

参麦注射液渗透压和溶血率现状的调查

朱社敏¹, 匡荣¹, 王丹¹, 蔡菲², 倪维芳^{1*}

1 浙江省食品药品检验所, 浙江 杭州 310004

2 浙江大学城市学院, 浙江 杭州 310015

摘要 目的: 为做好参麦注射液安全性再评价工作提供数据参考。方法: 渗透压测定采用冰点测定法, 对样品原液及其稀释液进行渗透压测定, 并计算与氯化钠注射液渗透压的比值; 溶血率测定采用分光光度法, 对样品原液及其稀释液进行溶血率测定。结果: 渗透压测定, 样品原液均为低渗溶液, 渗透压值在 96~180 mOsmol/kg, 1→4~1→8 稀释后与氯化钠注射液渗透压比可达 0.9; 溶血率测定, 样品稀释倍数在小于 1→16 时, 样品均存在不同程度的溶血(溶血率>5%), 1→32 倍稀释时, 溶血率均小于等于 5%。结论: 不同厂家生产的参麦注射液的渗透压和溶血率均存在一定的差异, 建议增加渗透压和溶血率测定来控制其质量。

关键词 溶血率; 渗透压; 安全性再评价; 参麦注射液

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2010)01-0005-04

Investigation of osmotic pressure and hemolysis ratio in Shenmai Injection

ZHU She-min¹, KUANG Rong¹, WANG Dan¹, CAI Fei², NI Wei-fang¹

1 Zhejiang Provincial Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China

2 Zhejiang University City College, Hangzhou 310015, China

Abstract **Objective:** To provide the data for re-evaluating the security of Shenmai Injection. **Methods:** Ice point method was used to determine the osmotic pressure of Shenmai Injection and its dilution solution. Ratio was calculated to NS. Spectrophotometry was utilized to measure the ratio of hemolysis. **Results:** All primary samples of Shenmai Injection were hyposmotic solution with osmotic pressure 96~180 mOsmol/kg. The ratio of the dilution(1→4 or 1→8)were up to 0.9. Different degrees of hemolysis occurred when Shenmai Injection was diluted to less than 16 folds with the ratio of hemolysis more than 5%. But when Shenmai Injection was diluted to 32 folds, the ratio of hemolysis were less than 5%. **Conclusion:** There is obvious difference of osmotic pressure and hemolysis ratio among Shenmai Injection produced by different manufacturers. It was suggested that osmotic pressure and hemolysis ratio can be used to control the quality of Shenmai Injection.

Key words hemolytic rate; osmolality; safety re-evaluation; Shenmai Injection.

为全面提高中药注射剂的安全性、有效性和质量可控性, 进一步控制中药注射剂安全风险、做好安全性再评价工作, 国家食品药品监督管理局近期下发了《关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知》, 并确定双黄连注射液、参麦注射液为首批再评价的品种。

参麦注射液的主要成分是红参和麦冬, 有效成

分为人参皂苷、麦冬皂苷、麦冬黄酮、微量人参多糖和麦冬多糖, 在临床上主要用于治疗气阴两虚型休克、冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病、粒细胞减少症。参麦注射液能提高肿瘤病人的免疫机能, 与化疗药物合用时, 有一定的增效作用, 并能减少化疗药物所引起的毒副反应。该注射液在临床上已经广泛使用, 并取得了明显的疗效, 很受广大医生

收稿日期: 2009-12-20

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目: 溶血率测定在中药注射剂质量控制中的应用研究 (NO. 2007CA104)。

作者简介: 朱社敏, 女, 主任药师, 研究方向: 药检药理。E-mail: cnczsm@126.com

* 通讯作者 倪维芳, 主任药师, 研究方向: 药检药理。E-mail: nwfexz@163.com

和患者的欢迎。但同样也存在明显的不良反应，其不良反应主要以过敏反应、输液反应为主，临床症状主要有过敏性休克，呼吸困难，少数患者有口干、口渴、舌燥，皮肤瘙痒、皮疹、皮肤发红、发绀、皮炎、荨麻疹、面色潮红、药物热、过敏性休克、静脉炎；呼吸困难、呼吸急促、胸闷、憋气、呼吸道梗阻、气促、上呼吸道感染等症状。其中皮肤发红、发绀、静脉炎等均可能与样品的渗透压和溶血性有关。因此，我们对参麦注射液的渗透压和溶血率进行了比较测试，希望能为进一步统一提高参麦注射液的质量标准提供参考数据。

1 仪器与试药

1.1 试验仪器

TU-1901 双光束紫外可见分光光度计（北京普析通用仪器有限责任公司）；GNP-9160 型隔水式恒温培养箱（上海精宏试验设备有限公司）；FM-8 全自动冰点渗透压计（上海医科大学仪器厂）；TDL 80-2B 低速离心机（上海安亭科技厂）。

1.2 试药

厂家 A：批号 0902172，0901161，0901231，规格 10 mL；批号 0902154，0902104，规格 20 mL；厂家 B：批号 09020512，规格 10 mL；厂家 C：批号 090202，规格 20 mL；厂家 D：批号 060201，060808，060901，规格 10 mL。氯化钠注射液，浙江济民制药有限公司，批号 09032383，规格 250 mL。

1.3 试验动物

新西兰兔，余姚市泗门镇建飞实验兔养殖场提供，生产许可证号为 SCXK（浙）2006-0026，体重 2.5~3.0 kg，雌雄兼用，饲养温度为 20~24℃，相对湿度为 40%~70%。

2 方法与结果

2.1 渗透压测定

取样品，用氯化钠注射液按 1→2，1→4，1→8，1→16 进行倍比稀释，采用冰点测定法，对样品原液及其 1→2，1→4，1→8，1→16 的稀释液进行渗透压测定，并计算与氯化钠注射液的渗透压比值，具体操作按《中国药典》（2005 年版）附录 IXG “渗透压摩尔浓度测定法”进行^[1]，结果见表 1。

2.2 溶血率测定

取样品，用氯化钠注射液按 1→2，1→4，1→8，1→16，1→32 进行倍比稀释，采用分光光度法，先测样品在 545 nm 处的吸光度（A）值，作为样品本底值，再取各稀释液 5 mL，同时以氯化钠注射液 5 mL 为阴性对照、纯化水 5 mL 为阳性对照，分别加入 2% 红细胞混悬液 1 mL，在 37℃ 放置 1 h 后，2 500 r/min 离心 5 min，取上清液在 545 nm 处测定 A 值，并分别计算各样品溶血率，结果见表 2。

样品溶血率%=(样品 A 值-样品本底值-阴性对照)÷(阳性对照-阴性对照)×100%

当样品溶血率小于 0 时，溶血率以 0 计。

表 1 样品渗透压测定结果

Table 1 Results of the mensuration on osmotic pressure of Shenmai Injection

厂家	批号	原液		1→2		1→4		1→8		1→16	
		渗透压	比值	渗透压	比值	渗透压	比值	渗透压	比值	渗透压	比值
A	0902172	99	0.4	190	0.7	240	0.8	266	0.9	277	1.0
	0902104	106	0.4	197	0.7	236	0.8	273	1.0	272	1.0
	0901231	96	0.3	189	0.7	239	0.8	260	0.9	266	0.9
	0902154	105	0.4	191	0.7	244	0.8	268	0.9	281	1.0
	0901161	106	0.4	187	0.6	255	0.9	266	0.9	275	1.0
B	09020512	180	0.6	228	0.8	261	0.9	275	1.0	280	1.0
C	090202	88	0.3	194	0.7	242	0.8	267	0.9	270	0.9
D	060201	88	0.3	183	0.6	246	0.9	259	0.9	275	1.0
	060808	98	0.3	178	0.6	243	0.8	261	0.9	276	1.0
	060901	96	0.3	187	0.6	243	0.8	265	0.9	279	1.0

注：渗透压单位：mOsmol/kg

比值=样品渗透压÷氯化钠注射液渗透压

表2 样品溶血率的测定结果

Table 3 Results of the mensuration on hemolysis ratio of Shenmai Injection

厂家	批号	溶血率/%				
		1→2	1→4	1→8	1→16	1→32
A	902172	53	50	24	2	1
	0902104	50	34	18	4	0
	0901231	60	55	29	3	2
	0902154	58	48	32	5	1
	0901161	49	48	31	4	0
B	09020512	40	38	32	15	5
C	090202	31	24	13	2	0
D	060201	85	88	47	1	0
	060808	59	59	19	1	2
	060901	63	54	8	1	1

3 讨论

参麦注射液是红参和麦冬经科学方法精制而成的中药复方制剂。其有效成分为人参皂苷、麦冬黄酮及微量人参多糖。随着临床的广泛应用,其不良反应也时有报道。据文献报告,其不良反应主要有过敏反应,过敏性休克,皮疹,胸痛,背痛,心动过速,呼吸道梗阻,严重呼吸困难等^[2],虽然这些不良反应具体原因尚未明确,但溶血性和渗透压这两个影响因素是不容忽视的。

3.1 注射液的渗透压过高或过低时,im或sc都会产生刺激性,且影响吸收或皮试反应,im可耐受0.45%~2.7%的氯化钠溶液,亦相当于0.5~3个等渗度的溶液^[3],临床上,参麦注射液的im一次2~4 mL,通常用样品原液进行注射,实验结果表明,样品原液的渗透压在96~180 mOsmol/kg,仅有1批样品落在im可耐受的等渗度范围内,1→2倍稀释后,各批样品的渗透压均在人体耐受范围之内。为保证临床用药的安全性,减少药物带给病人不必要的痛苦,建议样品原液渗透压应调节至与氯化钠注射液的渗透压比在0.5~1.0。

3.2 当iv渗透压小于0.45%的氯化钠溶液时,将有溶血现象发生。大量注入此类低渗溶液,将使人感到头胀、胸闷、严重时可发生麻木、寒战、高烧等现象^[3]。2009年7月1日执行的《中国药典》2005年版增补本明确规定“静脉输液应尽可能与血液等渗,并应检查渗透压”^[4]。临床上,参麦注射液静脉滴注一般一次10~60 mL,用5%葡萄糖注射液250~500 mL稀释后应用,按稀释比例来看参麦注射液的稀释比例是1→5~1→51,实验结果表明,

样品原液仅有1批在此范围内,1→2倍稀释后,各批样品的渗透压均在人体耐受范围之内。其中3批1→4稀释后,渗透压比已达0.9,基本等渗,其余7批也均在稀释至1→8时达到等渗。所以仅渗透压来说,临床使用参麦注射液时,若严格按照说明书使用,输注药液的渗透压基本上是人体可以接受的。

3.3 本实验采用分光光度法测样品的溶血率,样品的本底颜色过深会影响实验。各厂生产的参麦注射剂,样品颜色深浅不一,样品原液在溶血率测定波长545 nm处有一定的吸光度(0.05~0.148),当样品1→16稀释后,样品本底的吸光度均小于0.03,对实验影响较小。

3.4 实验结果表明,样品稀释倍数在小于1→16时,样品均存在不同程度的溶血(溶血率>5%),1→16倍稀释时,仅有一批样品溶血率为15%,1→32倍稀释时,溶血率均小于等于5%。按说明书要求,参麦注射液静脉滴注液的稀释比例是1→5~1→51,但临床应用时,却往往会出现使用高浓度静脉推注^[5]或直接原液静脉滴注^[2]。为保证临床用药的安全性,建议临床使用浓度至少应在1→16倍以上,同时,在质量标准中,用1→16稀释液进行溶血率测定,以溶血率小于等于5%作为判定合格的标准。

中药注射剂参麦注射液成分比较复杂,其主要有效成分人参皂苷和麦冬皂苷本身就具有一定的溶血作用。因此样品的渗透压与溶血率有一定的关系,但又不完全相关,实验结果表明,样品在1→8稀释时,已基本达到等渗,但都还存在着一定程度的溶血现象。笔者认为以溶血率和渗透压测定共同来控制

制药品的质量,既可对注射液中溶血物质进行控制,又能提高临床用药的安全性。

参考文献:

- [1] 中国药典[S]. 二部. 2005.
- [2] 韩朝宏, 梁月冬, 参麦注射液不良反应分析[J]. 中国药事,2005,19(4):255-256.
- [3] 屠锡德, 张均寿, 朱家璧. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2002.
- [4] 中国药典[S]. 2005 年版增补本. 2009.
- [5] 陈劲柏, 陈 相. 参麦注射液致 56 例不良反应文献分析[J]. 海峡药学,2009,21(2):142-143.

第九届药典委员会第三次委员大会暨 2010 年版《中国药典》编制工作总结会召开

2010 年 2 月 1 日, 第九届药典委员会第三次委员大会暨 2010 年版《中国药典》编制工作总结会在北京召开。卫生部副部长、国家食品药品监督管理局局长、第九届药典委员会主任委员邵明立出席会议并发表重要讲话, 国家食品药品监督管理局副局长、药典委秘书长吴涓主持会议并宣读了关于表彰肖培根等 21 名药典委员的决定。国家食品药品监督管理局副局长边振甲、国家中医药管理局副局长于文明, 以及卫生部、国家民族事务委员会、科学技术部、中国人民解放军总后卫生部等部委的相关负责同志出席会议。

邵明立充分肯定了 2010 年版《中国药典》编制工作所取得的成绩, 希望全体药品标准工作者以 2010 年版《中国药典》作为药品标准工作的新起点, 认真思考新形势下国家药品标准工作的发展方向, 进一步做好《中国药典》及国家药品标准制修订工作, 实现国家药品标准工作的新发展:

- 一要建立健全药品标准法规体系。
- 二要不断提高国家药品标准整体水平。
- 三要继续优化药品标准管理机制。
- 四要积极筹划 2015 年版《中国药典》编制工作。
- 五要加快建设一支高素质、复合型的人才队伍。

2010 年版《中国药典》是新中国成立以来第 9 版药典, 本版药典收载品种总计 4567 个, 其中新增品种 1386 个; 药典一部收载药材及饮片、植物油脂和提取物、成方和单味制剂共 2165 个, 其中新增 1019 个, 修订 634 个; 药典二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品及药用辅料共 2271 个, 其中新增 330 个, 修订 1500 个; 药典三部收载生物制品 131 个品种, 其中新增 37 个, 修订 94 个; 药典附录新增 47 个, 修订 154 个。

2010 年版《中国药典》编制工作的圆满完成, 标志着国家药品标准提高行动计划已取得重要的阶段性成果, 对于保障公众用药安全, 促进我国医药卫生事业健康发展具有十分重要的意义。

(本刊讯)