

参麦注射液质量影响因素的研究进展

李响明¹, 丁艳谱^{1*}, 杨 琴¹, 孙胜斌^{2,3}, 姜国志³

1. 河北省中药注射液工程技术研究中心, 河北 石家庄 051430

2. 神威药业集团有限公司, 河北 石家庄 051430

3. 中药注射剂新药技术开发国家地方联合工程实验室, 河北 石家庄 051430

摘要: 参麦注射液是由红参、麦冬制得的中药注射剂, 具有益气固脱、养阴生津、生脉的功效, 临床上用于治疗气阴两虚型之休克、冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病、粒细胞减少症。主要围绕与产品质量紧密相关的生产工艺、药材质量、辅料3个方面进行总结, 为优化该产品的生产工艺、提高产品质量提供参考。

关键词: 参麦注射液; 质量; 生产工艺; 药材质量; 辅料

中图分类号: R286.0 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)05-1037-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.05.044

Research progress on quality influencing factors of Shenmai Injection

LI Xiang-ming¹, Ding Yan-pu¹, YANG Qin¹, SUN Sheng-bin^{2,3}, JIANG Guo-zhi³

1. Hebei Province Engineering Research Center for TCM Injection, Shijiazhuang 051430, China

2. Shineway Pharmaceutical Group Co., Ltd., Shijiazhuang 051430, China

3. State-Local Joint Engineering Laboratory of New Drugs Development Technology for TCM Injection, Shijiazhuang 051430, China

Abstract: Shenmai Injection is a traditional Chinese medicine injection made from *Radix Ginseng* and *Ophiopogon Japonicas*. It has the functions of benefiting Qi and removing solids, nourishing Yin and nourishing Jin, and generating pulse. It is clinically used to treat shock, coronary heart disease, viral myocarditis, chronic pulmonary heart disease and granulocytopenia caused by deficiency of qi and Yin. The three aspects of production technology, medicinal material quality and auxiliary materials closely related to product quality are summarized in this paper, and to provide reference for optimizing the production process and improving product quality.

Key words: Shenmai Injection; quality; production technology; medicinal materials quality; auxiliary materials

参麦注射液在明代秦景明《症因脉治》中参麦饮的基础上, 结合现代剂型, 创新与改良研制而成的一种中药注射剂, 具有益气固脱、养阴生津、生脉之功效, 用于治疗气阴两虚型之休克、冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病、粒细胞减少症, 与化疗药物合用时, 能改善患者的细胞免疫功能, 提高肿瘤治疗效果, 并能减少化疗药物所引起的毒副反应^[1-2]。

参麦注射液是由等量红参、麦冬醇提精制而成的一种灭菌水溶液。现代药学研究认为参麦注射液具有强心升压、扩张冠脉、增加心肌供血、抗心肌缺血、减少心肌耗氧量、去除氧自由基的作用, 是

全国中医院急诊必备中成药之一^[3]。2011年至今, 参麦注射液质量执行《国家食品药品监督管理局标准(WS3-B-3428-98-2010)》^[4], 该标准对产品质量的要求明显提高。近年来也有文献指出不同厂家的参麦注射液人参皂苷类成分含量^[5-8]、糖类^[9]、指纹图谱^[10]存在一定差异。产品质量是保证临床用药安全的根本, 生产工艺、原辅料是决定产品质量的关键, 三者之间相辅相成, 密不可分。本文主要从影响该产品质量的生产工艺、药材质量、辅料3个方面进行综述, 为进一步优化生产工艺, 提高产品质量, 提供参考。

收稿日期: 2020-03-05

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1706906)

作者简介: 李响明(1986—), 女, 助理工程师, 本科, 主要从事药品质量及产业化研究。E-mail: li.xiangming.com@163.com

*通信作者 丁艳谱(1984—), 女, 工程师, 本科, 主要从事药品质量及产业化生产。E-mail: yanpu66@163.com

1 生产工艺

生产工艺直接决定产品中有效物质的基础(即化学成分的种类和水平)和杂质类物质的残留程度,进而影响临床使用效果。生产过程中的提取、浓缩、活性炭吸附以及超滤等都可能影响产品的质量,因此这些都需做好基础研究。与《卫生部颁药品标准(中药成方制剂第 18 册)》^[11]相比,现行标准明确了参麦注射液的制法,红参、麦冬按 1:1 比例投料,分别用 90%乙醇回流提取,再经过活性炭吸附、水沉等精制工艺,红参和麦冬提取液混匀后加入辅料制备成注射剂,工艺步骤相对简单。凭借日益发展的分析技术,研究者为发现影响产品质量的因素,不断探索并开展深入研究,为指导生产优化工艺,提高产品质量提供参考。

1.1 提取

王勤等^[12]研究了制备工艺对参麦注射液的影响。红参用 95%乙醇回流 3 次,提取液浓缩成稠膏,加注射用水得红参提取液。麦冬加水煎煮 3 次,煎液浓缩,加乙醇醇沉至 75%、85%,回收乙醇并浓缩,加注射用水制成麦冬提取液。红参、麦冬提取液合并,滤过,调 pH 值后灌封、灭菌。使用 0.1%三氟乙酸水-0.1%三氟乙酸甲醇梯度洗脱测定指纹图谱,发现有 11 个共有峰,大部分成分来自红参。刘君^[13]也得到参麦注射液指纹图谱 11 个共有峰的一致结论。钟永红等^[14]采用正交试验设计方法选出红参、麦冬煎煮 1.5 h,浓缩至 1 kg/L,添加 101 澄清剂 7%去除部分杂质,人参皂苷 Rb₁可获得较高的收率,且制剂的澄清度也较好。吴永江等^[15]和崔勤敏^[16]对比考察了乙醇浓度、溶剂体积、提取时间、提取次数、提取温度、pH 值不同参数,测定红参中间体指纹图谱后发现不同工艺的红参中间体和参麦提取液的指纹图谱、总皂苷含量均有显著差异。上述文献的提取溶剂除了 95%乙醇外,还有水,充分说明提取参数对产品质量影响较大,影响产品质量。

还有研究采用相对先进的提取方式制备参麦注射液,梁雪芳等^[17]使用加速溶剂萃取法提取制备参麦注射液,优选出提取温度、提取时间、溶剂(乙醇)比例等参数,并将用优选参数制出的制剂与采用传统工艺生产的制剂对比,得出加速溶剂萃取法能有效提高人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rd、山麦冬皂苷 B、短葶山麦冬皂苷 C 4 个成分含量的结论。

1.2 浓缩

红参、麦冬的提取次数多,提取持续时间长,

这就要求提取液储罐容积要足够大。工业生产中为降低提取液储存过程中的风险,浓缩时多采用边浓缩边添加提取液,药液在浓缩罐内实现混合的方式。王雪莲等^[18]将红参醇提液、麦冬醇提液分别使用合并浓缩、分次浓缩两种方式浓缩,并考察了药液在总固体、红参浓缩液中人参皂苷和总皂苷、麦冬浓缩液中总皂苷、红参和麦冬浓缩液中 5-羟甲基糠醛、指纹图谱方面的差异,发现使用这两种方式制得的浓缩液在上述指标中无明显差异。

1.3 活性炭吸附

参麦注射液生产中使用了活性炭吸附,已有文献提到活性炭对人参皂苷类成分有吸附作用,可使其含量下降^[19]。崔勤敏^[16]考察了活性炭用量、吸附温度对参麦制剂的影响,发现这两个因素均影响吸附效果,活性炭吸附后人参皂苷类成分明显减少,且活性炭对不同皂苷的吸附程度不同,甚至个别皂苷被完全吸附。

1.4 超滤

超滤是一种膜分离技术,在中药注射剂生产中广泛应用于去除大分子类物质(多糖、蛋白质等)、细菌内毒素、微粒等,提高药物的安全性。超滤也可能对产品中某类物质截留明显,影响该物质超滤后的收率。王志超等^[20]使用超滤法、水醇法分别制备了参麦注射液,并对比了两种工艺生产的产品,超滤法产品性状颜色深,澄明度、热原、卫生学、刺激性均符合要求,但超滤产品的人参皂苷含量比水醇法的高约 4.4 倍。杨琴等^[21]使用响应曲面法优化了参麦注射液过膜压力、药物浓度、洗滤体积 3 个超滤参数,使用优选参数生产的注射液总固体、人参总皂苷平均收率高,重现性好,为参麦注射液的科学生产提供了参考依据。罗瑞芝等^[22]使用了不同孔径聚醚砜(10、30、50、100 k)、纤维素膜超滤麦冬提取物,考察了超滤对麦冬皂苷 C、麦冬皂苷 D、麦冬皂苷 D'、麦冬皂苷 Ra、龙血皂苷 F 的影响,发现同种材质的超滤膜,随着膜孔径的增加,麦冬皂苷类成分的收率随之增大;相同截留分子量不同材质超滤膜,使用纤维素超滤膜麦冬皂苷类成分的收率大于聚醚砜超滤膜。

1.5 滤过

注射剂生产中需严格控制微粒和可见异物,往往需要多级滤过,常常是钛棒、深层过滤器、滤芯等多个过滤器联合使用来保证产品的质量。赵惠等^[23]考察了深层过滤滤芯在参麦注射液生产中的适用

性,滤过后药液色泽、pH值、药液总皂苷含量均无显著性变化,且滤过后药液的可见异物、不溶性微粒明显改善,充分保障了药液的有效性、安全性。

1.6 制剂生产

从临床给药方式可知,注射剂的不溶性微粒需严格控制,不溶性微粒数越少质量越好。通过正交试验考察了pH值、聚山梨酯80用量、灭菌参数对参麦注射液不溶性微粒的影响,得出定容后调节pH值至8.0,加入0.6%聚山梨酯80,121℃热压灭菌8 min为最优参数,澄明度好,不溶性微粒少^[24-25]。

生产工艺影响着产品的优劣,甚至影响其物质基础。提取是参麦注射液生产的第一步,提取溶媒和提取效果决定了物质的种类和化合物含量的高低;活性炭的吸附选择性差,在去除色素等杂质的同时也会使其某些有效物质降低;超滤等滤过技术的引入不可盲从,做好基础研究工作是前提。在对参麦注射液产品深入了解的基础上,结合产品的关键质量属性,归纳出影响产品质量的关键工艺参数,优化工艺流程,标准化、规范化生产。

2 药材质量控制研究

“药材好,药才好”精准的阐明了药品质量与药材之间的关系。近10年来关于红参、麦冬这两味药材的研究较多,涵盖的研究方向也较广,大致可以概括为药材与饮片质量的整体评价、不同产地药材的质量比较、大类成分和代表成分的含量测定、指纹图谱研究、炮制方法和采收期对质量的影响等,也有从用药安全、绿色中药角度出发开展了农药残留、重金属控制的研究,对红参、麦冬药材的采收、炮制、质量控制等均有指导意义。

2.1 药材和饮片质量的整体评价

税丕先等^[26]提出了从红参的枝条、色泽、气味、有效成分鉴别和总皂苷含量测定方面严格控制参麦注射液用红参质量的方法;王敏等^[27]对从全国抽查的111批红参药材和饮片进行质量评价,部分样品的性状、薄层鉴别、含量测定不合格,其中性状不合格可能与非法加糖有关,检查还原糖时发现约1/3样品含糖量超50%;薄层鉴别不合格批检出了西洋参特征成分拟人参皂苷F₁₁,提示有西洋参、人参混用的现象;含量测定主要以人参皂苷Rg₁和Re总量不合格,人参皂苷Rb₁不合格较少。该研究还使用超高效液相色谱测定了人参皂苷Rg₁、人参皂苷Re、人参皂苷Rf、人参皂苷Rb₁和人参皂苷Ro5种皂苷类成分,得出10年以上人参制得的红参中

Re、Rb₁高,Ro和总量在生长5年以上人参制得的红参中区别不大,但都比4年以下的含量高。

罗霄等^[28]使用红外光谱法对麦冬的块根、须根、叶片不同部位开展了研究,发现麦冬不同部位的红外光谱各有特征,与不同部位有效成分的化学信息不同有关,可作为麦冬质量控制和资源开发的一种新方法。《中国药典》2015年版一部中麦冬仅测定水溶性浸出物^[29],而参麦注射液中麦冬用90%乙醇提取。于建伟等^[30]测定了不同质量(正常麦冬、红锈麦冬、泛油麦冬)麦冬的醇溶性浸出物、鲁斯可皂苷元、果糖,红锈麦冬鲁斯可皂苷元、果糖的含量偏高;醇溶性浸出物与正常麦冬基本无差异;泛油麦冬醇溶性浸出物和两个含量均高于正常麦冬,为参麦注射液用麦冬质量的控制提供了参考依据。李敬安^[31]的研究指出麦冬中蛋白质、总黄酮含量稳定,总多糖容易受贮藏环境中湿度的影响,吸湿受潮后多糖类成分形成稳定结构的胶体使麦冬出现泛油甚至虫蛀霉变。

2.2 不同产地的质量比较

四川省、浙江省为麦冬主要道地产区,产自四川绵阳三台的麦冬习称川麦冬;产自浙江杭州、余姚、慈溪等地的麦冬习称浙麦冬。据文献报道,川麦冬、浙麦冬在药效学、化学成分、生长周期等方面均有不同。刘霞等^[32]从DNA分子条形码、生态上对比了川麦冬、浙麦冬,发现了两者明显的遗传变异位点在49位点处,川麦冬为碱基腺嘌呤(A),浙麦冬为碱基鸟嘌呤(G);两个地方的年均日照强度、年均降水量、年均相对湿度、最热季平均温度、生长期平均温度等生态因子也存在明显差异,不仅从基因学角度说明了川麦冬与浙麦冬的差异,还联系其生态因子道出了出现差异的原因。吴发明等^[33]对四川生产、流通、使用的麦冬开展了质量评价,收集的105份样品均符合《中国药典》2010年版标准,但二氧化硫、总皂苷、麦冬皂苷D、甲基麦冬黄烷酮A、甲基麦冬黄烷酮B含量差异明显。吴发明等^[34]还发现浙麦冬表面颜色较川麦冬深,且气味也较浓;二氧化硫、多效唑在川麦冬中有残留;不同产地药材指纹图谱特征明显;麦冬皂苷D在浙麦冬中含量较低,麦冬甲基黄烷酮B在浙麦冬中含量高;麦冬皂苷D'和麦冬甲基黄烷酮A在两产地麦冬中含量相近^[35]。

2.3 大类成分和代表成分的含量测定

刘宏群等^[36]采用索氏提取法提取红参的总皂

昔,建立了香草醛-硫酸法测定红参的总皂苷含量的方法,高馨等^[37]则建立了苯酚-硫酸法测定红参中多糖含量的方法,这两种方法提供了红参药材和饮片中糖类的质量控制方法。张妍等^[38]对比了苯酚-硫酸法与蒽酮-硫酸法测定麦冬中麦冬多糖含量,因苯酚-硫酸法准确性、稳定性更优,建议优先考虑使用本方法。

凌益平等^[39]建立了高效液相蒸发光检测红参、麦冬和参麦注射液制剂中果糖、葡萄糖、蔗糖、麦芽糖的方法,还有研究者建立了红参中多种人参皂苷成分同时测定的方法^[40-41],研究中还发现贮存条件对红参质量的影响,以纸箱为包装,贮藏于-20℃条件下的红参样品总含量最高^[41]。雍琴等^[42]建立了高效液相色谱法以乙腈-水(48:52)为流动相,201 nm波长下测定麦冬中麦冬皂苷D含量的方法,进一步完善了麦冬皂苷的质量评价方法。

2.4 指纹图谱研究

中药指纹图谱技术具有整体性、宏观性、模糊性的特点,目前在国内外被业界广泛接受和采用,是中药质量评价的一个重要发展方向。高燕霞等^[43]使用 Sharpsil-TC₁₈ 色谱柱,以乙腈-水梯度洗脱,在203 nm波长处以人参皂苷Rb₁为参照物,建立了红参药材高效液相色谱法测定指纹图谱的方法,从定义的24个共有峰中确证了11个共有峰,为红参药材的质量控制提供了参考。冯伟红等^[44]建立了红参超高效液相色谱测定指纹图谱的方法,指认了其中11个共有峰,包括红参原生皂苷和炮制水解生成的次生皂苷,其中一组差向异构体能区别红参和人参,可作为红参炮制过程的质量控制方法。

陈文等^[45]建立了高效液相色谱法同时测定麦冬中甲基麦冬二氢高异黄酮A、B含量和指纹图谱的方法,以乙腈-0.1%磷酸水梯度洗脱,波长280 nm,测定了从四川三台县收集的11个样品,指纹图谱分离度高、重现性好,标定了25个共有峰,相似度在0.99以上;甲基麦冬二氢高异黄酮A、B总含量0.0420~0.0655 mg/g。郭明里等^[46]也建立了一种测定川麦冬指纹图谱的方法,10批川麦冬指纹图谱相似度均大于0.900,也可用于麦冬质量的评价。

2.5 炮制方法的研究

红参为五加科植物人参的栽培品经蒸制后的干燥根和根茎。秋季采挖,洗净后蒸制,干燥。蒸制是炮制过程的一个关键环节,已有文献报道了蒸制对药材质量的影响。鲁文慧等^[47]考察了蒸制时间对

红参中皂苷类成分和农药残留的影响,人参皂苷Rg₁、Rb₁随蒸制时间的延长而增加,R_e受蒸制时间长短影响不大,且蒸后农药五氯硝基苯、六氯苯均降低,说明炮制对去除农残有一定作用。吴翠等^[48]的研究认为红参的水分与色泽相关,色泽越深,水分越高,与5-羟甲基糠醛相关性不大,提出红参炮制时控制水分对保证色泽有重要的指导意义。

药材产地加工是中药生产与品质形成的重要环节,期间可能发生成分的变化。《中国药典》2015年版麦冬“夏季采挖,洗净,反复暴晒、堆置,至七八成干,除去须根,干燥”。目前文献中介绍了多种不同的干燥方式及其对药材质量的影响。谈梦霞等^[49]使用超快速液相色谱-三重四级杆/线性离子阱质谱同时考察了晒干、蒸汽干燥、土炕烘干等9种不同干燥方式对川麦冬中甾体皂苷、高异黄酮、氨基酸、核苷类等29种成分的影响,最后发现晒干、无硫烘干麦冬质量较优,为麦冬传统干燥方法的研究和干燥方法的优选提供了基础研究。

2.6 采收期的研究

中药材治病的有效组分主要是其生长过程中产生的次生代谢产物,这些代谢产物在植物组织中的积累规律决定着药材质量的优劣,在药材质量佳的时期采收是临床治疗发挥疗效的基础。吴发明等^[50]建立了分别以乙腈-水梯度洗脱、乙腈-0.1%磷酸水梯度洗脱分别测定麦冬中黄酮类、皂苷类成分特征图谱的方法,并使用上述方法比较了11~3月不同采收期川麦冬的特征图谱,得出麦冬在不同生长阶段各组分积累特征不同,半数峰所代表组分的检出时间在块根膨大中后期。姜国志等^[51]对比了清明节前、节后采收的川麦冬醇溶性浸出物及麦冬中间体总固体,结果存在明显差异,进一步明确了参麦注射液用麦冬在清明节后采收为宜。

2.7 农药残留与重金属等安全性研究

药材在种植中为了防病除害,难免会使用农药,有机氯农药具有广谱、高效的特点,被广泛使用。有机氯农药化学性质比较稳定,耐热耐酸易溶于脂肪、有机溶剂,不溶于水,对人体有致畸、致癌作用,因此中药材中农药残留引起了人们的重视。气相色谱法测定人参药材中多种有机氯、拟除虫菊酯类农药残留的测定方法,为参麦注射液中红参农药残留的控制提供了参考依据^[52-53]。

麦冬种植上习惯采用无性繁殖,块根存在于地下常携带病菌、虫卵,是病虫害侵染的来源和传播

的途径,因此不可避免的使用农药。多硝唑类的农药可作为麦冬的生长调节剂,能促进块根快速形成,增加产量。苟琰等^[54]建立了气相色谱-串联质谱法测定麦冬中56种农药残留的方法,在137批麦冬中共检出滴滴涕、多效唑、烯效唑等12种农药,为麦冬在农药残留方面的质量评价提供了参考。翟宇瑶等^[55]建立了测定麦冬中多效唑、烯效唑的方法,31个样品中检出多效唑残留,9个样品中检出烯效唑残留。

麦冬采收后有使用硫磺熏的传统,硫磺熏制后影响麦冬二氧化硫的残留量,直接影响麦冬的品质。席啸虎等^[56]运用星点设计-效应面法优化了麦冬的硫熏工艺,以麦冬总多糖、麦冬皂苷D和D'、甲基麦冬二氢高异黄酮A和B、指纹图谱为指标综合考察,得出随着硫磺用量和熏制时间的增加,多糖先增后降,麦冬皂苷D和D'轻微增加后降低;甲基麦冬二氢高异黄酮A和B逐步降低,并优选了适宜的硫熏工艺参数。尚展鹏等^[57]利用高分辨质谱法从硫磺熏蒸麦冬药材中筛选出41个高异黄酮含硫衍生物,并对其中的31个进行了结构鉴定,包括16个硫酸酯和15个亚硫酸酯,揭示了麦冬药材在硫熏过程中的变化,也初步阐明了高异黄酮类成分的变化规律。

随着国内绿色中药材的兴起和国际上对中药材和中成药重金属限量要求的提高,加强对麦冬中有害重金属的检测和控制,显得尤为重要。刘媛媛等^[58]建立了电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)同时测定川麦冬中铅、镉、汞、砷、铬、铜的方法,10批样品的上述元素含量均低于目前相关要求,从侧面反映出川麦冬生长环境相对良好。

红参、麦冬药材是参麦注射液的原料,是决定产品质量的源头。固定药材的产地,确定药材的产地加工方式;还可结合产品的生产工艺,在药材的内控质量标准中适当增加某些项目,比如上述两种药材的指纹图谱及重金属等有害元素与农药残留、红参的还原糖检查、麦冬的醇溶性浸出物检查等;生产前药材的炮制还需严格去除非药用部位,弃去泛油、发霉的个体,切制或粉碎成适宜的粒度或片,为保证提取效果打下基础。

3 辅料

中药注射剂化学成分复杂,为了提高注射剂的澄明度和稳定性,添加一定量的聚山梨酯80成为多个产品的选择。有研究认为因为辅料本身的特性和

所含的杂质,除了可引起溶血^[59-60]外,还可能诱发出过敏和过敏反应^[61-62]。研究聚山梨酯80致敏性机制的文献提到,聚山梨酯80的大分子杂质和杂质的含量与其过敏反应相关^[63-64]。

目前中药注射液中测定辅料聚山梨酯80的方法较多,有利用聚山梨酯80与硫氰酸钴铵生成蓝色的复合物的比色法^[65-66];有因聚山梨酯80分子结构中不含有共轭双键,紫外吸收弱而采用蒸发光液相色谱法^[67-68];还有使用气相色谱法^[69-70]、凝胶色谱法^[71-72]、分子排阻色谱法^[73]等的报道,涉及的中药注射剂产品有鱼腥草、柴胡、复方麝香、冠心宁、香丹、黄芪、苦参、参麦、醒脑静等产品。吴燕^[66]建立了高效液相色谱-蒸发光检测器定量测定参麦注射液中聚山梨酯80的方法,以20 mmol/L醋酸铵-乙腈(90:10)为流动相,流速0.6 mL/min,柱温30℃,蒸发管110℃,雾化气(空气)体积流量为2.3 L/min,该法可获得较好的响应值,能准确定量聚山梨酯80的含量,为该产品增溶剂的定量研究提供了参考。

在工业生产中往往添加多种辅料,以保证有效期内产品的质量,使其符合注册要求和预防用途,为临床达到预期的效果提供前提条件。聚山梨酯80在中药注射剂中应用广泛,其中参麦注射液生产中添加了0.5%聚山梨酯80^[11],主要起增溶作用。基于聚山梨酯80有一定的溶血性和过敏性,为了降低使用的风险,有些研究者在尝试使用其他安全性高的增溶剂替代聚山梨酯80。祁星星等^[74]用15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(Kolliphor HS15)制备了参麦注射液,并研究了其稳定性和安全性,含0.2% Kolliphor HS15参麦注射液稳定性与模拟市售制剂灭菌前后pH值、粒径、溶液性状、冻融试验前后可见异物和粒径无显著差异,且溶血率低,血管刺激性较小,且HS15的致敏性低于注射用聚山梨酯80和普通级聚山梨酯80。聂飞等^[75]的研究结果显示 Kolliphor HS15在参麦注射液中用量0.2%时可达良好的助溶效果,与祁星星等^[74]的结论一致。从近10几年的文献来看,关于参麦注射液的辅料研究相对较少,这同时也是今后开展研究,提升产品质量的一个研究方向。

聚山梨酯80有利于改善参麦注射液的澄明度和稳定性,但也存在可能引发溶血、类过敏和过敏反应的风险,建议生产中选择药用级别高、杂质少的辅料,建立严格的质量控制体系,提高辅料准入

门槛;选择资质齐全、质量有保障的辅料企业,科学的、谨慎的变更辅料供应商;还可在产品说明书中明确含有该物质,必要时提醒警示临床用药医护人员一旦出现过敏反应或其他不良反应须立即停药并及时救治。

4 结语

参麦注射液由红参、麦冬提取精制而成,是医院必备的急诊用药之一。生产工艺决定了产品的物质基础,不同的参数影响了产品质量的优劣,因此药品生产企业应明确生产工艺,优化参数,为市场提供质量高、稳定性强的产品。药材是中药制剂的基础,药材的质量关乎产品的质量。不同基原、产地、炮制工艺的药材都可能存在物质化学成分甚至农药残留、重金属的差异,这些可能影响最终制剂的质量。因此为了保证产品质量的稳定,生产企业需固定药材的基原和产地,采取适宜的炮制工艺,除此之外建议企业在内控质量标准中增加药材的指纹图谱、农药残留和有害重金属的质量控制方法,从源头控制产品的质量。

目前已知聚山梨酯 80 可能引起临床不良反应,还需进一步开展深入研究。聚山梨酯 80 生产厂家加强对主要成分、大分子物质、已知杂质类物质的控制,尤其是对可能引起溶血和类过敏反应的一类物质的重点控制。制剂生产中尽可能选择纯度高、杂质低的优质辅料。开展聚山梨酯 80 增溶适宜性的研究,对聚山梨酯 80 的用量进行规范,实现有科学、有依据的合理性添加,防止超量添加。深入开展中药毒理学研究,加强制剂工艺与临床应用的关联研究与分析,提高企业在不良反应监测体系中的重要性及参与程度,为中药制剂的临床合理用药提供参考。积极的探索、寻找质量更优、安全性更高的替代辅料,也是实现提高参麦注射液临床用药安全的一条重要出路。

参考文献

- [1] 黄泽清,胡铁宏.参麦注射液的药理和临床研究进展[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(14):2762-2763.
- [2] 王连心,谢雁鸣,艾青华,等.参麦注射液上市后再评价系列研究[J].世界中医药,2014,9(9):1137-1140,1144.
- [3] 王春胜,张伯贤,杨满玲.参麦注射液上市后安全性再评价研究报告[J].天津药学,2010,22(5):24-26.
- [4] 国家食品药品监督管理局标准(WS3-B-3428-98-2010)[S].2011.
- [5] 郝海群,雷洋.高效液相色谱法测定不同厂家参麦

注射液中人参皂苷 Rg_1 和人参皂苷 Re 的含量[J].河南中医,2015,35(6):1445-1447.

- [6] 马静,李学林,唐进法,等.HPLC测定不同厂家参麦注射液中人参皂苷 Rg_1 和 Re 的含量[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(11):79-81.
- [7] 韩江敏,林能明,方罗.不同厂家参麦注射液人参皂苷含量比较[J].中国现代应用药学,2006,23(6):510-512.
- [8] 陈闽军,吴永江,程翼宇.高效液相色谱用于参麦注射液人参皂苷的含量测定和批次一致性考察[J].中国药理学杂志,2003,38(8):623-626.
- [9] 胡毅坚,朱素燕.不同厂家参麦注射液成分含量比较[J].浙江中医药大学学报,2010,34(4):598-599.
- [10] 杨军,马静,李学林.不同厂家参麦注射液特征指纹图谱的比较[J].中国药房,2011,22(7):633-635.
- [11] 中华人民共和国卫生部药典委员会.卫生部颁药品标准(中药成方制剂第18册)(WS3-B-3428-98)[M].上海:上海古籍出版社,1998:170-171.
- [12] 王勤,祝德秋,王琰.参麦注射液的制备及指纹图谱研究[J].中国药房,2006,17(18):1436-1438.
- [13] 刘君.参麦注射液指纹图谱分析与工艺研究[J].黑龙江科技信息,2012(21):27.
- [14] 钟永红,周南,钱琳.参麦注射液制备工艺研究[J].中医药导报,2007,13(6):106-107.
- [15] 吴永江,崔勤敏,程翼宇.制备工艺对参麦注射液质量的影响[J].中国中药杂志,2005,30(9):662-665.
- [16] 崔勤敏.参麦注射液指纹图谱分析与工艺研究[D].杭州:浙江大学,2005.
- [17] 梁雪芳,谭梅英,詹利之.参麦注射液皂苷类活性成分 ASE 提取工艺的评价和优化研究[J].海峡药学,2017,29(10):24-27.
- [18] 王雪莲,李响明,孙胜斌.参麦注射液不同浓缩方式的质量研究[J].海峡药学,2019,31(5):27-30.
- [19] 陈前进,冯淡开.活性炭对生脉注射液人参皂苷 Re 的吸附作用[J].基层中药杂志,2002,16(5):23-24.
- [20] 王志超,潘灏白,刘卫红.超滤法和水醇法制备参麦注射液的实验比较研究[J].中国药房,1994,5(1):11-12.
- [21] 杨琴,辛翠娟,汲同伟,等.响应曲面法优化参麦注射液超滤工艺研究[J].现代中药研究与实践,2016,30(4):51-54.
- [22] 罗瑞芝,张会梅,苏小琴,等.不同材质及孔径超滤膜对麦冬皂苷类成分的影响[J].药物评价研究,2018,41(3):457-461.
- [23] 赵惠,郝吉雪,石红.参麦注射液深层过滤滤材适用性研究[J].河北中医学院学报,2012,27(4):33-34.
- [24] 苏晓明,梁德欣.制备工艺对参麦注射液质量的影响[J].黑龙江科技信息,2012(27):3.
- [25] 岳宝森,薛利华,董力.参麦注射液制备工艺改进研

- 究 [J]. 陕西中医, 2007, 28(10): 1402-1403.
- [26] 税丕先, 邱华荣. 参麦注射液原料药材红参的质量要求 [J]. 泸州医学院学报, 2000, 23(3): 229-230.
- [27] 王 敏, 刘永利, 段吉平, 等. 红参药材与饮片质量评价研究 [J]. 中国药事, 2017, 31(6): 647-652.
- [28] 罗 霄, 张兴国, 李坤伦, 等. 中药麦冬及植株不同部位红外光谱特性的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(10): 2422-2423.
- [29] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [30] 干建伟, 钱广生, 胡 敏, 等. 不同质量麦冬药材醇溶性浸出物与相关成分研究 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(5): 862-864, 873.
- [31] 李敬安. 贮藏与加工对麦冬品质影响的实验研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2009.
- [32] 刘 霞, 林韵涵, 谢彩香, 等. 道地药材川麦冬和浙麦冬的生态遗传分化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 27-33.
- [33] 吴发明, 杨海燕, 杨瑞山, 等. 四川麦冬质量评价研究 [J]. 中药材, 2016, 39(8): 1803-1808.
- [34] 吴发明, 杨瑞山, 李 敏, 等. 麦冬主流品种药材质量比较研究 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(6): 447-451.
- [35] 吴发明, 张思荻, 曾 俊, 等. HPLC-ELSD法测定不同产地麦冬中4种代表性成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(8): 1370-1376.
- [36] 刘宏群, 曲正义. 市售红参质量评价 [J]. 人参研究, 2017, 29(5): 36-37.
- [37] 高 馨, 郭义美, 周 君, 等. 苯酚-硫酸法测定红参多糖含量研究 [J]. 实验室科学, 2018, 21(1): 28-30, 33.
- [38] 张 妍, 刘太林. 苯酚-硫酸法与蒽酮-硫酸法测定麦冬中麦冬多糖含量的比较研究 [J]. 现代食品, 2018(18): 95-102.
- [39] 凌益平, 徐兵勇, 刘 武, 等. HPLC-ELSD测定红参、麦冬及其制剂中糖的含量 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(11): 1395-1399.
- [40] 王 敏, 赵振霞, 刘永利, 等. 红参中5种人参皂苷含量的超高效液相色谱法同时测定 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(1): 56-58.
- [41] 石婧婧, 陈舒好, 邹立思, 等. 超快速液相色谱-三重四极杆/线性离子阱质谱法同时测定不同贮藏条件下红参中17种人参皂苷类成分 [J]. 分析测试学报, 2018, 37(11): 1294-1301.
- [42] 雍 琴, 张 坤, 李 彪, 等. HPLC法测定麦冬中麦冬皂苷D含量的方法研究 [J]. 白求恩医学杂志, 2017, 15(4): 417-419.
- [43] 高燕霞, 苏 娟, 金慧子. 红参高效液相色谱指纹图谱研究 [J]. 药学实践杂志, 2016, 34(3): 249-251, 254.
- [44] 冯伟红, 李 春, 吉丽娜, 等. 基于高分离度和高色谱峰纯度的红参UPLC指纹图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(20): 3798-3804.
- [45] 陈 文, 张 辉, 崔小莹, 等. 中药麦冬高效液相指纹图谱研究 [J]. 中医学报, 2018, 33(2): 282-286.
- [46] 郭明里, 张加余, 王 冰, 等. 川麦冬高效液相色谱指纹图谱研究 [J]. 中国药业, 2017, 26(4): 1-5.
- [47] 鲁文慧, 杨欣欣, 刘 会, 等. 不同蒸制时间对红参中人参皂苷及农药残留的影响 [J]. 人参研究, 2016, 28(4): 2-5.
- [48] 吴 翠, 徐 靓, 马玉翠, 等. 不同色泽红参与水分和5-羟甲基糠醛含量的相关性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 136-140.
- [49] 谈梦霞, 陈佳丽, 邹立思, 等. 不同干燥方法对麦冬多元活性成分的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(1): 100-109.
- [50] 吴发明, 王 盼, 李 敏, 等. 基于HPLC特征图谱研究不同生长阶段麦冬有效组分积累特征 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1682-1687.
- [51] 姜国志, 孙胜斌, 刘铁军, 等. 参麦注射液用麦冬药材不同采收期的研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2013, 27(6): 24-27.
- [52] 粟华生, 邱 莉, 周 坚, 等. SPE-GC-ECD法测定人参药材中21种有机氯农药残留量 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(8): 1484-1492.
- [53] 雷 军, 李晓华, 王巍巍, 等. 毛细管气相色谱测定人参中有机氯与拟除虫菊酯20种农药的残留 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(4): 567-571.
- [54] 苟 琰, 耿 昭, 吴 强, 等. 气相色谱-串联质谱法检测麦冬中农药残留 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(7): 555-560.
- [55] 翟宇瑶, 段万里, 申国安, 等. QuEChERS-反相高效液相色谱-串联质谱法测定麦冬中多效唑、烯效唑 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 591-595.
- [56] 席啸虎, 刘 璐, 刘 霞. 基于化学成分变化优化麦冬硫熏工艺 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1327-1333.
- [57] 尚展鹏, 王 菲, 王子健, 等. UHPLC-LTQ-Orbitrap分析硫磺熏蒸麦冬中高异黄酮硫酸酯和亚硫酸酯 [J]. 质谱学报, 2018, 39(2): 180-191.
- [58] 刘媛媛, 严 成, 何兴富, 等. ICP-MS法测定地域标志产品四川涪城麦冬中的重金属含量 [J]. 安徽农业科学, 2017, 45(29): 10-11, 60.
- [59] 邹 静, 张 青, 唐 冰, 等. 紫外分光光度法测定吐温80对人红血细胞和兔红血细胞的溶血度 [J]. 西南国防医药, 2004, 14(3): 255-256.
- [60] 朱碧君, 李婷婷, 周志良, 等. 参麦注射液中吐温80含量与溶血率的相关性试验研究 [J]. 科技广场, 2010(10): 71-73.
- [61] 闫位娟, 李连达, 张美玉, 等. 含聚山梨酯80中药注射剂对Beagle犬致敏性研究 [J]. 中国新药杂志, 2010,

- 19(15): 1369-1371, 1375.
- [62] 孙会敏, 杨 锐, 栾 琳, 等. 聚山梨酯 80 质量分析与致敏原探究 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(10): 1850-1855.
- [63] 程 欧, 高 鹏, 涂家生, 等. 吐温 80 质量与致敏性关系的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(3): 244-247.
- [64] 耿兴超, 宋 莹, 张 琳, 等. 不同生产工艺聚山梨酯 80 的 Beagle 犬类过敏反应研究 [J]. 中国药事, 2011, 25(10): 982-984.
- [65] 杨倩文, 王 宁, 张 杰, 等. 药用辅料聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯(吐温 80)定量测定方法研究与应用 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(4): 743-747.
- [66] 吴 燕, 李华龙, 米亚娴. 中药注射剂中吐温 80 的定性定量测定研究 [J]. 天津药学, 2011, 23(6): 3-5.
- [67] 李建伟, 周红军, 聂 磊, 等. 两种方法测定复方苦参注射液中聚山梨酯 80 的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15): 54-57.
- [68] 李樱红, 黄琴伟, 祝 明, 等. 高效液相色谱-蒸发光散射法测定冠心宁注射液中聚山梨酯 80 的含量 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(5): 826-828.
- [69] 万晓君, 郭 青. 脉络宁注射液及吐温 80 辅料中三种有害杂质的筛选和测定 [J]. 中国药事, 2016, 30(12): 1289-1297.
- [70] 李建伟, 赵 莹, 聂 磊. GC 法测定复方苦参注射液中聚山梨酯 80 的含量 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(10): 1993-1995.
- [71] 沈 娟, 张 桥, 李家春, 等. 高效凝胶色谱串联蒸发光散射检测器测定热毒宁注射液中聚山梨酯 80 的含量 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2915-2917.
- [72] 尹利辉, 范可青, 朱 俐, 等. 凝胶色谱-蒸发光散射检测法检测中药注射剂中吐温 80 的含量 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(9): 1686-1689, 1693.
- [73] 张 锐, 王 玉, 高正松, 等. 中药注射液中聚山梨酯 80 含量测定方法的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(11): 990-993.
- [74] 祁星星, 李 畅, 孙春萌, 等. 一种以 Kolliphor HS 15 为增溶剂的参麦注射液的稳定性和安全性研究 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(21): 2536-2541.
- [75] 聂 飞, 唐 芳, 赵 彬, 等. 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯在参麦注射液中的应用研究 [J]. 中药与临床, 2014, 5(2): 42-44.