

参麦注射液的质量控制、毒性及临床配伍研究进展

李响明^{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。主要从影响参麦注射液安全的热原、溶血、过敏、细菌内毒素、有机试剂残留的质量控制; 与化学成分及辅料相关的毒性研究; 与稀释剂、常用药物和不建议配伍药物的临床配伍研究3个方面加以综述, 为提高产品安全质量控制、降低不良反应发生率提供参考。

关键词: 参麦注射液; 安全性; 质量控制; 毒性研究; 临床配伍

中图分类号: R286.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)11-2294-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.034

Advances in quality control, toxicity and clinical compatibility of Shenmai Injection

LI Xiangming¹, SUN Shengbin^{2,3}, JIANG Guozhi³

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 *Ginseng Radix et Rhizoma Rubra* and *Ophiopogon Japonicus*. It has the functions of benefiting qi and removing solids, nourishing yin and promoting fluid production, and reinforcing 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. This article mainly focuses on the quality control of pyrogens, hemolysis, allergies, bacterial endotoxin, and organic reagent residues that affect the safety of the product, product toxicity studies related to chemical components and excipients, and clinical trials with diluents, commonly used drugs, and non-recommended drugs. The three aspects of compatibility research are reviewed to provide reference for improving product safety and quality control and reducing the incidence of adverse reactions.

Key words: Shenmai Injection; safety; quality control; toxicity studies; clinical compatibility

参麦注射液是在明代秦景明《症因脉治》中参麦饮的基础上, 结合现代制剂技术, 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]。

参麦注射液主要通过静脉滴注的方式给药, 提高了生物利用度和药理作用效果, 现已被广泛用于危重急症的抢救治疗。随着参麦注射液临床应用的日益增多, 其不良反应(ADR)也时有报道^[3-5]。现行质量标准^[6]对参麦注射液检查项包括无菌、热原、异常毒性、溶血与凝聚、过敏反应、渗透压安全性指标, 目前也有不少关于其安全性质量控制的研究, 从而保证产品上市后的质量, 降低ADR发生率。临

收稿日期: 2019-06-11

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

床的药物合理应用也是降低 ADR 发生的重要应对策略^[7-8]。笔者检索了十几年来该产品的相关中文文献,主要从影响该产品安全的质量控制、毒性研究、临床配伍 3 个方面加以综述,为提高产品安全性质量控制、降低 ADR 发生率,提供参考。

1 安全性质量控制

参麦注射液的国家药品质量标准^[6]中已经规定了热原、溶血与凝聚、过敏反应等安全性指标的质量控制方法,这就为保证临床用药安全提供了产品上市前的最后一道保障。随着现代研究的不断深入,关于参麦注射液热原、溶血、过敏、细菌内毒素、有机试剂残留安全性的研究已有报道。

1.1 热原

热原检查是控制注射剂安全性的 1 项重要指标,能直观地反应出各种热原在机体中的表现,最接近临床反应。许应龙^[9]在参麦注射液热原研究中确认了“家兔注射 2.5 mL/kg”对测定结果无干扰,这一结果与参麦注射液现行国家药品质量标准^[6]中热原检查注射的剂量相同。张文婷等^[10]按照《中国药典》2010 版相关要求,用参麦注射液进行热原检查适用性研究,以家兔体质量 1 kg 注射 3 mL 参麦注射液,不会对细菌内毒素致家兔体温升高而产生干扰,可按此剂量进行热原检查;以家兔体质量 1 kg 注射 5 mL 参麦注射液,则对细菌内毒素引起的家兔体温升高有干扰。同时该研究还说明中药注射液热原检查进行适应性研究的必要性。

1.2 溶血

参麦注射液由红参、麦冬分别提取后制得的中药注射液,化学成分复杂,文献报道其主要有效成分人参皂苷和麦冬皂苷有一定的溶血作用,辅料聚山梨酯 80 也有溶血性。朱社敏等^[11]使用分光光度法测定了参麦注射液的溶血率,样品稀释倍数在小于 1→16 时,样品均存在不同程度的溶血作用(溶血率 > 5%),1→32 倍稀释时,溶血率均 ≤ 5%。

刘霞等^[12]采用分光光度法测定了参麦注射液的溶血度,通过制作浓度-溶血度关系曲线来计算半数溶血量(HD_{50}),发现酚类成分可能与溶血率相关,可通过控制酚类含量减少溶血发生率。刘涛等^[13]以不同纯度麦冬皂苷为材料,考察各样品对兔红细胞的溶血率,得出麦冬皂苷具有体外溶血作用,其溶血率随皂苷浓度升高而增大;而在相同质量浓度时,其溶血率随纯度的增加而升高。参麦注射液在生产时添加了聚山梨酯 80 作为助溶剂,聚山梨酯 80 为表面活性剂,有文献报道表面活性剂有一

定溶血现象^[14-15],溶血率与聚山梨酯 80 的含量不呈现绝对的线性关系^[16]。

1.3 过敏

过敏反应是外来性抗原物质与体内抗体间所发生的一种非正常免疫反应。对于一些过敏性体质的患者来说,中药注射液的成分越多,越易引起过敏反应。李阳^[17]采用随机对照研究的科研方法,建立荷瘤小鼠模型,以参麦注射液为试验药物,通过在荷瘤小鼠中进行主动全身过敏试验及被动皮肤过敏试验,显示参麦注射液在荷瘤小鼠中的安全性较好。低剂量组在荷瘤小鼠的过敏试验研究不良反应发生率低,但增加剂量可使过敏反应发生率增高,其过敏反应的发生可能与个体差异有关,过敏反应程度与血清免疫球蛋白 E 具有相关性。李阳推测在临床应用中,若按说明书使用合适剂量,发生不良反应的风险低,但若超剂量使用参麦注射液,其发生不良反应的风险较高;并且不良反应的发生也可能与个体差异相关。刘雪莹等^[18]研究了参麦注射液对体外人血清补体系统的影响并探讨了人血清补体系统引起的类过敏反应与血型的相关性,采用体外补体激活评价模型,将参麦注射液与人不同血型血清共同孵育 30 min,采用酶联免疫吸附剂检测补体末端产物 SC5b-9 含量,参麦注射液能升高人血清中 SC5b-9 含量,且不同血型血清引起的 SC5b-9 含量变化趋势相同,本方法为评价中药注射液血清补体激活类过敏反应研究提供了参考。鲍玉琳等^[19]研究了参麦注射液对大鼠皮肤被动过敏试验和全身主动过敏试验研究,得出参麦注射液高剂量、低剂量组均有皮肤被动过敏试验,未见主动过敏试验的结果。

刘海琛等^[20]通过检索文献探讨了参麦注射液引起过敏性休克的危险因素,认为年龄、输液浓度、稀释浓度、过敏发生时间为引起过敏性休克的危险因素。陈婧^[21]通过收集的不良反应文献,分析后得出过敏反应发生的年龄多集中在 20~30 岁,构成比为 30.8%;过敏反应在 20 min 内发生者占比约 92.4%,提示过敏反应以首发型和速发型为主,临床应根据情况辩证用药,采取相应措施。

除了上述关于参麦注射液引起的过敏反应及因素分析研究外,也有研究者应用特定的分析技术或建立模型等方法研究了过敏反应与参麦注射液中物质基础的关联性。熊静悦等^[22-24]基于发光细菌的 Microtox 测试技术,对参麦注射液导致过敏反应的物质基础进行了研究,应用费氏弧菌 CS234 的

Microtox 测试技术对 6 个厂家的参麦注射液进行了测试,发现不同厂家产品的最高浓度受试样品的抑制率(IC_{50})差异相对较大,相同厂家不同批次产品的差异相对较小;并测定了人参皂苷 Re 、 Rg_1 、 Rb_1 含量,各厂家的 IC_{50} 和人参皂苷 Re 含量存在显著的正相关^[22-23];还采用了肥大细胞脱颗粒模型观察参麦注射液和人参皂苷 Re 对 HMC-1 细胞组胺及 β -氨基己糖苷酶的释放影响,人参皂苷 Re 在终浓度 0.10 mg/mL 时对 HMC-1 细胞有显著的促组胺释放作用,提示参麦注射液控制人参皂苷 Re 含量的必要性^[22-23]。熊克朝等^[25]探讨参麦注射液对 RBL-2H3 细胞脱颗粒的影响及其原因,首先以 C48/80 为工具药建立模型,将参麦注射液和其溶剂聚山梨酯 80 原液等比稀释成不同浓度后与 RBL-2H3 细胞共同培养,通过中性红染色法观察细胞脱颗粒的形态学变化,分别用显色法和间接荧光法检测细胞上清的 β -己糖苷酶和组胺释放率,采用细胞计数法检测细胞的活力;结果显示当参麦注射液样品浓度为 0.11~3 倍临床浓度时无明显 RBL-2H3 细胞脱颗粒作用;而达到 9 倍临床浓度能刺激细胞脱颗粒,这种脱颗粒作用可能与所含溶剂聚山梨酯 80 有关,与其对 RBL-2H3 的细胞毒性作用无关。提示参麦注射液在低于 3 倍临床浓度相对安全,在达到临床浓度 9 倍时有致类过敏反应的风险。

1.4 细菌内毒素

现行的质量标准^[6]中虽不检查参麦注射液的细菌内毒素,但该项目可作为该产品质量控制的一种方法。细菌内毒素检查法具有成本小、检测快的特点,与药典中家兔法热原检查的结果一致。陈吉生等^[26]研究了参麦注射液的细菌内毒素检查方法,确认该产品对细菌内毒素检查有增强作用,通过稀释或加入葡萄糖溶液可消除干扰,该检查方法可取代热原检查法。李庆德等^[27]则使用抗增液复溶鲎试剂,排除干扰测定参麦注射液的细菌内毒素。迪丽努尔·莎比托夫等^[28-32]通过稀释可排除参麦注射液对细菌内毒素检查的干扰,方法的可行性高,可代替家兔法检查热原。宋晓坤等^[33]发现参麦注射液在最大有效稀释倍数时无干扰,并建立了其细菌内毒素检查方法。

1.5 有机试剂残留

制剂生产中往往使用一些有机试剂,为了保证用药安全,产品中有机试剂的残留就成了 1 个重要研究课题。袁莉^[34]使用气相色谱建立了参麦注射液中乙醇、醋酸乙酯的限量检查方法,将 DB-1 毛细

石英柱作为色谱柱,柱内温度控制为 100 °C;内标是丙酮;载气为氮气,收集的 3 批产品乙醇、醋酸乙酯均小于 2×10^{-4} ,甚至未检出。韩海等^[35]也建立了气相色谱法测参麦注射液中残留乙醇、醋酸乙酯的方法,上述两者试剂的残留量也很低。韩海等^[36]还对比了填充柱、毛细管柱的测定结果,使用两种色谱柱结果一致,毛细管柱对乙醇的测定灵敏度更高。现行质量标准^[6][制法]项中仅提取用到了 90% 乙醇提取,其他步骤不再使用乙醇,且整个生产过程无乙酸乙酯的使用,这应该就是上述文献检查结果很低的原因。

2 毒性研究

中药成分复杂,活性成分、毒性成分难以简单确认,再者中药药动学、毒代动力学的研究在国内外均处于起步阶段,可借鉴经验少。与化学药相比,中药具有成分复杂,作用靶点多等特点,经典的毒代动力学研究方法难以直接应用于中药复杂的组分,因此中药毒代动力学的研究难度大。目前的研究内容主要包括参麦注射液对不同器官、细胞的毒性、潜在毒性研究;毒性反应的量-效关系;对恒河猴、犬、大鼠等试验动物连续给药后体内蓄积的化学物质研究等,开展这些研究很有必要性,不仅可以明确临床不良反应出现的根本原因,指导临床用药,还可为促进提高该品种质量控制水平提供理论依据。

2.1 毒代动力学

于海明等^[37]观察了参麦注射液对人体外不同器官细胞增殖的影响,首先建立人多器官细胞共培养模型,参麦注射液处理后在不同时间点观察,各时间点各种细胞的相对增殖率均随剂量的降低而升高、且有较好的剂量-效应关系,高剂量组均抑制所有细胞增殖,处理 48、72 h 后,次低~高剂量参麦注射液均抑制 WI-38 细胞增殖,中剂量 2 组~高剂量组则对 HEK293 细胞增殖均有抑制作用,中剂量 1 组~高剂量组可抑制 HepG₂ 和 SHSY5Y 两种细胞增殖。参麦注射液可能对人胚肺、人胚肾有潜在毒性;较大剂量时可能有肝脏和神经毒性。任思嘉^[38]在细胞水平上,以 SD 大鼠为研究对象,首次证实了麦冬皂苷 D' 能够通过增强心率,降低左室短轴缩短率和左心室射血分数,造成大鼠心脏收缩功能障碍,随着麦冬皂苷 D' 给药剂量的增大,大鼠心脏功能损伤更加严重,提示麦冬皂苷 D' 的心脏毒性可能是心肌细胞内钙离子含量紊乱而激活内质网应激反应,进一步诱导细胞凋亡,最终导致心脏功能

出现障碍。

程艳玲等^[39]发现单次给予小鼠麦冬皂苷和复方麦冬皂苷的剂量为拟临床用量的500倍,说明临床应用剂量比较安全;复方麦冬皂苷的毒性主要来自占比最高的红参总皂苷,红参总皂苷、麦冬总皂苷、麦冬黄酮组未显示出毒性增加。复方参麦皂苷给予犬的试验得出了最低致死量、最高非致死量、近似致死量的剂量范围。

熊克朝等^[40]开展了恒河猴连续静脉注射3个月参麦注射液的毒代动力学研究,分别考察高中低3个剂量,在不同时间采集血样检测血浆中10种人参皂苷含量,人参皂苷 Rg_3 、 Rg_1 、 Rc 、 Rf 、 Rg_2 在连续给药后未见血药浓度明显升高,而麦冬皂苷D仅在高剂量时血药浓度升高;在给药第1、46、90天所有被测皂苷类成分的血浆 AUC_{0-24h} 和暴露水平均随给药剂量增加而增加,人参皂苷 Rb_1 、 Rb_2 、 Rc 、 Rd 易发生蓄积,可能与其半衰期较长有关。余健等^[41]用犬开展了参麦注射液毒代动力学研究,高中低3个剂量连续6个月静脉滴注,在初次给药后、给药3个月、给药6个月后测定血浆中原人参二醇型、原人参三醇型皂苷的浓度,结果显示不同类型成分动力学特征差异较大,原人参二醇型皂苷体内暴露水平远高于三醇型,而三醇型皂苷的代谢速度较快,所有人参皂苷均呈现线性代谢,人参皂苷 Rd 、 Rc 、 Rb_2 、 Rb_1 在6个月内出现蓄积。余健等^[42]用大鼠进行的参麦注射液毒代动力学研究中,高中低3个剂量连续静脉注射1个月,在第1、30天测定血浆中人参皂苷类成分、麦冬皂苷D,结果显示原人参二醇型、原人参三醇型皂苷含量最高且较接近,原人参二醇型皂苷的大鼠体内暴露水平远高于原人参三醇型皂苷的暴露水平,且消除较缓慢。人参皂苷Ro在参麦注射液中的含量、体内暴露水平及清除速率介于原人参二醇型皂苷和原人参三醇型皂苷之间。麦冬皂苷D在参麦注射液中含量的体内暴露水平均极低,但消除速度极快。在上述两个研究的基础上,余健提出了基于AUC自定义权重系数的“中药多组分毒代动力学”思路^[43],获得整合毒代动力学模型,准确地反映了参麦注射液在动物体内的暴露、积蓄情况,且与相关生物标志物有高度光联。

2.2 其他毒性研究

朱荣^[44]研究了参麦注射液对犬急性毒性试验,结果在最大给药量5 g/kg,参麦注射液可致Beagle犬迅速发生类过敏症状,可能与所含0.5%聚山梨酯80有关,此外体质量、血液生理、血液生化、心电图

未见异常变化,表明参麦注射液无严重急性中毒危险,但临床使用时需密切注意可能出现的类过敏反应;剂量达1.2 g/(kg·d⁻¹)时,参麦注射液对雄鼠一般状态、体质量、摄食量、生育力及生殖功能无干扰或毒性作用,对雌鼠一般状态、体重、摄食量、生育力及生殖功能、胚胎着床前发育及着床亦无干扰或毒性作用。在本试验条件下,参麦注射液对雌雄大鼠生育力和早期胚胎发育的无毒性反应剂量均为1.2 g/(kg·d⁻¹);剂量达1.2 g/(kg·d⁻¹)时,参麦注射液对孕鼠一般状况、体质量增长、摄食量、生殖功能及胚胎形成,胎仔外观、内脏及骨骼均无毒性或致畸作用。在本试验条件下,参麦注射液对孕鼠胚胎和胎仔发育的无毒性反应剂量为1.2 g/(kg·d⁻¹)。

许可等^[45]使用现工艺参麦注射液(含助溶剂聚山梨酯80)、改进后参麦注射液(含助溶剂2%15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯)进行犬13周长期毒性研究,分组考察,每天给药1次,连续13周,停药后恢复观察29 d,上述两个样品的安全剂量均为15 mL原液/kg,相同剂量下,含15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯的参麦注射液样品较含聚山梨酯80的参麦注射液样品可明显减轻犬类过敏反应,但两者对肝脏、肾脏的毒理表现基本一致。

3 临床配伍

中药注射剂用药安全性和有效性的研究和探讨越来越引起人们的重视,中药注射剂与输液配伍稳定性、可行性的研究,将有助于临床正确掌握中药注射剂的应用,从而更有效地发挥中药注射剂独特的疗效,使临床用药更加安全、有效、合理。从参麦注射液与稀释剂、常用药物的配伍及不建议配伍的药物3个方面分别综述。

3.1 与稀释剂配伍

程正平等^[46]观察参麦注射液与5%葡萄糖注射液配伍后不同时间点性状、pH值、微粒数及吸光度的变化,0~4 h内配伍液性状没有变化,未见沉淀生成及变色,pH值在正常范围内略有上升,不溶性微粒、吸光度与0时相比略有变化,但均在正常范围内,正常情况下临床上可在4 h内输入人体。曹艳君等^[47]考察了在4~8、20~23、32~35℃不同温度、时间下参麦注射液100 mL与5%葡萄糖注射液500 mL配伍后微粒的变化,配伍后微粒较多,可使用输液加温袋将液体加温至32~35℃以减少微粒数。吕强等^[48]在参麦注射液与0.9%氯化钠注射液配伍后,使用库尔特法检查了配伍液的不溶性微粒情况,并使用精密过滤器截留微粒,截留效果明显。

单建国^[49]观察了参麦注射液与5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液配伍后不溶性微粒的变化,6 h内微粒数有所增加,但符合中国药典要求,因此推荐配伍后使用。

3.2 与常用药物配伍

祝勇军等^[50]研究了参麦注射液与奥硝唑注射液等6种常用药物分别加入至5%葡萄糖注射液中,在配伍后0、3、6 h检测了含量、pH值、不溶性微粒、可见异物、性状、溶血,稳定性结果与对照组一致,得出参麦注射液与上述6种药物可以配伍的结论。孟作文等^[51]探究了参麦注射液与果糖注射液等5种药物的稳定性,配伍后3、6 h与0 h比较含量、不溶性微粒、pH值、性状等,差异无统计学意义,与上述5种药物按说明书配伍后稳定性良好。郝莉^[52]考察了参麦注射液与常见的维生素C等14种药物的配伍,比较了试验前后溶液的外观、澄明度、pH值变化,与维生素C、三磷酸腺苷、辅酶A配伍后pH值有一定变化,建议临床少配伍使用,其他11种药物配伍可行。闫胜洪^[53]考察了参麦注射液与6种常用药物配伍后6 h内不溶性微粒、性状、pH值、人参皂苷的变化,与维生素C配伍后pH值超出国家药物配伍标准,且6 h与0 h差距>0.2,临床配伍使用时需密切观察,与其他5种药物配伍稳定性较好。李春英^[54]在参麦注射液与常用药物配伍稳定性分析中也发现与维生素C、三磷酸腺苷二钠配伍后pH值在6 h内变化>0.2,与果糖注射液等4种药物配伍稳定性好。

王艳红^[55]以葛根素为研究对象,采用高效液相荧光法分别考察了葛根素与参麦注射液的配伍溶液在6 h内葛根素的含量变化,试验证明与参麦注射液配伍后含量略有下降,但含量变化均小于5%;使用单独葛根素、葛根素与参麦注射液配伍液的大鼠,体内葛根素的药时过程为一级动力学过程,均符合开放式二室模型,拟合良好,且葛根素与参麦注射液配伍使用时效果明显比单独使用葛根素注射液大,这与中医理论上认为葛根素偏以“通”为主,参麦注射液以“补”为主,两药联用可起到“通”“补”兼施的作用相吻合。

朱建成等^[56]应用紫外分光光度计、酸度计、微粒分析仪、高效液相色谱仪分别观察了参麦注射液与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、木糖醇注射液、右旋糖酐40葡萄糖注射液、甘油果糖注射液配伍后外观、pH值、吸光度、微粒等的变化,得出木糖醇注射液可作为葡萄糖注射液的替代品与参麦

注射液配伍的结论。

3.3 不建议配伍的药物

邓楠等^[57]考察了参麦注射液在5%葡萄糖大输液中与氯化钾或维生素C注射液配伍后不溶性微粒的变化,加入氯化钾或维生素C注射液后外观、澄明度没有发生变化,但不溶性微粒明显增加,有潜在风险,认为参麦注射液不能与氯化钾或维生素C注射液配伍。张惠丽等^[58]将香丹注射液60 mL、参麦注射液30 mL加入低分子右旋糖酐注射液中混合均匀,观察不同时间点的变化,配伍8 h内外观透明、无沉淀、无浑浊、无絮状物、无颗粒物、无胶状物产生;pH值约上升0.8个pH单位;不溶性微粒数目明显增加,认为临床应避免上述3者在同一输液瓶内同时输注。

李香玉等^[59]在临床实践中发现生理盐水100 mL与注射用泮托拉唑钠40 mg配伍静滴后,续滴5%葡萄糖注射液500 mL和参麦注射液80 mL的配伍液,莫非氏滴管内立即出现白色浑浊,得出参麦注射液与注射用泮托拉唑钠存在配伍禁忌。陈旭秀^[60]模拟临床浓度和使用方法,测定了参麦注射液与果糖注射液配伍的稳定性,测定了紫外光谱、pH、性状、含量,配伍后24 h内pH值、颜色均无明显变化,但高效液相图谱不稳定,建议临床谨慎配伍,这一结论与其他研究与果糖注射液配伍可行结论不一致^[50-51,53-54]。魏新全等^[61]检索了中药注射液与抗菌药物配伍的有关文献,总结归纳出两者不宜盲目配伍,尽可能单独使用。

4 结语

中药注射液是以中医药理论为指导,采用现代技术和方法从中药材中提取有效物质制成的一类中药制剂,具有生物利用度高、作用迅速的特点,在临床上已应用多年。由于中药成分复杂,长期以来受基础研究不够充分、生产工艺现代化程度不高等因素的影响,未能有效解决中药有效成分充分提取、制剂质量有效控制等问题,在质量控制方面存在有待进一步研究、突破的难点,例如不同产地、不同等级、生长年限的药材以及炮制工艺对制剂质量的影响,建立制剂产品中有毒、有害、易致敏类物质的质量控制方法;制剂中添加的增溶剂、助溶剂等辅料的筛选研究等。就参麦注射液而言,国家药品标准中对麦冬的控制较少,建议结合生产工艺,适当增加对麦冬的质量控制,全面反映产品质量;基于现在过敏、毒性研究中已明确物质,可考虑建立该类物质的质量控制方法,进而指导生产,提高产

品质量,从根本上保证临床用药的安全性;结合参麦注射液醇提水沉的生产工艺,建议生产企业的内控标准中红参药材[检查]项下增加醇溶性浸出物和水溶性浸出物的控制、麦冬药材[检查]项下增加醇溶性浸出物的控制,为保障制剂的有效物质提供基础。

目前关于参麦注射配伍研究的文献相对较多^[62],但研究中设定的考察项目多依据产品的质量,项目设定不一,缺乏统一的标准,研究内容较为浅显,由此得出的结论多数是“有待进一步深入研究确认”,甚至不同文献因评价标准的差异,可能得出不同的研究结论。因此呼吁国家相关部门、行业协会等尽快出台关于配伍研究的指导原则或暂行办法等文件,使这项研究在相关文件的指导下科学、合理地开展,得出相对正确的结论,切实指导临床用药。现阶段建议临床医师、药师、护士在使用前仔细阅读说明书,按说明书推荐剂量、稀释液使用,避免超适应症、超剂量使用,同时注意配伍液的浓度、输注速度、患者的基础性疾病,密切关注首次使用或使用后前30 min,发现异常后立即停药,辨证用药,对症施救。在中药注射液使用前后先用稀释液冲洗管路后再续滴,避免产生不良后果。对不确定是否配伍可行的产品,尽可能单独使用。

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.
- [3] 王 荔, 张佳岳, 高佳楠. 参麦注射液致速发型过敏性休克1例[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(6): 380.
- [4] 曾隆勇. 参麦注射液不良反应的规律及特点分析[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(21): 131-132.
- [5] 郭胜才. 参麦注射液不良反应文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(2): 115-117.
- [6] 国家食品药品监督管理局标准 (WS3-B-3428-98-2010) [S]. 2011.
- [7] 刘凤琴. 参麦注射液安全性评价分析[J]. 中国民族民间医药, 2013, 14(14): 31-32.
- [8] 李冬春. 参麦注射液安全性评估及其相关影响因素的文献分析[J]. 广东医学院学报, 2015, 33(6): 705-707.
- [9] 许应龙. 对几种中药注射液的热原分析[J]. 中国医药学报, 2002, 17(增刊): 326-327.
- [10] 张文婷, 匡 荣, 朱社敏. 参麦注射液热原检查的适用性研究[J]. 药物评价研究, 2013, 36(3): 184-186.
- [11] 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.
- [12] 刘 霞, 项 峥, 肖 航, 等. 半数溶血量测定在含皂苷类中药复方注射剂致溶血反应预警中的作用[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(5): 286-289.
- [13] 刘 涛, 徐腾达, 梁 悦, 等. 麦冬皂苷体外溶血作用研究[J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2018, 37(2): 125-128.
- [14] 费建军, 周 丽. 两种吐温-80的溶血性观察[J]. 黑龙江医药科学, 2001, 24(4): 40.
- [15] 邹 静, 张 青. 紫外分光光度法测定吐温80对人红细胞和兔红细胞的溶血度[J]. 西南国防医药, 2004, 14(3): 255-256.
- [16] 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, 12(10): 71-73.
- [17] 李 阳. 参麦注射液上市后的安全性评价及在荷瘤小鼠的过敏试验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [18] 刘雪莹, 刘春琰, 徐煜彬, 等. 生脉及参麦注射液对人血清补体系统类过敏评价[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(3): 571-573.
- [19] 鲍玉琳, 刘卫东. 几种中药注射液的过敏性研究[J]. 中国药师, 2006, 9(7): 618-620.
- [20] 柳海琛, 柳海环. 参麦注射液引起过敏性休克危险因素的非条件Logistic回归分析[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(5): 1194-1196.
- [21] 陈 婧. 参麦注射液致过敏性反应文献分析[J]. 海峡药理学, 2014, 26(11): 260-261.
- [22] 熊静悦, 秦秀蓉, 周 静, 等. 基于Microtox技术的参麦注射液过敏反应检测及相关物质基础的研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 36-41.
- [23] 熊静悦. 基于Microtox技术的参麦注射液生物毒性检测及其相关物质基础的初步研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [24] 赵炳祥, 罗荔敏, 鄢良春, 等. Microtox技术应用于参麦注射液综合毒性检测[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2016, 18(11): 1942-1947.
- [25] 熊克朝, 李泽君, 李志刚, 等. 参麦注射液致RBL-2H3细胞脱颗粒的研究[J]. 药物评价与研究, 2015, 38(2): 140-146.
- [26] 陈吉生, 杨泽民. 5种中草药注射剂细菌内毒素检查方法的研究[J]. 中国药房, 2001, 12(5): 311-312.
- [27] 李庆德, 陈晓锋, 李文玮. 抗增液复溶萤试剂检查参麦注射液的细菌内毒素[J]. 中国药业, 2005, 14(7): 36-37.
- [28] 迪丽努尔·莎比托夫, 孔祥风, 李 娟, 等. 参麦注射液的细菌内毒素检测法[J]. 中国医药工业杂志, 2002, 32(2): 72-73, 82.
- [29] 陈华龙, 王莉蓓, 姜丽君. 参麦注射液细菌内毒素检测方法的研究[J]. 海峡药理学, 2010, 22(10): 54-55.
- [30] 苟 虹, 程一帆. 参麦注射液细菌内毒素检查法的验证试验[J]. 中国中医急救, 2000, 9(5): 212-214.

- [31] 褚奇星. 参麦注射液细菌内毒素检查方法的探讨 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(8): 120-121.
- [32] 劳海燕, 罗宇芬. 动态比浊法试验定量测定参麦注射液的细菌内毒素含量 [J]. 广东药学, 2001, 11(6): 18-20.
- [33] 宋晓坤, 李利娟. 5种中药注射剂细菌内毒素检测方法的建立 [J]. 中草药, 2006, 37(12): 1819-1821.
- [34] 袁莉. 参麦注射液中残留乙醇和乙酸乙酯的气相色谱限量检查 [J]. 临床医药文献杂志, 2016, 3(14): 2690-2691.
- [35] 韩海, 贾运涛. 参麦注射液中残留乙醇和乙酸乙酯的气相色谱限量检查 [J]. 中南药学, 2004, 2(5): 278-279.
- [36] 韩海. 毛细管气相色谱法检查参麦注射液中残留乙醇和乙酸乙酯限量 [J]. 暨南大学学报: 自然科学版, 2005, 26(3): 446-448.
- [37] 于海明, 阎政礼, 付虎, 等. 多器官细胞共同培养方法检测参麦及喘可治注射液的细胞毒性 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2017, 14(1): 11-15.
- [38] 任思嘉. 参麦皂苷D'致心脏毒性的发现及其机制研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [39] 程艳玲, 仇士东, 张强. 注射用参麦皂苷急性毒性试验 [A]//第二届中国药物毒理学会年会 [C]. 成都, 2012.
- [40] 熊克朝, 李川, 李志刚, 等. 参麦注射液活性皂苷类组分毒代动力学研究 [A]//2015年(第五届)药物毒理学会年会 [C]. 海口, 2015.
- [41] Yu J, Gu L Q, Xin Y F, et al. Potential accumulation of protopanaxadiol-type ginsenosides in six-months toxicokinetic study of Shenmai Injection in dogs [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2017, 83(1): 5.
- [42] Yu J, Xin Y F, Gu L Q, et al. One-months toxicokinetic study of Shenmai Injection in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154(2): 391.
- [43] 余健, 顾利强, 张升, 等. 基于AUC权重的参麦注射液多组分整合毒代动力学 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(8): 1851-1853.
- [44] 朱荣. 参麦注射液非临床安全性再评价 [D]. 成都: 四川农业大学, 2015.
- [45] 许可, 陈波, 刘斌, 等. 参麦注射液的犬重复给药13周毒性评价 [A]//中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会第二次学术交流大会 [C]. 苏州, 2017.
- [46] 程正平, 万长秀, 吕霞, 等. 10种常用中药注射剂输液配伍后的稳定性研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2013, 15(3): 26-29.
- [47] 曹艳君, 康玉斌, 杨丽丽, 等. 参麦注射液配伍后在不同温度和时间下的微粒变化研究 [J]. 海峡药学, 2012, 24(8): 27-28.
- [48] 吕强, 李静, 崔嵘, 等. 中药静脉注射液不溶性微粒研究 [J]. 中国药房, 2002, 13(9): 556-560.
- [49] 单建国. 3种中药注射液的不溶性微粒性考察 [J]. 当代医学, 2011, 17(20): 23-24.
- [50] 祝勇军, 张彬. 参麦注射液与6种常用药物配伍稳定性研究 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(10): 1742-1743.
- [51] 孟作文, 翟凤琴, 康彩丽. 参麦注射液与常用药物配伍稳定性研究 [J]. 临床合理用药, 2016, 9(7C): 44-45.
- [52] 郝莉. 参麦注射液与14种药物配伍的稳定性考察 [J]. 中国中医急症, 2007, 16(5): 588.
- [53] 闫胜洪. 参麦注射液与常用药物配伍的稳定性研究 [J]. 大家健康, 2014, 8(19): 14-15.
- [54] 李春英. 参麦注射液在常用药物配伍中的稳定性分析 [J]. 黑龙江医药, 2018, 31(5): 1002-1004.
- [55] 王艳红. 8种药物与8种输液和葛根素与参麦配伍稳定性研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [56] 朱建成, 肖淼生, 宋登鹏, 等. 参麦注射液与5种输液配伍稳定性考察 [J]. 医药导报, 2009, 28(2): 259-260.
- [57] 邓楠, 胥蓉. 参麦、丹参、黄芪3种中药注射液与氯化钾或维生素C注射液配伍后微粒变化 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2004, 21(7): 76-77.
- [58] 张惠丽, 樊冰, 李海霞. 低分子右旋糖酐与参麦、香丹注射液配伍应用的考察 [J]. 中成药, 2008, 30(12): 附7-附8.
- [59] 李香玉, 许丽. 参麦注射液与韦迪存在配伍禁忌 [J]. 山东医药, 2010, 50(25): 46.
- [60] 陈旭秀. HPLC和UV法测定参麦注射液与果糖注射液的配伍稳定性 [J]. 海峡药学, 2011, 23(5): 27-28.
- [61] 魏新全, 强文丽. 中药注射剂与抗菌药物配伍探讨 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2014, 24(4): 175-177.
- [62] 李盼, 王婷, 付姝菲, 等. 基于Meta分析的参附、参麦注射液临床作用比较 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2949-2959.