

丹参酮 II A 注射剂与心血管药物及溶媒配伍可行性研究

王楠,宋小骏,谢学建*,张婷婷,蒋凤

(南京军区南京总医院药剂科, 江苏 南京 210002)

[摘要] 目的:建立静脉注射丹参酮 II A 磺酸钠与心血管药物配伍后不溶性微粒检测的方法并且确立药物之间是否存在配伍禁忌。方法:参阅相关文献及对本院 HIS 系统的住院患者医嘱中与丹参酮 II A 配伍的心血管药物品种以及混合配制情况进行综合归纳。按临床操作规程配置输液,采用光阻法用 GWF-8JA 激光微粒分析仪对不溶性微粒进行测定。结果:测定了不同配伍输液和药物的不溶性微粒,各配伍液中 $\geq 25 \mu\text{m}$ 、 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒均有增加,不同直径的不溶性微粒增加的程度有别。结论:丹参酮 II A 磺酸钠与复方氯化钠、优泌林 R 以及 2 种及 2 种以上等注射剂大多数存在配伍禁忌即微粒增加幅度较大超过 2010 版《中华人民共和国药典》标准,在临床使用中应给予重视。

[关键词] 丹参酮 II A 磺酸钠;不溶性微粒;光阻法;心血管药物;配伍禁忌

[中图分类号] R969.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)05-680-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20140531

丹参酮 II A 磺酸钠注射液是从丹参中分离出的二萜醌类化合物丹参酮 II A 经磺化而得出的一种水溶性物质。研究表明,丹参酮 II A 磺酸钠具有心肌保护作用,动物实验发现丹参酮 II A 磺酸钠减弱血管紧张素 II 诱导的心肌肥大及钙离子增加,其可能在血管紧张素 II 这一环节对阻止心室重塑产生有益作用。同时丹参酮 II A 磺酸钠能够降低血液黏滞度,减少红细胞聚集,改善红细胞的变形能力,抑制血栓形成^[1]。

临床工作者已发现许多药物间存在配伍禁忌,专业文献已有所报道^[2-9],特别是心血管用丹参酮 II A 在临床的使用时与其他药物混合配伍比例较高,但除抗菌药物配伍以外相关报道较少,因此将丹参酮 II A 与在临床使用中的多种药物混合并对其微粒数量进行了检测,本研究总结分析了其结果,初步确定了丹参酮 II A 磺酸钠与部分心血管用药间存在的配伍禁忌,建立电子信息资料,以保证临床患者用药安全。

1 材料和方法

1.1 材料

GWF-8JA 激光微粒分析仪(天津天河医疗仪器有限公司);测试药品见表 1。药品均为心血管用药、内分泌(优泌林 R)用药以及输液溶媒(氯化钠

0.9%),且都在药品有效期内进行试验。

1.2 方法

收集 2007~2011 年本院 HIS 系统的住院患者医嘱中与丹参酮 II A 配伍的心血管药物品种以及混合配制情况,用 Excel 电子表和人工方法筛选出配伍资料并进行统计。2 种药物混合的有 49 例,3 种药物混合的有 68 例,4 种药物混合的有 3 例,合计为 120 例。具体药物配伍情况见表 2。

根据本院丹参酮 II A 及心血管药物配伍情况,进行了混合后液体微粒度测定,以考查丹参酮 II A 与心血管药物是否存在配伍禁忌^[10]。

1.2.1 线性关系考察

在生物净化柜中将供试品丹参酮 II A 注射剂混匀,分别吸取出 0.25、0.50、1.00、2.00、4.00 ml 至 250 ml 容量瓶中,用混合后的 0.9%氯化钠溶液稀释至刻度,轻轻翻转 20 次,先倒出部分供试品溶液冲洗取样杯,再将供试品溶液倒入取样杯中,静置 2~3 min 后,置于取样器上,静置 3 min,开启搅拌(避免气泡产生),共测定 6 次,每次取样 5 ml,第 1 次数据不计,取后续测定结果平均值,计算每毫升所含的微粒数。

1.2.2 混合溶液测试

在生物净化柜中将供试品丹参酮 II A 注射剂和将混合药物分别注入至 250 ml 0.9%氯化钠溶液中,轻轻翻转 20 次混匀,先取出部分供试品溶液冲洗取样杯,再将供试品溶液全部加入取样杯中,静置 2~3 min 后,置于取样器上,静置 3 min,开启搅拌(避免

[基金项目] 南京科技发展计划(2011YX009)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 1njzxxj@163.com

表 1 实验药物

编号	药 名	规格	生产厂家
1	赖氨酸注射剂	1 g	珠海生物制药有限公司
2	丁咯地尔注射剂	5 ml(50 mg)	齐鲁制药有限公司
3	神经节苷脂注射剂	2 ml(20 mg)	长春翔东药业有限公司
4	左卡尼汀注射剂	1.0 g(1 瓶/盒)	上海新先锋药业有限公司
5	单硝异山梨酯注射剂	5 ml(20 mg)	鲁南贝特制药有限公司
6	硝酸异山梨酯注射剂	10 ml(10 mg)	齐鲁制药有限公司
7	奥拉西坦注射剂	5 ml(1.0 g)	广东世信药业有限公司
8	三磷酸胞苷二钠注射剂	2 ml(10 mg)	石药集团欧意药业有限公司
9	磷酸肌酸钠注射剂	1.0(g/支)	海口奇力制药股份有限公司
10	法舒地尔注射剂	2 ml(30 mg)	天津红日药业股份有限公司
11	二丁酰环磷腺苷注射剂	20(mg)	上海第一生化制药有限公司
12	地尔硫卓注射剂	10 mg/支)	天津田边
13	三磷酸腺苷辅酶胰岛素注射剂	2 ml(10 mg)	开封康诺药业有限公司
14	优泌林 R 注射剂(短效)	10 ml(400 U)	法国礼来

以上的药品为心血管用药、内分泌(优泌林 R)用药以及输液溶媒(氯化钠 0.9%),且都在药品有效期内进行试验。

气泡产生),共测定 6 次,每次取样 5 ml,第 1 次数据不计,取后续测定结果平均值,计算每毫升所含的微粒数。

以上所有供试品溶液中所含微粒数由 GWF-8JA 激光微粒分析仪直接读取,测出供试品溶液中不溶性微粒数,标准参照 2010 年版《中华人民共和国药典》:每毫升中 $\geq 10 \mu\text{m}$ 不溶性微粒应 ≤ 25 个, $\geq 25 \mu\text{m}$ 不溶性微粒应 ≤ 3 个。

1.3 统计学方法

数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)方式表示,数据在软件 SPSS 中以组间 t 检验方式将不同输液和不同药物混合后微粒结果与标准配液(丹参酮 II A 与 0.9%氯化钠溶液)中微粒数量相比较, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

测试药品的品种及临床混配的情况统计结果如表 2。

2.2 线性关系

实验测定了不同丹参酮 II A 的溶液浓度下的微粒数量,通过统计发现随丹参酮 II A 的浓度增加其溶液中的微粒数量呈线性增加(图 1、2),并进行了拟合度检验,实验结果见表 3,统计结果显示 $\geq 10 \mu\text{m}$ 和 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒数量与丹参酮 II A 的浓度有显著的相关性($P < 0.05$)。

计算线性回归方程为:

$\geq 10 \mu\text{m}$:线性回归方程 $y = 0.279x + 3.945, r = 0.956$

$\geq 25 \mu\text{m}$:线性回归方程 $y = 0.005x + 0.100, r = 0.940$

表 2 测试药品的品种及临床混配的情况统计表

药 名	混配品	配液	百分率 (%)
	种数	次数	
赖氨酸注射剂*	2、3、4	39	15.46
丁咯地尔注射剂**	2、3、4	30	15.46
神经节苷脂注射剂	2、3、4	28	14.43
左卡尼汀注射剂	2、3	27	13.92
单硝异山梨酯注射剂	2、3	18	9.28
硝酸异山梨酯注射剂	2、3	17	8.76
奥拉西坦注射剂	2	13	6.70
三磷酸胞苷二钠注射剂	2、3	9	4.64
磷酸肌酸钠注射剂*	2	5	2.58
法舒地尔注射剂	3	3	1.55
二丁酰环磷腺苷注射剂*	3	2	1.03
地尔硫卓注射剂	2	1	0.52
三磷酸腺苷辅酶胰岛素注射剂	2	1	0.52
优泌林 R 注射剂(短效)	2	1	0.52

*:因药物已不再使用未测定微粒数量; **:药品测定时暂缺未测定微粒数量。

2.3 丹参酮 II A 与溶媒配伍时微粒数量

实验结果显示丹参酮 II A 与复方氯化钠的配伍时微粒超过了药典规定的标准,其他溶媒都未超过标准;仅当丹参酮 II A 与 10%葡萄糖配伍时的微粒数量和与 0.9%氯化钠配伍时比较无显著性差异($P > 0.05$),与其他溶液配伍和与 0.9%氯化钠配伍时比较均有显著性差异($P < 0.05$,表 4)。

2.4 丹参酮 II A 与其他单一药物配伍混合微粒数量

经实验测定结果显示(溶媒为 0.9%氯化钠 250 ml)丹参酮 II A 与优泌林 R 的配伍时微粒超过了药典规定的标准,与其他药物都未超过标准;且当丹参

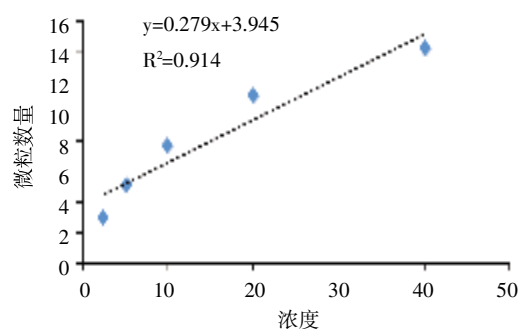
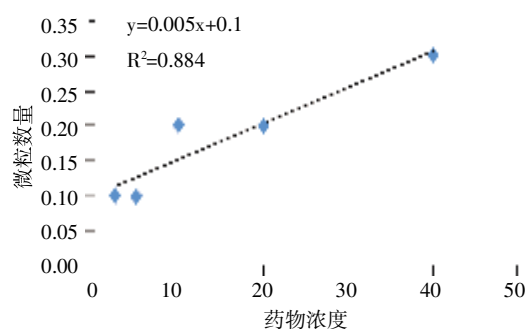
图1 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的微粒线性方程图图2 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒线性方程图

表3 不同浓度丹参酮II A 混合溶液中微粒数量 (粒/ml)

浓度	40 mg/250 ml	20 mg/250 ml	10 mg/250 ml	5 mg/250 ml	2.5 mg/250 ml
$\geq 10 \mu\text{m}$	14.000 ± 1.232	11.100 ± 1.134	7.800 ± 1.240	5.200 ± 0.715	3.100 ± 0.551
$\geq 25 \mu\text{m}$	0.300 ± 0.119	0.200 ± 0.116	0.200 ± 0.141	0.100 ± 0.107	0.100 ± 0.083

表4 丹参酮II A 与不同溶媒溶液混合后的微粒数量 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

溶媒	测试通道(粒/ml)	
	溶媒	$\geq 25 \mu\text{m}$
0.9%氯化钠	0.9%氯化钠	0.200 ± 0.007
10%转化糖	10%转化糖	0.100 ± 0.019
果糖氯化钠	果糖氯化钠	0.600 ± 0.030
10%果糖	10%果糖	0.700 ± 0.036
复方氯化钠	复方氯化钠	1.500 ± 0.053
10%葡萄糖	10%葡萄糖	0.200 ± 0.010
5%葡萄糖	5%葡萄糖	0.200 ± 0.030
转化糖电解质	转化糖电解质	0.100 ± 0.007
葡萄糖氯化钠	葡萄糖氯化钠	0.200 ± 0.016

酮II A 与左卡尼汀、硝酸异山梨酯、单硝酸异山梨酯配伍时的微粒数量和与0.9%氯化钠配伍时比较无显著性差异($P > 0.05$),与其他药物配伍和与0.9%氯化钠配伍时比较均有显著性差异($P < 0.05$)。测定的微粒数量见表5。

2.5 丹参酮II A 与两种以上药物配伍微粒数量

经实验测定结果显示(溶媒为0.9%氯化钠250 ml)丹参酮II A 与三磷酸胞苷二钠+硝酸异山梨酯、左卡尼汀+单硝酸异山梨酯、神经节苷脂+左卡尼汀、丁咯地尔+奥拉西坦、丁咯地尔+左卡尼汀、硝酸异山梨酯+左卡尼汀、奥拉西坦+单硝酸异山梨酯的配伍组合微粒数量超过了药典规定的标准,与其它药物组合未超过标准;且当丹参酮II A 与三磷酸胞苷二钠+神经节苷脂、神经节苷脂+法舒地尔配伍时的微粒数量和与0.9%氯化钠配伍时比较无显著性差异($P > 0.05$),与其他药物配伍和与0.9%氯化钠配伍时比较均有显著性差异($P < 0.05$)。溶媒为0.9%氯化钠250 ml,测定的微粒数量见表6。

3 讨论

从以上测定结果可以看出,随丹参酮II A 浓度

表5 丹参酮II A 与其他药物(1种)混合后溶液中微粒数量 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

配伍药物	规格	用量	测试通道(粒/ml)	
			$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
优泌林R	400 U	1 ml	$59.400 \pm 10.462^*$	0.500 ± 0.040
三磷酸腺苷辅酶胰岛素	/	1 支	23.000 ± 1.150	0.200 ± 0.013
奥拉西坦	1 g	1 g	11.800 ± 0.929	0
地尔硫卓	10 mg	10 mg	4.200 ± 0.325	0.100 ± 0.003
左卡尼汀	1 g	1 g	10.400 ± 1.325	0.100 ± 0.005
三磷酸胞苷二钠	20 mg	20 mg	7.200 ± 0.263	0
法舒地尔	30 mg	30 mg	7.100 ± 0.495	0
神经节苷脂	20 mg	20 mg	6.600 ± 0.607	0.100 ± 0.007
硝酸异山梨酯	10 mg	10 mg	9.600 ± 2.908	0.100 ± 0.008
单硝酸异山梨酯	20 mg	20 mg	9.800 ± 1.180	0

* :微粒数量超过药典规定的标准。

表 6 丹参酮 II A 与其它药物(两种及两种以上)混合后溶液中微粒数量 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

配伍药物	规格	用量	测试通道(粒/ml)	
			$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
三磷酸胞苷二钠+丁咯地尔	20 mg + 50 mg	20 mg + 50 mg	16.100 ± 4.939	0.100 ± 0.005
三磷酸胞苷二钠+单硝酸异山梨酯	20 mg + 20 mg	20 mg + 20 mg	14.000 ± 1.072	0
三磷酸胞苷二钠+硝酸异山梨酯	20 mg + 10 mg	20 mg + 10 mg	26.400 ± 29.082*	0.300 ± 0.133
三磷酸胞苷二钠+神经节苷脂	20 mg + 20 mg	20 mg + 20 mg	10.700 ± 0.576	0
神经节苷脂+法舒地尔	20 mg + 30 mg	20 mg + 30 mg	10.100 ± 0.756	0
左卡尼汀+单硝酸异山梨酯	1 g + 20 mg	1 g + 20 mg	27.500 ± 5.367*	0
神经节苷脂+丁咯地尔	20 mg + 50 mg	20 mg + 50 mg	14.900 ± 5.784	0.100 ± 0.026
神经节苷脂+左卡尼汀	20 mg + 1 g	20 mg + 1 g	27.400 ± 2.947*	0.200 ± 0.005
神经节苷脂+奥拉西坦	20 mg + 1g	20 mg + 1 g	14.700 ± 1.045	0
神经节苷脂+单硝酸异山梨酯	20 mg + 20 mg	20 mg + 20 mg	3.600 ± 0.354	0
神经节苷脂+硝酸异山梨酯	20 mg + 10 mg	20 mg + 10 mg	11.400 ± 0.844	0.100 ± 0.006
丁咯地尔+奥拉西坦	50 mg + 1 g	50 mg + 1g	29.600 ± 7.600*	0
丁咯地尔+磷酸肌酸	50 mg + 1g	50 mg + 1 g	14.100 ± 1.926	0
丁咯地尔+左卡尼汀	50 mg + 1 g	50 mg + 1g	37.600 ± 6.951*	0.100 ± 0.005
奥拉西坦+磷酸肌酸	1 g + 1 g	1 g + 1 g	17.700 ± 3.495	0.100 ± 0.005
硝酸异山梨酯+磷酸肌酸	10 mg + 1 g	10 mg + 1 g	19.800 ± 1.025	0
硝酸异山梨酯+左卡尼汀	10 mg + 1 g	10 mg + 1 g	46.100 ± 39.067*	0.200 ± 0.040
奥拉西坦+左卡尼汀	1 g + 1 g	1 g + 1g	24.800 ± 2.199	0.100 ± 0.004
奥拉西坦+单硝酸异山梨酯	1 g + 20 mg	1 g + 20 mg	28.900 ± 4.352*	0.100 ± 0.002
神经节苷脂+奥拉西坦+硝酸异山梨酯	20 mg + 1 g + 10 mg	20 mg + 1 g + 10 mg	25.600 ± 5.077*	0.200 ± 0.005

*:微粒数量超过药典规定的标准。

的增加,其 $\geq 10 \mu\text{m}$ 微粒数量也呈线性关系增加,一般临床丹参酮 II A 的用量为 40 mg 左右,但偶有用量为 80 mg,从线性关系来看,80 mg 丹参酮 II A 加入 0.9%氯化钠 250 ml 或 100 ml 中时微粒量很可能超过药典标准。

复方氯化钠是多种电解质成分及其他成分组成,其中成分极易丹参酮 II A 混合后发生反应,在测定结果中表现为微粒大幅增加。

单一药物与丹参酮 II A 混合时,优泌林 R 为蛋白质成分可能与丹参酮 II A 发生反应,其微粒增加幅度很大,大大超过了其他药物。多种药物混合时,含丹参酮 II A 三种药物混合多数组合出现微粒大量增加;在丹参酮 II A 与三种药物混合时,微粒超过了药典标准。微粒的来源和增加有以下几个原因:① 输液来源。由文献报道,丹参酮 II A 磺酸钠与输液配伍后微粒有不同程度变化,但仍符合药典规定,这有可能是因为每袋输液及包装袋不同导致。注射剂中常用辅料包括溶剂、助溶剂与增溶剂、抗氧化剂与抗氧化增效剂、渗透压调节剂等,这些辅料溶于输液溶媒后就可能产生不溶性微粒^[11]。② 理化反应。丹参酮 II A 磺酸钠有可能与所配伍的药物发生化学反应产生不溶性结合物造成不溶性微粒数增加。研究表明:中西药联用时,西药和中药在同一个输液里可能发生

化学反应,有些形成盐类,析出结晶,或可能形成一些新的成分。药物配伍后使主药溶解度改变及 pH 值改变^[12-13]。pH 值对注射液的稳定性影响表现为:影响药物溶解度;导致药物降解;导致氧化还原反应等^[14]。同时也由于丹参酮 II A 为中药,其注射液中含有鞣质、蛋白质、淀粉等物质,以胶体状态存在于药液中,当与其他药物配伍时由于 pH 值改变而析出;一些成分可能与输液发生反应,使不溶性微粒增加,此可在丹参酮 II A 与优泌林 R 混合体现。③ 配置过程。配制静脉注射液过程中,切割安瓿局部产生玻璃碎屑和脱落砂粒,割痕越长,玻璃碎屑越多,不溶微粒数目也随之增加;操作者对不易溶解的粉针剂敲击、大幅度振动、注水、抽取,溶液中不溶微粒数目明显增加^[15],特别是在多次加药过程中针头穿刺胶塞次数过多、插针、排气、添加药液操作可能使隔膜破裂、胶塞脱屑形成微粒,配药所使用的一次性无菌注射器也可能造成微粒增加。输液时间也可能导致微粒数增加,时间越长,微粒数越大。④ 药物配液浓度。当丹参酮 II A 磺酸钠注射剂 5 ml 加入 250 ml 的溶媒中时, $\geq 10 \mu\text{m}$ 微粒数超出药典标准,这有可能与药物浓度有关,即药物浓度越高,微粒数增加越多。因此在临床药物配液过程中,在未有特殊要求情况下应尽量增大溶媒用量,特别是多种药物混合中

药注射剂输液。

人体最小的毛细血管的直径只有4~7 μm,较大粒径的微粒或者大量微粒进入血管聚积,可直接造成毛细血管栓塞,形成微血栓,影响人体的微循环,经微粒栓塞试验发现,注入颗粒悬浮物易引起远端动脉闭塞^[16]。由于不溶性微粒不能在体内代谢,较大的微粒能造成局部血管堵塞或供血不足,组织缺氧,产生静脉炎和水肿、肉芽肿,甚至引起肿瘤。此外,微粒还可引起过敏反应、热原样反应^[17]。虽然人体对微粒有一定的耐受力,但由于体质、年龄等的不同,存在个体差异。对一般人可以耐受配伍所致的微粒增加,特殊人群(儿童、年老体弱、癌症、免疫力低下、重症高热患者)就可能引起不良反应。所以控制丹参酮ⅡA磺酸钠中不溶性微粒不论在医院的临床用药安全方面,还是在评价药品的质量方面都显得十分重要,要控制丹参酮ⅡA磺酸钠中的不溶性微粒数量,就必须了解这些不溶性微粒的来源。

此次研究表明丹参酮ⅡA磺酸钠注射剂与其他药物配伍于输液中会造成微粒数增加。在以后的实验工作中,将对丹参酮ⅡA磺酸钠注射剂的不同批次,不同厂家,输液摆放时间长短及与其他中药注射剂配伍情况进一步研究,以了解和明确各种造成微粒增加的原因而更好的控制输液的微粒数量,指导临床合理用药,保证患者特别是老年和儿童患者的用药安全(因老人和儿童体质较易发生变态反应)。

[参考文献]

- [1] 石红,冯江敏,邓婧宜.丹参酮ⅡA对马兜铃酸诱导的血管内皮细胞凋亡的保护作用及其可能机制[J].中国全科医学,2011,14(4):1211
- [2] 王振宇,童奥,唐红.丹参酮ⅡA磺酸钠与氯化钾存在配伍禁忌[J].护理学报,2009,16,(1B):73
- [3] 杨丽丽,邢书慧,龙凤.硫酸依替米星注射液与丹参酮ⅡA磺酸钠注射液联合用药的启示[J].中国疗养医

- 学,2011,20(4):366
- [4] 许建芬.盐酸莫西沙星氯化钠注射液与丹参酮ⅡA磺酸钠存在配伍禁忌[J].齐鲁护理杂志,2011,17(4):6
- [5] 王珍玉.丹参酮磺酸钠与庆大霉素注射液存在配伍禁忌[J].中国误诊学杂志,2011,11(5):1016
- [6] 樊倩红.丹参酮磺酸钠与葡萄糖酸依诺沙星注射液存在配伍禁忌[J].外科护理实践与研究,2010,7(16):74
- [7] 曹教育.丹参酮ⅡA磺酸钠与氯化钾用同一注射器加药存在配伍禁忌[J].安徽医药,2010,14(5):595
- [8] 戴启凤,丁珠云.硫酸异帕米星注射液与丹参酮ⅡA磺酸钠注射液存在配伍禁忌[J].临床肺科杂志,2010,15(1):97
- [9] 郭雅娇,林艳,陈秀珍.依诺沙星与丹参酮ⅡA磺酸钠注射液存在配伍禁忌[J].解放军护理杂志,2010,27(2A):220
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:国家药典委员会发行部,2009;附录IX C
- [11] 任汝仙,李雅琴.丹参酮ⅡA磺酸钠注射液与4种输液配伍的稳定性考察[J].中国药业,2012,21(13):4-5
- [12] 李连达,李贻奎,张金艳.中药注射剂安全性研究的关键问题[J].河南中医,2008,28(1):123
- [13] 白秋香.输液的pH值对丹参酮ⅡA磺酸钠注射液稳定性影响[J].药学杂志,2011,31(23):1971-1972
- [14] 罗利雄,陈键,胡芳涛.长春西汀注射液的配伍禁忌[J].临床合理用药杂志,2012,5(2A):89
- [15] Sendo T,Hirakawa M,Makino K. Particulate contamination of lyophilized amphotericin B preparation during reconstitution process[J]. J Clin Pharm Ther,2001,26(2):87-91
- [16] Choe DH,Han MH,Kang GH. An experimental study of emboliceffect according to infusion rate and concentration of suspensionin transarterial particulate embolization [J].Investigative Radiology,1997,32(5):260-267
- [17] 奚念朱.药剂学[M].3版.北京:人民卫生出版社,1996:202

[收稿日期] 2013-06-29