

注射用益气复脉（冻干）化学成分及质量控制研究进展

鞠爱春^{1,2}, 罗瑞芝³, 苏小琴^{1,2}, 秦袖平^{1,2}, 李德坤^{1,2}, 周大铮^{1,2}, 叶正良^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300402

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300402

3. 天津中医药大学, 天津 300190

摘要: 注射用益气复脉（冻干）处方源于经典古方生脉散，由红参、麦冬和五味子3味中药组成，主要化学成分为三萜皂苷类、甾体皂苷类、木脂素类、糖类及其他成分。临床上主要用于治疗冠心病劳累型心绞痛及慢性心功能不全等心血管系统疾病。本文就近10年注射用益气复脉（冻干）的化学成分、药材质量评价、产品质量控制方法以及配伍稳定性研究进行综述，为临床上更加安全合理用药提供依据和参考。

关键词: 注射用益气复脉（冻干）；化学成分；质量控制；配伍合理性

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)03-0365-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.03.003

Research progress on chemical composition and quality control of Yiqi Fumai Lyophilized Injection

JU Aichun^{1,2}, LUO Ruizhi³, SU Xiaoqin^{1,2}, QIN Xiuping^{1,2}, LI Dekun^{1,2}, ZHOU Dazheng^{1,2}, YE Zhengliang^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300402, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300402, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Yiqi Fumai Lyophilized Injection is a modern preparation derived from the famous ancient prescription of Sheng-mai San, consisting of three traditional Chinese medicines of *Panax ginseng*, *Ophiopogon japonicus*, and *Schisandra chinensis*. The main chemical components are triterpenoid saponins, steroid saponins, lignans, carbohydrates, and other ingredients. It is mainly used for the treatment of cardiovascular diseases such as angina pectoris of coronary heart disease and chronic cardiac insufficiency. In this article, the contents of chemical components, quality control of raw materials and preparation, and compatibility in the past 10 years are reviewed, providing a basis and reference for safer and rational drug use in clinic.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; chemical composition; quality control; reasonableness of compatibility;

注射用益气复脉（冻干）（以下简称“YQFM”）是依据古方生脉散，利用现代工艺精制而成的中药新剂型，由天津天士力之骄药业有限公司独家生产，于2007年由国家药监局批准上市。YQFM由红参、麦冬、五味子组成，具有益气复脉、养阴生津的功效。最早《医学启源》记载：“麦门冬气寒，味微苦、甘，治肺中伏火，脉气欲绝，加五味子、人参二味，为生脉散，补肺中元气不足”，《医方集解》中有解

释：“心主脉，肺朝百脉，补肺清心，气充而脉复，故曰生脉也”^[1]。YQFM既保留了古方生脉散良好的临床疗效，又具有注射剂的优势特点，起效迅速且疗效持久，严格的质量控制有利于保证临床应用的安全、有效。

现代研究表明，YQFM主要化学成分为三萜皂苷、甾体皂苷、木脂素、糖及其他成分^[2-5]。本文现就近十年国内外期刊中有关YQFM的化学成分、药

收稿日期: 2018-01-12

基金项目: 天津市中药注射剂关键技术校企协同创新实验室建设（项目编号: 17PTSJJC00090）

第一作者: 鞠爱春（1973—），男，高级工程师，研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。Tel: (022)86342096 E-mail: juach@tasly.com

*通信作者: 叶正良，男，博士，研究员，研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: yezl@tasly.com

材质量评价、产品质量控制方法以及配伍稳定性研究进行全面总结。

1 化学成分

近年来,很多学者对 YQFM 中所含的化学成分进行了大量的研究,目前已经确定 YQFM 所含的化学成分包括三萜皂苷类、甾体皂苷类、木脂素类、糖类及其他类成分。

1.1 三萜皂苷类

YQFM 中的三萜皂苷主要是来自红参药材。主要包括达玛烷型和齐墩果烷型皂苷 (OLE 型),其中达玛烷型皂苷又包括原人参二醇型皂苷 (PPD 型) 和原人参三醇型皂苷 (PPT 型)。

研究者^[2,6-10]从 YQFM 中共鉴定出 17 种 PPD 型皂苷,分别为人参皂苷 Rb₁ (ginsenoside Rb₁, 1)、人参皂苷 Rb₂ (ginsenoside Rb₂, 2)、人参皂苷 Rb₃ (ginsenoside Rb₃, 3)、人参皂苷 Rc (ginsenoside Rc, 4)、人参皂苷 Rd (ginsenoside Rd, 5)、*R*-人参皂苷 Rg₃ (*R*-ginsenoside Rg₃, 6)、*R*-人参皂苷 Rh₂ (*R*-ginsenoside Rh₂, 7)、人参皂苷 F₂ (ginsenoside F₂, 8)、人参皂苷 Rk₁ (ginsenoside Rk₁, 9)、Ra₁/Ra₂ (ginsenoside Ra₁/Ra₂, 10)、人参皂苷 Ra₃ (ginsenoside Ra₃, 11)、人参皂苷 Rs₁/Rs₂ (ginsenoside Rs₁/Rs₂, 12)、三七皂苷 Ft₁ (notoginsenoside Ft₁, 13)、人参皂苷 Rs₅ (ginsenoside Rs₅, 14)、人参皂苷 Rs₄ (ginsenoside Rs₄, 15)、人参皂苷 Rg₅ (ginsenoside Rg₅, 16)、*S*-人参皂苷 Rg₃ (*S*-ginsenoside Rg₃, 17)。

从 YQFM 中鉴定的 PPT 型皂苷类化合物有三七皂苷 R₁ (notoginsenoside R₁, 18)、人参皂苷 Re (ginsenoside Re, 19)、人参皂苷 Rf (ginsenoside Rf, 20)、人参皂苷 Rg₁ (ginsenoside Rg₁, 21)、*S*-人参皂苷 Rg₂ (*S*-ginsenoside Rg₂, 22)、人参皂苷 Rh₁ (ginsenoside Rh₁, 23)、三七皂苷 R₂ (notoginsenoside R₂, 24)、20-glc-人参皂苷 Rf (20-glc-ginsenoside Rf, 25)、人参皂苷 F₁ (ginsenoside F₁, 26)、人参皂苷 Rg₆ (ginsenoside Rg₆, 27)、人参皂苷 Rk₃ (ginsenoside Rk₃, 28)、人参皂苷 F₄ (ginsenoside F₄, 29)、人参皂苷 Rh₄ (ginsenoside Rh₄, 30)、*R*-人参皂苷 Rg₂ (*R*-ginsenoside Rg₂, 31)^[2,6-10]。

另外,从 YQFM 中鉴定出 3 个 OLE 型皂苷,包括人参皂苷 Ro (ginsenoside Ro, 32)、saponin Rb-2 (33) 和 chikusetsu saponin Iva (34)^[2,8]。

1.2 甾体皂苷类

YQFM 中的甾体皂苷类成分主要是来自麦冬

药材。YQFM 中甾体皂苷类化合物无主要有麦冬皂苷 C (ophiopoaponin C, 35)、ophiogenin-3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -*D*-glucopyranoside (36)、pennogenin-3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -*D*-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -*D*-glucopyranoside (37)、prazerigenin A 3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -*D*-glucopyranoside (38)^[2]。

1.3 木脂素类

YQFM 中的木脂素类成分主要是来源于五味子药材。YQFM 中已鉴定出五味子醇甲 (schizandrol A, 39)、五味子醇乙 (schizandrol B, 40)、当归酰戈米辛 H (angeloylgomisin H, 41)、当归酰戈米辛 Q (angeloylgomisin Q, 42)、五味子甲素 (deoxyschizandrin, 43)、五味子乙素 (γ -schizandrin, 44)、戈米辛 D (gomisin D, 45)、戈米辛 M₁ (gomisin M₁, 46)、戈米辛 N (gomisin N, 47)、 γ -schizandrin (48)、戈米辛 E (gomisin E, 49)、戈米辛 S (gomisin S, 50)、异五味子素/五味子酯丙 (isoschizandrin/schizanthrin C, 51)、苯甲酰戈米辛 Q (benzoylgomisin Q, 52)、五味子酯甲 (schizanthrin A, 53)、五味子酯乙 (schizanthrin B, 54)^[2-3,7-8,11]。

1.4 糖类

YQFM 中含有的单糖及二糖类^[3]主要为果糖 (fructose, 55)、葡萄糖 (glucose, 56)、蔗糖 (sucrose, 57) 及麦芽糖 (maltose, 58)。

1.5 其他类

从 YQFM 中还鉴定出 2 个高异黄酮类成分^[2]: 5, 2'-dihydroxy-7, 8, 4'-trimethoxy-6-methylhomoisoflavanone (59)、homoisoflavanone (60), 1 个龙脑苷类化合物^[2]: *L*-borneol-7-*O*-[β -*D*-apiofuranosyl (1 $\rightarrow$ 6)]- β -*D*-glucopyranoside (61), 及 5-羟甲基糠醛 (62)。逢小倩等^[4]采用 GC-MS 结合甲酯化衍生的方法对 YQFM 中大孔吸附树脂碱醇洗脱部分进行了研究,共鉴定 11 个脂肪酸类化合物,包括苯甲酸 (63)、肉桂酸 (64)、香草酸 (65)、壬二酸 (66)、对羟基肉桂酸 (67)、3, 5-二甲氧基-4-羟基苯酰肼 (68)、阿魏酸 (69)、棕榈酸 (70)、亚油酸 (71)、亚麻酸 (72)、硬脂酸 (73)。另外, YQFM 中还含有一定含量的钠离子^[5]。

2 YQFM 中药材质量评价研究

YQFM 由红参、麦冬及五味子 3 味中药组成,属于复方制剂,为保证产品的药效物质稳定,有必要对方中 3 种药材进行全面的质量评价研究。早期

多采用外观鉴定、显微鉴别等手段,或者个人主观经验对药材进行真伪、优劣评价,常会存在一定问题。随着高效液相色谱、气相色谱、液质联用等现代分析手段与指纹图谱、代谢组学等先进技术的出现,很多新技术逐渐被应用到红参、麦冬及五味子药材的质量评价研究中。

2.1 红参

红参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的栽培品经蒸制后的干燥根和根茎。人参主要化学成分为皂苷、挥发油、多糖、蛋白质及无机元素等成分^[12]。红参味甘,微苦,性温,归脾、肺、心经,具有大补元气、复脉固脱、益气摄血之功效。红参作为 YQFM 中的君药,学者对其药材产地、栽培方式、生长年限、药用部位及加工工艺等进行了大量研究。

吴雪松等^[13-14]对东北三省不同产地人参及其加工品的外观形状、非皂苷、总皂苷及单体皂苷类成分进行了比较研究,结果表明长白、集安、抚松、靖宇等4个产地的人参药材综合评价价值较高。朱丽娟等^[15]对吉林省长白县不同移栽制红参的外观形状、皂苷及非皂苷类含量进行了评价研究,结果不同栽培方式下的红参各项指标均符合中国药典要求,但仍存在一定差异。常相伟等^[16-18]利用 UPLC-Q-TOF-MS 结合代谢组学技术对林下山参不同年限、不同部位进行分析,发现人参不同生长年限、不同药用部位化学成分存在差异。脂溶性成分、人参皂苷 R_o 和姜状三七皂苷 R_1 在红参不同部位中存在含量差异,研究表明这3种成分在芦头及参须中的含量均大于主根^[19-20]。此外,红参加工过程人参皂苷 R_o 和姜状三七皂苷 R_1 存在转化关系^[21]。李卓艳等^[22]采用正交试验,以人参总皂苷及人参皂苷 R_{g3} 为指标,考察了红参不同加工工艺,认为红参最佳加工工艺是蒸制4 h, 70℃烘制8 h。

2.2 麦冬

麦冬为百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L.f) Ker-Gawl. 的干燥块根。麦冬主要化学成分包括甾体皂苷类、高异黄酮类、多糖及氨基酸等成分^[23]。麦冬味甘、微苦,性微寒,归肺、心、胃经。具有养阴润肺、益胃生津、清心除烦的功效。麦冬作为 YQFM 中的臣药,学者对其产地、土壤环境、质量控制等方面进行了大量研究。

张莲婷等^[24-25]对浙江、四川等产地的麦冬药材及种植土壤进行了研究,结果认为土壤环境的农药

及重金属残留、土壤酶活性等因素对药材质量有较大影响。刘雪等^[26]考察了6个产地麦冬中游离果糖及多糖水解后果糖含量,结果表明不同产地其含量存在差异。贾诚等^[27-29]对川麦冬药材中麦冬皂苷 D、D'、甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬黄烷酮 B 和 6-醛基异麦冬黄烷酮 A 进行了测定,并以甲基麦冬黄烷酮 A 为参照,建立川麦冬药材黄酮类 HPLC 指纹图谱。

2.3 五味子

五味子为木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实。五味子中的成分主要是木脂素、挥发油、多糖、有机酸等,此外,还含有活性较好的降三萜类成分^[30]。五味子味酸,性温,归肺、肾、心经,具有敛肺滋肾、生津敛汗、涩精止泻、宁心安神的功效。五味子作为 YQFM 中的佐药,学者对其产地、采收期、干燥方式及质量控制等方面进行了研究。

研究者以外观形状、水溶性浸出物、灰分及挥发油、木脂素含量等为考察指标,对不同产地^[31]、不同采收期^[32-33]、不同干燥方法^[33-34]五味子药材质量进行研究,结果表明不同产地的五味子药材灰分、浸出物、五味子醇甲均符合《中国药典》要求,但不同产地药材质量仍存在一定差异;不同采收期对五味子中五味子醇甲、有机酸、总糖的含量有一定影响,并确定9月上旬为最佳采收期;不同干燥方式对五味子质量也有明显影响,综合认为50℃烘干为其最佳干燥工艺。王薇丹等^[35]以东北地区10个产地的五味子药材为研究对象,建立五味子药材 HPLC 指纹图谱,结果表明其相似度均大于0.992,并确定了17个共有峰,为全面评价五味子药材质量提供参考。五味子在加工过程中会产生5-羟甲基糠醛(5-HMF),李越等^[36]采用 HPLC-UV 法测定了五味子药材鲜果、干燥后的全果、果肉、种子中的5-HMF,结果表明5-HMF可能产生于烘干过程,提示在五味子药材干燥过程中应对5-HMF含量进行监控。

3 质量控制

质量可控是中药注射剂安全有效的基础和保障。研究者运用多种检测方法,包括高效液相色谱、近红外光谱及 UPLC-MS/MS 等手段,对 YQFM 生产工艺、中间体、制剂控制开展了很多研究工作。

3.1 工艺过程控制

在 YQFM 生产过程中,红参采用“醇提水沉”,

麦冬和五味子采用“水提醇沉”的制备工艺,提取过程的多种参数会影响其提取效率,有必要对其生产工艺过程进行监控和研究。目前多位学者已对相关生产工艺进行了研究,为其细化工艺、优化参数及精准过程控制提供参考。

有学者发现红参药材中油脂类成分可能影响制剂的澄明度,李真等^[37]研究认为红参提取液中油脂类含量与浊度成正相关,可通过测定浊度来控制油脂类含量,进而提高制剂的澄明度。红参、麦冬提取液中含有大分子类物质,在制剂过程中需使用超滤膜将其去除,但不同类别的超滤膜对有效成分截留不同。彭菲等^[38-39]考察不同材质及不同截留相对分子质量超滤膜对人参皂苷、高异黄酮类及麦冬皂苷类成分的影响,发现纤维素(RC)材质的超滤膜对人参皂苷、高异黄酮类成分的透过率要优于聚醚砜(PES)材质的超滤膜,而麦冬皂苷类成分的透过率则与其极性相关。张璐欣等^[40]考察了麦冬提取工艺过程中多糖的变化规律,发现整个过程中糖类物质相对分子质量分布值变化程度先增大后减小,说明糖降解时相对分子质量分布值减小。李越等^[41]对五味子药材提取不同阶段各提取液中5-HMF含量进行了测定,并找出其变化规律,发现在减压干燥过程中5-HMF含量明显降低,这与干燥温度和时间有关。徐敏等^[42]采用近红外光谱技术结合多元变量统计,建立五味子药材提取过程控制模型(MSPC),所建立的模型应用到实际生产中,可以有效的实现在线监测,弥补仅依靠成品检验保证产品质量的不足。

3.2 中间体质量控制

红参、麦冬和五味子提取物作为制剂中间体,提取过程会受提取溶剂、时间及温度等因素的影响,使得不同批次之间的提取物质量可能存在一定差异。因此,有必要对YQFM中间体进行进一步质量控制。

杨会芳等^[43]、逢小倩等^[44]采用HPLC-UV法对红参提取物中 α -亚麻酸、亚油酸及麦芽酚成分进行了含量测定,结果表明不同批次红参提取物这3种成分含量存在一定差异。韩晓萍等^[45]利用HPLC-UV法测定五味子提取物中de-hydroxy arisanlactone D、25-hydroxy schindilactone、schindilachone A及lancifodilactone D等4种类三萜物质的含量。张奇等^[46]使用电位滴定法测定了五味子提取物中总有机酸含量。五味子长期以木脂素类

为质控指标,存在片面性,学者开发的类三萜类物质、总有机酸测定等多种检测方式,为其质量全面控制提供参考。

3.3 制剂质量控制

YQFM 现行法定质量标准为国家食品药品监督管理局国家标准 YBZ07062006-2009Z-2015。本质量标准的控制项目包括《中国药典》一部附录制剂通则“注射剂”项下要求的装量差异、可见异物等质量控制指标,即性状、鉴别、pH值、水分、炽灼残渣、异常毒性、过敏反应物质、溶血与凝聚、指纹图谱、含量(单体皂苷、多糖、五味子醇甲)等。此外,有学者用HPLC、UPLC-MS、近红外光谱等方法对除法定标准之外的其他指标进行了定量、指纹图谱等更深入的研究。

3.3.1 含量测定 乔晓莉等^[7]建立了UPLC-MS/MS法对YQFM中人参皂苷Rb₁、Re、Rg₁、Rc、Rd、Rf、Rg₃、F₂、三七皂苷R₁、五味子醇甲、五味子醇乙、五味子甲素及五味子乙素等13种成分进行定量分析。习斌斌等^[5]对YQFM中钠离子含量进行测定,结果表明6批制剂中钠离子含量为19.05~20.67 mg/g。褚延斌等^[8]建立一测多评法(QAMS法)对YQFM中人参皂苷Rb₁、Rg₁、Re、Rf、Rc、Ro、Rb₂、Rd及五味子醇甲9种成分进行含量测定,结果表明QAMS法与外标法测定结果之间无明显差异,可用于多成分的质量控制。周丹丹^[9]采用LC-MS对YQFM中7种人参皂苷成分及五味子醇甲进行结构确认并采用HPLC-DAD法对这8种成分进行含量测定,结果表明15批次的制剂中这8种成分平均含量分别为Rf 0.409 mg/g, Rb₁ 2.594 mg/g, Rb₂ 1.485 mg/g, Rb₃ 0.219 mg/g, Rd 1.029 mg/g, Rg₃ 0.866 mg/g, 20(S)-人参皂苷F₂ 0.411 mg/g, 五味子醇甲 0.164 mg/g。

学者除了对多指标成分进行含量测定之外,还建立了多项测定大类成分的方法。张奇等^[11]建立五味子醇乙、当归酰戈米辛H、当归酰戈米辛Q相对应五味子醇甲的响应因子(F值),以F值确定总木脂素含量,结果表明HPLC-峰面积归一法较紫外分光光度法更能反映其总木脂素含量。近红外光谱定量分析技术具有快速、简便、样品处理方便且无须破坏样品等特点,是一种较为理想的质量控制方法。韩晓萍等^[47-48]探讨了近红外光谱技术在测定YQFM总皂苷、10种人参皂苷的含量上的使用,结果表明运用偏最小二乘回归法所建立的模型R₂和

RMSECV 较好,可实现对其皂苷类物质快速检测。张立峰等^[49]采用 60 批 YQFM 及 31 批阴性对照制剂进行全谱分析,建立近红外定性分析模型,结果表明该模型灵敏度高,可以用于 YQFM 的定性鉴别。

3.3.2 指纹图谱 单一指标成分或者大类成分的测定并不能有效评价制剂质量,而中药指纹图谱信息量丰富,可以全面反映制剂质量。目前,YQFM 指纹图谱研究多采用高效液相色谱法。

周丹丹等^[6]对 12 批 YQFM 样品进行分析,建立了 HPLC 指纹图谱,结果表明不同批样品相似度大于 0.90,确定了指纹图谱中 23 个共有峰,并通过 LC-MS 联用技术对 12 个色谱峰进行了结构确认。何珊珊等^[50]建立了 3 种指纹图谱分析方法评价 YQFM 中皂苷类及木质素类物质的指纹图谱,结果表明采用夹角余弦法与相关系数法评价方法差异不大,而欧氏距离法无法获得图谱的真实相似程度。某些物质因其结构特点,仅依靠化学检测难以达到检识目的,因此化学指纹图谱有时并不能全面反映制剂质量。生物热活性指纹图谱可较为全面监测中药生物活性,有效地弥补化学指纹图谱的不足。闫琰等^[51]对 YQFM 的化学特征图谱及生物热活性指纹图谱进行了研究,并通过 Fischer 判别对其进行分析,结果表明化学特征图谱可较好辨识过期样品,生物热活性指纹谱可准确辨识特殊样品,生物热活性指纹谱可丰富评价 YQFM 质量波动的质控方法。

3.3.3 其他 大分子物质如蛋白质、糖类等成分以及色素类物质、细菌内毒素等均可能成为临床发生致敏反应的成分,而中药注射剂常为静脉给药,起效快,一旦发生不良反应,后果较为严重,因此建立其大分子物质的检测、色泽控制、细菌内毒素检查等方法显得尤为重要。

韩晓萍等^[52]建立 HPGPC-RID 方法测定 YQFM 中大分子物质,结果显示多批 YQFM 中均未检测出大分子物质。彭菲等^[53]则采用 HPGPC-ELSD 法测定 YQFM 中大分子物质,与 RID 法相比增大了样品浓度,提高了糖苷类大分子物质检测的灵敏度。结果表明 10 批 YQFM 中均未检测出大分子物质。在颜色检测方面,传统采用目测检查药品溶液颜色的方法,此方法受个人主观影响大。吴衍凤等^[54]利用色差计法测定 YQFM 样品的色泽,结果客观,可用于控制产品质量。在内毒素检测方面,王志伟等^[55]采用动态浊度法测定 YQFM 中细菌内毒素含量,通过干扰实验、验证实验及供试品细菌内毒素定量测

定,最终确定 YQFM 稀释 8 倍进行内毒素测定。

4 配伍稳定性和药物相互作用

临床上中药注射剂被广泛使用,为满足复杂疾病或其伴随病症治疗的需要,往往需要联合用药。不同性质的药物在体外混合或体内相遇很有可能会引发一系列的物理化学性质的改变,这不仅影响着药物的临床使用疗效,也存在重大安全隐患,而且在国家食品药品监督管理局发布的《关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知》基本技术要求中也明确指出,要对临床常用药品的配伍稳定性进行研究。

0.9%氯化钠注射液和 5%葡萄糖注射液是 YQFM 最常用的溶媒,赵彬琳等^[56]对其配伍稳定性进行考察,试图为临床配伍使用提供合理性依据。研究结果显示,YQFM 与 0.9%氯化钠注射液以及 5%葡萄糖注射液配伍后其外观颜色、pH 值、紫外吸收光谱和不溶性微粒数量等指标均符合现用药典规定标准,说明其配伍稳定。果糖注射液、木糖醇注射液是临床较常用的能量补充剂和溶媒,吕芳等分别对果糖注射液^[57]、木糖醇注射液^[58]与 YQFM 在室温条件下的配伍情况进行了研究。配伍后 6 h 内药液的色泽、pH 值、不溶性微粒数量、紫外全波长扫描图谱以及 YQFM 主要活性成分的含量等均无明显变化。这表明,在室温条件下,果糖注射液、木糖醇注射液与 YQFM 6 h 内配伍稳定,符合临床使用要求。

刘红宇等^[59]和冯雪等^[60]以 YQFM 作为模式药,选择其临床常联合使用的注射剂进行配伍相容性考察,等温滴定量热方法(ITC)结果显示,YQFM 与盐酸肾上腺素注射液、维生素 C 注射液滴定过程为焓驱动反应,释放热量较大,两者之间的相互作用以化学反应为主,内在物质发生了改变。与 5%葡萄糖注射液相互作用以物理反应为主,活性成分仅被溶解稀释。冯雪等^[61]通过对 YQFM 与常用联合用药呋塞米注射液、去乙酰毛花苷注射液合用前后的 pH、不溶性微粒、液相图谱等理化特征信息进行检测,建立了注射剂联合用药安全性评价序贯检测模式,为中西药注射剂的安全使用提供可靠支持。此外,基于 YQFM 安全相关物质 5-HMF 的研究结果显示,5-HMF 在所选溶媒中不稳定,降解产物可能引发不良反应^[62],因此研究者认为 5-HMF 及其降解产物的动态监测作为中药注射剂安全性评价的一部分,是中药注射剂不良反应早期预警方法的重

要方面。

5 小结

YQFM 作为临床广泛使用的现代创新中药,既保留了古方生脉散良好的临床疗效,又具有注射用冻干粉针的优势特点,具有质量稳定、起效迅速、便于保存和运输等特点。很多学者应用现代科学技术手段,对其化学成分、组方药材及质量控制进行了深入研究。YQFM 所含化学成分明确,包括三萜皂苷、甾体皂苷、木脂素等活性成分,组方药材质量评价可有效保障所选药材的质量可靠,并从生产过程控制、中间体及制剂控制等多层面综合评价 YQFM 的内在质量,确保产品批次间质量均一性和稳定性。

基于临床频繁联合用药的事实,中药注射剂的配伍稳定性和药物相互作用研究至关重要。在今后的工作中,YQFM 临床配伍使用的合理性仍有待进一步完善。同时,质量再评价工作也应作为一项长期工程来抓,继续深入开展 YQFM 物质基础及质量控制研究,以确保临床使用安全、有效。

参考文献

- [1] 严永清,吴建新.生脉散的历史文献考查[J].中国中药杂志,1989,14(5):3-5.
- [2] Liu C H, Ju A C, Zhou D Z, et al. Simultaneous qualitative and quantitative analysis of multiple chemical constituents in YiQiFuMai Injection by ultra-Fast liquid chromatography coupled with ion trap time-of-flight mass spectrometry [J]. Molecules, 2016, 21(5): 640-653.
- [3] 吕芳,叶正良,李德坤,等.加热时间对注射用益气复脉(冻干)药液中不同成分的影响研究[J].陕西中医,2012,33(10):1414-1416.
- [4] 逢小倩,叶正良,李德坤,等.注射用益气复脉(冻干)碱醇洗脱部分甲酯化方法的研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(22):96-99.
- [5] 习斌斌,徐敏,李德坤,等.HPLC-ELSD测定注射用益气复脉(冻干)中钠离子含量[J].药物分析杂志,2016,36(08):1503-1507.
- [6] 周丹丹,王蕴华,李凡,等.注射用益气复脉(冻干)的HPLC指纹图谱研究[J].药物分析杂志,2009,29(11):1900-1904.
- [7] 乔晓莉,肖学风,周大铮,等.UPLC-MS/MS法同时测定注射用益气复脉(冻干)中13种成分[J].中草药,2014,45(23):3402-3407.
- [8] 褚延斌,苏小琴,李德坤,等.基于一测多评法对注射用益气复脉(冻干)中9种成分的质量控制研究[J].中草药,2017,48(17):3537-3544.
- [9] Zhou D D, Jiang S J, Tong L, et al. Quantitative determination of eight major constituents in the

traditional Chinese medicinal Yi-Qi-Fu-Mai preparation by LC [J]. Chromatographia, 2009, 70(9): 969-974.

- [10] 周梦鸽,宋生有,韩彦琪,等.UPLC-ESI-Q-TOF-MS技术在注射用益气复脉(冻干)成分鉴定中的应用[A]//首届全国方剂组成原理高峰论坛论文集[C].黄山:中国实验方剂学杂志社,天津中医药编辑部,2012.
- [11] 张奇,叶正良,王薇丹,等.HPLC-峰面积归一法测定注射用益气复脉(冻干)中总木脂素的含量[J].辽宁中医杂志,2011,38(11):2239-2241.
- [12] 常相伟,赵颖,李德坤,等.林下山参化学成分及鉴别评价研究进展[J].中草药,2016,47(11):1982-1991.
- [13] 吴雪松,叶正良,郭巧生,等.东北不同产地人参及其加工品人参皂苷类成分的比较分析[J].中草药,2013,44(24):3551-3556.
- [14] 吴雪松,叶正良,郭巧生,等.东北不同产地人参及其加工品外观性状及非皂苷类成分比较分析[J].中国中药杂志,2012,37(16):2383-2387.
- [15] 朱丽娟,叶正良,郭巧生,等.不同移栽制红参品质的初步比较研究[J].中国中药杂志,2013,38(01):40-44.
- [16] 常相伟,李德坤,王彤,等.基于UHPLC-QTOF/MS的植物代谢组学技术鉴别林下山参的不同部位[J].药学学报,2016,51(10):1609-1615.
- [17] 常相伟,王博然,王彤,等.基于UPLC-Q-TOF/MS的植物代谢组学技术鉴别林下山参的生长年限[J].中国中药杂志,2016,41(19):3609-3614.
- [18] Chang X, Zhang J, Li D, et al. Nontargeted metabolomics approach for the differentiation of cultivation ages of mountain cultivated ginseng leaves using UHPLC/QTOF-MS [J]. J Pharmaceut Biomed, 2017, 141: 108-122.
- [19] 杨会芳,李德坤,周大铮,等.红参中非挥发脂溶性成分含量测定[J].人参研究,2014,26(01):6-8.
- [20] 朱琼,李德坤,周大铮,等.人参中人参皂苷 Ro 和姜状三七皂苷 R1 的含量测定[J].人参研究,2014,26(03):9-13.
- [21] 朱琼,李德坤,周大铮,等.人参皂苷 Ro 碱水解动力学研究及水解产物结构解析[J].中国中药杂志,2014,39(05):867-872.
- [22] 李卓艳,李德坤,周大铮,等.正交试验法优选红参加工工艺[J].中成药,2011,33(06):1005-1007.
- [23] 张璐欣,周学谦,李德坤,等.麦冬多糖的化学组成、分析方法和药理作用研究进展[J].药物评价研究,2017,40(02):279-284.
- [24] 张莲婷,郭巧生,叶正良.麦冬类药材种植土壤和药材中有机氯农药及重金属残留分析[J].中国中药杂志,2010,35(09):1100-1103.
- [25] 张莲婷,叶正良,郭巧生.土壤因子对麦冬活性成分影响研究[J].中国中药杂志,2010,35(11):1372-1377.
- [26] 刘雪,杨会芳,李德坤,等.HPLC-ELSD法测定不同产地麦冬及山麦冬中的果糖[J].中成药,2016,38(04):850-853.
- [27] 贾诚,叶正良,姜秀晶,等.ELSD-HPLC法测定麦冬

- 药材中麦冬皂苷 D、D' 含量 [J]. 现代中药研究与实践, 2012, 26(03): 79-81.
- [28] 贾 诚, 叶正良, 姜秀晶, 等. HPLC 同时测定麦冬药材中 3 种黄酮类成分的含量 [J]. 中国药学杂志, 2011, 46(15): 1209-1211.
- [29] 贾 诚, 叶正良, 姜秀晶, 等. 川麦冬药材中黄酮类成分 HPLC 指纹图谱的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(06): 1182-1184.
- [30] 王薇丹, 周大铮, 叶正良. 五味子属植物降三萜成分研究进展 [J]. 中成药, 2009, 31(12): 1912-1916.
- [31] 沈 文, 叶正良, 郭巧生. 东北不同产地五味子药材品质研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(22): 3016-3020.
- [32] 安开龙, 李德坤, 周大铮, 等. 五味子果实生长发育及化学成分动态变化研究 [J]. 江苏农业科学, 2015, 43(01): 234-239.
- [33] 张 奇, 叶正良, 李德坤, 等. 不同加工方法和成熟阶段对五味子主要化学成分的影响 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13): 1722-1724.
- [34] 安开龙, 李德坤, 周大铮, 等. 不同干燥方法对五味子药材品质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2900-2906.
- [35] 王薇丹, 叶正良, 宋丽丽, 等. 五味子液相色谱指纹图谱的研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(21): 2871-2873.
- [36] 李 越, 安开龙, 李德坤, 等. HPLC-UV 法测定五味子中 5-羟甲基糠醛 [J]. 中成药, 2015, 37(01): 141-144.
- [37] 李 真, 杨会芳, 李德坤, 等. 红参提取液浊度测定方法及油脂类物质对浊度影响研究 [J]. 人参研究, 2015, 27(02): 4-7.
- [38] Liu C H, Qi J, Zhou D Z, et al. Influence of ultrafiltration membrane on ophiopogonins and homoisoflavonoids in *Ophiopogon japonicus* as measured by ultra-fast liquid chromatography coupled with ion trap time-of-flight mass spectrometry [J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(2): 121-141.
- [39] 彭 菲, 叶正良, 李德坤, 等. 不同材质及不同截留分子量超滤膜对人参皂苷类成分的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(05): 937-940.
- [40] 张璐欣, 周学谦, 李德坤, 等. 麦冬提取工艺多糖变化规律研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(07): 1007-1011.
- [41] 李 越, 慕升君, 李德坤, 等. 五味子提取过程中 5-羟甲基糠醛的变化规律及影响因素研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(28): 3980-3983.
- [42] 徐 敏, 张 磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱技术和多变量统计过程控制的五味子提取生产过程监测方法 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 3906-3911.
- [43] 杨会芳, 李德坤, 周大铮, 等. HPLC 法测定红参提取物中的 α -亚麻酸、亚油酸 [J]. 药物评价研究, 2015, 8(05): 523-526.
- [44] 逢小倩, 叶正良, 李德坤, 等. HPLC 法测定红参提取物中麦芽酚的含量 [J]. 陕西中医, 2013, 34(11): 1542-1543.
- [45] 韩晓萍, 李德坤, 周大铮, 等. HPLC 同时测定五味子提取物中的 4 种三萜内酯类物质的含量 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(16): 2226-2229.
- [46] 张 奇, 叶正良, 李德坤, 等. 电位滴定法测定五味子提取物中总有机酸的含量 [J]. 陕西中医, 2011, 32(03): 342-343.
- [47] 韩晓萍, 李德坤, 周大铮, 等. 近红外光谱法快速测定注射用益气复脉(冻干)中人参总皂苷的含量 [J]. 光谱实验室, 2011, 28(04): 1888-1891.
- [48] 韩晓萍, 李德坤, 周大铮, 等. 近红外光谱法测定注射用益气复脉(冻干)中的 10 种人参皂苷 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(12): 1603-1605.
- [49] 张立峰, 韩晓萍, 郭全兴, 等. 近红外光谱技术在注射用益气复脉定性分析中的应用价值 [J]. 求医问药(下半月), 2012, 10(06): 294-295.
- [50] 何珊珊, 岳洪水, 宋丽丽, 等. 注射用益气复脉(冻干) HPLC 指纹图谱研究 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(04): 390-393.
- [51] 闫 琰, 鄢 丹, 张 萍, 等. 主要基于生物热力学表征的中药注射剂(注射用益气复脉冻干)质量评控方法的研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(01): 41-45.
- [52] 彭 菲, 叶正良, 李德坤, 等. HPGPC-ELSD 法检测注射用益气复脉(冻干)中糖苷类大分子物质 [J]. 中成药, 2014, 36(05): 1098-1100.
- [53] 韩晓萍, 叶正良, 王薇丹, 等. HPGPC 法检测注射用益气复脉(冻干)中的糖苷类大分子物质 [J]. 中成药, 2011, 33(05): 814-817.
- [54] 吴衍凤, 李德坤, 周大铮, 等. 色差计法测定注射用益气复脉(冻干)溶液的颜色 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(01): 52-53.
- [55] 王志伟, 高钧, 胡 靖, 等. 动态浊度法测定益气复脉(冻干)中细菌内毒素的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(05): 409-411.
- [56] 赵彬琳, 乔化民. 注射用益气复脉与两种常规输液配伍的稳定性 [J]. 医药导报, 2011, 30(10): 1363-1364.
- [57] 吕 芳, 叶正良, 李德坤, 等. 注射用益气复脉(冻干)与果糖注射液的配伍稳定性考察 [J]. 天津中医药, 2013, 30(3): 175-178.
- [58] 吕 芳, 叶正良, 兰淑玲, 等. 注射用益气复脉(冻干)与木糖醇注射液的配伍稳定性研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(5): 1124-1126.
- [59] 刘红宇, 马丽娜, 冯 雪, 等. 基于等温滴定量热法的注射用益气复脉(冻干)临床联合用药相容性研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 889-893.
- [60] 冯 雪, 鄢 丹, 闫 琰, 等. 基于等温滴定量热技术表征的中药注射剂临床联合用药相容性评价 [J]. 药学报, 2011, 46(3): 322-328.
- [61] 冯 雪, 鄢 丹, 肖小河, 等. 中西药注射剂联合用药安全性评价序贯检测 [J]. 中国药房, 2010, 21(47): 4465-4467.
- [62] 闫 琰, 鄢 丹, 张 萍, 等. 中药注射剂不良反应早期预警方法的研究(I)—安全相关物质 5-羟甲基糠醛的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2268-2270.