

## 中药注射剂质量评价的有关研究思路、方法和建议

郭青<sup>1</sup>, 吴晓燕<sup>2</sup>, 史清水<sup>1</sup>, 黄青<sup>1</sup>

1 江苏省食品药品检验所, 江苏 南京 210008;

2 南京中医药大学, 江苏 南京 210029

**摘要** 中药注射剂近年来较频繁地出现临床不良反应, 其制备不规范以及临床使用不当是主要原因, 但中药注射剂质量存在安全性风险以及质量标准门槛过低也是原因之一。笔者在参加国家首批中药注射液中的脉络宁注射液评价性抽样工作过程中, 收获了一些体会和研究思路, 有必要归纳总结, 与同行交流, 并供参考。

**关键词** 中药注射剂; 质量评价; 研究思路; 方法和建议

中图分类号: R944.11 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376(2010)05 - 0351 - 10

## Research ideas, methods, and proposals concerned for quality evaluation on injection of Chinese materia medica

GUO Qing<sup>1</sup>, WU Xiao-yan<sup>2</sup>, SHI Qing-shui<sup>1</sup>, HUANG Qing<sup>1</sup>

1 Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210008, China;

2 Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

**Abstract** Chinese medicinal injection (CMI) has been presenting a series of adverse drug reactions (ADRs) for recent years. The main reasons are non-normative preparation and improper clinical usage, by which there are some riskness in safety and the quality standards of CMIs are too inferior. After the research work was undertaken on Mailuoning Injection that is in the first list of CMIs to be compulsively conducted a quality evaluation by SFDA, some experiences and research ideas have been obtained, which is necessary to summarize for an academic communication and to provide a reference for similar work.

**Key words** Chinese medicinal injection (CMI); quality evaluation; research ideas; methods and proposals

中药注射剂系我国特有的现代中药新剂型, 用于中医急症、疑难重症等治疗, 主要在心脑血管、抗肿瘤、呼吸系统等领域应用广泛, 具有经口给药所不能及的疗效特点, 发扬了中医药特色。这些优点使得过去中药注射剂品种开发较快, 而随着其应用广泛, 暴露的问题也越来越多, 临床不良反应频繁出现, “鱼腥草注射液”、“刺五加注射液”、“双黄连注射液”等甚至发生患者过敏性休克<sup>[1-3]</sup>。究其原因多与其制备不规范以及临床使用不当有关, 但中药注射剂质量存在安全性风险以及质量标准门槛过低也确实原因之一。国家于2009年启动了中药注射剂评价性抽样工作, 笔者承担了首批品种中脉络宁注射液的质量分析评价工作, 收获了一些体会和研究思路, 有必要进行整理和总结以供同行学术交

流和类似工作借鉴。本文在具体品种实践经验的基础上, 结合相关文献资料, 以安全性和风险隐患为首位, 从安全性、有效性、稳定性、均一性、统计和评价共5个方面总结了中药注射剂质量分析评价的有关思路和方法, 并给出一些建议。

### 1 安全性

安全性直接关系到患者用药后的生命安全, 是中药注射剂质量评价的首位。研究思路不能仅仅依赖于药理安全性动物实验, 还应从源头到终端顺藤摸瓜, 即从原药材、原辅料的质量和和使用状况<sup>[4]</sup>, 以及生产工艺的各个环节对最终产品可能带来的风险进行跟踪, 找出潜在的风险因素。并且要善于提出问题, 在解决方案上勇于创新。具体研究内容可从化学和药理2大部分开展。

收稿日期: 2010-05-13

作者简介: 郭青(1964—), 女, 汉, 主任药师, 博士, 研究方向为中药质量标准及安全性。Tel:(025)86632807 E-mail:guoqing850@yahoo.cn, guoqing850@sohu.com

## 1.1 化学部分

### 1.1.1 大分子物质

大分子物质是中药注射剂导致临床不良反应的最敏感一类物质,包括蛋白质、鞣质、树脂、聚合物等。尽管中药注射剂一般都经过“水煎醇沉”或“水煎碱沉”的提取工艺,理论上应将鞣质、蛋白、多糖等大分子物质都沉淀掉了,但醇或碱的浓度,是否冷藏、冷藏时间和次数等因素直接影响沉淀效果,因此实际中并不能保证做到完全沉淀。而对于仍没有采用超滤工艺的中药注射剂来说,大分子物质在最终产品中的残留就更有可能会。筛查方法有化学反应法、分子量分布法、酶联免疫吸附法等。这些方法灵敏度各不相同,各有利弊,可采用多种方法相互补充,以得到大分子物质全面可靠的信息。

(1) 化学反应法。采用《中国药典》附录中药注射剂有关物质检查方法可初步筛查蛋白质、鞣质、树脂等大分子物质<sup>[5]</sup>。该方法优点是简单易行、快速直观,缺点是灵敏度较低,专属性较差。以蛋白质检测限为例,如以牛纤维蛋白原实验,检测限约为 100  $\mu\text{g}$ 。因此如果中药注射剂含有低于 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的蛋白质,则该方法不能检出,而在这个浓度下人体静脉注射不能说没有风险。此外,鞣质、树脂、蛋白质检查均存在假阳性干扰。在鞣质检查时,含有聚山梨酯 80 的品种会有干扰,因而只能用未加聚山梨酯 80 的中间体进行实验<sup>[5]</sup>。据笔者实验,丹参水煎醇沉提取液有时会出现鞣质假阳性结果,可能与其所含酚酸类物质表现出鞣质性质有关,假阳性结果产生时间与物质浓度有关。树脂检查时,凡士林会有干扰,因此,采用氯仿萃取时,应禁用凡士林作为漏斗润滑剂。在蛋白质检查时,假阳性干扰就比较复杂,中药有效成分和增溶剂都会造成假阳性结果(另文发表)。注射剂中如果含有不饱和直链及环链或饱和环链的脂肪酸、脂肪酮,不饱和环链的脂肪碱,如聚山梨酯类、泊络沙姆、司盘类增溶剂,以及黄杨宁、麝香酮、亚麻酸等有效成分,无论与酸产生沉淀与否,都不能用鞣酸试液进行蛋白质检查;上述成分中的油状脂肪类成分,如麝香酮、亚麻酸、油酸、司盘类、降香挥发油等,除不能采用鞣酸试液外,还不能采用 30% 的 5-磺基水杨酸进行蛋白质检查,也就是不能采用药典方法。中药注射剂中蛋白质假阳性问题困扰业界多年,虽然 2002 年,国药典发[2002]018 号文规定对香丹注射

液等易出现假阳性干扰,且标准中缺“有关物质检查”项目的中药注射液,在未进行假阳性排除的标准修订前不做有关物质法定必检项目,但并不是对所有中药注射剂都是免检的。因此,在标准没有修订提高之前,对于蛋白质法定检查结果的判断应尤为慎重,质量评价时也应注意这一点。

(2) 相对分子量分布法。该方法系采用系列相对分子量对照品进行实验,求得标准曲线和方程,以样品色谱图中斑点位置或出峰时间来测定待测物相对分子质量的方法。常用的有高效液相凝胶渗透色谱法 (SEC) 和十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳色谱法 (SDS-PAGE)。相对分子量分布法优点是灵敏度高,以 ELSD 检测为例,灵敏度在几微克,并可定量。缺点是定量的准确度对样品及样品前处理、对照品类型依赖较高。

SEC 法可选择示差折光 (RI)、蒸发光闪射 (ELSD)、紫外 (UV) 进行检测<sup>[6-8]</sup>。峰保留时间与相对分子量成单对数或双对数  $n$  次拟合相关。该法的优点是选择合适的检测器,可对糖、蛋白、高聚物等各种类型的高分子物质进行测定;缺点是准确性欠佳。以蛋白质测定为例,除要准备不少于一定数量的不同相对分子质量的蛋白质对照品外,还要将样品前处理以得到较纯的总蛋白物质,而中药注射剂中成分复杂,类别较多,蛋白质即使残留也不易纯化,因此应用此法测得的结果有一定的不准确性。笔者认为,合理的做法是选择该品种 85% 醇沉前后的中间体作为对照,以沉淀掉的组分色谱峰作为参照,其最终产品不得出现该色谱峰。当然,如果条件具备,采用 MS 检测,准确性则不依赖于上述因素。

SDS-PAGE 法根据蛋白亚基相对分子质量的不同而分离蛋白,在一定条件下,蛋白质的相对分子质量的对数与电泳迁移率间呈负相关。pH 对整个反应体系的影响至关重要,样品需经还原 SDS 处理,但应注意,SDS 与蛋白质的结合应严格按 1.4 g SDS / g 蛋白质比例,否则不能得到准确数据<sup>[9]</sup>。该法的优点是简便、快速、灵敏 (20 ng)、价廉,重复性好、蛋白质专属性强<sup>[9-10]</sup>。缺点是蛋白质以外的其他类型高分子物质以及某些蛋白质不能测定,这些蛋白质包括:电荷异常或结构异常的蛋白质如胶原;带很多电荷的蛋白如组蛋白;带有较大辅基的蛋白如糖蛋白。有些蛋白质由亚基(如

血红蛋白)或2条以上肽链( $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶)组成,前处理时发生解离,测定结果也不准确<sup>[9]</sup>。

对于使用动物药材的中药注射剂在缺少超滤工艺的情况下,应尤其关注可能的蛋白质残留问题。专属性强、高灵敏度的SDS-PAGE法可作为筛查的首选。

(3)酶联免疫吸附法(ELISA)。中药致敏过程中常伴随抗体(IgE、IgM等)、细胞因子(白介素类如IL24、IL210、IL213、TNF2 $\alpha$ 等)、蛋白类(hs2CRP、PAS21蛋白)、酶类(类糜蛋白酶及类胰蛋白酶等)以及炎症因子(组胺、白三烯、血栓素等)的变化,因而可通过酶联免疫吸附(ELISA)法对血清或免疫细胞中的上述因子进行检测<sup>[11]</sup>。该法系将已知的抗原或抗体吸附在固相载体(聚苯乙烯微量反应板)表面,使酶标记的抗原抗体反应在固相表面进行,用洗涤法将液相中的游离成分洗除。常用的ELISA法有双抗体夹心法和间接法,前者用于检测大分子抗原,后者用于测定特异抗体。该法的优点是灵敏度高,特异性强;缺点是需要成熟和齐全的抗体库。目前,中国药品生物制品检定所已研制了间接ELISA法金银花、丹参等特异性抗体<sup>[12]</sup>,用于检测金银花和丹参中的过敏源,检测限约在100 ng,可应用于含金银花、丹参的中药注射剂中抗原的筛查。

更多致过敏的药材期望能研制出它们的抗体以应用于中药注射剂中过敏源的筛查。有文献对临床引起过敏反应的中药材进行了总结,引起荨麻疹的药材有人参、楮树、大青蝗、板蓝根、穿心莲、红花、槐花、满山香、全叶青兰、野萝卜、柳枝、松塔、筋骨草;引起过敏性休克的药材有穿心莲、鱼腥草、紫珠草、乌贼骨、茶泡。引起猩红热样疹的药材有蒺藜、丹参、川贝;引起固定性红斑及丹毒的药材有天花粉;引起支气管哮喘的药材有蓖麻子;其它致过敏的药材还包括紫草、大青叶、马鞭草、毛冬青、两面针、千里光、翻白草、一点红、板蓝根、葛根、大黄、何首乌、黄连、白蒺藜、牛蒡子、五味子、苍耳子、旋覆花、乌贼骨、地龙、蟾酥、蜈蚣等<sup>[12-14]</sup>。临床已出现过敏反应的中药注射剂如处方中含有上述药材,期待能进行相应抗体的研制,但研制出的抗体是否成熟还需要验证。在抗体库逐渐建立的同时,还应勇于开展一些具挑战性的探索研究,比如中药注射剂中的致敏原究竟是蛋白还是

小分子半抗原?中药传统提取工艺“水煎醇沉”和“水煎碱沉”沉淀的究竟是蛋白还是小分子半抗原?醇和碱的浓度多少合适?哪种工艺在去除过敏原上更具优势?据笔者采用ELISA法和总蛋白质UV定性Bradford定量法对金银花提取工艺的考察结果,“碱沉”可沉淀金银花中大部分蛋白,但却不能沉淀过敏原;而“醇沉”可同时沉淀蛋白和过敏原,但对蛋白的沉淀效果不如“碱沉”,对蛋白和过敏原的共同沉淀效果则低浓度醇不如高浓度醇。因而可得出:金银花中的过敏原未必是蛋白质,而更有可能是小分子半抗原;其次,这个结果给传统的“醇沉”工艺找到了科学依据,但却证明在去除二者的彻底性上,“醇沉”还达不到最优工艺。此外,由于中药注射剂的过敏反应事关人命,质量评价中开展过敏源的筛查固然可减少风险,但临床上可否也发挥些作用以进一步减少风险?比如对已引起过敏反应的注射剂在用药前进行预防性皮内试验,再以试探剂量肌注观察,无特殊反应者再给予治疗量<sup>[12]</sup>?

#### 1.1.2 具风险和潜在风险的小分子物质

(1)中药注射剂中药典规定控制的小分子物质。草酸盐、钾离子可按照《中国药典》附录中药注射剂有关物质检查方法进行定性检查<sup>[5]</sup>。草酸盐也可采用试剂盒<sup>[15]</sup>和分光光度法<sup>[16]</sup>,钾离子可采用离子色谱电导法<sup>[17]</sup>或离子选择电极法<sup>[18]</sup>来分别定量测定。草酸盐的风险性表现为结石,钾离子的风险性表现为高血压,因此,在质量评价中,可与药理安全性实验的相关指标如渗透压等作相关分析。

(2)过敏原样和潜在过敏原样小分子物质。致敏成分如明党参中明党参炔<sup>[19]</sup>,过敏原样小分子物质如小檗碱、茶碱、丹参酮、葛根素等,以及尚未被完全证明的潜在过敏原样小分子物质如绿原酸、黄芩苷等<sup>[11,20]</sup>,在质量分析中应尤为关注,关注它们的含量范围和波动性、均值和高值,并与相关的药理实验如主动和被动皮肤过敏实验等结果进行结合并分析其在该品种中的安全浓度,至少这些物质应有上下限控制,控制在药理实验未出现异常的实测数据范围内。

(3)助溶剂聚山梨酯80。聚山梨酯80已被证明具有过敏和溶血作用,在注射剂中过量使用会导致死亡,鱼腥草注射液发生的患者死亡事件据调查与此有关<sup>[21]</sup>,因此在中药注射剂的质量分析中,聚山梨酯80必须进行筛查。筛查的目的之一是考察注射

剂的聚山梨酯 80 实际用量与工艺规定量是否相符；二是根据考察结果恒量聚山梨酯 80 的滴注浓度是否在安全限度内（西药 0.1 mg/mL<sup>[22]</sup>），如果超标，溶血和过敏安全性实验结果又是阳性，应更深入考察是否仅由聚山梨酯 80 导致以及工艺规定用量是否合理？如果超标，溶血和过敏安全性实验结果是阴性，则可能是复方中多组分协调作用的结果，可考虑增设聚山梨酯 80 检查项以限制在目前的最高水平内，否则进行该品种的聚山梨酯 80 毒理实验以探明滴注时的最高安全浓度。笔者认为，与西药不同的是，中药注射剂中聚山梨酯 80 的最高安全滴注浓度会随品种而异，不可能是一个恒定值。聚山梨酯 80 的定量分析方法有 HPLC-ELSD 凝胶渗透色谱法<sup>[23]</sup>、紫外分光光度法<sup>[24]</sup>等，质量分析时可视情况而选择。

(4) 具有效和有害双重作用的小分子物质。有效和有害作用兼具的最具代表性的小分子物质是 5-羟甲基糠醛（5-HMF）。5-HMF 是葡萄糖等单糖化合物在高温或弱酸条件下脱水产生的一个醛类化合物，主要在中药的煎煮过程中产生，复方中药共煎的生成率要大于单煎，且在有机酸共存情况下，生成率大大提高，因而普遍存在于中药复方中，并随加热时间和温度而发生变化<sup>[25-26]</sup>。5-HMF 具有抗心肌缺血、保肝利肝等对人体有益的作用，也有如内脏损伤、横纹肌损害、神经细胞代谢障碍、一定程度的基因毒性致突变和癌变等副作用<sup>[25-26]</sup>。葡萄糖注射液在高温下颜色易变黄，是由于 5-HMF 发生聚合而致，颜色深浅与 5-HMF 产生的量成正比。5-HMF 一方面作为葡萄糖分解程度的指标，另一方面作为有副作用的成分，在含葡萄糖和其它单糖的药物中而普遍加以限量控制<sup>[5,27]</sup>。西药中的葡萄糖注射液规定 5-HMF 不得高于 0.02%<sup>[27]</sup>，而较多品种的中药注射剂中 5-HMF 的量远高于此，如脉络宁注射液中 5-HMF 均值就达 0.28%。但由于中药的多组分协同拮抗作用以及使用时需进一步稀释，中药注射剂中 5-HMF 的临床安全滴注浓度，还不能以西药的限度进行恒量。中药注射剂中 5-HMF 的量究竟多少合适，同样是一个因品种而异，同时需开展毒理实验进行证明的课题。

除 5-HMF 外，在复方中药注射剂制备工艺过程中产生的一些具不良作用的次生物质应重点跟踪，关注工艺可能带来的不良效果。大蒜素分子中

含有二硫键，加热会降解成安全性差的化合物；穿琥宁在水溶液中加热会导致主成分降解，生成安全性较差的杂质<sup>[28]</sup>。细辛脑的主要降解产物为  $\beta$ -细辛脑，该产物在配制、灭菌、放置过程中含量有所增加，与  $\alpha$ -细辛脑的药理作用不同， $\beta$ -细辛脑是一种新型的昆虫绝育剂<sup>[28-29]</sup>。鱼腥草注射液中的有效成分癸酰乙醛在提取后容易发生聚合，生成疑为致敏作用的聚合物<sup>[30]</sup>。硫代葡萄糖苷广泛存在于十字花科、白花菜科植物的叶、茎和种子中，本身并不具活性和毒性，但其经水解后的降解产物硫氰酸酯、异硫氰酸酯（其盐具抗癌活性）、噁唑烷硫酮、腈等化合物则具有较强毒性<sup>[31-32]</sup>。

活性和毒性作用兼具、毒性大于活性或只有毒性没有活性的成分也应密切关注。这些成分包括生物碱类如麻黄碱、雷公藤碱、秋水仙碱（山慈菇）、东莨菪碱（洋金花）；皂苷类（柴胡、木通、商陆、土牛膝）；强心甙体类如斑蝥素、强心苷类（夹竹桃、罗布麻、万年青、杠柳）；黄酮苷类（芫花、广豆根）<sup>[33]</sup>；肝毒性吡咯里西啶生物碱（HPA）（千里光、款冬花、佩兰、紫草）<sup>[34]</sup>，马兜铃酸（关木通、广防己、青木香）；细辛中的黄樟醚<sup>[20]</sup>等。活性和毒性作用兼具的成分其毒副作用在正常的药物剂量使用范围内表现轻微，超量使用才明显出现<sup>[14]</sup>，因此，在质量评价中应注意注射超量与正常量之间的界限。而毒性成分吡咯里西啶生物碱、马兜铃酸等则应严格限制。此外，有人对毒性发生率比较集中的含生物碱类、苷类、毒蛋白类、萜类、内酯类以及金属类中药进行统计，发现含碱类、苷类的中药对心血管系统毒性的发生率高于含其它成分的中药<sup>[35]</sup>，因此心血管系统的中药注射剂对碱类、苷类成分应重点关注。

(5) 有害物质残留。有害物质包括有机溶剂、重金属、农药、辅料的毒性杂质等，可视品种情况选择项目进行分析检测。

有机溶剂残留一般是针对工艺中所涉及到的提取溶剂进行分析检测，但也会出现工艺中未涉及到的有机溶剂，因此，最好对所有常用溶剂进行筛查，这样不仅得到成品中有机溶剂残留的全面状况，而且可找出所用溶剂或提取中存在的问题。如脉络宁注射液，工艺中只涉及乙醇和醋酸乙酯的使用，但却检出甲醇和丙酮，追查原因，发现是提取所用的工业乙醇和醋酸乙酯中含有甲醇和丙酮杂质，在提

取液浓缩过程中,不易赶尽而残留下来。筛查的方法有双柱双塔 GC 法<sup>[36]</sup>、GC-MS 法<sup>[37]</sup>。西药制剂及原料药凡在工艺中涉及有机溶剂的,均需进行其残留检查,且根据毒性等级,各类溶剂的限度均有明确规定<sup>[27]</sup>。中药大多涉及有机溶剂的提取,但目前尚未在成品质量标准中强制规定其残留限度,只是建议在中间体质量标准中进行控制,此外,中药注射剂中溶剂残留不可避免,限度也应比口服制剂严格,但目前是否需强制性控制以及限度的制定上仍然是空白。

重金属主要是针对原药材中可能含有的重金属进行分析检测,药典规定检测的元素有砷、铜、铅、镉、汞<sup>[5]</sup>。重金属在中药注射剂中的限度应根据该品种最高使用剂量和每日注射所允许的重金属量来计算。对于超标和接近上限的注射剂最好追查所用原药材中的重金属的量,以找出造成成品重金属风险的原因,并在质量分析报告中提请企业严把药材产地关。

农药考察也是质量分析的一个角度,考察药材中残留的农药在经过一系列的工艺步骤后最终在成品中是否残留,滴注浓度是否存在风险,处方中哪些药材对此贡献较大,药材的产地或工艺中哪些环节需要控制。

辅料的毒性杂质。最具代表性的是聚山梨酯 80,聚山梨酯 80 是聚合不饱和和脂肪酸酯,在制备过程中会产生一些毒性降解产物,如 2-氯乙醇、甘二醇等<sup>[38-40]</sup>。在中药注射剂的制备工艺中,加热环节会促使聚山梨酯 80 进一步降解生成这些杂质<sup>[41]</sup>。这些杂质所带来的危害要大于聚山梨酯 80 自身的益处,因此,这些杂质在辅料和注射剂中的量如何?辅料的质量是否有风险?注射剂是否使用了该辅料而有风险?工艺中的灭菌条件是否合理?均可在质量分析中开展研究。我国中药注射剂生产企业迄今为止使用的聚山梨酯 80 最高为药用级,据笔者的实验结果,其乙二醇杂质质量为 0.01%~0.04%,二甘醇杂质质量为 0.004%~0.009%,且二甘醇会随高温灭菌而略有增加。而 2005 版以前的《中国药典》对聚山梨酯 80 均没有有关杂质控制<sup>[26]</sup>,2010 版虽增加了二氧六环和环氧乙烷的检查<sup>[38]</sup>,但对 2-氯乙醇、二甘醇等杂质,以及肉豆蔻酸等脂肪酸的比例仍没有控制<sup>[40]</sup>,因此在质量分析中,有必要对聚山梨酯 80 的自身质量进行考察,对质量较差的聚山梨酯 80

进一步考察注射剂,即使注射剂中的杂质检不出或极低,但使用质量差的聚山梨酯 80 毕竟存在风险,这一点应在质量分析报告中予以反映以提醒企业。此外,建议国家尽快制定注射级聚山梨酯 80 质量标准,并根据需要逐渐强制使用,同时开展聚山梨酯 80 的替代研究。

## 1.2 药理部分

按照《中国药典》2010 年版一部“中药注射剂安全性检查指导原则”,中药注射剂应进行包括热原(细菌内毒素)、无菌、不溶性微粒、溶血与凝聚、异常毒性、过敏反应,降压物质等在内的常规安全性检查项目<sup>[42]</sup>。热原与细菌内毒素可选其一,一般首选热原,对热原有干扰的品种再选择细菌内毒素,如清热解毒作用的中药注射剂。无菌检查如出现阳性,应排除环境污染的可能;此外,最好能对  $f_0$  仅满足 8 时的原辅料、中间体的微生物负载进行考察以评价注射剂的无菌保证水平。

降压物质检查也不是对所有中药注射剂均适用,中药中如含有降压作用的成分、对组胺有干扰的成分则不适合检查降压物质,如脉络宁注射液对组胺有明显干扰,则不建议进行降压物质检查。此外,异常毒性检查的给药剂量应能与药品本身的毒性区分开来,寻求一个合适的剂量是该项检查的关键。

渗透压摩尔浓度是静脉输液应在说明书上标明的指标,以备临床进行适当的稀释。输液如果与人体血液等渗则不需要稀释,如 0.9%氯化钠溶液或 5%葡萄糖溶液<sup>[42,43]</sup>。如果说明书中不是用等渗输液稀释,渗透压摩尔浓度还是应标明。静脉给药的中药注射剂大多是用等渗输液稀释后联合使用,渗透压摩尔浓度的意义因而只是其生产工艺波动性的反映;此外,测定渗透压的意义还在于,可进行相关分析,寻找出该品种中对渗透压有影响的成分指标,从而对这些指标引起重视并加以控制。

可开展的药理安全性探索项目有:改进的体外溶血性试验法(分光光度法)、体内溶血试验法<sup>[44]</sup>、血管刺激性试验、肌肉刺激性试验(家兔股四头肌法)、小鼠腹腔黏膜刺激试验、被动皮肤过敏试验、细胞毒性试验、豚窝淋巴结试验等。可视具体条件和情况选择开展。笔者根据实验结果,得出以下体会:(1)过敏反应检查方法专属性较差,判断反应症状的主观意识存在差异,是否与临床过敏反应症

状有关联,还有待于进一步考察。(2)实验发现:在运用基于 GC/TOF-MS 检测技术的代谢组学方法分析代谢物变化时,阳性组豚鼠在小牛血清致敏后,血浆中多种内源性小分子物质的量发生了明显变化。因此,过敏模型是复杂艰难的课题,需要共同努力去探索建立新的过敏模型。(3)体外溶血试验与临床相关性较差,而体内溶血试验取得了较好效果,建议待成熟时增加到药典附录中。

## 2 有效性

中药注射剂的有效性大多体现在指标性成分上,目前不能也难以做到指效或谱效相关。以处方中某味药的一至多个指标成分进行定量测定,控制多味药的指标的量;以薄层色谱中一个或几个斑点来体现某味药的存在是目前中药复方质量有效性控制的普遍做法和思路。但复方中药注射剂仅以此来控制还远远不够,笔者并不赞赏去追求尽量多的药味控制含量的做法,但珍贵濒危药材如果在指纹图谱中控制不了,则应单独控制。指纹图谱作为中药注射剂法定控制项目已迫在眉睫<sup>[44]</sup>,它体现的是有效性、整体性、均一性,但开展得并不顺利,瓶颈主要来自于原药材的基源、产地、采收季节等。正因为药材的复杂性和不均一性,生产工艺的不统一性和波动性,导致了中药注射剂的质量不稳定性,指纹图谱可使这种不稳定性暴露无遗。提高后的中药注射剂质量标准必须至少建立一张指纹图谱以体现主成分群,并尽量多地体现处方中药味;质量分析评价时,可要求高一些,根据产品所含成分类别,按类别建立指纹图谱并尽量体现全部药味,必要时建立多张谱。对所建立的指纹图谱在有效性上的评价主要体现在峰数、药味数、成分类别数 3 个方面,信息量大而全的指纹图谱有效性则较高,建立后的指纹图谱需对色谱峰进行指认,跟踪原药材和中间体以考察原药材的相关性和生产工艺的合理性及波动性。对于有效成分部位的注射剂应搞清至少 90% 的成分,但目前有许多品种还难以做到,如莪术注射液有 30% 成分不明确<sup>[28]</sup>,这也是在质量分析评价中应尽量探索的内容。相似度是恒量波动性的具体指标,限度的设定因品种而异,生产工艺有差异的不同企业的同品种注射剂在相似度低限的设定上常会遇到麻烦,但不能一味为了提高相似度的低限和均一性而降低指纹图谱的有效性,在质量分析中对有效性、相似性、均一性均应给出科学公正的评价,

对指纹图谱在相似度上表现低劣的产品最好能找出具体原因。

## 3 稳定性

中药注射剂的稳定性直接关系到其使用时的安全性和有效性。有些中药有效成分的结构处于亚稳定状态,在一定条件下可发生化学重排、取代、聚合等各种物理化学反应。这些条件包括热、光、pH、辐射,环节包括提取、浓缩干燥、辅料、灭菌、包装材料、贮存、配伍等,对这些因素和环节敏感的中药注射剂在质量分析中应重点考察其稳定性。

生产工艺的各个环节都会造成产品的不稳定,在提取过程中,许多成分会发生聚合、降解、水解、氧化还原反应而分解转化成次生产物。如人参皂苷在共煎过程中可水解转化成人参皂苷 Rg<sub>3</sub>, Rh<sub>1</sub>。丹参酮在 90 °C 水中可分解成各种烷烃、高级脂肪醇、甾醇等。复方中的大黄、虎杖、何首乌久煎可致结合蒽醌水解生成苷元和糖,游离蒽醌也被氧化还原分解。大黄素在煎煮过程中发生氧化还原反应,生成烷烃、高级脂肪醇、甾醇<sup>[45]</sup>;补骨脂在煎煮过程中,补骨脂素转化成异补骨脂素;苦参中的氧化苦参碱还原成苦参碱,同时其它还原性成分被氧化成新产物<sup>[45-46]</sup>。绿原酸在煎煮时分解成咖啡酸等成分。再如复方中的甘草酸遇麻黄碱会产生沉淀;有机酸遇苷类,可发生水解反应形成苷元沉淀<sup>[45,47]</sup>。此外,工艺的其它环节中也会出现不稳定性和异常性,提取后的芳香水放置一段时间可发生聚合而析出沉淀<sup>[45]</sup>,如香丹注射液中的降香芳香水。辐照灭菌会使延胡索乙素的含量改变<sup>[44]</sup>,使大黄蒽醌损失<sup>[48]</sup>,使挥发性成分的组成和含量均发生改变<sup>[45]</sup>。挥发性成分在浓缩干燥中会完全损失,如丹皮酚、厚朴酚;在贮存中会发生聚合沉淀还会发生分解,造成这些不稳定的因素有温度、光、pH 等,如莪术油对热不稳定<sup>[45]</sup>,红花注射液中的羟基红花黄色素 A 在 50 °C 以上发生分解<sup>[49]</sup>。应对各个环节可能造成的不稳定性和异常性进行跟踪考察。

辅料选用不当会引起注射液混浊、沉淀或氧化变色等,这些变化受辅料中化学成分性质、灭菌及贮存条件的影响。中药注射剂中使用的辅料包括增溶剂、稳定剂、pH 调节剂、渗透压调节剂等。在质量分析中可对这些辅料是否适宜适量,是否非法添加,是否能保证注射剂的稳定性进行考察。

许多复方中药尤其是挥发性成分的注射剂一般

会使用表面活性剂作为助溶剂以改善澄明度,但助溶剂可使很多中药注射剂产生“起昙”现象。不同的表面活性剂昙点不同,如聚山梨酯 60 为 76 °C,聚山梨酯 80 为 93 °C<sup>[50]</sup>。“起昙”虽对针剂的疗效无不良影响,但为保证稳定性仍需考虑使用昙点适宜的助溶剂<sup>[50]</sup>。助溶剂的用量也必须慎重,表面活性剂多少具有毒性,增加用量会增加毒性;另外,加入足够多的助溶剂,理论上讲定能得到澄清的溶液,但用量增加时,可强化界面膜,提高油滴膨胀能力,从而降低药物的释放<sup>[50]</sup>。此外,助溶剂会与中药成分发生相互作用,如含有抑菌剂的药液加入聚山梨酯 80 后,由于易与酚基结合,抑菌力大大降低,与抑菌剂类似结构的中药成分甚至会失去疗效<sup>[50]</sup>。

某些中药注射液中含有可能被水解、氧化成分时,应加入适宜适量的稳定剂(包括水解阻止剂、抗氧化剂)。例如青风藤含青藤碱,易被氧化,用 0.2% 的硫代硫酸钠作抗氧化剂即可使之稳定;黄芩中含有易被氧化的黄芩素等黄酮类化合物,加入 0.1% 无水亚硫酸钠作抗氧化剂即可使之稳定;含有银杏叶提取物的注射液,其有效成分黄酮和内酯均易水解和氧化,使用多元羟基化合物(枸橼酸、甘露醇、山梨醇等)和蛋氨酸,并将 pH 值调节至 4.5 左右,即可阻止其水解和氧化<sup>[51]</sup>。质量分析时,应关注含有易被氧化成分的中药注射剂中所用的稳定剂是否合适。

中药注射剂 pH 调节剂对稳定性十分重要,使用何种 pH 调节剂以及最适宜 pH 范围,应根据具体中药注射剂进行筛选。含有灯盏细辛药材提取物的注射剂,如灯盏花素注射剂、灯盏细辛注射剂、红景天灯盏花素注射剂等,不能用盐酸和氢氧化钠调节 pH 值,否则影响灯盏花乙素的量,而应选用枸橼酸和氢氧化钠调节<sup>[52]</sup>。含有银杏叶提取物的注射剂,最适宜的 pH 值应为 3.5~5.0,如果高于 5.0,则白果内酯几乎全部水解损失;人参四逆注射剂最适宜的 pH 值应为 5.0~7.0,如低于 5.0,人参酸性皂苷易破坏而损失,如果高于 7.0,则附子生物碱类易产生沉淀<sup>[52]</sup>。

渗透压调节剂需在装量 50 mL 以上的中药输液中使用,常用的渗透压调节剂有氯化钠、葡萄糖、甘油等。含有灯盏细辛药材的中药输液,不能使用氯化钠作渗透压调节剂,否则灯盏花乙素的量下降约 90%,宜选用 2.6% 甘油作渗透压调节剂。中药

输液制剂的 pH 值在 6.0 以上时,不宜用葡萄糖调节渗透压,否则葡萄糖分解生成 5-羟甲基糠醛,使药液颜色加深<sup>[51]</sup>。

包装材料对中药的稳定性、安全性也有影响,不适宜的包材不仅不能保障药品质量,还可能引起活性成分迁移、吸着、吸附,甚至发生化学反应,导致药品失效或产生有毒有害物质。中药注射剂基本都采用玻璃安瓿盛装,安瓿从材质方面主要分为中性硼硅和低硼硅玻璃,低硼硅玻璃各项性能指标如化学稳定性、抗温度急变性、标准外径公差等均劣于中性硼硅玻璃<sup>[52]</sup>。以化学稳定性为例,低硼硅对碱的析出量要比中性硼硅玻璃大得多<sup>[52]</sup>,所以,含强酸和强碱类成分的中药注射剂如用低硼硅玻璃安瓿盛装,应考察成分析出的可能性。此外,国内低硼硅玻璃安瓿的标准外径公差带比中性硼硅大出 1 倍,在灌封时会造成较多的破碎易造成澄明度的不合格<sup>[52]</sup>。

配伍禁忌是考察中药注射剂使用时安全性和稳定性的重要项目,也是其质量标准中用法与用量项需尽量说明的事项。设计配伍环境和配伍品种,考察配伍后注射液的颜色、pH、吸光度是否变化、是否产生可见异物和不溶性微粒,有效成分和指纹图谱是否变化等是配伍禁忌的实验内容,混合的比例和顺序,放置时间的长短,配伍后的温度等都会造成这些变化<sup>[53]</sup>。5% 和 10% 葡萄糖注射液、生理盐水、5% 葡萄糖氯化钠注射液是大部分中药注射剂指定的配伍输液,可作为配伍环境的首选。但生理盐水有时会使某些中药成分盐析而析出微粒<sup>[54]</sup>,这种情况不宜用盐水稀释,如香丹注射液、复方丹参注射液、鱼腥草注射液、茵栀黄注射液、刺五加注射液<sup>[53-57]</sup>;还有一些中药注射剂中含红参、麦冬等补气药味,而盐水有破结之效,因此也不推荐使用,如参麦注射液<sup>[58]</sup>。清开灵注射液不推荐用葡萄糖类输液稀释,易产生不溶性微粒<sup>[59]</sup>。红花注射液在 38 °C 环境中配伍 4 h 以上,易产生不溶性微粒<sup>[60]</sup>,因此不宜在夏天高温自然条件下配制。此外,生物碱、皂苷、氨基酸等成分可因 pH 值的改变发生氧化、水解、缩合等反应,导致注射液出现浑浊、沉淀、变色或产生气泡等现象<sup>[53]</sup>,因此配伍环境也可设计不同的 pH 值。配伍品种则可根据临床上已出现的配伍禁忌来针对性选择。中药与西药配伍存在禁忌:在酸性环境中易浑浊的注射液应避免与喹诺

酮类、丁胺卡那霉素、维生素 C 等酸性注射液配伍和先后使用,如丹参类、清开灵、灯盏花素<sup>[57,61]</sup>、脉络宁注射液等。而有机酸为主的中药注射剂应避免与磺胺类和胞二磷胆碱等碱性药物同时使用,否则不仅有效成分损失,还会使磺胺类药在尿中结晶,发生尿闭、尿血等不良反应<sup>[62]</sup>。刺五加注射液与双嘧达莫、维拉帕米注射液配伍后可产生沉淀。双黄连粉针与硫酸阿米卡星注射液配伍出现浑浊;与注射用氨苄西林钠配伍溶液颜色加深, pH 值下降;与青霉素、头孢拉啶、地塞米松配伍后不溶性微粒增加。莪术油葡萄糖注射液与头孢哌酮、头孢曲松、头孢拉啶配伍后含量下降,溶液变为棕色。葛根素注射液与三磷酸腺苷、辅酶 A、利巴韦林配伍 pH 值有显著改变<sup>[61-62]</sup>。中药之间配伍也存在禁忌:复方丹参注射液与川芎嗪注射液配伍产生黄棕色絮状沉淀<sup>[53]</sup>。

迄今为止,中西药临床配伍禁忌已积累 400 个品种<sup>[63]</sup>,可结合临床和实验配伍二者结果,针对本品种的配伍禁忌,在质量分析报告中提请企业在说明书以及质量标准用法与用量中注明,临床上已证明是配伍禁忌的品种最好还应“避免先后使用”。

#### 4 均一性

均一性可恒量原药材质量(受药材基源和产地影响)和生产工艺的波动程度。考察指标有指纹图谱相似度、有效和有害物质的量、渗透压等。均一性的恒量手段有相对标准偏差、变异系数、直方图、聚类分析等。对于波动性较大的指标应分析其差异的分布,寻找出造成差异的具体原因。

#### 5 统计和评价

质量评价是建立在大批量不同地域随机抽样的基础上,因而统计结果可真实反映企业生产和产品质量状况。质量评价中可运用的统计方法一般有方差分析、相关分析、聚类分析、综合评分等。

##### 5.1 方差分析(F 检验)

通过分析不同来源的变异对总变异的贡献大小,从而确定可控因素对结果影响力的大小。目的在于找出对该品种质量有显著影响的指标,各指标间的交互作用,以及显著影响质量的指标的最佳水平等。如脉络宁注射液中 5-羟甲基糠醛由于对指纹图谱相似度贡献很大,可显著影响产品质量。

##### 5.2 相关分析

对指标两两间进行相关分析,判断两者间是否

存在关联。如渗透压与钾离子、乙醇、甲醇、5-羟甲基糠醛、绿原酸、聚山梨酯 80 存在相关性;溶血率与聚山梨酯 80 存在相关性。通过相关分析找出对安全性药理指标有影响的化学指标,从而对这些化学指标进行控制。

##### 5.3 聚类分析

对不同企业的同品种进行所有指标的聚类分析,比较企业间产品的质量差异,考察企业内产品的均一性。

##### 5.4 综合评分

对半定量和定量指标,采用主观(如 AHP)和客观(如 CRITIC)分析法相结合确定综合权重,按风险大小和对质量贡献大小排列出各指标权重次序,以供提高质量标准选择采用。在此基础上,对该产品给出各企业的综合得分,并按得分高低排列出企业次序,为国家药监部门加强对企业及所生产产品的监管提供资料和参考。

根据统计结果,对产品质量进行评价。首先是现行的质量标准中哪些项目还欠缺?质量分析结果中对品种安全性有显著影响的指标必须控制,包括残留的大分子物质,过敏原样小分子物质、较高浓度的聚山梨酯 80 和 5-羟甲基糠醛等。除 2010 版《中国药典》指导原则规定的常规药理安全性项目外,具体品种应增加药理实验证明是不安全的项目。此外,指纹图谱的有效性,稀贵濒危药材是否控制等均应评价。其次,对注射剂品种目前的质量好坏、均一性;各企业在制备中是否规范,所用药材和辅料的质量是否存在问题,工艺、辅料、用法的合理性和不完善性等也均应给出评价,并尽量给出可能的原因和建议。

#### 6 结语

中药注射剂的质量分析评价对控制中药注射剂的临床风险以及保证临床有效具有重大的现实意义,国家食品药品监督管理局十分重视这项启动不久的工作和任务,相信在探索和实践的基础上,通过未来的不断积累,一套成熟的研究思路、内容和方法将逐渐形成。这项工作任重而道远,不能仅局限在面上的浅尝辄止,而更应在面上工作的基础上,对筛查出的关键点进行深入的研究,这样才能取得这项工作的实际成效和突破进展。建议国家在初步评价后,能给予重点品种以深入的后续评价的平台。同时,期望通过大家的共同努力,能给企业

和国家决策部门提供有价值的信息和资料,使我国中药注射剂这朵奇葩在良性健康的苑圃中开得绚丽多彩。

参考文献

- [1] 程芳,刘兆平. 中药注射剂安全性评价与关键技术的研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34 (8): 1052-1054.
- [2] Ng K Y, Cheng C L, Xu Hx. Safety issues of Chinese medicine: A review of intoxication cases in Hong Kong [J]. *Chin Herb Med*, 2009, 1 (1): 29-39.
- [3] 宋艳春,刘湘梅,李秀娟,等. 刺五加注射液对大鼠长期毒性试验的研究[J]. 药物评价研究, 2010, 33 (1): 1-14.
- [4] 李佳,黄芝瑛. 注射用辅料类过敏反应的非临床评价方法[J]. 药物评价研究, 2010, 33 (1): 9-12.
- [5] 中国药典. [S]. 一部. 2005.
- [6] 白颖,李建伟. 凝胶色谱法测定高聚物的平均分子量及分子量分布[J]. 理化测试, 2007, 35 (4): 70-71.
- [7] 孙运霞,赵磊石,李静莉. 高效液相色谱法测定疏通注射液中高分子量物质[J]. 医药导报, 2006, 25 (4): 350-351.
- [8] 张安强,葛青,孙培龙. HPLC-ELSD 测定桑黄多糖的分子量及气相色谱测定其单糖组成[C]. 第二届全国食用菌中青年专家学术交流会议论文集. 浙江, 2008.
- [9] 朱广廉,杨中汉. SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳法测定蛋白质的分子量[J]. 植物生理学通讯, 1982 (2): 43-47.
- [10] 刘德新. 聚丙烯酰胺凝胶电泳在心肌肌凝蛋白重链研究中的应用[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2001, 22 (1): 12-14.
- [11] 肖贵南,程朝辉,陈浩桢. 中药注射剂引起的过敏反应及其检测技术[J]. 广东药学院学报, 2009, 25 (6): 636-638.
- [12] 胡昌勤,许明哲,马越,等. 含丹参的中药注射液中过敏性杂质的检测[J]. 药科学报, 2008, 43 (5): 518-522.
- [13] 张春波. 中草药引起的过敏反应[J]. 陕西医学杂志, 1975, 21 (3): 47-50.
- [14] 王朝敏. 中药过敏与中药所致毒副作用的区别[J/OL]. 中国医药学刊, 2009, 6. <http://yyxk.qikan.com/ArticleView.aspx?titleid=yyxk20090603>
- [15] 李晓宁,郭仁寿. 武汉地区120名正常儿童尿酸盐的测定结果[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38 (7): 448.
- [16] GB/T9730-2007, 化学试剂-草酸盐测定通用方法[S]. 2007.
- [17] 秦育红,崔杏雨,崔丽萍,等. 试剂MgO中痕量钠、钾离子含量的测定[J]. 化学试剂, 2005, 27 (6): 363-364.
- [18] 李海霞,韩国华. 卡拉胶中钾离子含量的测定—离子选择电极法[J]. 食品科学, 1998, 19 (2): 41-43.
- [19] 李祥,陈建伟,方泰惠,等. 明党参有效成分及炮制机理研究. 医学研究通讯, 2001, 30 (10): 26.
- [20] 余佳文,周大兴. 中药的毒性反应与用药安全的探讨[J/OL]. 当代医学研究杂志, 2009, [2009-12-15]. [http://www.nurl36.com/ddyx/showart.asp?cat\\_id=30&art\\_id=1151](http://www.nurl36.com/ddyx/showart.asp?cat_id=30&art_id=1151)
- [21] 吴毅,梁成罡,金少鸿等. 鱼腥草类注射液临床严重不良反应的原因研究 (I) [J]. 药物分析杂志, 2007, 27 (5): 782-785.
- [22] UKPAR. 0.1% w/w polysorbate 80 in Water for injection [S]. PL 10673/0026.
- [23] 吴毅,梁成罡,金少鸿,等. SEC-ELSD 法测定中药注射液中聚山梨酯 80 的含量[J]. 药物分析杂志, 2008, 28 (1): 12-15.
- [24] 陈振江,江月,叶文珍. 紫外分光光度法测定中草药注射液中聚山梨酯-80 临界胶束浓度[J]. 中草药, 1995, 26 (5): 242.
- [25] 耿放,王喜军. 5-羟甲基-2-糠醛 (5-HMF) 在中药复方中的研究现状及相关药效探讨[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2005, 7 (6): 52-57.
- [26] 傅紫琴,王明艳,蔡宝昌. 5-羟甲基糠醛 (5-HMF) 在中药中的研究现状探讨[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26 (3): 508-510.
- [27] 中国药典. [S]. 二部. 2005.
- [28] 国家食品药品监督管理局. 关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知, 2007.
- [29] 喻爱和,冯勋波,陈超越,等. 合成  $\alpha$ -细辛脑的脱水剂选择[J]. 合成化学, 2006, 14 (5): 500-502.
- [30] 梁雁,鲁云兰. 药物致严重不良反应5例报告与分析[J]. 首都医药, 2003, 10 (6): 26.
- [31] 臧海军,张克英. 菜籽饼粕中硫代葡萄糖苷的危害与脱毒措施研究[J]. 饲料工业, 2007, 28 (2): 62-64.
- [32] 李鲜,陈昆松,张明方. 十字花科植物中硫代葡萄糖苷的研究进展[J]. 园艺学报, 2006, 33 (3): 675-679.
- [33] 刘婵娟,李荣亨. 有毒中药的研究进展[J]. 中国药房, 2009, 20 (6): 474-476.
- [34] 王峥涛. 中草药中肝毒吡咯里西啶生物碱的分布、检识及安全性评价研究[A]. 第八届全国中药和天然药物学术研讨会与第五届全国药用植物和植物药学术研讨会论文集[C]. 武汉, 2005.
- [35] 宋秉智. 心血管系统毒性中药药性和有效成分的关系—对103种中药心血管系统毒性文献资料的分析报告[J]. 内蒙古中医药, 2001, 5: 1-2.
- [36] 胡昌勤. 药物残留溶剂分析[M]. 北京, 化学工业出版社, 2009.
- [37] 冯润良,宋智梅. 顶空 GC-MS 法测定去甲斑蝥素中的有机溶剂残留[J]. 中国药师, 2009, 12 (6): 716-718.
- [38] 中国药典[S]. 二部. 2010.
- [39] 欧洲药典[S]. 4版. 2005.

- [40] 英国药典[S]. 2005.
- [41] 王庆利, 彭 健. 聚山梨酯 80 的安全性研究进展[J]. 毒理学杂志, 2006, 20 (4): 262-264.
- [42] 中国药典[S]. 一部. 2010.
- [43] 朱社敏, 匡 荣, 王 丹, 等. 参麦注射液渗透压和溶血率现状的调查[J]. 药物评价研究, 2010, 33 (1): 5-8.
- [44] 翟 颖, 张保献. 对实施中药注射剂指纹图谱检测标准的思考与对策[J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8 (6): 37-39.
- [45] 苏子仁, 陈建南. 中药在制剂工艺过程中的物理化学变化[J]. 中国中药杂志, 1998, 11 (23): 671- 674.
- [46] 艾 云. 苦参配伍后化学成分变化的研究及丹参素衍生物的合成[D]. 西安: 西北大学, 2006.
- [47] 苏子仁, 黄小丹, 董婷霞, 等. 制剂工艺导致中成药方剂衍变[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13 (6): 343-345.
- [48] 袁荣尧, 周玉荣, 孙 海, 等. 中草药大黄主要药效成分蒽醌的辐射分解[J]. 北京大学学报 (自然科学版), 1988, 24 (2): 158-162.
- [49] 金 鸣, 臧宝霞, 李金荣, 等. 羟基红花黄色素 A 热稳定性的初步研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28 (12): 1197-1198.
- [50] 张 晋, 刘少杰, 郑利强. 表面活性剂在药物制剂中的应用及其与药物分子之间的相互作用[J]. 山东大学学报 (理学版), 2006, 41 (4): 131-136.
- [51] 谭 瑾, 宋民宪, 傅超美, 等. 中药注射剂标准中辅料的使用及含量测定指标的统计[J]. 华西药学杂志, 2008, 23 (3): 376.
- [52] 李如成. 安瓿对注射剂质量的影响[J/OL]. 医药&包装, 2008, 3.[2009-3-30], <http://www.sf-glass.com /newslst.asp?id=23&lb=4>
- [53] 杨秋明, 戴卫波. 中药注射液配伍不当导致的常见问题探析[J]. 亚太传统医药, 2010, 6 (2): 899-901.
- [54] 张靖贤. 七种中药注射液与输液配伍后的不溶性微粒考察[J]. 中草药, 2002, 33 (10): 125-126.
- [55] 杨丛芝. 输液配伍中的安全用药[J]. 吉林医学, 2008, 29 (16): 1398-1399.
- [56] 周 冰. 浅谈几种中药注射剂的配伍[J/OL]. 中华实用医药杂志, 2006, 6 (7), [2006-06-06]. [http://journal.shouxi.net/html/qikan/leyx/zhsyzyzz/2006467/zyzy/20080901001317389\\_170872.html](http://journal.shouxi.net/html/qikan/leyx/zhsyzyzz/2006467/zyzy/20080901001317389_170872.html)
- [57] 丁志敏, 何志敏, 臧亚如, 等. 4 种中药注射液临床应用稳定性分析[J]. 中草药, 2005, 36 (8): 1179-1181.
- [58] 张俊鹏, 张宝婵, 黄伟侨. 临床常见不合理静脉药物配伍分析及干预对策[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30 (1): 175-176.
- [59] 幸良红, 程春华, 廖 林. 清开灵及生脉注射液在两种输液中的微粒观察[J/OL]. 中华医药杂志, 2007, 7 (3) . <http://all.zcom.com/mag2/yixueqikan/yiyaokexuezhongheqk/149/20073/31171340/>
- [60] 梁琳莉. 不同剂量红花注射液与 2 种输液的配伍稳定性观察[J]. 右江民族医学院学报, 2006, 28 (5): 829-830.
- [61] 李文杰, 曹 力, 李红梅. 常用中药注射剂与其它药物的临床配伍禁忌[J]. 时珍国医国药, 2002, 13 (7): 432-433.
- [62] 陶凤芹, 陈桂玲, 李丽娟. 中药注射剂与常用西药的配伍禁忌及应对措施[J]. 河北中医, 2008, 30 (8): 872-873&893.
- [63] 沈建平, 宗希乙. 400 种中西药注射剂临床配伍应用检索表[M]. 北京, 中国医药科技出版社, 2004.

## 中草药杂志社 4 种期刊为允许刊载处方药广告的

### 第一批医药专业媒体

据国家药品监督管理局、国家工商行政管理局和国家新闻出版总署发布的通知, 中草药杂志社编辑出版的《**中草药**》、Chinese Herbal Medicines (CHM)、《现代药物与临床》、《药物评价研究》4 本期刊作为第一批医药专业媒体, 允许发布“粉针剂、大输液类和已经正式发文明确必须凭医生处方才能销售、购买和使用的品种以及抗生素类的处方药”广告。

电话: (022)27474913 23006821 传真: 23006821 联系人: 陈常青

网址: [www.中草药杂志社.中国](http://www.中草药杂志社.中国); [www.tiprpress.com](http://www.tiprpress.com) E-mail:[zcy@tiprpress.com](mailto:zcy@tiprpress.com)