

冠心宁注射液安全性再评价研究 (I)

朱社敏, 王蔼丹, 李 正, 唐登峰, 匡 荣

浙江省食品药品检验所, 浙江 杭州 310004

摘要: **目的** 为做好冠心宁注射液安全性再评价工作提供数据参考。**方法** 采用不同给药剂量, 按《中国药典》2010 年版一部附录方法进行异常毒性检查、过敏反应检查及降压物质检查, 根据样品注射后动物反应情况, 进行分级评价。**结果** 异常毒性检查: 不同厂家的样品原液异常毒性检查结果差异明显, A、D 及 F 3 个厂家的产品异常毒性较小, 均未出现动物死亡, 其中 A 与 F 两个厂家均只有一批样品得 3 分; B 厂的产品异常毒性变化较大, 13 批样品中, 除一批样品未见明显毒性反应外, 有 8 批样品出现动物死亡, 占总数的 53.3%; C 和 E 厂的产品表现出较大的异常毒性, 得分在 2~5 分, D 厂产品最稳定, 13 批样品得分集中分布在 2~3 分, 没有出现动物死亡情况; 选用样品 1:2 的稀释液, 71 批样品中, 仅有 1 批出现动物死亡; 不同来源、不同品种动物反应结果基本一致。降压物质检查: 冠心宁注射液有一定的降压作用, 注射 0.2 mL/kg 样品原液, 降压幅度大于组胺对照 (0.1 μ g/kg) 组, 选用样品 1:3 的稀释液, 71 批样品中, 仅 B 厂有 4 批样品不合格, 经换猫再试, 有 1 批样品仍不合格, 3 批合格。过敏反应检查: 取不同厂家样品 24 批进行过敏反应检查, 结果均未出现明显的过敏反应。**结论** 不同厂家、同一厂家不同生产批号的冠心宁注射液异常毒性、降压物质检查结果存在差异, 可增加异常毒性、降压物质检查来控制其质量。

关键词: 冠心宁注射液; 安全性再评价; 异常毒性; 降压物质; 过敏反应

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)03-0258-04

Re-evaluation of the security of Guanxinning Injection (I)

ZHU She-min, WANG Ai-dan, LI Zheng, TANG Deng-feng, KUANG Rong

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

Abstract: **Objective** To provide the data for re-evaluation on the security of Guanxinning Injection. **Methods** Testing for abnormal toxicity, allergen, and depressor substances was performed in different doses, according to the methods in the appendix of *Chinese Pharmacopoeia* 2010; And the grading evaluation was recorded by the animals' reactions after sample injection. **Results** In the examination of abnormal toxicity, toxicity of samples from different manufacturers varied widely. The samples from A, D, and F manufacturers had less toxic, in which no animal was dead. Among them A and F only had one batch with getting three points; Sample from B manufacturer had unstable and abnormal toxicity, and animal deaths occurred in eight among 13 batches of samples except that one batch had no significant toxicity, accounting for 53.3%; Samples from C and E manufacturers showed a greater abnormal toxicity, scored two to five points; Sample from D manufacturer was the most stable. Scoring between two and three points was concentrated among 13 batches, there was no animal death; Among 71 batches of samples dilution in 1:2 was selected, animal deaths occurred in only one batch; The results are basically the same from different sources and varieties of animals. In buck physical examination, Guanxinning Injection has antihypertensive effect and samples in a dose of 0.2 mL/kg had more significant effect on controlling blood pressure than histamine (0.1 μ g/kg). While the dilution in 1:3, only four batches of B manufacturer have failed, and the experiments were repeated using cats, the results were still unsatisfactory, among which one batch failed and three batches were qualified; In allergy check, 24 batches of samples from different manufacturers had no obvious abnormal reaction. **Conclusion** There is difference of abnormal toxicity test and buck physical examination among Guanxinning Injections produced by different manufacturers. It suggests that abnormal toxicity test and buck physical examination can be used to control the quality.

Key words: Guanxinning Injection; security re-evaluation; abnormal toxicity; depressor substances; allergic reaction

冠心宁注射液为棕红色的澄明液体, 其主要成分
是丹参和川芎。部分厂家产品的辅料中含聚山梨

酯 80、依地酸二钠、亚硫酸氢钠。主要用于活血化
瘀、通脉养心以及冠心病、心绞痛的治疗。由于治

疗效果明显,在临床受到广大医生和患者的欢迎。但同时也有较多不良反应的报道,患者出现寒战、烦躁、胸闷加重、口唇发绀、呼吸急促、心率加快等症状^[1-4]。因此结合国家评价性抽验,对冠心宁注射液的各项安全性检查项目进行进一步的比较测试,希望能为提高冠心宁注射液的质量标准提供参考数据。

1 仪器与试剂

1.1 试验仪器

TD12001B 型电子天平(余姚金诺天平有限公司);Medlab E NSA4 型生物信号采集处理系统(南京美易科技公司)。

1.2 试验试剂

冠心宁注射液(厂家 A: 10 批;厂家 B: 15 批;厂家 C: 5 批;厂家 D: 13 批;厂家 E: 6 批;厂家 F: 22 批);氯化钠注射液(浙江康吉尔药业有限公司,批号 0910281,规格 100 mL);葡萄糖注射液(安徽丰原药业股份有限公司,批号 09062596,规格 250 mL, 12.5 g)。

1.3 试验动物

异常毒性检查用小鼠:体质量 17~20 g,雌雄皆用,清洁级。饲养温度 20~23 ℃,相对湿度 40%~70%。实验动物使用许可证号 SCXK(浙)2008-0117。昆明种小鼠:浙江省食品药品检验所,生产许可证号 SCXK(浙)2008-0035。ICR 种小鼠:杭州师范大学实验动物中心,生产许可证号 SCXK

(浙)2005-0020;浙江省实验动物中心,生产许可证号 SCXK(浙)2008-0033。降压物质检查用猫:外购,体质量 2.7~4.2 kg,雌雄皆用,雌者无孕,实验动物使用许可证号 SCXK(浙)2008-0118。过敏检查用豚鼠:体质量 250~350 g,雌雄皆用,普通级。饲养温度 20~23 ℃,相对湿度 40%~70%。实验动物使用许可证号 SCXK(浙)2008-0118。动物来源:余姚市泗门镇建飞实验兔养殖场,生产许可证号 SCXK(浙)2006-0026。

2 方法与结果

2.1 异常毒性检查

取样品原液为供试品溶液,依法(《中国药典》2010 年版一部附录 XIII E)检查,iv 给药,如有动物死亡,将致动物死亡的样品按 1:2、1:4 进行稀释后再检查,根据样品注射后的动物反应情况,按表 1 进行评分,统计并比较各厂家样品的得分情况。结果见表 2。

表 1 异常毒性检查动物反应评分标准
Table 1 Scoring standard of animal reactions in abnormal toxicity test

得分	评分标准
0 分	未见明显异常
1 分	动物出现轻微发抖,跳跃,气急。
2 分	动物出现轻微挣扎,气急,约 3 min 恢复。
3 分	动物出现挣扎,呼吸困难,约 5 min 恢复。
4 分	动物出现挣扎,呼吸困难,死亡动物数≤2 只。
5 分	动物出现挣扎,呼吸困难,动物死亡数>2 只。

表 2 冠心宁注射液原液异常毒性检查结果

Table 2 Results of abnormal toxicity test of Guanxinling Injection stock solution

厂 家	批 数	得分情况分布						合 计	平 均
		0 分	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分		
A	10	2	1	6	1	0	0	16	1.6
B	15	1	0	4	2	1	7	53	3.5
C	5	0	0	1	1	2	1	18	3.6
D	13	0	1	7	5	0	0	30	2.3
E	6	0	0	1	1	2	2	23	3.8
F	22	9	4	8	1	0	0	23	1.0
合计	71	12	6	27	11	5	10	163	2.3

引起动物死亡的各批样品(得分在 4 分以上),经 1:2 稀释后再检查,除 E 厂有 1 批样品仍有 1 只动物死亡外,其余各批得分均在 3 分以下。E 厂这 1 批样品经 1:4 稀释后再检查得分为 2 分。

2.2 降压物质检查

取样品原液,依法(《中国药典》2010 年版一部附录 XIII F)检查,注射剂量为 0.2 mL/kg 猫体质量,结果样品的降压幅度均大于组胺(0.1 μg/kg)对照组。因此取样品用氯化钠注射液按 1:3 稀释后再进行检查,用 Medlab E NSA4 型生物信号采集处

理系统收录数据并进行降压幅度的比较, 根据样品降压幅度的情况, 按表 3 进行评分, 统计并比较各厂家样品的得分情况。结果见表 4。

2.3 过敏反应检查

取样品原液为供试品溶液, 依法检查(《中国药典》2010 年版一部附录 XIII G), 观察、记录给予样品后动物的反应情况, 并按标准要求进行结果判断。结果厂家 A~F 的供试品均未见明显异常(表 5)。

表 3 降压物质检查动物反应评分标准
Table 3 Scoring standard of animal reactions in antihypertensive substances test

得分	评分标准
0 分	降压幅度均小于对照的 1/2。
1 分	降压幅度大于对照的 1/2, 复试, 供试品的降压幅度均小于对照。
2 分	降压幅度大于对照。

表 4 冠心宁注射液(1:3 稀释液)降压物质检查结果
Table 4 Results of antihypertensive substances test of Guanxinning Injection (1:3 dilution)

厂 家	批 数	得分			
		0 分	1 分	2 分	平均
A	10	8	2	0	0.2
B	15	8	3	4	0.7
C	5	3	2	0	0.4
D	13	8	5	0	0.4
E	6	4	2	0	0.3
F	22	15	7	0	0.3
合计	71	46	21	4	0.4

表 5 冠心宁注射液过敏反应检查结果
Table 5 Results of allergic reaction test of Guanxinning Injection

厂家	批数	实验结果
A	3	均未见明显异常
B	6	均未见明显异常
C	3	均未见明显异常
D	4	均未见明显异常
E	4	均未见明显异常
F	4	均未见明显异常

3 讨论

全国共有 7 家生产企业具有冠心宁注射液批准文号, 产地覆盖浙江、山西、河北等省。由于药材产地、采收季节、处方组成、生产工艺等的不同, 不同厂家生产的产品和同一厂家生产的不同批次的产品的质量可能不完全相同, 如外观颜色从棕黄色到棕褐色明显不同。冠心宁注射液主要成分都是丹参和川芎, 但各厂使用辅料有所不同, 部分厂家辅料中含聚山梨酯 80、依地酸二钠、亚硫酸氢钠。根据测试结果, 各厂家产品的渗透压控制情况也不同, 原液渗透压(mOsm/kg) A 厂 400~700; F 厂 500~900; D、E 厂 600~1 000; B、C 厂 600~1 000 以上, 有的高达 1 300~1 600。这次国家评价性抽验

共抽到 6 个生产企业的 71 批样品, 从试验结果来看, 各家产品的质量确实存在一定的差异。

从表 2 数据可知, A、D 及 F 3 个厂家生产的冠心宁注射液异常毒性较小, 均未出现动物死亡。其中 A 与 F 两个厂家均只有一批得 3 分, 即给药后动物出现较强烈的毒性反应, 其余均表现轻微毒性反应, 而 B 厂生产的冠心宁注射液异常毒性变化较大, 13 批样品中, 除一批未见明显毒性反应外, 有 8 批出现动物死亡, 占总数的 53.3%; 而 C 和 E 生产的冠心宁注射液表现出较大的毒性反应, 得分均在 2~5 分。D 厂的 13 批样品中, 得分集中分布在 2~3 分, 没有出现动物死亡。不同来源、不同品种动物反应结果基本一致。样品渗透压与样品的异常毒性呈一定的相关性, 但不完全相关, 异常毒性大的样品普遍渗透压偏高, 但渗透压偏高的样品, 毒性却不一定大; 进一步研究引起渗透压偏高的原因和渗透压偏高样品中各主要成分及杂质的情况, 有助于控制样品的异常毒性, 提高样品的临床使用安全性。

由表 4 可知, 冠心宁注射液有一定的降压作用, 用样品原液, 注射剂量为 0.2 mL/kg, 样品的降压幅度大于组胺对照(0.1 μg/kg)组, 选用样品 1:3 的稀释液, 各厂家生产的冠心宁注射液降压幅度基本

可小于组胺对照组,但B厂生产的样品,降压幅度明显大于其他厂家,用同一只猫试验时,其他厂家生产的样品均符合规定,但该厂产品有4批不符合规定,换猫后,有3批样品合格,但仍有1批样品不合格。虽然目前降压物质检查使用的猫都是从市场收购的家猫或野猫,动物个体差异较大,但通过用组胺对照品控制猫的灵敏度,并将实验结果与一定剂量的组胺对照品进行比较,虽然不能完全克服动物个体差异大的问题,但样品降压性物质含量相差较大时,各猫的试验结果一致。

虽然临床上在讨论冠心宁注射液不良反应发生原因时多归结为可能是样品的过敏反应^[2-4],但从表5数据可知,各厂家生产的冠心宁注射液,按药典附录方法进行过敏反应检查,结果动物均未出现明显的异常反应,说明用药典方法来检查冠心宁注射液的过敏反应不够灵敏,还需要继续研究,寻找更适宜的方法来代替药典方法进行过敏性检查。

我国现行中药质量控制的基本模式是借鉴化学药品质量控制的模式建立的,以定性鉴别与指标成分检测为主要内容。目前虽然这种质控模式对中药质量起到一定的控制作用,但难以反映其有效性和安全性,难以全面地评价中药的质量。加强对中药注射剂安全性检测项目的检查,有利于加强了对药品质量的控制,保障临床用药的安全性。

参考文献

- [1] 王志文,陶礼,胡小燕.冠心宁注射液致严重不良反应1例报告[J].时珍国医国药,2004,15(8):542
- [2] 张雪,褚文静,刘伟娜,等.高效液相色谱-二极管阵列检测法测定冠心宁注射液中丹参素、原儿茶醛酸、阿魏酸、迷迭香酸和丹酚酸B[J].中草药,2010,41(2):234-236.
- [3] 王辉.冠心宁注射液致不良反应一例[J].华北国防医药,2006,18(4):237.
- [4] 曹少军.冠心宁注射液不良反应2例分析[J].中国误诊学杂志,2009,9(19):4771-4772.

中草药杂志社4种期刊被国际检索系统收录近况

天津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》和《药物评价研究》4种期刊在主编的领导下,在编委专家、广大作者和读者的大力支持下,被国际检索系统收录情况又向前推进了一大步。

2011年,《中草药》和CHM被美国剑桥科学文摘社(Cambridge Scientific Abstracts, CSA)收录,至此,《中草药》杂志已被11个国际检索系统收录;CHM还与英国《国际农业与生物科学研究中心》(Centre for Agriculture and Bioscience International, CABI)签订收录协议,至此,CHM已被5个国际检索系统收录,目前正接受两大国际知名检索系统——SCIE和MEDLINE的审核;《现代药物与临床》和《药物评价研究》杂志自2009年改刊以来,先后被波兰《哥白尼索引》(Index of Copernicus, IC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's Periodicals Directory, Ulrich PD)和美国《化学文摘(网络版)》(Chemical Abstracts, CA)收录,CSA也正在对这2种期刊审核。

天津中草药杂志社

网址: www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com