

## 一次性使用输液器产品中 1, 2, 4- 苯三甲酸三 ( 2- 乙基己基 ) 酯溶出量测定研究

张莉, 郑建, 徐萍华, 韩银, 王安燕, 王敏珠, 徐方明, 鲍娇慧

( 国家食品药品监督管理局杭州医疗器械质量监督检验中心, 杭州 310009 )

**摘要 目的:** 建立气相色谱-串联质谱(GC-MS/MS)测定一次性使用输液器产品中 1, 2, 4- 苯三甲酸三(2- 乙基己基)( 偏苯三酸三辛酯, TOTM )增塑剂溶出量的分析方法, 分析不同浸提介质对 1, 2, 4- 苯三甲酸三(2- 乙基己基)增塑剂溶出量的影响。**方法:** 以氯仿、乙醇水、生理盐水和 3 种不同 pH 的缓冲盐溶液为提取介质, 室温下利用蠕动泵对输液器中的 TOTM 进行提取, 采用 HP-5MS( 30 m×250 μm×0.25 μm ) 色谱柱对提取液进行气相色谱-串联质谱分析。**结果:** 该方法检出限低( 定量下限 0.03 μg·mL<sup>-1</sup> ), 氯仿作为浸提介质 TOTM 溶出量为 10.62 μg·mL<sup>-1</sup>; 30% 乙醇水为 6.55 μg·mL<sup>-1</sup>; 氯化钾-盐酸缓冲液( 0.2 mol·L<sup>-1</sup>, pH=2 )为 5.11 μg·mL<sup>-1</sup>; 0.9% 生理盐水和另外 2 种缓冲盐溶液未检出。**结论:** 本方法考察了浸提液的极性和酸碱度对 1, 2, 4- 苯三甲酸三(2- 乙基己基)溶出的影响, 间接分析了采用 TOTM 为增塑剂的 PVC 输液器临床使用安全性, 为风险评估提供依据。

**关键词:** 气相色谱-串联质谱; 1, 2, 4- 苯三甲酸三(2- 乙基己基)酯; TOTM; 增塑剂; 溶出; 一次性使用输液器

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793( 2017 )11-2106-06

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.11.30

## Research on the determination for 1, 2, 4-benzenetricarboxylic acid tris( 2-ethylhexyl ) ester released from disposable infusion set

ZHANG Li, ZHENG Jian, XU Ping-hua, HAN Yin, WANG An-yan,  
WANG Min-zhu, XU Fang-min, BAO Jiao-hui

( Medical Device Supervising and Testing Center of Hangzhou, State Food and Drug Administration, Hangzhou 310009, China )

**Abstract Objective:** To establish an effective GC-MS/MS method for the determination of the residual plasticizer TOTM in disposable infusion set, and investigate the effect of different extraction media on the release of TOTM. **Methods:** Chloroform, ethanol water, physiological saline and three buffered salt solutions with various pH were used as extraction media, which were pumped with a peristaltic pump to extract TOTM from infusion sets

第一作者 Tel:( 0571 ) 8600829; E-mail: fancyz111@163.com

at room temperature; then an HP-5MS column ( 30 m × 250 μm × 0.25 μm ) chromatographic column was used for analyzing the extracts by gas chromatography-mass spectrometry. **Results:** This method is quite convenient, fast, accurate and of low detection limit ( low limit of quantification: 0.03 μg · mL<sup>-1</sup> ). When chloroform was used as extraction medium, the release of TOTM was determined to be 10.62 μg · mL<sup>-1</sup>; for 30 % ethanol water, the release of TOTM was determined to be 6.55 μg · mL<sup>-1</sup>; and the value was 5.11 μg · mL<sup>-1</sup> for potassium chloride-hydrochloric acid buffer ( 0.2 mol · L<sup>-1</sup>, pH=2 ); TOTM was not detected when the extraction media were 0.9% physiological saline and the other two buffered salt solutions. **Conclusion:** The present research investigated the influence of polarity and pH of extraction media on the release of TOTM. Moreover, the clinical safety of PVC infusion sets adopting TOTM as plasticizer was also analyzed indirectly, which provided the basis for the risk assessment.

**Keywords:** gas chromatography tandem mass spectrometry; 1,2,4-benzenetricarboxylic acid tris ( 2-ethylhexyl ); TOTM; plasticizer; release; disposable infusion set

一次性使用输液器是一种经无菌处理,主要用于静脉输液的一次性医疗耗材,具有使用方便、无交叉性传染等优点<sup>[1]</sup>。国内此类医疗耗材大多数采用PVC材料,为了提高它们的韧性和延展性,保证其在冷冻状态下的力学强度和常温下的柔韧性,邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)作为最具有代表性增塑剂被广泛添加到具有一定硬度的PVC材料中<sup>[2-6]</sup>。由于DEHP是一种脂溶性物质,不以共价键形式,仅以范德华力和氢键与PVC分子相连,在使用过程中会从PVC输液器中部分迁移出来,伴随药液进入人体<sup>[5-6]</sup>。多项研究表明<sup>[7-15]</sup>:DEHP可在实验动物身上造成范围广泛的不良作用及对药物不稳定性,特别是对雄性生殖系统和精子发育有不良影响。日本厚生劳动省(MHLW)于2002年10月31日发表了“医药和医疗用品安全”第182号信息通告,此报告中劝告医务保健专业人员不要使用含DEHP增塑剂的PVC制医疗用品。中国虽未禁止DEHP增塑的PVC材料用于医疗器械,但也要求进行明确标示与警示,中国在《一次性使用输注器具产品注册技术审查指导原则》中也指出增塑剂不再局限于DEHP,更安全的医用增塑剂可以使用。欧盟、美国等发达国家则已开始逐步限制DEHP增塑的PVC材料用于医疗用品、食品包装等领域。因此,选择安全、低毒、性能良好的非DEHP增塑的PVC材料,已成为医疗器械制造商的必然趋势与社会责任。而1,2,4-苯三甲酸三(2-乙基己基)酯(1,2,4-benzenetricarboxylic acid tris

(2-ethylhexyl) ester, TOTM)正是一种优良的DEHP替代品<sup>[16-19]</sup>。

当然可替代增塑剂TOTM能够有效取代DEHP的程度还需要在当今使用的广泛的范围内进行测试。TOTM化学名是1,2,4-苯三甲酸三(2-乙基己基)酯,偏苯三酸三(2-乙基己基)酯或偏苯三酸三辛酯;CAS号:3319-31-1,其结构图见图1。TOTM溶于极性、易溶于非极性溶剂,但其本身的空间结构较大,较难从材料中渗出<sup>[20]</sup>,具有类似DEHP的酯链<sup>[21]</sup>,DEHP基团中酯链的降解产物是造成胚胎毒性的主要因素<sup>[22]</sup>,因此TOTM同样会引起雄性生殖毒性<sup>[23-24]</sup>。

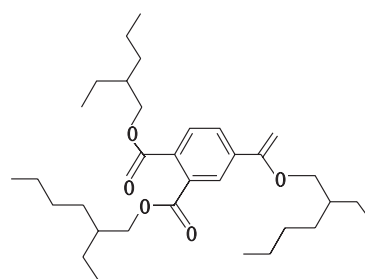


图1 1,2,4-苯三甲酸三(2-乙基己基)酯的化学结构式

Fig. 1 The chemical structure of 1,2,4-benzenetricarboxylic acid tris ( 2-ethylhexyl ) ester ( TOTM )

本文对替代DEHP增塑剂TOTM的溶出进行安全研究,依据其化学结构特征及医疗器械在临床中的使用情况,参考行业标准YY/T 0927-2014: 聚氯乙烯医疗器械中邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)溶出量测定指南。本试验采用极限浸提法,采用0.9%生理盐水、乙醇水(30%)、氯仿为浸提液

来分析浸提液极性对 TOTM 溶出的影响,选用碳酸钠-碳酸氢钠缓冲液( $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{pH}=10$ )、氯化钾-盐酸缓冲液( $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{pH}=2$ )以及 PBS 缓冲液( $\text{pH}=7.2\sim 7.4$ )来分析 pH 对 TOTM 溶出的影响;分析结果确认浸提液极性及其浸提液酸碱度对 TOTM 溶出的影响程度,为相关企业的生产提供技术支持和科技服务,助力于 PVC 材料在医疗用品产业中的发展。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要仪器和材料

安捷伦 7890A/5975C 气相质谱联用仪;偏苯三酸三辛酯(批号 MKBH8084V, 纯度 99%, ALDRICH);三氯甲烷(色谱纯, TEDIA“天地”试剂公司),乙醇(色谱纯, TEDIA“天地”试剂公司),无水硫酸钠(色谱纯,西格玛公司),Milli-Q 超纯水系统;样品:一次性使用输液器(带针)(浙江伏尔特医疗器械有限公司)。色谱柱:HP-5MS 石英毛细管柱  $30 \text{ m} \times 0.25 \text{ mm} \times 0.25 \mu\text{m}$ [固定相:(5%-苯基)-甲基聚硅氧烷,安捷伦]。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 标准溶液制备** 准确称取 TOTM 标准物约 0.5 g,用氯仿配成  $100 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的储备液,再用氯仿配制 5 个系列 TOTM 标准溶液( $0.1\sim 15 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ),待测。

**1.2.2 浸提液制备** 参考行业标准 YY/T 0927-2014:聚氯乙烯医疗器械中邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)溶出量测定指南及医疗器械在临床中的使用情况,本文采用极限浸提法,选用 0.9% 生理盐水、乙醇水(30%)、氯仿、碳酸钠-碳酸氢钠缓冲液( $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{pH}=10$ )、氯化钾-盐酸缓冲液( $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{pH}=2$ )以及 PBS 缓冲液( $\text{pH}=7.2\sim 7.4$ )这 6 种浸提液,将 3 套输液器和 1 个 300 mL 的硅硼玻璃烧瓶连接封闭循环系统,加入浸提液 250 mL。将烧瓶置于( $37 \pm 1$ ) $^{\circ}\text{C}$  水浴锅中,以  $1 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$  的速度使之循环 2 h,得供试液,待测。输液器若配有静脉针,将静脉针的管路分剪成 1 cm 长的小段,将其浸入循环系统的玻璃瓶的循环液中。

**1.2.3 样品浸提液的预处理** 取“1.2.2”制备的浸提液于玻璃离心管中,加入氯仿 5 mL 震荡 5 min,  $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,取氯仿层作为检验液待测。

**1.2.4 仪器条件**<sup>[8]</sup> 气相-质谱联用仪:安捷伦 7890A-5975C-GC/MSD;色谱柱:HP-5MS 石英毛细管柱( $30 \text{ m} \times 0.25 \text{ mm} \times 0.25 \mu\text{m}$ );柱温: $150^{\circ}\text{C}$  保持 0.5 min,然后以  $20^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$  的速度升温至  $280^{\circ}\text{C}$ ,保持 10 min;进样口温度: $280^{\circ}\text{C}$ ;EI 离子源温度: $230^{\circ}\text{C}$ ;四极杆温度: $150^{\circ}\text{C}$ ;进样体积: $1 \mu\text{L}$ ;载气:氦气,纯度  $\geq 99.99\%$ ;流速: $1.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ;MS 采集模式:全扫描(定性)及 SIM(定量);扫描范围:50~550;定量离子: $m/z=305$ ;MS 关闭(溶剂峰):溶剂延迟时间 4.5 min。

## 2 结果

### 2.1 样品浸提液预处理方法的选择

水或盐溶液易对柱子及离子源造成污染,缩短使用寿命,因此不能将“1.2”制备出的浸提液直接进行仪器分析,需要对浸提液进行预处理将水和盐成分去除。若采用行业标准 YY/T 0927-2014 的处理方法,即将浸提液在  $50^{\circ}\text{C}$  真空干燥箱中干燥,干燥完全后,冷却至室温,再用等体积正己烷溶解<sup>[9]</sup>,试验发现浸提液中水分子很难被蒸发,特别是盐溶液中的水分子更不容易去除,且微量溶出的 TOTM 用等体积的正己烷溶解后,供试液中待测物含量一般在仪器检出限以下。因此本文根据 TOTM 微溶于水( $25^{\circ}\text{C}$  水中溶解度为  $0.13 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )而易溶于氯仿的性质,采用浸提液中加入氯仿,震荡 5 min,离心分离( $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 10 min),取氯仿层作为检验液的方法。

### 2.2 定性分析

通过测定 TOTM 标准溶液,可以确定在“1.2.4”仪器条件下 TOTM 色谱峰的保留时间在 7.7 min, TOTM 总离子和特征离子图见图 2。样品液检出的色谱峰不受其他峰干扰与标准溶液色谱峰的保留时间一致,并且样品扣除背景的质谱图中 TOTM 的全部特征离子均出现。

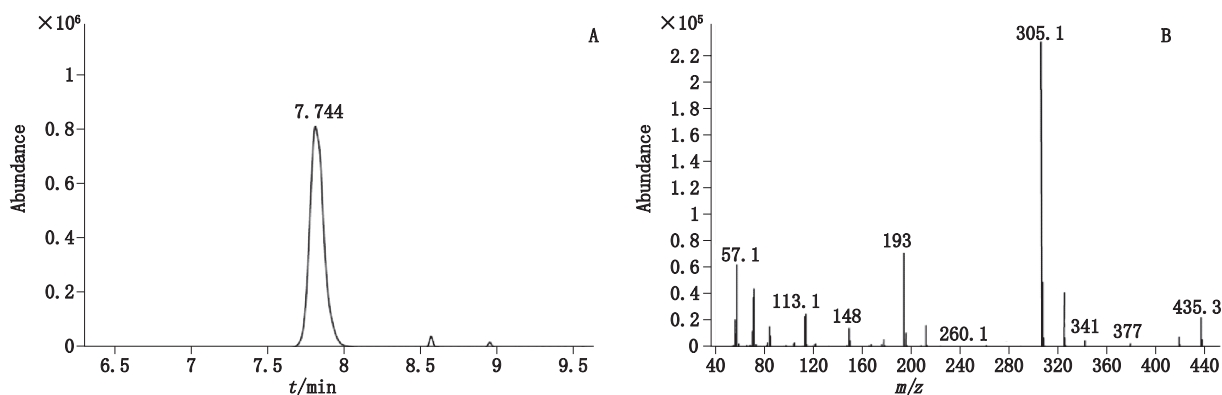


图2 TOTM的总离子图(A)和特征离子图(B)

Fig.2 Total ion chromatogram (A) and selected ion chromatogram (B) of TOTM

### 2.3 浸提液极性对TOTM溶出的影响

临床输液的化学药物有极性和非极性,本次试验选择0.9%生理盐水、乙醇水(30%)、氯仿为浸提液来分析浸提液极性对TOTM溶出的影响。结果见表1,输液器临床输注极性药物(如紫杉醇等)存在增塑剂TOTM溶出较大的风险。

表1 浸提液极性对TOTM溶出的影响分析

Tab.1 Influence of polarity of extraction media on the release of TOTM

溶剂 (solvent)	介电常数 (dielectric constant)	TOTM溶出量 (release of TOTM) / ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
0.9%生理盐水 (0.9% physiological saline)	约(about)80	未检出 (not detected)
30%乙醇水 (30% ethanol water)	>25.8	6.55
氯仿 (chloroform)	5.1	10.62

### 2.4 pH对TOTM溶出的影响

临床输液的药物有偏酸和偏碱,本次试验采用3种不同pH缓冲盐溶液(碳酸钠-碳酸氢钠缓冲液 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、氯化钾-盐酸缓冲液 $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 及PBS缓冲液)来分析临床输液的pH对TOTM溶出的影响。结果见表2,临床输液的药物偏酸如头孢类(头孢氨苄、头孢噻吩等)存在增塑剂TOTM溶出的风险。

表2 pH对TOTM溶出的影响分析

Tab.2 Influence of pH of extraction media on the release of TOTM

溶剂 (solvent)	pH	TOTM溶出量 (release of TOTM) / ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
$0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 碳酸钠-碳酸氢钠缓冲液 ( $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ sodium carbonate-sodium bicarbonate buffer)	10	未检出(not detected)
$0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氯化钾-盐酸缓冲液 ( $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ potassium chloride-hydrochloric acid buffer)	2	5.11
PBS缓冲液 (PBS buffer)	7.2~7.4	未检出(not detected)

### 2.5 定量分析

采用外标法,选择TOTM的定量选择离子 $m/z$  305,在气相-质谱联用仪的SIM扫描模式下,分别对“1.2.1”工作标准溶液和“1.2.2”的样品检验液按进行分析。根据TOTM的浓度对响应值建立工作标准曲线及回归方程,根据工作标准曲线计算样品检验液中TOTM的含量,最终计算出TOTM的溶出含量。

### 2.6 方法学验证

**2.6.1 校准曲线、线性范围及检出限** 在分析确认的色谱条件下测定TOTM标准系列的响应值,在 $0.1 \sim 15 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的线性范围内的线性方程:

$$Y = 2.455 \times 10^4 X - 127.4 \quad r^2 = 0.9994$$

以3倍信噪比 $S/N$ 对应作检出限 $0.006 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,将5倍的检出限作为方法定量下限 $0.03 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

**2.6.2 精密度** 配制  $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的 TOTM 标准溶液试样连续进行 6 次测定,精密度 (RSD) 为 2.0%, 结果表明精密度准确度良好。

**2.6.3 加标回收率试验** 准备 15 份一次性使用注射器 (带针) 样品, 分别采用上述 6 种浸提液制备检验液, 检验液经处理后分别精密加入

标准溶液, 每种浓度制备 3 份, 按上述方法测定 TOTM 含量。结果见表 3, 乙醇水为浸提液回收率为 98%~108%、氯仿为浸提液回收率为 95%~101%、氯化钾-盐酸缓冲液为浸提液回收率为 94%~106%, 表明回收率情况良好。

表 3 回收试验结果

Tab. 3 Results of test for recovery

浸提介质 (extraction medium)	测定值(加标前) (measured quantity before adding standard)/( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	加标量 (adding standard)/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	测定总量 (measured total quantity)/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	回收率 (recovery)/%	RSD/% ( $n=3$ )
乙醇水 (ethanol water)	6.01	1.0	7.09	108	4.7
	5.89	2.0	7.86	98	
	5.37	4.0	9.29	98	
氯仿 (chloroform)	10.62	1.0	11.79	101	2.6
	9.96	2.0	11.99	100	
	10.02	4.0	13.29	95	
氯化钾-盐酸缓冲液 (potassium chloride-hydrochloric acid buffer)	5.11	1.0	6.06	99	4.9
	4.99	2.0	6.58	94	
	5.01	4.0	9.57	106	
生理盐水 (physiological saline)	未检出 (not detected)	1.0	1.01	101	0.8
	未检出 (not detected)	2.0	1.98	99	
	未检出 (not detected)	4.0	3.99	100	
碳酸钠-碳酸氢钠缓冲液 (sodium carbonate-sodium bicarbonate buffer)	未检出 (not detected)	1.0	0.99	99	0.5
	未检出 (not detected)	2.0	1.98	99	
	未检出 (not detected)	4.0	4.01	100	
PBS 缓冲液 (PBS buffer)	未检出 (not detected)	1.0	1.01	101	0.5
	未检出 (not detected)	2.0	2.01	100	
	未检出 (not detected)	4.0	3.99	100	

## 2.7 结论

本文采用极限浸提法, 浸提液分别采用 0.9% 生理盐水、乙醇水、氯仿来分析浸提液极性对 TOTM 溶出的影响, 选用碳酸钠-碳酸氢钠缓冲液 ( $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{pH}=10$ )、氯化钾-盐酸缓冲液 ( $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{pH}=2$ ) 以及 PBS 缓冲液 ( $\text{pH}=7.2\sim 7.4$ ) 来分析 pH 对 TOTM 溶出的影响, 从而间接评价临床使用 TOTM 为增塑

剂的 PVC 医疗产品使用的安全性。

## 参考文献

- [1] 许凯, 骆红宇, 秦洋, 等. 一次性使用输液器输注盐酸头孢替安过程中可沥滤物的气相色谱-质谱研究[J]. 分析科学学报, 2016, 32(2): 239  
XU K, LUO HY, QIN Y, *et al.* Determination of leachable substances from disposable infusion set during infusion of cefotiam

- hydrochloride by gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J Anal Sci*, 2016, 32(2): 239
- [2] 张恩娟, 刘同华, 江敏, 等. 输液用塑料制品对药物的吸附 [J]. *中国药房*, 2003, 14(11): 694  
ZHANG EJ, LIU TH, JIANG M, *et al.* The absorption of plastic infusion sets for drugs [J]. *J China Pharm*, 2003, 14(11): 694
- [3] 董振海, 许红霞, 董华军. 聚氯乙烯输液器及玻璃制品对药物的吸附作用 [J]. *中国医刊*, 2004, 39(4): 48  
DONG ZH, XU HX, DONG HJ. The absorption of PVC infusion sets and glass products for drugs [J]. *Chin J Med*, 2004, 39(4): 48
- [4] 印晖, 刘星, 郑涤新. 一次性输液器内增塑剂 DEHP 溶出量的分析与跟踪 [J]. *化学工程与装备*, 2015, 3(3): 219  
YIN H, LIU X, ZHENG DX. Analysis and tracking of DEHP plasticizer released from disposable infusion set [J]. *Chem Eng Equip*, 2015, 3(3): 219
- [5] 董放. 一次性输液器中 ATBC 溶出量的测定方法 [J]. *北京生物医学工程*, 2017, 36(1): 70  
DONG F. Measurement method of ATBC migration in disposable infusion set [J]. *Beijing Biomed Eng*, 2017, 36(1): 70
- [6] 刘曦, 于晶晶, 王红, 等. 高效液相色谱法测定一次性使用输液器中 DEHP 溶出量 [J]. *中国医疗器械信息*, 2012, (6): 29  
LIU X, YU JJ, WANG H, *et al.* Determination of DEHP released from transfusion instrument for single use by HPLC [J]. *China Med Device Inf*, 2012, (6): 29
- [7] 曹国洲, 肖道清, 朱晓艳. 食品接触制品中邻苯二甲酸酯类增塑剂的风险评估 [J]. *食品科学*, 2010, 31(5): 325  
CAO GZ, XIAO DQ, ZHU XY. Risk assessment of phthalate plasticizers in food contact products [J]. *Food Sci*, 2010, 31(5): 325
- [8] SHIBATA N, IKUNO Y, TSUBAKIMOTO Y, *et al.* Adsorption and pharmacokinetics of cyclosporin A in relation to mode of infusion in bone marrow transplant patients [J]. *Bone Marrow Transplantation*, 2000, 25(6): 633
- [9] SCHNEIDER JJ, GOOD P, RAVENSCROFT PJ. Effect of tubing on loss of clonazepam administered by continuous subcutaneous infusion [J]. *J Pain Symp Manag*, 2006, 31(6): 563
- [10] 洪晓鸣. 美国对含 DEHP 增塑剂的 PVC 器材的市场准入控制 [J]. *中国医疗器械信息*, 2008, 14(10): 39  
HONG XM. The market control of containing DEHP's PVC devices in USA [J]. *China Med Dev Inf*, 2008, 14(10): 39
- [11] US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Safety assessment of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from PVC medical devices [J]. *Center Dev Radiol Health*, 2001: 115
- [12] BANERJEE S, MITRA M. ECG feature extraction and classification of anteroseptal myocardial infarction and normal subjects using discrete wavelet transform [C]. *System in Medicine and Biology (ICSMB)*, 2010 International Conference on. IEEE, 2010: 55
- [13] 奚廷斐, 王春仁. 邻苯二甲酸二异辛酯增塑聚氯乙烯医疗器械安全性评价 [J]. *中国医疗器械信息*, 2005, 11(2): 27  
XI TF, WANG CR. The safety assessment of medical devices manufactured from Di-(2-ethylhexyl) phthalate plasticized polyvinyl chloride [J]. *China Med Device inf*, 2005, 11(2): 27
- [14] 陈琳, 钱青, 张喆. 医疗途径中增塑剂 DEHP 的溶出及其安全性研究概况 [J]. *中国药房*, 2011, 22(33): 3073  
CHEN L, QIAN Q, ZHANG Z, *et al.* Dissolution and safety of plasticizer DEHP during medical produces [J]. *J China Pharm*, 2011, 22(33): 3073
- [15] 宋晓峰, 魏光辉. 医用塑料增塑剂 DEHP 安全性研究及对策 [J]. *国外医学: 卫生学分册*, 2005, 32(6): 358  
SONG XF, WEI GH. Safety research and treatment of plasticizer DEHP in medical products [J]. *Foreign Med Sci: (Hyg)*, 2005, 32(6): 358
- [16] KAMBIA K, DINE T, AZAR R, *et al.* Comparative study of the leachability of di-(2-ethylhexyl) phthalate and tri-(2-ethylhexyl) trimellitate from haemodialysis tubing [J]. *Int J Pharm*, 2001, 229(1-2): 139
- [17] KAMBIA K, DINE T, GRESSIER B, *et al.* Evaluation of direct toxicity of trioctyltinellitate (TOTM), di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and their hydrolysis products on isolated rat hepatocytes [J]. *Int J Artif Organs*, 2004, 27(11): 971
- [18] 于洋, 刘宝林, 房克慧. 一次性使用连接管增塑剂 TOTM 的风险评估 [J]. *医疗装备*, 2014, 27(4): 157  
YU Y, LIU BL, FANG KH. Risk assessment of plasticizer DEHP in disposable connecting pipe [J]. *Med Equip*, 2014, 27(4): 157
- [19] 林锐, 靳洪涛, 王爱平. 医疗器械中增塑剂的应用和安全性研究进展 [J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(2): 100  
LIN N, JIN HT, WANG AP. Progress in safety evaluation usage of plasticizers in medical devices [J]. *Chin J Pharmacov*, 2014, 11(2): 100
- [20] FLAMINIO LM, DE AL, FERAZZA M, *et al.* Leachability of a new plasticizer tri-(2-ethylhexyl)-trimellitate from haemodialysis tubing [J]. *Int J Artif Organs*, 1988, 11(6): 435
- [21] KAMBIA N, RENAULT N, DILLY S, *et al.* Molecular modeling of phthalates-PPARs interactions [J]. *J Enzy Inhib Med Chem*, 2008, 23(5): 611
- [22] STROHEKER T, CABATON N, NOURDIN G, *et al.* Evaluation of anti-androgenic activity of di-(2-ethylhexyl) phthalate [J]. *Toxicology*, 2005, 208(1): 115
- [23] LEWIS RJ. *Sax's dangerous properties of industrial materials* [M]//9th ed. New York: Van Nostrand Reinhold, 1996: 3256
- [24] 黄元礼, 王安琪, 柯林楠. PVC 一次性输液器中 DEHP 和 TOTM 增塑剂溶出量对比 [J]. *北京生物医学工程*, 2015, 34(2): 161  
HUANG YL, WANG AQ, KE LN, *et al.* Comparison of DEHP and TOTM releasing from disposable infusion set [J]. *Beijing Biomed Eng*, 2015, 34(2): 161

(本文于 2016 年 8 月 13 日收到)