-effectiveness between the Ch.P (2010) and the general public draft 1121 of Ch.P (2015), and the preservatives-effectiveness in part of the listed varieties do not meet requirement of the latter.

**KEY WORDS:** pirenoxine ophthalmic solution; preservatives-effectiveness; evaluation

眼用制剂是直接用于眼部发挥治疗作用的制剂, 由于其为多剂量包装制剂, 容易在贮藏和使用过程中发生微生物污染和繁殖, 对药物的质量以及疗效产生影响<sup>[1]</sup>, 需要加入抑菌剂, 避免微生物生长与繁殖<sup>[2]</sup>。如果没有合理的防腐体系, 环境

中的微生物一旦大量侵入, 有可能破坏产品的品质或是对人体造成直接的感染, 损害消费者的健康。建立良好的防腐体系, 保证产品的微生物安全性, 对于滴眼液的品质十分重要<sup>[3]</sup>。吡诺克辛滴眼液, 适应证为初期老年性白内障。在治疗的过程

作者简介: 江志杰, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (010)83284464  
(010)83284464 E-mail: liuwenjie@bidc.org.cn

E-mail: jiangzhijie@126.com \*通信作者: 刘文杰, 女, 主管药师 Tel: