

门冬氨酸钾镁注射液质量控制及临床应用研究进展

李响明^{1*}, 孙胜斌^{2, 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: 门冬氨酸钾镁注射液含有门冬氨酸钾盐、镁盐, 为电解质补充剂类药物, 临床上主要用于低钾血症、低钾及洋地黄中毒引起的心律失常、病毒性肝炎、肝硬化以及肝性脑病的治疗。从门冬氨酸钾镁注射液的鉴别、含量测定、有关物质、细菌内毒素、无菌等方面分析总结了质量研究现状, 系统归纳了该产品在心血管疾病(心律失常、心衰、冠心病等)、肝脏疾病(病毒性肝炎、肝硬化等)的临床应用, 为完善该制剂的质量标准、提升质量控制水平、临床用药安全提供参考。

关键词: 门冬氨酸钾镁注射液; 门冬氨酸; 钾盐; 镁盐; 质量控制; 临床应用

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)04-0787-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.036

Advances in quality control and clinical application of Potassium Aspartate and Magnesium Aspartate Injection

LI Xiangming¹, SUN Shengbin^{2, 3}

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: Potassium Aspartate and Magnesium Aspartate Injection is a compound preparation containing aspartate potassium salt, magnesium salt, and electrolyte supplements drugs. It is mainly used in the treatment of arrhythmia, viral hepatitis, cirrhosis and hepatic encephalopathy caused by hypokalemia, hypokalemia and digitalis poisoning. In this paper, the status of quality research was summarized from content determination, related substances, bacterial endotoxin, asepsis and so on, and systematically summarized the clinical application of this product in cardiovascular diseases (arrhythmia, heart failure, coronary heart disease, etc.), liver diseases (viral hepatitis, cirrhosis, etc.). It provided a reference for improving the quality standard, the level of quality control and clinical medication safety in Potassium Aspartate and Magnesium Aspartate Injection.

Key words: Potassium Aspartate and Magnesium Aspartate Injection; aspartic acid (Asp); potassium salt; magnesium salt; quality control; clinical application

门冬氨酸钾镁注射液是门冬氨酸钾盐和镁盐的混合物, 为电解质补充剂类药物。门冬氨酸是体内草酰乙酸的前体, 在三羧酸循环中起重要作用, 同时也参与鸟氨酸循环, 促进 NH_3 和 CO_2 的代谢, 使之生成尿素, 降低血中 NH_3 和 CO_2 的含量。门冬氨酸与细胞的亲和力很强, 可作为 K^+ 、 Mg^{2+} 进入细胞的载体, 使 K^+ 重返细胞内, 促进细胞除极化和细胞代谢, 维持其正常功能; Mg^{2+} 是糖原及高能磷酸酯生

成不可或缺的物质, 可增强门冬氨酸钾盐的治疗效果^[1]。门冬氨酸钾镁注射液在临床上多用于心律失常、心力衰竭、急性心肌梗塞、洋地黄中毒等急症、危症的救治, 其在临床应用广泛^[2-4]。

门冬氨酸钾镁注射液的现行标准收载于《卫生部药品标准(二部)第5册》^[5], 门冬氨酸、镁的含量测定分别为氮测定法、配位滴定法, 方法操作步骤多而繁琐, 分析时间长, 且需要标定滴定液, 滴定终

收稿日期: 2018-08-26

*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

点的判断存在人为误差;钾含量使用四苯硼钠法测定,分析时间长,不适合作为中间体产品质量的控制方法。笔者检索了近二十年来该产品的中文文献,发现关于质量控制与临床应用的综述鲜有报道,因此从门冬氨酸钾镁注射液的鉴别、含量测定、有关物质、细菌内毒素、无菌的质量研究现状和该产品的临床应用方面加以综述,为完善门冬氨酸钾镁注射液的质量标准,提升质量控制水平,提高临床用药安全提供参考。

1 质量研究

现行的《门冬氨酸钾镁注射液质量标准》收载于《卫生部药品标准(二部)第5册》^[5],自1996年实施至今,包括性状、门冬氨酸的薄层色谱鉴别、钾盐和镁盐的一般性鉴别、氮测定法测定门冬氨酸含量、四苯硼钠法测定钾含量、配位滴定法测定镁含量,还包含中国药典注射剂通则项下pH值、热原等其他项目的测定。在该标准实施的过程中,有研究人员对鉴别方法提出了修订建议,还有研究学者借助现代分析技术,建立了该产品的旋光法、高效液相色谱法、原子吸收色谱法、离子色谱法的质量评价方法,并完善了细菌内毒素、无菌、热原检查安全性指标的控制方法。

1.1 门冬氨酸的鉴别

现行标准中鉴别(1)、含量测定项下“L-天门冬氨酸”,这一表述已在《中国药典》2000年版二部中规范为“门冬氨酸”。陈杰等^[6]发现门冬氨酸色谱法鉴别的比移值(R_f)偏低,且有一定程度的拖尾。后将展开剂正丁醇-冰醋酸-水(5:2:1)调整成正丁醇-水-冰醋酸(2:2:1), R_f 值从0.23提升至0.41,拖尾现象得以消除,且门冬氨酸对照品溶液在2.5~20 g/L范围内,使用调整后的展开剂显色斑点清晰。

1.2 镁盐的鉴别

1995年至今的《中国药典》,镁盐鉴别未做修订。镁盐鉴别方法有两种^[7]:(1)加氨试液生成沉淀;加氯化铵试液沉淀溶解;再加磷酸氢二钠试液生成在氨试液中不溶解的沉淀。(2)加氢氧化钠试液生成白色沉淀。沉淀在过量氢氧化钠试液中不溶解。在沉淀中加碘试液,则转成红棕色沉淀。已有文献报道,门冬氨酸钾镁注射液按如上镁盐鉴别(1)试验,不呈正反应。

陈杰等^[6]指出了不呈正反应的原因,鉴别反应依据 $Mg^{2+}+2NH_3\cdot H_2O\rightarrow Mg(OH)_2+2NH_4^+$,门冬氨酸钾镁注射液中门冬氨酸的氨基干扰了反应的进行,致使无法生成 $Mg(OH)_2$ 沉淀。曾永辉^[8]、尹革英^[9]

均提出了将门冬氨酸和镁分离的改进方法。采取“取门冬氨酸钾镁注射液10 mL,水浴蒸干,残渣加稀盐酸10 mL溶解,滤纸过滤,取滤液作为供试品溶液,参照中国药典依法鉴别。”改进方案利用了门冬氨酸和镁离子在稀盐酸中的溶解度差异,使得稀盐酸中溶解的主要是镁离子、钾离子,除去了门冬氨酸对鉴别的干扰,使用改进方法后镁盐的两个鉴别均呈正反应。

2017年6月29日国家药典委员会提出“关于修订门冬氨酸钾镁注射液中鉴别项”的征求意见稿,将原标准鉴别(2)“本品显镁盐、钾盐的鉴别反应”修订为“本品显镁盐(2)、钾盐的鉴别反应”,明确了镁盐的检测方法,适用性得到了提高,规范了该产品的质量控制方法。

1.3 门冬氨酸、钾、镁的含量测定

《门冬氨酸钾镁注射液质量标准》中门冬氨酸、钾、镁分别采用氮测定法、重量法、配位滴定法测定。借助先进的分析技术,越来越多的研究者采用旋光法、高效液相色谱法、原子吸收色谱法等开展该产品的质量控制研究。

黄金强^[10]利用门冬氨酸的旋光性,建立了旋光法测定门冬氨酸含量的方法,首先测定不同浓度的门冬氨酸对照溶液的旋光度,建立浓度与旋光度的标准曲线,再将测得的供试品溶液旋光度值带入标准曲线,即可得出门冬氨酸的浓度。旋光法与氮测定法的结果相近,旋光法具有简单、快速的特点,为药品生产企业提供了一个中间产品质量控制的方法。

徐三能等^[11]以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱,乙腈-30 mmol/L 十二烷基硫酸钠(加三乙胺0.85 mL,用磷酸调节pH至2.5)(150:850)为流动相,在210 nm以1.0 mL/min的体积流量,建立了测定门冬氨酸含量的高效液相色谱法。该方法无需柱前衍生,简化了检验步骤,缩短了分析时间,且干扰少,准确度高。

肖菁等^[12]、汪玉馨等^[13]利用阳离子交换柱,电导检测器,以甲烷磺酸溶液为流动相建立了离子色谱法同时测定门冬氨酸钾镁含量的方法,且采用离子色谱法测定的钾镁结果与用现行标准的方法测得的结果非常相近。栾成章等^[14]选用空气-乙炔火焰(乙炔体积流量1.9 L/min,空气体积流量8 L/min,燃烧高度6 mm)原子吸收分光光度法分别在766.5、285.2 nm处测定门冬氨酸钾、门冬氨酸镁的含量,该法适用于多批次样品的集中测定。阚家义等^[15]研

究了采用空气-乙炔火焰原子吸收光谱法,添加钠消电离剂在 767 nm 处测定钾;添加镧离子基体改进剂在 285.2 nm 处测定镁,操作简便,钾镁的测定结果与原方法结果一致。

文献中介绍的方法既能与质量标准中的方法达到一致的实验结果,同时也简化实验步骤,缩短了分析时间,准确度高,为今后质量标准的修订、提高,提供了参考依据。

1.4 有关物质

国家药品不良反应监测中心曾通报了门冬氨酸钾镁注射液的严重过敏反应及超适应症用药的问题,不良反应表现为全身性损害、胃肠系统损害、心血管系统损害等^[16]。现行标准中无有关物质的检查,为了保障临床用药安全性,杨沫银等^[17]结合门冬氨酸钾镁注射液主要降解产物富马酸的特点,建立了离子色谱法,采用抑制性电导检测器,以氢氧化钾溶液为淋洗液梯度洗脱,富马酸峰形良好,方法可行,为有关物质的检查提供了研究思路。目前该方向的研究相对较少,还需进一步的研究,以便更好的控制产品质量。

1.5 安全性的检查

细菌内毒素常作为注射液质量控制的一个安全性项目,而现行标准中涉及用药安全性的项目只有无菌、热原。热原检查时用等量氯化钠注射液稀释,然后家兔法检查。金卫民^[18]、黄其春^[19]、张颖等^[20]、孙丽等^[21]使用了不同厂家的鲎试剂对不同厂家生产的不同批次的门冬氨酸钾镁注射液检查细菌内毒素,结果显示鲎试剂对检查无干扰,内毒素结果与家兔热原结果一致,说明在一定程度上细菌内毒素测定可替代热原测定。黄志军等^[22]选择使用动态浊度法定量测定门冬氨酸钾镁注射液细菌内毒素,产品无干扰,测定结果相对精确,方法可行。

郑国锋^[23]发现门冬氨酸钾镁注射液在检验量下对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、生孢梭菌、白色念珠菌、黑曲霉无抑菌作用或抑菌作用可忽略,确认了薄膜过滤法可用于该产品无菌的检查。李珏等^[24]从专属性、检测限、重复性及耐用性方面探讨了 BacTALERT®3D 微生物检测系统替代中国药典法检查门冬氨酸钾镁注射液无菌的可行性,该技术与药典方法的结果基本相当,且该技术系统区别于传统检查方法的繁琐操作、静态培养以及人为的浊度判读法,表现出了结果报告的实时性、可追溯性及避免人员干扰的优势。

以上文献运用的方法既能与传统检测方法得

到一致的检测结果,还简化了实验操作、干扰少,测定结果准确,为注射剂安全性检查指明了新的发展方向。

1.6 质量评价

陈斌等^[25]曾对 3 个不同厂家共 12 个批次的门冬氨酸钾镁注射液做质量评价,pH 值、澄明度、重金属均合格,细菌内毒素均 <0.06 EU/mL,渗透压 297~335 mOsm/kg。使用络合滴定法测得镁为标示含量的 94.46%~104.17%;原子吸收分光光度法测得钾为标示量的 82.93%~125.06%;高效液相色谱法测得门冬氨酸为标示量的 102.59%~111.54%,发现不同厂家的质量控制能力差距较大。该研究者对比了不同批次的阳离子(钾离子、镁离子)与阴离子(门冬氨酸)的物质的量比,结果 1 家产品阴阳离子物质的量比接近 1,另外 2 家产品偏离 1。

肖菁等^[12]采用离子色谱法在门冬氨酸钾镁注射液中检出除钾、镁以外的杂质钠离子。阴阳离子比不为 1,推测可能与投料方式有关,目前有以门冬氨酸钾、门冬氨酸镁为原料投料,也有以门冬氨酸、氢氧化钾、氧化镁为原料投料;还可能生产中使用了含钠的 pH 调节剂,例如氢氧化钠。

文献报道的质量评价与现行得质量标准相比较,改进了镁盐的鉴别方法;采用先进的仪器设备建立了相对准确的含量测定方法,是对现行质量标准的扩展与丰富;建立了有关物质、细菌内毒素的分析方法,提供了产品安全性指标的控制方法,为推进质量标准的提高奠定了基础。

2 临床应用

门冬氨酸钾镁注射液多用 5% 或 10% 葡萄糖注射液稀释后,以静脉滴注的方式给药,临床上用于(室性、房性、交界性)早搏、急性心肌梗死性心律失常、充血性心力衰竭、冠心病、低钾血症、肺心病合并多器官衰竭的治疗。门冬氨酸钾镁还有改善肝功能、降低血清胆红素的作用,因此也用于病毒性肝炎、伤寒性肝炎、肝硬化、肝性脑病、消退黄疸的治疗。它还对离体心脏有保护作用,可减轻蒺环类化疗药的心脏毒性。除此之外,近年来也有门冬氨酸钾镁注射液临床上用于支气管哮喘、偏头痛、急性脑梗死、缺血性脑血管疾病的文献报道。

2.1 心律失常

马岩^[2]给 100 例早搏(室性、房性、交界性早搏)患者用门冬氨酸钾镁注射液 20 mL 加入 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液 250 mL,静脉滴注,复杂或难治性心律失常加用抗心律失常药,14 d 为 1

疗程,治疗后总有效率达85%,说明本药单用或合用其他抗心律失常药均有疗效。何娟等^[26]用美托洛尔辅以门冬氨酸钾镁注射液对70例早搏患者进行治疗,随机分为观察组36例、对照组34例,两组均予美托洛尔治疗,观察组同时加用门冬氨酸钾镁辅助治疗,对照组患者同时加用氯化钾缓释片辅助治疗,连续给药3周后,两组患者血钾,血清肌酸激酶同工酶、肌酸激酶、乳酸脱氢酶水平均较治疗前改善,且观察组明显优于对照组,两组患者心率及心电图PR间期较治疗前明显改善,观察组总有效率91.67%高于对照组的82.35%,表明门冬氨酸钾镁辅助治疗室性早搏,可明显改善患者心率与心电图,疗效优于对照组。牛美芝等^[27]在232例慢性心力衰竭并室性心律失常的患者中随机选择116例,采用胺碘酮加用门冬氨酸钾镁,治疗后总有效率83.6%,显著高于仅使用胺碘酮的对照组。张光明^[28]、张雅慰^[29]还发现胺碘酮与门冬氨酸钾镁合用可用于冠心病室性心律失常的治疗,张光明把68例冠心病室性心律失常者分为观察组与对照组各34例,对照组给胺碘酮,观察组采用胺碘酮联合门冬氨酸钾镁,21 d为1个疗程,观察组心律失常及心功能疗效总有效率均高于对照组,两组治疗后心电图PR期间及QRS时限均有明显改善,观察组不良反应发生率低于对照组,用药安全可靠,疗效显著。

多组临床试验证实,在常规治疗基础上加用门冬氨酸钾镁治疗急性心肌梗死性心律失常,临床效果显著,可明显改善患者血清钾、血清镁水平,降低心律失常的发生率^[5,30-33]。文建宏^[34]发现使用倍他乐克联合可达龙、门冬氨酸钾镁治疗急性心肌梗死并发恶性心律失常,可提升治疗的总有效率至90.36%。李春杰^[35]使用门冬氨酸钾镁联合胺碘酮治疗急性心肌梗死室性心律失常疗效显著,不良反应少。孙慧灵等^[36]治疗了45例急性心肌梗死患者,患者随机分为对照组与观察组,对照组给予蛇毒纤溶酶200 U+250 mL生理盐水静滴治疗,观察组在对照组的基础上给予20 mL门冬氨酸钾镁注射液+250 mL生理盐水静滴治疗,观察组临床心肌酶浓度及治疗前后纤溶系统总有效率达91.11%,明显高于常规治疗组(75.56%)。观察组肌酸激酶、肌酸激酶同工酶峰值浓度、发病时间、恢复时间明显低于对照组,两组酶原激活剂活性较治疗前明显升高,纤溶酶原激活物抑制剂-1活性、血小板计数、纤维蛋白原水平均较治疗前显著降低,凝血酶原时间均有延长。

综上可见门冬氨酸钾镁注射液联合中西药制剂治疗心律失常,临床效果明显优于仅用抗心律失常药。

2.2 心衰

关雁君等^[3]在治疗充血性心力衰竭时,对照组47例给予常规抗心衰治疗,治疗组51例在对照组基础上加用门冬氨酸钾镁治疗,连续给药14 d(1个疗程),给药后治疗组心悸、胸闷、气短等症状明显减缓或消失,治疗组总有效率92.16%,明显高于对照组(总有效率74.46%),常规抗心衰治疗的基础上联合门冬氨酸钾镁注射液有利于心功能的改善。这与白津苑^[37]的研究结论一致。

门冬氨酸钾镁注射液与中药制剂联合应用治疗充血性心力衰竭也有较高的治疗率。原勇等^[38]对43例慢性心力衰竭对照组患者给予吸氧、利尿、常规应用洋地黄对症治疗,治疗组43例在此基础上加用门冬氨酸钾镁注射液联合黄芪注射液,14 d为1疗程,观察临床疗效、洋地黄不良反应及治疗前后左心室射血分数(EF)、左心室舒张早晚期最大血流速比值(E/A)等的变化情况,结果治疗组总有效率90.69%,明显高于对照组(76.74%),EF、E/A改善明显优于对照组。沈小朋等^[39]观察了门冬氨酸钾镁注射液联合参麦注射液治疗老年慢性充血性心力衰竭的效果,对照组48例给予常规医治,治疗组55例参麦注射液与门冬氨酸钾镁联合用药,15 d为1个疗程,医治后实验组左室射血分数、每分输出量、每搏输出量均高于对照组。

门冬氨酸钾镁注射液与美托洛尔、胺碘酮等常规抗心律失常药联合可用于早搏、慢性心力衰竭、急性心肌梗死性心律失常、冠心病室性心律失常、充血性心力衰竭的治疗;还可联合中药制剂黄芪注射液、参麦注射液治疗心力衰竭。

2.3 冠心病

门冬氨酸钾镁注射液可用于治疗心绞痛,效果显著且无副作用^[40-41]。樊志炎^[42]使用冠心宁注射液联合门冬氨酸钾镁注射液治疗冠心病,选取200例冠心病患者,随机分为对照组与实验组各100例,连续给药10 d,对照组给予冠心宁注射液治疗,实验组给予冠心宁注射液联合门冬氨酸钾镁治疗,治疗后实验组6 min步行试验、左心室射血分数、舒张压、收缩压和心率等心功能指标显著优于对照组,实验组临床总有效率为95%,优于对照组的80%。

2.4 低钾血症

李金成等^[43-46]在临床中治疗低钾血症的研究中

发现,与单用氯化钾相比,联合应用门冬氨酸钾镁,补钾效果显著提升。这与门冬氨酸是草酰乙酸的前体有关,可加速体内肝细胞三羧酸循环,提高细胞内钾、镁的浓度,对改善肝功能、降低血清胆红素有一定的作用。因此氯化钾联合门冬氨酸钾镁可同时补充细胞内钾和血清钾,使细胞内外钾离子均更快恢复到正常水平。

2.5 肺心病并多器官衰竭

慢性肺心病加重期患者大部分存在低镁血症。门冬氨酸钾镁、多巴胺治疗肺心病并多脏器衰竭起效快、疗效显著。李映梅等^[47]在57例肺心病合并多脏器衰竭患者中,28例采用多巴胺20 mg、门冬氨酸钾镁20 mL治疗,7~10 d为1个疗程,总有效率78.57%,与29例常规治疗组比较(总有效率48.28%),起效快、效果显著。

2.6 肝脏疾病

门冬氨酸钾镁注射液用于肝脏疾病的报道主要集中在病毒性肝炎、肝硬化和肝性脑病、退黄疸、伤寒性肝炎的治疗,也有文献指出还可减轻蒽环类化疗药的心脏毒性。

门冬氨酸钾镁对改善肝功能、降低血清胆红素浓度有一定作用,可用于病毒性肝炎、肝硬化和肝性脑病的治疗。黄新光^[48]在治疗肝硬化腹水时,观察组50例给予门冬氨酸钾镁+复方丹参多酚注射液治疗;对照组35例给予基础治疗,14 d为1个疗程,观察治疗前后的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST),观察组总有效率92%,明显高于对照组(总有效率57.1%),且两者合用可有效预防肝昏迷。周宝华等^[49]将肝硬化腹水患者随机分为治疗组与对照组,治疗组20例,对照组22例,治疗组采用复方丹参注射液16 mL与门冬氨酸钾镁注射液30 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL中静滴,14 d为1疗程,同时采用基础治疗,对照组仅采用基础治疗,对比治疗前后ALT、AST等指标,治疗后治疗组总有效率85%明显高于对照组50%,对照组的ALT与AST检测结果下降,临床治疗效果高于对照组。

门冬氨酸钾镁注射液还有促使黄疸消退的作用。在肝炎的药物治疗中,甘草酸二铵与门冬氨酸钾镁联合应用较为常见,有资料表明两者联用对急性黄疸性肝炎、肝硬化并发肝昏迷等疾病有较好疗效^[50]。王海英等^[51]采用清热利湿活血汤联合门冬氨酸钾镁注射液治疗急性黄疸型肝炎,研究组与对照组各40例,研究组给清热利湿活血汤联合门冬氨酸钾镁注射液治疗,对照组给门冬氨酸钾镁注射液

治疗,给药后对比2组的临床疗效、退黄时间及肝功能改善情况,研究组总有效率90.0%高于对照组的67.5%,两组患者总胆红素、ALT、AST和治疗前相比都有降低,研究组平均退黄时间短于对照组。侯淑萍等^[52]将门冬氨酸钾镁与腺苷蛋氨酸联合应用治疗小儿重度黄疸型肝炎,对照组68例以门冬氨酸钾镁(20~30 mL/d)联合促干细胞生长素(120 mg,1次/d),观察组67例在对照组基础上静滴腺苷蛋氨酸(500 mg/d~1 g/d),20 d为1个疗程。治疗2个疗程后对比临床疗效,观察组临床疗效明显优于对照组,两组治疗后血清总胆红素(TB)、结合胆红素(DB)、ALT、总胆汁酸(TBA)、凝血酶原时间(PT)水平降低,白蛋白(ALB)水平升高,观察组治疗后血清TB、DB、ALT、TBA、PT水平低于对照组,ALB水平高于对照组。门冬氨酸钾镁与茵栀黄注射液联合用药治疗35例慢性乙肝患者,两者联用有协同作用,可促使在短时间内消除黄疸,促进肝细胞再生^[53]。因此有研究者认为茵栀黄联合门冬氨酸钾镁注射液是治疗慢性乙肝退黄的有效方法之一。徐杰^[54]、张建平^[55]在新生儿黄疸治疗中发现在常规治疗的基础上增加门冬氨酸钾镁结合双歧杆菌四联活菌,可显著提高临床疗效,且不良反应低。

杨庆安^[56]认为门冬氨酸钾镁注射液对伤寒性肝炎的治疗也有一定疗效,对照组20例患者按常规治疗,治疗组41例患者在常规治疗基础上加用门冬氨酸钾镁注射液20 mL加入10%葡萄糖500 mL中,治疗3周,每周复查肝功能1次。治疗后,治疗组AST全正常,降酶率100%优于对照组85%,4周后治疗组84.4%患者乏力及上腹不适感消失,精神状态明显好转,明显高于对照组的22.8%。

2.7 其他方面

近年来临床研究中还发现门冬氨酸钾镁注射液对离体缺氧心脏有保护作用,可明显延长缺氧状态下心脏的跳动时间^[57];可以在一定程度上减轻蒽环类化疗药(多柔比星、表柔比星、吡柔比星)的心脏毒性反应^[58];还可与黄芪注射液联用,治疗妊娠合并病毒性心肌炎,疗效好,且宫内胎儿稳定^[59]。

门冬氨酸钾镁注射液在支气管哮喘^[60-61]、急性脑梗死^[62]、偏头痛、缺血性脑血管疾病的预防或治疗方面均有益处。

3 结语

门冬氨酸钾镁注射液是门冬氨酸钾盐和镁盐的混合物,为电解质补充剂类药物。现行标准收载于《卫生部药品标准(二部)第5册》,质量控制项目

包括门冬氨酸的薄层鉴别、镁盐钾盐的鉴别、pH值、热原及注射剂通则项下的检查、门冬氨酸含量、钾含量、镁含量。该标准实施后,有对门冬氨酸鉴别、镁盐鉴别方法改进的研究;也有学者借助现代较为成熟、先进的分析技术,建立了该产品高效液相色谱法测定门冬氨酸含量;离子色谱法测定有关物质富马酸、测定钾镁含量;原子吸收色谱法测定钾、镁的含量;还有研究者建立了细菌内毒素、无菌等安全性指标的评价方法。这些研究为今后该产品质量控制的深入研究或提高均有一定的参考意义。

门冬氨酸钾镁注射液在临床上广泛用于心律失常、冠心病、低钾血症、肝脏疾病等的辅助治疗。目前临床研究主要集中在临床适应症方面,而配伍禁忌、配伍稳定性研究、不良反应的报道相对较少。目前已知门冬氨酸钾镁注射液与盐酸多巴胺注射液配伍后溶液可变色^[63-64],两者间存在配伍禁忌,不宜联合用药;与肠外营养液^[65]、维生素C注射液^[66]、胰岛素注射液^[67]、甘草酸二铵^[68]配伍稳定,无明显变化,可作为临床配伍的参考依据。而与其他药物配伍的文献报道较少,可作为今后该产品的临床研究方向,为用药安全提供基础保障。已报道的门冬氨酸钾镁注射液不良反应包括消化系统损害、全身性损害、中枢及外周神经系统损害,严重的病例报告有过敏性休克^[16,69]。

为减少不良反应的发生,应进一步深入开展本品与临床常用药物的相互作用及配伍研究;加强使用中不良反应的监测,严格按照说明书的用法用量使用,避免超适应症、超剂量使用,条件允许时可采取临床药师干预的手段,以减少药品不良反应的发生。生产企业应注重对药品说明书中安全信息的补充修订,持续优化生产工艺,提高产品质量。

参考文献

- [1] 李燕燕, 李新芳. 门冬氨酸钾镁的临床应用 [J]. 华北国防医药, 2003, 15(4): 282-283.
- [2] 马 岩. 静脉滴注门冬氨酸钾镁注射液治疗心律失常100例临床观察 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(7): 161-162.
- [3] 关雁君, 罗宝权. 门冬氨酸钾镁注射液治疗充血性心力衰竭98例疗效观察 [J]. 内科, 2008, 3(5): 696-697.
- [4] 朱旭东. 急性心肌梗死心律失常患者门冬氨酸钾镁治疗的临床效果分析 [J]. 系统医学, 2017, 2(2): 52-54.
- [5] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准(二部)第五册 [S]. 1996: 8.
- [6] 陈 杰, 李 展. 门冬氨酸钾镁注射液鉴别反应的改进 [J]. 中国药品标准, 2009, 10(3): 221-222.
- [7] 中国药典 [S]. 四部. 2015: 通则0301.
- [8] 曾永辉. 门冬氨酸钾镁注射液钾盐的鉴别方法的改进 [J]. 健康必读, 2013, 12(1): 301.
- [9] 尹革英. 门冬氨酸钾镁注射液钾盐的鉴别方法改进 [J]. 大家健康, 2013, 7(11): 107.
- [10] 黄金强. 旋光法测定门冬氨酸钾镁注射液中天门冬氨酸的含量 [J]. 现代应用药学, 1995, 12(6): 35-36.
- [11] 徐三能, 张 静. HPLC法测定门冬氨酸钾镁注射液中门冬氨酸的含量 [J]. 安徽医药, 2014, 18(8): 1443-1445.
- [12] 肖 菁, 王蓉蓉, 李盼盼, 等. 离子色谱法测定门冬氨酸钾镁注射液中钾、镁和钠离子含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(24): 2144-2148.
- [13] 汪玉馨, 刘 琦, 史清水, 等. 离子色谱法测定注射用门冬氨酸钾镁中无水门冬氨酸钾镁含量 [J]. 中国药品标准, 2014, 15(3): 199-202.
- [14] 栾成章, 韩季青, 王 亮. 原子吸收分光光度法测定潘南金注射液中天门冬氨酸钾、天门冬氨酸镁的含量 [J]. 药物分析杂志, 1998, 18(1): 47-48.
- [15] 阚家义, 堵伟锋. 原子吸收分光光度法测定门冬氨酸钾镁注射液中钾、镁含量 [J]. 安徽医药, 2007, 11(7): 616-617.
- [16] 吴 勇. 188例门冬氨酸钾镁注射液不良反应/事件分析报告 [J]. 中国药物评价, 2013, 30(1): 44-45.
- [17] 杨沫银, 韩 峰, 雷心心. 离子色谱法测定门冬氨酸钾镁注射液中富马酸的含量 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2017, 39(3): 274-277.
- [18] 金卫民. 门冬氨酸钾镁注射液细菌内毒素的检测 [J]. 中国生化药物杂志, 2001, 22(4): 204-205.
- [19] 黄其春. 门冬氨酸钾镁注射液的细菌内毒素检查法研究 [J]. 医学文选, 2000, 19(6): 859-860.
- [20] 张 颖, 张卫华. 门冬氨酸钾镁注射液的细菌内毒素检查法考察 [J]. 中国药事, 2007, 21(5): 342-344.
- [21] 孙 丽, 杨振春. 细菌内毒素检测法与家兔法检测门冬氨酸钾镁注射液热原的比较 [J]. 药品鉴定, 2008, 15(6): 42-43.
- [22] 黄志军, 劳海燕, 赖伟华. 动态比浊法鲎试验定量测定潘南金注射液中细菌内毒素含量 [J]. 中国药典杂志, 2001, 36(11): 756-758.
- [23] 郑国锋. 门冬氨酸钾镁注射液无菌检查方法验证 [J]. 海峡药学, 2014, 26(11): 67-69.
- [24] 李 珏, 王知坚, 郑小玲. BacTALERT®3D微生物检测系统作为无菌检查替代方法可行性的探讨 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(4): 474-478.
- [25] 陈 斌, 郁颖佳, 段昊天, 等. 4种门冬氨酸钾镁注射液的质量及生产工艺分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(5): 336-340.
- [26] 何 娟, 沈浓儿, 胡维杰. 门冬氨酸钾镁辅助治疗室性早搏疗效观察 [J]. 中国药师, 2016, 19(7): 1919-1921.
- [27] 牛美芝, 解 静, 刘 宁. 门冬氨酸钾镁联合胺碘酮对慢性心力衰竭并室性心律失常患者心功能的影响 [J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20 (4): 394-396.
- [28] 张光明. 门冬氨酸钾镁联合胺碘酮治疗冠心病室性心律失常的效果及对心电图PR间期和QRS时限的影响 [J]. 河南医学研究, 2017, 26 (11): 2031-2032.
- [29] 张雅慰. 门冬氨酸钾镁联合胺碘酮治疗冠心病室性心律失常的疗效及对心电图PR间期和QRS时限的影响

- [J]. 心血管病防治知识, 2017, (6): 24-27.
- [30] 钞丽红. 门冬氨酸钾镁治疗60例急性心肌梗死心律失常的效果探讨[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2017, 5(4): 15.
- [31] 梁多才. 门冬氨酸钾镁治疗急性心肌梗死心律失常的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(4): 121-122.
- [32] 黄彩念. 门冬氨酸钾镁治疗早期急性心肌梗死患者的效果及安全性分析[J]. 内科, 2017, 12(6): 810-811.
- [33] 彭小江, 王 强. 门冬氨酸钾镁注射液用于急性心肌梗死心律失常治疗临床分析[J]. 吉林医学, 2013, 34(26): 5389-5390.
- [34] 文建宏. 倍他乐克联合可达龙、门冬氨酸钾镁治疗急性心肌梗死并发恶性心律失常临床观察[J]. 医药前沿, 2017, 7(19): 116-117.
- [35] 李春杰. 门冬氨酸钾镁联合胺碘酮治疗急性心肌梗死室性心律失常临床研究[J]. 中国药业, 2017, 26(10): 60-62.
- [36] 孙慧灵, 张 琳, 李海洲, 等. 门冬氨酸钾镁结合蛇毒溶栓治疗急性心肌梗死的效果[J]. 广东医学, 2015, 36(18): 2902-2904.
- [37] 白津菀. 用门冬氨酸钾镁治疗重症充血性心力衰竭的疗效分析[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(24): 3-4.
- [38] 原 勇, 刘俊杰, 郑建杰. 门冬氨酸钾镁注射液联合黄芪注射液在高原地区慢性心力衰竭治疗中的应用[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(10): 1457-1458.
- [39] 沈小鹏, 陈红霞. 观察老年慢性充血性心力衰竭经参麦注射液联合门冬氨酸钾镁治疗的疗效[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2017, 5(7): 67-68.
- [40] 徐 平. 门冬氨酸钾镁注射液治疗冠心病49例临床观察[J]. 黑龙江医药, 2005, 18(1): 62-63.
- [41] 刘改萍. 门冬氨酸钾镁注射液治疗冠心病心绞痛疗效分析[J]. 中国医药导报, 2007, 4(8): 54.
- [42] 樊志炎. 冠心宁注射液联合门冬氨酸钾镁治疗冠心病的临床分析[J]. 当代医学, 2016, 22(5): 127-128.
- [43] 李金成, 章绍媚, 何杰梅. 国产和进口门冬氨酸钾镁制剂补钾的疗效比较[J]. 中国药业, 2015, 24(7): 95-96.
- [44] 张国明, 蒋龙元, 邱 捷. 门冬氨酸钾镁在胃肠疾病所致低钾血症患者治疗中的作用分析[J]. 岭南急诊医学杂志, 2017, 22(1): 38-39.
- [45] 石建英. 门冬氨酸钾镁注射液治疗低钾血症的疗效分析[J]. 中国医学工程, 2015, 23(2): 153-156.
- [46] 陈 博, 齐玉梅, 乔岐禄, 等. 门冬氨酸钾镁注射液在胃肠道术后禁食患者电解质补充中对钾镁离子影响的多中心随机对照临床试验[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19(2): 165-170.
- [47] 李映梅, 李新光. 多巴胺、门冬氨酸钾镁治疗肺心病多脏器衰竭57例[J]. 临床荟萃, 1997, 12(2): 79-80.
- [48] 黄新光. 门冬氨酸钾镁在肝硬化腹水患者治疗中的作用[J]. 中国医药指南, 2013, 11(27): 155-156.
- [49] 周宝华, 王新成, 赵庆福. 复方丹参联合门冬氨酸钾镁注射液治疗肝硬化腹水[J]. 第四军医大学吉林军医学院学报, 2003, 25(1): 40-41.
- [50] 陈东生, 张 玉. 传染科肝炎治疗用药331例分析[J]. 药物流行病学杂志, 2000, 9(3): 146-147.
- [51] 王海英, 田小云. 清热利湿活血汤联合门冬氨酸钾镁注射液治疗急性黄疸型肝炎临床观察[J]. 新中医, 2017, 49(9): 43-45.
- [52] 侯淑萍, 付 荣. 腺苷蛋氨酸联合门冬氨酸钾镁治疗小儿重度黄疸性肝炎的临床疗效[J]. 中国临床合理用药探索杂志, 2017, 14(11): 53-54.
- [53] 史 娅. 茵栀黄联合门冬氨酸钾镁注射液治疗慢性乙肝35例[J]. 天津中医, 2002, 19(5): 68.
- [54] 徐 杰. 门冬氨酸钾镁结合双歧杆菌四联活菌治疗新生儿黄疸的效果[J]. 包头医学院学报, 2017, 33(5): 71-72.
- [55] 张建平. 新生儿黄疸采用门冬氨酸钾镁联合双歧杆菌四联活菌治疗的临床效果报导[J]. 大家健康, 2015, 9(7): 131-132.
- [56] 杨庆安. 门冬氨酸钾镁注射液治疗伤寒性肝炎[J]. 临床肝胆病杂志, 1992, 8(1): 42-43.
- [57] 朱元军, 苏 亮, 张 奎, 等. 门冬氨酸钾镁对离体灌流心脏缺氧的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 15(2): 90-92.
- [58] 潘晓芳. 门冬氨酸钾镁治疗蒽环类化疗药物所致心脏毒性的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2016, 4(28): 9-10.
- [59] 吴海英. 观察黄芪联合门冬氨酸钾镁治疗妊娠合并病毒性心肌炎的疗效[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2014, 2(14): 107-108.
- [60] Skonticki A B, Jbalonski M J, Musial J, et al. The role of mangesimu in the Pathogenesis and htearpy of bronchial ahstma [J]. Pzregl Lek, 1997, 54(9): 630-633.
- [61] 沈乃莹, 韩 静, 王晓丽, 等. 潘南金治疗支气管哮喘的疗效观察[J]. 临床荟萃, 1999, 14(22): 1033-1034.
- [62] 周文敬, 顾振华, 金京姬. 门冬氨酸钾镁注射液治疗老年人急性脑梗死21例疗效观察[J]. 吉林医学, 2002, 23(5): 311.
- [63] 王丹妮. 潘南金注射液与注射用多巴胺存在配伍禁忌[J]. 中国实用护理杂志, 2014, 30(Z1): 28.
- [64] 葛球芳. 门冬氨酸钾镁注射液与盐酸多巴胺配伍时的正确使用[J]. 现代护理, 2005, 11(20): 1739.
- [65] 郭翠翠, 陈亚军, 肖慧娟, 等. 门冬氨酸钾镁对全一营养液稳定性的影响[J]. 山东医药, 2014, 54(9): 70-72.
- [66] 吴 畏, 陈 雅, 高 尚. 维生素C注射液与门冬氨酸钾镁注射液配伍稳定性考察[J]. 中国药业, 2013, 22(23): 27-28.
- [67] 孙梁燕, 杨文清, 许永军. 门冬氨酸钾镁注射液对胰岛素注射液稳定性的影响[J]. 海峡药学, 2008, 20(12): 12-13.
- [68] 辛俊学, 梁震野. 甘草酸二铵和门冬氨酸钾镁在输液中配伍的稳定性[J]. 医药导报, 2003, 22(9): 643-644.
- [69] 金火星, 雷招宝. 门冬氨酸钾镁注射液致过敏性休克病例报告分析[J]. 海峡药学, 2011, 23(3): 204-205.