

## 丹参类注射液冲管液安全剂量探索

侯新, 牟稷征, 王丽霞\*

(中国中医科学院广安门医院 药剂科, 北京 100053)

**【摘要】** 目的: 针对4种丹参类注射剂在不同溶媒、不同药物浓度, 对其所用冲管液剂量的影响, 探索冲管液的安全使用剂量。方法: 以4种丹参类注射液为研究对象, 以与莫西沙星的配伍变化、吸光度、外观颜色变化为结局指标, 基于紫外分光光度法, 综合分析确定临床冲管液的安全使用剂量。结果: 冲管速度为每分钟60滴( $3\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )时, 4种丹参类注射剂冲管液剂量不能低于22 mL, 冲管液安全使用剂量应在34~42 mL。结论: 为保证临床用药的安全性, 建议水溶性中药注射剂使用冲管液剂量范围为34~49 mL。

**【关键词】** 丹参类注射液; 冲管液; 联合用药

**【中图分类号】** R972

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)09-0028-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.09.007

〔收稿日期〕2017-07-06

〔基金项目〕2016年北京药学会临床药学研究项目

〔作者简介〕侯新, 女, 药师; 研究方向: 中药临床药学; E-mail: houxin1206@163.com

〔通讯作者〕\*王丽霞, 女, 主任药师; 研究方向: 中药临床药学; Tel: (010)88001282; E-mail: wanglixia626@126.com

## Study on safety dose of Salvia miltiorrhiza injections

HOU Xin, MU Ji-zheng, WANG Li-xia\*

( Department of Pharmacy, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China )

**【 Abstract 】 Objective:** To explore the safe use of Salvia miltiorrhiza injections, we investigated the volume of liquid to flush the intravenous line of four different kinds of Salvia miltiorrhiza injections and dissolved in different concentration and medium. **Methods:** Four kinds of Salvia miltiorrhiza injection were used in the study, and moxifloxacin was used to test the compatibility. The appearance and ultraviolet (UV) absorption was used to determine the appropriated volume of the IV flush fluid. **Results:** When infusion rate was set at 60 drops/min ( $3\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ), the volume of IV flush fluid should be no less than 22 mL for all the 4 kinds of Salvia injections, the safe dose use of the interval Should be 34~42ml. **Conclusion:** We suggest that volume of IV flush fluid should be within 34~49mL, in order to ensure the safety use of traditional Chinese medicine.

**【 Key words 】** Salvia miltiorrhiza; spacer; combination therapy

丹参类注射液是临床常用活血化瘀类中药注射剂,如注射用丹参、注射用丹参多酚酸盐、丹红注射液、丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液等,常与其他药物联合治疗心脑血管疾病。但临床用药中发现丹参类注射液与多种药物直接配伍时出现颜色变化或混浊、絮状物、沉淀物等禁忌现象。如丹红注射液与长春西汀常用于联合治疗心脑血管疾病,但两者直接配伍时会出现白色絮状沉淀<sup>[1]</sup>。为保证临床安全的使用中药注射剂,在联用其他药物时,注射剂间应加入冲管液,以避免两药序贯使用过程中发生混合,从而减少配伍禁忌现象的出现<sup>[2]</sup>。目前,临床中对冲管所用的液体剂量还没有明确规定。本研究基于临床实际工作,针对以上问题对4种丹参类注射液在不同结局指标下所用冲管液剂量进行测定,旨在为临床实际工作提供实验依据和指导建议。

## 1 材料与方法

## 1.1 材料

一次性输液器〔山东威高集团医用高分子制品股份有限公司,批号:2015100108,规格:进气式(普通)〕;一次性使用无菌注射器(碧迪医疗器械有限公司,批号:1510150,规格5 mL);UV-2102 PC 紫外检测器(UNIC);注射用丹参(冻干)(哈药集团中药二厂,批号:1601746、1601759,规格400mg);丹红注射液(山东丹红制药有限公司,批号:16021004、16071028,规格10 mL);注射用丹参多酚酸盐(上海绿谷制药有限公司,批号:15020322、16070522,规格50mg);丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液(上海上药第一生化药业有限

公司,批号:1508325、1601202,规格2 mL);5%葡萄糖注射液(石家庄四药有限公司,批号:1507091401,规格250 mL);0.9%氯化钠注射液(北京双鹤药业股份有限公司,批号:D201601085,规格250 mL);盐酸莫西沙星氯化钠注射液(Bayer Schering Pharma AG,批号:BXH6AC6,规格250 mL:0.4 g);蒸馏水(院内自制)。

## 1.2 方法

## 1.2.1 4种丹参类注射液溶液配制及标准曲线的制备

① 4种丹参类注射液溶液配制,以4种丹参类注射液为对象,模拟临床选择两个常用浓度,分别以5%葡萄糖注射液和0.9%氯化钠注射液为溶媒配制。见表1。② 紫外检测条件及波长的选择,分别精密

表1 8种试验药物配制组成

试药	溶媒	浓度	标记组
注射用丹参(冻干)	5%GS	$0.8\text{ g}\cdot(250\text{ mL})^{-1}$	A <sub>1</sub>
		$0.4\text{ mg}\cdot(250\text{ mL})^{-1}$	A <sub>2</sub>
	0.9%NS	$0.8\text{ g}\cdot(250\text{ mL})^{-1}$	A <sub>3</sub>
		$0.4\text{ mg}\cdot(250\text{ mL})^{-1}$	A <sub>4</sub>
注射用丹参多酚酸盐	5%GS	$200\text{ mg}\cdot(250\text{ mL})^{-1}$	B <sub>1</sub>
		$400\text{ mg}\cdot(200\text{ mL})^{-1}$	B <sub>2</sub>
	0.9%NS	$200\text{ mg}\cdot(250\text{ mL})^{-1}$	B <sub>3</sub>
		$400\text{ mg}\cdot(200\text{ mL})^{-1}$	B <sub>4</sub>
丹红注射液	5%GS	$40\text{ mL}\cdot(250\text{ mL})^{-1}$	C <sub>1</sub>
		$20\text{ mL}\cdot(200\text{ mL})^{-1}$	C <sub>2</sub>
	0.9%NS	$40\text{ mL}\cdot(250\text{ mL})^{-1}$	C <sub>3</sub>
		$20\text{ mL}\cdot(200\text{ mL})^{-1}$	C <sub>4</sub>
丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液	5%GS	$16\text{ mL}\cdot(250\text{ mL})^{-1}$	D <sub>1</sub>
		$16\text{ mL}\cdot(200\text{ mL})^{-1}$	D <sub>2</sub>
	0.9%NS	$16\text{ mL}\cdot(250\text{ mL})^{-1}$	D <sub>3</sub>
		$16\text{ mL}\cdot(200\text{ mL})^{-1}$	D <sub>4</sub>

量取  $A_1$ 、 $B_1$ 、 $C_1$ 、 $D_1$  溶液 1 mL, 置于 25 mL 容量瓶中, 加注射用水至刻度, 选择波长范围 200~400 nm, 吸光度记录范围 0~3.000; 波长间隔 1 nm; 扫描速度中速; 石英比色皿厚度 1 cm; 以扫描 3 次得到的吸光度平均值作为输液溶液的紫外吸光度<sup>[3]</sup>。③标准曲线的制备: 精密量取  $A_1$ 、 $B_1$ 、 $C_1$ 、 $D_1$ 、 $A_3$ 、 $B_3$ 、 $C_3$ 、 $D_3$  各 20、50、200、500、1 000  $\mu\text{L}$  分别置与 25 mL 容量瓶中, 加 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液至刻度, 使成一定浓度梯度的溶液, 选取②中测定的检测波长, 选定空气为参比液, 应用紫外分光光度计分别测定不同药物系列浓度的吸光度, 并记录。

**1.2.2 冲管液的收集及安全量测定** 以 5 mL 一次性注射器量取  $A_1$ 、 $A_2$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $D_1$ 、 $D_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $B_3$ 、 $B_4$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $D_3$ 、 $D_4$  溶液各 15 mL, 注入一次性输液器中, 用 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液溶媒冲管, 控制滴速为 60 滴/min, 在冲管液第一滴进入小壶时, 开始收集冲管液, 测定输液管小壶以下容积为 10 mL, 故接液 10 mL 后, 再以 2 mL/管 开始接液。

按顺序测定每管所接溶液的光密度即 D 值, 冲管程度根据每管光密度值进行判定,  $1D = \log(1/T)$ , 其中 T 为实验溶液的透光值。用冲管液作为空白对照, 按以上方法每种实验溶液冲洗 3 次, 待所测数值与冲管液的 D 值相同时, 说明输液管内残余药液已经冲洗干净。

按顺序分别观察所收集冲管液颜色变为无色透明时, 以及加入盐酸莫西沙星氯化钠注射液后, 其不产生肉眼可见性沉淀时, 所用的冲管液剂量并记录。

## 2 结果

### 2.1 4 种丹参类注射剂测定波长的选择及标准曲线

结果显示: A、B、C、D 的检测波长分别为 282、286、282、272 nm。

以浓度 C 为横坐标, 以吸光度 A 为纵坐标进行线性回归, 得出  $A_1$ :  $y=0.0081x+0.3705$ ,  $R^2=0.9992$ 、 $B_1$ :  $y=0.0501x+0.3327$ ,  $R^2=0.9978$ 、 $C_1$ :  $y=0.1317x+0.4188$ ,  $R^2=0.9945$ 、 $D_1$ :  $y=0.2970x+0.0247$ ,  $R^2=0.9865$ 、 $A_3$ :  $y=0.0186x+0.0669$ ,  $R^2=0.9987$ 、 $B_3$ :  $y=0.0218x+0.0579$ ,  $R^2=0.9998$ 、 $C_3$ :  $y=0.1419x+0.0436$ ,  $R^2=0.9833$ 、 $D_3$ :  $y=0.3250x+0.1141$ ,  $R^2=0.9931$ , 说明 4 种丹参

类注射剂在 5% 葡萄糖和 0.9% 氯化钠注射液中, 浓度在 0.8~40  $\mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$  均具有良好的线性关系。

### 2.2 冲管液使用量测定结果

4 种丹参类注射液不同浓度、不同溶媒所用冲管液剂量结果见表 2。

**2.2.1 不同浓度** 本实验中 4 种丹参类注射液所用的两种浓度, 均为临床常用治疗浓度。结果显示: 与莫西沙星注射液不产生沉淀和颜色变为无色透明时, 高浓度药物所用的冲管液剂量均不低于低浓度药物。当药物浓度趋于 0 时, 所用的冲管液剂量相等或高浓度略高于低浓度所用剂量。提示达到临床使用安全性即药物浓度为 0 时, 药物原始浓度高低对冲管液剂量的大小无明显影响 ( $P=0.087$ 、 $0.108$ 、 $0.064$ )。

**2.2.2 不同溶媒** 本实验采用临床上常用的等渗溶媒 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液。使用 5%GS 冲管时, 所用冲管液剂量分别是: 与莫西沙星不产生沉淀为 16~22 mL, 颜色变为无色透明时为 24~32 mL, 浓度趋于 0 时为 38~42 mL; 使用 0.9%NS 冲管时, 所用冲管液剂量分别是: 与莫西沙星不产生沉淀为 16~22 mL, 颜色变为无色透明时为 24~30 mL, 药物残留浓度趋于 0 时为 34~42 mL。2 种溶媒所用冲管液剂量差异无统计学意义 ( $P=0.351$ 、 $0.435$ 、 $0.180$ )。

表 2 冲管液使用量测定结果 (mL)

试药	与莫西沙星不产生 肉眼可见性沉淀	颜色变为无色 透明	药物残留浓度 趋于零
$A_1$	22	26	42
$A_2$	18	24	42
$A_3$	22	30	42
$A_4$	18	22	38
$B_1$	22	32	38
$B_2$	22	28	38
$B_3$	22	26	36
$B_4$	22	26	36
$C_1$	22	32	40
$C_2$	16	26	38
$C_3$	18	26	38
$C_4$	16	24	38
$D_1$	18	28	40
$D_2$	18	28	38
$D_3$	18	30	38
$D_4$	16	28	34

**2.2.3 不同药物** 本实验选用的药物均为含丹参成分的水溶性注射液。与莫西沙星不产生沉淀,所用冲管液剂量分别为:注射用丹参 18~22 mL,注射液丹参多酚酸盐 22 mL,丹红注射液 16~22 mL,丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液 16~18 mL;冲管液颜色变为无色透明时,所用冲管液剂量分别为:注射用丹参 22~30 mL,注射液丹参多酚酸盐 26~32 mL,丹红注射液 24~32 mL,丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液 28~30 mL;药物残留浓度趋于 0 时,所用冲管液剂量分别为:注射用丹参为 38~42 mL,注射液丹参多酚酸盐 36~38 mL,丹红注射液 38~40 mL,丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液 34~40 mL。4 种含丹参成分的中药注射液对冲管液使用剂量的影响无明显差异,(A-B:  $P=0.795$ 、A-C:  $P=0.866$ 、A-D:  $P=0.660$ 、B-C:  $P=0.643$ 、B-D:  $P=0.408$ 、C-D:  $P=0.761$ )。

#### 4 讨论

本实验所用冲管速度为每分钟 60 滴,在 3 个结局指标中,4 种丹参类注射液与莫西沙星不发生肉眼可见的沉淀,所用的冲管液剂量最低,在 16~22 mL 之间;冲管后溶液颜色变为无色透明时,在 24~32 mL 之间;药物残留浓度趋于 0 时,所用冲管液剂量在 34~42 mL 之间。

本实验结果显示:不同浓度对冲管液剂量均无明显影响。有报道结果显示<sup>[4]</sup>,多烯磷脂酰胆碱和头孢米诺的高浓度溶液,在冲管至药物浓度趋于 0 时,所用的冲管液剂量分别为 34、85 mL,低浓度溶液所用冲管液剂量分别为 28、64 mL,提示高浓度明显高于低浓度所用冲管液剂量。结果不一致的原因可能与本实验所选用的药物浓度差较小有关,因所选浓度均为临床常用浓度(其中部分浓度已超说明书用药),若选择的浓度过高则会降低临床的安全性,浓度过低则达不到临床治疗效果。所以在

临床所用浓度范围内,药物原始浓度高低对冲管液剂量的大小无明显影响。

实验结果表明:冲管液使用量的多少不受溶媒的影响,提示在临床中可以根据病情需要选择最适溶媒,针对其他非等渗溶媒我们今后会做进一步对照研究,以便更好的为临床安全性提供理论指导。

有研究报道<sup>[4-5]</sup>,对  $0.7 \text{ mL} \cdot (100 \text{ mL})^{-1}$  5%GS 的绞股蓝进行冲管,当冲管速度为每分钟 80 滴时,所用的冲管液剂量为 44 mL;对  $40 \text{ mL} \cdot (250 \text{ mL})^{-1}$  5%GS 的参麦注射液、 $20 \text{ mL} \cdot (250 \text{ mL})^{-1}$  5%GS 的痰热清注射液分别进行冲管,冲管速度为  $3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,冲管至浓度趋于 0 时,所用冲管液剂量分别为 31、49 mL。因以上所用的药物均为水溶性中药注射液,结合已有报道结果和本实验结果,可得出:水溶性药物冲管液剂量不能低于 22 mL,临床使用冲管液剂量可在 34~49 mL。

本实验所选用的药物均为水溶性药物,在使用冲管液冲管时,较容易被洗脱,所用时间较短,临床中使用脂溶性、悬浮液或乳浊液等较难被洗脱药物时,本实验所得冲管液剂量可能不适用,后续实验需进一步对不同性质的药物所需要使用的冲管液剂量进行测定,以保证临床使用药物的安全性。

#### 【参考文献】

- [1] 张涛,刘胜利,李小琼,等.注射用长春西汀与丹红注射液存在配伍禁忌[J].当代护士(中旬刊),2014,(8):86.
- [2] 邓文红.用生理盐水冲管隔开有配伍禁忌药物静脉输液的安全性研究[J].中国医药指南,2013,11(10):188-189.
- [3] 孟庆华,王微波,胡育筑.紫外光谱相似度及其在中药注射液质量控制中的应用[J].中国中药杂志,2007,32(3):206-210.
- [4] 柯丹纯.不同液体输入间期冲管液剂量的测定[J].华北煤炭医学院学报,2008,10(3):339.
- [5] 贾洪,潘赞红,轧春妹,王跃飞,李秋伟,李润琴,徐静.9种静脉输液药品组间冲管液体安全量的测定[J].第二军医大学学报,2010,31(7):808-809.