

对羟基苯甲酸酯类抑菌剂在药物制剂中的应用进展



易巧^{1, 2, 3}, 王杰^{1, 2, 3}, 鄢雷娜^{1, 2, 3}

1. 江西省药品检验检测研究院 (南昌 330029)
2. 国家药品监督管理局中成药质量评价重点实验室 (南昌 330029)
3. 江西省药品与医疗器械质量工程技术研究中心 (南昌 330029)

【摘要】对羟基苯甲酸酯又名尼泊金酯，是一类具有广谱抗菌活性的有机化合物，包括甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、戊酯、庚酯、辛酯等，被广泛作为食品、化妆品、药品中的抑菌剂使用。本文对常用的对羟基苯甲酸酯在药物制剂中的使用剂量、应用范围、抑菌性能和安全性等进行综述，以期对该类抑菌剂的性质有更全面的了解，为药物制剂中合理选用对羟基苯甲酸酯类抑菌剂提供参考。

【关键词】对羟基苯甲酸酯；抑菌效力；安全性；羟苯甲酯；羟苯乙酯；抑菌剂；剂量

【中图分类号】 R979.9

【文献标识码】 A

Application progress of paraben preservatives in pharmaceutical preparations

YI Qiao^{1,2,3}, WANG Jie^{1,2,3}, YAN Leina^{1,2,3}

1. Jiangxi Institute for Drug Control, Nanchang 330029, China
 2. NMPA Key Laboratory of Quality Evaluation of Traditional Chinese Patent Medicine, Nanchang 330029, China
 3. Jiangxi Province Engineering Research Center of Drug and Medical Device Quality, Nanchang 330029, China
- Corresponding author: YI Qiao, Email: 110835631@qq.com

【Abstract】 Parabens, also known as p-hydroxybenzoic acid esters, are a class of organic compounds with broad-spectrum antibacterial activity, including methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, heptyl, octyl esters, etc., which are widely used as preservatives in food, cosmetics, and pharmaceuticals. This paper provides a comprehensive review of the dosage, application scope, antibacterial performance, and safety of commonly used parabens in pharmaceutical preparations, aiming to provide a more comprehensive understanding of the properties of this class of preservatives, and to serve as a reference for the rational selection of parabens in pharmaceutical preparations.

【Keywords】 Paraben; Antimicrobial effectiveness; Safety; Methylparaben; Ethylparaben; Bacteriostat; Dosage

对羟基苯甲酸酯 (parabens) 是由对羟基苯甲酸 (p-hydroxybenzoic acid) 与醇类 (如甲醇、乙醇、丙醇等) 经酯化反应而成，易溶于醇、醚和丙酮，在室温下呈无色结晶或粉末状。根据烷基取代基的不同，可分为甲酯、乙酯、丙酯、异

丙酯、丁酯、异丁酯、戊酯、庚酯、辛酯等，其中，甲酯、乙酯、丙酯应用最为广泛，且甲酯与丙酯常联合使用。该类物质在酸性水溶液中稳定性良好，在碱性溶液中则会水解成对羟基苯甲酸和相应的醇。

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202506042

基金项目：江西省药品监督管理局项目 (2023JS43)

通信作者：易巧，硕士，副主任药师，Email: 110835631@qq.com

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

对羟基苯甲酸酯具有广谱抗菌活性^[1]。目前大多数研究表明,其可通过激活机械敏感通道破坏线粒体膜电位,导致膜通透性增加^[2];另有研究认为,其能抑制脂肪酸合成酶,减少细胞膜磷脂酰胆碱含量,同时提高鞘磷脂比例,进而造成膜流动性下降和微结构紊乱^[3]。与甲酯相比,对羟基苯甲酸丙酯的抑菌活性更强,这是由于其脂质溶解度更高,对细菌膜渗透性更强,从而能以高浓度富集于细胞质靶标部位。

由于其结构稳定、成本低廉、抗菌谱广和毒性低的优点,对羟基苯甲酸酯已被广泛用作化妆品、食品、药品和儿童产品中的防腐剂。本文综述了用于药物制剂的对羟基苯甲酸酯类抑菌剂的理化性质、适用范围、添加量、抑菌性能及毒副作用,旨在为制药企业合理选用该类抑菌剂,规范其使用范围,保障药物制剂的用药安全提供参考。

1 对羟基苯甲酸酯类抑菌剂

《中国药典(2020年版)》中收录了羟苯甲酯(4-羟基苯甲酸甲酯)、羟苯乙酯(4-羟基苯甲酸乙酯)、羟苯丙酯(4-羟基苯甲酸丙酯)、羟苯丁酯(4-羟基苯甲酸丁酯)、羟苯甲酯钠及羟苯丙酯钠。对羟基苯甲酸酯类在pH 4~8范围内均有良好的抗菌作用,其中对细菌最适pH为7.0。该类物质的性质随着烷基碳链长度呈现规律性变化:随着碳链增长,其水溶性降低,但抗菌作用增强,同时毒性也随之降低。羟苯甲酯钠、羟苯丙酯钠为盐类衍生物,相比原型酯类显著提高了水溶性,从而改善了其使用性能。2002年,

我国批准对羟基苯甲酸甲酯钠、乙酯钠和丙酯钠作为食品防腐剂,故这类钠盐常被应用于口服药制剂中^[4]。

2 药物制剂中的应用

药物制剂包括滴眼液、口服溶液、外用制剂、鼻用喷雾剂等,常添加对羟基苯甲酸酯作为抑菌剂,其中,在滴眼液、口服溶液中的应用最为常见。羟苯乙酯是滴眼液、口服溶液中常用的对羟基苯甲酸酯抑菌剂。对国内滴眼液进行调查统计,144种滴眼液中有31种(21.5%)添加了对羟基苯甲酸酯抑菌剂,其中添加乙酯的有30种,添加甲酯的有1种。对国内口服溶液进行调查统计,20批口服溶液中有3批检出对羟基苯甲酸酯抑菌剂,包括羟苯甲酯、羟苯乙酯^[5]。30批中药口服液体制剂中有10批检出羟苯乙酯^[6]。外用制剂中也常见对羟基苯甲酸酯抑菌剂,包括曲安奈德益康唑乳膏、双唑泰凝胶、复方醋酸地塞米松乳膏等。一些鼻用制剂如盐酸赛洛唑啉鼻用喷雾剂、盐酸美西律滴鼻剂也添加了对羟基苯甲酸酯抑菌剂。对羟基苯甲酸酯抑菌剂在药物制剂中的应用情况见表1。

对羟基苯甲酸酯水溶性较差,可以通过和相应的钠碱中和生成钠盐来提高溶解度。对羟基苯甲酸酯钠在pH 4~8范围内较稳定,在酸性条件下容易析出对羟基苯甲酸酯沉淀。对羟基苯甲酸酯的水溶性钾盐在抗菌谱、抗菌性能上均优于水溶性较差的对羟基苯甲酸酯。林日高等^[26]通过研究发现对羟基苯甲酸酯类钠盐由于较大程度提高了水溶性,从而发挥良好的抑菌性。

表1 对羟基苯甲酸酯抑菌剂在药物制剂中的应用情况

Table 1. Application of parabens preservatives in pharmaceutical preparations

药物制剂	药品示例	抑菌剂
滴眼剂	硫酸庆大霉素滴眼液、盐酸左氧氟沙星滴眼液、氯霉素滴眼液、盐酸环丙沙星滴眼液、妥布霉素滴眼液、牛磺酸滴眼液、羟丙甲纤维素滴眼液、硫酸卡那霉素滴眼液、消旋山莨菪碱滴眼液、珍珠明目滴眼液、色甘酸钠滴眼液、马来酸噻吗洛尔滴眼液、复方氯化钠滴眼液 ^[7-10] 托吡卡胺滴眼液	羟苯乙酯、羟苯甲酯
口服溶液	罗汉果止咳糖浆、甘草口服溶液、川贝枇杷糖浆、恩威化积口服溶液、生脉饮、鲜竹沥 ^[6,11-15] 普瑞巴林口服溶液、布洛芬混悬液 ^[16-17] 盐酸丙卡特罗口服溶液 ^[18] 康复新液 ^[19] 依巴斯汀口服溶液 ^[20]	羟苯乙酯 羟苯甲酯、羟苯丙酯 羟苯乙酯、羟苯丁酯 羟苯乙酯、羟苯丙酯
外用制剂	曲安奈德益康唑乳膏 ^[21] 双唑泰凝胶 ^[22] 复方醋酸地塞米松乳膏 ^[23]	羟苯甲酯钠、羟苯丙酯钠 羟苯丙酯、羟苯乙酯、羟苯甲酯 羟苯乙酯
鼻用制剂	盐酸赛洛唑啉鼻用喷雾剂 ^[24] 盐酸美西律滴鼻剂 ^[25]	羟苯乙酯、羟苯甲酯、羟苯丙酯 羟苯甲酯、羟苯丙酯 羟苯乙酯醇

3 使用剂量

《中国药典（2020 年版）》仅对糖浆剂、合剂规定了对羟基苯甲酸酯的最大限量，均不超过 0.05%，其他剂型未明确规定，可能导致药物制剂抑菌剂添加过量、滥用等情况发生^[27]。药物制剂如需添加对羟基苯甲酸酯抑菌剂时，可查阅 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*^[28]、美

国食品药品监督管理局批准药物非活性成分数据库（<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>）等文献资料，进行处方设计。日本医药品添加剂协会的《医药品添加事物典》建议羟苯甲、乙、丙酯的眼科用安全剂量分别为 0.05%、0.026%、0.02%^[29]。对国内药物制剂中对羟基苯甲酸酯抑菌剂的常用剂量、最大使用剂量和检测方法进行总结，具体见表 2。

表2 对羟基苯甲酸酯抑菌剂的常用剂量、最大使用剂量和检测方法

Table 2. The common dosage, maximum dosage and detection methods of parabens preservatives

抑菌剂	制剂类型	常用剂量	最大使用剂量	检测方法
羟苯乙酯	眼用制剂	0.025%~0.05% (w/v) ^[9, 30-31]	0.12% (w/v) ^[9]	HPLC ^[9]
	口服溶液	0.022%~0.05% (w/v)	0.056% (w/v)	HPLC ^[14] 、MEKC ^[6] 、UPLC-MS ^[13]
	外用制剂	0.04%~0.181% (w/v) ^[23-32]	0.208% (w/v)	HPLC
羟苯甲酯	口服溶液	0.06%~0.16% (w/v) ^[5]	0.16% (w/v)	HPLC、MEKC ^[6]
	鼻用制剂	0.021% (w/v) ^[24]	0.021% (w/v)	HPLC
	外用制剂	0.047%~0.164% (w/v) ^[23-21]	0.194% (w/v) ^[24]	HPLC
羟苯丙酯	口服溶液	0.0165%~0.02% ^[14] (w/v) ^[16-19]	0.02% (w/v)	HPLC、HPLC-DAD
	鼻用制剂	0.01% (w/v) ^[24]	0.01% (w/v)	HPLC
	外用制剂	0.07%~0.095% (w/v) ^[23]	0.095% (w/v)	HPLC
羟苯丁酯	口服溶液	0.023% (w/v) ^[18]		HPLC

注：w/v：溶质质量（g）/溶液体积（mL），表示单位体积溶液中所含溶质的质量；MEKC：胶束电动色谱法（micellar electrokinetic chromatography）；UPLC-MS：超高效液相色谱质谱联用（ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry）；HPLC-DAD：高效液相色谱-二级线性阵列检测（high performance liquid chromatography with diode array detector）。

根据文献报道，2 批口服液（合剂）羟苯甲酯超过了《中国药典》中 0.05% 的规定，且羟苯甲酯均未有标注。口服液体制剂中，防腐剂标注的种类和实际检出不一致的情况占 40%^[5]。部分眼用制剂中羟苯乙酯的使用量在 0.03%~0.05%，1 批眼用制剂中羟苯乙酯的含量为 0.12%，超过了眼科用安全剂量，存在抑菌剂滥用现象。

4 抑菌特性

对羟基苯甲酸酯在低浓度下对革兰氏阳性菌、霉菌、酵母菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌均有抑制作用，对真菌的抑菌性高于细菌。由于对抑制革兰氏阴性菌的覆盖范围有限，因此常常两种酯类联用或添加其他抑菌剂以增强抑菌作用。如对羟基苯甲酸甲酯、丙酯联用对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌率显著提高，并且防霉等级达到一级^[33]。羟苯乙酯分别与苯扎氯铵、苯甲酸联用，能降低毒性和提高抑菌性^[34-35]。与苯甲酸、苯甲醇联用，也能显著提高口服溶液的抑菌效力^[5]。抑菌剂的抑菌性能评价通常结合药典抑菌效力测试和最小抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）测定结果。

4.1 抑菌效力

抑菌效力是指药品中抑菌剂抑制或杀灭微生物的能力，是评估药品安全性和有效性的重要指标。在《中国药典》中，抑菌效力不是必检项目，主要用于指导药品研发阶段制剂中抑菌剂种类和浓度的确定。统计近年来国内药物制剂的抑菌效力评估情况：共有 25 种药物制剂中添加了对羟基苯甲酸酯，其中滴眼液 17 种，口服液 3 种，糖浆剂 1 种，乳膏剂 2 种，喷雾剂 1 种，凝胶剂 1 种。《中国药典（2020 年版）》对眼用制剂抑菌效力的判断标准中，A 类在 6 h、24 h、28 d，细菌下降应分别不少于 2 lg、3 lg、菌未恢复增长，在 7 d、28 d，真菌下降应分别不少于 2 lg、菌数不增加；B 类在 24 h、7 d、28 d，细菌下降应分别不少于 1 lg、3 lg、菌数不增加，在 14 d、28 d，真菌下降应分别不少于 1 lg、菌数不增加；《中国药典（2010 年版）》对眼用制剂抑菌效力的判断标准中，在 7、14、28 d，细菌下降应分别不少于 1.0 lg、3.0 lg、菌数不增加；与初始值相比，真菌数均不增加。17 种滴眼液中，复方氯化钠滴眼液（含羟苯乙酯 0.047 2%）、利巴韦林滴眼液（含羟苯乙酯 0.04%）的抑菌效力结果均不符合《中

国药典（2020 年版）》“B”类标准、苄达赖氨酸滴眼液（含羟苯乙酯 0.021%）未达到《中国药典（2010 年版）》标准。日本医药品添加剂协会的《医药品添加事物典》建议羟苯乙酯的眼科用安全剂量为 0.026%，复方氯化钠滴眼液、利巴韦林滴眼液中的羟苯乙酯已在安全使用剂量之上，说明羟苯乙酯不适合作为此类滴眼液的抑菌剂。此外，加替沙星滴眼液的抑菌效力检测中，发现加入了 0.3% 的硼砂、1.0% 的硼酸调节 pH 后，可以增强羟苯乙酯的抑菌效力。我国药物制剂的抑菌效力情况见表 3。

4.2 MIC

MIC 是指特定条件下，能够抑制某种微生物生长的最低药物浓度。MIC 是评估抑菌剂对特定微生物抑制活性的重要指标。在相同条件下，MIC 值越低，说明该抑菌剂对这种微生物的抑菌效力越强。对羟基苯甲酸酯对常见菌种的 MIC 结果见表 4。由于微生物来源、菌株不同，以及 MIC 测量方法差异、实验环境和操作等因素影响，相同抑菌剂在不同文献中对同一种微生物 MIC 结

果不同。随着碳链长度的增加，对羟基苯甲酸酯类抑菌效力增强。羟苯丁酯对金黄色葡萄球菌的 MIC 是甲酯的 1/12，且对革兰氏阴性菌、真菌的抑菌效力也高于甲酯。对羟基苯甲酸酯，尤其是羟苯甲酯对铜绿假单胞菌的抑菌活性较弱，因此不建议单独使用羟苯甲酯作为抑菌剂。

5 安全性

对羟基苯甲酸酯进入人体后，首先在肠道中被吸收，然后在肝脏水解成对羟基苯甲酸，最后通过尿液排出。由于对羟基苯甲酸的毒性低于其母体化合物，而且排泄过程通常在 24 h 完成，因此普遍认为对羟基苯甲酸酯安全性较好^[55]。除了肠道吸收外，对羟基苯甲酸酯还可以通过皮肤和黏膜吸收，皮肤中的酯酶可以将对羟基苯甲酸酯部分转化为对羟基苯甲酸。常见的对羟基苯甲酸酯的半数致死剂量（median lethal dose, LD₅₀）为：甲酯 8 000 mg/kg、乙酯 5 000 mg/kg、丙酯 6 770 mg/kg、丁酯 13 200 mg/kg，均高于苯甲酸的 LD₅₀ 值（2 530 mg/kg）^[56]。

表3 我国药物制剂的抑菌效力评估情况

Table 3. Evaluation of the antimicrobial effectiveness of domestic pharmaceutical preparations in China

序号	药物制剂	抑菌剂及浓度	符合标准	参考文献
1	色甘酸钠滴眼液	0.06%羟苯乙酯	《中国药典（2010版）》	[31]
2	氯霉素滴眼液	0.05%羟苯乙酯	《中国药典（2015版）》“B”标	[36]
3	复方氯化钠滴眼液	0.0472%羟苯乙酯	不符合《中国药典（2020版）》“B”标	[10]
4	拉坦前列素滴眼液	0.03%羟苯乙酯，0.04%苯扎氯氨	《中国药典（2020版）》“A”标	[34]
5	加替沙星滴眼液	0.03%羟苯乙酯	《中国药典（2015版）》“B”标	[37]
6	硫酸软骨素滴眼液	0.03%羟苯甲酯，0.015%羟苯丙酯	《中国药典（2010版）》	[38]
7	利巴韦林滴眼液	0.04%羟苯乙酯	不符合《中国药典（2020版）》“B”标	[39]
8	硫酸庆大霉素滴眼液	0.03%羟苯乙酯	《中国药典（2015版）》“A”标	[7]
9	依诺沙星滴眼液	0.03%羟苯乙酯	《中国药典（2015版）》“A”标	[40]
10	环丙沙星滴眼液	0.05%羟苯乙酯	《中国药典（2015版）》“B”标	[30]
11	妥布霉素滴眼液	0.068%羟苯乙酯	《中国药典（2015版）》“A”标	[41]
12	双氯芬酸钠滴眼液	0.03%羟苯乙酯	《中国药典（2015版）》“B”标	[42]
13	萘敏维滴眼液	0.06%羟苯乙酯	《中国药典（2015版）》“B”标	[43]
14	维生素B12滴眼液	0.07%羟苯乙酯	《中国药典（2015版）》“A”标	[44]
15	珍珠明目滴眼液	0.05%羟苯乙酯	《中国药典（2010版）》	[45]
16	硝酸毛果芸香碱滴眼液	0.028%羟苯乙酯	《中国药典（2010版）》	[46]
17	苄达赖氨酸滴眼液	0.021%羟苯乙酯	不符合《中国药典（2010版）》	[47]
18	罗汉果止咳糖浆	0.027%羟苯乙酯，0.149%苯甲酸	《中国药典（2020版）》	[11]
19	普瑞巴林口服溶液	0.13%羟苯甲酯，0.02%羟苯丙酯	《中国药典（2015版）》	[16]
20	乙酰半胱氨酸口服液	0.15%羟苯乙酯，0.2%苯甲酸钠	《中国药典（2010版）》	[48]
21	复方盐酸普鲁卡因溶液I	0.04%羟苯乙酯	《中国药典（2015版）》	[49]
22	复方蚊蛇喷雾剂	0.1%羟苯乙酯	《中国药典（2015版）》“A”标	[50]
23	甲硝唑阴道凝胶	0.08%羟苯甲酯，0.02%羟苯丙酯	《中国药典（2015版）》“A”标	[51]
24	复方醋酸地塞米松乳膏	0.06%羟苯乙酯	《中国药典（2015版）》“A”标	[32]
25	复方角菜酸酯乳膏	0.1%羟苯甲酯，0.05%山梨酸	《中国药典（2010版）》	[52]

表4 对羟基苯甲酸酯类抑菌剂的MIC (mg/mL)
Table 4. MIC of parabens preservatives (mg/mL)

菌种名称	拉丁名	甲酯	乙酯	丙酯	丁酯	丙钠	丁钠
伤寒沙门氏菌	<i>Salmonella typhi</i>	1	1	0.5%	0.5		
大肠杆菌	<i>Escherichia coli</i>	1~1.5 ^[53-54]	1	0.5~0.75	0.5~5	1.00	1.00
金色葡萄球菌	<i>Staph.aureus</i>	1.5~2	1~2	0.5	0.125~0.5	0.50	0.25
变形杆菌	<i>Proteus vulgaris</i>	1 ^[53]	0.5	0.25	0.125		
铜绿假单胞菌	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2~4 ^[53-54]	1~2	≥ 1	0.5~1		
黑曲霉	<i>Aspergillus niger</i>	1 ^[53]	0.4~0.5	0.2~0.5	0.125~0.2	0.25	0.25
白色念珠菌	<i>Candida albicans</i>	2 ^[28]	0.5	0.25	0.125		
蜡样芽孢杆菌	<i>Bacillus cereus var.mycoides</i>	2	1	0.125	0.063		
肺炎克雷伯菌	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0.5	0.5	0.25		
表皮葡萄球菌	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	1	0.5	0.25		
枯草芽孢杆菌	<i>Bacillus subtilis</i>	2	1	0.5	0.25	0.25	0.13
黑根霉	<i>Rhizopus nigricans</i>	0.5	0.25	0.125	0.063	0.25	0.25
毛霉	<i>Trichoderma mentagrophytes</i>	0.25	0.125	0.065	0.035		
酿酒酵母	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1	0.5	0.125	0.035	0.25	0.25

研究发现，对羟基苯甲酸酯对人体会产生负面的影响，羟苯丙酯的饱和水溶液对眼睛有中等刺激性。0.03% 的羟苯丙酯溶液会对肠黏膜造成刺激。羟苯丙酯还被证明有生殖毒性，在一项体外研究中，当羟苯丙酯的浓度低至 3 mg/mL 时，精子即无法存活。在体内，羟苯丙酯在所有浓度水平（0.01%~1.0%）下均对精子数量产生影响^[57]。对羟基苯甲酸酯还具有雌激素活性，与雌激素受体结合，刺激乳腺癌症细胞的增殖。Watanabe 等^[58]试验发现，对羟基苯甲酸酯的雌激素效应与碳链结构有关，在 C1~C12 系列烷基酯中，C5~C7 酯具有最高的雌激素活性，C11、C12 烷基酯雌激素活性最低。Gomez 等^[59]测试对羟基苯甲酸酯的雌激素活性，发现羟苯丁酯>羟苯丙酯>羟苯乙酯，羟苯甲酯无明显的雌激素作用。对羟基苯甲酸酯的雌激素活性随着烷基链长度的缩短而降低。对羟基苯甲酸酯与多例皮肤接触敏感性病例相关，因其会在部分皮肤接触者中引发接触性皮炎^[60]。鉴于对羟基苯甲酸酯的毒性作用，在制剂中抑菌剂的量应为最低有效量，以保证药品在正常贮藏和使用过程中的微生物污染和繁殖得到控制，同时减少对人体的潜在毒性风险。

6 结语

对羟基苯甲酸酯类防腐剂不易挥发、稳定性好，对革兰氏阳性菌、酵母菌、霉菌均有良好抗菌活性，对革兰氏阴性菌铜绿假单胞菌的抑制较弱。其抑菌效力优于苯甲酸钠^[61]、苯甲醇^[62]、山梨酸^[56]，但低于季铵盐类抑菌剂；由于季铵盐类

抑菌剂对眼角膜毒性较强，对羟基苯甲酸酯因此被广泛用于滴眼剂中。当对羟基苯甲酸酯在安全剂量下无法达到预期的抑菌效果时，通常与其他对羟基苯甲酸酯类或其他类型抑菌剂联用^[62-63]。其中，羟苯甲酯与羟苯丙酯的复合配方为最常用，广泛用于注射剂、口服制剂、滴眼剂及局部制剂中。此外，对羟基苯甲酸酯与苯扎氯铵、苯甲酸钠、山梨酸等联合使用，可在降低防腐剂使用量的同时保障抑菌效果。值得注意的是，单一抑菌剂长期使用易使微生物通过基因突变或获得耐药基因产生抗性，而联用方案可通过攻击微生物的不同靶点，减少其进化出耐药性的概率。因此，深入开展抑菌剂联合使用研究，针对不同药物、不同剂型开发适配的组合方案，对增强抑菌效果、减少毒副作用及耐药性具有重要意义。

制剂辅料对抑菌效力影响显著。吴燕燕^[37]在加替沙星滴眼液研究中发现，硼砂硼酸作为辅助防腐剂与羟苯乙酯联用，其抑菌效力大大增强。张英帅等^[51]发现甲硝唑阴道凝胶处方中添加丙二醇可以增强对羟基苯甲酸酯类抑菌剂的防腐活性。具体而言，部分辅料可通过多种机制增强其抗菌活性，如：增加对羟基苯甲酸酯的溶解度、促进其向微生物细胞渗透、破坏微生物结构，发挥协同作用。硼砂硼酸可与微生物细胞膜上的脂质或蛋白质的羟基结合，破坏膜结构，辅助对羟基苯甲酸酯穿透细胞膜。丙二醇不仅能显著提高对羟基苯甲酸酯的溶解度，其亲脂性可破坏微生物细胞膜的流动性，促进防腐剂渗透。在口服液体剂中，5%~20% 的丙二醇与对羟基苯甲酸酯

复配,可显著提升对真菌和革兰阳性菌的抑制效果。此外,螯合剂可通过络合微生物胞膜上的金属离子(如: Ca^{2+} 、 Mg^{2+})破坏细胞膜稳定性,使对羟基苯甲酸酯更易进入微生物细胞内;载体类辅料通过包合或增溶作用提高对羟基苯甲酸酯的稳定性和生物利用度,二者均能增强其抗菌活性。

从监管层面看,《中国药典(2020年版)》仅对个别口服制剂的对羟基苯甲酸最大使用量作出规定,而滴眼液、外用制剂等剂型尚未明确限量要求。这导致不同企业生产的相同药品在抑菌剂的种类选择、剂量使用上差异较大,存在抑菌效力不达标或抑菌剂滥用的问题,且对抑菌剂有效性与安全性考察不足。同时,抑菌剂与包材相容性也需关注,有研究表明,聚乙烯瓶会吸附羟苯乙酯,进而影响抑菌效果^[4]。针对上述问题,建议监管部门开展以下研究,如:常见抑菌剂的最大安全使用量质量标准研究、抑菌剂-包材相容性研究、抑菌剂联合使用及辅料与抑菌剂联合使用研究。在此基础上,可汇总研究数据建立多剂型抑菌剂数据库,聚焦“剂型-抑菌剂-有效性-药包材相容性-安全性”等维度,制定差异化限量标准。企业可以通过数据库查询同剂型的主流抑菌方案,避免盲目。同时数据库可汇总各剂型的不良反应案例,通过关联数据督促企业优化配方,促进监管部门、企业共享有效信息,形成“监管-生产-研究”的良性循环。

对羟基苯甲酸酯虽长期被认为是安全有效的抑菌剂,但最新研究揭示其对人体存在潜在风险。长链酯类(如:丙酯、丁酯)的雌激素活性随烷基链增长而增强,其中羟苯丙酯在动物实验中已被证实可干扰生殖系统发育。对此,欧盟已针对羟苯丙酯在化妆品和食品领域的使用制定明确规定,在化妆品中限定其使用浓度,在婴幼儿尿布区的驻留类产品、肉类中禁止使用。目前,化妆品领域已广泛采用苯氧乙醇^[64]、辛酸羟肟酸^[65]等替代对羟基苯甲酸酯;食品领域则以山梨酸钾、茶多酚等天然成分为主要替代方向。

在药品领域,对羟基苯甲酸酯仍广泛用于多数口服制剂和外用膏剂中,这源于药品对抑菌剂的特殊要求。一方面,药品的给药途径多样(口服、外用、黏膜给药等),需确保在储存、使用过程中全程抑制微生物污染,对羟基苯甲酸酯的

广谱抗菌性(覆盖细菌、真菌)和稳定性(在较宽 pH 范围和储存条件下不易降解)恰好满足这一需求。另一方面,药品成分复杂,抑菌剂需与主药、辅料兼容,不能影响药效或引发不良反应,而对羟基苯甲酸酯与多数药物成分的配伍性经过长期验证,风险可控。但在部分高敏感剂型中,对羟基苯甲酸酯的替代探索已见成效。如:眼用制剂因直接接触黏膜,对刺激性要求极高,部分企业已采用苯扎氯铵与乙二胺四乙酸复配方案,利用两者协同作用增强抑菌效果,同时降低单一成分浓度以减少眼部刺激;儿童外用膏剂则尝试引入植物源抑菌成分(如:金银花提取物、黄芩苷),通过复配技术弥补单一成分抑菌谱窄的问题,兼顾安全性与有效性^[66]。未来,随着药品监管对“辅料安全性”的重视程度提升,以及新型抑菌技术(如纳米载体包裹天然抑菌剂、无菌灌装工艺)的成熟,对羟基苯甲酸酯在药品中的应用可能进一步受限。

参考文献

- 1 Tade RS, More MP, Chatap VK, et al. Safety and toxicity assessment of parabens in pharmaceutical and food products[J]. *Inventi Rapid: Pharmacy Practice*, 2018, 3(3102007): 1–9. DOI: [10.13140/RG.2.2.23621.40161](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.23621.40161).
- 2 Nguyen T, Clare B, Guo W, et al. The effects of parabens on the mechanosensitive channels of *E. coli*[J]. *Eur Biophys J*, 2005, 34(5): 389. DOI: [10.1007/s00249-005-0468-x](https://doi.org/10.1007/s00249-005-0468-x).
- 3 Katavic S, Cehic I, Zukic N, et al. *In vitro* assessment of the antioxidative, toxicological and antimicrobial properties of battery of parabens[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2024, 47(4): 463–472. DOI: [10.1080/01480545.2023.2222928](https://doi.org/10.1080/01480545.2023.2222928).
- 4 国家卫生健康委员会. GB2760–1996(2002年增补品种)食品添加剂使用卫生标准[S]. 2002: 138–141.
- 5 蔡金莲, 郭智聪, 黄婉锋. 口服液体制剂中8种抑菌剂的HPLC检测与抑菌效力评价[J]. *广东化工*, 2023, 50(16): 173–177. [Cai JL, Guo ZC, Huang WF. Determination by HPLC and evaluation of antimicrobial effectiveness of 8 antibacterial agents of oral liquid[J]. *Guangdong Chemical Industry*, 2023, 50(16): 173–177.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-1865.2023.16.055](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-1865.2023.16.055).
- 6 许有诚, 赵庄, 李丹凤. MEKC法同时测定中药口服液体制剂中10种防腐剂和甜味剂含量[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(6): 798–802. [Xu YC, Zhao Z, Li DF. Simultaneous determination of 10 preservatives and sweeteners in oral liquid preparation of traditional Chinese medicine by MEKC[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2023, 40(6): 798–802.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20210628](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20210628).
- 7 梅芊, 张婷婷, 李倚天, 等. 国产硫酸庆大霉素滴眼液中抑菌剂的使用现状分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2024, 49(9): 1019–

1024. [Mei Q, Zhang TT, Li YT, et al. Analysis of antimicrobial preservative used in domestic gentamicin sulfate eye drops[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2024, 49(9): 1019–1024.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-8689.2024.09.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-8689.2024.09.006).
- 8 高锦, 胡丹, 暴钦等. HPLC 法同时测定滴眼剂中羟苯酯类和季铵盐类抑菌剂含量的方法研究[J]. 中国药品标准, 2024, 25(3): 234–243. [Gao J, Hu D, Bao Y, et al. HPLC method for the simultaneous determination of hydroxyphenyl esters and quaternary ammonium bacteriostatic agents in eye drops[J]. Drug Standards of China, 2024, 25(3): 234–243.] DOI: [10.19778/j.chp.2024.03.004](https://doi.org/10.19778/j.chp.2024.03.004).
- 9 田洁, 彭博, 吴世杰, 等. HPLC 法同时测定市售滴眼液中 4 种抑菌剂的含量[J]. 中国药房, 2017, 28(15): 2134–2137. [Tian J, Peng B, Wu SJ, et al. Simultaneous determination of 4 preservatives in commercially available eye drops by HPLC[J]. China Pharmacy, 2017, 28(15): 2134–2137.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2017.15.33](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2017.15.33).
- 10 傅星, 杨振春, 孙丽. 复方氯化钠滴眼液中羟苯乙酯含量测定及抑菌效力评价[J]. 中国药业, 2023, 32(9): 84–87. [Fu X, Yang ZC, Sun L. Content determination of ethylparaben in compound sodium chloride eye drops and evaluation of its bacteriostatic efficacy[J]. China Pharmaceuticals, 2023, 32(9): 84–87.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2023.09.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2023.09.019).
- 11 孟蕾蕾. 罗汉果止咳糖浆抑菌剂含量测定和抑菌效力的研究[J]. 中国药品标准, 2023, 24(3): 319–323. [Meng LL. Investigation on the content of antibacterial agent and the determination of antibacterial potency of monk fruit cough syrup[J]. Drug Standards of China, 2023, 24(3): 319–323.] DOI: [10.19778/j.chp.2023.03.014](https://doi.org/10.19778/j.chp.2023.03.014).
- 12 马永青, 杜高峰, 李小盼. 高效液相色谱法双波长测定川贝枇杷糖浆中 8 种防腐剂含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(12): 1439–1446. [Ma YQ, Du GF, Li XP. Simultaneous determination of 8 preservatives in Chuanbei Pipa syrup by dual wavelengths of high performance liquid chromatography[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2022, 39(12): 1439–1446.] DOI: [10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2021.0096](https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2021.0096).
- 13 王行智, 陈婷, 张文, 等. UPLC-MS/MS 测定儿童中药口服液 17 种添加剂[J]. 甘肃科技, 2024, 40(10): 70–74. [Wang XZ, Chen T, Zhang W, et al. Determination of 17 additives in traditional Chinese medicine oral liquids for children by UPLC-MS/MS[J]. Gansu Science and Technology, 2024, 40(10): 70–74.] DOI: [10.20156/j.cnki.2097-2490.2024.10.015](https://doi.org/10.20156/j.cnki.2097-2490.2024.10.015).
- 14 刘欢欢, 徐丹洋, 王舒, 等. 高效液相色谱法同时测定生脉饮中 9 种抑菌剂含量[J]. 中国药业, 2024, 33(18): 71–74. [Liu HH, Xu DY, Wang S, et al. Simultaneous determination of nine bacteriostatic agents in Shengmai drink by HPLC[J]. China Pharmaceuticals, 2024, 33(18): 71–74.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2024.18.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2024.18.016).
- 15 张贤睿, 王莹, 金红宇, 等. UPLC-PDA 测定鲜竹沥中 4 种抑菌剂的含量[J]. 中国现代中药, 2024, 26(5): 869–873. [Zhang XR, Wang Y, Jin HY, et al. Determination of four preservatives in fresh bamboo juice by UPLC-PDA method[J]. Modern Chinese Medicine, 2024, 26(5): 869–873.] DOI: [10.13313/j.issn.1673-4890.20240102004](https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20240102004).
- 16 杨凯歌, 张梦婷, 吴雪英, 等. 普瑞巴林口服溶液处方研究[J]. 中国药业, 2024, 33(15): 42–48. [Yang KG, Zhang MT, Wu XY, et al. Prescription analysis of pregabalin oral solution[J]. China Pharmaceuticals, 2024, 33(15): 42–48.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2024.15.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2024.15.011).
- 17 章娟, 丁怡, 石颖. 基于国家药品抽检的布洛芬混悬液中抑菌剂含量测定及评价[J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(12): 1608–1613. [Zhang J, Ding Y, Shi Y. Determination and evaluation of preservative content in ibuprofen suspension based on national drug sampling inspection[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2023, 40(12): 1608–1613.] DOI: [10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.0968](https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.0968).
- 18 蔡琴, 高秀容, 程智, 等. HPLC 法同时测定盐酸丙卡特罗口服溶液中主成分及 3 种抑菌剂的含量[J]. 中南药学, 2024, 22(11): 3031–3035. [Cai Q, Gao XR, Cheng Z, et al. Simultaneous determination of the main components and three preservatives in procaterol hydrochloride oral solution by HPLC[J]. Central South Pharmacy, 2024, 22(11): 3031–3035.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2024.11.032](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2024.11.032).
- 19 张万青, 郑文燕, 王彩媚, 等. HPLC-DAD 法测定康复新液中 10 种抑菌剂含量[J]. 中国药品标准, 2024, 25(3): 282–288. [Zhang WQ, Zheng WY, Wang CM, et al. Determination of ten bacteriostatic agents in Kangfuxin solution by HPLC-DAD method[J]. Drug Standards of China, 2024, 25(3): 282–288.] DOI: [10.19778/j.chp.2024.03.011](https://doi.org/10.19778/j.chp.2024.03.011).
- 20 李昭, 石笑弋, 彭飞城, 等. HPLC 法同时测定依巴斯汀口服溶液中抑菌剂及其降解产物[J]. 广东化工, 2024, 51(15): 135–137. [Li Z, Shi XY, Peng FC, et al. HPLC was used to simultaneously determine the bacteriostatic agent and its degradation products in ebastine oral solution[J]. Guangdong Chemical Industry, 2024, 51(15): 135–137.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-1865.2024.015.047](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-1865.2024.015.047).
- 21 李震, 刘明鹭, 栾曾惠, 等. HPLC 法梯度洗脱同时测定曲安奈德益康唑乳膏中 4 种抑菌剂的含量[J]. 中国药品标准, 2024, 25(2): 204–208. [Li Z, Liu ML, Luan ZH, et al. Simultaneous determination of 4 bacteriostatic agents in triamcinolone acetate cream by HPLC under gradient elution[J]. Drug Standards of China, 2024, 25(2): 204–208.] DOI: [10.19778/j.chp.2024.02.016](https://doi.org/10.19778/j.chp.2024.02.016).
- 22 张红梅, 王晓丹, 崔玉玲. 高效液相色谱法测定双唑泰凝胶中抑菌剂羟苯乙酯[J]. 化学分析计量, 2023, 32(10): 21–25. [Zhang HM, Wang XD, Cui YL. Determination of ethylparaben in Shuangzuotai gel by high performance liquid chromatography[J]. Chemical Analysis and Meterage, 2023, 32(10): 21–25.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-6145.2023.10.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-6145.2023.10.005).
- 23 田晓彤, 张轶华, 张珊, 等. 复方醋酸地塞米松制剂中 9 种抑菌剂含量测定方法的建立及评价[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(22): 2846–2851. [Tian XT, Zhang YH, Zhang S, et al. Establishment and evaluation of determination methods of nine antimicrobial agents in compound dexamethasone acetate[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2021, 38(22): 2846–2851.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.22.015](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.22.015).

- 24 黄金秋, 梁琴, 李苗. HPLC 法同时测定盐酸赛洛唑啉鼻用喷雾剂主药和抑菌剂含量、递送剂量均一性及有关物质[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(8): 1394–1401. [Huang JQ, Liang Q, Li M. Simultaneous determination of the content of main medicine and bacteriostatic agent, the uniformity of delivery dose and related substance in xylometazoline hydrochloride nasal spray by HPLC[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2023, 43(8): 1394–1401.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2023.08.15](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2023.08.15).
- 25 金伟华, 邓凯文, 蒲志强, 等. 盐酸美西律滴鼻剂的制备及质量控制[J]. 中国药业, 2022, 31(21): 52–54. [Jin WH, Deng KW, Pu ZQ, et al. Preparation and quality control of mexiletine hydrochloride nasal drops[J]. China Pharmaceuticals, 2022, 31(21): 52–54.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2022.21.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2022.21.012).
- 26 林日高, 林捷, 周爱梅, 等. 对羟基苯甲酸酯类钠盐的抑菌作用及其稳定性研究[J]. 中国食品添加剂, 2002, (3): 19–23. [Lin RG, Lin J, Zhou AM, et al. Studies on the bacteriostasis and the stability of sodium p-hydroxybenzoate[J]. China Food Additives, 2002, (3): 19–23.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-2513.2002.03.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2513.2002.03.005).
- 27 中国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020. 19–26.
- 28 Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG. Handbook of pharmaceutical excipients, 8th edition[M]. London: Pharmaceutical Press, 2017.
- 29 日本医药品添加剂协会. 医药品添加事物理[M]. 日本: 药事日报社, 2007: 69–134.
- 30 马仕洪, 戴翠, 胡昌勤. 国产抗生素滴眼液中抑菌剂应用的合理性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(3): 196–201. [Ma SH, Dai H, Hu CQ. Rationality analysis of preservative application in domestic antibiotic eye drops[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2021, 46(3): 196–201.] DOI: [10.13461/j.cnki.cja.007146](https://doi.org/10.13461/j.cnki.cja.007146).
- 31 高敏, 杨明芳, 黄婷. 色甘酸钠滴眼液中对羟基苯甲酸乙酯最低有效抑菌浓度考察[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(8): 1402–1406. [Gao M, Yang MF, Huang T. Study on the minimum effective bacteriostasis concentration of ethyl p-hydroxybenzoate in sodium cromoglicate eye drops[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2014, 34(8): 1402–1406.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2014.08.002](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2014.08.002).
- 32 林琳. 复方醋酸地塞米松乳膏抑菌剂含量测定及其抑菌效力评价[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 186–188. [Lin L. Determination of the antibacterial agent content of compound dexamethasone acetate cream and its antibacterial effect evaluation[J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2016, 36(4): 186–188.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-1678.2016.04.59](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-1678.2016.04.59).
- 33 李彦, 唐亚丽, 卢立新, 等. 复配型对羟基苯甲酸酯类抗菌防霉包装膜[J]. 食品与机械, 2017, 33(11): 109–113. [Li Y, Tang YL, Lu LX, et al. Performance of antibacterial and mouldproof packaging film of compound p-hydroxybenzoate[J]. Food & Machinery, 2017, 33(11): 109–113.] DOI: [10.13652/j.issn.1003-5788.2017.11.023](https://doi.org/10.13652/j.issn.1003-5788.2017.11.023).
- 34 孟蕾蕾. 拉坦前列素滴眼液抑菌剂抑菌效力研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(5): 715–718. [Meng LL. Study on antimicrobial effectiveness of latanoprost eye drops[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2017, 34(5): 715–718.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.05.018](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.05.018).
- 35 严霞, 曹雅军. 苯甲酸在乳癖合剂中的用量与抑菌效能的研究[J]. 药学服务与研究, 2014, 14(1): 79–80. [Yan X, Cao YJ. Study on dosage and bacteriostatic efficacy of benzoic acid in Rupixiong mixture[J]. Pharmaceutical Care and Research, 2014, 14(1): 79–80.] DOI: [10.5428/pcar20140129](https://doi.org/10.5428/pcar20140129).
- 36 林玉双, 刘晓玲, 吴燕燕, 等. 市售氯霉素滴眼液的抑菌效力评价[J]. 中国医药导刊, 2024, 26(2): 143–148. [Lin YS, Liu XL, Wu YY, et al. Bacteriostatic efficacy evaluation of chloramphenicol eye drops[J]. Chinese Journal of Medical Guide, 2024, 26(2): 143–148.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-0959.2024.02.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0959.2024.02.013).
- 37 吴燕燕. 添加羟苯乙酯的加替沙星滴眼液抑菌效力的检测与评价[J]. 海峡药学, 2018, 30(4): 87–90. [Wu YY. Detection and evaluation of antibacterial effect of gatifloxacin eye drops with ethylparaben[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2018, 30(4): 87–90.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2018.04.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2018.04.031).
- 38 杨晓莉, 贺聪莹, 绳金房. 硫酸软骨素滴眼液抑菌剂筛选与抑菌效力研究[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(4): 678–684. [Yang XL, He CY, Sheng JF. Studies on antimicrobial preservatives screening and antimicrobial efficacy of chondroitin sulfate eye drops[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2016, 36(4): 678–684.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2016.04.18](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2016.04.18).
- 39 马炳存, 李增婷, 曹乾超, 等. 上市利巴韦林滴眼液抑菌效力评价及分析研究[J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(8): 883–889. [Ma BC, Li ZT, Cao QC, et al. Evaluation and analysis of bacteriostatic efficacy of marketed ribavirin eye drops[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2024, 49(8): 883–889.] DOI: [10.13461/j.cnki.cja.007742](https://doi.org/10.13461/j.cnki.cja.007742).
- 40 常宁宁, 林鹏, 邱元素, 等. 依诺沙星滴眼液处方中抑菌剂含量的合理性分析[J]. 海峡药学, 2019, 31(2): 96–97. [Chang NN, Lin P, Qiu YS, et al. Rationality analysis of preservative content in the formulation of enoxacin eye drops[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2019, 31(2): 96–97.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2019.02.034](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2019.02.034).
- 41 于明艳, 耿雪, 张乃斌, 等. 国产妥布霉素滴眼液质量评价[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(3): 334–339. [Yu MY, Geng X, Zhang NB, et al. Quality evaluation of domestic tobramycin eye drops[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2019, 44(3): 334–339.] DOI: [10.13461/j.cnki.cja.006611](https://doi.org/10.13461/j.cnki.cja.006611).
- 42 程龙, 毛腾霄, 陈霞, 等. 双氯芬酸钠滴眼液抑菌剂剂量筛选及抑菌效力考察[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(5): 396–401. [Cheng L, Mao TX, Chen X, et al. Screening of preservative dosage and investigation on bacteriostatic efficacy of diclofenac sodium eye drops[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2020, 55(5): 396–401.] DOI: [10.11669/cpj.2020.05.011](https://doi.org/10.11669/cpj.2020.05.011).
- 43 毛腾霄, 程龙, 张聪聪, 等. 萘敏维滴眼液抑菌效力评价及抑菌剂最适浓度考察[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(2): 319–325. [Mao TX, Cheng L, Zhang CC, et al. Study on the antimicrobial preservatives of NCVE and the optimal bacteriostatic concentration of bacteriostats[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2018, 38(2): 319–325.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2018.02.19](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2018.02.19).
- 44 孟蕾蕾, 刘峰, 王国平. 维生素 B₁₂ 滴眼液尼泊金乙酯的抑菌效力研究[J]. 药学研究, 2017, 36(3): 149–152. [Meng LL, Liu F, Wang GP. Studies on antimicrobial efficacy of vitamin B₁₂

- eye drops[J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2017, 36(3): 149–152.] DOI: [10.13506/j.cnki.jpr.2017.03.007](https://doi.org/10.13506/j.cnki.jpr.2017.03.007).
- 45 沈佳特, 易旋, 徐小玲, 等. 珍珠明目滴眼液抑菌剂效力评价[J]. 中国药师, 2015, 18(6): 894–896. [Shen JT, Yi X, Xu XL, et al. Study on antimicrobial effectiveness of Zhenzhu Mingmu eye drops[J]. China Pharmacist, 2015, 18(6): 894–896.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2015.06.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2015.06.005).
- 46 刘艳, 牟卫伟, 王丽英, 等. 硝酸毛果芸香碱滴眼液抑菌剂浓度筛选与抑菌效力研究[J]. 中国药事, 2014, 28(12): 1313–1317. [Liu Y, Mou WW, Wang LY, et al. Screening of concentrations of antimicrobial preservative for pilocarpine nitrate eye drops and its antimicrobial effectiveness[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2014, 28(12): 1313–1317.] DOI: [10.16153/j.1002-7777.2014.12.008](https://doi.org/10.16153/j.1002-7777.2014.12.008).
- 47 李珏, 王知坚, 相露婷. 苄达赖氨酸滴眼液中抑菌剂的检测与评价[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(5): 884–888. [Li Y, Wang ZJ, Xiang LT. Detection and evaluation of preservatives in bendazac lysine eye drops[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2015, 35(5): 884–888.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2015.05.17](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2015.05.17).
- 48 刘艳, 王志宏, 曲金瑶, 等. 乙酰半胱氨酸口服溶液抑菌剂抑菌效力研究[J]. 药学研究, 2015, 34(3): 152–155. [Liu Y, Wang ZH, Qu JY, et al. Studies on antimicrobial effectiveness of antimicrobial preservatives for acetylcysteine oral solution[J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2015, 34(3): 152–155.] DOI: [10.13506/j.cnki.jpr.2015.03.008](https://doi.org/10.13506/j.cnki.jpr.2015.03.008).
- 49 刘广桢, 凌霄, 国明, 等. 复方盐酸普鲁卡因溶液 I 抑菌剂处方研究[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(9): 798–801. [Liu GZ, Ling X, Guo M, et al. Study on antimicrobial formulation of compound procaine hydrochloride solution I[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2017, 42(9): 798–801.] DOI: [10.13461/j.cnki.cja.006030](https://doi.org/10.13461/j.cnki.cja.006030).
- 50 叶炳皇, 曹谦, 侯伟元. 复方蚊蛇喷雾剂的抑菌剂合理用量筛选[J]. 海峡药学, 2021, 33(8): 58–60. [Ye BH, Cao Q, Hou WY. Screening of rational dosage of preservatives in compound Yishe spray[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2021, 33(8): 58–60.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2021.08.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2021.08.022).
- 51 张英帅, 伍实花, 龚云, 等. 甲硝唑阴道凝胶抑菌剂用量筛选剂抑菌效力评价研究[J]. 国外医药抗生素分册, 2018, 39(6): 556–561. [Zhang YS, Wu SH, Gong Y, et al. Study on screening of preservative dosage and evaluation of bacteriostatic efficacy in metronidazole vaginal gel[J]. World Notes on Antibiotics, 2018, 39(6): 556–561.] DOI: [10.13461/j.cnki.wna.005161](https://doi.org/10.13461/j.cnki.wna.005161).
- 52 贺聪莹, 王卫卫, 杨晓莉, 等. 复方角菜酸酯乳膏中抑菌剂效力测试[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(5): 934–937. [He CY, Wang WW, Yang XL, et al. Test of antimicrobial effectiveness of compound carraghenates cream[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2015, 35(5): 934–937.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2015.05.26](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2015.05.26).
- 53 Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV, et al. Parabens[J]. Dermatitis, 2019, 30(1): 3–31. DOI: [10.1097/DER.0000000000000429](https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000429).
- 54 郑萍, 丁培, 武利平, 等. 对羟基苯甲酸酯类防腐剂的抑菌效果评价[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(10): 1540–1541. [Zheng P, Ding P, Wu LP, et al. Evaluation of p-hydroxybenzoate preservatives's antibacterial effect[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2015, 25(10): 1540–1541.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-ZWJZ201510018.htm>.
- 55 Aubert N, Ameller T, Legrand JJ. Systemic exposure to parabens: pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [14c]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration[J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(3–4): 445–454. DOI: [10.1016/j.fct.2011.12.045](https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.12.045).
- 56 刘颖, 孙永波, 张丽英. 对羟基苯甲酸酯类防腐剂应用现状与展望[J]. 中国饲料, 2021, (7): 13–16. [Liu Y, Sun YB, Zhang LY. Application status and prospect of parabens[J]. China Feed, 2021, (7): 13–16.] DOI: [10.15906/j.cnki.cn11-2975/s.20210705](https://doi.org/10.15906/j.cnki.cn11-2975/s.20210705).
- 57 Oishi S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system[J]. Food Chem Toxicol, 2002, 40(12): 1807–1813. DOI: [10.1016/S0278-6915\(02\)00204-1](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(02)00204-1).
- 58 Watanabe Y, Kojima H, Takeuchi S, et al. Comparative study on transcriptional activity of 17 parabens mediated by estrogen receptor α and β and androgen receptor[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 57: 227–234. DOI: [10.1016/j.fct.2013.03.036](https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.03.036).
- 59 Gomez E, Pillon A, Fenet H, et al. Estrogenic activity of cosmetic components in reporter cell lines: parabens, UV screens, and musks[J]. J Toxicol Env Heal A, 2005, 68(4): 239–251. DOI: [10.1080/15287390590895054](https://doi.org/10.1080/15287390590895054).
- 60 Prusakiewicz JJ, Harville HM, Zhang Y, et al. Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: possible link to paraben estrogenic effects[J]. Toxicology, 2007, 232(3): 248–256. DOI: [10.1016/j.tox.2007.01.010](https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.01.010).
- 61 陈琳, 钱嵘嵘, 花露, 等. 多种抑菌剂抑菌效力检查与研究[J]. 检测认证, 2022, (1): 221–224. [Chen L, Qian RR, Hua L, et al. Study on bacteriostatic effect of various bacteriostatic agents[J]. China Standardization, 2022, (1): 221–224.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-5944.2022.01.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-5944.2022.01.032).
- 62 张晓琴. 化学药品口服溶液制剂常用抑菌剂效能评价研究[D]. 山东烟台: 烟台大学, 2024. DOI: [10.27437/d.cnki.gytd.2024.000476](https://doi.org/10.27437/d.cnki.gytd.2024.000476).
- 63 Charnock C, Finsrud T. Combining esters of para-hydroxy benzoic acie (parabens) to achieve increased antimicrobial activity[J]. J Clin Pharm Ther, 2007, 32(6): 567–572. DOI: [10.1111/j.1365-2710.2007.00854.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00854.x).
- 64 贺晓蓉. 化妆品防腐剂应用综述[J]. 中国洗涤用品工业, 2023, (11): 43–52. [He XR. A review of the application of cosmetic preservatives[J]. China Cleaning Industry, 2023, (11): 43–52.] DOI: [10.16054/j.cnki.cci.2023.11.005](https://doi.org/10.16054/j.cnki.cci.2023.11.005).
- 65 冼宝仪, 林浩秀, 孟庆浩, 等. 辛酰羟肟酸在化妆品中的应用现状[J]. 广东化工, 2020, 47(19): 92–93. [Xian BY, Lin HX, Meng QH, et al. The application status of caprylhydroxamic acid in cosmetics[J]. Guangdong Chemical Industry, 2020, 47(19): 92–93.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-1865.2020.19.039](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-1865.2020.19.039).
- 66 胡永慧. 小儿肺炎巴布膏剂的制备及质量研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2018. DOI: [10.27787/d.cnki.ghrbs.2018.000079](https://doi.org/10.27787/d.cnki.ghrbs.2018.000079).

收稿日期: 2025 年 06 月 10 日 修回日期: 2025 年 07 月 30 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮